
POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 7, 2000, číslo 2+3

REDAKČNÍ RADA

VEDOUČÍ REDAKTOR:	MUDr. Ivo Mařík, CSc.
ZÁSTUPCE VEDOUČÍHO REDAKTORA:	Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc.
VYDEKČNÍ SEKRETÁŘ :	MUDr. Miloslav Kuklík, CSc.
Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc.	Doc. MUDr. Vladimír Kříž
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.	Doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Hadraba, CSc.	Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.
Prof. RNDr. Karel Hajniš, CSc.	Doc. MUDr. Milan Roth, DrSc.
Ing. Hana Hulejová	MUDr. Václav Smrčka, CSc.
Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.	Doc. PhDr. Jiří Straus, CSc.
Prof. PhDr. Vladimír Karas, DrSc.	MUDr. Jan Všetivka
Prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.	RNDr. Otto Zajížek, CSc.
Doc. MUDr. Petr Korbela, CSc.	

EDITORIAL BOARD

Doc. Dr. Med. Kazimierz S. Kozłowski, M.R.A.C.R., Sydney, NSW	Prof. Dr. Med. Zoran Vukasinovic, Belgrade, Yugoslavia
	Prof. Dr. Ing. Romuald Bedzinski, Politechnika Wroclawska, Poland

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.

ISSN 1212-4575

Vydává Ortotika s.r.o., Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání
a Katedra antropologie a genetiky, Lovčákova 8, P F UK v Praze.

Vychází 4x ročně. Roční předplatné 240 Kč. Excerptováno v Excerpta Medica.

Tiskne PeMa, Nad Primaskou 5, Praha 10. Poštovní sazba Ortotika s.r.o.
ve spolupráci s MUDr. P. Zubinou.

Návrh obálky Rudolf Štorkán. Rozšiřuje Postservis, Podbranská 39, Praha 9.

Objednávky přijímá Ortotika s.r.o., Křížkova 78, 186 00 Praha 8,

tel./fax/zázn.: (02) 232 7808 nebo Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Olšanská 7, 130 00 Praha 3, tel./fax: (02) 697 2214.

Rukopisy zasílejte na adresu: MUDr. Ivo Mařík, CSc., Žitomířská 39, 110 00 Praha 10
v běžném textovém editoru na disketu. Vydavatel upozorňuje, že za obsah inzerce
odpovídá výhradně inzerent. časopis jakožto nevydávatel neposkytuje honoráře a za
otiskné poplatky. Podávání novinových zásilek povoleno editelstvím poštovní
přepisy Praha

LOCOMOTOR SYSTEM

Advances in Research, Diagnostics and Therapy

Published by Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus, Dept. of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science Charles University in Prague, Ortotika s.r.o. and Society for Connective Tissue Research and Biological Use, Prague, Czech Republic.

Call for papers

Support this journal by sending in your best and most interesting papers. Publication will normally be within six months of acceptance. The journal appears four times in a year.

Chief editor: Ivo Mařík
Associate Editor: Miroslav Petrtyl
Scientific Secretary: Miloslav Kuklík

Editorial Board:

Milan Adam	Kazimierz Kozlowski
Jaroslav Blahoš	Vladimír Kříž
Romuald Bedzinski	Ivan Mazura
Ivan Hadraba	Čtibor Povýšil
Karel Hajniš	Milan Roth
Hana Hulejová	Václav Smrčka
Josef Hyánek	Jiří Straus
Vladimír Karas	Zoran Vukasinovic
Jaromír Kolář	Jan Všetina
Petr Korbela	Otto Zajíc

Submitted papers: Locomotor System will review for publication manuscripts concerned with progress in research of connective tissue and biological use, diagnostics, medical and surgical therapy mainly in the fields of orthopaedic surgery, dysmorphology (multiple congenital abnormalities of skeleton) and plastic surgery, biomechanics, clinical anthropology and paleopathology.

The journal has an interdisciplinary character which gives possibilities for complex approach to the problematics of locomotor system. The journal belongs to clinical, preclinical and theoretical medical branches which connect various up-to-date results and discoveries concerned with locomotor system.

Papers published in the journal are excerpted in EMBASE / Excerpta Medica. Contents of journals and summaries of papers are available at Internet: www.ortotika.cz. We prefer the manuscripts to be prepared according to Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Declaration, Brit med J 1988; 296, pp. 401-405).

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

1+2/2000

Pokroky ve výzkumu, diagnostice
a terapii

LOCOMOTOR SYSTEM

1+2/2000

Advances in Research, Diagnostics
and Therapy

OBSAH

MONOGRAFIE

Ma ík I. Systémové, kon etinové a kombinované vady skeletu – 1. ást: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty

- 1. Úvod 83
 - 1.1. Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu 1994 – 2000
 - 1.2. pod kování
- 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 pacient
- 3. Kon etinové vady 111
 - 3.1. Embryologické a etiopatogenetické poznámky
 - 3.2. Kon etinové vady v historii lidstva
 - 3.3. Diagnostika a klasifikace
 - 3.4. Kon etinové vady u kostních dysplazií, kombinovaných vad a genetických syndrom
- 4. Genetická diagnostika a poradenství 131
 - 4.1. Specifická genetická vyšet ení
 - 4.2. Genetické poradenství
 - 4.3. Prekoncepční pé e

CONTENTS

MONOGRAPH

Ma ík 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 kloub	
5.2. Funkční adaptace kostí – remodelace	
5.3. Patologická biomechanika	
pohybového aparátu	
6. Antropometrické metody využívané při	
objektivizaci proporcionality a	
nestejných délek 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 operativní	
7.3. Biomechanické příčiny komplikací	
intra- 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, KON ETINOVÉ A KOMBINOVANÉ VADY SKELETU - 1. ÁST: DIAGNOSTICKÉ, TERAPEUTICKÉ A BIOMECHANICKÉ ASPEKTY

IVO MA ÍK

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

1. ÚVOD

K publikaci nás vedla potřeba prezentovat komplexníinnost Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu lékařské obci, odborným spole nostem, koleg m preklinických obor , ale i ob anským sdružením a iniciativám. Jedním z podn t bylo i neporozum ní a nepochopení zdravotních pojiš oven objektivním výhodám, plynoucím ze zavedené a léty osv d ené komplexní pé e, která je poskytována týmem Ambulantního centra (AC) a která je výjime ná nejen v eské republice. Skupina pracovník AC, jež se touto problematikou zabývá již více než 10 let, je týmem odborník , kte í neztratili ani v dnešní dob tržního hospodá ství snahu a nadšení pomáhat handicapovaným, asto bezmocným jedinc m naší spole nosti. V tší informovanost naší spole nosti o této problematice ve svém d sledku by m la vést k zohledn ní komplexnosti a ekonomické náro nosti poskytované pé e, což následn umožní lé ení v tšího po tu postižených osob. Po p e tení publikace se snad každý tená p esv d í, že komplexní

dlouhodobé lé ení takto postižených pat í do rukou zkušených odborník na specializované pracovišt , kde centralizace postižených "pod jednou st echou" nepochybn vede ke zlepšení kvality komplexního lé ení a pé e, ale i k ekonomické koncentraci pacient , zaškoleného personálu, materiálových prost edk a k hodnocení výsledk lé ení i novým v deckým poznatk m zejména v oblasti diagnostiky vrozených vad a aplikované biomechaniky. Biomechanické poznatky se dnes využívají ve všech etapách konzervativního a opera ního lé ení pacient s vadami pohybového aparátu.

P edkládaná publikace je ur ena p edevším pediatr m, ortoped m, genetik m, d tským radiolog m, ortopedickým protetik m, zainteresovaným biomechanik m a dalším specialist m, kte í se podílejí na komplexním lé ení a pé i o pacienty s kostními dysplaziemi, generalizovanými (dismorfickými) vadami a genetickými syndromy. V komplexn ešené velmi složité problematice vrozených vad mohou najít pou ení i rodi e našich pacient .

Zejména pak lenové ob anského sdružení Pale ek – spole nost lidí malého vzr stu (která byla založená na ja e 1998) zde naleznou informace o diagnostice, genetickém riziku opakování vady v rodin , genetické prevenci, prognóze a lé ení, které i p es p ekotný vývoj ve všech biomedicínských oborech je stále symptomatické. Úvodem p edkládáme informace o vzniku a rozvoji Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze a p ehled o rozsahu innosti i dosažených výsledcích za sedmileté období existence.

1.1. Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu afiliované ke Kated e antropologie a genetiky lov ka, P F UK v Praze, Olšanská 7, Praha 3 (1994 - 2000)

Od roku 1984 v rámci *d tské ortopedické kliniky FN Motol* pod vedením samostatného v deckého pracovníka a odborného asistenta MUDr. I. Ma íka, CSc. se konstituovala skupina odborníků se zam ením na komplexní pé i o d ti se systémovými vadami pohybového aparátu. V říjnu 1992 byla ustavena *Ma íkova nadace* s cílem podpo it vybudování centra pro komplexní pé i o d ti i dosp lé s vadami pohybového aparátu. Projekt Nadace byl p íjat a podpo en odbornými léka skými spole nostmi a významnými odborníky. P esto se ale nepoda ilo získat vládní finan ní podporu. Prost edky získané dvouletou inností Nadace byly mimo jiné vloženy do vybudování Ambulantního centra (AC) pro vady pohybového aparátu v pronajatých prostorách Integra ního centra pro mentáln postižené d ti v Praze 3.

Za átkem roku 1995 došlo vzhledem k objektivním organiza ní m d vod m k ukon ení innosti Nadace a k p esídlení AC do nov pronajatých a na náklady jednotlivých specialist upravených prostor v budov polikliniky Olšanská 7, Praha 3.

Od za átku existence AC je hlavním zam ením specializovaná klinicko-radiologická diagnostika a lé ba vrozených a získaných vad pohybového aparátu pacient z celé R. V sou asnosti se innost AC zakládá na:

- pediatrickém a laboratorním vyšet ování se zam ením na kostní metabolismus,
- chirurgickém lé ení (ve spolupráci s l žkovými ortopedickými pracovišti St edo eského kraje),
- ortoticko-protetickém ošet ování (aplikace individuálních korzet , kon etinových ortéz a ortoprotéz),
- antropologickém a antropometrickém vyšet ování,
- genetickém vyšet ení a poradenství (v etn molekulárn genetické diagnostiky),
- preventivním vyšet ování d tských ky lí (klinické a ultrasonografické vyšet ování p ípadn RTG vyšet ení s cílem v asné diagnostiky vrozené dysplazie ky elních kloub a kostních dysplazií s p evážným postižením epifýz).

Nepostradatelnou sou ástí innosti AC jsou neurologicko-rehabilita n - ortopedicko-ortotické seminá e s prezentací pacient , zam ené na opera ní indikace d tí s neuroortopedickými chorobami (s d tskou mozkovou obrnou a vrozenými neuromuskulárními chorobami), d tí s kon etinovými, kombinovanými a systémovými vadami skeletu (tzv. kostními dysplaziemi), dále zajiš ování ústavní komplexní rehabilitace

ve spolupráci s rehabilitačním oddělením NsP v Kostelci nad .l. (do června 2000, kdy toto zařízení bylo zrušeno na základě rozhodnutí MZ ČR), Novými lázněmi v Teplicích v letech a Léčebnou Dr. L. Filipa v Podbrdech. Každoročně organizujeme diagnostický seminář s prezentací pacientů, u nichž nebyla určení diagnóza, za účasti předního světového odborníka v diagnostice kostních dysplazií a genetických syndromů 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).

Výzkumná činnost zahrnuje systematické zpracovávání poznatků o etiopatogenezi a biomechanice vrozených a získaných vad pohybového aparátu, jejich diagnostice a léčbě 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 úrazech*", který bude ukončen do roku 2002.

Výuková a celospolečenská činnost se týká organizace doškolovacích seminářů s tematikou dle úseku ortopedie, systémové, končetinové a kombinované vrozené vady pohybového ústrojí, podologie (podiatrie), ortotika končetin a páteře, spondylologie, chirurgie ruky (MUDr. Václav Smrka, CSc), biomechanika a patobiomechanika. 1.1.1998 se uskutečnila afiliace

Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu ke Katedře antropologie a genetiky lékařské 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 léčba pacient s vrozenou kostní lomitivostí*", který jsme zhotovili ve spolupráci s Institutem pro postgraduální vzdělávání v Praze. Nyní připravujeme výukový videofilm "*Komplexní péče o pacienty s achondroplazií a vrozenou disproportionální krátkou postavou*", který bude uveden i nově vzniklému obanskému sdružení "Palek - společnost lidí malého vzrůstu".

Třiletému postgraduálnímu doškolování v oboru chirurgie ruky se v současnosti kolega pan MUDr. V. Smrka, CSc., který uvedl 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 ústátním projektem "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 předložené práci „*Klasifikace,*

biomechanické aspekty a komplexní lé ení kon etinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad“ byl uveden tabelární p ehled (kde byly shrnuty diagnostické výsledky, symptomatologie a aplikované terapeutické postupy) 50 nozologických jednotek kostních dysplazií, kombinovaných vad s abnormální morfogenesou a genetických syndrom u kterých se sou asn vyskytují závažné typické postižení kon etin. Tento soubor 283 pacient jsme diagnostikovali v letech 1994 – 1999. Pacienty s uvedenými vrozenými vadami dispenzarizujeme na našem pracovišti s cílem komplexního lé ení postižených i len jejich rodin. Nyní dispenzarizujeme p ibližn 400 pacient s vrozenými defekty kon etin, páte e a s r znými genetickými syndromy, které se projevují postižením pohybového systému.

Komplexní pé e o tyto postižené pacienty je finan n mimo ádn náro ná. Náklady na technické zajišt ní opera ních výkon (nap . speciální zevní fixátory pro korekce a prolongace kon etin, implantáty pro dlahovou a zejména nitrod e ovou fixaci, individuáln vyráb né endoprotézy apod.), ortotické a protetické vybavení pacient (ortézy pro konzervativní i poopera ní dlouhodobé lé ení, speciální obuv, ortoprotézy a protézy), invalidní vozíky i další adjuvatika a kompenza ní pom cky a medikamentózní lé ení osteoporózy a osteoartrózy (nap . kalciotropními léky respektive strukturu modifikujícími léky, které zabra ují progresi osteoartrózy), vysoce p esahují pr m rné úhrady pojiš oven. Dále p etrvávající podhodnocení náklad základní pé e vytvá í trvale nar stající deficit v hospoda ení zdravotnických za ízení (ambulantních il žkových).

Za sedm let naší innosti bylo vyšet eno a podchyceno více než 30 000 pacient , z nichž p ibližn jedna t etina bydlí v m stské ásti Praha 3, asi dv t etiny pacient jsou d ti od narození do 18 let v ku.

Z ambulantní operativy, kterou provádíme na našem pracovišti v lokální nebo celkové anestézii (jednodenní chirurgie), jsme se specializovali na rekonstruk ní operace ruky a nohy, p edevším operace vrozených a získaných deformit. Provádíme i n které plastické operace v etn kosmetických a estetických výkon .

V p ípad zájmu o vyšet ení nebo lé ení se obra cejte na níže uvedené specialisty našeho týmu, kte í p sobí v Ambulantním centru pro vady pohybové aparátu v Praze 3, Olšanská 7, 3. patro:

MUDr. Ivo Ma ík, CSc. - ortoped a traumatolog, specialista v ortopedické protetice, pediatr

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

MUDr. Václav Smr ka, CSc. - plastik, chirurg ruky

MUDr. Emilie Hyánková - pediatr

MUDr. Petr Zubina - ortoped a traumatolog

MUDr. Ji í Meluzín - ortoped a traumatolog

Ing. Pavel erný - 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. Sv tlana Mazurová – pediatr

Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc. - biomechanik

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

1.2. Pod kování

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 léčbu 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 a vydavateli Ortotika s.r.o., jejichž zásluhou je stále se zlepšující úroveň časopisu. Jménem týmu Ambulantního centra využívám této příležitosti k poděkování kolegům z ortopedicko-traumatologického a chirurgického oddělení N s P v Píbrami, chirurgického oddělení N s P v Sedlčanech, chirurgického oddělení N s P v Mladé Boleslavi, Oddělení dětské chirurgie FNKV v Praze a Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. LF University Karlovy v Praze. Zejména děkuji kolegovi a příteli panu MUDr. M. Zahradníkovi, který se zasloužil v roce 1994 o kontinuitu operativního léčení postižených dětí v Píbrami. 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. Zároveň děkuji kolegovi a příteli panu doc. RNDr. I. Mazury, CSc. Na tomto místě bychci vzpomněl i kolektiv rehabilitačního oddělení N s P v Kostelci nad Labem, který se podílel na komplexním rehabilitačním léčení mnoha našich pacientů v letech 1991 až 2000, kdy v Praze byla N s P Ministerstvem zdravotnictví zrušena.

Má vzpomínka a poděkování patří i mému příteli panu prim. MUDr. Z. Haicovi, panu doc. MUDr. R. Vrabčovi, CSc., panu doc. MUDr. I. Hadrabovi, CSc., s kterými spolupráce při řešení často velmi složitých komplexních léčení postižených dětí te vždy pro mě byla pouhým a povzbuzením. S nostalgií vzpomínám na své učitele ortopedie, a to vážené paní 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 štěstím a snad i osudem, že jsem měl příležitost v dobách svých ortopedických a v dětských zašlápkách 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 mě 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 přednost Ortopedické kliniky FN v Motole, který do posledních dnů svého života v našem centru působil (zemřel 13. 8. 1996) a další mě učil (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 v hlasných radiologů pana prof. MUDr. Jaromíra Koláře, DrSc. a doc. Dr. Med. Kazimierze S. Kozłowskiho, M.R.A.C.R. z New Children Hospital v Sydney. Všichni jmenovaní učitelé a spolupracovníci svými názory a moudrostí - každý zcela jinak - ovlivnili svou úroveň poskytované komplexní léčebno-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 v elektronické zpracování obrazové dokumentace výpočetní technikou patří mé poděkování především 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 dobrotných studiích a medicínských záležitostech.

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 r stových chrupavek a kostní tkáně (77 - Stanescu et al. 1972, 1 - Aulthouse 1989, 2 – Aulthouse 1992, 73 - Sokolov 1992, 46 - Mařík et al. 1995) a souasně p evratné objevy stále nových mutací v lidském genomu (20), které jsou patognomonické pro ur ité n o z o l o g i c k é j e d n o t k y osteochondrodysplazií (OCHD), jednozna n ukazují, že *OCHD jsou d i n é p o r u c h y m e t a b o l i s m u c h r u p a v e k , k o s t n í a v a z í v o v é t k á n , k t e r é v z n i k a j í n a z á k l a d e n d o g e n n í c h f a k t o r (m o n o g e n n í a p o l y g e n n í d i n o s t) v d o b k o n c e p c e z a s p o l u ú a s t í t e r a t o g e n n í c h v l i v .* OCHD v širším slova smyslu oznaované jako kostní dysplazie (KD) se vyzna ují zpravidla krátkou nesoum rnou postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, pánve, obratl a disproporcionálními v tšinou deformovanými dlouhými kostmi kon etiny sr zn závažnou poruchou funkce kloub kon etiny i páte e. U d tí bývá kloubní hyperlaxita (v n kterých p ípadech naopak kloubní ztuhlost), s r stem progredují geneticky p edur ené deformity dlouhých kostí a páte e, zvyraz ují se malpozice kloub (poruchy torse dlouhých kostí) zejména dolních kon etin (DK). Pozd ji v tšinou vzniká omezení rozsahu pohybu a kloubní kontraktury v d sledku nekongruence kloubních ploch s

p ed asným rozvojem osteoartrózy nosných kloub dolních kon etin a spondylózy a spondylartrózy páte e. Generalizované (systémové) dysplazie jsou vývojové choroby r stových epifýz (plotének, chrupavek) dlouhých kostí i obratl . Termín *dysplazie* je odvozen od „disordered growth“ a vyjad uje symetrickou poruchu vývoje a r stu celé kostry na rozdíl od termínu *dysostóza*, kterým ozna ujeme jednak vrozené malformace jednotlivých kostí (kon etiny) nebo více kostí (hrudník, páte aj.) a jednak získané malformace skeletu vlivem zán tu, úrazu, ozá ení apod. (43 - Mařík et al 1994). Statistickým zpracováním vrozených vývojových vad (VVV) se zabývá epidemiologie VVV, tzv. *popula ní teratologie*. Incidence vyjad uje pom r po tu zjiš t ných VVV na 1000 živ narozených d tí. Hlášení VVV v SR bylo zavedeno v roce 1956. V roce 1959 byly VVV rozd leny do 13 systém , kostní anomálie byly za azeny do 10. systému. Povinná registrace všech VVV byla zavedena od roku 1965 (vypl ování statistických lístk dít te s VVV). Incidence VVV kolísají v r zných asových intervalech a r zné nadmo ské výšce (36 - Mařík 1986). Dosud nikdo neprokázal, že VVV celosv tov p íbývá (*M. Ku erová – symposium Novinky v klinické genetice, Pr honice 29.4.2001 - osobní sd lení*). Preventivní zam ení pediatrického oboru a neustálý rozvoj diagnostických metod na všech úrovních poznání vede k zjiš ování stále v tših po tu VVV zejména metabolických (36 - Mařík 1986).

Celkový po et KD není celosv tov známý. Vyskytují se ast ji než nádory pohybového ústrojí u d tí (85 - Wilner 1982). K. Kozłowski a P. Beighton (30) v

podruhé vydané monografii „Gamut Index of Skeletal Dysplasias“ v roce 1995 uvádí, že závažné vrozené vady kostry se zjišťují u více než 500 genetických a vrozených syndromů. A kolik se v tšina z nich vyskytuje vzácně, jako soubor jsou b žné. Auto i podle vlastních zkušeností se pokusili zjistit relativní frekvence u nozologických jednotek KD citovaných v p ipojené Mezinárodní klasifikaci osteochondrodysplazií publikované v roce 1992 (19), kde je uveden i zp sob mendelovské d di nosti a po adové íslo choroby podle McKusickova katalogu.

Pr m rná incidence OCHD byla odhadována 0,24–0,47 : 1000 porod (57 - Orioli et al. 1986), nov ji se uvádí 0,30 - 0,45 : 1000 živ narozených d tí (13 - Hagenäs 1996).

Otázkou **celosv tového po tu lidí s kostní dysplazií** se zabývali *auto i internetového serveru dwarf.org*, kte í došli k t mto po t m: Frekvence výskytu achondroplazie se uvádí 1 : 26 000 – 1 : 15 000 d tí. Odhaduje se, že achondroplazie se vyskytuje u 80 % tzv. „malých lidí“. Sv tová populace ítá 6 060 350 000 lidí. Když toto íslo vyd líme 26 000 dosp jeme k po tu 233 090 lidí s achondroplazií (p i vyd lení 15 000 by byl po et jedinc s achondroplazií 404 023), což p edstavuje již uvedených 80 % z celosv tového po tu „malých“ lidí (s n jakou kostní dysplazií). Z této kalkulace dosp jeme k výskytu kostních dysplazií v populaci žijící na Zemi v rozmezí **291 363 - 505 029** (In: *Zpravodaj 2, ed. T. Cikrt, Praha: Pale ek – spole nost lidí malého vzr stu, 2000, s. 26*).

Podle dostupných statistik VVV odhadujeme, že se v **R**ro n narodí okolo **100** novorozenc s n jakou kostní dysplazií, což znamená, že ve v kovém

rozmezí od narození do 20 let pot ebuje komplexní pé i p íbližn **2000** jedinc s disproporcionální krátkou postavou (43 - Ma ík et al. 1994).

2.1. Etiopatogenetické poznámky

Odhalení p í iných souvislostí patologického procesu má význam nejen pro teoretické obory, ale i pro klinické obory z hlediska prevence, profylaxe a lé by (36 – Ma ík 1986). Vrozený malforma ní syndrom se oprávn n uznává za samostatnou nosologickou jednotku pouze tehdy, když se prokáže etiologie, to znamená porucha enzymu, genu (84 - Warkany 1973). Nosologie zahrnuje i poznání d di né podstaty onemocnění.

Ke zm nám geometrických a mechanických vlastností kostry a strukturální konfigurace kostní tkán dochází vlivem abnormálních biochemických charakteristik na podklad molekulárn genetických vliv a funk ní adaptace kostí (73 - Sobotka a Ma ík 1995, 10 - Frost 1964, 15 - He t 1990). P í inou jsou vrozené abnormality jednotlivých složek kostí, a to p edevším vysokomolekulární bílkoviny kolagenu (rozdílují se tzv. kolagenopatie s mutacemi v kolagenu typu I, II, IX, X a XI), glykosaminoglykan a oligosacharid (tzv. lysosomální choroby) aj. Funk ní adaptace kostí a remodelace chondrooseální tkán u kostních dysplazií, i když je v ad p ípad vrozen odlišná, se ídí do jisté míry zákonitostmi, které platí pro kosti zdravé (11 - Frost 1987, 73 - Sobotka a Ma ík 1995, 52 - Ma ík et al. 2000).

Pro experimentální zjiš ování etiopatogeneze osteochondrodysplazií jsou

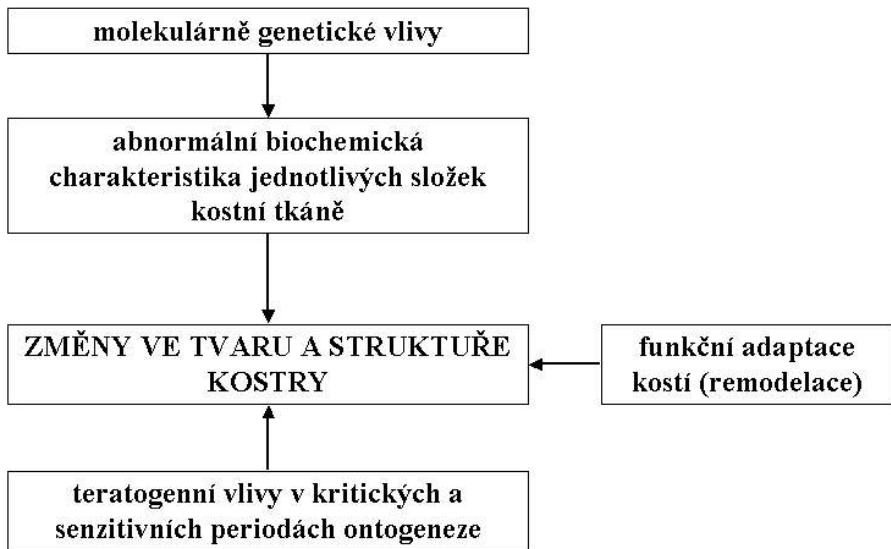
významné *zvířecí achondroplazie* s porušenou enchondrální osifikací (např. *achondroplastický pudl*) a *chondrodysplazie*, u kterých je normální morfologie enchondrální osifikace (např. *chondrodystrofický baset*). Došlo zde k nepochopení i záměrně pozorovaných změn enchondrální osifikace. Na RTG snímku 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 *erstvé (de novo) autosomální dominantní mutace*. Známé jsou molekulární 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 dlouhivého 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. Rostová nedostatečnost periferního nervového skeletu se projeví „neuroadaptivní mikromelií“. KD mohou být vysvětlovány jako "neuroadaptivní" odpor 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) chované v 0,5% roztoku



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

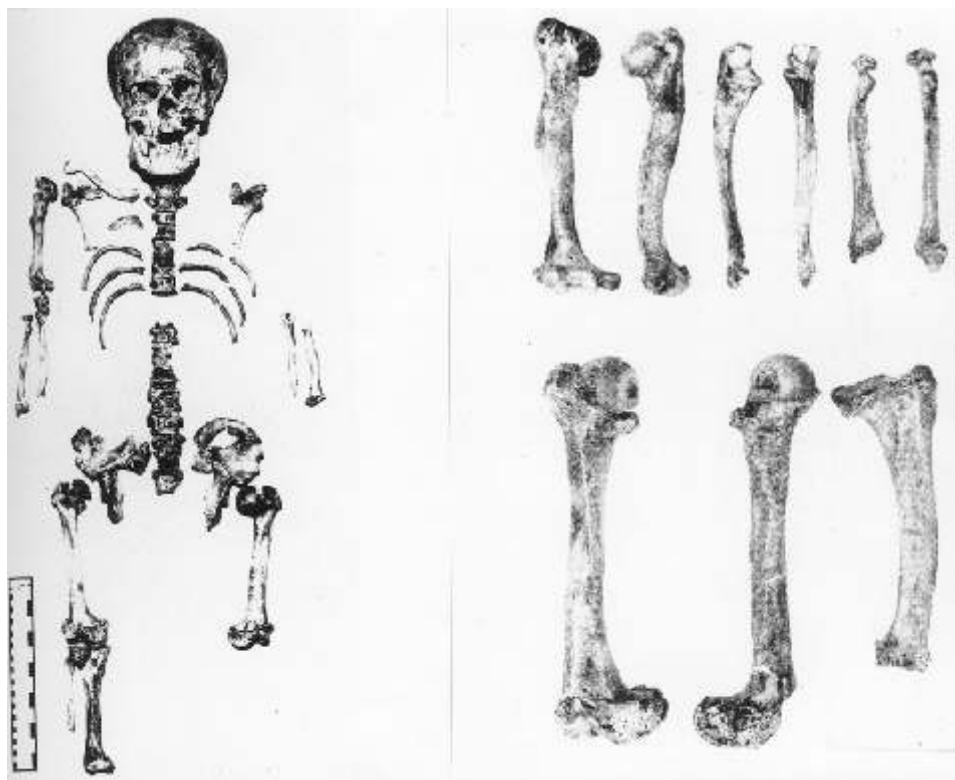
alkoholu, který vedle známého centrálně-nervového působení zřejmě narušuje neurální růst. To se projevuje makromorfologicky především jímž přibývá hem (kratšího) sedacího nervu vzhledem k ohnutému, tj. delšímu femoru (uveřejněno se souhlasem autora). Spolupůsobení **etiopatogenetických vlivů** je uvedeno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



Obr. 2. Schématické znázornění etiopatogenetických 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 končetinipáteřeseržn závažně projevují u jedinců se stejnou nosologickou jednotkou. Modelace a remodelace kostí a kloubů je určena abnormální od narození do konce života (73 - Sobotka a Mařík 1995) a je regulována biochemickými reakcemi vyvolanými různým mechanickým zatížením a velmi podobnými 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 působí změny v postnatálním vývoji kostní tkáně a pojiva. Důležitými podmínkami anatomické osteoartikulární změny končetinipáteře (vrozené subluxace až luxace nosných

kloubů, vrozené skoliózy a kyfózy), vrozená kloubní hyperlaxita nebo kloubní ztuhlost a často koincidence se sekundární osteoporózou (později se rozvíjí i osteoporóza z inaktivity) jsou hlavní patobiomechanické příčiny vzniku osteoartrózy, spondylózy a spondylartrózy, které se v důsledku vztahu označují jako preartróza nebo preartrótická dispozice (Mařík I, Kuklík M. *Osteochondrodysplazie s postižením epifýz a metafýz: Důležitá biomechanická příčiny preartrózy a sekundární osteoartrózy, biomechanické aspekty léčby. Abstrakta. Skelet 99, mezinárodní konference, Praha 24. – 25.2.1999*). U jedinců s OCHD (kde příčinou jsou poruchy hormonální nebo metabolické) bývá často 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 vypjatý nos. Vpravo jsou zobrazeny dlouhé kosti ženy.

jiných systém (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 - Matoušek a Kuklík 1987, 8 - Enderle et al. 1994). V královské nekropoli v hrobce Kong Mersekliia byly nalezeny kostry mužů a žen 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 vypjatý nos, vpravo jsou zobrazeny dlouhé kosti končetin ženy.



Obr. 4. Socha trpaslíka Seneba a jeho rodiny.

P ístup a postoj k pedk m, postiženým vrozenými vadami pohybového aparátu, se výrazn m nil b hem existence a vývoje lidstva. Ve starém Egypt byli trpaslíci ct ni a váženi. Obecn se uznávalo etické r ení "nesm j se slepému ani si ned lej žerty z trpaslíka". Z dalších d kaz existence starov kých kostních dysplazií je známá socha trpaslíka Seneba a jeho rodiny - obr. 4, pocházející z doby V. dynastie asi z roku 2700 p .n.l., která je vystavená v egyptském muzeu v Káhi e. Socha ská práce vytesaná ve vápenci byla objevena blízko pyramid v Gize v roce 1927 expedicí Víde ské Akademie v d. Nápadné je taktní socha ovo uspo ádání rodiny tak, aby byla zachována symetrie skupiny a hierarchie s ohledem na hlavu rodiny (3 - Brothwell a Sandison 1967).

Naopak ve Spart ve starém ecku byla neperspektivní nemluvíta shazována ze skály (v poho í Taygetos), nebo jen silní a zdatní m li právo na život. V dnešní dob je cílem spole nosti vytvo it lesn postiženým podmínky pro d stojný, smysluplný a spokojený život a za adit je do spole nosti jako plnohodnotné jedince (51 - Ma ík et al. 1999). P ekrásnou a vysoce záslužnou práci je obrazov dokumentované dílo „*Small People – Great Art*“, které se zabývá retardací r stu p edevším z um leckého a léka ského (i psychologického a sociologického) aspektu v historii lidstva (8 - Enderle et al. 1994). Tato kniha napomáhá hledat nové cesty, jak vytvo it snazší život pro odlišné bytosti, vyzna ující se velmi krátkou postavou („restricted growth“).

2.3. Diagnostika

Diagnostika zaznamenala v posledních t iceti letech ohromný pokrok v d sledku rozvoje v dy a techniky. P ibližn 50 % všech kostních dysplazií lze diagnostikovat na základ klinického, radiologického a genetického vyšet ení.

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

7 - Cremin a Beighton 1978, 30 - Kozłowski a Beighton 1995, 29 - Kolá 1998), které zobrazuje dlouhé kosti, ruku, páte , hrudník a lebku v období r stu a je ve v tšin p ípad rozhodující pro stanovení genetické diagnózy. Systematické

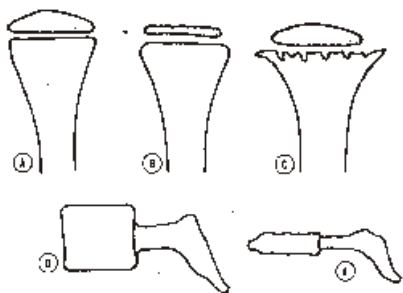
analytické pátrání je nejlepší cestou, jak nepehlédnout dle ležitých příznaků. U v těšiny KD jsou radiografické abnormity po uzavření r stových štrbin nespecifické, takže přesná diagnóza z radiogramu dospělých disproporcionálních jedinců již není možná. Na snímek ruky a zápěstí pohlédneme jako na zrcadlový obraz kostní dysplazie nebo vrozeného malformačního syndromu (61 - Poznanski 1974), který odráží dysplastické změny epifýz a metafýz, kostní vlnky 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 neuritických nálezů bývá přínosné prozkoumání radiogramů zhotovených v různých projekcích, nebo radiologické obrazy mnohých KD semínkem.

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) nady 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 očí, sklery a kostní lomitosti (osteogenesis imperfecta), opalescence očí (mukopolysacharidózy),

hydrocefalu (achondroplazie), poruchy vývoje zuboviny a skloviny, malformací uší, obličeje, elisť, poruch sluchu, zraku a konečných malformací rukou, nohou a zakřivení (tzv. „bowing“) dlouhých kostí, případně valgosity i varosity kolenních kloubů (35 - Mařík a Popelka 1985). Porovnáním s příslušnou literaturou změně 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 rychlosti v etnické predikce výšky v dospělosti. Využíváme prakticky jenou kombinaci klasické neinvazivní antropometrie a měření rtg snímků zhotovených na dlouhé kazety u stojících pacientů (tzv. „telerentgenogramy“), což využíváme i při rozvaze o rekonstrukčním operativním léčení. Na základě literárních údajů, vlastních ověřovacích studií a klinické zkušenosti jsme modifikovali a ověřili predikční metody výpotu zkratu segmentkončetin v dospělosti (67 - Robinow a Chumlea 1982, 41 - Mařík et al. 1989, 87 - Zemková a Mařík 1998, 33 - Laron et al. 1995). Využíváme známé rychlostní grafy pro které 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 epifýzární a metafýzární kostní dysplazie, které se dále dělí v závislosti na případném souasném



Obř. 5. Radiologická klasifikace osteochondrodysplazií založená na postižení dlouhých kostí a páte e: rozlišují se epifyzární a metafyzární kostní dysplazie, které se dále d í v závislosti na p ípadném sou asném postižení páte e na spondyloepifyzární, spondylometafyzární a spondyloepimetafyzární dysplazie. A normální tvar epifýzy, D normální tvar obratle, B,C,E schéma dysplastických zm n

postižení páte e (**obr.5**).

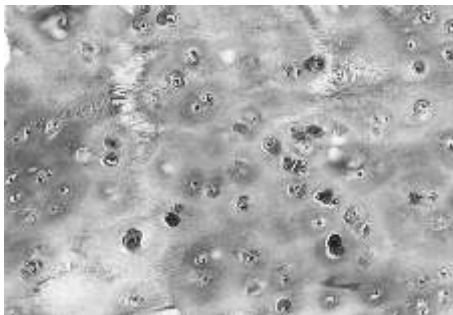
Základním hygienickým požadavkem je maximální omezení radia ní zát že, a proto se omezujeme u pacient s kostními dysplaziemi na rentgenové vyšet ení rukou a záp stí v a/p projekci (zm ny skeletu ruky jsou zrcadlovým obrazem vrozeného malforma ního syndromu), dále na snímek pánve s ky elními klouby. T etím doporu eným snímkem je rentgenogram páte e v bo né projekci (u malých d tí jím lze asto zachytiti celý hrudní i bederní oddíl najednou). tvrtou doporu enou oblastí je bo ný snímek lebky. Snímky "celého lov ka" se dnes už našť stí neprovád í. Jakékoliv známky odchýlného vývoje, tvaru i struktury takto dokumentovaných kosterních oddíl nás pak vedou k dopln ní pot ebné druhé projekce, podle obecných zásad rentgenového snímkování, eventueln k vyšet ení dalších oddíl kostry (**29** - Kolá 1998). Radiografie skeletu posta uje pro ur ení p esné diagnózy u 25 % KD na

základ rozpoznání spolehlivých, pln diagnostických i patognomonických p íznak . V ostatních p ípadech ur íme pouze obecný typ KD (nap . spondylo-epimetafyzární dysplazie). Na tomto míst 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. P esto u tém poloviny nosologických jednotek jsou klinické nálezy a rentgenologické zm ny kostry v r stovém období natolik charakteristické, že lze stanovit genetickou diagnózu (**25** - Kolá a Zídková 1986, **30** - Kozłowski a Beighton 1995). Existuje i široká variabilita postižení funkce pohybového ústrojí v rámci jedné nosologické jednotky. Na druhé stran podobná klinická symptomatologie m že vzniknout na r zném genetickém základ , což se ozna uje termínem *genetická heterogenita*. Jako p íklad m žeme uvést r zné typy osteogenesis imperfecta. N kte í pacienti jsou imobilní již v d tském v ku a jsou odkázáni na invalidní vozík, jiní prožijí relativně normální život.

Diagnostické vyšet ování chondrooseální morfologie u OCHD se datuje od roku 1960. Pr kopníkem byl Stanescu, který p edem ov il, že biopsie ásti r stové chrupavky z tibie králík nepoškozuje další r st kosti. U souboru pacient s OCHD provedl z diagnostických d vod 51 biopsií. Vzorek chrupavky velikosti 5x5x15 mm získával z anteromediální plochy proximálního konce tibie. U žádného z operovaných d tí nebyla pozorována deformita ani porucha r stu tibie (**76** - Stanescu et al. 1970). Histologické, histochemické a

elektronmikroskopické vyšetření chondrooseální tkáně umožňuje stanovení správné diagnózy, ale i etiopatogeneze u těchto 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 různých chrupavek na sekčním materiálu ukazuje, že žebříková chrupavka se více podobá různým chrupavkám 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. Mezibunňková hmota je ložiskovitě rozvlákněná a v okolí chondrocytů s pyknotickými jádry jsou koncentricky vrstvené prstěncové lemy tvořené hutnější mezbunňovou hmotou. HE, 64x (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).

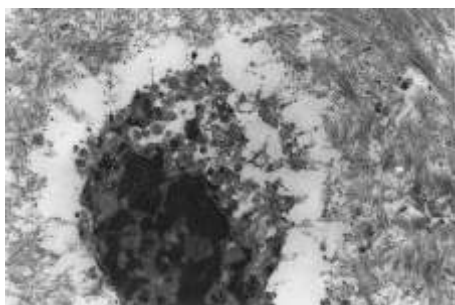
byly více vyjádřeny u těžkých forem diastrofické dysplazie. Na **obr. 6** jsou degenerované chondrocyty klidové vrstvy chrupavky apofýzy kyčelní kosti. Mezibunňková hmota je ložiskovitě rozvlákněná a v okolí chondrocytů s pyknotickými jádry jsou koncentricky vrstvené prstěncové lemy tvořené hutnější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



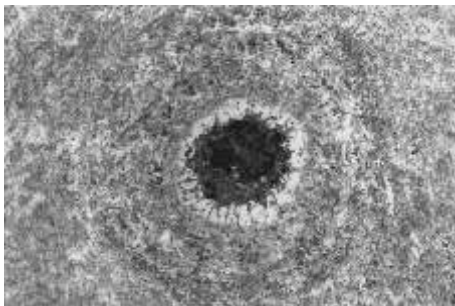
Obr. 7. Detail rozvolněné a rozvlákněné mezbunňové hmoty, Gomoriho metoda, 160x (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).

Obr. 7 ukazuje detail rozvolněné a rozvlákněné mezbunňové hmoty,

Gomoriho metoda, 160x. Elektronmikroskopické vyšetření potvrdilo přítomnost těchto regresivních změn chondrocytů s pyknotickými jádry a se zmnoženým intraplasmatickým glykogenem – **obr. 8**. Prstýnky s patrným perilakunární zónou mezibuněčné hmoty tvořená cirkulárně orientovanými kolagenními fibrilami a hrudkovitým densním materiálem odpovídajícím matrix vesiklům – **obr. 9**.



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

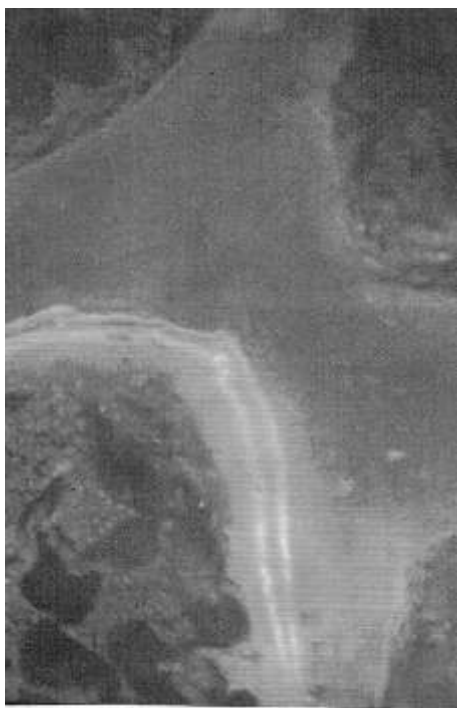


Obr. 9. Prstýnky s patrným v histologickém obraze odpovídala perilakunární zóna mezibuněčné hmoty tvořená cirkulárně orientovanými kolagenními fibrilami a hrudkovitým densním materiálem odpovídajícím matrix vesiklům (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).

Na základě patologické morfologie r stové chrupavky je možno rozlišit 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 jsou aspoň (64 - Rimoín et al. 1974). Dosud popsané patologické nálezy u jednotlivých OCHD jsou ojedinělé, a proto bez zkušeností ve vyšetřování chrupavky a její variability v normální r stové chrupavce a jemných rozdílů, které mohou být mezi různými OCHD, je nezbytná a odvodná opatrnost při stanovení patologické diagnózy.

Histologické a kvantitativní histomorfometrické vyšetření bylo provedeno během léčby 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 léčbou kalcitoninem ukázalo snížený obsah spongiosní kosti, menší šířku kortikalis i trabekulární tloušťku u všech vyšetřovaných typů OI. Pro poruchu mineralizace svdíl ztvěšený objem osteoidní tkáně a rozšíření osteoidních lamel. **Obr. 10** ukazuje tetracyklinem dvojitě 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 m ení vzdálenosti mezi dv ma liniemi zelenožluté fluorescence, která odpovídá ozna eným liniím mineralizace. Z této vzdálenosti lze vypo ítat množství nov mineralizované kostní tkán za den. Resop ní aktivita nebyla zvýšená. Nejistily se statisticky významné rozdíly mezi morfologickými nálezy p ed a po lé ení kalcitoninem.



Obr. 10. Tetracyklinem dvojit zna ený kostní vzorek z lopaty ky elní kosti (C. Povýšil, In: **36** - Ma ík 1986).

Mikrochemická analýza r stové chrupavky zaznamenala pokrok zásluhou rozvoje biologie a technologie kolagenu a chemie proteoglykan . Biochemik m že s výhodou využívat nález chondrooseální patologie p i rozhodování zda zkoumat

poruchy biologie kolagenu, nebo chemie proteoglykan . Nap íklad u pseudoachondroplazie a Kniestovy dysplazie byly zjištny abnormality proteoglykan gelovou elektroforézou. U diastrofické dysplazie byla prokázána porucha polypeptidu kolagenu typu II (78 - Stanescu et al. 1982). Polyakrylamidovou elektroforézou kolagenních protein , extrahovaných pepsinovou digescí, byl prokázán III. typ kolagenu v kostní tkáni u 8 z 12 pacient s r znými typy osteogenesis imperfecta. (46 - Ma ík et al. 1995) - **obr. 11.** tvrtý sloupec (vpravo) ukazuje analýzu kolagenních protein z kostní tkán chlapce s osteogenesis imperfecta typ IV B. Krom fibril kolagenu typu III zde bylo zachyceno zvýšené množství beta dimerových et zc – beta 2,2 dimer (74 - Sokolov et al. 1992).



Obr. 11. Polyakrylamidová gelová elektroforéza

kolagen extrahovaných pepsinovou digescí z kostní tkáně a kůže. tvrdý 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 a z beta 2,2 dimer (74 - Sokolov et al. 1992).

Dnes již jsou běžné i metody kultivace chondrocytů z hrubých 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 - Aulhouse 1989, 2 - Aulhouse 1992).

Velkou pomocí při *diferenciální 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 jí upravují 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)“ pomocí [Internetu \(http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/\)](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 nediagnostikovanými 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, 4, s. 196). Společně indikujeme další potřebná vyšetření jako CT, MRT, neurologické vyšetření, EEG, EMG vyšetření, molekulární 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 za určitých defektů do známých syndromů a nosologických jednotek, popisuje a stanoví genetické diagnózy, poskytuje přehled o vadách (chorobách), které náleží do určitého lékařského oboru, a tak nepřímě odráží úroveň dosaženého v daném 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. V daný

základ klasifikaci KD dali genetici Rischbieth a Barrington již v roce 1912. Uve ejnili obsáhlou monografii o trpaslictví, která obsahovala 664 kasuistik, 120 vyobrazení a dokonce 233 rodokmen trpaslík , které byly popsány v té dob v lékařské literatu e (66 - Rischbieth a Barrington 1912).V roce 1972 Volkov uvádí více než 50 r zných klasifikací, po ínaje Virchowem v roce 1865 a kon e vlastní klasifikací v roce 1962 (81 - Volkov 1972). Volkov (81 – 1972, 82 - 1985) i v tšina jiných autor klasifikují KD společ n s kostními nádory pro podobnost n kterých tumor s kostními dysplaziemi. Jedná se p edevším o rozsáhlou skupinu KD s dezorganizovaným vývojem chrupav itých a fibrosních složek kostry. N které nozologické jednotky se adí mezi chondrogenní nádory (nap . mnoho etné enchondromy a mnoho etné osteochondromy), dále mezi nádory jiné nebo nejisté histogeneze (nap . neurofibromatóza a Pagetova choroba) a jiné jsou za azeny k nádor m podobným onemocn ním kostí (nap . fibrózní dysplazie) (54 - Mat jovský et al. 1988). Každoro n se popisují a uve ej ují díky novým poznatk m a pokrok m v dy desítky kasuistik popisujících novou symptomatologii a syndromologii, jež oprav uje diagnózu nové nozologické jednotky a za azení do ur ité skupiny osteochondrodysplazií. Popisování stále nových vrozených malformací kostry, nejednotnost v užívání terminologií a nar stající po et odlišných klasifikací, vytvo ených pro ú ely r zných obor spolu s p íbývajícími poznatky etiopatogeneze vnesly do problematiky KD zna ný chaos. Proto bylo nezbytné vytvo it jednotnou mezinárodní platnou klasifikaci KD. Již byla zmín na Rubinova dynamická

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

Mezinárodní nomenklatura konstitu ních 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 - Kolá 1979, 4 - Brychná 1979, 65 - Rimoin et al. 1979) a roku 1983 druhá revize Mezinárodní nomenklatury (18, 27 - Kolá 1994). Snahou obou revizí bylo dosáhnout v mezinárodním styku jednotné terminologie, odstranit množství synonym a nep esných názvů pro adu identických jednotek, eliminovat ozna ení dwarfismus a zavést ozna ení dysplazie (nap . místo diastrofický dwarfismus užívat název diastrofická dysplazie) a kone n za adit nově definované KD. P í druhé revizi byla za azena nová skupina nazvaná „Rozmanité choroby s postižením skeletu“, zahrnující již d íve známé syndromy, nap . Marfan v syndrom, Coffin v-Lowryho a cerebropatorenální syndrom, neurofibromatózu aj. První dv verze Mezinárodní nomenklatury (1969 a 1977) i podruhé revidovaná Mezinárodní nomenklatura KD (1983) – t etí verze se vyzna ovaly neúplností a nepřehledností (59 – Pazderka a Brychná 1981). Nedokonalost této klasifikace byla zp sobena hlavně souasným používáním

klinicko-radiologické klasifikace a zaváděním klasifikace etiopatogenetické. Třetí revize (tvrtá 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 předšlým verzím prodělala několik vztřích změn. Vycházela vřly n z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do "rodin" kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáně. Nosologické jednotky byly rozdělěny 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 rozdělěných na základě společných rentgenologických symptomů. V klasifikaci bylo uvedeno více než 180 nosologických jednotek a součástí bylo, pod kterým je kostní dysplazie uvedena v McKusickov 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) i známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Například u mukopolysacharidózy IV B se jedná o defekt v genu GLB1, lokalizovaném na krátkém raménku 3. chromosomu (3p21-p13.2) a kódujícím proteinovou sekvencí enzymu Beta-galaktosidázy.

Do **3. revize MKO** oproti předšlým verzím Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob nebyly zahrnuty *dysostózy* (s postižením lebky a obličeje, s případným axiálním postižením a s případným postižením končetin), čímž se značně zvýšila její úplnost. Pracovní skupina nebyla schopna provést přehodnocení této rozsáhlé heterogenní skupiny. *Chromosomální aberace* byly přiděleny k 13. podskupině kované epifýzy (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 Menkes v 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 úločkovité, aby bylo možné zavedení kauzální klasifikace.

U třetí 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 v etn skupiny letální skeletální dysplazie s fragmentovanými kostmi a skupina r znét žké neonatální dysplazie.

Pejmenována 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 objev bude klasifikace a nomenklatura přiblížena a objasněna. Mezinárodní pracovní skupina i v této verzi vynechala klasifikaci dysostózy s v domění, že je nezbytná reklasifikace této rozsáhlé heterogenní skupiny ve světle rychlého vývoje našich znalostí o genomu člověka. Určité jednotky p vodní 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 zdvojnásobení Pachydermoperiostóza a chromosomální aberace byly zcela opomenuty přestože patognomické dysplastické nálezy na skeletu jsou u v tšinu známých aberací jako například Turnerova a Downova syndrom. Ve 4. i 5. verzi Mezinárodní nomenklatury postrádáme v tšinu nosologických jednotek uvedených ve 3. verzi Nomenklatury z roku 1983 pod názvem Rozlišené odchylky postihující kosti jako například Marfanův syndrom, vrozená arachnodaktylie s kontrakturami, syndrom nevoidního bazaliomu, neurofibromatóza atd.

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 základě dostupných p vodních patřiských Mezinárodní nomenklatury konstituívaných kostních chorob i dalších jejích verzí - revizí naší lékařské veřejnosti můžeme nejvyšší zásluhu J. Kolá, který uvedl v ekladu názvosloví seznam kostních chorob v etn nezbytných komentářích v asopisech česká radiologie (24 - Kolá 1979) a Pohybové ústrojí (27 - Kolá 1994, 28 - Kolá 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 konstitutivních kostních chorob* z roku 1983. V roce 1994 se spoluautor publikoval v vodní 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 konstitutivních kostních chorob* z roku 1983.

V dalších vodeních 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 formy pseudoachondroplazie

(49 - Mařík a Kozłowski 1998), torakopánevň dysostóze (52 - Mařík et al. 2000) a s dalšími spoluautory uvedl souborná a vodení 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 tvrdé revize paté 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, .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. Brychná V. Nomenklatura konstitutivních kostních chorob, *sPediatrii*, 34, 1979, .5, s. 308-310.
5. Butler MG, Meaney FJ, Kaler SG. Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Clinical Genetics: An Applied Anthropometric Method. *American 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. He t J. Wolf v transforma ní zákon po 100 letech. Acta Chir orthop Traum ech, 57, 1990, .6, s. 465-76.
16. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CHI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. Journal of Pediatrics, 93, 1978, .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, .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, .1, s. 11–13.
22. Kaufmann HJ. Intrinsic Diseases of Bones. Progress in Pediatric Radiology, Vol. 4, Basel, Munchen, 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 Orthoped, 186, 1984, s. 231–39.
24. Kolá J. Mezinárodní nomenklatura konstitu níh kostních chorob. s Radiol, 33, 1979, .2, s. 135-139.
25. Kolá J, Zídková H. Nárys kostní radiodiagnostiky. Praha: Avicenum 1986. 419 s.
26. Kolá J. Signály generalizovaných a systémových chorob kostry v rentgenovém obraze páte e. s Radiol, 45, 1991, .2, s. 65-89.
27. Kolá J. Mezinárodní nomenklatura konstitu níh kostních chorob. Pohybové ústrojí, 1, 1994, .1, s. 17-24.
28. Kolá J. Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií. Pohybové ústrojí, 1, 1994, .2., s. 69-84.
29. Kolá J. Páte u osteochondrodysplazií. Pohybové ústrojí, 5, 1998, .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, Ma ík I. Vrozené vady pohybového ústrojí. Acta Chir orthop Traum ech, 52, 1985, .3, s. 191–200.
32. Kukulík M, Ma ík I, Zobanová A. Syndrom Hallermann v-Streiff v-Francois v (dysmorphia mandibulo-oculo-facialis). Pohybové ústrojí 6, 1999, .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. Ma ík I, Zeman J, Kukulík M. Primární dysplastická osifikace ky elních kloub . Acta Chir orthop Traum ech, 51, 1984, .3, s. 241-47.
35. Ma ík I, Popelka S. Systémová onemocn ní skeletu. In: Kubát R et al. Ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1985, s. 59–65.
36. Ma ík I. Kostní dysplazie. Kandidátská diserta ní práce, 1 a 2. svazek. Praha: Fakulta d tského léka ství University Karlovy, 1986, 470 s.
37. Ma ík I, Kukulík M. Historické aspekty kostních dysplazií. s Pediat, 42, .5, 1987, s. 304-306.
38. Ma ík I, Kukulík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta I. Klinicko-genetická charakteristika. Acta Chir orthop Traum ech, 55, .4, 1988, s. 318–26.
39. Ma ík I, Kukulík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta II. Diferenciální diagnostika a terapie. Acta Chir orthop Traum ech, 55, .4, 1988, s. 327–34.
40. Ma ík I. Osteodysplastie (tzv. Melnick v -

- Needles v syndrom). *s Pediat*, 44, 1989, . 8, s. 505.
41. Mařík I, Zemková D, Kubát R et al. Predikce tlesné výšky a zkrácení dolního segmentu tla v dosplosti u achondroplázie. *Acta Chir orthop Traumatol*, 56, 1989, . 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 kostním vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, . 1, s. 33–49.
44. Mařík I, Kuklík M. Vitamin-D Resistant Rickets. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, . 2, s. 99-101.
45. Mařík I, Kuklík M, Hyánek J, Povýšil C. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, . 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, . 1, s. 8-14.
47. Mařík I, Kuklík M. Generalizovaná forma neurofibromatózy von Recklinghausen I. typu s lokalizovaným gigantismem: souborný referát s kazuistikou. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, . 4, s. 150-162.
48. Mařík I, Kuklík M. Idiopatická juvenilní osteoporóza. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, . 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, . 3+4, s. 172–189.
51. Mařík I, Kuklík M, Zemková D, Kozłowski K. Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie. *s Pediat* 54, 1999, . 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, . 1, s. 9–15.
53. Marik I, Grochova J, Kozłowski K. Thoracic-pelvic dysostosis. *Clinical Dysmorphology*, 9, 2000, . 4, s. 285–287.
54. Matjovský 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, . 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, . 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, Brychná V. Kritické poznámky k rozdělení osteochondrodysplazií (první sdělení). *s Patol*, 17, 1981, . 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, . 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, . 1, s. 141–150.
63. Rimoin DL. Histopathology and ultrastructure of cartilage in the chondrodysostrophies. *Birth Defects*, 10, 1974, . 9, s. 1–18.
64. Rimoin DL, Hollister DW, Lachman RS, Kaufmann RL et al. Histologic studies in the chondrodysostrophies. In: Bergsma D, ed. *Skeletal Dysplasias. Birth Defects. Orig Art Ser*, X, 1974, . 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, . 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, . 3, s. 85-111.
69. Roth M. Neuroadaptivní patomechanismus u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, . 3+4, s. 127–132.
70. Roth M. Neuroadaptive changes of seemingly primary bone affections. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, . 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, . 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, .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, Van k J, Jr. Zmny r stovč chrupavky u n kterých osteochondrodysplazií. *s Patol*, 17, 1981, .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 kost j u d tej*. 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, .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, .3+4, s. 119–126.
88. Žižka J. *Diagnostika syndrom 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 (Schwartz v Jampel v Syndrom)	1
<i>11. Mnohoetná epifyzární dysplazie a pseudoachondroplazie</i>	
Pseudoachondroplazie	11
Mnohoetná 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> Autosomáln 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. Mnoho etná vykloubení s dysplaziemi</i> Larsen v 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 prenatálním 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 tarsální a interfalangeální	1
Hajdu-Cheney syndrom	2
32. <i>Dysplazie pately</i> Nail patella dysplazie (Osteo-onychodysplazie)	4
Celkem	58
	271

3. KON ETINOVÉ VADY

Vrozené kon etinové vady (VKV) byly uváděny v prvních letech verzích *Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií* (z let 1969, 1977 a 1983 /67/) jako podskupina rozsáhlé skupiny *dysostóz označovaná „Dysostózy s považujícím postižením kon etin“*. V dalších dvou verzích (z roku 1991 /68/ a 1997/69/) již nebyly uvedeny a Mezinárodní pracovní skupina pro konstituci choroby kostí konstatovala nutnost reklasifikovat celou skupinu dysostóz s ohledem na rychlý vývoj našich znalostí o lidském genomu. Některé nosologické jednotky, poprvé uváděné jako dysostózy, byly již na základě zjištěných mutací genů zařazeny mezi osteochondrodysplasie (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. stopa ský palec u diastrofické dysplazie aj.) Typ vady kon etiny je určen stupněm jejího vývoje, kdy inzult (noxa) působí. Závažnost vady pak odráží stupeň destrukce mezenchymu kon etiny (7 - Conway and Bowe 1956, 6 - Burtch 1966, 9 - Day 1988).

Vrozené kon etinové vady a malformace ruky se vyskytují relativně často. Z prvních statistických 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 SSR 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 podobných 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 kon etin (incidence se uvádí 1 :

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

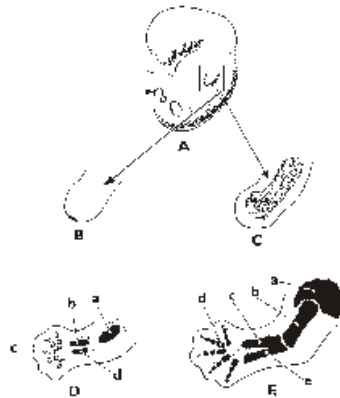
Vřskyt vrozených malformací kon etin (v etn rukou a nohou), které se vyskytují jako sou řst genetických syndrom , kombinovaných dysmorfických vad nebo kostních dysplazií, je na rozdíl od izolovaných kon etinových vad raritní. Nap . incidence vrozené deficeince tibie v USA byla 0,001 : 1000 živ narozených dětí (5 - Brown 1971). Incidence vrozených dysostóz se všeobecn odhaduje v širokém rozmezí 0,1 - 1 : 1000 živ narozených (31 - Mařík et al. 1994). Pr m rná incidence kostních dysplazií (osteochondrodysplazií) podle sv tových statistik se uvádí 0,30 - 0,45 : 1000 živ narozených dětí (15 - Hagenäs 1996).

3.1. Embryologické a etiopatogenetické poznámky

Embryologie

Kon etiny se vyvíjejí až po vytvo ení hlavní osy t la, kdy je z eteln diferencována hlava i kaudální konec zárodku a mezoderm je rozd len na somity. Vývoj každého orgánu je výsledkem interakce minimáln dvou bun ných populací - u kon etin jde o interakce mezenchymu a ektodermu.

Diferenciace kon etin lidského embrya je pozorována v ur itém sekven ním po adí. Horní kon etiny se vyvíjejí d íve než dolní, a i ve vývoji vnit ních struktur kon etiny (jednotlivých kostí, kosterních spojení a sval) je výrazný proximodistální gradient, tj. paže a p edloktí se formují d íve než ruka (11 - Dylevský 1999, 52 - Swanson 1981). Základ ploutvovitých kon etin, tzv.



Obř. 1. Schématické zobrazení základních stádií vývoje horní kon etiny (podle 11 - Dylevský 1999).

kon etinových pupen se formuje na bo ní st n trupu mezi 24. - 26. dnem po fertilizaci. V tomto stadiu je embryo p ibližn 4 mm dlouhé. Dolní kon etiny se diferencují pozd ji než horní kon etiny mají p ti až sedmidenní zpožd ní. Zárove je zachován v diferenciaci gradient radioulnární, resp. tibiofibulární, tj. radiáln orientované struktury na horních kon etinách i tibiální struktury na dolních kon etinách se diferencují d íve. K rozlišení, *stylopodia* (paže, stehno), *zeugopodia* (p edloktí, bérce) a *autopodia* (ruka, noha) dochází v pr b hu 32. dne. Prsty jsou separovány 41. den a 48. den po etí je vřhled ruky dob e definován - skelet je chrupav itého charakteru s výjimkou terminálních falang, které dosud nejsou chondrifikovány. Po 50. dnu se již další diferenciaci nepozoruje a pozd jší zm ny se týkají pouze velikosti, relativního postavení a proporcí řstí (52 - Swanson 1981). Na **obr. 1** je schématické zobrazení základních stádií vývoje horní kon etiny (podle 11 - Dylevský 1999). Osifikace

chrupav itého základu kostry kon etin za iná 56. den gesta nho v ku, kdy penetrace nutritivní tepny do základu humeru ur uje konec embryonálního období vývoje. Lateralita souvisí s p ednostním zásobením levé strany kyslíkem (aortální oblouk odstupuje doleva), a proto diferenciaci kon etinových pupen na levé stran o n co p edchází stranu pravou (rovn ž malformace ast ji postihují levou stranu).

asový rozptyl v intervalu diferenciaci lze m ít v desítkách minut, a proto lze prakticky ignorovat lateralitu sledovaných struktur symetrických kon etin.

Vývoj kloub se d je v závislostech na vývoji skeletu. V primárním mezenchymu se vyvine kloubní disk a v n m vzniká št rbina jako základ budoucího kloubu. Bu ky této primitivní dutiny se diferencují v synoviální membránu a pouzdro kloubní a od 10. týdne gesta niho v ku je kloub již dob e formovaný. P edpokladem správné morfogeneze kloubu je aktivní fetální pohyb.

Kon etinové svaly vznikají z mezodermy a jejich vývoj není p ímo závislý na vývoji kostry a kloub (45 - Sla álková a Seichert 1981). Zárode ná svalová tká m že být rozpoznána už v 5. týdnu, k rozlišení svalových skupin dochází kolem 44. dne. 32 dn po vzniku kon etinového pupenu (který je patrný 24. 26. den po fertilizaci) se pozorují první sporadické a chaotické pohyby lánkované kon etiny. Ve 12. týdnu m žeme zaznamenat první spontánní pohyb. Vývoj sval, co do po tu vláken, je prakticky ukon en už p i narození.

Magistrální cévy a nervy vstupují do základ kon etin 36. den. Fetální pohyblivost, zp sobená aktivní svalovou inností, je nutná pro správný vývoj

nervového systému. Nervová innost a pohyb jsou na sob vzájemn závislé. Nervové zásobení se správn vyvíjí jen za p edpokladu r stu a pohybu. P íkladem m že být úchylnka polohy plodu (malpozice), která brání aktivním pohyb m plodu a v budoucnu se m že projevit poruchou nervového zásobení p íslušné oblasti.

Zevní utvá ení tvaru kon etiny i základu skeletu jsou morfologicky výrazné a dob e sledovatelné procesy. Morfologické diferenciaci procesy uvnit kon etinových pupen jsou sledovatelné pouze na mikroskopické a molekulární úrovni. V posledních letech byly dosaženy významné pokroky v molekulární embryologii vyvíjejících se kon etinových pupen (61 - Winter a Tickle 1993, 11 - Dylevský 1999). Vývoj všech stavebních složek kon etiny je výsledkem celé kaskády proces exprimovaných geny (11 - Dylevský 1999). Zásadní význam má p edevším pom rn krátká sekvence 180 nukleotid, která je u lov ka sou ástí ty gen, ležících na 2., 7., 12. a 17. chromozomu. Sekvence se ozna uje názvem homeobox (Hox geny). Geny, které obsahují homeobox, mají ve vývoji r zných druh živo ich v etn lov ka zásadní význam, protože „vsunuté“ nukleotidy ozna ují polohu, prostorovou orientaci a geometrii t la zárodk v etn geometrie a symetrie kon etin.

Vývoj kon etin z hlediska homeotických gen (29 - Markoš 1997, 61 - Winter a Tickle 1993).

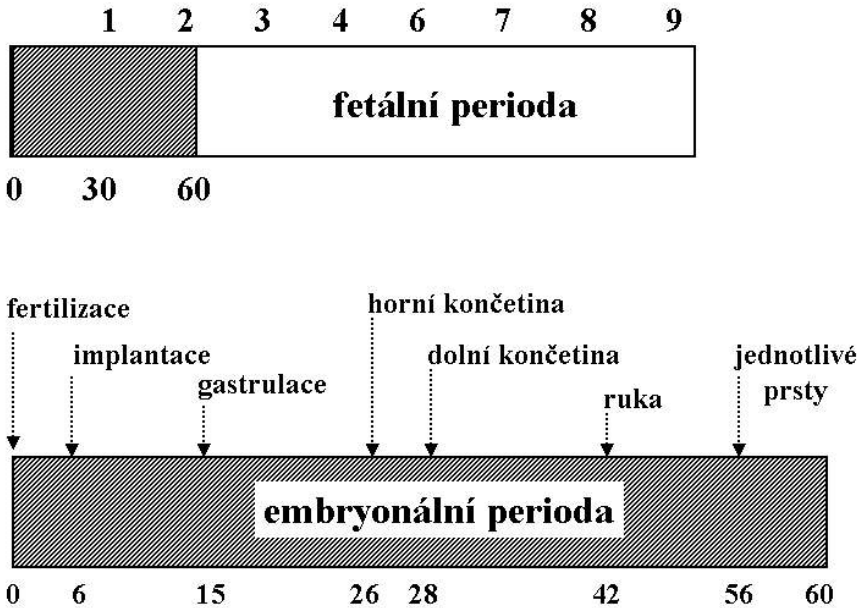
ížená exprese homeotických gen se neomezuje jen na definování úsek hlavní t lní osy. Osy kon etin a vnit ních orgán jsou rovn ž definovány homeotickým kódem. Kon etina obratlovc se vyvíjí z homeotického pupene a její jednotlivé

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 probíhá už dříve a jinak - na úrovni indukčních pochodů v zárodkových listech. Zda pupen dává základ končetině přední nebo zadní bylo rozhodnuto na úrovni identity segmentu a při definování této 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 opočetnými homeotickými geny. Schéma distribuce homeotické ady 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. selektor je v končetině přední na této úrovni je již předurčená tipová končetina.

Fosilní ploutve lalokoploutvých ryb ukazují, že ve velkém počtu paprsků se dá rozpoznat početných 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 asovou expresí určují proximodistální gradient diferenciaci chrupavčitých základů končetin a osu základních stavebních lánků horní a dolní končetiny. Základ končetinového skeletu se vytvoří v prvních 64 hodin sekvenčního sobení homeoboxu. Kromě Hox genů se regulační proces vývoje končetiny zúčastní další početně neskupinové geny a onkogeny, resp. protoonkogeny, které vstupují do počátků regulací všech morfogenetických procesů, kterým přestává buněčnou smrtí končetiny. Genetická kontrola morfogeneze je v podstatě iniciální a globální. Navádí určitý vývojový proces na rozhodující nebo alespoň magistralní koleji (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 ektodermová hrbina (AR) a mikroskopicky homogenní mezenchym, který je rozlišen na proliferační zónu (PZ) postapikálního hrbenu a zónu polarizační aktivity (ZPA) na postaxiálním okraji končetiny. AR je tvořena 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 hrbina 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 pozitivních signálů, které zejména v prstích navozují selekci prstových paprsků. Signály aktivizují separační mechanismy proliferativní 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 křeččích 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 dříve polygenně způsobují, a jen u 10 % se na jejich vzniku negativně podílí pouze

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

Vznik vrozeých vad z hlediska zásah zevního prostředí sleduje *teratologie*, která pracuje metodou experimentu (zvířata s vrozeými vadami) a metodou epidemiologického sledování populace (populace teratologie). Obecně se teratogenní faktory rozkládají na fyzikální, chemické, nutriční, hormonální, infekční. Infekce jsou dosud málo ovlivnitelným a stále všudypřítomným teratogenem (22 - Kura 1973). Do prostředí se dostává problematika pryslových chemikálií, látek znečištění životního prostředí, léků, součástí stravy a dalších. Neúplné znalosti o těchto vlivech, uplatnění jejich se potenciálně negativně při vývoji embrya, jsou překážkou jejich odstranění. Proto je nemožné zcela ochránit exponované matky před těmito vlivy. Naštiní incidence závažných vrozeých defektů končetin je poměrně nízká a vývojové faktory negativně se uplatňující jsou často vnitřního charakteru (intrinsečné, genetické), nikoliv podmíněné zevním prostředím.

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

V těsně končetinových defektů se vyvíjí v prvních embryonálních fázích (přibližně od 4. do 7. týdne). V prvních letech tohoto období teratogenní faktory mohou inhibovat podíl a podíl diferenciace jednotlivých částí. Může to být způsobeno

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

Inzult na vyvíjející se pupen může být přímo 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 určitému stadiu, 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.

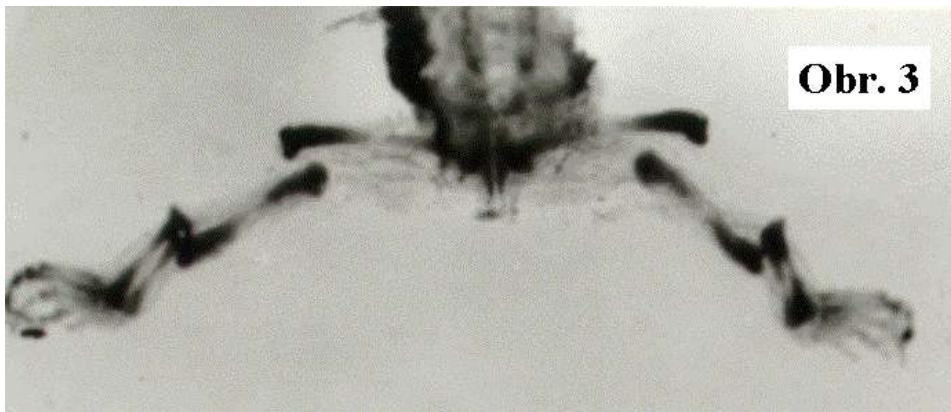
Typ malformace končetiny je předurčen stupněm diferenciace struktur končetiny. Z hlediska časového posobení zevních faktorů se rozlišují **blastopatie** vznikající v okamžiku fertilizace a rýhování vajíčka (sporná skupina těžkých a závažných vad, například anencefalie, enchondromatóza aj.), dále **embryopatie** - 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 rozkládají na hypoplazie, aplazie a aplazie (defekty nebo deficiencie).

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

zevního prostředí. Tato kombinace zevních vlivů s vlivy vnitřními dává nekonený počet možností pro vznik vrožené vady (58 - Tolarová 1979). Vrožené malformace končetin mohou být nejrozličnějšího 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 končetinu 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 i systémů (jde o primární genetický zásah do genomu). Fetální období je pro vznik deformací velmi vnímavé (vznikají takto např. syndromy vrožených kontraktur, pes calcaneovalgus, vrožená luxace kyčelních kloubů, pes equinovarus congenitus aj.). Malpozitivní 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 zškrcení 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 například 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 podklad molekulárně-genetických vlivů a funkční adaptace kostí (31 - Mařík et al. 1994).

V patogenezi porušeného růstu končetin (ale i páteře, neurokrania a splanchnokrania) se bezesporu uplatňují i *neuroadaptivní vlivy*, jak je ve svých pracích vysvětluje M. Roth (42 - Roth 1995, 43 - Roth 1998, 44 - Roth 2000). Rostová nedostatečnost *periferního nervového skeletu*, který definoval Donaldson (10 - 1937) jako nesmírně hustou, vatovitou plásmovinu nervových vláken a v tví pronikající celým tělem, všemi orgány a končetinami, se projevuje „*neuroadaptivní mikromelií*“, tj. zkrácením kostí, které v souvislosti se zákonem kraniokaudálního a proximodistálního vývojového směru nastává jakoby „zespodu“. Rostová obrátlovec v etnolovce probíhá totiž kraniokaudálně, od hlavy k distálnímu konci, ehož nejnápadnějším důkazem je ascensus míchy, postupné sešikmování p vodní kolmo z embryonální míchy odstupujících nervových kořenů a vznik kaudy equiny. Jako inhibiční faktor neurálního růstu působí u lovků oxidydativní deficiencie, provázející například intrauterinní centrální poruchy, a jiná onemocnění CNS (např. poliomyelitis). Experimentálně se užívají různé "kosterní" teratogeny



Obr. 3

Obr. 3. Osteolathrogenní luxace (44 - Roth 2000) - uve ejn no se souhlasem autora.

(alkohol, organofosfáty, tálíum, cholinomimetika aj.), které primárně inhibují zranitelný neurální r st, což se projevuje stereotypními neuroadaptivními deformitami kostry. Experimentálně vyvolané deformity se nápadně podobají kostním dysplaziím (viz. **obr. 1** v kapitole osteochondrodysplazie). Mechanismem poruchy neurální dlouhivého r stu lze vysvětlit i nejznámější končetinové vady v etn neuroadaptivní luxace velkých kloubů dolních končetin (**obr. 3**) nebo dokonce rozšíření prstů (44 - Roth 2000). U makrodaktylie jsme pozorovali zhrubnutí a prodloužení interdigitálních a digitálních nervů (*pozorování autora*).

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

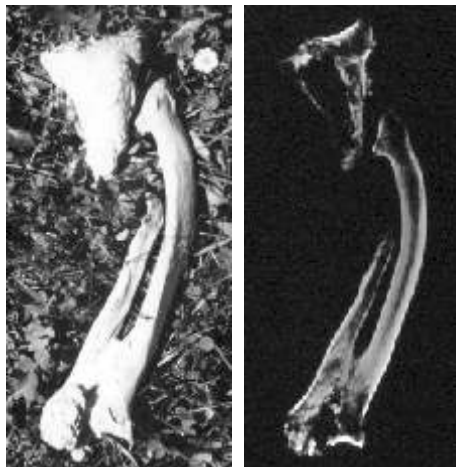


Obr. 4. Perokresba oboustranného femorálního fokálního defektu ilustrující knihu "*Des Monstres et prodiges*" (Amboise Paré - 1573).

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

Zobrazená stigmatizace obli e je a kombinované malformace kon etin odpovídají velmi sugestivn syndromu femorální hypoplazie a zvláštního obli eje -**obr. 4**. Obraz svaté Kate iny alexandrijské v obrazárn Pražského hradu od Bartholomaea Sprangera, vytvo ený asi kolem roku 1600, zachycuje 6 prst na pravé bosé noze vysunuté z hábitu abatyše, která byla dle legendy mu ena a s ata po átkem 4. století (**1** - Aleš 1997). V roce 1917 Dribkwater popsal symfalangii z doby Jind icha VI (**30** - Martinová 1982). Kuklík s VI kem (**25** - 1994) popsali vrozenou vadu stehenní kosti na kost e nalezené v mladopaleolitickém trojhrubu v Dolních V stonicích, kterou za adili jako proximální femorální fokální deficienci. Ojediná lý je nález nového typu áste né vmeze ené longitudinální aplazie tibiae (**obr. 5a, b**) a sdružené skeletální abnormality, pat ící mužskému skeletu, který byl objeven v poh ebišti kláštera v Olomouci (11. století) (**47** - Smr ka et al. 1998).



Obr. 5a,b. Nález nového typu áste né vmeze ené longitudinální aplazie tibiae, pat ící mužskému skeletu, z poh ebišt kláštera v Olomouci (11. století), **5b** - RTG snímek (**47** - Smr ka et al. 1998).

ur ité vady se vyskytují v ur itých asových intervalech a v ur itých epidemiologických oblastech a nadmo ských výškách.

3.3. Diagnostika a klasifikace

Do poloviny 20. století se používaly pro jednotlivé vrozené vady kon etin historické ecké a latinské termíny jako acheirie, apodie, tetrafokomelie aj. Snahou bylo zachytit všechny dosud popsané kon etinové vady do jednotné terminologické a klasifika ní soustavy. Objev rentgenových paprsk v roce 1896 se stal základem pro anatomickou diagnostiku a rozvoj morfologických klasifikací. P esná diagnostika a klasifikace umož ňje stanovení incidence kongenitálních malformací a provedení epidemiologických studií. Ukazuje se, že

Historický vývoj klasifikací

Kritéria d lení vrozených kon etinových vad byla rozli ná:

- *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 Bunnell /**4** - Boyes 1964/),

- *etiologická* základy nejstarší moderní teratologie pocházejí z roku 1832, kdy zoolog a teratolog Isidor Geoffroy Saint-Hilaire (syn slavného p írodov dce 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 v noval *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 kon etin s ohledem na lokalizaci (1951 O'Rahilly /38 - 1951/, 1978 Guzanin /14 - 1978/).

Ukázalo se, že pro VKV nejlépe vyhovuje rozdělení anatomické, upesněné z hlediska genetického a teratologického. V roce 1959 K. Lindemann et al. (28 - 1959) rozdělili longitudinální defekty kon etin: *amelia* (chybí celé kon etiny), *peromelia* (odpovídá amputaci nímu 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) uvedli klasifikační systém pro kon etinové defekty, který je založen na 3 úvahách:

1. defekt postihuje bu celou šířku kon etiny - tzv. *transversální defekt*, nebo pouze přední postaxiální stranu kon etiny - tzv. *longitudinální defekt*,
2. defekt může být *terminální* nebo *vmezežený*, 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.

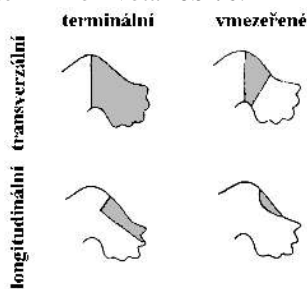
V následujících letech se o klasifikaci kon etinových vad snažili autoři:

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

V roce 1966 S. Temtamy a V. A. McKusick (56 - 1969) rozdělují kon etinové vady do sedmi základních skupin: 1. absence (deficitní vady), 2. brachydaktylie, 3. syndaktylie, 4. polydaktylie, 5. kontraktury, 6. symfalangie a 7. zaškrbeniny. Neuvádí malformace kon etin 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 - vmezežené.

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



Obr. 6. Rozdělení 1. skupiny kon etinových vad na defekty transversální - longitudinální - terminální - vmezežené. Schéma kon etiny v 6. týdnu vývoje intrauterinního života (39 - O'Rahilly - 1969).

Thalidomidová tragedie koncem padesátých a za átkem šedesátých let v N mecku, kde se narodilo p es 5 000 d tí s kon etinovými reduk ními malformacemi, stimulovala výzkum v oblasti kon etinových defekt . Velkou zásluhu o lé ení d tí s thalidomidovými deformitami m l Ch. H. Frantz, který byl do Evropy vyslán presidentem 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 adí longitudinální defekty, které rozd lili na horní (dolní) kon etin do 4 hlavních typ :

1. ectromelia - distální forma - chyb ní nebo abnormality radiální strany ruky, radia a humeru (tibiální strany nohy, tibie a femuru). Auto i poukázali na existenci disto-proximální posloupnosti defektu kostí v distální polovin kon etiny s nejmírn jšími formami ektromelie postihující palec ruky (nohy) a t žšími formami s postižením palce ruky, radiální strany karpu a radia (palce nohy, tibiální strany tarsu a tibie). St ední a nejzávažn jší distální formy defekt jsou spojeny s defekty humeru (resp. femuru), kde se defekt manifestuje v proximo-distální posloupnosti. Nap . zbývá dolní konec humeru, ulna a ulnární strana ruky (dolní konec femuru, fibula a fibulární ást nohy). Na malformované kon etin se pozoruje retardace osifikace, defekty jsou asto bilaterální a symetrické. Horní kon etiny mohou být postiženy samostatn , ale postižení dolních kon etin je vždy sdruženo s n jakým defektem horních kon etin.

2. ectromelia - axiální forma

3. phocomelia

4. amelia

V roce 1978 Š. Guzanin (14 - 1978) uve ejnil v Rozhledech v chirurgii „*Klasifikáciu vrozených vývojových chýb horných kon atín*“. Jeho cílem bylo zavést jednotnou klasifikaci, která by p isp la k p esn jší a dokonalejší evidenci vrozených vad horních kon etin - k epidemiologickému sledování v r zných oblastech SSR. Od 1.1.1965 se evidovaly podle zdravotnické statistiky pouze tyto malformace kon etin: polydaktylie, syndaktylie, synpolydaktylie, hyperfalangie palce, talipomanus, amélie, fokomelie a peromelie. Klasifikace byla provedena z pohledu topograficko-anatomického a defekty horní kon etiny byly rozd leny do 6 skupin a mnoha podskupin i subpodskupin. Vychází p evážn z klasifikace Frantze a O’Rahillyho (13 - 1961) a z klasifikace vrozených deformit ruky a pedloktí, kterou v r. 1974 uve ejnil H. Kelikian (19 - 1974). Sm ũje eckou terminologii s teratologickou klasifikací (defekty transversální, longitudinální /centrální/, terminální a vmeze ené). P ínosem jeho práce je i podrobný vý et autor , kte í klasifikovali z r zných aspekt VKV v minulosti. Z našich autor citoval práce P. Nožárové (1951), Z. Nejedlé (1952) a V. Mikyšky (1968).

Moderní koncepce klasifikace VKV

V roce 1975 *Mezinárodní spole nost pro protetiku a ortotiku* (International Society for Prosthetics and Orthotics - ISPO) uspo ádala mezinárodní pracovní konferenci, kde byl navržen mezinárodn p ijatelný terminologický systém. Byla p ijata tato základní doporu ení: 1. vylou it

z e tiny odvozené termíny, 2. p íblížit se amputa ní terminologii u transversálních defekt s použitím termín paže, p edloktí, stehno, b érec apod., 3. u longitudinálních defekt uvád t chyb ící kosti formou substantiva - humerus, radius, femur, apod., adjektiva užívat jako kvalifikátoru - nap . carpus partialis radialis ozna uje, že radiální ást karpu chybí.

Byl vypracován plán teoretické a klinické studie. Tyto studie m ly ov ovat navrženou novou terminologii, a to jednak klinikami, které se p íhlásily ke spolupráci, jednak vybranými odborníky (*Hadraba 1990 - osobní sd lení*). Na práci se za Evropu zú astnili ty i Angli ané (Day, Duthie, Edwards a Ring), dva Skotové (Lamb a Mitchell) a ty i N mci (Henkel, Kuhn, Marquardt a Willert), ze zámo í jeden Kana an (Gibson) a dev t Ameri an (Aitken, Swanson, Epps, Kruger, Mayer, Stelling, Pellicore, Setoguchi a Toms).

V roce 1976 A.B. Swanson uve ejnil *Klasifikaci vrozených malformací kon etin* (51 - 1976), jež byla postupn p íjata Americkou spole ností pro chirurgii ruky (American Society for Surgery of the Hand - ASSH), Mezinárodní federací spole ností pro chirurgii ruky (International Federation of Societies for Surgery of the Hand - IFSSH), Mezinárodní spole ností pro protetiku a ortotiku (International Society of Prosthetics and Orthotics - ISPO) a roce 1978 byla Swansonova klasifikace uznána jako standardní nomenklatura Sv tovou 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 podstat založena na podobnosti defekt ,

subklasifikace ur ují závažnost defekt . Deformity pouze m kých tkání se považují za mírnou manifestaci ur ité malformace.

VKV jsou rozd leny do sedmi hlavních kategorií, jež se ješt dále d í:

1. chybný vývoj ástí kon etin (zástava vývoje, absence)
 - a) transversální
 - b) longitudinální
2. chybná diferenciac e nebo separace ástí kon etin
3. zdvojení
4. nadm rný r st (gigantismus)
5. nedostate ný r st (hypoplazie)
6. syndrom vrozených konstrikcí (amniotické zaškrceniny)
7. generalizované skeletální abnormality

Terminální defekty jsou bu transversální nebo longitudinální, vmeze ené defekty byly vypušt ny, protože existence skute ných vmeze ených defekt je sporná (distáln od vmeze ené longitudinální aplazie existuje vždy jistý stupe áste né aplazie i hypoplazie akrálního segmentu kon etiny *pozn. autora*).

Sou asné aspekty klasifikace VKV

V roce 1988 H. J. B. Day byl pov en výborem ISPO agendou "T lesn defektní dít " a ve spolupráci s profesorem Marquardtem publikací nových poznatk . V roce 1989 Day navrhl vypracování ISPO registru s využitím nové nomenklatury, která byla p ípravena technickým výborem ISO (the International Organization for Standardization)/TC 168, Prosthetics and orthotics a uve ejn na v Mezinárodním standardu ISO 8548/1 pod názvem „*Prosthetics and orthotics - Limb*

deficiencies - Part 1: Method of describing limb deficiencies present at birth“ (70 - 1989). ISPO registr m l umožnit získat demografické znalosti o kon etinových defektech v r zných zemích, pomoci klinikám a zemím k vypracování statistik o jejich ešení i pomoci p i plánování poskytování odpovídající pé e.

Metodika popisu kon etinových defekt p ítomných p i narození má 3 omezení:

1. omezuje se na defekty skeletu kon etin, 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 vylou eny d íve užívané ecké termíny jako hemimelia, peromelia, acheiria, apodia aj. pro nedostatek preciznosti významu a pro nesnáze p i jejich p ekladu do jazyk , které nemají vztah e tin .

Defekty popisujeme bu jako transversální nebo longitudinální. U transversálních defekt se kon etina vyvíjela normáln až k p íslušné úrovni, za níž již neexistuje žádný skeletální element, i když zde mohou být tzv. prostorové brdé ky (pupence). Takové defekty se popisují tak, že se uvádí ten segment, u kterého rudiment kon etiny kon í, a pak se popíše úrove spolu se segmentem, za nímž již nejsou další skeletální elementy. Je možné použít dalšího deskriptoru u lánk prst k up esn ní úrovn zráty v oblasti prst . U longitudinálních defekt se jedná o redukci nebo chyb ní element v pr b hu dlouhé osy kon etiny a v takovém p ípad mohou existovat normální skeletální elementy distáln od postižené kosti nebo kostí. Longitudinální defekt popisujeme takto: **1.** Podstatným jménem nazýváme

Popis úrovně příčných defektů

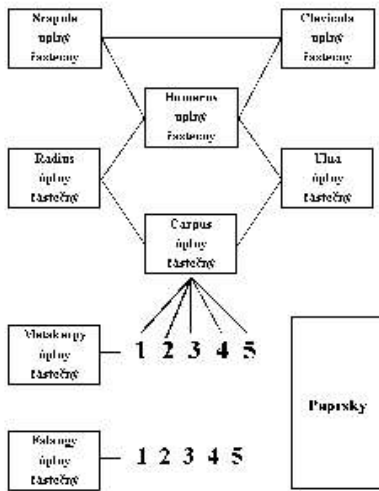
HORNÍ KONČETINA		DOLNÍ KONČETINA
ramenní	úplný	pánevní
pažní	úplný lozruš 1:3 střední 1:3 dolní 1:3	stehenní
předloketní	úplný lozruš 1:3 střední 1:3 dolní 1:3	bércový
karpální	úplný Fosforový	tarzální
metakarpální	úplný Fosforový	metatarzální
falangeální	úplný Fosforový	falangeální

Obr. 7. Schéma popisu úrovn p í ných defekt na horní a dolní kon etin .

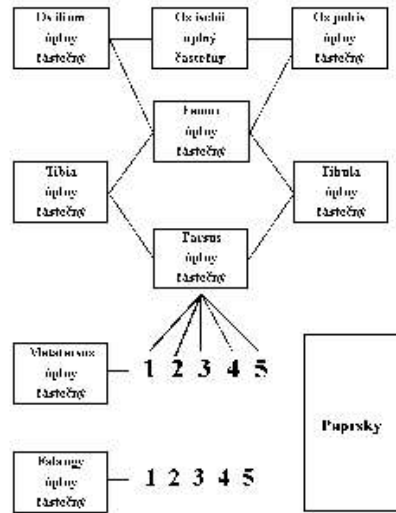
postiženou kost nebo kosti v proximodistální posloupnosti. Kost normálního tvaru na postižené kon etin není v popisu uvedena. **2.** Uvedeme, která z postižených kostí chybí úpln nebo áste n . **3.** V p ípad áste něho chyb ní (parciálního defektu) ur íme p íbližn velikost a pozici defektní ásti. **4.** Po et prst by se m l stanovit v souvislosti s metakarpy (metatarsy) a prstovými lánky. Po ítáme od preaxiální - radiální (tibiální) strany. **5.** Termín "paprsek" se užívá ve vztahu k p íslušnému metakarpu (metatarsu) a jemu odpovídajícím lánk m prst .

Na p ípojeném **obr. 7** je p ehled popisu úrovn p í ných defekt na horní a dolní kon etin . Na **obr. 8** a **9** je schematicky zobrazen popis podélných defekt horní a

Popis podélných defektů horní končetiny



Popis podélných defektů dolní končetiny



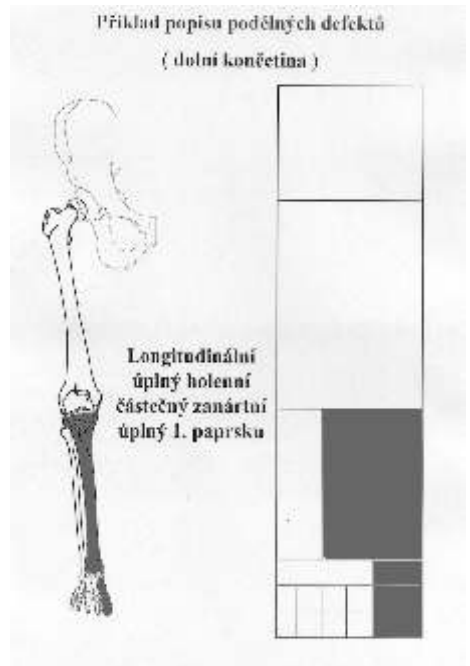
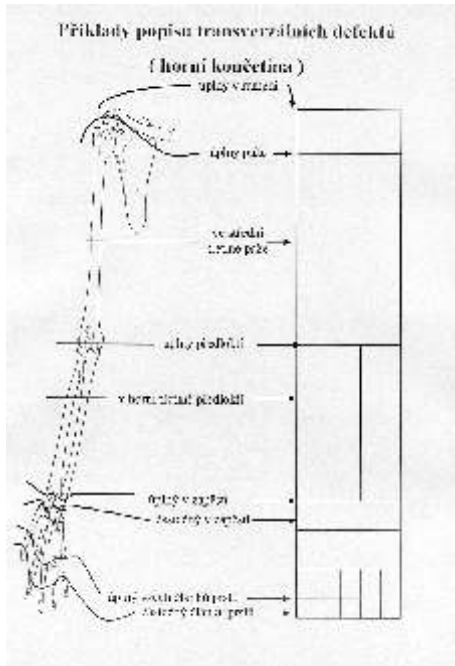
Obr. 8 a 9. Schématické zobrazení popisu podélných defektů horní a dolní končetiny.

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. Hadravou na celostátním semináři lékařů a ortopedických protetiků 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, prst nebo jejich část ve spojení se zaškrnceninami se dosud označuje podle výše absence bu 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 vrozených exogenních podmínek vad i vady podmíněné autozomálně dominantně, autozomálně recesivně i multifaktoriálně, ve skupině vad spojených se zaškrnceninami (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 upřesující lokalizaci vady na skeletu ruky. Pro abnormální separaci prstů se užívají názvy syndaktylie preaxiální, mesoaxiální, postaxiální a totální (např. u Apertova syndromu). Lokalizaci způsobesující adjektiva preaxiální, mesoaxiální a postaxiální se užívají analogicky i pro popis polydaktylie (menšího) po tu prst - 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 v tšíně 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 embrya v různých vývojových periodách, a to znamená, že patří do stejné teratogenní jednotky - "nedostatečná indukce prstových paprsků" (34 - Ogino 1990, 35 - Ogino a Kato 1993).

A. B. Swanson přidělil brachysyndaktylii do skupiny nedostatečný růst (undergrowth, hypoplazie), patří tedy 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 přidělí k radiálnímu defektu. Podle Ogino et al. (36 - 1994) opozice schopný trifalangeální palec může vzniknout 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 podáního pohledu vývoje klasifikací VKV na základě nových poznatků a objevů zainteresovaných oborů vyplývá nutnost přehodnocení současně 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 autory 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 zpravená 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 zohledňuje i mimokostní vady. V obou verzích je vyloučena nová kategorie "Selhání i abnormální indukce prstových paprsků", která obsahuje kožní a kostní syndaktylie, rozštěpy dlaní bez a s chybami 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 patognomickým projevem systémového defektu skeletu, například *dyschondroosteóza Leri-Weil*, *achondroplazie*, *Marfanův syndrom* (s

arachnodaktylií) nebo diastrofická dysplazie.

Oginova recentní klasifikace i Modifikovaná IFSSH klasifikace jsou nyní 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 výtem 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 konstitutivních 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 konstitutivních 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, p. vodně uváděné jako dysostózy, byly již na základě zjištění nových mutací genů zařazeny mezi osteochondrodysplazie (OCHD), např. brachydaktylie typ A1-A4, B, C, D a E, nail-patella dysplazie (osteochondrodysostóza), kranioektodermální dysplazie (okulomandibulofaciální syndrom v

literatuře často uváděný jako syndrom Hallermann v-Streiff v-Francois v)aj.

V letech 1994 - 1999 bylo u souboru 283 pacientů diagnostikováno 50 nosologických 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 těžkých pacientů (32 - Mařík et al. 1999). Vzácně se vyskytující *makrodaktylie* postihují na ruce i nohy nejčastěji 2. a 3. prst. *Hypoplazie rukou/nohou* (včetně dominantních distálních brachydaktylií) byly autory pozorovány zejména jako součást symptomatologie některých kostních dysplazií, genetických syndromů a kombinovaných vad. Mutilující postižení rukou patří k ostřejšímu projevu *syndromu amniálních konstrikcí*. *Kamptodaktylie* prstů rukou (i nohou) byly pozorovány u genetických syndromů, například u vrozené arachnodaktylie s kontrakturami (Beals v syndromu).

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 r stovém období. Kombinované dysmorfické vady se diagnostikují podle syndromologických projevů. Pro zařazení do nozologických jednotek se využívají známé atlasy konstitučních kostních chorob a genetických syndrom (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 syndrom se radiologicky verifikují a redukční defekty jsou graficky zaznamenávány. Rst, proporcionalita a nestejná délka končetin je vždy hodnocena antropometrickým vyšetřením ve spolupráci s klinickým antropologem. Tzv. "telerengenogramy" (rtg snímky obou dolních končetin ve stejné rovině na filmy 40 x 80 cm) využíváme k posouzení proporcionality segmentů zejména dolních končetin před plánovanou operací léčených (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, například 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 souvisejícími tvrdými a měkkými tkáněmi, je třeba najít společný jazyk. Jen za cenu kompromisu 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 i malformaci, která se vyskytuje jako doprovodný (často patognomonický) symptom u vad kombinovaných (s abnormální morfogenezi více systémů) a u kostních dysplazií (porušený vývoj celé kostry), kde se jedná o problematiku mnohem složitější, kterou musí řešit tým specializovaných odborníků na mezinárodní úrovni.

Literatura

1. Aleš B. Mysterium šestiprstých. Pohybové ústrojí, 4, 1997, 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, 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. Morfológické poznámky k vývoji axiálního systému a koncepcie vývoje kon etin. Pohybové ústrojí, 6, 1999, . 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 kon atín. Rozhledy v chirurgii, 57, 1978, . 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 ech, 52, 1985, . 3, s. 191 - 200.
22. Kuera J. Vliv chemických látek na vývoj plodu. s Gynecol, 38, 1973, . 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 nálezom z mladopaleolitického trojhrbu v Dolných V stonicích z pohľadu genetiky. In: E. Vl ek, ed. Acta Musei Nat Pragae. Praha: Pierot, 1994, s. 148 - 151.
26. Kuklík M. Mařík I. Genetika kon etinových vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, . 3-4, s. 168 - 179.
27. Lazovskis I. P ehled klinických symptom a syndrom (p eklad 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. Kubá ek et al. Chirurgie ruky. Brno: Universita J. E. Purkyn , 1982 s. 139 - 180.
31. Mařík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. Komplexní p ístup k systémovému a kombinovanému kon etinovým vadám pohybového ústrojí. Pohybové ústrojí, 1, 1994, . 1. s. 33 - 49.
32. Mařík I, Smrka V, Kuklík M, Kříž V, Hadraba I. Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní lé ení vrozených kon etinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, . 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, . 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, . 3, s. 85 - 111.

43. Roth M. Neuroadaptivní patomechanismus u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, . 3 + 4, s. 127-32.
44. Roth M. Neuroadaptive changes of seemingly primary bone affections. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, . 1, s. 15-23.
45. Slaříková J, Seichert V. Vzájemný vztah skeletu a svaloviny. *Acta Chir orthop Traumatol*, 48, 1981, . 4, s. 281-87.
46. Smrka V, Dylevský I. Congenital contracture of the superficial flexor of the hand. *Acta chirurgiae plasticae*, 40, 1998, . 4, s. 109-111.
47. Smrka V, Mařík I, Dochalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). *Journal of Paleopathology*, 10, 1998, . 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, . 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, . 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, . 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 ruce a zkratk segmentu u končetinových vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, . 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 Pediatr*, 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 nepřímo informuje o známé symptomatologii, životní prognóze a zkušenostech s léčením u ojedinelé se vyskytujícími generalizovanými chorobami skeletu a syndromy. Nesprávná genetická diagnóza může vést k následným závažným omylům, které ohrožují i nepřímo poškozují další jedince (28 - Mařík 1986). Základem genetického vyšetření je objektivní zjištění 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.).

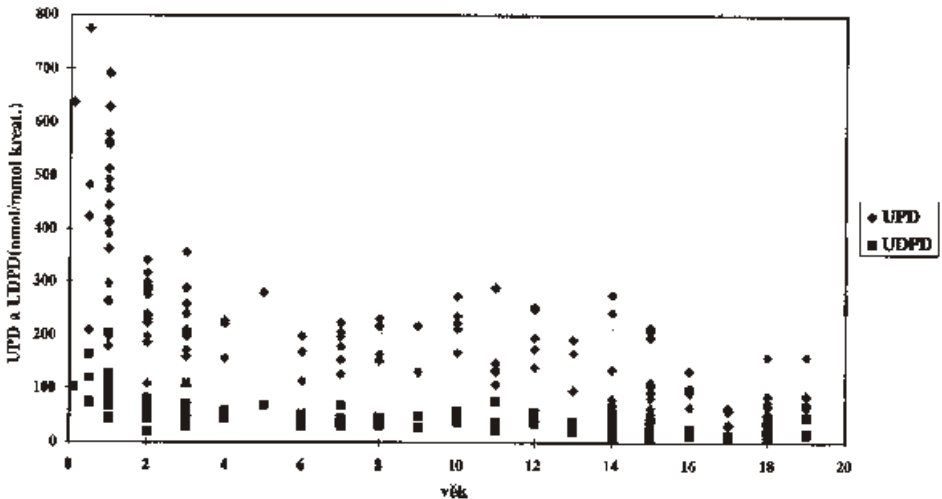
Genetická diagnostika, prevence a poradenství u končetinových, kombinovaných a systémových vad pohybového aparátu představuje specifickou část klinické genetiky. Uení genetické diagnózy je předpokladem správné genetické prognózy. Klinická genetika klade důraz na aspekty, kdy základem zhodnocení fenotypu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

diferenční diagnostický a tím i prognostický. Uada onemocnění, která mají značně podobný (pří povrchným vyšetřením dokonce zdánlivě totožný) fenotyp, se mohou zdát zcela odlišným způsobem. V těchto případech se hovoří o genetické heterogenitě jako například u syndromu osteogenesis imperfecta. Typické vrozené abnormality a anomálie muskuloskeletálního systému patří do symptomatologie značné části syndromu a nosologických jednotek. Není vždy snadné zařadit vrozenou končetinovou vadu a určit správnou diagnózu systémové nebo kombinované vady i 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**, která patří:

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



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

(např. trichorinofalangeální syndrom /56 - Zaletajev a Marincheva 1983/, syndrom Cornelia de Lange, Prader-Willi syndrom /51 - Smith 1999/), dysfertálních manželství, mentálních retardací vázaných na X chromosom (fragilní X) a mutagenního ovlivnění rodiče (na stupni celkového mutagenního ovlivnění lze usuzovat na základě získaného poškození chromosomu). 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

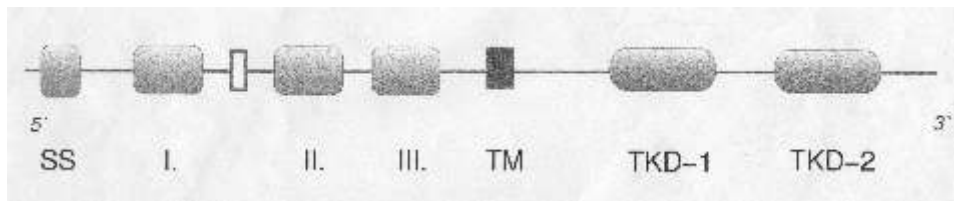
mukopolysacharidóz (9 - Hyánek et al. 1990) nebo se určuje nadměrné vylučování sialyl-oligosacharidů v moči u oligosacharidóz (47 - Sewel 1979). Z epidemiologického hlediska se ukazuje významné stanovení hyperhomocysteinemie u některých kostních dysplazií (10 - Hyánek et al. 1999). Zvýšená syntéza a zvýšené hodnoty cartilage-oligomeric matrix proteinu v krvi i kloubním punktu se zjišťují například u pseudoachondroplazie a mnoho etně 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), patří mezi chitinázy (1 - Adam 1998). U n kterých nosologických jednotek kostních dysplazií, které adíme k vrozeným poruchám metabolismu kostní tkán a chrupavky, bylo zjišt no signifikantní zvýšení marker kostního obratu u d tí i dosp lých. Prokázali jsme významn zvýšený kostní obrat u d tí s osteogenesis imperfecta, idiopatickou juvenilní osteoporózou, hypofosfatemickou k ivicí a s exostózovou chorobou. U pseudoachondroplazie byly zjišt ny nadpr m né hodnoty. Nejvyšší hodnoty mo ového pyridinolinu (UPD) a deoxypyridinolinu (UDPD) byly u d tí s hypofosfatazií, kde byla sou asn snížená celková ALP, kostní isoenzym ALP byl v rozsahu referen ních hodnot. I v pr b hu prolongace a konsolidace kostních regenerát bylo prokázáno významné zvýšení UPD a UDPD. **Graf 1** ukazuje rozptyl hodnot pyridinolinu (UPD) a deoxypyridinolinu (UDPD) v mo í u zdravých d tí od 1 roku do 19 let. Intraindividuální zvýšení kostního obratu je zrcadlem r stového spurtu v pubert , kdy se zjišt ují vysoké hodnoty UPD a UDPD, ale m že být i odrazem malignizace kostních exostóz a enchondrom bez ohledu na v k. Rozptyl hodnot marker kostního obratu u pacient s osteochondrodysplaziemi je významn vyšší než u kontrolního souboru. Vysoká variabilita marker kostního obratu v rámci jedné diagnózy z ejm souvisí s genetickou heterogenitou n kterých skupin kostních dysplazií (35 - Ma ík et al. 2000). Zvýšené vylu ování ukazatel intenzity katabolických pochod chrupavkového a kostního kolagenu pyridinolinu respektive deoxypyridinolinu mo í však nerozliší, která ást jejich obsahu v mo í 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 umož ují aplikaci *molekulární genetické diagnostiky*, která významn ovliv uje jak v asné vyhledávání genetických determinant onemocnění, tak kontrolu lé by již klinicky manifestovaných p íznak . Mapování lidského genomu v roce 2001, které bylo zahájeno p iblížn p ed 10 lety, u inilo velký pokrok. Základní poznatky o skladb lidské DNA byly shrnuty a zve ejn ny (11 - Jasny a Kennedy 2001). Dnes je známo více než 3000 definovaných lidských d di n vázaných chorob, jejichž p í inou jsou mutace v jediném genetickém lokusu – tzv. monogenní onemocnění. Genetické nálezy u ur itých nosologických jednotek kostních dysplazií byly uvedeny v práci Hagenáse (7 – 1996) a v Mezinárodní nomenklatu e a klasifikaci osteochondrodysplazií z roku 1997 (57). U nás jedna z prvních kostních dysplazií diagnostikovaných molekulárn genetickou metodou byla achondroplazie a neurofibromatosis von Recklinghausen, typ 1.

Achondroplazie je výsledkem mutací ve fibroblastovém r stovém receptoru 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR-3), které jsou lokalizované na krátkých raménkách 4. chromosomu v oblasti p16.3 distáln od genu pro Huntingtonovu choreu. FGFR-3 je protein o velikosti 115 – 150 kD, pat ící do rodiny transmembránových glykoprotein , vážících skupinu 9 polypeptidových molekul, fibroblastových r stových faktor s pleiotropním efektem na nejr zn jší bun éné linie a vývojová stadia tkání. Na **obr. 1** je schematické znázorn ní



Obr. 1. Schéma struktury části FGFR-3 genu s transmembránovou doménou (TM), využívanou pro primární 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 imunoglobulinu, pravděpodobně signální sekvenci FGFR-3 genu SS na 5' konci a dvě tyrosin kinázové domény (TKD 1 a TKD 2). Součástí možnosti molekulární genetické diagnostiky se odvíjí 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 specifických páticích restrikčních endonukleáz, rozoznávajících jednotlivé nukleotidové záměny v pozici 1138 transmembránové domény FGFR-3 genu (Msp I, Sfc I). Pro molekulární diagnostická vyšetření je nezbytné izolovat nukleovou kyselinu. Jako zdroje se používají leukocyty, lymfocyty, amniocyty, choriové klky, tkáně fixované v parafinu (i z mrtvých osob) i 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 molekulární 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 molekulární 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, jež je lokalizován na 10q, Pfeifferův syndrom mutací FGFR-1 genu lokalizovaném na 8p (cit. sec. 7 - Hagenäs 1996).

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

genetickými testy, jakými jsou „protein truncation test“ i sekvenční analýza.

Neurofibromatóza, typ 2 je výsledkem mutací genu na dlouhém raménku 22. chromosomu (v oblasti 22q4.12). Možnosti molekulární diagnostiky jsou především v klonování a následné sekvenční analýze exponované oblasti chromosomu 22 (36 - Mazura et al. 1995, 39 - Mazurová et al. 1999), což ale předpokládá dostupnost náročné a poměrně ekonomicky nákladné sekvenčního zařízení.

Recentní molekulární 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 α1 et zce, je umístěn na dlouhém raménku 17. chromosomu (v pozici 17q21.31 - 22.05) a sestává z 51 exonů. Gen COL1A2, kódující α2 et zec, 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:

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

- *et zový efekt*: mutace v genu pro α1 et zce (COL1A1) jsou častojší než mutace v genu pro α2 et zec (COL1A2).

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

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

alelu 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 nejvíce počet představují nukleotidové substituce.

Mazura et al. (37 - 2000) v pilotní molekulární 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 u její 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 uvedených malých insercí podporuje náš názor, že OI je velmi heterogenní syndrom s dosud nejasnou etiopatogenezou 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 i 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 v as v rodinách s genetickou zátěží OI bude významnou specifickou vyšetřovací metodou genetického poradenství.

Je třeba zdůraznit, že genetická etiologie je podrobně prozkoumána pouze u těch, kterých nejčastěji se vyskytujících monogenních chorob, které jsou velmi závažné, ale mají nízkou frekvenci v populaci. Genetické determinanty byly objeveny například u diastrofické dysplazie (genová porucha je lokalizována na 5q a je příčinou deficitu sulfátového transportéru – diastrophic dysplasia sulfate transporter), pseudoachondroplazie a mnoho etně 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 spondyloepifyzární dysplazie (mutace kolagenu typu II je lokalizována na 12q) a dalších. Naším současným cílem je zavést rutinní molekulárně-genetickou diagnostiku u těch 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

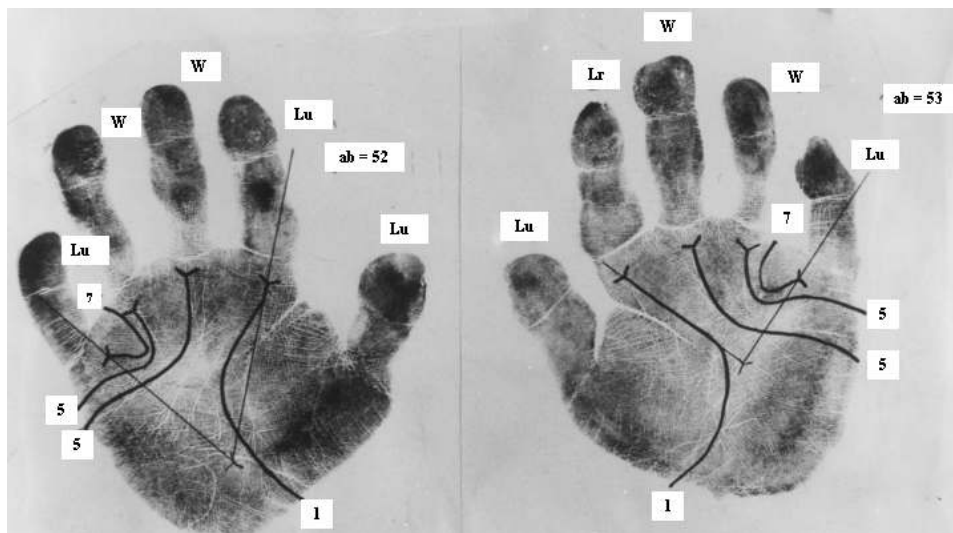
vývoj souvisí s vývojem ruky mezi 13. – 19. týdnem prenatálního života. Za zakladatele současné dermatoglyfiky se pokládá Cummins (2 - 1926). Dermatoglyfy se snímají z dlaní a prstů obou rukou, někdy i z plosek nohou. Hodnotí se ada dermatoglyfických obrazců (vzor), daných specifickým uspořádáním epidermálních 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 polštáčky na rukou, které jsou patrné od 6. – 7. týdne. Vlastní papilární lišty, jejichž hodnocení nás především zajímá, jsou spojeny s vývojem hmatového idla a pod jejich vlivem se formují vlastní linie. Kožní reliéf se skládá ještě z ohybových rýh, které jsou především pozorovány. Typ kreseb papilárních linií je kromě zmíněných hmatových polštáček ovlivněn dalšími navzájem souvisejícími faktory – tlakem embryonální tkáně, tloušťkou epidermis a nahromaděním tekutin v epidermis. Sledování dermatoglyf 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 (například u inek teratogenů). Podle novějšího pojetí dlaní a prstů dermatoglyf je po etně linií určených mnoha geny s additivním účinkem (polygenní typ dlaní a prstů). Koeficient korelace mezi

rodí i a d tmi je p bližn 0,5, což potvrzuje hypotézu polygenní podmín nosti dermatoglyfických kvalitativních hodnot. Je známá velká variabilita dermatoglyf , podmín ná i jemnými výkyvy intrauterinního prostředí (t eba i u monozygotních dvoj at jsou v r zných etnických skupinách jsou variabilní nálezy, což sv d í pro jejich genetickou determinaci. K hodnocení dermatoglyf je nutné znát popula ní pr m ry, 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 uspo řádání

dermatoglyf ke kost němu podkladu ruky, což je vývojov ur ený jev (43 - Penrose 1965). Poznanski et al. (44 - 1969) popsali *radiodermatografii*. Tato technika umož uje zobrazit dermatoglyfické obrazce a jejich vztah ke skeletu ruky. Radiodermatografie využívá opalescentní tantalový prach, který se nasype a vet e na volární stranu ruky, která je pedem promašt na krémem. Prostory mezi kožními rýhami a brázdami se vyplní tantalem. Pak se zhotoví snímek ruky v zadop ední projekci (dla se položí na kazetu s filmem).

U skeletální *malformací ruky* lze z uspo řádání kožního papilárního terénu a pr b hu ohybových rýh dla ových a prstových usuzovat na patologické uspo řádání kostí ruky (20 - Kuklík et al. 1988, 21 - Kuklík et al. 1992). Izolované



Obr. 2. Signifikantn abnormální dermatoglyfy rukou pacienta s diastrofickou dysplazií. Dermatoglyfické vyšet ení u 3 pacient z nep řibuzných rodin prokázalo tyto společ né abnormality: zvýšení atd úhlu, distální pozice axiálního triradiu t, atypický pr b h hlavních dla ových linií (linie A kon í v oblasti 1, linie C jsou redukovány), atypie ohybových rýh dlan (tém vymizelé, jemná struktura), chybí ohybové rýhy prst v oblasti proximálních interfalangeálních kloub .

kon etinové 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 dermatoglyf 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 probanda. Patognomické dermatoglyfické obrazce byly definovány u Turnerova syndromu (15 - Kuklík et al. 1980), diastrofické dysplazie a arthrogyrosis multiplex congenita (29 - Mařík et al. 1992, 30 - Mařík et al. 1992). U arthrogyriose a diastrofické dysplazie je chybí prstových ohybových rýh rukou prenatalně determinováno a určí klouby, v kterých vzniká fibrózní nebo kostní ankylóza - symfalangismus proximálních respektive distálních interfalangeálních kloubů (obr. 2). Signifikantní abnormality byly popsány u mukopolysacharidózy typu 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 prekonceptní a perikonceptní 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 odhadnout, otevírají řadu etických problémů pro lidskou společnost. *Genetické poradenství respektuje platné právní a etické normy, v neposlední řadě i rodiny.* Nové genetické metody i výzkum musí být prováděny za přísných etických pravidel, aby nepoškodily testovaného a přinesly 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. I když jsme svdky toho, jak se může rodina rozpadnout v souvislosti s narozením dítěte tělesně nebo mentálně poškozeného, ve výjimečných případech však společně

nešt stí vztah zocelí (24 - Kuklík a Ma ík 1999). Léka musí respektovat p ání rodiny, to znamená, že v p ípad nep íznivé prognózy nemusí nutn následovat interrupce.

Kon etinové vady, které nejsou sou ástí syndrom , se vyskytují v rodokmenu v tšinou izolovan (n kdy i více etn). Jako u všech polygenních i polyfaktoriálních vad zde platí zásada, že riziko závisí na stupni postižení - na expresi. Izolované vady mírného stupn jednostranného charakteru mají riziko opakování nižší než vady oboustranné s plnými projevy redukce skeletu a p ípadným familiárním výskytem nebo výskytem mikrosymptom v rodin . Z hlediska odhadu empirického rizika je významné vyhledávání tzv. minimální symptomatologie u rodi nebo sourozenc . Genetické poradenství má zde význam p edevším pro p íbuzné I. stupn . Konzultace s matkou n kdy pom že odhalit p ípadné etiopatogenetické rizikové faktory teratogenního charakteru v tzv. kritických vývojových periodách, které jsou zárove periodami senzitivními (8 - Heminki et al. 1984). Znalost asového faktoru je zde velmi d ležitá v souvislosti s organogenezí, tj. dobou, kdy se p íslušný orgán tvo í a je vnímavý k p ípadným zásah m teratogen . Nežádoucím zp sobem ovliv ují vývoj plodu endokrinní choroby matky v etn chorob štítné žlázy, diabetes mellitus, metabolická onemocnění, hypertenze, ranné gestózy, chronická zán tlivá onemocnění apod. Optimalizace zdravotního stavu matky ješt p ed t hotenstvím a úprava životního režimu s vylou ením nep íznivých zevních vliv jsou d ležité zejména u polygenních a polyfaktoriálních chorob a též v prevenci chromosomálních aberací de novo (22 -

Kuklík 1994).

Systémové vady pohybového aparátu – kostní dysplazie vznikají nej ast ji jako autosomálně dominantní d di né choroby (nap . achondroplazie). Mezi autosomálně recesivní kostní dysplazie pat í rozsáhlá skupina primárn metabolických vad, vyvolávajících sekundárn osteopatie, nap . „lysosomal storage diseases“, kam pat í p edevším mukopolysacharidózy a oligosacharidózy s typickými zm nami skeletu ozna ovanými jako „dysostosis multiplex“ (32 - Ma ík et al. 1994) . Mezi kostními dysplaziemi jsou vzácné choroby vázané na pohlaví – X recesivní (nap . Hunter v typ mukopolysacharidózy nebo diastrofická dysplazie) nebo X dominantní (nap . receptorová choroba vitamin D rezistentní k ivice).

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

4.3. Prekoncep ní pé e

Prekoncep ní pé e (3 - ervenka a Kapras 1980) je indikována u polygenních vad, vrozených chromosomálních aberací vzniklých na základ non disjunkce a také u vad nejasné etiologie, kde jsou jasné p í iny špatného zdravotního stavu matky apod. Optimalizace zdravotního stavu budoucí matky zahrnuje vitaminovou preventivní clonu dle doporu eného schématu.

T hotenská cholestáza a hepatopatie, exacerbace cholelithiasy, hyperbilirubinemie apod. jsou okruhem

chorob, které lze lébn p ízniv ovlivnit (55 - Vaništa a Lasovská 1979). Používají se hepatoprotektivní preparáty jako flavonoidy (nap . Flavobion nebo Essentiale forte), které mají širší význam než pouze dodávka nezbytných vitamin . Z vitaminových preparát má význam dodávka p edevším vitamin B komplexu (Lipovitan je jediným perorálním preparátem s vitamínem B12), dále vitamin C (doporu ován je preparát Ascorutin, obsahující zárove vitamin P – rutin). Vitamin E p edstavuje d ležitě antioxidanty. Vitaminy A a D jsou v gravidit nebezpečné z hlediska možného p edávkování. Vitaminy rozpustné v tucích (ADEK) se snáze p edávkují než ty, které jsou rozpustné ve vod (nap . vitamin C) a jejichž p ebytek se vylou í mo í. Nebezpečné jsou deriváty vitamínu A syntetického pvodu, které se považují za morfogen a p edávkování nebo arteficiální dodávka v podob n kterých kosmetických krém proti akne m že zp sobit n které skeletální vady nap . polydaktylii nebo syndaktylii v závislosti na dávce (27 - Markoš 1997). Klí ovou úlohu v proteosyntéze hraje kyselina listová - Acidum folicum. Pokud je p ed graviditou a v jejím pr b hu podávána, uplat uje se p i prevenci rozšt pových obli ejových vad (54 - Tolarová 1982), defekt neurální trubice (NTD) a dalších polygenních vad a m že ú inn kompenzovat nedostatek mesenchymální tkán stimulačí proteosyntézy. Vitaminová prevence je dopl ována nyní i r znými stopovými prvky (selen, zinek aj.). V souvislosti s vitaminovou prevencí je nutno p ipomenout, že výživa má vliv na zdárný pr b h t hotenství zcela výjime ným zp sobem. Složení stravy má dokonce vliv na sex ratio p i porodu. Existují dokonce

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

V rámci prekoncep ní pé e je d ležitě vylé ení p ípadné fokální infekce matky ještě p ed plánováním t hotenství, protože zán tlivé toxiny se zejména v embryonální period mohou nežádoucím zp sobem uplatnit v etiopatogenezi vrozených vývojových vad (VVV). Jedná se p edevším o zán tlivá onemocn ní gynekologická, adnexitidy, mykotické infekce, projevující se fluorem apod. Lé ba musí být kausální s p íhlédnutím k etiopatogenetickému agens a imunologickému stavu matky. Hore naté stavy v t hotenství mohou být p í inou poruch vývoje plodu, zejména lebky /anencefalie/ a rozšt pových vad pate e. Klasické je parazitologické a virologické vyšet ení toxoplasmosy, rubeoly, cytomegaloviru a herpetických vir. Toxoplasma gondii je intracelulární parazit a viry jsou všudyp ítomnými 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 - ervenka a Kapras 1980, 5 - Elis a Elisová 1983) je d ležitým kriteriem pro posuzování p íslušné úsp šnosti budoucí gravidity. Orienta ní informaci o hormonálním stavu poskytne poševní cytologie, následovaná cíleným hormonálním vyšet ením. D ležitě

je diagnostikovat případně ovariální cysty (zpravidla ultrasonograficky - transabdominální sondou při plném mo ovém m chý i k lepšímu znázornění gonadálních struktur nebo vaginální ultrazvukovou sondou) a ovít zda nedochází k anovula ní m cykl m. Zále ní b žných ovariálních cyst je možné thiaminem. Endogenní nadprodukce prolaktinu m že vést k zástav menstruace a tvorby mléka u t žších stav i mimo graviditu. Terapeuticky se používá blokády farmakologické. I mírné formy hyperprolaktinémie mohou mít za následek neplodnost. Hyperprolaktinémie 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 uvádí v etiopatogenetické souvislosti například s tvorbou protilátek v i centromerám a se vznikem non-disjunkce v pr b hu meiotických procesech.

Gestózy rané a pozdní se vyskytují relativně často u matek dít s VVV. Nadměrné hmotnostní přírůstky v graviditě, hypertenze, otoky a nadměrné zvracení jsou základními projevy, kterým se mohou přidat zejména u pozdních gestóz fatální komplikace. Léčba t hotenské hyperemese Conterganem v zátku šedesátých let 20. století byla první inou vznikem typických thalidomidových deformit končetin u více než 6000 novorozenců v Německu (52 - Swanson 1981). Kompenzace diabetes mellitus a t hotenské cukrovky matky má význam pro fyziologický vývoj plodu. Dít diabetických matek mají často nadměrnou porodní hmotnost a často trpí vrozenými

vývojovými vadami. Častější výskyt cukrovky nacházíme u matek dít s vrozenými chromosomálními aberacemi, zejména trisomickou formou Downovy choroby. Diabetes mellitus se může projevit pouze v t hotenství jako t hotenská glykosurie. Diabetes mellitus matky by měl být kompenzován ještě před plánováním t hotenstvím. 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 recesivní 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 *ada dalších definovaných chorobných stavů matek, které mohou představovat specifické i nespecifické ohrožení plodu*. Jedná se například o t hotenství matek s fenylketonurií, které znamená hledání rovnováhy mezi dietními opatřeními s omezením esenciálních aminokyselin 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 souasnědob se p ehodnocuje ada názor z minulosti ohledn nep íznivých ú ink lék v t hotenství. Užívání lék v t hotenství již není tak astou p í inou indikace interrupce ze zdravotních d vod . V souvislosti se skeletálními anomáliemi bývá uvád n tzv. warfarinový syndrom, který je podmín n užíváním antivitaminu K (antikoagulans Warfarin), projevující se agenezí k stek nosu (lze jej experimentáln vyvolat i u zví at). Podobn existuje tzv. fetální hydantoinový syndrom u t hotných matek s epilepsií lé ených hydaintonáty. Diagnostikují se VVV, p edevším vrozené srde ní 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 oblouk na prstech. D ležitě je monitorování hladin hydantoinát u t hotných matek s epilepsií, kde nebylo možno lé bu zcela vysadit. Je t eba zd raznit, že vysazení podávání léku m že znamenat t žší postižení vývoje plodu z vlivu choroby matky, než samotný vedlejší ú inek farmaka. Situaci je nutno vždy individuáln zvážít.

Fyzická konstituce /habitus/ t hotné matky má etiopatogenetickou souvislost se stavem plodu a budoucího dít te. Empiricky lze zobecnit o ekávání problém u matek s hmotností nižší než 50 kg a s výškou kratší než 150 cm. U matek s opakovanými spontánními aborty bývají zjiš ovány antropometrickým m ením gracilní (hypoplastické) epifýzy dlouhých kostí.

Perikoncep ní pé e zahrnuje i metody asistované reprodukce v p ípadech, kdy ot hotn ní je spojeno s ur itými obtížemi. Fertilizace in vitro, um lá insemínace a jiné postupy jsou prokazateln spojeny s

vyšším rizikem vzniku vývojových vad a chromosomálních aberací. P í poruše motility spermií m že být ešením úprava vazkosti spermatu použitím Mucosolvanu (Ambroxoli hydrochloridum) u partnera v perikoncep ní období. Snížení viskozity hlenu je p íznivé z hlediska usnadn ní pr níku spermií k vají ku.

Ultrasonografické vyšet ení m že být sou ástí gynekologické prekoncep ní pé e se zam ením na tvar a velikost d lohy (hypoplázie d ložní a anomálie d lohy - uterus duplex, uterus arcuatus, uterus septus, uterus subseptus aj.). Tyto anomálie d lohy mohou mít vliv na vznik deformít a sekvencí pohybového aparátu z abnormální polohy plodu – malpozice (takto vznikají nap . pedes equinovari, vrozená luxace ky lí, pedes calcaneovalgi aj.). Podobn musí býti zohledn ny biomechanické p í iny p í vzniku n kterých disrup níh deformít, které vznikají zaškrccením kon etiny amniálním pruhem a ischemií kon etiny. Na ultrasonografické vyšet ení v rámci prekoncep ní pé e navazuje ultrasonografické vyšet ení v rámci neinvazivní prenatalní diagnostiky (obecn í cílen zam ené). O zavedení a rozvoj ultrasonografických vyšet ovacích metod u nás v za átku osmdesátých let se zasloužil E. ech.

4.4. Prenatální diagnostika

Na genetické poradenství úzce navazuje *prenatální diagnostika*, která pat í do oblasti tzv. sekundární prevence. Léka poskytujícíci genetickou konzultaci musí volit vhodné indika ní spektrum prenatalní diagnostických metod. Riziko metody samotné nesmí p esahovat riziko genetické. Prenatální diagnostika existuje

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

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

Echokardiografie plodu se dnes stala již rutinním vyšetěním v prahut hotenství, kde se očekává vývoj syndromu s vrozenou srdeční vadou (VCC). Rentgenové vyšetění a fetografie dnes již byly nahrazeny ultrasonografickým vyšetěním.

Amniocentéza je další nejrozšířenější metodou prenatální diagnostiky. Provádí se transabdominálně mezi 14. – 16. týdnem po předchozí lokalizaci placenty ultrazvukem. Riziko výkonu pro matku i 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 vyšetění kultivovaných i nekultivovaných fibroblastů plodu a vyšetění 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 molekulární genetická vyšetění.

Fetoskopie umožňuje mezi 13. – 17. týdnem t hotenství přímou inspekci 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, obličeje, uší, 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. Přerušování těhotenství z genetické indikace je u nás uzákoněno. Na základě prenatalní diagnostiky se dovoluje přerušit těhotenství do 26. týdne. Provádí se malou sekcí, stále více se zavádí indukce potratu pomocí prostaglandin 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 v etnometodologie prekoncepcí, perikoncepcí a prenatalní péči. Bylo poukázáno na biomechanickou souvislost při dermatoglyfickém vyšetření. Je třeba zdůraznit, že klinická a molekulární genetika v současné době zná genetickou etiologii podrobně pouze u nejzávažnějších 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 podrobně funkce jednotlivých lidských genů a jejich vzájemné působení, včetně vlivu 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 morfogenezí, metabolické vady s projevy na skeletu, kostní dysplazie a množství genetických syndromů, je tragedií pro rodinu a celou společnost. Problematika ovlivňuje 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 pokračujícím rozvojem molekulární genetických vyšetřovacích metod a současně zlepšující se socioekonomický potenciál našeho státu jsou naději pro zlepšení osudu postižených v České republice.

Literatura

1. Adam M. Chondrex (YKL-40) – ukazatel poškození chrupavky. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, s. 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. Prekoncepcí prevence vývojových vad. *sPediatrie*, 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, Vainio H. *Occupational Hazards and Reproduction*. Washington, New York, London: Hemisphere Publishing Corporation, 1984.
9. Hyánek J et al. D di né poruchy metabolismu. Praha: Avicenum, 1990, 342 s.
10. Hyánek J, Ma ík I, Pejznochová H, Hyánkova E, Dubská L et al. Diagnostic significance of hyperhomocysteinemia in some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .3+4, s. 279.
11. Jasný BR, Kennedy D. *The Human Genome*. Science, 291, 2001, .550, s. 1153–1156.
12. Kapras J. Základní zákony d di ností, s. 33–82. In: Ku erová M. et al. *Úvod do klinické genetiky*, Praha: Avicenum, 1981, 320 s.
13. Ku erová M. Vrozené a získané poruchy lidských chromosom . Babákova sbírka. Praha: Avicenum, 1982, 172 s.
14. Ku erová M. Etické problémy nových poznatk ve výzkumu lidské genetiky. *Pohybové ústrojí*, 8, 2001, .2–v tisku.
15. Kuklík M, Klán Z, Holík F. Anomálie skeletu ruky, lebky a páte e u skupiny patnácti d tí s Turnerovým syndromem. *sPediat*, 35, 1980, .10, s. 529–531.
16. Kuklík M, Novák L. Cíle a perspektivy dermatoglyfiky. *Praktický léka* , 60, 1980, .22-23, s. 785–787.
17. Kuklík M, Nováková M, Šrajter J, Hermely H, Šim nková M. Dla ový total ridge count u normální populace. *as lék eských*, 123, 1984, .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, Ma ík 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, Ma ík 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 prenatalní diagnostice. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, .3, s. 157.
23. Kuklík M. Genetické poradenství a prenatalní diagnostika u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, .3+4, s. 133–141.
24. Kuklík M, Ma ík I. *Genetika kon etinových vad*. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .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, .3, s. 95–103.
26. Lošan F et al. Fetální hydantoinový syndrom. *as lék es*, 118, 1979, s. 179.
27. Markoš A. *Povstávání živého tvaru*. Praha: Vesmír, 1997, 309 s.
28. Ma ík I. *Kostní dysplazie - diserta ní práce*, svazek 1 a 2, Praha: Fakulta d tského léka ství, 1986, 470 s.
29. Ma ík I, Kuklík M, Kraus J et al. Arthrogryposis multiplex congenita. 2. ást. *Acta Chir orthop Traum ech*, 59, 1992, .2, s. 67–76.
30. Ma ík I, Vrabec R, Kuklík M, Kraus J. Flek n adduk ní kontraktura palc obou rukou u distální arthrogrypózy typu I. *Acta Chir orthop Traum ech*, 59, 1992, .4, s. 246–252.
31. Ma ík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, K íž V. Komplexní p ístup k systémovým a kombinovaným kon etinovým vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, 4, 1, s. 33–49.
32. Ma ík I, Kuklík M, Hyánek J, Povýšil C. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, .3, s. 137–150.
33. Ma ík I, Kuklík M, Zemková D, Kozłowski K. Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie. *sPediat*, 56, 1999, .5, s. 183–89.
34. Ma ík I, Smr ka V, Kuklík M, Hadraba I, K íž V. Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní lé ení vrozených kon etinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .3+4, s. 187–223.
35. Ma ík I, Hulejová H, Špa ek P, Hyánek J, Adam M, Hyánkova E, Mazurová F, Zemková D. Hodnoty n kterých biochemických ukazatel kostního metabolismu u kostních dysplazií. *es-slov Pediat*, 55, 2000, .1, s. 9–15.
36. Mazura I, Mazurová F, Korabná M, Petráková A. Diagnostika neurofibromatózy von Recklinghausen (NF-1) metodou polymerázové et zové reakce (PCR). *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, .3, s. 118–123.
37. Mazura I, Marik 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, Ma ík I. Možnosti prenatalní diagnostiky achondroplazie molekulárn genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, .4, s. 145–49.

-
- 39.** Mazurová F, Mazura I, Mařík I. Možnosti diagnostiky achondroplazie a neurofibromatózy (NF-1) molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .1, s. 6–10.
- 40.** Nuytinck L, Dalgleish R, Spotila L, Renard J-P, Van Regemorter N, De Paepe 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, .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 1 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, .3, s. 3–32.
- 53.** Tolarová M, Zwinger A. Indikace fetoskopie u vrozených morfologických vad. *Rozhledy v chirurgii*, 60, 1981, .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 t hotenství. 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 ástech živých tvor*“ zd raz uje spojení mezi fyzikou a živými objekty. Sou ástí fyziky byla již tehdy i mechanika. Funkce otce biomechaniky byla p i knuta Galileo Galileovi, který ve své v decké innosti propojoval matematiku s p írodními v ídami, zavedl m ení pulsu pomocí kyvadla a vynalezl moderní funkci mikroskopu (74 - Valenta et al. 1985).

Biomechanika se zabývá aplikací zákon mechaniky v biologii, medicín , t lovýchov a sportu, kriminalistice apod. Pod pojmem biomechanika je mín no studium mechanických zákonitostí a vlastností biomateriál a biologických systém (74 - Valenta et al. 1985). Biomechanika tudíž analyzuje biologické reakce živého organismu zp sobené vn íjšími a vnit ními ú inky z hlediska obecné mechaniky.

Biomechanika bývá ozna ována jako „mechanika pro biologii a medicínu“, která uplat uje zákonitosti mechaniky na všechny procesy probíhající v živých objektech a na odezvy t chto soustav na mechanické vlivy jejich prost edí. Biomechaniku je možné vymezit jako teoreticko-aplika ní v dní obor, který p íspívá k ešení t ch biologických a medicínských problém , jejichž sou ástí jsou i subproblémy mechanického charakteru. Tyto subproblémy lze pak ozna ovat jako „problémy biomechanické“, k jejichž ešení se využívají poznatky, p ístupy, metody a teorie inženýrské mechaniky (21 - Janík 1999). P i jejich výzkumu se využívá analytických metod a jedním z cíl je i matematické vyjád ení zjišt ných

zákonitostí.

Biomechanika je interdisciplinární v da propojující mechaniku s biologii. Biomechanika v širším smyslu aplikuje poznatky klasické mechaniky (stability, kinematiky, dynamiky, pružnosti a pevnosti, viskoelasticity aj.) na biologické objekty (tkán , orgány) a pln využívá svého teoretického a experimentálního zázemí ke studiu biologických objekt , nap . jejich vlastností, chování, struktura a tvar . Vychází z mechaniky tuhých a poddajných t les a prost edí. Jinými slovy se biomechanika zabývá mechanickými jevy u t les v tuhém skupenství (Petrtýl a Ma ík).

P edm tem zkoumání jsou živé organismy jako evolu ní, stále se vyvíjející otev ené systémy, které se adaptují vzhledem k podmínkám života, vliv m okolního prost edí i k p sobení mechanického zatížení. Biomechanika zkoumá p edevším mechanické jevy v kostech, kloubních chrupavkách, šlachách a vazech, periferních nervech, kosterních svalech, ve velkých i malých kloubech, dále namáhání st n cév a vnit ních orgán , jako jsou srdce, žaludek, ledviny, plicní tkán , rozvíjí se i biomechanický výzkum k že aj. (62 - Sobotka 1994).

Sou ástí biomechaniky je *bioreologie*, jejímž p edm tem je výzkum mechanického chování tkání a orgán jakožto otev ených systém z hlediska jejich vývoje v ase. Bioreologie zkoumá pohyb a vlastnosti t lesných tekutin, krve, lymfý, synoviální tekutiny, sputa, slin, o ního moku i vlastnosti kostní d en (66 - Sobotková et al 1988, 67 - Sobotková a Sobotka 1992). Biomechanika a její sou ást bioreologie se rozvinuly do v tší ší e teprve ve druhé polovin minulého století. Jsou to v dní obory výrazn

interdisciplinární, jejichž základy byly vytvořeny lékařem, biologem, biomechanikem, fyzikálními chemikem a biochemikem. Rozvinuté teoretické a experimentální výsledky mechaniky, teorie vazkopružnosti a plasticity daly významný základ pro rychlý rozvoj těchto v dních obor (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 vnuje 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) spolu s neznámými poznatky o biomechanickém soběsí sil v dolních končetinách a chodidlech (65 - Sobotka 1996) jsou dnes využívány pro hodnocení podogramu u jedince s vrozenými nebo získanými vadami nohou, kde dochází k rozvinutému narušení těchto základních oporných bodů nohy, které představují statickou úroveň trojnožku.

V biomechanice, technice, biologii i v lékařství se stále více využívá počítačové řešení nejrozličnějších problémů výpočtové modelování (20 - Janíček a Ondráček 1998). V lékařství se poznatky 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 funkce a adaptace kostí a patobiomechanice pohybového aparátu jsou uvedeny základní poznatky z biochemie a fyziologie skeletu.

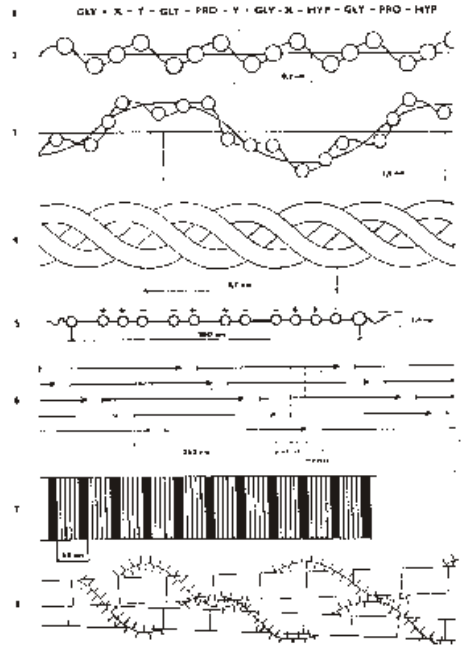
5.1. Minimum z fyziologie kostí a kloubů

Pojivová tkáň je mezenchymálního původu a je schopná částečné regenerace. Hlavní složky pojiva tvoří buňky a vmezená 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. Krystalická složka kostního minerálu *hydroxyapatitu* $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, obsahující 99 % vápníku lidského těla, jsou pevně uzavřeny v rozložení 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. P itom asi 85 % vody bylo zjišt no v organické matrix kolem kolagenních fibril (typ I) a v hydrata ních obalech kolem kostních krystal . Zbývající 15 % je v kanálcích a pericelulárních lakunách (43 - Nordin a Frankel 1989).

Kolagen je esenciální biopolymer, který pat í mezi nejstarší a zároveň nejrozší enjší bílkoviny. Kolagen je všudyp ítomná bílkovina, která tvo í asi 1/3 všech bílkovin lidského organismu, p itom asi 1/2 veškerého kolagenu je obsažena ve skeletu. Hraje úlohu v hemostáze, objevuje se v nej asn jších stadiích ontogeneze ú astní se v morfogenezi a pi diferenciaci b hem embryonálního vývoje. V sou asné dob se rozlišuje více než 20 typ kolagenu. Spole nou charakteristikou je trojnásobná šroubovice v tší ásti molekuly. Koncentrace jednotlivých typ se b hem ontogeneze a stárnutí m ní ve prosp ch kolagenu typu I. Kolagen typu II, IX a X se vyskytuje v chrupavkách a n kterých dalších tkáních, nap íklad rohovce a b lim . Typy I, II, III a V vytvá ejí charakteristické fibrily, jež jsou odpov dné za funk ní integritu tkání jako k že, kosti, šlachy, vazy, chrupavky a spolu s elastinem se ú astní na integrit cév a vnit ních orgán . Jednotlivé typy kolagenu se od sebe liší svojí primární strukturou, jež je ur ující pro uspo ádání do struktur tvrdého a vyšších ád . Ty se pak od sebe liší podle toho, který kolagenní typ a jaký proteoglykan se ú astní na agregaci kolagenních molekul. Tak je dosaženo velké morfologické variability podp rných element . Jednou se vyskytují ve form silných vláken se z etelným pí ným pruhováním, jako ve šlachách a vazech,



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

n kdy ve form tenkých vláček s jen nez etelným pí ným pruhováním v chrupavkách. Jindy vytvá í jemné síť v nejzn jších orgánech a kone n mohou mít formu amorfních hmot, jako v bazálních membránách, kde však jednotlivé molekuly vytvá ejí prostorové síť namísto vláken. Molekulu n kterých kolagenních typ tvo í tí stejné et zce (u typ II, III, VII, VIII), jiné jsou pak tvo eny dv ma í t emi druhy et zc (typy I, IV, V, VI, IX, X). Základem kolagenních fibril jsou molekuly tropokolagenu, jejichž délka je u typu I asi 280 nm, pr m r kolem 1,4 nm, molekulární hmotnost asi 300 000 Dalton (300 kDa). Tropokolagen je vláknitá bílkovina, skládající se z více než

99 % z aminokyselin (AMK). U kolagenu typu I tvoří glutamát a prolin a hydroxyprolin zastupují asi polovinu 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 et zci (1) a (2). Sekundární strukturu tvoří levotočivá spirála polypeptidových et zc (3). Třetí a čtvrtá et zce 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 žhánění kolagenních vláken v elektronovém mikroskopu (7). In vivo jsou kolagenní vlákna chráněna strukturálními glykoproteiny (protein-polysacharidové komplexy (8)), které se podílejí na fibrilogenezi pojiwa a svým složením regulují jeho strukturu a vlastnosti (14 - Handzel 1984). Nezbytným předpokladem pro tvorbu trojnásobné šroubovice jsou vodíkové a disulfidické mostky a kovalentní příčné intermolekulární vazby mezi jednotlivými et zci tropokolagenu (tzv. cross-linking), na kterých se podílejí postranní et zce lysinu a hydroxylysinu. U mnohých vrozených chorob kolagenu (např. osteogenesis imperfecta, Marfanova a Ehlers-Danlova syndromy) 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 podle ověřených

hodnoty má ověřenou schopnost hydroxyprolinu, zatímco tato 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 se et zce deoxyypyridinolinem resp. pyridinolinem, které jsou odvozeny od tří lysylových resp. hydroxylysylových zbytků, spojujících et zce tří různých kolagenních molekul. Daný typ přítomnosti novazebných elementů je přítomen i v chrupavkovém kolagenu, kde tvoří polovinu vazby 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 vyloučen 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 et zce, 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 buky a před agregací do fibril jsou odštěpovány. N-propeptid typu I má ve své střední části trihelikální strukturu, není glykosylován, je však fosforylován. Jeho koncentrace v séru bývá užívána jako ukazatel intenzity kostní syntézy. Kolagenní N-propeptid není však pro kostní tkáň specifický a ke zvýšení jeho koncentrace v krvi dochází i při fibrotických procesech v etn. jaterní cirhózy. Všechny tři C-propeptidy 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 například Treacher Collins a Franceschetti v syndrom (mandibulofaciální dysostóza) nebo diastrofická dysplazie (25 - Kuklík 1996).

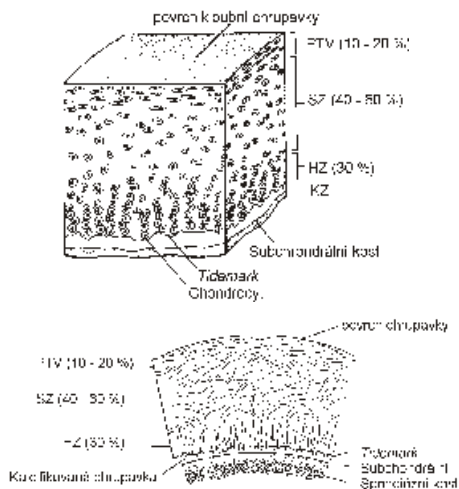
Mikroskopickou strukturální jednotkou kostní tkáně je osteon nebo haverský systém. V centru každého osteonu je malý kanálek (haverský kanál) obsahující krevní cévy a nervová vlákna. Osteon se skládá z koncentrických lamel mineralizované matrix. Marotti dokázal, že vrstvy lamel osteonu se od sebe liší

hustotou mikrostruktury mineralizovaných vláken, tj. dochází ke střídání hustých a řídkých lamel osteonu (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 zatížení (43 - Nordin a Frankel 89, 50 - Petráň 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 podobné 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 podobná 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.



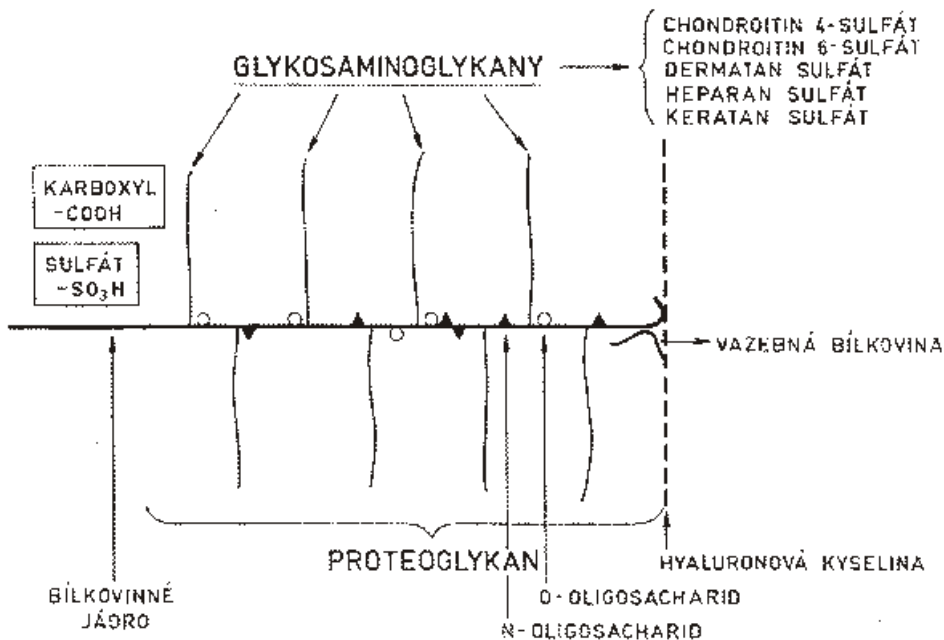
Obr. 2a a 2b. Uspořádání chondrocytů a kolagenní sítě ve vrstvách (zónách) (75 - Van Mow et al. 1989). **Obr. 2a.** V povrchní zóně (PTV) jsou oploštělé chondrocyty s podélnou osou paralelní ke kloubnímu povrchu, ve střední (SZ) jsou chondrocyty náhodně rozmístěny, v hluboké vrstvě (HZ) jsou uspořádány 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 % své 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 podtyp glykoproteinů, což jsou sloučeniny obsahující glycid nebo glykan kovalentně vázaný k bílkovině. Proteoglykany jsou produkovány v těsnou 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) s řadou 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 konstantní, ale liší se podle povahy tkáně i podle věku. Bez



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

ohledu na tuto variabilitu má struktura všech proteoglykanů jedno společné přítomnost centrálně uloženého bílkovinného jádra, ke kterému je vázán 100 glykosaminoglykanových řetězců. V závislosti na druhu tkáně a z nich vyplývajících funkčních nárocích se proteoglykany liší typem a počtem glykosaminoglykanových řetězců připojených 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 rozlišit podle několika kritérií, například sklad strukturních nebo funkčních (77 - Zajík 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 tyto globulární oblasti a oblasti bohaté na keratan sulfát a chondroitin sulfát. PG monomery si lze představit jako strukturu podobnou kartáči namočenému do mýdlové pěny, 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

milion dalton . 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 matrice (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 na povrchu chrupavky - asi 80 %, v hluboké zóně asi 65 %. Tato tekutina obsahuje volné kationy (např. sodík a kalcium), které významně ovlivňují biomechanické chování chrupavky. Velmi malé procento vody je intracelulární, 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 ztádale 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 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 zatřžovaný materiál (tlakem, tahem a smykem), který má tekutou fázi (intersticiální vodu s rozpustnými anorganickými solemi) a tuhou fázi (organickou maticí). Lze ji považovat za porézní permeabilní médium naplněné tekutinou nebo analogicky jako vodou saturovanou houbu s viskoelastickými vlastnostmi. Při konstantním tlaku, působícím na viskoelastický materiál, vzniká „creep“ poáte ní rychlá deformace je sledovaná pomalou (naase závislou) postupně klesající deformací, dokud není dosaženo rovnováhy. Při zatřžení tahem se kolagenní vlákna orientují svými podélnými osami do hlavního směru deformace. Zvyšováním tahového napětí se prodlužují, nabývají prímých směrů, a to až do okamžiku jejich poruchy. Při zatřžení smykovým napětím nevznikají objemové změny ani tlakové gradienty. Proto se nevyskytuje ani tekutý tok. Kloubní chrupavka má schopnost poskytovat synoviálnímu kloubu samolubrikační schopnost, která je možná za fyziologických zatřžových podmínek. Funkcí kloubní chrupavky je zvlášťovat oblast distribuce zatřžení a poskytovat hladký povrch, který je odolný k opotřebení při zatřžování.

5.2. Funkční adaptace kostí remodelace

Kostní tkáň (ale i ostatní pojivové tkáně) se neustále představuje - 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, buky tvořící novou kostní tkáň. Vzájemná interakce osteoblastů/stromálních buněk a osteoklastů je nepochybná. Osteoblasty se regulují velmi intenzivně ústředně na celém metabolickém obratu kosti, tedy nejen na novotvorbě kostní tkáně. Prostřednictvím mediátorů a působí ovlivňují tvorbu, dozrávání a aktivitu osteoklastů a působí na složitý 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*, jenž patří do „rodiny TNF receptorů“ (44 - Palička 2001). Fyziologická obnova na kostní tkáň - remodelace probíhá různě intenzivně po celý život v tzv. *Hoffshipových lakunách* na povrchu tržky kostních, subperiostálně, na kortikoendostálním povrchu i v haverském systému kortikalis. *Periost* je fibrozní 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 kompaktní, obsahuje osteoblasty. Ke kortikalis je připevněna 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 přerušuje po celém obvodu a dojde k dislokaci fragmentů. U dětí

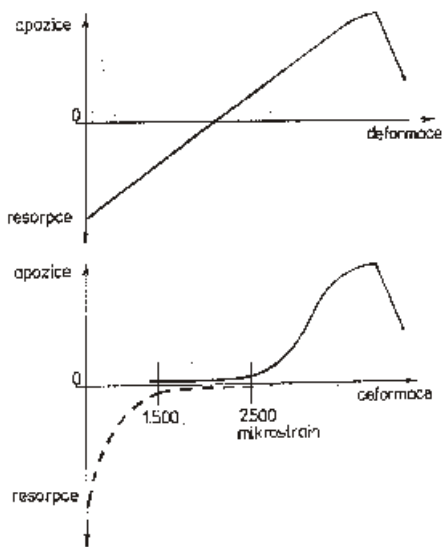
přibližně do 10 let v kosti se periost při fraktu zpravidla pouze roztrhne nebo sloupne jako slupka od banánu. Proto u dětí je často možná nekrevná repozice periostu zajišťuje spolu s fixací obvazem retenci fragmentů (*poznámka autora*). *Endost* je slabší membrána, která ohraničuje medulární dutinu, jež je vyplněna červenou nebo žlutou kostní dužinou (v závislosti na věku). Endost obsahuje osteoblasty i osteoklasty (43 - Nordin a Frankel 1989). Podle lokalizace má Hoffshipova lakuna tzv. *základní mnohobuněčnou jednotku* odlišný tvar konický v kortikalis a plochý na povrchu tržky. 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. *rychlého spurtu* v pubertě, kdy je ovlivněn 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. *stárkové 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 vyerpání ovariálního folikulárního aparátu) (5 - Blahoš 1995). Fyziologická kostní tkáň během života zdravého jedince se nahradí několikrát v hlavním slabostacionárním

stavu, tj. ve stavu, p i n mž je dlouhodob dosaženo remodela ního ekvilibria (55 - Petrtýl a Danešová 2000). Etapa „dosp losti“ kostní tkán (tj. dlouhodobého, obvykle n kolikaletého stavu remodela ního ekvilibria) m že být zkrácena biomechanickými vlivy (nap íklad zm nou dominantních sm r hlavních deformací a dominantních hlavních nap tí v d sledku mimo ádných a dlouhodobých zm n zat žování 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 tkán . Genetický kód nahodile aktivizuje resorbci skeletu (za fyziologicky „normálních“ podmínek). Podle Parfitta (1983) dochází v nahodile distribuovaných lokalitách k iniciaci resorbce p íbžn každých 10 vte in, a to v závislosti na v ku jedince, pohlaví, metabolickém stavu, druhu kostní tkán , na jejím charakteru a jejích vlastnostech. Genetický faktor udržuje skeletární systém v jeho predeterminovaných funkcích. Genetické vlivy tak mají i funkci ízení délky „života“ limitního cyklu kostní tkán . Odhaduje se, že vlivem zvýšeného kostního metabolismu v prvních letech života se celá kostra obm ní za 0,5 - 2 roky (kojenec v 1. roce ztrojnásobí porodní hmotnost - *poznámka autora*), u dosp lých podle v ku se kosti remodelují za 6 8 let.

Významným fyziologickým jevem kostní tkán (potažmo všech pojivových tkání) je její funk ní adaptace (modelace), která se projevuje vzr stem pevnosti skeletu vlivem zvýšeného prom nliového zatížení a jejím poklesem p i omezením namáhání. P i každodenní innosti v

interakci s prost edím jsou kosti namáhány pom rn složitým r zn intenzívním zatížením, které vyvolává tlak, tah, ohyb, smyk a kroucení, p ípadn jejich kombinace. Základní biomechanické charakteristiky kompaktní a spongiózní kosti, které mají význam p i porušení tahem a tlakem výstižn zpracovala E. Sobotková (68 - 1994). Tahová, tlaková a smyková nap tí i p etvo ení m il nap íklad Evans (7 - 1982), který zjistil, že pevnost v tahu, ve smyku, mezní tahové p etvo ení a modul pružnosti jsou o mnoho nižší pro femur než pro tibií a fibulu. S výjimkou plastického modulu p etvárnosti, který je dán sklonem te ny ke k ivce závislosti mezi nap tí m a p etvo ením, klesají hodnoty tahových charakteristik femuru s v kem (p íbžn od 35 let). U tibií je situace rozdílná v tom, že se tahové charakteristiky od té doby skoro nem ní s výjimkou mezního p etvo ení a absorp ní energie, která ovliv uje sklon k frakturám. Burnstein et al. (6 - 1976) vysv tluje rozdílné chování t chto kostí tím, že se mechanická zatížení u nich liší a p edpokládá i rozdílné rychlosti obratu jejich stavebních složek.

Živá kost se stále m ní a prod lává pochody r stu a zesílení (tj. modelace) a opakující se náhrady (tj. remodelace). P i remodelaci p izp sobuje kost svou strukturu velikostem a sm r m dominantních zatížení. Prom nné namáhání zp sobuje, že je kost siln jší, tužší, pevn jší a hustší. Naproti tomu kosti osoby dlouhodob upoutané na l žko nebo s dlouhodob fixovanou kon etinou jsou ohroženy zlomeninami pro nedostate nou pevnost kostní tkán , která vzniká vlivem zvýšené osteoklastické resorbce z inaktivity celkové nebo lokální (35 - Ma ík a Sobotka 1997, 24 Kocián 1996).



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

Za átkem let šedesátých a v sedmdesátých letech byly experimentálně získány podklady pro *vysvětlení mechanismů funkční adaptace kostí*. Mezi průkopníky patří J. He t (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 He t (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 tkáně osteocyty prokázal G. Marotti (28 - 1996).

J. He t se spolupracovníky v

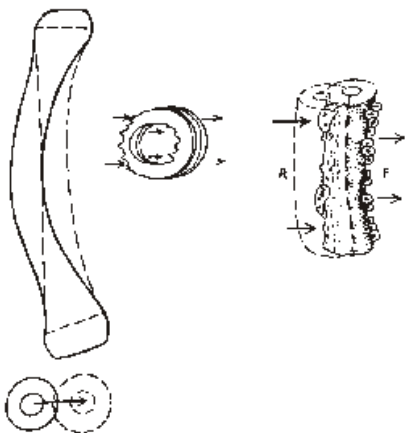
experimentech dokázali, že základním morfogenetickým podnětem pro apozici kosti je intermitentní zatřívání p i ohybu, tlaku i tahu. Tento objev potvrdili L.E. Lanyon et al. (26 - 1982) a dále zjistili, že rozsah apozice kosti závisí na špičkové hodnotě deformace, na rychlosti změny deformace, na počtu cyklů a dalších parametrech. Jejich nejvýznamnější zjištění bylo, že apozice reaguje pouze nad určitými prahovými hodnotami deformace. V rozmezí 1500 - 2500 mikrostrain je kost stacionární a 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. He t v dalších pracích (17 - 1990, 18 - 1993) uvádí tři základní mechanismy kostní remodelace, která je nejintenzivnější v rstovém období:

1. mechanismus funkční adaptace kostí závisí na intenzitě vnitřního napětí v kosti, na rychlosti změny deformace, na počtu cyklů atd., 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 závislý na tlaku periostu - tlak periostu způsobuje resorbci, tah periostu apozici.

3. mechanismus p sobě jen v období růstu. Podle Hütterova - Volkmanova zákona růstová epifyza tvoří kostní tkáň ve směru axiálního tlaku - zvýšení tlaku omezuje růst, odlehčení růstové ploténky růst urychluje. Při šikmém zatřívání metafýza přerůstá klínovitě, ploténka se orientuje kolmo na směry tlaku a roste ve směru



Obr. 5. Bo ný posun (lateral drift) se označuje modelace zakřivené diafýzy (po fraktu e, mikrofraktu e), 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 rovněž uplatňují při vyrovnávání dislokace kostních fragmentů ve frontální rovině po zlomenině nebo korekci osteotomie. Tato modelace se označuje *bo ný posun (lateral drift obr. 5)* a je využívána v distální fraktuologii především do 10 let věku (především u dětí) pro spontánní korekci ad axim a ad latus dislokovaných zlomenin ve frontální rovině. Hojení a bo ný posun probíhá nejrychleji a nejdokonaleji v blízkosti periostu, kde zůstává zachována červená kostní dřeň ve spongiózní kosti. Dislokace ad axim v sagitální rovině se zpravidla nekorigují ad integrum a dislokace ad periferiam se korigují jen minimálně nebo vůbec ne.

Již za šedesátých let G.A. Ilizarov propracoval kompresní-distrakční

techniku prodlužování dlouhých kostí pomocí zevních fixátorů a podal experimentální i klinické důkazy, že pro regeneraci (potlačení apozice) distrahovaného svazku nebo periostové chrupavky je základním morfogenetickým podnětem intermitentní zatřívání. Tímto zkušební 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 buňky (osteoblasty, osteoklasty, chondroblasty a fibroblasty) jsou kontrolovány nemechanickými agensy, 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 agensy (například hormony, vitamin D, periostové faktory, cytokiny, genetické vlivy, pohlaví atd.) mohou podporovat nebo zabránit vlivu mechanických faktorů, působících na osteoblasty a osteoklasty, ale nemohou je nahradit. Utah paradigm objevuje dvě skrytou tkáňovou úroveň (hladinu „dimenzi“ i rozměr) kostní fyziologie.

Kosti se při izopobí zatížení vývojem svého tvaru, vlastností, chování a své mikrostruktury. Toto izopobí 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 poveládajícího místního namáhání, a proto se zná na místem (62 - Sobotka 1994).

Reaktivitou kostní tkáň na vnější zatížení se experimentálně v devadesátých letech zabýval Petráš *et al.* (51 - Petráš a Danešová 1998, 52 Petráš a Danešová 1998). Z provedených experimentálních měření a numerických analýz kortikální kosti lidského femuru je patrné, že během remodelace kostní tkáň 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 nejvyšší a jsou nejefektivnější, avšak fyziologicky nepřipustná, tlaková nebo tahová napětí se z etelem k minimalizování, eventuálně vyloučení napětí smykových v hlavních směrech struktury. Petráš v roce 1988 prokázal, že remodelace kostní tkáň vždy spíše je ke stavu koincidence tří hlavních směrů, tj. hlavního směru anizotropie, hlavního směru struktury (osteon) a směru prvního dominantního hlavního napětí (48 Petráš 1994).

V 2. polovině 90 let Petráš *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 tkáň, II. fáze - procesy novotvorby vysokomolekulární kolagenové matrice a její mineralizace), její rychlost, závislost na velikosti mechanického zatížení, závislost

asových 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 úkoly procesy biochemickými, a tak determinovat proces vzniku nové - remodelované kompozitní struktury se z etelem k mechanickým zatížením úkoly (51 - Petráš a Danešová 1998, 52 - Petráš a Danešová 1998, 53 Petráš 1999).

V další studii Petráš s Danešovou formulovali **obecnou teorii remodelace kostní tkáň** (54 - Petráš a Danešová 1999, 55 - Petráš a Danešová 2000), kde remodelace je biomechanickochemický proces charakterizovaný jako difusní forma transportu molekulárních směrů (vztahovaných k elementárnímu mikroobjemu). Obecná teorie remodelace definuje slabé stacionární stavy a biochemické procesy v interstacionárních obdobích, charakterizuje podmínky vzniku, funkční stability a zániku kostní tkáň (v jejím objemovém elementu). V práci jsou exaktně definovány slabé stacionární stavy a poprvé jsou exaktně definovány hodnoty bifurkačních parametrů, při nichž dochází k porušení slabé stacionární stavy. 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 tkáň.

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 podklad 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 P. Brody.

Kostní dysplazie (KD) jsou v užším slova smyslu nazývané **osteochondrodysplazie (OCHD)**. Jedná se o rozsáhlou heterogenní skupinu dědičných poruch metabolismu chrupavité, 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 podklad molekulárně genetických vlivů a funkční adaptace kostí. Jinými slovy *fenotyp (klinicko-antropologicko-radiologická symptomatologie nebo charakteristika jednotlivých nozologických jednotek KD je výsledkem geneticky určené systémové patologické funkční adaptace skeletu (na které se uplatňují různé formy biomechanické, biochemické a neurogení patomechanismy)*. Kostní dysplazie se vyznačují zpravidla krátkou nesouměrností

postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, obratlů, pánve a disproportionálními zpravidla deformovanými dlouhými kostmi končetin s různou závažnou poruchou funkce kloubů končetin a páteře. Některé KD se vyznačují kloubní hyperlaxitou a hypotoníí, 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.

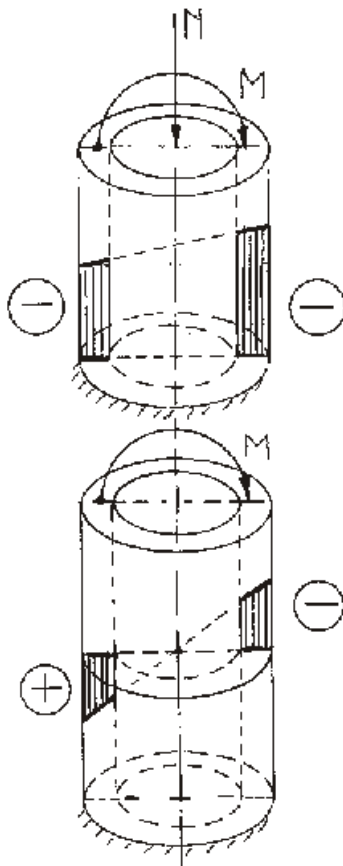
Biomechanické studie byly zaměřeny na vysvětlení patogeneze vzniku patologického *zakřivení femuru do tvaru pastýšské hole, patologických změn prstů kostí a deformačního kanálu a nedokonalé kompenzace zakřivení dlouhých kostí bočním posunem*. Na základě studia souboru pacientů a zkušeností s ortotickým 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 *deforma n -reologickou teorií remodelace* (63 - Sobotka a Mařík 1994, 64 - Sobotka a Mařík 1995).

1. Zakřivení femuru do tvaru pastýské hole vzniká u těchto typů osteogenesis imperfecta **obr. 6a,b,c,d**, ale i u osteoektázie 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 krku. Samotný ohyb by vyvolal na straně anterolaterální tah a na straně posteromediální tlak.

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

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



Obr. 7a,b. Rozmístění tlakových a tahových úhynů ve femuru na straně anterolaterální a posteromediální při stožení na jedné noze - **obr. 7a** a při stožení na obou nohou - **obr. 7b**. **Obr. 7a.** Při normálních napětích v posteromediální a anterolaterální straně diafýzy femuru vyvolaných úhynů normálních sil a ohybových momentů. Vzhledem k přítomnosti normálních sil jsou normální napětí v obou stranách diafýzy femuru téhož znaménka (tj. záporná).

Obr. 7b. Při normálních napětích v posteromediální a anterolaterální straně diafýzy femuru vyvolaných úhynů ohybových momentů. Vzhledem k přítomnosti pouze ohybových momentů jsou normální napětí v anterolaterální straně diafýzy femuru tahová (se znaménkem plus) a v posteromediální straně tlaková (se znaménkem minus).



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



Obr. 6e dentinogenesis imperfecta.

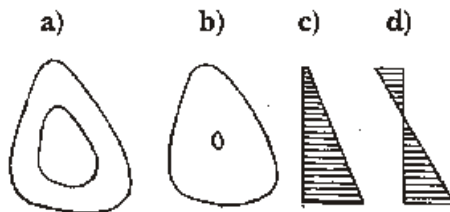
Obr. 6c. RTG levého femuru ukázalo širokou diafýzu, která je typická pro autosomálně recesivní typy OI (tzv. tubulární tvar dlouhé kosti). V rozsahu maximální konvexity femuru není prokazatelná dělová dutina, což bylo ověřeno při operaci - vlevo.

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

nad tlakem, takže na stran anterolaterální nastává tah a na posteromedialní tlak, jak je znázorněno na **obr. 7b**. To se instinktivně brání vlivu excentricity a p sobení ohybu. Je to např. p i stojí v pohybu, kdy se výsledná tíha t la p enáší p evážně dost edně na jednu dolní kon etinu nebo u oboustranně vrozené luxace ky lí, ale také u osteogenesis imperfecta, kde se insuficience musculus gluteus medius et minimus projevuje kachni ch zí, protože je st ídav t ém dost edným zp sobem namáhána pravá a levá dolní kon etina. Ve femuru zvednuté dolní kon etiny p sobí vlivem její vlastní tíhy tah s ohybem a toto namáhání p echází p i p ednožení do vodorovné polohy v prostý ohyb v rovině sagitální. P sobením ohybu a zevní rotace dochází asto u *osteogenesis imperfecta*, *fibrózní dysplazie a osteoektazie s hyperfosfatazií* k zak ívené femuru do tvaru tzv. *pastý ské hole* - **obr. 6a,b,c**.

2. Patologické zm ny pr ez kostí a d e ového kanálu

P i peropera ním pozorování zm n pr ez diafýz typicky zak ívených femur (anterolaterální bowing deformita pastý ské hole) a tibií (anteromedialní bowing šavlovité deformity) bylo u d tí mladých dosp lých s *osteogenesis imperfecta* zjišeno zužování a mizení d e ové dutiny a její posunutí sm rem k vrcholu zak ívení. Pr ez zak ívených kostí zde bývá uspo ádan do tvaru jakéhosi trojúhelníka se zak ívenými stranami (32 - Ma ík et al. 1992) - **obr. 8a,b**. U kosti namáhané mimost edně a prohnuté vlivem ohybu je na konkávní stran základna k ivostranného trojúhelníka, kde je více kostní hmoty a na protilehlé stran je jakýsi vrchol. P i sou asném namáhání tlakem a



Obr. 8a,b,c,d. Pr ez zak ívené kosti, mizení d e ové dutiny a lichob žníkové rozložení nap tí.

ohybem se na konkávní stran s ítají tlaková nap tí ú inkem ohybu a dost edného tlaku. Na konvexní stran se naopak od tlakového nap tí ode ítá tahové nap tí ú inkem ohybu. Výsledkem je bu menší tlakové nap tí nebo nap tí tahové, jak je znázorněno na **obr. 8c a 8d**. Výsledné nap tí je menší, a proto zde není t eba takové množství a taková pevnost kostní tkán jako na stran konkávní, kde se ú inky dost edného tlaku a ohybu s ítají.

P i *osteogenesis imperfecta* se d e ová dutina zmenšuje nebo dokonce i vymizí, jak se ukázalo p i radiologickém a peroopera ním vyšet ování pacient . I. Ma ík zjistil p i provád ní segmentárních osteotomií zajímavou skute nost, a to že i v zužujícím se d e ové dutin z stává až do jejího vymizení normální kostní d e . Zužování a mizení d e ového kanálu je zp sobováno t mito p í inami (63 - Sobotka a Ma ík 1994):

a) p i zhoršených mechanických vlastnostech kostí se projevuje jejich adaptace pro p enášení zatížení vzr stem pr ezové plochy, který odpovídá poklesu nap tí.

b) úbytek modulu pružnosti je podstatným zp sobem kompenzován p ír stkem pr ezové plochy. Tyto zm ny pr ezu ale p íspívají jen omezen k odporu kosti v í ohybu a kroucení, protože maximální ohybová nap tí se vyskytují v zevních

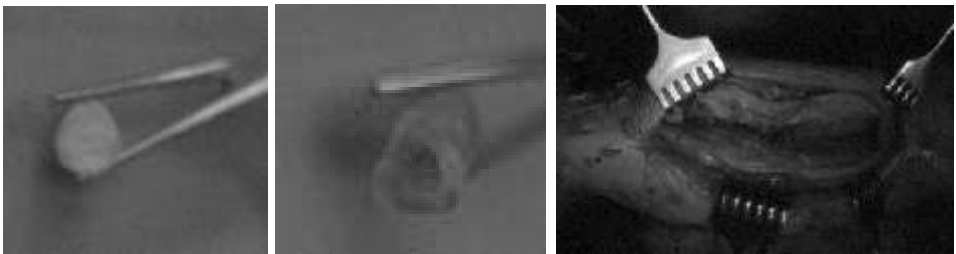
vrstvách pr ezů a nejv tší smyková nap tí ú inkem kroucení jsou na obvod pr ezů. c) kostní d e v diafýze je mén aktivní. Tato skute nost také odpovídá vývoji s v kem, kdy ervená d e zde postupn mizí a je nahrazována neaktivní žlutou tukovou d ení. V p ípadech mizení až vymizení d e ového kanálu chybí tlumivé ú inky kostní d en zejména p i ohybu a smyku. Analogický jev nastává p i ohýbání hadice napln né vodou, která je na obou koncích uzav ená.

d) vlivem zak ivení kosti p i deformitách p sobí na st ny kosti p í né tlaky, které stla ují k sob ob ásti duté kosti. Analogický jev nastává p i ohýbání trubky nebo hadice. P í ný tlak vzr stá p itom se zak ivením kosti.

P i klinickém a radiologickém vyšet ování diafýz dlouhých kostí pacient s osteogenesis imperfecta byla pozorována excentrická poloha zmenšující se d e ové dutiny, která byla posunuta sm rem ke konvexní stran ohnutých kostí. P i zna né konvexit diafýzy (nap íklad deformita femuru do tvaru pastý ské hole **obr. 6a,b,c** nebo šavlovitá deformita tibie) d e ová dutina skoro vždy vymizí - **obr. 9a**. Tento jev je zp soben r stem kostní tkán na

konkávní posteromediální ásti femuru a na posterolaterální ásti tibie, kde p sobí zna n vyšší tlakové nap tí než p i konvexních stranách, jak bylo uvedeno na **obr. 8c a 8d** (63 - Sobotka a Ma ík 1994).

Plausibilní teorii p í inného mechanismu *osteogenesis imperfecta* uve ejnil H. M. Frost (9 - Frost 1987). Frost rozlišuje modelaci a remodelaci, protože p i stejném stimulu odpovídají odlišn . Nap íklad zvýšená modelace zv tšuje zevní pr m r kosti a sílu kortikalis. Naopak zvýšená remodelace zvyšuje úbytek trabekul spongiózy a kortikoendosteální kosti. Modelace kontroluje uspo ádání a velikost kompaktní kosti a diafýzy, remodelace kontroluje kostní obrat spongiózy a kompakty, obm nu mineralizované chrupavky a primární spongiózy a rovnováhu trabekulární a kortikoendosteální kosti. Frost definoval *minimální efektivní signál (MES)* jako rozmezí deformací, jež odd luje p ijatelné od nadm rného nebo biomechanicky triviální bezvýznamné od netriviálního významného. Na **schématu 1A** je zakreslen fyziologický stav remodelace a na **schématu 1B** patologická remodelace zm na odpov di mechanoreceptor u



Obr. 9a,b,c. P í né ezy diafýzou stehenní kosti u dosp élé pacientky s osteogenesis imperfecta III. typu. **Obr. 9a** - úplné vymizení d e ové dutiny ve st edu diafýzy kostní tká je velmi tvrdá sklerotická (peropera ní nález). **Obr. 9b** - p í ný ez v diametafýzární úrovni, kde je dosud zachovalá krvetvorná ervená kostní d e , pr ez kostí zde má nepravidelný trojhranný tvar. **Obr. 9c** - periostální „rukáv“ d ležitý pro revitalizaci segment resekované diafýzy.



Schéma 1A. Fyziologický stav remodelace.

Schéma 1B. Patologická remodelace snížení sensitivity mechanoreceptoru u hyperparathyroidismu nebo hypoestrogenního stavu v menopauze má za následek osteoresorpci v méně zatížených 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 považuje se resorpce. Podle Wienera (cit. sec. 9 - Frost 1987) různé typy signálů mohou kontrolovat systémy způsobem vazby. Způsobem vazby lze aplikovat i na remodelaci. Nadprahové hodnoty vyvolávají remodelaci, která má velikost a tvar rostoucích kostí, šlach, ligament a fascií takovým způsobem, že jejich nové mechanické napětí (deformace) vrací jejich přetvoření k prahovým hodnotám. Vrozená zvýšená hodnota MES způsobuje negativní vývoj pojivové tkáně, jejíž jinou hypoplazii vazivové i kostní tkáně, nedostatečné korekce deformit nebo posunem a podobně, že byt dosud nerozpoznáným základním

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

Jiným mechanismem funkční patoadaptace je zvětšení proužků dlouhých kostí subperiostální apozicí kostní tkáně v jejich vnitřní povrchu. V nichž v případech dochází souasně k rozšíření dýchacího kanálu, jak bylo pozorováno u nichž kostních dysplazií s defektní mineralizací, například u *hypofosfatemické křivice, hypofosfatazie, (ale i u osteoektazie s hyperfosfatazií, floridní křivice, renální hyperazotemické osteodystrofie a nichž typ mukopolysacharidóz a oligosacharidóz).* Tímto mechanismem se zvyšuje odolnost kostí nejen v tlaku a tahu, ale také v ohybu a kroucení, kdy nejvíce napětí (namáhání) působí v zevních okrajích proužků dlouhých kostí (63 - Sobotka a Mařík 1994).

3. Nedokonalé kompenzace zkrácení dlouhých kostí nebo jejich posunem

Zatížení kostí, které způsobuje zkrácení zkrácováním způsobuje jejich přetvoření zkrácováním pro prodloužení 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. Proměnlivé 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 sledku *osteoporózy z inaktivity*, jak jsme dříve pozorovali u dětí s *osteogenesis imperfecta* dlouhodobě upoutaných na lůžko při frakturách femuru (35 - Mařík a

Sobotka 1997).

Jsme si v domě, že aplikujeme mechanismy adaptace pojivových tkání, zjištěné u normální kostní tkáně zdravých jedinců, na kostní tkáň biochemicky odlišnou, kde p edpokládáme i jiné vrozené modifikované reakce osteoblastů a osteoklastů v kvalitativním i kvantitativním smyslu. Morfologická a funkční diferenciace osteoblastů a osteoklastů je extrémně složitý proces, na kterém se podílejí vedle hormonálních a vitamínových faktorů a 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 degradaci pochody. Cytokiny mají společné buněčné zdroje a jsou usazeny do skupin podle jejich buněčného působení a funkce, jak charakterizují názvy různých 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 et (59 - Prockop 1992). Tyto mutace jsou příčinou výskytu III. typu kolagenu v kostní tkáni u nichž dochází k osteogenesis imperfecta (69 - Sokolov 1992). Důsledkem je pak porucha biomechanických vlastností skeletu.

V závislosti na patologických biologických vlastnostech kostní tkáně (spolu s různými vyjádřenými disproporcionálním retardovaným růstem jednotlivých segmentů končetin) dochází k nedostatkové kompenzaci mechanických vlastností skeletu zužováním a mizením dělové 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, kranioetafyzární dysplazie a dalších (4 - Beighton a Cremin 1980). Průběh kostí se přitom ztupuje a tím se vyrovnává snížená odolnost kostí vůči tlakové nebo snížená schopnost kostní tkáně přenášet zatížení. Namáhání kostí je značně ovlivněno excentricitami zatížení, které vyvolávají ohyby. Při mimostředním zatížení se dělová 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 d t í s osteogenesis imperfecta nedostate n ý.

U jiných kostních dysplazií se kromě disproporcionální retardace r stu asto pozoruje *zak ivení a zkroucení dlouhých kostí, které nabývají tubulární tvar*. Resorpce na konvexním povrchu v metafýzách a apozice na konkávním povrchu v st ední ásti diafýzy se z ejm uplat uje p í modelaci dlouhých kostí. S touto patologickou remodelací se setkáváme nap íklad u již zmín é *hypofosfatemické k ivice a jiných forem vitamin D rezistentní k ivice (také u renální hyperazotemické osteodystrofie), hypofosfatázie, pachydermoperiostózy, osteoektázie s hyperfosfatázií, infantilní kortikální hyperostózy* aj., kdy dochází k subperiostálnímu ukládání (apozici) kostní tkán ě p í vn ějším obvodu diafýzy a v n kterých p ípadech dochází souasn k rozší ení d e ového kanálu. Tímto mechanismem se zv tšuje odolnost kostí nejen v í tlaku a tahu, ale také v í ohybu a kroucení.

Dalším mechanismem je p edpokládáný geneticky determinovaný (naprogramovaný) šikmý r st kostí do délky z epifýzové ploténky (r stové chrupavky) ve sm ru silové výslednice (rezultanty), který je p í inou varózního zak ivení femur a tibií ve frontální rovin ě jak jsme pozorovali u *metafyzární chondrodysplazie typ Schmid, dyschondroosteózy Leri-Weil a n kterých typ mezomelické dysplazie, u epimetafyzární dysplazie s minimálním postižením páte e* aj.

U výše uvedených KD s p sobením excentrického zatížení vyvolávajícího ohyb souvisí varózní ohnutí femur a tibií ve frontální rovin ě, kde se však vždy

uplat uje ješt jistý stupe kroucení, vedoucí k malpozici ky elních, kolenních a hlezenných kloub ě .

Kombinace zmín ěných patomechanismů kostní remodelace (zak ivení a zkroucení) lze pozorovat také u *diastrofické dysplazie, metatropické dysplazie, pseudoachondroplazie* a jiných spondyloepimetafyzárních osteochondrodysplazií, kde p edpokládáme í jsme prokázali zvýšení kostního obratu (nap . pseudoachondroplazie, hypofosfatázie, hypofosfatemická k ivice aj./38-Ma ík et al. 2000/).

Odlíšný mechanismus vede ke vzniku varózní deformity tibie u *Blountovy choroby*, která se vyskytuje jednostrann ě ale í oboustrann ě . Na RTG snímku tibie je patrná porucha r stu lokalizovaná do oblasti mediální poloviny proximální epifýzové ploténky, která se projevuje již v p edškolním v ku (rozlišuje se 6 vývojových typ ů podle v ku). Deformita asto recidivuje po lege artis provedené korek cí osteotomii. Velmi dobré výsledky dosáhl Vukašinovi et al. (1996) u nejt ěžších vývojových poruch se šikmou mediální oblastí plateau tibie kombinovaným výkonem elevace tibiálního plateau kostním autoštem z lopaty ky elní a vysoká valgiza cí osteotomie tibie. V další etap ě byla provedena epifýzeodéza laterální ásti r stové chrupavky proximální tibie a proximální fibuly. V n kterých p ípadech lze s úsp chem deformitu korigovat distrak cí epifýzeolýzou proximální tibie pomocí zevního fixátoru kruhového. V asných stádiích je korekce varózní deformity proximálních bérů možná í ortézami s vysokým ohybovým p edp tím (*poznámka autora*).

Varozitu bérů u *achondroplazie* v

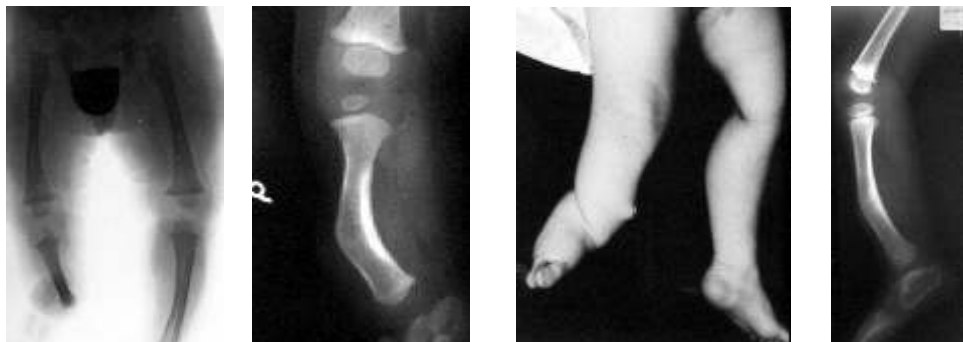
oblasti proximální metafýzy tibie zp sobuje z ejm relativní p er st fibuly, který jsme opakovan prokázali RTG vyšet ením. Relativním p er stem fibuly vyjad ujeme biomechanicky závažn jší retardacir stu tibie než fibuly.

Metodou volby u biomechanicky závažné varozity je korekce spojená s prolongací pomocí zevních fixátor anebo prostá resekce segmentu kosti z distální tvrtiny diafýzy fibuly a následné ortotické lé ení s využitím ortéz s vysokým ohybovým p edp tím podle Ma íka (40 - Ma ík a Kozlowski 1998).

R stová retardace kombinovaná s porušenou modelací metafýz a tubulárním tvarem diafýz a charakteristicky zm ný tvar obratlových t l se prokazuje v r stovém období u postižených *mukopolysacharidózami a mukolipidózami* (nov ji *oligosacharidózy*). Typický RTG obraz, který je nazýván *dysostosis multiplex*, je zp soben nadm rným st ádáním glykosaminoglykan (d íve kyselých mukopolysacharid) uvnit bun ných lysosom , což se prokazuje

histologickým, histochemickým a elektonmikroskopickým vyšet ením chondrooseální tkán . U všech typ oligosacharidóz se nalézají podobné zm ny v chondrocytech klidové chrupavky, které jsou zv tšené a obsahují v cytoplasm vakuoly lysosom napln né metabolity proteoglykan (34 - Ma ík et al. 1994). Kostní dysplastické zm ny jsou kvalitativn podobné u všech mukopolysacharidóz i oligosacharidóz, liší se jen kvantitativním vyjad ením (70 - Spranger et al. 1974).

Patobiomechanické p íiny mají i deformity kon etin u n kterých kon etinových a kombinovaných anomálií. V tomto p ípad , i u jiných hypoplazií kon etin, p edpokládáme tvarové a strukturní uspo ádání jako u kostí zdravých. Nap íklad angulace diafýzy tibie ventromediálním sm rem u *komplexu femur-fibula-ulna* je nepochybn zp sobena jako t tiva p sobícím fibro-kartilaginózním pruhem v oblasti RTG nekontrastní fibuly (**obr.10 a,b,c**). Jeho resekce v kojeneckém v ku vede k

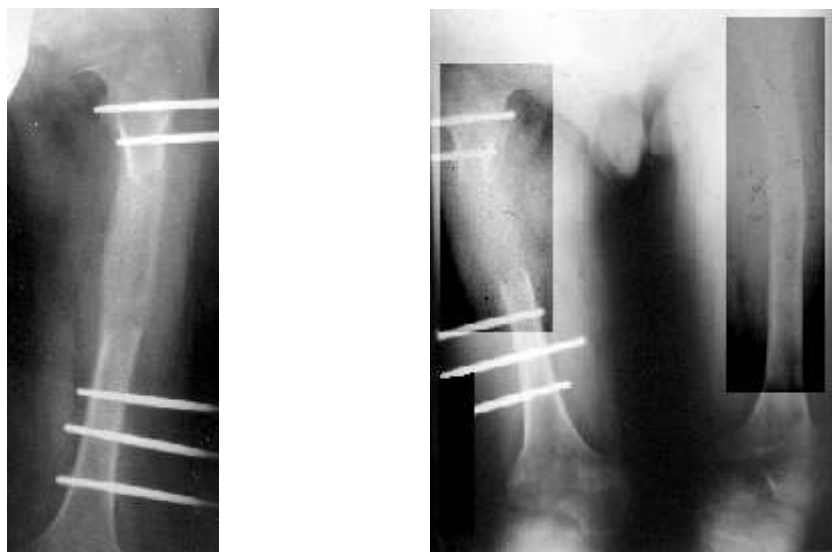


Obr.10a,b,c,d. Komplex femur-fibula-ulna vpravo. **Obr. 10a.** RTG snímek dolních kon etin v p edozadní projekci. **Obr. 10b.** RTG snímek bérce v bo né projekci ventromediální angulace diafýzy tibie, na konkávní posterolaterální stran diafýzy tibie je patrnó výrazné ztlušt ní kortikalis. **Obr. 10c.** Dolní kon etiny kojence - nad konvexitou hypoplastické angulované tibie je p ítomen typický kožní d lek. Biomechanickou p í inou deformity bérce je jako t tiva p sobícím RTG nekontrastním fibro-kartilaginózním pruhem v oblasti fibuly. **Obr. 10d.** Remodelace áste né vyrovnání osy tibie za 2 roky po resekci vazivového pruhu.

napříčení osy tibiae za 1-2 roky po operaci, aniž bychom provedli klínovitou osteotomii tibiae (**obr. 10d**). Jiným příkladem funkční kostní adaptace je *ústečná aplazie i hypoplazie tibiae*, kdy dochází k tzv. tibializaci fibuly, která je místo tibiae zatřívána střídným tlakovým napětím (hmotností těla při chůzi a stání) (**60**-Smrka et al. 1998).

Normálně probíhající remodelaci diáfýz dlouhých kostí podle mechanismů zjištěných u pojivových tkání zdravých jedinců jsme pozorovali v kostních regenerátech při prodlužování dlouhých kostí kompresí-distrakcí metodou Kalotaxie 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 m síce po skončení prodloužení o 10 cm. V průběhu hojení distrahovaných svalů 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 podobně 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 vlevo 1 rok po odstranění ZF, vpravo již osifikovaný kostní regenerát 2 m síce po ukončení prodloužení (ZF Poldi 7).

podélných os osteon (48 - Petrtyl 1994, 49 - Petrtyl 1995). Intenzita metabolické aktivity závisí nejenom na prokrvení, ale i na funkčním zatížení 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 (nap. 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).

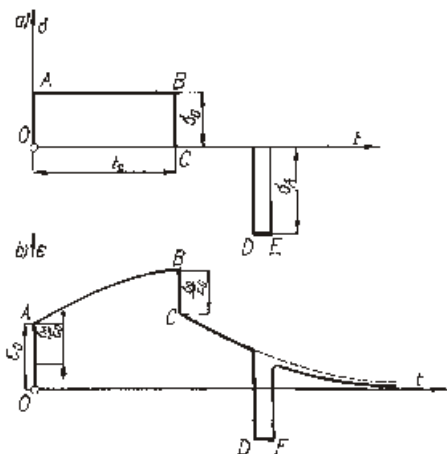
Rychlé hojení mnohočetných osteotomií bylo zjištěno u skupiny dětí s *osteogenesis imperfecta*, kde mezifragmenty byly zcela devitalizovány a úplná remodelace diafýz dlouhých kostí byla zjištěna jak rentgenologicky tak při reoperacích. Úplná remodelace peroperačně devitalizované kostní tkáně byla prokázána za 6 - 12 měsíců po operaci v závislosti na „izoelastické“ fixaci, funkčním proměnlivém namáhání, v kůži dítěte a zejména na typu syndromu vrozené kostní lomitosti. Při jiných reoperacích byly komplikace vzniklé z různých důvodů po výkonu nejčastěji v důsledku anizoelectricity mezi kostní tkáně 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 vyšetření a

pozorování při chirurgických výkonech nás přesvědčily o široké variabilitě různých projevů kostních dysplazií, jak co do druhu, podoby 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 na které základní zákonitosti remodelace normální kostní tkáně. Srovnávání charakteristik kostí zdravých a pochodů v nich s kostmi patologickými vede k určení druhů a stupňů postižení při kostních dysplaziích.

Funkční adaptace - remodelace kostní tkáně u jedinců s kostními dysplaziemi, i když je v adpaci 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 vyšetření 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. *Deformačně-reologická teorie (přetvoření) kostní tkáně* způsobeně



Obr.12. Namáhání a p etvo ení vazkopružné kostní tkán v ase.

st idavým prom nným namáháním m že být vyjád ena sumou okamžitých elastických deformací a vazkopružného (viskoelastického) p etvo ení kostní tkán , které závisí na ase (**obr. 12**)

$$e = \frac{s}{E_0} + e^{-\frac{Et}{l}} \int_0^t \frac{\dot{e}}{\dot{e}l} \dot{\delta}(t) e^{\frac{Et}{l}} dt + e_0 - \frac{s_0}{E_0} \dot{u}$$

kde E_0 je modul pružnosti kostní tkán ,
 E je modul vazkopružného p etvo ení kostní tkán ,
 l je sou initel vazkosti,
 e_0 je po áte ní p etvo ení v ase t=0.

Rychlost vazkopružného p etvo ení je dána rovnicí:

$$\frac{de}{dt} = \frac{1}{E_0} \frac{ds}{dt} - \frac{E}{l} e^{-\frac{Et}{l}} \times \frac{\dot{e}}{\dot{e}l} \dot{\delta}(t) e^{\frac{Et}{l}} dt + \frac{\dot{e}}{\dot{e}l} e_0 - \frac{s_0}{E_0} \ddot{\delta} - \frac{1}{l} \frac{\dot{e}}{\dot{e}} \dot{\delta}(t) - s_0 e^{-\frac{Et}{l}} \dot{u}$$

kde E_0 je modul pružnosti kostní tkán ,
 E je modul vazkopružného p etvo ení kostní tkán ,
 l je sou initel vazkosti,
 e_0 je po áte ní p etvo ení v ase t=0.
 D_0 je po áte ní nap tí (konstatní zatížení).

Z tohoto vztahu vyplývá, že p etvo ení a také intenzita remodelace se snižuje s asem podle recipro ní exponenciální funkce (64 - Sobotka a Ma ík 1995, 40 - Ma ík et al. 2000).

Vazkopružné zm ny jsou více obvyklé, co do velikosti menší než zm ny pružné, ale protože trvají mnohem delší dobu, mohou mít pro rozsah remodelace v tší význam. P i osteopetróze, charakterizované zvýšeným podílem minerální složky v kostní tkáni, jsou kosti tvrdé a k ehké a jejich vazkopružné vlastnosti jsou omezeny. Proto je omezena i jejich remodelace. S tímto jevem se setkáváme také u jedinc v pokro ilejším v ku. Opa ným zp sobem je stimulována abnormální remodelace kostí zna n m kkých nap . p i osteomalacii (k ivici). Deforma n reologická teorie remodelace kostí, založená na zm nách jejich p etvo ení, je do jisté míry ve shod s názorem, podle kterého závisí remodelace kostí jen na p erušovaném zat žování kostí, kdežto ú inek stálého zatížení se p i remodelaci neprojevuje (17 - He t 1990).

5. Biomechanická hypotéza degenerace kloubní chrupavky etiopatogeneze osteoartrózy

Poškození kloubní chrupavky (a subchondrální kostní tkán) jakéhokoliv pvodu vede k porušení normální zát žové schopnosti tkán a tím k poruše normální lubrikace v kloubu.

Kloubní nekonkruece zvyšuje

p sobení zatížení na kloubní povrchy a predisponuje k poškození - selhání chrupavky. Vysoké kontaktní tlaky mezi kloubními povrchy redukuje kloubní lubrikaci. Následkem jsou drsnosti povrch kloub a další mikroskopické koncentrace napětí, které jsou odpovědné za další poškození chrupavkové tkáně. Početným 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).

Důležitými změnami molekulární a mikroskopické struktury kolagenu a proteoglykanové matrix jsou primárně vrozené změny mechanických vlastností chrupavkové tkáně a rozvoje sekundární osteoartrózy. Dysplazie epifyz a kloubní nekongruence se vyskytují buď samostatně jako například u asto nediodagnostikované mnohočetné epifyzární dysplazie (typ Ribbing, Fairbank, Meyer /31 - Mařík et al. 1984/ aj.), anebo jsou spojeny s postižením páteře jako například spondyloepifyzární dysplazie (typ tarda a congenita). Nejzávažnější postižení skeletu a kloubů je u spondylo-epi-metazyfárních dysplazií (například metazyfická dysplazie, diastrofická dysplazie, pseudoachondroplazie aj.). Primárně nosologických jednotek jsou dnes již známé mutace genu pro kolagen II. typu (alfa I a II), dále alfa 2 a IX. typu kolagenu a cartilage oligomeric matrix proteinu (19. chromosom). Geneticky podmíněné deformity dlouhých kostí, jako poruchy fyziologické osy (ve frontální a sagitální rovině), poruchy torze, deformity tvaru páteřní křivky, lahovitý tvar metazyf, tubulární forma diafýz v epifýzě a malpozice velkých kloubů (porucha torze),

kteře jsou typické kromě výše uvedených nosologických jednotek pro *metazyfární osteochondrodysplazie*, *hypofosfatemickou kivi*, *hypofosfatazii*, *osteogenesis imperfecta* a *spolu s hypermobilitou kloubní* (například *Marfanova a Ehlersova-Danlosova syndromu* a již zmíněných kostních dysplazií) jsou dalšími patobiomechanickými příčinami osteoartrózy, která se v období růstu nazývá preartrózou i preartrótickou dispozicí (37 - Mařík a Kuklík 1999). Obecně známou a relativně častou příčinou kloubní nekongruence kyčelních kloubů je *vrozená acetabulární dysplazie, morbus Legg-Calve-Perthes a coxa vara adolescentium*. Dalšími příčinami jsou *nitrokloubní zlomeniny, stav po meniscektomii, porupty a kolenních i 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 obnovy hem 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 zatížením kostní

tkán v závislosti na stavu napjatosti, v ku jedince a jeho kostním metabolismu. *Remodelace* kostní tkán je chápána jako vznik nové tkán , v ur ité oblasti, v níž v p edchozím limitním cyklu byla p ítomná tká stejného druhu, která byla novou tkání nahrazena. *Modelace* kostní tkán je její vznik v oblastech, kde d íve nebyla. Na p íklad p i extrémním (nefyziologickém) ohybovém namáhání diafýz dochází v tlakových jejich oblastech k apozici tkán , zatímco v tahové oblasti k jejímu úbytku.

Abnormální tvar skeletu u rostoucího jedince s kostní dysplazií (osteochondrodysplazií) vzniká modelací a remodelací geneticky p edur ené patologické kostní tkán , jež obsahuje abnormální molekuly kolagenu, proteoglykan , elastinu aj, které se syntetizují v osteoblastech, chondrocytech a pluripotentních pojivových bu kách. Patologické zak íven í a torse dlouhých kostí je výsledkem funk ní kostní adaptace biochemicky odlišných základních složek kostní tkán a abnormálního naprogramovaného r stu. Funk ní kostní adaptace je p i kostních dysplaziích postižena r znou m rou, od normálního pr b hu až po výrazn patologické formy. Stejn 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 - He t 1964, 8 - Frost 1964, 26 - Lanyon et al. 1982) i pozd ji (10 - Frost 1996). Biomechanické popudy k remodelaci se vysv tlují zm nami deformace kostí. Na apozici kostní tkán se r znou m rou podílí intermitentní cycklické zat žování. I u KD platí - by s jistým omezením - Frostova mechanostatická teorie (p vodn navržená v roce 1964). R stová chrupavka ovliv uje

remodalci podle Hüter-Volkmannova zákona - tlak r st zpomaluje, tah zrychluje, p i šikmém zatížení roste dlouhá kost (i obratel) ve sm ru st ednice. Periost p itla ením na kostní povrch vyvolává resorbci, naopak jeho odtážen í (odtržení Sharpeyových vláken) zp sobuje apozici kostní tkán subperiostáln . Mechanismy odpov dné za kompenzace zak íven í dlouhých kostí tzv. *lateral driftem* (bo ním posunem) jsou stejné, ale vzhledem ke geneticky p edur eným výše uvedeným biochemickým abnormalitám jsou neúplné a nedostate né a mají za následek nap . *deformitu femuru ve tvaru pastý ské hole* nebo *šavlovitou deformitu tibie s posouváním, zužováním až vymizením d e ového kanálu a kostní d en* , nap . u syndromu vrozené kostní lomivosti. Jindy naopak pozorujeme zak íven í dlouhých kostí se subperiostáln í apozicí a rozši ováním d e ového kanálu nap . u r zných forem k ivice, hypofosfatázie a jiných kostních dysplazií, kdy chybí fyziologická remodelace diafýz. V t chto p ípadech hovo íme o tzv. *tubulárním tvaru* dlouhých kostí, na kterém se jistou m rou podílí i periost (jeho odtážen í). Auto i po zhodnocení kostní remodelace u souboru více než 300 pacient s kostními dysplaziemi a kon etinovými vadami dosp lí k ***Deforma n - reologické teorii remodelace***, která vychází z vazkopružných vlastností kostní tkán . Krom pružných vlastností kostí se p i remodelaci uplat ují i vlastnosti vazkopružné, zp sobené p ítomností kolagenních vláken, proteoglykan a tekutin. P i stálém (nem nném) a dlouhodobém zatížení se kostní tká chová jako vazkopružný materiál. Podle této teorie se p etvo ení kostní tkán m ní nejen p i zm nách zatížení, ale zm ny p etvo ení

pokračují a doznívají 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 doznívá. Vazkopružné změny jsou více obvyklé (chůze, stání a pod.), což do velikosti menší než změny pružné, ale protože trvají mnohem delší dobu, mohou mít pro rozsah remodelace v těle význam. Podle Deformace - reologické teorie remodelace probíhá i v klidu, když úinky nadprahového přerušovaného zatížení asymptoticky doznívají. Prokázali jsme, že tato teorie platí i pro tzv. kostní dysplazie, kde funkční kostní adaptace je v každém případě znoumrou utlučená. Kostní remodelace skeletu jedince s kostními dysplaziemi je více než u zdravých do určité míry ovlivňována svalovým napětím (u KD se často pozoruje hypotonie a hyperlaxita), nelze zanedbat i tlumivé působení kostní dřeně, která vyplňuje a když zúžený dělový kanál. Dlouhodobé nadprahové zatížení v období restituce je pro regeneraci a remodelaci skeletu postižených KD rozhodující.

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

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

Modelování kostní tkáně je velmi významným ovlivňovatelem no distribucí napjatosti a (lokálních) hladinami smykových napětí. Tvarové linie skeletálních prvků jsou identické s hladinami maximálních smykových napětí. V těchto 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 genetiky. 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 genetiky 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 - Petrátl et al. 2001).

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

obklopená voln pohyblivou intersticiální tekutinou (75 % vlhké váhy). D ležitými biochemickými vlastnostmi kloubní chrupavky jsou d di né vlastnosti tuhé matrix a t ečí rezistence k toku intersticiální tekutiny skrze porézní permeabilní tuhou matrix. Poškození kloubní chrupavky (a subchondrální kostní tkán) jakéhokoliv p vodu (vrozené nebo získané) vede k porušení normální zát žové schopnosti tkán a tím k poruše normální lubrikace v kloubu. *Insuficience lubrikace m že být primárním faktorem v etiologii osteoartrózy.*

Jednotlivé nosologické jednotky kostních dysplazií lze za adit na stupnici r zných biologických a mechanických vlastností kostní a chrupav ité tkán . N kde uprost ed je kostní a chrupav itá tká zdravého jedince. Ale i u zdravého se biologické vlastnosti skeletu m ní v závislosti na v ku a pohlaví (63 - Sobotka 1994). Rychlost kostního obratu je ur ována stá ím kostní tkán a r znými fyzikálními a chemickými vlastnostmi kostí, které závisí na v ku (46 - Parfitt 1987) nebo jsou geneticky predeterminovány (39 - Ma ík et al. 2000). Proto lze p edpokládat, že b hem vývoje zdravého lov ka od narození do konce života se uplat ují prom nlivé mechanismy funk ní adaptace pojivových tkání, které mohou být negativ n ovliv ovány poruchou regulace metabolismu kostní a chrupav ité tkán za patologických podmínek.

Literatura

1. Adam M. Hlavní makromolekulární komponenty mezibun né hmoty kostní tkán . In: Compendium osteoporózy, ed. M. Adam, Praha: Spole nost pro výzkum a využití pojivových tkání, 1995, 43 s.
2. Adam M, Špa ek P, Hulejová H, Galianová A, Blahoš J. Postmenopauzální osteoporóza. Lé ba kalcitoninem p i diet bohaté na kolagenní bílkoviny. as. Lék. es., 135, 1996, s. 74-76.
3. Adam M. Osteoporóza - diagnóza a lé ba. Pohybové ústrojí, 6, 1999, . 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, . 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, . 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 extraskeletal disorders. Musculoskel Neuron Interact, 1, 2000, . 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 n kterých tkání dutiny ústní. Praha: Universita Karlova, 1984.
15. He t J. Regulace r stu dlouhých kostí do délky. In: Plze ský léka ský sborník, Supplementum 12. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1964, s. 9-132.
16. He t J. Reaktion des Knochens auf mechanische Impulse. Teil IX. Bedeutung der Oberflächendrucke für Modellierung der Diaphyse. Gegenbaurs morph. Jahrb., 118, 1972, . 3, s. 351-68.
17. He t J. Wolf v transforma ní zákon po 100 letech. Acta Chir orthop et Traum ech, 57, 1990, . 6, s. 465-76.
18. He t J. Funk ní adaptace kosti. Doktorská dizerta ní práce. Léka ská fakulta v Plzni. Praha, Univerzita Karlova 1993.
19. Chao EYS. Orthopaedic Biomechanics: The past, present and future. Pohybové ústrojí, 4, 1997, . 2, s. 63-70.
20. Janí ek P, Ondrá ek E. ešení problém modelování, aneb tém nic o tém všem. Skriptum Fakulty strojní VUT v Brn , Brno:, PC-DIR Real

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

21. Janíček P. Struktura a vymezení bioinženýrských oborů. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .1, s. 16-23.
22. Janíček P. Biomechanické problémy ortopedie, možnosti a bariéry jejich řešení. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .2, s. 84-105.
23. Jee WSS. Principles in bone physiology. *Musculoskel Neuron Interact*, 1, 2000, .1, s. 11-13.
24. Kocián J. Význam imobilizace a zatížení při žití kostí pohybem pro jejich densitu. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, .2, s. 67-71.
25. Kuklík M. SPARC ubikviterní protein pojivových tkání organismu. *Pohybové ústrojí*, 1, 1996, .1, s. 3-9.
26. Lanyon LE, Goodship AE, Pye CJ, McFie JH. Mechanically adaptive bone remodeling. *J Biomech*, 15, 1982, .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, .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, .4, s. 25-79.
29. Mařík F, Dvořák I. *Biodynamika*. Praha: Academia, 1998, 270 s.
30. Martinko V, Jelínek L, Makaj F. K otázkám biomechaniky kostí a kostry I. Analýza Wolffova zákona o transformaci kostí z roku 1892. *Acta Chir Orthop Traum ech*, 54, 1987, .3, s. 193-203.
31. Mařík I, Zeman J, Kuklík M. Primární dysplastická osifikace kyčelních kloubů. *Acta Chir orthop Traum ech*, 51, 1984, .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, SSI, s. spole nost pro biomechaniku*. VUT, 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, .1, s. 33-49.
34. Mařík I, Kuklík M, Hyánek J, Povýšil C. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, .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, .2, s. 50-60.
36. Mařík I, Kozłowski KS. Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, .3+4, s. 172-189.
37. Mařík I, Kuklík M. Osteochondrodysplazie s postižením epifýz a metafýz: důležitá a

- biomechanické příčiny preartrózy a sekundární osteoartrózy, biomechanické aspekty léčení. In: *Skelet '99, abstrakta (ISBN 80-902147-8-9)*, Praha: Centrum BioMedicinského Inženýrství VUT, 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. *s. Pediat.*, 55, 2000, .1, s. 9-14.
39. Mařík I, Petráň 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, Petráň M, Kuklík M, Černý P. Klinickoradiologická symptomatologie kostních dysplazií jako důsledků geneticky podmíněné systémové patologické funkční adaptace skeletu: biomechanické aspekty léčení. In: *Skelet 2001, abstrakta (ISBN 80-86317-14-5)*, Praha: Centrum biomedicinského inženýrství, VUT, 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 York: Academic Press, 1980, s. 27-94.
42. Musil J. *Glykoproteiny*. Praha: Avicenum, 1978.
43. Nordin M, Frankel V.H. Biomechanics of bone. In: M. Nordin and V.H. Frankel. *Basic biomechanics of the musculoskeletal system*, 2nd ed, Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1989, s. 3-30.
44. Palička V, Živný P, Jabor A, Hulejová P, Friedecký B. Osteoprotegerin a jeho ligand lokální regulační faktory osteoklastů. *Osteologický bulletin*, 5, 2000, .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 Obstet and Gynecol*, 30, 1987, .4, s. 789-813.
47. Petráň M, Ondrouch A, Milbauer M. Experimentální biomechanika pevné fáze lidského skeletu. Praha: Academia, 1985, 186 s.
48. Petráň M. Reaktivita kostní tkáně na vnější zatížení. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, .2, s. 85-92.
49. Petráň M. Stav dynamického remodelačního ekvilibria v kortikální kosti. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, .3, s. 112-117.
50. Petráň M, Heřt J, Fiala P. Spatial organization of the Haversian Bone. *Journal of Biomechanics*, 29, 1996, .2, s. 161-69.
51. Petráň M, Danešová J. První fáze remodelace kortikalis. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, .1+2, s. 29-

- 39.
53. Petrtyl M, Danešová J. Produkce osteoidu a kalcifikované matrice u zdravé a osteoporotické kortikalisy. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, . 3 + 4, s. 152-162.
53. Petrtyl M. Biomechanické a biotermodynamické zákonitosti remodelace kostní tkáně. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, . 1, s. 28-48.
54. Petrtyl M, Danešová J. Obecná teorie remodelace kostní tkáně. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, . 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, . 4, s. 123-130.
56. Petrtyl M, Mařík I, Danešová J. Vnější sílové a momentové úkony determinující tvar rostoucího skeletu za fyziologického a patologického stavu. In: *Skelet 2001, abstrakta (ISBN 80-86317-14-5)*, Praha: Centrum biomedicínského inženýrství, VUT, 2001, s. 38-41.
57. Pohanková H. Cytokiny v pojivové tkáni. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, . 2, s. 58-66.
58. Povýšil C, Povýšilová V, Mařík I. Bundle bone pathological processes. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, . 2, s. 108.
59. Prockop DJ. Mutations in collagen genes as a cause of connective tissue diseases. *New Engl J Med*, 326, 1992, . 20, s. 540-546.
60. Smrka V, Mařík I, Dochalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). *Journal of Paleopathology*, 10, 1998, . 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, . 1, s. 3-16.
63. Sobotka Z, Mařík I. Biomechanické jevy u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, . 3, s. 122-36.
64. Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, . 1, s. 15-24.
65. Sobotka Z. Biomechanické funkce dolních končetin a chodidel. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, . 1, s. 28-37.
66. Sobotková E, Hrubá A, Kiefferman J, Sobotka Z. Rheological behaviour of bone marrow. *Rheol. Acta*, 26, 1988, s. 468-469.
67. Sobotková E, Sobotka Z. Reologické funkce kostní dřeně. In: *Tvary, struktury, funkce a plochy v technice, bionice a biomechanice*. SSI, s. spol. pro biomechaniku, VUT, IASS, Praha 1992, s. 30-33.
68. Sobotková E. Souhrnný pohled na mechanické vlastnosti, anizotropii a mikrostrukturu kosti (tlak, tah). *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, . 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 R, 1999, 257 s.
72. Straus J. Geometrické a dynamické znaky podogramu distální nohy. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, . 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 system*, 2nd ed, Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1989, s. 31-58.
76. Vukašinovi Z, Slavkovi S, Šobelji G, Dori I, Bašarevi Z. Surgical correction of medial tibial plateau slope in Blount's disease. *Acta Orthopaedica Jugoslavica*, 27, 1996, . 2, s. 77-84.
77. Zajáček O. *Proteoglykany v roce 1996*. 1. část. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, . 3, s. 142-144.

6. ANTROPOMETRICKÉ METODY VYUŽÍVANÉ P I OBJEKTIVIZACI PROPORCIONALITY A NESTEJNÉ DĚLKY KON ETIN

Antropometrické vyšetovací metody spolu s rentgenologickými nálezy jsou základem pro klinickou diagnostiku kostních dysplazií a n kterých kon etinových dismorfických vad i genetických syndrom . Cílem a úkolem antropologického vyšet ení je objektivně zhodnotit odchylky r stu od normy a predikovat patobiomechanickou závažnost skeletálních vad (systémových nebo kon etinových). Otázkou je, u kterých ástí kostry je r st postižen a zda se odchylky od normy týkají i rozvoje m kých ástí. Nej ast ji používáme projektivní rozm ry délek segment , p i emž pacienta m íme antropometrem ve stoje. Výhodou tohoto zp sobu je, že máme k dispozici eské normativy (4 - Bláha 1986-87, 5 - Bláha 1990) i po íta ový program na zpracování a vyhodnocení (Antropo). Nevýhodou je n kdy obtížné dodržení standardního postoje u postižených asto nespolutracujících d tí, zkrácení výsledk p i kontrakturách a pod. P ímou délkou dlouhých kostí m žeme m it posuvným m ítkem nebo pásovou mírou. Nevýhodou zde je nedostatek referen ních hodnot celosv tov , eské normativy v bec nejsou k dispozici. Musíme tedy po ítat s tím, že v ad p ípad se dopouštíme zna ných nep esností a naše výsledky jsou pouze orienta ní, pon važ skute nou délkou dlouhých kostí na živém lov ku antropologickými metodami nelze zm ít. Proto u pacient s kostními dysplaziemi s výhodou používáme *telerentgenogram* , které umož ují zm ít skute nou délkou dlouhých kostí.

Telerentgenogramy jsou snímány bu vleže nebo na dlouhé kazety ve stoje, což je výhodn jší, protože dovoluje srovnávání s výsledky klasické antropometrie. S referen ními hodnotami srovnáváme jednotlivé antropometrické rozm ry i pom ry (indexy) jednotlivých rozm r , nap . pom r délky dolního a horního t lesného segmentu, pom r rozp tí horních kon etin k t lesné výšce a další. U všech t chto index je t eba si uv domit, že se b hem ontogenetického vývoje m ní. Totéž platí i pro srovnání délky dlouhých kostí z telerentgenogram s rtg standardami (40 - Shapiro 1982, 44 - Tanner-Whitehouse 1983). Výsledkem je objektivní zjišt ní, zda se jedná o malý vzr st s krátkými kon etinami nebo naopak krátkým trupem i je postižen celý skelet. V klinické terminologii používáme pro zkrácení kon etiny ozna ení brachymelie a podle toho, který segment je zkrácen, se jedná o *rizomelickou, mezomelickou i akromelickou brachymelii*. V neposlední ad konzultujeme i otázku, zda t mto metrickým odchylkám od normy odpovídají strukturní zm ny na skeletu (zejména v oblasti r stových epifýz). Spolupráce ortopeda, genetika a radiologa s antropologem tak vede ke stanovení diagnózy u více než 50 % kostních dysplazií, dismorfických kombinovaných vad a genetických syndrom .

Antropometrické vyšet ení významn napomáhá p i rozvaze o indikaci opera ního lé ení a stanovení timingu, tj. nejvhodn jší doby k provedení plánovaných opera ních výkon . *Ortoped* hodnotí v období r stu biomechanickou závažnost kon etinové vady - to je nestejnou délkou, porušenou osu kon etiny ve frontální a sagitální rovin , v etn torsní odchylky a zkrácení segment zejména

dolních končetin. Cílem ortopedického léčení je konzervativním nebo operačním způsobem co nejlépe biomechanicky vyčistit vrozené (i získané) systémové a končetinové vady, tj. přiblížit se k fyziologické ose končetiny, opravit porušenou torsii, 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. V případě provedení predikce zkratu zejména dolních končetin (končetiny) zásadním způsobem ovlivní dlouhodobý individuální léčebný plán u postiženého dítěte. Opakovaná vyšetření vedou k zpětné predikce. Po skončení růstu zjistí 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 dospělosti lesné výšky. Nejznámější predikční metody používané ve světě jsou Tanner a Whitehouse (TW2) (44 - 1983), RWT (39 - Roche et al. 1975) a Bayley a Pinneau (3 - 1952). Nověji se začíná používat i metoda TW3. Všechny tyto metody užívají k predikci věku 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. Využívají 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 například různé typy osteogenesis imperfecta, achondroplazii a hypochondroplazii, pseudoachondroplazii a další. Pro poruchu růstu svěřené dětem nejvyšší tělesná výška pod 3. percentilem. Může se však jednat o poruchu růstu i u dítěte s výškou v rámci širší normy (například na 10. percentilu), pokud má velmi vysoké rodiče. Pro poruchu růstu svěřené dívky růstová rychlost pod 10. percentilem. U těchto případů cíleně zjistíme, 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 dítěte a jeho poruchy" (17 - Lebl a Krásná anová 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 různé křivky pro Turner v syndrom (37 - Ranke 1994), Down v syndrom, Noonan v 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 zastýchaných osteochondrodysplazií existují spíše sporadické zprávy o prahu 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 náález ve shodě konstatují rizomelické zkrácení končetin a makrocefalii. Disproporce jsou patrné již při narození a během růstu se zvyrazují. V současné době je možná i molekulární genetická analýza, která diagnózu zpravidla potvrdí (29 - Mazurová et al. 1995). Je nutno zdůraznit, že u

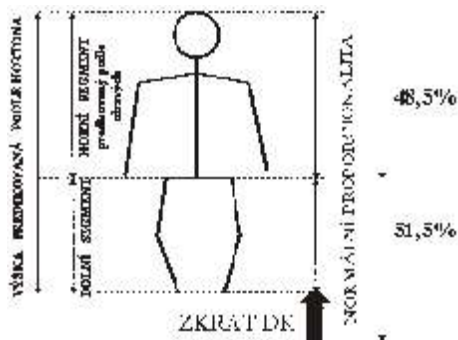
nositelů těžké mutace zjistíme značnou variabilitu postižení, především co se týče lebky, páteře, hrudníku a osy dolních končetin.

Růstová retardace u pacientů s achondroplazií je zvláště výrazná v prvních letech života, kdy je růstová rychlost zdravých dětí vysoká. Například 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 neprohlubuje. 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 průměrně 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 růstovými parametry pacientů s achondroplazií odpovídá grafu amerických pacientů (12 - Horton et al. 1978), a proto je možné užívat pro predikci i v naší

praxi. Rodiče pacienta se ptají především, jak bude velký v dospělosti, zda lze ovlivnit růst, na které 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 v dítěti trupu lze v dospělosti předpokládat. Po opakovaném měření po této době života můžeme předpovědět tělesnou výšku v dospělosti podle Hortonova grafu (12 - Horton et al. 1978). Způsobování předpovězené 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 předpovědět podle normální populace. K takto předpovězené výšce horního segmentu vypočítáme, jak by byl pacient vysoký, kdyby proporce délky dolních končetin a trupu odpovídaly normě. Jestliže od této předpovězené proporcionální, "ideální" výšky odečteme výšku předpovězenou podle Hortonova grafu, získáme pravděpodobné zkrácení dolních končetin v dítěti 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 zkrátilinil 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.

kolika 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 zvýšení tělesné výšky pacienta. V ideálním případě tělesná výška po operaci se rovná výšce předpovězené pro daného pacienta v daném věku zvýšené 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 získaná tělesná výška se rovná provedené prolongaci. Za neuspokojivý výsledek prolongace pak považujeme případy, kdy se do dvou let od počátku prolongace tělesná výška nezvýší oproti předpovězené hodnotě provedené prolongace (50 - Zemková a Mařík 1998).

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

KONČETINOVÉ VADY	
vrozené	získané
dysostózy ↓ *	dědičké záněty ↓↑
hemihyper- nebo hypoplasie	Legg-Calve-Perthesova ch. ↓
na podklad cévní anomálie ↓↑	coxa vara adolescentia ↓
osteochondrodysplázie	úraz ↓↑
s předilekcí na jednu stranu	iatrogenní trauma ↓↑
- chondrodysplasia punctata ↓	onkologická léčba ↓
- neurofibromatosis ↓↑	dlouhodobá imobilizace ↓
- exostózová choroba ↓↑	hemarthrosy i hemofilii ↑
- enchondromatosis ↓↑	neurologické postižení ↓
- osteogenesis imperfecta ↓ (aj.)	

↓↑ zkrácení, per st

* 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 prodloužením 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 (i prodloužením) určitých segmentů, což je zejména u dolních končetin příčinou závažné biomechanické patologie, která se projevuje nejčastěji napadáním i kulháním. Později (po skonění růstu) se rozvíjí především

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

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

Kon etinové vady rozdělujeme na vrozené a získané - **tabulka 1**. Některá zkrácení jsou důsledkem vrozené retrogradní postižené končetiny. Zkrácení se vyskytuje především u dysostóz, například proximální femorální fokální deficiencie (PFFD), vrozený krátký femur, komplex femur-fibula-ulna (FFU), komplex femur-tibie-radius (FTR), hypoplazie retrogradní segment končetiny, hypoplazie jako součást pes equinovarus congenitus nebo vrozený strmého talu atd. Zkrácení končetiny často s postižením stejnostranné horní a dolní končetiny bývá u chondrodysplasia punctata, dysplasia epiphysealis hemimelica, ojedinelé u enchondromatózy, exostóзовé choroby a neurofibromatózy. Vzácné je například zkrácení končetiny angiodysplazie.

Získanou například zkrácení v období dětství mají abnormálně u neurologických chorob (poliomyelitida, těžká mozková obrna, myelomeningokéla, centrální a periferní neurogenní léze například nádorovým onemocněním nebo po úrazu). Ozařování jako součást onkologické léčby má za následek zkrácení končetiny (42 - Šnajdrová et al. 1997). Infekce kostí a kloubů, které poruší retrogradní chrupavku, se projeví retrogradní vyjádřením zkrácením a často i desaxací končetiny (21 - Mařík et al. 1984, 24 - Mařík et al. 1988). Stejně se mohou projevit úrazy tzv. epifyzeolýzy i fyzální fraktury. Nevelký zkrat a deformita proximálního femuru je typický pro morbus Legg-Calve-Perthes a pro coxa vara adolescentia. Zpomalení retrogradní končetiny jako následek dlouhodobé inaktivity i hypoaktivity se pozoruje u opakovaných zlomenin léčených imobilizací a ortézami, například u osteogenesis imperfecta - kde se ale na závažnosti zkratu podílí deformita bowing

femuru i tibie (25 - Mařík et al. 1988), Podobný obraz zkrácení diafýz dlouhých kostí vedoucí k asymetrickému zkratu horních a dolních končetin jsme pozorovali u osteodysplazie (Melnick-Needles) (26 - Mařík 1989). Dlouhodobá imobilizace dolní končetiny může způsobit předčasný uzavření retrogradní epifyzy.

Právě jinou nestejnou délkou může být i předčasná jedné končetiny. Vrozený předčasný zkrácení končetiny může být způsoben cévními anomáliemi (arteriovenózní píštěle, hemangiomatóza, angiodysplazie typu Klippel-Trenaunay atd. /14 - Kuklík et al. 1990/) anebo lokálním gigantismem i hemihyperplazií, kterou pozorujeme jako součást syndromu Beckwith-Wiedemann známého také jako syndrom EMG (Exomphalos - Makroglossie Gigantismus /15 - Kuklík et al. 1995/). Předčasná končetina vede zpravidla již zmíněnou neurofibromatózu von Recklinghausen (1. typ /28 - Mařík a Kuklík 1995/), někdy i enchondromatóza a exostóзовá choroba.

Často se setkáváme s předčasně získané etiologie, a to po prodáváných zánětech kostí a kloubů, například v kterých je hyperémie v epimetafyzární krajině (například juvenilní chronická arthritida, hemarthros například hemofilii, akutní osteomyelitida). Stejný patomechanismus předčasně se uplatňuje i po úrazech a operacích v diametafyzární oblasti.

Metody predikce

Podle známé diagnózy je možno orientovaně uvažovat o rozmezí zkratu nebo předčasně v dospělosti. F. Shapiro (40 - 1982) shromáždil 803 pacientů se zkraty dolních končetin a vyhodnotil délky zkratu u jednotlivých nosologických jednotek. Americký 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 telerentgenogramu), kalendářní a kostní věk (metodou podle Tanner a Whitehouse /44 - 1983/ nebo Greulich a Pyle /8 - 1959/). Tělesnou výšku predikujeme nejprve podle Tanner-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. Nejprve si 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 telerentgenogramu - **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 nepostižené (zdravé) končetiny

1. Věk, tělesná výška (TV), kostní věk - predikce výšky podle Tanner-Whitehouse (TV_p)
2. Korekce podle růstové křivky a sexuální maturity
3. Zhodnocení poměru zkoumaného segmentu k tělesné výšce (rtg tabulky - srovnat s antropometrickým vyšetřením) $F/TV = T/TV$
4. Predikce délky nepostiženého 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 nepostiženého segmentu se během vývoje nemění

1. Zjistění poměru postiženého a nepostiženého segmentu $F'/F = T'/T$
2. Predikce délky postiženého segmentu v dospělosti $F'_p = F_p \cdot F'/F = T_p \cdot T'/T$
3. Predikovaný zkrat dlouhých kostí v dospělosti = $(F_p - F'_p) + (T_p - T'_p)$
4. Při závažné 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 je jiná u dívek po 9. roce, u chlapců po 11. roce. Nejvyšší růstová rychlostí okolo 4 cm / 1 rok (Peak Height 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 tibia ve věku 11-12 let rychlostí 1,1 cm / 1 rok a femur ve věku 11 let 1,6 cm / 1 rok. U chlapců tibia roste ve věku od 11 do 13 let rychlostí 1,3 cm / 1 rok, femur nejvyšší rychlostí dosahuje ve 13 letech, a to 1,8 cm / 1 rok. Růstové ploténky se postupně uzavírají: u dívek ve věku 13 - 15 let, u chlapců ve věku 15-17 let (**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 ve 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** - McCammon 1970, **6** - Bláha et al. 1995). O dva roky později - u chlapců v průměru v 15 letech - se růst femuru snižuje na polovinu. Růst končetin 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 známa variabilita. Proto je třeba sledovat jak růstovou křivku, tak kostní věk a sexuální maturaci.

Tibia 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 tibia pouze asi 20%. V období pubertálního výšvihu se tedy na růstu tibia již podílí především proximální ploténka (**35** - Pritchett 1993). I u tibia tedy známe normální růst kosti (rentgenové tabulky a „straight line graph“), podíl jednotlivých růstových plotének na růstu věrně znám v věku a zbývající růst pro proximální ploténku. Na základě znalostí etiopatogeneze zkratu

i per stu kon etiny p istupujeme k individuální predikci.

F. Shapiro (40 - 1982) analyzoval vývojové vzorce zkratu a rozdíl je do p ti základních typ (tabulka 3, obr. 4).

Zkrat kon etiny se predikuje podle toho, do jaké skupiny pat í. Nejnaléhav jším úkolem bylo vypracovat predik ní metodu pro pacienty s velkými zkraty, které se u r zných jedinc v rámci dané diagnózy zna n liší. Jedná se p edevším o tyto vrozené vady: PFFD, komplex FFU, vrozen krátký femur a generalizovaná chondromatóza s jednostranným postižením. Ve všech p ípadech se jedná zpravidla o I. typ (upward slope pattern). Pom r nepostižené a postižené strany z stává stejný. Naše predik ní metoda je uvedena v tabulce 2B. Tato metoda nám umož ũje nejen predikovat definitivní výšku a zkrat kon etiny v dosp losti, ale v kterémkoliv v ku zjistit, zda se pacient odchyluje od predikce, zda po operaci skute n došlo k trvalému prodloužení kon etiny. Zemková a Ma ík publikovali své zkušenosti s predikcí zkratu u komplexu FFU a PFFD (23 - Ma ík et al. 1988, 22 - Ma ík et al. 1988, 51 - Zemková a Ma ík 1999).

Záv r

U systémových, kombinovaných i kon etinových vad pohybového aparátu geneticky naprogramovaná retardace r stu r zného stupn a r zné lokalizace, projevující se disproporcionální krátkou postavou, disproporcionálními asto zak ivenými kon etinami se symetrickým nebo asymetrickým zkrácením jednotlivých segment spolu s abnormální funk ní adaptací skeletu, která je podmín na abnormální kostní strukturou, jsou hlavními etiopatogenetickými

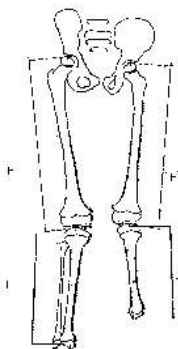
mechanismy, které ur ũjí charakteristickou symptomatologii, patobiomechaniku skeletu a startují degenerativní kloubní zm ny u r zných nozologických jednotek a anomálií.

Jak disproporcionalita postavy, tak disproporcionalita kon etin a p edevším nestejná délka dolních kon etin jsou p ínou r zn závažné patobiomechaniky pohybového aparátu v r stovém období (od mírné asymetrie dolních kon etin, která je kompenzována sklonem pánve a minimální skoliózou až po významné zkraty vedoucí k posturální skolióze s rozvojem strukturálních adapta ních zm n obratlových tl a intervertebrálních kloub). Tyto biomechanicky významné asymetrie jsou právem azeny mezi preosteartrotické, prespondyloické a prespondylartrotické stavy nebo dispozice stejn jako mnohem závažn jší dysplastické zm ny tvaru a struktury kostní u n kterých kostních dysplazií (nap . 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).

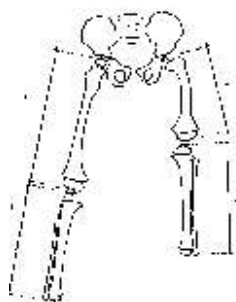
Antropolog je nepostradatelným lenem týmu specialist zabývajících se komplexní pé í o pacienty s kostními dysplaziemi, kombinovanými a kon etinovými vadami. Výsledky jeho práce se využívají jak p í stanovení genetické diagnózy, tak k indikacím prolonga ní terapie a jejímu hodnocení. Exaktní hodnocení napomáhá ur it rizikové faktory prolougace a vhodný nebo nevhodný v k pro operaci. Umož ũje objektivn informovat rodi e o perspektiv r stu jejich dít te, možnostech nejvhodn jší lé by v nejp ízniv jším v ku, riziku i o pravd podobném zisku prolonga ní operace.

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

<p>Typ I - upward slope - Diskrepance rovnoměrně nastává v době ukončení růstu (poměr postižené a nepostižené končetiny zůstává stejný): <i>Příklady: destrukce epifyzárních plotének, PFFD, FFU, Ollierova choroba, u které probíhá anisomelie, poliomyelitis, septická artritida (těžké formy, po 9. roce, předčasná destrukce růstových plotének), hemihypertrofie cévní i jiné etiologie (peristické zkrácení), neurofibromatóza (stimulace růstu na postižené straně), hemiparetické formy dystické mozkové obrny (DMO) atd.</i></p>
<p>Typ II - upward slope - deceleration pattern: Rychlý nárůst zkratu, v období puberty zpomalení a stabilizace. <i>Výskyt: u které probíhá poliomyelitis, kongenitálně krátkého femuru, hemihypertrofie, Perthesovy choroby atd. (Pravděpodobně tam, kde je postižena více proximální ploténka femuru nebo distální tibia, které se v pubertě již tak výrazně nárůst DK nepodílejí).</i></p>
<p>Typ III - upward slope - plateau: Rychlý nárůst zkratu zpočátku, pak stabilizace. (Předpokládáme opakování tam, kde je postižena především pouze proximální ploténka femuru nebo distální tibia.) <i>Výskyt: například po fraktu femuru, Perthesovy choroby, juvenilní rheumatoidní artritidě (nejprve stimulace růstu, pak může dojít k normalizaci v závislosti na věku) neurofibromatóze, u kterých probíhá i v nespolečné délce končetin v důsledku cévní anomálie a intrauterinní centrální poruchy. Zde se můžeme setkat s variacemi: IIIA - částečná spontánní úprava + plateau (například 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 (peristické, kompenzace).</i></p>

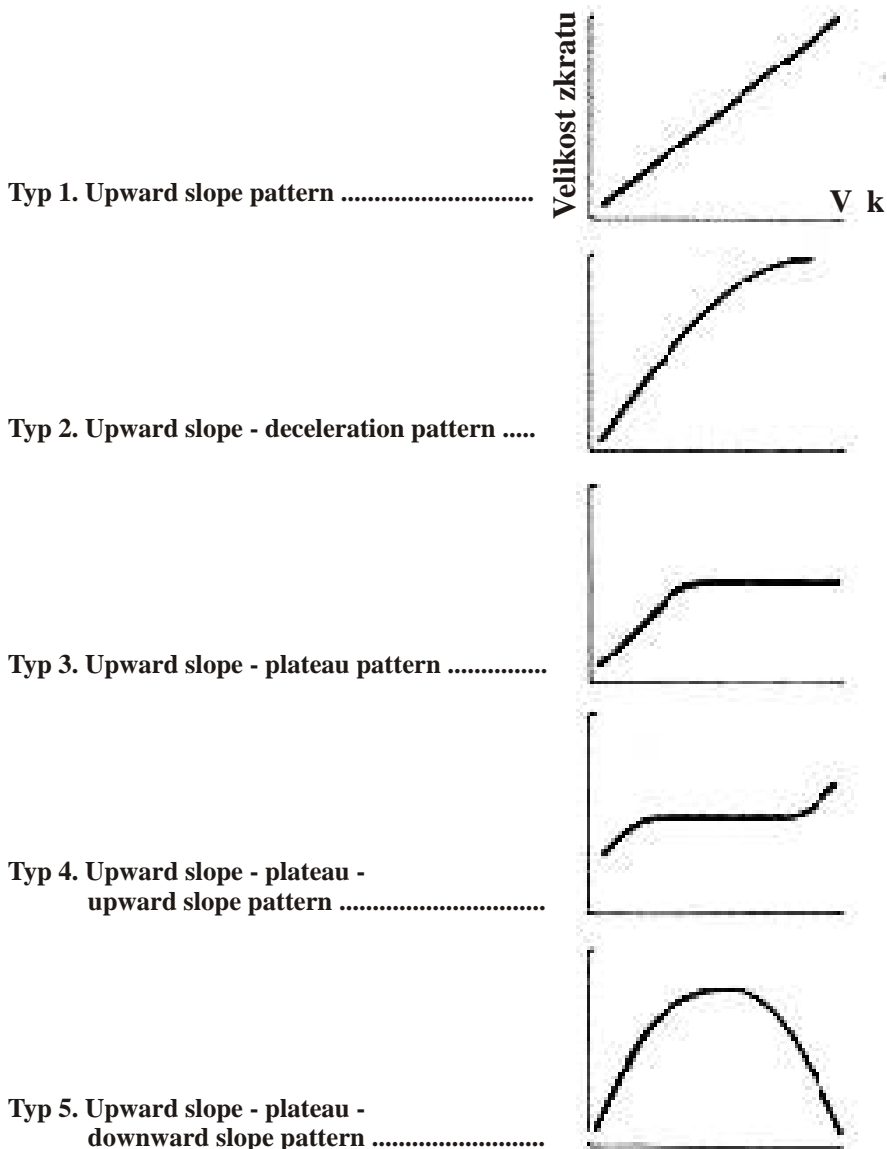


Obr. 2. Schéma telerentgenogramu dolních končetin pacienta s oboustranným komplexem femur-fibula (FF) v 6 letech a 9 měsíců.



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 zkrat 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 eskoslovenské populace od 6 do 35 let. 4 díly. ÚNZ Vrcholový sport, Praha, 1986 - 1987.
5. Bláha P et al. Antropometrie eských p edškolních d tí ve v ku od 3 do 7 let. 2 díly, Ústav sportovní medicíny, Praha, 1990.
6. Bláha P, Zemková D, Krásni anová H. Rozvoj základních t lesných rozm r d tí od 3 do 18 let pro pot eby d tských léka ských obor . I. Délkové rozm ry. s. pediat., 50, 1995, . 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, Br žek, J., Blažek, V.: R st eských a slovenských d tí. 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, Krej ík J, Ma ík I. Klinická a genetická charakteristika syndromu Klippel - Trenaunay. as. lék. es., 129, 1990, . 36, s. 1133 - 1137.
15. Kuklík M, Ma ík I. Schutz P. Hemihypertrofie. Pohybové ústrojí, 2, 1995, . 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., Krásni anová, H.: R st d tí 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. Ma ík I, Frýdl J, Zeman J, Popelka S. Novorozenecká a kojenecká akutní hematogenní osteomyelitis. Acta Chir orthop Traum ech 51, 1984, . 3, s. 243 - 240.
22. Ma ík I, Frýdl J, Meluzín J. Možnosti ešení nestejné délky kon etin u komplexu femur - fibula - ulna. Referátový výb r ortopedie, traumatologie a p íbuzné obory, 32, 1988, . 2, s. 130 - 134.
23. Ma ík I, Krásni anová H, Zemková D, Kubát R. Predikce r stu segment dolních kon etin u femorálního fokálního defektu. Acta Chir orthop Traum ech, 55, 1988, . 5, s. 449 - 455.
24. Ma ík I, Kubát R, Filipský J, Galliová J. Osteitis Caused by BCG Vaccination. J Pediatr Orthop, 8, 1988, . 3, s. 333 - 337.
25. Ma ík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta I. Klinicko-genetická charakteristika. Acta Chir orthop Traum ech, 55, . 4, 1988, s. 318 - 26.
26. Ma ík I. Osteodysplastie (tzv. Melnick v - Needles v syndrom). s Pediat, 44, 1989, . 8, s. 505.
27. Ma ík I, Zemková D, Kubát R et al. Predikce t lesné výšky a zkrácení dolního segmentu t la v dosp losti u achondroplázie. Acta Chir orthop Traum ech, 56, 1989, . 6, s. 507-515.
28. Ma ík I, Kuklík M. Generalizovaná forma neurofibromatózy von Recklinghausen I. typu s lokalizovaným gigantismem: souborný referát s kasuistikou. Pohybové ústrojí, 2, 1995, . 4, s. 150-162.
29. Mazurová, F., Mazura, I., Kuklík, M., Ma ík, I.: Možnosti prenatalní diagnostiky achondroplazie molekulárn genetickými metodami. Pohybové ústrojí, 2, 1995, . 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. Pali ka, V., Jabor, A., eho ková, 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, .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 rast, pubertální vývoj a funkci gonád. *Čas. Lék. es*. 136, 1997, .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, Krásniánová 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, Krásniánová H, Mařík I. Prediction of the growth in patients in achondroplasia. *Ärztl. Jugendkd*. 82, 1991, s. 113-114.
49. Zemková D, Krásniánová 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, .3+4, s. 119-126.
51. Zemková D, Mařík I. Predikce rstu a zkratu segmentů u končetinových vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .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 početné objevy v molekulární biologii symptomatická. Léčení musí být komplexní, zajišťované týmem specialistů, ale vždy individuální. Od narození po neohrazení dlouhé období se kombinuje a vzájemně doplňuje léčení medikamentózní 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 dítěte (38 - Mařík et al. 1994). Ve všech etapách komplexního léčení a péče je nezbytné postupovat 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 dítě na důstojný, smysluplný a spokojený život a začlenit je do společnosti jako maximálně plnohodnotné jedince s dobrým sociálním zázemím (27 - Kříž et al. 1996).

7.1. Metody konzervativní

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

poradenství (prenatální a presymptomatická diagnostika v postižených rodinách v rámci molekulární genetické diagnostiky). Ve všech etapách komplexního léčení a péče je nezbytné postupovat 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 dává více i 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 například u fenylketonurie a alkaptonurie. *Roborující* terapií je například aplikace pyridoxinu u galaktosémie nebo kyseliny listové u hyperhomocysteinémie (18 - Hyánek 1997). *částečně roborující* efekt na kostní remodelaci lze zjistit při léčení kalciotropními léky (například 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 obrátem (47 - Mařík et al. 2000) a při prodloužení nebo jiném rekonstrukčním léčení, kdy se velmi často setkáváme s Sudeckovým algoneurodystrofickým syndromem. V

klinické praxi se již dnes uplatní u kterých *perspektivní prost edky lé by*, k nimž adíme *lé bu hormonální a transplantaci kostní den*. Prokázalo se p íznivé ovlivní r stu a vývoje sekundárních pohlavních znak u pacientek s Turnerovým syndromem podáváním r stového hormonu a estrogen (31 - Lebl 1996). Dosud diskutovanou otázkou je použití r stového hormonu p i dlouhodobém lé ení d tí s achondroplazií. Výsledky dosavadních studií prokazují nejistý zisk výšky 0,7 9,0 cm (78 - Zemková 2001) za vysokou cenu s možnými vedlejšími ú inky r stového hormonu (nádorové bujení, diabetes mellitus, akromegalie, epifýzeolýza hlavice femuru, Perthesova choroba /30 - Lebl a Chládek 1995/, zvýrazní deformit dolních kon etin pozorování autora, progrese p íznak komprese míchy a nervových ko en aj.). Všechny studie se však shodují v tom, že lé ba r stovým hormonem u achondroplazie je bezpe ná (72 - Tanaka et al. 1998, 56 - Ramaswami et al. 1999). V písemnictví se uvád jí áste né úsp chy s *transplantací kostní den*, nap íklad u n kterých typ mukopolysacharidóz (I., II., III. a VI. typ), mukolipidózy II. typu (39 - Ma ík et al. 1994, Starý et al. 1995) a maligní osteopetrózy s p ed asnou manifestací (6 - Coccia et al. 1980). První úsp šná transplantace kostní den provedená u dít te s tzv. maligním (recesivním) typem osteopetrózy u nás byla publikována v s. Pediatrii v roce 1993 a první úsp šná transplanta ce u chlapce s mukopolysacharidózou I. typu v roce 1995 (68 - Starý et al. 1995). V budoucnu se o ekávají úsp chy s *genovou terapií* u n kterých metabolických chorob, nap íklad umíst ním normálního

klonovaného genu nebo genu supresorového do genomu lov ka. *Specifická substitu ní terapie lysosomálních chorob eká na izolaci a syntézu korigujícího enzymu.*

Sou ástí komplexního lé ení a pé e je individuáln vedená *lé ebná rehabilitace* (lé ebná t lesná výchova, fyzikální terapie, nácvik sob sta nosti a lé ba prací i hrou) a *ortoticko-protetické ošet ení* v etn psychologické podpory pacienta a jeho rodiny. V asné zavedení adekvátní lé ebné t lesné výchovy a ortoticko-protetického ošet ení je další nad jí pro zlepšení zdravotní a sociální situace d tí s biomechanicky závažnými systémovými a kon etinovými vadami.

Lé ebná rehabilitace je zpo átku hlavn lé ebná a sociální, pozd ji i výchovná (pedagogická) a pracovní, v etn její nezbytné vazby na protetickou a ortotickou pé i (25 - K íž 1986). Rehabilitace se zam uje lokáln na rozvoj, udržení i zlepšení pohyblivosti jednotlivých segment kon etin a páte e v rozsahu, který je nezbytný a užite ný. Nemusí to být vždy tzv. normální rozsah. V n kterých p ípadech naopak respektujeme funk ní výhodnost nehybnosti, která umož uje stabilitu kloubu v postavení, jež je pro pacienta optimální. Nap íklad u pacient s arthrogryposis multiplex congenita nebo osteogenesis imperfecta musíme komplexní lé ení zam it podle závažnosti vrozených kontraktur nebo deformit a rozhodnout v as, zda pacient bude schopen vertikalizace a lokomoce, nebo zda bude odkázán na invalidní vozík (38 - Ma ík et al. 1994). Lé ebná rehabilitace p edpokládá spolupráci pacienta, a proto u nespoupracujících d tí (nap . s t žkou mentální poruchou) nemají n které rekonstruk ní operace velkou

nad ji na úsp ch. V t chto p ípadech se rad ji omezujeme na konzervativní lé ebné metody nebo na jednodušší ortopedické operace (nap . dáme p ednost amputaci malformované kon etiny s následným ošet ením protézou /46 - Ma ík et al. 1999/).

Rehabilita ní lé ení v p ed- a poopera ním období je zpravidla vedeno ambulantn na rehabilita ních odd leních v místech bydlišt pacient . Komplexní rehabilitace v plném rozsahu byla do roku 1999 zajiš ována pro v tšinu operovaných d tí na rehabilita ním odd lení NsP v Kostelci nad ernými lesy (26 - K íž 1994, 27 - K íž et al. 1996). Nyní využíváme spolupráce s jinými láze skými za ízeními pro d tí, nap . Nové Lázn v Teplicích v echách, Lé ebna Vesna v Janských Lázních, Lé ebna Dr. Filipa v Lázních Pod brady.

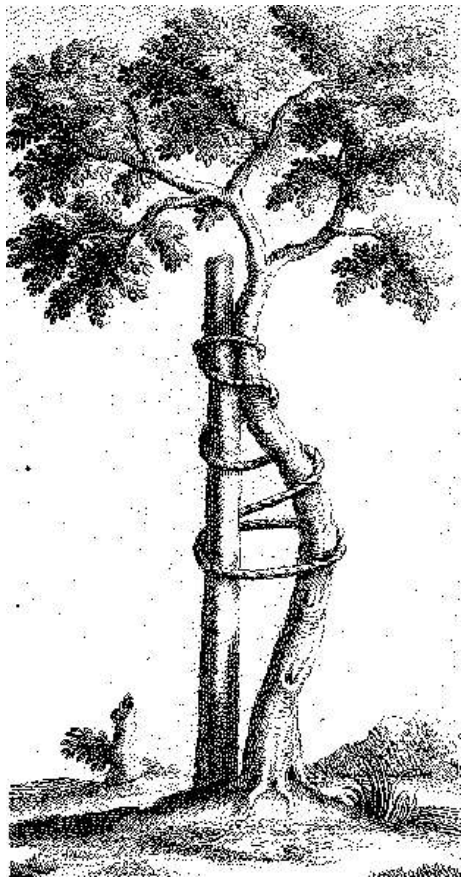
Cílem ortoticko-protetického lé ení je prevence zlomenin a deformit, náhrada kon etin (protézy, epitézy), udržení operacemi dosažených korekcí (nap . ortézy dle Sarmienta po segmentárních osteotomiích u osteogenesis imperfecta nebo dynamické korek ní ortézy po operaci pes equinovarus congenitus aj.), ale i korekce deformit páte e v r stovém období dynamickými trupovými ortézami a deformit dlouhých kostí i kloubních kontraktur kon etinovými ortézami s ohybovým p edp tím (42 - Ma ík et al. 1997, 19 - Cheneau 1998, 8 - erný et al. 1988).

Sv tového v hlasu v zavedení ortopedické protetiky do klinické praxe dosáhl Jedli k v ústav v Praze, na jehož založení v roce 1913 se významn podílel profesor *MUDr. R. Jedli ka*. S p ekotným rozvojem v dy a techniky se vy lenila jednotlivá odv tví ortopedické protetiky, a

to protetika, ortotika (ortotetika), epitetika, kalceotika, adjuvatika a protetometrie. O protetice a jejích odv tvích se dnes hovo í jako o prost edcích technické rehabilitace (27 - K íž et al. 1996).

S p íbývajícími poznatky o modelaci a remodelaci kostní tkán je naší snahou p íznív ovlivnit funk ní adaptaci skeletu p sobením r zných silových a momentových ú ink , které jsou p enášeny na kon etiny, páte , hrudník a pánev ortézami kon etinovými a trupovými. Ortézy ovliv ují deformity skeletu nadprahovým mechanickým namáháním, které díky r stu (uplatn ní Hüter-Volkmanova zákona), pružným a vazkopružným vlastnostem kostní tkán nastartuje remodelaci kostní a pojivové tkán . Jak již bylo uvedeno, remodelace závisí nejen na okamžitých nadprahových zm nách namáhání, ale doznívá i p í stálem zatížení a v klidu ú inkem doprožování kostí (66 - Sobotka a Ma ík 1995).

Zna né nadprahové tlakové síly je možno aplikovat díky individuáln tvarovaným sko epinám (objímkám), které jsou v místech mechanického namáhání vyloženy atraumatickým materiálem. Korigující síly p sobí na trojbodovém principu, na kterém je založeno lé ení korek ními ortézami. Není náhodou, že tento princip je zobrazen ve znaku ortopedických spole ností na celém sv t (**Obr. 1.**). Jejich velikost je pro každého jedince individuální. P í nastavování tlakového p ep tí se dosud ídíme pouze empirickými zkušenostmi. Ur ení velikosti ohybového p edp tí u kon etinových ortéz je sou ástí ešení výzkumného úkolu GA R íslo 106/00/0006 „*Funk ní adaptace a patobiomechanika kon etinového a axiálního skeletu p í silových ú incích*“ (2000/2002).



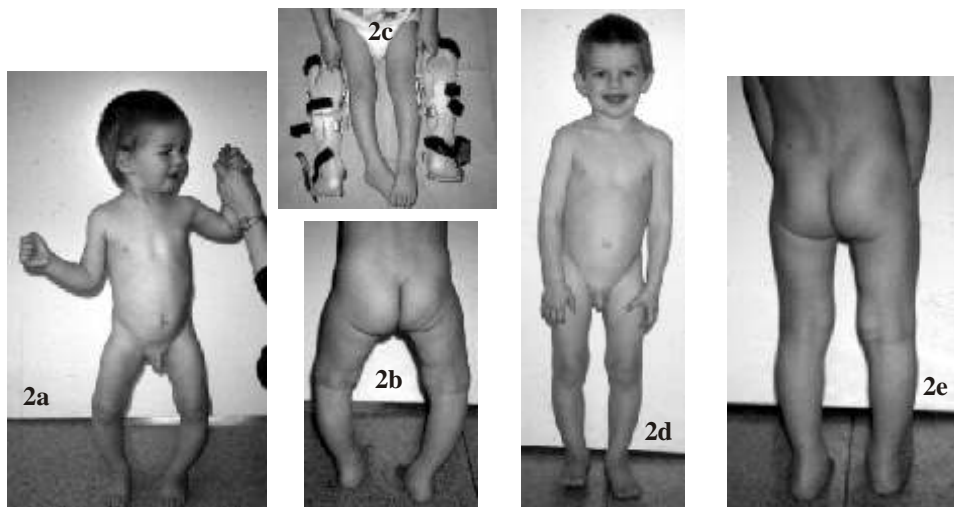
Obr. 1. Pok ivený kmen stromu nebo vinného ke e p ivázaný k p ímému k lu se stal logem oboru ortopedie na celém sv t - p evzato z knihy “*L’Orthopedie, ou l’art de prevenir et de corriger dans les enfans, les difformites du corps*“, svazek 1, s. 211, Nicolase Andryho (1658 - 1742). N. Andry odvodil slovo orthopedie z eckého slova *orthos* (p ímý) a *pais* (dít).

Ortotika má své místo ve všech etapách komplexní lé by. Ortély kon etinové i trupové stejn jako chirurgické výkony musí být individuáln zvažovány a indikovány. Ortotické vybavení se již stalo

nepostradatelnou sou ástí p edopera ní p ípravy i poopera ní fyzioterapie (57 - Rose 1986, 60 - Smr ka et al. 1994). V p edopera ní p íprav je nutné nau it pacienty používat dlahy, kon etinové a trupové ortély, aby si zvykli na režim, který od nich bude vyžadován po rekonstrukcím výkonu. Odlišné je dlahování a ortézování horní a dolní kon tiny. U dolní kon etiny je cílem ortotického ošet ení získání stability pro stoj a nácvik ch ze. Nej ast ji užíváme rigidní plastové polohovací nebo dynamické ortély zhotovené podle sádrového otisku aktuálního stavu a rozsahu pohybu. U ortéz, navržených Sarmientem, je snahou sou asn odleh it, retinovat a mobilizovat s cílem zabránit jak ztuhnutí v kloubech, tak oslabení nebo zkrácení sval . U horní kon etiny je podstatný pohyb v prostoru, který zajiš uje více i mén i kon etina zkrácená s omezenou funkcí. Pro kontraktury a deformity rukou vyrábíme ortély a dlahy z nových materiál (plast) jako jsou polorigidní (pružný) SoftCast, rigidní Scotchcast a jejich kombinace CombiCast (vyráb né firmou 3M). Cílem je umožnit nebo zlepšit úchop a manipulaci postiženou rukou (60 - Smr ka a kol. 1994, 14 - Hadraba 1995, 15 - Hadraba 1996).

V roce 1997 jsme ve spolupráci s firmou Ortotika s.r.o. Praha vyvinuli kon etinové polohovací korek ní ortély s ohybovým p edp tím, které užíváme p edevším pro korekce deformit a kontraktur dolních kon etin ve frontální a sagitální rovin (8 - erný et al. 1998). Lé ení genua et crura vara „idiopathica“ u batolete je dokumentováno na **obr. 2a,b,c,d,e**.

Od roku 1993 používáme pro korekce skolióz páte e modifikovanou ortély



Obr. 2a,b,c,d,e. Lé ení crura vara „idiopathica“. U 18 m sí ního batolete s frustní formou rachitis (bylo prokázáno p echodné zvýšení marker osteoresobce, opožd ná osifikace karpu a ruky, velká fontanela byla hmatná na špi ku prstu) bylo indikováno ortotické lé ení pro varozitu dolních kon etin - interkondylární vzdálenost ve stoje byla 6 cm, tibiofemorální úhel na RTG snímku DK byl oboustrann 25 stup - **obr. 2a,b.** **Obr. 2c,d,e** výsledek 10 m sí ního lé ení ortézami s ohybovým p edp tím a suplementace vitamínu D a kalcia.

Cheneau prvního typu (**19** - Cheneau 1998). Pro hrudní k ivky užíváme základní vysokou verzi, která je schopna korigovat velmi dob e úhlov i rota n . Nízká modifikace ortézy Cheneau je vhodná pro bederní k ivky. Od roku 1996 používáme i nov vyvinutou Dynamickou korek ní trupovou ortézu (DKTO) typ erný (CZ patent 281800), která umož ũje inklinaci páte e v torakolumbální a lumbální krajin a omezený rozsah pohybu do flexe a extenze páte e p i zachování korek ních ú ink na zak ivení i rotaci páte e, což spojuje fyzioterapeutické prvky b hem každodenní innosti s biomechanicky ú inným ortotickým p sobením na patologická zak ivení páte e, což nastoluje ideální podmínky pro intenzivní

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

S výhodou využíváme no ní polohování v úklonu do strany konvexity bederní k ivky, ímž dochází k zvýšení korekce této k ivky. DKTO - typ erný umož ũje i aktivní posilování paravertebrálního svalstva pod bederní pelotou, aby se zabránilo svalové hypotrofii, kterou pozorujeme p i lé ení Cheneau korzetem. Oproti Cheneau korzetu se nehodí pro korekci torakolumbálních k ivek (King IV) a pro k ivky s vrcholem blízko torakolumbálního p echodu, protože práv v této oblasti je sko epina korzetu rozd lena na hrudní a pánevní díl (**42** - Ma fík et al. 1997, **8** - erný et al. 1998). Jako uspokojivou korekci skoliózy hodnotíme snížení



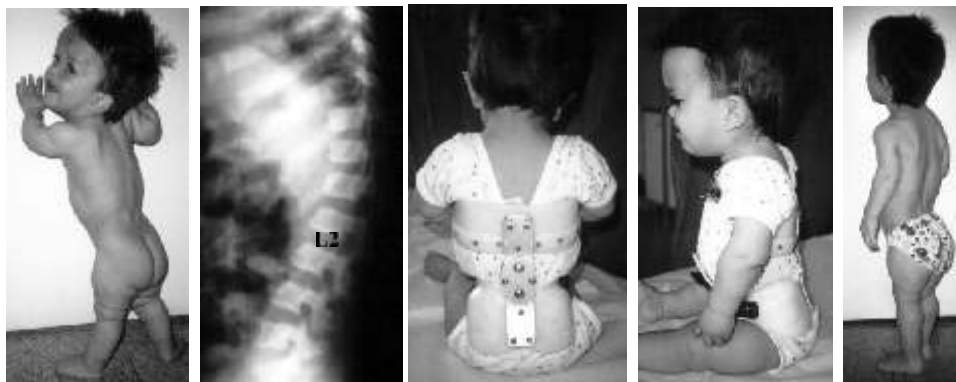
Obr. 3. Dynamická korekční trupová ortéza (DKTO) typ erný (CZ patent 281800) umožňuje inklinaci a mírnou flexi při zachování korekčních úhlní zakřivení i rotaci páteře.

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



Obr. 4a,b. Dokumentace účinnosti DKTO typu erný 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 závažnější křivky a také sekundární křivky u vrozených skolióz se snahou o maximální korekci až do v ku plánované operace. V případech kontraindikovaných ke spondylodéze doporučujeme intermitentní aplikaci korzetu i v dospělosti s cílem zastavit i zpomalit progresi skoliózy. Trupové ortézy typu CBW, NYOH, Boston, Milwaukee již k léčbě 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 nichžých případech reklinací modifikace DKTO typu erný, například při léčbě Scheuermannovy 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 bodovým principem. Ve skutečnosti ale nejde o bodovou koncentraci tlakových napětí, ale tlakové síly se rozkládají do určité oblasti, což se projevuje ohrazeným erytémem na kůži trupu i končetiny. Při nadměrném tlakovém působení na měkké tkáně dochází k dekubitům (nekróze kůže i podkožní tkáně). Individuálně zhotovené plastové objímky a peloty z moderních atraumatických materiálů, vlepěné 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 erného, které bylo zavedeno u 1,5 roku starého chlapce s achondroplazií. Obr. **5b** zobrazuje RTG snímek páteře v boční projekci vleže, kde je vrchol zakřivení lokalizován v Th-L oblasti a obratlové tělo L2 je hypoplastické. **Obr. 5c,d** - účinnost korzetu (podle erný et al. 1998), obr. **5e** výsledek intermitentního léčení ve 3,5 letech napínání hrudní kyfózy, přetrvává akcentace lumbosakrální lordózy ve stoje.

tak trupových korekčních ortéz.

Pro **úspěšné ortotické léčení deformit končetin a trupu** platí především včasnost 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 protetiky, 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 končetin

(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 tělová postavení zachovaných segmentů končetiny a u rostoucích dětí usměrnit i vývoj a růst malformovaných končetin.

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

Při stavbě ortoprotéz 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 áste ním chyb ní obou horních kon etin. Dít , které roste s protézou, ji bude užívat mnohem obratn ji než amputovaný dosp lý. P ednostn se d tí ošet ují koncovými pracovními háky, které umožní sebeobsluhu. Je t eba si uv domit, že pacienti užívajítakové protézy, které jim nep sobí bolest a nejsou poruchové. D tí s defekty dolní kon etiny by m ly být vybaveny protézou od 12 - 15 m síc v ku.

asto se musí navrhnout komplikované nestandardní protézy. Chirurgickým zákrokem je možné v n kterých p ípadech zjednodušít protetické ošet ení. Nap . amputace t žce malformované nohy dovolí v as vybavit dít protézou, s kterou bude vypadat tém normáln a bude mít skoro normální pohybovou aktivitu. U rostoucích d tí je vždy indikována exartikulace, protože p í amputaci v diafýze dochází k p er stu kosti, která perforuje skrze amputa ní pahýl. P er st kostí m že také vzniknout po kongenitální amputaci strangula ním pruhem (amniální amputace). U postižených oboustrannou amelií je pot eba od nej asn jšího v ku trénovat mimo ádnou pohyblivost v ky elních kloubech, která jim umožní využít chápvavosti nohou k úplné sebeosluzce (69 - Swanson 1981, 24 - Kostnik a Gillespie 1981, 50 - Murdoch a Donovan 1988). Vybavení d tí tzv. biomechanickou rukou je velmi složitá problematika. V ojedin lých p ípadech je možná konzultace a ošet ení v zahrani í (nap . Edinburgh).

V sou asnosti probíhá výzkum v oblasti osseointegrace a jejího využití pro protézování. Princip osseointegrace je perspektivní metoda p ímého upevn ní titanového implantátu do kostní tkán . Tato metoda se využívá ve stomatologii u protetických náhrad již od roku 1965.

Titanový ep se integruje do kostní tkán pahýlu p íbližn za 6 m síc . Na integrovaný ep se pak p ipojí protéza, která má na proximálním konci speciální objímku se zámkem (64 - Smutný a Rosický 2001).

Individuální speciální ortoticko-protetické ošet ení bylo v minulosti zajišt no v Centru protetiky a ortotiky rehabilita ní kliniky I. 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. erným), se kterou se podílíme na vývoji nových typ ortéz (8- erný et al. 1998).

7.2. Metody opera ní

Cílem ortopedického lé ení je v období r stu co možná nejlépe korigovat patobiomechaniku kon etin a páte e. Konzervativní i opera ní lé ení zaznamenalo obrovský pokrok v posledních dvou desetiletích díky v deckotechnickému rozvoji ostatních obor jako nap . biomechanika, ortopedie a traumatologie, rehabilitace a ortopedická protetika, cévní chirurgie, mikrochirurgie, neurochirurgie, embryologie, teratologie aj. Sou asný celosv tový trend v lé ení VVV pohybového aparátu je snaha o úplné, ale šetrné opera ní vy ešení anomálie (malformace, deformace, disrupce) pokud možno již v prvním roce života za sou innosti adekvátní rehabilitace od okamžiku zjišt ní VVV s cílem zabránit opožd ní psychomotorického vývoje dít te. Opera ní lé ení je obecn zam eno na korekce deformit a zkrat kon etin, prodlužování dlouhých kostí, operace

ky elních a kolenních kloub , rekonstruk ní operace rukou a nohou, korekce kongenitálních a strukturálních deformit páte e. K rekonstruk ním operacím dlouhých kostí s „normální“ kostní strukturou rutinn užívat krom klasické vnit ní osteosyntézy r zné typy zevních fixátor (Wagner, Orthofix, Ilizarov), které používáme i p i prolongaci kon etin (**44** - Ma ík a Sobotka 1998). U OCHD, kde p í inou deformita malpozice velkých kloub je snížená hustota i porucha mineralizace kostní tkán , dávat p ednost korek ním asto více etným osteotomiím a nitrod e ové fixaci. Respektování izoelastické nitrod e ové fixace je základní podmínkou pro hojení patologické kostní tkán (**41** - Ma ík a Sobotka 1997). V dosp losti jsou metodou volby krom korek ních osteotomií totální kloubní náhrady (necementované, cementované nebo hybridní) ky elních a kolenních kloub . V opera ním lé ení mladých dosp lých mají stále své místo artrodézy velkých kloub dolních kon etin v biomechanicky fyziologickém postavení. U v tšiny KD s patologickou kostní remodelací nelze použít metod a implantát ur ených pro stabilní osteosyntézu. Metodou volby pro osteosyntézu a kostní hojení je zde nitrod e ové h ebování asto dopln né autogenní spongioplastikou. Závažné deformity páte e je t eba ešit prostou spondylodézou s použitím auto- a homošt p , n kdy z p edního i zadního p ístupu. Stabilitu adapta ní osteosyntézy dlouhých kostí je nutno zajistit sádrovými (CombiCastovými) obvazy, které co nejd íve nahrazujeme funk ními ortézami dle Sarmienta, abychom zabránili osteoporóze z inaktivity. Spondylodézu páte e je t eba asto ješt stabilizovat

sádrovým korzetem, pozd ji snímací trupovou ortézou. Pokroem jsou instrumentace typu Isola nebo Zielke, které považujeme za stabilní. Stabilita osteosyntézy ale záleží na struktu e kostní tkán . Nebo-li i nejstabiln jší fixace nezajistí stabilní fixaci osteoporotické kostní tkán . U kostních dysplazií se sníženou kostní hustotou je nutno „stabilní“ osteosyntézu i instrumentaci vždy považovat za nestabilní.

Náhrada plnohodnotné kostní tkán i p es zna né úsilí renomovaných pracoviš , zabývajících se kostními implantáty a hojením kostí, nebyla dodnes uspokojiv vy ešena. Jak ukazuje klinická praxe a nové studie, jsou v sou asné dob krom autologní spongioplastiky nejperspektivn jší instilace autologní kostní d en (odebrané jehlu z lopaty kosti ky elní) do kostních dutin (**23** - Kopá et al. 2001) a aplikace autologních osteoblast nebo osteoblastových prekurzorových bun k kultivovaných in vitro spolu s demineralizovaným kortikospongiózním št pem (o velikosti zrn v pr m ru 0,5 mm) do kostního defektu (nap . kostní cysta, pseudoartróza, fibrózní kortikální defekt, neosifikovaný kostní fibrom apod. /**58** - Rosocha 2001/).

Prolonga ní operace dlouhých kostí kompresn - distra k ní metodou podle Ilizarova jsme zavedli v r. 1984 na ortopedické klinice FN v Motole. K prodlužování a korekci osy bérce jsme krom originálního kruhového Ilizarovova zevního fixátoru používali modifikovaný zevní kruhový fixátor vyrobený ve spolupráci s Filmovým pr myslm Barrandov (**11** - Frýdl et al. 1988). K prolongaci a korekci osy femur používáme dosud jednorovinový zevní fixátor (Wagner v). P i indikacích k

opera nímu lé ení nestejné délky kon etin se využívají antropologické (34 - Ma ík et al. 1990, 76 - Zemková a Ma ík 1998, 77 - Zemková a Ma ík 1999) a biomechanické poznatky (65 - Sobotka a Ma ík 1994, 44 - Ma ík a Sobotka 1998), respektujeme fyziologickou osu kon etiny (v etn torse) a správnou kloubní kongruenci zejména v r stovém období u dolních kon etin. K vyrovnání menších zkrat dolních kon etin byla s úspěchem použita perkutánní metoda epifýzeodézy podle Macnicola (32 - Macnicol a Pattinson 1992). U KD se zkráceným dolním segmentem t la (nap . achondroplazie) prodlužujeme souasn oba bérce, v další etap vždy jen jeden femur (43 - Ma ík et al. 1998, 45 - Ma ík et al. 1999). Nejvhodnější v k pro za átek prolonga ního lé ení podle našich zkušeností u psychicky pr m rného dít te je 5 - 6 let. Další etapa lé ení je vhodná za 2 - 3 roky po ukon ení l. etapy.

Recentní zkušenosti literární i naše ale ukazují, že velké prolongace je lépe indikovat až po 10. roce v ku s ohledem na pohlaví. A. Ganel (12 - 1995) u pacient s achondroplazií doporu uje chlapce operovat ve v ku 8 let a dívky ve 13 14 letech. M. Bellemore uvedl optimální v k 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). P edpokladem úspěšného lé ení je zhodnocení t lesného vývoje a psychiky pacienta i jeho rodiny a zajišt ní každodenního rehabilita ního lé ení co nejd íve po operaci. Nespoupráce pacienta a rodi je kontraindikací jakékoliv rekonstruk ní operace.

Korekce a prolongace pomocí zevních fixátor jsme na horní kon etin indikovali vyjíme n , a to p i lé ení Madelungovy

deformity ruky (korekce a prolongace distálního konce ulny u exostózové choroby nebo dyschondroosteózy) a u vhodných p ípad manus vara congenita (prolongace radia u syndromu TARK). Na dolní kon etin jsme prolonga ní lé ení indikovali zejména u PFFD, komplexu FFU (33 - Ma ík et al. 1988, 34 - Ma ík et al. 1990) a achondroplazie (45 - Ma ík et al. 1999). V ojedin lých p ípadech jsme prolongovali dolní kon etiny u d t í s hypochondroplazií, metafyzární dysplazií typu Schmid, chondrodysplasia punctata (Conradi-Hünemann), osteodysplastia Melnick-Needles, Turnerova syndromu, u áste né tibiální aplazie a syndromu TARK. Prodloužení femuru nebo bérce o 10 cm v jedné etap je již realitou. Využíváme jak *metodu osteotaxe* (na bérci s výhodou ve 2 úrovních), tak *techniku distrak ní epifýzeolýzy*, která se ukazuje jako metoda volby p i ešení velkých zkrat u d t í s komplexem FFU na za átku období prepubertální r stové akcelerace. V t chto p ípadech jsme pozorovali vznik kvalitního regenerátu o pr m ru distrahované proximální r stové chrupavky, který velmi rychle osifikoval (za 2 - 3 m síce po skon ení prolongace bylo možno zevní fixátor extrahovat).

P r e v e n c í a l é b o u algoneurodystrofického syndromu, který vzniká relativn ásto u rekonstruk ních operací ruky a nohy nebo v pr b hu prolonga ního lé ení, a osteoporózy z inaktivity je p edevším fyziologická opera ní technika, dodržení fyziologických a biomechanických zásad pro angiogenezi a kostní remodelaci a ásné funk ní zat žování prodlužované kon etiny (od 1. dne po operaci /44 - Ma ík a Sobotka 1998/). P i prolongaci kon etin se nám osv d ilo lé ení kalcitoninem a

bisfosfonáty, které monitorujeme vyšetřováním biochemických marker 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). Přínivý 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 nitroděrové fixace a segmentárních osteotomií** byly zavedeny u pacientů se sníženou pevností kostní tkáně 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 i asto vícečetné osteotomie, fragmenty se fixovaly nitroděrovými hřebíky nebo Kirschnerovými dráty, nově se užívají elastické implantáty jako Prévotovy hřebíky, titanové elastické hřebíky aj. U deformit dolních končetin, kde se sdružuje více

osových odchylek, indikujeme segmentární osteotomii femuru a tibie jedné DK b hem jednoho operativního výkonu s cílem korigovat všechny úchyly (ve frontální, sagitální a příčné rovině) najednou. Komplikace této metody plynou z anizoelectricity patologické kostní tkáně 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 dle tem 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 obrátem a vlastní více než šestileté zkušenosti s cyklickým intravenosním podáváním Pamidronátu. Cyklické intravenosní podávání Pamidronátu v dávce 30 mg/m²m síň 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).

Na které 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, Vrabc 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 lomitosti byly zpracovány v podobě videofilmu (37 - Mařík et al. 1992). Segmentární osteotomie a nitrodělové fixace byly prováděny u skupiny dětí s osteogenesis imperfecta, vitamin D rezistentní křivici, hypofosfatazií, fibrozní dysplazií, enchondromatózou a ojediněle jako zajištění prodloužení zevním fixátérem. U skupiny 21 pacientů s různými typy osteogenesis imperfecta bylo provedeno 57 segmentárních osteotomií, u 4 pacientů s hypofosfatemickou křivicí 16 mnohotěných 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 GA ČR 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 vku pro operaci, jakož i rozsahu výkonu, je však vždy individuální a rozhoduje zde mnoho okolností v etnrodinném zázemí, které je pro volbu léčebných metod asto 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 nevedí k postuženému vlnnostech 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 částečně měkké syndaktylie u diastrofické dysplazie aj.). V zásadě se indikují a asto kombinují ablativní a rekonstrukční výkony co možná nejdříve. Předpokladem pro úspěch plánovaného rekonstrukčního výkonu je objektivní zhodnocení závažnosti (stupně) malformace, tělesného vývoje a psychiky i postoje (názoru) pacienta a jeho rodiny v etn zajištění odborně vedené každodenní rehabilitace již před plánovanou operací.

Prolongací operace, ale i jinými rekonstrukčními výkony, plánujeme zpravidla v období tzv. „rstového klidu“,

abychom minimalizovali pooperační r stovou retardaci vyvolanou chronickým stresem. V případech prolonačních výkonů se velmi pravděpodobně jedná o r stovou retardaci vyvolanou zvýšeným tlakem na r stové epifýzy podle Hüter-Volkmanova zákona. Období r stové akcelerace je pro proloužení a jiné rekonstrukční výkony na dlouhých kostech zejména DK nevhodné (s výjimkou jednostranné distální epifýzeolýzy, kterou indikujeme ke konci r stového spurtu, protože nepředpokládáme další r st z této epifýzy).

Jak při stanovení klinicko-genetické diagnózy, tak při rozhodování o rekonstrukčním operativním léčení (zejména prodloužení končetin) a hodnocení výsledku léčení se neobejdeme bez klinické antropometrie. Využíváme praxi ověnou 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 segment 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 indikaci jak k proloužení operacím, tak k epifýzeodézám s cílem vyrovnání nestejných délek končetin.

V posledních letech jsou uváděny i velmi dobré výsledky využívající mikrochirurgické techniky, například při p enosu prstu 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 p enos jednoho i dvou prstů nohy na ruku je nejčastěji bezprstá ruka. P enos se provádí u dominantní ruky. První p enos 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. Poté následují dva p enosy (pro vytvoření úchopové jednotky) je lépe rozdlížit na etapy vzhledem k dlouhému časovému zatížení pacienta i operátora při operaci (74 - Van Holder et al. 1999). Pravidlem je čím více p enosů, tím více sekundárních operací. Při dobré spolupráci s rehabilitačními pracovníky je možné n které rekonstrukční výkony indikovat až v 5. - 6. roce (například rekonstrukce vrozené labutí šije /61 - Smrčka et al. 1998/). U každého plánovaného operativního výkonu je třeba také zvážit s ohledem na věk, na jak dlouho vydrží dítě z normálního psychomotorického vývoje (lokální nebo celkovou imobilizací, nezátěžováním pohybového systému i vyloučením dítěte z kontaktu s normální zdravou detskou populací).

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

dospělé, které jsou uvedeny jednak v mnoha u ebnicích ortopedické chirurgie a chirurgie ruky (nap . 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 - Kubá ek et al. 1982, 49 - Morrisy 1996, 59 Sharrard 1993, 61 - Smr ka et al. 1998, 63 - Smr ka a Dylevský 1999, 70 - Šimun 1980, 71 - Tachdjian 1990 aj.), jednak jsou rozptýleny v asopisech s tématikou ortopedické a plastické chirurgie a chirurgie ruky. Autor publikoval nebo se podílel na p vodních i kasuistických sd leních o komplexu femur-fibula-ulna (33 - Ma ík et al. 1988, 34 - Ma ík et al. 1990), femur-tibie-radius (62 - Smr ka et al. 1998), artrogrypóze (35 - Ma ík, Kuklík et al. 1992, 36 - Ma ík, Vrabec et al.), aj. (28 - Kuklík at al. 1995).

7.3. Biomechanické p í iny komplikaci nitrod e ové a zevní fixace

Pro rekonstruk ní operace dlouhých kostí s "normální" kostní strukturou užíváme r zné typy zevních fixátor /dle Ilizarova, Wagnera, Hoffmanna aj./ . U postižených, kde je p í inou deformit dlouhých kostí snížena (n kdy i nadm rn zvýšená) hutnota i porucha mineralizace kostry dáváme p ednost nitrod e ové fixaci. Pro nekomplikované hojení kostních regenerát i korek ních osteomíi respektujeme izoelastické podmínky fixace. Dáváme p ednost takovým nitrod enovým implantát m i zevním fixátor m, které mají co možná nejpodobn jší elasticitu se zdravou, ale i patologickou kostní tkání. P i nitrod e ové fixaci respektujeme koncentrace nap tí na koncích h eb i drát a na vrcholu

fyzilogické konvexity. Biomechanické p í iny komplikací zevních fixátor p i prodlužování kostí vznikají hlavn p i styku drát nebo šroub s kostí a fixátorem.

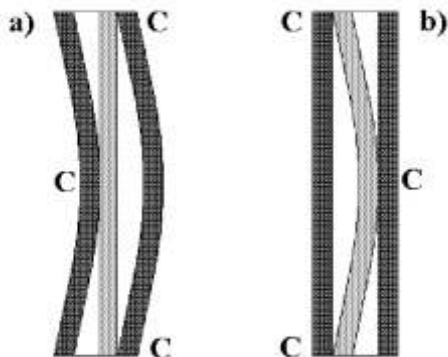
1. Komplikace p i nitrod e ovém h ebování

V posledních letech se zásady nitrod e ového h ebování a zejména zajišt né h ebování využívají stále ast ji v traumatologii dlouhých kostí. V d tské traumatologii a ortopedii využíváme k nitrod e ové fixaci s v tším i menším úsp chem Küntscherovy a Enderovy h eby, a p edevším Kirschnerovy dráty. G. Küntscher (28 - 1958) popsal biomechanické rozdíly mezi jehlicemi, pruty a h eby. Jehlice udržují se azení fragment , pruty brání odchylkám v se azení a translaci (posunutí ad latus), h eby zabra ují uvedeným odchylkám a navíc i rotaci fragment . Nitrod e ové h ebování indukujeme z terapeutických nebo preventivních d vod , a to k lé ení patologických zlomenin, deformit vrozených i získaných, k fixaci pseudoartróza n kdy k stabilizaci kostních regenerát po prolongaci dlouhých kostí. Desetileté zkušenosti s nitrod e ovou fixací a poruchami regenerace kostní tkán zejména u osteogenesis imperfecta byly publikovány (41 - Ma ík a Sobotka 1997, 48 Ma ík et al. 2000), zfilmovány (37 - Ma ík et al. 1992) a prezentovány na sjezdech doma i v zahrani í (nap . Ma ík I, Sobotka Z. *Nitrod e ové h ebování a jeho komplikace u n kterých kostních dysplazií*. VI. Ortopedické symposium s mezinárodní ú astí. Souhrny p ednášek (ISSN 1211 7927), Trade Centrum Hradec Králové 1997, Ma ík I, Sobotka Z, erný P, Korbela 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 souasn 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 hřebu a kostí. Optimální stav by nastal při stejné tuhosti hřebu a kostí, což odpovídá jejich ideální izoelasticitě. V takovém případě by se hřeb dotýkal stěny dělového kanálu po celé své délce. Tohoto ideálního stavu, charakterizovaného stejnou pevností (deformabilitou) hřebu a kostí, se však z technických důvodů nedá dosáhnout. Aby se pevnost hřebu přiblížila deformabilitě kostí, používá se drátovitých hřebů.

Pro rozdílné pevnostní (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 konce hřebu a na fyziologické konvexitě diafýzy spolu s torsní nestabilitou hřebu 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 známém typu, Küntscherovy a Enderovy hřebky, které jsme zaváděli otevřenou technikou podle Sofielda a Millara (67 - 1959). S teleskopickými nitrodeovými hřebky Bailey a Dubow (1 - 1965) nemáme vlastní zkušenosti. Nově jsou na trhu titanové elastické hřebky - TEN firmy Synthes, kterými lze dosáhnout elastickou stabilní osteosyntézy.

K poruchám osy dlouhé kosti při použití nitrodeových hřebů dochází jednak při ohnutí příliš ohebného hřebu v dělové dutině (Obr. 6b) a jednak při angulaci kosti na konci příliš rigidního hřebu (Obr. 6a). V obou případech jsou kritické body u konce hřebu a ve stěnné části diafýzy. Podle vzájemných poměrů tuhostí hřebu a kostí nastává i rozdíl tlaku na hřebky a kosti. Tužší prvek přebírá i větší zatížení. Při použití jednoho drátu

(h ebu) s nedostate nou torsní tuhostí a p i nízké adhesi mezi drátem (h ebem) a kostí se projevuje i nestabilita v i kroucení, která je provázena malpozicí kloub v období hojení po operaci.

Na základ klinických pozorování a rentgenologického vyšet ení jsme komplikace nitrod e ového h ebování dlouhých kostí za adili do devíti skupin:

1. ohnutí h ebu a kostní mikrofraktura, 2. proximální nebo distální migrace h ebu, 3. pseudoartróza (pakloub v míst osteotomie), 4. fraktura kosti na h ebu, 5. zlomení h ebu a fraktura kosti, 6. proniknutí konce h ebu skrz kost, 7. fraktura kosti na hrotu h ebu, 8. resorbce kostní tkán kolem h ebu (subperiostální nebo kortikální atrofie po p edvrtání diafýzy), 9. malpozice sousedních kloub . Nej ast jšími komplikacemi bylo ohnutí h ebu, fraktura na hrotu h ebu a pseudoartróza. U osteogenesis imperfecta jsme vždy pozorovali více i mén vyjád enou sekundární malpozici sousedních kloub (primární malpozice byla ešena operací).

Pozorované komplikace nitrod e ového h ebování mají r zné p í iny biomechanického a biologického charakteru (p edevším porucha cévního zásobení a porušení kostní tkán p i operaci). Aby se zabránilo uvedeným komplikacím a zajistily se korekce, dosažené chirurgickými výkony, doporu ujeme z biomechanického aspektu zvýšit odpor v i kroucení a ohybu použitím 2 a více spolup sobících Kirschnerových drát z dvodu relativní isoelasticity s abnormální kostní tkání. Použití drát se závitem zabránil termální nekróze v okolí p i vrtání a m že zvýšit t ení mezi kostní tkání a drátem a také mezi sousedními kostními fragmenty. Bipolární

nitrod e ové zavrtání Kirschnerových drát zabránil pro ezání distálního konce drátu diafýzou dlouhé kosti, kde vznikají koncentrace tlakových nap tí b hem r stu. Teleskopické extensibilní h eby nemají rota ní stabilitu a jejich zavedení vyžaduje otev ení kolenního a hlezenního kloubu (55 - Porat et al 1991). Po dobu remodelace devitalizovaných segment (mezifragment), která u d tí trvá 6 - 12 m síc , je nutno zajišov at dosažené korekce dlouhých kostí individuálními funk ními ortézami podle Sarmienta. Odborn vedená fyzioterapie s funk ním zat žováním dolních ko etin co nejd íve po operaci spolu s kalciotropními léky zabránil osteoporóze z inaktivity a p ízniv se uplatní p i regeneraci a remodelaci kostní tkán .

Záv r

Nitrod e ové h ebování je optimální metoda osteosyntézy p i korekci deformit a lé ení patologických fraktur nebo pseudoartróz u KD se sníženou (ale i abnormáln 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 chrupav itých a pojivových složek kostry, jako je enchondromatóza, fibrózní dysplazie, aj.

2. Komplikace b hem prodlužování zevními fixátory

Metody prodlužování kon etin se datují již od roku 1905, kdy *Alessandro Codivilla* (7 - 1905) uve ejnil v anglické literatu e první zprávu o chirurgickém prodlužování kon etin. První souhrnné zásady týkající se prodlužování kon etin

presentoval po átkem XX. století *Vittorio Putti*, profesor ortopedie na Universit v Bologni. První výsledky však byly velmi špatné, infek ní komplikace byly ešeny v mnoha p ípadech amputací. Základní metoda distrakce zevním fixátorem a provedení osteotomie se ve své podstat za posledních 90 let nezm nila. V 70. letech *H. Wagner* znovu zavedl prodlužovaání pomocí jednorovinového aparátu. Jeho technika dovolovala mobilizaci pacient o berlích bez zat žování prodlužované kon etiny. Po skon ení prolongace zevním fixátorem bylo nutno provést spongioplastiku a vnit ní dlahovou fixaci (75 - 1978). Metodu fyziologického prodlužování intenzivn rozvíjel v posledních ty iceti letech *Gavriil Abramovi Ilizarov* v sibi ském Kurganu, který zavedl a provád l prodlužování dlouhých kostí kruhovým zevním fixátorem (20 - 1969). Ilizarov se též progresivn zabýval biomechanickou distrak ní metodou stimulace vzniku kostní tkán , b hem rozši ování osteotomie. Vyty il základní podmínky pro neoosteogenezi po osteotomii, i v pr b hu postupné prolongace, které lze shrnout takto:

- a) maximální zajišt ní zásobení krví extraoseálními a nitrod e ovými cévami,
- b) stabilní vn jší fixace segment ,
- c) dostate ný asový interval p ed zahájením distrakce,
- d) rychlost distrakce jeden milimetr za den v astých malých krocích nebo kontinuální prodlužování speciálními distraktory,
- e) dostate né období stabilní neutrální fixace po skon ení prodlužování,
- f) fyziologické zat žování prodlužované kon etiny od za átku lé ení.

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

Ilizarov se svými spolupracovníky prezentovali neuv itelné výsledky dosažené Ilizarovovým zevním fixátorem. V roce 1984 jsme za ali používat modifikovaný ZF podle Ilizarova (11 - Frýdl et al. 1988, 33 - Ma ík et al. 1988) na D tské ortopedické klinice v Motole. Vyhodnocení biomechanického p sobení zevních fixátor a komplikací, které nastávají b hem prodlužování dolních kon etin i po celou dobu aplikace fixátor na základ vlastních 15 letých zkušeností (1984-1998) bylo referováno i publikováno na ortopedickém i biomechanickém fóru (Ma ík I, Sobotka Z. *Biomechanical causes of complications of external fixators at prolongation of legs*. VII. Ortopedické symposium s mezinárodní ú astí, Souhrny p ednášek /ISSN 1211 7927/, Trade Centrum Hradec Králové 1998, Ma ík I, Sobotka Z. *Biomechanické spoluz sobení zevních fixátor p i komplikacích b hem prodlužování dolních kon etin*. Biomechanika lov ka '98, VII. Konference eské spole nosti pro biomechaniku, Abstrakta /ISBN 80-902147-6-2/, FTVS UK Praha 1998).

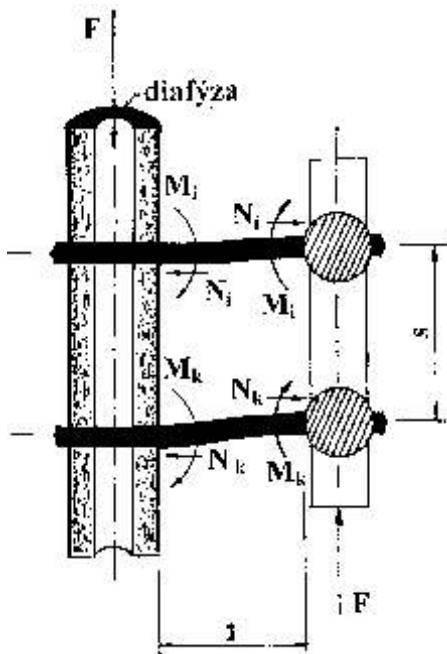
Komplikace byly pozorovány v p ípadech prodlužování dolních kon etin nestejně délky - u dysostóz s p evažujícím postižením kon etin (nap . vrozen krátký femur, fibulární nebo tibiální hypoplazie, áste ná nebo úplná aplazie, artrogrypóza aj.) nebo u osteochondrodysplazií s p evážným postižením metafýz, které se projevují disproporcionální krátkou postavou se zkrácením obou dolních kon etin (nap . achondroplazie, hypochondroplazie, metafyzární chondrodysplazie typ Schmid, hypofosfatemická k ivice aj.) a u jiných osteochondrodysplazií (nap . osteodysplastie Melnickova - Needlesova,

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

Zmíná 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 osteonů (52 - Petráň 1994, 54 - Petráň 1997). Intenzita metabolické aktivity závisí nejenom na prokrvení, ale i na funkci samotného žívání prodlužované končetiny.

Při aplikaci fixátoru je třeba vždy zvážit počet, velikost a umístění drátů nebo šroubů s ohledem na probíhající cévy a nervy, na techniku zavedení šroubů nebo drátů, na napětí v drátech (šroubech) a zejména na velikost napětí v kontaktních plochách mezi dráty a tkáněmi samotného žívání končetiny během tělesných aktivit.

Biomechanické problémy 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 $\tau = \frac{F}{\pi r^2}$, 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 orientací pro měrná hodnota je dána



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 stěny 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. otvoru) v kortikalis. Uvedená průměrná hodnota tlakového napětí v otvoru je však jen hrubá orientace. Ve skutečnosti je toto napětí podstatně vyšší a jeho distribuce závisí na materiálové charakteristice kortikalis v dané lokalitě (na makroúrovni kostní tkáně). Zjistí-li modulu pružnosti v longitudinálním směru

"in vivo" je velmi nesnadné a komplikované, a to i se z etelem k existenci šroubovicové (k ivo aré) anizotropie dlouhých kostí a s p íhlédnutím ke dv ma hlavním a vzajemn antirota ním šroubovicovým strukturám (architektu e) osteon u diafýz tibie, femuru a jiných dlouhých kostí, namáháných p ídatným torzním momentem, ohybovým momentem a normálovou silou (52 - Petrtýl 1994, 53 - Petrtýl 1995) (obr. 7).

P i excentricit výsledné tahové (p edpínací) síly F dochází ke zv tšení normálového nap tí (ve sledovaném transverzálním ezu diafýzou, vedeném na p íklad v ose p í ného otvoru pro drát), a to od ú ink u ohybového momentu $M = F \cdot e$, kde e je excentricita síly F od geometrického st edu (bodu, jímž prochází st ednice diafýzy). D sledkem „p ídatného“ momentu dochází k nerovnom rnému namáhání st n diafýzy a k lokálním koncentracím nap tí, které jsou na p íklad p i fotoelasticimetrické analýze velmi výrazn patrné z p ítomných perturbací nap tí (tj. ze „zhušt ní“ izochromat, k ivatek konstantních rozdíl hlavních nap tí). Perturbace tlakových nap tí, p esahující fyziologické meze remodela ní rovnováhy nebo dokonce fyziologickou pevnost kortikalis v dané lokalit , jsou velmi nebezpe né, nebo v prvním p ípad vedou k resorpci kostní tkán (po jisté dob) a ve druhém p ípad k lokálním trvalým p etvo ením tkán nebo dokonce k jejímu porušení lomem (tedy náhle).

Koncentrace nap tí lze podstatn redukovat polyethylenovými nebo silikonovými biotolerantními povlaky na drátech a na d íkách šroub . V t chto p ípadech, kdy snižujeme modul pružnosti povrchové komponenty konstruk

kompozitního drátu, dochází p íbližn k asymptotickému zmenšení tlakového nap tí v kortikalis, a to se vzdáleností od otvoru v kosti. P ítom role velmi zkušeného chirurga v okamžicích vnášení pot ebné fyziologicky „dovolené“ p edpínací síly F je nezastupitelná. S exaktní verifikací p edpínací síly u speciálních eských zevních fixátor bylo u nás zapo ato projektem a pr myslovým vzorem fixátoru autor *Santolík-Petrtýl-Zicha (1990)*. V této souvislosti je t eba též poznamenat, že K-dráty se závitem na hrotu, podobn jako šrouby, ú inn eliminují termální nekrozu p i zavrtávání a tím snižují riziko vzniku chronické osteomyelitidy v kostních kanálcích.

P i používání zevních fixátor r zné tuhosti se zjistilo, že tuhé fixátory jsou stabilní, ale neumož ují v tší osový nebo smykový pohyb. Poddajn jší fixátory umož ují naopak oba tyto pohyby, které stimulují vznik kvalitního svalku a podporují jeho osifikaci. ast ji však m že dojít k desaxaci, protože nebývají dosti stabilní. K užívaným fixátor m pat í p edevším Ilizarov v tibiální a femorální zevní fixátor, Orthofix, Hoffman v, Wagner v a Oxfordský typ. Z našich fixátor se nám také osv d il Prospan. Zkušenost jsme získali i se ZF Poldi VII, který jsme užívali jako jednorovinový ZF p i prolongaci femuru našich prvních p ípad .

Biomechanické komplikace se projevují osovými odchylkami, p evážn ve frontální rovin p i rozší ování osteotomie v proximální metadiafýze femuru a v sagitální rovin p i prodlužování v proximální metadiafýze tibie. Tyto odchylky jsou zp sobeny excentricitami a destabilizací, která m že být také vyvolána selháním fixátoru nebo

ped asnou destabilizací v období konsolidace kostního regenerátu.

K biologickým příčinám komplikací hojení kostních regenerát - neoosteogeneze krom neurovaskulárních poškození patří i vrozené defekty n kterých typ kolagenu (p edevším typ I), proteoglykan (nap . glykosaminoglykany), oligosacharid ,ale i dalších komponent kostní a chrupav ité matrix. Bylo prokázáno, že kostní remodelace probíhá r zn intenzivn za fyziologických i patologických podmínek od narození do konce života (65 - Sobotka a Ma ík 1994). Delší prolongace kalotaxí jsou možné dosáhnout v tzv. klidových obdobích r stu, kde lze s výhodou využít i metodu distrační epifýzeolýzy - p ed koncem r stového období.

Máme zkušenost s více než 100 prodlouženými pacienty, které dlouhodob sledujeme. Komplikace rozd lujeme dle asového výskytu, a to na komplikace p i prolongaci a pozdní komplikace. Na rozdíl od D. Paleye od komplikací neoddlujeme problémy a p ekážky (51 - Paley 1990).

Z komplikací b hem prodlužování jsme ešili následující: Svalové a kloubní kontraktury, subluxace kloub , osové odchylky, neurologické a cévní poruchy, p ed asná nebo opožd ná konsolidace kostních regenerát , osteoporózu z inaktivity, pseudoartrózy, problémy v okolí drátu i h ebu (nekrosa k že a infekce m kkých tkání, zlomení drátu i h ebu, osteitis, kožní dysestesie, poruchy fixátor). Z pozdních komplikací jsme reoperovali deformity, a to ohnutí kostního regenerátu se ztrátou délky, infrakce a fraktury, z dalších pozdních komplikací jsme ešili Sudeck v algoneurodystrofický syndrom, Volkmannovu kontrakturu nohy, kontrakturu kolenního kloubu v extenzi i

flexi, a flek ní kontrakturu ky elního kloubu, akutní i chronickou osteomyelitidu. Výjime n jsme se setkali s intenzivními bolestmi prodlužované kon etiny nebo s poruchami spánku a psychiky (dívky v pubert).

Záv r

Na základ našich klinických zkušeností lze za hlavní pří iny komplikací p i prodlužování dlouhých kostí z biomechanického aspektu pokládat zejména poruchy tkání vzniklé p ídatnými momenty (p i vyvození excentrické p edpínací tahové síly fixátorem), které vyvolávají nefyziologické lokální perturbace tlakových nap tí v kortikalis a následn resorpci kostní tkán . V této souvislosti nelze p ehlédnout aktivitu okolního svalstva a vaziva, které ve v tšin p ípad (p i vyvození tahové síly v diafýze) p íspívá k nežádoucí redistribuci normálových tlakových nap tí v kontaktních plochách transverzálních drát (nebo d ík šroub) s kortikalis, a to jejich nežádoucím zvýšením.

Biologické pří iny komplikací p i prolongaci dlouhých kostí vznikají nedodržetím výše uvedených podmínek pro neoosteogenezi a z d vod interakce m kkých tkání s Kirschnerovými dráty nebo šrouby. Významn se uplat ují 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. 139 42.
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 prost edku technické rehabilitace u kostních dysplazií. Pohybové ústrojí, 5, 1998, . 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 kon etin. Ref Výb Ortop Traum, 32, 1988, . 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, 1, 1985, s. 351 - 61.
14. Hadraba I. Ošetření n kterých zm n ruky protetickými pom cky. Pohybové ústrojí, 2, 1995, . 4, s. 138 - 144.
15. Hadraba I. Protetické pom cky u n kterých vad a defekt kon etin v d tském v ku. Medica revue, 3, 1996, . 1, s. 5 8.
16. Hadraba I. Sofistika stavby ortoprotéz dolních kon etin. Ortopedická protetika, 1, 1999, . 1, s. 18 - 25.
17. Hyánek J et al. D di né 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 lipid . aslék es, 1997, 136, s. 720 723.
19. Cheneau J. Bracing Scoliosis, 1997. Pohybové ústrojí, 5, 1998, . 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. Kubá ek V et al. Chirurgie ruky. Sborník prací léka ské fakulty v Brn . 74. Brno: Universita JE Purkyn , 1982, 507 s.
23. Kopá C, Makai F, Tká ik J et al. Lie ba juvenilnej kostnej cysty autológnou kostnou dre ou. Skelet 2001, mezinárodní konference, abstrakta, ISBN 80-86317-14-5. Centrum biomedicínského inženýrství, VUT, Praha 2001.
24. Kostnik JP, Gillespie R. Amputation Surgery and Rehabilitation. The Toronto Experience. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1981, 448 s.
25. K řž V. Rehabilitace a její uplatn ní po úrazech a operacích. Praha: Avicenum, 1986, 332 s.
26. K řž V. Rehabilitace d tí s vadami pohybového ústrojí v nemocnici v Kostelci n . l. Pohybové ústrojí, 1, 1994, . 2, s. 110 111.
27. K řž V, Mařík I, Kuklík M, Hadraba I, Zubina P. Komplexní pé e p i systémových a kombinovaných kon etinových vadách pohybového ústrojí. Rehabilitácia, 29, 1996, . 4, s. 195 97.
28. Kuklík M, Mařík I, Schütz P. Hemihypertrofie. Pohybové ústrojí, 2, 1995, . 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 chlapc s idiopatickým deficitem r stového hormonu p í lé ení r stovým hormonem. Pohybové ústrojí, 2, 1995, . 3, s. 124 127.
31. Lebl J, Krásná anová H. R st d tí 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, . 3, s. 201 206.
33. Mařík I, Frýdl J, Meluzín J. Možnosti ešení nestejné délky kon etin u komplexu femur - fibula - ulna. Ref Výb Ortop Traum, 32, 1988, . 2, s. 130 - 34.
34. Mařík I, Kuklík M, Zemková D. Opera ní lé ení biomechanicky závažných kostních dysplazií. In: Biomechanika lov ka '90, 3. celostátní konference, Liblice, 1990, s. 68 - 72.
35. Mařík I, Kuklík M, Kraus J et al. Arthrogryposis

- multiplex congenita. 2. ást. Acta Chir orthop Traum ech, 59, 1992, .2, s. 67 - 76.
36. Ma ík I, Vrabec R, Kuklík M, Kraus J. Flek n adduk ní kontraktura palc obou rukou u distální artrogrypózy typu I. Acta Chir orthop Traum ech, 59, 1992, .4, s. 246 - 252.
37. Ma ík 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. Ma ík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, K íž V. Komplexní p ístup k systémovým a kombinovaným kon etinovým vadám pohybového ústrojí. Pohybové ústrojí, 1, 1994, .1, s. 33 - 49.
39. Ma ík I, Kuklík M, Hyáneek J, Povýšil C. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. Pohybové ústrojí, 1, 1994, .2, s. 99 101.
40. Ma ík I, Kuklík M, Povýšil C, Hausmann J, Hyáneek J, Handzel J. The effect of calcitonin Rorer in osteogenesis imperfecta. Pohybové ústrojí, 2, 1995, .1, s. 8 14.
41. Ma ík I, Sobotka Z. Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at Some Bone Dysplasias. Pohybové ústrojí, 4, 1997, .2, s. 50 60.
42. Ma ík, I., erný, P., Zubina, P., Sobotka, Z., Korbela, P.: Comparison of Effectivity of the Cheneau-brace and Dynamic Corrective Spinal Brace according to erný. Pohybové ústrojí, 4, 1997, .3-4, s. 56-61.
43. Ma ík I, Kozłowski KS. Diagnostika, klasifikace a komplexní pé e o pacienty s osteochondrodysplaziami. Pohybové ústrojí, 5, 1998, .3+4, s. 172 - 89.
44. Ma ík I, Sobotka Z. Biomechanické spolup sobení zevních fixátorů pi komplikacích b hem prodlužování dolních kon etin. In: Biomechanika lov ka 98 Abstrakta (ISBN 80-902147-6-2), Praha: FTVS UK, 1998, s. 58 60.
45. Ma ík I, Kuklík M, Zemková D, Kozłowski K. Osteochondrodysplazie diagnostika, klasifikace, terapie. sPediat, 54, 1999, .5, s. 183 89.
46. Ma ík I, Smr ka V, Kuklík M, Hadraba I, K íž V. Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní lé ení vrozených kon etinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, .3+4, s. 187 223.
47. Ma ík I, Hulejová H, Špa ek P, Hyáneek J, Adam M, Hyánkova E. Hodnoty n kterých biochemických ukazatel kostního metabolismu u kostních dysplazií. es-slov Pediat, 55, 2000, .1, s. 9 15.
48. Ma ík I, Petráyl M, erný 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. Morrisy 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 lenthening by the Ilizarov technique. Clin. Orthop 250, 1990, s. 81 104.
52. Petráyl M. Reaktivita kostní tkán na vn jší zatížení. Pohybové ústrojí, 1, 1994, .2, s. 85-92
53. Petráyl M. Stav dynamického remodela ního ekvilibria v kortikální kosti. Pohybové ústrojí, 2, 1995, .3, s. 112 - 117.
54. Petráyl M. Odezva zdravé a osteoporotické tkán na mechanické zatížení. In: Compendium osteoporozy - chirurgie osteoporotické kosti, Praha, Spole nost 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, Ba enková D, Vaško G et al. Naše první zkušenosti s přípravou a in vivo aplikacíou autológných osteoblastových štepů pi terapii kostných defektů. Skelet 2001, mezinárodní konference, abstrakta (ISBN 80-86317-14-5). Centrum biomedicínského inženýrství, VUT, Praha 2001.
59. Sharrard WJW. Paediatric Orthopaedics and Fractures. Vol, Vol 2, 3rd ed. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1993, 1549 s.
60. Smr ka V et al. Rehabilitace revmatické ruky a ruky s parézou. Brno: IDV PZ, 1994, 123 s.
61. Smr ka V, Dylevský I, Ma ík I. Extenzory ruky. Brno: Institut pro další vzd lávání pracovník ve zdravotnictví, 1998, 130 s.
62. Smr ka V, Ma ík I, Do kalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). Journal of Paleopathology, 10, 1998, .3, s. 111-120.
63. Smr ka V, Dylevský I. Flexory ruky. Brno: Institut

pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999, 162 s.

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

65. Sobotka Z, Mařík I. Biomechanické jevy u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, .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 dřeně u dědičných poruch metabolismu. *sPediatrii*, 50, 1995, .8, s. 456-60.

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

70. Šimun L. Atlas chirurgie ruky - vybrané kapitoly operačních technik. 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. Uřík O. Protézy horních a dolních končetin. Praha: Výzkumné protetické 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, .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 rstu a zkrat segmentů u končetinových vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, .3-4, s. 224-43.

78. Zemková D. Léčba rstovým hormonem u achondroplazie a jiných kostních dysplazií. *Paleontologický společenství 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 Pediatr*, 151, 1992, s. 407-415.

80. International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). *Amer J Med Gen*,

ZÁV R

P edkládaná publikace je nahlédnutím do rozsáhlé, rozmanité a celospole ensky i ekonomicky velice závažné problematiky osteochondrodysplazií (kostních dysplazií), kon etinových defekt , dismorfických (kombinovaných) vad a genetických syndrom , které byly v minulosti spole n klasifikovány jako konstitu ní (systémové) kostní choroby. N které nosologické jednotky kostních dysplazií, genetické syndromy a kon etinové defekty se vyskytují tak vzácn , že se i specialista zam ený na diagnostiku a lé ení s nimi setká pouze „jednou za život“ nebo nalezne pou ení v ojedin lých kasuistických sd leních publikovaných ve sv tovém písemnictví. P esto je jejich celkový po et velmi vysoký. Nap íklad podle našeho st ízlivého odhadu se každoro n v R narodí p es 100 novorozenec s n jako u osteochondrodysplazií a žije zde nap . více než 400 postižených s osteogenesis imperfecta.

I p es pokroky v biochemii kolagenu a proteoglykan , cytogenetice a molekulární genetice tém polovina malforma ních syndrom uniká správné genetické diagnóze. Aplikace molekulárn biologických technik v medicín umož ňuje nap . studium mutací a polymorfism v lidském genomu daného individua a jeho p íbuzných, což se využívá p í popula ním nebo selektivním screeningu, prenatální diagnostice, selektivním um lém p erušení t hotenství a pod. Cílem je prenatální a genová terapie n kterých metabolických chorob, nap . umíst ním normálního klonovaného genu nebo genu supresorového do genomu lov ka. Poruchy v biosyntéze kolagenu a

proteoglykan zp sobují systémové vrožené vady pojivové tkán . P í inou jsou nap íklad mutace gen COL1A1, COL1A2 a COL2A2, které kódují 1. a 2. typ kolagenních et zc . Uvedené pokroky v analýze molekulární podstaty vrožených chorob kolagenu (kam se adí nap . osteogenesis imperfecta, Marfan v a Ehlers v-Danlos v syndrom) nevedly dosud k záv r m, které by sm ovaly k vypracování všeobecn dostupné prenatální diagnostiky.

Perspektivní se jeví výzkum zam ený na trojrozmou kultivaci chondrocyt r stových íkloubních chrupavek in vitro a na kultivaci osteoblastových prekurzorových bun k (spolu s demineralizovanými kortikospongiózními št py), který již nalézá aplikace v diagnostice KD i v terapii defekt íkloubních chrupavek a kostní tkán .

Zavedení *molekulárn genetické diagnostiky* u achondroplazie, hypochondroplazie (gen FGFR-3), neurofibromatózy typ I v R a zejména první výsledky molekulárn genetických vyšet ení t žkých dominantních a recesivních typ osteogenesis imperfecta, která budou rutinn v as dostupná pro všechny rodiny, kde se OI diagnostikovala, p edstavují nové možnosti jak snížit po et porod takto závažn postižených jedinc . V tká ových bankách je možno dlouhodob skladovat tká ové kultury fibroblast od pacient s mendelovskými di dnými systémovými vadami pohybového ústrojí, které mohou být v budoucnu využity k molekulárn genetickým studiím (diagnostickým i lé ebným). P edm tem aktuální diskuse je hodnocení souladu mezi aplikacemi molekulární biologie v praxi, skute nými klinickými pot ebami, analytickými

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

Nově se vyvíjející v dnešní disciplině *molekulární epidemiologie* nám již dnes dovoluje lokalizovat na která onemocní v určitých krajinách a stanovit jejich prevalenci (výskyt procento 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 nejúčinnější ortopedicko-chirurgickou i ortopedicko-ortotickou léčbu v etn 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 pohledu 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 stěškou", 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 vdeckým poznatkům.

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

kombinovanými vadami pohybového aparátu moderní léčebno-preventivní metody, které umožňují vdeckotechnický pokrok. Spoléháme na porozumění široké veřejnosti a na celospolečenskou i vládní podporu pro zajištění individuální komplexní péče. Jednou z možností jak získávat prostředky na nákladné technické zajištění operací výkon (například speciální zevní fixátory pro korekce a prodloužení končetin, individuálně vyráběné totální endoprotézy velkých kloubů atd.), ortotické vybavení pacientů (ortézy pro konzervativní i operační léčení) a další individuální ortopedicko-protetické pomůcky a adjuvativa je i oboustranná spolupráce s nově vzniklou „*Společnost lidí malého vzrůstu - Paleok*“, která se stává zastávající organizací i pro skupiny nemocných, v kterých velmi závažných postižení pohybového aparátu se zcela specifickou problematikou (například pseudoachondroplazie a osteogenesis imperfecta). Informace týkající se založení *Společnosti „malých lidí“*, lenského základny a hlavních cílů „*Paleok*“ byly publikovány v roce 1998 v časopisu *Pohybové ústrojí*, ročník 5, číslo 3+4, strana 206 - 208. „*Paleok* společnosti lidí malého vzrůstu“ každoročně vydává svůj Zpravodaj, občasník (zodpovědný redaktor je Mgr. Tomáš Cikrt, kontakt: Zdravotnické noviny, Karlovo nám. 31, 121 00, tel. 96162718, ciki@quick.cz).

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. - sedmdesát let

Prof. Blahoš se řadí mezi naše žijící nejvýznamnější lékaře. Výčet jeho funkcí a poct, kterých se mu dostalo doma i v zahraničí, a všech jeho činností je uveden ve stručném kurikulu, které bylo uvedeno i v dalších oslavných článkách.

Curriculum vitae

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., zahraniční korespondující člen Académie Nationale de Médecine (Paříž), Fellow of the Royal Society of Medicine (UK), předseda české lékařské společnosti J. E. Purkyně a prezident Světové lékařské asociace (World Medical Association - WMA) se narodil 30.6. 1930 v Horažovicích, jichž je občanstvým občanem.

Lékařskou fakultu UK v Plzni ukončil s vyznamenáním v roce 1955. Jeho lékařské zájmy byly celkem vyhraněny již od studií, během nichž publikoval práce (i monografie) týkající se kloubní a kostní problematiky. Poté, jako pracovník Endokrinologického ústavu v Praze (u doc. Šilinka) se zabýval endokrinologií v celostátní, zejména endokrinologií kalcia a kosti a metabolismem kyseliny močové. V té době napsal první monografii o kalcitoninu u nás. Od roku 1969 pracoval na interní klinice Fakultní lékařské univerzity UK (nyní 2. LF) ve fakultní nemocnici Pod Petřínem, zprvu jako asistent, později docent, profesor a nakonec jako předseda interní kliniky. V r. 1992 po zrušení fakultní nemocnice Pod Petřínem převzal vedení

interní kliniky VLAJEP v ÚVN Praha. Tam také založil 1. osteocentrum v České republice.

J. Blahoš publikoval přes 300 prací a 9 monografií. Nejvýznamnější je Endokrinologie (s O. Blehou). Překládal ve všech světadílích anglicky, francouzsky, německy a španělsky.

Odborně pracoval téměř dva roky v etiopském Hararu, kde se mimo jiné zabýval tamním pobytem Arthura Rimbauda. Publikoval o něm několik originálních prací. Dva roky (1968 a 1969) pracoval na endokrinologické klinice prof. Klotze v Paříži. Kratší studijní pobyty byly v Leedsu (prof. Care), v Tokyu (prof. Shishiba) a v Uppsale (prof. Boström).

Dr. Blahoš je předsedou české lékařské společnosti J. E. Purkyně již od roku 1990. Do jejího čela byl opakovaně zvolen. V říjnu 1998 byl v tajných volbách zvolen prezidentem Světové lékařské asociace (WMA), která sdružuje přes 80 národních asociací a více než 8 milionů lékařů světa. WMA je nevládní organizací a spolu se Světovou zdravotnickou organizací (WHO) - která je organizací vládní - je nejvýznamnější lékařskou světovou organizací.

Dr. Blahoš je dále dlouhodobým předsedou vdecké sekce Nadace český literární fond, členem mnoha vdeckých rad, redakčních rad, členem Akademického sněmu AV ČR, členem výboru mezinárodních lékařských společností, zejména European Forum of National Medical Association a i WHO, Council for

International Organization of Medical Sciences p i WHO a dalších.

J. Blahoš byl poct n adou vyznamenání domácích i mezinárodních lékařských institucí. Obdržel estné medaile od n kolika lékařských spole ností, mimo jiné americké a japonské. Stal se nositelem zlaté medaile 2. LF UK a ceny J. E. Purkyn .

J. Blahoš založil Association des Médecins Francophones Tcheques et Slovaques p i MLS JEP. Jeho zvolení do Francouzské lékařské akademie je druhou volbou echa po J. E. Purky ovi do této prestižní instituce.

Od mládí se v noval jazyk m, v 15 letech složil univerzitní zkoušku z angli tiny, v 18 letech ze špan lštiny, hovo í dále plynn francouzsky a n mecky.

Koní kem prof. Blahoše je hudba (je aktivní pianista, harmoniká), srovnávací lingvistika a literární historie.

V p ítomné dob je lenem katedry vnit ního lékařství Vojenské lékařské akademie a vedoucím Osteocentra v ÚVN Praha. Je ženatý a má 2 syny.

Chci zde p idat n kolik osobních vzpomínek. Prof. Blahoš od po átku své lékařské innosti se setkával s revmatickými chorobami a tak jsme se také setkali spolu. Nejd íve pracoval u revmatologa primá e Dr. Tichého ve Františkových Lázních, pak byl spolupracovníkem revmatologa as. Dr. Lavi ky na interní klinice v Plzni a po pobytech v cizin pracoval na Endokrinologickém ústavu a na Interní klinice Pod Pet ínem. A v této fázi za ala naše spolupráce. Nejd íve jsme se v novali vlivu hliníku na kolagen a pak mne p ívedl k problematice osteoporosy, které se v noval jak experimentáln tak klinicky. Bádali

*jsme spole n v oblasti postmenopausální osteoporosy, zvlášt pak v ur ování kostních marker . P í této spolupráci jsem jej poznal blíže - jeho široké v domosti, jazykové znalosti, kultivovanost a v neposlední ad í jeho badatelskou invenci. Pozval mne za lena zkušební komise pro interní choroby a tu jsem se seznámil s ním jako s vynikajícím pedagogem. Na p ednáškách na p d naší Spole nosti jsme se všichni p esv d íli o jeho vynikajících p ednášecích schopnostech a jako jeden z prvních se stal **estným lenem Spole nosti pro výzkum a využití pojivových tkání (obr. 1).***

Milý p íteli Jaroslave, sedmdesátky jsi se dožil v plné t lesné i duševní sv žesti. P eji Ti, abys další kulaté jubileum oslavil v nemén dobré kondici. Za sebe si p eji, aby nám naše plodná spolupráce vydržela ješt adu let.

Prof. MUDr., Dr.h.c.(Remeš) Milan Adam, DrSc.
p edseda Spole nosti pro výzkum a využití pojivových tkání

P í p íležitosti tak významného životního jubilea si dovoluji p idat i svou vzpomínku na pana **prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc.** jako na jednoho z nejoblíben jších asistent student Fakulty d tského lékařství KU v Praze, kterým se mimo ádn v noval p í cvi eních a p ednáškách z interny. Vzpomínám na jeho poutavé p ednášky z oboru endokrinologie zejména o p íštítných t lískách, parathormonu, kalcitoninu a vitaminu D. N které své „oblíbené“ studenty i vyznamenal aktivní ú astí na výzkumu ú ink kalcitoninu, co by „zdravých“ jedinc . Experiment

spořádal v ranním odběru krve a moči na lačno, aplikaci kalcitoninu, vypítí 1,5 litru neslazeného nápoje a opakování odběru krve a moči v přesném časovém odstupu. Byl jsem jedním z vyvolených, a bohužel jsem zklamal. Bylo horké léto a v té době jsem každodenně trénoval veslování, takže výsledky byly signifikantně zkráceny dehydratací a ze souboru jsem byl vyřazen. Přesto jsem SZZK úspěchem složil.

Pan asistent nejdříve přijal i pozvání studentů k oslavě SZZ, kde žádnou legraci nepokazil, naopak vždy přispěl humornými příhodami i k studentské neformální zábavě.

Později jsem využil zkušeností pana prof. Blahoše při léčbě osteoporózy z inaktivity u pacientů s osteogenesis imperfecta. Na základě dobrých výsledků při hojení zlomenin a osteotomií se léčba kalcitoninými léky (zejména kombinace kalcitoninu, kalcia a Tachystinu) stala nepostradatelnou součástí chirurgického léčení dětí se syndromem vrozené lomivosti kostí na Dětské ortopedické klinice FN v Motole společně s ortotickým léčením (na jehož realizaci se zasloužil pan Doc. MUDr. I. Hadraba, CSc.) již koncem osmdesátých let. Dovolím si prozradit, že souborná práce s kazuistikou o osteogenesis imperfecta byla jednou z prvních publikací pana profesora Blahoše a byla mi vzorem při zpracovávání vlastních publikací.

Pan profesor stál i při založení našeho společného časopisu „*Pohybové ústrojí pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii*“, který vyšel poprvé v roce 1994.

I dnes se zájmem navštívím odborná lékařská setkání, kde pan profesor přednáší a jak říká jen opakuje to co již všichni známe, ale vždy přidá něco nového, z vlastních zkušeností i pro zasmání.

Do dalších let jubilantovi upřímně přejeme pevné zdraví, spokojenost, hodně tvůrčích sil a další významné úspěchy ve vědecké a celospolečenské práci, které si všichni nesmírně vážíme.

Z redakční radu:

MUDr. Ivo Mařík, CSc.
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
pří Katedře antropologie a genetiky
lovka, P FUK v Praze
Olšanská 7
130 00 Praha 3

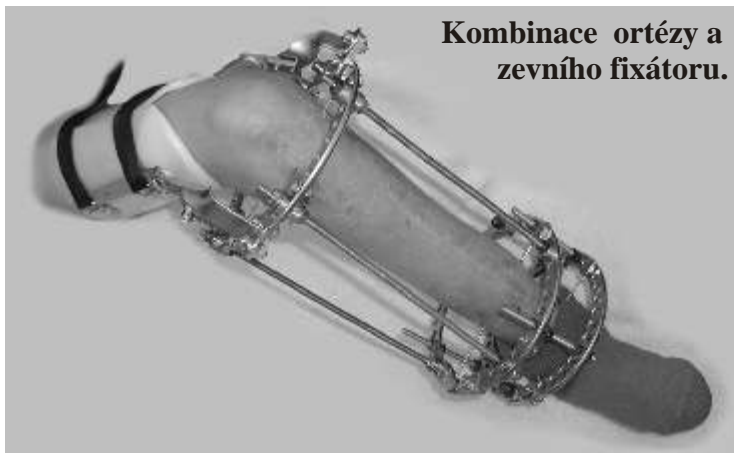


Obr. 1. Předávání diplomu čestného členství Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání. Zleva doc. MUDr. K. Macek, DrSc., prof. MUDr. M. Adam, DrSc. a *jubilant*.

ortotika s.r.o. - ortopedická protetika

Vysokou iné no ní polohovací dlahy pro korekci deformit dolních kon etin podle MUDr. Ma íka. Možnost postupného zv tšování korekce pomocí šroubového teleskopu. Ortézy jsou vyráb ny individuáln na základ poukazu PZT, vystaveným ošet ujícím léka em. (kódy: 05 00949,05 23412).

Provozovna: Truhlá ská 8, 110 00 Praha 1, tel.: (02) 231 4760



Dynamická korekční ortéza pro sezení podle Kostease

Originální dynamická trupová ortéza, vyvinutá na pracovišti firmy ORTOTIKA s.r.o. Sedací korzet je určen především pro pacienty, kteří jsou upoutáni na invalidní vozík. Ortéza dokáže korigovat skoliotické křivky ve frontální rovině, dokáže korigovat rotaci hrudní páteře a ramen.

Dynamická korekční ortéza pro sezení podle Kostease umožňuje do jisté míry flexi trupu, což poskytuje sedícím pacientům vyšší obratnost a komfort při ovládní invalidního vozíku i při ostatních denních aktivitách.

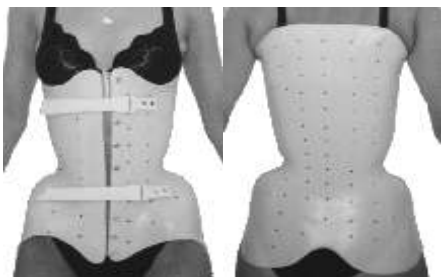
Flexe a extenze trupu může být podle požadavku blokována, nebo může být použito pružiny k držení trupu v extenzi.

Ortézy jsou vyráběny individuálně na základě poukazu PZT, vystaveným ošetřujícím lékařem. (kódy: 05 00949,05 00957, 05 23412).

Provozovna: Truhlářská 8, 110 00 Praha 1, tel.: (02) 231 4760



patentově přihlášeno



A5 (188x120mm)

- zadní strana obálky barevn ... 10.000,- K
- vnit ní strana obálky barevn ... 8.000,- K
- ernobíle uvnit sešitu ... 5.000,- K
- dvojstránka ernobíle (A4) ... 8.000,- K

PLACENÁ INZERCE "POHYBOVÉ ÚSTROJÍ"

P i více inzerátech a p i opakování
možnost slevy po dohod s vydavatelem

formát 120x90mm)

- vnit ní strana obálky
barevn ... 5.000,- K
- ernobíle uvnit sešitu
... 3.000,- K

formát 60x90mm)

- vnit ní strana obálky
barevn ... 3.000,- K
- ernobíle uvnit sešitu
... 1.800,- K