Pohybové ústrojí

Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii

Vydává Společnost pro pojivové tkáně
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
Katedra antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze
Odborná společnost ortopedicko-protetická ČLS J.E.Purkyně

ročník 11 / 2004 číslo 1-2

EMBASE / Excerpta Medica

ORTOTIKA-PROTETIKA s.r.o.

401 13 Ústí nad Labem, Sociální péče č. 3316/12A

tel.: 472 775 741, 477 114 466, fax: 472 771 857

Výroba a aplikace individuálně zhotovovaných ortopedických pomůcek

- protézy dolních a horních končetin
- ortézy dolních a horních končetin
- ortézy trupové
- měkké bandáže
- ortopedická obuv a ortopedické vložky

Zdravotní prodejna nabízí:

hole, berle, diaobuv, adjuvatiku, sériové pomůcky, ortopedické vložky

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 11, 2004, číslo 1+2
datum vydání 31. 3. 2005

REDAKČNÍ RADA

VEDOUCÍ REDAKTOR: Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO REDAKTORA: Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc.
VĚDECKÝ SEKRETÁŘ: MUDr. Miloslav Kuklík, CSc.
ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: Ing. Pavel Lorenc

Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc.
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc.
Prof. Ing. Jan Čulík, DrSc.
Doc. MUDr. Ivan Hadraba, CSc.
Prof. RNDr. Karel Hajniš, CSc.
Ing. Hana Hulejová
Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.
Prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.
Doc. MUDr. Petr Korbelář, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Kříž
Prof. Ing. František Maršík, DrSc.
Doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.
Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.
Doc. MUDr. Milan Roth, DrSc.
Doc. MUDr. Václav Smrčka, CSc.
Prof. PhDr. Jiří Straus, DrSc.
MUDr. Jan Všetička
RNDr. Otto Zajíček, CSc.

EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Ing. Romuald Bedzinski, Politechnika Wroclawska, Poland
Dr. Michael Bellemore, F.R.A.C.S., Westmead NSW 2145, Sydney
Ass. Prof. Jacques Cheneau, MD, Saint Orens, France
Prof. Tomasz Karski, MD, PhD, Lublin, Poland
Doc. Dr. Med. Kazimierz S. Kozlowski, M.R.A.C.R., Westmead NSW 2145, Sydney
Prof. František Makai, MD, DSc., Bratislava, Slovakia
Prof. Dr. Med. Zoran Vukasinovic, Belgrade, Yugoslavia

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.
ISSN 1212-4575

Vydává Společnost pro pojivové tkáně,
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Katedra antropologie a genetiky člověka, PřF UK v Praze
& Odborná společnost ortopedicko – protetická ČLS J. E. Purkyně
Excerpováno v Excerpta Medica. Tiskne PeMa, Nad Primaskou 45, Praha 10
Návrh obálky Rudolf Štorkán
Časopis vychází 4krát ročně, nebo jako dojčíslo 2krát ročně. Každá práce je recenzována.
Objednávky přijímá Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Olšanská 7, 130 00 Praha 3, tel./fax: (+420) 222 582 214,
http://www.volny.cz/ambul_centrum.
Rukopisy zasílejte na adresu *Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc., Olšanská 7, 130 00 Praha 3, (ambul_centrum@volny.cz)* ve formátu doc, rtf. Vydavatel upozorňuje, že za obsah inzerce odpovídá výhradně inzerent. Časopis jakožto nevýdělečný neposkytuje honoráře za otištěné příspěvky

LOCOMOTOR SYSTEM

Advances in Research, Diagnostics and Therapy

Published by The Society for Connective Tissues, Prague, Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus Prague, Dept. of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science Charles University in Prague & Czech Society for Prosthetics and Orthotics J. E. Purkyně, 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 Petrtýl
Scientific Secretary: Miloslav Kuklík
Responsible Editor: Pavel Lorenc

Editorial board

Milan Adam
Romuald Bedzinski
Michael Bellemore
Jaroslav Blahoš
Pavel Bláha
Jacques Cheneau
Jan Čulík
Ivan Hadraba
Karel Hajniš
Hana Hulejová
Josef Hyánek
Tomasz Karski
Jaromír Kolář
Petr Korbelář
Kazimierz Kozlowski
Vladimír Kříž
František Makai
František Maršík
Ivan Mazura
Ctibor Povýšil
Milan Roth
Václav Smrčka
Jiří Straus
Zoran Vukasinovic
Jan Všetička
Otto Zajíček

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

The journal has an interdisciplinary character which gives possibilities for complex aproach 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. 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, 11, 2004, č. 1+2

Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii

LOCOMOTOR SYSTEM 11, 2004, No. 1+2

Advances in Research, Diagnostics and Therapy

OBSAH

SLOVO ČTENÁŘŮM 5

SOUBORNÉ REFERÁTY

STANITSKI C. L.
Spondylolýza a spondylolistéza u atletů 7

VYKLICKÝ L., SUŠÁNKOVÁ K., TOUŠOVÁ K., VLACHOVÁ V.
Vaniloidní receptor TRPV1: aktivace, modulace a úloha v mechanizmech nocicepce 17

KOLÁŘ. J.
Hemofilická arthropatie 33

BAREŠOVÁ V., MAZURA I.
Faktory dědičnosti vad pohybového ústrojí 45

PŮVODNÍ PRÁCE

ČULÍK J.
Simulace medicínských úloh na počítači 53

CONTENT

A WORD TO READERS 5

REVIEWS

STANITSKI C. L.
Spondylolysis and spondylolisthesis in athletes 7

VYKLICKÝ L., SUŠÁNKOVÁ K., TOUŠOVÁ K., VLACHOVÁ V.
Vanilloid receptor TRPV1: activation, modulation and role in mechanisms of nociception 17

KOLÁŘ J.
Haemophilic osteoarthropathy 33

BAREŠOVÁ V., MAZURA I.
Heredity factors of locomotor apparatus defects 45

ORIGINAL PAPERS

ČULÍK J.
Simulation of medicin problems on computer 53

Maříková O., Mařík I., Zemková D., Kuklík M. Viktorová T., Mazura I.
Syndrom osteogenesis imperfecta: Mutace v exonu 27 COL1A1 genu u českých pacientů 68

Kuklík M., Mařík I., First T.
Syndromy spojené s poruchou rotace orgánů – situs viscerum inversus 78

ZPRÁVY

Životní jubilea
MUDr. Vlastislav Mareček 91
Doc. MUDr. Ivan Hadraba 93

Tiskové chyby 95

SUPPLEMENTUM

10. Kubátův podologický den, Lékařský dům v Praze, 2. 4. 2005 101

Maříková O., Mařík I., Zemková D., Kuklík M. Viktorová T., Mazura I.
Osteogenesis Imperfecta Syndrome: Mutation of Exon 27 COL1A1 gene in Czech patients 68

Kuklík M., Mařík I., First T.
Syndromes connected with situs viscerum inversus 78

NEWS

Anniversaries
MUDr. Vlastislav Mareček 91
Doc. MUDr. Ivan Hadraba 93

Errata 95

SUPPLEMENTUM

The 10th Kubat's day on podiatry, Medical House, Prague, April 2nd, 2005 101

SLOVO ČTENÁŘŮM • A WORD TO READERS

Vážení čtenáři, autoři a inzerenti,

rádi bychom Vám všem poděkovali za Vaši pomoc při tvorbě mezioborového odborného časopisu *„Pohybové ústrojí - pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii“.* Předkládáme Vám opožděně vydávané dvojčíslo časopisu 1 + 2/2004. V roce 2005 plánujeme vydání ještě dalších dvojčísel 3+4/2004 a 1+2/2005, která budou obsahovat i Supplementa z plánovaných akcí Společnosti pro pojivové tkáně, a to „10. Kubátův podologický den“ (2. dubna 2005, Lékařský dům, Praha) a „The 6th Prague-Sydney Symposium“ (12. října 2005, Lékařský dům, Praha). V roce 2003 se vydavatelem časopisu stala Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání (která ve své činnosti pokračuje od roku 2004 pod názvem Společnost pro pojivové tkáně) a dalším spoluvydavatelem Odborná společnost ortopedicko-protetická ČLS J. E. Purkyně, která odborně i finančně podporuje zpožděné vydávání dvojčísel časopisu. Od roku 2003 převzal funkci odpovědného redaktora časopisu pan Ing. Pavel Lorenc, jehož zásluhou se zvýšila grafická úroveň časopisu, což sami můžete posoudit.

Předmětem a posláním časopisu zůstává publikování prací z oblasti výzkumu pojivových tkání, práce o biochemické, morfologické, genetické a molekulární diagnostice, kostním metabolismu u vrozených poruch i získaných vad. Dále klinické práce, týkající se symptomatické léčby kostních dysplazií, primárních i sekundárních metabolických kostních chorob, osteoporózy, osteo(spondylo)artrózy, končetinových anomálií, kombinovaných (dismorfických) vad pohybového aparátu a genetických syndromů, ale i jiných chorob pojiva. Zvláštní pozornost je věnována biomechanice, a to neuroadaptivním změnám skeletu, řízené remodelaci pojivových tkání v závislosti na léčebných metodách (rehabilitace, ortoticko-protetické a operační léčení), dále muskuloskeletálním a neuronálním interakcím, sdělením antropologickým a paleopatologickým. Ceníme si především interdisciplinárně zaměřených příspěvků. Publikujeme práce zahraničních autorů. Cenným doplněním náplně časopisu jsou zprávy ze sjezdů a konferencí. V rubrice zprávy zveřejňujeme oznámení o životním výročí členů RR aj.

Jako každoročně uvádíme směrnice pro autory příspěvků. Původní práce a kasuistiky doporučujeme publikovat v angličtině s cílem zvýšit zájem o náš časopis i ve státech EU.

Souhrny prací publikovaných v časopisu jsou excerpovány v EMBASE / Excerpta Medica, a proto doporučujeme autorům, aby využili této příležitosti a psali co nejvýstižněji souhrny s klíčovými slovy.

Redakční rada

SPONDYLOLÝZA A SPONDYLOLISTÉZA U ATLETŮ

SPONDYLOLYSIS AND SPONDYLOLISTHESIS IN ATHLETES

STANITSKI CARL L.

Professor of Orthopaedic Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

SUMMARY

Spondylolysis and spondylolisthesis are common causes of low back pain in athletes. The etiology of these conditions, although unproven, appears to represent a spectrum of expression of an overuse disorder at an anatomically vulnerable site. Excellent results are seen following non-operative treatment of spondylolysis and low grade spondylolisthesis, especially when treatment is instituted early. Significant controversy exists about surgical management of high grade spondylolisthesis regarding need for reduction and sites of arthrodesis. Return to athletic activities is very sport specific, especially for sports requiring lumbar hyperextension and rotation. Guidelines for such return reflect surgeon bias and preference. One must advise patients and their parents that despite treatment, including surgery, return to elite athletic participation may not be possible and involvement in other sports or at a reduced level in a particular sport may be required.

Key words: spondylolysis, spondylolisthesis, isthmic disorders, back pain

Low back pain is often seen in athletic as well as non-athletic populations **(3, 7, 14, 16, 17, 22, 25, 31, 39, 40).** The most common cause of such pain in athletes is acute muscle strain. Pain that persists is often due to isthmic disorders of the lumbar spine, usually at the lumbar-pelvic junction.

Spondylolysis and spondylolisthesis are unfortunately, commonly reported in the same series and often considered as a single entity. One must regard them as separate conditions which, I feel, represent a spectrum of isthmic and posterior spinal element disorders with variable penetrance and expressivitiy ranging from occult spina bifida to spondyloptosis.

SPONDYLOLYSIS

The incidence and prevalence of these conditions vary according to the study design and method of diagnosis e.g., clinical (symptomatic vs asymptomatic) and/or imaging. One must be sure that the radiologic finding correlates with the clinical situation and not be misled by an incidental finding of an asymptomatic pars defect in view of the 5 % prevalence of lumbar spondylolysis in the general population.

Spondylolysis prevalence in elite athletes is reported at 7 %–8 % but this average value does not take into account the types of sport and the competitive level of the athletes **(31, 39, 40).** Certain sports, particularly at elite levels, have a significantly higher prevalence e.g., gymnastics (~30 %), weight lifting (30 %), wrestling (35 %) **(3, 4, 7, 14, 16, 17, 26, 39, 40).** High levels of symptomatic spondylolysis are also seen in American football players, ballet dancers, cricket bowlers, track/field throwers and golfers. A common feature of all the previously mentioned sports is repetitive lumbar hyperextension and rotation.

The etiology of spondylolysis is unknown. It appears to result from an anatomic predisposition in young people (thin pars, immature isthmus and diminished resistance to shear at the disc) with a superimposed stress injury from repetitive hyperextension force concentration **(18, 31, 33).** Animal models used to study the condition are all acute, single-load-to-failure models and do not reflect the repetitive submaximal loading stresses involved with the disorder **(15, 34).**

Clinical findings include mechanical back/buttock ache with pain on lumbar hyperextension and rotation. Straight leg test may be positive for back but not leg pain. Hamstring tightness is common. Lumbar muscle spasm is often present. Neurologic examination in almost all cases is normal.

Routine radiographs – erect AP and lateral and oblique lumbar spine views – are often normal early in the condition. If present on radiographs, the lytic pars defect may show signs of attempted healing and, if sclerosis is present at the pars deficit, a longstanding situation is present. The lesion most commonly is seen at L5 but may be seen more proximally and may be noted at >one level **(figures 1, 2).** Unilateral defects are seen in 25 %–50 % of cases depending on the method of diagnosis. One caveat: if a sclerotic pedicle is seen opposite a unilateral spondylolysis, the imaging change is due to stress overload at that site and not from a tumor, e.g., an osteoid osteoma **(1, 9, 11, 20, 38).**

Isotopic bone scans are considered the „orthopaedic sedimentaion rate“ and may be sensitive but are not specific. SPECT imaging (Single Positron Emission Compu-

terized Tomography) provides higher rates of sensitivity than standard technetium scans for this disorder. Isotopic scans are helpful in acute injury to differentiate a previously present asymptomatic pars lesion from an acute fracture. Since the scan may remain positive for a long time, serial scanning is of limited value for follow up assessment of the lesion's resolution. MRI is becoming popular to identify occult pars defects that are silent on standard radiographs and will probably replace isotopic scanning in the future in view of MRI's improved sensitivity and specificity and lack of non-ionizing radiation **(12).** CT scans help identify occult facet fractures and the amount of pars lesion resolution **(4, 23).** They are also useful to diagnose minor sacral fractures often found in runners **(37).**

Resolution prognosis in symptomatic spondylolysis in athletes is higher for earlier diagnosed cases, especially with unilateral involvement **(2, 4, 22, 23).** An acute spondolytic fracture is expected to heal without difficulty following a brief (6–8 weeks) period of brace immobilization. Interestingly, radiologic evidence of total pars union in non-acute fracture cases is not essential for a good clinical result **(8).** The potential for recurrence remains if the risk factors that led to the initial circumstance are not eliminated. These factors are usually training

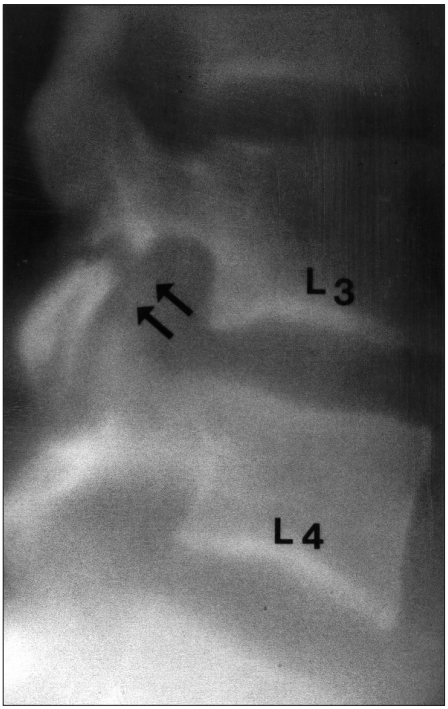


Figure 1: Tomographic evidence of isthmic spondylolysis at L3.

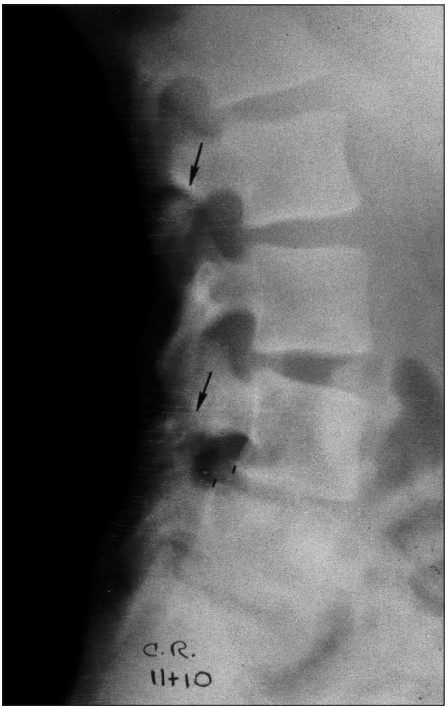


Figure 2: Radiograph of an 11 year old boy with L2 and L4 isthmic spondylolyses and low grade L4-5 spondylolisthesis

errors and sports specific technique deficits or demands. Strength training efforts must also be evaluated.

Treatment for spondylolysis is usually non-operative with excellent results seen in 70 %–80 % of cases, especially ones that do not have excessive demands of lumbar hyperextension. An overuse treatment protocol is instituted and includes identification of risk factors, modification of such factors, activity modification, rehabilitation exercises to restore strength, flexibility (lumbar spine, abdominal, hamstrings) and endurance, and continued rehabilitative efforts after treatment to prevent recurrence. A thoraco-lumbo-sacral orthosis (TLSO) of anti or normal lordotic type is used full time in conjunction with exercises for 4–6 months. If the athlete is asymptomatic and without pain following initial treatment at 4–6 weeks, sports training and participation is allowed in brace **(2, 4, 5, 7, 8, 22, 30, 31, 40).**

Surgical treatment of spondylolysis is done in cases that fail non-operative care, including suggestion to the athlete for a change of sport. The „gold standard" of treatment for an L5 spondylolysis remains an in situ posterior lateral mass fusion without instrumentation which can be expected to produce ~ 80 % excellent results **(6, 7, 29, 42).** Careful analysis of the size of the L5 transverse processes should be done preoperatively. Transverse process areas less than 2 sq cm have higher rates of non-union in spondylolisthesis treatment and the same may be true for spondylolysis management due to the diminished poten-

Figure 3: Grade III L5 spondylolisthesis with secondary sacral dome adaptive changes

tial fusion area **(24).** For more proximal involvement, local fusion and instrumentation of the pars defect with wire or screw constructs is indicated **(28, 41).** Recent papers report use of this method for L5 lesions as well with better outcomes using screw fixation instead of wires in higher demand athletes **(41).**

No specific guidelines exist relative to when the athlete is allowed to return to sport after surgery and appear to be based on surgeon preference **(5, 6, 7, 29).** In general, the patient must be asymptomatic with radiographic evidence of a mature, united fusion mass. School exercises and non-contact and non-collision sports are allowed at 6 months. Collision and contact sports e.g., ice hockey, American football, rugby, are permitted one year postoperatively. All patients must be advised about the potential for recurrence or initiation of more proximal pars deficits if they return to sports requiring major lumbar hyperextension e.g., gymnastics. Athletes and their families must also be made aware of the possibility that the athlete may be unable to return to a high or elite level of training and competition post operatively.

SPNDYLOLISTHESIS

Two types of spondylolisthesis are described **(19).** Dysplastic spondylolisthesis has an elongated but intact pars associated with abnormal facets with an increased incidence of spinal stenosis with neurologic changes and a positive family history. The isthmic type of spondylolisthesis with bilateral pars defects is much more common and is more likely to progress. As with spondylolysis, the etiology of spondylolisthesis is unknown but appears to be due to repetitive stresses at a vulnerable site in an immature skeleton and perhaps related to vertebral apophyseal shear stress fractures **(13, 15, 34).**

Patients present with a variety of complaints, usually mechanical lower back pain without radiation past the buttocks and/or hamstring tightness causing an awkward gait **(21).** The pain can be reproduced with lumbar hyperextension and straight leg raising tests **(35).** Neurologic examinations are almost always normal.

Radiographs are diagnostic with preferred views being an erect lateral of the lumbo-sacral spine and obliques of the same, focusing on L5. Flexion and extension sagittal radiographs have been suggested to assess L5-S1 stability. Spondylolisthesis produces translation and, with translation > 30 % – 40 %, a focal kyphosis. The amounts of kyphosis and translation are variable and range from mild (Grade I) to severe (Grade V spondyloptosis).

Grading of the translation and kyphosis is done by the Myerding classification and slip angle. CT scans are rarely required. MR imaging is done for the uncommon case with neurologic compromise. Two groups of the disorder are present. The more common type is low grade I or II spondylolisthesis with minimal risk of progression during the rapid growth phase of adolescence and no risk post skeletal maturity. The high grade III –V spondylolistheses have a risk of progression **(figures 3, 4).** In contrast to spondylolysis which is twice as common in boys, high grade spondylolisthesis is 4 times more common in girls. No longitudinal data has ever been presented that documents progression from a grade I to a grade III or higher. High grades of spondylolisthesis are often minimally symptomatic, however, in general, patients with higher grades of

Figure 4: L5 spondyloptosis in an asymptomatic 13 year old boy

involvement have greater amounts of back pain, root impingement and neurological changes **(19).**

Treatment is based on clinical findings of the magnitude of symptoms, growth remaining, hamstring tightness, gait abnormality and neurological changes. Radiographic associated findings of translation and kyphosis magnitude are correlated with the clinical assessment.

Non-operative treatment similar to that used for spondylolysis is initially done for the low grade types. Outcomes of this management are successful in 70 %–80 % of cases **(19, 22, 26, 30, 35).** Higher grades of symptomatic spondylolisthesis are less amenable to non-operative treatment and often require surgery, especially with evidence of neurological changes. A debate is present regarding elective surgery in asymptomatic patients with a high grade listhesis. Some recommend surgery for patients with > 50 % translation and a slip angle of 50–55 degrees to prevent potential later sequelae **(19, 21).**

In lower grade listhesis refractory to non-operative management, in situ bilateral L4-Si postero- lateral mass fusion without instrumentation is recommended. Successful outcomes of > 80 % have been reported with this method in non-athletes **(10, 29).** The type and duration of postoperative immobilization is very surgeon dependant and no data presents convincing evidence to recommend one method. A major two phase controversy surrounds surgical treat-

ment of high grade spondylolisthesis centering about the need for reduction and posterior vs circumferential arthrodesis. Advocates of reduction, with laminectomy and, in some cases, sacroplasty, feel that the reduction maneuver diminishes the rate of pseudoarthrosis, corrects and stabilizes the deformity and prevents acute post operative cauda equina syndrome **(24, 27, 36).** There is no convincing evidence in any large series that these statements are true. Concern remains over the high potential of L5 nerve root entrapment during the reduction **(19, 24, 27).** The site of arthrodesis also remains debatable with excellent results reported with in situ posterior fusion, even with high grade listhesis without need for anterior or circumferential fusions **(10, 29).** Transverse process areas must be considered and adequate fusion areas available **(24).** There is no specific data regarding the outcomes relative to skeletal maturity with use of pedicle screw instrumentation for reduction and stabilization in regular or athletic populations.

Sports participation in athletes with radiographically evident spondylolisthesis but without symptoms did not show any significant increase in translation or kyphosis despite daily intense, elite level training over an average observation period of >4 years **(26).** It seems unjustified to limit sports participation in children and adolescents merely based on radiographic findings if the athletes are asymptomatic.

Guideline information for return to specific sports participation post surgery for spondylolisthesis is very limited **(7, 29, 32).** A 2002 report of a survey of the Scoliosis Research Society members with a 46 % response rate presented significant divergence of surgeon preferences to allow patient's return to sport following surgery for low grade or high grade spondylolisthesis **(32).** Return to athletics was, in general, dependant on a post operative period of 6–12 months, lack of symptoms and radiographic evidence of fusion mass maturity and quality. Routine school exercise was allowed in all patients at 6 months post operatively. Non-contact and low collision type sports were allowed in most patients 6 months post surgery. Contact and high collision athletics were allowed for some patients, even ones post fusion for high grade listhesis. Twenty five percent of the survey respondents forbid their patients to ever be involved in contact or collision sports and almost all survey respondents prohibited a return to gymnastics regardless of the state of the fusion in an asymptomatic post operative patient.

SUMMARY

Isthmic lumbar spine disorders (spondylolysis, spondylolisthesis) are common causes of low back pain in athletes. The etiology of these conditions, although unproven, appears to represent a spectrum of expression of an overuse disorder at an anatomically vulnerable site. Spondylolisthesis appears to be a very infrequent consequence of spondylolysis. Excellent results are seen following non-operative treatment of spondylolysis and low grade spondylolisthesis, especially when treatment is instituted early. Significant controversy remains with surgical management of high grade spondylolisthesis regarding need for reduction and sites of arthrodesis. Return to athletic activities is very sport specific, especially for sports requiring lumbar hyperextension and rotation. Guidelines for such return are general ones and

reflect surgeon bias and preference. One must advise patients and their parents that despite treatment, including surgical efforts, return to high level, elite, athletic participation may not be possible and involvement in other sports or at a reduced level in a particular sport may be required.

REFERENCES

1. ARAKI T.: Reactive sclerosis of the pedicle associated with contralateral spondylolysis. Spine, 1992. 17(11): p. 1424–6.

2. BLANDA J., BETHEM D., MOATS W., et al.: Defects of pars interarticularis in athletes: a protocol for nonoperative treatment. J Spinal Disord, 1993. 6(5): p. 406–11.

3. BONO C. M.: Low-back pain in athletes. J Bone Joint Surg Am, 2004. 86-A(2): p. 382–96.

4. CONGENI J., J. MCCULLOCH and K. SWANSON: Lumbar spondylolysis. A study of natural progression in athletes. Am J Sports Med, 1997. 25(2): p. 248–53.

5. d'HEMECOURT P. A., ZURAKOWSKI D., KRIEMIER S., MICHELI L. J.: Spondylolysis: returning the athlete to sports participation with brace treatment. Orthopedics, 2002. 25(6): p. 653–7.

6. DEBNATH U. K., FREEMAN B. J., GREGORY P., et al.: Clinical outcome and return to sport after the surgical treatment of spondylolysis in young athletes. J Bone Joint Surg Br, 2003. 85(2): p. 244–9.

7. FERGUSON R. J ., J. H. MCMASTER and C. L. STANITSKI: Low back pain in college football linemen. J Sports Med., 1974. 2(2): p. 63–9.

8. FUJII K., KATOH S., SAIRYO K., et al.: Union of defects in the pars interarticularis of the lumbar spine in children and adolescents. The radiological outcome after conservative treatment. J Bone Joint Surg Br, 2004. 86(2): p. 225–31.

9. GARBER J. E. and A. M. WRIGHT: Unilateral spondylolysis and contralateral pedicle fracture. Spine, 1986. 11(1): p. 63–6.

10. GRZEGORZEWSKI A. and S. J. KUMAR: In situ posterolateral spine arthrodesis for grades III, IV and V spondylolisthesis in children and adolescents. J Pediatr Orthop, 2000. 20(4): p. 506–11.

11. GUNZBURG R. and R. D. FRASER: Stress fracture of the lumbar pedicle. Case reports of „pediculolysis“ and review of the literature. Spine, 1991. 16(2): p. 185–9.

12. HOLLENBERG G. M., BEATTIE P. F., MEYERS S. P., et al.: Stress reactions of the lumbar pars interarticularis: the development of a new MRI classification system. Spine, 2002. 27(2): p. 181–6.

13. IKATA T., MIYAKE R., KATOH S., et al.: Pathogenesis of sports-related spondylolisthesis in adolescents. Radiographic and magnetic resonance imaging study. Am J Sports Med, 1996. 24(1): p. 94–8.

14. IWAMOTO J., ABE H., TSUKIMURA Y., et al.: Relationship between radiographic abnormalities of lumbar spine and incidence of low back pain in high school and college football players: a prospective study. Am J. Sports Med, 2004. 32(3): p. 781–6.

15. KAJIURA K., KATOH S., SAIRYO K., et al.: Slippage mechanism of pediatric spondylolysis: biomechanical study using immature calf spines. Spine, 2001. 26(20): p. 2208–12; discussion 2212–3.

16. KEENE J. S., ALBERT M. J., SPRINGER S. L., et al.: Back injuries in college athletes. J Spinal Disord, 1989. 2(3): p. 190–5.

17. KUJALA U. M., TAIMELA S., ERKINTALO M.: Low-back pain in adolescent athletes. Med Sci Sports Exerc, 1996. 28(2): p. 165–70.

18. LETTS M., SMALLMAN T., AFANASIEV R.: Fracture of the pars interarticularis in adolescent athletes: a clinical-biomechanical analysis. J Pediatr Orthop, 1986. 6(1): p. 40–6.

19. LONSTEIN J. E.: Spondylolisthesis in children. Cause, natural history, and management. Spine, 1999. 24(24): p. 2640–8.

20. MAURER S. G., K. E. WRIGHT and J. A. BENDO: Iatrogenic spondylolysis leading to contralateral pedicular stress fracture and unstable spondylolisthesis: a case report. Spine, 2000. 25(7): p. 895–8.

21. MEYERS L. L., DOBSON S. R., WIEGAND D., et al.: Mechanical instability as a cause of gait disturbance in high-grade spondylolisthesis: a pre- and postoperative three-dimensional gait analysis. J Pediatr Orthop, 1999. 19(5): p. 672–6.

22. MICHELI L. J. and R. WOOD: Back pain in young athletes. Significant differences from adults in causes and patterns. Arch Pediatr Adolesc Med, 1995. 149(1): p. 15–8.

23. MILLER S. F., J. CONGENI and K. SWANSON: Long-term functional and anatomical follow-up of early detected spondylolysis in young athletes. Am J Sports Med, 2004. 32(4): p. 928–33.

24. MOLINARI R.W., BRIDWELL K.H., LENKE L.G., et al.: Complications in the surgical treatment of pediatric high-grade, isthmic dysplastic spondylolisthesis. A comparison of three surgical approaches. Spine, 1999. 24(16): p. 1701–11.

25. MORITA T., IKATA T., KATOH S., et al.: Lumbar spondylolysis in children and adolescents. J Bone Joint Surg Br, 1995. 77(4): p. 620–5.

26. MUSCHIK M., HAHNEL H., ROBINSON P., et al.: Competitive sports and the progression of spondylolisthesis. J Pediatr Orthop, 1996. 16(3): p. 364-9.

27. NEWTON P. O. and C. E. JOHNSTON: 2nd, Analysis and treatment of poor outcomes following in situ arthrodesis in adolescent spondylolisthesis. J Pediatr Orthop, 1997. 17(6): p. 754–61.

28. NOZAWA S., SHIMIZU K. MIYAMOTO K., et al.: Repair of pars interarticularis defect by segmental wire fixation in young athletes with spondylolysis. Am J Sports Med, 2003. 31(3): p. 359–64.

29. PIZZUTILLO P. D., W. MIRENDA and G. D. MACEWEN: Posterolateral fusion for spondylolisthesis in adolescence. J Pediatr Orthop, 1986. 6(3): p. 311–6.

30. PIZZUTILLO P. D. and C. D. HUMMER: 3rd, Nonoperative treatment for painful adolescent spondylolysis or spondylolisthesis. J Pediatr Orthop, 1989. 9(5): p. 538–40.

31. ROSSI F. and S. DRAGONI: Lumbar spondylolysis: occurrence in competitive athletes. Updated achievements in a series of 390 cases. J Sports Med Phys Fitness, 1990. 30(4): p. 450–2.

32. RUBERY P. T. and D. S. BRADFORD: Athletic activity after spine surgery in children and adolescents: results of a survey. Spine, 2002. 27(4): p. 423–7.

33. SAGI H. C., J. G. JARVIS and H. K. UHTHOFF: Histomorphic analysis of the development of the pars interarticularis and its association with isthmic spondylolysis. Spine, 1998. 23(15): p. 1635–9; discussion 1640.

34. SAKAMAKI T.: The pathogenesis of slippage and deformity in the pediatric lumbar spine: a radiographic and histologic study using a new rat in vivo model. Spine, 2003. 28(7): p. 645–50; discussion 650–1.

35. SCHLENZKA D., SEITSALO S., POUSSA M., et al.: Premature Disc Degeneration: Source of Pain in Isthmic Spondylolisthesis in Adolescents. Journal of Pediatric Orthopaedics, Part B, 1993. 1: p. 153–157.

36. SCHOENECKER P., COLE H., HERRING J. A., et al.: Cauda equina syndrome after in situ arthrodesis for severe spondylolisthesis at the lumbosacral junction. J Bone Joint Surg Am, 1990. 72(3): p. 369–77.

37. SHAH M. K. and G. W. STEWART: Sacral stress fractures: an unusual cause of low back pain in an athlete. Spine, 2002. 27(4): p. E104–8.

38. SHERMAN F. C., R. H. WILKINSON and J. E. HALL: Reactive sclerosis of a pedicle and spondylolysis in the lumbar spine. J Bone Joint Surg Am, 1977. 59(1): p. 49–54.

39. SOLER T. and C. CALDERON: The prevalence of spondylolysis in the Spanish elite athlete. Am J Sports Med, 2000. 28(1): p. 57–62.

40. SYS J., MICHIELSEN J., BRACKE P., et al.: Nonoperative treatment of active spondylolysis in elite athletes with normal X-ray findings: literature review and results of conservative treatment. Eur Spine J, 2001. 10(6): p. 498–504.

41. TOKUHASHI Y. and H. MATSUZAKI: Repair of defects in spondylolysis by segmental pedicular

screw hook fixation. A preliminary report. Spine, 1996. 21(17): p. 2041–5.
42. WU S. S., C. H. LEE, and P. Q. CHEN: Operative repair of symptomatic spondylolysis following a positive response to diagnostic pars injection. J Spinal Disord, 1999. 12(1): p. 10–6.

Authors address:
Prof. Carl L. Stanitski, MD
96 Jonathan Lucas Street
Suite 708 CSB
Department of Orthopaedic Surgery
Charleston, South Carolina, USA 29425
Phone: 843-792-0601
Fax: 843-792-5170
e-mail: stanitsc@MUSC.edu

VANILOIDNÍ RECEPTOR TRPV1: AKTIVACE, MODULACE A ÚLOHA V MECHANIZMECH NOCICEPCE

VANILLOID RECEPTOR TRPV1: ACTIVATION, MODULATION AND ROLE IN MECHANISMS OF NOCICEPTION

VYKLICKÝ L., SUŠÁNKOVÁ K., TOUŠOVÁ K., VLACHOVÁ V.

Fyziologický ústav AVČR, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4

Institute of Physiology AS CR, 142 20 Prague 4

SOUHRN

Vaniloidní receptor TRPV1 je chemicky aktivovaný iontový kanál, který hraje významnou úlohu v přenosu bolestivých podnětů na primárních nociceptivních neuronech. Tento iontový kanál patří do skupiny TRP (transient receptor potential) iontových kanálů, různorodé třídy membránově vázaných receptorů, z nichž některé jsou aktivovány různými podněty vyvolávajícími bolest u člověka: chemickými, mechanickými a tepelnými. Porozumění mechanizmům aktivace a modulace těchto specifických iontových kanálů na buněčné a molekulární úrovni je nezbytným předpokladem pro poznání příčiny některých zánětlivých a neuropatických bolestivých onemocnění a pro účinné vyhledávání látek s analgetickým působením.

Cílem tohoto příspěvku je informovat o současných poznatcích, které byly dosud získány o struktuře a polymodální funkci vaniloidního receptoru TRPV1, o konformačních změnách odrážejících jeho aktivaci a modulaci a o mechanizmech, kterými je tento iontový kanál otvírán působením bolestivých a za některých patologických stavů i nebolestivými podněty.

Klíčová slova: primární senzorický neuron, nocicepce, vaniloidní receptor, kapsaicin, TRP kanály, senzorická transdukce

SUMMARY

Vanilloid receptor TRPV1 is a nociceptor specific ligand-gated ion channel that plays an important role in transducing thermal and inflammatory pain. This channel belongs to a diverse collection of membrane-bound proteins: transient receptor potential (TRP) channel family, some members of which can be activated by noxious stimuli of chemical and physical nature. Understanding the mechanisms of activation and modulation of these channels at the cellular and molecular level gives a significant promise for the gaining an insight into the pathogenesis of various inflammatory and neuropathic pain states and for efficient development of novel pain-relieving drugs. The aim of this article was to give an overview of the current status of research on the TRPV1 receptor and summarize the structural information of this channel as seen from a rich complexity of the functional states and conformational transitions the protein undergoes in response to the noxious and, under some pathological conditions, normally sub-noxious stimuli.

Key words: primary sensory neurone, nociception, vanilloid receptor, capsaicin, TRP channels, sensory transduction

ÚVOD

Schopnost organizmů rozpoznávat i nepatrné změny vnějšího prostředí a reagovat na ně v případě ohrožení je jednou z nejdůležitějších podmínek zachování života. Jak vlastně organizmus rozpoznává, zda jde o podnět životu nebezpečný nebo jedná-li se pouze o neškodnou informaci o vnějším prostředí? Současné techniky molekulární biologie přinášejí stále více důkazů o tom, že převod vnějšího signálu na elektrickou aktivitu nervových buněk (transdukce) je zajišťován specializovanými proteinovými strukturami, membránovými receptory a iontovými kanály, které jsou aktivovány jen určitým typem podnětu při překročení jisté prahové hodnoty. Rozpoznání intenzity a modality vnějšího podnětu tak není závislostí kvantitativní (dané počtem kanálů na nervovém zakončení), ale je dáno expresí specifických podtypů iontových kanálů, jejichž struktura umožňuje reagovat na vnější podnět.

K aktivaci některých iontových kanálů nedochází za fyziologických podmínek, jsou však aktivovány podněty, jejichž intenzita překračuje určitý fyziologický práh: např. teplotami vyššími než 43 °C nebo nižšími než 19 °C, osmotickým tlakem překračujícím 400 mOsm, mechanickým tlakem vyšším než 80 mmHg nebo působením látek s algogenními (bolest vyvolávajícími) účinky. Tyto transdukční iontové kanály jsou specificky exprimovány primárními aferentními neurony, jež mají zásadní význam pro přenos bolestivých podnětů. V průběhu fylogenetického vývoje došlo k rozsáhlé specializaci transdukčních iontových kanálů, jež svou molekulární strukturou, specifickými vazebnými místy, propustností, vodivostí a dalšími biofyzikálními vlastnostmi určují funkci primárních aferentních neuronů (*nociceptorů*). Jejich

prostřednictvím nociceptory odlišují potenciálně poškozující podněty (tepelné, chemické a mechanické) od neškodných a tuto informaci jsou schopny zpracovat a v podobě impulzní aktivity dále předat do centrálního nervového systému. Nikdo až do nedávné doby netušil, jak složité mechanizmy z hlediska molekulárních struktur a jejich funkcí se v těchto procesech uplatňují a jaká neobyčejná plastičnost v těchto dějích existuje.

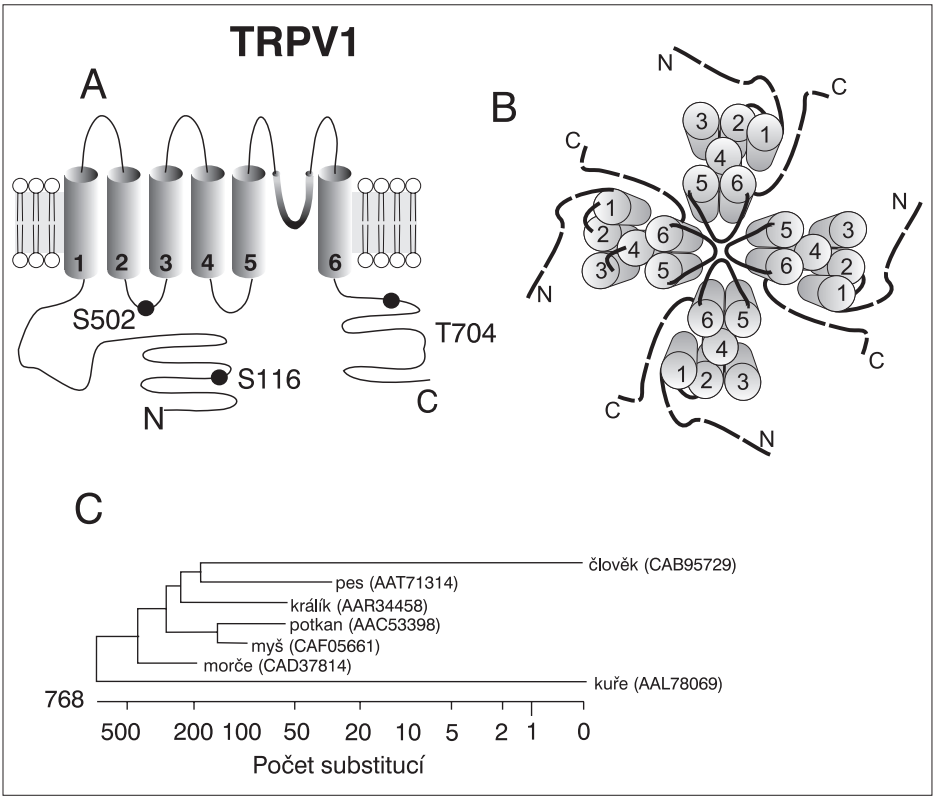
Mezi iontovými kanály, které plní úlohu buněčných senzorů, má výjimečné místo *vaniloidní receptor TRPV1.* Převládající exprese tohoto iontového kanálu v nemyelinizovaných a slabě myelinizovaných primárních aferentních neuronech **(6, 17)** a jeho citlivost k algogenním látkám a k teplotám vyvolávajícím u člověka bolest vedly k závěru, že přítomnost tohoto iontového kanálu může být jedním z kritérií, podle kterých lze rozpoznat nociceptory mezi ostatními primárními senzorickými neurony. Bližší poznání funkce a struktury TRPV1 receptoru umožnilo nejen identifikaci dalších iontových kanálů podtypu TRPV, ale vedlo také k objevům širších souvislostí týkajících se přenosu bolestivých podnětů na nociceptorech (pro přehled viz **(30)**).

TRP IONTOVÉ KANÁLY JAKO SPECIALIZOVANÉ MOLEKULÁRNÍ SENZORY

Významnou skupinou transdukčních iontových kanálů exprimovaných na primárních senzorických neuronech, jež slouží nocicepci, je třída tzv. TRP receptorů (transient receptor potential channels). Typickou strukturou TRP receptorů je šest transmembránových segmentů (S1-S6), kratší hydrofobní klička spojující domény S5 a S6 a intracelulárně orientovaný N- i C-konec. Iontové kanály jsou tvořeny čtyřmi podjednotkami, přičemž hydrofobní kličky se podílejí na vytvoření centrálního póru **(obr. 1A).** Selektivní filtr TRP iontových kanálů je propustný pro monovalentní nebo divalentní kationty, někdy pro kationty obou typů. Na základě porovnání primárních sekvencí všech dosud identifikovaných TRP receptorů je zřejmé, že v průběhu fylogenetického vývoje organizmů docházelo k funkční specializaci těchto kanálů. Můžeme se oprávněně domnívat, že TRP kanály jsou jedny z vývojově nejstarších, neboť zajišťují mechanizmy nejdůležitější pro přežití organizmu. TRP receptory nacházíme od vývojově nejnižších organizmů: např. kvasinky jejich pomocí rozpoznávají osmolaritu prostředí, hlístice (*Caenorhabditis elegans*) se vyhýbají škodlivým chemickým látkám a octomilky (*Drosophila melanogaster*) reagují na světelné podněty. Savci prostřednictvím TRP receptorů rozpoznávají sladké a hořké chutě, teploty v rozsahu fyziologických i patofyziologických hodnot a chemické látky, které vyvolávají bolest (pro přehled viz **(9, 30)**). Nejméně 21 savčích genů kóduje různé TRP receptory, jejichž fyziologický význam však zatím neznáme. Pro některé z nich bylo však bezpečně prokázáno, že určují, nebo alespoň významně ovlivňují senzorické funkce primárních nociceptivních neuronů, protože jsou aktivovány podněty, které jsou pro člověka bolestivé (teplo, chlad, tlak, kyseliny, metabolické produkty lipidů vznikající při poranění a zánětech).

VANILOIDNÍ RECEPTOR TRPV1: IONTOVÝ KANÁL AKTIVOVANÝ BOLESTIVÝMI PODNĚTY

Prvním molekulárně identifikovaným TRP receptorem, jehož významnou úlohu se podařilo prokázat v mechanizmech přenosu bolestivých podnětů, byl vaniloidní receptor TRPV1 **(6, 7, 10)**. TRPV1 je iontovým kanálem, který se u savců vyskytuje převážně na periferních zakončeních primárních nociceptorů. Původní název *kapsaicinový receptor* byl odvozen od účinku rostlinného alkaloidu kapsaicinu, který je obsažen v různých druzích pálivých



Obr. 1. Molekulární struktura vaniloidního receptoru TRPV1. **(A)** Membránová topologie TRPV1 je tvořena šesti transmembránovými segmenty (S1-S6), kratší hydrofobní kličkou spojující domény S5 a S6 a intracelulárně orientovanými N- i C-konci. Vyznačena jsou fosforylační místa pro proteinkinázu A, Ser116 a Ser502, a pro kalmodulin-závislou proteinkinázu CaMK II, Ser502 a Thr704. **(B)** Iontový kanál je tvořen čtyřmi podjednotkami, přičemž hydrofobní klička se podílí na vytvoření centrálního póru. **(C)** Fylogenetický strom příbuznosti TRPV1 receptoru pro různé živočišné druhy. Identifikační kódy jednotlivých ortologů odpovídají primárním sekvencím uvedeným v databázi NCBI (http://www.nebi.nlm.nih.gov/Entrez/). Pro porovnání sekvencí je použita Jotun Heinova metoda v programu Megalign, DNASTAR.

paprik a jenž prostřednictvím selektivní aktivace polymodálních nociceptorů vyvolává u člověka bolest. TRPV1 receptor je kromě kapsacinu aktivován snížením hodnoty pH extracelulárního prostředí (pH < 6.5) a zvýšením okolní teploty nad 43 °C. Dnes je již dobře prokázáno, že tyto tři různé druhy podnětů aktivují TRPV1 kanál z různých receptorových domén a jejich interakcí se dosahuje synergického zvýšení odpovědí.

Molekulární struktura vaniloidního receptoru TRPV1

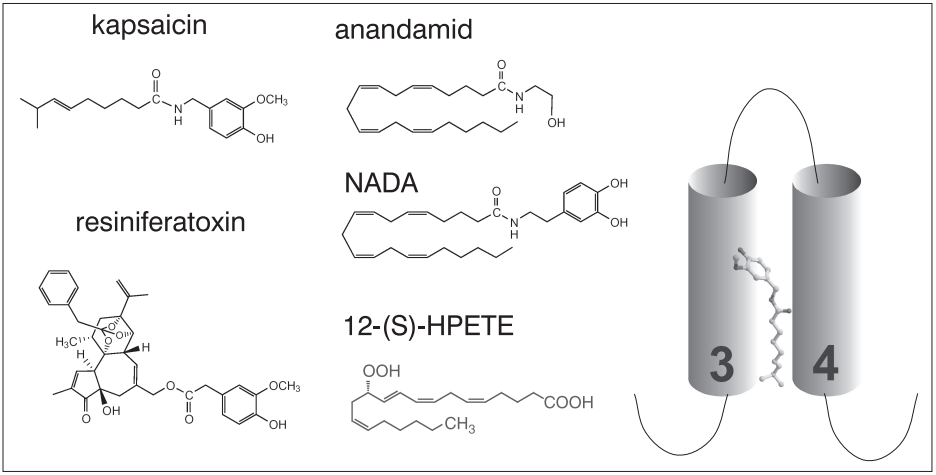
I když bylo mnoho cenných poznatků o funkčních vlastnostech vaniloidního receptoru získáno na neuronech izolovaných z ganglií zadních kořenů míšních, zásadní znalosti o jeho struktuře, funkci a fyziologické úloze byly objeveny až po jeho vyklonování v roce 1997, které umožnilo transfekovat TRPV1 receptor do nedráždivých buněk, jako jsou např. oocyty drápatky (*Xenopus laevis*) nebo lidské embryonální ledvinné buňky (HEK293). Výhoda heterologního expresního systému spočívá především v tom, že vlastnosti receptoru lze studovat nezávisle na ostatních iontových kanálech, které jsou typické pro nervové buňky, a izolovaně zkoumat i jeho různé varianty, mutanty či konstrukty. Vaniloidní receptor TRPV1 je protein o ~838 aminokyselinách a molekulové hmotnosti 95 kDa **(7)**. Primární sekvence je vysoce konzervovaná, např. mezi lidským TRPV1 receptorem a jeho králičím, psím, morčecím, potkaním a myším ortologem je 86–89 % identita, kuřecí ortolog vykazuje 68 % identitu a 79 % podobnost **(obr. 1C).**

Předpokládá se, že funkční TRPV1 receptor je homotetramerem **(obr. 1B),** ale není vyloučeno, že in vivo heteromerizuje s podjednotkami i jiných TRP receptorů **(41).** Pór iontového kanálu je selektivním filtrem pro kationty především K^+, Na^+ a Ca^{2+}. Hydrofilní N-konec tvoří větší polovinu proteinu (u krysího ortologu 432 aminokyselin), je orientován intracelulárně, obsahuje oblast bohatou na prolin následovanou třemi ankyrinovými doménami, konzervovanými sekvencemi ~33 aminokyselin, o kterých je známo, že hrají úlohu v interakcích s jinými proteiny, nebo s cytoskeletem. C-konec receptoru směřuje také do nitra buňky, je však podstatně kratší než N-konec (155 aminokyselin).

Aktivace TRPV1 receptoru: exogenní a endogenní agonisté

Znalost specifického vazebného místa, kterým receptor rozpoznává „svůj“ ligand, je nezbytná nejen pro hledání látek, jimiž by bylo možné ovlivnit jeho aktivitu, ale je také jedním z předpokladů pro pochopení struktury a fyziologické funkce receptoru. Exogenními agonisty savčího TRPV1 receptoru jsou silně lipofilní látky: kapsaicin a jeho tisíckrát účinnější analog resiniferatoxin (RTX), diterpenoid izolovaný z přírodního kaučuku produkovaného africkým sukulentem *Euphorbia resinifera.* Předpokládá se, že z vnitřní strany buněčné membrány by mohly být přirozeným aktivátorem TRPV1 receptoru některé nenasycené mastné kyseliny nebo jejich deriváty eikosanoidy jako např. metabolické produkty lipoxygenáz, anandamid a N-arachidonoyl dopamin **(obr. 2).** Tyto látky však aktivují TRPV1 receptor s relativně nízkou afinitou **(18, 36, 55),** což zpochybňuje jejich význam jako specifických endogenních ligandů.

Na chemické aktivaci TRPV1 receptoru kapsaicinem se alostericky podílejí některé

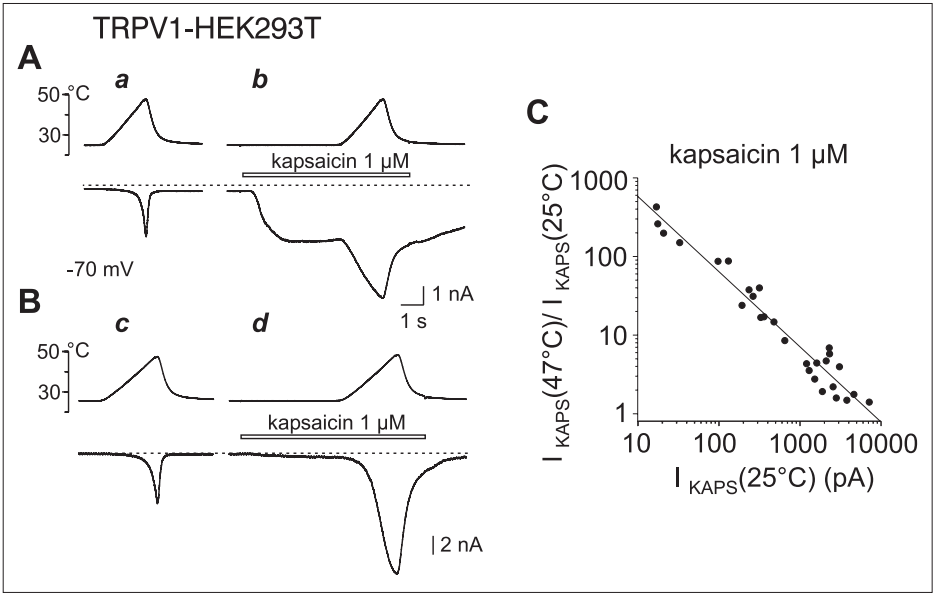


Obr. 2. Chemická struktura exogenních a endogenních vaniloidů: kapsaicin (8-methyl-N-vanillyl-trans-6-nonenamide), resiniferatoxin, anandamid (arachidonic acid N-(hydroxyethyl)amide), NADA (N-arachidonoyl dopamin) a 12-(S)-HPETE (hydroperoxyeicosatetraenoic acid). Předpokládá se, že vazebné místo pro agonisty vaniloidního receptoru TRPV1 je lokalizováno v oblasti 3. a 4. transmembránové domény **(15, 19, 20).**

intracelulární domény, např. hydrofobní klička mezi 5. a 6. transmembránovým segmentem **(54)** a oba cytoplazmaticky orientované konce **(22, 48).** Avšak ani přesná identifikace tří aminokyselinových zbytků nezbytných pro vazbu RTX a aktivaci kapsaicinem ve 3. a 4. transmembránové doméně TRPV1 receptoru **(15, 19, 20)** nevedla k jednoznačnému určení, z jaké strany buněčné membrány lze účinek endogenního ligandu očekávat. Výsledky našich prací, v nichž byla elektrofyziologickými technikami studována aktivita rekombinantního TRPV1 receptoru, ukázaly, že ani vysoké koncentrace agonistů (kapsaicin 50 μM nebo resiniferatoxin 1 μM) aplikované přímo do nitra buňky neaktivují iontový kanál, ale zůstávají vysoce účinné při aplikaci z vnější strany buněčné membrány **(50).** Tyto výsledky svědčí o tom, že kapsaicin musí projít plazmatickou membránou směrem z extracelulární strany, aby se mohl na své vazebné místo účinně navázat.

Iontový kanál TRPV1 receptoru je otvírán teplem (> 43 °C)

Teplota ovlivňuje funkci všech iontových kanálů, avšak jen několik z nich je přímo aktivováno změnami okolní teploty. Zatímco mechanizmus chemické aktivace vaniloidního receptoru se podobá jiným ligandem aktivovaným receptorům, molekulární struktura tohoto iontového kanálu je navíc schopna přesně rozpoznat teplotu prostředí. Zvýšení okolní teploty nad 43 °C, které pro člověka představuje prahovou hodnotu bolestivého vjemu, vyvolává v malých neuronech ganglií zadních kořenů míšních depolarizační membránový proud, který dosahuje svého maxima při 52 °C **(8).** Bylo prokázáno, že tento membránový



Obr. 3. Zvýšení teploty extracelulárního roztoku (25–47 ˚C) působí na vaniloidní receptor TRPV1 dvěma odlišnými mechanizmy.
(A) Teplota jednak sama o sobě aktivuje iontové kanály (a), jednak zvyšuje aktivitu TRPV1 iontového kanálu v přítomnosti ligandu (b). Časový průběh teploty je zobrazen vždy na horním záznamu, proudová odpověď vyvolaná v extracelulárním roztoku (a) a v přítomnosti kapsaicinu (b) je na dolním záznamu. Trvání aplikace kapsaicinu je vyznačeno bílou čarou nad záznamem. **(B)** Elektrofyziologický záznam z jiné HEK293T buňky transfekované vaniloidním receptorem TRPV1. Při teplotě 25 ˚C vyvolává kapsaicin v koncentraci blízké maximální účinné koncentraci (1 μM) jen velmi malou proudovou odpověď, avšak ta je oproti (Ab) mnohem více senzitizována zvýšením teploty na 47 ˚C.
(C) Rozdíl mezi dvěma mechanizmy účinku teploty, aktivací a senzitizací, je patrný z grafu, ve kterém je zobrazena závislost relativního zvýšení proudové odpovědi při zvýšení teploty z 25 ˚C na 47 ˚C na amplitudě odpovědi vyvolané kapsaicinem při pokojové teplotě. Čím větší je proudová odpověď vyvolaná kapsaicinem při teplotě 25 ˚C, tím méně se uplatňuje teplotní aktivace TRPV1. Negativní korelace (r = 0.94; 28 různých HEK293T buněk).

proud je zprostředkován vaniloidními receptory TRPV1 **(25).**

Konformační změny TRPV1 receptoru vyvolané zvýšením teploty nad ~43 ˚C vedou k bezprostřednímu otevření iontového kanálu. TRPV1 receptor je exprimován primárními aferentními neurony a keratinocyty, ale také některými strukturami mozku a epitelovými buňkami **(7, 40),** na nichž se fyziologická úloha TRPV1 jako teplotního senzoru by se mohla uplatňovat jen v prostředí, které teplotní práh pro aktivaci snižuje (např. v přítomnosti neuromodulátorů nebo mediátorů zánětu).

Teplotní práh TRPV1 receptoru je velmi přesně regulován distální částí jeho karboxylového konce **(37, 48)** a může být také nevratně snížen vlivem částečné dena-

turace, je-li protein vystaven teplotám přesahujícím 53 °C **(28).** Neobvykle vysoká teplotní citlivost TRPV1 kanálu charakterizovaná teplotním koeficientem $Q_{10} > 25$ **(52)** je odrazem významných konformačních změn zahrnujících zřejmě alosterickou kooperativitu podjednotek proteinového komplexu. Vazba ligandu na receptor snižuje jeho aktivační energii natolik, že uvedený mechanizmus teplotní aktivace se již neuplatňuje a aktivita kanálu je závislá na teplotě podle obvyklých termodynamických pravidel, tj. teplotní závislost charakterizovaná teplotním koeficientem $Q_{10} \sim 2$ **(obr. 3).**

Vzhledem k tomu, že vaniloidní receptor je přímo aktivován změnami okolní teploty, je experimentálně obtížné odlišit chemickou aktivaci kanálu od pouhého snížení teplotního prahu pro aktivaci, čehož lze dosáhnout například fosforylací receptoru nebo snížením pH vnějšího prostředí **(45).**

Vaniloidní receptor je citlivý na kyselost zevního prostředí

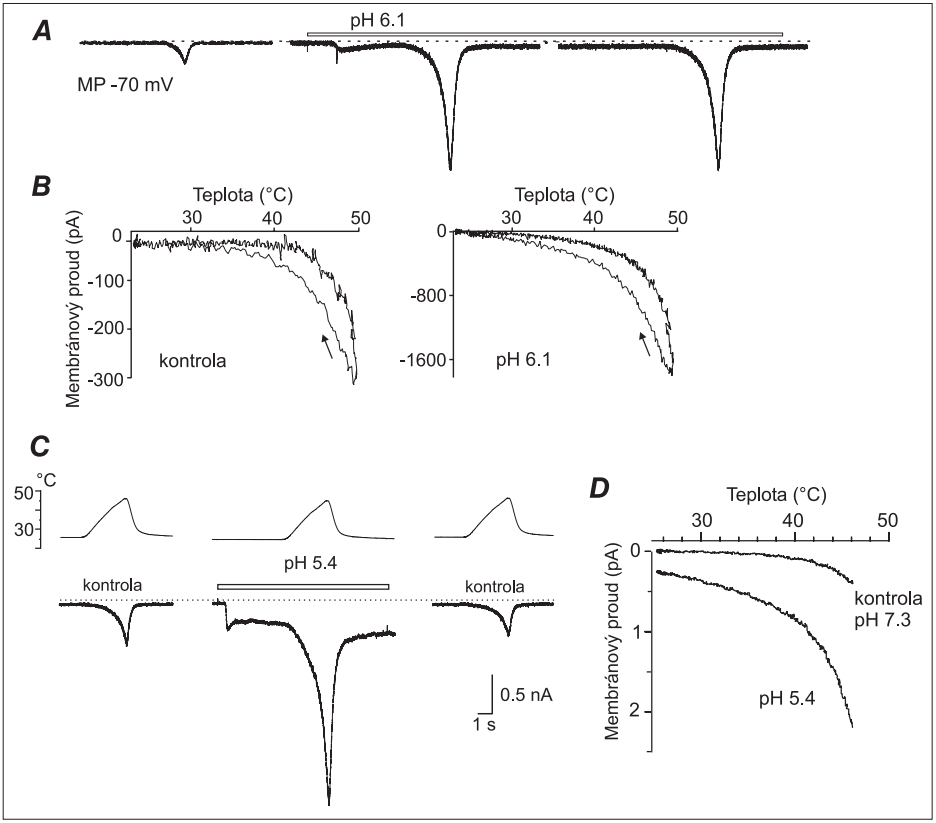
Klinická zkušenost ukazuje, že při zánětech dochází ke snížení extracelulárního pH z fyziologické hodnoty 7.3 na hodnoty až o několik jednotek nižší. V exudátech vznikajících při zánětlivých kloubních procesech byl zjištěn pokles hodnoty pH až na 5, což vedlo k domněnce, že by protony mohly být hlavním endogenním mediátorem, který se v nocicepci uplatňuje **(27).** Snížení pH pod hodnotu 6.1 vyvolává u velkého počtu malých a středních neuronů zadních kořenů míšních přetrvávající aktivaci podobně jako je tomu u odpovědí vyvolaných kapsaicinem **(4, 23).** Studium účinků sníženého pH na rekombinantních TRPV1 receptorech později ukázalo, že protony svým kladným nábojem neutralizují záporně nabité aminokyselinové zbytky receptoru v oblasti póru iontového kanálu, čímž jej aktivují. Z těchto důvodů lze protony považovat za specifický typ endogenního agonisty TRPV1 receptoru **(7, 42).** V nižších koncentracích (pH < 6.8) protony alostericky modulují aktivitu receptoru a zvyšují pravděpodobnost otevření iontového kanálu, kdežto při vyšších koncentracích jej prostřednictvím jiného receptorového místa přímo aktivují ($pH_{50} = 5.4$) **(2, 21).** Za fyziologických podmínek je pravděpodobnost otevření TRPV1 kanálů velmi nízká; maximální aktivace iontového kanálu je dosaženo jen synergickým působením všech aktivátorů: vaniloidů, protonů a zvýšené teploty **(obr. 4) (45, 47).**

MODULACE TRPV1 RECEPTORU A MOŽNOSTI JEHO FARMAKOLOGICKÉHO OVLIVNĚNÍ

Inhibitory vaniloidního receptoru

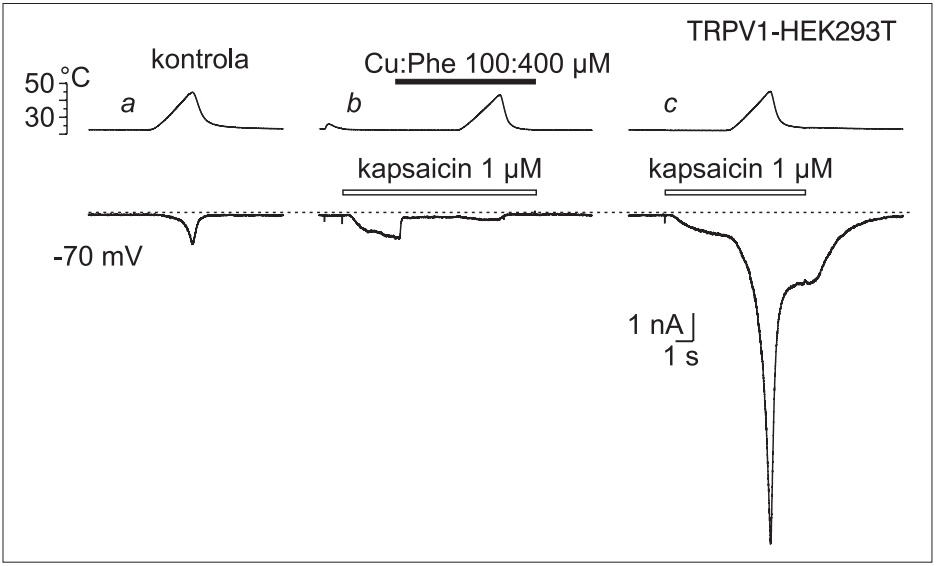
Většina iontových kanálů má vedle vazebných míst pro agonistu další místa, která umožňují alosterickou regulaci jejich funkce. Tato místa mohou být lokalizována kdekoli na receptoru včetně póru iontového kanálu a jejich aktivace vede ke změně afinity nebo účinnosti agonisty. Charakterizace molekulárních mechanizmů, kterými alosterické modulátory ovlivňují aktivitu iontových kanálů, představuje důležitý krok v hledání nových látek s potenciálním farmakologickým působením.

Skutečnost, že vaniloidní receptor TRPV1 hraje významnou fyziologickou úlohu v zánětlivých bolestivých onemoc-



Obr. 4. Snížení hodnoty pH extracelulárního roztoku (pH 6.1) působí na vaniloidní receptor dvěma mechanizmy: Protony receptor jednak senzitizují tak, že účinek teplotního podnětu **(A)** je oproti kontrole mnohonásobně zvýšen, jednak ve vyšších koncentracích (pH 5.4) tento receptor přímo aktivují **(C).** Závislost proudové odpovědi na teplotě je zobrazena v **(B),** deaktivace je vyznačena šipkou. Neurony ganglií zadních kořenů míšních novorozeného potkana (podle **(45)**).

něních a především v tepelné hyperalgezii **(6, 10),** vedla k zintenzivnění výzkumu zaměřeného na vyhledávání látek, které by mohly selektivně blokovat aktivitu tohoto receptoru a být tak potenciálními analgetiky. Kapsazepin, syntetický analog kapsaicinu, byl dlouho jediným známým kompetitivním antagonistou TRPV1 receptoru **(3).** Jako blokátor všech TRP iontových kanálů se používala v podstatě jen rutheniová červeň **(13).** Účinky rutheniové červeně jsou však značně nespecifické a zpravidla jen částečně vratné. Pomocí prostředků kombinatorické chemie a vyhledáváním v databázích organických sloučenin bylo v nedávné době nalezeno několik účinných kompetitivních antagonistů strukturálně příbuzných kapsaicinu **(16, 43, 53).**



Obr. 5. Komplex mědi s 1,10-fenantrolinem (CuPhe 100:400 μM) blokuje TRPV1 iontový kanál v otevřeném stavu. Záznamy proudových odpovědí snímaných z HEK293T buňky transfekované plazmidem kódujícím vaniloidní receptor TRPV1. Teplota extracelulárního roztoku (ECS) byla lineárně zvyšována z 25 °C na 47 °C (horní záznam). (a) Při překročení prahové hodnoty ~43 °C je vyvolána proudová odpověď odrážející teplotní aktivaci receptorů. (b) CuPhe blokuje proudové odpovědi vyvolané 1 μM kapsaicinem aplikovaným v ECS, a to v celém teplotním rozsahu (doba působení CuPhe je vyznačena plnou čarou nad záznamem). (c) Po vymytí CuPhe je na odpovědi vyvolané kapsaicinem (zaznamenané po 30 s od předchozí aplikace) ve srovnání se záznamem (b) zřejmé, že blokující účinek CuPhe byl téměř kompletní.

Nekompetitivními inhibitory se slibným antinociceptivním účinkem jsou peptidy tvořené šesti pozitivně nabitými aminokyselinami (neuropeptid dynorfin A) a od nich odvozené netoxické a metabolicky stabilní peptoidy, které s vysokou afinitou (< 1 μmol l^{-1}) blokují TRPV1 iontový kanál napěťově závislým způsobem **(14, 35).** Mezi testovanými analgetiky prokazuje inhibiční účinek adenosin, jehož zvýšená koncentrace se vyskytuje v oblastech nadměrné neuronální aktivity v periferním nervovém systému a v míše. Bylo prokázáno, že tato látka přímo interaguje s vaniloidním receptorem a alostericky jej moduluje **(38).**

Specifický typ inhibitorů TRPV1 receptoru je hledán i mezi látkami s oxidačním účinkem. V nedávné době jsme totiž zjistili, že aktivita vaniloidního receptoru TRPV1 je významně zvýšena redukčními látkami **(51),** což může být důsledkem toho, že struktura iontového kanálu obsahuje aminokyselinové zbytky citlivé na oxidační a redukční činidla. Každá podjednotka TRPV1 kanálu představuje peptidický řetězec, který obsahuje 18 cysteinů, z nichž tři jsou na extracelulární straně receptoru.

Tyto tři cysteinové zbytky (Cys616, Cys621 a Cys634) jsou v kličce mezi 5. a 6. transmembránovým segmentem, právě v oblasti, která se podílí na vytvoření centrálního póru iontového kanálu. Teoreticky všechny cysteinové zbytky mezi sebou mohou vytvářet disulfidické můstky, které jsou jedním z hlavních faktorů stabilizujících přirozenou strukturu proteinů. Poměr mezi cysteiny v oxidovaném stavu (s vytvořenými disulfidickými můstky) a v redukovaném stavu (s volnými –SH skupinami) rozhoduje o pravděpodobnosti otevření kanálu vaniloidního receptoru. I když studium významu oxidačně redukčního stavu je dosud v začátcích, dá se předpokládat, že disulfidické můstky TRPV1 receptoru se mohou podílet na vzniku akutní bolesti při náhlé lokální anoxii např. Buergerově chorobě nebo koronární insuficienci.

Zkoumání účinků oxidačních látek, a to především v souvislosti se studiem kovalentních modifikací TRP iontových kanálů, navíc stále větší měrou přispívá k bližšímu poznání struktury těchto iontových kanálů ve vztahu k jejich funkci **(11, 49).** Pokusy, ve kterých jsme studovali účinky oxidačních látek na TRPV1 receptor ukázaly, že látka katalyzující proces oxidace, komplex Cu(II)-phenantrolin, blokuje s vysokou afinitou tento iontový kanál napěťově závislým způsobem **(obr. 5).** Vyšetřením citlivosti konstruktů TRPV1 mutovaných na extracelulární straně receptoru (Cys-Gly) jsme však prokázali, že Cu(II)-phenantrolin neinteraguje s TRPV1 receptorem prostřednictvím redox-citlivých domén. Výsledky ukázaly, že Cu(II)-phenantrolin působí prostřednictvím sterické interakce s pórem iontového kanálu, který jako velká, silně pozitivně nabitá molekula reverzibilně blokuje TRPV1 iontový kanál v otevřeném stavu. Tím se rozšiřuje spektrum jinak ne příliš specifických nekompetitivních antagonistů skupiny TRP receptorů o užitečný farmakologický nástroj **(44),** kterým je možné v experimentálních podmínkách selektivně blokovat jejich aktivitu.

Desenzitizace vaniloidního receptoru

V přetrvávající přítomnosti agonisty vaniloidní receptor desenzitizuje, podobně jako většina známých ligandem aktivovaných iontových kanálů: AMPA, NMDA, $GABA_A$, acetylcholinový receptor a další (pro přehled viz např. **(24)**). Přestože mechanizmy desenzitizace nejsou zatím dostatečně prostudovány, v klinické praxi je této vlastnosti TRPV1 receptoru již dlouhou dobu využíváno k tlumení bolesti kapsaicinem.

Desenzitizace kapsaicinem aktivovaného receptoru je závislá na intracelulární koncentraci Ca^{2+} **(26)** a její míra je regulována proteinkinázami **(5)** a proteinfosfatázou 2B (Ca^{2+}/kalmodulin – závislý enzym kalcineurin; **(12)**. Na pozitivních membránových potenciálech je míra desenzitizace nižší než na negativních. Příčinou tohoto rozdílu zřejmě není změna elektrochemického gradientu pro vápník **(1, 29, 34).** Proces desenzitizace může být navozen nejen aktivací samotného vaniloidního receptoru, ale také aktivací jiných receptorů v buněčné membráně i v cytoplazmě (heterologní desenzitizace). Při opakované aplikaci agonisty dochází postupně ke snižování amplitudy odpovědí a tento pomalý proces, *tachyfylaxe,* je v časovém intervalu 20–40 minut nevratný. Tachyfylaxe je zřejmě ovlivněna přítomností intracelulárních nukleotidů, GTP a ATP, které jsou důležité pro udržení komplexu vaniloidního receptoru a iontového kanálu ve fosforylovaném stavu **(26).** Naproti

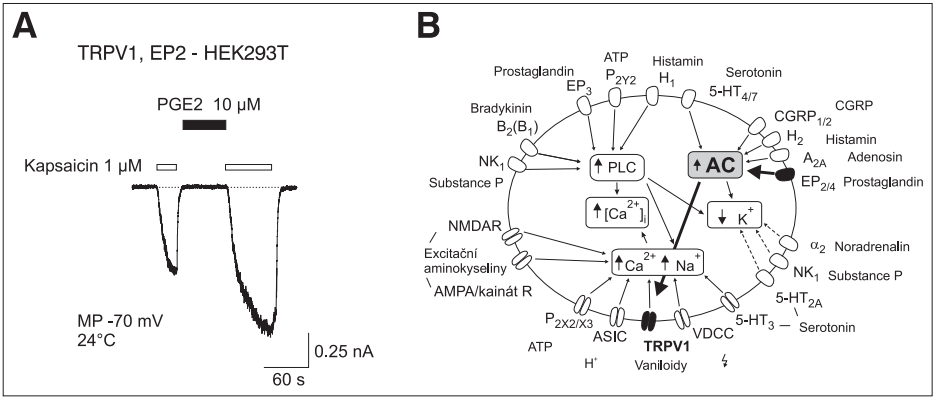
tomu výsledky studií, v nichž byly testovány účinky vaniloidů na TRPV1 receptor ve vytržených membránových terčících, ukazují, že přítomnost intracelulárních druhých poslů ATP, GTP nebo Ca^{2+} není pro vazbu ligandu na vaniloidní receptor nezbytně nutná **(32).**

Značná variabilita míry tachyfylaxe vyvolané kapsaicinem u jednotlivých neuronů je rysem, který charakterizuje i membránové proudy vyvolané opakovaným tepelným podnětem. Míra tachyfylaxe je snížena, nikoliv však zcela odstraněna, je-li z extracelulárního prostředí v okamžiku tepelné aktivace vyloučen vápník **(52).** Amplituda tepelně aktivovaných membránových proudů je v bezvápnikovém prostředí několikanásobně zvýšena a dochází k posunu prahu pro vyvolání odpovědi na hodnoty jen o málo vyšší než 25 °C. Snížením extracelulární koncentrace vápníku dochází zřejmě ke změnám v rozložení povrchových nábojů na membráně, a tím ke snížení konformační stability teplotně citlivého proteinu.

Senzitizace vaniloidního receptoru

Aktivita všech iontových kanálů je modulována z vnější i z vnitřní strany buněčné membrány a tyto procesy jsou často tím nejdůležitějším mechanizmem, který určuje jejich úlohu ve fyziologickém kontextu. Modulace receptorů (a tím i iontových kanálů, které receptory vytvářejí) může mít nejrůznější formy včetně působení kompetitivních antagonistů, blokátorů, alosterické modulace, ale také tlaku, světla a teploty. Specifickou formou modulace je fosforylace receptoru. TRPV1 receptor ztrácí svou afinitu k vaniloidním ligandům, jestliže nejsou fosforylována dvě konzervovaná fosforylační místa kalmodulin-závislou proteinkinázou CaMK II: Ser502 na intracelulární kličce mezi 1. a 2. transmembránovým segmentem a Thr704 na karboxylovém konci **(obr. 1A) (23).** Ser502 může být fosforylován rovněž proteinkinázami C a cAMP závislou proteinkinázou A (PKA), přičemž fosforylace vede vždy k senzitizaci, tj. několikanásobnému zvýšení pravděpodobnosti otevření iontového kanálu **(5, 31, 39).**

Vaniloidní receptor TRPV1 může být aktivován již při pokojové teplotě (25 °C) v přítomnosti mediátorů zánětu uvolňujících se v oblastech poškozené nebo zanícené tkáně (prostaglandinu PGE_2, bradykininu, serotoninu 5-HT a histaminu), neurotrofických faktorů (např. NGF) a neuropeptidů (substance P, CGRP). Mediátory aktivují specifické metabotropní receptory, které jsou spřaženy s heterotrimerními G proteiny různého typu (G_s, G_q, G_i). Jejich aktivací jsou spuštěny signalizační kaskády, které vedou k fosforylaci cílového receptoru prostřednictvím různých kináz. Například proces senzitizace/desenzitizace TRPV1 receptoru může být přímým důsledkem fosforylace/defosforylace proteinkinázou A, která je aktivována prostřednictvím prostanoidních receptorů EP_2 spojených s G_s proteiny **(obr. 6).** Je zřejmé, že G proteiny vykazují určitou specifitu nejen k receptorům, ale také k efektorovým proteinům. Každý metabotropní receptor váže jeden typ G proteinu, který však může aktivovat více typů efektorových proteinů. Důsledkem této skutečnosti je, že aktivace různých signálních molekul vede k ovlivnění mnoha receptorů (často i sebe sama) a naopak, aktivace různých specifických receptorů spouští stejné signální kaskády **(46).** Přestože proces fosforylace TRPV1 receptoru se zřejmě zásadním způsobem uplatňuje v mnoha patologických bolesti-



Obr. 6. (A) Mediátor zánětu prostaglandin E2 senzitizuje TRPV1 iontový kanál prostřednictvím prostanoidních receptorů EP_2. Membránový proud snímaný elektrofyziologickou technikou „patch clamp“ z HEK293T buňky transfekované současně receptory TRPV1 a prostanoidním receptorem EP_2. Kapsaicin v koncentraci blízké maximální účinné koncentraci (1 μM) aktivuje TRPV1 iontové kanály (trvání aplikace je vyznačeno bílou čarou nad záznamem). Přítomnost prostaglandinu E2 aplikovaného po dobu 60 sekund v koncentraci 10 μM (trvání aplikace je vyznačeno černou čarou nad záznamem) způsobí senzitizaci TRPV1 receptorů a tím zvýšení proudových odpovědí vyvolaných kapsaicinem. Teplota extracelulárního roztoku byla 24 °C. **(B)** Schematický model modulace TRPV1 receptoru. Vzájemné ovlivnění různých ionotropních a metabotropních receptorů prostřednictvím druhých poslů na polymodálních nociceptivních neuronech. Vyznačena je signální kaskáda: aktivace EP_2/EP_4 receptorů prostaglandinem E2, aktivace adenylyl cyklázy AC, která působí fosforylaci TRPV1 receptoru a zvýšení intracelulární koncentrace vápníku v důsledku jeho zesílené aktivity.

vých stavech, především v tepelné hyperalgezii **(6, 10),** je zatím velmi obtížné nalézt spolehlivé farmakologické přístupy, kterými by bylo možno uvedené mechanizmy senzitizace selektivně ovlivnit.

ZÁVĚR

Současné experimentální přístupy výzkumu nervové soustavy na buněčné a molekulární úrovni umožňují získávat podrobné informace o struktuře a funkci membránových receptorů a o mechanizmech jejich aktivace. Nové poznatky o funkčních vlastnostech iontového kanálu TRPV1 prokazují, že tento receptor představuje klíčovou molekulární strukturu, jejímž prostřednictvím senzorické neurony rozpoznávají podněty ohrožující organizmus a jež se za patofyziologických podmínek podílí na vzniku chronické bolesti.

Přes nesmírné úsilí vědeckých pracovníků v mnoha laboratořích celého světa zůstává zatím mnoho otázek týkajících se fyziologického významu jednotlivých typů iontových kanálů nezodpovězeno. Poznání buněčných a molekulárních mechanizmů aktivace iontových kanálů, které se účastní přenosu bolestivých podnětů na primárních senzorických neuronech, směřuje k hlubšímu porozumění mechanizmům chronických bolestivých stavů a cílenému hledání prostředků pro jejich léčení.

Poděkování

Práce byla podpořena Grantovou agenturou České republiky (grant č. 305/03/0802), Výzkumným projektem AV ČR (AVOZ 5011922) a Grantem Ministerstva kultury, mládeže a tělovýchovy (LN00B122).

LITERATURA

1. AHERN G. P., PREMKUMAR L. S.: Voltage-dependent priming of rat vanilloid receptor: effects of agonist and protein kinase C activation. J Physiol 2002: 545:441–451.

2. BEVAN S., GEPPETTI P.: Protons: small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves. Trends Neurosci 1994: 17:509–512.

3. BEVAN S., HOTHI S., HUGHES G., et al.: Capsazepine: a competitive antagonist of the sensory neurone excitant capsaicin. Br J Pharmacol 1992: 107:544–552.

4. BEVAN S., YEATS J.: Protons activate a cation conductance in a sub-population of rat dorsal root ganglion neurones. J Physiol (Lond) 1991: 433:145–161.

5. BHAVE G., ZHU W., WANG H., et al.: cAMP-dependent protein kinase regulates desensitization of the capsaicin receptor (VR1) by direct phosphorylation. Neuron 2002: 35:721–731.

6. CATERINA M. J., LEFFLER A., MALMBERG A. B., et al.: Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 2000: 288:306–313.

7. CATERINA M. J., SCHUMACHER M. A., TOMINAGA M., et al.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997: 389:816–824.

8. CESARE P., MCNAUGHTON P. A.: Novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin. Proc Natl Acad Sci U S A 1996: 93:15435–15439.

9. CLAPHAM D. E.: TRP channels as cellular sensors. Nature 2003: 426:517–524.

10. DAVIS J. B., GRAY J., GUNTHORPE M. J., et al.: Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. Nature 2000: 405:183–187.

11. DODIER Y., BANDERALI U., KLEIN H., et al.: Outer pore topology of the ECaC-TRPV5 channel by cysteine scan mutagenesis. J Biol Chem 2004: 279:6853–6862.

12. DOCHERTY R. J., YEATS J. C., BEVAN S., et al.: Inhibition of calcineurin inhibits the desensitization of capsaicin-evoked currents in cultured dorsal root ganglion neurones from adult rats. Pflugers Arch 1996: 431:828–837.

13. DRAY A., FORBES C. A., BURGESS G. M.: Ruthenium red blocks the capsaicin-induced increase in intracellular calcium and activation of membrane currents in sensory neurones as well as the activation of peripheral nociceptors in vitro. Neurosci Lett 1990: 110:52–59.

14. GARCIA-MARTINEZ C., HUMET M., PLANELLS--CASES R., et al.: Attenuation of thermal nociception and hyperalgesia by VR1 blockers. Proc Natl Acad Sci U S A 2002: 99:2374–2379.

15. GAVVA N. R., KLIONSKY L., QU Y., et al.: Molecular determinants of vanilloid sensitivity in TRPV1. J Biol Chem 2004: 279:20283–20295.

16. GUNTHORPE M. J., RAMI H. K., JERMAN J. C., et al.: Identification and characterisation of SB-366791, a potent and selective vanilloid receptor (VR1/TRPV1) antagonist. Neuropharmacology 2004: 46:133–149.

17. GUO A., VULCHANOVA L., WANG J., et al.: Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoceptor and IB4 binding sites. Eur J Neurosci 1999: 11:946–958.

18. HWANG S. W., CHO H., KWAK J., et al.: Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. Proc Natl Acad Sci USA 2000: 97:6155–6160.

19. CHOU M. Z., MTUI T., GAO Y. D., et al.: Resiniferatoxin binds to the capsaicin receptor (TRPV1)

near the extracellular side of the S4 transmembrane domain. Biochemistry 2004: 43:2501–2511.

20. JORDT S. E., JULIUS D.: Molecular basis for species-specific sensitivity to „hot“ chili peppers. Cell 2002: 108:421–430.

21. JORDT S. E., TOMINAGA M., JULIUS D.: Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. Proc Natl Acad Sci U S A 2000: 97:8134–8139.

22. JUNG J., LEE S. Y., HWANG S. W., et al.: Agonist recognition sites in the cytosolic tails of vanilloid receptor 1. J Biol Chem 2002: 277:44448–44454.

23. JUNG J., SHIN J. S., LEE S. Y., et al.: Phosphorylation of vanilloid receptor 1 by Ca2+/calmodulin-dependent kinase II regulates its vanilloid binding. J Biol Chem 2004: 279:7048–7054.

24. KARDOS J., NYIKOS L.: Universality of receptor channel responses. Trends Pharmacol Sci 2001: 22:642–645.

25. KIRSCHSTEIN T., BUSSELBERG D., TREEDE R. D.: Coexpression of heat-evoked and capsaicin-evoked inward currents in acutely dissociated rat dorsal root ganglion neurons. Neurosci Lett 1997: 231:33–**26.**

26. KOPLAS P. A., ROSENBERG R. L., OXFORD G. S.: The role of calcium in the desensitization of capsaicin responses in rat dorsal root ganglion neurons. J Neurosci 1997: 17:3525–3537.

27. LINDAHL O.: Changes in the acid-base balance in metabolic treatment for pain. Acta Orthop Scand 1970: 41:8–16.

28. LYFENKO A., VLACHOVÁ V., VYKLICKÝ L., et al.: The effects of mild heat injury on membrane currents induced by noxious heat in cultured DRG neurones from neonatal rats. Pain 2002: 95:207–214.

29. MOHAPATRA D. P., WANG S. Y., WANG G. K., et al.: A tyrosine residue in TM6 of the Vanilloid Receptor TRPV1 involved in desensitization and calcium permeability of capsaicin-activated currents. Mol Cell Neurosci 2003: 23:314–324.

30. MORAN M. M., XU H., CLAPHAM D. E.: TRP ion channels in the nervous system. Curr Opin Neurobiol 2004: 14:362–369.

31. NUMAZAKI M., TOMINAGA T., TOYOOKA H., et al.: Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase Cepsilon and identification of two target serine residues. J Biol Chem 2002: 277:13375–13378.

32. OH U., HWANG S. W., KIM D.: Capsaicin activates a nonselective cation channel in cultured neonatal rat dorsal root ganglion neurons. J Neurosci 1996: 16:1659–1667.

33. PETERSEN M., LAMOTTE R. H.: Effect of protons on the inward current evoked by capsaicin in isolated dorsal root ganglion cells. Pain 1993: 54:37–42.

34. PIPER A. S., YEATS J. C., BEVAN S., et al.: A study of the voltage dependence of capsaicin-activated membrane currents in rat sensory neurones before and after acute desensitization. J Physiol 1999: 518 (Pt 3):721–733.

35. PLANELLS-CASES R., ARACIL A., MERINO J. M., et al.: Arginine-rich peptides are blockers of VR-1 channels with analgesic activity. FEBS Lett 2000: 481:131–136.

36. PREMKUMAR L. S., QI Z. H., VAN BUREN J., et al.: Enhancement of potency and efficacy of NADA by PKC-mediated phosphorylation of vanilloid receptor. J Neurophysiol 2004: 91:1442–1449.

37. PRESCOTT E. D., JULIUS D.: A modular PIP2 binding site as a determinant of capsaicin receptor sensitivity. Science 2003: 300:1284–1288.

38. PUNTAMBEKAR P., VAN BUREN J., RAISINGHANI M., et al.: Direct interaction of adenosine with the TRPV1 channel protein. J Neurosci 2004: 24:3663–3671.

39. RATHEE P. K., DISTLER C., OBREJA O., et al.: PKA/AKAP/VR-1 Module: A Common Link of Gs-Mediated Signaling to Thermal Hyperalgesia. J Neurosci 2002: 22.

40. ROBERTS J. C., DAVIS J. B., BENHAM C. D.: [3H]Resiniferatoxin autoradiography in the CNS of wild-type and TRPV1 null mice defines TRPV1 (VR-1) protein distribution. Brain Res 2004: 995:176–183.

41. SMITH G. D., GUNTHORPE M. J., KELSELL R. E., et al.: TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. Nature 2002: 418:186–190.

42. TOMINAGA M., CATERINA M. J., MALMBERG A. B., et al.: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 1998: 21:531–543.

43. TOTH A., BLUMBERG P. M., CHEN Z., et al.: Design of a high-affinity competitive antagonist of the vanilloid receptor selective for the calcium entry-linked receptor population. Mol Pharmacol 2004: 65:282–291.

44. TOUŠOVÁ K., SUŠÁNKOVÁ K., TEISINGER J., et al.: Oxidizing reagent copper-o-phenanthroline is an open channel blocker of the vanilloid receptor TRPV1. Neuropharmacology 2004: 47:273–285.

45. VLACHOVÁ V., LYFENKO A., ORKAND R. K., et al.: The effects of capsaicin and acidity on currents generated by noxious heat in cultured neonatal rat DRG neurones. Journal of Physiology 2001: 533.3:717–728.

46. VLACHOVÁ V., LYFENKO A., VYKLICKÝ L., et al. :Suramin affects capsaicin responses and capsaicin-noxious heat interactions in rat dorsal root ganglia neurones. Physiol Res 2002: 51:193–198.

47. VLACHOVÁ V., SUŠÁNKOVÁ K., LYFENKO A., et al.: Kapsaicinový receptor – specifický iontový kanál pro detekci bolestivých podnětů. Psychiatrie (časopis pro moderní psychiatrii) 2002: 6:6–13.

48. VLACHOVÁ V., TEISINGER J., SUŠÁNKOVÁ K., et al.: Functional role of C-terminal cytoplasmic tail of rat vanilloid receptor 1. J Neurosci 2003: 23:1340–1350.

49. VOETS T., JANSSENS A., DROOGMANS G., et al.: Outer pore architecture of a Ca^{2+}-selective TRP channel. J Biol Chem 2004: 279:15223–15230.

50. VYKLICKÝ L., LYFENKO A., KUFFLER D. P., et al.: Vanilloid receptor TRPV1 is not activated by vanilloids applied intracellularly. Neuroreport 2003: 14:1061–1065.

51. VYKLICKÝ L., LYFENKO A., SUSANKOVA K., et al.: Reducing agent dithiothreitol facilitates activity of capsaicin receptor. Neuroscience 2002:In press.

52. VYKLICKÝ L., VLACHOVÁ V., VITÁSKOVÁ Z., et al.: Temperature coefficient of membrane currents induced by noxious heat in sensory neurones in the rat. J Physiol (Lond) 1999: 517:181–192.

53. WANG Y., SZABO T., WELTER J. D., et al.: High affinity antagonists of the vanilloid receptor. Mol Pharmacol 2002: 62:947–956.

54. WELCH J. M., SIMON S. A., REINHART P. H.: The activation mechanism of rat vanilloid receptor 1 by capsaicin involves the pore domain and differs from the activation by either acid or heat. Proc Natl Acad Sci U S A 2000: 97:13889–13894.

55. ZYGMUNT P. M., PETERSSON J., ANDERSSON D. A., et al.: Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. Nature 1999: 400:452–457.

Adresa pro korespondenci:
RNDr. Viktorie Vlachová, DrSc.
Fyziologický ústav AVČR
Vídeňská 1083
142 20 Praha 4
Tel.: +420 296 442 711
Fax: +420 296 442 488
E-mail: vlachova@biomed.cas.cz
Internet: http://www2.biomed.cas.cz/d331/

HEMOFILICKÁ ARTHROPATIE

HAEMOPHILIC OSTEOARTHROPATHY

KOLÁŘ J.[1], ŽIŽKOVSKÁ K.[1], KUBEC R.[2]

[1] Radiodiagnostická klinika 1.LF UK a IPVZ, Praha
přednostka: prof. MUDr J. Bohutová, DrSc

[2] Ortopedická klinika 1.LF UK a IPVZ, Praha
přednosta: prof. MUDr P. Dungl, DrSc

SOUHRN

Autoři stručně podávají základní informace o hemofilické koagulopatii a její pohybově významné komplikaci – hemofilické osteoarthropatii. Uvádějí hlavní projevy diagnostické, především zobrazovací a stadia onemocnění, které vede při mono- nebo polytopním průběhu shodně v nejpokročilejším stadiu k desintegraci postižených kloubů. Uvádějí příklady hlavních lokalizací z vlastní klinické sestavy 41 nemocných a pozitivní zkušenosti, které jim nabízí náhrada velkých kloubů aloplastikami. Při základním onemocnění představuje významné zlepšení kvality pacientova života.

Klíčová slova: Hemofilická arthropatie, pathogeneze, rentgenografický obraz – pět stadií

SUMMARY

Haemophilic Osteoarthropathy

The authors bring basic informations about the haemophilic coagulopathy and its most important complication in the locomotor system – haemophilic osteoarthropathy. The main diagnostic symptoms are summarized both clinically and in diagnostic imaging, along with phases of its evolution, which inevitably ends both in mono- as well polyarticular involvement with desintegration of the diseased joints. Examples of different localisations from their own clinical survey of 41 patients are given. Positive results are reached in large joints by alloplastic replacements. Despite the continuing basic disease, such solutions may substantially contribute to improved quality of life of these patients.

Key words: Haemophilic arthropathy, pathogenesis, radiographic picture – staging

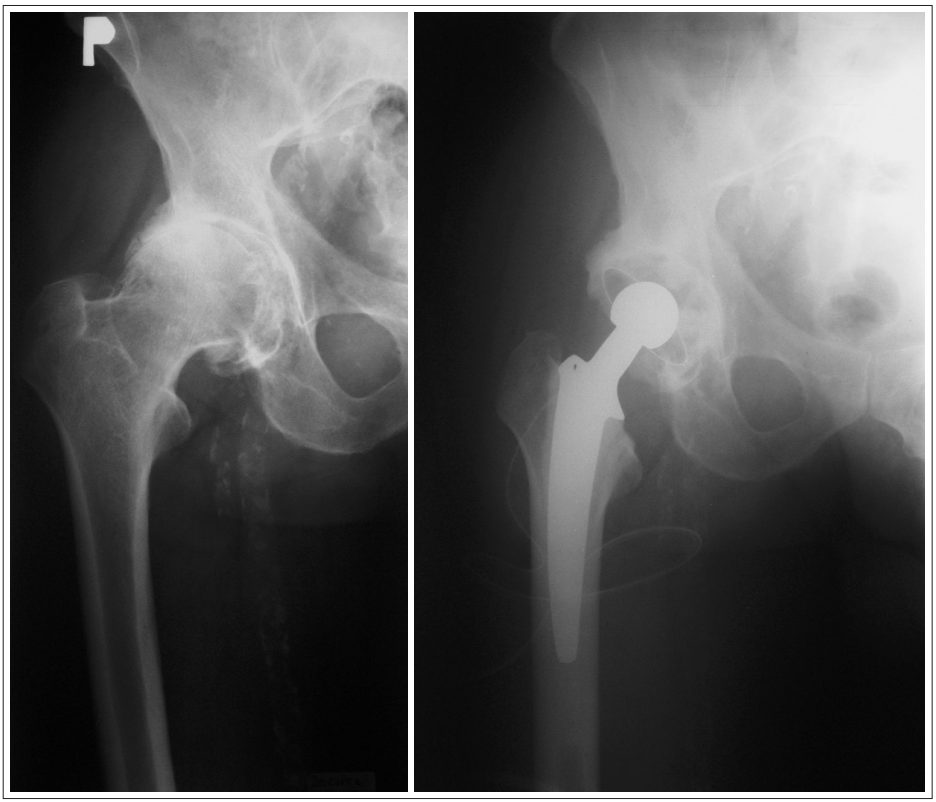
ÚVOD

Hemofilie je X- chromozomálně recesivně dědičná hemoragická diatéza s plazmatickou poruchou krevního srážení. Postihuje výlučně muže, s frekvencí asi 1 : 10.000 v evropské populaci. Až dosud byly definovány tři její formy, označované indexy A, B a C. Příčinou hemofilie A je nedostatek faktoru VIII; je nejčastější a připadá na ni kolem 90 % těchto onemocnění. Hemofilie B souvisí s nedostatkem faktoru IX; hemofilie C z nedostatku faktoru XI je zcela výjimečná.

V dnešní době se s tímto chorobným stavem setkáváme méně, než ještě na začátku minulého století. Vinu na tomto „příznivém" vývoji však nese iatrogenní zanedbávání v dřívějších letech: akutní fáze onemocnění se zvýšenou krvácivostí se musí řešit převody plné krve nebo jejich derivátů, které podporují krevní srážlivost. Při neznalosti choroby AIDS byli někteří dárci nekontrolovatelně HIV pozitivní; nakažení hemofilici na následky tohoto zanedbání zemřeli. Snížil se tak i počet jejich potomků. Nové případy onemocnění se však stále znovu objevují a znalost tohoto onemocnění i jedné z jeho nejvážnějších komplikací – osteoarthrologických – je nadále významná. Hemofilici vyžadují celoživotní dispenzarizaci ve specielních střediscích, které se věnují jejich kontrole a zásahům při akutním vzplanutí nemoci. Informace o projevech a následujících onemocnění pohybového ústrojí se proto objevují i v našem písemnictví let minulých **(17, 18)** i nedávných **(12).** Pozornost si tyto stavy zasluhují i proto, že s rozvojem náhrad kloubů svitla přežívajícím, často těžce pohybově handicapovaným hemofilikům naděje na zlepšení kvality života zlepšením jejich mobility. Tato okolnost nás vede ke sdělení zobrazovacích diagnostických zkušeností vyvíjejícího se kloubního onemocnění i výsledků jeho úpravy.

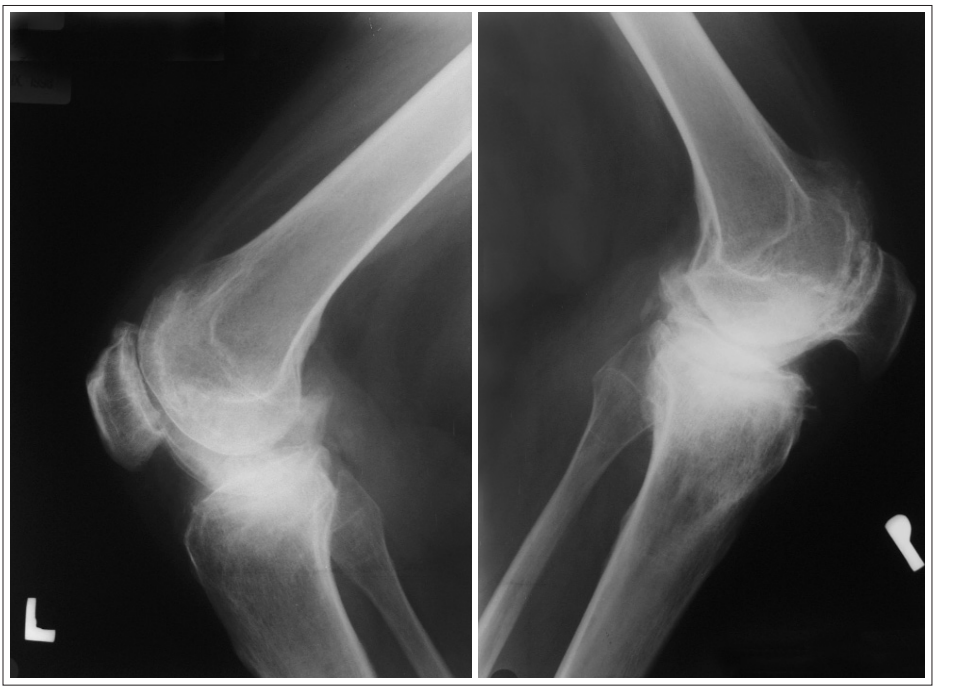
Průběh a zobrazovací diagnostika onemocnění.

Hemofilickou arthropatií trpí mezi 50–90 % hemofiliků. Prvními příznaky se obvykle projevuje už v dětství, mezi 1.–5. rokem života. Statistiky ukazují, že pokud se nedostaví její příznaky do 10. roku, už se obvykle později neobjevuje. Jakmile se však projeví symptomy, vyvolané krvácením do nitrokloubního prostoru některého kloubu (což bývá obvykle monoartikulárně), není jistota před dalším rozvíjením a opakováním tohoto stavu třebas i na větším počtu různých kloubů. Počátečním projevem krvácení do kloubu je zvětšení jeho objemu a zvýšení lokální kožní teploty. Nejčastěji postiženým kloubem bývá shodně ve všech publikovaných souborech kloub kolenní (až u 70 % nemocných). Po něm následují další, především klouby, kryté tenčí měkkotkáňovou vrstvou, jako jsou hlezenné, loketní, ramenní, kyčelní – s klesající frekvencí v tomto pořadí. A taky kloubních krvácení se opakují **(1, 14)** a to podle zkušeností v kolenním kloubu 3–4× za rok, ale i více než desetkrát. Vedle prvotně postiženého kloubu se přidávají další, s ničím neomezenou polytopií. Naše sestava zahrnuje t. č. 41 nemocných; její skladba je ovšem statisticky deformována skutečností, že jde vesměs o nemocné předávané do ortopedické péče s vážnými následky dlouhodobého vývoje kloubních změn, kteří jsou dispenzarizováni ke sledování jejich dalšího vývoje a stanovení ev. operačního řešení. Převládají zde tedy převážně změny na velkých kloubech **(obr. 1, 2, 3)** ve stadiu pokročilé deformující arthrózy.



Obr. 1. Muž, 68 r. Hemofilie A. Nekróza hlavice femuru; monoartikulární postižení; pravý snímek: stav 4 měsíce po aplikaci TEP.

Krvácením do nitrokloubního prostoru se v kloubním pouzdře zvyšuje abnormálně tlak, což je jeden z destrukčních momentů. Navíc se však dostává do kontaktu se tkáněmi hemoglobin a enzymatické působky, které jsou pro chrupavku i kost osteolytickým činitelem. Dochází k poškození chondrocytů, což omezuje produkci proteoglykanů. Stále více malatická chrupavka kloubu má sníženou mechanickou odolnost a fragmentuje. Souběžně se dráždí k proliferaci synoviální výstelka kloubního pouzdra, které ztlušťuje. Vytváří se pannus, podobný onomu při progresivní polyarthritidě. Postupně se kloubní pouzdro také svrašťuje a probíhá desintegrace chrupavkou nechráněné kostní tkáně. Tak je tomu typicky v kolenním kloubu ve fossa intercondylaris, jejíž šířka se postupně zvětšuje a ohraničení ztrácí ostrost a hladkost a v lokti ve fossa olecrani. Postupně ale se objevují usury na obvodu kloubních ploch i na vlastní subchondrální kosti; tento proces je provázen bolestmi a omezením rozsahu kloubního pohybu. Reflektorická odezva na bolest, spolu s hematomy, které



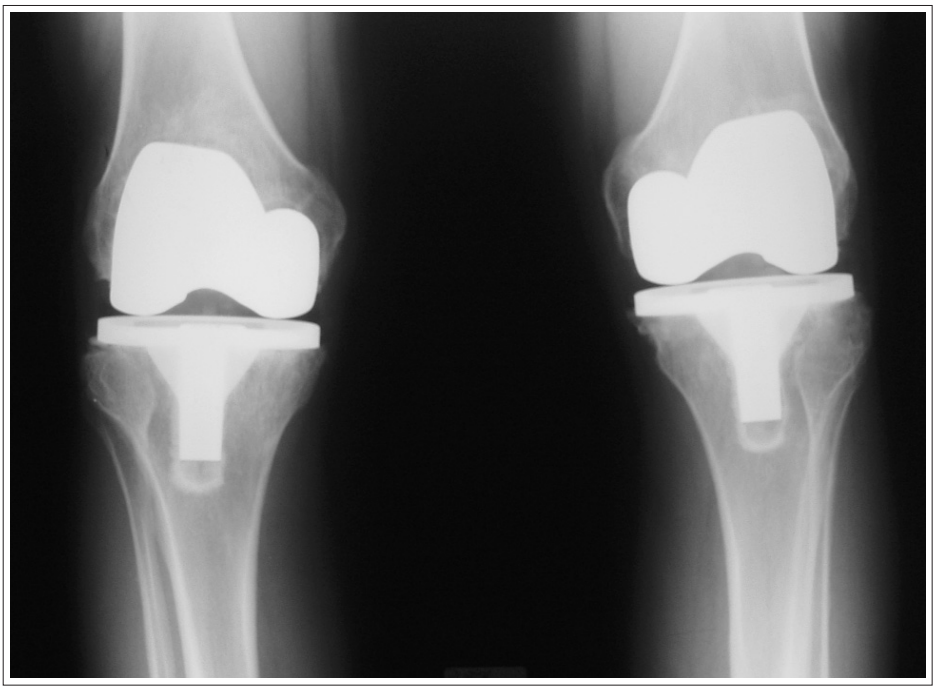
Obr. 2a. Muž s hemofilií A. Bočné snímky kolenních kloubů ve věku 55 let

se tvoří v měkkých tkáních, ruší svalovou činnost a dále omezují pohyblivost. Kloubní procesy mohou vyústit až v ankylózu. Protože porucha krevní srážlivosti probíhá od narození a je provázena hyperemií, podporuje překrvení růst epifýz a apofýz, který může být nápadně urychlen. Spolu s prořídnutím kostní tkáně hypertofickou atrofií se na rostoucích kostech vytváří přestavba, podobná m. Still **(2, 4).**

Vývoj dějů v nemocném kloubu je tedy postupně tento:

- zakrvácením se dostává do kloubu hemoglobin
- poškozují se chondrocyty
- omezuje se syntéza proteoglykanů
- je snížena odolnost kloubní chrupavky, která se drolí
- drť chrupavky spolu s krví podněcuje synoviální reakci
- tvoří se pannus
- tyto děje zvyšují nitrokloubní tlak
- to vše podporuje arozi a odbourávání kostní tkáně
- někdy dojde k nekróze kosti.

Rentgenové vyšetření je nadále vůdčím a nejpoužívanějším zobrazovacím postupem i při diagnóze a sledování vývoje hemofilické arthropatie. Symptomatologie při něm nacházených kloubních změn koreluje s vývojem vylíčených posloupných stadií. Rozsah a rychlost vývoje závisí na klinické závažnosti procesu, především na zbytkové aktivitě faktorů VIII nebo IX v krvi. Je-li tato účinnost menší než 1 %, jde



Obr. 2b. Týž pacient po úspěšné náhradě obou kolenních kloubů. Plně mobilní.

o velmi těžké stavy a změny se odehrávají rychle. Při zbytkové aktivitě mezi 1–4 % jde o středně těžké stadium a mezi 4–15 % o mírné. Jinak ovšem specifikované odlišnosti jednotlivých typů hemofilie neexistují ani pro typ A, B ani C. U vážných forem průběhu se najdou změny na kloubech, které byly postiženy už v prvních čtyřech letech života a 6. roce bývají kostní odchylky pravidlem rentgenologicky zjistitelné, jako atrofie, provázené někdy zvětšením epifýz a apofýz a lemem obvodu růstových chrupavek, někdy i s jejich předčasným zánikem **(4, 6).** Sytější lemování vypadá, jako kdyby byl průběh růstových chrupavek obtažen tužkou. Hromadící se tekutina v kloubním pouzdře rozšiřuje měkkotkáňový kolemkloubní stín, který má i zvýšenou hutnotu, především nahromaděním hemosiderinu. V periartikulárních tkáních se někdy objeví i kalcifikace. Ostatní rentgenové projevy odpovídají postupujícím stadiím deformační artrózy **(13):** zužuje se rentgenologická kloubní štěrbina, vystupují nepravidelnosti kloubního obrysu, zaviněné narušením subchondrální kostní lamely. V ní se objevují drťové (pseudo) cysty, část narušených kostních obvodů prodělává sklerotickou přestavbu a je hutnější. Kloubní plošky se stávají až inkongruentními, jejich klenutí se patologickou remodelací oplošťuje, což bývá nejnápadnější na kondylech femuru **(obr. 2a, 3a)** jakož i na trochlea tali **(obr. 2c, 3f)** i na hlavici humeru **(obr. 3g)** i femuru **(obr. 3c).** Ve všech třech vzpomenutých lokalizacích je

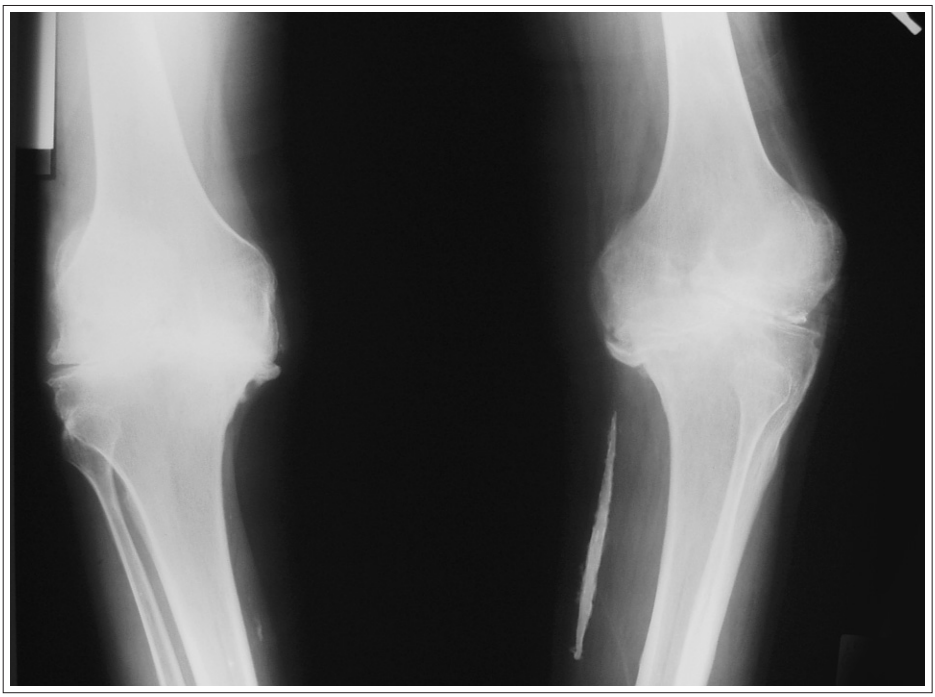
Obr. 2c. U téhož nemocného výrazná oboustranná arthropatie hlezenných kloubů, která v době snímku nečinila zásadní pohybové potíže.

zvýšený sklon ke kostní nekróze a kolapsu kloubních ploch. Tyto děje mohou někdy vyústit v ankylózu **(1, 2, 5, 6).**

Dojde-li ke krvácení pod periost a jeho odchlípení od korové kosti, probíhá na ní osteolýza. V některých místech fyziologického ztenčení, kupř. v ala ossis ilii, nastane snadno perforace **(10),** která budí i na jiných místech dojem nádorové osteolýzy a tradičně se označuje jako „hemofilický pseudotumor“ **(7, 8, 9, 10, 16, 18).** Bývá nejčastěji popisován na kostech rukou nebo nohou, pánvi a mandibule, ale je možný i v místech vcelku raritních, kupř. na klenbě lebky **(7).** Destrukce zvolna progreduje rostoucím tlakem tekutiny, což jen dále podporuje podezření na nádorovou povahu. Okrsek destrukce může mít i bublinovitý vzhled s trabekulizací, podobnou osteoklastomu nebo se podobat aneuryzmatické kostní cystě, výjimečně dokonce cystické přestavbě kosti při fibrózní dysplazii. Je možná i komplikace spontání zlomeninou.

Podle průběhu kostně-kloubního postižení a vyvolaných změn lze hemofilickou arthropatii klasifikovat do pěti vývojových stadií **(15),** z nichž každé následné zahrnuje všechna předešlá:

- stadium I (akutní hemarthros): bolestivé zduření kloubu a omezení jeho hybnosti;
- stadium II (subakutní hemarthros): hybnost je omezená, bolestivost dále výrazně roste. Zvýrazňuje se kolemkloubní poróza, je dojem rozšíření linií růstových chrupavek vyvíjejících se kostí;

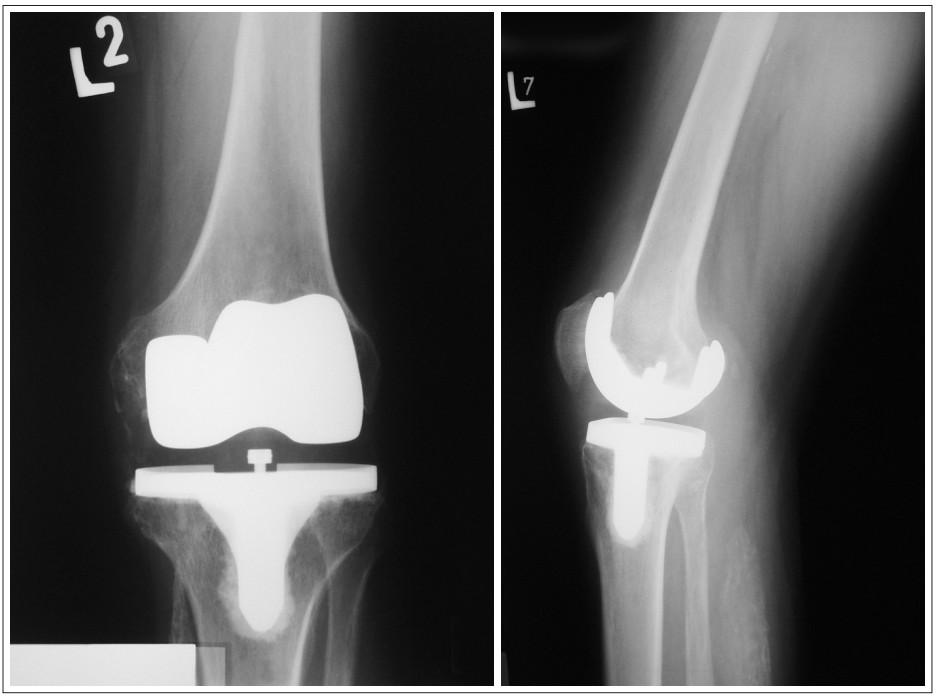


Obr. 3a. Muž 57ti letý, s hemofilií A. Značně varózní postavení bérců se snížením štěrbin kolenních kloubů obou stran, oploštěním kondylů femurů, sklerotickými změnami kolem kloubních ploch.

- stadium III (chronický hemarthros): v rentgenovém obraze se zvýrazní stín synoviální kloubní výstelky ukládáním hemosiderinu a objevují se subchondrální pseudocysty, komunikující s kloubní dutinou;
- stadium IV (chronický hemarthros): stupňuje se zúžení kloubní štěrbiny, vyvolané pokračujícím úbytkem kloubních chrupavek;
- stadium V (chronický hemarthros): na změny předchozí navazuje důraznější podíl osteosklerózy a kostních nekróz. Svalové kontraktury vedou k netypickým postavením kloubů, v nichž progreduje desintegrace.

Ultrazvukové vyšetření kloubů se provádí především k potvrzení přítomnosti tekutiny v jeho dutině a jejímu odlišení od pannu. V koleně se tekutina obvykle hromadí v suprapatelární burze nebo Bakerově pseudocystě, je-li vytvořena. Lze i tekutinu na rozdíl od pannu sondou „vytlačit“ do jiné polohy. Ojediněle byl popsán obraz lipohemarthrosu, při němž echogenní tuk plave na hladině anechogenní tekutiny **(9).** Tento obraz lze dosáhnout i vyšetřením CT.

S diagnostikou hemofilické arthropatie **magnetickou rezonancí (11)** jsou zatím omezené zkušenosti. Intenzita signálů hemarthrosu je závislá na tom, jak je výron starý a bývá proměnlivá. Obvykle nízká až středně výrazná intenzita signálů, zvažo-



Obr. 3b. Týž nemocný po úspěšné náhradě jednoho kolena, tři roky po operaci.

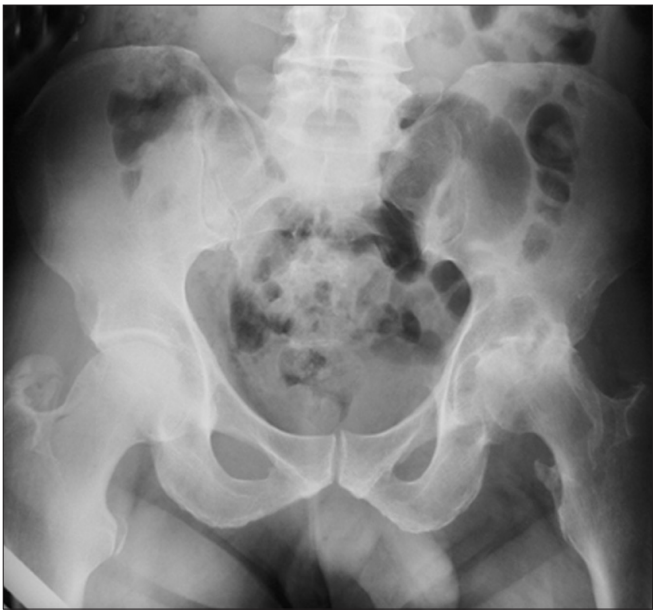
vaných ve sledech SE nebo GraSE v T 1 a T 2 bývá přerušena okrsky signály hyperintenzivními. Prvé z fenomenů jsou výrazem depozit hemosiderinu a synoviální fibrózy. Zvýšená intenzita signálu odpovídá subakutnímu krvácení nebo aktivnímu zánětu. Intenzita signálů v subchondrálních pseudocystách bývá proměnlivá a je závislá na složení jejich obsahu.

Diferenciální diagnostika

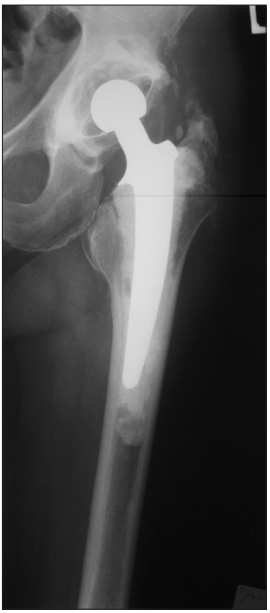
Klinická diagnóza hemofilické arthropatie je obvykle stanovena už před rentgenovým vyšetřením, které má hlavně dokumentovat, jaký je anatomický stav nemocného kloubu a jak probíhá další vývoj jeho změn. V době vývoje, jak již zmíněno, se může kostně-kloubní strukturální atrofie podobat Stillově nemoci; v dospělosti monoartikulární postižení postupně nabývá vzhledu pokročilé deformační artrózy, jakékoliv jiné arthritidy, villonodulární synovitidy a liší se pochopitelně jen vyvolávající příčinou od hemarthrosu poúrazového nebo komplikujícího léčbu preparáty proti srážení krve.

Léčba hemofilických arthropatií

Základní onemocnění vyžaduje soustavné sledování ve specializovaných střediscích, orientovaných na problematiku těchto krvácivých stavů. Narůstá význam operačních zásahů k náhradě poškozených kloubů aloplastikami, jak ukazují **(obr. 1a, 2b, 3b,**



Obr. 3c. Týž nemocný. Snímek obou kyčlí. Valgozita obou krčků femuru; oboustranná hemofilická arthropatie, vlevo pokročilá, se zřetelnými subchondrálními pseudocystami, usurami kloubních plošek. Vpravo výraznější kolemkloubní skleróza.



Obr. 3d. Týž nemocný; vzhledem k potížím byl přednostně řešen levý kyčelní kloub TEP. Klinické potíže lokálně výrazně ustoupily.

3d). Běžně dostupné jsou náhrady v kloubech kyčelních, kolenních a postupně i dalších. Jejich hlavní význam je v tom, že při ji nak neodstranitelném základním onemocnění krvácivostí, se zlepšením pohyblivosti nemocného a odstraněním zdroje kloubní bolesti podstatně zlepšuje kvalita jeho života.

LITERATURA

1. BOHNDORF K., IMHOF H.: Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke. Stuttgart, Thieme, 1998

2. BURGENER F. A., KORMANO M.: Röntgenologische Differentialdiagnostik. 2. vyd. Stuttgart, Thieme, 1993

3. DAVIES A. M., WHITEHOUSE R. W., JENKINS J. P. R. (Eds.): Imaging of the Foot and Ankle. Berlin, Springer, 2003

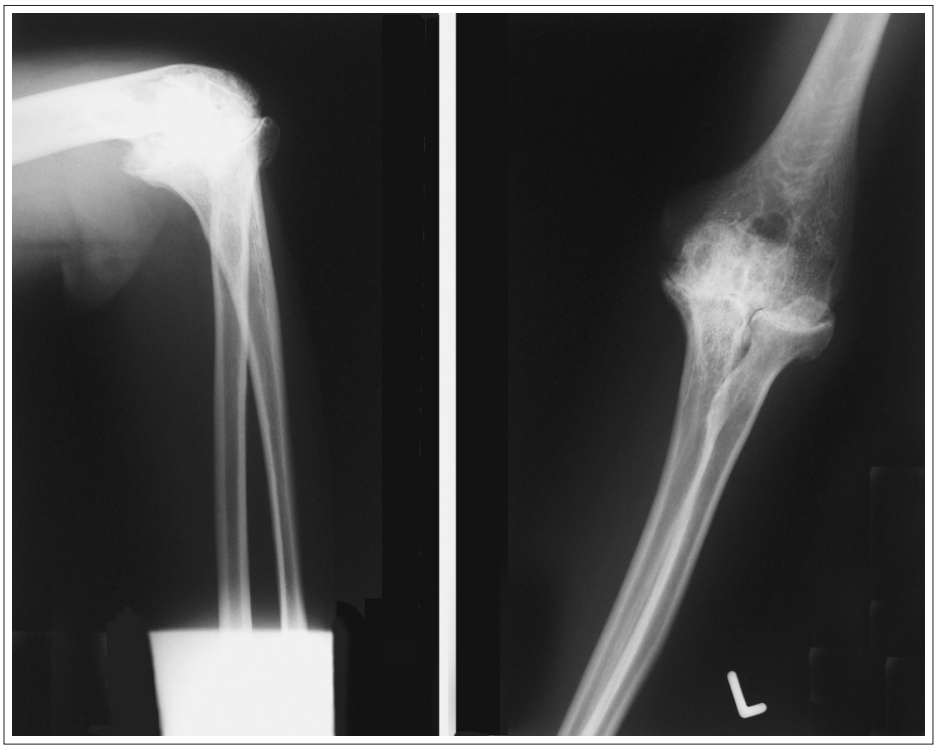
4. EBEL K. D., BLICKMAN H., WILLICH E., RICHTER E.: Differential Diagnostic in Pediatric Radiology. Stuttgart, Thieme, 1999

5. FORRESTER D. M., BROWN J. C.: The Radiology of Joint Disease. Philadelphia, Saunders, 1987

6. FREYSCHMIDT J.: Skeletterkrankungen. 2. vyd. Berlin, Springer, 1997

7. HORTON D. D., POLLAY M., WILSON D. A.: Cranial Hemophilic Pseudotumor. J. Neurosurg. 1993, vol. 6, 936–938

8. KELLER A., TERRIER F., SCHNEIDER P. A., et al.: Pelvic Haemophilic Pseudotumor. Management of Patient with high Level of Inhibitors. Skeletal Radiol. 2002, vol. 31, 550–553



Obr. 3e. U téhož nemocného vzhled levého loketního kloubu, postiženého rovněž opakovanými krváceními.

9. KALE H. A., RATHOD K. R., PRASAD S. R., et al.: Mandibular Haemophilic Pseudotumor Containing a Fluid-Fluid Level. Brit. J. Radiol. 2001, vol. 74, 185–188

10. KOLÁŘ J., PENN Wm.: Progressive Posttraumatic Pelvic Destuctions. Radiol. Clin. Biol. 1973, 42, 373–384

11. NÄGELE M., BRÜNING R., KUNZE V., et al.: Hemophilic Arthropathy of the Knee Joint: Static and Dynamic Gd-DTPA Enhanced MRI. Europ. Radiol. 1995, vol. 5, 547–552

12. NEKULA J., MICHÁLKOVÁ K., VYTŘASOVÁ M., POSPÍŠILOVÁ D.: Hematologická onemocnění – jaký význam mají rentgenové snímky skeletu? Čes. Radiol. 2003, vol. 57, 3–11

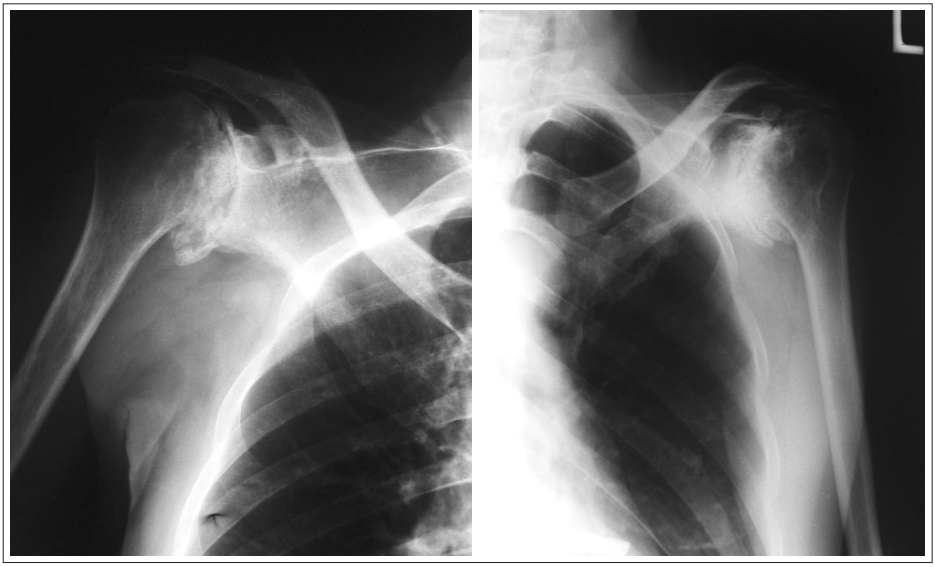
13. REISER M.: Osteoarthropathien bei angeborenen Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathie). V.: DIHLMANN W., FROMMHOLD E. (Eds.): Schinz. Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis. 7. vyd. 1991, Band VI/2, 268–277

14. REISER M., PETERS P. E.: Radiologische Differentialdiagnose der Skeletterkrankungen. Stuttgart, Thieme, 1995

15. RODRIQUEZ-MESACHEN E. E.: Effect of Haemophilia on Articulations of Children and Adults. Clin. Orthop. 1996, vol. 328, 7–13

16. STAFFORD J. M., JAMES T. T., ALLEN A. N., DIXON J. R.: Haemophilic Pseudotumor. Radiologic–Pathologic Correlation. RadioGraphics 2003, vol. 23, 852–856

Obr. 3f. Týž nemocný: bočné snímky hlezen rovněž s výraznou hemofilickou arthropatií oboustrannou. Oploštění trochlea tali, kolemkloubní skleróza.



Obr. 3g. Týž nemocný s hemofilickou arthropatií obou kloubů ramenních s částečnou nekrózou hlavice, zvl. vlevo.

17. SVOBODA M.: Rentgendiagnostická problematika hemofilie. Čs. Radiol. 1970, vol. 24, 259–261
18. TOŠOVSKÝ V., STRYHAL F., KOLIHOVÁ E., HRODEK O.: Pseudotumor kosti patní při hemofilii. Acta Chir. orthop. Traum. čech. 1970, vol. 37, 364–367

Adresa autora:
Prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.
Katedra radiodiagnostiky
1. LF UK a IPVZ
Budínova 2, 180 81 Praha 8

FAKTORY DĚDIČNOSTI VAD POHYBOVÉHO ÚSTROJÍ

HEREDITY FACTORS OF LOCOMOTOR APPARATUS DEFECTS

BAREŠOVÁ V., MAZURA I.

Katedra antropologie a genetiky člověka, PřF UK v Praze

SOUHRN

V září 2001 byla v Oxfordu aktualizována poslední Mezinárodní klasifikace konstitučních vrozených vad pohybového aparátu z roku 1997. Předložená nová klasifikace je kombinací morfologických a molekulárních seskupení. Tato nomenklatura sestává ze 33 skupin osteochondrodysplazií, z nichž některé skupiny jsou značně homogenní, zatímco jiné skupiny vykazují značnou heterogenitu. Nově byly zařazeny i geneticky determinované dysostózy (3 skupiny). Faktory dědičnosti, které mají vliv na manifestaci onemocnění u jedince, či v rodině, jsou nejrůznějšího původu. Tato onemocnění způsobuje široké spektrum změn v DNA, od jednonukleotidových změn, přes několika nukleotidové ztráty, či nadbytky, až po ztráty, či přemístění velkých segmentů chromosomů. V tomto článku jsme se pokusili na příkladech charakterizujících vývoj molekulární genetiky dědičně vázaných chorob pohybového systému ukázat současné možnosti jejich genetické analýzy.

Klíčová slova: dědičné faktory, achondroplasie, hypochondroplasie, osteogenesis imperfecta, osteoartróza.

SUMMARY

In Oxford, September 2001, was actualized the last International Classification of Constitutional Disorders of Bone which had been drawn up in Los Angeles in 1997.

The new Classification has been expended to not only the osteochondrodysplasias (33 groups) but also genetically determined dysostoses (3 groups). Some groups are very homogenic whereas others show high heterogeneity. Committed new Classification is a combination of morphological and molecular groupings and it is anticipated that two parallel but interacting classifications will evolve: one clinical, identifying accepted terminology, and the other molecular, to help further understand the pathogenesis of individual disorders. The factors of heredity, which influence the manifestation of disease, are of various origins. These disorders are caused by wide spectrum of changes in DNA, ranging from one-

nucleotide changes to loss or translocations of big segments of chromosomes. In this article we tried to demonstrate current feasibility of genetic analysis of chosen inherited disorders of locomotor system.

Key words: inherited factors, achondroplasia, hypochondroplasia, osteogenesis imperfecta, osteoartritis.

V září 2001 se v Oxfordu setkala International Working group on the Classification of Constitutional Disorders of Bone, aby aktualizovala dosud platnou klasifikaci z roku 1997, přijatou v Los Angeles (USA). Předložená čerstvá klasifikace je kombinací morfologických a molekulárních seskupení. Komise se usnesla na tom, že dosavadní radiodiagnostický a morfologický přístup k rozpoznání a léčbě vrozených vad pohybového aparátu je nutno rozšířit o další vyšetření, která mohou dopomoci ke kompletnějšímu obrazu nemoci a její etiopatogeneze **(16).** Tyto nové přístupy umožňují především získávání informací na molekulární úrovni. Znalost poškozeného proteinu, či přímo znalost mutace primární struktury genu kódujícího příslušný protein, se stává neodmyslitelnou součástí diagnostiky vad pohybového aparátu. Molekulárně genetické informace se tak zařazují po bok diagnostických metod známých již po desetiletí. Klasifikace a nomenklatura, která byla před lety vytvořena, je připravována již s ohledem na nové poznatky z oblasti molekulární genetiky. Tato poslední verze Mezinárodní klasifikace konstitučních vrozených vad kostí sestává z 33 samostatných skupin osteochondrodysplazií a 3 skupin nově zařazených geneticky determinovaných dysostóz. Některé skupiny jsou značně homogenní (např. achondroplasie), zatímco jiné skupiny vykazují značnou heterogenitu (např. dysplasie se sníženou kostní denzitou). Přehled vývoje Mezinárodní nomenklatury konstitučních chorob kostí do roku 2001 a vlastní zkušenosti s aplikací posledních 4 verzí do klinické praxe v České republice publikovali v letech 2000 a 2004 Mařík et al. **(18, 21).**

Faktory dědičnosti, které mají vliv na manifestaci onemocnění u jedince, či v rodině, jsou nejrůznějšího původu. Tato onemocnění způsobují široké spektrum změn v DNA, od jednonukleotidových změn, přes několika nukleotidové ztráty, či nadbytky, až po ztráty, či přemístění velkých segmentů chromosomů. Některé ze skupin onemocnění uváděných v klasifikaci mají svá specifika (achondroplasie), u některých jsme zatím na počátku korelace nalezených mutací s pozorovaným fenotypem dané choroby a u některých skupin onemocnění je prováděna vazebná analýza (hledání genů, jejichž mutace by mohly mít spojitost se vznikem daného onemocnění). Proto postihnout současný stav molekulárně genetické analýzy vad pohybového aparátu je úkol málo reálný. Na příkladech charakterizujících vývoj molekulární genetiky dědičně vázaných chorob pohybového systému se pokusíme ukázat současné možnosti jejich genetické analýzy.

Těmito příklady jsou skupina *achondroplasií, hypochondroplasií* a dalších chorob majících svůj genetický podklad ve změnách primární struktury některého ze tří FGFR (fibroblast growth factor receptor) genů, dále skupina chorob se sníženou kostní denzitou (*osteogenesis imperfecta*)

a konečně třetí skupinou vad pohybového aparátu je osteoartróza, u níž zatím známe jen velice málo o genetické predispozici, ačkoliv se již první náznaky objevují.

Do skupiny *achondropasií, hypochondroplasií* a dalších chorob vznikajících mutacemi v receptorech pro FGF je nutné zařadit i další poruchy jako např. achondrogeneze, či Pfeifferův, Apertův, Crouzonův a Jacksonův-Weissův syndrom. Tyto choroby jsou děděny autosomálně dominantním způsobem **(26).** Zatímco původ Pfeifferova syndromu je převážně v mutacích genu FGFR-1 **(24),** poruchy jako Apertův **(39),** Crouzonův **(12, 31)** a Jacksonův-Weissův **(10, 12)** syndrom a některé typy Pfeifferova syndromu **(23)** mají svůj původ v mutacích genu FGFR-2. *Achondroplasie a hypochodroplasie,* podle nichž se tato skupina nazývá, mají svou molekulární podstatu v genu pro FGFR-3 **(33, 34).** Obecně lze říci, že do této skupiny achondroplasií patří choroby s poruchou funkce receptoru fibroblastů. Lokalizace FGFR-3 genu je na chromosomu 4 na krátkém raménku (p 16.3). Hlavním představitelem chorob této skupiny je *achondroplasie.* Achondroplasie je autosomálně dominatní onemocnění, většina případů tohoto onemocnění je sporadická a je výsledkem de novo mutací **(11).** Frekvence v populaci je odhadována v rozmezí 1 : 15 000–45 000 živě narozených dětí. Molekulárně genetickou podstatou tohoto onemocnění je jednonukleotidová záměna guaninu za adenin (G→A) **(34)** nebo za cytosin (G→C) **(33)** v transmembránové doméně FGFR-3 genu. Nejjednodušší diagnostickou technikou pro zjištění této mutace je štěpení restrikčními endonukleázami v místě záměny, s následným ověřením diagnózy sekvenací příslušné části FGFR-3 genu.

Ostatní výše zmiňované choroby vykazují celou řadu zajímavých vlastností, které se zdají být pro celou skupinu společné. Například u klinicky odlišných syndromů (Apertův, Crouzonův, Pfeifferův, Jacksonův-Weissův) byly nalezeny mutace v tomtéž genu (FGFR-2) **(11).** Naopak Pfeifferův syndom může být způsoben mutacemi v několika genech (FGFR-1 a FGFR-2) **(11).** Z těchto postřehů je tedy zřejmé, že genetická heterogenita této skupiny je způsobena vysokým stupněm podobnosti všech tří genů a že nepatrná změna primární skupiny DNA v těchto genech může vést ke vzniku naprosto odlišných klinických projevů.

Skupinou dědičných vad pohybového aparátu, kde příčinou je výskyt jedné či více mutací v jednom či více genech, je skupina dysplasií charakteristická poklesem kostní denzity. Vedle několika syndromů, u nichž není zatím zcela znám ani typ mutace, ani chromosomální lokalizace (juvenilní idiopatická osteoporosa, Bruckův syndrom, tj. osteogenesis imperfecta s vrozenými kloubními kontrakturami), patří do této skupiny především dysplasie nazývaná *osteogenesis imperfecta* typ I–IV. Podstatou této poruchy jsou mutace v genech pro oba řetězce ($\alpha 1$ a $\alpha 2$) kolagenního typu I. Vlivem těchto mutací může být postižena buď struktura prokolagenu $\alpha 1$ (mutace v genu COL1A1) nebo prokolagenu $\alpha 2$ (mutace genu COL1A2). Lokalizace genů odpovědných za vznik OI je na 7. chromosomu (q22.1 – COL1A2) a na chromosomu 17 (q21 – COL1A1). Defektní syntéza některého ze stavebních kamenů kolagenních fibril vede k celkovému fenotypovému obrazu *osteogenesis imperfecta* (OI), kterým jsou především křehké kosti a s mnohočetnými zlomeninami, drolivé opalescentní zuby (v důsledku dentinogenesis imperfecta), ztráta sluchu, modré

Typy mutací v jednotlivých genech	
COL1A1	**COL1A2**
první mutace popsána v r. 1985 **(29)**	první mutace popsána v r. 1984 **(9)**
vznik předčasného terminačního kodonu **(15)**	aberantní sestřih **(25, 5)**
aberantní RNA sestřih **(4)**	malé a velké delece **(35, 38, 42)**
malé delece či inzerce **(42)**	nukleotidové substituce **(17)**
velké delece či inzerce **(6)**	parciální duplikace **(30)**
nukleotidové substituce **(7, 39)**	inverze /7/ /p13q22/ – OI úmrtí 22 den života **(13)**
	trinukleotidové expanze **(28)**
	exonový trapping v oblasti exonu 27 do exonu 29 vlivem bodové mutace **(37)**

Tab. 1. Typy mutací u OI v genech COL1A1 a COL1A2

skléry. Rozdíly fenotypu mezi jednotlivými typy OI jsou především v četnosti zlomenin, opalescenci dentice a také v dědičnosti. Zatímco u OI typ I. a IV. byl pozorován pouze autozomálně dominantní typ dědičnosti, u dalších dvou typů OI (typ II. a III.) byl rovněž vedle autozomálně dominantní dědičnosti nalezen i autozomálně recesivní typ. Nejčastějším a v současné době nejvíce prostudovaným typem OI je typ I. Kompletní klinický obraz onemocnění při narození bývá popisován u OI typu II, III a IV. OI typu I nemusí mít při narození kompletní penetranci.

Nejčastějším poškozením genů COL1A1 a COL1A2 jsou jednonukleotidové substituce, ale rovněž jsou popsány oligonukleotidové mikroléze a také větší ztráty genu (u OI typ II). Nejfrekventovanější molekulové změny na úrovni primární struktury DNA v genech COL1A1 a COL1A2 jsou popsány v **tabulce č. 1.**

Molekulárně genetická analýza obou exponovaných genů v OI v současnosti rozeznává 3 skupiny mutací, které mají odlišný efekt na fenotyp. Je to tzv. efekt poziční, který vyjadřuje vztah umístění mutace v genu k závažnosti příznaků OI. Mutace, které devastují gen (protein) na 3'– konci molekuly DNA, jsou závažnější, než mutace na 5'– konci. Dále byl pozorován efekt řetězový (mutace v genu pro řetězec prokolagenu $\alpha 1$ jsou z doposud neznámých důvodů častější než mutace genu pro $\alpha 2$ řetězec). Posledním efektem je efekt rozměrový, kdy mutace v některém z obou genů postihují klíčové glycinové pozice, nutné pro vytvoření trojšroubovice kolagenu. Obecně lze říci, že v genu pro COL1A1 jsou popsány mutace jejichž efekt je letální (exony 14, 27, 44, 47). Ke středně těžké formě OI vedou ty poruchy, jejichž příčinou je ztráta exonu 30 a lehčí forma OI má svou molekulárně genetickou podstatu v mutacích v exonech 8 a 17. U genu pro COL1A2 jsou letální mutace v exonech 28 a 33. Lehčí formu OI způsobují mutace v exonech 9, 11, 12, 13 a 21 **(11).** U nově diagnostikovaných typů OI typ V, VI a VII nebyly zatím COL1A1 a COL1A2 mutace objeveny. Typ VII OI byl lokalizován na krátké raménko 3. chromosomu (3p22-24.1) **(32).**

Třetí modelovou skupinou dědičně vázaných chorob pohybového aparátu je osteoartróza (OA). OA nebo-li degenerativní

kloubní onemocnění, je nejčastější revmatické onemocnění, které se projevuje zejména u lidí staršího věku. Nejčastěji jsou postiženy kyčelní a kolení klouby, ale také krk, spodní záda a prsty. Primární OA je heterogenní onemocnění či skupina onemocnění, která mají různý etiologický původ, ale podobný biologický, patologický, rentgenologický a klinický vývoj. Téměř 70 % lidí ve věku přes 70 let mají rentgenologickou evidenci tohoto onemocnění. OA se vyskytuje univerzálně a postihuje obě pohlaví a všechny rasy **(27).**

Primární OA není jednotnou chorobnou entitou a v současné době je definována jako skupina překrývajících se poruch. Proto je nutné i pro primární OA předpokládat řadu nejrůznějších etiopatogenetických mechanismů. V patologii OA se vyskytuje kloubní selhání jako následek dysregulace metabolismu v kloubní chrupavce, kosti a synoviální membráně, která vede k mechanickým změnám v kloubním kompartmentu. Patologické změny chrupavky začínají změnou exprese kolagenního typu II v typy I a III (fibrotizací) **(1).** V konečné fázi tohoto onemocnění se projevuje nedostatečnost reparačního procesu, jehož výsledkem je degradace základní hmoty chrupavky. Pokud je postižena pouze chrupavka, nemocný nepociťuje bolest či jiné potíže. Ty se dostaví se zánětem synoviální membrány (tzv. synovialitida, jež může být přechodného charakteru). Při synovialitidě vznikají různé proteinázy, které přestupují do synoviální tekutiny a odtud do kloubní chrupavky, v této fázi se mluví o tzv. aktivované formě OA. V pokročilejších stádiích OA je postižena subchondrální kost, tvorbou granulační tkáně, která je také doprovázena bolestmi **(27).** Tato fáze OA vede k trvalému poškození kloubu a jeho funkce.

Na rozdíl od systémových revmatických onemocnění (jako revmatoidní artritida či ankylozující spondyloartritida) nejsou při OA postiženy jiné tělní orgány, než daný kloub. Kostní forma OA se projevuje bolestmi a otoky kloubů, omezením kloubní pohyblivosti a v případě synovialitidy také zvýšenou teplotou kloubů. Rizikové faktory pro vznik primární OA jsou věk, obezita, vysoká hustota minerálů v kostech, hypermobilita, kloubní nestabilita a v neposlední řadě hrají důležitou roli genetické předpoklady.

OA se může vyskytnout také jako sekundární forma tohoto onemocnění. Mezi rizikové faktory, které mohou vyvolat vznik sekundární OA, se řadí krystaly hydroxyapatitu nebo kalciumpyrofosfátdihydrátu v kloubním kompartmentu (CIA – crystal induced OA), opakované kloubní přetěžování a imobilita, která může být způsobena úrazem nebo periferní neuropatií. Etiologie osteoartrózy není dosud zcela objasněna. Genetická predispozice OA je dnes chápána jako spolupůsobení faktorů genetických a faktoru prostředí. OA je vysoce heterogenní skupina onemocnění s polygenním typem dědičnosti. S postupujícím molekulárně genetickým významem se toto onemocnění rozpadá do skupin, jejichž dědičnost je závislá na odlišných genech. Geny, které jsou v dnešní době považovány za kandidátní geny pro vznik OA jsou např. geny pro kolagenní typy II, IX a XI, uplatňující se jako stavební kameny chrupavek. Gen pro matrilin-3, což je oligomerický protein, který je přítomný v chrupavce a hraje významnou roli ve vývoji a udržení homeostázy chrupavky a kosti. Také další geny jako např. gen pro COMP (cartilage oligomeric matrix protein) nebo gen pro sulfátový transporter jsou uvažovány jako kandidátní geny kontrolující výslednou expresi genů, které se podílejí na

tvorbě a stavbě chrupavkové matrix. U genů, u nichž již byla popsána vazba mezi mutacemi v genu a fenotypem OA, se jedná většinou o jednonukleotidové substituce **(2, 14, 36).** Vzhledem k uniformně se opakující základní struktuře kolagenních a jiných molekul, tvořících kloubní pouzdra a kloubní prostředí může být další cestou k rozřešení genetické podstaty některých typů OA je sledování mini a mikrosatelitních úseků výše zmiňovaných genů. Protože je však výzkum genetických faktorů OA teprve na začátku, bylo by velmi neseriózní některý z výše uvedených genů favorizovat nad jiné. Pro vývoj tohoto onemocnění je totiž také třeba uvažovat geny regulující tvorbu cytokinů, metaloproteináz a dalších proteinů, jež formují strukturu a homeostázu chrupavkové matrix. Další možností, která má za následek vznik OA mohou být interakce NK mikroorganismů a buněk kloubního pouzdra.

Autoři tohoto sdělení si jsou vědomi šíře popisované problematiky, proto zvolili výše uvedené patologie pohybového aparátu jako modelové příklady úrovně poznání genetických faktorů dědičně vázaných poruch pohybového aparátu.

LITERATURA

1. ADAM M., DEYL Z.:Altered expression of collagen phenotype in osteoarthritis. Clin Chim Acta. 1983, 133(1):25–32.

2. ALA-KOKKO L., BALDWIN C. T., MOSKOWITZ R. W., PROCKOP D. J.: Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990, 87(17):6565–8.

3. BATEMAN J. F., LAMANDE S. R., DAHL H. H., CHAN D., MASCARA T., COLE W. G.: A frameshift mutation results in a truncated nonfunctional carboxyl-terminal pro alpha 1(I) propeptide of type I collagen in osteogenesis imperfecta. J Biol Chem. 1989, Jul 5;264(19):10960–4.

4. BROOKES A. J., SYKES B., SOLOMON E.: Single base pair alterations as the predominant category of mutation in type I osteogenesis imperfecta. J. Med. Genet. 1989,26:410.

5. BYERS P. H., STARMAN B. J., COHN D. H., HORWITZ A. L.: A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. An insertion in one alpha 1(I) collagen allele (COL1A1). J Biol Chem. 1988, Jun 5;263(16):7855–61.

6. BYERS, P. H.: Personal Communication. Seattle, Wa., 3/15/2002. (OMIM)

7. COHN D. H., STARMAN B. J., BLUMBERG B., BYERS P. H.: Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). Am J Hum Genet. 1990, Mar;46(3):591–601.

8. de WET W., BERNARD M., BENSON-CHANDA V., CHU M. L., DICKSON L., WEIL D., RAMIREZ F.: Organization of the human pro-alpha 2(I) collagen gene. J Biol Chem. 1987, Nov 25;262(33):16032–6.

9. DICKSON L. A., PIHLAJANIEMI T., DEAK S., POPE F. M., NICHOLLS A., PROCKOP D. J., MYERS J. C.: Nuclease S1 mapping of a homozygous mutation in the carboxyl-propeptide-coding region of the pro alpha 2(I) collagen gene in a patient with osteogenesis imperfecta. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984, Jul;81(14):4524–8.

10. HEIKE C., SETO M., HING A., PALIDIN A., HU F. Z., PRESTON R. A., EHRLICH G. D., CUNNINGHAM M.: Century of Jackson-Weiss syndrome: further definition of clinical and radiographic findings in „lost“ descendants of the original kindred. Am J Med Genet. 2001, 15;100(4):315–24.

11. http://wwwnebi.nlm.nih.gov/entrez/query.fegi?db=OMIM

12. JABS E. W., LI X., SCOTT A. F., MEYERS G., CHEN W., ECCLES M., MAO J. I., CHARNAS L. R., JACKSON C. E., JAYE M.: Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast

growth factor receptor 2. Nat Genet. 1994, 8(3):275–9.

13. KNISELY A. S., RICHARDSON A., ABUELO D., CASEY S., SINGER D. B.: Lethal osteogenesis imperfecta associated with 46, XY ,inv(7)(p13q22) karyotype. J Med Genet. 1988, May;25(5):352–5.

14. KNOWLTON R. G., KATZENSTEIN P. L., MOSKOWITZ R. W., WEAVER E. J., MALEMUD C. J., PATHRIA M. N., JIMENEZ S. A., PROCKOP D. J.: Genetic linkage of a polymorphism in the type II procollagen gene (COL2A1) to primary osteoarthritis associated with mild chondrodysplasia. N Engl J Med. 1990, 322(8):526–30.

15. KORKKO J., ALA-KOKKO L., DE PAEPE A., NUYTINCK L., EARLEY J., PROCKOP D. J.: Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. Am J Hum Genet. 1998, Jan;62(1):98–110.

16. KOLÁŘ J.: Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních kostních poruch (2001). Pohybové ústrojí. 2002, 9(3/4):43–59.

17. LAMANDE S. R., DAHL H. H., COLE W. G., BATEMAN J. F.: Characterization of point mutations in the collagen COL1A1 and COL1A2 genes causing lethal perinatal osteogenesis imperfecta. J Biol Chem. 1989, Sep 25;264(27):15809–12.

18. MAŘÍK I.: Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty – 1. část. Monografie. Pohybové ústrojí. 2000, 7(2/3):81–215.

19. MAŘÍK I.: Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu: vybraná kasuistická sdělení – 2. část. Monografie. Pohybové ústrojí. 2001, 8(3/4):102–256.

20. MAŘÍK I., MAZURA I.: Osteogenesis imperfecta. In: Lékařské repetitorium. Ed. K. Horký, Praha: Galén, 2003, 417–418.

21. MAŘÍK I., KUKLÍK M., MAŘÍKOVÁ A.: Vývoj Mezinárodní nomenklatury konstitučních chorob kostí do roku 2001 – aplikace do klinické praxe. Osteologický bulletin. 2004, 9(1):20–26.

22. MAŘÍKOVA O., MAZURA I., MAŘÍK I., ZEMKOVÁ D., KUKLÍK M., MAZUROVÁ S., LEZNAROVÁ D., ČAPEK P.: Collagen type I gene mutations of alpha 1 chain (Col1A1) in Czech patiens with Osteogenesis imperfecta syndrome. Am J Hum Genet. 2003, 73(5):258.

23. MUENKE M., SCHELL U., HEHR A., ROBIN N. H., LOSKEN H. W., SCHINZEL A., PULLEYN L. J., RUTLAND P., REARDON W., MALCOLM S., WINTER R. M.: A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. Nature Genet. 1994, 8:269–274.

24. MUENKE, M.: Personal Communication. Philadelphia, Pennsylvania, 2/25/1996 (OMIM).

25. NATHANSON K. L., MILLS J., ATKINSON M., CARPENTIERI D., BYERS P. H., KAPLAN P.: Mixed osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos phenotype in a family with an exon 9 skipping mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. Am. J. Hum. Genet. 1997, 61 (suppl.):A108.

26. ORIOLI I. M., CASTILLA E. E., BARBOSA-NETO J. G.: The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet. 1986, 23(4):328–32.

27. PAVELKA K., ADAM M., OLEJÁROVÁ M., Osteoartróza. V: PAVELKA K., ROVENSKÝ J.: Klinická revmatologie. 2003, Galén, Praha:391–412.

28. PEPE G.: A highly polymorphic (ACT)n VNTR (variable nucleotide of tandem repeats) locus inside intron 12 of COL1A2, one of the two genes involved in dominant osteogenesis imperfecta. Hum Mutat. 1993, 2(4):300–5.

29. POPE F. M., NICHOLLS A. C., MCPHEAT J., TALMUD P., OWEN R.: Collagen genes and proteins in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1985, Dec;22(6):466–78.

30. RAFF M. L., CRAIGEN W. J., SMITH L. T., KEENE D. R., BYERS P. H.: Partial COL1A2 gene duplication produces features of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome type VII. Hum Genet. 2000, Jan;106(1):19–28.

31. REARDON W., WINTER R. M., RUTLAND P., PULLEYN L. J., JONES B. M., MALCOLM S.: Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nat Genet. 1994, 8(1):98–103.

32. ROUGHLEY P. J., RAUCH F., GLORIEUX F. H.: Osteogenesis imperfecta-clinical and molecular diversity. Eur Cell Mater. 2003, Jun 30;5:41–7.

33. ROUSSEAU F., SAUGIER P., LE MERRER M., MUNNICH A., DELEZOIDE A. L., MAROTEAUX P., BONAVENTURE J., NARCY F., SANAK M.: Stop codon FGFR3 mutations in thanatophoric dwarfism type 1. Nat Genet. 1995, May;10(1):11–2.

34. SHIANG R., THOMPSON L. M., ZHU Y. Z., CHURCH D. M., FIELDER T. J., BOCIAN M., WINOKUR S. T., WASMUTH J. J.: Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell. 1994, Jul 29;78(2):335–42.

35. SPOTILA L. D., SEREDA L., PROCKOP D. J.: Partial isodisomy for maternal chromosome 7 and short stature in an individual with a mutation at the COL1A2 locus. Am J Hum Genet. 1992, Dec;51(6):1396–405.

36. STEFANSSON S. E., JONSSON H., INGVARSSON T., MANOLESCU I., JONSSON H. H., OLAFSDOTTIR G., PALSDOTTIR E., STEFANSDOTTIR G., SVEINBJORNSDOTTIR G., FRIGGE M. L., KONG A., GULCHER J. R., STEFANSSON K.: Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. Am J Hum Genet. 2003, 72:1448–1459.

37. TROMP G., PROCKOP D. J.: Single base mutation in the pro alpha 2(I) collagen gene that causes efficient splicing of RNA from exon 27 to exon 29 and synthesis of a shortened but in-frame pro alpha 2(I) chain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Jul;85(14):5254–8.

38. TRUMMER T., BRENNER R. , JUST W., VOGEL W., KENNERKNECHT I.: Recurrent mutations in the COL1A2 gene in patients with osteogenesis imperfecta. Clin Genet. 2001, May;59(5):338–43.

39. WALLIS G. A., STARMAN B. J., ZINN A. B., BYERS P. H.: Variable expression of osteogenesis imperfecta in a nuclear family is explained by somatic mosaicism for a lethal point mutation in the alpha 1(I) gene (COL1A1) of type I collagen in a parent. Am J Hum Genet. 1990, Jun;46(6):1034–40.

40. WILKIE A. O., SLANEY S. F., OLDRIDGE M., POOLE M. D., ASHWORTH G. J., HOCKLEY A. D., HAYWARD R. D., DAVID D. J., PULLEYN L. J., RUTLAND P.: Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. Nat Genet. 1995, 9(2):165–72.

41. WILLING M. C., COHN D. H., BYERS P. H.: Frameshift mutation near the 3' end of the COL1A1 gene of type I collagen predicts an elongated Pro alpha 1(I) chain and results in osteogenesis imperfecta type I. J Clin Invest. 1990, Jan;85(1):282–90.

42. WILLING M. C., COHN D. H., STARMAN B., HOLBROOK K. A., GREENBERG C. R., BYERS P. H.: Heterozygosity for a large deletion in the alpha 2(I) collagen gene has a dramatic effect on type I collagen secretion and produces perinatal lethal osteogenesis imperfecta. J Biol Chem. 1988, Jun 15;263(17):8398–404.

Adresa autora:
Mgr. Veronika Barešová
Institute of Inherited Disorders
Ke Karlovu 2, 128 53 Prague 2
Czech Republic
tel.:+420 224 967 668
e-mail: veronika.baresova@lf1.cuni.cz

SIMULACE MEDICÍNSKÝCH ÚLOH NA POČÍTAČI

SIMULATION OF MEDICIN PROBLEMS ON COMPUTER

ČULÍK J.

České vysoké učení technické, Praha

Ústav biomedicínského inženýrství

SUMMARY

If a computer simulation is used then the model of reality is compiled on a computer to be its behavior the most similar to behavior of reality. The simulation is used for dynamic systems, it means for the systems which change their states in time. The simulation methodology is follow: the system is divided to elements and blocks, the computer subroutines for the element behavior are composed in the dependence on time and on the other elements behavior. If the combined discrete continuous simulation is used then the system changes its behavior continually in time and the system structure can be changed in limit number of time points. Differential equations are numerical solved. The structure of differential equations can be changed in limit time points in the simulation process. The composing of simulation program is easy if the simulation software is used. Programs of blocks have to be composed and the simulation statements require the ordering the block programs to the calculation. The integration is scheduled by system statements only. The aim of simulation is to recognize the system behavior and the values of its parameters. The verified model can be used for prognosis of behavior of reality.

Keywords: simulation, computer simulation, computer model, combined discrete continuous simulation

SOUHRN

Počítačová simulace modelování reálné skutečnosti na počítači se provádí tak, aby se model co nejvěrněji podobal svým chováním reálné skutečnosti. Simulace se používá pro dynamické systémy, tzn. pro systémy, které mění své chování v čase. Systém rozdělíme na části – objekty (prvky systému) a sestavíme programy bloků popisující chování objektů v závislosti na čase a na chování ostatních objektů. Při kombinované simulaci mění model své chování spojitě v čase a v konečném počtu časových okamžiků může měnit svůj stav skokem, i svoji strukturu. Při výpočtu podle simulačního modelu se numericky řeší diferen-

ciální rovnice, které mohou v konečném počtu časových okamžiků měnit svůj tvar Použijeme-li simulační software, je sestavování simulačního programu jednoduché. Při tvorbě simulačního modelu sestavujeme bloky – programy chování objektů a programy kontrol stavu systému, dále simulačními povely dáváme požadavky na zařazení bloků a kontrol do výpočtu a požadavky na integraci. Účelem simulace je poznat chování systému a hodnoty parametrů. Verifikovaný program pak použijeme pro prognózu chování skutečného systému.

Klíčová slova: simulace, počítačová simulace, počítačový model, kombinovaná diskrétně spojitá simulace

ÚVOD

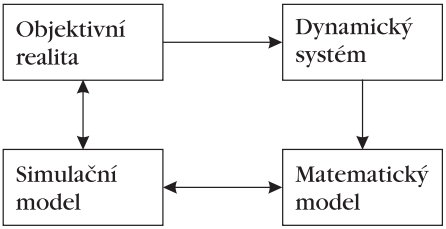
Jestliže budeme řešit nějaký problém, pak budeme postupovat podle následujících bodů:

1. V reálné skutečnosti vydělíme systém, který budeme řešit. Např. z reálné skutečnosti „člověk“ vydělíme systém „krevní oběh“ a nezajímá nás chování ostatních orgánů.
2. Pro zkoumaný systém sestavíme matematický model popsaný vzorci, rovnicemi a event. verbálně.

Systém může být statický nebo dynamický podle toho, zda mění své stavy v čase. Pro statický systém lze měřením v reálu překontrolovat, zda výsledky získané podle matematického modelu odpovídají realitě. Pro dynamický systém je jedinou možností ověření, zda naše představy o chování systému odpovídají reálné skutečnosti simulace na počítači, která nám dává informaci o proměně stavů systému v čase.

Při použití simulace sestavíme na počítači podle matematického modelu simulační model a provádíme na počítači s modelem experimenty co nejpodobnější skutečným případům a chování experimentů porovnáváme s chováním skutečných případů. Provádíme verifikaci, tzn. postupně měníme matematický model a hodnoty parametrů, měníme podrobnost modelu, tzn. uvažujeme další vlivy nebo naopak zanedbáme vlivy, které se ukazují jako nepodstatné. Dále můžeme zkoumat validitu, tzn. obor hodnot a stavů, pro který je model platný (hledáme obor platnosti).

Máme-li simulační model, jehož chování je s dostatečnou přesností shodné s chováním reálné skutečnosti, na které jsme jej ověřovali, pak model můžeme použít pro prognózu chování podobných systémů. Můžeme provádět s modelem citlivostní analýzu, tzn. zkoumat jak velký vliv na chování modelu mají jednotlivé parametry a okolní vlivy. Pro medicínu je užitečné zkoumat, jaká byla hodnota parametrů systému (např. tlak, teplota pacienta) aby průběh simulačního experimentu byl takový, jak bylo zjištěno šetřením v reálu.



Obr. 1. Vztahy realita, systém, matematický a simulační model.

Na **obr. 1** je znázorněn postup práce při simulaci a vzájemné vztahy mezi stadii řešení. Dynamický systém vznikl vydělením pole zájmu na skutečnosti – objektivní realitě. Při sestavování matematického modelu jsme popisovali chování dynamického systému vzorci, rovnicemi a verbálně. Podle matematického modelu jsme sestavili na počítači simulační model. Při verifikaci modelu jsme porovnávali chování simulačního modelu a reálu a měnili matematický a simulační model.

HISTORIE SIMULACE NA POČITAČI

Simulování úloh na analogovém počítači se pro řadu nevýhod přestalo používat v sedmdesátých letech. V bývalém Československu se simulace na číslicovém počítači začala používat od roku 1968 jako napodobení práce analogového počítače pro systémy měnící své stavy spojitě v čase (URALSIS – 1968). Velmi rychle se začala používat simulace pro systémy měnící svou strukturu, zejména pro simulaci výrobních procesů (GPSS – 1968) a od roku 1972 se začala používal kombinovaná diskrétně spojitá simulace pro soustavy popsané diferenciálními rovnicemi a měnící svou strukturu (CDCSIS – 1972).

Dnes se simulace na počítači používá v mnoha oborech, např. simulace pohybu raket, dopravní problémy, kmitání konstrukcí, výrobní a manažérské problémy, sociologické úlohy, modely epidemií atd.

Mezinárodní společnost EUROSIS se sídlem na universitě v Gentu v Belgii (http://biomath.ugent.be) pořádá konference o simulaci a vydává internetový časopis Simulation and Gaming IJES (http://www.unice.fr/sg/). Pracovníkem pro styk s veřejností je Phillippe Geril (Phillippe.Geril@biomath.ugent.be).

U nás pořádá konference o simulaci od roku 1968 CSSS – Český a Slovenský Spolek pro Simulaci jako národní pobočka EUROSIS. Odborné termíny použité v tomto článku vycházejí z dohody vydané CSSS v roce 1975 na popud ČKAK (Česká komise pro aplikovanou kybernetiku).

SIMULAČNÍ SOFTWARE A SESTAVOVÁNÍ SIMULAČNÍHO MODELU

Simulační model (simulační program) sestavujeme takto: Dynamický systém rozdělíme na části – „objekty“ a sestavíme programy „bloků“, tzn. naprogramujeme chování objektů v obecném časovém okamžiku v závislosti na čase a na stavu ostatních objektů systému a stavu okolí. Podrobnost dělení systému na bloky volíme tak, aby chování modelu vystihovalo sledovanou realitu, tzn. je nutno respektovat podstatné vlivy a naopak nedělat model příliš podrobný.

Pro snadné sestavování simulačních modelů existuje simulační software. Simulační software podle programátorského hlediska může být:

1. Simulační systém s vlastním jazykem
2. Knihovna procedur (funkcí, tříd) v některém algoritmickém jazyku: FORTRAN, PASCAL, SIMULA, C, C++, JAVA, C#.

Prvá skupina bývá doplněna systémem oken a dialogů pro snadné sestavování programů, ale nevýhodou je nepříjemná nutnost učit se simulačnímu jazyku a systému záznamu. I když systém dovoluje vkládat uživatelské bloky v algoritmickém jazyku je problematické zařadit výpočty, které se simulací přímo nesouvisí. Tyto systémy jsou vhodné pro určitý specializovaný obor

(např. SIMULINK pro elektrotechniku, GPSS pro výrobní procesy) a dále pro uživatele, kteří se systémem často pracují a tím nemají problémy se syntaxí jazyka a systémem obsluhy.

Druhá skupina nevyžaduje žádné speciální znalosti o systému, postačuje několik stránek návodu o metodice stavby modelu a informace o knihovních procedurách. Simulační program může pak být součástí rozsáhlejších programů, lze snadno využít ostatní knihovny v nositelském jazyku a všechny jeho možnosti. Uživatel, který zná nositelský jazyk, je schopen velmi brzo psát kvalitní programy. Simulace není ničím omezena, programy mohou být obecnější, optimálnější a lze snadno pracovat ve zcela nových oborech, pro které nejsou speciální simulační jazyky.

Podle uživatelského hlediska je možné simulační software dělit na software, ve kterém je možná

1. Spojitá simulace
2. Diskrétní simulace
3. Kombinovaná diskrétně spojitá simulace

Simulační čas (dále pouze čas) je simulovaný reálný čas v modelu, který není v souladu s dobou výpočtu, tzn. se skutečným reálným časem.

Software pro spojitou simulaci dovoluje, aby se měnily stavy objektů spojitě v čase, ale nesmí se měnit struktura modelu. Ve všech časových okamžicích se počítá podle nezměněného algoritmu. Spojitá simulace umožňuje řešit na číslicovém počítači úlohy, které se dříve řešily na analogovém počítači. Řeší se soustavy diferenciálních rovnic, event. kombinované s algebraickými rovnicemi. V algoritmu nemusí být jen aritmetické výrazy, ale cokoliv, co lze naprogramovat, např. čtení naměřených hodnot. Nejznámější je systém SIMULINK, který umožňuje sestavovat snadno bloková schéma sledovaného dynamického systému v grafické podobě. Schéma se může skládat z knihovních typů bloků nebo z bloků definovaných uživatelem. Používá se převážně v elektrotechnice.

Software pro diskrétní simulaci nedovoluje spojitou proměnu stavu modelu v čase, ale dovoluje změnu struktury modelu a stavu signálů objektů skokem v konečném počtu časových okamžiků. Model se řeší pouze v časových okamžicích, kdy dochází ke změně stavu nebo struktury modelu. Software dovoluje používat „aktivity“ – objekty, které jsou součástí celého sledovaného děje (např. síť nemocnic ve státě) a „transakce“ – objekty, které do děje vstupují, mění svou polohu v systému a systém opouštějí (např. pacienti, kteří se léčí, mění se jejich umístění v léčebních zařízeních a léčebná zařízení opouštějí). Diskrétní simulace se používá pro simulaci výrobních procesů, dopravních problémů, manažerskou simulaci a pod. Ve zdravotnictví je vhodné její použití např. pro modelování epidemií.

Software pro kombinovanou diskrétně spojitou simulaci (dále jen kombinovaná simulace) dovoluje jak spojitou proměnu stavu objektů v čase, tak změnu struktury modelu a stavu atributů objektů skokem v konečném počtu časových okamžiků. Kombinovaná simulace dovoluje aktivity i transakce, dovoluje diferenciální rovnice, kde se počet rovnic a jejich tvar mění během výpočtu.

Na číslicovém počítači nelze chování modelu sledovat spojitě. Pokud mluvíme o spojitém výpočtu, pak se spojitý výpočet v čase diskretizuje, tzn. model se řeší s časovým krokem, např. integruje se numericky s takovým časovým krokem, aby byla dosažena předepsaná přesnost. Časový

krok diskrétního výpočtu většinou zadáváme. Některé systémy volí časový krok výpočtu pro integraci automaticky v zadaném intervalu tak, aby byla dosažena předepsaná přesnost výpočtu, což se realizuje tak, že se integruje dvěma různými metodami a výsledky se srovnávají, např. se srovnávají výsledky vypočtené integrační metodou Runge-Kutty a metodou Simpsonovou.

Chování objektu (prvku systému) definujeme tak, že sestavíme:

1. Atributy, které popisují stav objektu – data, parametry, proměnné a pointry (ukazatele) na signály ostatních bloků, které definují návaznost na ostatní objekty (vstupní a výstupní signály).
2. Bloky – podprogramy napsané uživatelem, které definují algoritmus výpočtu výstupních signálů na základě vstupních signálů, parametrů a času. Pokud mají být použity signály z dřívějších časových okamžiků, musí si je blok zapamatovávat.

Bloky podle způsobu volání v simulačním modelu dělíme na:

1. Spojité
2. Kontrolní
3. Diskrétní

Spojitý blok popisuje spojitou proměnu signálu v čase. Spojitý blok se používá pro záznam algoritmu výpočtu signálů v obecném časovém okamžiku. Spojité bloky umožňují řešit diferenciální rovnice. Diferenciální rovnice se řeší tak, že se vyjádří nejvyšší derivace, naprogramuje se její výpočet (dále „pravá strana diferenciální rovnice“) a systémovým povelem se požaduje její numerická integrace. Integrovat se může proměnná nebo zároveň celý vektor pravých stran. Používané metody numerické integrace jsou vícekrokové, např. metoda Runge-Kutty 4. řádu počítá podle spojitého bloku pravou stranu diferenciální rovnice 4× během jednoho časového kroku, Metoda Runge-Kutty s kontrolou Simsonovou metodou má 5 výpočtových kroků, metody prediktor – korektor (Milneho metoda, Adamsova metoda) mají dva výpočtové kroky v jednom časovém kroku (rozdíl mezi výsledkem prediktoru a korektoru slouží jako odhad přesnosti).[1)] U kombinované diskrétně spojité simulace je možné během výpočtu měnit počet a tvar diferenciálních rovnic. Při změně struktury diferenciálních rovnic rušíme staré a dáváme nové požadavky na integraci, rušíme staré spojité bloky pro výpočty pravých stran diferenciálních rovnic a nahrazujeme je ve výpočtu jinými.

Kontrolní blok prověřuje, zda signály nemají kritickou hodnotu a zda není nutné nějaké hodnoty změnit skokem, či zařadit, změnit nebo ukončit nějaký výpočet a integraci. Kontrolní blok se volá sice v každém časovém kroku, ale pouze jednou na jeho závěru.

Diskrétní blok programuje změnu stavu signálů skokem nebo objednává změnu struktury systému v zadaném čase, např. objednání či ukončení integrace, změnu způsobu výpočtu pravých stran diferenciálních rovnic. Podle diskrétního bloku se počítá pouze jednou v zadaném čase.

Zařazení bloku, integrátoru a výstupu výsledků se nazývá událost. Událost může být časová nebo stavová. Časová událost je taková, u které je zadán čas zařazení

[1)] Metody prediktor – korektor potřebují znát hodnoty funkce v několika předchozích bodech, proto je nutné je startovat jinou metodou.

události. Požadavky na časové události dává uživatel systémovými povely před zahájením simulace nebo v jejím průběhu a systém je zapisuje do kalendáře událostí setříděného podle času zařazení události. Systém bude zařazovat vždy jako prvou tu událost, která je uvedena v kalendáři na prvém místě a po jejím zařazení do výpočtu ji v kalendáři zruší. Simulační systém musí zařídit přesné dokročení na časovou událost.

Systém diskrétní a též kombinované simulace dovoluje též „stavové události", tzn. události, které jsou zařazeny do výpočtu v případě, že sledované signály mají kritickou hodnotu. U technických úloh je stavovou událostí překonání tření nebo střetnutí dvou těles, v medicíně např. při kritických hodnotách atributů propukne nemoc. Stavové události se programují pomocí kontrolních bloků. Kontrolní blok má funkci hlídače, který v každém časovém kroku sleduje, zda nastala kritická hodnota signálu a zda má být vyvolána událost. Kontrola se provádí jen jednou na závěr časového kroku na rozdíl od spojitých bloků, které se během časového kroku počítají ve více výpočtových krocích integrace.

Časový krok výpočtu u spojité nebo kombinované diskrétně spojité simulace se volí s ohledem na přesnost numerické integrace. Krok výpočtu může volit uživatel nebo jej může systém volit automaticky tak, aby byla dodržena předepsaná přesnost integrace. V obou případech systém musí časový krok upravovat tak, aby se přesně dokročilo na všechny události. Při automatické volbě časového kroku zadává uživatel jeho minimální a maximální hodnotu. Minimální časový krok se uvádí proto, aby při přesnosti, kterou nelze z nějakých důvodů dodržet, nedocházelo k nekonečným výpočtům. Maximální časový krok je použit jako výchozí a nesmí být překročen, aby se vystihla změna signálů v čase. Maximální krok nemůže být větší než krok výstupu (grafický výstup, animace). Automatická volba časového kroku s ohledem na přesnost integrace je naprogramována následovně. Za odhad přesnosti se považuje rozdíl výsledků numerické integrace počítaných podle dvou různých metod, např. metody Runge-Kutty a Simsonovy nebo rozdíl metod prediktor a korektor. Výpočet je opakován s polovičním časovým krokem, jestliže nebyla dodržena předepsaná přesnost a naopak krok se zdvojnásobí, jestliže je přesnost např. menší než desetina povolené chyby. Úpravy časového kroku se provádějí v rozmezí minimální a maximální povolené hodnoty.

Pokud systém počítá stále s pevným časovým krokem, který se upravuje pouze tak, aby bylo dokročeno na všechny události, jsou výsledky dostatečně přesné, pokud volíme časový krok asi $^1/_{10}$ nejmenší periody, která má být ještě vystižena Pokud tuto podmínku nedodržíme, hrozí nebezpečí, že dojde k numerické nestabilitě. Při numerické nestabilitě i velmi malá numerická chyba výpočtu může způsobit zcela nesmyslné výsledky. Numericky nestabilní může být samotná úloha či princip řešení, např. pokud se exponenciální průběh signálu nahrazuje polynomem. Chceme-li zkontrolovat přesnost výsledků u systémů s pevným krokem, pak opakujeme simulaci s polovičním krokem a výsledky porovnáme.

Přesné dokročení na čas události lze realizovat následujícím způsobem. Požadavky na časové události jsou v kalendáři událostí, který je setříděn podle času jejich zařazení, tzn. čas prvé uvedené je zároveň čas nejbližší události. Časový krok se volí jako minimum z hodnot 1,5× stávající krok a čas do nejbližší události. Dokročení na

stavovou událost zaručí kontrolní blok. Kontroluje se např., zda nějaký aritmetický výraz je kladný (hodnota signálu minus hodnota maxima) a stavová událost má být zařazena v okamžiku, kdy výraz přestává být kladný. Jestliže se zjistí, že sledovaný výraz je záporný, pak se lineární interpolací zjistí čas, který odpovídá nulové hodnotě, výpočet se vrátí a časový krok se volí podle provedené interpolace. Algoritmus lze opakovat tak dlouho, až je hodnota sledovaného výrazu v absolutní hodnotě dostatečně malá nebo až by byl časový krok menší než zadané minimum. Je rozšířený názor, že není třeba přesně dokročit na stavovou událost, a že stačí počítat s dostatečně jemným časovým krokem. Není tomu tak vždy. Např. při simulaci pohybu koulí při biliáru se koule chovají podle teorie šikmého rázu a směry pohybu koulí po rázu závisí na směru spojnice těžišť koulí v okamžiku dotyku (stavová událost). Jestliže budeme počítat s tímto směrem spojnic v náhodně nepřesném čase události, dostaneme zcela náhodné směry pohybu koulí po rázu.

Chceme-li dovolit transakce (objekty, které do děje vstupují, mění polohu v ději a děj opouštějí) je nutné pro data transakcí použít dynamické přidělování paměti. Data se přidělují v okamžiku vzniku transakce a uvolňují při jejím rušení. Při zařazení bloku do výpočtu pak uvádíme pointer (ukazatel) na data obsluhované transakce. Jazyky PASCAL, C, C++, JAVA, C# dynamické přidělování paměti mají, CDCSIS-FORTAN je modeluje.

Simulace může být zaměřena na historii objektu nebo na bloky a události. V technických i řadě netechnických úlohách se používají systémy orientované na bloky a události. Simulační program je soubor bloků – programů pro obsluhu objektů za určitých situací a požadavků na integraci a výpočty podle bloků. Při diskrétní simulaci u netechnických úloh, např. simulaci výrobních procesů se používá software orientovaný na popis historie objektů. U výrobních procesů jsou aktivitami (objekty, které jsou součástí celého děje) stroje a transakcemi (objekty, které mění svou polohu v ději) jsou polotovary, které prochází výrobním procesem. Transakce se mohou slučovat (montáž) nebo dělit na hlavní a vedlejší produkty. Při simulaci epidemií jsou aktivitami léčebná zařízení a transakcemi pacienti, nová transakce vzniká během děje, jestliže je nakažen další pacient. U systému orientovaného na historii objektu se popisuje typická obecná historie, která se pak volá pro konkrétní případy. Charakteristické pro diskrétní i pro kombinovanou simulaci je sestavování skupin a front transakcí podle polohy ve sledovaném dynamickém systému.

V systému orientovaném na bloky a události můžeme psát historii objektu tak, že sestavíme posloupnost bloků obsluhující stále stejnou transakci. Diskrétní bloky této posloupnosti zařazují další bloky jako časové události (čas relativně vztažený k stávajícímu času) a kontrolní bloky jako stavové události. Událostí je např. u výrobního procesu přesun polotovaru z fronty před strojem a jeho opracování, tzn. za čas rovný době opracování přesun do fronty před dalším strojem. U simulace epidemie je událostí přijetí či propuštění pacienta z léčebného zařízení.

ŘAZENÍ BLOKŮ VE SMĚRU TOKU SIGNÁLU

V simulačním modelu je nutné bloky, které se počítají ve stejném simulačním

čase řadit do výpočtu ve směru toku signálu, tzn. jestliže blok B používá jako vstup výstupní signál bloku A, pak musí být blok A počítán před blokem B. U spojité simulace může bloky sestavit ve směru toku signálu uživatel, buď tím, že je očísluje nebo jak je tomu v systému SIMULINK nakreslí ve směru toku signálu blokové schéma. Bloky nelze seřadit ve směru toku signálu tehdy, když se mezi nimi vyskytuje rychlá zpětná vazba. Rychlá zpětná vazba nebo-li smyčka vzniká, jestliže bloky řazené ve směru toku signálu by tvořily uzavřenou smyčku, hodnota vstupního signálu bloku závisí na jeho vlastním výstupním signálu. Bloky rychlé zpětné vazby nelze počítat postupně ve směru toku signálu, ale je třeba jejich ustálený stav řešit jako rovnice. Při integrování se počítá nová hodnota predikcí z hodnot vypočtených v předchozích výpočtových krocích, proto integrátor netvoří rychlou zpětnou vazbu. Pokud se v soustavě nevyskytují rychlé zpětné vazby lze vždy bloky seřadit k výpočtu ve směru toku signálu. Automatické seřazení lze naprogramovat podle následujícího algoritmu:

1. Bloky bez vstupu se řadí na začátek a bloky bez výstupu na konec výpočtu. Pokud žádný takový blok není pokračuje se od bodu 3.
2. Každý zařazený blok se vyškrtne včetně jeho vstupů a výstupů a algoritmus se opakuje od bodu 1.
3. Je-li seznam bloků prázdný, pak řazení ve směru toku signálu bylo úspěšné. V opačném případě je mezi zbylými bloky alespoň jedna zpětná vazba.

Automatické řazení předpokládá, že u každého bloku je definován seznam vstupních a výstupních signálů, což je sestavujeme-li blokové schéma. U systému, kde bloky můžeme psát v libovolném pořadí, je to nepříjemná komplikace, která může vést k chybám. Vhodné je zadat prioritu a simulační systém pak řadí bloky do výpočtu od nejvyšší do nejnižší priority.

Zpětné vazby lze zakázat a nahradit řešením rovnic pro jejich ustálený stav. Byly sestaveny simulační systémy, které automaticky vyhledávají zpětné vazby, sestavují jim odpovídající rovnice s min. počtem neznámých a numericky je řeší. Jestliže řešení ustáleného stavu zpětné vazby naprogramujeme individuálně, je výpočet optimálnější, jak s ohledem na přesnost, tak na dobu výpočtu.

U kombinované diskrétně spojité simulace se během výpočtu mění struktura systému. Pokud existují zpětné vazby, je vhodné, aby výpočet ustáleného stavu naprogramoval uživatel jako blok. Pokud zadáme ke každému bloku prioritu, může simulační software zařadit nově vzniklý blok do výpočtu mezi ostatní podle priority. Navíc pokud kladnou prioritou označíme spojité bloky, nulovou diskrétní a zápornou kontrolní, pak pří výpočtu od nejvyšší priority je zajištěno, že se provede nejdříve spojitý výpočet, pak změny struktury a na závěr kontroly vzniku stavových událostí.

SIMULAČNÍ SYSTÉM CDCSIS

Podle výše uvedených zásad je sestaven software CDCSIS (**C**ombined **D**iscrete **C**ontinuous **SI**mulation **S**ystem), který je určen pro snadné sestavování simulačních programů kombinované diskrétně spojité simulace. Dovoluje spojité výpočty a změny stavu veličin a struktury systému v konečném počtu časových okamžiků, tzn. dovoluje spojitý výpočet (integraci), časové a stavové události (dovoluje aktivity i transakce). Systém CDCSIS byl sestaven jako knihovna

realizující systémové povely v jazycích FORTRAN, PASCAL a C++. Abychom si mohli uvést příklad v jazyku PASCAL, který bude používat knihovnu CDCSIS-PASCAL popišme si metodiku sestavování simulačního programu.

Nejdříve napíšeme proceduru **blocks** bez parametru, ve které jsou programy spojitých, kontrolních a diskrétních bloků. Na začátku procedury **blocks** napíšeme přepínač na bloky **case sj of,** podle systémové proměnné **sj.** Bloky začínají čísly jako návěštími. Při objednávání výpočtu podle bloku, označujeme blok číslem v tomto přepínači.

Pak sestavíme hlavní program, ve kterém pomocí volání knihovních funkcí dáváme požadavky na vznik transakcí, na časové události (zařazení diskrétních bloků, spojitých a kontrolních bloků), na integraci a na grafický výstup nebo animaci. Povely pro vznik a rušení transakcí, vznik a rušení integrací, zařazení či vyřazení bloku z výpočtu můžeme dávat též z kontrolních bloků při vzniku události nebo z diskrétních bloků. Bloky mohou pracovat s běžnými proměnnými jazyka PASCAL. Při práci s transakcemi je vhodné používat pole a záznamy dynamicky definované, které označujeme pointrem.

Popišme si nyní procedury knihovny CDCSIS – PASCAL. Popisovat budeme pouze procedury a parametry, které použijeme v příkladu.

procedure anim(dx, dy, xmax, ymax, x, y, alfa: real; n: byte; a, b: spoj)

Procedura pro animaci, kde **dx, dy** jsou rozměry kreslícího pole, **xmax, ymax** jsou max. rozměry animovaného předmětu. Pro animovaný předmět volíme lokální souřadný systém, ve kterém popíšeme jeho tvar, **x, y, alfa** jsou okamžité souřadnice a natočení lokálního souřadného systému, **n** je počet bodů předmětu a **a, b** jsou pointery na pole bodů předmětu rozměru **n,** který je definován jako lomená čára mezi těmito body (též kružnice zadaná středem a poloměrem). Vše se zadává ve skutečných jednotkách.

procedure graf(p: vektor; ampl: real; text: string)

Objednání grafického výstupu signálu s pointerem **p** a maximální amplitudou **ampl** označený textem **text.** Grafických výstupů může být max. 5 a měřítko se při nedodržení max. amplitudy automaticky upravuje.

event(x: real; var p: real) : Boolean

Logická funkce pro stavovou událost. Zajistí dokročení na čas, kdy x přestává být kladné a má v tomto případě hodnotu true, jinak false, p je pomocná proměnná.

procedure int (var pinp: pint; np: byte; pvin, pvout: spoj; pvw: spoj1; ptext: string)

Zařazení požadavku na integraci vektoru délky **np,** na který ukazuje pointer **pvin,** výsledek se zapisuje od pointeru **pvout.** Pracovní pole délky **2. np** je od pointeru **pvw,** parametry **pinp** a **ptext** slouží k označování informace o integrátoru pro jeho případné rušení.

procedure schedule(timep: real; iblock: byte; priorp: shortint; transp: pvector; var pbl: pblock; ptext: string)

Objednání výpočtu podle bloku s poř. číslem **iblock** v čase **timep** s prioritou **priorp** (časová událost), **transp** je pointer na obsluhovanou transakci. Hodnoty **pbl** a **text** slouží k označení pro případné rušení bloku.

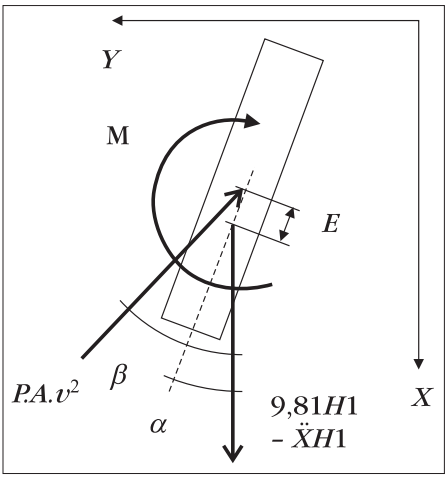
procedure wait(endtime, gstep: real)

Předání řízení simulačnímu systému CDCSIS, který až do času **endtime** se zá-

kladním krokem **gstep** provádí simulační výpočet podle požadavků z hlavního programu a z bloků.

Další programy knihovny CDCSIS PASCAL jsou **beg** pro obnovení počátečního nastavení, **btest** usnadňující ladění, **cancel, cancelblock, cancelint** pro rušení bloků a integrace, **hold** pro programování historie objektu.

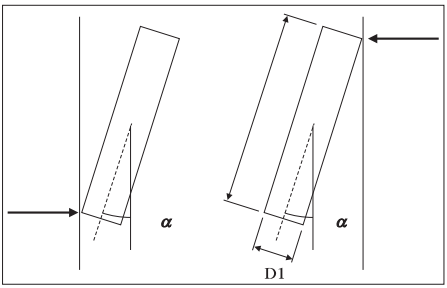
Systém CDCSIS má systémové typy a proměnné přístupné uživateli. Jsou to typy pro pointery na informaci o bloku **pblock** a **pint** na integrátor používané pro rušení bloku resp. integrátoru, dále proměnné **time** – stávající hodnota simulačního času, **sj** – hodnota přepínače na bloky. Význam systémových typů **spojtr, spoj, spoj1, pole, pole1, vektor, rint, rblock** a systémových proměnných **pbl, styp, sgraf, mgraf, pgraf, agraf, mingr, maxgr, jgraf, graf, graf, gtime, step, sstep, gstep, graphdriver, graphmode, errorcode, ptrans, pblb, pkal, pintb, nil, graf, seps, sx, oldtime, eventtime, graf, stest, modulname** nebudeme vysvětlovat.



Obr. 1. Síly působící na padajícího člověka

PŘÍKLAD PROGRAMU PRO SIMULAČNÍ VÝPOČET

Sestavme program pro simulaci pádu člověka do šachty šířky *b*. Předpokládáme, že člověk má přibližně tvar hranolu délky *c*, příčných rozměrů d_1, d_2 hmotnosti h_1, hmotového momentu setrvačnosti h_2. Dále předpokládejme, že odpor vzduchu je $p.A.v^2$, kde *p* je konstanta, *A* je plocha kolmá ke směru vektoru rychlosti *v*. Souřadnice centra tíhy člověka jsou *x* (směr gravitace) a *y*. Natočení osy člověka během pádu je α a sklon vektoru rychlosti je β. Stěny šachty mají souřadnice $y = 0, b$. Síly a moment síly působící na člověka jsou znázorněny na **obr. 1.** Polohy při nárazu na stěnu šachty jsou na **obr. 2.**



Obr. 2. Náraz na levou a pravou stěnu šachty

Plocha člověka proti směru rychlosti β

$$A = (|c \sin(\beta-\alpha)| + |d_1 \cos(\beta-\alpha)|)D_2 \quad . (1)$$

Moment odporu vzduchu proti otáčení je

$$M = \frac{pu^3 d_2 \omega}{l_2} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (2)$$

kde *u* je délka úhlopříčky obdélníka $c.d_1$ a ω je úhlová rychlost.

Podle d'Alembertova principu platí součtové podmínky rovnováhy ve směru svislém, vodorovném a momentová podmínka rovnováhy:

$$-\ddot{x}h_1 - pA(\dot{x}^2 + \dot{y}^2)\cos\beta + 9{,}81h_1 = 0$$

$$-\ddot{y}h_1 - pA(\dot{x}^2 + \dot{y}^2)\sin\beta = 0$$

$$-\ddot{\alpha}h_2 + \frac{pu^3 d_2 \dot{\alpha}}{l_2} = 0$$

Druhé výrazy v rovnicích jsou silové a momentové složky odporu vzduchu. Z podmínek rovnováhy vyjádříme nejvyšší derivace

$$-\ddot{x} = 9{,}81 - \frac{pA}{h_1}(\dot{x}^2 + \dot{y}^2)\cos\beta$$

$$-\ddot{y} = -\frac{pA}{h_1}(h_1 - pA(\dot{x}^2 + \dot{y}^2)\sin\beta \quad \ldots\ldots (3)$$

$$\ddot{\alpha} = -\frac{pu^3 d_2 \dot{\alpha}}{l_2 h_2} = 0$$

Událost bude náraz člověka na stěnu. Vodorovný rozměr člověka při pádu je:

$$\text{rozm} = |c \sin\alpha| + |d_1 \cos\alpha| \quad \ldots\ldots (4)$$

Člověk je v šachtě, tzn. v intervalu (0, b), jestliže platí podmínky:

$$y > {}^{\text{rozm}}/_2,\ b - y > {}^{\text{rozm}}/_2 \quad \ldots\ldots (5)$$

Pokud některá z podmínek (5) již neplatí, je nutné podle teorie částečně pružného rázu změnit směr rychlosti kolmé na stěnu a směr uhlové rychlosti

$$\dot{Y} = -\varepsilon \dot{Y}$$
$$\dot{\alpha} = -\varepsilon \dot{\alpha} \quad \ldots\ldots (6)$$

kde $0 < \varepsilon < 1$ je koeficient restituce vyjadřující ztráty.

Napišme nejdříve popis použitých proměnných (systémové proměnné jsou již popsány):

```
var eps,p,b,c,d1,d2,h1,h2,: real;/zadané hodnoty
pom,a,pom1,pom2,beta:real;/pracovní proměnné použité v programech bloků
x,y,alfa: array[1..3]of real;/poloha, rychlost a zrychlení člověka
xpom,ypom,alfapom: array[1..4] of real;/pracovní pole integrace
bl1,bl2,bl3:pblock;/pointery na informace o blocích
in1,in2,in3:pint;/pointery na informace o integrátorech
ii,mer:integer;/pracovní proměnné animace
const
xpole:array[1..5] of real=(0.9,-0.9,-0.9,0.9,0.9);/vrcholy anim.předm.
ypole:array[1..7] of real=(0.1,0.1,-0.1,-0.1,0.1);/  -„-
```

Napišme nyní proceduru **blocks.** Ve vektorech x, y, alfa jsou hodnoty a derivace (poloha, rychlost a zrychlení) veličin x, y, α. V proceduře **blocks** budou 3 bloky.

Blok 1 je spojitý a počítá pravé strany rovnic (3), a je plocha proti větru, v proměnné *pom* je mezivýsledek ze vztahu (3) a pro rozm je použita opět proměnná *pom.*

Blok 2 je kontrolní, tzn. kontroluje, zda stále platí vztahy (5) a v případě nárazu, když již vztahy (5) neplatí, mění rychlosti podle vztahů (6). Logická funkce **event** má hodnotu **false** tak dlouho, pokud je argument kladný. Zajistí přesné dokročení na čas kdy argument přestane být kladný, v tomto případě nabude **event** hodnoty **true** a provede se příkaz za **then.**

Blok 3 umožňuje animaci. Je popsán jako kontrolní, aby se volal na závěr každého časového kroku. Blok vykresluje při animaci polohu člověka a stěny šachty. Kdybychom nechali simulační výpočet běžet bez zastavení, nestačili bychom animaci sledovat. Proto po vykreslení polohy člověka se počítač zastaví a čeká na stisknutí **enter** (vstup prázdného řetězce). Při souvislém držení klávesy **enter** je rychlost animace přijatelná.

```
procedure blocks;
 begin
 case sj of
 1:begin if Abs(x[2])<0.01 then beta:=1.570796
                           else beta:=ArcTan(y[2]/x[2]);/směr rychlosti
         a:=(Abs(c*Sin(beta-alfa[1]))+Abs(d1*Cos(beta-alfa[1])))*d2;
         /plocha člověka proti směru rychlosti
         pom:=p*a*(x[2]*x[2]+y[2]*y[2]);
         x[3]:=9.81-pom*Cos(beta)/h1; /svislé zrychlení
         y[3]:=-pom*Sin(beta)/h1;/vodorovné zrychlení
         pom:=sqrt(c*c+d1*d1);/uhlopříčka obdélníku c.d1
         alfa[3]:=-p*pom*pom*pom*d2*alfa[2]/(h2*12.0);
         /uhlové zrychlení
   end;
 2:begin /stavová událost, náraz na stěnu šachty
       pom:=Abs(c*0.5*Sin(alfa[1]))+Abs(d1*0.5*Cos(alfa[1]));
       if (event(y[1]-pom,pom1)) OR (event(b-y[1]-pom,pom2)) then
           begin y[2]:=-eps*y[2];/změna vod.rychlosti
                 alfa[2]:=-eps*alfa[2];/změna uhl.rychlosti
           end;
    end;
  3:begin
    ClearDevice;/vyčištění obrazovky
    anim(15.,10.,c,c,7.5-b/2.0+y[1],x[1],-alfa[1],7,@ypole,@xpole);
    mer:=round(b*getmaxx/30);/nakreslení stěn šachty
    ii:=getmaxx div 2-mer;/ -„-
    line(ii,0,ii,getmaxy);/ -„-
    ii:=getmaxx div 2+mer;/ -„-
    line(ii,0,ii,getmaxy);/ -„-
    readln;/zastavení, pokračuje se po stisknutí enter
    end;
 end;
end;
```

Nyní napišme hlavní program, který bude číst zadání simulačního pokusu a dává požadavky na výpočty podle bloků (**schedule**) a integraci (**int**). Podprogram **wait** podle těchto požadavků bude simulovat chování soustavy až do času daného parametrem. Pokud bychom chtěli znát situaci při dopadu, naprogramovali bychom kontrolu dopadu na dno kontrolním blokem.

```
{hlavni program}
begin
readln(eps,b,c,d1,d2,h1,h2,p,x[1],y[1],alfa[1],x[2],y[2],alfa[2]);
schedule(0.0,1,1,nil,bl1,'x,y,alfa');
schedule(0.0,2,-1,nil,bl2,'kontrola');
schedule(0.0,3,-2,nil,bl3,'vystup');
int(in1,2,@x[2],@x[1],@xpom[1],'int x');
int(in2,2,@y[2],@y[1],@ypom[1],'int y');
int(in3,2,@alfa[2],@alfa[1],@alfapom[1],'int alfa');
wait(2.0,0.01);
end.
```

Procedura **schedule** požaduje zařazení bloku do výpočtu a má tyto parametry:

- `0.0` … čas zařazení,
- `1, 2, 3` … pořadová čísla bloků (viz přepínač v podprogramu blocks)
- `1, -1, -1` … priority (u kontrolních bloků záporné)
- pointer na obsluhovanou transakci (nil – nepoužito)
- `bl1, bl2, bl3` … pointery na informaci o bloku (může být použit pro zrušení)
- `x, y, alfa'` atd. … jména (může být použito pro zrušení)

Podprogram **int** objednává integraci vektoru a má tyto parametry:

- `in1, in2, in3` … pointery na informaci o integrálu (může být použito pro zrušení)
- `2` … délka integrovaného vektoru n
- `@x[2], @y[2], @alfa[2]` … pointery na počátek integrovaného vektoru
- `@x[1], @y[1], @alfa[1]` … pointery na výsledky integrace
- `@xpom[1], @ypom[1], @alfapom[1]` … pointery na 2n pracovních proměnných
- `int x'` atd … jména (může být použito pro zrušení)

Procedura **wait** předává řízení simulačnímu systému CDCSIS, který provádí simulační výpočet do času 2,0 se základním časový krokem 0,01.

Kdybychom si místo animace přáli grafický výstup např. proměnné y[1], pak bychom vynechali blok 3 a jeho volání a do hlavního programu bychom napsali požadavek na grafický výstup příkazem (můžeme požadovat max. 5 grafů zároveň):

```
graf(@y[1],b,'vodorovná poloha');
```

parametrem je pointer na sledovaný signál `@y[1], b` maximální hodnota signálu a jeho název.

Nelze požadovat zároveň animaci a graf. V tomto případě bychom museli simulaci opakovat, jednou s animací a jednou s grafem.

Kdybychom si přáli modelovat pád více osob zároveň, pak by bylo vhodné vektory *x, y, alfa* sloučit do jednoho pole *xyalf* [1..3, 1..3] a u objednávek procedurou **schedule** uvádět čas, kdy pád začíná a předávat pole *xyalf* pointerem ve 4. parametru procedury. Kdyby záležel počet padajících na nějakých podmínkách, které se budou vyhodnocovat až během výpočtu (předem by nebyl znám počet padajících), pak v bloku, který bude podmínku pádu dalšího člověka vyhodnocovat, bychom dynamicky definovali nové pole *xyalf,* přiřadili mu počáteční hodnoty a procedurou **schedule** objednali výpočet od času začátku pádu s pointrem ve 4. parametru na nově definované pole *xyalf.*

DISKUZE

Uvedený simulační program by mohl být složitější, podrobnější a tím i přesnější. Mohl by uvažovat skutečné rozměry těla a rozložení hmotnosti, pohyb v kloubech končetin a v páteři atd. Před a za simulačním výpočtem může být program pro přípravu dat a vyhodnocení výsledků, či opakování simulace za účelem optimalizace či jiné varianty řešení.

Účelem příspěvku není řešit pád člověka nebo popisovat simulační systém CDCSIS, ale ukázat jak lze pomocí diskrétně spojité simulace řešit technické problémy i netechnické problémy medicíny. Jestliže jsme odpozorovali zákonitost sledovaného systému a tuto zákonitost chceme poznat, pak simulace je vhodnou metodou poznání sledovaného systému. Nelze očekávat, že sestavíme simulační program pro nějaký problém a počítač bude ihned dávat výsledky shodné s realitou. Po sestavení simulačního programu musíme porovnávat výsledky simulačních pokusů na počítači s chováním konkrétních pokusů v reálu a postupně zpřesňovat parametry a upravovat simulační model tak, aby se výsledky výpočtu shodovaly s reálnými pokusy. Teprve takto odzkoušený model můžeme použít v praxi pro prognózu chování dalších systémů.

ZÁVĚR

V současné době, kdy se přechází na řešení problémů pomocí počítačů, je celosvětový trend sestavovat simulační programy. Simulace se používá dnes prakticky ve všech oborech. V biomechanice na světových kongresech bývá sekce „exident engineering“, kde jsou předváděny simulační programy pro rekonstrukci průběhu různých nehod na počítači, např. kolize vozidla s chodcem. V medicíně můžeme simulaci použít pro prognózu průběhu nemoci, prognózu různých opatření proti epidemiím.

Závěrem je možno doporučit, aby kromě pouhého sledování průběhu léčení pacienta, sledování epidemií byly hledány zákonitosti tohoto průběhu a na počítači pomocí metod simulace byly naše názory o obecných zákonitostech verifikovány se skutečným průběhem. Sestavené a odzkoušené simulační programy mohou pak být použity k prognózám, návrhům opatření, odzkoušení těchto opatření, posouzením příčin a zavinění událostí a k závěrům pro předcházení těmto událostem.

LITERATURA

1. ČULÍK J.: Řešení problémů kombinované simulace. In: Automatizace, 29, č. 4 (1986), s. 107–110. SNTL Praha.

2. ČULÍK J.: Zkušenosti s programovým vybavením pro kombinovanou diskrétně spojitou simulaci. In.: Informační zpravodaj „Výpočetní technika na vysokých školách". ČVUT Praha 1989.

3. ČULÍK J.: Konstrukce systémů pro kombinovanou diskrétně spojitou simulaci. In: sborník „Konference ASRTP 92", Technická universita Košice 1992.

4. ČULÍK J.: Problems OF Combined Discrete Continuous Simulation Systems. In: sborník „European Congress on Simulation". IMACS, Praha 1987.

5. ČULÍK J.: Stavba problémově orientovaného simulačního systému. In: sborník konference „Simulace systémů", s. 13–16, Dům techniky Ostrava 1992.

Adresa autora:
Prof. Ing. Jan Čulík, DrSc.
Ústav biomedicínského inženýrství
České vysoké učení technické v Praze
Zikova 4
166 36 Praha
Pracoviště: nám. Sítná 3105
272 00 Kladno

OSTEOGENESIS IMPERFECTA SYNDROME: MUTATION OF EXON 27 COL1A1 GENE IN CZECH PATIENTS

SYNDROM OSTEOGENESIS IMPERFECTA: MUTACE V EXONU 27 COL1A1 GENU U ČESKÝCH PACIENTŮ

MAŘÍKOVÁ O.[1, 2, 4], MAŘÍK I.[2, 4], ZEMKOVÁ D.[2, 3], KUKLÍK M.[2, 4], VIKTOROVÁ T.[4], MAZURA I.[1, 4]

1) EuroMISE Center – Cardio, Prague, Czech Republic

2) Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus, Prague, Czech Republic

3) 2nd Paed. Dept., Motol Teaching Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

4) Dept. of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University, Vinicna 7, 128 55 Prague 2, Czech Republic

SUMMARY

The authors share more than 10 years experience with diagnostics of patients suffering from osteogenesis imperfecta on the basis of radioclinical and anthropological examination and the first experience in molecular genetic investigation. At present, a group of 50 patients with osteogenesis imperfecta (OI) is followed up in The Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus (Prague, Czech Republic) where comprehensive care is arranged.

DNA bank contains 40 isolated DNA samples from patients with OI type IA, IB, III and IVB according to Sillence classification. Sequenation analysis was done in 18 samples (11 girls, 7 boys) for exon 27 of COL1A1 gene and side introns. Mutations were found in 9 patients of the studied group. Most common were substitutions. The molecular genetic results were compared with clinical and anthropometric findings. We didn't observe any specific characteristics from the clinical and anthropometrical point of view among compared patients with the same intron mutation. There are presented phenotypes and X-ray characteristics both a girl suffering from OI type I and a female patient with OI type III with the same intron 27 mutation in position 9161. Some results of surgical treatment are demon-

strated, too. DNA analyses of col1A1 gene exons 17, 30, 31 are going on. The next results are prepared for publishing.

Key words: osteogenesis imperfecta, molecular genetic diagnostics, mutation, exon 27 col1A1, surgery

SOUHRN

Autoři uvádějí více než desetileté zkušenosti s diagnostikou klinicko-antropologicko-radiologickou a první výsledky molekulárně genetického vyšetření u pacientů se syndromem osteogenesis imperfecta (OI). V Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu v Praze je v současné době zajišťována komplexní péče pro 50 pacientů. V bance je uloženo 40 vzorků DNA od pacientů s osteogenesis imperfecta (typy IA, IB, III a IVB podle to Sillence). Sekvenační analýza byla provedena u 18 vzorků (11 dívek, 7 chlapců) pro exon 27 COL1A1 genu a vedlejší introny. Mutace (nejčastěji substituce) byly prokázány u 9 pacientů.

Klinicko-antropologicko-radiologickým vyšetřením nebyly prokázány stejné ani podobné charakteristiky pohybového aparátu u pacientů se shodnou mutací v intronu 27. Na obrázcích je prezentován fenotyp a rentgenové charakteristiky jednak dívky s OI typ I a jednak mladé ženy s OI typ III, u nichž byla prokázána stejná mutace v intronu 27 v pozici 9161. Dokumentovány jsou i výsledky operačního léčení.

DNA analýza vzorků pacientů s OI pokračuje. Zkušenosti se sekvenováním exonů 17, 30 a 31 budou předmětem další publikace.

Klíčová slova: osteogenesis imperfecta, molekularně genetická diagnostika, mutace, exon 27 col1A1, operační léčení

INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI) is an autosomal dominant or autosomal recessive connective tissue disorder with variable phenotypic expression. Molecular genetic knowledge about mutations in collagen genes helps to discover the etiopathogenesis of OI. More that 200 mutations of COL1A1 and COL1A2 are localized on the long arm of chromosome 7q and 17q (The Human Gene Mutation Database, Cardiff). Gene COL1A1 coding the 1st chain of collagen type I is localized on the long arm of chromosome 17 (in the position q21.31 – 22.05) and is assembled from 51 exons. Gene COL1A2 coding the 2nd chain of collagen type I is on the long arm of chromosome 7 (in the position q21.3 - 22.1) and is assembled from 52 exons. At most patients the disorder is caused by mutations in one of the two genes encoding collagen type 1, but in some individuals no such mutations are detectable.

The disorder is currently classified into seven types based on differences in clinical presentation and bone architecture. The

new defined forms of osteogenesis imperfecta types V **(7),** VI **(8)** and VII **(18)** are not associated with type I collagen gene defects.

Genotype/phenotype correlations of classical forms of osteogenesis imperfecta types I – IV **(16)** are unpredictable **(15).**

From the biomechanical point of view, mutation in collagen genes appears in quality of collagen chains or in the number of synthesized collagen fibers. Mutations that cause defective synthesis of chain or failure of the chain incorporation into the triple helix lead to the genesis of mild phenotypic types of OI. Collagen type I is quantitative reduced but it is relatively normal in its quality. On the other hand, mutations that lead to the production of defective chains (that are incorporated into the mature collagen molecules) are the reason for the severe outcome of phenotype of OI syndrome. Because every mature helix of collagen molecule is set up from two pro-α-1-chains the product that is being built up in the heterozygote cell by synthesis of mutant allele COL1A1 with normal second allele COL1A1 is incorporated to every mature collagen molecules type I. The phenotypic involvement and the clinical progress in heterozygote patient with mutation in COL1A2 is less serious than in patients with mutations in COL1A1 gene from the reason that mutations in COL1A2 gene pass into the half of collagen molecules only **(19).**

Clinical spectrum of osteogenesis imperfecta syndrome is very wide. The severe variety of the disease causes dying in intrauterine life with extreme fragility of connective tissues and hundreds of fractures. Mild variety could manifest just with higher frequency of fractures comparing to healthy population. There is a typical old triad of symptoms in adult according to the van der Hoeve: bone fragility, deafness and blue sclerae. He also described triad in children – higher bone fragility, muscle hypotrophy and joint laxity and blue sclerae. As general symptoms are brought up skeletal and soft tissue defects (repeated fractures, pseudoarthroses, deformities of thorax, spine, limbs, hyperlaxity of joints, short stature), eye manifestation (blue sclerae, myopia), hearing loss, dentin defects (dentinogenesis imperfecta presents in types with more severe manifestation), involvement of other organ systems (cardiovascular and pulmonary system). The body height in adults varies between 90 and 170 cm due to the severity of particular type of OI. IQ is in normal range for healthy population **(13).**

Living prognosis is influenced by neurological (on the base of skeletal malformations – basilar impression, hydrocephalus, compression of spinal cord and its radicals) and vascular complications (aneurysms, inborn cordial defects, hypertension, defected homeostasis and blood elements production and others). Worse bone healing and occurrence of hernia are common.

Taking **care about** these **patients** must be comprehensive during the whole life – prevention of the fractures, physiotherapy, monitoring of the bone metabolism in children **(12)** and adults, densitometry, using of calciotropic drugs (calcium, magnesium, vitamine D3 **(2),** calcitonin and bisphosphonates in the cases of proved osteoporosis **(12, 10, 9, 5, 6, 1),** surgery if it is necessary **(13).**

It is important to distinguish idiopathic juvenile osteoporosis that is often undiagnosed **(11)** and the syndrome of child abuse in **differential diagnostics.** Cases

with phenotypic overlay of Marfan syndrome (**3** – Carei et al. 1968) and combined OI syndrome with Ehlers – Danlos syndrome or OI with congenital joint contractures – Bruck syndrome **(17)** were also described. As a new overlapping syndrome there was described osteogenesis imperfecta and spondylo-costal dysplasia in a male child **(14).** This boy presumably suffers from type VII OI.

PATIENTS AND METHODS

We follow up 50 living patients with OI syndrome in the Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus in Prague **(Table 1).**

DNA bank has been collected since the year 1998 (appropriate informed consent from the patients was obtained). It contains 40 isolated DNA samples from patients with osteogenesis imperfecta (OI) type IA, IB, III and IVB according to Sillence classification. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples. The primer sequences were performed for exon 27 of col1A1 gene. PCR reaction was optimized for automatic thermocycler. Sequenation analysis was done in 18 samples. For sequenation was used Sanger's method with marked dideoxynucleosides. DNA fragments were analyzed by capillary electrophoresis. All samples were checked in 12 self-contained measurements.

Patients with the same found mutations were compared from the clinical and anthropometrical point of view.

RESULTS

The group of followed patients with osteogenesis imperfecta syndrome is presented in **table 1** where classification into 4 types according to Sillence is introduced. Most common type of osteogenesis imperfecta is milder type IA in the studied group, severe type III is on the second place.

DNA of 18 patients (11 girls, 7 boys) with osteogenesis imperfecta was analysed in exon 17 and side introns of col1A1 gene – **table 2.**

Type of OI	Number of patients	Percentage
IA	29	60 %
IB	4	8 %
II	2	4 %
III	10	20 %
IVB	4	8 %

Table 1. The group of followed patients with osteogenesis imperfecta syndrome classified according to Sillence **(19).**

Type of OI	Number of patients	Sex	Age (years)
IA	12	6 G, 6 B	8 – 47
IB	3	2 G, 1 B	7 – 11
III	1	1 G	28
IVB	2	1 G, 1 B	7 – 13

Table 2. Patients with sequenation analysis in exon 27 col1A1 gene. Note: **G** – girl, **B** – boy

Patient No.	Type of OI	Age (years)	Location of the mutation	Normal Sequence	Change	Body height (SD)
1	IA	44	9048 (intron 26)	C	G	–0.9
2	IA	10	**E27 (codon 430) GGT-GTT**	G	T	–0.4
			9111 (intron 27)	G	0	
			9161 (intron 27)	C	T	
3	IA	7,5	**E27 (codon 446) CCT-CGT**	C	G	0.6
			9145 (intron 27)	A	T	
			9161 (intron 27)	C	T	
4	III	28	***9161 (intron 27)***	C	T	–7.2
5	IB	11	8996 (intron 26)	A	T	–1.6
			9024 (intron 26)AC			
6	IA	10	**E27 (codon 440) GCT-GAT**	C	A	–2
7	IA	20	9211 (intron 27)	A	G	–2.6
8	IA	11	***9170 (intron 27)***	G	T	–1.2
9	IVB	7	***9170 (intron 27)***	G	T	–2.5
			9171 (intron 27)	T	C	

Table 3. Characteristics and found mutations in exon 27 and side introns in the studied group.

Mutations were found in 9 patients (six of the patients with mutations suffer from OI type IA, one type IB, one type III and one type IVB (in the age range 7–44 years)). Most common were substitutions in exon 27 and also in side introns. **Table 3.** This

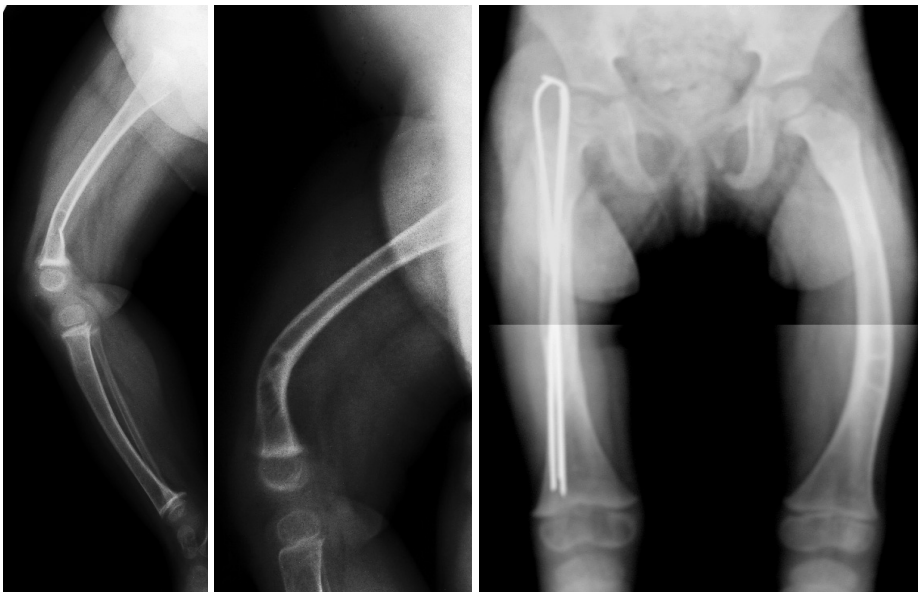


Fig. 1a **Fig. 1b** **Fig. 1c**

Fig. 1c

Fig. 1d

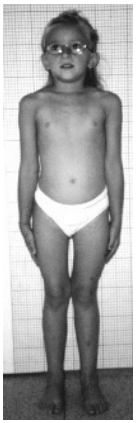


Fig. 1e

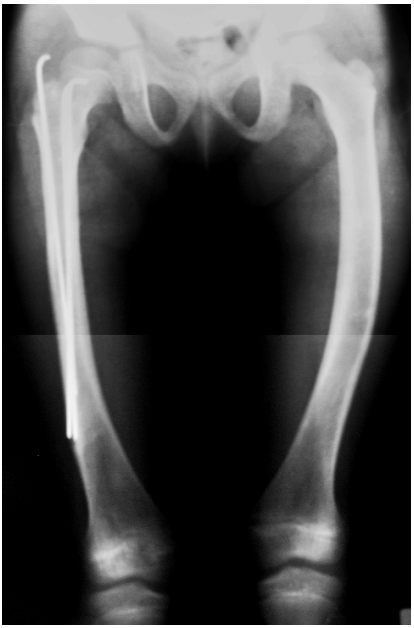


Fig. 1f

table presents the clinical type of osteogenesis imperfecta in each patient with found mutation, age, location of the mutation, change sequence and deviation of body height comparing to healthy population that indicates the severity of the disease in

Fig. 1. Patient No. 3 suffers from OI. OI type IA was diagnosed in 1.5 year of age. She has sustained 10 fractures to 9 years of life. She has got brachycephalic and trigonocephalic head, blue sclerae, deformities of lower extremities, osteoporosis. Body height 137 cm – between 50th and 75th percentile. Weight 33.5 kg – between 50th and 75th percentile according to the height. Growth velocity from the age of 4 years is normal according to healthy population. She has been treated by calcitonin, surgery and orthosis. At present she is doing well and walks without support.
Except the mutation in exon 27 (codon 446) and intron 27 position 9161 there was found another mutation in intron 27 – position 9145.
Fig. 1a, b. X-rays of right femur in 2 years of age and 2 years and 3 months, respectively in lateral projection. See dorsal angulation (in sagittal plane) of distal femur as a result of subperiosteal fracture.
Fig. 1c. X-rays of right femur after surgery in anteroposterior and lateral projection in 3 years of age.
Fig. 1d, e. Proband in the age of 3 and 6 years, respectively.
Fig. 1f. X-ray of femurs in the age of 6 years before extraction of Kirschner's wires. See anterolateral bowing of both femurs due to abnormal bone modelling of proband with OI syndrome.

Fig. 2a

Fig. 2b

Fig. 2c

Fig. 2d

Fig. 2e

Fig. 2f

Fig. 2g

Fig. 2. Patient No. 4 with OI type III. Severe type of OI was diagnosed in 6 months of age. The diagnosis was specified only in adulthood. She suffered a lot of fractures of ribs, vertebral bodies, pelvis, upper and lower extremities. In the age of 27 years her height was 119 cm – deep under the 3rd percentile, weight 32 kg – serious overweight according to the height. She has got brachycephalic and trigonocephalic head, white sclerae, severe skeletal deformities after repeated fractures and pseudoarthrosis of the right femur. She underwent surgical treatment due to repeated fractures of the left forearm and deformities of the left leg. At present, she is intermittently treated by administration of calcitonin or alendronate. She is wheelchair and uses orthoses. By examining the DNA sample, there was caught only one mutation in intron 27 position 9161 (the same one as in demonstrated patient No. 3).
Fig. 2a, b. X-rays of a part of thorax, lumbar spine, pelvis and proximal femurs - anteroposterior projection. Note severe skeletal deformities of thorax, kyphoscoliosis, platyspondyly, protrusion of both femoral heads into pelvis **(b)** and atrophic pseudoarthrosis of the right femur (arrow).
Fig. 2c, d. X-rays of both shanks in lateral projection before surgery, see sabre shaped deformities of both tibias.
Fig. 2e. X-ray of left shank (anteroposterior and lateral projection) made 3 years after surgery that was carried out in the age of 23 years. Healing of multiple osteotomies and modelling of the diaphysis of tibia is not finished, yet. See augmentation of the tibia diaphysis by fibula („fibula pro tibia“).
Fig. 2f, g. Lower extremities of proband in the age of 27 years.

each patient. There were present 3 mutations in exon 27 in 3 patients: codons 430 (subst. GGT-GTT), 446 (subst. CCT-CGT) and 440 (subst. GCT-GAT). There were found a few mutations in introns 26 (position 9024, 9048 a 8996) and 27 (position 9111, 9145, 9161, 9211, 9170, 9171). In four patients, there was detected more than 1 mutation. Most common were substitutions. At one case was discovered deletion in intron 27 (patient No. 2). We found the same intron mutations in some cases but we did not determined the same exon mutations in assessed group of patients – there were investigated only 18 DNA samples from patients suffering from different types of OI (**see table 2**). We didn't observe any specific characteristics from the clinical and anthropometrical point of view among compared patients with the same intron mutation. There is presented phenotype and X-ray characteristics of a girl suffering from OI type I at **fig. 1. Fig. 2** demonstrates a female adult patient with OI type III and the same intron 27 mutation in position 9161 as the girl at **Fig. 1.**

DISCUSSION

We present the first experiences with molecular genetic investigation of osteogenesis imperfecta in Czech Republic. The majority of substitutions in our patients with phenotypic picture of osteogenesis imperfecta type I was in accord with The Human Gene Mutation Database, Cardiff. Some of the patients had more than 1 mutation in this area. We cannot exclude mutations in other exons and introns. Most of watched patients were clinically classified as type I OI. We verify by clinical, anthropological and X-ray examination that more mutations in one genotype area of one patient do not correlate with severity of the disease. We didn't find any characteristics between compared patients with the same intron mutation.

The literature information show that on the final phenotypic outcome of OI participate not only mutations of collagen genes but also mutations of some other genes and some interactions between mutated genes and various extracellular proteins. That is why the identification of molecular defect is unsatisfactory for explanation of the OI clinical and radiological features **(4, 19).** In spite of it the diagnostics of the particular collagen gene mutation in patients is valuable for the genetic consulting in affected families, of course.

REFERENCES

1. BAYER M., ŠTĚPÁN J., KUTÍLEK Š.: Alendronate in the treatment of osteoporosis in children (in Czech). Bone Bulletin 7, 2002, 1, p. 23–24.

2. BERTELLONI S., BARONCELLI G. I., DI-NERO G., SAGGESE G.: Idiopathic juvenile osteoporosis: evidence of normal osteoblast function by 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation test. Calcif Tiss Int 51, 1992, 1, p. 20–23.

3. CAREI M. C., FITZGERALD O., Mc KIEMAN E.: Osteogenesis imperfecta in 23 members of a kindred with heritable features contributed by a nonspecific skeletal disorders. Qurt J Med 37,1968, 147, p. 437–39.

4. CETTA G., TENNI R., ZANABONI G., et al.: Inherited connective tissue disorders: 25 years of research experience in Pavia. Locomotor apparatus 7, 2000, 4, p. 225–236.

5. GLORIEUX F. H., BISHOP A., PLOTKIN H., et al.: Cyclic administration of pamindronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 339,1998, p. 947–52.

6. GLORIEUX F. H.: Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 2000, 2, p. 989–92.

7. GLORIEUX F. H., RAUCH F., PLOTKIN H., et al.: Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. J Bone Miner Res 15, 2000, 9, p. 1650–1658.

8. GLORIEUX F. H., WARD L. M., RAUCH F., et al.: Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mieralization defect. J Bone Miner Res 17, 2002, 1, p. 30–38.

9. KUKLÍK M., MAŘÍK I., MASAŘÍKOVÁ V., et al.: Therapy and management at osteogenesis imperfecta (in Czech). Bone bulletin 5, 2000, p. 90–92.

10. MAŘÍK I., KUKLÍK M., POVÝŠIL C., et al.: The effect of calcitonin Rorer in osteogenesis imperfecta. Locomotor Apparatus 2,1995, 1, p. 8–14.

11. MAŘÍK I., KUKLÍK M.: Idiopathic juvenile osteoporosis (in Czech). Locomotor Apparatus 3, 1996, 3, p. 162–179.

12. MAŘÍK I., HULEJOVÁ H., ŠPAČEK P., et al.: Values of some biochemical markers of bone metabolism in bone dysplasias (in Czech). Čes-slov Pediatr 55, 2000, 1, p. 9–15.

13. MAŘÍK I.: Systemic, limb and combined skeletal defects – part 2: case reports (in Czech). Locomotor Apparatus 8, 2001, 3–4, p. 142–155.

14. MAŘÍKOVÁ O., MAŘÍK I., KOZLOWSKI K.: Osteogenesis imperfecta and sondylo-costal dyspasia in a male child. Hungarian Radiology 78, 2004, 4, p. 193–196.

15. ROUGHLEY P. J., RAUCH F., GLORIEUX F. H.: Osteogenesis imperfecta-clinical and molecular diversity. Eur Cell Mater, 30, 2003, 5, p. 41–7.

16. SILLENCE D. O., SENN A., DANKS D. M.: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 16, 1979, p. 101–116.

17. VILJOEN D., VERSFELD G., BEIGHTON P.: Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck Syndrome). Clinical Genetics, 36,1989, p. 122–126.

18. WARD L. M., RAUCH F., TRAVERS R., et al.: Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. Bone 31, 2002, 1, p. 12–18.

19. YOUNG I. D.: Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing 2002, 211 p.

Author's address:
Maříková Olga, MD
Dept. of Anthropology and Human Genetics
Faculty of Science, Charles University
Vinicna 7
128 55 Prague 2
Czech Republic

SYNDROMY SPOJENÉ S PORUCHOU ROTACE ORGÁNŮ – SITUS VISCERUM INVERSUS

KUKLÍK M.[1], MAŘÍK I.[1], FIRST T.[2]

[1]Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Olšanská 7, 130 00 Praha 3

[2]Dětská kardiologie s.r.o., A. Staška 80, 140 46 Praha 4

SOUHRN

Autoři uvádějí klinicko-genetické zkušenosti se syndromy spojenými s poruchou rotace orgánů (situs viscerum inversus). V kazuistických sděleních popisují 2 případy Ivemarkova syndromu (asplenia syndrom) a 2 případy Kartagenerova syndromu. Historii dívky s dextrokardií, ileopelvickou dystopií malrotované ledviny a s amelií horní končetiny, malsegmentací krční páteře a torakolumbální kyfoskoliózou v důsledku motýlovitých obratlů lze považovat za prioritní nález asociace, který se řadí mezi syndromy s částečnou poruchou rotace orgánů.

Klíčová slova: status situs viscerum inversus totalis et partialis, asplenia syndrom, Kartagenerův syndrom, malsegmentace páteře, renální dystopie a malrotace, amelie

SUMMARY

The authors report their experience from the radioclinical and genetic point of view with situs inversus syndromes. They present two case reports of Ivemark syndrome (asplenia syndrome) and two case histories of Kartagener syndrome. The case of novel distinct syndromic association of a girl with dextrocardia, ileopelvic dystopia of malrotated kidney, amelia of upper extremity, malsegmentation of cervical spine and thoracic-lumbar kyphoscoliosis due to butterfly vertebrae classifies most likely among syndromes associated with partial situs viscerum inversus.

Key words: status situs viscerum inversus totalis et partialis, asplenia syndrome, Kartagener syndrome, spinal malsegmentation, renal dystopia, amelia

ÚVOD

V práci jsou popsány zkušenosti autorů se dvěmi nozologickými jednotkami, a to Ivemarkovým a Kartagenerovým syndromem, které jsou spojeny s inverzní rotací orgánů.

Další kazuistika ukazuje nozologii dívky s dextrokardií sdruženou s amelií horní končetiny, malsegmentací krční páteře a kongenitální kyfoskoliózou. Tato nově popsaná syndromová asociace patří mezi syndromy s částečnou poruchou rotace orgánů.

V průběhu embryogeneze a časného fetálního vývoje prodělávají orgány geneticky determinované růstové a prostorové změny. Poruchy naprogramované rotace orgánů vyplývají z genetických mutací. Geny, které určují, aby se dostal určitý orgán či tkáň ve správný čas na správné místo, patří k tzv. homeoboxovému systému (PAX), který vykazuje značné známky konzervativního uspořádání u různých nižších i vyšších živočichů, bezobratlých i obratlovců a sice proto, že souvisí s vývojem segmentace a septace, s vývojem axiálního skeletu i končetin i s tzv. rotací orgánů, která je příčinou vnitřní asymetrie organismu. Vývojové procesy, nazývané staršími embryology výstižně termínem vývojová mechanika, vedou jednak k sestupu orgánů z oblasti hrudních segmentů (dutiny hrudní) a břišních segmentů (dutiny břišní) a k jejich rotaci, která může být úplná či neúplná (dokončená či nedokončená). Může též dojít k poruše topiky orgánů tak, že dojde k obrácené (inverzní) rotaci orgánů. Tato porucha může být buď úplná, nebo se týká buď samostatně uspořádání orgánů dutiny hrudní (častěji), nebo popř. samostatně dutiny břišní (méně časté).

Poruchy rotace se mohou vyskytovat izolovaně, ale častěji jsou součástí syndromologického spektra jako jeden z poruchových symptomů. Rotace orgánů souvisí s vnitřní asymetrií organismu. Zevně je sice lidský organismus jako všichni strunatci bilaterálně symetrický podle zevní podélné osy, ale tuto zdánlivou zevní symetrii narušuje vnitřní asymetrie. Z filozofického hlediska se jedná o zajímavý fenomén, který má spoustu navýsost zajímavých souvislostí. Je známo, že život na Zemi je založen na bázi levotočivých aminokyselin, které tvoří proteinové struktury organismu. Za fyziologickou vnitřní asymetrii se uznává poloha srdce v levé polovině hrudníku, játra jsou lokalizována v pravé podbrániční krajině, stejně tak žlučník a appendix vermiformis (červovitý výběžek slepého střeva) jsou obvykle vpravo.

Mutací může být navozen stav obrácený označovaný situs viscerum inversus totalis či partialis. Nejde však o pouhou hříčku přírody, ale o stav zrcadlového uspořádání, provázeného častějšími vrozenými vadami srdečními. Polohová anomálie orgánů může znamenat problém při diagnostice zánětlivých onemocnění (appendicitis, cholecystitis apod.). Rentgenolog se při nálezu obrácené polohy orgánů v hrudní nebo břišní dutině musí ujistit, zda nedošlo k chybnému označení snímků.

IVEMARKŮV SYNDROM (ASPLENIA SYNDROM)

Ivermarkův syndrom **(2, 5, 7),** označovaný také agenesis splenica nebo syndroma Polhemus-Chäfer-Ivemark, je charakterizován poruchou rotace orgánů s asplenií nebo polysplenií, poruchou segmentace plic a někdy bývají též poruchy krvetvorby.

Syndrom byl uveřejněn v roce 1925 švédským pediatrem Ivemarkem Björnem. Většina případů je popisována jako sporadických, jsou však i případy sourozenecké s konsanguinitou, což vedlo k úvahám o autosomálně recesivní dědičnosti, podle našeho názoru jde spíše o polygenní determinaci. V jedné rodině se někdy vyskytují případy asplenie a polysplenie, což ukazuje na patogenetickou jednotu či příbuznost těchto dvou stavů.

Klinické příznaky: nízká porodní hmotnost a délka, respiratory distress syndrom, cyanóza, srdeční selhání. Pozoruje se polycytémie, erytrocyty se zbytky jádra (Howell-Jollyho tělíska) a Heinzova tělíska. Dále je přítomna siderocytóza, přetrvávající erytroblastóza, snížená osmotická rezistence erytrocytů. Poruchy imunity jsou charakterizovány sníženou funkcí T lymfocytů, izolovaný defekt IgM, IgE, k rozvoji sepse dochází asi v 25 % případů.

Rentgenologické nálezy břišní dutiny: horizontální poloha jater, kdy tzv. symetrická játra mají stejně velký pravý a levý lalok, dále chybění sleziny, anomálie zažívacího ústrojí s neúplnou rotací střev, hiátovou nebo brániční hernií, uložení žaludku je vpravo, jsou přítomny volvulus žaludku nebo tlustého střeva, obstrukce tenkého střeva, neperforovaný anus, malformace pankreatu, anomálie močopohlavního systému s cystickými ledvinami nebo podkovovitou ledvinou a anomálie nadledvinek.

Rentgenologické nálezy na hrudníku: porucha segmentace plic spočívá často v oboustranně vytvořených třílaločnatých plicích (nadpočetný lalok vlevo), vrozené srdeční vady a anomálie jako transpozice velkých cév, stenóza či atrézie plicnice, jedna funkční komora, truncus arteriosus persistens aj. Z jiných abnormalit se popisuje fakultativně hydrocefalus a meningokéla, popř. hypoplazie mozečku.

1. kasuistika:

Ivemarkův syndrom u dítěte ženského pohlaví (neúplný status situs viscerum inversus s letálním průběhem).

Dítě pocházelo z 1. gravidity zdravých nepříbuzných rodičů. Věk matky v době gravidity byl 22 let, otce 25 let. Matka pracovala jako skladnice, otec byl voják základní vojenské služby. Průběh gravidity byl nekomplikovaný, porod v termínu, spontánně, záhlavím, porodní hmotnost 3900 g, délka 50 cm. Po porodu byla zjištěna vrozená srdeční vada – společná komora, bez výraznější dextrokardie, orgány dutiny břišní byly rotovány neúplně opačně a symetrická játra byla v dutině břišní umístěna horizontálně. Nebyla přítomna slezina. Dítě zemřelo ve 2 měsících věku pro trvalou kardiální insuficienci s cyanózou v důsledku společné srdeční komory, což je fatální vrozená srdeční vada.

Rodokmenové vyšetření prokázalo sporadický výskyt onemocnění v rodině, výskyt dalších onemocnění nezjištěn ani u rodičů ani u jejich sourozenců. U otcovského děda dítěte došlo k postupnému rozvoji diabetes mellitus adultního typu ve věku 55 let. Paternální babička se léčí s tyreopatií. Matka matky byla operována pro vředovou chorobu žaludku a nyní je v invalidním důchodu. Bratr matky je alergik a trpí též vředovou chorobou žaludku. V rodině matky dítěte v další antecedenci je nádorová zátěž. Příbuzenské sňatky nezjištěny v obou větvích rodokmenu až do 3. generace.

Pro další těhotenství byla doporučena prenatální diagnostika po předchozí prekoncepční péči, která by zajistila opti-

mální podmínky jak pro vznik těhotenství, tak pro jeho průběh.

2. kazuistika:

Ivemarkův syndrom u chlapce s dvojvýtokovou pravou srdeční komorou, stenózou plicnice (neúplný status situs viscerum inversus).

Jedná se o pacienta ze 4. těhotenství, zcela nekomplikovaného průběhu. Porod nastal v 41. týdnu s porodní hmotností 3400 g a porodní délkou 49 cm), poporodní adaptace byla normální. Již v porodnici byl diagnostikován neúplný status situs viscerum inversus a systolický šelest a 4. den po porodu byla diagnostikována vrozená srdeční vada charakteru neúplného status situs viscerum inversus: dvojvýtoková pravá srdeční komora se stenózou plicnice a společnou síní. V kojeneckém věku byl únavnější, jeho psychomotorický vývoj byl však v normě. V 1 roce bylo indikováno kardiochirurgické léčení. V pooperačním období došlo k zástavě srdce a dítě bylo 40 minut resuscitováno. V důsledku této komplikace se rozvinul apalický syndrom. Pacient byl intenzívně rehabilitován s částečným úspěchem a byl v dlouhodobé domácí péči. Asi 4 roky byl odkázán na stravu sondou, podstoupil opakované rehabilitační pobyty v nemocnici, a byl hospitalizován a sanován pro zvýšenou kazivost zubů. Opakované rehabilitační pobyty v nemocnici byly zaměřeny na zlepšení apalického stavu, pouze s částečným úspěchem. Přes veškerou komplexní léčbu přetrvává kvadrupareza a inkontinence. U pacienta se opakovaly obstrukční bronchitidy a infekce močových cest. Opakovaně byly prováděny sanace a extrakce kariézních zubů. Byl sledován a léčen pro těžkou skoliózu a luxace kyčelních kloubů. Z důvodu celkové spasticity byl aplikován intramuskulárně botulotoxin s dočasným úspěchem.

Rodokmenovým vyšetřením nebylo zastiženo obdobné onemocnění ani podstatnější genetická zátěž ve 3 generacích. Matka probanda podstoupila dvakrát interrupci. Starší sestra se léčí s poúrazovou epilepsií, nebyly u ní prokázány vrozené vývojové vady ani abnormální rotace vnitřních orgánů. Byla u ní doporučena prekoncepční péče. Riziko pro Ivemarkův syndrom v jejím potomstvu hodnotíme stejné jako v ostatní populaci. Případná genetická rizika vyplývají pouze ze základního onemocnění epilepsie u pacientky. I u kompenzovaných epileptiček je známa vyšší frekvence vrozených vad a zejména srdečních vad v potomstvu proti běžné populaci.

KARTAGENERŮV SYNDROM

Kartagenerův syndrom **(1, 2, 4, 6, 7)** popsal v roce 1897 švýcarský internista Kartagener Manes. Morbus Kartagener klasicky sestává z triády anomálií: **1.** bronchiektázie, vznikající následkem chronické bronchitidy a recidivujících bronchopneumonií (léčení někdy vyžaduje radikální lobektomii), **2.** pansinusitis s mukopurulentní rýmou od kojeneckého věku s nosní polypózou a chronickou rýmou, **3.** situs inversus (zrcadlové uspořádání orgánů – obrácená rotace – může být úplná nebo částečná). Z jiných abnormalit se uvádějí opakovaná období infekcí horních a dolních cest dýchacích, záněty středouší, převodní porucha sluchu, vrozené vady srdeční, kožní léze (numulární ekzém, ichtchyóza, folikulitida, gangrenosní pyodermie), IgA gamapatie. U všech pacientů nemusí být všechny tyto symptomy vyvinu-

ty. Frontální sinusy nemusí být vyvinuty. U mužů je obrácená pozice varlat, kdy pravé varle je níže uloženo (distálněji je obvykle vlevo). Společným jmenovatelem popsané triády jsou součástí syndromu ciliární dyskinézy (nepohyblivé řasinky) a s tím související variace spermatogeneze. Poruchy plodnosti způsobuje u mužů nepohyblivost bičíků spermií (společná stavba a porucha jako u řasinek) a u žen nepohyblivost řasinek vejcovodů.

Z nepohyblivosti řasinek u žen může docházet k poruchám transportu oplozeného vejce a k mimoděložnímu těhotenství (náhlá příhoda břišní při ruptuře abdominálního popř. tubárního těhotenství, častější je úplná neplodnost žen). Choroba se dědí autozomálně recesivně a její četnost je 1:50 000 ve Spojených Státech, 1:20 000 v Japonsku a 1:120 000 v Izraeli.

3. kasuistika:

Situs viscerum inversus totalis spojený s ichtyózou a neplodností

Pacientka byla sledována pro habituální potrácení a hypertyreózu dlouhodobě léčenou Carbimazolem, dále pro kongenitální ichtyózu a status situs viscerum inversus spojený s ovariální cystózou a nepravidelnostmi menstruačního cyklu. Do genetické ambulance přichází ve věku 27 let pro 10 let trvající poruchy plodnosti a hypoplastický (dystrofický) stav dělohy. Provedeno vyšetření rodokmenové, fenotypické a interní vyšetření s následným desetiletým sledováním včetně vyšetření endokrinologického zaměřeného především na gynekologickou problematiku. Z dalších vyšetření bylo indikováno kožní, dermatoglyfické, cytogenetické a antropologické vyšetření.

Menarche má od 15 roků, cyklus byl pravidelný 28/5 dní. V 24 až 25 letech se **léčila** s opakovanými adnexitidami, byla zjištěna hypoplastická a dystrofická děloha. Časně opakovaně potrácela ve věku 25, 26 a 27 let. Ve věku 27 let byla přeléčena pro toxoplazmózu. V 28 letech byl zjištěn velký kulovitý cystický útvar na levém ovariu rozměrů 4 x 4 cm. Ve věku 29 let prodělala těžkou infekci močových cest, charakteru hemorhagické cystitidy. Vznikla sekundární amenorhoe, a proto byla léčena hormonálně. V téže době byly zjištěny pozánětlivé srůsty (synechie) dutiny děložní, hysterosalpingografie ukázala polyp nebo pozánětlivé změny v oblasti pravého rohu děložního a fundů dělohy. Biopsie endometria neprokázala histologické odchylky.

Vývoj ichtyózy nastal u pacientky postupně. Hned po narození se kůže neloupala a nešupila (netvořila šupinky, ale byla hrubší než u sourozenců). K rozvoji šupin došlo plíživě a nebylo možno přesně určit kdy.

V průběhu života trpěla často záchvaty paroxysmální tachykardie spojenými s bolestmi břicha. Hypertyreóza byla uspěšně léčena Carbimazolem, došlo k normalizaci zvýšených hladin thyreoideálních hormonů. Při druhém interním vyšetření (viz dále) je zaznamenána opětná progrese k hypertyreóze s vyšším trijodtyroninem.

Rodokmenové vyšetření prokázalo příbuzenský sňatek u jejích rodičů, kteří pochází z vesnic 7 km od sebe vzdálených. V rodu manžela výskyt dvojčat, prarodiče manžela z otcovy strany jsou I. bratranci. Podobné onemocnění nebylo v rodokmenu zaznamenáno.

Interní vyšetření v 31,5 roku života: fyzikálním vyšetřením ověřen kompletní status situs viscerum inversus, srdeční ozvy dvě, slyšitelné vpravo, akcentované. Játra jsou mírně přes levý oblouk žeberní, slezina nehmatná. Výrazné kožní ichtyotické

změny jsou zejména v bederní oblasti a na nohou. Nejvyšší stupeň šupin zachycen v stehenní oblasti. Hmotnost 53 kg, výška 153 cm, TK 120/80 mm Hg, tep 70/min., eupnoická, afebrilní. Opakované vyšetření ve věku 38 let již zachytilo diastolický šelest s akcentací 2. ozvy. Zjištěna byla výrazná ichtyóza celého těla a značně kariézní chrup (porucha skloviny může mít souvislost s ektodermální dysplazií). Pacientka nemá výraznější poruchu jednotlivých tělesných segmentů, antropologické měření kožních řas prokazuje nižší úroveň podkožního tuku.

Dermatoglyfické vyšetření prokazuje drobné odchylky, především vyšší axiální triradie, širší dlaně, menší počty papilárních linií měřené v různých parametrech, na prstech pouze jednoduché vzory se snížením TRC na 78, nižší počty linií u ab distancí.

Cytogenetické vyšetření prokazuje normální ženský karyotyp 46,XX.

Endokrinologické vyšetření opakovaně zaznamenává progresi k hypertyreóze, avšak gynekologická endokrinologie je bez hrubších odchylek a pacientka je doporučena k fertilizaci in vitro na pracoviště asistované reprodukce.

4. kasuistika:

Kartagenerův syndrom u ženy s kompletním *situs viscerum inversus* a opakovanými *respiračními problémy*

Probandka byla poprvé vyšetřena v genetické ambulanci v souvislosti s prenatální diagnostikou v druhém těhotenstvím ve věku 40 let pro vyšší riziko vrozené chromozomální aberace. Pacientka je léčena pro recidivující bronchopneumonie a sinusitidy, byly zjištěny bronchiektasie již s určenou diagnózou. Situs viscerum inversus byl zjištěn po porodu fyzikálním a rentgenologickým vyšetřením. Pro neplodnost neznámého původu podstoupila tzv. asistovanou reprodukci (in vitro fertilizaci) na gynekologickém pracovišti. V rodokmenu nebylo prokázáno žádné onemocnění genetického původu do 3. generace, stejně tak ani vrozené vady.

U pacientky jde o 2. graviditu opakovaně homologní inseminací (po implantaci dvou arteficielně oplodněných vajíček, fertilizace byla úspěšná ve druhém pokusu). Poprvé otěhotněla z asistované reprodukce ve věku 36 let (v roce 2000), kdy absolvovala homologní inseminaci (in vitro fertilizace a implantace oplozeného vajíčka byla úspěšná v 1. pokusu). Po fyziologickém těhotenství porodila v termínu, spontánně, záhlavím zdravou dceru s p. hm. 2600 g a p.d. 45 cm. Dítě prospívá dobře, psychomotorický vývoj odpovídá věku.

Rodokmenové vyšetření neprokázalo žádné onemocnění genetického původu ani vrozené vady do 3. generace.

Probandka se rozhodla podstoupit invazivní prenatální diagnostiku pomocí amniocentézy z důvodu věku k určení karyotypu u obou dizygotních dvojčat. Podrobně s ní byla diskutována nejen indikace a rizika invazivní prenatální diagnostiky, ale i problematika nepohyblivých řasinek v příčinné souvislosti s onemocněním a neplodností, což jí dosud nebylo nikdy vysvětleno. Časné těhotenství před amniocentézou i po výkonu probíhalo fyziologicky, bez komplikací. Opakovaná ultrasonografická vyšetření prokazují gemini biamniati bichoriati, kdy plod A i B jsou bez minor markerů pro chromozomální aberaci. Cytogenetickým vyšetřením ověřeny normální ženské karyotypy plodů, dvojče A 46,XX a dvojče B 46,XX.

Vzhledem k autosomálně recesivní dědičnosti Kartagenerovy trias budou obě dcery zřejmými přenašečkami Kartagenerovy trias bez klinické symptomatologie, kterou má jejich matka.

Bylo doporučeno další ultrasonografické sledování potomků ve 20. a 30. týdnu těhotenství. Vzhledem ke zkušenosti, že v potomstvu matek se situs viscerum inversus bývají častější vrozené srdeční vady, doporučujeme ještě věnovat pozornost echokardiografickým vyšetřením plodu. Vzhledem k tomu, že u rodičů se nejedná o příbuzenský sňatek, riziko Kartagenerovy trias pro potomky není nezvýšeno. U pacientky samotné je nutné do budoucna sledování z hlediska kardiorespiračního a endokrinologického.

5. kasuistika:

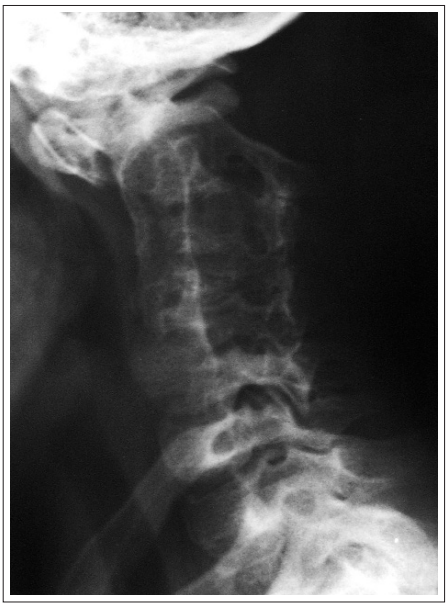
Případ dívky s dextrokardií a ileopelvickou dystopií ledviny (částečná porucha rotace) sdružený s amelií horní končetiny, malsegmentací krční páteře a kongenitální kyfoskoliózou

Pacientka je dítě z 1. fyziologické gravidity. Vzhledem k nepostupujícímu porodu byl indikován císařský řez. U novorozence s p. hm. 2030 g a p.d. 45 cm byla po porodu zjištěna amelie levé horní končetiny. 1. den byla v inkubátoru. Kojena byla 2 měsíce, pak krmena Feminarem a Sunarem. Do 1 roku rehabilitace Vojtovou metodou. Později byla zjištěna dextrokardie bez dalších anatomických anomálií a arytmie na základě převodní poruchy. Ve 3,5 letech bylo echokardiografickým vyšetřením zjištěno foramen ovale 2 mm při levostranném oblouku aorty, normální konfigurace dolní duté žíly, levá síň vlevo proximálně, pravá síň vpravo distálněji. Původně bylo uvažováno o agenezi levé ledviny. V 10 letech byla izotopovým vyšetřením prokázána ileopelvická dystopie levé ledviny s malrotací (ren migrans) a relativně zachovanou funkcí (snížení akumulace radiofarmaka, levá ledvina je rozměrů 8 x 4 cm, pravá 11 x 5,5 cm, levá zastává 39 % funkce, pravá 61 %). Chybění levé horní končetiny je kompenzováno epitézou od 2 roků a 8 měsíců.

Rodokmenové vyšetření neodhalilo obdobné onemocnění v rodině. Matka pacientky pracovala na rizikovém pracovišti jako sálová sestra otorhinolaryngologie, trpěla ovariálními cystami a podstoupila kryokauterizaci čípku. Matka matky zemřela s dg. dermatomyositis a thyreopatie ve věku 52 roků. Revmatologická zátěž (lupus erytematodus) je prokázána v širší rodině matky. Otec probandky je zdráv, má dvě zdravé sestry – dizygotní dvojčata, v další jeho antecedenci zátěž diabetická a nádorová. Rodiče pacientky nepříbuzni.

Matka podstoupila v následující 2. graviditě prenatální invazivní diagnostiku, kdy byla prokázána vcestná placenta. Vyšetření plodové vody z amniocentézy prokázalo normální karyotyp 46,XX. Opakovaná ultrasonografická vyšetření byla bez patologie. Porod opět císařským řezem v termínu, p. hm. 3250, p.d. 47 cm. Druhá dcera je zdráva, dobře prospívá.

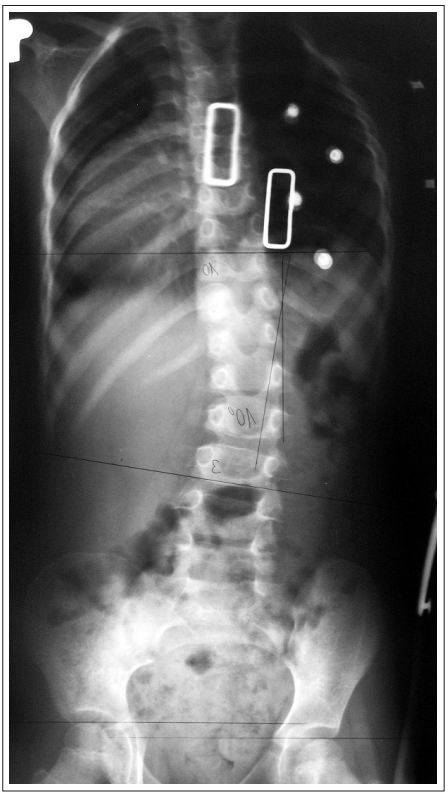
Probandka byla poprvé vyšetřena v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu ve 3,5 letech. Byl zjištěn astenický habitus, výškou 95 cm byla na 3. P, hmotností 11 kg hluboko pod 3. P, má aplastický pletenec ramenní vlevo, vytvořen jen rudimentární klíček. Na kůži břicha a hrudníku jsou hemangiomy. Hlava je ukloněná doleva a mírně rotovaná doprava, hrudník parasternálně vlevo oploštělý v důsledku aplazie velkého prsního svalu. Výrazně chabé držení těla s pánví dopředu. Statika páteře je porušená s významným



Obr. 1. RTG krční páteře v bočné projekci ve věku 10 let zobrazuje blok krčních obratlů C2–C6 s napřímením lordózy.

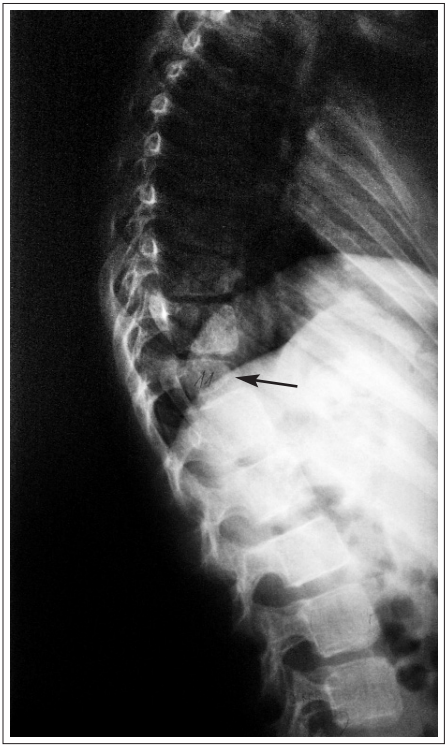
omezením hybnosti krční páteře. Pohyblivost torakolumbální a lumbální krajiny byla jen mírně omezená. Na rentgenovém snímku páteře v předozadní projekci byla prokázána sinistrokonvexní skolióza torakolumbální páteře, hemivertebry dolní krční a celé hrudní páteře, asymetrická sakralizace 5. bederního obratle. V bočné projekci byla výrazně prohloubená torakální kyfóza (klínovitý tvar těla obratle T11). Krční páteř vykazuje kostěný blok horních krčních obratlů.

Pacientka je dlouhodobě sledována, odborné rehabilitační vedení je zajištěno v místě bydliště. Podle růstu dítěte je zhotovována nová epitéza nahrazující kosmeticky levou horní končetinu. V 9 letech a 3 měsících měla blokádu krční páteře, když udělala kotoul. Při kontrolním RTG

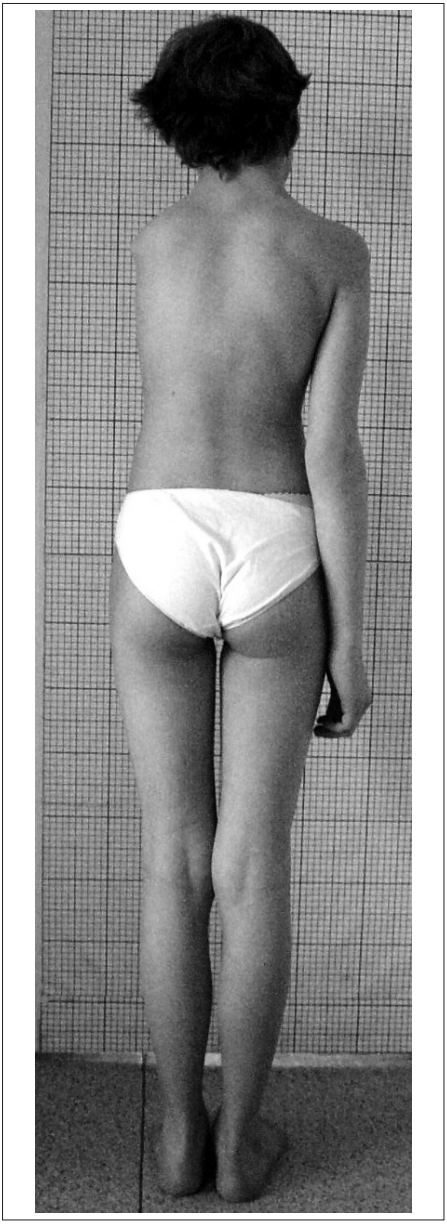


Obr. 2. Předozadní snímek hrudní páteře v 10 letech zachycuje oboustranně krátké 1. žebro, rudimentární 12. žebro vlevo, motýlovité obratle v rozsahu Th3–Th11 a široký kanál páteřní v lumbosakrální krajině (L4–S2). RTG snímek zhotoven ve stoje s protézou horní končetiny (vlevo).

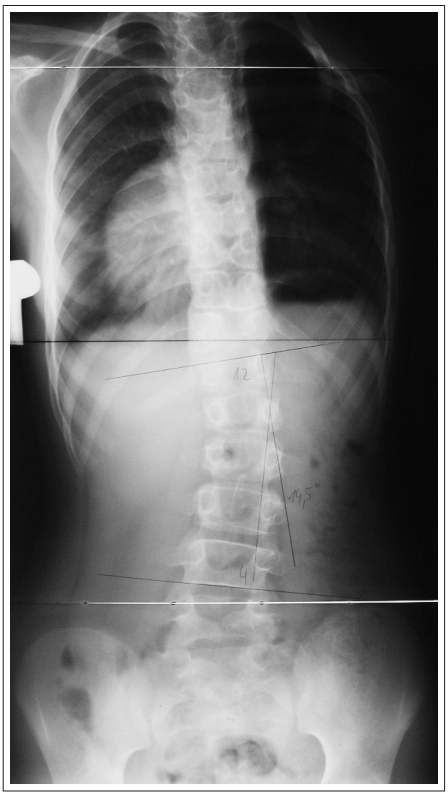
vyšetření páteře byl ověřen blok krčních obratlů C2–C6 s napřímením lordózy **(obr. 1),** inklinací hlavy doleva a rotací doprava (oserní tortikolis při Klippelově-Feilově sekvenci). Na snímku hrudní páteře v 10 letech **(obr. 2)** bylo zjištěno oboustranně krátké 1. žebro, rudimentární 12. žebro vlevo, motýlovité obratle v rozsahu Th3–Th11, v lumbosakrální krajině široký kanál páteřní (L4–S2). Na snímku



Obr. 3. RTG snímek torakolumbální páteře v bočné projekci ve věku 10 let prokazuje gibbositu páteře jako důsledek klínovitého tvaru těla obratle Th11 (šipka).



Obr. 4a, b. Fenotyp probandky ve stoje zezadu a při předklonu ze strany ve věku 12 let.



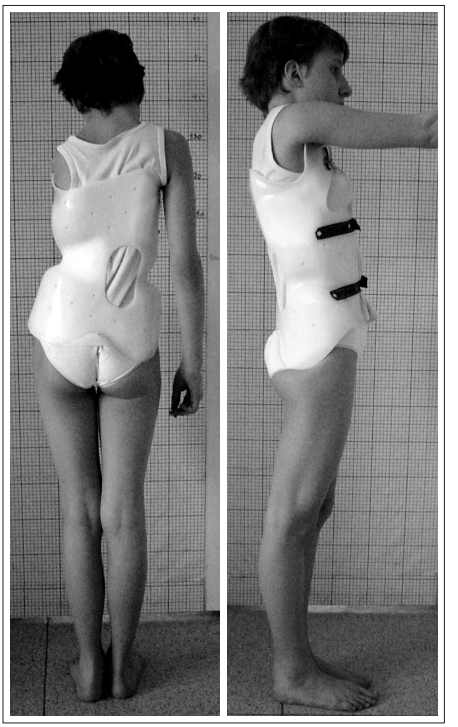
Obr. 5. RTG páteře v předozadní projekci ve stoje – progrese skoliózy, motýlovité obratle hrudní páteře jako na snímku páteře v 10 letech, spina bifida occulta L5 a S1.

Obr. 6. RTG páteře v předozadní projekci ve stoje v korzetu Cheneau, korekce skoliózy je zřejmá.

páteře v bočné projekci byla prokázána dorsolumbální kyfóza v důsledku klínovitého tvaru Th11 **(obr. 3).** Pacientce bylo doporučeno omezit skoky a doskoky, nedělat kotouly, pokračovat v rehabilitaci.

Antropologické vyšetření v 10 letech: Výška 134 cm odpovídá 10.–25. P, hmotnost 26 kg je vzhledem k výšce na 25. P. Proporcionalita: Horní tělesný segment poněkud kratší (–1,4 SD) než dolní (–0,4 SD). Obvod hlavy 52 cm – střední, mezi 25. a 50. P. Mozkovna mesocefalní bez významných disproporcí a významné asymetrie. Kostní věk urychlen asi o 1–2 roky (odpovídá 11–12 rokům).

Ve 12 letech byla zjištěna progrese kyfoskoliózy páteře **(obr. 4, 5, 6)** a zavedena léčba korzetem (typ Cheneau) v nočním režimu. Korekce skoliózy je dokumentována na **obr. 7.** Ve 12,5 letech bylo provedeno echokardiografické vyšetření srdce – byl ověřen situs viscerum solitus, levostranný oblouk aorty při dextrokardii, otevřené foramen ovale s nevýznamným levopravým



Obr. 7a, b. Pacientka s korzetem typ Cheneau. Korzet koriguje skoliózu i torakolumbální hyperkyfózu páteře.

zkratem a mitrální regurgitací. Z kardiologického hlediska není třeba omezení fyzické aktivity.

Při posledním vyšetření ve 12 letech 9 měsících byla zjištěna tělesná výška 155 cm, hmotnost 39 kg, výška vsedě 78 cm. Trvá chabé držení těla, disproporcionalita postavy, omezení extenze hrudní a torakolumbální páteře, značné je omezení hybnosti krční páteře (rotace doleva jen do 10 stupňů, doprava do 40 stupňů, úklon doprava do 20 stupňů, doleva do 40 stupňů. Flexe a extenze krční páteře je omezená asi o $^1/_4$–$^1/_3$ rozsahu). Hrudní hyperkyfóza (v důsledku motýlovitých obratlů) a sinistrokonvexní skolióza je částečně korigována reklinačním korzetem typ Cheneau.

DISKUSE A ZÁVĚR

V práci jsou uvedeny kasuistiky 5 pacientů, u kterých společným znakem byla plně nebo částečně vyjádřená obrácená rotace orgánů (situs viscerum inversus).

Ivemarkův a Kartagenerův syndrom jsou známé genetické syndromy, vyznačující se klasickou syndromologií.

Kazuistiku *dívky s dextrokardií a ileopelvickou dystopií malrotované ledviny sdruženou s aplazií horní končetiny, malsegmentací krční páteře a torakolumbální kyfoskoliózou* v důsledku motýlovitých obratlů lze považovat za prioritní nález syndromové asociace, který se řadí mezi syndromy s částečnou poruchou rotace orgánů. Mohlo by se jednat i o novou nozologickou jednotku, patřící do skupiny dysostóz s převažujícím postižením páteře **(3).**

Ivemarkův syndrom **(2, 5, 7).** Diagnostický význam má rentgenové vyšetření a scintigrafie sleziny, stejně tak další zobrazovací techniky. Smrt nastává většinou v prvém roce života následkem s životem neslučitelných srdečních vad a silné náchylnosti k infekcím, ale choroba může být příčinou nejasné mrtvorozenosti plodu. Možnosti chirurgické korekce zejména v kardiologii sice značně pokročily, avšak u pacientů přetrvává velká náchylnost k infekcím. Převážná většina popsaných několika set případů byla sporadických. Byly popsány i případy sourozenecké s konsanguinitou, což vedlo k úvahám o autosomálně recesivní dědičnosti. Podle našeho názoru jde spíše o polygenní determinaci. V jedné rodině se někdy vyskytují případy polysplenie a asplenie, což ukazuje na pato-

geneticko jednotu či příbuznost těchto dvou stavů. Dědičnost je nejistá, ukazuje se v posledních letech vztah k PAX a HOX genům. Obecně v rámci genetického poradenství riziko pro další těhotenství, tj. pro sourozence nemocného se považuje za nízké.

Kartagenerův syndrom **(2, 6, 7)** je charakterizován výše uvedenou typickou tris kpříznaků. Úplný situs inversus může být asi u poloviny pacientů, u zbývajících je neúplná porucha rotace spojena pouze s dextrokardií a popřípadě dalšími vrozenými srdečními vadami. Stav nemusí být rozeznán po řadu let. Vrozené srdeční vady vznikají zejména u neúplných rotací. Frontální sinusy jsou hypoplastické nebo chybí. Pro diagnózu je významný nález mukózní rhinitidy s opakujícími se respiračními infekcemi a chronickou bronchitidou. V 90 % případů se projeví již v prvém roce života. Přetrvává do dospělosti. Pansinusitidy obvykle začínají v dětství. Nasální sekrece může být spojená s poruchou čichu (anosmií) a nasálními polypy, což je provázeno dále rhinolalií.

Chronická serosní otitis media vede k druhotné nedoslýchavosti převodního typu. Ve třetím roce života bronchiektázie jsou zpravidla komplikovány pneumoniemi a atelektázami dolních laloků, stejně tak respiratory distress syndromem. Příležitostně se zde objevuje asthma, hemoptýza a akrocyanóza a deformity prstů. Úplný situs inversus může být asi u poloviny pacientů, u zbývajících je neúplná porucha rotace spojena pouze s dextrokardií a popř. dalšími vrozenými srdečními vadami. Stav nemusí být rozpoznán po řadu let. Vrozené srdeční vady vznikají zejména u neúplných rotací. Dospělí muži mohou být sterilní **(2),** z důvodu nepohyblivosti spermií. Naše zkušenosti ukazují, že sterilita žen může být z důvodu nepohyblivosti řasinkového epitelu vejcovodů. Elektronová mikroskopie z biopsie sliznice dutiny nosní může objasnit tuto situaci **(1, 4).**

Základní dědičný defekt spočívá v abnormalitě počtu, orientace a struktury filamentálního komplexu 9 periferních a dvou centrálních mikrotubulárních dublet řasinek i bičíků spermií (univerzální struktura). Chybí zde dyneinová raménka zodpovědná za pohyblivost a dochází k poruše orientace cilií. Dyneinová raménka jsou struktury obsahující adenosintrifosfatázu, které tvoří můstky mezi mikrotubulárními dvojicemi a jsou potřebné k pohybu řasinek. Morfologické poruchy až chybění dyneinový ramének však není konstantním nálezem a může být nalezeno vzácně i u normálních osob. Poruchy pohyblivosti řasinek nemusí mít vždy zjevný mikroskopický morfologický korelát, nicméně nepohyblivý nebo abnormálně pohyblivý řasinkový epitel dýchacích cest vede k blokádě paranasálních dutin z retence hlenu, stejně tak je tomu v Eustachově trubici, v plicních lalocích, které se pak snadno infikují. Nepohyblivé spermie jsou příčinou mužské sterility. Řasinky v průběhu embryonálního života mají zjevně vztah k typu laterality. Jejich poruchy mohou souviset se status situs viscerum inversus.

Diferenciální diagnostika tohoto syndromu musí vzít v úvahu izolovaný výskyt jednotlivých chorobných jednotek jako je izolovaná dextrokardie, bronchiektazie, izolovaná sinusitida, cystická fibroza.

Prognóza onemocnění je vcelku dobrá, neomezuje podstatně věk přežití. Funkční plicní testy však ukazují u všech známky obstrukce, proto je kontraindikována těžká fyzická aktivita. Stav vyžaduje obvykle dlouhodobou antibiotickou terapii, inhalace, polohové drenáže a lokální léčbu sliznic. Třetina pacientů je indikována k segmentární resekci plic někdy lobektomii.

LITERATURA

1. AFZELIUS B. A.: The immotile cilia syndrome and other ciliary diseases. Internat Rev Exp Path, 19, 1979, s. 2–43.

2. GOODMAN M. R., GORLIN R. J.: The malformed infant and child, Oxford University Press, 1983.

3. HALL CH. M.: International nosology and classifcation of constitutio.nal disorders of bone (201). Amer J Med Genet, 113, 2002, č. 1, s. 65–77.

4. ROTT H. D.: Kartagener syndrome and the syndrome immotile cilia. Human Genetics, 46, 1979, s. 249–261.

5. TAYBI H., LACHMAN R. S.: Asplenia syndrome, s. 34–35. In: Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias, 4th ed, St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.

6. TAYBI H., LACHMAN R. S.: Kartagener syndrome, s. 266–267. In: Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias, 4th ed, St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.

7. WITKOWSKI R., PROKOP O.: Genetik erblicher Syndrome und Missbildungen, Woerterbuch fuer die Familienberatung,Akadaemie – Verlag – Berlin, l974.

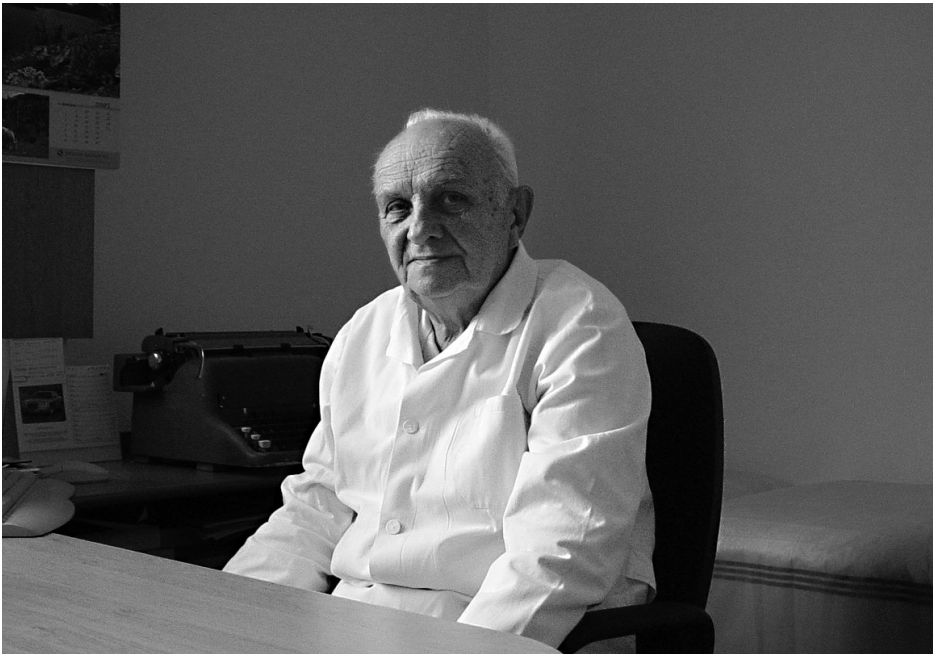
Adresa autora:
MUDr. M. Kuklík, CSc.
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
130 00 Praha 3
kuklik.m@volny.cz

ŽIVOTNÍ JUBILEA
ANNIVERSARIES

MUDr. Vlastislav Mareček – osmdesátiletý

Dne 2. dubna 2005 oslaví své osmdesáté narozeniny náš milý kolega a učitel pan MUDr. Vlastislav Mareček. Alespoň ve stručnosti připomínáme čtenářům jeho profesní životopisné údaje.

Po ukončení středoškolských studií maturitou v roce 1944 nastoupil v rámci „totálního nasazení" jako pomocný dělník ve Škodovce v Hradci Králové. Po osvobození v roce 1945 odešel do tehdejší Okresní nemocnice v Hradci Králové a pracoval tam jako volontér bez platu na chirurgii a později na ortopedii. Studoval na Lékařské fakultě v Hradci Králové v letech 1946–1950. Při studiích byl zaměstnán jako vědecká pomocná síla v ústavu pro normální anatomii a později jako pomocný asistent. Po skončení studií byl přidělen na chirurgické oddělení nemocnice ve Vrchlabí a po dvou měsících nastoupil na vojenskou presenční



službu do roku 1952. Poté pracoval na ortopedickém oddělení v Trutnově. V roce 1955 atestoval z oboru chirurgie I. st. a v roce 1958 z nástavby pro ortopedii.V roce 1958 po zrušení VLA v Hradci Králové získal konkurzem místo na ortopedické klinice. Tam pracoval ve funkci zástupce přednosty pro LPP, vykonával funkci krajského posudkového lékaře pro ortopedii, krajského a okresního soudního znalce pro ortopedii. Po roce 1968 byl z politických důvodů zbaven funkce a do roku 1975 pracoval jako ambulantní lékař na ortopedické klinice. Po onemocnění vedoucího lékaře protetického oddělení začal docházet na ambulanci tohoto oddělení. V roce 1980 byl jmenován vedoucím lékařem a 1996 odešel do důchodu.

Po roce 1980 se stal členem výboru ortopedicko-protetické společnosti, kde působil do důchodu. V letech 1984 – 1991 byl členem komise pro dovoz protetických pomůcek při MZ ČR. V letech 1984 – 1986 přispěl k rozvoji ortotiky trupu v Luži - Košumberku. Podílel se na zavedení tubulárního protézového systému v ČR a na vývoji mnoha nových protetických pomůcek.

Do roku 1968 publikoval 14 prací, dále směl publikovat jenom jako spoluautor. Přednesl 75 přednášek z oboru protetiky a ortopedie. Významně se podílel na vybudování a zprovoznění protetického lůžkového oddělení ve FN Hradec Králové. V současné době stále pracuje jako posudkový lékař České pojišťovny a věnuje se překladu odborných textů z němčiny. I v tomto věku si udržuje přehled o novinkách v oborech ortopedie a ortopedická protetika.

Jménem výboru Odborné společnosti ortopedicko-protetické a jménem redakční rady časopisu Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii upřímně přejeme váženému a milému kolegovi panu MUDr. Vlastislavovi Marečkovi zdraví a spokojenost do dalších let, aby díky mimořádné pracovní výkonnosti v tomto úctyhodném věku mohl své celoživotní zkušenosti a moudrost předávat svým následovníkům.

Za výbor Odborné společnosti ortopedicko-protetické ČLS J. E. Purkyně
MUDr. Aleš Mareček
a
Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Ivan Hadraba, CSc. – 75 let

Dne 2. března 2005 oslavil náš milý a vážený kolega pan docent Hadraba své 75. narozeniny. Neuvěřitelně rychle uběhlo 5 let, kdy pan profesor MUDr. Jan Pfeiffer, DrSc. přiblížil čtenářům časopisu životní dílo docenta Hadraby. Proto alespoň ve stručnosti uvádíme faktografické životní curriculum.

Ivan Quido Hadraba, narozen 2. 3. 1930 v Praze, promoce na LF KU v Praze 14. 3. 1955, atestace I. st. v oboru chirurgie 1. 6. 1959, atestace II. st. v oboru ortopedická protetika 20. 11. 1974, kandidát lékařských věd 16.4.1970 (téma disertační práce „Fokomelie – protetika a habilitace"), udělení vědecké kvalifikace ČSAV II.a. stupně 2. 10. 1984, jmenování docentem pro obor rehabilitace 6. 5. 1991. Počet let praxe v oboru po ukončení studia – 50 (z toho 28 let vývojově-výzkumné činnosti).

Výzkumná činnost:

- Od 1. 3. 1960 výzkumný pracovník Výzkumného protetického pracoviště (VVP) národního podniku Ergon, které bylo umístěno v Jedličkově ústavu v Praze.
- Od 1. 10. 1971 do 31. 10. 1983 vedoucí téhož pracoviště.
- Od 1. 11. 1983 do 1. 7. 1988 vedoucí Vědecko-výzkumné laboratoře ortopedické protetiky ILF (VVLOP-ILF)
- Od 1. 7. 1988 do 1. 7. 1998 vedoucí Centra pro ortopedickou protetiku (COP) Kliniky rehabilitačního lékařství 1. LF UK v Praze (kam bylo VVLOP-ILF po delimitaci převedeno).

Pedagogická činnost:

- Ústav pro doškolování lékařů (ÚDL), později ILF: od r. 1961 externí učitel, v letech 1983–88 interní učitel.
- Fakulta dětského lékařství 2. LF UK v Praze: výuka mediků v ortopedické protetice (v rámci oboru ortopedie) od r. 1974 do 1989.
- FTVS UK v Praze: od r. 1984 jako externí, od r. 1998 jako interní učitel na Katedře anatomie a biomechaniky – dosud.
- Střední odborné učiliště: výuka ortopedických protetiků (učební obor s maturitou) od r. 1975 do r. 1988

Stáže studentů:

- Pedagogické fakulty, Lékařské fakulty - ergoterapie.

Ze zahraničních pobytů uvádíme:

- tříměsíční stáž v USA v r. 1965 na universitě v Los Angeles
- dvouletý pobyt v Münsteru v letech 1969–71 na Klinice a poliklinice technické ortopedie a rehabilitace Westfälische Wilhelms-Universität Münster, kde byl v té době přednostou prof. G. F. Kühn (kterého osobně doc. Hadraba pokládá za svého učitele v protetice).

Doc. Hadraba byl dlouholetým členem komise pro dovoz protetických pomůcek při MZ ČR a navázal úzký kontakt s řadou zahraničních pracovišť odborných i produkčních, např. firmou Otto Bock, která nám dodávala v té době u nás nedostupné protetické prvky. Zavedl dětskou protetiku jako samostatnou disciplinu v protetice, což se projevilo hlavně ve vývoji nových dětských protéz a ortoprotéz. Vědecky se věnoval úchopu, zavedl pojem terciární úchop, rozpracoval metodiku jeho výcviku a zapojil ergoterapii do protetiky. Zasloužil se o prosazení nástavbového atestačního oboru protetik lékař. Neocenitelnou zásluhou doc. Hadraby je skutečnost, že vychoval řadu ortopedicko-protetických techniků a obuvníků zejména během jeho působení ve Výzkumném protetickém pracovišti při n. p. Ergon v Jedličkově ústavu v Praze.

Rád bych vzpomněl na spolupráci s váženým kolegou a dnes přítelem doc. MUDr. Ivanem Hadrabou, CSc. během mého působení na Dětské ortopedické klinice 2. LF UK v Motole (v letech 1980–1993), kdy mi byl nezastupitelným rádcem při komplexním léčení dětí s nejsložitějšími končetinovými a kombinovanými defekty. Dodnes je doc. Hadraba nejen pro mě encyklopedií ortopedické protetiky.

Rád bych ještě vzpomněl jeho angažovanost při založení Nadace pro děti s vadami pohybového aparátu (Maříkova nadace) v roce 1992 a jeho obětavou spolupráci při zavádění komplexní péče o děti hospitalizované v nově vzniklém rehabilitačním dětském oddělení v NsP v Kostelci nad Č. l. (toto perspektivní zařízení pro tělesně postižené děti existovalo jako rozpočtová organizace Ministerstva zdravotnictví v letech 1991–2000), kam několik let dojížděl jako konziliář pro ortopedickou protetiku. V roce 1994 byl jedním ze zakladatelů odborného mezioborového časopisu „Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii“. Ve stejném roce inicioval založení Odborné společnosti ortopedicko-protetické ČLS J. E. Purkyně, jejímž předsedou byl do roku 1998. V roce 1999 se stal odborným garantem nového odborného časopisu Federace ortopedických protetiků technických oborů „Ortopedická protetika“, který navázal na stejnojmenný časopis vysoké odborné úrovně, vydávaný MUDr. Hadrabou v letech 1964–1987.

Pětasedmdesáté narozeniny jsou dobrou příležitostí, abychom poděkovali Ivanu Hadrabovi seniorovi za jeho rozsáhlou odbornou a vědeckou práci a za všechno, co vykonal pro dětské a dospělé pacienty v rámci oboru ortopedická protetika, o jehož vznik v předrevoluční době se zasloužil. Je na nás mladších, abychom suverenitu oboru uhájili i v této pro české zdravotnictví tak nestabilní době!

Chtěl bych Ti, milý Ivane, za sebe, za Odbornou společnost pro ortopedickou protetiku ČLS J. E. Purkyně a redakční radu časopisu Pohybové ústrojí, popřát stálou životní pohodu, pevné zdraví a ještě mnoho let aktivní činnosti v roli učitele na FTVS UK v Praze, garanta či oponenta doktorských disertací, výzkumných úkolů i habilitačních prací.

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
vedoucí redaktor
předseda Společnosti pro pojivové tkáně
člen výboru Odborné společnosti ortopedicko-protetické ČLS J. E. Purkyně

TISKOVÉ CHYBY

ERRATA

1. Oprava části článku:

Pallová I., Šorfová M., Ryšávková A.: Měření rotace obratlů z RTG snímku.
Pohybové ústrojí, 10, 2003, pp. 161–171.

POSTUP VÝPOČTU ÚHLU ROTACE γ_i PRO LÉKAŘE V KLINICKÉ PRAXI

1) zhotovení RTG snímku v AP projekci
2) změření šířky (nebo výšky) hrudního obratle, který je nejméně rotován …… [mm]
3) získání měřítka x: průměrné tabulkové parametry (index i) daného obratle **(tab. 2)** v poměru s naměřenými hodnotami (index n).

CHYBNĚ

$$x = \frac{LEW_i}{LEW_i} \text{ nebo } \frac{VBHp_i}{VBHp_i} \text{ nebo } \frac{UEW_i}{UEW_i}$$

SPRÁVNĚ

$$x = \frac{LEW_i}{LEW_n} \text{ nebo } \frac{VBHp_i}{VBHp_n} \text{ nebo } \frac{UEW_i}{UEW_n}$$

LEW – dolní šířka obratlového těla
UEW – horní šířka obratlového těla
VBHp – výška obratlového těla

4) změření vzdálenosti vnitřní hrany pediklu od osy souměrnosti (středu šířky) obratle s_n vybraného hrudního obratle (nejvíce rotovaného, koncového…) …… [mm]
5) transformace tabulkové hodnoty r_v obratle nejvíce rotovaného **(tab. 2)** měřítkem $r_x = r_v \times x$ …… [mm]
6) dosazení hodnot (naměřené a tabulkové) do výsledného vzorce a získání úhlu rotace γ_i
Do vzorce se dosadí tabulkové hodnoty: α_v, r_v **(tab. 2)** nejvíce rotovaného obratle, měřítko x a s_n, které se naměří na RTG snímku.

$$\gamma_i = \alpha_n - \frac{180}{\pi} \times \arcsin\left(\frac{s_n}{\frac{LEW_i}{LEW_n} \times r_v}\right) \ldots [°]$$

(Př. u konkrétní pacientky u nejvíce rotovaného obratle Th9 bylo naměřeno s_n 4 mm, rotace obratle **CHYBNĚ** 8,86° **SPRÁVNĚ** 6,3° – viz obrázek č. 6).

CHYBNĚ

$$\gamma_i = 13{,}8 - \frac{180}{\pi} \times \arcsin\left(\frac{4}{\frac{42{,}1}{34} \times 37{,}5}\right) = 8{,}86°$$

SPRÁVNĚ

$$\gamma_i = 13{,}8 - \frac{180}{\pi} \times \arcsin\left(\frac{4}{\frac{27{,}8}{34} \times 37{,}5}\right) = 6{,}3°$$

CHYBNĚ

	Th12	Th11	Th10	Th9	Th8	Th7	Th6	Th5	Th4	Th3	Th2	Th1
UEW_i [mm]	24,5	24,9	24,6	24,5	24,9	26,2	27,8	29,5	30,6	31,9	34,9	39,0
LEW_i [mm]	27,8	27,4	25,9	26,0	27,0	28,2	29,1	30,5	33,0	35,4	39,1	42,1
$VBHp_i$ [mm]	14,1	15,6	15,7	16,2	16,2	17,4	18,2	18,7	19,3	20,2	21,3	22,7
α_v [stupně]	5,7	9,0	10,0	13,8	16,7	17,5	14,7	15,1	16,8	16,7	21,1	21,2
r_v [mm]	110,8	62,3	52,4	37,5	30,8	28,8	34,2	32,8	29,4	31,9	27,1	30,1

Tabulka 2. Průměrné hodnoty rozměrů obratle hrudní páteře UEW, LEW, VBHp a vypočítané parametry z tabulek r_v, α_v pro výpočet axiální rotace γ_i.

SPRÁVNĚ

	Th1	Th2	Th3	Th4	Th5	Th6	Th7	Th8	Th9	Th10	Th11	Th12
UEW_i [mm]	24,5	24,9	24,6	24,5	24,9	26,2	27,8	29,5	30,6	31,9	34,9	39,0
LEW_i [mm]	27,8	27,4	25,9	26,0	27,0	28,2	29,1	30,5	33,0	35,4	39,1	42,1
$VBHp_i$ [mm]	14,1	15,6	15,7	16,2	16,2	17,4	18,2	18,7	19,3	20,2	21,3	22,7
α_v [stupně]	21,2	21,1	16,7	16,8	15,1	14,7	17,5	16,7	13,8	10,0	9,0	5,7
r_v [mm]	30,1	27,1	31,9	29,4	32,8	34,2	28,8	30,8	37,5	52,4	62,3	110,8

Tabulka 2. Průměrné hodnoty rozměrů obratle hrudní páteře UEW, LEW, VBHp a vypočítané parametry z tabulek r_v, α_v pro výpočet axiální rotace γ_i.

2. Oprava popisu obrázku:

Rentgenový snímek páteře, hrudníku a pánve kojence s velmi těžkou formou metatropické dysplazie ve věku 7 měsíců (omylem bylo uvedeno ve věku 7 let).

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ ČASOPISU DEMONSTRUJE

Charakteristické RTG příznaky **Metatropické dysplazie,** raritně se vyskytující biomechanicky závažné kostní dysplazie (KD) s hlavním postižením páteře. Dědičnost je heterogenní, vyskytují se různě závažné formy s přenosem dominantním nebo recesivním. U rodičů se může zjistit mosaicismus. Mutace v alelách dominantního genu mohou vysvětlovat různou expresi postižení od letálních variant k lehčím případům bez kyfoskoliózy. V kojeneckém věku je charakterisická normální tělesná délka s krátkými končetinami a relativně dlouhým trupem. Později progredující kyfoskolióza vede k nápadnému zkrácení původně dlouhého trupu („metatropismus"). Normální lebka a obličej kontrastuje s krátkým krkem, úzkým hrudníkem, prominujícími velkými klouby a kyfoskoliózou. I u těžkých případů bývá normální duševní vývoj, výška dospělých bývá v rozmezí 110–120 cm.

Na obrázku je rentgenogram ruky, kyčelního, kolenního kloubu v předozadní projekci a páteře v boční projekci 2letého dítěte (vlevo) a 14letého chlapce (vpravo). Typické RTG změny jsou: široké horizontální acetabulum, široké a krátké pubické kosti, lopaty kyčelní jsou poloměsíčitého tvaru s hypoplazií distální části. Krátké dlouhé kosti s výrazným rozšířením metafýz, malá osifikační jádra hlavic femurů, není vytvořen interkondylární zářez v distální epifýze femuru. Na ruce jsou krátké tubulární kosti s nápadně rozšířenými konci, epifýzy a karpální kosti jsou malé a deformované. Na páteři je patrná výrazná dorsolumbální kyfóza, oploštělá obratlová těla klínovitého tvaru s bází klínu dorsálně. Uvnitř obratlových

těl jsou kondenzovanější jazykovitá centra původních novorozeneckých obratlů (vlevo). Všechny tyto změny je možné hodnotit pouze v období růstu, kdy jsou epifýzy a metafýzy dlouhých kostí odděleny růstovými chrupavkami.

I u této spondyloepimetafyzární KD je nutno cíleným radiologickým vyšetřením zhodnotit vývoj dens epistrophei, protože jeho hypoplazie může spolu s hyperlaxicitou ligament být příčinou atlantoaxilní instability s možným důsledkem neúplné či úplné příčné léze míšní.

Pohybové ústrojí

Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii

10. Kubátův podologický den

Mezioborový přístup k vadám nohou a dolních končetin

Lékařský dům v Praze
2. 4. 2005

Vydává
Společnost pro pojivové tkáně
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
Katedra antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze
Odborná společnost ortopedicko-protetická ČSL J. E. Purkyně

ročník 11 / 2004 Suppl.

EMBASE / Excerpta Medica

Společnost pro pojivové tkáně
&
Odborná společnost ortopedicko-protetická ČLS J. E. Purkyně
&
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

ve spolupráci s NZZ Ortopedica s.r.o.
&
Českou podiatrickou společností

Vás srdečně zvou na

10. KUBÁTŮV PODOLOGICKÝ DEN:

„MEZIOBOROVÝ PŘÍSTUP K VADÁM NOHOU A DOLNÍCH KONČETIN“,

které se bude konat v sobotu 2. dubna 2005 od 9.00 hod.
v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31

Symposium se koná v rámci Dekády kostí a kloubů 2000–2010 a patří mezi vzdělávací akce zařazené do systému celoživotního vzdělávání lékařů

ODBORNÁ SPOLEČNOST ORTOPEDICKO-PROTETICKÁ ČLS J.E. PURKYNĚ
PRAHA ČESKÁ REPUBLIKA

SPOLEČNOST PRO POJIVOVÉ TKÁNĚ
PRAHA · ČESKÁ REPUBLIKA

AMBULANTNÍ CENTRUM PRO VADY POHYBOVÉHO APARÁTU

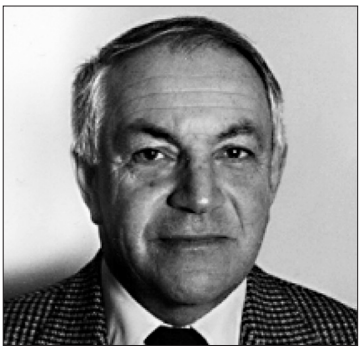
10. KUBÁTŮV PODOLOGICKÝ DEN

MEZIOBOROVÝ PŘÍSTUP K VADÁM NOHOU A DOLNÍCH KONČETIN

LÉKAŘSKÝ DŮM V PRAZE, 2. 4. 2005

ÚVOD

Vzpomínka na prof. MUDr. Rudolfa Kubáta. DrSc.



Jednodenní symposium Kubátův podologický den se stalo každoroční významnou odbornou a společenskou událostí pořádanou Společností pro pojivové tkáně, Odbornou společností ortopedicko-protetickou ČLS J. E. Purkyně a Ambulantním centrem pro vady pohybového aparátu ve spolupráci s NZZ Ortopedica s.r.o a Českou podiatrickou společností. Symposia si kladou za cíl prezentovat účastníkům – odborníkům různých lékařských, biomedicínských i technických oborů – současné poznatky o noze a dolní končetině z aspektů různých oborů. Ukazuje se, že vady nohou, podobně jako rukou, jsou zrcadlem abnormálních nebo patologických změn celé kostry a mohou být projevem jak vrozených, tak získaných systémových chorob a onemocnění. Mezioborový přístup a technické pokroky jsou využívány jednak při včasné diagnostice, sledování a předpovídání vývoje deformit nohou či růstu postižených končetin, jednak pro zlepšení komplexního léčení a péče o pacienty dětského i dospělého věku s vrozenými či získanými vadami nohou a dolních končetin. Komplexní léčení v podstatě zahrnuje různé individuálně volené postupy a metody rehabilitační, ortopedicko-protetické, chirurgické i medikamentózní.

Celodenní Semináře o podologii byly zprvu koncipovány jako edukační semináře pro odborné zástupce firmy Euroortopedi AB Sweden (pozdější NZZ Ortopedica, s.r.o) a ambulantní specialisty (ortopedy, ortopedické protetiky, pediatry a rehabilitační specialisty). Do roku 2002 se konaly v sále VIA na Újezdě v Praze 1. Semináře byly od začátku odborně vedeny týmem Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu (Olšanská 7, Praha 3) a organizačně zajišťovány NZZ Ortopedica, s.r.o. V posledních letech odbornou záštitu převzaly

výše uvedené odborné společnosti. Prvního semináře, který se konal 20. ledna 1996, se aktivně zúčastnil pan profesor MUDr. R. Kubát, DrSc. (12. 8. 1924 – 13. 8. 1996), emeritní přednosta Ortopedické kliniky 2. LF UK v Praze a Fakultní nemocnice v Motole, s přednáškou „Vrozené a získané vady nohou, péče o nohy". Z dalších přednášejících zde vystoupili MUDr. J. Meluzín. „Anatomie nohy", I. Mařík. „Problematika dětí a dospělých s vadami nohou – diagnostika", I. Hadraba. „Ortotické a protetické možnosti léčení vad dolních končetin", P. Černý. „Užívané materiály a technické provedení individuelních a speciálních vložek do bot", Z. Sobotka. „Biomechanické aspekty ovlivňující vývoj nohou, biomechanika chůze", M. Kuklík. „Vrozené vývojové vady nohou" a I. Mařík. „Vrozené a získané vady nohou – operační léčení, komplexní péče". Citovaná přednáška pana profesora Kubáta byla jedním z jeho posledních veřejných vystoupení. Do posledních dnů svého života pracoval jako ortopéd v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu a jako úřední soudní znalec. Měl jsem to štěstí, že jsem byl jedním z jeho žáků v době, kdy vedl Ortopedickou kliniku v Motole, kam byla dětská část přestěhována z Karlova náměstí v roce 1983. Prof. MUDr. R. Kubát, DrSc., jako přednosta kliniky, vytvořil prostor pro rozvoj všech ortopedických specializací dětského věku i dospělých. Vytvořil podmínky pro komplexní přístup k vrozeným vadám systémovým a končetinovým, pro spondylochirurgii, vrozené vykloubení kyčelní včetně ultrasonografické diagnostiky, dětskou traumatologii, ortopedickou onkologii, neuroortopedii a další. Za jeho vedení se Dětská ortopedická klinika stala nepostradatelným pracovištěm pro ostatní kliniky a oddělení FN v Motole jak při léčení dětí, tak na poli odborně vědeckém. Díky jeho osobnosti byly navázány četné kontakty a spolupráce se zahraničními pracovišti. Prof. Kubát se v 60. – 80. letech zásadně zasloužil o moderní koncepci československé ortopedie a traumatologie. Jako sekretář a později předseda Československé ortopedické společnosti a národní delegát S.I.C.O.T. vybudoval mezinárodní prestiž československé ortopedie a traumatologie v Evropě i ve světě. Přednesl stovky přednášek na odborných symposiích u nás i v zahraničí, kde úspěšně propagoval zásady konzervativního a operační léčení vrozené dysplazie kyčelních kloubů. Přednášel kromě států dřívějšího socialistického tábora také ve Francii, NSR, Itálii, Rakousku, Dánsku, Kanadě, Americe, Anglii a Japonsku. Byl výborným pohotovým řečníkem a diskutérem ve všech světových jazycích. Publikoval přibližně 100 odborných prací z celého oboru ortopedie a traumatologie. 20 jeho vědeckých prací bylo uveřejněno v zahraniční literatuře. Své celoživotní zkušenosti uveřejnil v monografiích „Ortopedie praktického lékaře" (Avicenum, Praha 1976), „Vrozené vykloubení kyčelní" (Avicenum, Praha 1978), „Ortopedie dětského věku" (Avicenum, Praha 1983), „Ortopedie" (Avicenum, Praha 1986). Přispěl do několika vydání studijních archů pro studenty lékařských fakult a lékařského repetitoria. Z dalších monografií, které patří do okruhu odborně naučné literatury, dlužno jmenovat „Péče o nohy" (Avicenum, Praha 1985), „Vady a nemoci nohou" (Universita Karlova, Praha 1988), „Ortopedické vady u dětí a jak jim předcházet" (Nakladatelství odborné literatury, Praha 1992) a poslední jeho práci „Bolí mne záda, pane doktore!" (Grada Avicenum, Praha 1993). Po léta se zabýval populárně vědeckou činností, přednesl mnoho sdělení v rozhlase a televizi na nejrůznější tematiku. Ne všem kolegům je známo, že byl přítelem Jaroslava Dietla, a tak se stal spolutvůrcem a poradcem oblíbeného seriálu „Nemocnice na kraji města", který získal pro ortopedii mnoho příznivců. Byl jedním ze zřizovatelů Nadace pro děti s vrozenými vadami

(Maříkova nadace) v roce 1992. V roce 1994 přispěl svými zkušenostmi k založení časopisu „Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii".

Všichni, kdo měli možnost blíže poznat pana profesora Kubáta, obdivovali jeho vis vitalis, životní optimismus, píli, nadšení pro věc, lásku k hudbě a sportu a s tím související vynikající duševní a tělesnou kondici. Do posledního dne svého života (zemřel jeden den po svých 72. narozeninách) žil podle rodinného hesla „Každý den budiž pozdraven!"

Buď pozdraven i jubilejní 10. Kubátův podologický den, ke kterému Vám přeji mnoho odborných, vědeckých i společenských prožitků.

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
předseda Společnosti pro pojivové tkáně
vedoucí redaktor časopisu Pohybové ústrojí
vedoucí Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze

PROGRAM

ZAHÁJENÍ 9.00 HOD.

MAŘÍK I.
Vzpomínka na prof. MUDr. Rudolfa Kubáta, DrSc

POPELKA S., SOSNA A., VAVŘÍK P.
První zkušenosti s náhradou hlezna . . 122

PETRTÝL M., ADAM M., BASTL Z., DANEŠOVÁ J., ŘIHOŠKOVÁ V., HULEJOVÁ H., KRULIŠ Z., HORÁK Z., MAŘÍK I., JÍRA A.
Bioadsorbce pojivových tkání k implantátům nebiologického původu – jak zajistit stabilitu umělých náhrad v dutinách dlouhých kostí 123

MAŘÍK I., STRAUS J.
Diagnostika a monitorování léčení vad nohou s využitím podogramů 124

KUKLÍK M., KUKLÍKOVÁ D., MAŘÍK I.
Hereditární senzomotorické neuropatie (HSMN) 126

ZEMKOVÁ D., MAŘÍK I.
Epifýzeodéza v oblasti kolenního kloubu jako metoda volby pro řešení zkratů a desaxací dolní končetiny 130

KREJČÍ M.
Rázové vlny v ortopedii: tříleté zkušenosti s terapií extrakorporálními vlnami přístroje EVOTRON 133

KLIKA V., MARŠÍK F., BOBRO V.
Vliv dynamické zátěže na mechanické vlastnosti kostí 134

POLEDNÍ PŘESTÁVKA 12.00–13.00 HOD.

MAŘÍK I.
Životní jubilea

VESELÝ M.
Ozonová terapie 136

ČERNÝ P.
Ortotické řešení některých vrozených nebo získaných vad dolních končetin nohou u dětí 137

KRAWCZYK P.
Kalceotická a ortotická péče u pacientů s morbus Charcot-Marie-Tooth 137

MACH J.
Právní odpovědnost lékařů a zdravotníků

HLAVÁČEK P.
Demografické změny v České republice a jejich význam na obouvání 139

ČULÍK J.
Počítačová simulace v medicíně 140

PETRÁSEK P.
Nejpřesnější systémy pro zjišťování rovnováhy, sil při pohybu a výkonnosti člověka 142

STRAUS J., JONÁK J.
Lokomoce člověka z hlediska forenzní biomechaniky 144

Příspěvky v délce 15 min.

Symposium se koná v **sobotu 2. 4. 2005 v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31 od 9.00 do 16.30 hod., registrace od 8.30 hod.**

Kontaktní adresa:
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
Olšanská 7, 130 00 Praha 3
Tel./fax: 222 582 214
E-mail: ambul_centrum@volny.cz

Registrační poplatek 200,– Kč bude uhrazen při registraci. Každý účastník obdrží výtisk posledního vydání časopisu „Pohybové ústrojí“ s programem a Supplementem souhrnů přednášek.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S NÁHRADOU HLEZNA

Popelka S., Sosna A., Vavřík P.
1. ortopedická klinika 2. LF UK a FN v Motole,
V Úvalu 84, 150 18 Praha 5
e-mail: mudr.popelka@volny.cz

Při artróze hlezna je metodou volby artrodéza nebo kloubní náhrada.

Artrodéza je definitivní řešení u těžké destrukce a nestability hlezenního kloubu. Výhodou je stabilní, nebolestivý kloub. Nevýhodou je nemožnost hybnosti v hleznu a nefyziologická chůze. Dříve byla artrodéza hlezna jedinou možností. V posledních letech se stále častěji začíná používat kloubní náhrada. Velikou výhodou kloubní náhrady je zachování hybnosti postiženého kloubu.

Hlezno je velmi zatíženým kloubem, který má poměrně malé kloubní plochy, které navíc, zejména na talu, mají výraznou tendenci ke vzniku kostní nekrózy. V minulých desetiletích byla vyvinuta celá řada různých typů kloubních náhrad, které se snažily řešit jak složitou biomechaniku hlezna, tak způsob upevnění komponent v kosti. Jsou používány necementované implantáty, které se tvary blíží anatomickým. Implantáty mají část talární a tibiální. Kontaktní plochy jsou většinou opatřeny nástřikem hydroxyapatitu pro rychlejší vrůst kosti do povrchu implantátu. Kluzným interpozitem je polyetylénová destička, která je volně posunlivá proti talární a tibiální kovové komponentě. Resekce kosti na tibii a talu je minimální a v případě selhání aloplastiky není případná artrodéza problémem.

Indikací kloubní náhrady je artróza, která je u tohoto kloubu většinou sekundární, potraumatická. Další indikací je revmatoidní artritida. Kontraindikací je nekróza talu, těžká deformita a nestabilita hlezna.

Na naší klinice jsme začali používat náhradu hlezna AES od firmy Biomet. Endoprotéza byla vyvinuta Dr. Asenciem z Francie. Endoprotéza je vyrobena ze slitiny kovu, kontaktní část endoprotézy je opatřena nástřikem hydroxyapatitu. Skládá se z talární a tibiální komponenty. Mezi tyto komponenty je vložena polyetylénová destička různých velikostí, která je volně posunlivá proti tibiální a talární komponentě.

Používáme přední přístup, kdy postupně pronikáme k hlezennímu kloubu. Odstraníme všechny okrajové osteofyty a provedeme synovectomii kloubu, pokud je přítomna synovialitida kloubu, což bývá hlavně u pacientů s revmatoidní artritidou. Podle šablony postupně resekujeme tibii a talus. Máme k dispozici 3 velikosti tibiální a talární komponenty, které se mohou navzájem různě kombinovat. Po operaci přikládáme sádrovou fixaci na 3 týdny, po sejmutí sádry následuje rehabilitace. Postupně povolujeme zatěžování operované končetiny polovinou váhy. Plné zatěžování povolujeme asi za 8–10 týdnů po operaci.

Zatím jsme odoperovali 14 pacientů, 8 žen a 6 mužů. Průměrný věk v době operace byl 56 let. Ve 4 případech se jednalo o primární artrózu, v 7 případech o potraumatickou artrózu a ve 3 případech se jednalo o pacienty s revmatoidní artritidou.

Z komplikací jsme zaznamenali 4x pomalé hojení operační rány. Bylo to u pacientů, kteří byli již operováni z důvodu zlomeniny hlezna a byla u nich provedena osteosyntéza a následné vynětí kovů.

Aloplastika hlezna má ale omezené indikace. Předpokladem úspěchu je dobrá kvalita kosti, což zvláště u pacientů s revmatoidní artritidou je problematické. Hlezno musí být před operací stabilní. Nesmí být deformován talokalkaneální kloub. Zvláště u pacientů s revmatoidní artritidou je

častěji poškozen subtalární kloub, noha se staví do valgozity a pacient došlapuje na vnitřní stranu nohy. U pacientů s revmatoidní artritidou je nutné současně s náhradou hlezna korigovat i subtalární kloub artrodézou. Při ponechané deformitě subtalárních kloubů by docházelo k asymetrickému přetěžování kloubní náhrady a tím k časnému uvolnění endoprotézy.

Náhrada by měla být indikována dříve, než dojde k většímu postižení vazového aparátu hlezna. U dlouhotrvajících stavů s velkou deformitou je obtížné dokonalé vyvážení insuficientních kloubních vazů. Nestabilita hlezna i malého stupně totiž rychle vede k přetížení a selhání některé z komponent.

Klíčová slova: aloplastika hlezna, artróza hlezna, revmatoidní artritida

Doc. MUDr. Stanislav Popelka, CSc.
1. ortopedická klinika 1. LF UK
FN Motol
V úvalu 84
150 18 Praha 5

BIOADSORBCE POJIVOVÝCH TKÁNÍ K IMPLANTÁTŮM NEBIOLOGICKÉHO PŮVODU – JAK ZAJISTIT STABILITU UMĚLÝCH NÁHRAD V DUTINÁCH DLOUHÝCH KOSTÍ

Petrtýl M., Adam M., Bastl Z., Danešová J., Řihošková V., Hulejová H., Kruliš Z., Horák Z., Mařík I., Jíra A.
České vysoké učení technické v Praze,
Fakulta stavební, Laboratoř biomechaniky
a biomateriálového inženýrství
Thákurova 7, Praha 6
e-mail: PETRTYL@fsv.cvut.cz

Problematika zajištění dlouhodobé stability umělých náhrad v živém prostředí je mimořádně rozsáhlá a **komplexní.** Biologické materiály se od nebiologických materiálů liší nejenom chemickými (biochemickými) vlastnostmi, ale i vlastnostmi mechanickými (biomechanickými), a to na všech strukturálních úrovních. Vzhledem k tomu, že soudobé technologie (biotechnologie) nedokáží „vytvořit" adekvátní (tj. „živý") materiál, je soudobý výzkum a vývoj nových náhrad zaměřen na produkci takových materiálů (nových generací), které se alespoň *v* některých *pohledech a kritériích přibližují materiálům biologickým.*

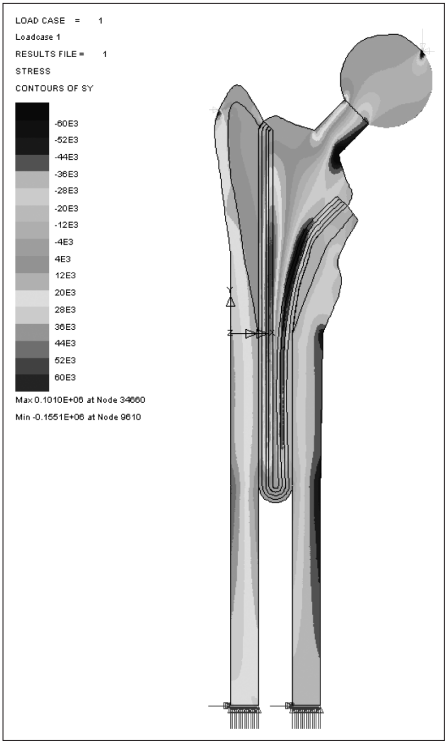
Biologickou tolerantnost (tj. snášenlivost cizorodého neživého objektu živým prostředím) je nutné sledovat z hlediska učinění takových podmínek, aby „hostující" neživý materiál byl *„vlídně přijat hosticím prostředím"* a trvale mu byla dána možnost koexistovat („v jisté formě pronájmu") v živém prostředí.

Se zřetelem k toleranci živého prostředí je nutné se zaměřit na následující cíle a podmínky:

1) implantovat do živého prostředí takovou náhradu, která svojí ohybovou tuhostí umožní (při pohybu jedince) dosáhnout takové přetvoření kortikalis ve stěnách diafýz (po implantaci), které se bude blížit přetvoření diafýz bez implantátu (tzn., že do diafýz budou implantovány *takové náhrady, které* ***výrazně sníží nežádoucí „štítový efekt" rigidních náhrad);***
2) dosáhnout ***blízkých materiálových (mechanických) charakteristik*** na povrchu implantátu, jako má okolní tkáň (tj. na příklad o modulu pružnosti E = 16–20 GPa);
3) plasmaticky modifikovat povrchy umělých náhrad atomy vhodných prvků a optimálními energiemi, tak, aby

vznikaly potřebné vazby mezi atomy/molekulami živých tkání a povrchu náhrad a ***bylo tak dosaženo fyzikálních/chemických vazeb mezi dvěma cizorodými materiály;***

4) aplikovat na povrch umělých náhrad ***mediátorový film,*** tvořený kolagenem, proteoglykany a růstovými faktory, jehož atomy/molekuly vytvoří stabilní vazby s modifikovaným povrchem implantátu; tento mediátorový film bude v první fázi ***biologicky pasivní;***
5) aktivovat kortikalis na rozhraní s implantátem k transportu preosteoblastů a osteoblastů do mediátorových filmů v rozhraní, umožnit proliferaci a diferenciaci buněk a následně mineralizaci – vznik nové kostní tkáně, stabilizující umělou náhradu; v okamžiku translace buněk do mediátorové vrstvy stává se materiál této vrstvy ***biologicky aktivním*** materiálem.



Obr. 1: Translace normálových napětí z povrchu implantátu k jeho středu. Napětí ve stěně diafýzy je blízké distribuci napětí v diafýze bez aplikované náhrady.

Z distribuce normálových napětí v kyčelním implantátu a ve stěně diafýzy femuru **(obr. 1)** je patrný **posun maximálních napětí směrem od rozhraní ke střednici dříku implantátu** a identické jeho namáhání s namáháním kortikalis.

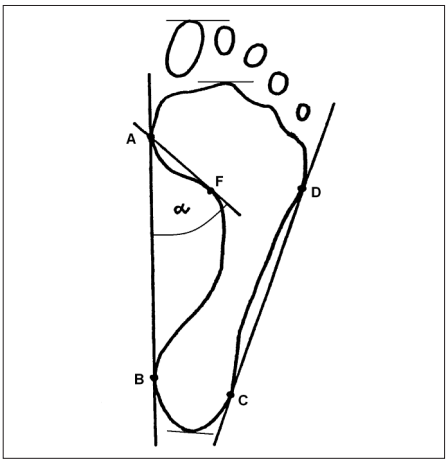
DIAGNOSTIKA A MONITOROVÁNÍ LÉČENÍ VAD NOHOU U DĚTÍ S VYUŽITÍM PODOGRAMŮ

Mařík I.[1], Straus J.[2]

[1] Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu při Katedře antropologie a genetiky člověka, PřF UK, Praha, e-mail: ambul_centrum@volny.cz

[2] Policejní akademie ČR Praha, e-mail: straus@email.cz

Autoři se zabývají vybranými rozměrovými charakteristikami podogramů u dětí a dospělých postižených určitou kostní dysplazií nebo končetinovou vadou. Předložená výzkumná práce se opírá o zkušenosti prvního autora s klasifikací a komplexním léčením vrozených končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad (Mařík et al. 1999) a klade si za cíl ověřit domněnku, že stejné či podobné abnormální znaky v podogramu jsou patognomonické pro stejné generalizované nebo končetinové vady skeletu a obráceně, že stejné či podobné podogramy se prokazují u různých vrozených vad systémových a končetinových. Publikovaný výzkumný projekt druhého autora (Straus 1999) byl zaměřen na charakteristiku podogramů skupiny zdravých českých dětí ve věku 5–17 let,

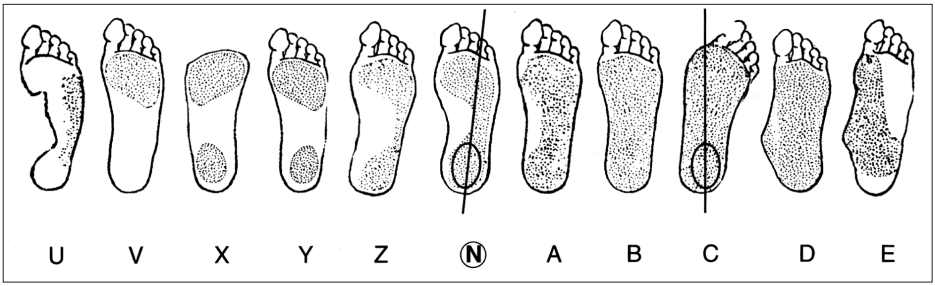


Obr. 1. Schéma, na kterém je zobrazeno měření, délky celého chodidla, délky chodidla bez otisků prstů, šířky a Schwartzova úhlu.

u kterých bylo zjištěno podografickým vyšetřením plochonoží různého stupně nebo noha vyklenutá. Abnormální podogramy byly srovnány s normálními podogramy. Na podogramech se hodnotily 3 rozměrové parametry (šířka přední části chodidla, šířka klenku a šířka paty) v korelaci s výškou a hmotností. Byla zjištěna nestabilní závislost mezi šířkou přední části podogramu a hmotností dítěte s plochou nohou. S tělesnou výškou a hmotností nejlépe koreluje šířka přední části chodidla na podogramu normální a vysoké nohy.

Autoři prezentují jednak hodnocení vybraných geometrických charakteristik podogramů (délka celého chodidla, délka chodidla bez otisků prstů, šířka a Schwartzův úhel – **obr. 1**) a jednak aplikaci stupnice otisků – podogramů deformit nohou (**obr. 2**) u vybraných končetinových vad (pes equinovarus, komplex femur-fibula-ulna aj.) a u některých systémových vrozených poruch (achondroplazie, hypochondroplazie, osteogenesis imperfecta, vitamin D rezistentní křivice, mnohočetné kartilaginosní exostózy, Turnerův syndrom aj.). Výsledky jsou dokumentovány v **tabulce 1.** Typické abnormální nálezy u některých nosologických jednotek jsou prezentovány na diapozitivech.

Hodnocení výsledků prokázalo, že aplikace stupnice podogramů deformit nohou má větší výpovědní hodnotu pro aplikaci v klinické praxi než měření vybraných geometrických parametrů na otiscích nohou. Ukazuje se nezbytné vytvořit stupnici otisků deformit nohou pro každou diagnózu. Biomechanické charakteristiky podogramů mohou být využity jednak pro diagnostiku deformit, anomálií a malformací nohou, jednak pro monitorování komplexního léčení, ale i pro identifikaci osob



Obr. 2. Schéma stupnice typu deformit nohou použité pro hodnocení podogramů probandů. Jednotlivé typy podogramů jsou označeny velkými písmeny. Podogram deformované nohy je přiřazen podle podobnosti k jednomu či více typům.

Diagnóza	Počet	I = X1/X3	úhel alfa [°]	typ nohy
EQV	7	2,30 ± 0,21	64,6 ± 3,8	U, A, Z
FFU	4	2,74 ± 0,25	80,4 ± 1,7	D, B,
ACH	15	2,45 ± 0,22	70,0 ± 2,9	A, B, D, Z
HCH	4	2,49 ± 0,22	70,2 ± 2,6	A, N
OI	14	2,73 ± 0,26	77,6 ± 2,1	Z, B, D, N, Y
VDRR	9	2,38 ± 0,22	76,7 ± 2,2	N, A,
MKE	4	2,65 ± 0,23	63,9 ± 3,5	Z, N
TS	3	2,45 ± 0,21	62,5 ± 3,7	Z, N

Tabulka 1: obsahuje počty vyšetřených pacientů u jednotlivých nozologických jednotek, index I = X1/X3, průměrný úhel a typy podogramů, ke kterým bylo možno otisk deformované nohy přiřadit.

Vysvětlivky: **EQV** – pes equinovarus congenitus, **FFU** – komplex femur-fibul-ulna, **ACH** – achondroplazie, **HCH** – hypochondroplazie, **OI** – osteogenesis imperfecta, **VDRR** - vitamin D rezistentní křivice, **MKE** – mnohočetné kartilaginosní exostózy, **TS** – Turnerův syndrom

v kriminalistické trasologii. Nejvyšší výpovědní hodnotu mají podogramy osob s asymetrickou deformitou nebo malformací nohy, např. u komplexu femur-fibula-ulna. Zpřesnění dokumentace biomechanických charakteristik deformit nohou lze očekávat od měření rozložení koncentrace tlakových napětí na chodidle pomocí sofistikovaných tensometrů (např. Footscan firmy RSscan, Belgium). Stejně nezbytné pro další výzkum je získat podogramy a tensometrické charakteristiky nohou dětské populace v závislosti na věku, pohlaví, výšce a hmotnosti a vytvořit vlastní referenční soubor otisků nohou, což umožní komparaci klasického podografického vyšetření a tensometrického měření.

Klíčová slova: podogramy, (patho)biomechanika, kostní dysplazie, vrozené končetinové vady, kriminalistická trasologie

Literatura

MAŘÍK I., SMRČKA V., KUKLÍK M., HADRABA I., KŘÍŽ V.: Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní léčení vrozených končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, č. 3–4, s. 187–223.

STRAUS J.: Geometrické a dynamické znaky podogramu dětské nohy. Pohybové ústrojí, 6, 1999, č. 2, s. 124–130.

GENETIKA A PROJEVY HEREDITÁRNÍ SENZOMOTORICKÉ NEUROPATIE V OBLASTI NOHY

Kuklík M.[1], Kuklíková D.[2], Mařík I.[1], Seeman P.[3], Boday A.[4]

[1] Genetická ambulance a Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Olšanská 7, 130 00 Praha 3, e-mail: kuklik.m@volny.cz

[2] Neurologická ambulance, Antala Staška 57, 140 00 Praha 4

[3] Dětská neurologická klinika 2. LF UK, V Úvalu 84, 151 12 Praha 5

[4] Laboratoř molekulární genetiky UBLG, V Úvalu 84, 151 12 Praha 5

Deformity dolní končetiny charakteru pes excavatus s vysokou klenbou a s příčně plochou nohou mohou provázet řadu chorobných stavů, často neurologické etiologie, např.heterogenní onemocnění typu Charcot-Marie-Tooth, Friedreichovu ataxii či jiné hereditárně senzomotorické neuro-

patie. V prezentované kazuistice demonstrujeme nezbytnost týmové spolupráce genetika, neurologa, ortopeda a molekulárně genetické laboratoře při určování genetické diagnózy a tím i genetické prognózy a prognózy vývoje deformit dolních končetin a nohou.

Kazuistika:

Na příkladu dnes již šestnáctileté dívky demonstrujeme diagnostický a léčebný postup u dříve nejasné deformity nohou. Jedná se o dítě mladých nepříbuzných rodičů. U matky byla zjištěna jaterní léze s pozitivitou HbAs, otec je zdráv. Probandka je ze 3. gravidity. U matky předcházelo přerušení těhotenství v r. 1986, starší sestra probandky narozená v roce 1988 je zdráva, nikdy nejevila známky deformit chodidel a přednoží. V obou větvích rodokmenu byla zjištěna nádorová zátěž. Dle genealogického vyšetření jde o první případ senzomotorické poruchy v rodokmenu.

Těhotenství bylo od 7 měsíce udržováno – byla provedena cerclage hrdla dělohy. Porod byl spontánní předčasný v 34. týdnu, kdy došlo k odtoku plodové vody. Porodní hmotnost byla 1900 g, porodní délka 40 cm, po porodu porucha termoregulace, proto byla 14 dnů v inkubátoru, 3 dny na kyslíku, pomalá poporodní adaptace, do domácí péče byla propuštěna v 6 týdnech života. V 1. roce byla zjištěna psychomotorická retardace. Od 12 měsíců byla zavedena každodenní rehabilitace.

Prvním projevem byl nerovnoměrný motorický vývoj – chůze až ve 2,5 letech věku. Již od narození byl pozorován závažně snížený svalový tonus. Při neurologickém vyšetření ve 2,5 letech byla zjištěna areflexie L2 – L4 a byla doporučena další vyšetření. Ve věku 2 roky a 10 měsíců atypický stereotyp chůze o široké bázi s rekurvací kolen. Vývoj řeči a mentální vývoj dítěte byl vždy přiměřený k věku dítěte. Pro uvedené obtíže byla opakovaně hospitalizována. Ve 3 letech byly zjištěny hraničně vyšší transaminázy a kreatinkináza, metabolický screening aminokyselin neprokázal odchylky. V moči však tehdy masivní pozitivita sulfatidů extra- a intracelulárně, jde nepochybně o deficienci arylsulfatázového systému. *Elektromyografické vyšetření* n. tibialis, n. peroneus a n. suralis bylo bez odpovědi. Při stimulaci n. medianus byla odpověď nízké amplitudy s enormně prodlouženou latencí.

Závěr: Jde o výraznou poruchu myelinizace s absencí myelinizovaných vláken. *Zobrazovací metody CNS a lbi* včetně *CT* neprokazují odchylky. *Elektroencefalografické vyšetření* prokazuje opožděnou elektrogenezi a chudší pozadí. *Sonografické vyšetření břicha* odhalilo lehčí jaterní lézi. Opakované kontrolní *vyšetření močového sedimentu* nepotvrzuje nález metachromatických inkluzí, *normální aktivita arylsulfatázy* vylučuje metachromatickou leukodystrofii. Předchozí změny byly tudíž zřejmě pouze tranzitorního charakteru. *Vyšetření punktátu kostní dřeně* vylučuje střádavé onemocnění.

Závěr: Z klinického obrazu, na základě provedených vyšetření a ze zjištění enormního zpomalení vedení periferním neuronem lze uvažovat o *hereditární senzomotorické neuropatii (HSMN).* Bližší zařazení je možné po histologickém vyšetření vzorku periferního neuronu.

Ve věku *7 let* byl sociální vývoj přiměřený. Nastoupila do 1. třídy základní školy, ve spontánní motorice byla chůze se známkami ataxie, neideální chabé osové vzpřímení s anteflexí pánve a rekurvací kolen a hyperlordózou bederní. V L2–S2 je

areflexie, dorziflexe nohou vlevo je 5 stupňů, vpravo 10 stupňů. Doporučeno šetření dítěte, necvičit ve výškách na nářadí, bez dlouhých běhů a pochodů, bez skoků a doskoků.

Ve věku *7 roků a 2 měsíce* si při vyšetření stěžuje na bolesti levé nohy. Ve škole při psaní méně úhledné písmo. Horní a dolní končetiny mají povšechně zvýšenou extensibilitu, maximálně na kořenech končetin, reflexy C5–C8 stopové, L2–L4 nevýbavné ani s facilitačními manévry. Chůze po patách vázne, poskoky po jedné noze s přidržením vykonává hůře, zejména vlevo.

Závěr: neurologický nález byl hodnocen jako *kongenitální defekt myelinu HSMN III. typu s akrálními kontrakturami stacionárního typu.* Doporučeny lázně, rehabilitace a vitaminová terapie B vitaminy.

Ve věku *7 roků a 9 měsíců* dokáže chodit až jednu hodinu, chůze po patách výrazně vázne, stoj na jedné noze do 3 sekund, poskoky nezvládá, L2 až S2 reflexy nevybaveny, dorziflexe nohou 10 až 15 stupňů. Mingazziniho zkouška prokazuje instabilitu. Proti předchozímu stavu chůze zlepšena, bez rekurvace kolen, v zátěži hybnost vázne až zcela blokována. Bylo doporučeno stimulační reflexní cvičení a cvičení ve vodě. Doporučen jen přiměřený pohybový režim, dítě nepřetěžovat.

Vyšetření ve věku *10 roků a 4měsíce:* výška 126 cm (pod 3. percentilem), obvody lýtek 26 cm, chůze s varózním vybočením více pravé nohy, při zavřených očích titubace a dysmetrie, stoj na 1 noze trvá 1–2 sekundy s titubacemi, více na noze levé, poskoky nezvládá a dřep nezvládne též. Má výše uložené patelly a pedes excavati. Vlivem rehabilitace zlepšení bederní hyperlordóza. Pacientka provádí průběžně udržovací reflexní cvičení, absolvuje vodoléčebné procedury a magnetoterapii. Rodina je poučena o nezbytných opatřeních, v tělesné výchově má provádět jen prostná cvičení, hry s míčem, ale necvičit na nářadí, ne ve výškách, nikoli skoky a dlouhé běhy a pochody, vyřadit kotrmelce. Vhodná vitaminoterapie skupiny B.

Vyšetření ve věku *11 roků:* výška 132 cm, hmotnost 28 kg, fenotyp bez výraznějších anatomických odchylek a orgánového nálezu, na dolních končetinách deformita typu pedes excavati bilateralis více vlevo. Určitá deformita zaznamenána i na rukou, kde je mírně spastické držení a vázne jemná motorika, má mírný třes.

Ve věku *11 roků a 6 měsíců* somaticky prospívá dobře, při víkendech, kdy více chodí udává bolesti lýtek a únavnost. Chodí s ataktickou nejistotou, stoj na jedné noze zvládne jednu sekundu, stoj se zavřenýma očima je s titubacemi, chůze se zavřenými očima je opět s nápadnou titubací. Dřep zvládá s oporou s dlaněmi a provádí šplhavý stoj z dřepu. V L2–S2 areflexie, pedes excavati bilateralis, kladívkovité prstce, dorziflexe pravé nohy 5st, levé 0 stupňů, lehká hypertrofie lýtek, v Mingazziniho zkoušce instabilita. Ve stoji tendence k vybočení torakolumbální páteře doprava. V tomto věku byla zaznamenána lehce progredující Friedreichova deformita nohou při základní diagnóze HSMN. Bylo doporučeno kondiční cvičení mobility kotníků a cvičení osové koordinace. Omezení ve cvičení ve smyslu předchozích opatření. Vhodné též plavání a kolo.

Ve věku *12 roků a 5 měsíců* bylo provedeno *elektromyografické vyšetření* před plánovanou operací: motorické vedení n. tibialis a n. peroneus nelze vybavit a senzitivní vedení n. medianus nelze vybavit, stav hodnocen jako denervace 1. stupně se

simplifikovanou křivkou, kdy analýza svědčí pro neurogenní obraz. Odpovědi na horních i dolních končetinách jsou nevýbavné, nález ve svalu svědčí pro chronickou denervaci.

Závěr: nález je jednoznačně kompatibilní s diagnózou *HSMN III. typu: buď Dejerine – Sottas či hypomyelinizační neuropatie stabilizovaného charakteru.*

Ve věku *12 roků a 7 měsíců* byla demonstrována na indikačním semináři s neurologem, ortopedem a rehabilitačními lékaři a bylo plánováno uvolnění plantární aponeurózy a následně se předpokláda léčba individuálními vložkami. Při opakovaných vyšetřeních se symptomatologie jeví jako stacionární, neprogredující, jako blíže nezařazená neuropatie s poruchou myelinizace. Cvičí především Vojtovou metodikou, elektromyografie svědčí pro Dejerine Sotasův typ HSMN, avšak klinický stacionární průběh tomu neodpovídá.

Ve věku *13 roků* byla operována pro pedes equinoexcavati bilat – provedena plantární aponeurotomie a prodloužení Achillovy šlachy m. triceps surae.

Ve věku *13 roků a 5 měsíců* somaticky s opožděním růstu, 145 cm a 35 kg, spolupracující pacientka, chůze ataktická, občas zakopává, nápadnější varozita přednoží vlevo, dřep na špičkách, nezvládne stoj na 1 noze, naznačený pád při stoji se zavřenýma očima. Snížení paleocerebellárních mozečkových funkcí. Pedes excavati po ortopedické léčbě – uvolnění plantární aponeurózy a flexorů prstců se lepší, porucha chůze neprogreduje.

K upřesnění diagnozy jednoznačně demyelinizačního onemocnění bylo indikováno *molekulárně genetické vyšetření* v r. 2001 se zaměřením na diagnózu Charcot-Marie-Tooth, typ I k vyloučení specifické, submikroskopické duplikace či delece na chromozomu 17p pomocí dinukleotidových markerů AFM 191, AFM 200, AFM 317, RM 11GT, 142 E8, 103B121, 133C4 a mfd 41 a bylo provedeno přímé DNA vyšetření.

Závěr: U žádného z 9 vyšetřených markerů nebyly prokázány 3 alely, intenzity signálů jednotlivých alel v markerech AFM 191, 133 C4, 103B11 a Latour 9B vykazují normální poměry bez známek zdvojení některé z alel. Typická CMT1A duplikace v oblasti 17p11.2-p12 probandky je tedy vysoce nepravděpodobná. Nálezem dvou alel opakovaně ve více markerech včetně intragenového Latour 9B je prakticky vyloučena HNPP delece ve vyšetřované oblasti.

Toto vyšetření však připouštělo jinou formu HSMN s mutacemi jiných genů. Bylo proto rozhodnuto po vzájemné konzultaci klinického genetika, neurologa a molekulárního genetika vyšetření na další mutace hereditárních senzomotorických neuropatií. Nález rozhodně nesvědčí pro chorobu Charcot-Marie-Tooth typ IA ani HNNPP. Pro pozitivitu duplikace je potřebný nález 3 alel alespoň v 1 z 10 dostupných markerů. Možnou atypickou CMT1Q/HNPP duplikaci či deleci v oblasti 17p11.2-p12 použitá metoda plně vyloučit neumožňuje, je schopna ji však spolehlivě prokázat. Nález dvou alel v alespoň jednom z vyšetřovaných markerů vylučuje přítomnost typické HNPP delece v oblasti. Výsledky byly rodině prezentovány a rozhodnuto pokračovat v dalším molekulárně genetickém vyšetření.

V r. 2001 v druhé etapě bylo provedeno diagnostické vyšetření DNA k vyloučení Friedreichovy ataxie, kdy u probandky a její matky nebyla nalezena amplifikace GAA triplet repetitivní sekvence typická pro Friedreichovu ataxii.

Podle klinického obrazu byla zvažována i HSMN typu Dejerine-Sotas.

Ve věku *14 let,* 146 cm a 38,5 kg, výška vsedě 79 cm, exkavace dolních končetin, palpační bolestivost v oblasti čéšek, bolesti též při chůzi. Méně zatěžuje palec levé nohy a bylo zjištěno větší postižení levé dolní končetiny. Jeden rok po operaci byl zvažován další operační výkon, prodloužení Achillových šlach, uvolnění trojhlavého lýtkového svalu. V této době též bolesti v oblasti kolen. Chůze s mírným pokrčením v kolenou, našlapuje na přednoží nohou, osy dolních končetin fyziologické a paty se nevybočují, vázne extenze v kolenních koubech, vpravo do extenze chybí 10 stupňů, vlevo 15–20 stupňů. Držení těla chabé, páteř se nevybočuje, rozvíjí se správně. Podogramy dokumentují pedes transversoplani 2.–3. stupně, exkavace nohou je bilaterálně výraznější. Doporučeny individuální vložky do bot se zvýšením pod patami.

Diagnostické objasnění přináší až dokončení DNA analýzy v DNA laboratoři kliniky dětské neurologie (věk dítěte *15 roků a 3 měsíce*), zaměřené na průkaz mutací genů zodpovědných za chorobu Charcot-Marie-Tooth se zřetelem na předchozí neprokázání CMT1A duplikace na 17p. Po detailní analýze genealogických, klinických a elektrofyziologických údajů byla provedena přímá sekvenační analýza celé kódující oblasti genu pro myelin zero (MPZ) protein nula (PO) (MIM 159 440). V exonu 3, v pozici 404 byla nalezena výměna báze T na C, v heterozygotním stavu. Tato výměna bází vede k výměně 153 aminokyseliny – izoleucin (ILE) na threonin (THR) – mutace Ile 135 Thr. Nalezená mutace byla již opakovaně popsána u pacientů s fenotypem HSMN III, předpokládáme proto její kauzální vliv na HMSN III. Žádnou další odchylku oproti publikované sekvenci MPZ genu jsme u probandky neprokázali. Doporučujeme vyšetření i zdravých příbuzných k potvrzení kauzálního charakteru nalezené výměny, resp. k snížení již beztak mizivé pravděpodobnosti případně neškodného charakteru uvedené výměny.

Závěr: Nalezená výše uvedené mutace v MPZ genu (v exonu 3, v pozici 404) potvrzuje klinickou diagnózu HSMN, typ III. Tato mutace se chová jako autozomálně dominantní a nosič této mutace má 50% riziko (pravděpodobnost) přenosu této vlohy na své potomstvo. Uvedených poznatků by bylo do budoucna možno využít k prenatální diagnostice, avšak charakter onemocnění není takový, aby kvůli zjištění vady v potomstvu byla indikováno přerušení těhotenství. Včasná prenatální diagnostika by však mohla vést k časnému zavedení režimových opatření ihned po porodu a indikaci nejvhodnějších léčebných postupů vzhledem k věku a růstu dítěte.

Klíčová slova: Hereditární senzomotorická neuropatie – typ III, morbus Charcot-Marie-Tooth, molekulárně genetická diagnostika

EPIFYZEODÉZA V OBLASTI KOLENNÍHO KLOUBU JAKO METODA VOLBY PRO ŘEŠENÍ ZKRATŮ A DESAXACÍ DOLNÍ KONČETINY

Zemková D.[1,2], Mařík I.[1]

[1] Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Olšanská 7, 130 00 Praha 3

[2] Pediatrická klinika FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5

Nestejná délka dolních končetin (NDDK) u dětí je poměrně častým důvodem k vyšetření a sledování dítěte specializovaným ortopedem. Biomechanicky významné zkraty vedou ke vzniku předčasné

osteoartrózy, spondylózy a spondylartrózy. U malých zkratů do 2 cm volíme zpravidla konzervativní řešení pomocí upravené obuvi nebo individuální vložky do boty. U biomechanicky závažnějších zkratů mezi 2–6 cm s výhodou využíváme epifyzeodézu v oblasti kolenního kloubu na delší končetině, která předčasně ukončí růst, zatímco zbytkový růst kratší (postižené) končetiny se uplatní při vyrovnání délky končetin. U biomechanicky závažných zkratů nad 5–6 cm dáváme přednost prolongaci. U velkých zkratů více než 10 cm kombinujeme prolongaci s epifyeodézou. U zkratů nad 15–20 cm doporučujeme uvážit výhody ortotickoprotetického ošetření po chirurgické úpravě zkrácené končetiny (amputace). Parciální epifyzeodéza mediální nebo laterální se využívá při řešení abnormálního tibiofemorálního úhlu, a to valgozity nebo varozity. Včasná predikce zkratu, resp. přerůstu je základem pro sestavení léčebného plánu, pro indikaci k prolongačnímu léčení nebo epifýzeodéze ve vhodném věku. Epifyzeodézou v oblasti kolenního kloubu je možno řešit většinu případů hemihypertrofie, Perthesovy choroby, septické artritidy, DMO, hypoplazie (např. některé biomechanicky méně závažné typy vrozeného krátkého femuru, komplexu femur-fibula-ulna) a další získané vady.

Vlastní postup predikce zkratu a načasování epifyzeodézy v oblasti kolenního kloubu demonstrujeme na čtyřech kazuistikách. Postup je založen na auxologii, antropologické i rentgenologické literatuře a upřesněn na základě vlastních výsledků.

Kasuistika 1:

Pacientka se syndromem *Beckwith-Wiedemann (EMG syndrom)* s hemihypertrofií vlevo byla vyšetřena v 5,6 letech. Byla střední výšky (114 cm), proporcionalita nebyla významně narušena. Levá DK byla dle antropometrie o 2,5 cm delší. Podle telerentgenogramů byl rozdíl v délce femurů a tibií 2,3 cm. U hemihypertrofie se nejčastěji zkrat zvětšuje po celé období růstu, přičemž poměr postižené a nepostižené strany zůstává konstantní (typ I podle Shapira). Výjimečně zkrat ke konci růstového období již progreduje pomaleji nebo vůbec ne (typ II a III). Vypočítáme tedy pravděpodobný maximální zkrat. Pacientka bude v dospělosti měřit přibližně 165 cm, femur vpravo 46,3 cm a tibie 38,1 cm. Levý femur nyní měří 105,4 % délky pravého, tibie 104,3 %. V dospělosti tedy bude pravděpodobně levý femur měřit 48,8 cm, tibie 39,7 cm. Přerůst femuru tedy bude činit 2,5 cm, přerůst tibie 1,6 cm, celkem 4,1 cm. Tento zkrat bude podle grafů Andersona a Greena vhodné řešit při kostním věku 11,5 (podle Greulicha-Pyla), podle Pritchetta při kostním věku 12,5 roku. Puberta a kostní věk mohou být až o 2 roky urychleny nebo opožděny. Je tedy nutné, aby pacientka přišla na kontrolu nejpozději při objevení prvních známek puberty (stadium 2 podle Tannera). V tomto období dojde k upřesnění výsledného zkratu a podle kostního věku se určí zbytkový růst z proximální růstové ploténky tibie a distální ploténky femuru. Epifyzeodéza byla provedena při kostním věku 12,8. Výsledný zkrat po léčbě je 1 cm. Na tomto případě je diskutována i otázka zpřesnění predikční metody.

Kazuistika 2:

Chlapec s *Proteus syndromem* byl poprvé vyšetřen ve věku 3 let, kdy přerůst LDK činil 3 cm. Do 12 let přerůst progredoval na 11 cm. Predikce přerůstu LDK

v dospělosti byla okolo 16 cm (femur 8,3 cm, tibie 7,2 cm + tarsus). Ve 12,5 roce při kostním věku 11,5 roku byla provedena epifyzeodéza v oblasti levého kolenního kloubu. Zbytkový růst byl podle Pritchetta v oblasti distálního femuru 7,5 cm, proximální tibie 4,5 cm, což by mělo vést k vyrovnání délky končetin. Podle Andersona a Greena by byl nárůst nižší: 5,5 cm resp. 3,5 cm. Osifikaci v oblasti růstových plotének jsme zaznamenali až o půl roku později. Navíc se zvýrazňoval gigantismus levé nohy s makrodaktylií a mnohočetnými fibrolipomatosními tumory. Až v roce 2003 ve 13 letech dali rodiče souhlas k Symeho amputaci levé nohy. Ve stoje v Symeho protéze ve 14 letech potřeboval podložení PDK 3,5 cm, ve 14,5 letech pouze 1,5 cm a nyní dochází k plnému vyrovnání. Očekávaný přerůst PDK bude možno velmi přesně korigovat Symeho protézou.

Kasuistika 3:

12,5letý obézní chlapec byl doporučen k vyšetření pro progredující genua valga bilaterálně s intermaleolární vzdáleností vsedě 10 cm. Ve věku 13 let byl diagnostikován *osteomalatický syndrom* (na základě významně zvýšených markerů kostního obratu). Matka chlapce je léčená pro osteomalacii kalciotropními léky na osteologickém pracovišti v Hradci Králové. Mediální epifyzeodéza v oblasti obou kolenních kloubů byla provedena při kostním věku 15,2 r. Předpokládaný nárůst podle Pritchetta byl z distální ploténky femuru 1,5–2 cm, z proximální ploténky tibie 1 cm, podle Andersona-Greena nižší 0,3 cm, resp. 0,5 cm. Výsledkem epifyzeodézy je korekce osy obou DK – za 2 roky po výkonu byla intermaleolární vzdálenost ve stoje 3 cm, vsedě 2,5 cm.

Kasuistika 4:

Dívka s *idiopatickou juvenilní skoliózou páteře a genua valga idiopathica* s intermaleolární vzdáleností 8 cm byla indikována k mediální epifýzeodéze při kostním věku 12,7 let, kdy zbytkový růst na distálním femuru činil 2,3 cm podle Pritchetta a 0,7 cm podle Andersona a Greena, na tibii 1,8 cm resp. 0,6 cm. K plnému vyrovnání osy DK došlo za 2 roky po operaci.

Závěr: Epifyzeodéza v oblasti kolenního kloubu je metodou léčebné volby pro řešení nestejné délky i desaxací dolních končetin u dětí před ukončením růstu. Pro včasné provedení predikce a naplánování operace je nutné, aby pacient přišel na specializované pracoviště již při prvních známkách puberty. Pro načasování operačního výkonu je vhodné užívat grafy Andersona a Greena.

Klíčová slova: epifýzeodéza, nestejná délka dolních končetin, valgozita a varozita kolenních kloubů

Literatura:

ANDERSON M., GREEN W. T., MESSNER M. B. (1963): Growth and predictions of growth in the lower extremities. J Bone and Joint Surg, 45A: 1–14.

PRITCHETT, J. W. (1993): Practical bone growth. J. W. Pritchett, Seattle, 163 s.

SHAPIRO F. (2001): Pediatric Orthopedic Deformities. Basic Science, Diagnosis, a nd Treatment. Academic Press. A division of Harcourt Inc., San Diego. 953 s.

ZEMKOVÁ D., MAŘÍK I. (1999): Predikce růstu a zkratů segmentů u končetinových vad. Pohybové ústrojí, 6, č. 3–4, s. 224–243.

RÁZOVÉ VLNY V ORTOPEDII: TŘÍLETÉ ZKUŠENOSTI S TERAPIÍ EXTRAKORPORÁLNÍMI VLNAMI (ESWT) PŘÍSTROJEM EVOTRON

Krejčí M.
Ortopedická a traumatologická ambulance
Potoky 5145
760 01 Zlín
e-mail: krejci@ortopediezlin.cz

V přednášce autor hodnotí tříleté zkušenosti a výsledky terapie extrakorporálními rázovými vlnami (extracoporal shock waves therapy -ESWT). Navazuje tak na svoji přednášku proslovenou při příležitosti 9. Kubátova podologického dne. Chronické zánětlivé i poúrazové změny šlach a šlachových úponů představují závažný problém, kde tradiční terapeutické postupy nepřinášejí, v delším časovém horizontu, dostatečně uspokojivé výsledky. Jako relativně nová a velmi účinná se jeví terapie s použitím extrakorporálních rázových vln (ESWT) generovaných na elektrohydraulickém principu. Naše 3-leté zkušenosti s touto terapií ukazují nejen možnosti a přínosy, ale i úskalí této moderní metody.

Terapii ESWT používáme rutinně u těchto diagnóz: fasciitis plantaris, tendinitis calcarea, Achillodynie, syndrom rotátorové manžeta, epicondylitis radialis et ulnaris, trochanteritis major femoris, tendinitis patellaris – patelaspitzensyndrom. Postupně používáme již i na vznikající paklouby.

Při aplikaci ESWT přístrojem EVOTRON se využívá elektrohydraulického efektu na biologické tkáně. Dojde k ovlivnění propustnosti buněčné membrány, výraznému zlepšení metabolismu buňky. Jedním z hlavních důsledků působení rázových vln je výrazná vasodilatace v ošetřené tkáni, čímž dojde k výrazné revitalisace poškozené tkáně. Mechanickým efektem dojde i k fragmentaci a následné resorpci kalcifikací, či stimulaci kostní novotvorby u špatně se hojících zlomenin.

Ošetření indikujeme nejen u pacientů, kde byla konzervativní léčba vyčerpána a nepřinesla zlepšení, ale především u nově zachycených případů, kde je úspěšnost terapie výrazně vyšší. Terapii provádíme ambulantně. Vlastní zákrok trvá cca 15–30 min. v lokální anestézii nebo bez anestézie. Pacient je schopen vykonávat ihned po ošetření běžné denní aktivity, klidový režim po aplikaci trvá cca 3–4 dny. První kontrolu provádíme po 4–6 týdnech, terapeutický efekt nastupuje v rozmezí 2–4 měsíce od ošetření.

Úspěšnost léčby hodnotí pacient na základě 5-ti stupňové subjektivní škály (1–5). Za úspěšnou léčbu považujeme subjektivní hodnocení 1–2 stupně. Úspěšnost terapie se dlouhodobě pohybuje dle indikace v rozmezí 80–90 %.

Ve vlastní studii je zpracován soubor 457 ošetřených pacientů, setříděný podle diagnózy.

V přednášce prezentujeme RTG i USG dokumentaci u nejtypičtějších nálezů a diagnóz.

Přednosti terapie ESWT:

- při včasné aplikaci ESWT lze zabránit vzniku chronicity **a ireverzibilním změnám v zánětlivě změněné** tkáni, a to vzniku myxoidní degenerace pojivové tkáně
- cílené působení fokusované rázové vlny jen minimálně zatěžuje okolní tkáně
- organizmus není zatěžován léky, nejsou žádné vedlejší efekty
- v naprosté většině případů lze zabránit chirurgickému zákroku
- v případě potřeby lze terapii opakovat

- redukce pracovní neschopnosti na minimum

Úskalí:

- nutná zcela přesná diagnóza, včetně cíleného zaměření defektu /UZ detekce/, značná investice do přístrojového vybavení

Klíčová slova: ESWT- extracoporal shock waves therapy, rázové vlny, chronický zánět, dystrofie tkání, ireverzibilní změny

VLIV DYNAMICKÉ ZÁTĚŽE NA MECHANICKÉ VLASTNOSTI KOSTÍ

Klika V.[1], Maršík F.[2], Bobro V.[3]

[1] Fakulta jaderná a fyzikálně inženírská ČVUT Praha, handle@email.cz

[2] Ústav termomechaniky AVČR, Praha, marsik@it.cas.cz

[3] Matematicko-fyzikální fakulta UK, Praha, viktorbobro@centrum.cz

Fyzikální a matematické modelování dynamické zátěže kosti a její následné remodelace vyžaduje řešit nestacionární proces proudění tekutiny v deformované kavitě (lacuna), která je vyplněna kostní tekutinou (bone fluid). Pro přesnější formulaci procesů remodelace kosti je vhodné klasifikovat (podle prof. G. Marottiho) dva nejběžnější stacionární stavy kosti:

1. Zdravá kost v ustáleném stavu, s následující charakteristikou; v celé kosti existuje jen několik stovek osteoblastů a osteoklastů. Základní buněčná populace je tvořena osteocyty a vyplňujícími (tapetovitými) buňkami (lining cells). Podle hrubých odhadů pokrývají aktivní osteoblasty 5 % a aktivní osteoklasty 1 % povrchu kosti a zbylých 94 % jsou ostatní kostní buňky (lining cells).
2. Osteoporotická kost v ustáleném stavu; je obvykle kost málo mechanicky zatěžovaná a nebo je v důsledku změněné biochemické aktivity osteocytů s malým počtem nových osteocytů. Zatímco osteoklasty a osteoblasty mohou vznikat diferenciací kostních buněk celý život, celkový počet osteocytů klesá s věkem. Tím dochází i k progresivní ztrátě počtu mechanoreceptorů. Osteoporotický stav je pak charakterizován jako stav s nedostatečnou mechanickou a chemickou stimulací osteocytů. Dochází tak ke změně (pravidelně posunem k vyšší deformaci, přibližně z 200 na 500 μΣ-mikrostrains) remodelační hranice, tzv. remodelačního equilibria, za kterou dochází k aktivaci osteoblastů a osteoklastů.

Uvedené procesy postihuje model remodelace kosti navržený a rozpracovávaný prof. M. Petrtýlem, Dr. J. Danešovou a naší skupinou. Tento model lze formulovat pěti chemickými reakcemi:

1. vznik a aktivace osteoklastů – mechanickými stimuly či biochemicky
2. resorpce staré kosti – indikátorem jsou zbytkové produkty
3. aktivace osteoblastů – mechanickými stimuly či biochemicky
4. tvorba osteoidu – transformace osteoblastů v osteocyty a vznik pojivových buněk, produkujících kostní matrix (kolagen typu I, proteoglykany a další bílkoviny)
5. depozice nové kosti – mineralizace osteoidu a vnik nové extraceluarní matrix a nové kostní tkáně

I když i na původním modelu v poslední době intenzivně pracujeme nejsme s jeho kvalitativním chováním zcela spoko-

jeni. V mezním případě lze nalézt stav, kdy bude remodelace (ubývání nové kosti) probíhat téměř beze změny v průběhu celého života. To vede k závěru, že nelze osteoporotický proces zastavit, popřípadě úplně zvrátit. Snažíme se nalézt mechanizmus, kterým by bylo možno tento osteoporotický proces řízeným způsobem oslabit. V tomto modelu se to ne příliš daří.

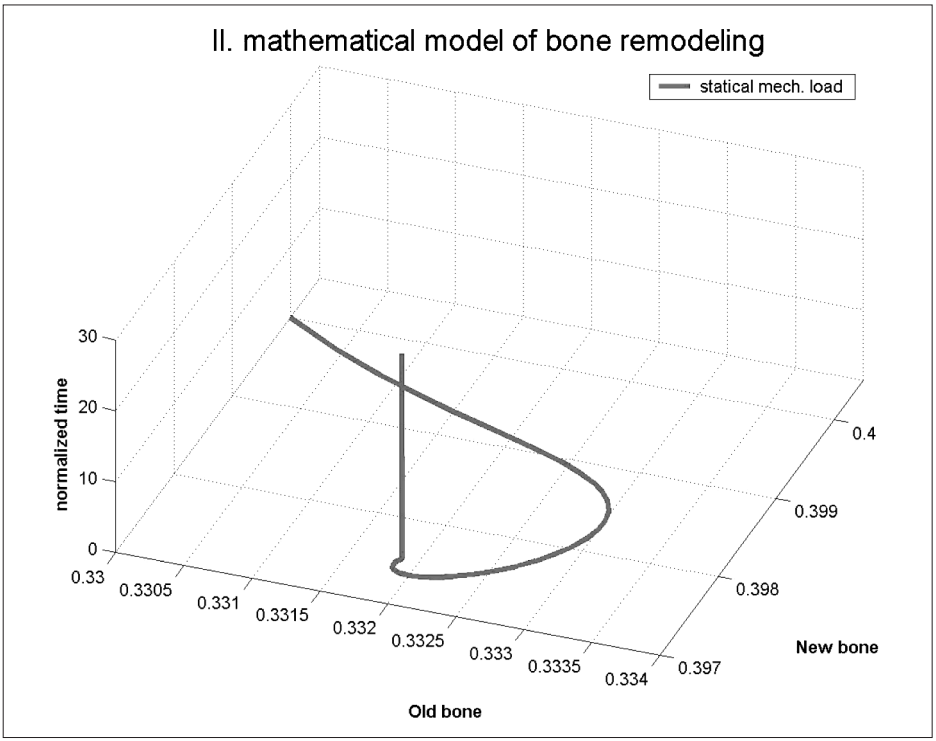
Na základě těchto poznatků jsme původní model upravili, konkrétně výše zmíněnou 2. a 3. reakci (viz dále) tak, aby se i v následujících dějích využívala část produktů vzniklá odbouráváním kosti.

Upravený model lze postihnout následujícími schématickými rovnicemi:

$D_1 + D_2 \leftrightarrow MNOC + D_4$
$MNOC + OldB \leftrightarrow D_6 + D_7$
$D_7 + OldB \leftrightarrow D_8 + D_9$
$OB + D_8 \leftrightarrow Osteoid + D_{12}$
$D_{13} + Osteoid \leftrightarrow NewB + D_{15}$

Po následné analýze tohoto II. modelu vyšlo najevo, že model sám již vylučuje výše zmíněný „ideální stav“. Tedy i tentokráte bylo prověřováno slábnutí intenzity remodelace. Výsledky byly daleko lepší, ale stále ne takové, jaké bychom si představovali (viz **obr 1.**)

Cílem příspěvku je shrnout naše novější poznatky v problematice remodelace kostí. Model sice ještě realitu zcela nepopisuje,



Obr. 1. Remodelace vlivem statické mechanické zátěže

ale je natolik flexibilní, že dovoluje další úpravy. Již v této formě vykazuje několik „správných“ rysů, které jsou pozorované v praxi: například podstatný vliv dynamické zátěže; dále pak existence mezní zátěže, kterou je nutné překročit, aby se začal projevovat přínos zatěžování (v praxi známe v této podobě: plavání není dostatečný stimul ke správné remodelaci; ale chůze je již podstatně lepší).

OZÓNOVÁ TERAPIE

Veselý M.
Středisko reflexní terapie
199 00 Praha 9, Bludovická 396
Tel.: 283 920 662, Fax: 286 586 433
E-mail: mvesely@czn.cz
Http://www.srt.cz

Jsme součástí přírody ať chceme, nebo nechceme. Také jen na nás záleží, zda se od ní poučíme, či nepoučíme. V životě se stává, že člověk je vyčerpaný a potřebuje další energii pro svůj vyčerpávající způsob života v tom lepším případě. V tom horším případě třeba na uzdravení z úrazu či těžké choroby, rakovinu nevyjímaje.

Každý občas pocítí pocit vyčerpanosti a hledá cestu jak tento stav změnit. Veškerá energie na zemi pochází ze Slunce nebo z Vesmíru. V přírodě se odjakživa v atmosféře vyskytuje prvek, který také energií překypuje. Je to kyslík – ozón (O_3).

Právě k tomuto prvku se upírají zraky mnoha pracovišť celého světa. Zjišťují, že tento kyslík umí svoji energii předat vyčerpaným buňkám. Pokud mají buňky dostatek energie, mají dostatek sil na všechny svoje procesy a ještě jim zbývá síla na regeneraci.

Tento jednoduchý způsob léčby postihuje základní buněčné funkce, a ovlivní tak mnohé choroby. Kyslík je významný u všech poruch prokrvení.

Ozónová terapie je v současné době nejvýznamnější prevencí i terapií v boji s volnými radikály. Daří se ovlivnit celou řadu onemocnění, kde dosavadní léčba selhala. Schopnost regenerace tkání po nemoci i úrazu se mnohonásobně zrychluje.

Ozónová terapie je základem prevence patologického stárnutí, různých onemocnění a rakoviny. Úprava intracelulárního metabolismu vede i k reologickému efektu. Kyslíkem léčený pacient je zdravější, všestranně výkonnější, odolnější, působí zdatně a na svá léta mladší. Tento efekt se využívá např. k zlepšení kvality pleti. Na trhu se objevila nová česká kosmetika No.3OO s ozónem.

Vzhledem k baktericidním, virocidním a fungicidním vlastnostem ozónu je proto používán u chronických virových, bakterielních a plísňových onemocnění. Chronické záněty jater i cirhóza jater (alkoholická) jsou indikací k léčbě kyslíkem. Dosavadní zkušenosti s léčením únavových syndromů, chronického vyčerpání po těžkých úrazech a operacích ozónem ukazují novou cestu k ovlivnění těchto stavů. Byl prokázán vliv ozónu na imunitní systém, a proto poruchy imunity jsou také indikací k léčbě ozónem.

Poslední práce poukazují na vliv ozónu při léčení maligních tumorů. Pacientům léčeným chemoterapií a ozařováním podávání ozónu výrazně snižuje rizika této léčby a zlepšuje kvalitu života.

Ozón se ukazuje jako další možnost, jak ovlivnit buněčný metabolismus a stimulovat regeneraci a reparaci organismu, např. při léčení diabetické gangrény nohou. V současnosti se hledají jeho další aplikace v medicíně.

Klíčová slova: kyslík, energie, ozón, diabetická noha.

ORTOTICKÉ ŘEŠENÍ NĚKTERÝCH VROZENÝCH NEBO ZÍSKANÝCH VAD DOLNÍCH KONČETIN A NOHOU U DĚTÍ

Černý P.
Ortotika s.r.o.
V Úvalu 84
150 18 Praha 5
e-mail: pavel@ortoticka.cz

Pro korekci vad používáme velmi širokou škálu pomůcek. Pro ty lehčí vady nohou jsou to standardní korekční ortopedické vložky, kterými můžeme individuálně řešit podepření podélné a příčné klenby, pes excavatus a velmi často lehčí valgozitu respektive varozitu v hlezenním kloubu. Pokud je postižení výraznější, lze použít tzv. vložky s křidélkem nebo sandálkové ortézy. Tyto ortézy mohou nejen velmi výrazně korigovat postavení hlezna včetně klenby podélné a příčné, ale i varozitu či valgozitu přednoží, případně i vrozený nebo získaný pes equinovarus nebo planovalgus. Nestejné délky dolních končetin při menších zkratech standardně ošetřujeme párem ortopedických vložek s nestejnou výškou v místě paty. Při výraznějších deformitách je vhodné použít ortoprotézu. Tam kde není možné použít vložku a současně je vyloučeno použití ortoprotézy doplňujeme rozdíl délky končetin zvýšenou podešví. Z hlediska minimalizace hmotnosti takto upravené obuvi je použit pěnový materiál, který je vhodně obandážován. Pro korekci valgozity či varozity ve vyšších partiích nad hleznem využíváme hyperkorekčních ortéz s řízeným předpětím. Při flekčních kontrakturách v hleznu se zhotovují klasické noční nebo dynamické bércové ortézy. Flekční kontraktury v koleni řešíme ortézou s nastavitelným kolenním kloubem, nebo s volným kloubem a řízenou extenzí pomocí šroubového fixátoru.

Klíčová slova: získané a vrozené vady nohou, dolních končetin, ortotické léčení, ortézy, ortoprotézy

KALCEOTICKÁ A ORTOTICKÁ PÉČE U PACIENTŮ S MORBUS CHARCOT-MARIE-TOOTH

Krawczyk P.
Technická ortopedie Ostrava – PROTEOR spol. s r.o.
U Parku 2
702 00 Ostrava 1
e-mail: krawczyk@too.cz,
http://www.too.cz

Choroba Charcot-Marie-Tooth (dále CMT) patří mezi nejčastější dědičné neuropatie. Podle publikovaných informací společnosti CMT je postiženo zhruba čtyři tisíce Čechů. Dědičnost CMT je většinou autozomálně dominantní. Dokonalý diagnostický postup u CMT zahrnuje klinické posouzení svalové atrofie, testování svalových a senzorických odpovědí, vyšetření rychlosti nervového vedení, stejně jako podrobnou osobní a rodinnou anamnézu. CMT typu 1A, 1X a HNPP mohou být v dnešní době přesně diagnostikovány též analýzou DNA z krve pacienta. Někteří lidé mohou nést genetickou výbavu pro CMT, a přesto nemají žádné klinické symptomy. Variabilita ve stupni tělesného postižení spolu s nedostatečnou znalostí CMT problematiky mezi lékaři vede často k pozdnímu stanovení správné diagnózy. Autor ve svém sdělení přibližuje základní klinické symptomy a zároveň představuje postupy a možnosti ortopedické protetiky při vybavení pacientů s výše uvedeným onemocněním. Typickým nálezem na chodidel pacientů s CMT je obvykle vysoce klenutá

noha V důsledku postižení periferních nervů dochází ke svalové hypotrofii, které mají za následek tvorbu deformit chodidel jako je pes cavus a pes eguinovarus. Autor velmi často pozoroval i pes equinocavus. Při déle trvající progresi onemocnění se vyskytují strukturální deformity spojené s pedes transversoplani a deformitami prstců ve smyslu digiti mallei a digiti hamati. Vzhledem ke snížené senzorické funkci periferních nervů může docházet i k tvorbě plantárních tylomů především v oblasti pod hlavičkami metatarsů. Při oslabení funkce dorsiflektorů chodidla dochází rovněž k rozvoji plantárního přepadání a mnohdy u pacientů pozorujeme i instabilitu hlezenního kloubu do inverse. Při výraznějším postižení periferního nervstva DKK dochází k atrofii femorálních svalových skupin a u pacientů pak dominuje v klinickém obraze instabilita kolenního kloubu s rozvojem rekurvace a výraznou změnou stereotypu chůze. V důsledku svalové atrofie může být rovněž postižena jemná motorika horních končetin. Asymetrie v oblasti trupového svalstva mají za následek rozvoj neurogenně podmíněných skolióz. Stupeň postižení se může u různých pacientů velmi lišit, a to dokonce i v rámci jedné rodiny. Dítě může, ale nemusí být hůře postiženo než jeho rodič.

Při kalceotickém ošetření se zaměřujeme na komplexní vyšetření pohybového systému, důraz klademe na vyšetření a diagnostiku eventuální patologické distribuce zatížení v oblasti planty. K vyšetření používáme zrcadlový podometr, plošný obtisk chodidla (plantogram) . Standardně vyšetřujeme pacienty na dvou vahách metodikou dle Dvořáka. Při posouzení zkratu končetin doplňujeme standardní měření diametrů (DSM, DUM) podkládáním končetin do horizontály pánve, kterou vyšetřujeme pelvimetrem. K posouzení dynamické zátěže chodidel a stereotypu chůze se na některých pracovištích využívá výpočetní pedobarografické analýzy. Po zhodnocení nálezu na chodidlech je specifikováno kalceotické vybavení, které spočívá v aplikaci speciálních individuálně zhotovených ortopedických vložek respektujících distribuci zatížení chodidel s cílem odlehčení maximálních tlaků na plantě. Pomocí korekčních elementů (pronační klínky, supinační klínky, různé typy metatarsálních valů apod.) lze výrazně ovlivnit nepříznivý odval a zatížení chodidla při chůzi. Z tohoto pohledu je stále nedoceněna možnost ortopedických úprav standardní obuví. Především pak úpravy podešve, na které lze správně zvolenou úpravou výrazně ovlivnit stabilitu chodidla a hlezna při chůzi. U pacientů s CMT vzhledem k výrazné nestabilitě chodidla do inverse se v tomto smyslu výrazně osvědčila aplikace pronačního klínu na podešev. U pacientů s jednostranným rigidním equinosním postavením chodidla dochází k funkční prolongaci končetiny což má za následek rozvoj asymetrie axiálního svalstva a výrazné narušení stereotypu chůze. Při konzervativním řešení tohoto popsaného stavu se nám osvědčilo aplikovat na stranu eguinosního postavení chodidla klín pod patu ve formě podpatěnky nebo ortopedické vložky s tím, že obuv druhostranné končetiny (která je funkčně kratší) je podražena stejnou mírou po celé délce podešve.

Při aplikaci ortopedické obuvi vycházíme s individuálního posouzení stereotypu chůze .Při přepadání špičky, stepáži chodidla je plně indikována ortopedická obuv nahrazující ortézu (s aplikací peroneálního opatku s peroneálním perem, zevně vystavěnou podešví při inversním postavení cho-

didla). U některých pacientů s výhodou využíváme zapracování třmenu do standardní obuvi, který nám zajistí ortográdní vedení chodidla (náhrada peroneální ortézy).

Ortotickou léčbu pacientů s CMT využíváme při aplikaci polohovacích dlah na dolních končetinách k ovlivnění pes equinovarus nebo pes equinus. Při polohování chodidel se nám velmi osvědčily Langeho dlahy, které umožňují aktivně ovlivňovat především addukci a inversi předonoží. K ovlivnění chůze při ochabnutí dorsiflektorů chodidla aplikujeme především bandáž ve formě nastavitelné peroneální pásky, méně často aplikujeme peroneální dlahy, které pacienti obtížně tolerují z důvodu současné přítomností equinovarosního postavení chodidel. Při ovlivnění rekurvace kolenních kloubů (KAFO ortézy, antirekurvační bandáže) musíme současně kalceoticky ošetřit rigidní equinosní postavení v hlezenním kloubu.

Při oslabení extenzorového aparátu dolních končetin spojených s instabilitou kolenního kloubu aplikujeme KAFO ortézy buď plastové, laminátové nebo pokud to klinický nález vyžaduje velmi lehké individuálně zhotovené uhlíkové FCP ortézy.

Při aplikaci ortopedicko – protetických pomůcek u pacientů s výše uvedeným onemocněním vycházíme především s přísného individuálního posouzení klinického nálezu a důsledné analýzy stereotypu chůze i distribuce zatížení chodidel při stoji a chůzi. I přes rozvoj a velký přínos operačních postupů při řešení deformit chodidel u pacientů s CMT je správně indikována kalceotická a ortotická péče velmi přínosná a stále málo využívaná.Toto sdělení by mělo být přínosem k prohloubení mezioborové spolupráce v péči o naše neurologické pacienty.

Klíčová slova: Morbus Charcot-Marie-Tooth, kalceotika, ortotické léčení

DEMOGRAFICKÉ ZMĚNY V ČESKÉ REPUBLICE A JEJICH VÝZNAM NA OBOUVÁNÍ

P. Hlaváček
Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
e-mail: hlavacek@ft.utb.cz

Problematika změn v demografické struktuře naší společnosti je nejčastěji diskutována v souvislosti s nutností změny stávajícího důchodového systému. V nejbližší budoucnosti však dojde k takovým změnám, které se významně promítnou i do oblastí, které se věkovou skladbou populace neřídily, popř. se o ni nezajímaly. Typickým příkladem je nabídka obuvi v odpovídající rozměrové proporcionalitě.

Tento příklad je navíc komplikován jinými závažnými změnami, ke kterým došlo. V devadesátých letech minulého století došlo v ČR k prudkému poklesu výroby obuvi, výroba která se dokázala s rozdílnými náklady na pracovní sílu vypořádat je ve většině vyvážena. Prudce se zvýšil dovoz (a prodej) levné, často nekvalitní obuvi ze zemí s levnou pracovní sílou. V podstatě se rozpadl monopolní systém státního velkoobchodu obuvi a postupně vznikající obchodní organizace se orientovaly na levné zboží. Obchodní politika a specializovanost se dlouhodobě podřizovala rychlému, nebo okamžitému zisku. Prakticky ustaly osvětové aktivity.

Již dříve prováděné studie poukazovaly na skutečnost, že vyšší spotřeba obuvi je u dětí a naopak nejnižší u důchodců. Další komplikace souvisí s používáním nejednotného označování velikostí, takže velikost obuvi je jen jako pomocný, nebo orientační údaj. Úplně se vytratilo označování obuvi

podle šířky, respektive podle hodnot obvodů v oblasti prstcových kloubů (metatarsophalangeálního skloubení). Přitom poslední studie, které provedl GRAU naznačují, že soulad šířkových (popř. obvodových) hodnot je pro nohu mnohem významnější, než hodnoty přímé délky.

Z dalších faktorů, které je nutné v této souvislosti zmínit je snižující se kvalifikace a odbornost pracovníků v sektoru obchodu s obuví. To způsobilo, že dnešní nabídka obuvi je převážně orientovaná módně až extravagantně. Při našich testech jsme zjistili, že šíře nohou se s věkem významně mění. Tento fakt nerespektují současně nabízené kolekce obuvi, které jsou v průměru o jednu šířku užší, než je spektrum šířek nohou populace v produktivním věku a až o dvě šířky užší pro skupinu důchodců.

Na základě těchto dat byly provedeny přepočty četností šířek nohou podle počtu obyvatel ČR ve třech věkových skupinách (0–19,9; 20–54,9; 55–100) v letech 1946, 1973, 2003 a podle predikcí pro roky 2015 a 2030.

Tyto přepočty poukazují na závažné posunutí potřeby do skupin širší obuvi, která se v současné době téměř nevyskytuje, popřípadě se o ní neví, není doporučována a nošena.

POČÍTAČOVÁ SIMULACE V MEDICÍNĚ

Čulík J.
České vysoké učení technické Praha
Ústav biomedicínského inženýrství
Zikova 4, 166 36 Praha 6,
Pracoviště: nám. Sítná 3105, Kladno
e-mail_culik@ubmi.cvut.cz

Jestliže budeme řešit nějaký problém, pak budeme postupovat podle následujícím způsobem: V reálné skutečnosti vydělíme systém, který budeme řešit, např. z reálné skutečnosti „člověk padá z výšky“ vydělíme systém mechaniky pádu. Pro zkoumaný systém sestavíme matematický model popsaný vzorci, rovnicemi a event. verbálně. Např. pád člověka popíšeme podle zásad mechaniky, tzn. podle d'Alambertova principu popíšeme pád diferenciální rovnicí.

Systém může být statický nebo dynamický podle toho, zda mění svůj stav v čase. Pro statický systém lze snadno srovnáním se skutečností překontrolovat, zda výsledky vypočtené podle matematického modelu odpovídají realitě. Pro dynamický systém je jedinou možností ověření, zda naše představy o chování systému odpovídají reálné skutečnosti simulace chování systému na počítači. Při použití simulace na počítači sestavíme podle matematického modelu simulační model a provádíme s ním experimenty co nejpodobnější skutečným případům. Chování experimentů porovnáváme (verifikujeme) s chováním skutečných případů a postupně vylepšujeme matematický model, hodnoty parametrů, uvažujeme dalších vlivy nebo naopak zanedbání vlivy, které se ukazují nepodstatné a měníme podrobnost modelu. Jestliže chování simulačního modelu již s určitou přesností odpovídá realitě, budeme zkoumat validitu, tzn. obor hodnot a stavů, pro který je model platný. Dále můžeme zkoumat citlivost na jednotlivé vlivy. Počítačová simulace je proto metodou poznání chování reálného systému. Verifikované modely mohou být použity pro prognózu chování reálného systému v čase, např. simulační modely průběhu léčení, modely šíření chřipky, modely dopravních nehod, pádů.

Simulační model (simulační program) sestavujeme takto: Dynamický systém rozdělíme na části – „bloky“ a naprogramu-

jeme chování bloku v obecném časovém okamžiku v závislosti na čase, na stavu ostatních bloků a stavu okolí systému. Podrobnost dělení systému na bloky volíme tak, aby chování modelu vystihovalo skutečnost, tzn. je nutno respektovat podstatné vlivy a naopak nedělat model příliš podrobný.

Pro snadné sestavování simulačních modelů existuje simulační software. Simulační software je možné dělit na software pro:

1. Spojitou simulaci
2. Diskrétní simulaci
3. Kombinovanou simulaci

Software pro spojitou simulaci dovoluje, aby bloky měnily své stavy spojitě v čase, ale nesmí se měnit struktura bloků. Spojitá simulace umožňuje řešit na číslicovém počítači úlohy, popsané diferenciálními rovnicemi, event. kombinované s algebraickými rovnicemi, přičemž v rovnicích nemusí být jen aritmetické výrazy, ale cokoliv, co lze naprogramovat, např. čtení naměřených hodnot. Spojitý výpočet v čase se diskretizuje - diferenciální rovnice se řeší numericky. Software řeší problémy zadané ve formě diferenciálních rovnic nebo ve formě blokových schémat (např. systém Simuling).

Software pro diskrétní simulaci nedovoluje spojitou proměnu v čase, dovoluje změnu struktury bloků a stavu bloků skokem v konečném počtu časových okamžiků (např. systém GPSS). Diskrétní simulace se používá pro simulaci výrobních procesů, dopravních problémů, manažerskou simulaci apod. a může být vhodná pro simulaci šíření nemocí a jiné sociální problémy. Systémy jsou většinou orientovány na historii objektů, jejich řazení do skupin a front, dělení a slučování objektů.

Software pro kombinovanou simulaci dovoluje spojitou proměnu stavu bloků v čase a změnu struktury systému v konečném počtu časových okamžiků, dovoluje diferenciální rovnice, kde se počet rovnic a jejich tvar mění v konečném počtu časových okamžiků.

Systémy pro kombinovanou simulaci jsou orientovány na bloky a události. Blok popisuje chování nějakého objektu za určité situace, je to počítačový program pro výpočet výstupních signálů v závislosti na parametrech, vstupních signálech (stavu ostatních objektů) a čase. Událost je vstup objektu do děje, zařazení bloku obsluhujícího objekt do výpočtu, přesun objektu do jiné skupiny (fronty) a opuštění děje.

Událost může být časová nebo stavová. Při časové události je znám čas jejího vzniku a při stavové podmínky vzniku, např. při šíření chřipky je časová událost zavedení zdravotních opatření a stavová událost je projev nemoci při určitém stavu parametrů.

Systém pro kombinovanou simulaci CDCSIS (Combined Discrete-Continuous Simulation System) sestavený autorem článku je knihovna procedur v nositelském jazyku (FORTRAN, PASCAL, C++), která interpretuje systémové povely. Uživatel v nositelském jazyku sestaví programy bloků a pomocí volání knihovních procedur objednává numerickou integraci v čase, grafický výstup signálu, animaci. Jako časové události objednává spojité výpočty podle bloků, náhlé změny hodnot signálů, vznik objektů, přeřazení do jiných skupin a jejich zánik. Stavovou událost programuje jako kontrolní blok, který v každém časovém kroku kontroluje podmínky události a v tomto případě inicializuje změnu struktury. Stavovou událost je nutné realizovat přesně v okamžiku, kdy nastane, proto sys-

tém CDCSIS hledá její čas interpolací a zajistí tak přesné dokročení na její čas. Jedním ze systémových povelů je povel WAIT předání řízení simulačnímu systému, který podle dříve daných požadavků a požadavků daných dle okamžitého stavu během výpočtu realizuje simulační výpočet. V hlavním programu před a za povelem WAIT může být jakýkoliv program – čtení vstupních hodnot a tisk výsledků, výpočet parametrů a vyhodnocení výsledků.

Sestavování simulačních programů s knihovnou CDCSIS je pro uživatele snadné. Postačuje se seznámit s knihovnou povelů. V simulačním programu píše příkazy pro výpočet pravých stran diferenciálních rovnic a podmínky pro změny struktury. Řešení diferenciálních rovnic, grafický výstup signálů a animace se neprogramuje, ale pouze se povelem objednává. Systém zaručuje přesné dokročení na všechny události a okamžité respektování vlivů změny struktury systému. Systém je vhodný pro biomedicínsko technické problémy i pro netechnické problémy ve zdravotnictví.

V současné době, kdy se přechází na řešení problémů pomocí počítačů, je celosvětový trend sestavovat simulační programy, např. na světových kongresech z biomechaniky bývá sekce „Exident engineering“, kde jsou předváděny simulační programy pro rekonstrukci průběhu různých nehod na počítači, např. automobilových havárií.

Výzkum je podporován výzkumným záměrem MSM6840770012 „Transdisciplinární výzkum v oblasti biomedicínckého inženýrství.

Klíčová slova: simulace, počítačová simulace, počítačový model, kombinovaná diskrétně spojitá simulace

Literatura

ČULÍK, J.: Řešení problémů kombinované simulace. In: Automatizace, 29, č. 4 (1986), s. 107–110. SNTL Praha.

ČULÍK, J.: Zkušenosti s programovým vybavením pro kombinovanou diskrétně spojitou simulaci. In.: Informační zpravodaj „Výpočetní technika na vysokých školách“. ČVUT Praha 1989.

ČULIK, J.: Konstrukce systémů pro kombinovanou diskrétně spojitou simulaci. In: sborník „Konference ASRTP 92“, Technická universita Košice 1992.

ČULÍK, J.: Problems OF Combined Discrete Continuous Simulation Systems. In: sborník „Europan Congress on Simulation“. IMACS, Praha 1987.

ČULÍK, J.: Stavba problémově orientovaného simulačního systému. In: sborník konference „Simulace systémů“, s. 13 - 16, Dům techniky Ostrava 1992.

SIMULING. Dynamic Systém Simulation Software. User's Guide. Math Works, Ing. Natick Mass. 001760-1500 (www.mathworks.com)

NEJPŘESNĚJŠÍ SYSTÉMY PRO ZJIŠŤOVÁNÍ ROVNOVÁHY, SIL PŘI POHYBU A VÝKONNOSTI ČLOVĚKA

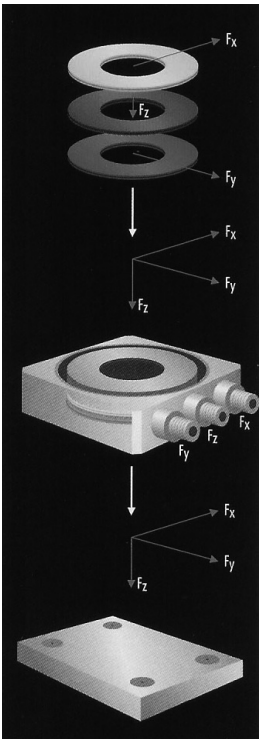
P. Petrásek
PREDITEST s.r.o.
Novodvorská 1010/14
142 00 Praha 4 - Lhotka
e-mail: petrasek@preditest.cz
www.preditest.cz

Na člověka působí při každodenních činnostech mnoho činitelů. Jedním z činitelů, *který na člověka působí stále, je síla. A právě měření síly, resp. soustavy sil působících na lidské tělo je velmi důležité pro velké množství odborníků, pro které je znalost velikosti, směru a působiště sil rozhodující pro jejich práci. Těmito odborníky se rozumí lékaři, trenéři, výrobci obuvi, ergonomové, návrháři automobilů. Nejjednodušší a zároveň*

nejpřesnější a nejspolehlivější způsob, jak získat požadované informace o silách působících na lidský organismus, je měření pomocí biomechanických desek švýcarské firmy KISTLER.

Firma KISTLER – průkopník v oblasti měření sil

Firma *KISTLER* začala psát historii v oblasti biomechaniky v roce 1969, kdy představila na trhu svoji první silovou desku. Od té doby je více než 1500 silových desek nutným standardem pro odborníky v biomechanice po celém světě.



Obr. 2. Princip měření

Měřící systémy pro kontaktní síly

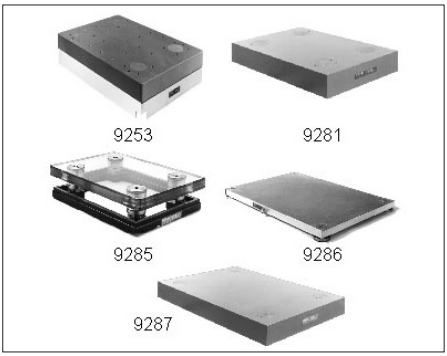
Při stání, chůzi, běhu či skoku působí mezi nohou a kontaktní plochou síly. Ty jsou velmi přesně zaznamenány pomocí jedné nebo několika silových desek. Společně se softwarem firmy *KISTLER – BIOWAREm,* je signál v závislosti na dané aplikaci vyhodnocen a prezentován jako soubor následujících parametrů:

a) 3 složky sil
b) výslednice sil
c) směr sil
d) působiště (COP)
e) kroutící moment
f) součinitel tření
g) energie

Tyto parametry mohou být zaznamenány staticky i dynamicky v reálném čase. Dokonce i ty nejrychlejší biomechanické děje jsou spolehlivě silovými deskami firmy *KISTLER* zaznamenány.

Jak silové desky fungují?

Piezoelektrické materiály, zejména krystal křemene, produkuje po deformaci



Obr. 3. Přehled biomechanických silových desek

vlivem zatížení elektrický náboj. Krystaly křemene jsou základem snímačů sil, které jsou součástí desky.

Silové desky se obvykle skládají z vrchní části (hliníková, ocelová nebo skleněná deska), která je připevněná na čtyři 3-složkové snímače sil. Každý z těchto snímačů měří sílu působící ve třech navzájem kolmých osách.

Přehled silových desek firmy KISTLER

Silové desky se liší druhy použitých snímačů, rozsahy, rozměry i použitými materiály.

Výhody měření se silovými deskami firmy

Při každém biomechanickém měření nesmí měřená osoba vědět, kde je měřící zařízení umístěno a dále nesmí měřící zařízení ovlivňovat její pohyby. Proto jsou silové desky vestavěny do podlahy, kde nebrání žádnému pohybu ani jinak negativně neovlivňují měření.

Silové desky stejně jako všechny snímače firmy *KISTLER* mají jedinečné vlastnosti:

- extrémně citlivé, odolnost proti přetížení
- velký měřící rozsah
- široké měřící frekvenční pásmo, záznam velmi rychlých dynamických dějů
- stabilní, prakticky neomezená životnost
- není nutná rekalibrace
- spolehlivé a přesné
- na všechny desky se vztahuje záruční lhůta 5 let
- kompatibilní s jinými systémy

Klíčová slova: silové desky, měření sil, snímače sil

LOKOMOCE ČLOVĚKA Z HLEDISKA FORENZNÍ BIOMECHANIKY

Straus J., Jonák J.
Katedra kriminalistiky
Policejní akademie ČR
Lhotecká 559/7
143 01 Praha 4
e-mail_straus@email.cz

Forenzní biomechanika zkoumá kriminalistické stopy, které mají biomechanický obsah nebo odrážejí informací o pohybovém chování osoby. Jednotlivé směry zkoumání a Praktické aplikace forenzní biomechaniky můžeme na základě dosud získaných zkušeností a literární komparace uvést následující směry zkoumání, které se principiálně od sebe liší v obsahu vědeckého a gnozeologického přístupu:

1. Biomechanický obsah trasologických stop.
2. Biomechanický obsah stop ručního písma.
3. Studium biomechanického obsahu stop vnitřní strany rukou.
4. Mechanické extrémní dynamické zatěžování organismu.
5. Biomechanické posouzení pádů obětí z výšky.
6. Využití biomechaniky při konstrukci motorových vozidel.
7. Vedení střetného boje.

Nejrozšířenější a dosud nejvíce prozkoumanou oblastí forenzní biomechaniky je posouzení biomechanického obsahu vybraných druhů kriminalistických stop, dosud nejrozpracovanější je biomechanický obsah trasologických stop.

Do této skupiny biomechanických aplikací můžeme zařadit i posouzení mechanického chování organismu osoby

pachatele, dále jeho energetický výdaj při spáchání činu a jeho potenciální pohybový výkon z hlediska jeho hraničních limitů pohybových schopností. Principiálně se jedná o odhalení geometrických (tělesná výška), kinematických (rychlost lokomoce, druh lokomoce, frekvence chůze) a dynamických (tělesná hmotnost pachatele, hmotnost neseného břemene) znaků biomechanického obsahu. Jednotlivé znaky je možné predikovat velmi přesně podle získaných vztahů.

V posledních letech se objevuje požadavek zkoumat lokomoci člověka a nalézt identifikační faktory lokomoce jako projevu funkčního a dynamického projevu osoby. Jedná se o identifikaci osoby podle pohybového projevu. V příspěvku uvedeme analýzu bipedální lokomoce, pohybové charakteristiky vybraných bodů a možnosti, jejich individuální charakteristiky a možnost identifikace osoby podle pohybové charakteristiky lokomoce.

Klíčová slova: forenzní biomechanika, kriminalistické stopy, trasologické stopy, ruční písmo, extrémní zatěžování, pády z výšky

Ortopedická protetika Praha s.r.o.

Výrobce individuálních ortopedicko-protetických pomůcek

zajišťuje:

- Lékařské vyšetření pacienta a předpis pomůcky
- Zhotovení všech individuálních ortopedických pomůcek (protézy HK a DK, končetinové a trupové ortézy, měkké bandáže, ortopedickou obuv, ortopedické vložky apod.

provozní doba:

po 7.30 – 17.00; **út – čt** 7.30 – 16.00; **pá** 7.30 – 15.00

Ortopedická Protetika Praha s.r.o., Kloknerova 1/1245, 148 00 Praha 4
tel.: 272 932 241-6, l. 131, tel./fax: 272 937 386, e-mail: protetika@seznam.cz
Metro C stanice Chodov, dále autobus č. 118 stanice Dědinova – budova MEDICENTRUM

Partner všech zdravotních pojišťoven v ČR

Dynamická korekční trupová ortéza typ Černý DKTO

Dynamická korekční trupová ortéza typ **Černý** je nový originální typ trupové ortézy, která se používá pro léčení deformit páteře v rovině frontální i sagitální. Účinně ovlivňuje hrudní křivky, klasifikované podle Kinga (s výhodou King III a II, často i King I a V). Má srovnatelnou korekční účinnost s rutinně užívanými rigidními ortézami. Navíc dovoluje v dostatečném rozsahu inklinace páteře v torakolumbální a lumbální krajině, kde se dosahuje vysoké korekce při úklonu do konvexity křivky, což se využívá při aktivní rehabilitaci a polohování. Omezený rozsah pohybu je možný i do flexe a extenze páteře.

Výhody: srovnatelná korekce s klasickou ortézou typu Cheneau u flexibilních křivek, nepřispívá k dekompenzaci skoliózy, lépe se toleruje - vzdušnější, méně omezuje při každodenních aktivitách, nedochází k výrazné hypotrofii trupového svalstva a ztuhnutí páteře.

Nevýhody: vyšší nároky na výrobu a údržbu ortézy. Dynamická korekční trupová ortéza typ Černý umožňuje spojení fyzioterapeutických prvků během každodenní činnosti s biomechanicky účinným ortotickým působením na patologická zakřivení páteře, což nastoluje ideální podmínky pro intenzivní remodelaci celého osového skeletu.

www.ortotika.cz **ortotika@ortotika.cz**

ortotika s. r. o.

Truhlářská 8, 110 00 Praha 1,
tel./fax: (+420) 222 31 47 60

Komplexní ortopedicko protetická péče. Konzultační a poradenská činnost pro zdravotnická zařízení i pacienty.

Více informací na
www.too.cz

HANDICAP CONSEIL
T.O. OSTRAVA

SÍDLO FIRMY / INFORMACE
U Parku 2, 702 00 Ostrava
tel.: 596 139 259, 596 139 295, 596 139 297
e-mail: ostrava@too.cz

PROVOZOVNA OLOMOUC
Mošnerova 1, 779 00 Olomouc
tel.: 585 414 776, 585 414 823
e-mail: olomouc@too.cz

TECHNICKÁ ORTOPEDIE OSTRAVA - PROTEOR spol. s r.o.