
POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 5, 1998, číslo 3 + 4

REDAKČNÍ RADA

VEDOUCÍ REDAKTOR: MUDr. Ivo Mařík, CSc.
ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO REDAKTORA: Prof. Ing. Miroslav Petrtyl, DrSc.
VĚDECKÝ SEKRETÁŘ: MUDr. Miloslav Kuklík, Csc.

ČLENOVÉ REDAKČNÍ RADY

Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc.	Doc. MUDr. Vladimír Kříž
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.	Doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Hadraba, CSc.	Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.
Prof. RNDr. Karel Hajniš, CSc.	Doc. MUDr. Milan Roth, DrSc.
Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.	MUDr. Václav Smrčka, CSc.
Prof. PhDr. Vladimír Karas, DrSc.	Doc. PhDr. Jiří Straus, CSc.
Prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.	RNDr. Mgr. Miloš Votruba, CSc.
Doc. MUDr. Petr Korbelař, CSc.	Doc. MUDr. Radko Vrabec, CSc.
Doc. Dr. Med. Kazimerz S. Kozlowski,	MUDr. Jan Všeticka
M.R.A.C.R.	RNDr. Otto Zajíček, CSc.

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.

ISSN 1210-7182

Vydává Ortotika s.r.o., Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání a Národní lékařská knihovna.

Vychází 4x ročně. Roční předplatné 240 Kč.

V roce 1998 vyjde jako dvě dvojčísla s předplatným 120 Kč za rok.

Tiskne PeMa, Nad Primaskou 5, Praha 10. Počítačová sazba Ortotika s.r.o.

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

Objednávky přijímá Ortotika s.r.o., U Invalidovny 7, 180 00 Praha 8,
tel./fax/zázn.: (02) 2481 6481 nebo Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Olšanská 7, 130 00 Praha 3, tel./fax: (02) 697 2214.

Rukopisy zasílejte na adresu: MUDr. Ivo Mařík, CSc., Žitomířská 39, 110 00 Praha 10
nejlépe v běžném textovém editoru na disketě, nebo i jen v napsané formě.

Vydavatel upozorňuje, že za obsah inzerce odpovídá výhradně inzerent..

Časopis jakožto nevýdělečný neposkytuje honoráře za otištěné příspěvky.

Podávání novinových zásilek povoleno Ředitelstvím poštovní přepravy Praha
č. j. 2980/97 ze dne 31. 7. 1997.

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

3 + 4/1998

Pokroky ve výzkumu, diagnostice
a terapii

LOCOMOTOR SYSTEM

3 + 4/1998

Advances in Research, Diagnostics
and Therapy

OBSAH

SOUBORNÉ REFERÁTY

Kolář, J.: Páteř u osteochondro- dysplazií.....	108
Zemková, D., Mařík, I.: Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dysplaziemi.....	119
Roth, M.: Neuroadaptivní patomecha- nismus u kostních dysplazií.....	127
Kuklík, M.: Genetické poradenství a prenatální diagnostika u kostních dysplazií.....	133
Černý, P., Mařík, I., Zubina, P., Hadraba, I.: Aplikace ortotiky jako prostředku technické rehabilitace u kostních dysplasií.....	145

PŮVODNÍ PRÁCE

Petrtyl, M, Danešová, J.: Produkce osteoidu a kalcifikované matrice u zdravé a osteoporotické kortikalis.....	152
Slavkovič, S., Vukašinovič, Z.: Použití resekce spojené s důkladnou kortiko- spongiosní transplantací u masivních benigních kostních lézí.....	163
Mařík, I., Kozłowski, K., S.: Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi.....	172

KONFERENCE

Zajíček, O.: XVI.setkání Federace evropských společností pojivové tkáně, Uppsala, Švédsko.....	190
--	-----

CONTENTS

REVIEWS

Kolář J.: The Spine of Osteochondro- dysplasias.....	108
Zemková D, Mařík I: Anthropometry and its Use in Complex Treatment of Patients with Bone Dysplasias.....	119
Roth M. Neuroadaptive Pathomechanism of Bone Dysplasias.....	127
Kuklík M. Genetic Counselling and Prenatal Diagnosis of Bone Dysplasias.....	133
Černý P, Mařík I, Zubina P, Hadraba I: Application of Orthotic Fitting as the Means of Technical rehabilitation in Constitutional Diseases of Bone.....	145

ORIGINAL PAPERS

Petrtyl M, Danešová J: The 2nd Phase of Remodeling of Cortical Bone.....	152
Slavkovič, S., Vukašinovič, Z.: Use of Resection Associated with Massive Cortico-cancellous Transplantation in Massive Benign Bone Lesions.....	163
Mařík I, Kozłowski K: Diagnostics, Classification and Comprehensive Care for Patients with Osteochondro- dysplasias.....	172

CONFERENCES

Zajíček O.: XVIth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies.....	190
--	-----

ZPRÁVY

Seminář "osteochondrodysplazie - kostní dysplazie".....	203
Seminář o podologii.....	204
Odborné akce v roce 1999.....	205
Společnost "malých lidí".....	206
Sdružení ambulantních ortopedů a obor ortopedie.....	209
IV. mezinárodní kongres Aleše Hrdličky "Světová antropologie na přelomu století", 31. srpen - 4. září 1999.....	211
Pan Doc. Ing. Zdeněk Sobotka, DrSc., zemřel 13.3.1926 - 6.8.1998.....	212
Odborné služby Národní lékařské knihovny.....	217
Obsah ročníků 1997 a 1998.....	218

NEWS

Conference on Bone Dysplasias.....	203
Conference on Podology.....	204
Activities in 1999.....	205
Association of "The Little People".....	206
Association of Ambulant Orthopaedic Surgeons.....	209
IVth International Congress of Aleš Hrdlička "World Anthropology on the Turn of the Centuries", 31 August - 4 September 1999.....	211
Obituary Ass. Prof. Zdeněk Sobotka, DSc. (13. 3. 1926 - 6. 8. 1998).....	212
Professional Services of National Medical Library.....	217
Contents Vol. 1997, 1998.....	221

PÁTEŘ U OSTEOCHONDRODYSPLAZIÍ

J. KOLÁŘ

Radiodiagnostická klinika IPVZ ve FN Praha 8 Bulovka
Přednostka: prof. MUDr. Jozefa Bohutová, DrSc.

Kolář J. The Spine at Osteochondrodysplasias.

Key words: osteochondrodysplasias, vertebral column deformities, vertebral dysplasias, X-ray classification.

Úvod

Pestrá skupina osteochondrodysplazií (OCHD.) zaujímá v klasifikaci intrinzičských chorob svou početností a variabilitou projevů významné postavení. Termínem O. se označují poruchy vývoje chrupavčitě osifikujících kostí, odrážející se ve změnách stavby, struktury i tvaru kostí a chrupavek. Příčiny těchto odchylek jsou zatím většinou neobjasněny. V jejich diagnostice a klasifikaci se však postupně získávají další zbraně v moderních vyšetřovacích metodách, jakými vládne genetika (OCHD. jsou různým mechanismem přenosu dědičné), histologie a především histochemie. Již nyní se odhalily dříve netušené změny v obsahu a skladbě enzymů, mukopolysacharidů a dalších stavebních kamenů kostí u těchto pacientů, takže moderní klasifikace, kterou jsme uveřejnili na tomto místě (13) obsahuje kromě radiodiagnosticky podchytitelných morfologických znaků stále více údajů o odchylkách biochemické skladby a upřesnění genetického přenosu. Zobrazovací metody

přitom ovšem neztratily nic na svém významu a moderní z nich (kupř. MRT) mohou v budoucnu podstatně v upřesnění diagnostiky přispět, zejména svou schopností zobrazit měkké tkáně (vazy apod.) a chrupavky.

Při orientačním vyšetření pacientů, podezřelých z možného postižení některou z OCHD., je základním hygienickým požadavkem, maximální omezení jejich zátěže radiací. Ta bývá zbytečně stupňována bezcílným snímkováním mnoha oddílů kostry (snímky "celého člověka" se naštěstí dnes už ani u nás nevyžadují). Snaha o redukci radiální zátěže pramení také z vědomí, že nemocní s pozitivním nálezem bývají v průběhu života v každém případě opakovanými kontrolami nadměrně zatěžováni, oproti svým zdravým vrstevníkům. Doporučujeme proto omezit orientační rentgenové vyšetření především na jeden rychle rostoucí a vyvíjející se oddíl kostry (obě ruce se zápěstím v a/p projekci), dále na snímek pánve s kyčelními klouby (některé OCHD. se vyznačují charakteristickými změnami pánve a kyčelních kloubů). Třetím doporučeným snímkem je snímek páteře (a to bočný): u malých dětí jím lze často zachytit celý hrudní i bederní oddíl jedním snímkem. Čtvrtou doporučenou oblastí je bočný snímek lebky. Jakékoliv

známky odchýlného vývoje, tvaru či struktury takto dokumentovaných kosterních oddílů nás vedou k doplnění potřebné druhé projekce, podle obecných zásad rentgenového snímkování, event. vyšetření dalších oddílů podle druhu změn, které již často usměrňují pozornost diagnostika jistým způsobem.

Projevy osteochondrodysplastických změn na páteři

Velmi užitečný přehled základních forem a tvarových odchylek, postavení i struktury obratlů a páteřních oddílů, modifikovaný podle Brochera a Willerta (2), jsme podali ve sdělení, které mělo informovat radiodiagnostiky (12). I v této

práci se opíráme o schéma (obr. 1a,b), protože výstižně shrnuje hlediska, kterých je třeba si na páteři všímat. Současně nejsme na pochybách, že tak omezený počet morfologických projevů není většinou sám o sobě natolik charakteristický, aby se vyskytoval vyhraněně jen u jediné OCHD. a dovolil nám ji sám bezpečně diagnostikovat. Každý dílčí projev však dovoluje aspoň základní orientaci k určité skupině chorob a podle dalších, i nekostních projevů syndromu, dohledání konkrétní jednotky v některé z monografií, jejichž součástí je i jistý "klíč" ke klasifikaci změn podle morfologie a topografie výskytu a jejich přiřazení k syndromům a různým

Obr. 1,a,b. Synopse hlavních míst typových odchylek v utváření obratlů (modifikováno podle 2).

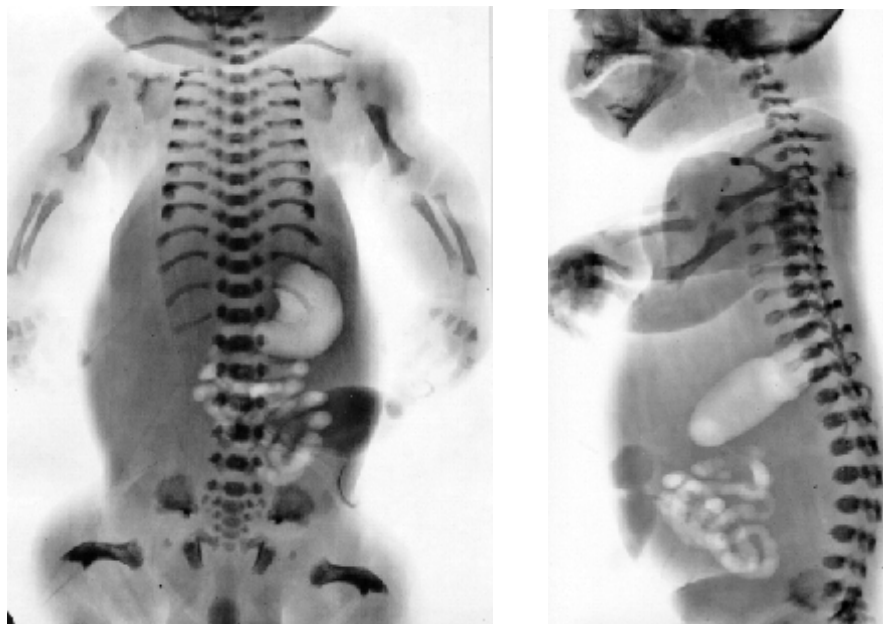
výška těla	1  normální	2  platyspondylic	3  vyšší	4  ventrálně-klínovitě	5  dorzálně-klínovitě			
průběh obrátle	6  sagitálně normální	7  sagitálně kratší	8  sagitálně prodloužený	9  frontálně normální	10  frontálně zúžený	11  frontálně rozšířený		
krce ploténky	12  normální	13  háčkovitě	14  bikonvexní	15  „rybí obrátel“	16  nepřavidelně	17  háčkovitě	18  zúženo	19  skleróza
přední a zadní plocha	20  normální	21  dorzálně konkávní	22  ventrálně konkávní	23  clipatě	24  jazýkovitě	25  lancovitě zúženo		
okrajová lišta	26  normální	27  defekt přední dolní	28  defekt zadní horní					

obloek	29  normální	30  kráci						
interpedikulární vzdálenost	31  normální	32  srdle menší	33  srdle větší					
vnitřní struktura a obvod	34  normální	35  pravidla	36  pruhovita	37  vločkovitá	38  duhově sklerotická	39  „srdíčkovitá“	40  zarůstavá	41  růstové čáry
hypoplazie densu	a) 		b) 					
zakřivení osy páteře	skořez 		kyřez 		hyperlordóza 			

komplexům (1,19). V tomto sdělení lze informovat toliko orientačně o některých hlavních a typických představitelích chorob, u nichž je daný rys páteřních změn častější, nebo dokonce obligátní. Pro názornost přiřazujeme i některé metabolické a hormonální odchylky, které nemají povahu OCHD. Tyto změny také nelze doložit originálními rentgenogramy, k jejich dokumentaci odkazujeme na moderní monografie, obsahující také kapitoly o různých syndromech a intrinzičních chorobách (3,4,5,6,7,8,9,10, 11,15,16,17,18,19,20). Naším čtenářům jsou dostupné i některé české práce (12,14,18) a především vynikající moderní monografie Žižkova (21). V dalším jsou probrány a stručně komentovány hlavní

typy páteřních změn podle obr. 1 a v závorkách doloženy některé formy chorob, u nichž přicházejí v úvahu. S ohledem na velkou variabilitu projevů řady OCHD a někdy dosud neustálených názorech na to, co u nich je nebo není obligátní součástí obrazu, nečiní si ani tento výčet zdaleka nárok na úplnost.

Prvé hledisko, které na obratlích a páteři sledujeme, je **vzhled obratlového těla**. Jde zejména o jeho výšku, průměr, odchylky tvaru a změny vnitřní struktury. Obratel může být celkově pravidelně snížený (typ 2), což je změna poměrně častá a přicházející kupř. u : achondro-genezy I A (Houston-Harris) a typu I B (Francaro) i II (typ Langer-Saldino); Albers-Schönbergovy osteopetrozy; histiocytózy



Obr. 2. Syndrom Verma-Naumoff, short-rib-polydactyly syndrome: a) předozadní snímek ukazuje změny typu 33, b) boční změny typu 13. Krátká ventrálně se rozšiřující žebra, deformace a zkrácení končetinových kostí, deformace pánve a dysplazie kyčlí. (pacient prof. MUDr. J. Žižky., Hradec Králové)

X; homocystinurie; osteoektazie s hyperfosfatázií (Bakwin-Eiger); hypofosfatázie Rathburn; hypochondroplazie; chondrodysplasia punctata Conradi-Hünermann; syndromu Cornelia de Lange; Cushingovy nemoci; syndromu Dyggve-Melchior-Clausen; dysosteosclerosis; mnohotné epifyzární dysplazie (Ribbing a Fairbank); fukosidózy; Kniestova syndromu; Larsenova syndromu; osteodysplazie Melnick-Needles; metatrofické dysplazie; mukopolysacharidóz IV, VI a VII; osteogenesis imperfecta;

otopalatodigitálního syndromu Taybi I; pseudochondrodysplazie; pseudolepreuchanizmu Patterson; spondyloenchondrodysplazie Kozlowvski; spondylometafyzární dysplazie I Kozlowski; thanatoforické dysplazie; Tunerova syndromu; dyssegmentální dysplazie; parastrematické dysplazie. Typ 3 vyšší obratle se vyskytuje vzácněji, kupř. u tzv. "syndromu vysokých bederních obratlů"; dysplazie Melnick-Needles; mongolismus Down; dyssegmentální dysplazie. Typ 4 se objevuje kupř. u achondroplazie Parrot, Larsenova (Rotter-

Erbova) syndromu; metataropické dysplazie Maroteaux; mukopolysacharidózy IV Morquio; osteogenesis imperfecta; osteoporosis generalisata; spondylometafyzární dysplazie Kozowski; metatrofické dysplazie. Typ 5 lze nalézt u dysosteosklerózy; fibrochondro-genezy; mukopolysacharidózy VI Maroteaux-Lamy.

Průměr obratlového těla je změněn do typu 7 kupř. u : Bloomova syndromu;



Obr. 3. Pětiletý nemocný s pseudoachondroplazií, změny obratlů typu 14.

gangliosidózy GM 1 Landing; fibrochondrogenezy; mukolipidózy (různých druhů); Downova mongolizmu. Typ 8 se pozoruje u akromelické dysplazie a m.Paget. Typ 10 a 11 u řady různých, především metabolických chorob a m. Paget.

Krycí ploténky typu 13 se pozorují kupř. u syndromu Larsenova a pseudo-chondrodysplazie. Změny typu 14 jsou častější; u gangliosidózy I Landing; mukolipidóz; mukopolysacharidózy typu III, IV a VI; pseudoachondroplazie (druh spondyloepifyzární dysplazie); u pseudoglepreuchanizmu (Pattersonův syndrom); Downova mongolizmu; dyssegmentální dysplazie. Typ 15 je běžný především u procesů, spojených s osteoporózou, u hyperfosfatazie s osteoektazií; hypofosfatazie Rathbun; Cushingova syndromu; osteogenesis imperfecta (obr. 2a,b; 3, 4). Typ 16 (obr. 5) s nepravidelným ohraničením krycích plotének se pozoruje při: Aarskogově syndromu; arthroophthalmopatii Stickler; syndromu Cornelia de Lange; syndromu Dyggve-Melchior-Clausenově; u mnohotné epifyzární dysplazie Conradi-Hünemannově; u mukolipidóz; u mukopolysacharidózy V a VIII; u pseudoachondroplazie; u m. Scheuermann; u spondylometafyzární dysplazie Kozłowski; u Turnerova syndromu. Typ 17 (obr. 6,b, obr. 7) je popisován zejména u syndromu Dyggve-Melchior-Clausenova; u mukopolysacharidózy VII; u spondyloepifyzární dysplazie Kozłowského; u dyssegmentální dysplazie; u metatrofické dysplazie. Typ 18 (obr. 8) někdy přichází po ukončení somatického vývoje u choroby Albers-Schönbergovy a spondyloepifyzární dysplazie. Typ 19 provází různé formy mukolipidóz.



Obr. 4. Sekce mrtvého plodu s osteogenesis imperfecta. Velký počet nitroděložně vzniklých zlomenin deformuje končetinové kosti, extrémní jsou platyspondylie typu 15.

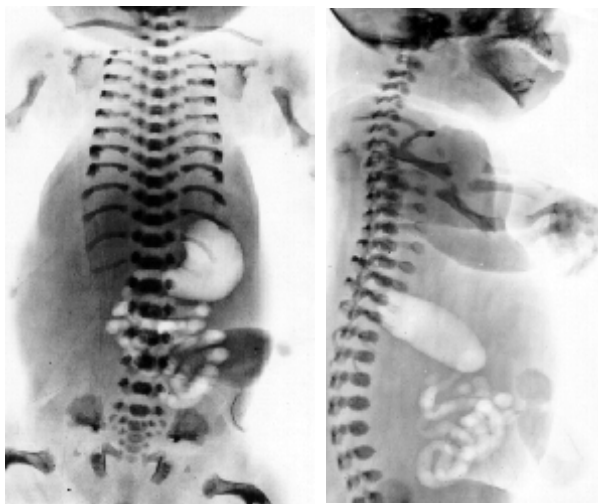
Ohraničení přední a zadní plochy obratlového těla, zejména typu 21 a 22 (obr. 9) se nacházejí u achondroplazie Parrotovy; u hypochondroplazie; u pyknodysostózy; u arthroophthalmopatie Sticklerovy; u fukosidózy; u syndromu Melnick-Needles; u mukolipidóz; u Downova syndromu mongolismu; u hyperostosis endostalis generalisata familiaris van Buchem; podle lokalizace u syndromu neurofibromatózy jako tzv. "scalloping tlakem nádoru na kost a jejím



Obr. 5. Boční snímek hrudního oddílu osmnáctiletého pacienta s achondroplazií, změny těl typu 16.

ústupem před tímto tlakem. Typ 23 (obr. 10) je běžný u řady syndromů z kategorie "thesaurizmoz": u gangliosidózy Landing; u fukosidózy; u kampomelické dysplazie; u Larsenova syndromu; u mukopolysacharidózy III, IV a VI. Typ 24 je rovněž běžný (i když často jen na jediném obratli) u mukopolysacharidózy IV a u pseudoachondroplazie. Vzácný typ 25 se pozoruje u humerospinální dysostózy a mukopolysacharidózy IV.

Změny okrajových listů vyvíjejících se



Obr. 6a,b. Pouze 15 minut žijící novorozenec s asfyktickou dysplazií Jeune. V a/p projekci vodorovný průběh deformovaných žebér a typ obratlových těl 17, v bočné projekci (6b) puchýřovitě formovaná obratlová těla typu 14 a 17. Současně jde o příklad sdružení změn na páteři s defekty osifikace kyčelních kloubů a neformeností kostí končetin (pacient prof. MUDr. J. Žížky, Hradec Králové).



Obr. 7. Šestiletá nemocná s dyscjhondroosteózou Lerry-Weil, obratlové změny typu 17.



Obr. 8. Čtyřletý nemocný s kostovertebrální dysplazií. Řada poloobratlů, odchylek průběhu žebér, deformity typu 18, kyfoskolióza.



Obr. 9. Dvacetijednaletý muž s mukopolysacharidózou IV. Sdružení změn typu 21, 22 a 27, plochý gibbus na Th-L přechodu.



Obr. 10. Izolovaná odchylka tvaru obratle s částečným defektem obvodu (typ 23), vede k "jazykovité" deformaci obratle a kyfóze páteře u dvacetijednaletého nemocného s mukopolysacharidózou.



Obr. 11. Třináctiletý nemocný s mukopolysacharidózou a změnou obratlového těla typu 28, vyvolávající ohraničený gibbus. Ostatní obratlová těla mají zaoblené hrany.



Obr. 12. Obvodové sklerózy nepravidelného rozložení u čtyřletého nemocného s m. Camurati-Engelmann; změny, změny typu 40 (pacient prof. MUDr. J. Žižky, Hradec Králové).



obratlů, jež mají roli epifýz na obratlovém těle, postihují celou řadu 0. Typ 27 kupř. parastremickou dysplazii a spondylo-epifyzární dysplazii Kozłowského a typ 28 (obr. 11) mukolipidózy; mukopolysacharidózy II a IV, spondylo-metaepifyzární dysplazii a někdy u pokročilé Schuermannově nemoci.

Následují změny *obratlového oblouku*. V boční projekci jde zejména o jeho zkrácení, které ve svých důsledcích může znamenat zúžení páteřního kanálu (typ 30). Pozoruje se kupř. u Parrotovy achondroplazie; hypochondroplazie; otopalatodigitálního syndromu Taybiho; diastrofické dysplazie. V a/p projekci se pozorují odchylky v interpedikulární vzdálenosti a to typ 32 u: Aarskogova syndromu; achondroplazie Parrotovy; akromegalie Pierre-Marie; akromelické dysplazie; Hallermann-Streiffova syndromu; hypochondroplazie; pseudohypoparathyreoidismu; thanatoforické dysplazie; diastrofické dysplazie. Typ 33 je běžnější u otopalatodigitálního syndromu.

Změny *vnitřní struktury a obvodu* jsou velmi častým průvodním jevem řady onemocnění. Typ 35 provází běžně celkovou osteoporózu a může být při kompresi obratlů komplikován řadou deformací jejich těl, dříve jmenovaných. Dále se pozoruje u alkoholického fetálního syndromu; gangliosidózy Landingovy; homocystinurie; Cockayneova syndromu progeroidního nanizmu; Cushingovy choroby a po chronickém léčení steroidními hormony; akromelické dysplazie a mukopolysacharidózy VI; pachydermoperiostózy Uehlingerovy; pseudohypoparathyreoidizmu; syndromu Turnerova; parastrematické dysplazie. Typ 36 provází často



Obr. 13. "Sendvičové" obratle u osteosklerózy Albers-Schönbergovy (typ 41). Výrazná skleróza na kracích ploténkách a v oblasti SI sychondróz.

mukopolysacharidózy IV a VI, m. Paget, pachydermoperiostózu. Vločkovitá přestavba typu 37 provází m. Gaucher; osteoektazii s hyperfosfatázií Bakwin-Eiger; fukosidózu; parastrematickou dysplazii; osteomyelosklerózu. Typ 38 se pozoruje opět u hyperfosfatázie s osteoektázií; m. Paget a hyperostosis generalisata familiaris van Buchem. Typ 39 se někdy pozoruje po skončení somatického vývoje o osteosklerózy Albers-Schönbergovy a u spondylometafyzární dysplazie. Typ 40

(obr. 12) je běžný při Camurati-Engelmannově chorobě; osteogenesis imperfecta; m. Paget ("zarámované" obratle) i u Turnerova syndromu. Typ 41 (obr. 13) se rovněž pozoruje u choroby Camurati-Engelmannovy a syndromu Albers-Schönbergově, ale také u syndromu Gorlin-Goltzova.

V obrázku 1 dále uvedené hypoplazie a malformace v oblasti atlanto-okcipitálního přechodu, jakož i zakřivení osy páteře mají nepřeborné množství příčin a mohou provázet kromě OCHD i řadu zcela odlišných onemocnění.

Závěr

Kostní odchylky na páteři jsou při OCHD nesporně významným a někdy i charakteristickým znakem, který pomáhá doplnit symptomatologii syndromu nebo komplexu příznaků, které charakterizují některé vrozené vady. Při podezření na OCHD po nich pátráme často cíleně; v jiných případech jsou náhodným nálezem při vyšetření, které bylo indikováno z jiných důvodů. V každém případě vyžadují k bezpečnému stanovení diagnózy zhodnocení v souvislostech s dalšími příznaky a odchylkami, i mimokostními. Znalost jejich výskytu pomáhá bránit diagnostickým omylům a záměnám, především s traumatickými či jinými stavy, které se v praxi vyskytují obvykle častěji a na něž se často myslí nejen především což je správné, ale i výlučně - co je zavádějící. Návyk sledovat systematicky popsané možné odchylky dle struktury a tvaru jednotlivých oddílů obratle nám pomůže vyvarovat se těchto chyb, i když obvykle ihned nevytipujeme správně o jaký syndrom v daném případě jde.

Literatura

1. Adler, G., Burg, G., Kunze, J. et al.: Leiber, Die klinischen Syndrome. 9. vyd. München, Urban und Schwarzenberg, 1996,
2. Brocher, J.E.W. Willert, H.G.: Differentialdiagnose der Wirbelsäulenerkrankungen. 6. vyd. Stuttgart, Thieme, 1980.
3. Burgener, F.A., Kormano, M.: Röntgenologische Differentialdiagnostik. 2. vyd. Stuttgart, Thieme, 1993.
4. Burgener, F.A., Kormano, M.: Differential Diagnosis in Computed Tomography. Stuttgart, Thieme, 1996.
5. Ebel, K.D., Willich, E., Richter, E.: Differentialdiagnostik in der pädiatrischen Radiologie. Stuttgart, Thieme, 1995.
6. Edeiken, J.: Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone, 4. vyd. London, Williams and Wilkins, 1990.
7. Endler, F., Focher, K., Weil, U.H.: Orthopädische Röntgendiagnostik. Stuttgart, Thieme, 1984.
8. Freyeschmidt, J.: Skeletterkrankungen. 2. vyd. Berlin, Springer, 1997.
9. Galanski, M., Prokop, M.: Ganzkörper-Computertomographie, Stuttgart, Thieme, 1998.
10. Hellinger, J.: Messmethoden in der Skelettradiologie. Stuttgart, Thieme, 1995.
11. Heuck, A.: Padiologie der Knochen - und Gelenkerkrankungen. Stuttgart, Thieme, 1997.
12. Kolář, J.: Signály generalizovaných a systémových chorob kostry v rentgenovém obraze páteře. Čs. Radiol. 34, 1991, č. 2, s. 65-89.
13. Kolář, J.: Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií. Pohyb. ústrojí, 1, 1994, č. 2, s. 69-84.
14. Kolář, J., Zítlková, H.: Nárys kostní

radiodiagnostiky. Praha, Avicenum, 1986.

15. Murray, R.OCHD., Jacobson, H.G., Stoker, D.: The Radiology of Skeletal Disorders. 3.vyd. Edinburgh, Churchill and Livingstone, 1990.

16. Reeder, M.M.: Gamuts in Bone, Joint and Spine Radiology. N.York, Springer, 1993.

17. Reiser, M., Peters, P.E.: Radiologische Differentialdiagnose der Skeletterkrankungen. Stuttgart; Thieme, 1995.

18. Roth, M.: Neurovertebral and Osteoneural Growth Relations. Brno, Univ.D.E.Purkyně, 1985.

19. Taybi, H., Lachman, R.S.: Radiology of

Syndromes, Metabolic Disorders and Skeletal Dysplasias, 4.vyd. St.Louis, Mosby, 1996.

20. Wynne-Davies, R., Hall, Ch.M., Apley, A.G.: Atlas of Skeletal Dysplasias, Edinburgh, Churchill and Livingstone, 1985.

21. Žižka, J.: Diagnostika syndromů a malformací. Praha, Galén, 1994.

Adresa:

prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.

Radiodiagnostická klinika IPVZ

Budínova 2

180 81 Praha 8

ANTROPOMETRIE A JEJÍ VYUŽITÍ V KOMPLEXNÍ PÉČI O PACIENTY S KOSTNÍMI DYSPLAZIEMI

D. ZEMKOVÁ, I. MAŘÍK

2.dětská klinika, Fakultní nemocnice Praha - Motol
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Praha 3,
Olšanská 7

Klíčová slova: osteochondrodysplazie, antropometrie, predikce růstu, achondroplazie

Zemková D, Mařík I. Anthropometry and its use in complex treatment of patients with bone dysplasias.

Key words: osteochondrodysplasias, anthropometry, prediction of growth, achondroplasia

Antropologie je věda o člověku. V západních zemích, zvláště v Americe, je pojímána velice široce, zahrnuje veškeré obory zabývající se člověkem a jeho činností s důrazem na kulturní a sociální aspekty. My se přidržíme spíše evropského pojetí vycházejícího z přírodních věd, které klade důraz na studium biologických aspektů. **Antropometrie** pak je systém technik měření a pozorování člověka a částí jeho těla. Na základě dlouhodobých mezinárodních zkušeností je založena na použití přesně definovaných bodů a rozměrů na lidském těle (9). Při klinické aplikaci má velký význam skutečnost, že se jedná o metodu objektivní, neinvazivní a levnou. Pomáhá v diferenciální diagnostice onemocnění, při sledování a predikci růstu pacienta a hodnocení účinnosti terapie.

Neméně důležité je, že tato metoda je založena na znalosti variability tzv. "normální", "zdravé" populace a umožňuje nahlížet na problematiku kostních dysplazií z širšího pohledu biologie člověka.

Jak vypadá současný člověk? Jaká je **variabilita** jeho znaků mezi různými lidskými populacemi? Jaká je variabilita uvnitř dané populace? **Jak se člověk mění?** Pro klinickou praxi jsou nejdůležitější změny v průběhu ontogenetického vývoje, tedy auxologie (podle auxo - růstu). Ale ani změny sledované v průběhu fylogenetického a historického vývoje nejsou pro problematiku osteochondrodysplazií bez významu.

Variabilita tělesných znaků v populaci je výsledkem genetické determinace i působení prostředí - životního stylu, zátěže, nepříznivých vlivů, mezi něž můžeme řadit i chronické onemocnění a jeho léčbu. A docházíme k otázce, co je ještě normální? Co je abnormální? Co můžeme označit jako patologické? Zdá se, že na tyto otázky neexistuje konečná odpověď. Abychom se jí však přiblížili, již od počátku rozkvětu fyzické antropologie jsou vytvářeny soubory jedinců bez zjevné patologie, které pak slouží jako referenční soubory.

Ukázalo se, že řada znaků (zejména tělesná výška, délkové rozměry jednotlivých tělesných segmentů) má normální - Gaussovo rozložení, jiné rozměry se tomuto rozložení blíží. Hodnoty pod 3. a nad 97. percentilem, případně pod -2 a nad +2 směrodatné odchylky pak ukazují na suspektní patologický vývoj. Zvláště důležité jsou referenční standardy antropometrických rozměrů dětí a mládeže, umožňující včasné rozpoznání odchylek od normy a jejich posouzení. Ze světového písemnictví jsou nejznámější a mezi lékaři nejrozšířenější normy Tannerovy (30) a Praderovy (25). V naší republice existuje dlouhodobá a mezi praktickými dětskými lékaři i specialisty ne dostatečně známá tradice celostátních antropologických výzkumů dětí a mládeže. Jedná se o reprezentativní několikatisícové soubory, u nichž jsou zjišťovány nejdůležitější antropometrické rozměry a některé sociologické charakteristiky. Poslední výzkum tohoto typu byl proveden v r. 1991, výsledky byly postupně publikovány (5). Podrobnější antropometrický výzkum, zahrnující měření jednotlivých tělesných segmentů, má u nás také dlouhou tradici (11, 3, 4). Poslední proběhl v letech 1985 - 1990. Tyto aktuální průřezové výzkumy jsou doplňovány časově mnohem náročnějšími výzkumy longitudinálními (6, 26).

Znalost vzorců individuálního vývoje pak umožňuje predikci růstu a dospělé tělesné výšky. Nejznámější predikční metody užívané ve světě jsou Tanner Whitehouse (TW2) (31), RWT (29) a Bailey-Pineau (1). Všechny tyto metody užívají k predikci věk v době měření, kostní věk a tělesnou výšku, metoda RWT navíc tělesnou hmotnost. Tyto metody jsou odvozeny ze znalostí vývoje zdravých

jedinců, jejich aplikace u pacientů s kostními dysplaziemi je omezena. Vybíjejí se proto různé modifikace predikčních metod založené na klinické zkušenosti, které berou v potaz růstovou anamnézu jedince, výšku rodičů, sexuální maturaci a působení patologických vlivů. Od predikce tělesné výšky se odvíjí i predikce růstu jednotlivých tělesných segmentů. Zvláštní význam pro predikci růstu u kostních dysplazií mají velké soubory nemocných, podle nichž jsou vytvářeny tzv. disease specific charts (8, 10).

Poznatky o změnách pohybového aparátu člověka během jeho fylogeneze a historického vývoje jsou nejen zajímavé, ale mají i své praktické využití. Znalost společných fylogenetických kořenů dovoluje vytvářet animální modely různých onemocnění a zároveň vymezit možnosti i omezení jejich využití. I poznatky o fylogenetickém vývoji naší pohybové soustavy přinášejí zajímavé pohledy na některé problémy klinické praxe a zasloužily by si zevrubnější rozbor. Člověk jako vzpřímený bipední tvor se vyvíjí zhruba 3 - 4 miliony let. Různé části naší kostry byly tvarovány v rozdílných údobích našich evolučních dějin. Zatímco loketní kloub se výrazně neměnil již 15 milionů let, křížokyčelní skloubení je staré 3,5 milionu let, současná podoba kolenního kloubu a nožní klenby ještě mladší, a to pouze 1,8 milionu let (2). Právě tyto fylogeneticky nejmladší struktury jsou adaptací na vertikalizaci a bipedii. Jsou vesměs geneticky fixovány. Nicméně představují stále locus minoris resistentiae lidského pohybového aparátu. Problémy s plochou nohou, kolenními a kyčelními kouby, bolestmi v kříži jsou zvláště s pokračujícím věkem běžné i mezi tzv. "zdravou populací". V případě vrozených

vad pohybového aparátu často právě tyto struktury patří mezi těžce postižené.

Antropologické a archeologické nálezy z prehistorického i historického období ukazují, že vrozené vady pohybového aparátu provázejí lidstvo od samého počátku. Kostní dysplazie jsou známy podle nálezů paleopatologů již ze starého Egypta. V královské nekropoli v hrobce Kong Merseklia byly nalezeny kostry muže a ženy s achondroplazií, jejichž stáří se odhaduje na více než 5000 let (7, 18). Z dysostózy s převážným postižením končetin je pozoruhodný nález femorální fokální deficiencie kosti z mladopaleolitického trojhrabu v Dolních Věstonicích (14). Přístup společnosti k takto postiženým se značně lišil podle sociokulturní tradice. Zatím nebylo spolehlivě prokázáno, že by se výskyt těchto vrozených vad v moderní době významně zvýšil. Ani skelet tzv. normální populace se během historického vývoje člověka v posledních tisíciletích již příliš neměnil, alespoň ve srovnání s přestavbou na počátku hominizačního procesu. Nicméně k jistým změnám zde docházelo a dosud dochází. Poněvadž se dají vysledovat v poměrně krátkém časovém období, je nepravděpodobné, že by se jednalo o převážně genetické změny. Většina badatelů se přiklání k tomu, že hlavní příčinou jsou zevní faktory, výživa, životní styl, případně změněné selekční faktory.

Příkladem takové změny je sekulární trend v posledním století (2). Vyznačuje se především zvyšováním postavy, zvláště zvětšením délky dlouhých kostí. Jeho příčiny nejsou dosud plně objasněny. Nicméně jedním z důležitých faktorů bylo zlepšení výživy, hygienických návyků a odstranění nepříznivých vlivů, které bránily plné realizaci genetického potenciálu.

Nežádoucím jevem je na druhé straně nárůst obezity. Jak se tento trend projevuje u pacientů s osteochondrodyspláziemi? Obezita hrozí i jim, u některých nosologických jednotek bývá obezita patognomonická a její další zhoršení může komplikovat jejich stav i léčbu. Nemáme dostatek údajů k tomu, abychom mohli zjistit, zda se zvyšování tělesné výšky týkalo i lidí s osteochondrodyspláziemi. Je více než pravděpodobné, že rozdíl mezi pacienty s kostními dyspláziemi a tzv. normální populací se zvýrazňuje. Před 100 - 300 lety se např. mnohem častěji vyskytovala rachitida a osteomalacie. Pacienti s vrozenými vadami a malformacemi skeletu se od svých spoluvrstevníků zřejmě nelišili tak nápadně jako dnes. Na druhé straně současná medicína přináší tehdy nevídané možnosti léčby, jejichž cílem je zařadit pacienty do společnosti a umožnit jim prožít hodnotný život.

Vrátíme se proto k problematice komplexní péče o tyto pacienty a podrobněji rozebereme spolupráci lékaře a antropologa.

Lékař po **zhodnocení klinického stavu** pacienta doporučí k **antropologickému vyšetření**. Jeho cílem je především objektivní zhodnocení odchylek od normy. V první řadě se ptáme, zda má pacient poruchu růstu. Pro poruchu růstu svědčí především tělesná výška pod 3. percentilem. Může se však jednat o poruchu růstu i u dítěte s výškou v rámci širší normy (např. na 10.P.), pokud má velmi vysoké rodiče. Pro poruchu růstu svědčí i růstová rychlost pod 10. percentilem. Pak se ptáme, kdy tato růstová retardace započala: intrauterinně, po narození, po 3. roce života nebo kdykoliv během růstu. Nebo se může jednat o

předčasnou zástavu růstu. Podrobnější informace o auxologii v klinické praxi naleznete v knize "Růst dětí a jeho poruchy" (16). Právě růstová anamnéza má velký význam při diferenciální diagnostice různých typů osteochondrodysplázií. Pomáhá rozlišit např. různé typy osteogenesis imperfecta, achondroplázii a hypochondroplázii, pseudoachondroplázii a další.

Další otázkou pak je, u kterých částí kostry je růst postižen a zda se odchylky od normy týkají i rozvoje měkkých částí. Nejčastěji používáme projekční rozměry délek segmentů, přičemž pacienta měříme antropometrem ve stoje. Největší výhodou tohoto způsobu je, že máme k dispozici české normativy (3,4) i počítačový program na zpracování a vyhodnocení (Antropo). Nevýhodou je někdy obtížné dodržení standardního postroje u postižených dětí, zkeslení výsledků při kontrakturách a pod. Přímou délku dlouhých kostí můžeme měřit posuvným měřítkem nebo pásovou mírou. Nevýhodou zde je nedostatek referenčních hodnot celosvětově, české normativy vůbec nejsou k dispozici. Musíme tedy počítat s tím, že v řadě případů se dopouštíme značných nepřesností a naše výsledky jsou pouze orientační, poněvadž skutečnou délku dlouhých kostí na živém člověku antropologickými metodami nelze změřit. Proto u pacientů s kostními dyspláziemi s výhodou používáme telerentgenogramů, které umožňují změřit skutečnou délku dlouhých kostí. Telerengenogramy jsou snímány buď vleže nebo na dlouhé kazety ve stoje, což je výhodnější, protože dovoluje srovnávání s výsledky klasické antropometrie. S referenčními hodnotami srovnáváme

jednotlivé antropometrické rozměry i poměry (indexy) jednotlivých rozměrů, např. poměr délky dolního a horního tělesného segmentu, poměr rozpětí horních končetin k tělesné výšce a další. U všech těchto indexů je třeba si uvědomit, že se během ontogenetického vývoje mění. Totéž platí i pro srovnání délek dlouhých kostí z telerentgenogramů s rtg standardy (22, 28). Výsledkem je objektivní zjištění, zda se jedná o malý vzrůst s krátkými končetinami nebo naopak krátkým trupem či je postižen celý skelet. Zda se jedná o rhizomelické, mesomelické či akromelické zkrácení končetin. V neposlední řadě konzultujeme i otázku, zda těmito metrickým odchylkám od normy odpovídají strukturní změny na skeletu. Spolupráce ortopeda a genetika s antropologem tak vede ke **stanovení diagnózy**.

Dalším úkolem antropologa pak je předběžná **predikce růstu** pacienta, jak by pravděpodobně probíhal bez léčebných zásahů. Jak bylo zmíněno již na začátku, použití běžných predikčních metod je u pacientů s osteochondrodyspláziemi problematické. Většina antropometrických rozměrů se u nich liší od normy, habitus je disproportionální. Nejčastěji proto používáme tzv. disease specific charts, růstové křivky specifické pro danou kostní dysplázii (8, 10). Takto jsou již známy růstové křivky pro Turnerův syndrom (27), Downův syndrom, Noonanův syndrom (8), achondroplázii (12), pseudoachondroplázii, spondyloepizální dysplazii (13) a cartilage - hair dysplázii (17). U méně častých osteochondrodysplázií existují spíše sporadické zprávy o průběhu onemocnění, obvyklé dospělé výšce, případně kazuistiky dokumentující růst

pacienta (15, 19, 24, 32, 33). I tyto údaje jsou velmi cenné pro diagnostiku a predikci růstu a plán léčby u pacientů s KD. Běžných predikčních metod můžeme použít jen na ty části skeletu, které se významně neliší od normy, nevykazují výrazné strukturní změny a o nichž je známo, že jejich růstová dynamika není narušena. Na základě klinických výsledků a této predikce pak je stanoven **léčebný plán**.

Během dalšího pravidelného sledování je pak predikce zpřesnována. Změny oproti této predikci pak významně napomáhají k objektivnímu **hodnocení výsledků léčby**.

Jako příklad můžeme uvést jednu z nejčastějších kostních dysplazií - **achondroplazii**. Zde stanovení diagnózy nebývá obtížné - klinický, rentgenologický a antropometrický nálezný ve shodě konstatují rhizomelické zkrácení končetin a makrocefalii. Disproporce jsou patrné již při narození a během růstu se zvyrazňují. V současné době je možná i molekulárně genetická analýza, která diagnózu zpravidla potvrdí (23). Na tomto místě však je třeba zdůraznit, že u nositelů téže mutace zjišťujeme značnou variabilitu postižení, především co se týče lebky, páteře, hrudníku a osy dolních končetin.

Používání růstových grafů pro normální populaci je v případě těchto dětí zcela zavádějící. Růstová retardace u pacientů s achondroplazií je zvláště výrazná v prvních letech života, kdy růstová rychlost zdravých dětí je vysoká. Např. mezi zdravým a třetím rokem života zdravé dítě vyroste v průměru 8,5 cm, dítě s achondroplazií pouze 5. Později v prepubertálním období se růst zpomaluje i u zdravých dětí na zhruba 5 cm/rok, odchylka od normy se u pacientů s achondroplazií v tomto období výrazně neprohlubuje. K prohloubení růstové

retardace a zvýraznění disproporcí dojde v období puberty, kdy u zdravých dětí probíhá růstový spurt a růstová rychlost za rok dosahuje v průměru 8,3 cm u dívek a 9,5 cm u chlapců. U pacientů s achondroplazií v odpovídajícím věku nacházíme přírůstek 4 cm/rok, urychlení růstu dlouhých kostí nepozorujeme (12, 10). Co se týče nástupu a průběhu puberty, neshledali jsme u našich pacientů významné odchylky od normy ani podle kostního věku, ani pohlavního dospívání. V našem souboru jsou jak pacienti průměrní, tak s mírným urychlením i mírným opožděním. Naše retrospektivní studie (21, 34, 35) ukázala, že růst českých pacientů s achondroplazií odpovídá grafu amerických pacientů, a proto ho můžeme užívat pro predikci i v naší praxi. Rodiče pacienta se ptají především, jak bude velký v dospělosti, jak lze ovlivnit růst dětí, někteří se zajímají o prodlužovací operace končetin a jejich výsledky. Ortoped se navíc ptá na pravděpodobnou proporcionalitu, jak velké zkrácení končetin vůči trupu lze v dospělosti předpokládat. Po opakovaném měření po třetím roce života můžeme predikovat tělesnou výšku v dospělosti podle Hortonova grafu (12). Zpřesňování predikované výšky a zkratu dolních končetin se provádí opakovaně po celé období růstu. U dívek je variabilita od 122 cm do 137 cm, u chlapců od 118 cm do 142 cm. V literatuře se uvádí (32,10), že výška trupu je normální. U našich pacientů je v průměru na dolní hranici normy. Podle retrospektivního výzkumu 12 neléčených pacientů je růstová dynamika horního segmentu v normě a můžeme ji tedy po opakovaných měřeních predikovat podle normální populace (21,35). K takto predikované výšce horního segmentu

vypočítáme, jak by byl pacient vysoký, kdyby proporce délky dolních končetin a trupu odpovídaly normě. Jestliže od této predikované proporcionální, "ideální" výšky odečteme výšku predikovanou podle Hortonova grafu, získáme pravděpodobné zkrácení dolních končetin vůči trupu v dospělosti. (21, 34, 35) U našich neléčených pacientů zkrat činil $29,1 \pm 5,8$ cm (35), prodlužování u achondroplázie je tedy z hlediska proporcionality plně indikováno.

Prodlužovací operace se provádějí v několika etapách a každá je hodnocena (20). Délka kostního regenerátu na rentgenovém snímku dovoluje přesně stanovit, o kolik byla kost prodloužena. Úspěšnost prolongace však hodnotíme podle toho, kolik skutečně přispěla ke zvětšení tělesné výšky pacienta. V ideálním případě tělesná výška po operaci se rovná výšce predikované pro daného pacienta v daném věku zvětšené o provedenou prolongaci. Setkáme se však s případy, kdy tělesná výška po operaci je nižší, než bychom očekávali. Ve většině případů je to dáno tím, že během prolongace a v období rekonvalescence je celkový růst pacienta zpomalen, v dalším období následuje "catch-up" růst a můžeme konstatovat, že zisk tělesné výšky se rovná provedené prolongaci. Za neuspokojivý výsledek prolongace pak považujeme případy, kdy se do dvou let od počátku prolongace tělesná výška nezvýší oproti predikci o hodnotu provedené prolongace. Příčinou bývají komplikace po prodloužení, jako např. infrakce v kostním regenerátu a angulace, kontraktury kloubů a negativní ovlivnění naprogramovaného růstu epifyzární ploténky prolongací. Zatím nejlepších výsledků bylo dosaženo u tří chlapců, kteří se podrobili prolongaci bérců

i femurů a jejichž růst již je ukončen. Výsledkem léčení je jejich výška 150 cm po ukončení růstu.

Závěr

Antropolog je nezbytným členem týmu specialistů zabývajících se komplexní péčí o pacienty s kostními dysplaziemi (osteochondrodysplaziemi). Výsledky jeho práce se využívají jak při stanovení genetické diagnózy, tak k indikacím prolongační terapie a jejímu hodnocení.

Exaktní hodnocení napomáhá vytypovat rizikové faktory prolongace a určit vhodný nebo nevhodný věk pro operaci. Umožňuje objektivně informovat rodiče o perspektivě růstu jejich dítěte, o možnostech nejvhodnější léčby, riziku i pravděpodobném zisku.

Literatura

1. Bayley, N., Pinneau, S.R.: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. *Journal of Pediatrics*, 40, s.423-441.
2. Beneš, J.: Člověk. Praha, Mladá Fronta, 1994, 344 s.
3. Bláha, P. et al. Antropometrie československé populace od 6 do 35 let. 4 díly. Praha, ÚNZ Vrcholový sport, 1986 - 1987.
4. Bláha, P. et al. Antropometrie českých předškolních dětí ve věku od 3 do 7 let. 2 díly, Praha, Ústav sportovní medicíny, 1990. 229s.
5. Bláha, P. et al.: V. celostátní výzkum dětí a mládeže v roce 1991 (České země) - vybrané antropometrické charakteristiky. *Čs. Pediat.* 48, 1993, s.621-630.
6. Bouchalová, M.: Vývoj během dětství a jeho ovlivnění. Praha, Avicenum SZN, 1987, 384 s.

-
7. Brothwell, D., Sandison, A.T.: Diseases in Antiquity. A Survey of the Diseases, Injuries and Surgery of Early Populations. Springfield, Charles C. Thomas, 1967.
8. De Sanctis, V., Pinamonti, A.: Manual of disease-specific growth charts and body standard measurements. Pisa, Pharmacia and Upjohn, 1997, 135 s.
9. Fetter, V., Prokopec, M., Suchý, J., Titlbachová, S.: Antropologie. Praha, Academia, 1967, 706 s.
10. Hagenas, L.: Auxological Standards in Bone Dysplasias. Horm Res, 45 (suppl 2), 1996, s. 24-34.
11. Hajniš, K., Brůžek, J., Blažek, V.: Růst českých a slovenských dětí. Praha, Academia, 1989.
12. Horton, W.A. et al.: Standard growth curves for achondroplasia. Journal of Pediatrics, 93, 1978, s.435-438.
13. Horton, W.A. et al.: Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita and pseudoachondroplasia. Am.J. Dis. Child 1982, 136, s.1367-319.
14. Kuklík, M.: Úvaha k nálezům z mladopaleolitického trojhrubu v Dolních Věstonicích z pohledu genetika. In: Acta Musei Nat.Pragae, s.148-51. Ed. E. Vlček, Praha, Pierot, 1994, s. 163.
15. Laron, Z., Mastragostino, S., Romano, C.: Limb lengthening for whom, when and how? In: Modern Endocrinology and Diabetes. Series Editor: ZVI Laron, Vol. 3, London, Tel Aviv, Freund Publishing House Ltd. 1995, 254 s.
16. Lebl, J., Krásničanová, H.: Růst dětí a jeho poruchy. Praha, Galén, 1996, 157 s.
17. Makite, O. et al. Growth in cartilage-hair hypoplasia. Pediatr Res 31, 1992, s.176-180
18. Mařík, I., Kuklík, M.: Historické aspekty kostních dysplazií. Čs. Pediat., 42, 1987, č. 5, s. 304-306.
19. Mařík, I., Kuklík, M., Kubát, R.: Osteogenesis imperfecta I. Klinicko-genetická charakteristika. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 55, 1988, č. 4, s. 318-26.
20. Mařík, I., Krásničanová, H., Zemková, D.: Operační léčení biomechanicky závažných kostních dysplazií. In: Biomechanika člověka 90, Sborník z 3. celostátní konference Liblice 1990, s. 68-72.
21. Mařík, I., Zemková, D., Kubát, R. et al.: Predikce tělesné výšky a zkrácení dolního segmentu těla v dospělosti u achondroplazie. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 56, 1989, č. 6, s.507-515.
22. Mc Cammon R.W., ed.: Human growth and development. Springfield, Charles C. Thomas, 1970
23. Mazurová, F., Mazura, I., Kuklík, M., Mařík, I.: Možnosti prenatální diagnostiky achondroplazie molekulárně genetickými metodami. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č.4, s.145-49.
24. Palička, V., Jabor, A., Řehořková, P. et al.: Osteogenesis imperfecta. Osteologický bulletin 1998: 4, s.93 - 97.
25. Prader, A., Largo, R.H., Molinari, L., Issler, C.: Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. Helvetica Pediatrica Acta, Supplement 52, 1989, s.1-125.
26. Prokopec, M.: Proměny lidského těla od narození do dospělosti a kritéria k jejich hodnocení. Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica, 21, 1992, s.15-71.
27. Ranke, M.B. : Growth in Turner s syndrome. Acta Paediatr. 83, 1994, s.343-344.
28. Robinow, M., Chumlea, W.C.: Standards for Limb Bone Length Ratios in
-

Children. Radiology 143, 1982, s.433-436

29. Roche, A.F., Wainer, H., Thissen, D.: Predicting adult stature for individuals. Monographs in Paediatrics, 3, 1975, s. 1-114.

30. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H. et al.: The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden Growth Study. Annals of Human Biology, 3, 1976, s. 109-126.

31. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H. et al. : Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). London, San Diego, New York, Academic Press, 1983, 107 s.

32. Spranger, J.W., Langer, L.O., Wiedemann, H.R.: Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.

33. Wynne-Davies, R., Hall, Ch.M., Apley, A.G.: Atlas of Skeletal Dysplasias.

Churchill and Livingstone, Edinburgh, 1985, 646 s.

34. Zemková, D., Mařík, I., Krásničanová, H.: Predikce zkratu dolních končetin u achondroplazie a femorální fokální deficiencie. Sborník konference Biomechanika člověka, Liblice, 22.-24. října 1990, s.213-216.

35. Zemková, D., Krásničanová, H., Mařík, I.: Prediction of the growth in patients in achondroplasia. Ärztl. Jugendkd. 82, 1991, s. 113-114.

Adresa:

RNDr. Daniela Zemková
2. dětská klinika, FN Motol
V Úvalu 84
150 00 Praha 5

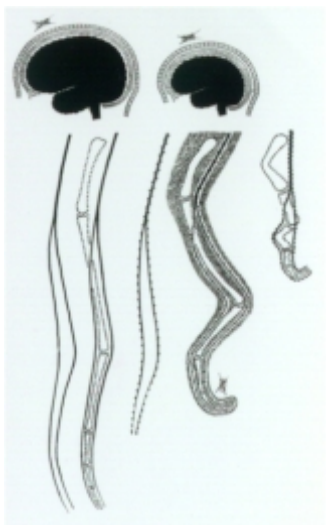
NEUROADAPTIVNÍ PATOMECHANISMUS U KOSTNÍCH DYSPLAZIÍ

M. ROTH

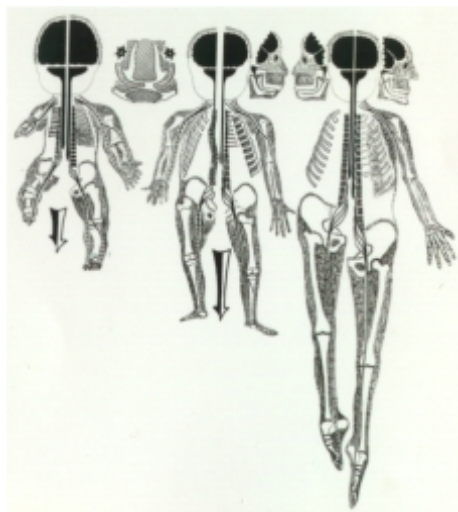
Radiodiagnostická klinika FN, Jihlavská 20, 639 00 Brno-Bohunice

Navzdory detailně propracované klinické morfologii a klasifikaci kostních dysplazií zůstává jejich patogeneze naprostou záhadou. Na pohled se zdá samozřejmé, že se musí jednat o nějakou poruchu kostního růstu a vývoje, která však nebyla nikdy jednoznačně prokázána. Ani běžně uvažované extraosární faktory jako svalstvo či cévy neposkytují vysvětlení, jež by přesáhlo hranice pouhých spekulací. Rovněž molekulární biologie, která určila řadu genů odpovědných za jednotlivé typy dysplazií, nevysvětluje, proč je dysplastická kost makromorfologicky změněná, t.j. zkrácená a ztlustělá, ohnutá či vykloubená. Vliv nervového systému na vývoj kosti se hledá v "neurotrofické" funkci, t.j. v nějaké nesmírně složité interakci mezi jednotlivým nervovým vláknem a skeletogenní buňkou či skupinou těchto buněk. Při studiu vlivu nervstva na rostoucí kost by se však měl vzít v úvahu tentýž neurální parametr, totiž neurální růst spíše než funkce, přičemž jako předobraz tohoto přístupu může sloužit "makroneurotrofický" vliv rostoucího mozku na utváření jeho neurokraniálního obalu. V této souvislosti se zcela abstrahuje od mozkových funkcí, mozek se pojímá doslova jako "hrouda" rostoucí nervové tkáně, která rozhodující měrou ovlivňuje

morfologii svého kostěného (a konec konců i kožního) obalu. Autor klade otázku, kterou argumentačně rozvíjí a pokusně ověřuje, zda cerebrokraniální vztah nepředstavuje pouze místní, nejvíce do očí bijící případ obecně platného "osteoneurálního" vztahu mezi vyvíjející se nervovou a kostní tkání vůbec, t.j. především na osovém orgánu (mezi páteří a jejím centrálně-nervovým obsahem) a dokonce i na končetinách. V případě končetinového skeletu se ovšem může zdát, že lze stěží předjímat vztah obdobný vztahu cerebrokraniálnímu, neboť periferní nervy běží vesměs v jisté vzdálenosti od povrchu kostí, nemají k nim žádný přímý vztah. Jednotlivé periferní nervy, běžně schematicky znázorňované pomocí větvicích se čar, jsou však jen nepatrnou částí periferního nervstva, které ve své orgánové celistvosti (včetně nervstva vegetativního) představuje nesmírně hustou, vatovitou plst'ovinu nervových vláken a větví, pro niž Donaldson (1) razil termín "nervový skelet" (NS). Tato neurální plst'ovina (nesrovnatelně hustší nežli vata) proniká celým tělem a všemi jeho orgány včetně končetin (naznačeno na schématech obr. 1,2 a v proximální části pravého stehna na obr. 3a), přičemž povrch každé kosti je vedle vazivového periostu



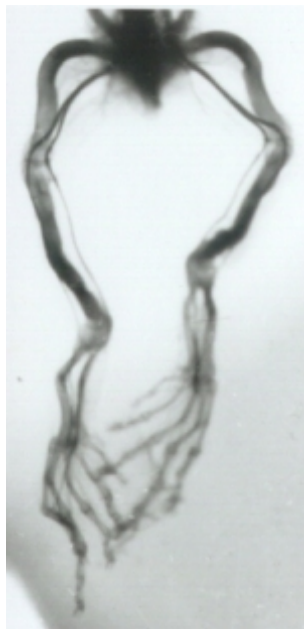
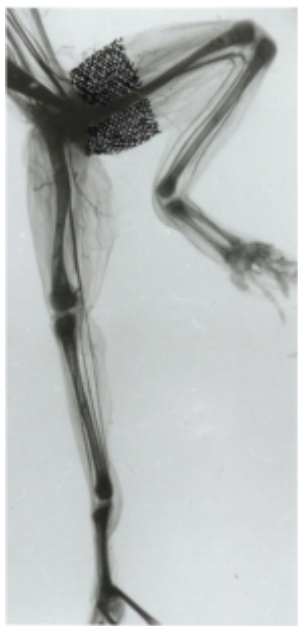
Obr. 1. Schéma paralely mezi neuroadaptivní mikrocefalií a neuroadaptivní ("dysplastickou") mikromelií (nervový skelet naznačen na předposlední kresbě vpravo). (Přeškrtnané buňky mají naznačit, že za normálních okolností nemohou existovat mimo dosah nervového skeletu, buňky, které jej opustí, bez výjimky zanikají. Z tohoto "neurocelulárního" vztahového jevu lze odvodit "dvojrůstové" pojetí karcinogeneze (5,9)).



Obr. 2. Podmínkou normálního, distálně směřujícího růstu kostry (krajní polovina těla vpravo) je normální nárůst nervového skeletu. Jeho růstová nedostatečnost bude mít za následek "směštnávání" rostoucích kostí (i ostatních tkání) podél příliš krátkých nervových kmenů za cenu rozličných "dysplastických" deformit (zkrácení a ztlustění, ohnutí, vykloubení, "kontraktury" kloubů). Jejich společným znakem je "zkrácení zespodu" v rámci kraniokaudálního vývojového směru. Rovněž mikrognatii a rozštěp patra, často provázející dysplastické stavy kostry, lze vztáhnout k růstové nedostatečnosti čelistního a palatálního nervového skeletu (nahore).

pokryt plst'ovitým "vakem" periostálního NS. Končetinové kosti mají tudíž k nervovému systému daleko intimnější vztah nežli mozek k neurokranium, od něhož je oddělen plenami a subarachnoidálním prostorem. NS nelze v jeho celistvosti nijak zobrazit (jako např. kapilární řečiště na

korozivním preparátu), lze si jej pouze na základě anatomicko-histologické znalosti představit a do těla "vmyslet", což však nikterak neubírá na jeho realnosti. V rámci sledovaného z evš e o b e c n ě n í cerebrokranálního vývojového vztahu nelze se nezmínit o stávajícím



Obr. 3 a,b.

a/ Zadní končetiny normální žáby (preparát projasněný dle (2)), na pravém stehně proximálně naznačen nervový skelet. Zatímco v neutrální poloze (vpravo) vyhlížejí nervy vzhledem ke kostem zcela "nezúčastněně", v plné extenzi (vlevo) představují (z růstového hlediska) limitujícího činitele délky končetiny včetně kostry. Lehká anteflexe v koleně v plné extenzi představuje "neuroadaptivní" odpověď skeletu na pomaleji probíhající, náročnější neurální růst.

b/ Neuroadaptivně-dysplastické změny kostry zadních končetin pulce (Rosničky kubánské) chovaného v 0,5 proc. roztoku alkoholu, který vedle známého centrálně-nervového působení zřejmě též narušuje neurální růst. To se projevuje makromorfologicky přímějším průběhem (kratšího) sedacího nervu vzhledem k ohnutému, t.j. delšímu femoru (další příklady viz (7,8).

diametrálním rozporu v náhledu na neurální růst. Růst mozku se právem pojímá jako vysoce aktivní, energeticko-metabolicky a kyslíkově náročný a tudíž zranitelný proces, jemuž se ochranný kostěný obal tvarově přizpůsobuje. Stěží bychom přijali názor, že mozek se jen

podřizuje rostoucímu neurokraniu a že např. rozdíl ve velikosti mozku psa a člověka vyplývá z rozdílu v primární prostornosti neurokrania. Toto v oblasti hlavy naprosto nepřijatelné pojetí bylo však beze zbytku přijato a zafixováno pro růst veškeré extracerebrální nervové

tkáně spinální, periferní i obličejové. O spinálních nervových kořenech i periferních nervech vrůstajících do základu končetiny se předpokládá, že jsou nenervovými tkáněmi "vzaty do vleku" ("towing" anglického písemnictví) a v podstatě pasivně vytažovány do délky asi ve smyslu "kam až ta páteř či končetinový skelet, tam až ty kořeny či nervy", t.j. s mlčky přijímaným závěrem, že definitivní délka kořenů či periferních nervů je určena stupněm délkového růstu páteře či končetinového skeletu. Růst extracerebrální nervové tkáně by však měl sdílet s růstem mozku energetickou a kyslíkovou náročnost a zranitelnost, o nějakém pasivním "vytahování" do délky nemůže být neurobiologicky ani řeči. Náročně rostoucí NS představuje tudíž daleko spíše limitujícího činitele rozrůstání ostatních tkání včetně kostí nežli pouhého pasivního inervačního "sledovatele". Proti běžné představě těla složeného z nejrůznějších tkání, do něhož nervy jen jakoby druhotně vrůstají za účelem inervace, lze postavit představu nervového skeletu, jehož (fylo)geneticky zakotvený stupeň rozrůstání je určujícím a limitujícím činitelem rozrůstání ostatních tkání, jimiž je doslova "napěchován". (Pokračující proliferace explantované buňky bez jakéhokoli neurálního vlivu je artefakt, v intaktním živoucím těle je existence buněčných populací vázána na NS). Tělo obratlovce včetně člověka (ale konec konců i tělo hmyzu) si lze tudíž představit jako příslušně utvářený "chuchvalec" nervové tkáně, centrální a periferní, pohybující se pomocí jím ovládaného svalstva, vyživovaný jím inervovaným (t.j. neurálně "prorostlým") zaživacím traktem a orientující se v prostředí pomocí smyslových orgánů. Kostra představuje "vyztužení" tohoto chuchvalce spolu s

ochrannou funkcí pro ústřední nervstvo. Ze skutečného rozsahu a hustoty NS vyplývá následující:

1/ Množství nervové tkáně v končetině převyšuje množství tkáně kostní. 2/ Jednotlivé kosti lze pojímat jako kostěné "odlitky" či "výlitky" příslušně utvářených dutin v NS.

3/ Jakákoli tvarová změna kosti, především její délkový růst, je v přirozeném stavu vázána na současný, všestranně náročnější nárůst obrovské masy NS a příslušných nervových kmenů, jeho "makroreprezentantů". Nebude-li NS schopen odpovídajícího nárůstu, nebudou moci růst normálně ani kosti, i když jejich růstový proces na celulární úrovni bude třeba zcela normální. Rostoucí kosti budou za těchto okolností nuceny se doslova "směstnat" i za cenu deformity, kterou lze označit jako "neuroadaptivní" podél růstově insuficientních, pro dané vývojové období příliš krátkých nervových kmenů (a uvnitř nedostatečně rostoucího NS). Myšlenková analogizace vedoucí k tomuto pojetí byla následující (obr. 1): Nedostatečný růst mozku ("mikrencefalie") se navenek projeví redukovánými rozměry kalvy ("neuroadaptivní mikrocefalií"). Růstová nedostatečnost periferního NS se projeví "neuroadaptivní mikromelií", t.j. zkrácením kostí, které v souvislosti se zákonem kraniokaudálního (proximodistálního) vývojového směru nastává jakoby "zespodu" (7) (obr. 1-3). Růst těla obratlovců včetně člověka probíhá totiž kraniokaudálně, od hlavy k distálnímu konci (včetně proximodistálního růstu končetin). Tento základní biologický růstový zákon nebyl v biomedicině vůbec vzat v úvahu, zcela převládl prostý nazíravý přístup a růstová schemata se bez výjimky orientují nohama

na téže úrovni, což zdánlivě odpovídá běžné zkušenosti, že dítě nabývá na výšce směrem vzhůru. Dítě nemůže samozřejmě "vrůst do země", prodlužování jeho těla směrem vzhůru je však jen nevyhnutelným zevním projevem ve skutečnosti kraniokaudálně se odvíjejícího růstu, čehož nejpádňším důkazem je ascensus míchy, postupné sešikmování původně kolmo z embryonální míchy odstupujících nervových kořenů a vznik kaudy equiny. Mají-li tudíž růstová schémata odpovídat biologické skutečnosti, je třeba je orientovat hlavami, nikoli nohama na téže úrovni (srov. obr. 1-3). Nálezy na končetinách pokusných zvířat (hlavně žabích pulců) projasněných speciální technikou (2,4) (se současným znázorněním kostí a nervových kmenů) ukazují, že "kosterní" teratogény (většinou repiratorní inhibitory, neurotoxické či neurofyziologicky významné působky (tálum, organofosfáty, cholinomimetika), antimetabolity a j.) působí primárně inhibičně na zranitelný neurální růst, což se navenek projevuje stereotypními neuroadaptivními deformitami kostry. Pokusně vyvolané deformity se přitom nápadně podobají lidským kosterním dysplaziím, což ukazuje na jejich identický "neuroadaptivní" vznik (obr. 3, další dokumentaci viz (7,8,9,10)). Jako inhibiční činitel neurálního růstu u člověka působí nepochybně oxydativní deficiencie provázející achondroplazii (3) a jistě i další endogenní faktory, též však centrálně-nervová onemocnění jako např. raná dětská mozková obrna, dysrafické stavy či poliomyelitida a v neposlední řadě i vadné kódování bílkovin. Dnes zjištěné geny odpovědné za různé kosterní dysplazie působí asi rovněž nepříznivě především na neurální růst a vyvolávají tím "dysplastické" neuroadaptivní deformity

vyhlížející jako důsledek geneticky podmíněné poruchy kostního růstu a vývoje. Pokud je dysplazie dědičná, dědí se neurálně-růstová porucha. Co se týče svalstva a šlach v neuroadaptivně deformované končetině, hledá se v jejich abnormálním průběhu nezdědka vlastní biomechanická příčina deformity. Týká se to především flekčních "kontraktur" prstů, zejména při juvenilní i dospělé formě revmatoidní artritidy, za jejichž kosterními projevy (často s "dysplastickými" rysy) lze však rovněž vystopovat osteoneurální délkový rozpor (10). Abnormity průběhu svalů a šlach u dysplastických deformit jsou pouze projevem adaptace svalového aparátu na novou, abnormální osteoneurální situaci, neboť sval musí zajišťovat funkci i abnormálně tvarované končetiny. Úkolem cév je udržování metabolismu tkání (v nejširším slova smyslu) včetně kostry, přerušení krevního zásobení má přirozeně za následek tkánovou odúmrt'. Na vývoj kostního makrotvaru, neurokraniálního i ostatního, nemá však cévní systém žádný podstatnější vliv. I cévy jsou ovšem "inervovány", t.j. vybaveny nervovým skeletem, který má nevyhnutelnou spoluúčasť na cévní patologii (6).

Literatura

1. Donaldson, H.H.: The nervous skeleton. Trans. Amer. neurol. Ass., 63, 1937, s.1-9.
2. Freihofer, W.C., Compagno, L.J.V.: Additional notes on the use of the Sihler technique of staining nerves of small, whole specimens of fishes and other vertebrates. Copeia, 1977/3, s.587-588.
3. Mackler, B., Haynes, B., Inamdar, A.R., Pedegana, L.R., Hall, J.G., Cohen Jr., M.M.: Oxidative energy deficiency. II. Human achondroplasia. Arch. Biochem, 159, 1973, s. 885-888.

-
4. Nishikawa, K.C.: Staining amphibian peripheral nerves with Sudan black B: Progressive vs. regressive methods. *Copeia*, 1987/2, s.489-491.
5. Roth, M.: The properties of the nervous system and the two growth types (egg-sperm) concept of carcinogenesis. *Med. Hypotheses*, 37, 1992, s.259-267.
6. Roth, M.: The vascular nervous skeleton: a disregarded factor of vascular pathology. *Atherosclerosis*, 108, 1994, s.1-3.
7. Roth, M.: Role of neural growth in the pathomechanism of skeletal dysplasias: an experimental study. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, s.85-111.
8. Roth, M.: Skeletal teratogenesis. *Intermezzo. Riv. Neuroradiol.*, 10, 1997, s.59-62.
9. Roth, M.: Cancerogenesis. *Intermezzo. Riv. Neuroradiol.*, 10, 1997, s. 337-340.
10. Roth, M.: Rheumatoid deformities of the skeleton: Animal models and neuroadaptive pathomechanism. *Pohybové ústrojí*, 1+2, 1998, s. 45-59.
- Adresa:**
Doc.MUDr.Milan Roth, Dr.Sc.
Radiodiagnostická klinika FN
Jihlavská 20
639 00 Brno

GENETICKÉ PORADENSTVÍ A PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA U KOSTNÍCH DYSPLÁZIÍ

M. KUKLÍK

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Katedra antropologie Přírodovědecké fakulty, Universita Karlova, Praha

Souhrn

Referát shrnuje poznatky z genetického poradenství kostních dysplazií, včetně metodologie prekoncepční, perikoncepční a prenatální péče. Uvádí příklady biomechanicky významných kostních dysplazií (v tabelárním přehledu) se způsoby dědičnosti.

Klíčová slova: kostní dysplazie, mendelovská a polygenní dědičnost, prenatální diagnostika, prekoncepční péče

Summary

Kuklík, M.: Genetic counselling and prenatal diagnostics at bone dysplasias

Key words: bone dysplasias, Mendelian and polygenic inheritance, prenatal diagnostics, preconceptional care

Úvod

Genetické poradenství a prenatální diagnostika u kostních dysplazií představuje specifickou část klinické genetiky. Předpokladem určení správné genetické prognózy je určení správné genetické diagnózy.

Kostní a vazivový aparát je zavzat do symptomatologie značné části syndromů, kterými se zabývá klinická genetika. Klinický genetik poskytující konzultaci se

musí opírat o výsledky vyšetření radiologického, ortopedického, pediatrického, interního (zhodnocení fenotypu). Klinická genetika klade do popředí aspekci, kdy základem zhodnocení fenotypu je bedlivé zhodnocení i malých nápadností ve fenotypu, které mohou mít značný význam diferenciálně diagnostický a tím i prognostický. Řada onemocnění, která mají značně podobný (při povrchním vyšetření dokonce zdánlivě totožný) fenotyp se mohou dědit zcela odlišným způsobem.

Genetické poradenství se obecně řídí totožnými principy, jako u jiných typů genetických konzultací. Klinicko-genetické vyšetření je provázeno prekoncepční péčí, která představuje primární formu genetické prevence, jde tedy ve smyslu klasické genetické terminologie o snahu eugenickou. Genetické poradenství respektuje platné právní a etické normy, v neposlední řadě přání rodiny. Genetické poradenství je i formou psychoterapie, nelze zapomínat na psychologické aspekty genetického poradenství i tam, nebo zejména tam, kde je prognóza infaustní.

Často jsme svědky toho, jak se může rodina rozpadnout v souvislosti s

narozením dítěte tělesně anebo mentálně poškozeného, ve vyjímecných případech však společné neštěstí vztah zocelí. Není v této souvislosti vhodné poskytovat genetickou konzultaci brzy po porodu postiženého či mrtvě narozeného dítěte, neboť rodiče nejsou schopni informaci adekvátně zpracovat.

Metodická opatření

Prekoncepční péče, perikoncepční a prenatalní péče (1)

Prekoncepční péče je plně indikována u polygenních vad, u vrozených chromosomálních aberací vzniklých na základě non disjunkce, stejně tak jako u vad nejasné etiologie tam, kde jsou jasné příčiny špatného zdravotního stavu matky apod. Optimalizace zdravotního stavu budoucí matky zahrnuje vitaminovou preventivní clonu dle běžného schématu, stejně tak zaléčení případných zánětlivých stavů gynekologických, ale i dalších jako je chronický zánět paranasálních dutin či jiná zánětlivá fokální infekce. Zánětlivé toxiny mohou mít význam v etiopatogenezi vrozených vývojových vad.

Kauzální zaléčení případných zánětů je proto metodou volby.

Též tam, kde jsou v anamnéze problémy s těhotenskou cholestázou, hepatopatií apod. je nutno preventivně terapeutickou pozornost zaměřit tímto směrem. Vhodné je použití preparátů hepatoprotektivních včetně flavonoidů (např. Flavobionu), Lipovitan nebo Essentiale forte, které mají širší význam než pouze dodávka nezbytných vitaminů. Z vitaminových preparátů má význam dodávka především vitaminů B komplexu (Lipovitan je jediným preparátem perorálním s B12), dále vitamin C (doporučován je preparát Ascorutin, obsahující zároveň vitamin P-

rutin). Vitamin E představuje důležité antioxidanty. Vitaminy A a D jsou v graviditě nebezpečné z hlediska možného předávkování - obecně se vitaminy rozpustné v tucích (ADEK) snáze předávkují než ty, které jsou rozpustné ve vodě (např. vitamin C přebytný se vyloučí močí). Nebezpečné jsou deriváty vitaminu A syntetického původu, které se považují za morfogen a předávkování nebo arteficiální dodávka v podobě některých kosmetických kremů proti akne může způsobit některé skeletální vady např. polydaktylii nebo syndaktylii v závislosti na dávce.

V souvislosti s vitaminovou prevencí je nutno připomenout, že výživa má vliv na zdárný průběh těhotenství excelentním způsobem, složení stravy má dokonce vliv na sex ratio při porodu, existují dokonce studie které se zabývají fenoménem predilekce pohlaví v souvislosti se stravovacími zvyklostmi. Je známo z populační teratologie, že skupiny obyvatel vystavené malnutrici a strádání mohou vykazovat větší podíl vrozených vývojových vad v potomstvu.

Vitaminová prevence je doplňována nyní různými stopovými prvky (selen, zinek a dalšími působky). Klíčovou úlohu hraje kyselina listová - acidum folicum. Obvyklé dávky v prekoncepčním schématu jsou 1 tbl. denně ráno - větší množství se totiž perorálně podané nevstřebává. K příznivým účinkům Acidum folicum patří její klíčová úloha v proteosyntéze. Pokud je před graviditou a v graviditě podávána má prokazatelně preventivní účinek u rozštěpových obličejových vad, defektů nurální trubice (NTD) a dalších polygenních vad. Může účinně kompenzovat nedostatek mesenchymální tkáně stimulací proteosyntézy.

Ultrasonografické vyšetření v rámci prekoncepční péče může být součástí gynekologické prekoncepční péče se zaměřením na tvar a velikost dělohy (hypoplázie děložní a anomálie dělohy - uterus duplex, uterus arcuatus, uterus septus, uterus subseptus). Tyto vady a anomálie mohou mít vliv na vznik určitého typu vad - tzv. deformit a sekvencí z abnormální polohy plodu, v neposlední řadě týkající se skeletu. Podobně musí být zohledněny biomechanické aspekty ve vzniku některých disrupcí, které vznikají z poruchy cévního zásobení (ischemie mající biomechanickou příčinu). Nutno zohlednit zda se nejedná o uterus myomatosus, který bývá často v etiopatogenetické souvislosti s různými deformitami skeletu (např. plagiocefalie, určité typy pedes equinovari apod). Na ultrasonografické vyšetření v rámci prekoncepční péče navazuje ultrasonografické vyšetření v rámci prenatalní diagnostiky neinvazivní obecně i cíleně zaměřené.

Virové infekce a antropozoonosy (2,3,,10)

Klasické je parazitologické a virologické vyšetření toxoplasmózy, rubeoly, cytomegaloviru a herpetických virů. Toxoplasma gondii je intracelulární parazit a viry jsou všudypřítomnými teratogeny. Intrauterinní infekce se mohou projevat typickými klinickými obrazy - jako je adnatní toxoplasmóza, rubeolový syndrom, varicellový syndrom apod. Uvažuje se o možné etiopatogenetické souvislosti toxoplasmózy s non disjunkcí.

Prekoncepční péče bývá aplikována v souvislosti s tzv. rodinným ochranným režimem, který představuje soubor určitých obecných opatření v souvislosti s určitou diagnózou (dietní a režimová

opatření především). Tento termín je však širší a nepředstavuje režim aplikovaný pouze v těhotenství, ale v průběhu celého života.

Hormonální stav matky (1,2)

Je též značně důležitým kritériem pro posuzování příslušné úspěšnosti budoucí gravidity. V této souvislosti je třeba zvážit event. výskyt ovariálních cyst, ověřit zda nedochází k anovulačním cyklům. Orientační informaci o hormonálním stavu matky poskytne poševní cytologie, přesnější hormonální vyšetření. Zaléčení běžných ovariálních nekomplikovaných cyst je možné Thiaminem aplikovaným subkutánně nebo intramuskulárně 2 x týdně 1 ampuli. Diagnostika ovariálních cyst je prováděna zpravidla ultrasonograficky (vyšetření transabdominální sondou při plném močovém měchýři k lepšímu názornosti gonadálních struktur nebo vaginální ultrazvukovou sondou).

Hyperprolaktinémie (2)

Endogenní nadprodukce prolaktinu může vést k zástavě menstruace a tvorbě mléka u těžších stavů i mimo graviditu. Terapeuticky se používá blokády farmakologické (Lysenyl, Parlodel). I mírné formy hyperprolaktinémie mohou mít za následek neplodnost. Hyperprolaktinémie se vyskytuje též relativně často v rodinách s vrozenými vývojovými vadami v potomstvu.

Thyreopatie matky (2)

Poruchy štítné žlázy mohou být součástí celkové hormonální dysbalance organismu, autoimunní poruchy štítné žlázy mohou být v etiopatogenetické souvislosti např. s tvorbou protilátek vůči

centromerám a se vznikem non-disjunkce v průběhu meiotických procesů.

Gestózy rané a pozdní

Vyskytují se relativně častěji u matek dětí s vrozenými vývojovými vadami (i skeletu). Nadměrné hmotnostní přírůstky v graviditě, hypertenze, otoky a nadměrné zvracení jsou základními projevy, ke kterým se mohou přidat zejména u pozdních gestoz fatální komplikace. Léčba těhotenské hyperemesy - indikován je preparát Torecan v různých aplikačních formách (tablety, čípky, injekce).

Diabetes mellitus a těhotenský diabetes mellitus matky:

Kompenzace diabetu má význam pro vývoj plodu, děti diabetických matek mají často nadměrnou porodní hmotnost a častěji trpí vrozenými vývojovými vadami. Častější výskyt cukrovky nacházíme u matek dětí s vrozenými chromozomálními aberacemi, zejména trisomickou formou Downovy choroby. Diabetes mellitus se může projevit pouze v těhotenství jako těhotenská glykosurie. Diabetes mellitus by měl být kompenzován ještě před plánovaným těhotenstvím.

Zánětlivá onemocnění matky

Fokální zánětlivé infekce byly zmíněny jako negativní etiopatogenetický činitel a jejich vyléčení má být ještě před plánováním těhotenství. Jedná se především o zánětlivá onemocnění gynekologická, adnexitidy, mykotické infekce projevující se fluorem apod. Léčba musí být kauzální s přihlédnutím k etiopatogenetickému agens a imuno-logickému stavu matky.

Hyperpyrexie matky v těhotenství

Horečnaté stavy v těhotenství mohou být příčinou poruch vývoje plodu, zejména lebního krytu (anencefalie) a rozštěpových vad pateře (neurálního kanálu). Jedná se zejména o časná stadia těhotenství.

Hepatopatie

Těhotenství představuje metabolickou zátěž pro matku a je nutno vzít v úvahu možnost vzniku těhotenské cholestázy, exacerbaci zánětlivých komplikací cholelithiázy, vznik těhotenské svědivky, hyperbilirubinémie apod.

Těhotenství epileptiček a astmaticek

V potomstvu epileptických matek bývá zaznamenáván vyšší výskyt vrozených vývojových vad, především vrozených srdečních vad. Určitý problém představuje též medikamentosní léčba epileptických matek, především hydantoináty (fetální hydantoinový syndrom). Je proto nutné modifikovat léčbu tak, aby nedocházelo k poškození plodu nevhodnými léky. Nesprávné by bylo však epilepsii neléčit.

U fetálního hydantoinového syndromu dochází k poškození vývoje skeletu, určité orofaciální stigmatizaci a dystrofii terminálních falang, včetně dystrofie nehtů (6).

Těhotenství matek po operaci NTD, atresii jícnu, syndrom VATER

Pokroky současné chirurgie umožňují léčit řadu chorobných stavů vrozených vývojových vad, které byly dříve inoperabilní. Řada případů rozštěpových vad neurální trubice je operována tak, že umožňuje těhotenství u takto operovaných matek (první operace byly prováděny úspěšně koncem padesátých let a tyto pacientky jsou již dávno ve fertilním věku). Z vlastní zkušenosti jsme opakované

zaznamenali taková těhotenství, kdy byla indikována prekoncepční péče a provedena prenatalní diagnostika s úspěšným donošením zdravého plodu.

Těhotenství matek s adrenogenitálním syndromem

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

Těhotenství matek s fenylketonurií znamená hledání rovnováhy mezi dietními opatřeními s omezením esenciální aminokyseliny fenylalaninu, která je však nezbytná pro plod.

Matky se srdeční vadou (případně vrozenou, případně operovanou). Představují potenciální poruchu zásobování plodu placentárním oběhem, zejména u cyanotických srdečních vad matky nebo v souvislosti s hypotenzí. Rizika se týkají trofiky plodu, nejen samotného rizika polygenní vady.

Definované chorobné stavy ve vztahuk těhotenství:

Existuje celá řada dalších definovaných chorobných stavů matek, které mohou představovat specifické i nespecifické ohrožení plodu.

Léky v těhotenství (2,10)

V současné době se přehodnocuje řada názorů z minulosti ohledně nepříznivých účinků léků v těhotenství. Současné názory jsou již méně fatalistické a užívání léků v těhotenství již není tak častou příčinou

indikace interrupce ze zdravotních důvodů. V souvislosti se skeletálními anomáliemi bývá uváděn tzv. warfarinový syndrom, který je podmíněn užíváním antivitaminu K /antikoagulans warfarin/, projevující se agenesí kůstek nosu a lze jej experimentálně vyvolat i u zvířat.

Podobně existuje tzv. fetální hydantoinový syndrom projevující se účinkem hydantoinátů podávaných těhotným epileptičkám na plod - mimo jiné dochází k změnám formace obličejového skeletu a vzniku určité orofaciální stigmatizace s hypertelorismem. Distální falangy skeletu rukou i nohou jsou hypoplastické, nehty dystrofické a tomu odpovídá i specifický dermatoglyfický obraz s výskytem oblouků na prstech.

Antropologie a antropogenetika materství

Fyzická konstituce (habitus) těhotné matky má etiopatogenetickou souvislost se stavem plodu a budoucího dítěte. Empiricky lze zobecnit očekávání problémů u matek s hmotností pod 50 kg a s výškou pod 150 cm. U matek s opakovanými spontánními aborty bývají opakovaně zjišťovány antropometrickým měřením gracilní /hypoplastické/ epifýzy dlouhých kostí. Změny skeletu, zejména distálních falang bývají zaznamenávány.

Dlužno připomenout že vyřazení podávání léků může znamenat těžší postižení plodu z vlivu choroby matky na jeho vývoj, než vedlejší účinek samotný. Situaci je nutno vždy individuálně zvážit.

Prenatální diagnostika je schematicky uvedena v tabulce 1.

Využívá dostupných vizualizačních technik ultrasonografických a též

magnetické resonance, jejíž využití je však technicky náročné.

Prenatální diagnostika kostních dysplazií má však svá specifická úskalí. V počátečních stádiích těhotenství má diagnostika pouze obecný význam. Stejně tak jako u jiných genetických diagnóz, ověřuje se životnost těhotenství, event. počet plodů. Výsledný úspěch závisí na rozlišovací schopnosti ultrazvukového přístroje a zkušenosti pozorovatele, případně na aktuální pozornosti při vyhodnocování obrazu.

Vyhodnocování metrických parametrů plodu, zejména skeletu plodu z hlediska patologie má některá svá úskalí. Jde jednak o dynamiku příslušných disproporcionálních změn, které jsou typické pro určité syndromy skeletálních dysplazií - ta se může vyvíjet postupně, někdy až postnatálně a může být tak příčinou diagnostického úniku. Dále jde o kvalitu kostní tkáně a její biomechanické vlastnosti, které se nemusí ihned projevit na ultrazvuku. Máme zkušenost se selháním diagnostiky u dysostózy (dysplazie) kleidokraniální, kdy sice densita ultrasonografického obrazu ukazovala na vytvoření klavikuly, avšak osifikace byla neúplná a biomechanická pružnost odpovídala stavu kleidokraniální dysplazie, přestože klíční kost obsahovala kalciovou densní hmotu patrnou v obraze. Podobná úskalí lze jen obtížně předem předpovídat a poznatky lze získávat pouze postupně metodou pokusu a omylu.

Existují sofistikované nomogramy rozměrů skeletu dle délky těhotenství, které slouží jednak k určování pokročilosti těhotenství, ale také k zjišťování případné proporcionality a disproporcionality plodu. Jsou to hlavové rozměry, například biparietální, délka femuru, eventuálně

určování délek jiných dlouhých kostí.

V počátečních stádiích těhotenství se k určování délky těhotenství používá rozměr CRL (crown - rump lenght) rozměr od švu koronárního na kraniálním konci embrya až po kaudální konec embrya.

Celkově se ověřuje vitalita, integrita a životnost těhotenství, množství plodové vody, poloha placenty, apod. Též nedostatečné množství plodové vody může být příčinou specifické sekvence. Nadměrné množství plodové vody (polyhydramnion) může být součástí atresie zažívacího traktu, které patří jako symptom k syndromu VATER.

Autosomálně dominantní stavy skeletálních dysplazií (7) jsou shrnuty v tabulce 2. O některých specifických stavech se zmiňujeme s ohledem na biomechanickou symptomatologii i specifická řešení stavů genetické ho poradenství, tak jak jsme se s nimi setkali.

Achondroplazie - autosomálně dominantní heterozygotní stav poruchy osifikace enchondrálního skeletu. Jde o poruchu buněčné signalizace. Jde o mutaci genu pro receptor fibroblastického růstového faktoru č. 3, který je lokalizován v oblasti krátkých ramének chromosomu č. 4. U našich pacientů byla prokázána majoritní mutace - transice adeninu za guanin (8).

Hlavní problémové okruhy, s kterými se setkáváme u této diagnózy jsou výběrové sňatky, jedinci postižení touto chorobou uzavírají navzájem manželství, což zhoršuje genetickou prognózu. Riziko vzniku homozygotní sestavy v potomstvu jedinců s achondroplazií je 25 %, 50 % potomků má pravděpodobnost být stejné

postižení jako rodiče. Homozygotní sestava dvou dominantních patologických genů představuje vlastně dominantní letální efekt, jedinci s touto genovou konstitucí představují letální fenotyp (spontánní abort, mrtvě narozený růstově retardovaný plod). I dva jedinci (manželé) s achondroplazií mohou mít zdravého potomka normálního fyziologického vzrůstu.

U achondroplazie je většina nemocných čerstvými dominantními mutacemi (jen 20-25 % je zděděných, tzn. familiární výskyt u jednoho z rodičů v antedecenci). Je to dáno selekčními vlivy mutované ho genu. Mezi rodiči achondroplastických trpaslíků se nachází starší otcové, kdy je větší pravděpodobnost vzniku čerstvé mutace u některé z gamet (spermie).

Setkali jsme se též s čerstvou mutací u monozygotních dvojčat - achondroplastických trpaslíků.

Disproporcionální osteodysplazie s poruchami mírnějšího charakteru a zjistitelné později jsou reprezentovány především metafyzární dysplazií Schmidova typu, často familiárního výskytu. Jde o autosomálně dominantní mutaci kolagenu č. X (minoritní chrupavkový kolagen), lokalizace genu je na dlouhém raménku 6. chromosomu.

Mnohočetná epifyzární dysplazie (MED) je heterogenní onemocnění, které může být způsobeno buď poruchou kolagenu typu IX - autosomálně dominantní mutace minoritního chrupavkového kolagenu lokalizována na 1. chromosomu, tzv. Ribbingův typ nebo mutací lokalizovanou na 19p chromosomu, opět autosomálně dominantního charakteru (4). Změna se týká v tomto případě struktury tzv. cartilage

oligomeric proteinu, jenž má eminentní význam při formování chrupavky. Choroba je alelická s tzv. pseudoachondroplazií. Mutace brání zřejmě tvorbě fyziologického pentameru tohoto proteinu tvořícího významnou komponentu chrupavky.

Chaotický růst chrupavky a dalších složek pojiva je základem benigních nádorů jako jsou mnohočetné kartilaginózní exostózy, enchondromatóza a metachondromatóza. Mnohočetné kartilaginózní exostózy se vyskytují často v řadě generací s autosomálně dominantním přenosem a rizikem postižení potomstva. Bioptické vzorky našich pacientů získané při chirurgicko-ortopedických zákrocích (ablace exostóz) byly kultivovány (chondrocyty) a studovány v dlouhodobé tkáňové kultuře. Buňky těchto zatím benigních nádorů vykazují řadu znaků kultur maligních nádorů (možnost vzniku chondrosarkomu v pozdějších věkových obdobích).

Porušená kvalita kostní tkáně je příčinou osteogenesis imperfecta (určité typy autosomálně dominantně dědičné), osteopetrózy a m. Caffey. U osteogenesis imperfecta dochází k mikro- i makrofrakturám. Etiopatogeneze je heterogenní, mutace může být v 1. nebo 2. typu řetězce kolagenu I.

U osteogenesis imperfecta se neuplatňují tlumivé účinky kostní dřene, které snižují za normálních okolností možnost vzniku fraktury, lomivost kostí je zvýšena zejména v diafýzách. Kolagen jako jedna z organických složek kosti ovlivňuje jejich vazkopružné vlastnosti. Dřeňová dutina je posunuta k vrcholu zakřivení (zužuje se a mizí), je excentrická ke konvexní straně ohnutých kostí.

Na stehenních kostech pacientů s osteogenesis imperfecta pozorujeme anterolaterální zakřivení. U tibií pozorujeme anteromediální zakřivení. V zužující se dutině zůstává normální kostní dřev.

Porucha syntézy kolagenu je lokalizována v osteoblastech.

Zužování dřevného kanálu je známo též u osteopetrózy, kraniometafyzární dysplazie a Melnickovy - Needlesovy dysplazie. Porucha osteoklastů u osteopetrózy vede k nadměrnému množství minerálních látek v kosti a k omezení její remodelace. Kost je tvrdší a odolnější vůči namáhání, ale méně proti náhlému ohybu. Při pomalém statickém namáhání je ale odolnější. Uvedené stavy bývají autosomálně dominantně dědičné a představují určitý kontrast proti osteogenesis imperfecta (5,7,8,9).

Autosomálně recesivní stavy skeletálních dysplazií (4,5,7) jsou shrnuty v tabulce 3.

Patří sem rozsáhlá skupina primárně metabolických vad vyvolávajících sekundární osteopatie. Jsou to např. lysosomal storage diseases, kdy charakteristické projevy na skeletu jsou především u mukopolysacharidóz (enzymatických poruch týkajících se glykosaminoglykanů) a u mukolipidóz. Maligní typ osteopetrózy se projevuje totálním vymizením kostní dřevě s fatálními následky, imunologickou insuficiencí, vymizením dřevných zubních dutin s osteomyelitidami čelistí i dalšího skeletu s letalitou již v časném dětském věku.

Autosomálně recesivně se dědí skupina syndromu s krátkými žebry a polydaktyliemi (kam patří např. Jeunův

syndrom, Majewski syndrom), těmto syndromům se podobá autosomálně recesivně dědičný syndrom Ellisův van Creveldův týkající se chondroektodermální dysplazie, stejně tak cartilage - hair hypoplasia.

Choroby vázané na pohlaví - X recesivní

Poměrně vzácná skupina z hlediska skeletálních dysplazií, patří sem určité typy i metabolických onemocnění (Hunterův typ mukopolysacharidózy). Z různých syndromů jmenujme diastrofickou dysplazii, což je porucha růstu skeletu s jeho torsí, způsobená poruchou sulfatace s lokalizací genu na dlouhém raménku 5. chromosomu.

Choroby vázané na pohlaví X dominantní

Klasickým reprezentatem je vitamin D resistentní rachitis jako receptorová choroba. Existují i X dominantně dědičné syndromologické stavy.

Chromosomální aberace jsou kostními dysplaziemi sui generis. Představují velmi rozsáhlou skupinu stavů. Kostními dysplaziemi je typický např. Turnerův syndrom a další aberace sex chromosomů, vrozené vady skeletu jsou typické i u autosomálních vad jako je trisomie 8, trisomie 13 a 18 atd.

Polygenní, polyfaktoriální (multi-faktoriální) a teratogeny způsobené vady skeletu

K polygenním vadám řadíme velkou skupinu izolovaných vad končetinových, zpravidla způsobených větší či menší spoluúčastí nepříznivých vlivů zevního prostředí. Patří sem např. některé z

dysostóza - postižení jednotlivých kostí, jako je např. ložiskový defekt femoru, který jsme popsali i v nálezu z Dolních Věstonic (trojhrb skeletů z období lovců mamutů). Patří sem i některé sekvence, jako je Klippelova - Feilova sekvence, vysoký stav lopatek, rozštěpy neurální trubice a anencefalie, rozštěpové vady obličeje a dutiny úst (některé), stavy amniálních amputací (m. Ombredani), pedes equinovari, Klippel - Trenaunay syndrom aj.

U polygenních vad je důležité z hlediska odhadu empirického rizika vyhledávání tzv. minimální symptomatologie u některého z rodičů, nebo sourozenců.

Literatura

1. Červenka, J., Kapras, J.: Prekoncepční prevence vývojových vad. Čs. Pediat. 35, 1980, s. 62 - 67.
2. Elis, J., Elisová, K.: Léky v těhotenství, In.: Pokroky ve farmacii 4, s. 1 - 189, Avicenum, Praha, 1983.
3. Fuchs, V.: Choroby v těhotenství, Avicenum, Praha, 1985.
4. Hagaenes, L.: Auxological Standards in Bone Dysplasias Horm. Res. 1996, 45, suppl. 2, 24 - 34.
5. Kuklík, M., Mařík, I., Sobotka, Z., Hauser, G.: Biomechanically Noted Syndromes of Bone Dysplasias and Their Dermatoglyphics (Congenital Joint Diseases). Biomechanics of Man 92, 4th International Conference, Smilovice 1992, pp. 74 - 77
6. Lošan, F.: Fetální hydantoinový syndrom. Čas.lék.čes. 118, s.179, 1979
7. Mařík, I., Zubina, P., Kuklík M. et al.: Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným vadám pohybového ústrojí. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 1, s. 33-49.
8. Mazurová, F., Mazura, I., Kuklík, M., Mařík, I.: Možnosti prenatální diagnostiky achondroplázie molekulárně genetickými metodami. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 4, 145 - 149,
9. Sobotka, Z.: Biomechanics, Biorheology and Their Role in Medicine. Locomotor System, Vol. 1, No. 1, 1994, pp. 3 - 16
10. Sobotka, Z., Mařík, I.: Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č.1, s. 15-24.
11. Vaništa, J., Lasovská, J.: Infekční choroby v těhotenství. Avicenum, Praha, 1979

Adresa:

MUDr. M. Kuklík, CSc.

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

Olšanská 7

130 00 Praha 3

Tabulka 1. PRENATALNI DIAGNOSTIKA

INVAZIVNÍ

FETOSKOPIE - pouze morfologické korelaty

AMNIOCENTÉZA - nejširší spektrum, tradiční metoda

BIOPSIE CHORIA - primární metabolické osteopatie

BIOPSIE PLACENTY - široké spektrum, pozdní indikace

KORDOCENTÉZA -

NEINVAZIVNÍ

ULTRASONOGRAFIE - široké spektrum indikací

ECHOKARDIOGRAFIE PLODU - u syndromů s V.C.C.

MAGNETICKÁ REZONANCE - progresivní metoda

RENTGENOLOGIE - obsolentní, v III. trimestru

Tabulka 2. AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNĚ DĚDIČNÉ CHOROBY

Osteochondrodysplazie

Achondroplazie	AD
Metatropická dysplazie	AD, heterogen
Spondyloepifyzární dysplazie	AD
Nievergeltův typ mesomelické dysplazie	AD
Kleidokraniální dysplazie	
Larsenův syndrom	
Hypochondroplazie	AD
Dyschondroosteosis Leri Weil	AD
Metafyzární chondrodysplazie Jansen	
Schmid	AD
Mnohočetná epifyz. dysplazie Fairbanks	AD
Arthroophtalmopatie Stickler	AD, heterogen
Pseudoachondroplazie	AD, heterogen
Enchondromatosis, Ollier	
Maffucci	AD
Mc Cune - Albright	AD
Cherubismus	AD

Změněná densita skeletu

J.I.O.	AD, heterogen
Osteopetroza	AD, heterogen
Diafyzární dysplazie Camurati Engelman	AD
Melnick - Needles	AD
Infantilní kortikální hyperostóza	AD

Dysostózy lebky a obličeje

Kraniosynostozy	AD, heterogen
M. Crouzon	AD
Akrocefalosyndaktylie Apert	AD
Pfeifferův typ	AD
Greigův syndrom	AD

Syndromy žaberních oblouků

Mandibulofaciální dysostóza	
Hemifaciální mikrosomie	AD, heterogen
Di George sy	AD, heterogen
Hallermann - Streiff- Francois	AD, heterogen

Postižení páteře

Spondylokostální dysostóza	AD, heterogen
Nail - patella syndrom	AD

Končetiny

Aglosia - adaktylia Hanhart	AD, heterogen
Radioulnární dysostóza	AD
Brachydaktylie ABCDE	AD
Symfalangismus	AD
Polydaktylie	AD, heterogen
Syndaktylie	AD, heterogen
Polandův syndrom	AD, heterogen
Rubinstein - Taybi syndrom	AD, heterogen
Holt - Oram	AD, heterogen

Idiopatická osteolýza

Haydu - Cheney	AD
Marfan	AD, fibrilin, 15q
Mnohočetné kontraktury	AD
Basall cell nevus sy	AD
Neurofibromatosis	AD

AD - dědičnost autosomálně dominantní
heterogen - dědičnost heterogenní

Tabulka 3. AUTOSOMÁLNĚ RECESIVNÍ CHOROBY

Jeunův syndrom krátká žebra poladykt.	AR
Majewski syndrom	AR, heterogen
Chondrodysplasia punctata	AR
SED	AR
Ellisův van Creveldův sy	AR, heterogen ?
Langerův typ mesomelické dysplazie	AR
Larsen syndrom	AR
Sticklerův syndrom	AR, heterogen
Pseudoachondroplazie	AR, heterogen
Osteogenesis imperfecta	AR, heterogen
Letální či těžký typ osteopetrózy	AR, heterogen
Kraniodyfyzární dysplazie	AR
Dysostózy lebky a obličeje	
Carpenterův syndrom	AR
Spondylokostální dysostóza	AR, heterogen
Cerebrokostomandibulární sy	AR
Robertsův syndrom	AR
tetrafokomelie	
Primární metabol. osteopatie	
VDRR I typ	AR
Hypofosfatázie	AR, heterogen
Mukopolysacharidózy	
I, III, IV, VI, VII	AR, heterogen
Mukolipidózy	
I, II a III	AR, heterogen
Lipidózy	AR
Homocystinurie	AR

SED - spondyloepifyzární dysplazie

AR - dědičnost autosomálně recesivní

heterogen - dědičnost heterogenní

APLIKACE ORTOTIKY JAKO PROSTŘEDKU TECHNICKÉ REHABILITACE U KOSTNÍCH DYSPLASIÍ

¹P. ČERNÝ, ²I. MAŘÍK, ²P. ZUBINA, ³I. HADRABA

¹Ortotika s.r.o., U Invalidovny 8, Praha 8

²Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu affinované ke Katedře antropologie a genetiky člověka, Přírodovědecká fakulta, Karlova Universita, Olšanská 7, Praha 3

³Centrum ortopedické protetiky, Klinika rehabilitačního lékařství I.LF UK Praha, Albertov 7, Praha 2

Summary

Černý P, Mařík I. Orthotic Fittings as the Means of Technical Rehabilitation at Bone Dysplasias.

Key words: orthotic fittings, orthoses with prestressing, technical rehabilitation, bone dysplasias.

O r t o t i k a je o d v ě t v í m *ORTOPEDICKÉ PROTETIKY*, která je naukou o způsobu náhrady ztracených funkcí a částí těla technickými prostředky v širším smyslu. O protetice a jejích odvětvích se dnes hovoří jako o prostředcích technické rehabilitace (11).

Světového věhlasu v zavedení ortopedické protetiky do klinické praxe dosáhl Jedličkův ústav v Praze, na jehož založení v roce 1913 se významně podílel profesor MUDr. Rudolf Jedlička.

S překotným rozvojem vědy a techniky se vyčlenila jednotlivá odvětví ortopedické protetiky, a to:

- protetika,
- ortotika (ortotetika),
- epitetika,

- kalceotika,
- adjuvatika a
- protetometrie

I v současné době rozvoj vyjmenovaných odvětví využívá moderních poznatků medicíny a techniky.

Ortotika se zabývá konstrukcí přístrojů a pomůcek, které udržují nebo uvádějí části těla (končetiny, hrudník, páteř, hlavu, čelisti ...) do vhodných poloh, nebo kompenzují porušené či nahrazují ztracené funkce.

S přibývajícím poznatkem o modelaci a remodelaci kostní tkáně (tzv. funkční adaptace skeletu) (1,2,8,9) je naší snahou příznivě ovlivnit funkční adaptaci skeletu působením různých silových a momentových účinků, které jsou přenášeny na končetiny, páteř, hrudník a pánev ortézami končetinovými a trupovými. Cílem léčení ortézami je ovlivnit deformity skeletu nadprahovým mechanickým namáháním, které díky pružným a vazkopružným vlastnostem kostní tkáně nastartuje modelaci a remodelaci kostní a pojivové tkáně. Remodelace závisí nejen na okamžitých

PEVNÉ x MĚKKÉ BANDÁŽE

STABILIZAČNÍ x KOREKČNÍ

ORTÉZY

TRUPOVÉ x KONČETINOVÉ

Obr. 1. Schéma obecného rozdělení ortéz. (z pohledu konstrukčního, funkčního, místa určení a další...).

nadprahových změnách namáhání, ale doznívá i při stálém zatížení a v klidu účinkem dopružování kostí (10).

Značné nadprahové tlakové síly je možno aplikovat díky individuálně tvarovaným skořepinám (objímkám), které jsou v místech mechanického namáhání vyloženy atraumatickým materiálem. Korigující síly působí na trojbodovém principu. Jejich velikost je pro každého jedince individuální. Při nastavování tlakového předpětí se dosud řídíme pouze empirickými zkušenostmi.

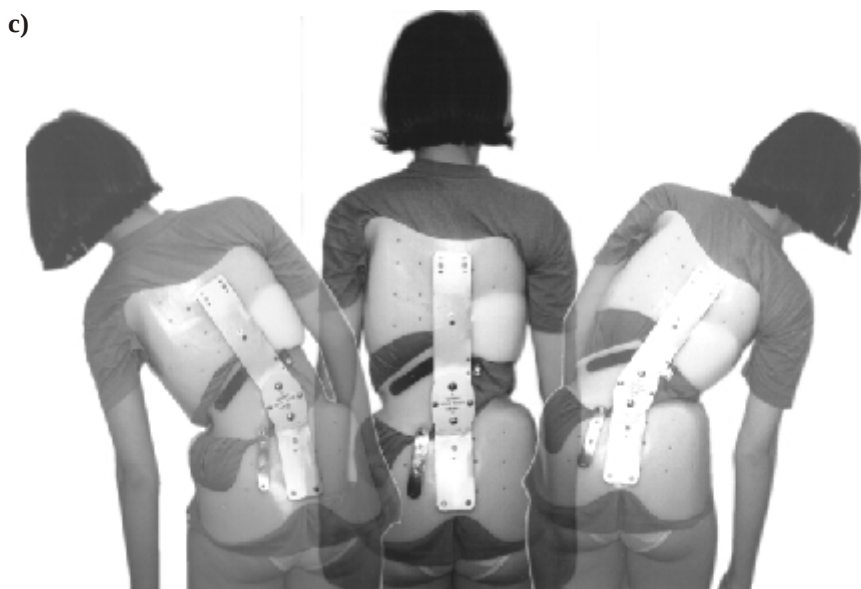
Schéma obecného rozdělení ortéz uvádíme na obr. č. 1.

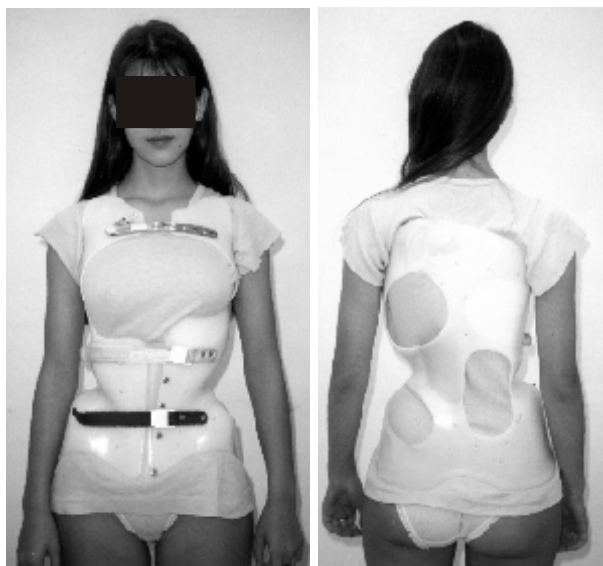
Do klinické praxe jsme zavedli v letech 1993 - 1998 trupové korekční ortézy statické (3) a dynamické (4) a dynamickou korekční trupovou ortézu (DKTO) dle Černého (obr 2a,b,c) - CZ patent číslo: 281800 (5). Probíhá klinická studie srovnávající účinnost trupové ortézy Cheneau (obr 3a,b) a dynamické korekční

trupové ortézy (DKTO) podle Černého na reprezentativním souboru pacientů s ohledem na stupeň skoliózy, typ křivky, věk a pohlaví (6). Trupovými ortézami Cheneau a Černý lze ve většině případech dosáhnout potřebné korekce, nezbytné pro úspěšnost léčby skoliózy (obr.4a,b,c,d). Nepostradatelným prostředkem pro léčení získaných i vrozených končetinových vad a dědičných deformit zejména dolních končetin u dětí s kostními dysplaziemi (KD) se staly končetinové korekční ortézy statické nebo dynamické. Ortézy dle Sarmienta se osvědčili při konzervativním léčení, ale i po korekčních a segmentárních osteotomiích (obr. 5a,b) u pacientů s osteogenesis imperfecta (7). V indikovaných případech u dětí s KD a končetinovými vadami používáme ortézy s pružinami, tahy či aretovanými klouby ke korekci kloubních kontraktur. Osvědčila se nám postupná korekce kontraktur pomocí nastavitelného předpětí. Dnes již běžně



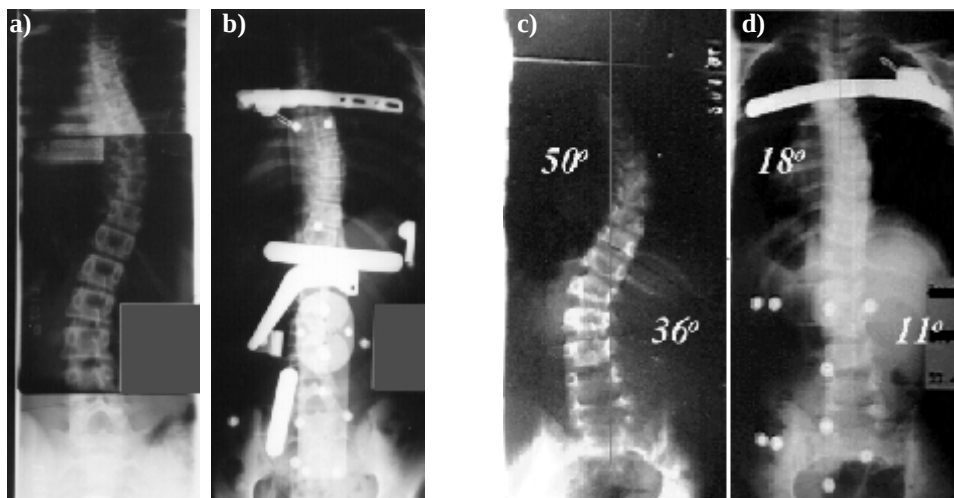
Obr. 2a,b. Dynamická korekční trupová ortéza Černý pro korekci skoliotické křivky páteře. Obr. 2c. Možnost inklinace.

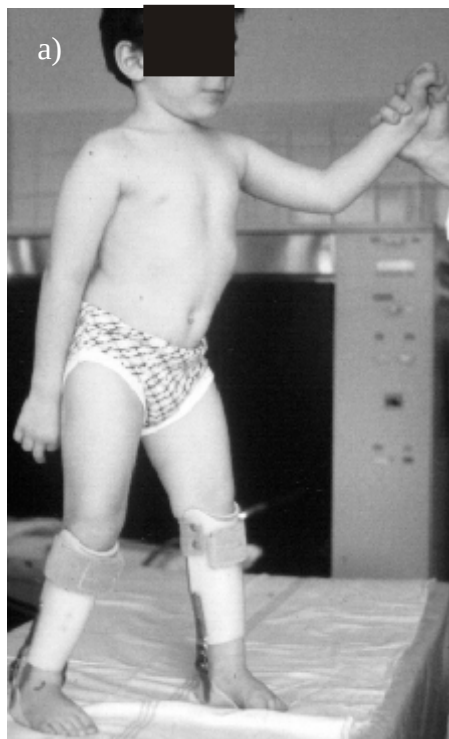




Obr. 3a,b. Ortéza trupu Cheneau, typ I pro léčeni skoliózy.

Obr. 4a,b. Příklad korekce hrudní křivky u třináctileté dívky ze 40 stupňů dle Cobba na 22 stupňů v dynamické ortéze typ Černý. Obr. 4c,d. Příklad korekce hrudní křivky u pětiletého chlapce z 50 stupňů na 18 stupňů v korzetu Cheneau.

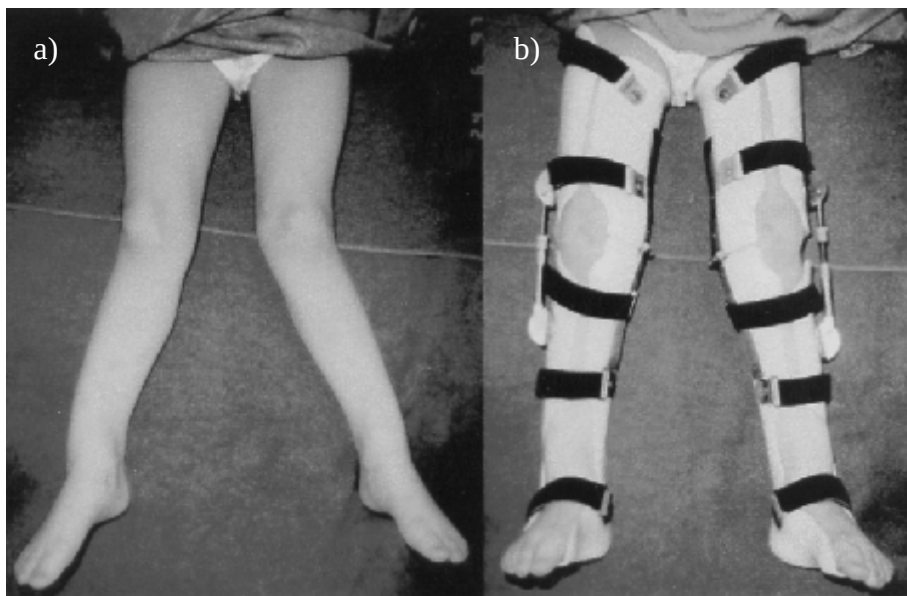




Obr. 5a,b. Ortézy dle Sarmienta pro pooperační zajištění segmentárních osteotomií s nitrodřeňovou fixací dle Kirschnera a) bérce, b) femuru.

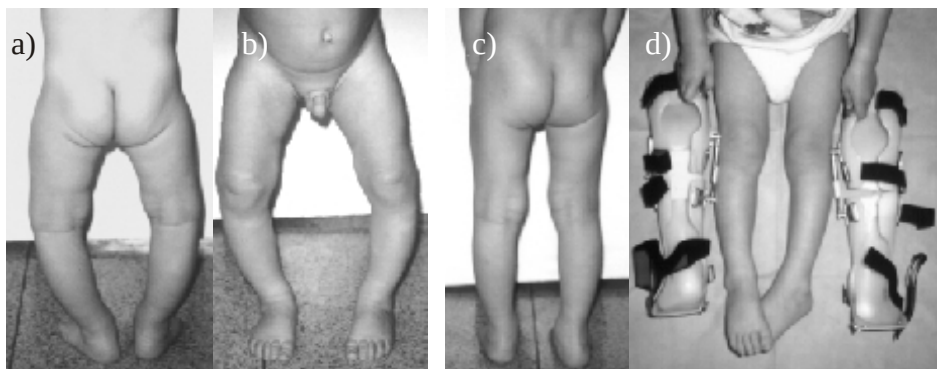
aplikujeme ortézy korekční s nastavitelným předpětím podle Maříka (obr. 6a,b), které se osvědčují pro korekce biomechanicky závažných deformit zejména ve frontální rovině od akra až do suprakondylické krajiny femuru nebo humeru Výsledek 10 měsíčního léčení 25° varozity kolenních kloubů (obr. 7a, b) při trustní formě křivice je zobrazen na obr. 7c, d. Účinnost korekce valgosity v suprakondylické krajině dokumentujeme na obr. 6a, b. V indikovaných případech lze korigovat deformity dolních končetin i ve dvou úrovních, např. v supramaleolární a

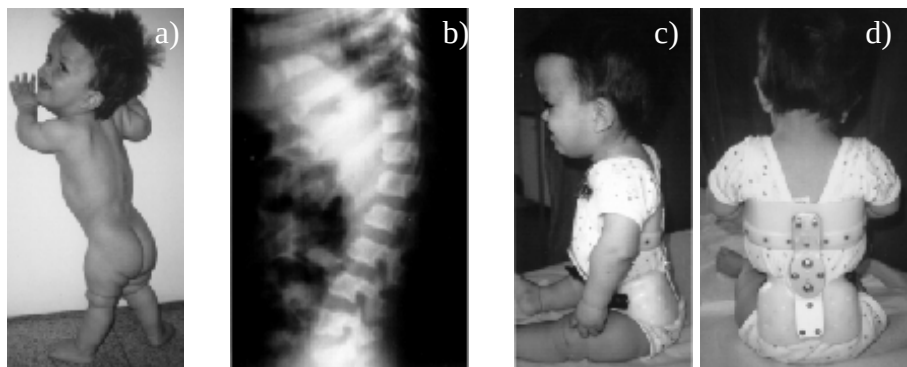
suprakondylární krajině. Velmi obtížné je pomocí ortéz korigovat malpozice kolenních a hlezenních kloubů (tj. vnitřní nebo zevní torze) a výsledek je přímo závislý na včasnosti zavedení této terapie. V těchto případech s úspěchem používáme modifikované Beckerovy torzní dlahy. Korekce malpozice kyčelních a kolenních kloubů ortézami je dle našich zkušeností neúspěšná. Na obrázcích 8a,b,c,d je zobrazena reklinální DKTO u jednoročního pacienta s achondroplazií, která koriguje vrozenou thorakolumbalní kyfózu páteře.



Obr. 6a,b. Varozita v kolenních kloubech a její korekce vysokoúčinnými ortézami s předpětím podle Maříka.

Obr. 7a,b. 25 varozita kolenních kloubů u 18 měsíčního batolete s trustní formou rachitis. 7c,d. Výsledek 10 měsíční terapie vysokoúčinnými ortézami s předpětím.





Obr. 8a,b,c,d. Reklinační DKTO aplikovaná jednoročnímu pacientovi s achondroplazií, boční RTG snímek páteře (b), pacient v reklinační ortéze DKTO Černý (c,d).

Závěr

Ortotika se stala nepostradatelnou součástí komplexního léčení vrozených a získaných končetinových vad, deformit páteře ve frontální a sagitální rovině i dědičných deformit končetin a páteře u dětí s kostními dysplaziemi.

Literatura

1. Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4 ed. Springfield, C.C.Thomas, 1964, 167 s.
2. Heřt J. Wolfův transformační zákon po 100 letech. Acta Chir orthop Traum čech, 57, 1990, č.6, s. 465-476.
3. Cheneau J.Das Cheneau-Korset. Dortmund, Verlag Orthopaedie-Technik, 1955.
4. Cheneau J. Bracing Scoliosis, 1997. Pohybové ústrojí, 5, 1998, č.1-2, s. 60-73.
5. Mařík I, Černý P, Sobotka Z, Korbelář P, Kuklík M, Zubina P. Konzervativní terapie deformit páteře dynamickou trupovou ortézou: Anotace prospektivní studie. Pohybové ústrojí, 3, 1996, č. 1, s. 38-41.
6. Mařík I, Černý P, Zubina P, Sobotka Z, Korbelář P. Comparison of Effectivity of the Cheneau-Brace and Dynamic Corrective Spinal Brace According to Černý. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 3-4, s. 56-61.

7. Mařík I, Sobotka Z. Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at Some Bone Dysplasias. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 2, s. 50-60.

8. Petrýl M, Danešová J. První fáze remodelace kortikalis. Pohybové ústrojí, 5, 1998, č. 1-2, s. 29-39.

9. Sobotka Z, Mařík I. Biomechanické jevy u kostních dysplazií. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 3, s. 122-136.

10. Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at Some Bone Dysplasias. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č.1, s. 15-24.

11. Kříž V, Mařík I, Kuklík M, Hadraba I, Zubina P. Komplexní péče při systémových a kombinovaných končetinových vadách pohybového ústrojí. Rehabilitácia, 29, 1996, č. 4, s. 195-197.

Adresa:

**Ing. P. Černý
Klimentská 36
110 00 Praha 1**

PRODUKCE OSTEOIDU A KALCIFIKOVANÉ MATRICE U ZDRAVÉ A OSTEOPOROTICKÉ KORTIKALIS

M. PETRTÝL, J. DANEŠOVÁ

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta stavební,
Katedra stavební mechaniky, Laboratoř stavební bioniky a biomechaniky,
Centrum biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze

Souhrn:

Práce je zaměřena na exaktní formulaci II. fáze remodelace kortikalis, která je charakterizována procesy novotvorby vysokomolekulární kolagenové matrice a její mineralizace. Řešení sledovaného problému vychází z platnosti zákona zachování hmotnosti atomů při probíhajících chemických reakcích, které jsou popsány kinematickými změnami hmot. Pro časové změny koncentrací jednotlivých sloučenin (směsí) byly sestaveny diferenciální rovnice a formulovány čtyři patologické stavy vedoucí k zastavení remodelace. Dále jsou formulovány podmínky vzniku osteoidu a mineralizované matrice v procesu novotvorby kortikalis.

Summary:

Production of osteoid and calcified matrix at both the normal and osteoporotic cortical bone.

The authors present the exact form of the 2nd phase of remodeling of cortical bone. In this problem the *Law of constant atom masses* was used within the biochemical reactions, which were described by the kinetic changes of masses. Using the

differential equations, four pathologic states, leading to the stopping of remodeling process were formulated. There are presented the conditions for creation of osteoid phase of bone and mineralised matrix in the process of bone remodeling.

Exaktní formulace biomechanických a biochemických procesů remodelace zdravé kostní tkáně, stejně jako patologické osteoporotické kosti, nebyly dosud uspokojivým způsobem prezentovány. Příčiny tohoto stavu poznání živé tkáně nespočívají jenom ve složitosti vlastních biochemických procesů, které jsou stále ještě v mnoha směrech nejasné, ale i v náročnosti **propojení biomechanických a biochemických zákonitostí v jedinou obecnou teorii remodelace**. Významným nástrojem, umožňujícím přiblížit se tomuto cíli, je zákon zachování atomových substancí. Vzhledem k tomu, že při chemických reakcích novotvorby kortikalis dochází k pohybům hmot jednotlivých substancí (tj. směsí molekul a atomů), lze kinetiku reakcí vyjádřit pomocí diferenciálních rovnic, ověřit jejich platnost na základě parciálně poznanych

procesů remodelace a exaktně formulovat procesy novotvorby osteoidu a kalcifikované matrice kortikalis u zdravé kostní tkáně, jakož i procesy a stavy degradované osteoporotické tkáně.

Proces remodelace kortikalis lze z biochemického a biomechanického pohledu rozdělit do dvou základních fází:

I. fáze remodelace kortikalis charakterizovaná procesy resorbce kostní tkáně;

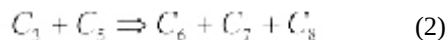
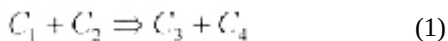
II. fáze remodelace kortikalis charakterizovaná procesy novotvorby vysokomolekulární kolagenové matrice a její mineralizace.

V této práci budeme sledovat pouze **II. fázi remodelace**, jejíž biologický a biochemický proces byl zkoumán a ověřován početnou řadou autorů Pidaparti, Chandran, Takano (1), Fleischmajer, Olsen (2), Wu, Eyre (3), Endi, Glimcher (4), Katz, Wachtel (5), Otsubo, Katy (6), Yamauchi, Katz (7), Turner, Chandran, Pidaparti (8), Landis, Hodgens (9), Shapiro (10) a další, z našich na příklad Adam (11), Palička (12) a jiní. Velmi stručně a zjednodušeně řečeno: *II. fáze remodelace spočívá v novotvorbě nemineralizovaného osteoidu, syntetizovaného enzymy (produkovanými osteoblasty) a v následné mineralizaci osteoidu, při současné transformaci osteoblastů v osteocyty, lokalizovaný mi v nově vzniklé mineralizované kolagenní matrici.*

Cílem předložené práce je sestavit **matematický model II. fáze remodelace kostní tkáně** (tj. tvorby vysokomolekulární mineralizované matrice a vzniku osteocytů) na základě

kinetiky definovaných směsí molekul při biochemických reakcích a exaktně formulovat procesy **platné pro novotvorbu zdravé kosti, jakož i patologické procesy** při osteoporose.

Na základě dosud známých a dostupných poznatků o biochemických procesech novotvorby kortikalis, lze **kinetiku chemických substancí (molárních směsí)** charakterisovat dvěma globálními stechiometrickými vztahy:



kde C_1 je substrát g_1 , tj. extracelulární tekutina obsahující na příklad metabolity, látky energeticky podporující funkce remodelace, ionty, cukry, aminokyseliny, kalcitonin (produkovaný štítnou žlázou a vnesený do krve) a soubory dalších látek.

C_2 jsou osteoblasty a jimi produkované **enzymy** a další syntetické složky, regulující a spoluvytvářející organickou (nemineralizovanou) matrici - osteoid.

C_3 je **osteoid**, tj. vysokomolekulární (kolagenní) komponenta mezibuněčné hmoty neobsahující minerální složky.

C_4 je odpadový **substrát** d_1 , který je produktem biochemických oxydačních procesů a ostatních reakcí při vzniku přebytných (odpadních) nízkomolekulárních produktů, jako je na př. kyselá fosfatáza aj..

C_5 je **substrát** g_2 , který je svým složením blízký substrátu g_1 , obsahuje komponenty iniciující následnou mineralizaci osteoidu.

C_6 je **vyskomolekulární mineralizovaný kolagen**, tvořící novou extracelulární matrici; matrice je oslabena dutinkami (lakunami) osteocytů, mikrokanálky mezi

lakunami osteocytů, ev. Haverskými nebo Volkmanovými kanálky. Navíc obsahuje extracelulární tekutinu, obohacenou ionty, metabolity, enzymy, na př. prostaglandin E2, který v I. fázi remodelace kostní tkáně účinně reguluje intenzitu resorbce.

C_7 jsou **osteocyty**, které se v nové matici transformují z osteoblastů (a to v koncové fázi mineralizace osteoidu). Osteocyty jsou mechanosensorové kostní buňky, které produkují důležité enzymy, podílející se mj. na resorbci a na novotvorbě kostní tkáně.

C_8 je **substrát d_2** , tj. komplex nadbytečných a odpadních produktů z předchozích biochemických reakcí, umožňujících a regulujících remodelační procesy.

Abychom mohli ověřit a posoudit správnost modelu II. fáze remodelace kortikalis je třeba stanovit **koncentrace n_i ($i = 1, \dots, 8$) jednotlivých sloučenin (směsí) C_i . Poté je třeba určit časové změny koncentrací těchto sloučenin, tj. dn_i/dt , tj. první derivace koncentrací podle času a následně stanovit (resp. posoudit), kdy a z a jakých podmínek probíhají zdravé a patologické procesy.**

Řešení sledovaného problému vychází z platnosti **zákona zachování hmotnosti atomů při probíhajících chemických reakcích**, které jsou v globální formě popsány kinetickými změnami hmot ve vztazích (1), (2). Zákon zachování hmotností atomů během reakcí má pro výše uvedený model tvar:

resp. v maticovém zápisu

$$\sum_{i=1}^8 \{M_i\} \cdot \left\{ \frac{dn_i}{dt} \right\} = 0 \quad (3)$$

$$\{M_1, M_2, \dots, M_8\} \cdot \{\dot{n}_1, \dot{n}_2, \dots, \dot{n}_8\}^T = \{M\} \{\dot{n}\}^T = 0 \quad (4)$$

kde

$\{M\}$ - je aritmetický vektor molárních hmotností, chápáný jako matice typu (1,8)

$\{\dot{n}\}$ - je vektor časových změn koncentrací jednotlivých sloučenin (směsí), uvažovaný opět jako matice typu (1,8)

$\{\dot{n}\}^T$ - resp. transponovaná matice časových změn koncentrací směsí

Časové změny koncentrací sloučenin plynou ze soustavy diferenciálních rovnic:

$$\dot{n}_i = \sum_{p=1}^2 (\mathcal{G}_{pi}' - \mathcal{G}_{pi}) w_p \quad (5)$$

kde $i = 1, 2, \dots, 8$ jsou indexy korespondující příslušné molekulární směsi (tj. chemické substanci),

w_p je rychlost p -té chemické reakce ($p = (1, 2)$),

$\mathcal{G}_{pi}$ jsou prvky matice $[\mathcal{G}]$,
 $\mathcal{G}_{pi}'$ jsou prvky matice $[\mathcal{G}']$, kde

$$[\mathcal{G}] = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (6)$$

je matice stechiometrických koeficientů reaktantů (1),(2),

$$[\mathcal{G}'] = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \quad (7)$$

je matice stechiometrických koeficientů reakcí (1),(2).

Matice

$$[\mathcal{G}' - \mathcal{G}] = \begin{bmatrix} -1 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \quad (8)$$

representuje rozdíl výše uvedených stechiometrických matic.

Soustavu diferenciálních rovnic (5) můžeme také zapsat jedinou maticovou rovnicí $\dot{\vec{n}}_i = \{w_1, w_2\} \cdot |\mathcal{A}'| \cdot \mathcal{G}$, tj.

$$\begin{pmatrix} \dot{n}_1 \\ \dot{n}_2 \\ \dot{n}_3 \\ \dot{n}_4 \\ \dot{n}_5 \\ \dot{n}_6 \\ \dot{n}_7 \\ \dot{n}_8 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} w_1 & w_2 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (9)$$

resp.: (10)

$$\{\dot{n}_1, \dot{n}_2, \dots, \dot{n}_8\} = \{-w_1, -w_1, w_1, -w_2, w_1, -w_2, w_2, w_2\}$$

Pro časové změny koncentrací jednotlivých molekulárních směsí tudíž platí:

$$\dot{n}_1 = -w_1 \quad (11)$$

$$\dot{n}_2 = -w_1 \quad (12)$$

$$\dot{n}_3 = w_1 - w_2 \quad (13)$$

$$\dot{n}_4 = w_1 \quad (14)$$

$$\dot{n}_5 = -w_2 \quad (15)$$

$$\dot{n}_6 = w_2 \quad (16)$$

$$\dot{n}_7 = w_2 \quad (17)$$

$$\dot{n}_8 = w_2 \quad (18)$$

V této souvislosti se ještě pozastavíme u matematického modelu tohoto procesu. Na derivace koncentrací všech směsí, tj. na dn_i/dt ($i = 1, 2, \dots, 8$) se můžeme dívat jako

na generátory, které vytvářejí prostor, označený $Lin \, dn_i/dt, \, dn_2/dt, \dots, \, dn_8/dt$. Do tohoto prostoru patří všechny lineární kombinace časových změn koncentrací směsí dn_i/dt ($i=1,2,\dots,8$). Dimenze tohoto prostoru je 2. Jednou ze všech možných bází tohoto prostoru je například dvojice nezávislých generátorů ($dn_3/dt, \, dn_6/dt$). Pomocí těchto dvou generátorů můžeme vyjádřit zbývající generátory $dn_1/dt, \, dn_2/dt, \, dn_4/dt, \, dn_5/dt, \, dn_7/dt, \, dn_8/dt$ jako jejich lineární kombinace. Z těchto závislostí pak vyplývají obecné vlastnosti m o d e l u .

Mezi jednotlivými generátory platí následující vztahy:

$$\dot{n}_1 = -\dot{n}_2 - \dot{n}_6, \longrightarrow \dot{n}_6 = -\dot{n}_1 - \dot{n}_2 \quad (19)$$

Z tohoto vztahu je zřejmé, že **přírůstek nově vytvořené matrice (mineralizovaný osteoid) v jednotkovém objemu tkáně je úměrný úbytku substrátu g , a úbytku osteoidu**. Energeticky podpůrné komponenty tohoto substrátu se postupně vyčerpávají na vznik mineralizované kostní matrice. Též je zřejmé, že úbytek osteoidu je úměrný nárůstu jeho mineralizovaného objemu a nárůstu substrátu γ_1 .

$$\dot{n}_7 = -\dot{n}_3 - \dot{n}_6, \longrightarrow \dot{n}_6 = -\dot{n}_2 - \dot{n}_3 \quad (20)$$

Ze vztahu (20) je patrné, že **přírůstek nově vytvořené matrice (mineralizovaný osteoid) je v jednotkovém objemu tkáně úměrný úbytku nemineralizované kostní tkáně (osteoidu) C_3 a úbytku enzymů produkováných osteoblasty**. Jinými slovy, vybudováním nové mineralizované matrice je proces remodelace (v daném

objemu) ukončován. Kortikalis dosáhla v tomto objemu stavu remodelačního ekvilibria.

$$\dot{n}_2 = \dot{n}_3 + \dot{n}_6, \quad \longrightarrow \quad \dot{n}_2 = \dot{n}_4 - \dot{n}_5 \quad (21)$$

Ze vztahů (21) je zřejmé, že **přírůstek nově vytvořené mineralizované tkáně C_6 v jednotkovém objemu je úměrný úbytku osteoidu** (v témže objemu). Tento stav je doprovázen přírůstkem odpadových produktů δ_1 .

$$\dot{n}_5 = -\dot{n}_6, \quad \longrightarrow \quad \dot{n}_5 = \dot{n}_7 \quad (22)$$

Z předchozího výrazu je zřejmé, že **přírůstek nově vytvořené mineralizované matrice kostní tkáně C_6 v jednotkovém jejím objemu je úměrný úbytku substrátu g_2** (v témže objemu tkáně).

$$\dot{n}_6 = \dot{n}_7 \quad (23)$$

Z výrazu (23) plyne, že **přírůstek nově vytvářené mineralizované matrice (směs C_6) v jednotkovém objemu kostní tkáně je úměrný přírůstku osteocytů**, resp. jejich transformace z osteoblastů.

$$\dot{n}_5 = \dot{n}_8 \quad (24)$$

Z výrazu (24) je patrné, že **přírůstek nově vzniklé mineralizované kostní tkáně je přímo úměrný přírůstku odpadového substrátu d_2 molekulární směsi C_8** .

Výše uvedené diferenciální rovnice lze na základě lineární závislosti mezi uvažovanými generátory doplnit dalším potřebným vztahem pro časovou změnu koncentrace osteoidu:

$$\dot{n}_3 = \dot{n}_4 + \dot{n}_5 \quad (25)$$

Z diferenciální rovnice (25) je patrné, že **přírůstek osteoidu C_3 je přímo úměrný přírůstku odpadových směsí d_1 a přírůstku substrátu g_2 směsi C_5** . Jinými slovy, nárůst objemu osteoidu C_3 je doprovázen nárůstem dodávky substrátu γ_2 molekulární směsi C_5 za cílem mineralizace a vzniku tuhé matrice C_6 .

$$\dot{n}_3 = -\dot{n}_2 + \dot{n}_5 \quad (26)$$

Z diferenciální rovnice (26) je zřejmé, že **přírůstek osteoidu C_3 v jednotkovém objemu tkáně je přímo úměrný přírůstku substrátu g_2 směsi C_5 a postupnému úbytku koncentrace směsi C_2 , tj. osteoblastů a jejich enzymatických produktů**.

Integrováním rovnic (19) až (24) dostaneme zajímavé kombinace konstantních koncentrací jednotlivých molekulárních směsí:

$$n_1 + n_3 + n_6 = A_1 \quad (27)$$

$$n_2 + n_3 + n_6 = A_2 \quad (28)$$

$$n_4 - n_3 - n_6 = A_3 \quad (29)$$

$$n_5 + n_6 = A_4 \quad (30)$$

$$n_7 - n_6 = A_5 \quad (31)$$

$$n_8 - n_5 = A_6 \quad (32)$$

kde $A_1, A_2, \dots, A_6$ jsou konstanty.

Z předchozích vztahů (27) až (32) dále plyne:

$$\dot{n}_1 = A_1 - n_1 - n_5 \quad (33)$$

$$\dot{n}_2 = A_2 - n_2 - n_6 \quad (34)$$

$$\dot{n}_4 = A_3 + n_1 + n_6 \quad (35)$$

$$\dot{n}_5 = A_4 - n_6 \quad (36)$$

$$\dot{n}_7 = A_5 + n_6 \quad (37)$$

$$\dot{n}_8 = A_6 - n_6 \quad (38)$$

Se zřetelem k formulování i patologických procesů a stavů ve II. fázi remodelace kortikalis (na příklad při osteoporozě kortikalis) je třeba se zaměřit na podmínky ovlivňující retardaci nebo zastavení novotvorby kostní tkáně.

Zavedeme-li dále jednosměrné rychlostní konstanty k_1 a k_2 (se současným zanedbáním dvou zpětných rychlostních konstant, neboť jsou velmi malé), dostaneme pomocí zákona zachování hmot pro rychlosti probíhajících reakcí (resp. jejich časových změn) dvě důležité rovnice:

$$W_1 = n_1 n_2 k_1 \quad (39)$$

$$W_2 = n_2 n_3 k_2 \quad (40)$$

kde významy značení jsou patrné z předchozího textu.

Vzhledem k tomu, že nás prioritně zajímají též patologické změny koncentrací osteoidu a mineralizované matrice, budeme i pro další analýzy uvažovat lineárně nezávislé generátory dn_3/dt a dn_6/dt , pro které platí vztahy (13) a (16), tj.:

$$\dot{n}_3 = w_1 - w_2 \quad (41)$$

$$\dot{n}_6 = w_2 \quad (42)$$

Dosažením rovnic (39) a (40) do vztahů (41) a (42), dostaneme:

$$\dot{n}_3 = k_1 n_1 n_2 - k_2 n_3 n_5 \quad (43)$$

$$\dot{n}_6 = k_2 n_3 n_5 \quad (44)$$

S přihlédnutím k rovnicím (27), (28) a (30), platí:

$$\dot{n}_2 = v_1 \left(A_1 - n_5 - n_6 \right) \left(A_2 - n_2 - n_3 \right) - k_1 n_1 \left(A_4 - n_5 \right) \quad (45)$$

$$\dot{n}_3 = k_2 v_1 \left(A_5 - n_3 \right) \quad (46)$$

Z předchozích dvou diferenciálních rovnic je zřejmé, že obsahují pouze dvě neznámé koncentrace molekulárních směsí, a to osteoidu n_3 a mineralizované tkáně n_6 . Osteoporóza ve II. fázi remodelace kostní tkáně je podmíněna vymizením časových změn koncentrací molekulární směsi osteoidu (C_3) a mineralizované matrice (C_6). Zastavení remodelace odpovídá jistému stacionárnímu stavu. Matematicky to znamená, že hledáme stacionární řešení soustavy diferenciálních rovnic (45) a (46).

Toto řešení nalezneme, když požadujeme splnění následujících dvou podmínek:

$$\dot{n}_3 = 0 \quad (47)$$

$$\dot{n}_6 = 0 \quad (48)$$

tj.

$$k_1(A_1 - c_1 - c_6)(A_2 - c_2 - c_6) - c_2 n_3(A_2 - n_3) = 0 \quad (49)$$

$$k_2 n_3(A_1 - c_1) = 0 \quad (50)$$

Takto jsme získali soustavu dvou nelineárních rovnic pro neznámé koncentrace n_3 a n_6 .

Pomocí rovnic (49) a (50) lze formulovat čtyři patologické stavy, charakterizující zastavení remodelace kortikalis a vznik osteoporotické kosti:

Patologický stav I.

Koncentrace n_i směsí C_i jsou pro I. patologický stav dány výrazy:

$$n_{1,e} = A_1 - A_1 + A_2 - A_4 = 0 \quad (51)$$

$$n_{2,e} = A_2 - A_1 - A_2 - A_4 = -A_2 - A_4 \quad (52)$$

$$n_{3,e} = A_1 - A_4 \quad (53)$$

$$n_{4,e} = A_3 + A_1 - A_4 - A_1 - A_3 + A_4 \quad (54)$$

$$n_{5,e} = 0 \quad (55)$$

$$n_{6,e} = A_4 \quad (56)$$

$$n_{7,e} = A_3 + A_4 \quad (57)$$

$$n_{8,e} = A_5 - A_4 \quad (58)$$

Výše uvedené rovnice (51) a (55) dokazují skutečnost, že **vymizením** **dodávky substrátu g_1 a g_2 musí být remodelace zastavena. Koncentrace molekul osteoidu (C_3) a mineralizované matrice (C_6) jsou konstantní. Důsledkem tohoto stavu je "zmrazení" novotvorby tkáně, resp. zastavení další mineralizace osteoidu.** U ostatních molekulárních směsí C_2, C_4, C_7 a C_8 jsou koncentrace neměnné.

Patologický stav II:

Pro II. patologický stav jsou koncentrace směsí dány vztahy:

$$n_{1,e} = A_1 - A_2 + A_2 - A_4 = A_1 - A_4 \quad (59)$$

$$n_{2,e} = A_2 - A_2 + A_4 - A_4 = 0 \quad (60)$$

$$n_{3,e} = A_2 - A_4 \quad (61)$$

$$n_{4,e} = A_3 + A_2 - A_4 + A_2 = A_3 + A_2 \quad (62)$$

$$n_{5,e} = A_2 - A_4 = 0 \quad (63)$$

$$n_{6,e} = A_4 \quad (64)$$

$$n_{7,e} = A_3 + A_4 \quad (65)$$

$$n_{8,e} = A_5 + A_4 \quad (66)$$

Z rovnic (60) a (63) je zřejmé, že **vymizením osteoblastů a jejich produktů (enzymů), jakož i vymizením substrátu ?₂ při současné konstantní koncentraci všech zbyvajících směsí je zastavena novotvorba kostní tkáně ve II. fázi její remodelace.**

Patologický stav III.:

pro III. patologický stav jsou koncentrace směsí jednotlivých hmot dány vztahy:

$$n_{1,e} = A_1 - 0 - A_1 = 0 \quad (67)$$

$$n_{2,e} = A_2 - 0 - A_1 = A_2 - A_1 \quad (68)$$

$$n_{3,e} = 0 \quad (69)$$

$$n_{4,e} = A_2 + A_1 \quad (70)$$

$$n_{5,e} = A_2 - A_1 \quad (71)$$

$$n_{6,e} = A_1 \quad (72)$$

$$n_{7,e} = A_2 + A_1 \quad (73)$$

$$n_{8,e} = A_2 + A_1 \quad (74)$$

Z rovnic (67) a (69) je patrné, že **nepřítomnost dodávky směsí C₁ a vymizení osteoidu vede k zastavení remodelace.**

Patologický stav IV.:

koncentrace jednotlivých směsí pro IV. patologický stav lze charakterizovat

pomocí následujících rovnic:

$$n_{1,e} = A_1 - 0 - A_2 = A_1 - A_2 \quad (75)$$

$$n_{2,e} = A_2 - 0 - A_2 = 0 \quad (76)$$

$$n_{3,e} = 0 \quad (77)$$

$$n_{4,e} = A_4 + A_2 \quad (78)$$

$$n_{5,e} = A_4 - A_2 \quad (79)$$

$$n_{6,e} = A_2 \quad (80)$$

$$n_{7,e} = A_5 + A_2 \quad (81)$$

$$n_{8,e} = A_6 + A_2 \quad (82)$$

Z rovnic (76) a (77) je zřejmé, že **při IV. patologickém stavu dochází k vymizení osteoblastů a jejich produktů, jakož i osteoidu**, za podmínky konstantních koncentrací všech ostatních komponentů C₁ a C₄ až C₈. Novotvorba je poté zcela zastavena.

Závěry

Z rovnic (19) až (26) lze vyčlenit následující **čtyři soustavy diferenciálních rovnic, které charakterizují podmínky novotvorby kostní tkáně ve II. fázi její remodelace.** První dvě soustavy rovnic charakterizují procesy novotvorby osteoidu, druhé dvě soustavy rovnic procesy novotvorby kortikalis.

Dynamiku novotvorby osteoidu lze charakterizovat následujícími procesy I. a II.

I. proces novotvorby osteoidu lze charakterizovat následujícími diferenciálními rovnicemi:

$$\dot{n}_1 = \dot{n}_2 - \dot{n}_1 \quad (83)$$

$$\downarrow$$

$$\dot{n}_1 = \dot{n}_2 \quad (84)$$

$$\downarrow$$

$$-\dot{n}_2 = \dot{n}_3 - \dot{n}_6 \quad (85)$$

$$\downarrow$$

$$\dot{n}_3 = -\dot{n}_5 \quad (86)$$

$$\dot{n}_5 = \dot{n}_7 \quad (87)$$

$$\dot{n}_5 = \dot{n}_8 \quad (88)$$

Z diferenciálních rovnic (83) až (88) plynou následující závěry:

1. Přírůstek osteoidu v jednotkovém objemu kostní tkáně je úměrný přírůstku substrátu γ_2 směsi C_5 (obsahující látky, které spolu s osteoidem přispívají ke vzniku mineralizované tkáně) a dále úměrný snížení substrátu γ_1 směsi C_1 , která musí být ve fyziologicky normálních podmínkách, při svém úbytku, v procesu novotvorby tkáně, obnovována.

2. S úbytkem substrátu γ_1 dochází úměrně k úbytku osteoblastů a jejich produktů. Postupně se novotvorba zpomaluje. Opětná akcelerace novotvorby osteoidu je "nastartována" přírůstkem substrátu γ_1 ,

který je úměrný přírůstku nových osteoblastů a vzniku jejich produktů (enzymů).

3. Se vznikem nové kortikalis (C_6) současně dochází k úbytku substance γ_2 (tj. směsi C_5), k nárůstu počtu osteocytů a k přírůstku "odpadových" produktů δ_2 (molekulární směs C_8).

II. proces novotvorby osteoidu lze charakterizovat následujícími diferenciálními rovnicemi.:

$$\dot{n}_3 = \dot{n}_4 + \dot{n}_j \quad (89)$$

$$\downarrow$$

$$\dot{n}_3 = -\dot{n}_5 \quad (90)$$

$$\dot{n}_5 = -\dot{n}_7 \quad (91)$$

$$\dot{n}_7 = -\dot{n}_8 \quad (92)$$

Z předchozích diferenciálních rovnic plynou následující závěry:

1. Přírůstek osteoidu C_3 je úměrný přírůstku odpadu δ_1 a přírůstku substrátu γ_2 , jehož přítomnost podmiňuje mineralizaci matrice (molekulární směs C_6).

2. Přírůstek substrátu γ_2 (směsi C_5) je současně úměrný úbytku mineralizované matrice (tj. nové kosti C_6), množství osteocytů (C_7) a množství (koncentraci) odpadu δ_2 (směs C_8). Nadměrný přírůstek směsi C_5 retarduje mineralizaci, přebytek osteocytů, ale i odpad (směs C_8).

I. proces novotvorby mineralizované matrice lze vyjádřit pomocí

následujících diferenciálních rovnic:

$$\dot{n}_6 = -\dot{n}_1 - \dot{n}_3 \quad (93)$$

$$\downarrow$$

$$-\dot{n}_3 = -\dot{n}_4 - \dot{n}_5 \quad (94)$$

$$\downarrow$$

$$-\dot{n}_5 = \dot{n}_6 \quad (95)$$

$$-\dot{n}_5 = \dot{n}_7 \quad (96)$$

$$-\dot{n}_5 = \dot{n}_8 \quad (97)$$

$$\dot{n}_9 = \dot{n}_4 - \dot{n}_3 \quad (98)$$

$$\downarrow$$

$$\dot{n}_4 = \dot{n}_3 - \dot{n}_5 \quad (99)$$

$$\dot{n}_0 = -\dot{n}_5 \quad (100)$$

$$\dot{n}_1 = \dot{n}_2 \quad (101)$$

$$-\dot{n}_5 = \dot{n}_7 \quad (102)$$

$$-\dot{n}_5 = \dot{n}_8 \quad (103)$$

Z výše uvedených diferenciálních rovnic lze učinit tyto závěry:

1. Přírůstek nové mineralizované kostní tkáně (směs C_6) je doprovázen úbytkem substrátu γ_1 (směs C_1 se v procesu novotvorby "vyčerpává") a dále úbytkem osteoidu (směs C_3), který se důsledkem mineralizace mění v tuhou kostní tkáň.

2. S úbytkem osteoidu dochází k úbytku odpadových produktů δ_1 (směs C_4) a k úbytku substrátu γ_2 (směs C_5), který se "vyčerpává" na vznik mineralizované matrice.

3. S úbytkem substrátu γ_2 (směs C_5) dochází k přírůstku nové kostní tkáně, nově vznikajících osteocytů a jejich produktů (směs C_7) a odpadových látek δ_2 (směs C_8).

II. proces novotvorby mineralizované matrice lze charakterizovat následujícími diferenciálními rovnicemi:

Z diferenciálních rovnic (98) až (103) plynou následující závěry:

1. Přírůstek nové mineralizované kostní tkáně (směs C_6) je úměrný přírůstku odpadových produktů δ_1 (směs C_4) a úbytku osteoidu (směs C_3).

2. Přírůstek směsi C_4 (odpadové látky) je úměrný přírůstku osteoidů a jejich produktů (směs C_3) a úbytku substrátu γ_2 (směs C_5).

3. Úbytek substrátu γ_2 je úměrný přírůstku nové mineralizované kostní tkáně (směs C_6), přírůstku osteocytů a jejich produktů (směs C_7) a přírůstku odpadových látek δ_2 (směs C_8).

Poděkování: *Některé části této práce vznikly za podpory grantu ministerstva školství, programu "Posílení výzkumu na vysokých školách" č. VS 96045 a za podpory grantu GAČR č. 106/96/0938 "Princip remodelace kompozitní makrostruktury kortikalis".*

Literatura:

1. Pidaparti, R.M., Chandran, A., Takano, Y.: Bone mineral lies mainly outside collagen fibrils: predictions of a composite model for osteonal bone, *J.Biomech.*, 1996, Jul.,29(7): 909-16
2. Fleischmajer, R., Perlish, J.S.: Amino and carboxyl propeptides in bone collagen fibrils during embryogenesis, *Cel.Tissue Res.*, 1987, Jan, 247 (1): 105-9
3. Wu, J.J., Eyre, D.R.: Fine powdering exposes the mineral-protected collagen of bone to protease digestion, *Calcif.Tissue Int.*, 1988, Apr., 42(4): 243-7
4. Endo, A., Glimcher, M.J.: The effect of complexing phosphoproteins to decalcified collagen on in vitro calcification, *Connect.Tissue Res.*, 1989, 21(1-4): 179-90, 191-6
5. Katz, E.P., Wachtel, E.: The structure of mineralized collagen fibrils, *Connect.Tissue Res.*, 1989, 21(1-4): 149-54
6. Otsubo, K.,Katz, E.P., Mechanic,G.L., Yamauchi, M.: *Biochemistry*, 1992, Jan., 31(2), 396-402
7. Yamauchi, M., Katz, E.P.: The post-translation chemistry and molecular packing of mineralizing tendon collagens, *Connect-Tissue Res.*, 1993, 29(21): 81-98
8. Turner, C. H., Chandran, A.,Pidaparti, R.M.: The anisotropy of osteonal bone and its ultrastructural implications, *Bone*, 1995, Jul., 17(1), 85-9
9. Landis, W., Hodgens, K.J., Arena, J., Song., M.J., McEwen, B.F.: Structural relations between collagen and mineral in bone as determined by high voltage electron micriscopic tomography, *Micrisc.Res.Tech.*, 1996, Feb., 33(2).: 192-202
10. Shapiro, F.: Cortical bone repair. The

relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junction to the repair process, *J.Bone.Joint Surg.Am*,1988, Aug:70(7): 1067-81

11. Adam, M.: *Klinika a diagnosa osteoporosy*, Compendium osteoporozy - chirurgie osteoporotické kosti, soubor přednášek, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, Praha, 1997: 9-14
12. Palička, V.: *Patobiochemie kostního metabolismu*, Compendium osteoporozy - chirurgie osteoporotické kosti, soubor přednášek, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, Praha 1997: 41-44
13. Valenta J., Konvičková S.: *Biomechanika člověka Svalově kosterní systém 1. díl*, Vydavatelství ČVUT, skriptum, 1996
14. Petrtyl, M.: *Odezva zdravé a osteoporotické kostní tkáně na mechanické zatížení*, Compedium osteoporozy - chirurgie osteoporotické kosti, soubor přednášek, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, Praha, 1997:17-39
15. Petrtyl, M., Ondrouch A., Milbauer M.: *Experimentální biomechanika pevné fáze člověka*", monografie, ACADEMIA, 1985
16. Valenta J.a kol.: *Biomechanika*, monografie, ACADEMIA, 1985
17. Dvořák I., Maršík F., Andrej L.: *"Biodynamika"*, ACADEMIA, Praha, 1982

Adresa:

Prof. Ing. M. Petrtyl, DrSc.

Katedra stavební mechaniky, Laboratoř stavební bioniky a biomechaniky

Fakulta stavební ČVUT

Thákurova 7

160 00 Praha 6

USE OF RESECTION ASSOCIATED WITH MASSIVE CORTICO-CANCELLOUS TRANSPLANTATION IN MASSIVE BENIGN BONE LESIONS

S. SLAVKOVIČ, Z. VUKAŠINOVIČ

Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Yugoslavia

Summary

The authors have presented a series of 35 patients with relapses of benign bone tumors or tumor-like lesions. There were 15 humeri, 13 femurs, five tibias and two spines. Histologically the lesions were: 13 solitary bone cysts, 10 fibrous dysplasias, six aneurysmal bone cysts, two osteoclastomas, two hyperparathyroidisms, one enchondroma and one osteogenesis imperfecta. All patients had been previously treated elsewhere. The authors applied procedures with resections and replacements by cortico-cancellous bone grafts of different origin. In the majority of cases an osteosynthesis was added. Relapses and complications were rare. The volume of resection and the graft size were decisive to the respective paces and qualities of reconstruction. There were no special indicators demonstrating how the origin of grafts could influence the pace or quality of the healing. The authors have felt that a resection "into the sound tissue" as well as a replacement by a cortico-cancellous graft, associated with a stable construction, offered much less risk of a relapse of the initial bone lesion than any other procedure.

Key words: Cortico-cancellous transplan-

tation, grafting, bone transplantation, benign bone tumors, tumor-like lesions, surgical treatment.

Introduction

Benign bone tumors and to them alike lesions usually demonstrate an aggressive local behavior by making large destructive changes in bones. They are asymptomatic for rather long periods and are commonly being discovered by chance or after a pathological fracture. Their treatment is frequently carried out at institutions which do not offer optimal conditions or, moreover, under the care of surgeons who are not quite familiar with the underlying problem. Such circumstances have been the sources of frequent relapses, nonunited or malunited fractures or even infection. Our series has consisted of such previously treated patients and just with above mentioned complications. A majority of them had sustained a pathological fracture, some of them even twice or three times; 30 of our patients underwent 40 previous operations altogether, whereas in ten of them a cortizone drug infiltration had been applied.

By observation of the whole series and seeking for possible reasons of their

treatment failures we had got the impression that these could be insufficient surgical radicalism, use of inadequate grafts or poorly performed procedure. That meant to us that a change of surgical strategy was demanded. The principle of a radical resection involving surrounding sound tissues has been applied and defects restored by massive cortico-cancellous grafts. Massive grafts have been usually needed, which was not always easy to procure. That is why we had to use grafts of different origin: autografts; allografts, usually a fibula donated by a parent; homografts from the bone bank or cadaveric grafts. We insisted on the stability of applied constructions, thus we used an internal osteosynthesis in the majority of cases, but in others a graft alone offered a satisfactory stability. The whole series of patients, in order to follow the above mentioned principles, was operated and followed by the same team of surgeons. We were pleasantly surprised by very good results and it made us research the whole matter as well as to communicate it as an effective method of treatment for large bone lesions.

Clinical material

We studied 35 patients operated at the Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica" between 1983 and 1998 years: The series consisted of 15 females and 20 male patients of different age from seven to 41 years. The average following up period was four years, with the extremes of one and 14 years. All lesions were histologically verified which made the distribution as follows: 13 juvenile bone cysts; 10 fibrous dysplasias; eight aneurysmal bone cysts; two osteoclastomas, grade I; two hyperparathy-

reoidismus; one enchondroma and one osteogenesis imperfecta. All patients had been previously treated, but relapses arrived with massive bone destructions or pathological fractures. By their resections, large defects have been produced, which could have been restored only by specially planned and selected grafts. It is not simple and that is why, such large reconstructive procedures can be performed only at institutions with a bone bank. We used following grafts: 13 autografts (fibula), 10 allografts (parental donor), 8 cadaveric grafts and 4 homografts (bone bank). Grafts were long 6-32 cm. In 20 patients we used fibula, in eight femur, in three tibia, in two humerus and in two a part of the iliac bone. In 10 patients have been incorporated fibular grafts taken simultaneously from a parent. In 22 patients an internal-plate and screws-osteosynthesis was applied, but in other 13 cases, a graft alone was a satisfactory fixator of the whole construction. 15 patients got a plaster cast immobilization, but the other 20 patients were treated without an external immobilization.

Humeral Location

15 patients were operated: 10 solitary bone cysts, two fibrous dysplasias, two aneurysmal bone cysts and one osteoclastoma, grade I. They had been all previously treated and eleven of them had sustained one or more pathological fractures. Eight times a fibular autograft was applied, five times parents were donors and two times a homograft (children's femora) from bone bank. Eight patients had a plate osteosynthesis without any other immobilization in addition (fig.1). In other seven patients, the grafts had a good stability, but they were supported by a

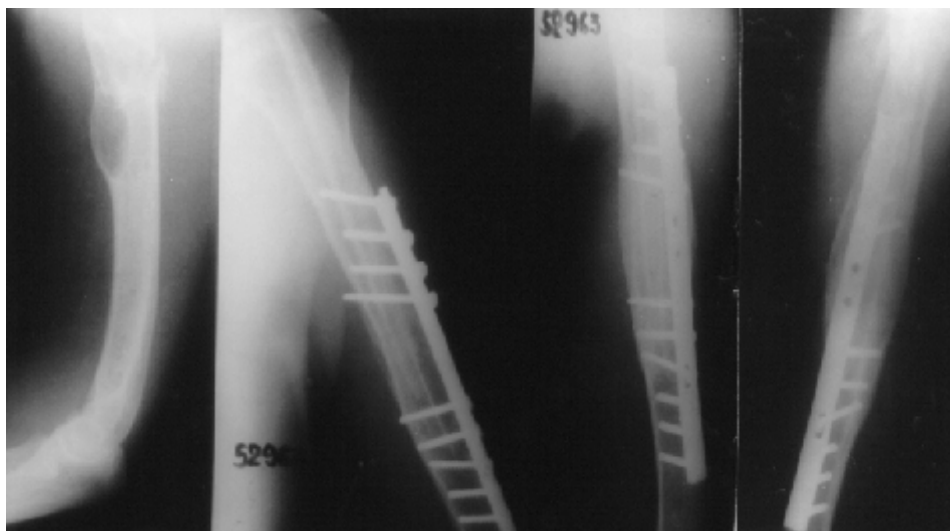


Fig. 1. Juvenile bone cyst: A patient 22 years old. Previously operated on twice, 10 and 8 years ago. Relapse with pathological fracture. Fibular autograft and plate with screw osteosynthesis. Full function and working ability after three months. The view after four years.

plaster immobilization for six to eight weeks. Generally taken, pretty good results have been achieved, for there have not appeared any relapses, infection or other complications. The involved limb has been in use again in the third postoperative month in average, limbs with osteosyntheses even earlier. Radiographically, bone healing was confirmed usually at some time between three and five months after the procedure. (Fig. 2). There have not been found any peculiarities of the respective incorporated grafts behaviors.

Femoral location

13 patients with marked destructions in the neck, trochanteric or diaphyseal regions were operated, i.e. six fibrous dysplasias which had been previously operated one to

three times, two recidivant bone cysts, two hyperparathyreoidism with pathological fractures, one enchondroma and one osteogenesis imperfecta in an adolescent who had been unable to walk though operated even five times until then. In six patients replacements were performed by cadaveric grafts from reciprocal locations; five patients had parental donors (fibulas as long as 20 cm for intramedullary implantation) and in two cases a fibular autograft was used.

12 patients had osteosyntheses with plates and screws. In one patient who suffered from fibrous dysplasia, his mother's fibula was used for the intramedullary osteoplasty. She had endured already three pathological fractures and had been operated four times. After our procedure, the fibula developed a good incorporation



Fig. 2. Juvenile bone cyst. A boy 14 years old. Treated by injections of DepoMedrol. Pathological fracture. Fibular autograft. Fast reconstruction radiographically. Followed-up two years.

and it continued to serve well for some five years, when a pain and a femoral angulation set on. Nevertheless, the bone quality of the femur was good enough to allow a metal intramedullary osteosynthesis which made possible a practically normal activity to the patient suffering from osteogenesis imperfecta who was operated five times and could not walk before. A patient's father was donor of the fibula 25 cm long, which was applied intramedullary and the construction reinforced by a plate with screws. This patient had been walking over five years and then sustained a new fracture near the upper pole of the plate (Fig. 3). Nevertheless, his femur now possessed a considerably better cortex which permitted a metal intramedullary osteosynthesis, and

the patient finally regained his walk ability. The rest 11 patients had not relapses; the oldest female patient in the series (41 years old) sustained a pathological fracture as a consequence of her hyperparathyroidism. The fibular autograft osteoplasty associated with osteosynthesis brought her to a complete radiological sanitation, (Fig. 4), but a knee contracture remained. Another female patient with a part of the neck, trochanteric and subtrochanteric regions replaced by a cadaveric graft, has been followed-up over 10 years. She had been previously operated three times after pathological fractures due to her fibrous dysplasia. Radiographic signs of a reconstruction have been delayed; however the patient has regained the weight-bearing



Fig. 3. Osteogenesis imperfecta. A patient 15 years old. The fifth subsequent procedure by using his father's fibula and osteosynthesis. He had regained his walk and had been walking 5 years; then sustained a fracture distally to the plate and underwent an intramedullary osteosynthesis. Altogether he has been followed-up 8 years.

after seven months. She finished her growth period since, and then experienced two pregnancies with two normal deliveries. Osteosynthetic material has remained inert and not been removed as yet, (Fig. 5). The rest of the patients in this group all have passed through without relapses or any other complications whatsoever, (Fig. 7). We could not observe any significant deviation in the grafts behaviour as regarded to their origin or histological nature of the underlying disorder. We got impression that children have been developing the whole process of reconstruction as well as the functional rehabilitation faster than other patients.

Anyway, the weight-bearing was encouraged individually, according to the respective radiological and clinical findings, but usually between four and six months postoperatively.

Tibial location

Five patients with destructive changes in the proximal third of tibia were operated on. It was twice, for an aneurysmal bone cyst, twice for fibrous dysplasia and once for an osteoclastoma, grade I. In two patients reciprocal cadaveric grafts were used, in two homografts from the bone bank and in one a fibular autograft. In three patients no osteosynthesis was added, but

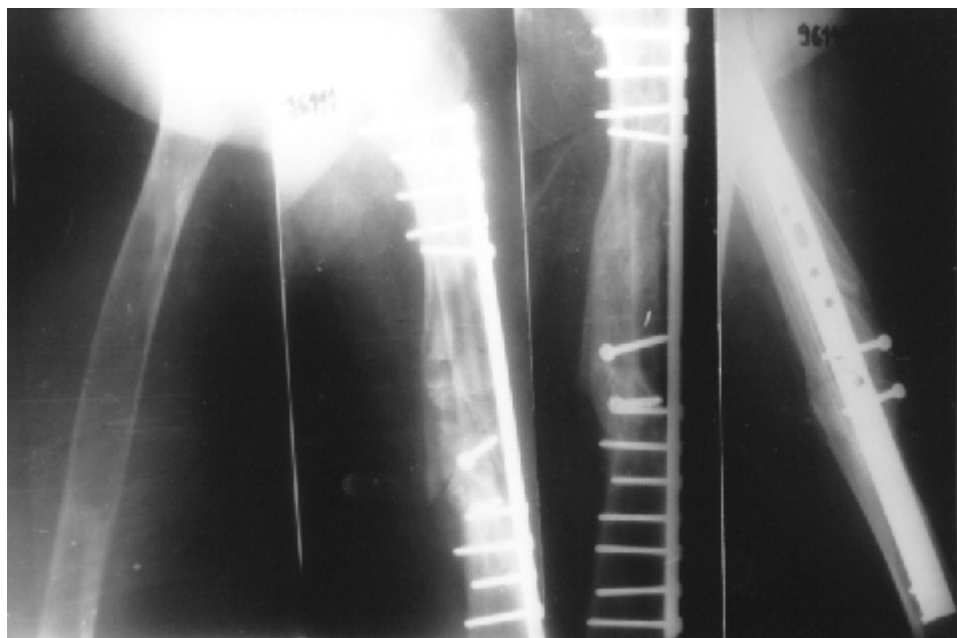


Fig. 4. Hyperparathyreodism and a pathological fracture. Fibular autograft and osteosynthesis with a plate and screws. A knee contracture remained, subsequently completely released. Followed-up 5 years.

in another case an external fixator was applied, and in still another a plate with screws. Radiological reconstructions were developing with a duration between four and seven months, depending on the size of the defect, i.e. of the implanted graft; whereas the graft origin or the kind of the underling disorder did not appear to have any significance to the pace of the graft reconstruction. In the patient with fibrous dysplasia, where an allograft was used, there have been noticed some signs of a relapse. Nevertheless, during the last year there have not been observed any new signs of an aggravation, and since the patient have had no complaints, a new procedure

has not been proposed as yet. The relapse was probably ensued due to the implantation of a poor graft made of an old person's femoral head and neck from the bone bank.

Spinal location

In two adolescents aneurysmal bone cyst was diagnosed located in the posterior elements of three vertebrae. In the presence of a severe instability of that segment, a posterior spondylodesis was performed in both patients. They have been followed-up for one year only until now, and there has not been any sign of a relapse as yet and a good stability of the operated segments has



Fig. 5. Fibrous dysplasia. A girl 17 years old. Already twice operated on. A relapse. Cadaveric graft. Clinically and functionally completely good results after 11 years of following-up.

Fig. 6. Aneurysmal bone cyst in the region L-3/S-1. Paraparesis. Extirpation of the tumor together with posterolateral bone structures of L-3 to S-1 vertebrae. Stabilization by a fibular autograft. Clinically and radiographically no relapse for two years afterwards.

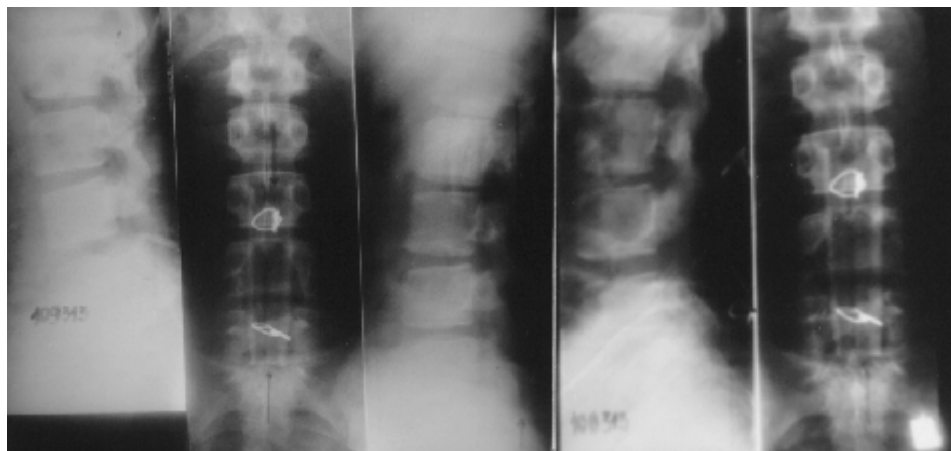




Fig. 7. Fibrous dysplasia. A boy 7 years old. Pathological fracture of the femur. Fibular autograft taken from his father. The view after 5 years.

been achieved in both, (fig. 6).

Conclusion

Etiological distinctions as well as the implanted grafts differences made the interpretation of the results difficult. It is evident that these facts have been the reason to the lack of definite conclusions and recommendations. The majority of the patients were in their childhood or adolescence, with a probably bigger biological potential. It is important to pay attention to the fact that the majority of them had been already treated and operated, as well as that they had pathological fractures. By a subsequent interrogation we discovered that previous operations were predominantly curetage procedures associated with cancellous bone plasties, usually by iliac or tibial autografting. Analysing the series, it has noticed that graft quantities had been

mostly insufficient, therefore the relapses were inevitable. That made us apply the principle of the radical resection, "into the sound tissue", strictly, especially in the longitudinal direction. We usually were leaving in place a small bridge of the most sound cortical part in order to make the implanted grafts incorporated as well as we could. The follow-up periods and the number of the operations performed have allowed us to conclude that cortico-cancellous grafts with a good stability offer a good model for a new bone formation, which is, it seems to us, less liable to a relapse of the basic disorder. There is no doubt that grafts longer than 12 cm make greater problems to the quality and the duration of the reconstruction, but if they are being applied as an intramedullary osteoplasty, then their length would have a positive effect, on the contrary. As for the

investigation of the behavior of grafts depending on their origin, we were able to do that by both clinical and radiological estimations. It seems that the best and fastest is the reconstruction of autografts, though there have been found no reliable proofs for their significant superiority in relation to allo- or cadaveric grafts. It has been evident that the volume of resection, defect made and the graft length, all have been definite factors influencing the duration and the results, (Table I).

Our observation has indicated that in patients with a stable osteosynthesis applied, without any immobilization added, a faster functional, clinical and radiological restoration has resulted and the whole process lasted shorter, with less inclination to a relapse.

Finally, without any particular pretension of ours, we would like to stress the seriousness of the problem made by different bone benignancies and tumour-like lesions. They mainly involve children and adolescents and by their aggressive course frequently induce severe and lasting disabilities. Fifteen years long experience as well as the operated series have assured us that such lesions should be solved promptly surgically radically and following the acquired principles. There is no doubt that these interventions represent delicate surgical procedures which should be performed only at institutions with optimal conditions.

References

1. Bucharđ H (1989) Biology of Cortical Bone Graft Incorporation. In: Aebi M, Regazzoni P (eds) Bone Transplantation. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 23-28.
2. Enneking WF (1983) Musculolkeletal

Tumour Surgery (Vol 1). Churchill Livingstone New York.

3. Enneking WF et al (1975) Physical and-Biological Aspects of Repair in Dog Cortical Transplants. J Bone Joint Surg 57A:232-235.

4. Hrinstand PS (1989) Introduction to Transplantation Immunology. In: Aebi M, Regazzoni P (eds) Bone Transplantation. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 93-97.

5. Mankin HJ et al (1983) Clinical Experience with Allograft Implantation: The First Ten Years. Clin Orthop 174:69-74.

6. Meary R (1969) Wide resection for Bone Tumours. 2nd International Symposium on Operative Treatment of Bone Tumours Bale 89-90.

7. Merle d'Aubigne R, Meary R, Komine JM (1966) La resection dans le traitement des tumeurs des os. Rev Chir Orthop 52:305-324.

8. Roy-Camille R et al (1987) Banque d'os: Allogreffes refrigerees, iradiees ou sterilisees as l'oxyde d'ethylene. In: Poitort D (ed) Greffes de l'appareil locomoteur. Masson, Paris 61-64.

9. Stanojkovic M (1994) Mogucnost transplantacije kostiju sa kadavera. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Beograd.

10. Stevanovic M (1987) Defekt pseudoartroze dugih kostiju. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Beograd.

11. Tomeno B, Gerber Ch (1987) Les resections et reconstructions diaphysaires des grands os des membres en pathologie tumorale. Rev Chir Orthop 73:131-136.

Address:

Prof. Zoran Vukašinović, MD, Ph.D.
Institute for Orthopaedic Surgery
"Banjica"
28 Mihajla Arramovica
110 41 Belgrade, Yugoslavia

DIAGNOSTIKA, KLASIFIKACE A KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTY S OSTEochondrodasplaziemi

¹I. MAŘÍK, ²K.S. KOZLOWSKI

¹Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu affiliované
ke Katedře antropologie Přírodovědecké fakulty,
Karlova Universita, Praha 3, Olšanská 7, ČR

²Department of Radiology, The New Childrens Hospital,
Royal Alexandra Hospital for Children, Parramatta NSW, Sydney, Australia

Souhrn

Příspěvek se opírá o mnohaleté zkušenosti autorů s diagnostikou a komplexní péčí o děti i dospělé s osteochondrodysplaziemi. OCHD jsou dědičné poruchy metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně. Průměrná incidence se uvádí 0,30 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí. Za pětileté období existence Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze bylo diagnostikováno 35 nosologických jednotek u souboru 220 pacientů s kostními dysplaziemi. Pro většinu pacientů uvedeného souboru (včetně stejně postižených rodinných příslušníků) tým specializovaných odborníků Ambulantního centra zajišťuje od narození do konce života individuální léčebně-preventivní péči, komplexní léčení (pediatrické, ortopedicko-chirurgické, specializované ortoticko-protetické v úzké spolupráci s firmou Ortotika s.r.o. a neurologicko-rehabilitační s osvědčenou krátkodobou hospitalizací dětí na rehabilitačním oddělení NsP v Kostelci n. Č.l.) a genetické poradenství. Operační léčení je obecně zaměřeno na korekce deformit a zkratů

končetin, prodlužování dlouhých kostí, operace kyčelních a kolenních kloubů, rekonstrukční operace rukou a nohou, korekce kongenitálních a strukturálních deformit páteře. K rekonstrukčním operacím dlouhých kostí s "normální" kostní strukturou autoři užívají kromě klasické vnitřní osteosyntézy různé typy zevních fixátorů. U OCHD, kde příčinou deformit a malpozice velkých kloubů je snížená hutnota či porucha mineralizace kostní tkáně, dávají přednost nitrodřeňové fixaci. Autoři zdůrazňují, že respektování izoelastické fixace je základní podmínkou pro hojení patologické kostní tkáně. Nezbytným faktorem pro komplexní péči je spolupráce s rodinou, kde narození postiženého dítěte často hluboce ovlivňuje psychickou a sociální situaci rodiny. Cílem komplexního léčení a komplexní péče je připravit děti na důstojný, smysluplný a spokojený život a zařadit je do společnosti jako maximálně plnohodnotné jedince s dobrým sociálním zázemím.

Klíčová slova: osteochondrodysplazie, kostní dysplazie, diagnostika, ortopedické a ortotické léčení, genetické poradenství, komplexní péče

Summary

Mařík, I. and Kozłowski, K.: Diagnosis, classification and comprehensive care for patients with osteochondrodysplasias.

The paper is based on many years of ongoing experience of the authors with both diagnosis and comprehensive care for children and adults suffering from osteochondrodysplasias (OCHD) or so-called bone dysplasias (BD). OCHD is an inborn or inherited error of cartilaginous, osseous and fibrous tissue. The combined incidence of bone dysplasias is estimated to be 3.0-4.5 in every 10,000 newborns. 35 nosologic units were diagnosed in a group of 220 patients with bone dysplasias in a period of five years experience at The Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus in Prague. The team of Ambulant Centre specialists provides personalised medical-preventive health care of many kinds. Comprehensive care includes pediatric, neurological and surgical orthopaedic treatment, genetic counselling, orthotic and prosthetic fittings in close cooperation with Ortotika Company and complex rehabilitation that is carried out in the rehabilitation department of the hospital in Kostelec nad Černými lesy. The rehabilitation treatment is performed by means of short-term (2-4 week) stay in this facility. The surgical treatment is generally focused on corrective procedures of long bone deformities and includes shortening and prolongation of long bones, surgery of hip and knee joints, reconstructive operations of hands and feet and surgery for vertebral column deformities. In addition to the classical internal osteosynthesis, the authors use different types of external fixators for reconstructive surgical treatment of long bones in conditions with

normal bone structure. Intramedullary nailing is preferred in cases of OCHD in which defects of mineralisation and abnormality of bone density are the cause of bone deformity. The isoelastic fixation of bone fragments is the basis for healing of pathological bone tissue. For complex care, a close cooperation with the family is necessary, because the birth of disabled child deeply influences the psychological and social circumstances in the family. The complex treatment and comprehensive care should prepare handicapped children for a dignified, meaningful and satisfying life and help them integrate themselves into normal society as individuals who can achieve their highest potential.

Key words: osteochondrodysplasias, diagnosis of bone dysplasias, surgical treatment, orthotic fittings, genetic counselling, comprehensive care

Úvod

V současné době je diagnostika osteochondrodysplazií (OCHD), tzv. kostních dysplazií (konstitučních kostních chorob), založena opět na radiologickém hodnocení rostoucího jedince. S rozvojem molekulárně biologických metod se spektrum diagnostických postupů rozšířilo i na některé nozologické jednotky, jejichž především prenatální diagnostika umožní včas eliminovat závažně postižený plod a tak zabránit opakování kostní dysplazie v rodině.

OCHD, jak název napovídá, jsou metabolické poruchy chrupavčité, kostní a vazivové tkáně, které vznikají na základě endogenních faktorů (monogenní nebo polygenní dědičnost) v době koncepce za spoluúčasti teratogenních vlivů. Mezi kostní dysplazie se zařazuje podstatná část vrozených vývojových vad (VVV)

pohybového aparátu, jež se vyznačují zpravidla krátkou nesorměrnou postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, obratlů, pánve a disproporcionálními často deformovanými dlouhými kostmi končetin s různě závažnou poruchou funkce kloubů končetin a páteře. Často bývá porušen i duševní vývoj (27, 33). Termínem *dysplazie* se označuje symetrická porucha vývoje celé kostry. Podle světových statistik se uvádí průměrná incidence kostních dysplazií 0,30 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí (11).

Kostní dysplazie jsou známy podle nálezů paleopatologů již z doby prehistorické (4, 28, 63). V královské nekropoli v hrobce Kong Mersekia byly nalezeny kostry muže a ženy s achondroplazií, jejichž stáří se odhaduje na více než 5000 let. Přístup a postoj k předkům, postiženým vrozenými vadami pohybového aparátu, se výrazně měnil během existence a vývoje lidstva. Ve starém Egyptě byli trpaslíci ctěni a váženi. Obecně se uznávalo etické rčení "nesměj se slepému ani si nedělej žerty z trpaslíka". Naopak ve Spartě ve starém Řecku byli novorozenci s vrozenými vadami shazováni z Tarpejské skály. V dnešní době je cílem společnosti vytvořit postiženým podmínky pro důstojný, smysluplný a spokojený život a zařadit je do společnosti jako plnohodnotné jedince.

Každoročně se uveřejňuje díky novým poznatkům a pokrokům vědy mnoho kasuistik popisujících novou symptomatologii a syndromologii, jež opravňuje zařadit novou nosologickou jednotku do určité skupiny osteochondrodysplazií. Podle dostupných statistik VVV odhadujeme, že se v ČR ročně narodí asi 100 novorozenců s nějakou kostní dysplazií (33).

Změny ve tvaru, struktuře a funkční adaptaci kostry se dají pozorovat již prenatálně (sonografické a radiologické vyšetření, fetoskopie) nebo během vývoje skeletu. Ke změnám geometrických a mechanických vlastností kostry a strukturální konfigurace kostní tkáně dochází vlivem abnormálních biochemických charakteristik na podkladě molekulárně genetických vlivů (49) a funkční adaptace kostí (9, 13). Příčinou jsou vrozené abnormality jednotlivých složek kostí, a to především vysokomolekulární bílkoviny kolagenu, glykosaminoglykanů a hydroxapatitu. Funkční adaptace - remodelace kostní tkáně u kostních dysplazií, i když je v řadě případů omezena, se řídí do jisté míry zákonitostmi, které platí pro kosti zdravé (10, 52). To znamená, že proces remodelace kostní tkáně lze z biochemického a biomechanického pohledu rozdělit do dvou základních fází i u jedinců s OCHD, a to: 1. fáze remodelace kortikalis - charakterizovaná procesy resorbce kostní tkáně a 2. fáze remodelace kortikalis, pro kterou jsou charakteristické procesy novotvorby vysokomolekulární kolagenové matrice a její mineralizace (47). U zdravých dospělých lidí jsou procesy resorbce a formace kostní tkáně vyvážené a každoroční obměna se odhaduje asi na 10 % skeletu. Zvýšená osteoresorbce se projevuje zvýšeným vylučováním kolagenních příčno-vazebných elementů močí. Močový pyridinolin a deoxypyridinolin vzniká při degradaci kolagenů typu I (kostní), II (chrupavkový), III (kožní, IX, X a XI (minoritní kolageny)). Protože tzv. kolagenní cross-links nejsou v organismu metabolisovány a celý jejich pool je vylučován močí, slouží jako dobrý ukazatel katabolických pochodů v kostní tkáni (1).

Vysoká biologická variabilita biochemických markerů kostního obratu u jednoho pacienta (3), zejména pak u dětí v obdobích růstového spurtu (50), nedovoluje v současné době spolehlivě hodnotit markery kostního metabolismu u pacientů s OCHD.

Pokroky ve výzkumu pojiva, histologické, histochemické a elektronmikroskopické nálezy chondrooseální tkáně (48, 35) a mikrochemická analýza růstových chrupavek včetně prostorové kultivace chondrocytů (54, 36, 2) jednoznačně dokazují, že většina osteochondrodysplazií je způsobena metabolickými poruchami chondrooseální tkáně. U některých OCHD již bylo provedeno chromosomální mapování, jsou již i známy genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu (18, 42, 43, 44). Nelze ale opominout experimentálně podložené práce M. Rotha o úloze neurálního dlouhivého růstu při objasňování patomechanismu kostních dysplazií a jejich experimentálních modelů, které jsou charakterizované zkrácením postižených kostí jakoby "zespodu". OCHD mohou být vysvětlovány jako "neuroadaptivní" odpověď rostoucích kostí na insuficienci zranitelného neurálního růstu nebo-li jako neuroadaptivní deformity skeletu (51).

Klinický a radiologický obraz OCHD je velmi variabilní. Přesto u téměř poloviny nosologických jednotek jsou rentgenologické změny kostry v růstovém období natolik charakteristické, že lze na základě kompletního radiologického vyšetření stanovit genetickou diagnózu (16, 20). Existuje široká variabilita postižení funkce pohybového ústrojí v rámci jedné nosologické jednotky. Na druhé straně

podobná klinická symptomatologie může vzniknout na různém genetickém základě, což se označuje termínem genetická heterogenita. Jako příklad můžeme uvést různé typy osteogenesis imperfecta. Někteří pacienti jsou imobilní již v dětském věku a jsou odkázáni na invalidní vozík, jiní prožijí relativně normální život (32, 38).

Klasifikací kostních dysplazií bylo vytvořeno mnoho. Klasifikace pomáhá zařadit zjištěné příznaky do známých syndromů, přispívá k stanovení správné diagnózy, poskytuje přehled o chorobách, které náležejí do určitého oboru. Objev rentgenových paprsků v r. 1885 umožnil rozvoj morfologických klasifikací. Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována komisí odborníků z celého světa v Paříži v r. 1969. V r. 1977 byla provedena první revize (5, 15), v r. 1983 druhá revize (18, 33).

Třetí revize Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (MKO) byla provedena na schůzce Mezinárodní pracovní skupiny pro konstituční onemocnění kostí v Bad Honef v r. 1991 (20, 19). Proti předešlým verzím prodělala několik větších změn. Výlučně radiodiagnostická stratifikace nosologických jednotek se soustřeďuje pouze na osteochondrodysplazie. Ačkoliv byl seznam OCHD značně rozšířen, není zdaleka úplný. Podle MKO se osteochondrodysplazie rozdělují do 3 hlavních skupin, zahrnujících A. Defekty dlouhých (a plochých) kostí anebo osového skeletu, B. Deorganizovaný vývoj chrupavčitých a vazivových složek kostry a C. Idiopatické osteolýzy. Skupina A. zahrnuje 24 podskupin rozdělených na základě společných rentgenologických symptomů. V klasifikaci je uvedeno více

než 180 nozologických jednotek a současně je uvedeno číslo, pod kterým je kostní dysplazie uvedena v McKusickově katalogu "Mendelova dědičnost u člověka" (Mendelian inheritance in man). U většiny jednotek se uvádí způsob mendelovské dědičnosti. U některých KD jsou uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu (chromosomální mapování) či známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. I přes obdivuhodné pokroky v biochemii a molekulární biologii jsou dosud etiopatogenetické poznatky příliš úlomkovité pro zavedení kauzální klasifikace OCHD.

K. Kozłowski a P. Beighton přepřacovali podle navržené třetí verze MKO z roku 1992 již před deseti lety vydaný Gamut Index of Skeletal Dysplasias, který se zabývá diferenciální diagnózou RTG projevů kostních dysplazií, genetických syndromů a získaných kostních chorob. Doplnili MKO o relativní frekvence jednotlivých kostních dysplazií na základě vlastních zkušeností a literárních přehledů (20).

Materiál a metody

Za období necelých pěti let existence Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze autoři diagnostikovali 35 nosologických jednotek u souboru 220 pacientů s kostními dysplaziemi - tabulka 1. Při diagnostice jsme se opírali především o radiologické nálezy u kostních dysplazií v růstovém období (14, 16, 20, 55, 62), o syndromologickou diagnostiku (24, 62, 26, 27, 29, 32, 34, 35, 37, 41), o genealogické a genetické vyšetření.

Základním hygienickým požadavkem je maximální omezení radiační zátěže, a proto se omezujeme u pacientů s kostními dysplaziemi na rentgenové vyšetření rukou a zápěstí v a/p projekci, dále na snímek pánve s kyčelními klouby. Třetím doporučeným snímkem je rentgenogram páteře v boční projekci (u malých dětí jím lze často zachytit celý hrudní i bederní oddíl najednou). Čtvrtou doporučenou oblastí je boční snímek lebky. Jakékoliv známky odchýlného vývoje, tvaru či struktury takto dokumentovaných kosterních oddílů nás pak vedou k doplnění potřebné druhé projekce, eventuálně k vyšetření dalších oddílů kostry (16).

Proporcionalitu a disproporcionalitu určujeme s klinickým antropologem. Tzv. "telerentgenogramy" indikujeme s cílem upřesnění proporcionality srovnáním s antropometrickým měřením, také k rozvaze o rekonstrukčním operačním léčení i k hodnocení výsledků prolongační terapie (31, 23). S cílem zjistit nebo vyloučit přidružené systémové VVV u některých OCHD indikujeme další vyšetření jako CT, MRT, neurologické vyšetření, EEG, EMG a vyšetření dalšími odborníky.

Pro většinu pacientů, uvedených v souboru, zajišťujeme dlouhodobě komplexní léčení, mnoho dětí již dospělo do období zralosti, a tak při operačním léčení využíváme celý rozsah ortopedické chirurgie pro děti i dospělé (7, 45, 56, 57, 23).

V posledních pěti letech rozvíjíme speciální ortotické léčení deformit páteře a dlouhých kostí zejména dolních končetin na podkladě biomechanických studií (9, 13, 25, 38, 39, 40, 46, 47, 52, 53).

Výsledky

Diagnostické výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Stratifikace nozologických jednotek je provedena podle Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií z roku 1991.

Cílem diagnostiky OCHD je nejen stanovení správné genetické diagnózy, ale i odhalení etiopatogeneze. Součástí diferenciální diagnostiky je pátrání po přidružených vrozených vývojových vadách (VVV) ostatních systémů. Do klinické praxe byly zavedeny další metody prenatální a presymptomatické diagnostiky v postižených rodinách včele s molekulárně genetickou diagnostikou (42, 43, 44).

Včasná genetická diagnóza je předpokladem pro volbu adekvátní léčebně-preventivní péče včetně genetického poradenství.

Některé *terapeutické výsledky*, ale i komplikace ortopedického léčení u biomechanicky nejzávažnějších OCHD již byly publikovány (38, 40) nebo prezentovány na kongresech doma i v zahraničí (32). Probíhají studie a hodnocení účinnosti ortotického léčení (39) a studie hodnotící významnost biochemických ukazatelů kostního metabolismu u některých KD.

V tabulce 2 uvádíme skupiny nejčastěji diagnostikovaných a komplexně léčených OCHD. Uvedeny jsou i známé informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu, známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu (26, 27, 29, 30, 33, 34, 38, 40, 43).

Diskuse

Léčba dětí i dospělých s osteochondrodysplaziemi musí být komplexní,

zajišťovaná týmem specialistů, ale vždy individuální. Od narození po neohraňené dlouhé období se kombinuje léčení medikamentosní (33, 34, 35, 36), rehabilitační (21), ortopedicko-protetické (12, 39) a operační (32, 34, 37, 38, 40, 53). Důsledky postižení a způsob jeho léčení často hluboce ovlivňují psychickou a sociální situaci rodiny. Spolupráce s rodinou je nezbytným faktorem komplexní léčby. Rodina má být zcela jednoznačně informována o rozsahu, následcích a reálných perspektivách svého postiženého člena (33).

Medikamentózní terapie je v současné době substituční. Například kalcitriolem a anorganickým fosforem se dnes léčí hypofosfatemická forma vitamin D rezistentní křivice. Kompenzace kalciofosfátového metabolismu je předpokladem pro úspěšné operační léčení deformit dolních končetin (34). Profylaktický charakter má dietní terapie např. u fenylketonurie a alkaptonurie. Roborující terapií je např. aplikace pyridoxinu u galaktosémie.

Rehabilitace je zpočátku hlavně léčebná a sociální, později i výchovná a pracovní, včetně její nezbytné vazby na protetickou a ortotickou péči, nazývanou v posledních letech technickou rehabilitací. Léčebná rehabilitace se zaměřuje lokálně na rozvoj, udržení či zlepšení pohyblivosti jednotlivých segmentů končetin a páteře v rozsahu, který je nezbytný a užitečný. Nemusí to být vždy tzv. normální rozsah. V některých případech naopak respektujeme funkční výhodnost nehybnosti, která umožňuje stabilitu kloubu v postavení, jež je pro pacienta optimální (21, 33). Cílem ortoticko-protetického léčení je prevence zlomenin a deformit, náhrada končetin (protézy, epitézy), udržení operacemi

dosažených korekcí (např. ortézy dle Sarmienta po segmentárních osteotomiích u osteogenesis imperfecta nebo dynamické korekční ortézy po operaci pes equinovarus congenitus aj.), ale i korekce deformit páteře v růstovém období dynamickými trupovými ortézami (39) a deformit dlouhých kostí či kloubních kontraktur končetinovými ortézami s nastavitelným předpětím. K instrumentované lokomoci a k sebeobslužným činnostem se používají různé lokomoční a kompenzační pomůcky. Například u pacientů s těžkými typy osteogenesis imperfecta je nutno včas rozhodnout, zda pacient bude schopen vertikalizace a lokomoce, nebo zda zůstane odkázán na invalidní vozík (8).

Cílem *operačního léčení* jsou korekce deformit a zkratů končetin, prodlužování dlouhých kostí, operace kyčelních, kolenních a dalších velkých kloubů, rekonstrukční operace rukou a nohou, korekce kongenitálních a strukturálních deformit páteře. Operační léčení pohybového aparátu stále více využívá *poznatky biomechanické* (13, 25, 38, 40, 47, 52, 53). Pro rekonstrukční operace dlouhých kostí s "normální" kostní strukturou užíváme různé typy zevních fixátorů /dle Ilizarova, Wagnera, Hoffmanna aj./ (23, 40, 45). U postižených, kde je příčinou deformit dlouhých kostí snížená hutnota či porucha mineralizace kostry dáváme přednost nitrodřeňové fixaci. Pro nekomplikované hojení kostních regenerátů i korekčních osteotomií respektujeme izoelastické podmínky fixace. Dáváme přednost takovým nitrodřeňovým implantátům či zevním fixátorům, které mají co možná nejpodobnější elasticitu se zdravou, ale i patologickou kostní tkání. Při nitrodřeňové fixaci respektujeme koncentrace napětí na

koncích hřebů či drátů a na vrcholu fyziologické konvexity (38).

Biomechanické příčiny komplikací zevních fixátorů při prodlužování kostí vznikají hlavně při styku drátů nebo šroubů s kostí a fixátorem. V této souvislosti je třeba poznamenat, že Kirschnerovy dráty se závitem na hrotu, podobně jako šrouby, účinně eliminují termální nekrozu při zavrtávání a tím riziko vzniku chronické osteomyelitidy v kostních kanálcích (40). Biomechanicky závažné deformity páteře je možné léčit korekcí a ztužením části či celé páteře pomocí různých instrumentací (Harrington, Isola aj.). Pro rekonstrukční operace pohybového aparátu platí obecná zásada operovat co nejdříve vzhledem k zabránění vzniku nežádoucích adaptačních změn vlivem růstu na jedné straně a vzhledem k vytvoření podmínek a dostatečně dlouhého časového období (pro další funkční modelaci, remodelaci a neuroadaptaci) po operaci na straně druhé. Určení nejvhodnějšího věku pro operace, jakož i rozsahu výkonu, je však vždy individuální a rozhoduje zde mnoho okolností včetně rodinného zázemí, které je pro volbu léčebné metody často rozhodující. Prolongační operace, ale i jiné rekonstrukční výkony, plánujeme v období tzv. "růstového klidu", abychom minimalizovali růstovou retardaci vyvolanou chronickým stresem.

Jak při stanovení klinicko-genetické diagnózy, tak při rozhodování o rekonstrukčním operačním léčení (zejména prodlužování končetin) a hodnocení výsledků léčení se neobejdeme bez *klinické antropometrie*. Využíváme praxi ověřenou kombinaci klasické neinvazivní antropometrie a měření z rtg snímků zhotovovaných na dlouhé kazety u stojících pacientů. Na základě literárních

údajů, vlastních ověřovacích studií a klinické zkušenosti jsme modifikovali a ověřili predikční metody výpočtu zkratu segmentů končetin v dospělosti (31). Nedílnou součástí predikčních metod je přesné stanovení kostního věku metodou Tanner-Whitehouse 2 (58, 59) /nebo Greulich-Pyle/, což využíváme pro indikace jak k prolongačním operacím, tak k epifyzeodézám s cílem vyrovnání nestejně délky končetin. Diagnosticky využitelnou antropometrickou charakteristikou u pacientů s kostními dysplaziemi jsou dermatoglyfy rukou i nohou, které jsou pro řadu nozologických jednotek patognomonické (např. pro diastrofickou dysplazii).

V klinické praxi se již dnes uplatňují některé *perspektivní prostředky léčby*, k nimž řadíme léčbu hormonální (např. příznivé ovlivnění růstu pacientek s Turnerovým syndromem podáváním růstového hormonu) a transplantaci kostní dřeně. V písemnictví se uvádějí částečné úspěchy např. u některých typů mukopolysacharidózy (I., II., III. a VI. typ), mukolipidózy II. typu (cit. podle 35, 60) a maligní osteopetrózy s předčasnou manifestací (6). První transplantace kostní dřeně provedená u dítěte s osteopetrózou u nás byla publikována v Čs. Pediatrii v roce 1993 a první úspěšná transplantace u chlapce s mukopolysacharidózou I. typu v roce 1995 (60). V budoucnu se očekávají úspěchy s genovou terapií u některých metabolických chorob, například umístěním normálního klonovaného genu nebo genu supresorového do genomu člověka.

Závěr

Z uvedeného přehledu problematiky OCHD, současných diagnostických a

léčebných možností a našich zkušeností jednoznačně vyplývá, že komplexní péče od narození do dospělosti musí být vedena týmem specializovaných odborníků, pokud možno "pod jednou střechou", protože centralizace specializované komplexní péče vede k zlepšení kvality komplexního léčení, k ekonomické koncentraci pacientů, zaškoleného personálu a materiálních prostředků i k hodnocení výsledků léčení a novým vědeckým poznatkům. Je pro nás morální povinností nabídnout všem postiženým se systémovými vadami pohybového ústrojí moderní léčebně-preventivní metody, které umožňují vědecko-technický pokrok. Jednou z možností, jak získávat prostředky na nákladné technické zajištění operačních výkonů (např. speciální zevní fixátory pro korekce a prolongace končetin), ortotické vybavení pacientů (ortézy pro konzervativní i pooperační léčení) a další individuální ortopedicko-proteické pomůcky a adjuvativa, je i oboustranná spolupráce s nově vzniklou společností lidí malého vzrůstu - "Paleček", ale i dalšími svépomocnými iniciativami.

Poděkování

Dovolujeme si poděkovat kolegům z Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze 3 a externím spolupracovníkům, jmenovitě MUDr. M. Kuklíkovi, CSc., RNDr. D. Zemkové, MUDr. V. Smrčkovi, CSc., MUDr. E. Hyánkové, Ing. P. Černému, MUDr. J. Meluzínovi, MUDr. P. Zubinovi, MUDr. J. Kalinovi, MUDr. D. Kuklíkové, MUDr. J. Zezulákové, CSc., Doc. RNDr. I. Mazurovi, CSc., MUDr. F. Mazurové, MUDr. R. Balážovi, kolegům z ortopedického oddělení ÚNZ v Příbrami a celému kolektivu rehabilitačního oddělení

NsP v Kostelci n. Č. l., bez jejichž obětavé spolupráce a entusiasmu by nebylo možné úspěšně zajišťovat komplexní péči pro postižené osteochondrodysplaziemi z celé České republiky.

Literatura

1. Adam, M.: Hlavní makromolekulární komponenty mezibuněčné hmoty kostní tkáně. In: Compendium osteoporózy, Praha, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, 1995, 43 s.
2. Aulthouse, A.L., Beck, M., Griffey, E. et al.: Expression of the human chondrocyte phenotype in vitro. In vitro cell. develop. Biol., 25, 1989, č. 7, s. 659-68.
3. Beck Jensen, J.E., Kollerup, G., Sorensen, H.A. et al.: A single Measurement of biochemical markers of bone turnover has limited utility in the individual person. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 57, 1997, s. 351-360.
4. Brothwell, D.R., Sandison, A.T.: Diseases in Antiquity. A Survey of the Diseases, Injuries and Surgery of Early Populations. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas 1967.
5. Brychnáček, V.: Nomenklatura konstitučních kostních chorob. Čs. Pediat., 34, 1979, č. 5, s. 308-310.
6. Coccia, P.F., Krivit, W., Cervenka, J. et al.: Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. New Engl. J. Med., 302, 1980, č. 13, s. 139-42.
7. Crenshaw, A.H.: Campbell s Operative Orthopaedics. 8th ed., Vol. 1-5, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, Mosby Year Book 1992. 3870 s.
8. Daly, K., Wisbeach, A., Sanpera, I. Jr., Fixsen, J.A.: The prognosis for walking in osteogenesis imperfecta. J. Bone Joint Surg., 78 Br., 1996 May, č. 3, s. 477-80.
9. Frost, H.M.: The Laws of Bone Structure. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1964. 167 s.
10. Frost, H.M.: Osteogenesis imperfecta. The set point proposal (a possible causative mechanism). Clin. Orthop., 216, 1987, s. 280-96.
11. Hagenas, L.: Auxological Standards in Bone Dysplasias. Horm. Res., 45 (suppl 2), 1996, s. 24-34.
12. Hadraba, I.: Ošetření některých změn ruky protetickými pomůckami. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 4., s. 138-144.
13. Heřt, J.: Wolfův transformační zákon po 100 letech. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 57, 1990, č. 6, s. 465-76.
14. Kaufmann, H.J.: Intrinsic Diseases of Bones. Progress in Pediatric Radiology, Vol. 4, Basel, München, Paris, New York, Sydney, S. Karger 1973. 593 s.
15. Kolář, J.: Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. Čs. Radiol., 33, 1979, č. 2, s. 135-139.
16. Kolář, J., Zídková, H.: Nárys kostní radiodiagnostiky. Praha, Avicenum 1986. 419 s.
17. Kolář, J.: Signály generalizovaných a systémových chorob kostry v rentgenovém obraze páteře. Čs. Radiol., 45, 1991, č. 2, s. 65-89.
18. Kolář, J.: Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 1, s. 17-24.
19. Kolář, J.: Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 2., s. 69-84.
20. Kozłowski, K., Beighton, P.: Gamut Index of Skeletal Dysplasias. An Aid to Radiodiagnosis. 2nd ed., London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, Springer-Verlag 1995. 214 s.
21. Kříž, V., Mařík, I., Kuklík, M. et al.:

- Komplexní péče při systémových a kombinovaných končetinových vadách pohybového ústrojí. Rehabilitácia, 29, 1996, č. 4, s. 195-97.
22. Kubát R., Mařík, I.: Vrozené vady pohybového ústrojí. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 52, 1985, č. 3, s. 191-200.
23. Laron, Z., Mastragostino, S., Romano, C. et al.: Limb lengthening for whom, when and how? In: Modern Endocrinology and Diabetes. Series Editor: ZVI Laron, Vol. 3, London, Tel Aviv, Freund Publishing House Ltd. 1995. 254 s.
24. Lazovskis, I.: Přehled klinických symptomů a syndromů, Praha, Avicenum 1990. 581 s.
25. Marotti, G.: The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. Ital. J. Anat. Embryol., 101, 1996, č. 4, s. 25-79.
26. Mařík, I., Zeman, J., Kuklík, M.: Primární dysplastická osifikace kyčelních kloubů. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 51, 1984, č. 3, s. 241-47.
27. Mařík, I.: Kostní dysplazie. Kandidátská disertační práce, Praha, Fakulta dětského lékařství University Karlovy 1986.
28. Mařík, I., Kuklík, M.: Historické aspekty kostních dysplazií. Čs. Pediat., 42, 1987, č. 5, s. 304-306.
29. Mařík, I., Kuklík, M., Kubát, R.: Osteogenesis imperfecta I. Klinicko-genetická charakteristika. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 55, 1988, č. 4, s. 318-26.
30. Mařík, I., Kuklík, M., Kubát R.: Osteogenesis imperfecta II. Diferenciální diagnostika a terapie. Acta Chir. orthop. kTraum. čech., 55, 1988, č. 4, s. 327-34.
31. Mařík, I., Zemková, D., Kubát, R. et al.: Predikce tělesné výšky a zkrácení dolního segmentu těla v dospělosti u achondroplazie. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 56, 1989, č. 6, s. 507-515.
32. Mařík, I., Kubát, R., Kuklík, M. et al.: Complex care for patients with osteogenesis imperfecta with the use of Calcitonin Rorer. Videofilm. Prague, Videostudio of Institute for Postgraduate Studies, 1992.
33. Mařík, I., Zubina, P., Kuklík, M., Hadraba, I., Kříž, V.: Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 1, s. 33-49.
34. Mařík, I., Kuklík, M.: Vitamin-D Resistant Rickets. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 2, s. 99-101.
35. Mařík, I., Kuklík, M., Hyánek, J., Povýšil, C.: Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 3, s. 137-150.
36. Mařík, I., Kuklík, M., Povýšil, C., Hausmann, J., Hyánek, J., Handzel, J.: The effect of calcitonin Rorer in osteogenesis imperfecta. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 1, s. 8-14.
37. Mařík, I., Kuklík, M.: Generalizovaná forma neurofibromatózy von Recklinghausen I. typu s lokalizovaným gigantismem: souborný referát s kasuistikou. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 4, s. 150-162.
38. Mařík, I., Sobotka, Z.: Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at Some Bone Dysplasias. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 2, s. 50-60.
39. Mařík, I., Černý, P., Zubina, P., Sobotka, Z., Korbelař, P.: Comparison of Effectivity of the Cheneau-brace and Dynamic Corrective Spinal Brace according to Černý. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 3-4, s. 56-61.
40. Mařík, I., Sobotka, Z.: Biomechanické

spolupůsobení zevních fixátorů při komplikacích během prodlužování dolních končetin. In: Biomechanika člověka 98, Praha, Česká společnost pro biomechaniku, 1998, 110 s.

41. Mařík, I., Kozłowski, K.: Severe pseudoachondroplasia in a mother and son. *Radiol. Med.*, 96, 1998, s. 98-100.

42. Mazura, I., Mazurová, F., Korabečná, M., Petráková, A.: Diagnostika neurofibromatózy von Recklinghausen (NF-1) metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 3, s. 118-23.

43. Mazurová, F., Mazura, I., Zeman, J., Hoza, J.: Achondroplazie: molekulárně genetická diagnostika mutace G380R v genu pro receptor-3 fibroblastů. *Čs. Pediat.*, 51, 1996, č. 5, s. 296-99.

44. Mazurová, F., Mazura, I., Kuklík, M., Mařík, I.: Možnosti prenatální diagnostiky achondroplazie molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 4, s. 145-49.

45. Morrisy, R.T.: *Atlas of Pediatric Orthopaedic Surgery*, 2nd Ed. Philadelphia, New York, Lippincott - Raven, 1996, 858 s.

46. Nordin, M., Frankel, V.H.: *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal system*. 2nd Ed. Philadelphia, London, Lea and Febiger, 1989, 323 s.

47. Pettrýl, M., Danešová, J.: První fáze remodelace kortikalis. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 1-2, s. 29 - 39.

48. Povýšilová, V., Povýšil, C., Mařík, I.: Diastrophic dysplasia: Histochemical and ultrastructural study of the enchondral growth plate. *Path. Res. Pract.*, 182, 1987, č. 4, s. 544.

49. Prockop, D.J.: Mutations in collagen genes as a cause of connective tissue diseases. *New Engl. J. Med.*, 326, 1992, č. 20, s. 540-46.

50. Rauch, F., Rauch, R., Voitge, H.W. et al.: Urinary immunoreactive deoxypyridinoline in children and adolescents: variations with age, sex and growth velocity. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 56, 1996, s. 715-719.

51. Roth M.: The role of neural growth in the pathomechanism of skeletal dysplasias: an experimental study. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 3, s. 85-111.

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

53. Sobotka, Z., Mařík, I.: Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 1, s. 15-24.

54. Sokolov, B.P., Sher, B.M., Hausmann, J., Mařík, I., Deyl, Z., Kalinin, V.N.: Altered ratio of collagen cahins in bone of a patient with no-lethal osteogenesis imperfecta. *Biochim. biophys. Acta*, 1138, 1992, s. 93-96.

55. Spranger, J.W., Langer, L.O., Wiedemann, H.R.: *Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development*. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag 1974.

56. Sharrard, W.J.W.: *Paediatric Orthopaedics and Fractures*. 3rd ed., Vol. 1, Vol. 2., Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Paris, Berlin, Blackwell Scientific Publications 1993, 1549 s.

57. Tachdjian, M.O.: *Pediatrics Orthopedics*. Vol. 1, Vol. 2, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1990.

58. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H. et al.: The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden Growth Study. In: *Annals of Human Biology*, 3, 1976, s. 109 - 126.

59. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H. et al.:

Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). London, San Diego, New York, Academic Press, 1983, 107 s.

60. Starý, J., Zeman, J., Vávra, V., Poupětová, H. et al.: Transplantace kostní dřevě u dědičných poruch metabolismu. Čs. Pediat., 50, 1995, č. 8, s. 456-460.

61. Wynne-Davies, R., Hall, Ch.M., Apley, A.G.: Atlas of Skeletal Dysplasias. Edinburgh, Churchill and Livingstone 1985, 646 s.

62. Žižka, J.: Diagnostika syndromů a malformací. Praha, Bratislava, Galen 1994. 414 s.

63. Enderle, A., Meyerhofer, D., Unverfehrt G.: Kleine Menschen - Grosse Kunst. Kleinwuchs aus kunstlerischer und mediynischer Sicht, Hamm, Artcolor Verlag, 1992.

Adresa:
MUDr. Ivo Mařík, Csc.
Žitomířská 39
101 00 Praha 10

Tabulka 1. Rozdělení souboru 220 pacientů s kostní dysplazií (35 nozologických jednotek) podle Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií z roku 1991.

A. Defekty rourovitých (a plochých) kostí a/nebo axiální kostry	počet pacientů
1. <i>Skupina achondroplazie</i>	
Achondroplazie	34
Hypochondroplazie	12
4. <i>Skupina metatrofických dysplazií</i>	
Metatropická dysplazie	1
5. <i>Skupina dysplazií s krátkými žebry</i>	
Dysplazie Ellis-van Creveld	2
6. <i>Skupina atelosteogeneze/diastrofické dysplazie</i>	
Diastrofická dysplazie	3
8. <i>Spondyloepifyzární vrozené dysplazie</i>	
Spondyloepifyzární dysplazie vrozená	1
9. <i>Jiné spondylo-epi-(meta)-fyzární dysplazie</i>	
X-vázaná spondyloepifyzární dysplazie, pozdní (tarda)	1
Pseudoachondroplazie	6
10. <i>Skupina mnohotných dysostóz</i>	
Mukopolysacharidóza I-S	1
Mukopolysacharidóza II	1
Mukolipidóza III	1
12. <i>Epifyzové dysplazie</i>	

Mnohotná epifýzová dysplazie (Fairbanks/Ribbing/Meyer)	23
13. <i>Chondrodysplasia punctata</i>	
Typ Conradi-Hunermann	4
Chromozomální odchylky	18
14. <i>Metafyzární dysplazie</i>	
Typ Schmid	10
Typ Shwachman	2
15. <i>Brachyrachie (dysplazie s krátkou páteří)</i>	
Brachyolmie, různé druhy	2
16. <i>Mezomelické dysplazie</i>	
Dyschondroosteóza	4
17. <i>Akro/akromezomelické dysplazie</i>	
Akrodyzostóza	2
Tricho-rhino-falangeální dysplazie I.typ	3
18. <i>Dysplazie s výrazným postižením membranózních kostí</i>	
Kleidokraniální dysplazie	3
Osteodysplastie Melnick-Needles	1
20. <i>Mnohotné luxace s dysplaziemi</i>	
Syndrom Larsen	2
22. <i>Dysplazie se sníženou hutnotou kostí</i>	
Osteogenesis imperfecta	33
Idiopatická juvenilní osteoporóza	8
23. <i>Dysplazie s defekty mineralizace</i>	
Hypofosfatázie	4
Hypofosfatemická rachitis	11
24. <i>Dysplazie se zvýšenou kostní hutnotou</i>	
Melorheostóza	1
Pachydermoperiostóza	2
Osteoektazie s hyperfosfatázií	1
B. Dezorganizovaný vývoj chrupavčitých a pojivových složek kostry	
Mnohotné kartilaginózní exostózy	12
Enchondromatóza (m. Ollier)	3
Fibrózní dysplazie	7
Fibrózní dysplazie s kožními pigmentacemi a předčasnou pubertou	1
C. Idiopatické osteolýzy	1

Tabulka 2. Nejčastěji diagnostikované a komplexně léčené osteochondrodysplazie našeho souboru.

Symbol před diagnózou označuje zařazení nozologické jednotky do Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (3. verze z roku 1991). Jsou uvedeny i informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu, známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu.

A1.ACHONDROPLAZIE

metafyzární OCHD, disproporcionální rizomelické zkrácení DK i HK, varozita bérců je způsobena geneticky předurčeným přerůstem fibul, trup roste na dolní hranici normy, zkrat DK v dospělosti v rozmezí 25 - 40 cm, typická facies, makrocefalie s vypouklým čelem, kloubní hypermobilita

AD dědičnost (v 90 % mutace de novo, vyšší věk otců)

4p FGFR

3

incidence 3 : 1.000 000 živě narozených

výška v dospělosti 106 - 142 cm

IQ normální

léčení hydrocefalu neurochirurgické - včas provést ventrikulo-peritoneální zkrat (riziko atrofie n. opticus),

léčení ortopedicko-ortotické - korekce dorsolumbální hyperkyfózy dynamickým korzetem,

léčení ortopedicko-chirurgické - korekce varozity bérců, malpozice na DK se současnou prolongací bérců a v další etapě i femurů, spondylochirurgické léčení dorsolumbální kyfoskoliózy

Soubor

34 pacientů (11 dívek, 23 chlapců), z toho 2 chlapci jednovaječná dvojčata, 1 batole má oba rodiče s Ach., jedna dívka 1 matku s Ach. a otce s pseudoachondroplazií

Věk do 18 let - 27 pacientů

prolongace DK u 15, u 6 prolongace bérců v jedné etapě a femurů v dalších dvou etapách, indikací k prolongaci bérců byla i závažná varozita, během prolongační periody byly téměř u všech pacientů řešeny tzv. "překážky" prodlužování, komplikace byly řešeny po skončení prolongační terapie další operací u 3 dětí, u jedné pacientky vznikl zkrat trupu vlivem progresu kyfoskoliózy, u jednoho chlapce po prolongaci byla zjištěna retardace růstu v.s. na podkladě hormonální poruchy (obezita, malí rodiče), u jednoho chlapce ve 13 letech v období krize nitrolební hypertenze došlo k atrofii n. opticus - zbytky zraku

A12. MNOHOČETNÁ EPIFYZÁRNÍ DYSPLASIE (MED)

typ Ribbing (145 - 170 cm) nebo Fairbank (137 - 155 cm),
dysplasia capitis femoris congenita - primární dysplastická osifikace hlavic femurů
(Meyerova dysplazie)

OCHD s postižením epifýz, opoždění kostního věku, mírná platyspondylie, kolébavá
chůze v důsledku insuficience gluteálních svalů při postižení proximálních femurů
- morbus pseudo-Perthes, omezený rozsah pohybu a malpozice velkých kloubů DK,

AD dědičnost, vzácně i AR

19p COMP

IQ a životní prognosa normální

Soubor

23 pacientů (15 mužů, 8 žen), 14 pacientů souboru jsme zařadili jako Ribbingův typ, v
8 případech se jednalo o primární dysplastickou osifikaci kyčelních kloubů, z nichž u 6
došlo k spontánní reparaci proximálních epifýz femurů. Jen jednu pacientku jsme
diagnostikovali jako typ Fairbank.

Ve 3 rodinách je postižen i jeden z rodičů, 2 sourozenci s Ribbingovým typem mají
zdravé rodiče, u jednoho z nich jsou klinické velmi mírné projevy myopatického
syndromu.

MED a zejména primární dysplastická osifikace kyčelních kloubů (Meyerova
dysplazie) je indikací k RTG vyšetření kyčelních kloubů v 10 - 12 měsících života u
všech kojenců s opožděnou osifikací prokázanou během ultrasonografického
screeningu

léčení v kojeneckém věku a předškolním vždy konzervativní,

ve školním věku a před koncem růstového období zvažujeme korekční OT
proximálních femurů, osteotomie pánve, korekce malpozice kloubů DK, případně
jednostranného zkratu DK, v dospělosti operace stříšky, TEP kyčelních a kolenních
kloubů, vyjímečně artrodéza

A14. METAFYZÁRNÍ CHONDRODYSPLAZIE - typ Schmid

metafyzární OCHD s krátkými varozně zakřivenými DK, coxa vara, malpozice
velkých kloubů DK méně vyjádřeny než u hypofosfatemické křivice

AD dědičnost

6q

kolagen X. typu

výška v dospělosti 130 - 160 cm

IQ a životní prognóza normální

léčení vitaminem D je kontraindikované - nutné laboratorní odlišení od hypofosfa-

temické rachitis

léčení - ortotické léčení varozity v suprakondylické krajině femurů i v oblasti proximálních bérců pomocí speciálních ortéz s nastavitelným předpětím co nejdříve, při biomechanicky významných deformitách (hlavně malpozice) jsou indikovány korekční osteotomie DK v dětství

Soubor

10 pacientů (3 dívky, 7 chlapců), do 18 let 7 pacientů,
v 5 rodinách postižen jeden z rodičů, z toho u jedné dívky u otce prokázána stejná diagnóza, u matky dyschondroosteóza Leri-Weil

operační léčení u 5 pacientů - korekce varozity a malpozice - v jedné etapě současně korekce proximálního femuru a proximálního bérce, u jednoho jen korekce v suprakondylické krajině femurů, korekce bérců lze kombinovat s prolongací, u dvou pacientů ortotické léčení

A22. OSTEOGENESIS IMPERFECTA(O.I.)

synonyma užívaná dříve v písemnictví:

AD typy - fragilitas ossium hereditaria, osteopsathyrosis congenita, O.I. tarda, O.I. s tenkými kostmi, Lobsteinova choroba, Eckmanova-Lobsteinova choroba, nemoc van der Hoeveho a de Kleyana nebo morbus Eddowes-Spurway

AR typy - Vrolikova choroba, Porakova-Durantova choroba, fragilitas ossium, periostální dysplazie, O.I. se silnými kostmi, "lidé ze skla"

AD i AR dědičnost

7q, 17q Col1A1, Col1A2

kolagen I. typu

O.I. tarda: AD běžné, AR vzácné - závažné deformity dlouhých kostí s tendencí k frakturám, široká bitemporální distance, modré skléry, dentinogenesis imperfecta + nebo -, hyperlaxita vazů a kloubů, Wormianské kosti jsou signifikantní pro diagnózu

O.I. congenita: AR (AD mutace de novo) - neonatální dwarfism s deformitami končetin, caput membranaceum, modré skléry + nebo -, "thick bone" varieta je obvykle letální, "thin bone" varieta někdy přežívá

incidence 1 : 20 000 živě narozených

prevalence: 34 O.I. : 1 000 000 obyvatel (včetně postižených příbuzných)

výška v dospělosti 90 - 170 cm

IQ normální

životní prognóza je ovlivněna neurologickými komplikacemi na podkladě kosterních

malformací (platybasie - hydrocefalus, kyfaskolióza - komprese kořenů a míchy, paraparéza - paraplegie), dále cévní komplikace - aneurysma aorty, mozkových cév, trombocytopenia aj.

poruchy hojení fraktur - atrofické paklouby, hypertrofický kalus, popsána i malignizace

Pro klinickou praxi se již i u nás vžilo rozdělení podle Sillence z r. 1979 do 4 typů, kde 1. a 4. typ se ještě dělí podle nálezu dentinogenesis imperfecta, která je přítomná u klinicky, biochemicky a biomechanicky nejzávažnějších případů. Nově přibyl ještě typ 5, který se vyznačuje nehojícími se paklouby diafýz dlouhých kostí.

Soubor

33 pacientů (21 dívek, 12 chlapců), do 18 let 23 pacientů,

V jedné rodině postižení 2 bratři (již dnes dospělí) - rodiče zdraví, v další rodině postiženy 2 sestry (již dospělé), rodiče zdraví, v jiné rodině postiženy 2 sestry, bratr a jejich otec, časté postižení 1 rodiče nebo alespoň mikrosymptomy

komplexní péče od stanovení diagnózy, speciální fyzioterapie a výuka rodičů v prevenci zlomenin

medikamentosní monitorované léčení (markery kostního obratu, denzitometrie) v období předškolní a prepubertální růstové akcelerace - kombinace kalcitoninu (nebo bisfosfonátů), ionizovaného kalcia, D vitamínu, magnezia a C vitamínu, ale i v dospělosti s cílem přiblížit se pokud možno normálnímu "peak bone mass"

operační léčení - korekční a segmentární OT u 21 pacientů, u většiny opakované operace v růstovém období, k fixaci fragmentů užíváme nejčastěji nitrodrážkovou fixaci dle Kirschnera (někdy bipolární techniku), méně biomechanicky výhodné jsou Kuntscherovy hřebky, u dospělých se ukazuje jako metoda volby zajištěné hřebování, vyjímecně byla s úspěchem použita zevní fixace k fixaci fragmentů bérce, popisují se i úspěšné aloplastiky kyčelních kloubů, u všech operovaných, ale i u většiny neoperovaných je indikováno ortotické léčení od první fraktury (končetinové a trupové ortézy)

A23. HYPOFOSFATEMICKÁ RACHITIDA (pseudodeficitní rachitida, různé druhy)

XL dědičnost,

AR dědičnost - pseudodeficitní, renální a metabolické typy

OCHD s metafyzárním postižením - prořídla a odlišná trabekulární struktura, slabá kortikalis, neúplné fraktury nebo pseudofraktury, tubulární tvar dlouhých kostí, varozita - na konkavitě výrazné rozšíření kortikalis, různé biomechanicky závažná malpozice velkých kloubů DK, nutno odlišit od ostatních metafyzárních OCHD

zejména od typu Schmid

suspektní diagnóza klinická a RTG po 6 měs. života, genetická diagnóza na základě laboratorních nálezů - hypofosfatémie, (nemusí být přítomna od 6 měs. věku), mírné zvýšení celkové ALP a výrazné kostního isoenzymu ALP, hyperfostaturie, defekt intestinální absorpce Ca.

normální IQ i životní prognóza,

výška dospělých mezi 130 - 160 cm,

v dospělosti bolesti a ztuhlost nosných kloubů a páteře v závislosti na léčení - substituční terapie od stanovení diagnózy po celý život, operační léčení i v dospělosti - korekční OT a aloplastika velkých kloubů.

Soubor

10 pacientů (6 dívek, 4 chlapci), do 18 let 7 pacientů.

Matka postižena ve 3 rodinách, otec v jedné rodině.

U jednoho chlapce jde o onkogenní křivici, rodiče jsou zdraví. Varozita a malpozice DK, u jedné pacientky valgozita a malpozice.

léčení substituční fosforem a kalcitriolem,

po kompenzaci metabolismu Ca a P - operační léčení deformit DK provedeno u 5 pacientů (korekce varozity a malpozice velkých kloubů), postižení rodiče byli již v minulosti také operováni, 1 pacientka v předškolním věku je léčena ortézami s nastavitelným předpětím

**XVth MEETING OF THE FEDERATION
OF THE EUROPEAN CONNECTIVE TISSUE SOCIETIES**

**University Main Building and Biomedical Center, Uppsala, Sweden
August 1 - 6, 1998**



Již šestnácté setkání Federace společností evropských pojivových tkání, která nyní sdružuje 17 evropských států (včetně ČR) a Japonsko, se uskutečnilo ve švédském universitním městě Uppsale. Tato sympozia se konají od roku 1968 pravidelně každé 2 roky, naposledy v Mnichově. Universita v Uppsale byla založena v roce 1477 a "Main Building", kde se konala plenární zasedání,

byla slavnostně otevřena v roce 1887. V Uppsale žili a působili známé a slavné osobnosti, které přispěly k rozvoji vědy, literatury a umění, například Carolus Linnaeus, Anders Celsius, Anders Angstrom, Arne Tiselius, Ingmar Bergman, Dag Hammarskjöld, Svedbergovi a mnoho dalších významných osobností. Sympozia se zúčastnilo asi 600 vědců z celého světa.

Naši Společnost pro výzkum a využití

pojivových tkání zastupovali pouze 3 členové. Dopoledne byla věnována plenárním zasedáním, kde bylo prezentováno dvacet přehledných referátů z oblastí glykobiologie, vývojové biologie, receptorů matrix a chorob pojiva. Jednalo se o prezentace dosažených výsledků výzkumnými týmy - mezioborově a často mezinárodně řešené výzkumné grantové projekty. Odpoledne byla věnována prohlídce a diskusím k více než 550 posterům prezentovaným ve 13 workshopech. Tato část sympozia se konala v moderním areálu Biomedical Center asi 2 km vzdáleném od University Main Building.

Je zásluhou vědeckého a organizačního výboru švédské pojivové společnosti v čele s Dr. Donaldem Gullbergem, že všichni účastníci FECTS prožili v Uppsale skutečně krásný týden a obohatili se o stimulující zkušenosti pro vlastní práci.

Témata workshopů

- A. Proteoglycans
- B. Cell-cell and cell-matrix adhesion
- C. Tissue regeneration and repair
- D. Collagens
- E. Elastin
- F. Cartilage
- G. Extracellular matrix contacts and cell signaling
- H. Diseases of the extracellular matrix
- I. Basement membranes
- J. Metalloproteinases and their inhibitors
- K. Inflammatory diseases of the joints
- L. Structure and function of extracellular matrix
- M. Development

Dále jsou uvedena vybraná abstrakta z plenárních zasedání a workshopů:

The Galectin Family: carbohydrate-binding

proteins involved in cell differentiation

R.Colin Hughes

National Institute for Medical Research, Mill Hill, London NW7 1AA, U.K.

The galectins are a family of beta-galactoside binding proteins. So far the family contains ten members that have distinct and dynamic patterns of expression during development suggesting diverse and important roles in embryogenesis and tissue formation. We have focussed on galectin-3 which is present on various inflammatory cells such as macrophages and is also widely distributed on branching epithelia, including kidney tubules. Recent progress on the novel pathway of secretion of galectin-3, its extracellular roles in the establishment of epithelial polarity and influences on matrix biosynthesis in normal kidney development and disease states will be discussed.

Control of Mucin-Type O-linked Protein Glycosylation

Henrik Clausen

Department of Oral Diagnostics, Dental School, University of Copenhagen, Norre Alle 20 Dk-2200 N, Denmark

The biosynthesis of the great diversity of glycan structures found in various glycoconjugates in animal cells, requires the action of a large number of glycosyltransferases. The 'central dogma of glycobiology' - one (glycosidic) linkage, one enzyme - predicted the existence of over a hundred glycosyltransferases. However, as increasing numbers of glycosyltransferase genes are cloned, it appears that the number of genes may be grossly underestimated. Thus, the formation of several glycosidic linkages is now known to be formed by multiple homologous glycosyltransferases. The existence of multiple enzymes forming the same linkages offers the possibilities that each enzyme has unique functions and/or that the multiplicity represents full or partial redundancy for back-up of functions. A major challenge is therefore to sort out the specific in vivo functions of each member of these homologous glycosyltransferase families.

One of the largest families of homologous glycosyltransferases may be represented by the UDP-GalNAc: polypeptide GalNAc-transferase family. The polypeptide GalNAc-transferases initiate mucin-type O-glycosylation by attaching the first GalNAc residue to selected serine and threonine residues. So far at least eight members have been cloned and functionally expressed, but additionally 7 or more homologous genes have been identified. Studies of the kinetic properties of the expressed GalNAc-transferases demonstrate that many have specific in addition to partially overlapping functions. Thus, the initiation of mucin-type O-glycosylation appear to have a much more complex regulation than previously expected, and there seem to be a wide genetic back-up through partial redundancy in genes. An update on deciphering the function of this large gene family will be presented.

From Cellular Homeostasis to Signal Induction with Syndecans

Markku Jalkanen

Turku Centre for Biotechnology, University of Turku and Abo Akademi University, Tykistokatu 6, BioCity, FIN-20520, Turku, Finland

All adherent cells express heparan sulphate. It is well known that these complex carbohydrates can interact with various extracellular effector molecules, like numerous extracellular matrix proteins, growth factors and even their receptors. It is, however, less known why so many core proteins are used by cells to express these unique sugar structures to cell surfaces. This review summarises a series of findings with syndecan-1 molecule but these examples may be applied in general to other cell surface proteoglycans as well.

Structural variation within syndecans is two-fold: the location of side chains is dependent on the distribution of suitable serine residues, which will determine where along the core protein heparan sulphate is synthesised. This distribution of side chains may influence on the possible partner formation with other cell surface structures, e.g. when syndecans act as

co-receptors. These interactions can further be modified or restricted by the side chain structure, because if heparan sulphate, they may represent one of the largest single pool of molecular variation involved in recognition of extracellular effector molecules. Following complex formation with other cell surface receptors, e.g. receptor tyrosine kinases, syndecans become part of signaling events. Recent data from several laboratories furthermore indicate that the short cytoplasmic tails of syndecans directly bind other signaling molecules, indicating that they can actively participate in cellular signaling.

Also the expression of various syndecans is strictly controlled by different developing tissues and differentiating cells. For syndecan-1, a new growth factor-inducible enhancer element (FiRE) has been discovered. In mesenchymal cells only the members of FGF-family can activate FiRE. This enhancer targets also the reporter gene to keratinocytes of cutaneous wounds, suggesting that FiRE must be the gene element responsible for syndecan-1 upregulation during wound healing and tissue regeneration. Similar kind of regulatory units are expected to be found from other syndecan genes, proposing that the high structural variation of these molecules is further versified by very sophisticated regulation of their expression.

Proteoglycans and their Roles in the Developing Nervous System

Arthur D. Lander

Department of Developmental and Cell Biology, University of California, Irvine, Irvine, CA92697, USA

Heparan sulfate (HS) and chondroitin sulfate (CS) are abundantly expressed in the developing mammalian brain but their functions have remained elusive. Much of the HS is carried by glypicans, an evolutionarily ancient family of GPI- anchored proteoglycans (PGs). Of the 6 mammalian glypicans, glypicans-1 and -2 (formerly glypican and cerebroglycan, respectively) are the predominant forms in the developing brain, and are selectively expressed

by axons and nerve terminals. Structural features of glypican core proteins suggest that glypican functions may not be subserved just by their glycosaminoglycans; consistent with this possibility, some glypicans show high-affinity binding to ligands that cannot be accounted for by HS binding alone. In addition, conserved protein domains in glypican-1 can be shown to control glycosylation, directing the polymerization of exclusively HS, instead of CS, chains. Interestingly, such domains are distant from the sites of glycosylation themselves. Unlike the HSPGs of brain, which are primarily cell surface molecules, much of the CS of brain is found on PGs of the extracellular matrix. Although the functions of individual CSPGs are unknown, *in vitro* studies suggest that these molecules can have potent effects on axon growth and guidance. Evidence from a slice-culture system suggests that CSPGs in the developing cerebral cortex can have either stimulatory or inhibitory effects of axon growth and cell adhesion, depending on precise anatomical location. Investigation into these effects suggests that CSPGs act as multi-purpose tethers onto which different kinds of axon guidance cues are held. This view suggests that the major role of CSPGs in developing brain may be in organizing the presentation of molecules by the extracellular matrix.

Skeletal disorders caused by mutations in the Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs)

Jack Bonaventure, Laurence Legeai-Mallet, Catherine Benoist-Lasselin, Anne-lise Delezoide

INSERM U 393, Hôpital Necker, 75015 Paris, France.

Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs) comprise a group of four transmembrane proteins with tyrosine kinase activity. FGFR 1-3 have been demonstrated to cause syndromic craniosynostoses including Crouzon, Apert, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson syndromes and coronal craniosynostoses. By contrast dwarfism syndromes, namely achondroplasia,

hypochondroplasia and thanatophoric dwarfism (TD) have been only ascribed to FGFR 3 mutations which are likely to induce ligand-independent receptor dimerization and constitutive activation of the receptor leading to defective membranous or endochondral ossification. Using an *in situ* hybridization approach on human embryos and fetuses we have observed that FGFR 1 and 2 mostly occurred at the onset of limb bud formation while FGFR 3 was expressed at later stages in mature chondrocytes where it would negatively regulate bone growth. Exploration of the consequences of FGFR 3 mutations on endochondral ossification was achieved by using both cartilage sections and primary cultured chondrocytes from control and TD fetuses carrying FGFR 3 mutations. The proliferative capacities of TD cells *in vitro* were unaffected but a higher number of apoptotic cells was detected. Transduction signalling analyses revealed that both the MAPK (mitogen activated protein kinase) and STAT (signal transducers and activators of transcription) pathways were activated either in a ligand-dependent (MAPK) or independent (Stat 1) manner in TD cells. In addition, detection of an increased number of PCNA (proliferating cell nuclear antigen)-positive cells in the hypertrophic zone of TD cartilage growth plates was associated to a reduced expression of collagen type X. Taken together, these data suggest that defective chondrocyte differentiation is likely to account for growth retardation of long bones in the FGFR 3-related chondrodysplasias.

Positional cloning of the gene mutated in congenital nephrotic syndrome

Karl Tryggvason

Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

The glomerular filtration barrier comprises the fenestrated endothelium, the glomerular basement membrane (GBM) and about 50 nm wide slit diaphragms located between the epithelial foot processes. The molecular mechanisms of the filtration are still largely unknown, but it is believed that the GBM

or the slit diaphragms located between the epithelial foot processes constitute the ultimate size selective filter. Congenital nephrotic syndrome (NPHS 1) is an autosomal recessive disorder characterized by massive proteinuria already in utero and nephrosis at birth. This rare disease is highly kidney specific, as transplanted patients do not develop extrarenal complications. Due to its high specificity for the glomerular filtration process, NPHS 1 provides a unique model disease for studies on this kidney function. Since identification of the gene mutated in this disease was thought to provide a key to the understanding of the molecular mechanisms of glomerular filtration, we decided to isolate it. The gene was isolated by positional cloning using DNA from Finnish families with NPHS 1. Linkage analyses mapped the gene to chromosome 19q13.1, and the locus was narrowed down to a 150 kb region which was sequenced. Ten novel genes were identified and sequenced in patients and controls until mutations were found in patients in one 26 kb gene containing 29 exons. The NPHS 1 gene encodes a putative signalling cell adhesion receptor, termed nephrin, that appears to be specifically expressed in podocytes, as determined by *in situ* hybridization. Initial immunohistological staining reveals spotty staining of the GBM. The function of the protein is still unknown, but it could be important for the development of foot processes, for anchoring them to the GBM, or it is a component of the actual filtration barrier of the slit diaphragm. Close to 40 different mutations have been found in the NPHS 1 gene in patients from different countries, two mutations being present in over 90 % of Finnish patients. Studies on the biological role of nephrin may yield new important information on the nature of the glomerular filtration barrier and its diseases involving proteinuria. Reference: Kestilä, M., Lenkkeri, U., Mäkinen, M., Lamerdin, J., McCready, P., Putaala, H., Ruotsalainen, V., Moütä, T., Nissinen, M., Herva, R., Kashtan, C.E., Peltonen, L., Holmberg, C., Olsen, A., and Tryggeson, K.: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated

in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell*, 1, 575-582, 1998.

Genetic analysis of osteoblast differentiation PL2 and function during bone remodeling

Gérard Karcenty

Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030 USA

The osteoblast is the bone-forming cell. The molecular basis of osteoblast-specific gene expression and differentiation is unknown. We previously identified an osteoblast-specific cis-acting element, termed OSE2 in the osteocalcin promoter. We have now cloned the cDNA encoding *ost2*, the protein that binds to OSE2. *Ost2* is a transcript of the *cbfal* gene. Its expression is initiated in the mesenchymal condensations of the developing skeleton, is strictly restricted to cells of the osteoblast lineage thereafter and is regulated by growth factors and hormones that control osteoblast differentiation such as the BMPs and vitamin D3. *Osf2* binds to and regulates the expression of multiple genes expressed in osteoblasts. Forced expression of *osf2* in non osteoblastic cells induces the expression of the principal osteoblast specific genes. Finally *de novo* missense mutation abolishing DNA binding of *ost2* are present in patients affected with cleidocranial dysplasia. These findings identify *osf2* as an osteoblast-specific transcription factor and as a regulator of osteoblast differentiation. To analyze the possible involvement of cells of the osteoblastic lineage in controlling bone resorption a genetic approach was used. Results of the analysis of these transgenic mice will be presented.

Proteoglycan Synthesis in Epithelial and Fibroblast-like Mesothelioma Cells as demonstrated by Semiquantitative RT-PCR **Katalin Dobra¹, Mikael Andang², Alexandra Syrokou³, Nikos Karamanos³ and Anders Hjerpe¹**

¹Dept. of IMPI, Div. of Pathology, Karolinska Institute, F42 Huddinge University Hospital, S-14186 Huddinge, Sweden;

²Dept. of Medical Nutrition, Novum, Karolinska Institute, Huddinge, Sweden

³Section of Organic Chemistry, Biochemistry and Natural Products, Dept. of Chemistry, University of Patras, Patras, Greece;

The cell surface PGs have been ascribed a variety of functions, such as cell matrix interactions and regulation of phenotypic differentiation, syndecans and glypican being of particular interest in this concept. Malignant mesothelioma characteristically show both epithelial and fibroblastic phenotypes, a feature maintained in cell culture. The epithelially differentiated cells synthesized larger amounts of GAGs, the difference being most expressed for cell surface HSPGs. To define which PGs are produced and to see which of them accounts for this difference in GAG synthesis we optimized a semi-quantitative RT-PCR analysis of human PG-associated RNAs. The relative fluorescence of analyte to reference amplicon can be used to estimate the amount of target RNA.

The mesothelioma cells expressed a large number of PGs, the identity of each amplicon being verified by sequencing. Comparison with reference gene indicated that the epithelial mesothelioma cells expressed larger amounts of syndecan-2 and -4 and hyaluronan synthase, while the fibroblastic-mesothelioma cells produced more versican (both Vo and V, splice variants). Syndecan-1, glypican, CD44, thrombomodulin, biglycan and decorin were similarly expressed while no signal was obtained for betaglycan or CD44E. Conclusion: The variation in phenotype of mesothelioma cells is mainly associated with differences in expression of syndecan-2, syndecan-4, hyaluronan synthase, and versican.

Proteoglycans in human fetal membranes

Mette Meinert¹, Gitte V Eriksen², Astrid Petersen², Niels Ulbjerg¹, Anders Malmstrom³

¹ Dept of Obstet & Gynaecol, Aarhus University Hospital, Denmark.

² Dept of Pathology, Skive Hospital, Denmark

³ Dept of Cell and Molecular Biology,

University of Lund, Sweden.

The aim of this study was to identify proteoglycans (PG) in the fetal membranes (FM) and in the gelatinous substance, which appears between the amnion and the chorion at term. Human FM were obtained after spontaneous vaginal delivery at term and biopsies were extracted in 4 M guanidinium chloride. The total amount of proteoglycans was determined with Alcian Blue. Separation of the various proteoglycans was obtained by gel electrophoresis and identification was done by Western Blotting. Four different types of proteoglycans were identified: Decorin, biglycan, versican and perlecan. The amnion contained a high amount of the smaller PG decorin compared to chorion and gelatinous substance. The chorion contained both decorin and biglycan with biglycan being the dominating PG. The gelatinous substance contained only very small amounts of proteoglycans. The distribution of the different PG's in fetal membranes corresponds well to the biomechanical properties of the amnion and the chorion. Decorin is known to stabilize collagen and is rightly found in the amnion, which is the strengthbearing component. Biglycan is found around cells and this corresponds to its appearance in the chorion. A maturation and reorganisation of the connective tissue may play a role during the onset of labor. Preterm labor could be associated with a preterm maturation of the fetal membranes.

In vitro proteoglycan sulfation by sulphydryl compounds in sulfate transporter chondrodysplasias

A. Rossi^{1,2}, B. Steinmann², G. Cetta¹ and A. Superti-Furga²

¹ Dept. of Biochemistry, University of Pavia, Pavia, Italy

² Dept. of Pediatrics, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Sulfate transporter chondrodysplasias are caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene. Because of reduced sulfate transport across the cell membrane, the intracellular sulfate pool is

reduced and proteoglycans (PGs) are undersulfated. The contribution of sulfur containing compounds other than inorganic sulfate to the intracellular sulfate pool in vitro depends on the cell type and the culture conditions. In this study we have considered the contribution of cysteine and cysteine derivatives to PG sulfation in fibroblast and chondrocyte cultures from sulfate transporter chondrodysplasia patients.

Incubation of fibroblasts & om patients with achondrogenesis 1B in medium containing different concentrations of cystine (25-500 WM) indicated that the recovery of PG sulfation, measured by HPLC disaccharide analysis of chondroitin sulfate PG, was maximal at 200 uM cystine. In these conditions PG sulfation was not affected in control cells. Disaccharide analysis of PGs synthesized in presence of 2 mM N- acetylcysteine and 1 mM cystamine indicated that these drugs can partially compensate for intracellular sulfate deficiency: the relative amount of non-sulfated disaccharide was 71 % in basal medium (25 uM cystine and methionine), 35 % in 0.5 mM cystine and 48 % in medium containing cystamine or N-acetylcysteine. Cystine (500 NM) and N- acetylcysteine (2 mM) were also tested in primary chondrocyte from a DTD patient; the relative amount of non-sulfated disaccharide was 32 % and 34 % in presence of cystine and N-acetylcysteine respectively, with respect to 54 % in basal condition indicating that cysteine derivatives can partially compensate for intracellular sulfate deficiency also in chondrocytes. Work supported by the Swiss National Foundation (32-45401.95) and Telethon-Italy (grant no. E.458).

PG-S3, a proteoglycan related to biglycan (PG-S1)

Mark Hickery, Annahita Sallmyr, Matthias Mørgelin and Dick Heinegård,
Department of Cell and Molecular Biology,
Section of Connective Tissue Biology,
University of Lund, Box 94, S-22100 Lund,
Sweden

Biglycan (PG-S1) is a small proteoglycan

structurally related to other members of the expanding group of interstitial leucine-rich proteoglycans. In this work we provide information on PG-S3, a novel biglycan, based on biochemical and electron microscopical investigation. PG-S1 and PG-S3 were isolated from bovine articular cartilage by 4M guanidinium chloride extraction, followed by CM-52 cellulose chromatography. They were separated by DEAE Sepharose ion-exchange chromatography, where PG-S3 was eluted before PG-S1 at comparably low NaCl concentration. PG-S3 was finally purified by size exclusion chromatography on Superose 6. The N-terminal sequence of PG-S3 was determined and showed identity to biglycan. Tryptic digestion of PG-S3 and purification by reverse phase chromatography gave three peptides with identical sequence to biglycan. Like biglycan PG-S3 was substituted with two oligosaccharides at Asn 234 and Asn 275. PG-S3 had two glycosaminoglycan (GAG) chains containing both chondroitin sulfate and dermatan sulfate with the same size and sulfation ratio as PG-S1 GAG chains. The core proteins of both PG-S3 and PG-S1, resulting from digestion with chondroitinase ABC, had an apparent molecular weight of 42 kDa in SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. The immunoreactivity of the PG-S3 core protein to a monoclonal anti- proteoglycan deltaDi-6S (Mab 3-B-3) was much greater than the PG-S1 core protein. PG-S3 was examined by electron microscopy after glycerol spraying/rotary shadowing and compared to PG-S1. In contrast to PG-S1, PG-S3 exhibited pronounced intermolecular GAG chain interactions, resulting in characteristic "double globe" structures. Digestion of PG-S3 with chondroitinase ABC effectively removed these double globes. Conclusion: PG-S3 probably represents a subpopulation of PG-S1 with the ability for dimerization via interaction of its side chains. This GAG interaction may shield negative charges and thus render the molecule less negatively charged than PG-S1.

Chemical and functional aspects of the shape

module (interfibrillar proteoglycan bridges)

John E. Scott

Chemical Morphology, Manchester University, M13 9PL, U.K.

Shapes of ECMs depend on collagen fibrils being in the right places. The fibrils are linked orthogonally by dermatan/chondroitin/keratan sulphates attached via protein moieties (in small proteoglycans such as decoran) every ~65nm along the fibril. These regular bridging structures are the shape modules. Evidence from cell cultures and chemical structure determinations establish their functional and structural status. Shape modules were missing and ECMs were totally disorganised in cultures of human skin cells (taken post mortem from an electively aborted foetus) which were unable to express decoran, thus supporting the shape module hypothesis. Other ECM components (collagen, proteoglycans, GAGs) were produced in adequate amounts. Seven normal and eight osteogenesis imperfecta cell lines produced ECMs with normal shape modules [Scott JE, Dyne KM, Thomlinson AM, Ritchie M, Bateman J, Cetta G, & Valli M. *Exper. Cell Res.* in press]. Freeze-dried rat tail tendons were glutaraldehyde-fixed, extracted with 2M MgCl₂ at 100°C and digested with type VII clostridial collagenase. Decoran-rich species were precipitated with cetylpyridinium chloride. Electrophoreses with Coomassie or Alcian blue staining before and after papain digestion were performed. Decoran-rich fractions contained hydroxyproline, proving a crosslink to collagen fragments. Gly was the only significant N-terminal residue and in a mixture a sequence GAKGDRGET was seen, characteristic of the α 1 chain in the e band of the type I-rich collagen fibril, one of the decoran-binding regions demonstrated by electron histochemistry [Scott JE, Ritchie M, Glanville, RW & Cronshaw A *Biochem. Soc. Trans.* (1997) 26, S663]. A model of the shape module structure is thereby facilitated.

Molecular cloning of a PG-M-versican-like proteoglycan of the axolotl embryo

Michael Stigson and Lena Kjellén

Department of Veterinary Medical Chemistry, SLU, BMC, Box 575, SE-75123 Uppsala, Sweden

cDNA encoding the core protein of an embryonic axolotl proteoglycan (AxPG) was isolated and sequenced. From the deduced amino acid sequence it appears likely that AxPG is a PG-M/versican homologue. The C-terminal globular domain shows extensive sequence conservation with that of chicken, mouse, and human PG-M/versican, but is less similar to the other lecticans. Previously, the PG-M/versican-like proteoglycan was found to exist in the axolotl embryo in large disulfide-stabilized proteoglycan complexes. Possibly, unpaired cysteine residues in the core protein could account for this unique feature of the embryonic axolotl variant of PG-M/versican. In support of this possibility, several cysteine residues are present in regions of the non-globular chondroitin sulfate attachment domain which are devoid of cysteines in the other species. The large PG complexes do not bind hyaluronan (HA), and although cDNA for a PG-M/versican-like HA-binding domain was isolated and sequenced it was not found to be part of the AxPG core protein. It remains to find out whether the axolotl version of PG-M/ may thus represent a "primordial" lectican, lacking a HA-binding domain. Phylogenetic relationships based on the C-terminal domain suggest that the PG-M/versican lineage has evolved separately from the other lecticans at least since the dawn of amphibians. Interestingly, different parts of the core protein appear to be under different evolutionary selection pressure while the molecule as a whole may have retained its overall structure and function. For instance, comparing the globular and non-globular domains of PG-M/versican between the described species reveals an astonishing divergence in sequence conservation between the domains. In contrast to the globular domains which are highly conserved between species, virtually no sequence conservation exists in the extended non-globular domain which appears to have undergone extremely rapid evolutionary

change.

Characterisation of Proteoglycans isolated from human normal and scoliotic nasal septum cartilage

D.A. Theocharis¹, M. Tsara¹, N. Papageorgakopoulou², A.D. Theocharis², N.K. Karatnanos² and C.P. Tsiganos²

¹Laboratory of Biological Chemistry, School of Medicine

²Section of Organic Chemistry, Biochemistry and Natural Products, Department of Chemistry, University of Patras, 261 10 Patras, Greece.

Proteoglycans (PGs) present in various nasal cartilages have been extensively characterized but no information has been published about those in human nasal cartilage. The aim of the present work was to identify the glycosaminoglycans (GAGs) and PGs in human normal (NNC) and scoliotic nasal cartilage (SNC). GAGs and PGs from 6 normal and 12 patients with scoliosis of the nasal septum were isolated, fractionated, characterized and quantified by chemical analyses, enzymic treatments, chromato-graphic, electrophoretic and immunologic techniques. The overall GAG content of SNC was increased about 30 % compared to that of NNC. The absolute amounts of keratan sulphate (KS), hyaluronan (HA) and dermatan sulphate (DS) were significantly increased but the amount of chondroitin sulphate (CS) decreased in SNC as compared to those in NNC. HPLC analysis after chondroitinase AC and ABC digestion showed a marked increase in 6-sulphated residues with simultaneous decrease in 4- sulphated residues in CS of SNC. Three pG populations were separated by gel chromatography, from NNC and SNC. The main population consisting of aggrecans and those from SNC contained more KS and C-6S than those from NNC. The second population, large nonaggre-gating from both tissues, also showed chemical differences in the same direction as the corresponding aggrecans. The third population, small PGs, from SNC contained more biglycan and decorin, both containing significantly higher amounts of DS, than those from NNC.

Three and two forms of biglycan and decorin core protein, respectively, were identified immunologically in both NNC and SNC, but only the largest cores from both sources were glycanated. These results indicate that abnormalities in human SNC are associated with modifications of both GAGs and in the amounts of decorin and biglycan.

Identification of several populations of proteoglycans isolated from extracts of rat a59 tooth germs and alveolar bone

Otto Zajíček¹ and Ivan Mikšík²

¹Institute of Dental Research, Vinohradská 48, 120 60 Prague 2, Czech Republic

²Inst. of Physiol. of Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

The objective of this study was to investigate the molecular size profiles of extractable proteoglycans (PG) from rat molar germs and young rat (1 week) alveolar bone. Pooled samples of mandibular rat tooth germs and the rat alveolar bone were successively extracted with solutions of phosphate buffered saline, 4M guanidinium hydrochloride and papain digestion. PGs from individual extracts were fractionated by Q Sepharose chromatography and gel chromatography on Sephacryl S-500. Analytical methods: Proteins - Lowry 1951, glycosaminoglycans - direct method according to Farndale 1982. Degradation methods: digestion of PG preparations with chondroitinase ABC and chondroitinase AC. Amino-acid analyses of the PG core protein were made by Pico-Tag Work Station method (Waters), i.e. acid hydroly-sates of proteins were derivatized by phenyl-isothiocysnate and analyzed by HPLC on reversed-phase column. The 280 nm (proteins) and 535 nm (glycosamino-glycans) showed that materials were present with molecular mass ranging between $13.7 \cdot 10^3$ - 25.10^3 -tooth germs, and 158.10^3 - 65.10^3 - young rat alveolar bone. The population of PGs extracted from tooth germs was shown to be extremely polydisperse. In extracts from rat alveolar bone only three populations of small PGs were demonstrated. The differences between the composition of rat

tooth germs Pgs and young rat alveolar bone PGs may reflect the high metabolic activity in tissues investigated.

Osteoblast and Fibroblast Metabolism of type I collagen differs in two type IV OI patients

Antonella Forlino, Wayne A. Cabral and Joan C. Marini

Heritable Disorders Branch, NICHD, NIH, Bethesda, MD

Collagen synthesis and processing by primary osteoblasts (OB) and fibroblasts (FB) from two children with type IV osteogenesis Imperfecta (OI) were examined to study genotype/phenotype relationships and bone matrix composition in OI. Both probands demonstrated similar differences between OB and FB type I collagen metabolism. For the proband expressing an $\alpha 2$ exon 16 splicing defect, FB and OB expressed equal amounts of mutant and normal chain intracellularly in 1 to 18 hr labeling pulses and began to secrete mutant chain after 4 hrs. The mutant chain was barely detected in FB steady-state media, but comprised about 20% of OB media $\alpha 2$ chains. In matrix deposited by long-term FB cultures, a small amount of mutant chain was found only in the collagen with immature cross-links. However in long-term OB matrix, the mutant chain was barely detected in newly deposited collagen and abundant in immature and stably cross-linked collagen. For the proband with an $\alpha 1(\text{I})\text{gly832} \rightarrow \text{ser}$ substitution, FB and OB yielded a broad $\alpha 1$ band by 2 hrs labelling and distinct slow $\alpha 1$ bands in 4 and 18 hrs samples. Secretion analysis revealed minimal $\alpha 1$ broadening in steady state FB samples, while OB media had a broad $\alpha 1$ at 4 hrs and a substantial amount of mutant chain in the 18 hr sample. In long-term matrix, FB deposited a minimal amount of slow chain. In long-term OB matrix, the slow $\alpha 1$ chain is abundant in newly deposited collagen as well as collagen with immature and mature cross-links. We concluded that OB appeared to be more permissive than FB for secretion and matrix incorporation of some mutant collagen chains. Furthermore, bone

matrix incorporation may be influenced by the role of some regions for collagen interactions with collagenous and non-collagenous matrix proteins.

Knock-in murine model for Osteogenesis Imperfecta: use of the cre/lox recombination system.

Antonella Forlino, Forbes D. Porter and Joan C. Marini.

Heritable Disorders Branch, NICHD, Bethesda, MD

Our goal was the generation of a murine model for Osteogenesis Imperfecta, suitable for development of a gene therapeutic approach using hammerhead ribozymes. We planned to insert in the murine genome the glycine substitution reproducing the causative mutation detected in one of our moderately severe patients. Site directed mutagenesis was performed on a subcloned fragment of the murine COL1A1 gene to insert in exon 23 a G $\rightarrow$ A, changing $\alpha 1(\text{I})\text{gly349} \rightarrow \text{cys}$ and a C $\rightarrow$ T creating a ribozyme cleavage site. Since the expected phenotype could compromise F1 survival, a transcription/translation "stop" cassette under the control of the cre/lox E β system was inserted in intron 22. We expected an F1 with null expression of the mutant allele, as associated with msld OI. Mating of the F1 generation with wt mice expressing cre under the control of the EII α promoter was predicted to yield an F2 with expression of OI in a phenotypically severe non-lethal form. By standard procedures three chimeras were generated and used to produce two murine models with a skeletal phenotype characteristic of human OI. A knock-out mouse, from a chimera x wt mating, was lethal due to the alternative splicing generated by the presence of the lox-stop-lox cassette itself. One alternatively spliced form was in-frame. Radiography, histology and skeletal staining confirmed a phenotype with multiple rib fractures and poor skeletal mineralization. The mutant protein was synthesized but not secreted, the phenotype may result from protein suicide effects. The chimeras were also mated with mice expressing cre recombinase, to eliminate the "stop" cassette

and allow expression of the collagen mutation. The majority of the pups were mosaics of the two form of mutant allele in each tissue examined. Their lethal OI phenotype was confirmed by radiography, histology skeletal staining and biochemical and molecular analysis. We obtained two surviving mice from more than 100 examined pups by injecting them intraperitoneally with a 10% glucose solution. Their mating with wt mice permitted us to obtain mice with full expression of the mutant allele carrying the causative glycine mutation. The resulting phenotype was the lethal form of OI (OI Type II). Radiography, histology, skeletal staining, and biochemical and molecular analysis supported the diagnosis. The cre/lox system yielded conditional expression of the mutant allele. This opens the possibility of using cre/lox to generate animal models for other dominant disorders with severe/lethal forms.

The Molecular Defects In Three Patients with Ehlers-Danlos Type VII

AC Nicholls¹, JB Harrison¹, P Sarathachandra² and FM Pope³

¹ Dept. of Pathology, Univ. of Cambridge, Cambridge, UK.

² Northwick Park Hospital, Harrow, UK.

³ Institute of Medical genetics, Univ. Hospital of Wales, Cardiff, Wales.

The Ehlers-Danlos syndrome type VII (EDS VII) is a rare subgroup of the disorder characterized by extreme joint hypermobility, recurrent joint dislocations and short stature. We present the clinical and molecular characterization of 3 patients with previously unreported mutations of COL1A1 and COL1A2. Skin fibroblasts from patient 1 synthesized procollagens containing a faster migrating component than normal pro α 1(I). Pepsin digestion gave a normal banding pattern for α 1(I) and α 2(I). RT-PCR amplification of mRNA revealed a deletion of 174bp comprising the whole of exons 5 and 6 of COL1A1. PCR amplification of genomic DNA gave a small product that had normal sequence through exon 4, intron 4 and the first 22bp of exon 5 then an inserted T and a deletion of 883bp to the 9th base

of intron 6 of COL1A1. Cells from patient 2 gave normal patterns for procollagens and collagens. RT-PCR of α 1(I) mRNA gave 3 products, a normal, one skipping exon 6 and one deleting the first 15bp of exon 6. Sequencing genomic DNA revealed a G-1 $\rightarrow$ A at the 3' of intron 5. The 15bp deletion arises from the use of a cryptic AG splice site within exon 6. Only genomic DNA was available from patient 3. Amplification and sequencing around exon 6 of both type I collagen genes identified a G+1 $\rightarrow$ T transversion at IVS 6 of COL1A2. All these mutations result in the loss of the procollagen N-propeptidase cleavage site and inhibit the conversion of procollagen to collagen and the formation of stable collagen fibres.

Genetic heterogeneity in the Stickler syndrome

Allan Richards¹, Sam Martin¹, John Yates^{1,2}, F.Michael Pope^{1,3} and Martin Snead^{1,4}.

¹ Department of Pathology, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge UK.

² Department of Clinical Genetics, Addenbrooke's NHS trust, Hills Road, Cambridge, UK.

³ Institute of Medical Genetics, University Hospital of Wales, Cardiff, UK.

⁴ Vitreoretinal unit, Addenbrooke's NHS trust, Hills Road, Cambridge, UK.

Stickler syndrome is the commonest inherited cause of retinal detachment. Clinically, two types can be distinguished on the basis of different abnormal vitreous architecture. We have analyzed fourteen type 1 and five type 2 families for linkage to the two genes (COL2A1, COL11A1) previously shown to be defective in patients with Stickler syndrome. In addition we have used markers for other candidates, COL11A2 and COL5A2. All of the type 1 Stickler families were found to be concordant, either with a VNTR at the 3' end of COL2A1 or other markers close to the gene. One of the type 2 families was also concordant with the COL2A1 VNTR, two others were concordant with COL11A1 markers. The two remaining type 2 families were small, but one

was unlinked to markers for all of the genes tested. The other was unlinked to COL2A1, COL11A1 and COL11A2, but was concordant for a marker close to the COL5A2 gene. Mutational analysis of COL2A1 was performed by amplifying large regions of the gene and using internal primers to directly sequence exons. A premature termination codon was found in one of the type 1 families, similar to those seen in other Stickler patients. Amplification of cDNA detected an exon skipping mutation of COL11A1 in a type 2 family. A 54 bp region was missing in affected family members. Analysis of genomic DNA revealed that this was due to a single base pair deletion which altered the acceptor splice site in the preceding intron. Amplification of COL5A2 cDNA was used to analyze the type 2 family concordant with this gene. The complete open reading frame was sequenced, but no mutation was detected, suggesting that COL5A2 is not the mutant locus in this family. Along with the other small type 2 family not linked to any of these genes, this indicates that there is a third undetermined Stickler syndrome locus.

Differential Gene Expression of Chondrocytic Cell Lines Induced by High Hydrostatic Pressure

Reijo Sironen¹, Kai Kaarniranta¹, Mika Elo¹, Mikko Lammi², Masaharu Takigawa², Mary B. Goldring³ and Heikki J. Helminen¹

¹ Department of Anatomy University of Kuopio, P.O.B. 1627, 70211 Kuopio, Finland.

² Department of Biochemistry and Molecular Dentistry, Okayama Univer-sity Dental School, 2-5-1 Shikata-Cho Okayama 700-0914, Japan.

³ Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA 02115

Hydrostatic pressure is an effective regulator of chondrocyte metabolic activity in articular cartilage. Changes in amplitude or frequency of the pressure can have a significant effect on the production of matrix macromolecules and of agents leading to cartilage breakdown, like in osteoarthritis. Pressures in the range 5-50 MPa alter cellular morphology, reduce exocytosis, dissociate

cytoskeletal elements, reduce protein synthesis and inhibit membrane transport.

The present study is focused on screening of differential gene expression due to high hydrostatic pressure (30 MPa, static or cyclic). The DDRT-PCR analysis of mRNA from two chondrocytic cell lines (T/C-28a4 immortalized chondrocytes and HCS 2/8 chondrosarcoma) using 3x3 different anchored and arbitrary primers clearly indicates effects of static pressure (12 h) on the gene expression. At this state of analysis we have found ca. 30 differential up- or down-regulated bands due to the static load. Instead, the cyclic load or heat shock treatment are much less inductive.

We have cloned and sequenced two gene products, which are down-regulated by the static hydrostatic pressure. One of these is death-associated protein-3 (DAP-3), it is found in various human tissues (Kissil et al. JBC 270, 27932, 1995) and it is related to the interferon gamma mediated cell death but its function is still unknown. The other clone is P311, an abundant mRNA in different human brain structures (Studler et al. Eur. J. Neurosci. 5, 614, 1993). The role of these gene products in cartilage is not known.

At the moment we have shown the differential effect of static hydrostatic pressure on the gene expression of two chondrocytic cell lines; pressure can specifically up- and down-regulate gene expression. We are continuing the cloning and characterizing these expression products in order to elucidate the influence of pressure on chondrocyte metabolism.

Regeneration of long bones involved by intramedullary nailing

Ivo Mařík¹, Zdeněk Sobotka², Pavel Černý¹ and Petr Korbelář³

¹Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus

²Mathematical Institute of Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, CZ and

³Orthopaedic Clinic of the Second Medical Faculty, Charles University, Prague, CZ

The paper is concerned with applications of intramedullary nailing for long bones affected

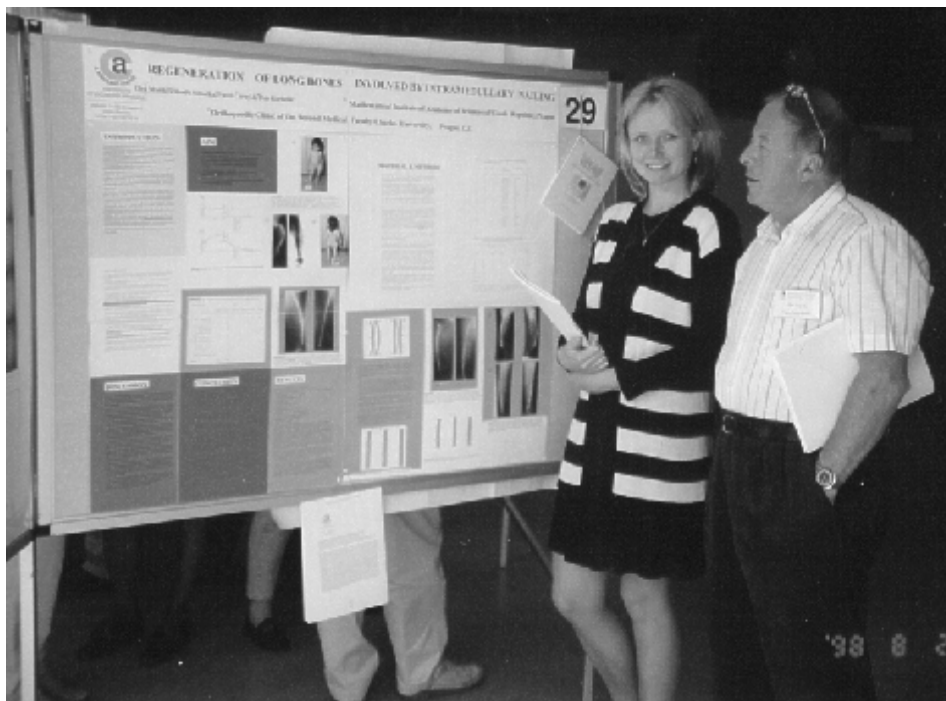
by dysplasias with decreased bone density, e.g. osteogenesis imperfecta (OI). The intramedullary nailing (IN) is a method of choice of surgical therapy at fractures and deformity corrections of children with OI. It has been verified that the remodeling of disturbed bone tissue after the treatment by IN always occurs in a limited measure. The impulses for remodeling of the bone tissue consist in the deformational changes of bones such as alternating shortening and extension in individual regions of bones. Because of the organic components of bone tissue such as collagen, elastine and proteoglycans, the bones exhibit not only the elastic but also viscoelastic properties which are manifested by the long-term deformation changes occurring in contradistinction of the elastic behavior at the constant loads and after unloading (the so-called elastic after effect connected with time-dependent deformation). On the basis of these phenomena, the authors arrived at the

deformational-rheological theory of bone remodeling according to which the stimulating remodeling effects depend not only on the amount but also on the duration of deformation changes. The main cause of the complications of IN is involved by the difference of the deformation properties which causes that the contact length between the bone and nail is limited. The contact then occurs only in the neighbourhood of critical points at the nail ends and on the convexity of diaphysis. The biomechanical conditions and effects of intramedullary nailing are explained on the basis of clinical, X-ray and surgical observations.

Address:

RNDr. Otto Zajíček, Csc.

**Výzkumný ústav stomatologický
Vinohradská 48
120 60 Praha 2**



SEMINÁŘ "OSTEOCHONDRODYSPLAZIE - KOSTNÍ DYSPLAZIE"

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu v Praze 3 ve spolupráci s Pracovní skupinou pro osteologii a fosfokalciový metabolismus ČPS (OPCAM) a Společností pro výzkum a využití pojivových tkání uspořádaly dne 25.4.1998 v sále VIA na Újezdě v Praze 1 celodenní seminář na téma "**Osteochondrodysplazie**" (OCHD).

Hlavními organizátory byli MUDr. Ivo Mařík, CSc., odborný garant semináře a Ing. Pavel Černý, vedoucí firmy Ortotika s.r.o., která byla i hlavním sponzorem.

V rámci dopoledního a odpoledního programu bylo předneseno celkem 10 odborných sdělení, která ukázala a obsáhla téměř celou šíři problematiky komplexní péče o pacienty s kostními dysplaziemi (KD).

Byla přednesena následující témata:

T. Cikrt: Paleček - společnost lidí malého vzrůstu

I. Mařík: Diagnostika, klasifikace a terapie - komplexní péče o pacienty s OCHD

J. Kolář: Dysplastické změny páteře OCHD v radiologickém obraze

D. Zemková: Využití antropometrie v komplexní péči o děti s KD

M. Roth: Úloha neurálního růstu v patomechanice kostních dysplazií

M. Kuklík: Genetické poradenství a prenatální diagnostika u KD

I. Mazura: Možnosti diagnostiky achondroplázie a neurofibromatózy molekulárně genetickými metodami

Z. Sobotka: Remodelace kostí u kostních dysplazií a deformačně-reologická teorie

M. Petrýl: Reakce kostní tkáně na mechanické zatížení

P. Černý, I. Mařík: Aplikace ortotiky jako prostředku technické rehabilitace u KD

Semináře se zúčastnilo pouze 24 posluchačů, přesto obsáhla a vysoce odborná diskuse svědčila pro závažnost problematiky kostních dysplazií, která je dodnes na okraji zájmu naší lékařské veřejnosti. Členové redakční rady časopisu "Pohybové ústrojí - pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii", kteří byli hlavními tvůrci semináře, se na místě dohodli, vzhledem k potřebnosti seznámit širší lékařskou obec s rozsáhlou komplexní péčí o pacienty s OCHD, vydat přednesené práce jako souborné nebo původní práce v časopise Pohybové ústrojí ještě v roce 1998.



SEMINÁŘ O PODOLOGII

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu ve spolupráci s firmou **Ortopedica s.r.o.** uspořádaly dne 16.5. 1998 v sále VIA na Újezdě v Praze 1 již 3. celodenní "**Seminář o podologii**". Hlavními organizátory byli MUDr. Ivo Mařík, CSc., odborný garant semináře a Mgr. Karel Plzák, jednatel firmy Ortopedica, která se stala hlavním sponzorem. V rámci celodenního semináře bylo prezentováno 10 přednášek, a to:

- K. Plzák: Ortopedica a její program,
- J. Meluzín: Anatomie nohy,
- I. Mařík: Vrozené a získané vady nohou - diagnostika a léčení,
- I. Černoševič: Metody konzervativního i operačního léčení pes equinovarus congenitus,
- J. Poul: Indikace ortopedických vložek u dětí,
- P. Hlaváček: Zdravá obuv pro děti,
- Z. Sobotka: Biomechanika nohy a chůze,
- M. Kuklík: Vady nohou u končetinových vad a kostních dysplazií - etiopatogeneze, genetické aspekty,
- J. Straus: Predikce dynamických znaků z podogramu,
- P. Černý: Výroba individuálních vložek (videofilm) a výrobky dostupné v ČR.

Sobotního semináře se zúčastnilo 27 lékařů ortopedů, 7 pediatriů, 6 protetiků a 55 odborných asistentů a spolupracovníků zdravotnického zařízení (Ortopedica s.r.o.). Tato vysoká účast je důkazem stoupajícího zájmu o vrozené a získané vady nohy v dětství i dospělosti. Téma přednášek byla volena tak, aby postihla komplexní péči o nohy. Čtyřleté zkušenosti s metodou podografie ukazují, že kvalitní podogram (otisk chodidla zatíženého hmotností pacienta - funkční biomechanicky dynamický ukazatel) je pro stanovení biomechanické diagnózy a tím i pro předpis individuální vložky nepostradatelnou a současně ve většině případů zcela dostatečnou vyšetřovací metodou. Samozřejmě při vyšetření se zjišťují anamnestické údaje a lokální patologické změny, které se zaznamenávají do vyšetřovacího archu. Stanovení biomechanické diagnózy ortopedem závisí na jeho erudici, zkušenostech získaných každodenní komparací deformit nohou s podogramy, ale i na jisté předvídatosti, jak se bude deformita dále vyvíjet. V indikovaných případech je pak nutno použít sádrové otisky a odlitky nohou (i bérců), podle kterých se zhotovují speciální vložky do bot, individuální ortopedická obuv nebo dynamické případně i korekční ortézy. V těchto případech se již neobejdeme zpravidla bez rentgenových snímků ve speciálních držených projekcích a zvažujeme možnosti operačního léčení. Podogram využíváme i k hodnocení výsledků léčení jak ortotického tak operačního.

Ortopedické vložky bez ohledu na jejich provenienci nepředstavují v žádném případě pomůcku pro paušální použití. Zkušenosti zahraničních autorů ukazují, že jejich

nadbytečná dlouhodobá aplikace a hlavně nesprávná příliš velká korekce může vést v dospělosti k dekompenzaci nohy. Proto dáváme přednost individuálně vyráběným ortopedickým vložkám. V růstovém období je cílem racionálního ortotického léčení usměrňovat tzv. funkční adaptaci skeletu a pojivových tkání, a tak postupně korigovat vrozené i získané deformity nohou. Antropometrické charakteristiky nohou v růstovém období a intraindividuální vývoj plosky nohy nebyly dodnes v našem ani světovém písemnictví uveřejněny, a proto je naším cílem provést prospektivní studii standardních podogramů určitých věkových skupin za fyziologických i patologických podmínek.

Do budoucna by byla oboustranně výhodná a potřebná úzká spolupráce s obuvnickou asociací a jinými odbornými institucemi zdravého obouvání.

Věříme, že se již osvědčený způsob péče o nohy, podporovaný firmou Ortotica s.r.o.

ZPRÁVY * NEWS

ODBORNÉ AKCE V ROCE 1999

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu afiliované ke **Katedře antropologie a genetiky člověka Přírodovědecké fakulty, Karlovy university v Praze** plánují uspořádat v roce 1999 mezioborové doškolovací semináře na téma "Podologie" (sobota 20.2.1999 v sále VIA na Újezdě 26 v Praze 1), "Vrozené končetinové vady" (termín předběžně v květnu 1999) a workshop "Osteochondrodysplazie" v rámci IVth International Congress of Aleš Hrdlička: "World Anthropology on the Turn of the Centuries", který se bude konat 31.8. - 4.9.1999 v Praze.

Kontaktní osoby: MUDr. I. Mařík, CSc. a MUDr. M. Kuklík, CSc., Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu v Praze 3, Olšanská 7, 130 00 Praha 3. Tel./fax: (02)697 22 14.

SPOLEČNOST "MALÝCH LIDÍ"

Paleček - společnost lidí malého vzrůstu je občanským sdružením, registrovaným ministerstvem vnitra. Je dobrovolnou svépomocnou organizací, která je otevřena lidem postiženým malým vzrůstem bez ohledu na příčinu tohoto stavu, rodičům, či jiným příbuzným a dalším osobám, zejména lékařům. Při své činnosti vychází ze zahraničních zkušeností.

Poslání sdružení

Ve stanovách společnosti se mj. uvádí: Sdružení se zaměřuje na dosažení těchto **cílů**:

- **všestranná pomoc** občanům s malým vzrůstem a jejich rodinám při překonávání následků tohoto zdravotního postižení a vyvíjení aktivit vedoucích k odstraňování problémů s ním souvisejících,
- **poskytování informací** a vzdělávání v oblasti příčin a následků malého vzrůstu,
- propagace problematiky malých lidí **ve veřejnosti a jejich integrace do společnosti**,
- spolupráce s podobnými **organizacemi v České republice i zahraničí**,
- usilování o naplnění obecných lidských práv i specifických práv zdravotně postižených,
- zastupování členů při jednáních s orgány státní správy a ovlivňování legislativy ve prospěch zdravotně postižených,
- navazování **kontaktů** mezi lidmi s malým vzrůstem a mezi rodiči takto postižených dětí

Naplnění cílů Palečka je dlouhodobou záležitostí. Doposud se podařilo uspořádat **první "celostátní" setkání** a zvolit

pětičlenný výbor (dva členové jsou z řad rodičů a tři jsou dospělí postižení). Setkání se zúčastnily děti od jednoho roku spolu se svými rodiči i padesátiletí dospělí lidé malého vzrůstu. Takové akce jsou mnohými členy považovány za vůbec nejdůležitější součást činnosti sdružení. Byl navázán úspěšný **kontakt s médii** (vyšly články nebo vznikly relace v: Magazín Práva, Zemské noviny, Český rozhlas, Blesk, Zdravotnické noviny, Děti a my, Žena a život, zájem projevila Mladá fronta, Česká televize, Moravskoslezský den a další). Ministerstvo zdravotnictví poskytlo Palečkovi grant na vydávání **časopisu**. Měl by obsahovat populárně-odborné články, překlady ze zahraničních materiálů, poradenské a společenské rubriky apod.

Členové a spolupráce s lékaři

Na jaře 1998 měla společnost lidí malého vzrůstu 36 řádných členů, z nichž 19 tvořili rodiče a jedna lékařka. Dalších 18 členů poslalo předběžnou přihlášku, ale nemohlo se zatím zúčastnit společného setkání (každý z těchto lidí vlastně představuje celou rodinu). Pět přihlášek je i ze SR, neboť společnost chce působit na celém území bývalého Československa. Podle diagnóz **převažují kostní dysplasie** (podle údajů na členských přihláškách jsou to chondrodystrofie achondroplazie, pseudoachondroplazie, Knies-Like osteochondrodysplazie, spondylo-metafyzární dysplazie apod.). Přihlásili se i postižení **osteogenesis imperfecta, hypofyzárním nanismem** ap. Paleček je k dispozici všem, kteří o členství projeví

zájem. Jeho zakladatelé považují za přínosné, že bude ku pomoci různým skupinám postižených, jejichž společným problémem je malý vzrůst. Stejně tak je sdružení koncipováno jako společné pro rodiče, jejich postižené děti a současně i dospělé postižené. Zkušenosti německé organizace tuto myšlenku podporují.

Paleček by nevznikl bez přispění specializovaných lékařů. Společnost spolupracuje s **MUDr. A. Baxovou** a s týmem Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze 3, vedeného **MUDr. I. Maříkem, CSc.** Tuto spolupráci považujeme za velmi důležitou a chceme navázat kontakty s dalšími lékaři i jinými odborníky. Doporučení kontaktu se sdružením může být důležitou součástí komplexní lékařské péče. Na druhou stranu mohou lékaři vypomáhat v činnosti Palečka účastí na jeho seminářích (například přednáškami o nových trendech v terapii, správné rehabilitaci, pokroky v genetice a poradenství), přispíváním do časopisu sdružení i podílem na přípravě **odborně-populární příručky "Malý vzrůst"**. Tato knížka by byla určena nejen členům Palečka a jejich příbuzným, ale i lékařům - pediatrům, učitelům, novinářům apod. Vydání knížky bylo předběžně projednáno s vydavatelstvím Galén, obsahovala by kapitoly jako:

- Formy malého vzrůstu
- Příčiny a diagnostika (*včetně podkapitoly o růstovém hormonu, tvorbě kostí, genetice, genetickém poradenství, diagnostických metodách*)
- Lékařská péče a léčba (*včetně možností a limitů léčby růstovým hormonem a prolongačních operací, kapitoly o rehabilitaci a sportu*)

- Rozvoj dítěte malého vzrůstu. (*včetně vstupu do předškolního a školního zařízení, dospívání, vědomí a sebevědomí*)
- Malí lidé a společnost (*malý vzrůst jako zdravotní postižení, otázky zaměstnávání, svépomocné organizace*)
- Katalog otázek a odpovědí (*Rodiče se ptají, odborníci odpovídají*)

Do budoucna by mohl být také ustanoven stálý tým spolupracujících odborníků (**"lékařský výbor společnosti"**) - například genetik, ortoped, antropolog, psycholog, fyzioterapeut apod.

Obdobné společnosti ve světě

Samotný vznik Palečka inspiroval příklad německé organizace **BKMF (Bundesverband Kleinwchsige Menschen und ihre Familien)**. Její představitelé poskytli našemu sdružení množství materiálů, které jsou již z části přeloženy a budou postupně zveřejněny v našem časopise. BKMF usiluje o širší střeoevropskou spolupráci, do níž jsou již dnes zapojeny organizace z Německa, Švýcarska, Rakouska i Polska. BKMF je natolik velká, že je ještě rozdělena do sekcí (například: rodičovská, achondroplazie apod.). Společnost vydala několik příruček (o růstovém hormonu, achondroplazii, obecně o malém vzrůstu a jeho příčinách a sociálních dopadech, o mezinárodním setkání reprezentantů organizací lidí malého vzrůstu aj.) a průběžně vydává různé tématické "sešity".

Největší, nejstarší a také nejlepší organizací je americká **LPA (Little People of America)**. Existuje přes třicet let a má na pět tisíc členů. Je výborně zajištěna i sponzorsky díky "malým" hercům z Hollywoodu. Každoročně pořádá

celostátní (federální) "konference" - tedy velké setkání zahrnující odborně-lékařský, kulturní i sportovní program (existují zde i zvláštní sdružení pro "malé" sportovce či umělce). LPA má své stránky na **internetu**. Lze si na nich vyhledat prakticky všechno, co s problematikou lidí malého vzrůstu souvisí - od stanoviska k prodlužovacím operacím, či hormonální léčbě, přes fotografickou galerii obrázků z konferencí až po informace o prodloužených pedálech do automobilů a o tom, zda mohou používat "malí lidé" airbagy.

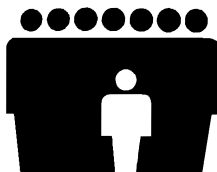
Máme k dispozici také časopisy organizací z Velké Británie (RGA) a Austrálie (LPAA). Existuje i mezinárodní organizace International Growth Federation.

Společnost Paleček se nachází teprve na počátku své existence. Naplnění všech

jejich cílů si vyžádá určitý čas. Zájem ze strany samotných lidí postižených malým vzrůstem (třebaže zatím jen pasivní) a zejména jejich rodičů i podpora některých lékařů je však pro jeho zakladatele povzbuzující a zavazující. Doufám proto, že se nám podaří jeho myšlenku dotáhnout do smysluplného konce.

Mgr. Tomáš Cikrt
Zdravotnické noviny
Drtinova 8
150 00 Praha 5
tel. 02/57018343

privat:
Ciolkovského 12
160 00 Praha 6
tel. 02/6520658



SDRUŽENÍ AMBULANTNÍCH ORTOPEDŮ A OBOR ORTOPEDIE.

Vážené kolegyně, vážení kolegové, dospěli jsme do období, kdy dochází ke krystalizaci problémů, jež reorganizace zdravotnictví a současný nedostatek finančních prostředků v našem resortu vyvolaly. Tento stav postupně progreduje od poloviny roku 1997, kdy byl uveden do praxe nový seznam výkonů a následná regulační opatření zdravotních pojišťoven. "Kvality" tzv. sazebníku pro náš obor jsou nám všem známy. Např. podhodnocení operačních výkonů a nákladů ortopedických ambulancí a porovnání s jinými chirurgickými obory, ale i vyslovené odmítnutí celosvětových trendů v terapii ortopedických pacientů např. jednodenní chirurgie. Ne náhodou to u některých kolegů vyvolávalo dojem útoku proti privátním praktikám. Jednání o podpoře změn v sazebníku (hlavně některé H kódy) s vedením České společnosti pro ortopedii a traumatologii (ČSOT) nevedla k žádnému výsledku. Proto bylo založeno v roce 1997 Sdružení ambulantních ortopedů (SAO), aby hájilo zájmy privátní sféry ortopedické obce a nyní již má kolem 200 členů. Chceme zdůraznit, že toto sdružení nevzniklo jako protipól ČSOT, ale spíše jako subjekt věnující se problematice privátní sféry. Jedná se o odbornou sekci Sdružení smluvních lékařů (SSL). Jelikož SSL zastupuje poskytovatele zdravotní péče při dohodovacích řízeních, máme možnost tímto způsobem zasahovat do těchto jednání.

Čeho jsme zatím dosáhli ?

Byli jsme vyzváni k jednání o úpravách

stávajícího sazebníku. Zde se nám podařilo prosadit zrušení H kódů, snížení času nositele u výkonů sádrových obvazů a sonografie kyčelních kloubů. Tyto výsledky měly být uvedeny do praxe začátkem roku 1999, ale zásahem MZ ČR byla tato jednání zatím pozastavena, a tím pádem výsledky těchto jednání nebudou v první polovině roku 1999 akceptovány.

Byl vytvořen ceník jednotlivých výkonů, který by vyjádřil skutečné náklady na vedení našich ordinací. Po jednání s výborem ČSOT byl přizván jeden zástupce privátní sféry jako pozorovatel schůzí výboru ČSOT.

Podařilo se nám probudit členy ČSOT z letargie k aktivnímu zapojení do diskusí o stanovách naší odborné společnosti. Zde je však nutno vykonat mnoho práce a bude záležet i na přístupu výboru ČSOT akceptovat změny, jak ve složení členské základny ČSOT tak i v celém resortu zdravotnictví. Na členské schůzi ČSOT dne 20. listopadu 1998, kdy jednání o stanovách ČSOT skončila patem, byli členové SAO obviněni z rozbíjení odborné ortopedické společnosti. Opak je pravdou. Pouze zapojením většího počtu členů do aktivní práce odborné společnosti je možné vyřešit stávající problémy a prosadit je pak na vyšších úrovních. V tomto bodě máme podporu i některých nemocničních ortopedů.

Jaké úkoly nás v nejbližší době čekají ?

Proběhnou jednání se zdravotními pojišťovnami ohledně rámcových smluv. Zde je nutné se zapojit jak do jednání o

komplexní rámcové smlouvě, tak o specifikaci našeho oboru.

Budeme jednat s výborem ČSOT o změně stanov ortopedické společnosti, které by odpovídaly právnímu řádu a vyhovovaly široké ortopedické obci.

Zapojit se do organizace postgraduálního vzdělávání privátních ortopedů a semináře začlenit do systému bodování ČLK.

Vážené kolegyně, kolegové, touto formou jsem se Vás pokusil seznámit s naším sdružením a jeho činností. Budeme Vám vděční za každý konstruktivní názor a připomínku, ať už se jedná o naši činnost v rámci ČSOT, tak i k tvorbě rámcové

smlouvy. Jaké podmínky se nám podaří prosadit ve vztahu k zdravotním pojišťovnám, takové budeme mít pro svou práci. To za nás nikdo neudělá !!!

MUDr. Ivan Kopecký
Předseda Sdružení ambulantních ortopedů

Ortopedická ambulance
Generála Janouška 902
190 00 Praha 9
tel.: 02/81913170

ortotika s.r.o. - ortopedická protetika

Vysokoučinné noční polohovací dlahy pro korekci valgozity kolenních kloubů - obr. 1, nebo pro koreci varozity bérců - obr. 2 (podle MUDr. Maříka). Možnost postupného zvětšování korekce pomocí šroubového teleskopu. Ortézy jsou vyráběny individuálně na základě poukazu PZT, vystaveným ošetřujícím lékařem. (kódy: 05 00949, 05 23412).

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



**IVth International Congress of Aleš Hrdlička
"WORLD ANTHROPOLOGY ON THE TURN
OF THE CENTURIES"**

31 August - 4 September 1999 Praha - Humpolec, Czech Republic

Organized by

Department of Anthropology, Faculty of Science Charles University in Prague, Czech
Anthropological Society, Town Humpolec, National Museum, Prague, Museum of Dr. Aleš
Hrdlička, Prague.

Organizing Committee:

President: Pavel Bláha, Charles University, Prague

Scientific Secretary: Vladimír Přívratský, Charles University, Prague

Scientific Programme Board: Ivan Mazura, Charles University, Prague
Vladimír Novotný, Masaryk University, Brno
Václav Vančata, Charles University, Prague

Members: Růžena Bubalová, Charles University, Prague

Jiří Fiala, Town secretary, Humpolec

Miroslava Přidalová, Palacký University, Olomouc

Main Topics of the Congress: Theory, History and Methodology of Anthropology, Human
Evolution, Human Ecology, Human Genetics, Human Ontogeny, Evolution of Man in Upper
Paleolithic, Historical Anthropology and Paleodemography, Clinical Anthropology,
Kanthropology and Functional Anthropology, Forensic Anthropology Primatology, Social and
Cultural Anthropology, Anthropological Education at the Universities

The opening ceremony will be in foyeu of the National museum in Prague. Scientific sections,
workshops and exhibitions of the IVth International Congress of Aleš Hrdlička will be held in the
Congress Centre, Průhonice which is small city six kilometers from Prague. Accommodation can be
provided for all congress participants in the Congress Centre or in hotels or hostels in Průhonice city.
One day excursion to Humpolec, the city of Dr. Aleš Hrdlička's birth, will be organized free of charge
for all participants of the Congress and for the accompanying persons.

Contact address:

Department of Anthropology

Faculty of Science

Charles University in Prague

Viničná 7

128 44 Praha 2

Czech Republic

Tel: 0420 2 21953218, 0420 2 21953217, 0420 2 21900173 Fax: 0420 2 21953217

E-mails: Vladimír.Privratsky@pedf.cuni.cz, Václav.Vancata@pedf.cuni.cz,

Ivan.Mazura@natur.cuni.cz

Web site: <http://www.natur.cuni.cz/hrdlicka>

**PAN DOC. ING. ZDENĚK SOBOTKA, DRSC.,
ZEMŘEL 13.3.1926 - 6.8.1998**

S hlubokým politováním oznamujeme všem našim čtenářům, že nás dne 6. 8. 1998 opustil náš spolupracovník a kolega vážený pan Doc. Ing. Zdeněk Sobotka, DrSc. Před dvěma lety jsme v kruhu redakční rady oslavili jeho sedmdesáté jubileum, kterého se dožil ve zdraví a v plné duševní i tělesné svěžesti. O to těžší je pro jeho blízké přátele jeho nečekaný odchod.

Do konce svého života vědecky pracoval s nevšedním úsilím a jeho entusiasmus byl pro nás významným povzbuzením. Aktivně působil jako vedoucí vědecký pracovník v oborech teorie pružnosti a plasticity, mechaniky struktur a kontinua, v oborech reologie, bioreologie, vazkopružnosti a biovazkopružnosti, jakož i biomechaniky.

Jeho vynikající tvůrčí intuice trvale dosahovala mimořádných kvalit a vytvářela základ pro exaktní řešení biomechanických problémů. Vždy dokázal pohotově a často bez přípravy formulovat náročné bioreologické modely. Je velická škoda, že nás opustil právě v době, kdy návrh jeho grantového projektu "Funkční adaptace a patobiomechanika končetinového a axiálního skeletu při různých silových a momentových účincích" dosáhl vynikajícího hodnocení u Grantové agentury České republiky.

Ve stručnosti uvádíme jeho životopisná data:

Narozen 13. března 1926 v Nymburce
28. dubna 1950 - 2. státní zkouška s
vyznamenáním na stavební fakultě ČVUT.



1950 - 51 - projektant železobetonových mostů v projekční ústředně ČSD

1952 - absolvoval učební běh pro letectví ČVUT

1. května 1954 - odborný asistent stavební fakulty ČVUT

červen 1954 - v nakladatelství ČSAV vyšla první knižní monografie "Teorie plasticity a mezních stavů", 1. díl, 452 str., 169 obr.

5. prosince 1954 - kandidát technických věd

13. prosince 1954 - docent pro obor pružnost a pevnost

1954 - 59 - přednášel pružnost a pevnost a technickou mechaniku na fakultě slaboproudé elektrotechniky ČVUT.

1954 - 55 - přednášky na Vysoké škole strojní a textilní v Liberci

1955 - proděkan pro vědeckou a

výzkumnou činnost na fakultě slaboproudé elektrotechniky ČVUT

Prosinec 1955 - zbaven funkce proděkana pro ma_arské události

1959 - propuštěn z ČVUT

1. července 1959 - vědecký pracovník ÚTAM ČSAV

29. června 1961 - doktor technických věd

1966 - místopředseda sekce pružnost na mezinárodním sympoziu IUTAM "Second Order Effects in Elasticity, Plasticity and Fluid Dynamics" v Haifě

1968 - předseda teoretické sekce na V. mezinárodním kongrese o reologii v Kyotu

1969 - čestný člen Polského sdružení pro teoretickou a aplikovanou mechaniku

1976 - Certificate of the American Society of Mechanical Engineers

1. ledna - 31. října 1981 - nezaněstnaný z mimovědních důvodů

1. listopadu 1981 - vedoucí vědecký pracovník IA v Matematickém ústavu ČSAV

1983-1989 - přednášky na stavební fakultě VŠT v Košicích

1990 - člen vědecké rady a předseda I sekce mezinárodního symposia IUTAM "Creep in Structures"

1992 - člen vědeckého komitétu a předseda I sekce symposia "Modelling in Mechanics ve Wisle

1992 - člen programového výboru a předseda I sekce IV. mezinárodního symposia IUTAM "Creep and Coupled Processes"

1993 - člen habilitační komise na Vysoké škole strojní a testilní v Liberci

1992 - 1994 - čestný člen Maříkovy nadace

1994 - zástupce vedoucího redaktora vědeckého časopisu "Pohybové ústrojí"

1994 - člen vědeckého komitétu a

předseda jedné sekce XXXIII. symposia "Modelling in Mechanics" ve Visle

1995 - člen komise a recenzent doktorské práce na Universitě v Metách

1995 - člen vědeckého výboru a předseda I sekce Symposia "Creep and Coupled Processes"

Uveřejnil 391 prací, z toho 15 vědeckých knižních monografií, a to v Československu, USA, Velké Británii, Francii, Německu, Itálii, Japonsku, Holandsku, Belgii, Švýcarsku, Švédsku, Španělsku, Portugalsku, Řecku, Jugoslávii, Polsku, Rusku, Estonsku, Ma_arsku, Bulharsku, Rumunsku, Turecku, Israaeli, Kanadě, Brazílii, Mexiku a Austrálii.

6 patentů a autorských osvědčení za vynálezy.

Vzhledem k mimořádnému světovému významu a přínosu celoživotní vědecké práce pana doc. Ing. Zdeňka Sobotky, DrSc. uvádíme jeho životopisný přehled a nejvýznamnější publikace za posledních pět let i v angličtině:

Date of birth: March 13th 1926

Place of birth: Nymburk, Czech Republic

Marital status: married

Children: one daughter

Citizenship: Czech Republic

Private adress: Švédská 10, Prague 5, CZ

Telephone: (02)531007

Academy of Sciences of Czech Republic, Prague

Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus, Prague

Education and profesional qualifications:

April 28, 1950 - Diploma of Engineer with honours at the faculty of Civil Engineering of the Technical University in

Prague

1950-1951 - designer of reinforced-concrete bridges for railways, Project Central of Czechoslovak Railways in Prague

1952 - terminated the postgraduate course of Aeronautical Engineering

1951-1954 - study and preparation of thesis for the degree of Candidate of Sciences

May 1, 1954 - Assistant Specialist of the Faculty of Civil Engineering in Prague

June 1954 - the first scientific monograph appeared entitled "Theory of Plasticity and Limit Design of Building Structures" Vol.1 (in Czech), 452 pp., 169 figs.

December 5, 1954 - Candidate of Sciences

December 13, 1954 - Assistant Professor of Strength of Materials and theory of Elasticity

1954-1959 - lectures on Strength of Materials and Technical Mechanics, Faculty of Electronics and Telecommunications of Technical University

1954-1955 - lectures on Strength of Materials at the Technical and Textile University in Liberec

1955 - Vice-Dean for Sciences and Research at the Faculty of Electronics and Telecommunications in Poděbrady

December 1956 - relieved of the function of vice-dean because of the refusal to pronounce a speech at the occasion of anniversary of Soviet October revolution after the Hungarian Insurrection

July 1, 1959 - Scientific Fellow of the Institute of Theoretical and Applied Mechanics of Czechoslovak Academy of Sciences

June 29, 1961 - Doctor of Sciences, thesis entitled "Theory of Plasticity and Limiting States of Structures, Soils and

Other Continuous Media"

1961-1964 - Lectures on Building Mechanics and Building

Structures in the Department of Agronomy of the Institute of Agriculture in Prague

1966 - Deputy Chairman of the Session Elasticity of the International Symposium of IUTAM "Second-Order Effects in Elasticity, Plasticity and Fluid Dynamics" held in Haifa

1962-1969 - Selected lectures on concrete structures at the Faculty of Civil Engineering in Prague

1966 - Chairman of a session of the IUTAM Symposium "Rheology and Soil Mechanics" held in Grenoble

1968 - Chairman of the Theoretical Session of the Fifth International Congress on Rheology held in Kyoto

1969 - Honorary Member of the Polish Society of Theoretical and Applied Mechanics

1976 - Certificate of the American Society of Mechanical Engineers

November 15, 1980 - Interdiction of entrance into the Institute of Theoretical and Applied Mechanics

January 1 - October 31, 1981 - Unemployed for the non-scientific reasons

November 1, 1981 till now - Scientific Fellow of the Mathematical Institute of Czechoslovak Academy of Sciences

1990 - Member of the Scientific Committee and Chairman of a Session of the International Symposium of IUTAM "Creep in Structures"

1992 - the president of the Scientific Committee of the Seminar "Shapes, Structures, Functions and Surfaces in Technics, Bionics and Biomechanics" organized by the International Association of Shell Structures, Society of Mechanics

and Czech Union of Civil Engineers

1992 - Member of the Programme Committee of the IVth International Symposium "Creep and Coupled Processes

1993 - Member of Commission for Habilitations at the Technical University in Liberec

1994 - Member of the scientific Committee and Chairman of a Session of the XXXIIIth Symposium "Modelling in Mechanics"

1994 - Member of the Commission for Doctor Thesis at the University of Metz, France

Published 15 scientific monographs and 376 papers in Czechoslovakia, Czech Republic, USA, Great Britain, France, Germany, Japan, Italy, Netherlands, Switzerland, Sweden, Spain, Portugal, Greece, Yugoslavia, Poland, Soviet Union, Hungary, Bulgaria, Romania, Turkey, Israel, Brazil, Mexico, Canada and Australia. The published books and papers deal with the problems of biomechanics, theory of plasticity, rheology, viscoelasticity, continuum mechanics non-linear mechanics, etc.

Lectures at universities abroad

Politecnico di Milano 1965, Ecole Polytechnique in Paris 1962, Ecole Nationale des Ponts et Chaussées in Paris 1981, University in Grenoble 1862 and 1966, Technical Universities in Braunschweig 1969, Hannover 1969, Karlsruhe 1969, 1984 and 1991, Munich 1984, Bochum 1984, Erlangen 1984, Darmstadt 1984, Vienna 1988, Cracovia 1961, Poznań 1987, Gliwice 1988, 1995, Aachen 1994, Indian Institute of Science in Bangalore 1969, Universities in Timisoara 1966, Iasi 1972, Galati 1989, etc.

Furthermore, the lectures in the

scientific institutes abroad and a cycle of lectures on Linear and Non-Linear

Viscoelastic Plates and Shells organized by UNESCO for scientists in the European Centre of Mechanical Sciences in Udine, Italy

Other activities

Supervisor of about twenty graduates from Czechoslovakia and abroad which have obtained the degree of Candidate of Sciences and the degree of Doctor of Sciences

Obtained six patent certificates.

His investigations have led to the discoveries concerning the positive and negative shear, torsion and friction and the mechanical asymmetry and positive and negative flow of liquids

Honorary member of The Marik Foundation for children with disorders of locomotor apparatus, which was founded in October 21st, 1992 and which has finished the activities in October 1994.

Associate Editor of a new journal *LOCOMOTOR SYSTEM* - Advances in Research, Diagnostics and Therapy

Several examples of publications in the years 1994-1998:

1. Sobotka, Z.: Biomechanics, Biorheology and their Role in Medicine. *Locomotor System*, Vol. 1, No. 1, 1994, pp. 3 - 16.

2. Sobotka, Z.: Rheological complexes in thermoviscoelasticity. Progress and Trends in Rheology IV. Proceedings of the Fourth European Rheology Conference. Ed. C. Gallegos. D. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1994, pp. 117 -119.

3. Sobotka, Z., Mařík, I.: Biomechanical Phenomena in Bone Dysplasias. *Locomotor System*, Vol. 1, No. 3, 1994, pp. 122 - 136. In Czech.

4. Sobotka, Z.: Biomechanické funkce dolních končetin a chodidel. Pohybové ústrojí 3, 1996, č. 1, s. 28-31.

5. Sobotka, Z., Mařík, I.: Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at some Bone dysplasias. Locomotor System, Vol. 2, No. 1, 1995, pp. 15 - 24.

6. Sobotka, Z.: Solution of the Equations of Limit Equilibrium in Theory of Plasticity. Eighth Nordic Seminar on Computational Mechanics. Nordic Association for Computational Mechanics, Goteborg 1995, pp. XVII, 1 - 4.

7. Sobotka, Z.: Functional Constitutive Relations of Viscoelastic Bodies Affected by Temperature Changes. Creep and Coupled Processes, Publishers Bialystok Technical University. Bialystok 1996, pp. 45 - 50.

8. Mařík, I., Sobotka, Z.: Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at Some Bone Dysplasias. Locomotor System 4, 1997, No.2, pp. 50-60.

9. Sobotka, Z.: Four kinds of lower-bound solutions for the plastic bearing capacity of plates. Computational Plasticity. Part 2. International Center for Numerical Methods. Barcelona 1997, pp. 1979-1984.

10. Sobotka, Z.: Characterization of Single Particules, Particle Profiles and Particulate Materials. Partec 98.

International Congress for Particle Technology. Nurnberg 1998.

11. Mařík, I., Černý, P., Zubina, P., Sobotka, Z., Korbělář, P.: Comparison of Effectivity of the Cheneau-Brace and Dynamic Corrective Spinal Brace According to Černý. Locomotor System 4, 1997, No. 3-4, pp. 55-60.

Výsledky jeho vědecké činnosti přesáhly svou vysokou kvalitou, mimořádným rozsahem a mezioborovým významem schopnosti vědce a člověka. Na našem kolegově, spolupracovníkovi a příteli jsme obdivovali jeho životní optimismus, věčný entuziasmus, skromnost a takt, stejně jako jeho mimořádnou pracovitost, vytrvalost a píli. Chceme vyslovit poděkování za nezištnou odbornou pomoc při řešení interdisciplinárních badatelských úkolů. Bylo pro nás životním štěstím, že jsme měli příležitost s panem Doc. Ing. Zdeňkem Sobotkou, DrSc. spolupracovat a společně řešit vědecké problémy.

MUDr. I. Mařík, Csc.

Prof. Ing. M. Pettrýl, DrSc.

MUDr. M. Kuklík, CSc.

ODBORNÉ SLUŽBY NÁRODNÍ LÉKAŘSKÉ KNIHOVNY

Národní lékařská knihovna (NLK) v Praze, ústřední informační a knihovnické pracoviště v odvětví lékařství, nabízí vedle tradičních služeb i služby nového typu, významné pro další vzdělávání a vědeckou či publikační činnost.

Na svém původním místě v Lékařském domě (Sokolská 31) pokračuje činnost studovny a čítárny s 1200 tituly časopisů běžného roku, je zde výpůjční protokol časopisů a přijímají se požadavky na zhotovení xero kopií časopiseckých článků. V protějším objektu v Sokolské 54, kam přešla v roce 1998 většina provozů NLK, je výpůjční protokol knih. Informace ze všech významných medicínskýchází dat, jako MEDLINE, EMBASE, HealthStar, Cochrane Library atd., zpřístupňuje rešeršní oddělení.

Z dalších nosných činností NLK lze jmenovat bibliografické zpracovávání české a slovenské lékařské literatury, ediční činnost (Referátové výběry, Bibliographia medica czechoslovaca, soupisy), referenční služby i aktivity Zdravotnického muzea, oslavujícího letos 65. výročí svého trvání.

Úsilí NLK se přitom obrací na modernizaci, a tím zlepšení a zrychlení služeb. Již pátým rokem vychází na CD-

ROM souborné vydání nejvýznamnějšíchází dat NLK. Postupně se uskutečňuje automatizace veškerých knihovnických agend od akvizice a katalogizace až po výpůjčky. Mnoho užitečných informací se dostane v reálném čase i nejvzdálenějším uživatelům majícím přístup na Internet. Na webovských stránkách NLK lze získat podrobné informace o službách, vyhledávat v katalozích fondů NLK i v souborném katalogu periodik, použít elektronické formuláře pro objednávky xero kopií, publikací NLK a rešerší, získat odkazy na jiné národní a zahraniční informační zdroje apod. Pražští čtenáři mohou na veřejných počítačích sami vyhledávat v Internetu či v řaděází na CD-ROM, samoobslužné je také kopírování ve výpůjčních protokolech a tisk na počítačích.

Národní lékařská knihovna
121 32 Praha 2, Sokolská 54
tel. 2426 6870, fax 2426 6051
e-mail nml@nlk.anet.cz
<http://www.nlk.anet.cz>

SOUBORNÉ REFERÁTY

Zubina, P.: Prevence deformit páteře po víceúrovňové laminektomii v dětském věku.....	2/97, s. 3
Kuklík, M., Heinrich, W.: Biomechanické, kriminalistické, lékařské a antropogenetické aspekty nálezu mumie z Oetzthalu.....	2/97, s. 19
Straus, J.: Predikce hmotnosti těla z vybraného parametru podogramu.....	2/97, s. 36
Chao, E., Y., S.: Ortopedická biomechanika: Minulost, současnost a budoucnost.....	2/97, s. 63
Funda, J.: Avulzní zlomeniny.....	3/97, s. 8
Aleš, B.: Mysterium šestiprstých.....	3/97, s. 33
Kříž, V.: Úrazy páteře a vertebrogenní syndromy.....	1,2/98, s. 6
Zubina, P., Helcl, F., Tichý, M., Šnajdauf, J., Štuj, J., Sankot, J.: Traumatická spondylolistéza L5/S1 u dítěte řešená kombinací metody PLIF a dorzální spinální instrumentace MOSS.....	1,2/98, s. 11
Adam, M.: Chondrex (YKL-40) - ukazatel poškození chrupavky.....	1,2/98, s. 100
Kolář, J.: Páteř u osteochondrodysplazií.....	3,4/98, s. 108
Zemková, D., Mařík, I.: Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dyspláziemi.....	3,4/98, s. 119
Roth, M.: Neuroadaptivní patomechanismus u kostních dysplazií.....	3,4/98, s. 127
Kuklík, M.: Genetické poradenství a prenatální diagnostika u kostních dysplazií.....	3,4/98, s. 133
Černý, P., Mařík, I., Zubina, P., Hadraba, I.: Aplikace ortotiky jako prostředku technické rehabilitace u kostních dysplasií.....	3,4/98, s. 145

PŮVODNÍ PRÁCE

Vukašinovic, Z., Djoric, I., Čobeljic, G. et al.: Vznik deformity kyčlí poškozených postredukční avaskulární nekrózou v kojeneckém a raném dětském věku.....	1/97, s. 5
Gumula, J., Winiarek, K., Ostojski, R.: Vývoj kyčelního kloubu po chirurgické korekci vývojové dislokace kyčle.....	1/97, s. 15
Westphal, Ch., Dufek, P.: Distrakce kosti pomocí fixačního aparátu Wiesbaden - ultrazvukové zobrazení svalku.....	1/97, s. 22
Pešáková, V., Singerová, H., Adam, M.: Vývoj definitivního kožního implantu na bázi kolagenních sítí a autologních buněk pro léčbu popáleninového traumatu na zvířecím modelu.....	1/97, s. 27
Straus, J.: Predikce rychlosti lokomoce z trasologických stop.....	1/97, s. 33
Slavkovič, S., Vukašinovič, Z., Lalošević, V.: Léčení závažných chronických adolescentních coxa vara osteotomií podle Southwicka.....	2/97, s. 40
Mařík, I., Sobotka, Z.: Komplikace nitrodřevového hřebování a regenerace dlouhých kostí u některých kostních dysplazií.....	2/97, s. 49
Straus, J.: Identifikační hodnota podogramu bosé nohy.....	3/97, s. 37
Vukašinovič, Z., Stojimirovič, D., Aleksič, V., Vukadin, O.: Salterova osteotomie kosti kyčelní a zkrácení femuru při léčení choroby Legg-Calvé-Perthesovy.....	3/97, s. 43

Mařík, I., Černý, P., Zubina, P., Sobotka, Z., Korbelář, P.: Srovnání korekčních účinků korzetu typu Chêneau a dynamické korekční trupové ortézy typ Černý.....	3/97, s. 56
Hajniš K., Thomasová A.: Rozměry torakolumbální páteře vstoje a vsedě.....	3/97, s. 62
Petrýl, M., Danešová, J.: První fáze remodelace kortikalis.....	1,2/98, s. 29
Roth, M.: Revmatoidní deformity skeletu: Zvířecí modely a neuroadaptivní patomechanismus.....	1,2/98, s. 40
Chêneau, J.: Korzetovánískolióz, 1997.....	1,2/98, s. 60
Tichý, M., Malbohan, I. M., Otáhal, M., Chalupová, M.: Vliv spasmu kostrče na postavení křížové kosti.....	1,2/98, s. 74
Petrýl, M., Danešová, J.: Produkce osteoidu a kalcifikované matrice u zdravé a osteoporotické kortikalis.....	3,4/98, s. 152
Slavkovič, S., Vukašinovič, Z.: Použití resekce spojené s důkladnou kortiko-spongiosní transplantací u masívních benigních kostních lézí.....	3,4/98, s. 163
Mařík, I., Kozłowski, K., S.: Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodasplaziemi.....	3,4/98, s. 172

KASUISTIKY

Musialek J., Filip, P., Lorethová, H.: Použití nově vyvinutého osteofixačního prvku z pamětového kovu	1/97, s. 38
Holub, P., Dostál, M., Kučerová, J.: Synoviální chondromatóza.....	1,2/98, s. 78

KONFERENCE

Kolokvium o pojivu Žampach 1996	1/97, s. 44
Extracelulární matrix. Symposium k 80. narozeninám J. Grosse. Boston 1997	1/97, s. 48
20. světový kongres SICOT"96".....	2/97, s. 61
Vybraná abstrakta z 3. Pan Pacifického symposia společností pojivových tkání, Hawai, 1996.....	3/97, s. 85
Zajíček, O.: XVI.setkání Federace evropských společností pojivové tkáně, Uppsala, Švédsko.....	3,4/98, s. 190

ZPRÁVY

Seminář o spondylologii.....	2/97, s. 71
Kurzy chirurgie a rehabilitace ruky v roce 1997 - 1998.....	2/97, s. 72
Kurzy a semináře Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v roce 1998.....	2/97, s. 73
Výzva k publikování.....	2/97, s. 73
Slovo čtenářům.....	1,2/98, s. 5
Směrnice pro autory příspěvků.....	1,2/98, s. 84
Návštěva MUDr. Jacquesa Chêneau v Praze.....	1,2/98, s. 88
Zpráva o činnosti Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání v roce 1997.....	1,2/98, s. 90
Zpráva o činnosti Odborné společnosti ortopedicko-protetické české lékařské společnosti J. E. Purkyně v roce 1997.....	1,2/98, s. 91

Seminář "osteochondrodysplazie - kostní dysplazie".....	3,4/98, s. 203
Seminář o podologii.....	3,4/98, s. 204
Odborné akce v roce 1999.....	3,4/98, s. 205
Společnost "malých lidí".....	3,4/98, s. 206
Sdružení ambulantních ortopedů a obor ortopedie.....	3,4/98, s. 209
IV. mezinárodní kongres Aleše Hrdličky "Světová antropologie na přelomu století", 31. srpen - 4. září 1999.....	3,4/98, s. 211
Pan Doc. Ing. Zdeněk Sobotka, DrSc., zemřel 13.3.1926 - 6.8.1998.....	3,4/98, s. 212
Odborné služby Národní lékařské knihovny.....	3,4/98, s. 217
Obsah ročníků 1997 a 1998.....	3,4/98, s. 218

RECENZE

Kolar, J.,C., Salter, E., M.: Kraniofaciální antropometrie, praktické měření hlavy a obličeje pro klinické, chirurgické a výzkumné využití. Ch. C. Thomas Publ. LTD. Springfield, Illinois. 1997. 334 s.....	3/97, s. 83
--	-------------

ŽIVOTNÍ JUBILEA

Životní jubileum Doc. MUDr. Milana Rotha, DrSc.....	1,2/98, s. 93
Životní jubileum Prof. MUDr. Josefa Hyánka, DrSc.....	1,2/98, s. 96
Životní jubileum Prof. MUDr. Milana Adama, DrSc.....	1,2/98, s. 98

REVIEWS

Zubina, P.: The Prevention of Spine Deformities after The Multilevel Laminectomy in Childhood.....	2/97, p. 3
Kuklík, M., Heinrich, W.: Biomechanical, Criminological, Medical and Antropogenetical Aspects of the Oetztals Mummy.....	2/97, p. 19
Straus, J.: Prediction of Body Weight from Selected Parameters of Podogram.....	2/97, p. 36
Funda, J., Avulsion Fractures.....	3/97, p. 8
Aleš, B.: Mystery of Six-Fingers.....	3/97, p. 33
Kříž, V.: Injuries of the Spine and Vertebral Syndromes.....	1,2/98, p. 6
Zubina, P., Helcl, F., Tichý, M., Šnajdauf, J., Štuj, J., Sankot, J.: The Traumatic spondylolisthesis L5/S1 in a Child treated by Combination of the PLIF Method and dorsal Spinal Instrumentation MOSS.....	1,2/98, p. 11
Adam, M.: Chondrex (YKL-40) - a Marker of Impairment of Cartilage.....	1,2/98, p. 100
Kolář J.: The Spine of Osteochondro-dysplasias.....	3,4/98, p. 108
Zemková D, Mařík I: Anthropometry and its Use in Complex Treatment of Patients with Bone Dysplasias.....	3,4/98, p. 119
Roth M. Neuroadaptive Pathomechanism of Bone Dysplasias.....	3,4/98, p. 127
Kuklík M. Genetic Counselling and Prenatal Diagnosis of Bone Dysplasias.....	3,4/98, p. 133
Černý P, Mařík I, Zubina P, Hadraba I: Application of Orthotic Fitting as the Means of Technical rehabilitation in Constitutional Diseases of Bone.....	3,4/98, p. 145

ORIGINAL PAPERS

Vukašinovic, Z., Djoric, I., Čobeljic, G. et al.: A spurt of deformity in preadolescence in hips damaged by postreduction avascular necrosis in early childhood and infancy	1/97, p. 5
Gumula, J., Winiarek, K., Ostojski, R.: Development of the hip joint after surgical treatment of developmental dislocation of the hip	1/97, p. 15
Westphal, Ch., Dufek, P.: Bone distraction by the Wiesbaden fixateur - ultrasound imaging of callus	1/97, p. 22
Pešáková, V., Singerová, H., Adam, M.: The development of the definite cutaneous implant based on collagenous lattices and autologous cells in the treatment of burns defects: an experimental model	1/97, p. 27
Straus, J.: Prediction of locomotion velocity from trasological traces	1/97, p. 33
Slavkovič, S., Vukašinič, Z., Lalošević, V.: The Treatement of Severe Chronic Slipped Capital Femoral Epiphysis by Southwick's Osteotomy.....	2/97, p. 40
Mařík, I., Sobotka, Z.: Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at Some Bone Dysplasias.....	2/97, p. 49
Straus, J.: Identification Value of Podogram of Barefoot.....	3/97, p. 37
Vukašinič, Z., Stojimirovič, D., Aleksič, V., Vukadin, O.: Salter's Innominate	

Osteotomy with Femoral Shortening in the Treatment of Legg-Calvé-Perthes'-Disease.....	3/97, p. 43
Mařík, I., Černý, P., Zubina, P., Sobotka, Z., Korbělář, P.: Comparison of Effectivity of the Chęneau-brace and Dynamic Corrective Spinal Brace According to Černý.....	3/97, p. 56
Hajniř K., Thomasová A.: Dimensions of thoracolumbal spine in standing and sitting position.....	3/97, p. 62
Petrýl, M., Daneřová, J.: The 1st Phase of Remodeling of Cortical Bone.....	1,2/98, p. 29
Roth, M.: Rheumatoid Deformities of the Skeleton: Animal Models and Neuroadaptive Pathomechanism.....	1,2/98, p. 40
Chęneau, J.: Bracing Scoliosis, 1997.....	1,2/98, p. 60
Tichý, M., Malbohan, I. M., Otáhal, M., Chalupová, M.: Influence of Coccygeal Spasm on Position of Sacral Bone.....	1,2/98, p. 74
Petrýl M., Daneřová J: The 2nd Phase of Remodeling of Cortical Bone.....	3,4/98, p. 152
Slavkovič, S., Vukařinovič, Z.: Use of Resection Associated with Massive Cortico-cancellous Transplantation in Massive Benign Bone Lesions.....	3,4/98, p. 163
Mařík I, Kozłowski K: Diagnostics, Classification and Comprehensive Care for Patients with Osteochondrodysplasias.....	3,4/98, p. 172

CASE REPORTS

Musialek, J., Filip, P., Lorethová, H.: A new shape memory fixative in orthopaedic and trauma surgery	1/97, p. 38
Holub, P., Dostál, M., Kučerová, J.: Synovial chondromatosis.....	1,2/98, p. 78

CONFERENCES

Symposium on connective tissue. Žampach 1996	1/97, p. 44
Extracellular matrix (80th birthday of J. Gross). Boston 1997.....	1/97, p. 48
20th World Congress SICOT"96"	2/97, p. 61
Chao, E., Y.,S.: Orthopaedic Biomechanics: The past, present and future.....	2/97, p. 63
Selected Abstracts from the Third Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium, Hawaii, 1996.....	3/97, p. 85
Zajíček O.: XVIth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies.....	3,4/98, p. 190

NEW BOOKS

Kolar, J.,C., Salter, E., M.: Craniofacial Anthropometry: Practical Measurement of the Head and Face for Clinical, Surgical and Research use. Ch. C. Thomas Publ. LTD. Springfield, Illinois. 1997. 334 s.....	3/97, p. 83
--	-------------

NEWS

A word to readers.....	1,2/98, p. 5
Instructions for authors.....	1,2/98, p. 86
A visit of ass. Prof. MUDr. Jacques Chęneau in Prague.....	1,2/98, p. 88

Activities of the Connective Tissue Society, Prague, Czech Republic in the Year 1997.....	1,2/98, p. 90
Activities of the Czech Society for Prosthetics and Orthotics of the Czech Medical Society J. E. Purkyně in 1997.....	1,2/98, p. 91
Conference on Bone Dysplasias.....	3,4/98, p. 203
Conference on Podology.....	3,4/98, p. 204
Activities in 1999.....	3,4/98, p. 205
Association of "The Little People".....	3,4/98, p. 206
Association of Ambulant Orthopaedic Surgeons.....	3,4/98, p. 209
IVth International Congress of Aleš Hrdlička "World Anthropology on the Turn of the Centuries", 31 August - 4 September 1999.....	3,4/98, p. 211
Obituary Ass. Prof. Zdeněk Sobotka, DSc. (13. 3. 1926 - 6. 8. 1998).....	3,4/98, p. 212
Professional Services of National Medical Library.....	3,4/98, p. 217
Contents Vol. 1997, 1998.....	3,4/98, p. 221

ANNIVERSARIES

Anniversary of Assoc. Prof. Milan Roth, MD, DSc.....	1,2/98, p. 93
Anniversary of Prof. Josef Hyánek, MD, DSc	1,2/98, p. 96
Anniversary of Prof. Milan Adam, MD, DSc.....	1,2/98, p. 98

A5 (188x120mm)

- zadní strana obálky barevně ... 10.000,- Kč
- vnitřní strana obálky barevně ... 8.000,- Kč
- černobíle uvnitř sešitu ... 5.000,- Kč
- dvojstránka černobíle (A4) ... 8.000,- Kč

PLACENÁ INZERCE

"POHYBOVÉ ÚSTROJÍ"

Při více inzerátech a při opakování
možnost slevy po dohodě s vydavatelem

formát 120x90mm)

- vnitřní strana obálky
barevně ... 5.000,- Kč
- černobíle uvnitř sešitu
... 3.000,- Kč

formát 60x90mm)

- vnitřní strana obálky
barevně ... 3.000,- Kč
- černobíle uvnitř sešitu
... 1.800,- Kč