

**Univerzita Karlova**  
**3. lékařská fakulta**  
**Ortopedicko-traumatologická klinika 3. LF UK a FNKV**

Studijní program: Biomedicína  
Studijní obor: Experimentální chirurgie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**3. lékařská fakulta**

**MUDr. Jakub Ježek**

Degenerativní stenóza bederní páteře  
*Změny vazivových struktur zadního sloupce páteřního a podíl ligamentum flavum*

Lumbar spinal stenosis  
*Changes in the fibrous structures of the posterior spinal column and the rule of the ligamentum flavum*

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

Školitel: prof. MUDr. Martin Krbec, CSc.  
Konzultant: doc. MUDr. Tomáš Jirásek, PhD.

Praha, 2022

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací. Zároveň dávám svolení k tomu, aby tato práce byla archivována ve Středisku vědeckých informací 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde využita ke studijním účelům, případně použita jako zdroj informací k přednáškové a publikační aktivitě. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze této práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>).

V Praze, 20. 6. 2022

MUDr. Jakub Ježek

## Poděkování

Tato práce by nevznikla bez společného přispění mnoha odborníků. Zejména bych chtěl poděkovat svému školiteli *prof. MUDr. Martinu Krbcovi, CSc.*, přednostovi Ortopedicko-traumatologické kliniky 3. LF UK a FNKV a konzultantovi *doc. MUDr. Tomáši Jiráskovi, Ph.D.*, z Ústavu patologie Krajské nemocnice Liberec za trpělivé a odborné vedení v průběhu celého postgraduálního studia, za podnětné rady a příspěvky jak při vlastní experimentální práci a publikační činnosti, tak i při psaní disertační práce.

Dále bych chtěl poděkovat *Ing. Jiřímu Šepitkovi, Ph.D.*, z Fakulty strojní na ČVUT, obor biomechaniky, který vytvořil technické zázemí pro testování mikromechanických vlastností a zároveň se podílel na jejich měření a dále na zpracování a vyhodnocení těchto výsledků. Za velmi pečlivou a důkladnou přípravu vzorků tkání k těmto vyšetřením bych chtěl poděkovat *MUDr. Alžbětě Blankové* z Ústavu soudního lékařství Krajské nemocnice Liberec. Velké díky patří *MUDr. Petru Kujalovi, Ph.D.*, z Ústavu Patologie FNKV za odbornou pomoc při histopatologickém vyšetření vzorků a vrchní laborantce z téhož ústavu, *Kateřině Vadínské*, za přípravu těchto vzorků. Za velkou pomoc se statistickým zpracování bych chtěl poděkovat *MUDr. Petru Waldaufovi, Ph.D.*, z Kliniky anesteziologie a resuscitace FNKV. Kolektivu lékařů a sester naší Ortopedicko-traumatologické kliniky FNKV za pomoc a podporu během celého studia, zejména pak *prof. MUDr. Valéru Džupovi, CSc.*, *prof. MUDr. Jiřímu Skálovi-Rosenbaumovi, Ph.D.*, *doc. MUDr. Pavlu Doušovi, CSc.*, *prim. MUDr. Filipu Šámalovi, Ph.D.* z Neurochirurgické kliniky FNKV, za účast a trpělivost při odběru vzorků během operací a podnětné rady při publikaci výsledků studie.

V neposlední řadě patří veliké díky za obrovskou trpělivost a podporu mojí rodině – mojí ženě *Renátě* a dcerám *Barboře* a *Kateřině*.

## Identifikační záznam

JEŽEK, Jakub. *Degenerativní stenóza bederní páteře: změny vazivových struktur zadního sloupce páteřního a podíl ligamentum flavum. [Lumbar spinal stenosis: changes in the fibrous structures of the posterior spinal column and the role of the ligamentum flavum]*. Praha, 2022. 75 s. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ortopedicko-traumatologická klinika. Školitel Krbec, Martin, konzultant Jirásek, Tomáš.

# Obsah

Abstrakt .....	7
Abstract .....	8
Úvod do problematiky .....	9
Cíle.....	10
Hypotéza .....	10
Obecná část .....	11
Klinická anatomie bederní páteře .....	11
Bederní obratle .....	11
Spojení obratlů .....	12
Svaly bederní páteře .....	14
Páteřní kanál.....	14
Míšňní kořeny .....	16
Nervové a cévní zásobení.....	17
Lumbální spinální stenóza a degenerativní změny bederní páteře .....	18
Definice.....	18
Epidemiologie LSS .....	18
Klasifikace .....	19
Klinický obraz.....	19
Průběh, léčba a prognóza .....	20
Etiologie, patofyziologie.....	20
Experimentální část. Vliv vaskularizace na změny struktury a mechanických vlastností <i>ligamentum flavum</i> a na vývoj hypertrofie u pacientů s lumbální spinální stenózou.....	26
Úvod do problematiky .....	26
Design studie .....	26
Materiál a metodika .....	27
Histopatologické vyšetření, vyšetření vaskularizace .....	27
Analýza mechanických vlastností .....	29
Statistické zpracování .....	30
Výsledky.....	31
Histopatologické vyhodnocení: vaskulární denzita, chondroidní metaplazie, zánět .....	31
Vyhodnocení mechanických vlastností .....	34
Diskuse .....	35
Závěr.....	39
Klinická část. Výsledky a komplikace po operačním řešení LSS: pětileté sledování – prospektivní studie .....	40

Úvod do problému .....	40
Design studie .....	40
Materiál a metodika .....	40
Výsledky.....	45
Zhodnocení předoperačních obtíží .....	45
Krátkodobé výsledky.....	45
Dlouhodobé výsledky.....	50
Ovlivnění pětiletého vývoje .....	54
Komplikace .....	57
Diskuse .....	59
Závěr.....	62
Shrnutí.....	64
Naplnění cílů a hypotéz.....	64
Klinický význam.....	64
Publikační a přednášková činnost, granty .....	66
Publikace související s tématem disertace .....	66
Publikace nesouvisející s tématem disertace .....	66
Přednášky související s disertací .....	66
Grantové projekty související s disertací.....	66
Použité zkratky .....	67
Seznam obrázků .....	68
Seznam grafů .....	69
Seznam tabulek .....	70
Citovaná literatura.....	71

## Abstrakt

Disertační práce je zaměřená na problematiku lumbální spinální stenózy (LSS), neboť je to závažné a poměrně časté onemocnění ve stárnoucí populaci. LSS často vede k invaliditě a zatím není zcela objasněna patofyziologie ani možná prevence vzniku, proto je první část práce věnována *ligamentum flavum* (LF), jehož změny (hypertrofie a degenerace) jsou jedním z hlavních faktorů vedoucím ke vzniku LSS. Experimentální část je zaměřena na změny LF, které provází, resp. by mohly způsobovat, jeho degeneraci a hypertrofii – změny vaskularizace (vyšetřováno jako vaskulární denzita –  $L_v$ ), přítomnost zánětlivých změn a výskyt chondroidní metaplazie, a dále pak na objektivizaci změny mechanických vlastností (tuhosti a elasticity) *ligamentum flavum*. Byla provedena analýza vaskulární denzity a detekce chondroidní metaplazie a přítomnosti zánětlivého infiltrátu tkáňových vzorků degenerovaného a zdravého lidského *ligamentum flavum* v kombinaci s měřením mikromechanických vlastností. Bylo zjištěno, že  $L_v$  nezávisí na přítomnosti LSS, ale je věkově závislá – do 50 let věku výrazně klesá, ale dále se již příliš nemění. U pacientů s LSS byl signifikantně vyšší výskyt chondroidní metaplazie a zánětu. Vzorky LF u pacientů s LSS vykazovaly výrazně nižší pevnost než u zdravých pacientů. Na základě zjištěných poznatků a literárních údajů je zde nastíněna možná patofyziologie vzniku hypertrofie LF. V klinické části práce se jednalo o prospektivní studii s vyhodnocením bolestí, obtíží a komplikací u pacientů po operaci pro symptomatickou LSS v rámci pětiletého sledování v korelaci s dalšími faktory (věk, pohlaví, BMI, počet postižených segmentů). Nebyl zjištěn vliv žádného z faktorů na míru předoperačních obtíží. V rámci krátkodobých výsledků (1/2 roku a 1 rok od operace) došlo ke zlepšení ve všech sledovaných parametrech. Při dlouhodobém sledování (5 let od operace) dochází ve všech parametrech k podobnému vývoji – ve dvou letech mírné a v pěti letech signifikantní zhoršení obtíží, ale ještě stále v pěti letech zůstává signifikantní zlepšení oproti předoperačnímu stavu. Vliv na míru tohoto zhoršení má ze sledovaných faktorů pouze věk, s narůstajícím věkem je míra zhoršení stavu v pěti letech od operace větší. Vznik komplikací ani rozvoj degenerativních změn přilehlých segmentů neměly vliv na vývoj stavu v rámci pětiletého sledování.

### Klíčová slova

vaskularizace ligamentum flavum, chondroidní metaplazie, záněť, mechanické vlastnosti, struktura ligamentum flavum, vaskulární denzita, lumbální spinální stenóza, kvalita života, pooperační výsledky, komplikace

## Abstract

The dissertation is focused on lumbar spinal stenosis (LSS), because it is a serious disease, that primary affects elderly patients and which often leads to disability. Because the pathophysiology or feasible prophylaxy is not yet fully understood, the first part of the thesis is devoted to the ligamentum flavum (LF), whose changes (hypertrophy and degeneration) are one of the main factors leading to LSS. We focused in this experimental part on changes in the LF properties that could cause its degeneration and hypertrophy - changes in vascularization (investigated as vascular density -  $L_v$ ), the presence of inflammatory changes and the occurrence of chondroid metaplasia, and then to clarify changes in the LF mechanical properties (stiffness). Vascular density analysis of degenerated and healthy human LF combined with measurement of micromechanical properties was performed. It was found that  $L_v$  changes were not dependent on the degree of LSS but were age dependent, that is, LF vascular density declines up until 50 years of age and thereafter changes very little. A significant increased incidence of chondroid metaplasia and clear signs of inflammation in LSS patients were found out. LF samples from LSS patients showed significantly lower stiffness in comparison to samples of healthy patients. The clinical part of the thesis was a prospective study with the evaluation of pain, difficulties and complications in patients after surgery for symptomatic LSS within a five-year follow-up in correlation with other factors (age, sex, BMI, number of affected segments, complications). As part of the short-term results (1/2 year and 1 year after the surgery), there was an improvement in all monitored parameters. During the long-term follow-up (5 years after the surgery), there was a similar course in all parameters - in two years a slight and in five years a significant worsening of the difficulties. But a significant improvement still remains in five years follow-up compared to the pre-operative state in all parameters. Regarding the monitored factors, only age had an effect on the degree of this deterioration – it increases with increasing age. Neither complications nor the development of degenerative changes in adjacent segments had any effect on the development of the patients state during the five-year follow-up.

### Key words

ligamentum flavum vascularisation, chondroid metaplasia, inflammatory, mechanical properties, structure of ligamentum flavum, vascular denzity, lumbar spinal stenosis, quality of life, post-operative outcomes, complications



## Úvod do problematiky

Lumbální spinální stenóza (LSS) je jev provázející degenerativní změny páteře, které jsou navázány na stárnutí. Je definována jako nediskogenní zúžení páteřního kanálu na degenerativním podkladě. Ve věku nad 60 let se vyskytuje prakticky v celé populaci, avšak ne všichni mají subjektivní obtíže nebo klinické příznaky.

V klinicky vyjádřené formě je to závažné a poměrně časté onemocnění, jehož prevalence stoupá s věkem a často vede k invalidizaci. LSS je nejčastější příčinou bolestí páteře. Operační výkony prováděné u pacientů s pokročilou stenózou jsou často velmi rizikové a to zejména vzhledem k jejich vyššímu věku a komorbiditám.

Na rozvoji spinální stenózy se podílí více faktorů – je způsobená degenerativními změnami intervertebrálního disku, osteofyty a dále změnami *ligamentum flavum* (LF). Jedním z nejdůležitějších faktorů jsou právě změny *ligamentum flavum*. Patofyziologie vzniku degenerativních změn intervertebrálního disku a intervertebrálních kloubů, které provázejí LSS, je poměrně dobře prozkoumána. Nicméně patofyziologie vzniku degenerativních změn LF není ještě zcela objasněna. Stejně tak zatím neexistuje prevence vzniku tohoto onemocnění.

Své studium jsem v rámci LSS zaměřil dvěma směry. V experimentální části na poznání jedné z významných a nepříliš probádaných příčin LSS – *ligamentum flavum*. Cílem bylo objasnit, zda a jak spolu souvisí změny jeho struktury, vaskularizace a fyzikálních vlastností, které provází jeho degeneraci a vznik LSS. V klinické části práce jsme prospektivně sledovali pacienty po operaci pro LSS, hodnotili vývoj jejich obtíží a komplikací během pěti let.

## Cíle

Disertační práce byla rozdělena do dvou částí.

1. Cíl experimentální části: objasnit vliv změny vaskularizace LF na změnu mikrostruktury a rozvoj hypertrofie LF a dále na změnu jeho mechanických vlastností a tuto změnu objektivizovat.
2. Cíl klinické části: v rámci prospektivní dlouhodobé studie vyhodnotit funkční výsledky a komplikace u pacientů po operačním řešení LSS.

Celá práce byla provedena v rámci zadání autorova studia v Postgraduálním doktorském studiu v biomedicině v oborové radě „Experimentální chirurgie“ v letech 2014-2022.

## Hypotéza

ad 1)

Domnívali jsme se, že jednou z hlavních příčin hypertrofie LF je změna jeho vaskularizace. Chtěli jsme proto ověřit, jak souvisí změna vaskularizace hypertrofovaného LF s ostatními strukturálními změnami LF. Dále jsme chtěli porovnat cévní zásobení normálního a hypertrofovaného LF a pokusit se definovat věkovou variabilitu normálního cévního zásobení LF.

Předpokládali jsme, že degenerativní změny LF jsou provázeny změnou fyzikálních vlastností vazů. Pomocí metody nanoindentace jsme proto chtěli zjistit fyzikální vlastnosti hypertrofovaného LF v porovnání s normálním LF u pacientů bez spinální stenózy.

ad 2)

Předpokládali jsme, že u pacientů po operačním řešení LSS dojde ke zlepšení jejich klinického stavu oproti předoperačnímu nálezu. Chtěli jsme zhodnotit, zda se vyskytují rozdíly ve funkčních výsledcích v závislosti na počtu stabilizovaných a dekomprimovaných segmentů a dalších faktorech (věk, pohlaví, BMI, vznik adjacent segment disease – ASD) a vyhodnotit výskyt komplikací.

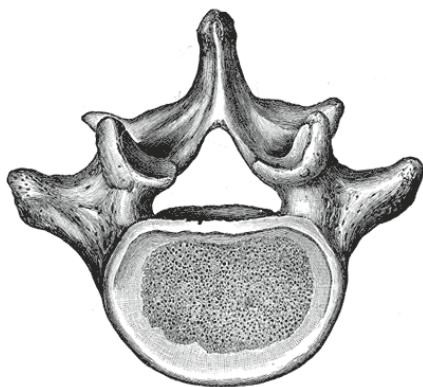
## Obecná část

### Klinická anatomie bederní páteře

Bederní páteř má tři základní funkce. Slouží jako statická opora těla, podílí se spolu s aktivitou posturálních svalů na vzpřímeném postoji. Dále kostěné struktury slouží jako mechanická ochrana nervových struktur. Poslední úlohou je dynamická funkce, té se účastní jednotlivé pohybové segmenty, které jsou tvořené diskoligamentózním aparátem, intervertebrálními klouby, a příslušnými vazy a svaly. Standardně je tvořená 5 bederními obratli, mohou se však vyskytovat odchylky. Může se jednat o jeden nadpočetný obratel (asi 6 % případů), nebo je počet obratlů o jeden snížen (asi 2,6 % případů), (Čihák, 2001). Kaudálním směrem vzrůstá zatížení bederní páteře, největší je v oblasti lumbosakrálního přechodu. K přetížení lumbosakrálního přechodu přispívají poruchy jeho utváření – sakralizace L5 a lumbalizace S1, jejichž četnost je v různých zdrojích udávána různě – Adamová-Mičánková a kol. (2012) uvádějí sakralizaci v populaci v 1 %, lumbalizaci ve 20 %, Čihák (2001) udává celkově 4,2 %. Bederní páteř je fyziologicky zakřivena v sagitální rovině konvexitou ventrálně – tzv. lordóza bederní páteře. Ta je i u zdravých jedinců velmi variabilní, závisí na zakřivení hrudní páteře a sagitálním sklonu pánve, přičemž z celkové lordózy jsou jedna polovina až dvě třetiny tvořeny úhlem mezi L4 a S1. S věkem se vlivem degenerativních změn její velikost zmenšuje.

### Bederní obratle

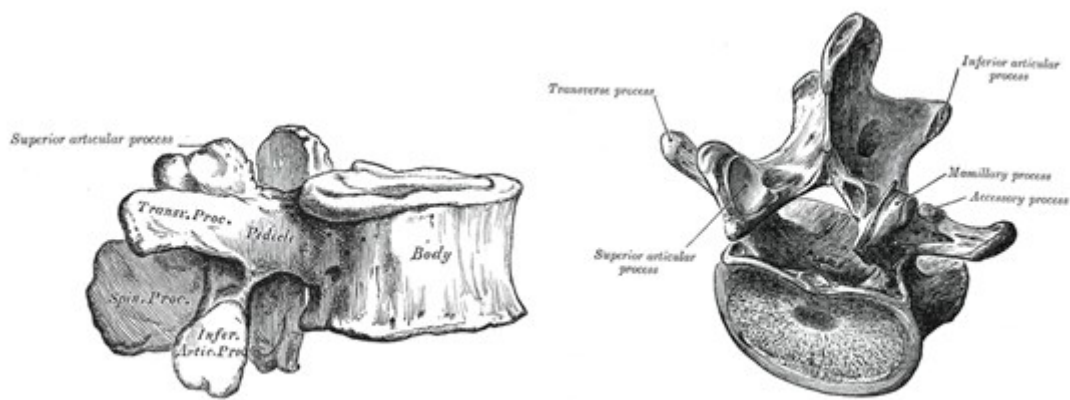
Stavba obratle je patrná na obrázku 1 a 2. Přední část obratle je tvořena obratlovým tělem (*corpus vertebrae*), jeho rozměr je větší v příčném než předozadním směru. Krycí ploténky (*facies intervertebralis*) mají ledvinovitý tvar. Mezi zadní stěnou obratlového těla a obratlovým obloukem (*arcus vertebrae*) je obratlový otvor (*foramen vertebrale*), který má trojúhelníkovitý tvar.



Obrázek 1. Obratel L5, pohled shora  
[převzato z Lewis (1918) Gray's  
Anatomy 20th edition]

Z dorzokraniálních okrajů obratlových těl odstupují stopky obratlových oblouků (*pediculi arcus vertebrae*). Nad pediklem je mělký zářez (*incisura vertebralis superior*), pod ním naopak hluboký zářez (*incisura vertebralis inferior*). Mezi sousedními obratli tak tvoří meziobratlový otvor (*foramen*

*intervertebrale*), skrz který vystupuje bederní míšní nerv (*nervus lumbalis*). Dorzálně jsou pedikly spojeny ploténkou obratlového oblouku (*lamina arcus vertebrae*), z níž vzadu uprostřed vybíhá trnový výběžek (*processus spinosus*). Po obou stranách laminy jsou horní a dolní kloubní výběžky (*processus articulares superiores et inferiores*), které spolu artikulují a svým asymetrickým růstem prenatalně, ale i postnatalně se dostávají z původně frontální orientace do odkloněnu od mediální roviny v rozmezí cca 40 – 50°. Část laminy mezi horním a dolním kloubním výběžkem se nazývá *pars interarticularis*. Po stranách pediklů vybíhají laterálně žeberní výběžky (*processus costales*), běžně nesprávně nazývány jako příčné výběžky (*processus transversi*). Jedná se vývojově o zakrnělá žebra, příčné výběžky jsou na bederní páteři zakrnělé a zbyly po nich přídatné výběžky (*processus accesorii*) a menší brdečkové výběžky (*processus mammillares*), (Kachlík, 2015).

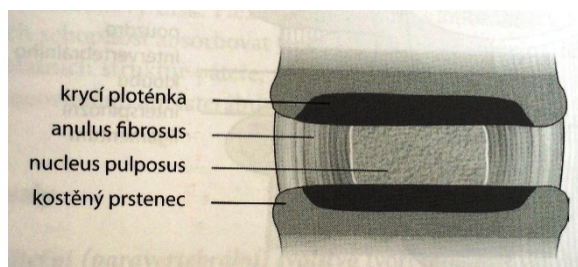


Obrázek 2. Bederní obratel, pohled laterální a postero-inferiorní [převzato z Lewis (1918) Gray's Anatomy 20th edition].

## Spojení obratlů

Vzájemné spojení jednotlivých obratlů je zajištěno meziobratlovou ploténkou (*discus intervertebralis*), vazy (*syndesmoses*) a meziobratlovými klouby (*articulationes zygapophysiales*).

Meziobratlová ploténka se nachází mezi sousedními obratlovými těly. U mladého jedince je zcela bezcévná. Tvoří ji po obvodu prstenec vazivové chrupavky (*anulus fibrosus*), v jejím středu je



Obrázek 3. Schéma meziobratlové ploténky, sagitální řez [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].

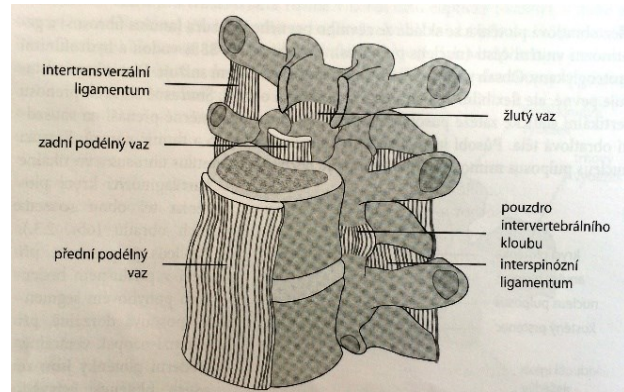
elastické rosolovité jádro (*nucleus pulposus*), (Obrázek 3). To obsahuje 70 – 88 % vody a hydrofilních proteoglykanů a dále kolagen II. typu, z buněk pak chondrocyty. Důležité je, že se s narůstajícím věkem snižuje obsah hydrofilních proteoglykanů a tím i vody, čímž ztrácí svou elasticitu a snižuje se. Hlavní úlohou *nucleus pulposus* je absorpce axiálního tlaku. *Anulus fibrosus* obsahuje pevnější kolagen I. typu, méně vody a hojně fibroblastů, jeho úlohou je spojení obratlových těl a vyniká především jeho vysoká odolnost proti

střížným a tažným silám. Meziobratlová ploténka tedy umožňuje pohyb mezi obratli (flexi, extenzi a lateroflexi), ale také absorbuje nárazy a vyvíjený tlak.

Systém vazů zahrnuje několik vazů probíhajících longitudinálně po celé páteři a dále vazy spojující jednotlivé obratle (Obrázek 4). Na přední ploše obratlových těl leží přední podélný vaz (*ligamentum longitudinale anterius* – LLA).

Klinicky významnější vaz, zadní podélný vaz (*ligamentum longitudinale posterius* – LLP), se nachází na zadní ploše obratlových těl, také vede podél celé páteře a tvoří přední stěnu páteřního kanálu. Je fixován na *anulus fibrosus*, čímž je část předního epidurálního prostoru mezi LLP a těly obratlů rozdělena a část za LLP je

kraniokaudálně nepřerušena. Za obratlovými těly je vytvořeno vazivové sagitální septum, které nejspíše zabraňuje kontralaterální migraci výhřezu. V LLP mohou vznikat osifikace a může se zřasit, což je jedním z faktorů vzniku LSS (Adamová-Mičánková, 2012).



Obrázek 4. Spinální vazy [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].

Žluté vazy (*ligamenta flava* – LF) se nacházejí mezi sousedními obratlovými oblouky a dotvářejí zadní stěnu páteřního kanálu (Cleveland a Tubbs, 2020). Jsou bilaterálně a sbíhají se ve střední linii. Vlákná LF začínají na předním dolním okraji horní laminy a sestupují kaudálně a lehce se rozbíhají. Mediální část se upíná na zadní horní okraj dolní laminy a laterální část vyzařuje do přední části kloubního pouzdra příslušného meziobratlového kloubu. Nejvíce laterálně probíhající vlákna zasahují až na horní a mediální okraj odpovídajícího dolního pediklu, kde se upínají. LF je nejpevnější vaz páteře, má vysoký obsah elastinu. Tento vaz je pro jeho možnou hypertrofii v rámci degenerativních změn a „nahrnutí – gathering“ při snížení meziobratlových disků klinicky velmi významný při LSS, neboť se velmi výrazně podílí na jejím vzniku. Vzhledem ke svému propojení s pouzdrům meziobratlového kloubu nejspíše i souvisí jeho hypertrofie s degenerativními změnami těchto kloubů.

Mezi další vazy spojující jednotlivé obratle patří nadtrnový vaz (*ligamentum supraspinosum*), mezitrnové vazy (*ligamenta interspinalia*) a mezipříčné vazy (*ligamenta intertransversalia*).

Poslední strukturou podílející se na spojení obratlů jsou meziobratlové klouby. Jsou to synoviální klouby s hyalinní chrupavkou. Jsou párové, orientace kloubních plošek je v oblasti bederní páteře spíše v sagitální rovině a v transversálním řezu mají kloubní plochy válcový tvar. Tím je docíleno omezení rotace a střížných sil mezi obratli, což přispívá k ochraně meziobratlových plotének, axiální komprese ani laterální úklony jimi nejsou ovlivněny. Jejich kloubní pouzdro se podílí spolu

s interspinózními vazy na omezení flexe bederní páteře. Uvnitř kloubů jsou synoviální řasy, které při degenerativních změnách zvětšují. Bývají nazývány kloubní meniskoidy a mohou při uskřinutí způsobovat kloubní blokády.

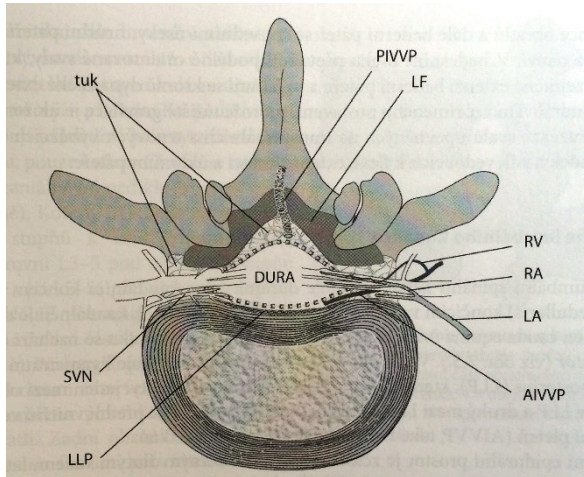
## Svaly bederní páteře

Svalstvo obklopující bederní páteř se dělí na svaly epaxiální a hypaxiální (Kachlík, 2015). Epaxiální svaly jsou inervované ze zadních větví míšních nervů, inervace si zachovává segmentové (somitové) uspořádání. Svaly hypaxiální jsou inervované z předních větví míšních nervů (inervace zde nemá zachované segmentové uspořádání). Hluboké svaly zádové (epaxiální systém), jsou uspořádány do několika vrstev a tvoří jednotlivé systémy. Povrchový spinotransverzální systém a více mediálně uložený spinospinální systém tvoří dohromady vzpřimovač trupu (*musculus erector spinae*). Pod ním se nachází hluboký transverzospinální systém, jehož svalové snopce jsou krátké, rozepjaty mezi žeberními a trnovými výběžky sousedních a blízkých obratlů. Je tvořen bederním rozeklaným svalem (*musculus multifidus lumborum*), hlouběji se nacházejí bederní otáčče (*musculi rotatores lumborum*) a nejhluběji jsou mezitrnové a mezipříčné svaly. V oblasti bederní páteře je více vyvinut povrchový systém, který zde slouží jednak k dynamické extenzi bederní páteře, ale také k udržení vzpřímeného postoje. Celý systém zádového svalstva slouží v součinnosti k flexi, extenzi, rotaci a úklonům páteře. Mezi epaxiální svaly se řadí široký sval zádový (*musculus latissimus dorsi*), dolní zadní pilovitý sval (*musculus serratus posterior inferior*), velký bedrovec (*musculus psoas major*) a bederní čtvercový sval (*musculus quadratus lumborum*).

## Páteřní kanál

Jednotlivé obratlové otvory spolu vytváří páteřní kanál (*canalis vertebralis*), dorzálně je dotvořen žlutým vazem a vpředu zadním podélným vazem. Laterálně se mezi pedikly otevírá párovými meziobratlovými otvory (*foramina intervertebralia*). Páteřní kanál je na průřezu v horní části spíše oválný a v dolní části trojboký. Důležitým parametrem je příčný rozměr. Vrozené zúžení vede ke klinickým projevům LSS dříve, při širším páteřním kanálu dochází k rozvoji symptomů LSS u degenerativních změn později. Příčný rozměr stoupá od L1 k L5, předozadní se od L1 k L3 zmenšuje a zvyšuje se v oblasti L4 a L5. Příčná plocha se snižuje od L1 k L2, dále se nemění a v úrovni L5 se zvyšuje. U žen je vyšší poměr velikosti kostěného kanálu k ploše vyplněné nervovou tkání, vůči projevům LSS je to tedy příznivější stav. V přibývajícím věku se snižuje předozadní rozměr, více u mužů (Van Roy et al., 2000). Na rozměr páteřního kanálu má vliv i pohyb páteře – při flexi se zvětšuje předozadní rozměr, z čehož vyplývá větší manifestace příznaků LSS při hyperextenzi páteře a úlevové polohy ve flexi.

V páteřním kanálu se v lumbální oblasti nachází durální vak s kaudální částí míchy (*conus medullaris*), kaudálně od L1/2 již míšní kořeny (*cauda equina*). Vně durálního vaku – tvrdé míšní pleny (*dura mater spinalis*) se nachází epidurální prostor. Vpředu je to ventrální epidurální prostor, ve kterém probíhá LLP, které ho dále rozděluje na přední a zadní část. V zadní části mezi LLP a durálním vakem



Obrázek 5. Schéma páteřního kanálu bederní oblasti, příčný řez. AIVVP = přední interní venózní vertebrální pleteň, LA = lumbální arterie, LF = ligamentum flavum, LLP = ligamentum longitudinale posterius, PIVVP = zadní interní venózní vertebrální pleteň, RA = radikulární arterie, RV = radikulární věna, SVN = sinuvertebrální nerv [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].

jsou žilní pleteně – přední vnitřní venózní vertebrální pleteň (*plexus venosus vertebralis internus anterior*) a tukové vazivo. Velká část dorzálního epidurálního prostoru je vyplněna LF, které je ve střední čáře ztenčeno a laterálně splývá s pouzdry meziobratlových kloubů. LF dále z dorzální strany ohraničuje neuroforamen a laterální recessus. Střední část dorzálního epidurálního prostoru mezi LF a durálním vakem je vyplněna tukovou tkání a v jeho laterální části se nachází zadní vnitřní venózní vertebrální pleteň (*plexus venosus vertebralis internus posterior*), která anastomozuje s výše jmenovanou přední žilní pletení (Obrázek 5).

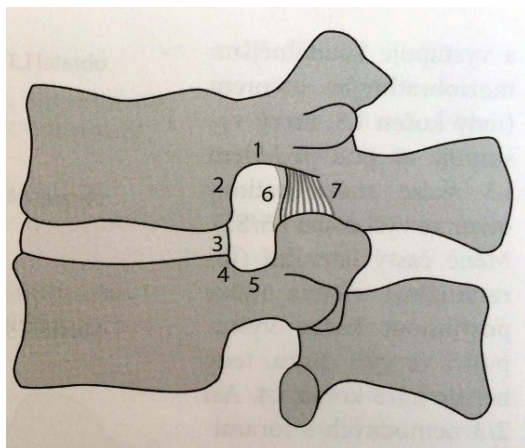
Na tvrdou plenu zevnitř pevně leže bezcévná pavoučnice (*arachnoidea mater spinalis*) a pod ní následuje cévnatá míšní omozečnice (*pia mater spinalis*), která je těsně spojená s míchou a kopíruje její povrch. Prostor mezi nimi je vyplněn mozkomíšním mokem (*liquor cerebrospinalis*), nazývá se podpavoučnicový prostor (*spatium subarachnoideum*) a aplikuje se do něho spinální (subarachnoidální) anestezie a odebírá mozkomíšní mok. Uvnitř se nachází mícha (kaudálně od L2 již jen *filum terminale*, tvořené gliovými buňkami a míšními kořeny) a je k vaku tvrdé pleny přichycena frontálně postavenou, cípatě utvářenou vazivovou ploténkou – *ligamentum denticulatum* v úrovni odstupu kořenů míšních nervů.

## Míšní kořeny

Spojením předního motorického a zadního senzitivního kořene (*radix anterior et posterior*) vznikne míšní nerv (*nervus spinalis*). Míšní kořeny vystupují z páteřního kanálu skrz jednotlivé meziobratlové otvory. Anatomicky ohraničený prostor, kudy probíhají míšní kořeny při odstupu z durálního vaku až po extraspinální prostor, se označuje jako kořenový nebo nervový kanál. Ten probíhá laterokaudálním směrem a lze ho rozdělit na tři úseky v horizontálním a tři ve vertikálním směru (Van Roy et al., 2000), (Obrázek 6).

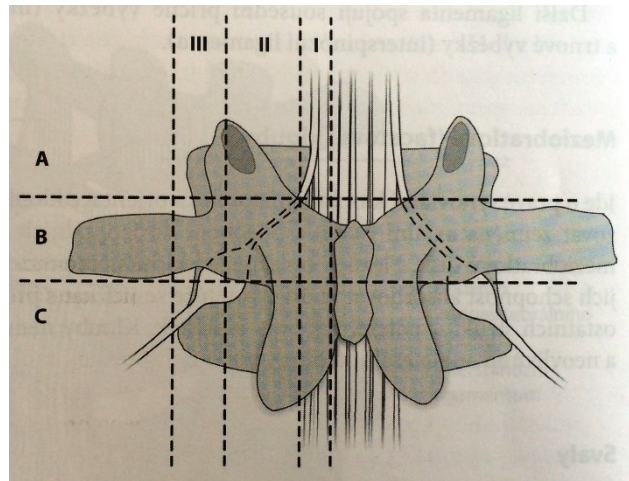
Po výstupu z durálního vaku se kořeny nachází v oblasti laterálního recesu (mediální

zóna), v úrovni pediklu příslušného obratle (kořeny L5 – S1 se oddělují mírně suprapedikulárně). Úhel odstupu kořenů vůči ose páteřního kanálu se mění: u L1, L2 je to 80°, L3, L4 pod úhlem 60°, L5 a S1 pod úhlem 45°. V této oblasti má blízký vztah s horním kloubním výběžkem příslušného obratle. Dále kořeny pokračují do foraminální části (centrální zóna), která leží mezi sousedními pedikly (*foramen*



Obrázek 7. Anatomie kořenového kanálu (ohraničení *foramen intervertebrale*), bočný pohled. 1, 5 = pedikl, 2, 4 = dorzální část obratlového těla, 3 = zadní okraj disku, 6 = LF, 7 = pouzdro intervertebrálního kloubu [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].

foramina a tloušťkou kořene. Ten se pohybuje u zdravého jedince mezi 7 – 22 %, méně příznivý je u L5, kde je to 25 – 30 %. Mimo kořenů, včetně ganglia dorzálního kořene, se ve *foramen intervertebrale* nachází také radikulární arterie s žilou a *nervus sinuvertebralis*.



Obrázek 6. Schématické znázornění průběhu kořenového kanálu. I = zóna laterálního recesu, II = zóna foraminální, III = zóna extraforaminální; A = parapedikulární úroveň, B = foraminální úroveň, C = extraforaminální úroveň [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].

*intervertebrale*), (Obrázek 7). *Foramen intervertebrale* je ohraničeno zřepředu zadním okrajem meziobratlového disku a přilehlými částmi zadní stěny obratlových těl. Kaudálně a kranálně tvoří ohraničení pedikly. Dorzálně tvoří ohraničení *ligamentum flavum*, *pars interarticularis* horního obratle a horní kloubní výběžek dolního obratle. Délka tohoto prostoru se pohybuje mezi 8 – 12 mm. Z důvodu možné komprese nervového kořene jsou důležité rozměry *foramen intervertebrale*.

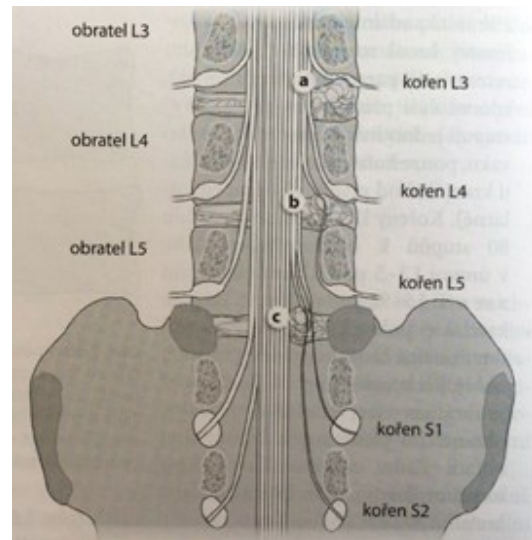
Předozadní rozměr je 7 mm (tělo – LF), výška se opět mění: 14 – 22 mm pro L1/2 a L2/3, 13 – 20 mm pro L3 – S1 (Jenis a An, 2000). Z pohledu možné komprese kořene v této oblasti je důležitý poměr mezi plochou



Po výstupu z *foramen intervertebrale* se přední za zadní kořen spojují a vzniká míšní nerv. Ten se již nachází extraspinálně, v laterální zóně, v blízkosti laterálního okraje zadní hrany horního a dolního sousedního obratle.

Kompresie kořenů v bederní oblasti může mít různý původ a je dána strukturami, které se v okolí kořenů při jejich průchodu nervovým kanálem vyskytují, či za patologických podmínek mohou vyskytovat. Může se jednat o výhřez disku, hypertrofické *ligamentum flavum*, osteofyty na meziobratlových kloubech a zúžení laterálních recesů.

Nejčastější dorzolaterální výhřez disku většinou nekomprimuje kořen ve stejné úrovni (např. výhřez disku L4/5 nekomprimuje kořen L4 odstupující pod pediklem L4, ale kořen L5, který sestupuje více mediálně a odstupuje až pod pediklem L5). Laterální (foraminální) výhřez disku komprimuje kořen odstupující skrz foramen v úrovni tohoto disku (tedy výhřez L4/5 postihne kořen L4). U foraminálních hernií dochází přibližně u 1/3 pacientů současně s kompresí tohoto kořene i ke kompresi distálnějšího. U paramediálního výhřezu může dojít ke kompresi jakýchkoliv distálněji odstupujících kořenů (Obrázek 8).



Obrázek 8. Vztah mezi odstupy kořenů a výhřezy disků bederní páteře. a = foraminální výhřez L3/4 s kompresí L3, b = laterální výhřez L4/5 s kompresí L5, c = paramediální L5/S1 s kompresí S1 a [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].

### Nervové a cévní zásobení

Senzitivní, autonomní a nociceptivní inervace je zajištěna prostřednictvím *ramus meningeus* a dále *ramus ventralis et dorsalis nervi spinalis*. *Ramus meningeus* obsahuje senzitivní a autonomní vlákna, odstupuje z *nervus spinalis* za výstupem z *foramen intervertebrale* a probíhá jím zpět k míšním obalům, kde vytváří pletěň se sousedními nervy. Bohatě inervuje dorzální část *anulus fibrosus*, zadní část obratlových těl, epidurální plexy, zadní podélný vaz a ventrální část míšních obalů. Větve z *ramus ventralis nervi spinalis* inervují anterolaterální část obratlových těl a *anulus fibrosus*. *Ramus dorsalis nervi spinalis* inervuje dorzální struktury – intervertebrální klouby, oblouky, paravertebrální svaly a kůži. Mezi nejvýznamnější generátory bolesti v oblasti bederní páteře patří nejspíše *anulus fibrosus*, intervertebrální klouby a paravertebrální svaly.

Arteriální zásobení je zajišťováno z *aa. lumbales*. Jejich dorzální větve zásobují paravertebrální svalstvo, zevní části oblouků a meziobratlových kloubů, transversální a spinózní výběžky s vazy. *Ramus spinalis* prochází skrz *foramen intervertebrale*, kde vytváří longitudinální systémy – dva přední po obou stranách předního epidurálního prostoru a zadní v zadním epidurálním prostoru. Z předního systému

jsou vyživovány struktury v předním epidurálním prostoru a přilehlé části obratlových těl – zadní stěny a okraj disku. Dále z této pleteně vystupuje jedna silnější arterie do obratlového těla a končí v centrální části krycí ploténky, kde dochází k výměně tekutin s *nucleus pulposus*. Ze zadního longitudinálního systému je zásobován zadní epidurální prostor, *ligamentum flavum*, oblouky a intraspinální části meziobratlových kloubů. Dále se *ramus spinalis* dělí na přední a zadní větev, provázející příslušné kořeny, zásobuje míchu a vytváří v *pia mater spinalis* vpředu *a. spinalis anterior* probíhající ve *fisura mediana anterior* a dorzálně *aa. spinales posteriores*, jdoucí podél odstupů zadních kořenů. Žíly míšní se sbírají do podélných *plexus venosi vertebrales interni (anterior et posterior)*, které spolu anastomozují a přes radikulární žíly se spojují s vnějšími žilními systémy (*plexus venosi vertebrales externi anterior et posterior*), které jsou na anterolaterální ploše obratlových těl, resp. dorzálně od obratlových oblouků. Krev z obratlových těl se sbírá jak do přední vnitřní pleteně, tak do přední vnější pleteně. Tato bohatě anastomozující síť se nazývá Batsonova pleteň.

## Lumbální spinální stenóza a degenerativní změny bederní páteře

### Definice

Lumbální spinální stenóza (LSS) je nediskogenní komprese míchy v oblasti bederní páteře a *cauda equina*, způsobené degenerativními změnami, někdy v terénu vrozeného zúžení páteřního kanálu (O'Duffy, 1997). Zúžení páteřního nebo kořenového kanálu má osteoligamentozní původ a abychom mohli mluvit o onemocnění LSS, musí být klinicky manifestní (Postacchini, 1996). Stenóza způsobená akutním výhřezem disku není zařazována do tohoto onemocnění. Pokud je páteřní kanál zúžen, ale nevyskytují se klinické známky LSS, nemluvíme o klinicky manifestní LSS ale spíše je doporučováno používat termín „zúžený páteřní kanál“. Příznaky LSS jsou způsobeny buď přímou kompresí nervových, nebo vaskulárních struktur, typickým symptomem jsou neurogenní klaudikace (Adamová-Mičánková a kol., 2012).

### Epidemiologie LSS

LSS je jev provázející stárnutí. Degenerativní zužování páteřního kanálu začíná již po 30. roku věku a postihuje především segmenty L4/5 a L5/S1. V symptomatické formě je to relativně časté a závažné onemocnění, jehož výskyt stoupá s věkem. Prevalence LSS není přesně známa, Berney (1994) udává v Evropě incidenci 11,5/100000 obyvatel. U pacientů starších 65 let je to nejčastěji používaná diagnóza v souvislosti s chirurgickými výkony v oblasti bederní páteře. O četnosti tohoto onemocnění svědčí i fakt, že se uvádí, že LSS se podílí ze 70 % na invalidizaci v okruhu onemocnění pohybového aparátu. Ve věku nad 60 let se vyskytuje prakticky u celé populace, avšak ne všichni mají klinické obtíže. Zároveň se udává, že LSS je nejčastější příčinou bolestí bederní páteře. Stárnutí populace a zvýšená dostupnost diagnostických metod vede ke zvyšování prevalence LSS.

## Klasifikace

Lumbální spinální stenózu můžeme dělit podle lokalizace na stenózu centrální a laterální. Centrální stenózou rozumíme koncentrické zúžení celého páteřního kanálu (anteroposteriorní nebo transversální). Laterální stenóza je zúžení laterálního recesu (subartikulární), nebo zúžení kořenového (nervového) kanálu. Z pohledu etiologie dělíme LSS na kongenitální (vývojovou) a získanou. Kongenitální bývá nejčastěji idiopatická forma, dále se s ní můžeme setkat u achondroplazie. Získaná stenóza je nejčastěji degenerativní, ale můžeme se s ní setkat i u spondylolistézy, iatrogeně vzniklá, postlaminektomická, potraumatická, metabolická, při Pagetově chorobě a při tumorózním onemocnění. Největší procento představuje získaná – asi 75 %, vrozená stenóza jen 3 – 13 % a zbytek kombinace obou (Jenis et al., 1995).

## Klinický obraz

Zpočátku bývá LSS (respektive subklinicky zúžený páteřní kanál) bezpříznaková, prevalence subklinické stenózy se s věkem zvyšuje. Později se typicky vyskytují neurogenní klaudikace, radikulární syndromy nebo syndrom *cauda equina*.

Charakteristickým příznakem jsou neurogenní klaudikace. Jejich vznik je vysvětlován tzv. dvouetážovou hypotézou. Mezi alespoň dvěma stenotickými místy (z nichž alespoň jedna je stenóza centrální) vzniká venózní kongesce peridurálních žilních pletení a tím dochází k vaskulárně-ischemickému bloku vláken kaudy (Porter, 1996). Neurogenní klaudikace se vyznačují tím, že po určité ušlé vzdálenosti (nebo po stoji) vznikají bolesti, parestezie a poté i slabosti v dolních končetinách. Tento stav je zhoršován záklonem bederní páteře (chůze z kopce), naopak se lepší a ustupuje v předklonu, z čehož vyplývají i úlevové polohy – předklon, usednutí. Např. při jízdě na kole pacienti neurogenní klaudikace nemívají. Mohou být přítomny i poruchy močení. Neurogenní klaudikace se nevyskytují v klidu, mohou být jednostranné i oboustranné. Je nutné je odlišit od cévních klaudikací, bolestí pohybového aparátu, závratí, jiných neurologických poruch či poruch mobility kardiálního nebo plicního původu. Dále jsou u LSS časté bolesti zad, které však nejsou zapříčiněny přímo stenózou páteřního kanálu, nýbrž přítomnou spondylózou. Objektivní nález v klidu zahrnuje neurologický nález na dolních končetinách. Může být normální, ale mohou se vyskytovat reflexologické změny, poruchy cití nebo trvalé parézy v kořenové distribuci. Trvalé neurologické poškození se často vyvíjí postupně a nenápadně, někdy však může vzniknout akutně, při kompresi více nervových kořenů a vznikem syndromu kaudy. Mimo standardního vyšetření neurologického je velmi přínosné vyšetření na umělém chodníku, kdy při chůzi pacienta dokážeme při vyšetření vyvolat obtíže, které má při chůzi a změřit klaudikační vzdálenost. V rámci diagnostiky mají velký význam neurofyziologická vyšetření, uplatňuje se především EMG, k průkazu možné lumbální radikulopatie.

Výskytem klinických příznaků se zabývali v metaanalýze 74 studií Turner et al. (1992). Výskyt neurogenních klaudikací udávají v průměru v 62 % (ale s rozptylem 11 – 100 %). Z dalších příznaků dominují bolesti bederní páteře (87 %), recidivující kořenové bolesti (84 %) a chronický syndrom *cauda equina* (senzorický deficit 52 %, slabosti 51 %). Ve studiích nebyl prokázán vztah mezi počtem stenotických segmentů a tíží klinických obtíží, naopak bylo poukázáno na korelaci mezi tíží obtíží a stupněm stenózy nejvíce postižené etáže (Adamová a kol., 2001).

### Průběh, léčba a prognóza

O přirozeném průběhu LSS existuje jen málo studií, neboť je neetické pacienty s těžší formou neléčit. Z provedených studií vyplývají následující poznatky. Přirozený průběh je pozvolný, plíživý, není výrazná a rychlá progresse. Velká část konzervativně léčených pacientů se nezhoršuje (Adamová a kol., 2015). Operační řešení má v kratším časovém horizontu lepší výsledky, ale časem se rozdíly snižují (Slätis et al., 2011). Operace provedená až po selhání konzervativní léčby, má podobný efekt jako primárně provedená operace. Konzervativní léčba je obecně doporučována pro starší a polymorbidní pacienty s lehkými a středními příznaky. Operační léčba je indikována u pacientů s výraznými a těžkými příznaky – omezujícími bolestmi zad či iradiací do dolních končetin, u progresivního zkracování klaudikačního intervalu, u výrazného či progredujícího neurodeficitu a u akutního syndromu cauda equina (Adamová-Mičánková a kol., 2012). Důležité je operovat dříve, než dojde k zánikové neurologické symptomatologii s rozvojem nevratných paréz.

Základem konzervativní léčby je léčba bolesti a fyzikální léčba spojená s rehabilitací. Dále se může použít lokální aplikace kortikosteroidů a anestetik a můžeme využívat i speciálních neuromodulačních technik (míšňní stimulace a intraspínální aplikace léků), (Adamová-Mičánková a kol., 2012). Operační léčba je indikována především u pokročilejších forem LSS. Spočívá v dekompresi nervových struktur, rozšíření páteřního kanálu a neuroforamin, eventuálně korekci deformity a stabilizaci. Ve většině případů se používá posterolaterální dekomprese (selektivní nebo s laminektomií či s laminoplastikou). Pokud je operovaný segment nestabilní, nebo při operaci dojde k jeho destabilizaci, tak se k vlastní dekompresi doplňuje posterolaterální fúze kostními štěpy. Ta se provádí buď samostatně, ale dnes častěji s transpedikulární (méně často translaminární) fixací. K posílení fixace se může doplnit intersomatická fúze, lze použít různých metod (posterolateral interbody fusion – PLIF, translaminar interbody fusion – TLIF, anterolateral interbody fusion – ALIF), (Šrámek, 2015b).

### Etiologie, patofyziologie

LSS je podmíněná rozvojem degenerativních změn bederní páteře. Ty postihují prakticky všechny struktury tvořící pohybovou jednotku – krycí ploténky, meziobratlové disky, meziobratlové

klouby s chrupavkami a kloubním pouzdem a vazy (především LF, dále pak LLA, LLP, interspinózní a supraspinózní vazy).

První klasifikace a patogeneze rozvoje degenerativních změn a LSS byla popsána a publikována již v roce 1978 Kirkaldy-Willisem et al. (1978). Rozdělil vývoj do tří stadií a jednalo se v podstatě o posloupnost jednotlivých makroskopických projevů degenerativních změn bederní páteře. V prvním stadiu dochází k dysfunkci meziobratlového disku. Začíná synovialitida v meziobratlových kloubech a objevují se mikroskopické trhlinky ve vazech. Dochází k abnormálnímu pohybu v segmentu. Ve druhém stadiu dochází k rozvoji nestability segmentu – v intervertebrálním disku dochází ke ztrátě vody a proteoglykanů, dochází k výrazným změnám jeho složení a ke snižování jeho výšky. Vazy se dále rozvolňují a pokračuje degenerace chrupavek a rozvoj artrózy meziobratlových kloubů. Ve třetím stadiu dochází ke stabilizaci vzniklé nestability, disky ztrácí svou výšku a vznikají osteofyty, které vedou ke vzniku stenózy a omezení pohybu páteře. Progrese artrózy meziobratlových kloubů a tvorba osteofytů vede k stenóze neuroforamin (foraminostenóza). Všechny tyto změny vedou k rozvoji LSS.

#### *Spondylóza – patofyziologie*

Počátek degenerativního procesu a rychlost rozvoje změn je individuální. Uplatňují se především genetické vlivy a zátěž působící na páteř. První mikroskopické změny jsou popisovány již v první dekádě života (Benoist, 2003). Klinické obtíže a makroskopické změny se objevují většinou mezi 30. – 40. rokem věku. V oblasti bederní páteře stoupá výskyt degenerativních změn kraniokaudálním směrem.

Dle současného pohledu začíná rozvoj degenerativních změn na meziobratlové ploténce a předchází rozvoji artrotických změn meziobratlových kloubů (Butler et al., 1990). Výživa meziobratlové ploténky je uskutečňována pouze difúzí z krycí destičky obratlového těla a je nedokonalá. Ve věku 50 let již 97 % lumbálních plotének vykazuje známky degenerativních změn. Pro správnou funkci ploténky je důležitý obsah vody v *nucleus pulposus* a integrita *anulus fibrosus*. Degenerace ploténky je obrazem biochemických a mechanických změn provázejících stárnutí (Fardon a Milette, 2001). Jedná se o úbytek vody v *nucleus pulposus*, biochemické změny proteoglykanů, změny struktury elastinu a kolagenů, produkci tkáňových působků a změnu aktivity chondroblastů a fibroblastů.

Obsah vody v *nucleus pulposus* kolísá i během dne, běžnou zátěží během dne klesá u dospělého přibližně o 10 %, což má za následek snížení výšky jedince o 1 – 2,5 cm (večer oproti ránu). Ve 30 letech věku je obsah vody přibližně 90 %, v osmé dekádě již klesá pod 70 %. Zároveň klesá obsah proteoglykanů, které přispívají z udržení vody (Fraser et al., 1997).

Dále v ploténce dochází k biochemickým změnám a mění se obsah kolagenů (Kepler et al., 2013). S přibývajícím věkem se zvyšuje podíl kolagenu I. typu v *nucleus pulposus* (gelatinózní hmota je

nahrazována kolagenním vazivem), stírá se tak částečně hranice mezi ním a *anulus fibrosus*. V *anulus fibrosus* dochází k desorganizaci lamel. V degenerativně změněném *anulus fibrosus* dochází k indukci enzymů rozkládajících matrix – metaloproteináz a k aktivaci fibroblastů a produkci kolagenu. Kolagenní vlákna podléhají glykaci a tím mohou stimulovat chondrocyty k tvorbě mediátorů zánětu a cytokinů (především IL-1, 6, 8, oxid dusný – NO, fosfolipáza A2 a TNF $\alpha$ ). Tvorba těchto všech působků dále prohlubuje degeneraci (Kepler et al., 2013). Dochází k dezintegraci *nucleus pulposus*. V oblasti *anulus fibrosus* dochází k mucinózní degeneraci. To vše vede ke snížené odolnosti plotének – *anulus fibrosus* je náchylnější k natržení, snižuje se elasticita *nucleus pulposus* a dochází ke ztrátě funkce plotének jako absorbéra nárazů. V průběhu degenerace dochází vlivem mediátorů zánětu k vrůstání nervových vláken spolu s novotvořenými cévami hlouběji do *anulus fibrosus* a zvýšení senzitivní inervace v oblasti krycích plotének. Dochází ke dráždění nociceptorů mediátory zánětu, což se podílí na vzniku diskogenní bolesti.

V *anulus fibrosus* mohou vznikat následkem střížných sil a axiální zátěže tři základní typy trhlin: koncentrické, separující jednotlivé lamely; radiální, od *nucleus pulposus* zevně a defekty spojení *anulus fibrosus* s krycí ploténkou. *Nucleus pulposus* poté může migrovat (vyhřeznout) skrz tyto trhliny do *anulus fibrosus*, obratlového těla, nebo mimo meziobratlovou ploténku. Z morfologického pohledu poté rozlišujeme v oblasti degenerované meziobratlové ploténky následující stavy: „bulging“, prolaps (vyklenutí disku, nebývá klinicky významné) a výhřez, herniace (hmota ploténky, většinou část *nucleus pulposus*, je dislokována mimo meziobratlový prostor). Výhřezy pak dále dělíme na protruzi (vyhřezlá hmota je v kontaktu se zbytkem ploténky) a extruzi (vyhřezlá hmota je od ploténky separována). Extruzi pak podle vztahu k LLP na subligamentózní (LLP je neporušené) a epidurální, označovanou spíše jako sekvestraci (LLP je perforováno a sekvestr je dorzálně od něho). Výhřez disku může vyvolat bolest kompresí nervových pletení *ramus meningeus* a dále neurologické příznaky z komprese míchy, kořenů či kaudy. *Nucleus pulposus* může také migrovat pouze do *anulus fibrosus* nebo do obratlového těla. V tomto případě je klinickým projevem diskogenní bolest. Výhřez disku způsobuje zánětu podobnou makrofágovou reakci na cizí tkáň. V okolí probíhá neovaskularizace, zpomalení průtoku krve, mohou se tvořit tromby a vzniká edém nervu. Výhřez může setrvat na místě, nebo se může touto reakcí částečně nebo úplně resorbovat. Tendence k resorpci je především u sekvestrů a je tím větší, čím větší je jejich vzdálenost od původního místa výhřezu (Adamová-Mičánková a kol., 2012).

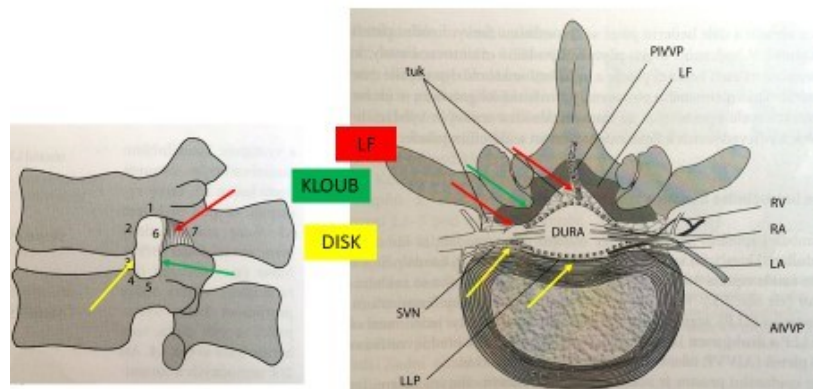
#### **Degenerativní proces pohybové jednotky a vznik LSS**

Při pohledu na pohybovou jednotku dochází vlivem degenerativních změn disku k jeho snižování, *anulus fibrosus* se vyklenuje do páteřního kanálu. Dochází nejprve ke zvýšené pohyblivosti a vzniku nestability mezi obratli. Zvýšení tlaku na krycí ploténky při insuficienci disku má za následek kompenzační zvětšování plochy tvorbou osteofytů po okraji krycích plotének. Zmenšení vzdálenosti

obratlových těl vede k přetížení meziobratlových kloubů a k rozvoji nebo progresi degenerativních změn jejich hyalinních chrupavek – spondylartróze a vznikají osteofyty i na těchto kloubech. Degenerativní změny kloubů obvykle následují degeneraci disků (Butler et al., 1990), stupeň artrózy však nemusí odpovídat stupni postižení disků. Nestabilita vede k hypertrofii vazů a kloubních pouzder (Šrámek, 2015a). Přiblížením obratlů dochází také k nahrnutí LF (zde se uplatňuje nejen nahrnutí, ale i hypertrofie, jak bude rozebráno níže) a k vymizení mezitrnového prostoru, spinózní výběžky se dostávají do kontaktu (další zdroj bolesti). Novotvořené tkáně se mohou propagovat do meziobratlových otvorů. Všechny tyto změny vedou k postupnému zužování páteřního kanálu a intervertebrálních foramin a mohou komprimovat nervy, cévy a tkáně, které obsahují volná nervová zakončení pro bolest. V rámci těchto změn může v obratlových tělech docházet k otoku kostní dřevě a ukládání tuku. K ukládání tuku může docházet také v epidurálním prostoru – epidurální lipomatóza, tím se dále zvětšuje útlak nervových struktur. Tvorba a zvětšování osteofytů postupně omezuje pohyb a snižuje vzniklou nestabilitu (Šrámek, 2015a).

Možné důsledky degenerativních změn lze shrnout do několika skupin. Vznik bolesti (diskogenní bolest u trhlín zadní části *anulus fibrosus*, dráždění nociceptorů a nervových zakončení). Dále je to herniace disku. Může vzniknout až segmentální nestabilita: axiální – vede k spondylolistéze či retrolistéze, nebo rotační – vede k degenerativní skolióze.

Při kompresi nervových struktur vzniká lumbální spinální stenóza (Obrázek 9). Centrální stenóza vzniká při hypertrofii LF, při prolapsu či výhřezu disku (mediální, paramediální) a při jeho osifikaci, přičemž LF se na této stenóze podílí velkou měrou. Laterální stenóza vzniká při hypertrofii a vzniku osteofytů intervertebrálních kloubů, laterálním nebo foraminálním výhřezu disku a při hypertrofii laterální části LF.



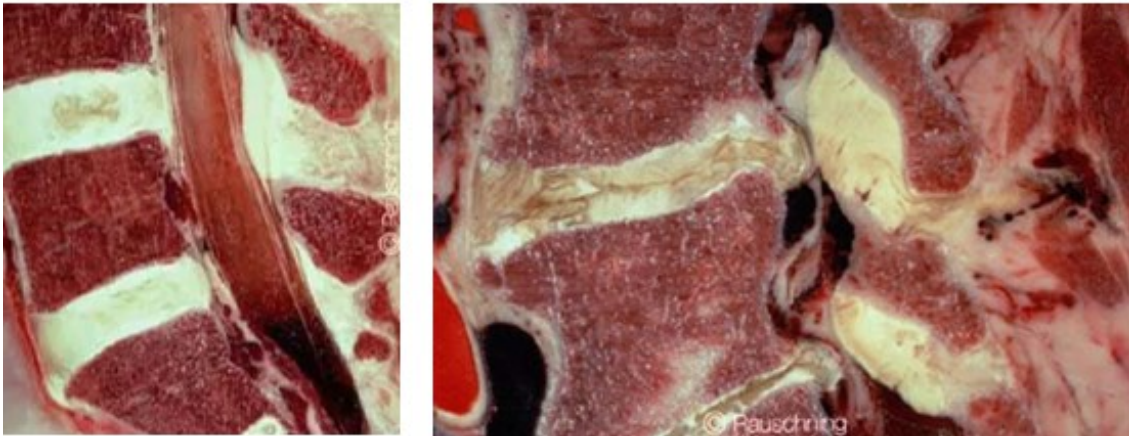
Obrázek 9. Schématické znázornění příčin LSS – zbytnění LF, disk, hypertrofie kloubů, osteofyty, viz text. LF = ligamentum flavum, LLP = ligamentum longitudinale posterius, tuk = epidurální lipomatóza [volně podle (Adamová-Mičánková, 2012)].

Mezi rizikové faktory degenerativních změn patří především mechanické přetěžování (mikrotraumata, vibrace), zhoršení prokrvení ploténky (kouření, dlouhodobá imobilizace, věk), úrazy páteře, genetické faktory, interkurentní choroby a vlivy zevního prostředí. Mezi protektivní faktory patří přiměřená zátěž a pohyb. Významným faktorem, který ovlivňuje klinickou manifestaci LSS je

kongenitální stenóza páteřního kanálu. Sama o sobě většinou nevede k onemocnění, ale podmiňuje časnější manifestaci LSS při degenerativních změnách mírnějšího stupně (Adamová-Mičánková a kol., 2012).

### *Ligamentum flavum*

Významnou roli v rozvoji LSS, jak již bylo řečeno, hraje *ligamentum flavum* (LF). Při rozvoji jím způsobené stenózy se zde uplatňuje jednak jeho nahrnutí (označované někdy jako „gathering“) při snížení vzájemné vzdálenosti obratlů, ale i jeho hypertrofie (Obrázek 10). V porovnání s patogenezí



Obrázek 10. Sagitální řez pohybovým segmentem bederní páteře: srovnání zdravého páteřního kanálu bez degenerativních změn a hypertrofie LF a páteřního kanálu s pokročilými degenerativními změnami, kde je patrná hypertrofie LF a degenerace s „bulgingem“ disku. [Wolfgang Rauschnig, Uppsala University Hospital, <https://pro.spineuniverse.com/author/985/rauschnig>].

spondylózy je zde daleko méně studií, patofyziologie a biochemické změny při degeneraci LF nejsou na rozdíl od degenerativních změn meziobratlových disků tak dobře a uceleně popsány. Obecně se má za to, že hlavním faktorem při vzniku degenerativních změn jsou degenerativní změny intervertebrálního disku (spondylóza). Avšak Chokshi et al. (2010) ve své MR studii ukázali, že ztlustění LF se vyskytuje i u zdravých disků a spíše souvisí se zánětlivými změnami i u počínajících degenerativních změn intervertebrálních kloubů, což by se dalo považovat za jeden z primárních faktorů ovlivňujících toto ztlustění.

*Ligamentum flavum* je zvláštní typ vazy, který se od ostatních vazů odlišuje poměrem obsahu elastických a kolagenních vláken (fibril). Zatímco běžné vazy obsahují většinu kolagenních vláken (jsou pevná, ale málo pružná) a jen malé množství elastických vláken (mají menší pevnost, ale jsou pružnější, mohou se protáhnout až na dvojnásobek své délky), LF obsahuje až 70 % elastických vláken a zbytek kolagenních. Elastická vlákna jsou ve vazy pravidelně uspořádána, vaz je hypovaskulární a je téměř nebuněčný. Vyskytuje se v něm jen malé množství buněčných elementů (fibrocyty). U pacientů s rozvinutou LSS dochází ke změnám ve složení vazy. Dochází k úbytku elastických vláken a jejich nahrazení vláknou kolagenními. Dále dochází k desorganizaci a degeneraci elastických vláken a ke vzniku cystických lézí uvnitř vazy (Hulmani et al., 2020). Ve vazy výrazně přibývají buněčné elementy – dochází



k chondroidní metaplazii a objevují se ložiska se zánětlivou buněčnou infiltrací (makrofágy, T lymfocyty, tenkostěnné kapiláry), (Löhr et al., 2011). V těchto okresech zánětlivé infiltrace je popisována neovaskularizace jako jeden z klíčových momentů hypertrofie LF (Hur et al., 2015; Löhr et al., 2011; Yayama et al., 2008). Otázka změny vaskularizace vazu jako celku je však kontroverzní, neboť jiné studie udávají vysoce hypovaskulární tkáň ve srovnání se zdravým vazem (Kosaka et al., 2004). Je ale zřejmé, že neovaskularizace (angioneogeneze), v určité formě, hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertrofie LF.

Za primární impuls je považován mechanický stres, který vede k tvorbě jizevnaté tkáně (fibróze), vzniku chronického zánětu a tím k hypertrofii LF (Sairyo et al., 2005). Na molekulární úrovni bylo zjištěno, že hypertrofie LF je provázena zvýšenou tvorbou některých mediátorů. V hypertrofickém LF je zvýšená hladina angiopoetin-like proteinu 2 (ANGPTL 2) a interleukinu 6 (IL-6) a toto zvýšení koreluje s tloušťkou LF (Nakamura et al., 2015). ANGPTL 2 působí jako mediátor chronického zánětu, stimuluje expresi cytokinů zánětu, včetně IL-6 ve fibroblastech. IL-6 je opět mediátor, který v imunitním systému vede ke chronickému zánětu, tkáňové reparaci a fibróze. V makrofázích v zánětlivých infiltrátech ANGPTL 2 stimuluje tvorbu transforming growth factor beta1 (TGF  $\beta$ 1), který spolupůsobí při patologické tkáňové remodelaci, fibróze a hypertrofii (Löhr et al., 2011). TGF  $\beta$ 1 dále ve fibroblastech stimuluje tvorbu vascular endothelial growth factor (VEGF), což je silný angiogenní faktor, dále se podílí na řízení buněčné smrti a zvyšuje tímto degeneraci LF (Hur et al., 2015). Vlivem zvýšené exprese těchto mediátorů vznikají v LF s pokročilými hypertrofickými změnami zánětlivé infiltráty s neovaskularizací, ale naopak ve fibroticky změněném LF, což představuje konečné stadium degenerace LF, se již nevyskytují (Löhr et al., 2011).

V hypertrofickém LF dochází i transformaci buněčných elementů. Dochází k aktivaci fibrocytů na fibroblasty (které produkují IL-6 a VEGF, jak bylo uvedeno výše) a dále dochází vlivem TGF  $\beta$ 1 (produkovaným v makrofázích) k jejich transformaci v metaplastické hypertrofické chondrocyty s výraznou imunoreaktivitou, v jejichž okolí se vyskytují depozita kalciových krystalů (Yayama et al., 2008). Takto vzniká ve vazu chondroidní metaplazie a může zde probíhat fokální osifikace. Bylo zjištěno více mediátorů, které by mohly osifikaci způsobovat. Patří mezi ně CDMP-1 (cartilage-derived morphogenetic protein-1), (Nakase et al., 2001), mezenchymové kmenové buňky (MSCs), (Chin et al., 2013) a dále transkripční faktory (Sox9, Runx2, Msx2, Osterix, Dlx5, AP-1), (Uchida et al., 2011).

# Experimentální část. Vliv vaskularizace na změny struktury a mechanických vlastností *ligamentum flavum* a na vývoj hypertrofie u pacientů s lumbální spinální stenózou

## Úvod do problematiky

Degenerativní stenóza bederní páteře je závažné onemocnění, postihující hlavně pacienty středního a vyššího věku a často vede k invalidizaci (Adamová-Mičánková a kol., 2012). Na rozvoji LSS se podílí více faktorů a jedním z nejdůležitějších je hypertrofie LF spojená s jeho degenerativními změnami. Vznik této hypertrofie ještě není uceleně popsán. Několik studií zkoumá patofyziologii a biochemické změny způsobující tuto hypertrofii (Hur et al., 2015; Löhr et al., 2011; Nakamura et al., 2015). Některé studie poukazují na spojitost mezi chronickým zánětem v LF a neovaskularizací (Hur et al., 2015; Löhr et al., 2011; Yayama et al., 2008). Jiné studie však naopak popisují výrazně hypovaskulární tkáň LF u pacientů s LSS (Kosaka et al., 2004). Nenalezli jsme studii zabývající se objektivizací změn mechanických vlastností LF při jeho hypertrofii. V současnosti není praktické využití nynějších znalostí o patofyziologii hypertrofie LF, ale do budoucna se uvažuje o ovlivnění hypertrofie na úrovni tkáňových mediátorů, což by mohlo vést ke zpomalení rozvoje LSS (Hur et al., 2015; Löhr et al., 2011; Nakamura et al., 2015).

Domníváme se, že jednou z hlavních příčin hypertrofie LF je změna vaskularizace, proto jsme se v našem projektu zaměřili na zjištění změn vaskularizace LF (tkáňových vzorků LF odebraných během operací bederní páteře), v souvislosti s jeho hypertrofií a pokusili se definovat věkovou variabilitu normálního cévního zásobení LF. Chtěli jsme zjistit, zda existuje souvislost mezi změnami vaskularizace a dalšími strukturálními změnami LF (zánětlivé změny, chondroidní metaplazie) a tyto změny kvantifikovat. Zároveň jsme se zaměřili na identifikaci a kvantifikaci spojitosti mezi změnami vaskularizace LF a změnou jeho mechanických vlastností, které přispívají k progresi spinální stenózy.

## Design studie

Analýza vaskulární denzity a detekce chondroidní metaplazie a přítomnosti zánětlivého infiltrátu tkáňových vzorků degenerovaného a zdravého lidského *ligamentum flavum* v kombinaci s měřením mikromechanických vlastností.

## Materiál a metodika

Do studie jsme zařadili pacienty operované na naší klinice pro symptomatickou LSS v období mezi 1. listopadem 2015 a 1. říjnem 2016. Operace byla indikována na základě klinického a neurologického vyšetření, předoperačně byl u všech pacientů proveden RTG bederní páteře a vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Do kontrolní skupiny byli během tohoto období náhodně zařazeni pacienti operovaní pro úraz bederní páteře (u kterých byla nutná dekomprese a revize durálního vaku) a pacienti s výhřezem disku bederní páteře, u kterých nebyly klinické ani MR známky LSS. Operace byla prováděna u všech pacientů ze zadního přístupu, při dekompresi byly odebrány vzorky LF. Technicky nebylo možné odebírat celý vaz mezi příslušnými obratlovými oblouky, byla odebrána pouze část LF – většinou střední část s úponem, která byla k odběru dobře přístupná.

### Histopatologické vyšetření, vyšetření vaskularizace

#### *Příprava vzorků*

Vzorky LF odebírané během operace byly fixovány v 4% formaldehydu. Poté byly transportovány na ústav patologie, kde byly odvodněné a zalité do parafínu. Z nich zhotovené standardní histologické řezy tloušťky 5  $\mu\text{m}$  byly obarvené hematoxylin-eosinem a modrým trichromem a vyhodnoceny histopatologicky pomocí optického mikroskopu Nikon Eclipse Ni-E pro známky zánětu a chondroidní metaplazie. Deparafinované řezy byly inkubované s monoklonální protilátkou proti CD34 (Roche) a DAB použitým jako chromogenem (Roche) k vizualizaci cévních endotelií (vaskularizace).

#### *Vyšetření vaskulární denzity a přítomnosti zánětu a chondroidní metaplazie*

Mikrovaskulární denzita (charakterizuje míru vaskularizace tkáně) LF byla vyhodnocována morfometricky jako length denzita ( $L_v$ ) v jednotlivých náhodně orientovaných histologických řezech (Nyengaard a Gundersen, 1992; Veselá a kol., 2015). Morfometrická analýza byla provedena v obrazových rámcích minimálně 3  $\text{mm}^2$  na každý vzorek (zvětšení objektivu 40krát, mikroskop Nikon Eclipse Ni-E, digitální kamera Nikon DS-L3, Tokyo, Japan). Počet vaskulárních profilů v jednotlivých obrazových rámcích byl detekován poloautomaticky v obrazové analýze NIS-Elements AR (LIM, Praha, Česká republika). Length denzita ( $L_v$ ) vaskulárních profilů byla spočítána jako  $L_v = 2 \times Q_A$ , kde  $Q_A$  je počet profilů na jednotkovou oblast (Smith a Guttman, 1953). Výsledky jsou udávány v počtu cévních profilů na  $\text{mm}^2$ . Dále byla ve stejných obrazových rámcích zjišťována přítomnost zánětlivé infiltrace a chondroidní metaplazie, nebylo rozlišováno množství buněčných elementů, ale pouze zda je nebo není.

Celkem bylo zhotoveno 105 histologických řezů od 35 pacientů, u každého pacienta byly zhotoveny a vyhodnoceny alespoň dva řezy (Tabulka 1).

Tabulka 1. Souhrn naměřených hodnot vzorků LF. C = kontrolní skupina, L = LSS skupina, známky zánětu, přítomnost chondroidní metaplazie, Q<sub>A</sub>-počet vaskulárních profilů v jednom řezu. Věk v letech.

Věk	Skupina	Záněť	Chondroidní metaplazie	Q <sub>A</sub> hodn. 1	Q <sub>A</sub> hodn. 2	Q <sub>A</sub> hodn. 3	Q <sub>A</sub> hodn. 4	Q <sub>A</sub> hodn. 5
44	C	NE	ANO	8	23	78		
64	C	NE	NE	12	4	5		
32	C	NE	NE	126	198	116		
22	C	NE	NE	333	178			
26	C	NE	NE	138	135	157	187	
41	C	NE	NE	147	115	115	100	89
83	C	NE	NE	53	35	27		
30	C	NE	NE	53	44			
59	C	NE	NE	54	43	45		
32	C	NE	NE	58	100	68		
62	C	NE	NE	40	52	41		
43	C	NE	ANO	119	52	79		
41	C	NE	ANO	109	139	118		
41	C	NE	NE	46	22	39		
66	C	NE	NE	49	75	25		
85	L	ANO	ANO	8	4	9		
66	L	NE	NE	27	32	36		
78	L	NE	ANO	12	9	27		
76	L	ANO	ANO	79	83	10	19	
81	L	ANO	ANO	11	3	0		
70	L	NE	ANO	27	27			
73	L	NE	ANO	24	24	50		
65	L	NE	ANO	33	49			
83	L	NE	ANO	82	110	77		
67	L	NE	ANO	10	26	68		
77	L	NE	ANO	1	27	34	27	
70	L	ANO	ANO	93	31			
80	L	NE	NE	43	37	25		
64	L	NE	ANO	0	1	4	2	
67	L	ANO	ANO	28	19	23	41	
73	L	ANO	ANO	87	93	95		
69	L	NE	NE	88	75	88		
72	L	NE	ANO	86	64	40		
72	L	NE	ANO	14	6			
65	L	NE	ANO	6	8	37		

## Analýza mechanických vlastností

### Příprava vzorků

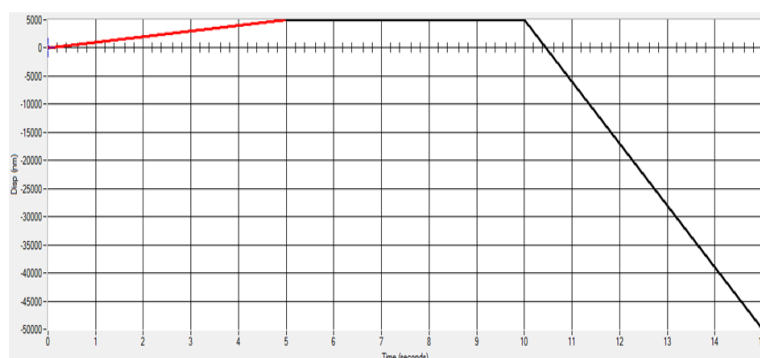
Tkáně pro analýzu mechanických vlastností byly také odebírány během operačních výkonů a ihned uloženy do fyziologického roztoku a následně uchovávány v teplotě okolo 4 °C. Do 24 hodin byly vzorky transportovány do laboratoře Ústavu patologie, kde byly promyty čerstvým fyziologickým roztokem a osušeny. Pod lupou byly vzorky zorientovány, a pokud bylo potřeba, očištěny od přebytečné okolní tukové vazivové tkáně. Následně byly jednotlivé vzorky tkání zpracovány metodou rychlého zmrazení tekutým dusíkem a zality do ve vodě rozpustného montovacího média Tissue-Tek® O.C.T. Compound (Sakura® Finetechnical, Tokyo, Japan). Vzorek byl ponechán 3 minuty na mrazící destičce a v kryotomu (Leica CM1850) s nastavením na konstantní teplotu -20 °C z něj byly krájeny řezy o tloušťce 50 μm. Jednotlivé řezy byly natahovány na sklíčka pokrytá tenkou vrstvou Entellanu (Merck KGaA, Darmstadt, Německo) a následně na 5 sekund ponořeny do nesterilního fyziologického roztoku pro revitalizaci tkáně. Vzorky byly skladovány a transportovány v transportním boxu s tenkou vrstvou fyziologického roztoku na dně, aby se zabránilo vysychání vzorků.

### Nanoindentační měření

Pro analýzu mechanických vlastností vzorků LF a získání zátěžových křivek byla použita kvazistatická nanoindentace (Systém pro nanomechanické testování Hysitron TI 950 TriboIndenter™, Bruker, USA) vzorků za stálé lubrikace pod hladinou fyziologického roztoku.

Z důvodu velmi nízkých elastických modulů materiálu bylo nutné použít „extended Z stage“ (stolek s rozšířeným rozsahem posuvu v ose Z 500 μm). Nanoindentace byla provedena za stálé lubrikace pod hladinou fyziologického roztoku.

Nastavení zatěžovací funkce je patrné na obrázku (Obrázek 11). Vysunutí hrotu ze vzorku 50



Obrázek 11. Zatěžovací funkce použitá pro všechny vzorky. 0. Vysunutí hrotu ze vzorku 50 μm za 3 sekundy a následovné přiblížení ke vzorku za 5 sekund. 1. Zapíchnutí hrotu do vzorku s předepsanou hloubkou 5 μm za 5 sekund (0 – 5 sec). 2. Udržování předepsané hloubky 5 μm po dobu 5 sekund – relaxační segment (5 – 10 sec). 3. Vysunutí hrotu ze vzorku o 5 + 50 μm za 5 sekund (10 – 15 sec).

μm za 3 sekundy a následovné přiblížení ke vzorku za 5 sekund. Zapíchnutí hrotu do vzorku s předepsanou hloubkou 5 μm za 5 sekund. Udržování předepsané hloubky 5 μm po dobu 5 sekund – relaxační segment. Vysunutí hrotu ze vzorku o 5 + 50 μm za 5 sekund.

Při našem experimentu se pohybujeme v indentačních hloubkách větších než 6  $\mu\text{m}$ , které přesahují vliv zaoblení hrotu (v našem případě je  $h_T = 2,93 \mu\text{m}$ ). Proto jsme kontaktní plochu vyhodnocovali jako plochu kuželu, čímž jsme získali funkci kontaktní plochy, která odpovídá přesnému tvaru hrotu:  $A = \pi \cdot h_c^2 + 26025,806 \cdot h_c$ .

Ze zátěžové křivky byly vypočteny hodnoty redukovaného elastického modulu a kontaktního tlaku až do hloubky indentu  $h_{max} < 2.6 \mu\text{m}$  pomocí Hertzovy teorie elastického kontaktu mezi rigidní polokoulí a plochým povrchem:

$$P = \frac{4}{3} \sqrt{R E_r} h^{\frac{3}{2}},$$

kde  $P$  je nanoindentační síla,  $R$  je poloměr hrotu,  $E_r$  je redukovaný elastický modul a  $h$  je indentační hloubka (Fischer-Cripps, 2004).

Kontaktní tlak byl vypočten pomocí rovnice:

$$H = \frac{P_{max}}{A},$$

kde  $A$  je plocha kontaktu a  $P_{max}$  je maximální indentační síla v  $h_{max}$ .

K analýze mechanických vlastností byly odebrány vzorky od dvou pacientů s LSS (označené jako LSS 1 a LSS 2) a jednoho pacienta z kontrolní skupiny (označen jako Kontrolní). Byly analyzovány dva histologické řezy ze vzorku LSS1 (LSS 1A – 16 indentů, LSS 1B – 18 indentů), jeden histologický řez ze vzorku LSS2 (30 indentů) a jeden řez ze skupiny Kontrolní (15 indentů). Separace mezi jednotlivými indenty byla volena individuálně dle povrchu histologických řezů.

### Statistické zpracování

Pro statistickou analýzu jsme použili software Stata 15.1 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA). V deskriptivní statistice jsou kontinuální parametry popsány průměrnou hodnotou a směrodatnou odchylkou. Kategorické parametry počtem a procentuálním zastoupením. Rozdíl mezi skupinami byl hodnocen pomocí Studentova t-testu (kvantitativní proměnné) a přesné logistické regrese (kategorické proměnné). Pro posouzení přesnosti opakovaných měření byl použit Intercalss correlation coefficient (ICC) – hodnoty méně než 0,5 značí špatnou spolehlivost, 0,5 – 0,75 střední spolehlivost, 0,75 – 0,9 dobrou a hodnoty 0,9 – 1,0 excelentní spolehlivost.

Pro statistické modelování vztahu mezi  $L_v$  a dalšími parametry (věk, zánět, chondroidní metaplazie a pohlaví) jsme použili lineárního mixed effect modelu. V jeho fixní části (odpovídající prosté lineární regresi) je závislou proměnnou hodnota  $L_v$ , jako nezávislé proměnné jsou jednotlivé zkoumané parametry (v uni- nebo multivariantní formě). Random část modelu je tvořena random

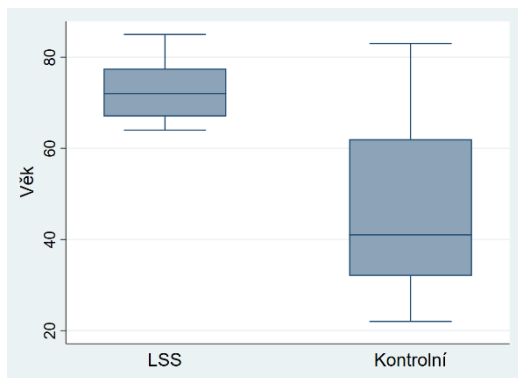
interceptem (ID pacienta) a nestructurovanou covariancí reziduí. Random část modelu má za úkol vzít v potaz autokorelaci  $L_v$  při opakovaném měření v čase u každého pacienta. Tento model byl statisticky signifikantně lepší než prostá lineární regrese a než lineární mixed effect model pouze s random interceptem (likelihood ratio test). Jako estimátor modelu jsme použili maximum likelihood nikoliv restricted maximum likelihood, tak aby bylo možné porovnávat vnořené modely (nested models) prostřednictvím maximum likelihood testu. Ostatní analýzy všech pacientů byly provedeny pomocí lineárního mixed effect modelu, který také bere v úvahu opakovaná měření. V případě zařazení věku jako nezávislé proměnné jsme použili spline variantu modelu. Regresní model byl tak zvlášť vytvořen pro věkové rozpětí 25 – 50 let a 50 – 85 let s uzlem v 50 letech.

Všechny výpočty byly provedeny na hladině statistické významnosti  $p=0.05$ .

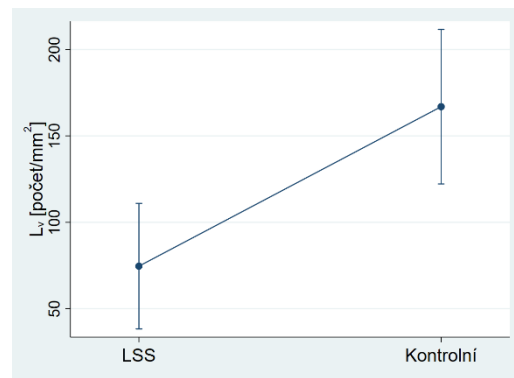
## Výsledky

### Histopatologické vyhodnocení: vaskulární denzita, chondroidní metaplazie, záněť

Ve skupině pacientů s LSS bylo 20 pacientů, průměrný věk byl 73 (64 – 85) let, žen bylo 11 (55 %) a mužů bylo 9 (45 %) mužů. Ve skupině kontrolní bylo 15 pacientů, průměrný věk byl 45 (22 – 83) let, žen bylo 6 (40 %), mužů bylo 9 (60 %). Srovnání věku skupiny LSS a kontrolní (Graf 1).



Graf 1. Porovnání věku u skupiny LSS a kontrolní.



Graf 2. Závislost vaskulární denzity  $L_v$  na přítomnosti LSS, bez adjustace na věk.

Z celkového počtu 35 pacientů bylo analyzováno a vyhodnoceno 104 vzorků LF (2 vzorky byly vyloučeny pro nulovou vaskulární denzitu;  $L_v=0$ , nelze logaritmovat), (Tabulka 1). Interclass correlation coefficient (ICC) – parametr hodnotící přesnost/spolehlivost opakovaných měření je 0,66, což značí střední spolehlivost.

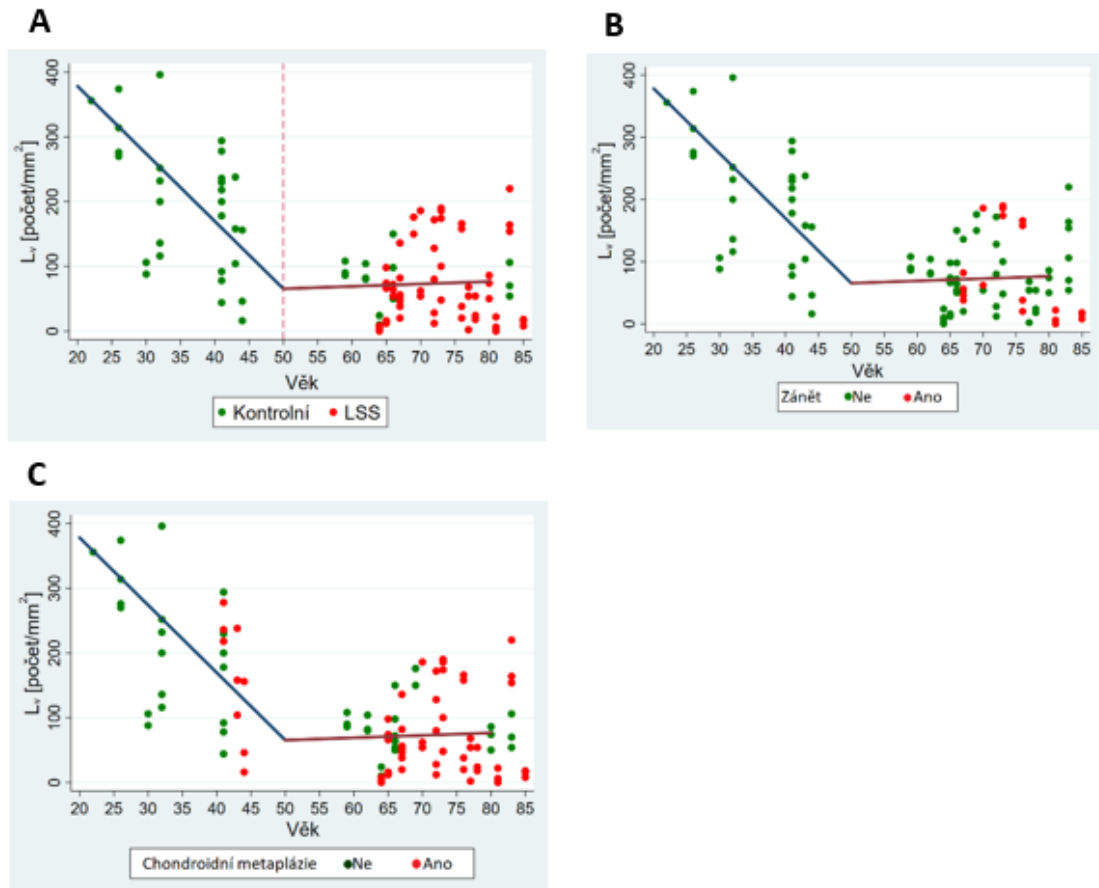
Průměrná hodnota  $L_v$  je u LSS 74 (95%CI = 38 – 11), u kontrolní skupiny 167 (95%CI = 122 – 212). Rozdíl v  $L_v$  mezi LSS a kontrolní skupinou je 92 a je statisticky signifikantní ( $p=0,002$ ), (Graf 2). Nicméně to však může být ovlivněno jiným parametrem, ve kterém se skupiny odlišují. Proto jsme vyhodnotili vztah mezi  $L_v$  a ostatními sledovanými parametry pomocí multivariantního mixed effect modelu s adjustací na LSS, věk, pohlaví, zánět a chondroidní metaplazii.

Zjistili jsme výrazný vliv věku na  $L_v$  ( $p<0,001$ , Graf 3). Nejistili jsme signifikantní závislost hodnot  $L_v$  na příslušnosti ke skupině LSS nebo kontrolní ( $p=0,542$ , Graf 3a), pohlaví ( $p=0,871$ ), přítomnosti zánětu ( $p=0,875$ , Graf 3b) a chondroidní metaplazie ( $p=0,774$ , Graf 3c).

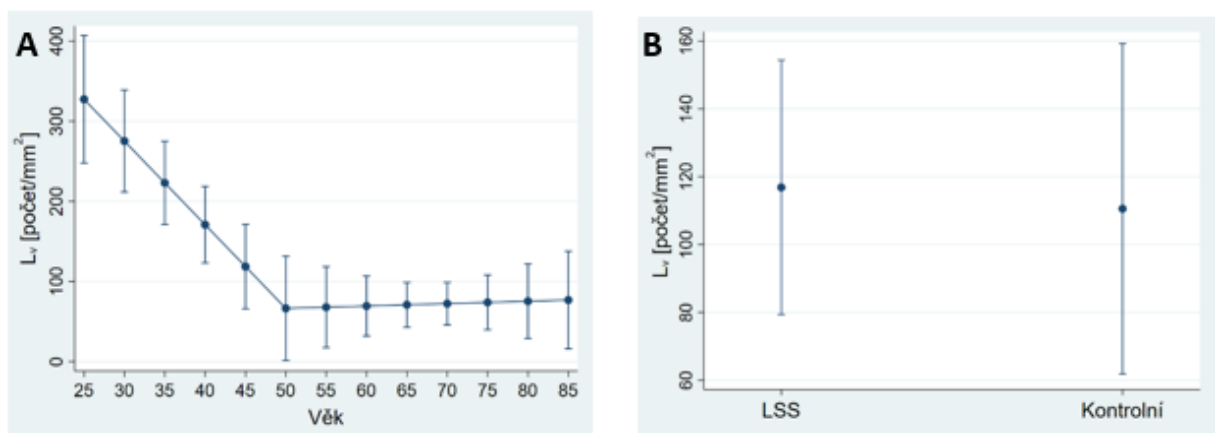
Na grafech 3a – 3c je však patrná změna závislosti  $L_v$  na věku kolem padesátého roku. K prokázání této změny byl zhotoven multivariantní spline mixed effect model s adjustací na věk (Graf 4a). Věk (rozpětí věku 20 – 50 let) byl signifikantně asociován s vyšší hodnotou  $L_v$ . S každým rokem věku se  $L_v$  sníží o 11,2,  $p<0,001$ . Od 50 let výše již není patrná závislost  $L_v$  na věku ( $p=0,749$ ), což je znázorněno na grafu 4a. Rozdíly hodnoty  $L_v$  ve skupině kontrolní/LSS nejsou statisticky signifikantní ani v jedné věkové skupině ( $p=0,723$  pro věkovou skupinu do 50 let a  $p=0,995$  pro věkovou skupinu nad 50 let, Graf 4b).

Zjišťovali jsme také případné souvislosti mezi přítomností zánětu nebo chondroidní metaplazie a skupinou LSS/kontrolní (Tabulka 2). Znamky zánětu byly přítomny u 6 z 20 pacientů s LSS (30 %), nicméně se ale nevyskytovaly u žádného z 15 pacientů kontrolní skupiny (rozdíl mezi skupinami  $p=0,048$ ). Chondroidní metaplazie byla přítomna u 17 z 20 pacientů s LSS (85 %), ale jen u 3 z 15 kontrolních (20 %, rozdíl mezi skupinami  $p<0,001$ ).





Graf 3 a-c. Bodový graf s regresní čarou z dvoustupňové lineární regrese se smíšeným efektem (stepwise mixed effect linear regression). Zelené body jsou pacienti bez, červené s (A) LSS, (B) známkami zánětu, (C) chondroidní metaplazií. Je patrná negativní lineární závislost mezi vaskulární densitou ( $L_v$ ) a věkem do 50 let. Tento vztah mizí u starších pacientů (nad 50 let věku).



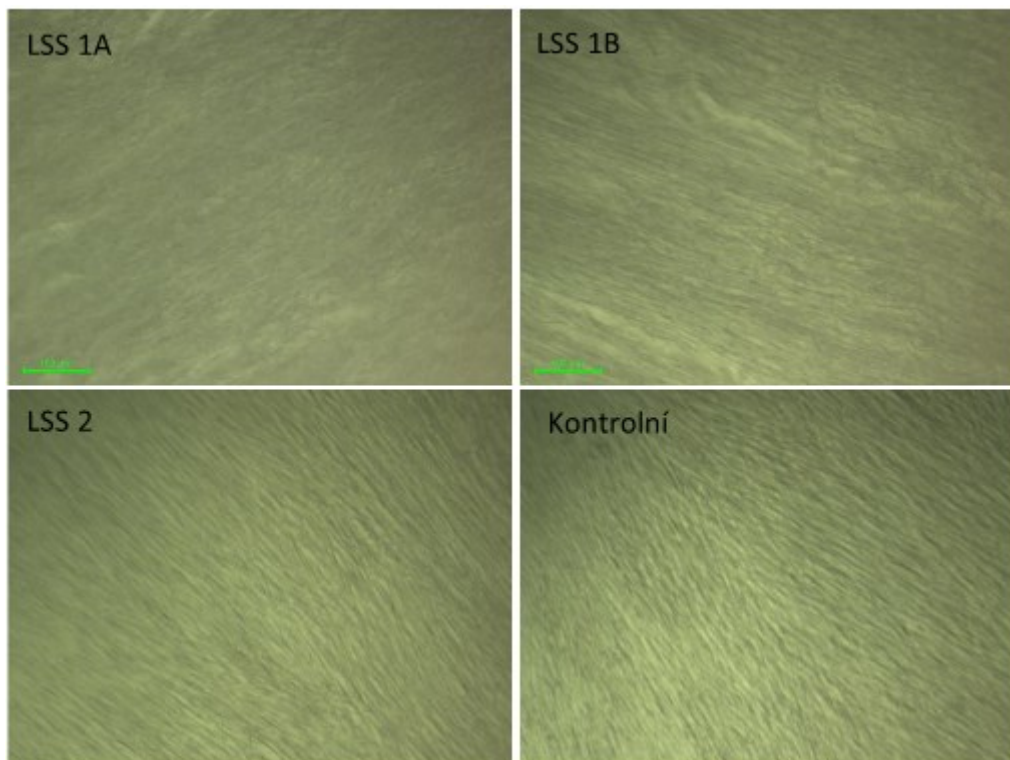
Graf 4 a, b. (A) jednoduchý mixed-effect model ukazující signifikantní pokles vaskulární density ( $L_v$ ) v závislosti na věku u pacientů do 50 let a žádnou závislost u starších pacientů. Intervaly na úsečkách reprezentují 95% interval spolehlivosti. (B) Při adjustaci na věk není rozdíl  $L_v$  mezi LSS skupinou a kontrolní.

Tabulka 2. Výskyt chondroidní metaplazie a známek zánětu v LSS a kontrolní skupině.

	LSS	Kontrolní
Chondroidní metaplazie	85%	20%
Známky zánětu	30%	0%

### Vyhodnocení mechanických vlastností

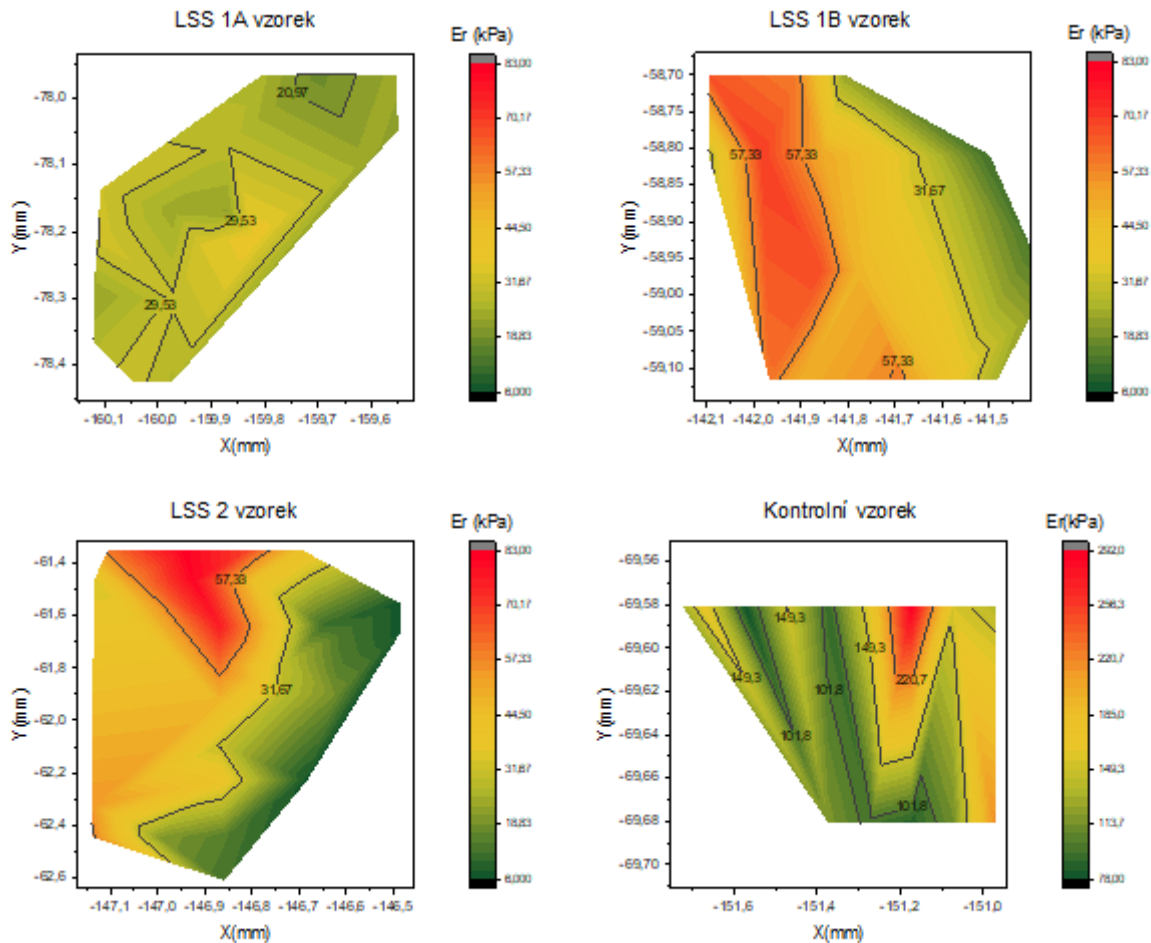
Na snímcích pořízených světelným mikroskopem jsou patrné lokální nehomogenity jednotlivých oblastí testovaných vzorků vazů (Obrázek 12). Tato strukturální nehomogenita podmiňuje velké kolísání relativního modulu pružnosti  $E_r$  (18 – 77 kPa u vzorků LSS a 73 – 225 kPa u vzorků kontrolních), což je patrné na mapách elastických vlastností, kde jasně rozeznatelné oblasti s maximy a minimy modulu pružnosti  $E_r$  (Obrázek 13) a kontaktních tlaků  $H$  (Obrázek 14). Kontrolní vzorky vykazují signifikantně vyšší elastický modul  $E_r$  a kontaktní tlak  $H$ , než vzorky kontrolní ( $p < 0,001$ ), (Tabulka 3). Z toho jasně vyplývá, že LF je u pacientů s LSS méně pevné než u zdravých pacientů.



Obrázek 12. Snímky z optického mikroskopu zabudovaného v nanoindentoru ukazují strukturální nehomogenitu testovaných vzorků. Vzorky byly snímkovány pod hladinou fyziologického roztoku. Nanoindentace byla provedena uprostřed snímků.

## Diskuse

Hypertrofie *ligamentum flavum* má významnou úlohu při vzniku LSS. Recentní studie zabývající se patofyziologií hypertrofie LSS ukazují na významnou úlohu angioneogeneze (Hur et al., 2015; Löhr

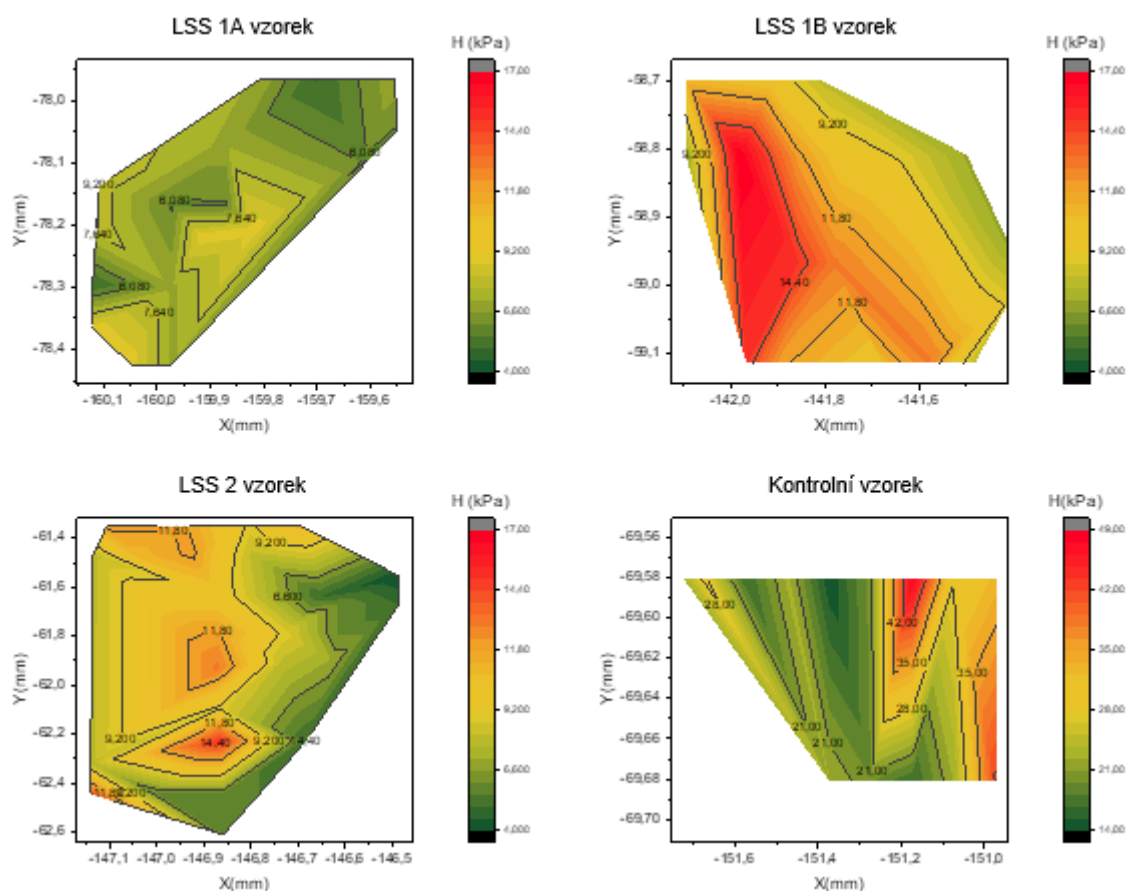


Obrázek 13. Mapy redukovaných elastických modulů  $E_r$  odpovídající jednotlivým indentům a jejich umístění na vzorku.

et al., 2011; Nakamura et al. 2015). Proto jsme se zabývali hypotézou, že rozvoj LSS souvisí s vaskularizací LF. Ačkoli jsme našli významně nižší hodnoty vaskulární denzity ( $L_v$ ) u pacientů s LSS, z další analýzy je jasně patrné, že  $L_v$  je signifikantně závislá na věku a je zcela nezávislá na přítomnosti nebo nepřítomnosti LSS. Z toho vyplývá, že zjištěné vysoké hodnoty  $L_v$  u pacientů v kontrolní skupině jsou dány jejich nízkým věkem, nikoliv nepřítomností LSS. Zjistili jsme jasnou závislost mezi vaskulární denzitou  $L_v$  a věkem. Hodnoty  $L_v$  do 50 let věku klesají a poté již zůstávají konstantní.

Naše zjištění jsou v souladu se studií Hadmana et al. (2005), kde porovnávali LF pacientů s klinicky vyjádřenou LSS, bez LSS a s herniací ploténky v souvislosti s věkem ( $\leq 46$  let a  $> 46$  let); uváděli věkem podmíněnou degeneraci, která byla výraznější u pacientů s LSS K podobným závěrům dospěli Abbas et al. (2010), kteří porovnávali tloušťky LF u pacientů s a bez LSS.

Sairyo et al. (2005) považují za primární impuls, který by mohl vést ke změnám v LF, mechanický stres, jenž vede k tvorbě jizevnaté tkáně (fibróze) a chronickému zánětu, tudíž k hypertrofii



Obrázek 14. Mapy kontaktních tlaků  $H$  odpovídající jednotlivým indentům a jejich umístění na vzorku.

Sample	$E_r$ (kPa)	SD (kPa)	H(kPa)	SD (kPa)
LSS 1A	27.50	5.03	7.22	1.40
LSS 1B	42.72	19.00	10.72	3.01
LSS 2	37.93	24.11	8.78	3.08
Reference	141.70	55.17	25.46	9.50

Tabulka 3. Průměrné hodnoty naměřené na všech vzorcích. ( $E_r$  = redukovaný elastický modul,  $H$  = tvrdost (kontaktní tlak),  $SD$  = směrodatná odchylka, kPa = kilopascal).

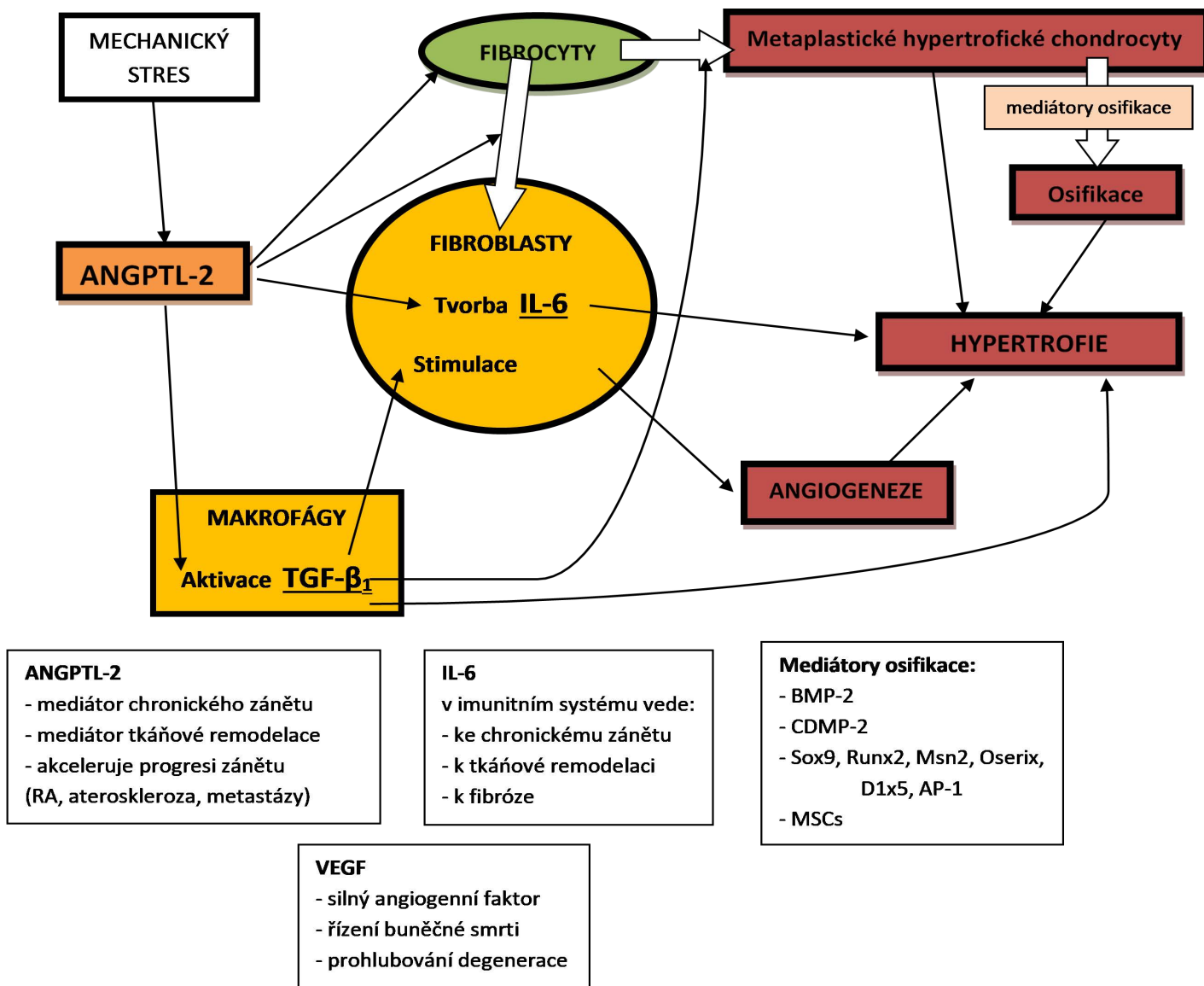
LF. V souladu s touto teorií jsme také našli známky zánětu pouze ve skupině LSS (Tabulka 2). Dále bylo zjištěno, že hypertrofie LSS je asociována s produkcí tkáňových mediátorů: angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2), interleukin-6 (IL-6), (Nakamura et al., 2015), VEGF (Yayama et al., 2008) a TGF- $\beta$ 1 (Löhr et al., 2011). Ty se účastní patologické remodelaci tkání, fibrotizace a hypertrofie (Löhr et al., 2011; Nakamura et al., 2015; Yayama et al., 2008). Změny v morfogenezi, jako faktoru při rozvoji hypertrofie LF, jsou podporovány naším nálezem signifikantně vyšší incidence chondroidní metaplazie ve skupině LSS (Tabulka 2). Dosavadní studie neposkytují kvantitativní údaje o výskytu chondroidní metaplazie ale udávají jen popis výskytu zánětlivých infiltrátů a chondrocytům podobných buněk

s neovaskularizací při hypertrofii LF (Nakamura et al., 2015; Yayama et al., 2008, Kosaka et al., 2004; Hamdan et al., 2005; Matsumoto et al., 2013). Provedené studie ukazují, že následkem porušené diferenciace buněk jsou změny v produkci extracelulární matrix (např. degenerace a desorganizace elastických fibril, extracelulární depozita kolagenu, zánětlivá infiltrace), (Löhr et al., 2011; Nakamura et al., 2015; Yayama et al., 2008, Kosaka et al., 2004). Tyto degenerativní změny mění mechanické vlastnosti tkání, jak prokazujeme v naší studii (Tabulka 3). Snížení mechanických vlastností je výrazné: minimální hodnoty redukovaného elastického modulu ( $E_r$ ) a kontaktního tlaku ( $H$ ) ve vzorcích kontrolní skupiny odpovídají maximálním hodnotám  $E_r$  a  $H$  naměřených ve vzorcích vazů pacientů s LSS.

Naše výsledky poukazují na výraznou spojitost mezi zánětem, chondroidní metaplazií a LSS. Zánětlivá buněčná infiltrace (makrofágy, T lymfocyty, tenkostěnné kapiláry) zvyšuje v hypertrofickém LF produkci TGF- $\beta$ 1 (Löhr et al., 2011) a ANGPTL2 (Nakamura et al., 2015), které stimulují tvorbu IL-6 (mediátor chronického zánětu) a VEGF ve fibroblastech (Nakamura et al., 2015; Yayama et al., 2008). Fibroblasty a fibrocytům podobné buňky se pod vlivem TGF- $\beta$ 1 transformují v metaplastické hypertrofické chondrocyty. Kosaka et al. (2004) našli proliferující chondrocytům podobné buňky v kombinaci se signifikantně hypovaskulární tkání a Specchia et al. (2001) popsali v hypertrofickém LF zvýšený výskyt hypertrofických chondrocytů s osteoblastům podobnou aktivitou. Tyto chondrocyty osifikují, což často způsobuje kompresi míchy nebo dalších nervových struktur (Uchida et al., 2011; Hoshi et al., 1997). V diferenciaci chondrocytů v průběhu osifikace se uplatňuje vliv více faktorů (např. Sox9, Runx2, Msx2, Osterix, Dlx5, AP-1), (Uchida et al., 2011). Dalším faktorem, který by mohl mít vliv na osifikaci chondrocytů v LF, by mohl být CDMP-1 (cartilage-derived morphogenetic protein-1), který byl nalezen v chrupavčitých buňkách osifikovaného LF bederní páteře pacientů s LSS (Nakase et al., 2001). K ektopické osifikaci může vést také zvýšený výskyt mezenchymových kmenových buněk (Chin et al., 2013). Patofyziologie hypertrofie LF je shrnuta na schématu (Obrázek 15), (Ježek a kol., 2020).

Ačkoliv jsme u pacientů s LSS nepozorovali zvýšení vaskulární denzity, může být zvýšená fokálně v rámci zánětlivého procesu. V našem měření tomu nasvědčuje velký rozptyl  $L_v$  ve vzorcích od jednoho pacienta (Tabulka 1). Degenerativně změněné vazy jsou náchylnější k mikrotraumatům, které vedou k aktivaci kaskády, kde angioneogeneze vede aktivací imunitního systému k rozvoji zánětu a chondroidní metaplazie, což vede k prohloubení degenerace (s hypertrofií LF) a klinické manifestaci LSS. Tato navržená souvislost mezi angiogenezí a zánětem by mohla vysvětlit výsledky předchozích studií.

V rozporu s našimi výsledky, Hur et al. (2015) zaznamenali signifikantně zvýšený počet kapilár mezi pacienty s LSS. Nicméně v této studii byli pacienti s LSS výrazně mladší než v naší – průměrný věk



Obrázek 15. Předpokládaná patofyziologie hypertrofie ligamentum flavum (Jezek, 2020).

měli 59 let oproti našim 79 roků u pacientů s LSS. Na zvýšený počet kapilár, zvýšení TGF  $\beta$  a VEGF poukazují ještě Masumoto et al. (2013) u dvou kazuistik hematomu v LF v oblasti hrudní páteře a neoangiogenezi dávají do souvislosti se vznikem tohoto hematomu. Nicméně Kosaka et al. (2004) ve své práci čítající 28 pacientů s LSS a 13 zdravých poukazují na významně hypovaskulární tkáň u pacientů s LSS.

Podle našeho názoru je počátek degenerace LF provázen úbytkem cév v LF v průběhu stárnutí, přibližně do 50 let věku, nicméně, v tomto období ještě nemívají pacienti klinické příznaky LSS. Snižování vaskularizace LF vytváří podklad k rozvoji další degenerace LF a vzniku LSS. To vede k prohloubení degenerace LF transformací fibrocytů v metaplastické hypertrofické chondrocyty, zvýšením extracelulárního kolagenu, desorganizací elastických vláken a jejich rupturami a tím ke klinické manifestaci LSS. Progrese degenerace LF je dále spojená s fokálními ložisky zánětu, které jsou

provázené neovaskularizací. Naše výsledky ukazují, že vaskularizace signifikantně klesá do 50 let věku a poté se již výrazně nemění. Věříme, že zpomalením snižování vaskularizace v průběhu stárnutí bychom mohli předejít, nebo alespoň zpomalit rozvoj výše uvedených degenerativních změn LF a oddálit tak nástup LSS.

## Závěr

V naší studii jsme ukázali, že změna vaskulární denzity ( $L_v$ ) je věkově závislá, to znamená, že vaskulární denzita LF (vaskularizace) klesá do 50 let věku a dále se již výrazně nemění. Našli jsme signifikantně zvýšený výskyt chondroidní metaplazie a známek zánětu u pacientů s LSS. Tyto morfogenetické změny značně snižují tuhost LF. Došli jsme k závěru, že pozorovaná degenerace LF by mohla souviset s porušenou diferenciací buněk v důsledku úbytku krevních cév ve vyšším věku a následném rozvoji chronického zánětu.

# Klinická část. Výsledky a komplikace po operačním řešení LSS: pětileté sledování – prospektivní studie

## Úvod do problému

Lumbální spinální stenóza je jev provázející stárnutí a začíná se projevovat již po 30. roku věku. Je definována jako nediskogenní degenerativní zúžení páteřního kanálu bederní páteře, nejvíce postihuje segmenty L4/5/S1, její prevalence stoupá s věkem. V symptomatické formě je LSS závažné a relativně časté onemocnění, které často vede k invalidizaci.

Operační léčba je řešením především pokročilejších stadií. Spočívá v dekompresi a dle rozsahu dekomprese i stabilizaci páteře. Čím pokročilejší stenóza je, tím rozsáhlejší a náročnější bývá operace. Vzhledem k přibývajícemu počtu pacientů vyššího věku s pokročilou stenózou a jejich komorbiditám se často jedná o velmi rizikové výkony. Spolu s narůstajícím věkem, rozsahem výkonu a zhoršováním kvality kostní hmoty v rámci osteoporózy se zvyšuje i procento komplikací u těchto operací. S narůstajícím časovým odstupem od operace může u pacientů operovaných pro LSS začít docházet, po původním ústupu obtíží, k opětovnému zhoršování a rozvoji symptomatické LSS. Toto může být způsobeno vznikem pozdních komplikací – rozvojem adjacent segment disease (ASD), proximal junctional kyphosis (PJK), nebo selháním fixace. Také může být způsobeno progresí onemocnění v dalších, neoperovaných segmentech bederní páteře.

Proto jsme se v naší prospektivní studii rozhodli zhodnotit funkční výsledky a komplikace u pacientů po operačním řešení LSS v horizontu pěti let od operace. Předpokládali jsme zlepšení klinického stavu oproti předoperačnímu nálezu. Dále jsme chtěli zhodnotit, zda se vyskytnou rozdíly ve funkčních výsledcích v závislosti na počtu stabilizovaných a dekomprimovaných segmentů a dalších faktorech (věk, pohlaví, BMI a rozvoj pozdních komplikací).

## Design studie

Jednalo se o prospektivní studii zaměřenou na vyhodnocení klinického stavu, subjektivních obtíží pomocí Visual Analog Scale (VAS), Swis Spinal Stenosis Questionnaire (SSSQ), Oswestry Disability Index (ODI) a komplikací u pacientů po operaci pro symptomatickou LSS v rámci pětiletého sledování v korelaci s dalšími faktory (délka stabilizace, věk, pohlaví, BMI, rozvoj pozdních komplikací).

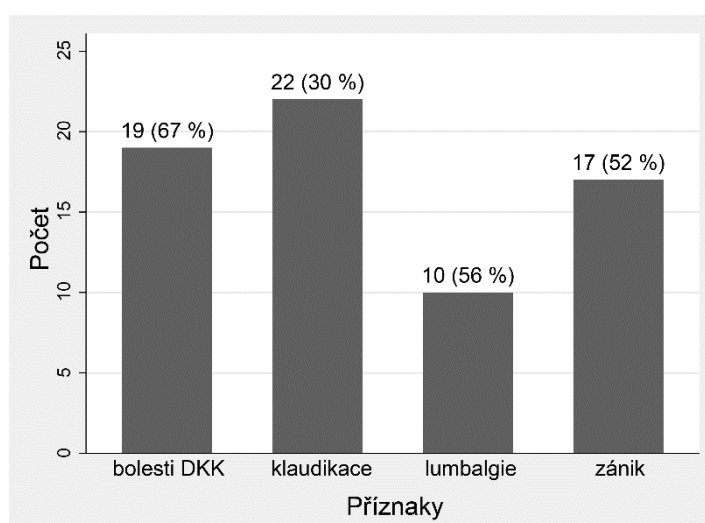
## Materiál a metodika

Jednalo se o prospektivní studii, zařazeno bylo 33 pacientů operovaných na naší klinice pro symptomatickou LSS v období od 1. 11. 2015 do 1. 10. 2016. Průměrný věk byl 69,5 (43 – 83) let. V souboru bylo 21 (64 %) žen – průměrný věk 70,6 (48 – 83) let a 12 (36 %) mužů – průměrný věk 67,6



(43-82) let. Průměrný BMI byl 28,5 (25,8; 31). Délka stabilizace byla: krátká 17 (52 %), střední 11 (33 %) a Th-S 5 (15 %). Vyšetření bylo prováděno předoperačně a na následných kontrolách, které byly 6 měsíců, 1, 2 a 5 let po operaci.

Operace byla indikována na základě klinického vyšetření (včetně neurologického), RTG (33 pacientů), MR (32 pacientů) a CT (3 pacienti). MR nebyla provedena u pacienta s kardiostimulátorem, bylo provedeno CT. Klinické symptomy vedoucí k indikaci operačního řešení v našem souboru odpovídaly obecně udávaným (Graf 5). Interval od indikace k operaci byl v průměru 2 měsíce (1 den – 8 měsíců), osm pacientů bylo převzato akutně z neurologické kliniky naší nemocnice. Etiologicky jasně dominovalo degenerativní postižení bederní páteře – 27 (82 %) prosté degenerativní změny, 4 (12 %) degenerativní skolióza a 2 (6 %) případy FBSS.



Graf 5. Zastoupení jednotlivých příznaků v našem souboru.

Operace byla provedena u všech pacientů v poloze na břiše, ze zadního přístupu podélným středním řezem a skeletizací v potřebném úseku. Standardně byly zavedeny transpedikulární šrouby [22 (71 %) pacientů pomocí peroperačního CT – O arm a peroperační navigace, 9 (29 %) pacientů pomocí RTG zesilovače]. U všech pacientů byla provedena zadní dekomprese v požadovaném rozsahu (Tabulka 4), u 29 pacientů z laminektomie, jen u dvou pacientů pouze selektivní dekomprese bez stabilizace. Stabilizace a fúze byla provedena u 29 (88 %) pacientů, z toho u 25 (76 %) pouze posterolaterální déza (PLD), u 4 (12 %) PLD v kombinaci s PLIF. U 2 (6 %) byla dekomprese kombinována s dynamickou stabilizací, u 2 (6 %) pouze selektivní dekomprese. Po dekompresi byla dokončena montáž fixátoru, zrušeny intervertebrální klouby v rozsahu fúze, provedena dekortikace transversálních výběžků a byly aplikovány kostní štěpy (autoštěpy, aloštěpy). Byl zaveden odsavný drén a provedena sutura fascie, podkoží a kůže. Operace byly prováděny čtyřmi spondylochirurgy, každý operoval přibližně stejný počet pacientů (8, 8, 8, 9). Antibiotika byla podávána u všech pacientů, první dávka vždy před incizí, 24 hodin pooperačně u 27 (82 %), 5-7 dní u 6 (18 %). Vertikalizace probíhala od

1. do 2. dne s podpažními berlemi, sed byl omezen na 6 týdnů. Pooperačně byl u všech pacientů proveden rentgen, u dvou CT a u jednoho MR vyšetření.

Počet segmentů	1	2	3	4	5	7: Th-S
<b>dekomprese</b>	10 30 %	13 39 %	6 18 %	2 6 %	2 6 %	
<b>stabilizace</b>	6+1 21 %	7+1 24 %	7 21 %	3 9 %	1 3 %	5 15 %

Tabulka 4. Počty dekomprimovaných a stabilizovaných segmentů (procenta jsou z celkového počtu 33 pacientů).

Vyšetření potřebné ke zhodnocení souboru bylo prováděno předoperačně, půl roku, 1 rok, 2 a 5 let po operaci. Spočívalo v rentgenovém, klinickém a neurologickém vyšetření a dále ve vyhodnocení bolesti a obtíží pacientů pomocí dotazníků: Visual Analog Scale (VAS), Oswestry Disability Index (ODI) a Swis Spinal Stenosis Questionnaire (SSSQ), (Fairbank et al., 1980; Fairbank a Pynset, 2000; Pratt et al., 2002).

Neurologický deficit jsme klasifikovali pomocí Frankelovy škály a pooperačně hodnotili eventuální změnu. Hodnocení bolesti jsme prováděli pomocí VAS (stupnice 1 – 10). Hodnotili jsme zvlášť bolesti lokalizované v bederní páteři (lumbalgie) – VAS-LS a zvlášť bolesti vystřelující do dolních končetin – VAS-DK. Za klinicky významný rozdíl je obecně považována změna ve VAS o 2 a více bodů.

SSSQ je dotazník který má tři části, první je zaměřená na subjektivní potíže, druhá na funkční postižení a třetí hodnotí spokojenost pacienta s operací. Odpovědi v první části jsou ohodnoceny na stupnici 1 – 5 (1 – minimální, 5 – velmi silné obtíže), ve druhé části 1 – 4 (1 – minimální, 4 – velmi silné funkční postižení) a ve třetí části 1 – 4 (1 – velmi spokojen, 2 – spíše spokojen, 3 – spíše nespokojen, 4 – naprosto nespokojen s operací). Otázky v tomto dotazníku jsou více zaměřeny především na obtíže pramenící z LSS. Z dotazníků používaných u pacientů s LSS je tento považován za nejcitlivější ukazatel spokojenosti (Pratt et al., 2002). Pro vyhodnocení jsme použili průměrných hodnot pro každou jeho ze tří částí zvlášť (1 – 5, resp. 1 – 4).

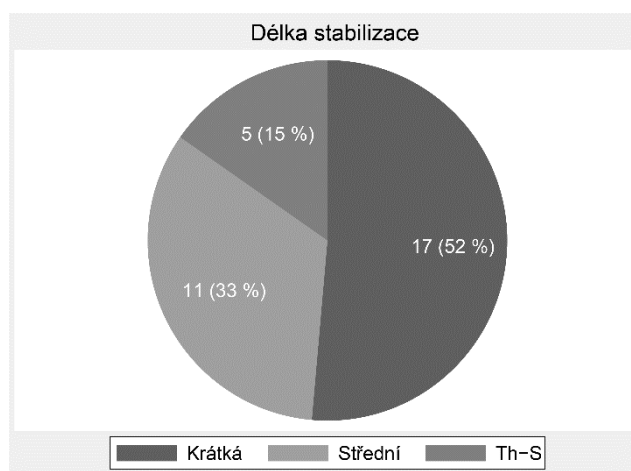
ODI hodnotí omezení pacienta v jeho běžných aktivitách, vyjadřuje tedy míru subjektivních obtíží. Zaměřuje se na obtíže pramenící z bolestí bederní oblasti páteře, pro obtíže plynoucí pouze z LSS je méně specifický než SSSQ (Fairbank et al., 1980; Fairbank a Pynset, 2000). Míra disability se vyjadřuje v procentech, může být 0 – 100 % (Tabulka 5). Za minimální klinicky významný rozdíl považují různí autoři hodnoty 5,2 – 16,3 procentních bodů. Pro potřeby českého jazyka je doporučována verze 2.1.a (Fairbank et al., 1980; Fairbank a Pynset, 2000). Při vyhodnocení jsme použili procentuální míru disability (0 – 100 %).

<b>0-20 %</b>	<b>Minimální disabilita</b>	Může vykonávat <u>většinu aktivit</u> , léčba většinou <u>režimová opatření</u> a redukci váhy.
<b>21-40 %</b>	<b>Střední disabilita</b>	Cestování a <u>společenský život obtížnější</u> , osobní život a spánek nebývají výrazně postiženy, léčba většinou <u>konzervativní</u> .
<b>41-60 %</b>	<b>Těžká disabilita</b>	Hlavním problémem jsou <u>bolesti</u> , postiženo je také cestování, osobní péče, sexuální i společenský život a spánek. Podrobné komplexní vyšetření a dle výsledků <u>konzervativní či operační léčba</u> .
<b>61-80 %</b>	<b>Ochromení</b>	Bolesti <u>ovlivňují všechny aspekty života</u> . Obvykle <u>operační řešení</u> .
<b>81-100 %</b>	<b>Lůžko Agravace</b>	Pacient připoután <u>na lůžko</u> nebo <u>zveličuje</u> obtíže – k odlišení nutné pečlivé pozorování během vyšetření. Pokud je vyloučena agravace, tak <u>obvykle operační řešení</u> .

Tabulka 5. Oswestry Disability Index (ODI).

Na pooperačních rentgenových kontrolách jsme sledovali postavení fixátoru a prohojení spondylodézy. Rentgenové kontroly jsme prováděli první den po operaci, tři měsíce, půl roku, 1 rok, 2 a 5 let po operaci.

Soubor pacientů jsme následně rozdělili na tři podskupiny podle délky stabilizace, která koreluje s počtem dekomprimovaných segmentů (Graf 6). Ve skupině „krátké“ jsou stabilizace 1 a 2 segmentů, ve skupině „střední“ stabilizace 3 až 5 segmentů a ve skupině „Th-S“ jsou stabilizace z oblasti dolní hrudní páteře až do sakra (S1). Počty dekomprimovaných a stabilizovaných segmentů jsou



Graf 6. Rozdělení dle délky stabilizace.

shrnuty v tabulce (Tabulka 4). V těchto třech podskupinách jsme se snažili najít rozdíly či společné znaky ve výsledcích léčby a výskytu komplikací.

Z celkového počtu 33 pacientů se všichni dostavili na roční kontrolu. Dva pacienti se na další kontroly již nedostavili, ze zbylých 31 pacientů dvouletou kontrolu neabsolvovalo 8 pacientů, pětiletá se podařila u všech těchto 31 pacientů. Vyhodnocení jsme rozdělili na několik částí. V první jsme hledali souvislosti mezi tíží obtíží před operací a dalších faktorů (věk, pohlaví, BMI, délka plánované stabilizace). V rámci krátkodobého sledování jsme se zaměřili na změnu sledovaných parametrů (VAS, SSSQ, ODI) v 6 a 12 měsících a zaměřili jsme se také na rozdíl mezi skupinami krátká, střední a Th-S. V dlouhodobém sledování (5 let) jsme analyzovali další vývoj sledovaných parametrů. Ze statistického vyhodnocení pětiletého sledování jsme vyřadili dva pacienty, kteří absolvovali pouze roční kontrolu. V rámci dlouhodobého sledování jsme také analyzovali možný vliv dalších faktorů (věk, pohlaví, BMI, délka stabilizace a vznik pozdních komplikací, značeno jako ASD) na vývoj sledovaných parametrů. V neposlední řadě jsme hodnotili vzniklé komplikace. Rozdělili jsme je na peroperační a pooperační, ty na časné a pozdní. Pozdní komplikace dále na: vznik proximal junctional kyphosis (PJK), adjacent segment disease (ASD) a selhání fixace. Vyhodnotili jsme i vliv vzniku komplikací na dlouhodobé funkční výsledky. Sledovali jsme také nutnost operačních revizí a reoperací.

V deskriptivní statistice jsou kontinuální parametry popsány průměrnou hodnotou, směrodatnou odchylkou (SD), případně rozmezím 25 a 75 percentilu. Kategorické parametry počtem a procentuálním zastoupením.

Přestože se v případě VAS a SSSQ jedná o kategorické parametry, přistupovali jsme k nim, vzhledem k počtu kategorií (10 resp. 5), jako k parametrům kontinuálním. Oba parametry nevykazovaly výraznou deviaci od normálního rozložení.

Vývoj VAS, SSSQ a ODI v čase byl analyzován prostřednictvím lineárního mixed effect modelu. V jeho fixní části (odpovídající prosté lineární regresi) je závislou proměnnou příslušné skóre a jako nezávislé proměnné jsme použili interakci mezi dvěma kategorickými parametry: typ stabilizace páteře (krátká, střední a Th-S) a intervalem měření (baseline, 6 m, 1, 2 a 5 r). Random část modelu je tvořena random interceptem (ID pacienta) a nestruturovanou kovariancí reziduí. Random část modelu má za úkol vzít v potaz autokorelaci daného skóre (VAS, SSSQ a ODI) při opakovaném měření v čase (interval baseline, 6 m, 1, 2 a 5 r) u každého pacienta. Tento model byl statisticky signifikantně lepší než prostá lineární regrese a než lineární mixed effect model pouze s random interceptem (likelihood ratio test). Jako estimátor modelu jsme použili maximum likelihood nikoliv restricted maximum likelihood, tak aby bylo možno porovnávat vnořené modely (nested models) prostřednictvím maximum likelihood testu.

Vývoj VAS, SSSQ a ODI byl v pětiletém sledování opět analyzován lineárním mixed effect modelem s random interceptem, kde je ve fixní části rok vyšetření (0; 0.5; 1; 2; 5) jako kontinuální parametr a v random části ID pacienta. Asociace mezi VAS, SSSQ, ODI a dalšími parametry (věk, pohlaví, BMI, délka stabilizace, vznik ASD) byl analyzován prostou a dále multivariantní lineární regresí.

Všechny výpočty byly provedeny na hladině statistické významnosti  $p = 0,05$ .

## Výsledky

### Zhodnocení předoperačních obtíží

Chtěli jsme zjistit, zda má na velikost předoperačních obtíží (VAS-DK, VAS-LS, SSSQ-S, SSSQ-F, ODI) vliv některý ze sledovaných faktorů (věk, pohlaví, BMI, počet postižených segmentů). Provedli jsme proto univariantní asociaci velikosti předoperačních obtíží každého ze sledovaných parametrů s jednotlivými faktory a také pro každý ze sledovaných faktorů i multivariantní analýzu (vyloučení vlivu ostatních faktorů).

Nevyšla signifikantní závislost žádného ze sledovaných parametrů ani na věku, pohlaví, BMI či počtu stabilizovaných segmentů, a to ani v univariantní ani multivariantní analýze. Byl patrný pouze lehký náznak větších předoperačních obtíží s přibývajícím věkem, mužským pohlavím a vyšším BMI (Tabulka 6).

### Krátkodobé výsledky

Při statistickém vyhodnocení VAS pro bederní páteř (VAS-LS) jsme zjistili, že ve 12 měsících je pokles VAS-LS o 2,39 ( $p=0,001$ ). Při rozdělení na krátkou, střední a Th-S skupinu došlo k signifikantnímu poklesu u krátké a střední, u Th-S nikoliv (Graf 7).

Při vyhodnocení VAS pro bolesti do dolních končetin (VAS-DK) jsme zjistili, že ve 12 měsících je pokles VAS-DK o 3,26 ( $p<0,001$ ). Při rozdělení podle délky stabilizace jsme dospěli k odlišným výsledkům než při hodnocení VAS-LS, došlo k signifikantnímu poklesu u všech délek montáže (Graf 8). Za klinicky významný rozdíl je považována změna VAS o 2 a více bodů.

A		term	estimate	std.error	statistic	p.value
VAS-LS	Intercept		4.329	5.477	0.790	0.437
	Age		0.022	0.058	0.383	0.705
	Sexmale		-0.406	1.051	-0.387	0.702
	BMI		0.014	0.116	0.122	0.904
	Stabilization3-5 segm.		0.042	1.174	0.036	0.972
	StabilizationTh-S		0.930	1.475	0.630	0.534
	ASDyes		-0.999	1.157	-0.863	0.396

B		term	estimate	std.error	statistic	p.value
VAS-DK	Intercept		0.403	5.608	0.072	0.943
	Age		0.041	0.060	0.683	0.501
	Sexmale		-1.059	1.076	-0.984	0.335
	BMI		0.101	0.119	0.848	0.405
	Stabilization3-5 segm.		0.693	1.202	0.577	0.570
	StabilizationTh-S		1.171	1.511	0.775	0.446
	ASDyes		-0.470	1.185	-0.397	0.695

C		term	estimate	std.error	statistic	p.value
SSSQ-S	Intercept		2.854	1.366	2.090	0.047
	Age		0.010	0.015	0.684	0.500
	Sexmale		-0.375	0.262	-1.430	0.165
	BMI		-0.005	0.029	-0.157	0.877
	Stabilization3-5 segm.		0.259	0.293	0.886	0.384
	StabilizationTh-S		0.358	0.368	0.974	0.340
	ASDyes		-0.171	0.289	-0.592	0.559

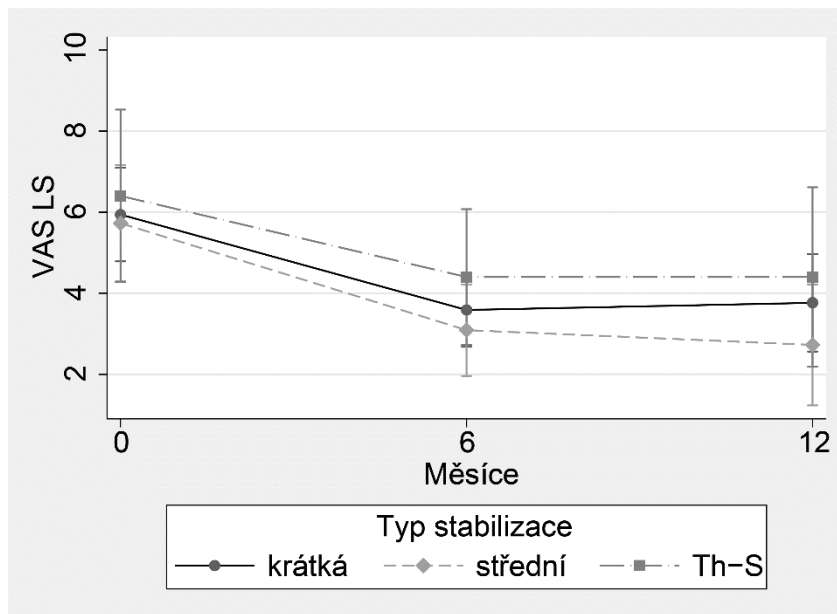
D		term	estimate	std.error	statistic	p.value
SSSQ-F	Intercept		1.932	1.313	1.472	0.154
	Age		0.016	0.014	1.171	0.253
	Sexmale		-0.336	0.252	-1.333	0.195
	BMI		-0.010	0.028	-0.342	0.735
	Stabilization3-5 segm.		0.204	0.281	0.725	0.476
	StabilizationTh-S		0.742	0.354	2.099	0.047
	ASDyes		-0.422	0.277	-1.523	0.141

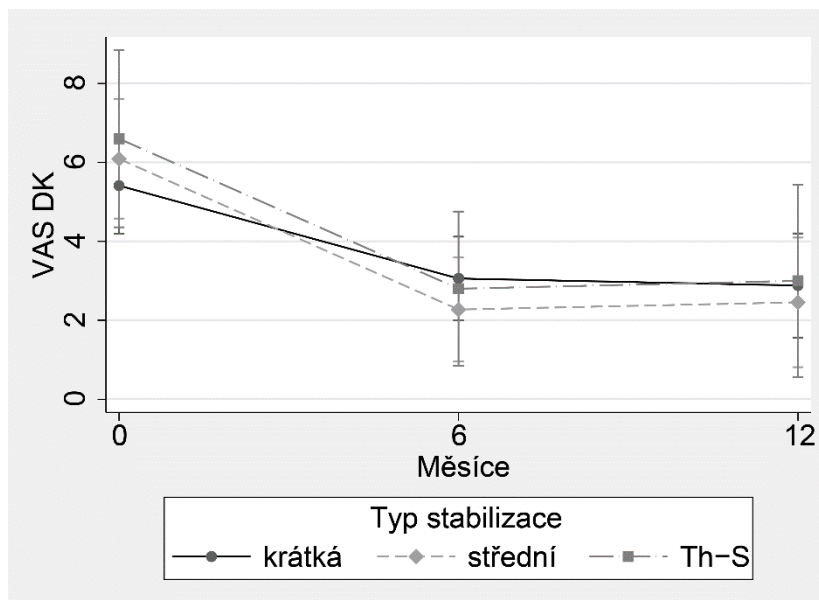
E		term	estimate	std.error	statistic	p.value
ODI	Intercept		8.171	35.494	0.230	0.820
	Age		0.661	0.377	1.754	0.092
	Sexmale		-9.996	6.810	-1.468	0.155
	BMI		-0.088	0.752	-0.117	0.908
	Stabilization3-5 segm.		5.820	7.608	0.765	0.452
	StabilizationTh-S		11.944	9.561	1.249	0.224
	ASDyes		-8.358	7.499	-1.115	0.276

Tabulka 6. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů (věk, pohlaví, BMI, délka stabilizace, vznik ASD) na předoperační hodnoty sledovaných parametrů: A – VAS-LS, B – VAS-DK, C – SSSQ-S, D – SSSQ-F, E – ODI.

Graf 7. Vývoj průměrné hodnoty baseline VAS-LS s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace.

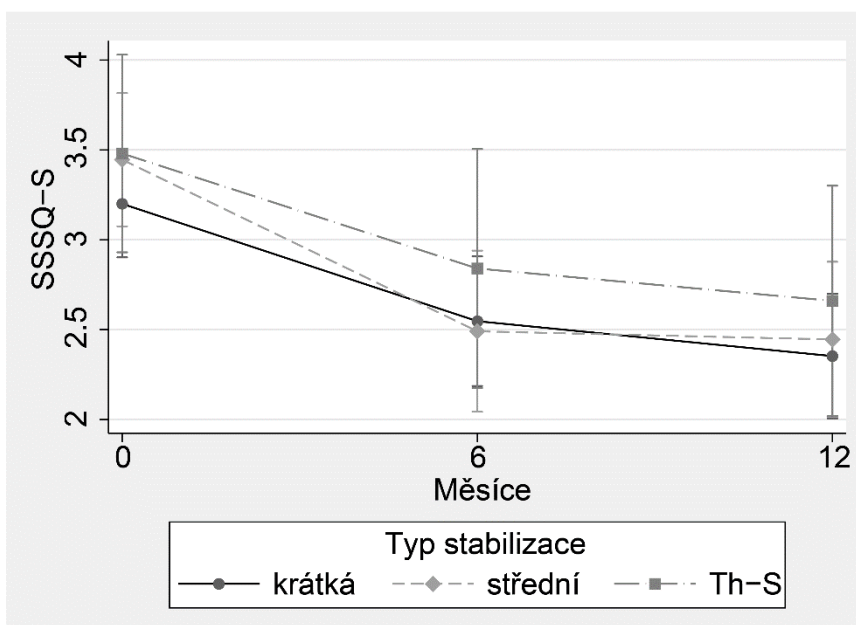


Graf 8. Vývoj průměrné hodnoty baseline VAS-DK s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace.



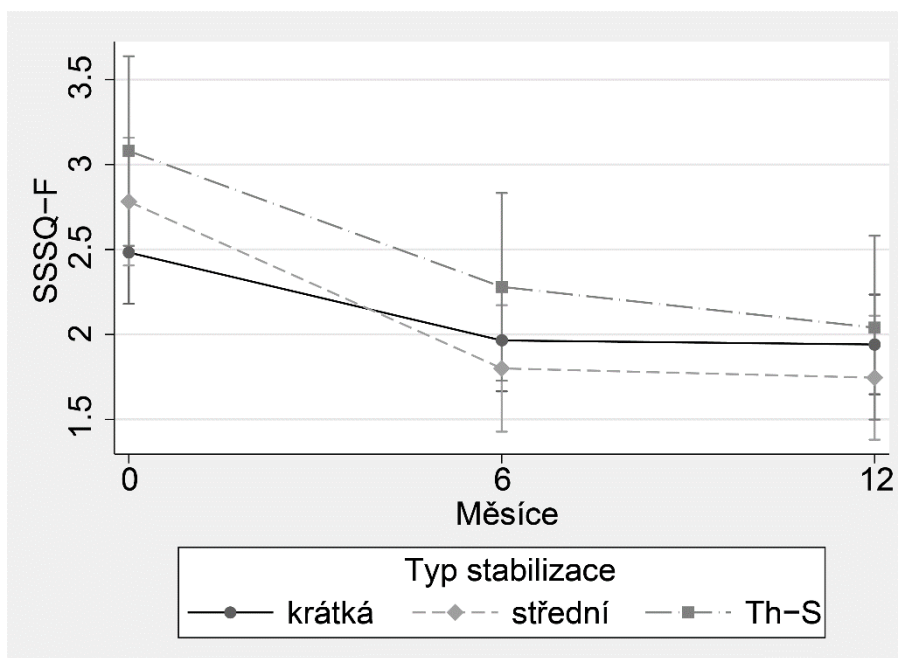
Vyhodnocením první části dotazníku SSSQ, týkající se subjektivních obtíží – SSSQ-S, jsme zjistili, že ve 12 měsících je pokles SSSQ-S o 0,89 ( $p < 0,001$ ). Při rozdělení podle délky stabilizace došlo v jednom roce k signifikantnímu poklesu ve všech skupinách (Graf 9).

Graf 9. Vývoj průměrné hodnoty baseline SSSQ-S s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace.



Při hodnocení funkčního postižení – SSSQ-F, druhá část dotazníku, jsme došli k podobným výsledkům jako u subjektivních obtíží. Zjistili jsme, že ve 12 měsících je pokles SSSQ-F o 0,87 ( $p < 0,001$ ). Při rozdělení podle délky stabilizace došlo k signifikantnímu poklesu SSSQ-F v jednom roce také ve všech skupinách (Graf 10).

Graf 10. Vývoj průměrné hodnoty baseline SSSQ-F s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace.



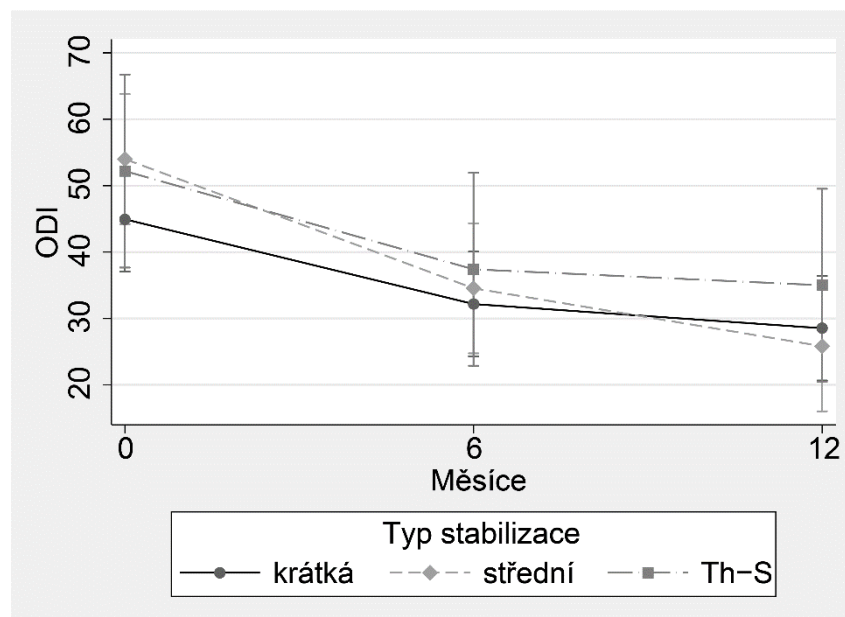
Při vyhodnocení spokojenosti s operací – poslední část SSSQ dotazníku jsme zjistili, že průměrná spokojenost je 2,0 (SD 0,7) – tj. spíše spokojen. V jednom roce bylo spokojeno (úplně či spíše) 25 pacientů (76 %), spíše nespokojeno 8 pacientů (24 %), ale žádný pacient nebyl úplně nespokojen.



Nenalezli jsme signifikantní rozdíly ve spokojenosti mezi pacienty s různou délkou stabilizace, ani rozdíl mezi 6 a 12 měsíci.

Při vyhodnocení ODI jsme zjistili zmenšení disability = poklesu ODI (v procentech) ve 12 měsících o 20,60 ( $p < 0,001$ ) oproti předoperačnímu stavu (průměrná předoperační disability byla 49, SD 18). Při rozdělení podle délky stabilizace došlo k signifikantnímu poklesu ve všech skupinách (Graf 11). Tento rozdíl je i z klinického pohledu signifikantní, neboť za minimální klinicky významný rozdíl považují různí autoři hodnoty 5,2 – 16,3 procentních bodů (Adamová-Mičánková, 2012).

Graf 11. Vývoj průměrné hodnoty baseline ODI s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace.



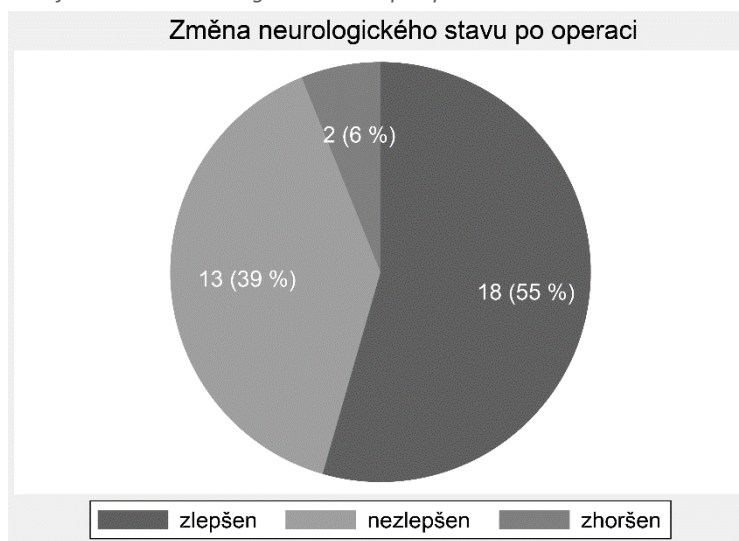
Při srovnání hodnot sledovaných parametrů nedošlo k signifikantní změně v celkovém hodnocení v žádném z nich mezi šestým a dvanáctým měsícem, pouze jsou patrné nesignifikantní náznaky zlepšení, nejvíce u ODI o 4,95 ( $p = 0,093$ ). Ani u jednoho z výše uvedených parametrů jsme nenalezli signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami (krátká – střední – Th-S) v hodnotách předoperačních, ani v 6 a ani v 12 měsících. Přehled předoperačních sledovaných hodnot a jejich následných změn v půl a jednom roce od operace je v tabulce (Tabulka 7), (Ježek a kol., 2019).

Neurologická léze byla přítomna předoperačně u 21 pacientů (64 %) – 11krát Frankel C (33 %), 10krát Frankel D (30 %). Pooperačně se výskyt neurodeficitu snížil na 9 pacientů (27 %) – čtyřikrát Frankel C (12 %), 5krát Frankel D (15 %), včetně dvou pacientů s nově vzniklým neurodeficitem po operaci. Pooperačně tedy došlo ke zlepšení u 18 (55 %) pacientů, 13 (39 %) zůstalo beze změny a 2 (6 %) se zhoršili – u jednoho částečná pooperační léze L3 a u druhého částečná léze L5 (Graf 12).

Tabulka 7. Souhrn rozdílů průměrných hodnot daného skóre v půl roce a v jednom roce oproti baseline se směrodatnou odchylkou, s 95% intervalem spolehlivosti a hladinou statistické významnosti.

	baseline	½ roku	1 rok
	<b>Baseline</b>	<b>½ roku</b>	<b>1 rok</b>
<b>VAS-LS</b>	<b>5.9 (2.5)</b>	<b>-2.3 (-3.5;-1.0), p&lt;0.001</b>	<b>-2.4 (-3.7;-1.0), p=0.001</b>
krátká	5.9 (2.7)	-2,4 (-3.9;-0.8), p =0.003	-2.2 (-3.8;-0.5), p=0.011
střední	5.7 (2.6)	-2.6 (-4.6;-0.7), p=0.008	-3.0 (-5.1;-0.9), p=0.005
Th-S	6.4 (2.0)	-2.0 (-5.1; 1.1), p=0.172	-2,0 (-5.1;1.1), p=0.203
<b>VAS-DK</b>	<b>5.8 (2,6)</b>	<b>-3.3 (-4.3;-3.4), p&lt;0.001</b>	<b>-3.3 (-4.4;-2.1), p&lt;0.001</b>
krátká	5.4 (2.9)	-2.4 (-3.5;1.2), p<0.001	-2.5 (-3.9;-1.1), p<0.001
střední	6.1 (2.6)	-3.8 (-5.3;-2.4), p<0.001	-3.6 (-5.4;-1.9), p<0.001
Th-S	6.6 (1.8)	-3.8 (-6.0;-1.6), p=0.001	-3.6 (-6.1;-1.1), p=0.006
<b>SSSQ-S</b>	<b>3.3 (0.7)</b>	<b>-0.7 (-1.1;-0.4), p&lt;0.001</b>	<b>-0.9 (-1.2;0.6), p&lt;0.001</b>
krátká	3.2 (0.7)	-0.6 (-1.0;-0.3), p=0.001	-0.8 (-1.2;-0.5), p<0.001
střední	3.5 (0.6)	-1.0 (-1.4;-0.5), p<0.001	-1.0 (-1.5;-0.5), p<0.001
Th-S	3.5 (0.7)	-0.6 (-1.4;0.1), p=0.086	-0.8 (-1.5;-0.1), p=0.024
<b>SSSQ-F</b>	<b>2.7 (0.7)</b>	<b>-0.8 (-1.0;-0.5), p&lt;0.001</b>	<b>-0.9 (-1.2;-0.6), p&lt;0.001</b>
krátká	2.5 (0.7)	-0.5 (-0.8;-0.2), p=0.001	-0.5 (-0.9;-0.2), p=0.002
střední	2.8 (0.7)	-1.0 (-1.4;-0.6), p<0.001	-1.0 (-1.5;0.6), p<0.001
Th-S	3.1 (0.2)	-0.8 (-1.4;-0.2), p=0.007	-1.0 (-1.7;-0.4), p=0.002
<b>ODI (%)</b>	<b>49.1 (18.1)</b>	<b>-15.7 (-21.4;-9.9), p&lt;0.001</b>	<b>-20.6 (-26.3;-14.9), p&lt;0.001</b>
krátká	44.9 (19.2)	-12.8 (-19.8;-5.7), p<0.001	-16.4 (-23.5;-9.3), p<0.001
střední	54.0 (18.6)	-19.5 (-28.2;-10.7), p<0.001	-28.2 (-37.0;-19.4), p<0.001
Th_S	52.2 (11.5)	-14.8 (-27.8;-1.8), p=0.026	-17.2 (-30.2;-4.2), p=0.010

Graf 12. Změna neurologického stavu po operaci.

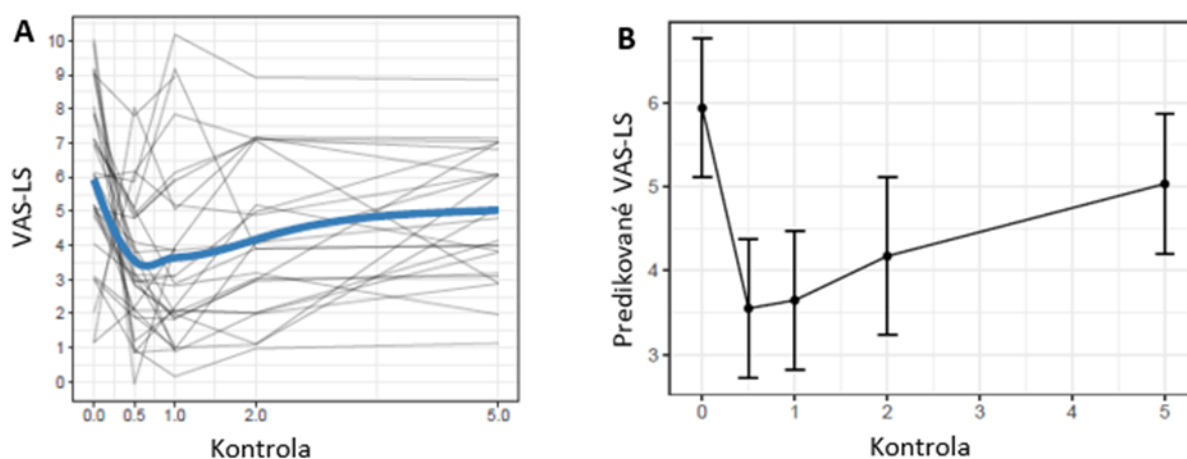


## Dlouhodobé výsledky

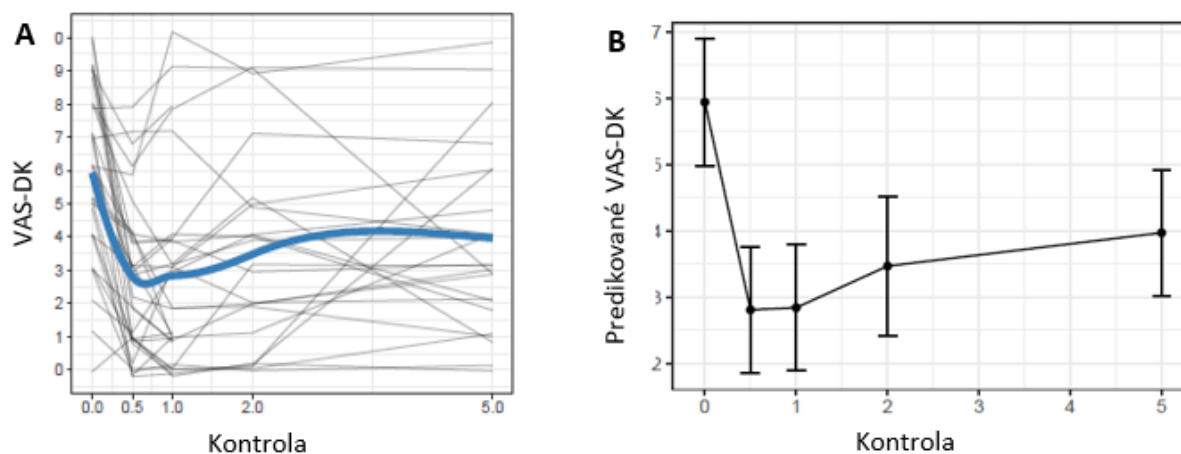
Hodnotili jsme ve 2 a 5 letech po operaci. Z původního souboru byly vyřazení dva pacienti, kteří se již na kontroly nedostavili, hodnotili jsme tudíž 31 pacientů. Ubyly dvě ženy, jedna s krátkou a jedna

se střední délkou stabilizace. Zůstalo tedy 19 (61 %) žen a 12 (39 %) mužů. Průměrný BMI byl 28,7 (25,8; 31). Délka stabilizace byla: krátká 16 (52 %), střední 10 (32 %) a Th-S 5 (16 %).

Hodnocení bolesti. VAS-LS po signifikantním poklesu v 1 roce o 2,39 ( $p < 0,001$ ) ve 2 letech mírně stoupá, v 5 letech je již signifikantní nárůst oproti 1 roku o 1,39 ( $p = 0,006$ ), (Graf 13 a, b). Rozdíl VAS-LS před operací a v 5 letech byl ještě stále patrný, ale již nesignifikantní o 0,86. VAS-DK po poklesu v 1 roce o 3,1 ( $p < 0,001$ ) ve 2 i 5 letech mírně stoupá, ale nesignifikantně. V 5 letech je stále signifikantně nižší o 1,97 ( $p < 0,001$ ) oproti hodnotám předoperačním (Graf 14 a, b).



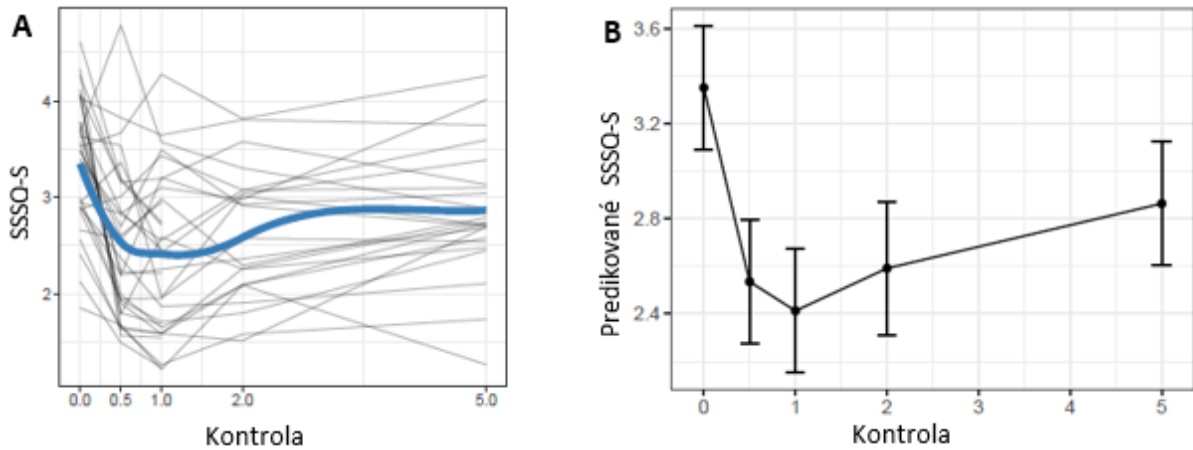
Graf 13. Pětiletý vývoj VAS-LS. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontrola v letech od operace.



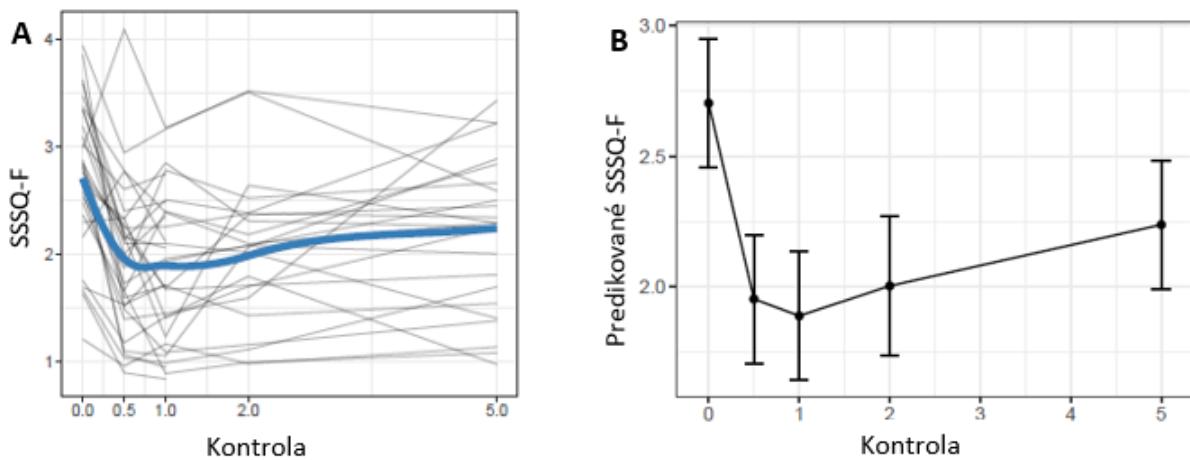
Graf 14. Pětiletý vývoj VAS-DK. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontrola v letech od operace.

Hodnocení subjektivních obtíží. SSSQ-S po signifikantním poklesu v 1 roce o 0,94 ( $p < 0,001$ ) ve 2 letech mírně stoupá, v 5 letech je již signifikantní nárůst oproti 1 roku o 0,45 ( $p < 0,001$ ), ale zlepšení v 5 letech o 0,49 ( $p < 0,001$ ) oproti předoperačnímu stavu je ještě stále signifikantní (Graf 15 a, b).

Hodnocení funkčního stavu. Trend vývoje SSSQ-F je stejný jako u SSSQ-S. SSSQ-F po signifikantním poklesu v 1 roce o 0,81 ( $p<0,001$ ) ve 2 letech mírně stoupá, v 5 letech je již signifikantní nárůst oproti 1 roku o 0,35 ( $p=0,004$ ), ale zlepšení v 5 letech o 0,46 ( $p<0,001$ ) oproti předoperačnímu stavu je také signifikantní (Graf 16 a, b).



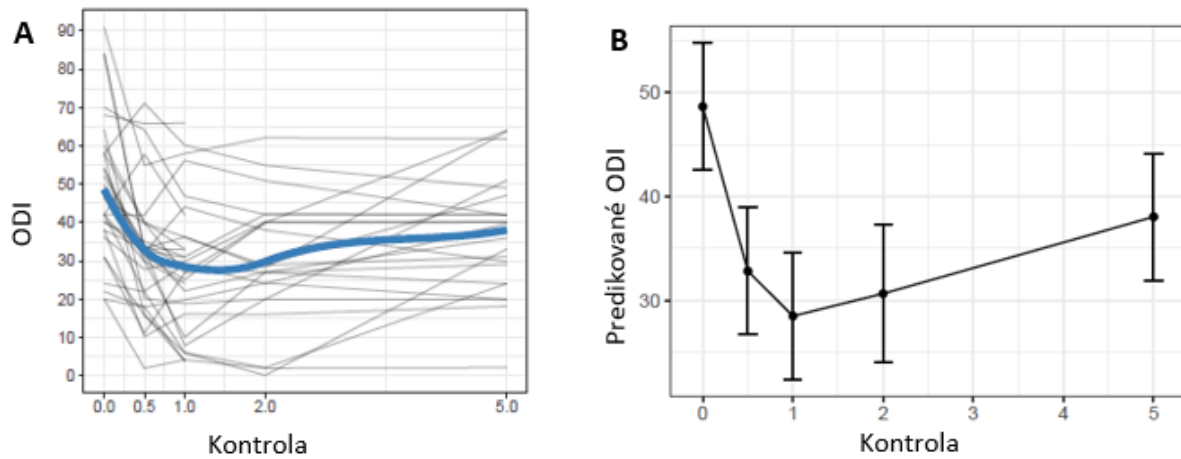
Graf 15. Pětiletý vývoj SSSQ-S. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace.



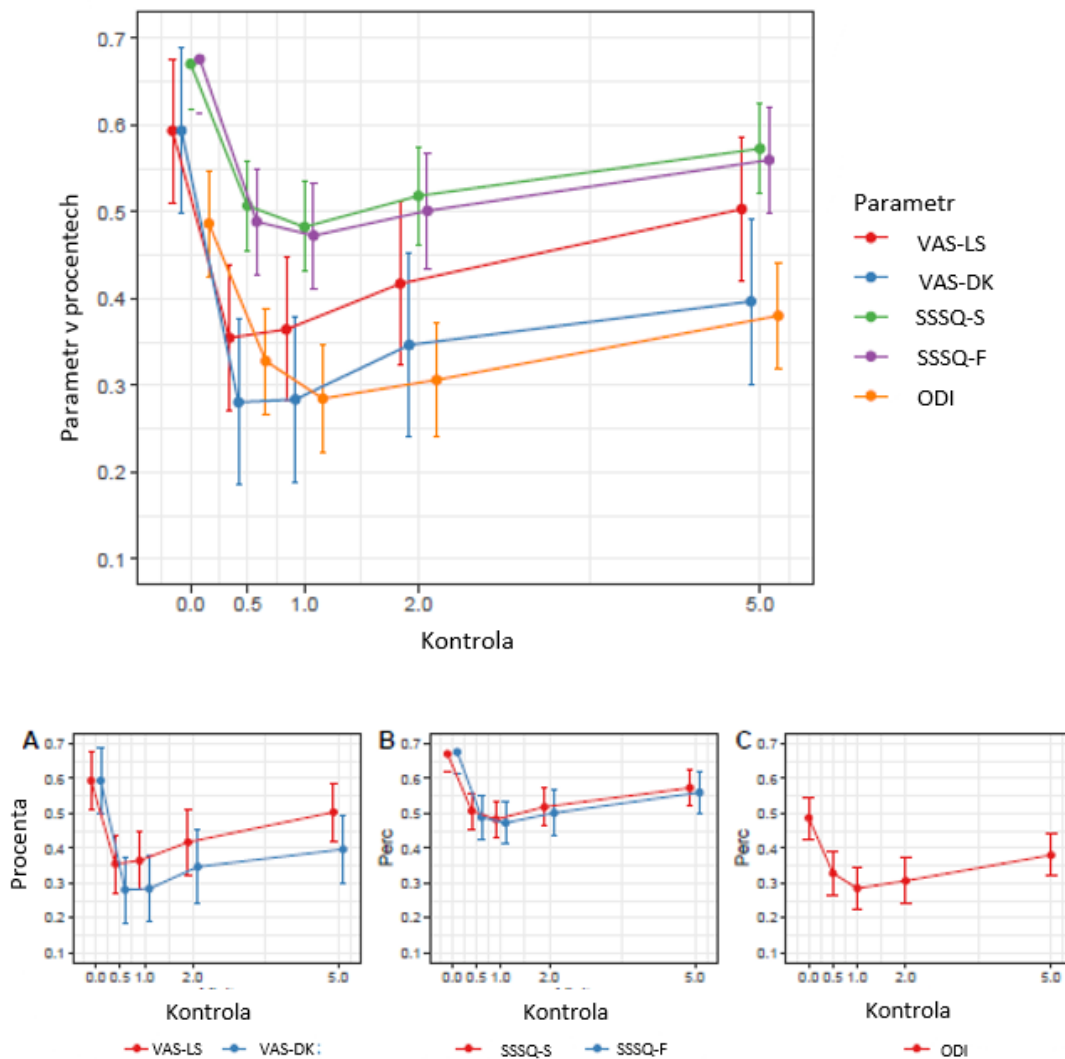
Graf 16. Pětiletý vývoj SSSQ-F. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace.

Hodnocení míry disability. Trend vývoje ODI je opět stejný jako u SSSQ. ODI po signifikantním poklesu v 1 roce o 20,16 ( $p<0,001$ ) ve 2 letech mírně stoupá, v 5 letech je již signifikantní nárůst oproti 1 roku o 9,55 ( $p<0,001$ ), ale zlepšení v 5 letech o 9,55 ( $p<0,001$ ) oproti předoperačnímu stavu je stále signifikantní (Graf 17 a, b). Srovnání všech parametrů navzájem je patrné ve srovnávacích grafech (Graf 18, 18a – 18c), přehled sledovaných průměrných hodnot je uveden v tabulce (Tabulka 8).

Graf 17. Pětiletý vývoj ODI. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace.



Graf 18. Procentuální porovnání pětiletého vývoje sledovaných parametrů. Všechny (VAS-LS, VAS-DK, SSSQ-S, SSSQ-F, ODI), a dále zvlášť porovnání –(A) VAS, (B) SSSQ, (C) ODI.



## Ovlivnění pětiletého vývoje

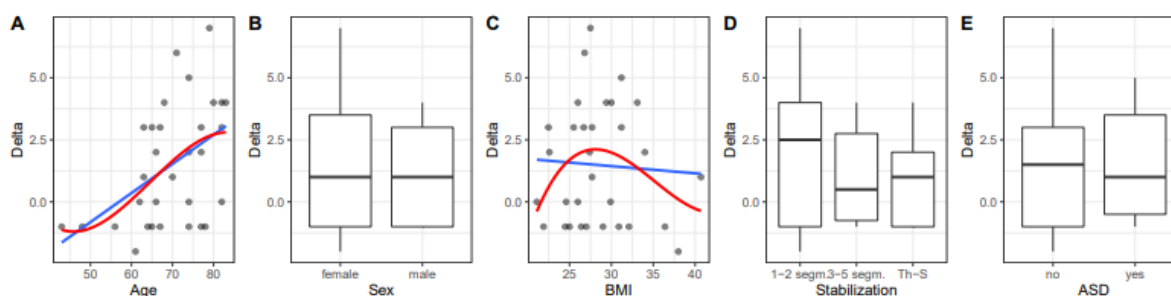
Chtěli jsme zjistit, zda má na výše popsané zhoršení prakticky ve všech sledovaných parametrech (VAS-DK, VAS-LS, SSSQ-S, SSSQ-F, ODI) mezi 1 (1/2) rokem a 5 lety vliv některý z dalších faktorů (věk, pohlaví, BMI, délka stabilizace a vznik pozdních komplikací, značeno ASD). Provedli jsme proto univariální asociaci velikosti zhoršení (mezi 6 měsíci a 5 lety) každého ze sledovaných parametrů s jednotlivými faktory a také pro každý ze sledovaných faktorů i multivariální analýzu (vyloučení vlivu ostatních faktorů).

VAS-LS. Asociace s ostatními faktory je patrná v grafickém znázornění (Graf 19a – 19e). Signifikantní vliv na míru zhoršení měl pouze věk ( $p=0,008$ ) a je patrný trend, že je větší zhoršení u krátkých stabilizací než středních a Th-S.

parameter	Visit	mean	lower.CL	upper.CL
VAS LS	před	0.594	0.511	0.677
VAS LS	1/2R	0.355	0.272	0.438
VAS LS	1R	0.365	0.282	0.447
VAS LS	2R	0.417	0.323	0.511
VAS LS	5R	0.503	0.420	0.586
VAS DKK	před	0.594	0.498	0.689
VAS DKK	1/2R	0.281	0.185	0.376
VAS DKK	1R	0.284	0.188	0.379
VAS DKK	2R	0.347	0.242	0.452
VAS DKK	5R	0.397	0.301	0.492
Swis LSS-S	před	0.670	0.618	0.722
Swis LSS-S	1/2R	0.507	0.455	0.559
Swis LSS-S	1R	0.483	0.431	0.534
Swis LSS-S	2R	0.518	0.462	0.574
Swis LSS-S	5R	0.573	0.521	0.625
Swis LSS-F	před	0.676	0.615	0.737
Swis LSS-F	1/2R	0.489	0.427	0.550
Swis LSS-F	1R	0.473	0.411	0.534
Swis LSS-F	2R	0.501	0.434	0.568
Swis LSS-F	5R	0.560	0.498	0.621
ODI	před	0.486	0.425	0.548
ODI	1/2R	0.328	0.267	0.389
ODI	1R	0.285	0.224	0.346
ODI	2R	0.306	0.240	0.372
ODI	5R	0.380	0.319	0.442

Tabulka 8. Souhrn průměrných hodnot sledovaných parametrů předoperačně, v 1/2, 1, 2 a 5 rocích po operaci s dolní a horní hodnotou 95% intervalu spolehlivosti.

Graf 19. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty VAS-LS mezi 1/2 rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty VAS-LS (v bodech VAS).



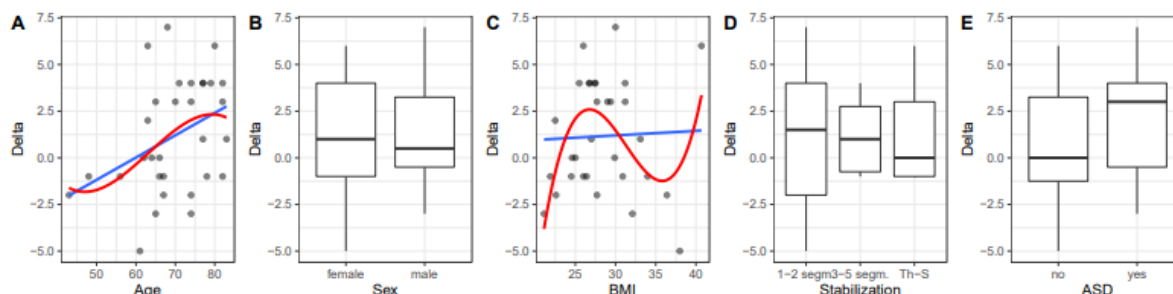
Tabulka 9. Multivariální lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot VAS-LS.

term	estimate	std.error	statistic	p.value
Intercept	-8.299	4.421	-1.877	0.073
Age	0.156	0.047	3.332	0.003
Sexmale	0.389	0.848	0.459	0.651
BMI	-0.009	0.094	-0.095	0.925
Stabilization3-5 segm.	-1.876	0.948	-1.980	0.059
StabilizationTh-S	-0.370	1.191	-0.311	0.758
ASDyes	-0.956	0.934	-1.023	0.316

V multivariální analýze se jasně potvrdil význam věku ( $p=0,003$ ) a prohloubil se rozdíl mezi krátkými a středními, u krátkých stabilizací bylo zhoršení větší ( $p=0,059$ ), vliv ostatních faktorů je nesignifikantní (Tabulka 9).

VAS-DK. Asociace s ostatními parametry je znázorněna na grafech (Graf 20a – 20e). Signifikantní vliv na míru zhoršení měl opět pouze věk ( $p=0,034$ ) a je patrný trend, že je větší zhoršení

Graf 20. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty VAS-DK mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty VAS-DK (v bodech VAS).



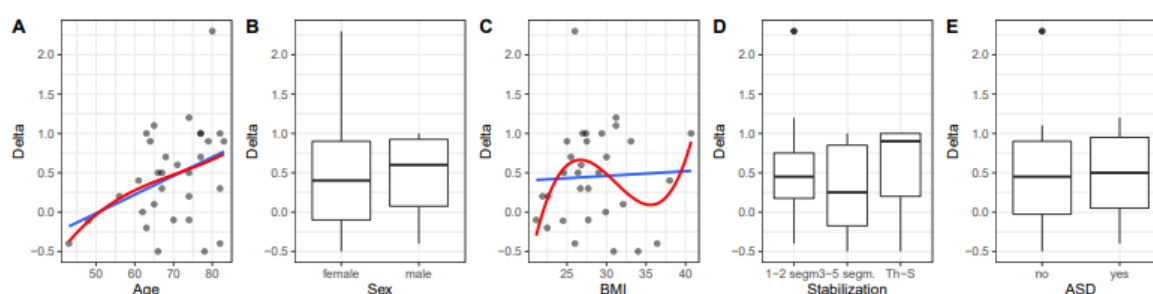
Tabulka 10. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot VAS-DK.

term	estimate	std.error	statistic	p.value
Intercept	-11.137	6.120	-1.820	0.081
Age	0.130	0.065	2.001	0.057
Sexmale	0.620	1.174	0.528	0.602
BMI	0.100	0.130	0.769	0.449
Stabilization3-5 segm.	-0.588	1.312	-0.449	0.658
StabilizationTh-S	0.089	1.649	0.054	0.957
ASDyes	0.971	1.293	0.751	0.460

u pacientů, u kterých se rozvinulo ASD. V multivariantní analýze zůstává jen význam věku ( $p=0,057$ ), vliv ostatních faktorů je nesignifikantní (Tabulka 10).

SSSQ-S. Asociace s ostatními parametry je patrná v grafickém vyjádření (Graf 21a – 21e). Signifikantní vliv na míru zhoršení měl opět pouze věk ( $p=0,038$ ), jehož vliv se zvýraznil v multivariantní analýze ( $p=0,009$ ), vliv ostatních faktorů je nesignifikantní (Tabulka 11).

Graf 21. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty SSSQ-S mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty SSSQ-S (v bodech hodnocení SSSQ).

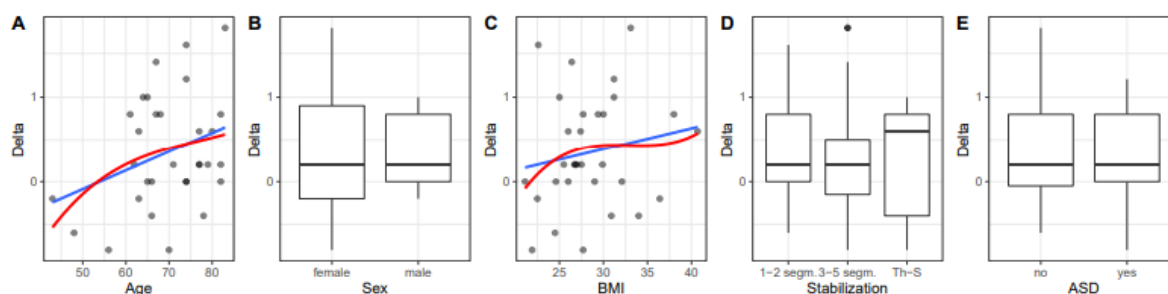


Tabulka 11. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot SSSQ-S.

term	estimate	std.error	statistic	p.value
Intercept	-2.211	1.176	-1.879	0.072
Age	0.036	0.012	2.867	0.009
Sexmale	0.215	0.226	0.951	0.351
BMI	0.010	0.025	0.403	0.690
Stabilization3-5 segm.	-0.469	0.252	-1.858	0.075
StabilizationTh-S	0.073	0.317	0.231	0.819
ASDyes	-0.171	0.249	-0.686	0.499

SSSQ-F. Asociace s ostatními parametry je patrná v grafech (Graf 22a – 22e). V univariantní analýze je vliv věku pouze naznačen ( $p=0,075$ ), v multivariantní je vliv věku již signifikantní ( $p=0,029$ ).

Graf 22. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty SSSQ-F mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty SSSQ-F (v bodech hodnocení SSSQ).



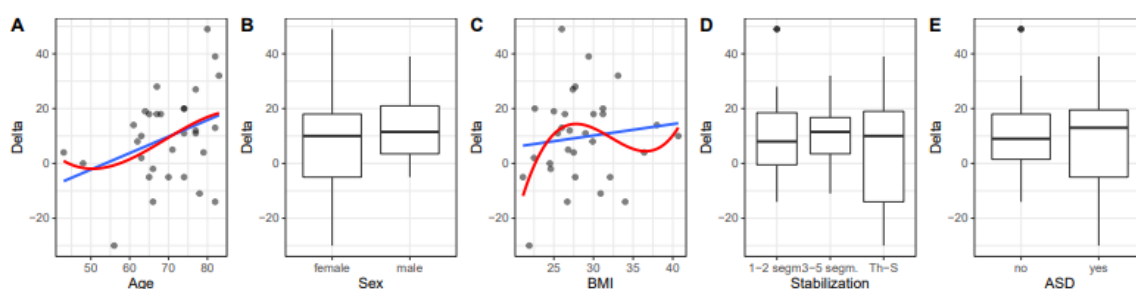
Tabulka 12. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot SSSQ-F.

term	estimate	std.error	statistic	p.value
Intercept	-2.690	1.324	-2.032	0.053
Age	0.033	0.014	2.326	0.029
Sexmale	0.168	0.254	0.663	0.514
BMI	0.031	0.028	1.109	0.278
Stabilization3-5 segm.	-0.298	0.284	-1.050	0.304
StabilizationTh-S	-0.117	0.357	-0.327	0.747
ASDyes	-0.208	0.280	-0.742	0.465

Vliv ostatních faktorů je nesignifikantní (Tabulka 12).

ODI. Asociace s ostatními parametry je patrná v grafickém znázornění (Graf 23a – 23e). V univariantní analýze je vliv věku ( $p=0,051$ ), v multivariantní je vliv věku již jasně signifikantní ( $p=0,019$ ). Vliv ostatních faktorů je opět nesignifikantní (Tabulka 13).

Graf 23. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty ODI mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty ODI (v procentech zhoršení).



term	estimate	std.error	statistic	p.value
Intercept	-70.633	31.782	-2.222	0.036
Age	0.852	0.337	2.526	0.019
Sexmale	10.333	6.098	1.694	0.103
BMI	0.727	0.673	1.081	0.291
Stabilization3-5 segm.	-5.609	6.813	-0.823	0.418
StabilizationTh-S	-4.969	8.562	-0.580	0.567
ASDyes	-3.540	6.715	-0.527	0.603

Tabulka 13. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot ODI.



## Komplikace

Komplikace jsme rozdělili na peroperační, časné pooperační (vzniklé během hospitalizace či prvních deseti pooperačních dnů) a pozdní. Pozdní dále na vzniklé do jednoho roku a poté od druhého do pátého roku. Obecné komplikace (kardiovaskulární, plicní apod.) jsme nezaznamenali.

Peroperační komplikace. Během operace došlo třikrát k trhlině durálního vaku, bylo ošetřeno suturou vaku a aplikací tkáňového lepidla (Tachosil). Nedošlo k dalšímu úniku mozkomíšního moku ani jiným následným komplikacím. U dvou pacientů byly větší krevní peroperační ztráty (2 000 – 2 500 ml). U jednoho pacienta byl pooperačně zjištěn nový neurodeficit – parciální motorický L3, během 6 týdnů došlo k úpravě motorického deficitu, asi rok přetrvávaly radikulární bolesti L3, byl podáván neurontin, probíhaly rehabilitace a následně došlo k úpravě stavu (u tohoto pacienta nebyla malpozice šroubu). Malpozici šroubů jsme zaznamenali u jednoho pacienta (celkem dva šrouby), následně došlo k postupnému uvolnění fixátoru a rozvoji parézy kořene L5. V devíti měsících po operaci byla provedena reoperace, postupně došlo k nápravě neurodeficitu.

Pooperační časné komplikace se vyskytly u dvou pacientů. U jednoho se v ranně rozvinul pooperační hematom, se zhoršením neurodeficitu. Byl verifikován pomocí MR, následně byly provedeny dvě operační revize a došlo k postupné normalizaci neurologického deficitu. U jednoho pacienta došlo k dehiscenci rány, kulturačně byl potvrzen povrchní infekce (*S. aureus*), po revizi rány došlo ke zhojení.

Pozdní komplikace do jednoho roku nastaly u 6 pacientů (dvakrát PJK, jednou ASD, třikrát selhání fixace). U dvou pacientů došlo k rozvoji PJK. U jednoho z těchto pacientů (stabilizace 4 segmentů) došlo v 6 měsících ke zlomenině obratle nad montáží (L1) s následnou kyfotizací. Tato komplikace byla asymptomatická, bez nutnosti dalšího řešení. U druhého pacienta (stabilizace 4 segmentů) došlo k proximální stenóze a junkční kyfotizaci, dále i uvolnění šroubů v S1. Bylo zjištěno v roční kontrole, byla indikována reoperace, ale pacientka zemřela.

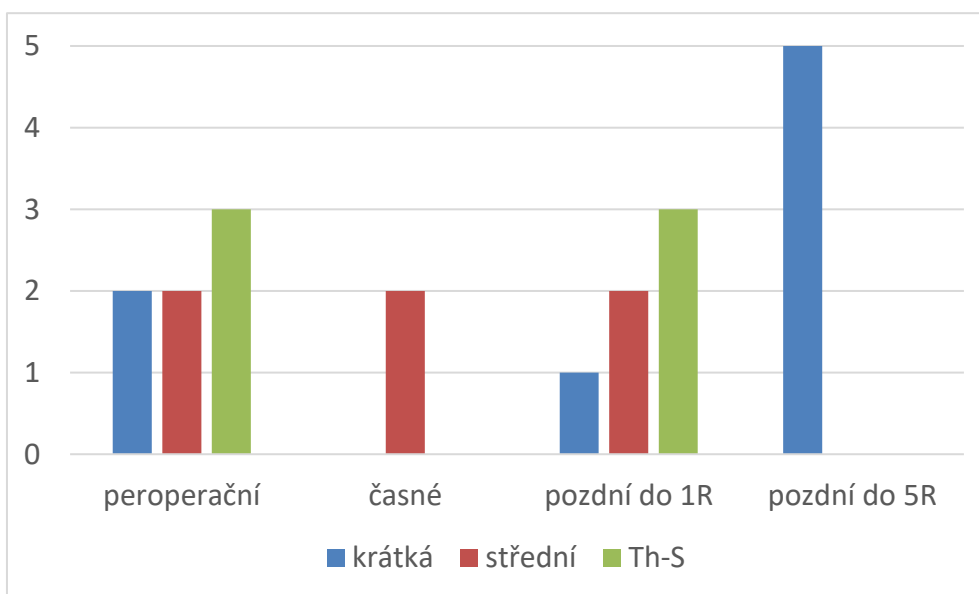
U jednoho pacienta došlo v 1 roce k rozvoji ASD – stenóze a mikronestabilitě proximálně i distálně od stabilizace (stabilizace jednosegmentová L3/4), také bez klinické symptomatologie.

K selhání fixace došlo u tří pacientů, všichni s Th-S stabilizací. U prvního došlo v 6 měsících k uvolnění šroubů a v jednom roce ke zlomení tyčí fixátoru. Vzhledem k polymorbiditě, stáří pacienta a minimálním klinickým obtížím nebyla indikována reoperace. U druhého pacienta došlo k vytržení tyčí ze šroubů L5 a S1. Bylo zjištěno v jednom roce po operaci, byla provedena reoperace s výměnou a augmentací šroubů v L5 a S1 a S2, po 6 měsících zlomení šroubů v S2, ale klinicky němé. U třetího pacienta došlo k rozvoji poruchy sagitální balance (chůze v předklonu), v devíti měsících po operaci

byla provedena reoperace – PSO osteotomie L4, po 6 měsících zlomení jedné tyče, ale PSO se prohojila a pacient byl bez klinických obtíží.

Pozdní komplikace od druhého do pátého roku nastaly u pěti pacientů (jednou PJK, čtyřikrát ASD). U prvního (jednosegmentová stabilizace) to byl vznik PJK – zlomenina dolní krycí plotny L1, klinicky němé. U druhého pacienta 4 roky po dynamické jednosegmentové stabilizaci vznikla proximálně nestabilita s retrolistézou, byla provedena reoperace – konverze na fúzní systém prodloužený kraniálně. U třetího pacienta (dvousegmentová stabilizace) byla v 5 letech zjištěna proximální stenóza, symptomatická, ale kontraindikován k operaci. U třetího (dvousegmentová stabilizace) došlo ve 3 letech k rozvoji distální instability, s minimálními klinickými obtížemi, léčeno konzervativně. U čtvrtého (jednosegmentová stabilizace) došlo proximálně k progresi spondylózy, ale opět klinicky němé.

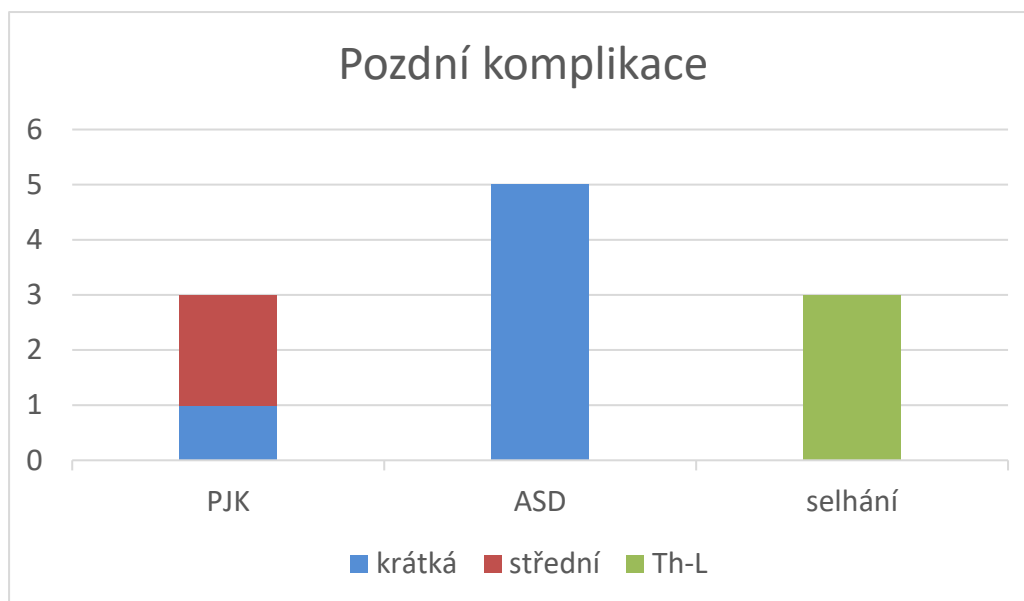
Při rozdělení komplikací v našem souboru do tří skupin podle délky fixace (krátká, střední, Th-S) je patrné, že v počtu peroperačních a časných komplikací dominuje především střední a Th-S stabilizace. Pozdní komplikace do 1 roku mají stejnou tendenci, ale pozdní mezi 2 a 5 rokem jsou pouze u krátkých fixací (Graf 24).



Graf 24. Celkový počet komplikací dle doby vzniku (peroperační, časné, pozdní do 1 roku, pozdní do 5 let) a délky fixace (krátká – střední – dlouhá=Th-S).

Dále je patrna nerovnoměrnost ve výskytu jednotlivých druhů pozdních komplikací. ASD se vyskytlo pouze u krátkých montáží a většina po druhém roce. Selhání fixatérů a porucha sagitální balance jen u Th-S stabilizací do jednoho roku a PJK se u Th-S stabilizací vůbec nevyskytla (Graf 25).

Graf 25. Celkový počet pozdních komplikací dle typu (ASD, PJK, selhání fixace) a dle délky fixace (krátká – střední– dlouhá=Th-S).



## Diskuse

Klinické symptomy vedoucí k indikaci operačního řešení odpovídaly v našem souboru v literatuře obecně udávaným, vyskytovaly se klaudikace, lumbalgie, kořenové bolesti a zánikové kořenové syndromy. Při rozboru tíže klinických obtíží před operací jsme nepotvrdili závislost na žádném z následujících faktorů – věk, pohlaví, BMI ani počet stenotických segmentů. To koresponduje s nálezem prospektivní studie Adamové a kol. (2001), že klinické obtíže nekorelují s počtem postižených segmentů, ale s tíží nejvíce postižené etáže.

V rámci krátkodobých výsledků jsme v naší analýze zjistili signifikantní pokles VAS, který byl větší než v literatuře, kde se autoři krátkodobými výsledky zabývají. Paulsen et al. (2016) v analýze dat asi 2600 pacientů zjistili pokles VAS-LS o 1,2 (ze 4,6 na 3,4) a VAS-DK o 1,8 (z 5,4 na 3,6). Výraznější pokles VAS-DK oproti VAS-LS je v souladu s našimi výsledky. Pokles VAS-LS i VAS-DK udávají v multicentrické studii založené na datech z mezinárodní databáze TANGO také Munting et al. (2015). Oproti tomu Němec a kol. (2010) ve studii jedno až tříletého sledování neudávají signifikantní snížení VAS-LS ani VAS-DK. V dotazníku SSSQ, který je považován za nejcitlivější v diagnostice obtíží spojených s LSS (Pratt et al., 2002), došlo u našich pacientů ke zlepšení téměř o jeden bod v obou částech (SSSQ-S i SSSQ-F). Výrazný pokles jsme zaznamenali u indexu ODI v jednom roce. Tento parametr je sledovaný ve většině studií zabývajících se výsledky LSS. Paulsen et al. (2016) udávají pokles ODI o 16 (ze 40 na 24), Němec a kol. (2010) o 14 (z 53 na 39), Weinstein et al. (2008) ve studii SPORT udávají v jednom roce pokles ODI o 21. Stran neurologické léze došlo u více než poloviny našich pacientů ke zlepšení.

V našem souboru jsme dále zjišťovali, zda funkční výsledek v 1 roce po operaci závisí na délce stabilizace. Při rozdělení dle délky montáže na krátkou, střední a Th-S jsou patrné nejhorší výsledky u Th-S skupiny, kdy pokles VAS-LS není signifikantní. Pokles VAS-DK je již signifikantní pro všechny tři skupiny. Rozdíl v poklesu ODI ani SSSQ mezi jednotlivými skupinami také nebyl signifikantní. Mezi ½ rokem a jedním rokem jsme nezaznamenali signifikantní změny v žádném ze sledovaných parametrů, jen je vidět náznak zlepšení průměrného ODI mezi půl a jedním rokem. Nepotvrdili jsme, že by byl signifikantní rozdíl ve zlepšení u některé skupiny dle počtu ošetřených segmentů a délky stabilizace, jak uvádějí i Adamová a kol. (2001).

Při vyhodnocení dlouhodobých výsledků našeho souboru v pěti letech po operaci je patrný poměrně uniformní vývoj všech parametrů (VAS-LS, VAS-DK, SSSQ-S, SSSQ-F i ODI). Ve dvou letech je patrné lehké zhoršení ve všech jmenovaných parametrech. V pěti letech je oproti prvnímu pooperačnímu roku signifikantní zhoršení téměř všech sledovaných parametrů – VAS-LS, SSSQ-S i SSSQ-F a ODI (pouze VAS-DK jen mírně zhoršen). Zároveň ale v pěti letech stále zůstává signifikantní zlepšení téměř všech parametrů oproti předoperačnímu stavu (VAS-DK, SSSQ-S i SSSQ-F a ODI), pouze u VAS-LS již pětileté zlepšení oproti předoperačnímu není signifikantní. To si vysvětlujeme celkovou poruchou statodynamiky páteře a komplexnímu a multifaktoriálnímu vzniku a perzistence lumbalgii. Ačkoli je tedy v našem souboru v 5 letech po operaci stále signifikantní zlepšení, mimo bolestí bederní páteře, je již zároveň patrné signifikantní zhoršení v pěti letech od operace. Tento trend postupného zhoršování koresponduje s dalšími studii. Adamová a kol. (2015) po 12 letech udávají, že 55 % pacientů má po operaci dobré klinické výsledky a 43 % je subjektivně zlepšeno. Další studie srovnávající konzervativní a operační léčbu ukazují, že po počátečním zlepšení operovaných pacientů dochází během času k postupnému snižování rozdílů mezi oběma skupinami (Slätis et al., 2011; Lurie et al., 2015).

Při analýze zhoršení sledovaných parametrů v pěti letech jsme zjistili, že z námi sledovaných faktorů (věk, pohlaví, BMI, délka stabilizace a vznik pozdních komplikací), má vliv na toto zhoršení pouze věk. Faktory, které by mohly ovlivnit výsledek léčby, se zbývají i další studie. Ve studii čerpající data z norského registru (Norwegian Registry for Spinal Surgery) nebylo zjištěno, že by měl věk nad 80 let vliv na výskyt komplikací ani na výsledek operace pro LSS (Giannadakis et al., 2016) a naopak prokázali signifikantní vliv BMI, kdy u pacientů s obezitou II. a III. st. došlo k menšímu pooperačnímu zlepšení než u neobézních pacientů (pokles ODI o 14 % vs. o 17 %), (Giannadakis et al., 2015). V souladu s našimi výsledky nebyl prokázán vztah mezi počtem stenotických segmentů a tíží klinických obtíží, naopak bylo poukázáno na korelaci mezi tíží obtíží a stupněm stenózy nejvíce postižené etáže (Adamová et al., 2001). V souladu s našim zjištěním Juříček a kol. (2010) ve své studii poukazují, že vznik komplikací nemá vliv na kvalitu života pacientů po operaci. Nebyl potvrzen ani vliv tzv. „pain

catastrophizing“ na výsledek operace v jednom roce, ačkoliv předoperačně měli pacienti s vyšším PCS signifikantně větší bolesti i vyšší hodnotu ODI (Kim et al., 2015a). Na úlohu předoperační hodnoty ODI ukazují Kim et al. (2015b), zjistili, že pacienti s hodnotou nad 45 % mají lepší pooperační výsledky. Zweig et al. (2017) na základě dat z TANGO registru uvádějí, že ani délka předoperační konzervativní léčby nemá vliv na výsledek operace.

Časných komplikací bylo v našem souboru devět. V literatuře se procento komplikací pohybuje v širším rozmezí, většina autorů uvádí mezi komplikacemi pouze ty peroperační a vzniklé během hospitalizace. Paulsen et al. (2016) udávají 7,3 %, Němec a kol.(2010) 12,6 %, (oba pouze komplikace peroperační a během hospitalizace). Munting et al. (2015) udávají 9–24 % dle typu výkonu. Pokud v našem souboru spočítáme procento peroperačních a časných komplikací, dostaneme se na jednu čtvrtinu, což se blíží 24 % komplikací, které udávají Munting et al. (2015) ve studii TANGO u skupiny pacientů, kteří podstoupili laminectomii s instrumentací (v našem souboru byla provedena instrumentace téměř u všech pacientů). V této multicentrické studii dále srovnávají výsledky jednotlivých typů operačních výkonů (laminotomie, hemilaminectomie, laminectomie a laminectomie s instrumentací) a ve 2 letech nacházejí signifikantní rozdíl pouze ve VAS-DK po operacích s instrumentací, ale zároveň i větší procento komplikací v této skupině (24 % vs. 10 %). Nejčastější peroperační komplikací byla v našem souboru trhлина durálního vaku. Její vliv na výsledek léčby je také diskutován, názory se ale různí. Kothe et al. (2017), uvádějí, že zvyšuje riziko revize a zvyšuje riziko pooperačních perzistujících lumbagií. Ulrich et al. (2016) naopak neshledávají negativní dopad této komplikace na výsledek léčby.

V rámci pozdních komplikací do jednoho roku dominovalo selhání fixátoru s proximální junkční kyfotizací a mezi druhým a pátým rokem dominovalo zhoršení degenerace přilehlých segmentů. Zde se jedná spíše než o komplikaci o progresi onemocnění jako takového na další segmenty. Téměř 2/3 z těchto jedenácti pacientů byli asymptomatictí, komplikace byla diagnostikována při kontrole na základě RTG vyšetření (někdy doplněno MR). Jen čtyři pacienti měli klinické obtíže, z nichž tři byli následně reoperováni a jejich stav se poté výrazně zlepšil.

Pacientů, u kterých v našem souboru komplikace způsobily výraznější klinické obtíže, bylo celkem sedm, z nich šest bylo reoperováno a jejich stav se z větší části upravil. U peroperačních a pooperačních časných komplikací byla u jednoho pacienta nutná revize pro pooperační hematoma, u jednoho resutura rány pro parciální dehiscenci, u jednoho s malpozicí šroubů a kořenové iritace byla nutná reoperace pro uvolnění fixátoru. Z pozdních komplikací bylo nutno provést tři reoperace (porucha sagitálního profilu, selhání fixátoru a vznik ASD), po reoperacích se stav také výrazně zlepšil. Jeden pacient s proximální stenózou zemřel bez souvislosti s operací či LSS. Velká většina komplikací

tedy neměla žádné následky pro pacienty, což koresponduje s výsledky studie Juříčka a kol. (2010), kteří prokazují, že komplikace nemají vliv na kvalitu života po operaci. To jsme potvrdili ve statistické analýze dat, kde nebyl signifikantní rozdíl v progresi zhoršení mezi prvním a pátým rokem po operaci v závislosti na vniku pozdních komplikací.

Určení vhodného typu léčby se v zahraniční literatuře věnuje několik RCT studií. V roce 2011 publikovali Slätis et al. (2011) randomizovanou prospektivní studii, ve které srovnávají operační a konzervativní léčbu, po 6 letech byl jediný signifikantní rozdíl v ODI (průměrný rozdíl 9,5 bodu ve prospěch operovaných. Ve VAS-LS, VAS-DK i schopnosti chůze nebyl mezi skupinami signifikantního rozdíl. Poukazují, že operační léčba má v kratším časovém horizontu lepší výsledky, časem se však tyto rozdíly snižují. V roce 2015 publikovali Lurie et al. (2015) osmileté výsledky studie SPORT, kde navazuje na dvouleté hodnocení, kdy bylo signifikantní zlepšení operovaných v porovnání s konzervativně léčenými. V 8 letech se již výsledky mezi konzervativní a chirurgicky léčenou skupinou srovnaly. Nedostatkem je nízký počet sledovaných pacientů, v 8 letech bylo zhodnoceno 55 % pacientů. Poslední literární přehled Zainy et al. (2016) ukazuje, že nejsou silné důkazy pro užití určitého typu léčby a že typ léčby bývá vybrán po domluvě pacienta s lékařem. Ten dále poukazuje, že hodnocení dlouhodobých výsledků komplikují i tzv. cross-over pacienti (ti co časem z konzervativní léčby přejdou k operační), což je až 57 % a také že většina randomizovaných studií je příliš heterogenní, což u systematických přehledů velmi znesnadňuje statistickou analýzu. Na podobné problémy poukazují v systematickém přehledu i Ammendolia et al. (2014), kteří zjišťují, co může ovlivnit zlepšení chůze u klaudikačních obtíží pacientů s LSS. Z přehledu 18 studií uzavírají, že je velmi špatná evidence, že by jakákoliv léčba (NSA, rehabilitace, epidurální injekce, dekompresní operace) měla signifikantní efekt. Adamová-Mičánková a kol. (2012) ve své monografii uzavírají, že konzervativní léčba bývá vyhrazena spíše pro starší a polymorbidní pacienty s lehkými a středními symptomy. Dále uvádějí, že operační léčba je indikována při výrazné (na konzervativní léčbu nereagující) bolesti zad či dolních končetin, výrazném zkracování klaudikační vzdálenosti, výrazném neurodeficitu či jeho progresi a akutním syndromu cauda equina. Nutné je operovat dříve, než dojde k zánikové neurologické symptomatologii.

Z výše uvedeného vyplývá, že v posledních letech sice došlo k rozvoji nových metod spondylochirurgických i konzervativní léčby, stále však není jasně prokázáno, jaký postup a jakou metodu kdy použít.

## Závěr

V našem souboru jsme potvrdili, že se jedná o operační výkony, které přinesou pacientům zmenšení subjektivních obtíží, zmenšení bolestí a zlepšení funkčního stavu. V jednom roce od operace došlo k signifikantnímu zlepšení všech sledovaných parametrů (VAS, SSSQ, ODI). Neprokázali jsme, že

by toto zlepšení bylo závislé na počtu ošetřených segmentů. V pětiletém sledování došlo k signifikantnímu zhoršení všech sledovaných parametrů (mimo bolesti do DK), ale stále ještě zůstává signifikantní zlepšení oproti předoperačnímu stavu opět téměř u všech parametrů (mimo lumbalgií). Míra zhoršení souvisí jen s narůstajícím věkem, nikoliv s výskytem komplikací, počtem postižených segmentů ani BMI. Pooperační komplikace ani vznik ASD neměly vliv na kvalitu života pacientů po operaci.

## Shrnutí

### Naplnění cílů a hypotéz

1. *Cíl experimentální části: zjištění vlivu změny vaskularizace LF na změnu mikrostruktury a rozvoj hypertrofie LF a dále na změnu jeho mechanických vlastností a tuto změnu objektivizovat.*

Cíl byl splněn. Analýzou vzorků LF a statistickým zpracováním jsme zjistili, že vaskularizace (vaskulární denzita –  $L_v$ ) není signifikantně odlišná ve zdravém a hypertrofovaném *ligamentum flavum*. Zjistili jsme ale, že je signifikantně závislá na věku, s přibývajícím věkem se do 50 let snižuje, dále se již výrazně nemění. V hypertrofovaném LF jsme našli signifikantně zvýšený výskyt chondroidní metaplasie a známek zánětu. Pomocí nanoindentace jsme prokázali, že tyto morfogenetické změny značně snižují tuhost hypertrofovaného LF. Došli jsme k závěru, že pozorovaná degenerace LF by mohla souviset s porušenou diferenciací buněk v důsledku úbytku krevních cév ve vyšším věku a následném rozvoji chronického zánětu.

2. *Cíl klinické části: v rámci prospektivní studie vyhodnotit funkční výsledky a komplikace u pacientů po operačním řešení LSS.*

Cíl byl splněn. Vyhodnotili jsme pětileté sledování souboru pacientů po operačním řešení LSS. Potvrdili jsme, že došlo k signifikantnímu zlepšení stavu pacientů a zlepšení sledovaných parametrů (VAS, SSSQ, ODI) jak v krátkodobém horizontu jednoho roku, tak toto zlepšení, sice menší, ale stále signifikantní, přetrvávalo i v dlouhodobém pětiletém sledování. Neprokázali jsme signifikantní rozdíl ve výsledcích v závislosti na počtu dekomprimovaných a stabilizovaných segmentů. Dále jsme zjistili signifikantní zhoršení stavu pacientů mezi prvním a pátým rokem a zabývali se možnými příčinami tohoto zhoršení. Neprokázali jsme, že by toto zhoršení záviselo na vzniklých komplikacích či rozvoji ASD, délce stabilizace, pohlaví, ani BMI, ale jen na věku. Vyšší procento komplikací se vyskytlo u středních a Th-S stabilizací, tj. u rozsáhlejších operačních výkonů.

### Klinický význam

V současnosti není praktické využití nynějších znalostí o patofyziologii hypertrofie LF, ale do budoucna se uvažuje o ovlivnění hypertrofie na úrovni tkáňových mediátorů, což by mohlo vést ke zpomalení rozvoje LSS.

Věříme, že zpomalením snižování vaskularizace v průběhu stárnutí by se mohlo předejít, nebo alespoň zpomalit rozvoj výše uvedených degenerativních změn LF a oddálit tak nástup LSS. Ve studiu této problematiky nadále pokračujeme a v roce 2021 se nám podařilo získat podporu v rámci AZV,



projekt NU21-06-00356: „Changes in vascular density, physical and histopathobiochemical properties of *ligamentum flavum* in lumbar spine based on spinal segment levels and anatomical localization and presence of lumbar spinal stenosis.“

Operační léčba má nezastupitelnou úlohu v léčbě LSS. Z dosud provedených studií ale vyplývá, že ačkoli v posledních letech došlo k rozvoji nových metod spondylochirurgických i konzervativní léčby, stále není jasně prokázáno, jaký postup a jakou metodu kdy použít.

Je potřeba dalších, dobře designovaných RCT studií a v naší republice by bylo z tohoto pohledu vhodné vytvoření národního registru jak konzervativně, tak operačně léčených pacientů s LSS k možnosti retrospektivního hodnocení prospektivně sbíraných dat.

## Publikační a přednášková činnost, granty

### Publikace související s tématem disertace

**Ježek, J., Waldauf, P., Krbec, M., Douša, P., Skála-Rosenbaum, J. 2019.** Výsledky a komplikace po operačním řešení LSS v horizontu jednoho roku - prospektivní studie. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2019, 86, stránky 256-263. ISSN 0001-5415. **IF 0,198/19 Q4.**

**Ježek, J., Šepitka, J., Daniel, M., Kujal, P., Blanková, A., Waldauf, P., Krbec, M., Douša, P., Skála-Rosenbaum, J., Šámal, F., Jirásek, T. 2020.** The role of vascularization on changes in *ligamentum flavum* mechanical properties and development of hypertrophy in patients with lumbar spinal stenosis. *The Spine J.* 2020, 20, stránky 1125-1133. ISSN 1529-9430. **IF 4,166/20 Q1.**

### Publikace nesouvisející s tématem disertace

Krbec, M., Plíštil, L., Matoušková, E., Mandys, V., **Ježek, J., Sedlinská, M., Džupa, V. 2016.** Three-dimensional bone tissue substitute based on a human mesenchymal stem cell culture on a nanofiber carrier and inorganic matrix. *Actavet.* 2016, 85, stránky 77-83. **IF 0,415/16 Q4.**

**Ježek, J., Krbec, M. 4.** Zlomeniny páteře. In Báča, V., Džupa, V., Krbec, M. Diagnostika a léčba nejčastějších osteoporotických zlomenin. Praha: Karolinum. 23016. s 32-38. ISBN 978-80-246-3517-0.

### Přednášky související s disertací

**Ježek, J., Jirásek, T., Krbec, M. 2015.** Etiopatogeneze lumbální stenózy: úloha vaskularizace v rozvoji hypertrofie *ligamentum flavum*. XIII. Kongres české a slovenské spondylochirurgické společnosti, Ústí nad Labem, 4. – 6. 10. 2015.

**Ježek, J. 2016.** Ovlivnění kvality života dekompresní operací u pacientů s LSS. XX. Národní kongres ČSOT, Praha, 18. – 20. 9. 2016.

**Ježek, J. 2017.** Výsledky a komplikace po operačním řešení LSS v horizontu jednoho roku. XV. Kongres české a slovenské spondylochirurgické společnosti, Plzeň, 15. – 17. 10. 2017.

**Ježek, J., Krbec, M., Skála-Rosenbaum, J., Douša, P., Kujal, P., Šepitka, J., Blanková A., Jirásek, T. 2019.** Úloha vaskularizace v rozvoji hypertrofie *ligamentum flavum* a její vliv na jeho fyzikální vlastnosti u pacientů s lumbální spinální stenózou. XXIII. Národní kongres ČSOT, Praha, 19. – 1. 5. 2019.

**Ježek, J., Skála-Rosenbaum, J., Douša, P., Krbec, M. 2021.** Zhodnocení komplikací operačního řešení lumbální spinální stenózy v rámci pětiletého sledování. XIX. Kongres české a slovenské spondylochirurgické společnosti, Špindlerův Mlýn 15. - 17. 9. 2021.

**Ježek, J., Skála-Rosenbaum, J., Šepitka, J. 2022.** The role of vascularisation on changes in *ligamentum flavum* mechanical properties and development of hypertrophy in patients with lumbar spinal Stenosis. Global Spine congress, Las Vegas, USA, 1. – 4. 6. 2022.

### Grantové projekty související s disertací

**GAUK, projekt 100315.** „Úloha vaskularizace v rozvoji hypertrofie *ligamentum flavum* a její vliv na jeho fyzikální vlastnosti u pacientů se spinální stenózou.“ Rok dokončení 2019, řešitel

**AZV, projekt NU21-06-00356.** „Changes in vascular density, physical and histopathobiochemical properties of *ligamentum flavum* in lumbar spine based on spinal segment levels and anatomical localization and presece of lumbar spinal stenosis.“ Zahájení 2021, spoluřešitel.

## Použité zkratky

AILIF – anterolateral interbody fusion  
ANGPTL2 – angiopoetin-like protein 2  
ASD – adjacent segment disease  
BMI – body mass index  
CDMP-1 – cartilage-derived morphogenetic protein-1  
CT – computer tomography  
Er – redukovaný elastický modul  
FBSS – failed back surgery syndrom  
H – kontaktní tlak  
 $h_{max}$  – maximální indentační hloubka  
ICC – interclass correlation coefficient  
IL-6 – interleukin-6  
L – bederní  
LA – lumbální arterie  
LF – ligamentum flavum  
LLP – ligamentum longitudinale posterius  
LMEM – linear mixed effect model  
LSS – lumbální spinální stenóza  
 $L_v$  – mikrovaskulární denzita  
MRI, MR – magnetická rezonance  
MSCs – mesenchymal stem cells  
O.C.T. – Optimal Cutting Temperature  
ODI – Oswestry Disability Index  
PIVVP – zadní interní venózní vertebrální pleteň  
PJK – proximal junctional kyphosis  
PLD – posterolaterální deza  
PLIF – posterolateral interbody fusion  
PSO – pedicle subtraction osteotomy  
RA – radikulární arterie  
RCT – randomized controlled trial  
rhBMP-2 – recombinant human bone morphogenetic protein-2  
RV – radikulární vena  
S – sakrální  
SSSQ – Swis Spinal Stenosis Questionnaire (SSSQ)  
SVN – sinuvertebrální nerv  
TGF- $\beta$ 1 – transforming growth factor beta-1  
Th – hrudní  
TLIF – translaminar interbody fusion  
VAS – visual analog scale  
VAS-DK – VAS pro bolesti do dolních končetin  
VAS-LS – VAS pro bolesti v oblasti bederní páteře  
VEGF – vascular endothelial growth factor

## Seznam obrázků

Obrázek 1. Obratel L5, pohled shora [převzato z Lewis (1918) Gray's Anatomy 20th edition].....	11
Obrázek 2. Bederní obratel, pohled laterální a postero-inferiorní [převzato z Lewis (1918) Gray's Anatomy 20th edition].....	12
Obrázek 3. Schéma meziobratlové ploténky, sagitální řez [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].	12
Obrázek 4. Spinální vazy [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].	13
Obrázek 5. Schéma páteřního kanálu bederní oblasti, příčný řez. [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].	15
Obrázek 6. Schématické znázornění průběhu kořenového kanálu. převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].	16
Obrázek 7. Anatomie kořenového kanálu (ohraničení foramen intervertebrale), bočný pohled. [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].	16
Obrázek 8. Vztah mezi odstupy kořenů a výhřezy disků bederní páteře. [převzato z (Adamová-Mičánková, 2012)].	17
Obrázek 9. Schématické znázornění příčin LSS – zbytnění LF, disk, hypertrofie kloubů, osteofyty, viz text. [volně podle (Adamová-Mičánková, 2012)].	23
Obrázek 10. Sagitální řez pohybovým segmentem bederní páteře: srovnání zdravého páteřního kanálu bez degenerativních změn a hypertrofie LF a páteřního kanálu s pokročilými degenerativními změnami, kde je patrná hypertrofie LF a degenerace s „bulgingem“ disku [převzato z Wolfgang Rauschning, Uppsala University Hospital, <a href="https://sohrabgolloglymd.com/tag/xlif/">https://sohrabgolloglymd.com/tag/xlif/</a> ].	24
Obrázek 11. Zatěžovací funkce použita pro všechny vzorky.....	29
Obrázek 12. Snímky z optického mikroskopu zabudovaného v nanoindentoru ukazují strukturální nehomogenitu testovaných vzorků..	34
Obrázek 13. Mapy redukováných elastických modulů $E_r$ odpovídající jednotlivým indentům a jejich umístění na vzorku.	35
Obrázek 14. Mapy kontaktních tlaků $H$ odpovídající jednotlivým indentům a jejich umístění na vzorku.	36
Obrázek 15. Předpokládaná patofyziologie hypertrofie ligamentum flavum (Jezek, 2020).....	38

## Seznam grafů

Graf 1. Porovnání věku u skupiny LSS a kontrolní. ....	31
Graf 2. Závislost vaskulární denzity $L_v$ na přítomnosti LSS, bez adjustace na věk. ....	31
Graf 3 a-c. Bodový graf s regresní čarou z dvoustupňové lineární regrese se smíšeným efektem (stepwise mixed effect linear regression). Zelené body jsou pacienti bez, červené s: (A) LSS, (B) známkami zánětu, (C) chondroidní metaplázií. Je patrná negativní lineární závislost mezi vaskulární denzitou ( $L_v$ ) a věkem do 50 let. Tento vztah mizí u starších pacientů (nad 50 let věku). ....	33
Graf 4 a, b. A) jednoduchý mixed-effect model ukazující signifikantní pokles vaskulární denzity ( $L_v$ ) v závislosti na věku u pacientů do 50 let žádnou závislost u starších pacientů. Interval na úsečkách reprezentují 95% interval spolehlivosti. (B) Při adjustaci na věk není rozdíl $L_v$ mezi LSS skupinou a kontrolní. ....	33
Graf 5. Zastoupení jednotlivých příznaků v našem souboru. ....	41
Graf 6. Rozdělení dle délky stabilizace. ....	43
Graf 7. Vývoj průměrné hodnoty baseline VAS-LS s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace. ....	47
Graf 8. Vývoj průměrné hodnoty baseline VAS-DK s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace. ....	47
Graf 9. Vývoj průměrné hodnoty baseline SSSQ-S s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace. ....	48
Graf 10. Vývoj průměrné hodnoty baseline SSSQ-F s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace. ....	48
Graf 11. Vývoj průměrné hodnoty baseline ODI s 95% intervalem spolehlivosti v 6 a 12 měsících v závislosti na délce stabilizace. ....	49
Graf 12. Změna neurologického stavu po operaci. ....	50
Graf 13. Pětiletý vývoj VAS-LS. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace. ....	51
Graf 14. Pětiletý vývoj VAS-DK. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace. ....	51
Graf 15. Pětiletý vývoj SSSQ-S. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace. ....	52
Graf 16. Pětiletý vývoj SSSQ-F. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace. ....	52
Graf 17. Pětiletý vývoj ODI. (A) analýza dat, (B) lineární mixed effect model s 95% intervalem spolehlivosti. Kontroly v letech od operace. ....	53
Graf 18. Procentuální porovnání pětiletého vývoje sledovaných parametrů. Všech (VAS-LS, VAS-DK, SSSQ-S, SSSQ-F, ODI), a dále zvlášť porovnání – (A) VAS, (B) SSSQ, (C) ODI.....	53
Graf 19. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty VAS-LS mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty VAS-LS.....	54
Graf 20. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty VAS-DK mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty VAS-DK.....	55
Graf 21. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty SSSQ-S mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty SSSQ-S.....	55
Graf 22. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty SSSQ-F mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty SSSQ-F .....	56
Graf 23. Vliv jednotlivých faktorů na změnu hodnoty ODI mezi ½ rokem a 5 lety po operaci. Faktory = věk, pohlaví, BMI, typ stabilizace, vznik ASD. Delta = změna hodnoty ODI. ....	56

Graf 24. Celkový počet komplikací dle doby vzniku (peroperační, časně, pozdní do 1 roku, pozdní do 5 let) a délky fixace (krátká – střední – dlouhá=Th-S). .....	58
Graf 25. Celkový počet pozdních komplikací dle typu (ASD, PJK, selhání fixace) a dle délky fixace (krátká – střední – dlouhá=Th-S).....	59

## Seznam tabulek

Tabulka 1. Souhrn naměřených hodnot vzorků LF.....	28
Tabulka 2. Výskyt chondroidní metaplazie a známek zánětu v LSS a kontrolní skupině. ....	34
Tabulka 3. Průměrné hodnoty naměřené na všech vzorcích.....	36
Tabulka 4. Počty dekomprimovaných a stabilizovaných segmentů. ....	42
Tabulka 5. Oswestry Disability Index (ODI). ....	43
Tabulka 6. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů (věk, pohlaví, BMI, vznik ASD) na předoperační hodnoty sledovaných parametrů: A – VAS-LS, B – VAS-DK, C – SSSQ-S, D – SSSQ-F, E – ODI. ....	46
Tabulka 7. Souhrn rozdílů průměrných hodnot daného skóre v půl roce a v jednom roce oproti baseline se směrodatnou odchylkou, s 95% intervalem spolehlivosti a hladinou statistické významnosti. ....	50
Tabulka 8. Souhrn průměrných hodnot sledovaných parametrů předoperačně, v ½, 1, 2 a 5 rocích po operaci s dolní a horní hodnotou 95% intervalu spolehlivosti. ....	54
Tabulka 9. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot VAS-LS.....	54
Tabulka 10. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot VAS-DK.....	55
Tabulka 11. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot SSSQ-S. ....	55
Tabulka 12. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot SSSQ-F. ....	56
Tabulka 13. Multivariantní lineární regrese vlivů jednotlivých faktorů na změnu hodnot ODI.....	56

## Citovaná literatura

- ABBAS, J., HAMOUD, K., MASHARAWI, Y.M., MAY, H., HAY, O., MEDLEJ, B., PELED, N. a I. HERSHKOVITZ. Ligamentum Flavum Thickness in Normal and Stenotic Lumbar Spine. *Spine*. 2010, **35**(12), 1225-1230. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bfca15.
- ADAMOVIČ, B., VOHÁŇKA, S., BEDNAŘÍK, J., KADAŇKA, Z a L. DUŠEK. Lumbar spinal stenosis: correlation between clinical and radiological data. *Journal of Neurology*. 2001, **248**(Suppl 2), II/85. ISSN 0340-5354.
- ADAMOVIČ, B., VOHÁŇKA, S., DUŠEK, L., JARKOVSKÝ, J., CHALOUPKA, R. a J. BEDNAŘÍK. Outcomes and their predictors in lumbar spinal stenosis: a 12-year follow-up. *European Spine Journal*. 2015, **24**(2), 369-380. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-014-3411-y.
- ADAMOVIČ-MIČÁNKOVÁ, B., BEDNAŘÍK, J., CHALOUPKA, R., MECHL, M., RYBA, L. a S. VOHÁŇKA. *Lumbální spinální stenóza*. Praha: Galén, 2012. ISBN:978-80-262-945-9.
- AMMENDOLIA, C., STUBER, K., TOMKINS-LANE, CH., SCHNEIDER, M., RAMPERSAUD, Y. R., FURLAN, A. D., a C. A. KENNEDY. What interventions improve walking ability in neurogenic claudication with lumbar spinal stenosis? A systematic review. *European Spine Journal*. 2014, **23**(6), 1282-1301. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-014-3262-6.
- AMUNDSEN, T., WEBER, H., LILLEÅS, F., NORDAL, H. J., ABDELNOOR, M. a B. MAGNAES. Lumbar spinal stenosis. Clinical and radiologic features. *Spine*. 1995, **20**(10), 1178-1186. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-199505150-00013.
- BENOIST, M. Natural history of aging spine. *European Spine Journal*. 2003, **12**(Suppl. 2), S86-S89. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-003-0593-0.
- BERNEY, J. Epidémiologie des canaux lombaires étroits. *Neurochirurgie*. 1994, **40**(3), 174-178. ISSN 0028-3770.
- BUTLER, D., TRAFIMOW, J. H., ANDERSSON, G.B., MCNEILL, T.W. a M. S. HUCKMAN. Discs degenerate before facets. *Spine*. 1990, **15**(2), 111-113. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-199002000-00012.
- CLEVELAND, M. K. a R. S. TUBBS. Chapter 9 - The Ligaments of the Lumbar Spine. In: TUBBS, R. S., OSKOUIAN, R. J., IWANAGA, J. a M. MOISI (ed.). *Surgical Anatomy of the Lateral Transpoas Approach to the Lumbar Spine*. Elsevier, 2020, s. 97-112. ISBN 978-0-323-67376-1.
- ČIHÁK, R. *Anatomie 1. 2.*, uprav. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-7169-970-5.
- FAIRBANK, J. C., COUPER, J., DAVIES, J. B. a J. P O'BRIEN. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980, **66**(8), 271-273. ISSN 0031-9406.
- FAIRBANK, J. C., a P. B. PYNSENT. The Oswestry Disability Index. *Spine*. 2000, **25**(22), 2940-2953. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-200011150-00017.
- FARDON, D. F. a C. M. MILETTE. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the Combined Task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine*. 2001, **26**(5), E93-E113. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-200103010-00006.
- FISCHER-CRIPPS, A. C. 2004. Nanoindentation. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer, 2004. Mechanical Engineering Series. ISBN 978-0-387-22045-1.

FRASER, R. D., BLEASEL, J. F. a R. W. MOSKOWITZ. Spinal degeneration: pathogenesis and medical management. In: FRYOMER, J. W., DUCKER, T. B., HADLER, N. M., KOSTIUK, J. P., WEINSTEIN, J. N. a T. S. WHITECLOUD III (ed.). *The adult spine: principles and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 753-760. ISBN 978-0-7817-0329-1.

GIANNADAKIS, CH., NERLAND, U. S., SOLHEIM, O., JAKOLA, A. S., GULATI, M., WEBER, C., NYGAARD, O. P., SOLBERG, T. K. a S. GULATI. Does Obesity Affect Outcomes After Decompressive Surgery for Lumbar Spinal Stenosis? A Multicenter, Observational, Registry-Based Study. *World Neurosurgery*. 2015, 84(5), 1227-1234. ISSN 1878-8750. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.06.020.

GIANNADAKIS, CH., SOLHEIM, O., JAKOLA, A. S., NORDSETH, T., GULATI, A. M., NERLAND, U. S., NYGAARD, O. P., SOLBERG, T. K. a S. GULATI. Surgery for Lumbar Spinal Stenosis in Individuals Aged 80 and Older: A Multicenter Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016, 64(10), 2011-2018. ISSN 0002-8614. DOI: 10.1111/jgs.14311.

HAMDAN, T. A., JBARA, K. K. a H. A. HATEM. Histological changes of ligamenta flava in lumbar disc herniation and spinal canal stenosis. *Basrah Journal of Surgery*. 2005, 11(2), 24-37. ISSN 2409-501X. DOI: 10.33762/bsurg.2005.57509

HOSHI, K., AMIZUKA, N., SAKOU, T., KUROKAWA, T. a H. OZAWA. Fibroblasts of spinal ligaments pathologically differentiate into chondrocytes induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2: morphological examinations for ossification of spinal ligaments. *Bone*. 1997, 21(2), 155-162. ISSN 8756-3282. DOI: 10.1016/s8756-3282(97)00106-3.

HULMANI, D., GARG, B., MENTHA, N., MRIDHA, A. R., NAG, T. a K. FAROOQUE. Morphological Changes in the Ligamentum Flavum in Degenerative Lumbar Canal Stenosis: A Prospective, Comparative Study. *Asian Spine Journal*. 2020, 14(6), 773-781. ISSN 1976-1902. DOI: 10.31616/asj.2020.0041.

HUR, J. W., KIM, B. J., PARK, J. H., KIM, J. H., PARK, Y. K., KWON, T. H. a H. J. MOON. The Mechanism of Ligamentum Flavum Hypertrophy: Introducing Angiogenesis as a Critical Link That Couples Mechanical Stress and Hypertrophy. *Neurosurgery*. 2015, 77(2), 274-281. ISSN 0148-396X. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000755.

CHIN, S., FURUKAWA, K. I., ONO, A., ASARI, T., HARADA, Y., WADA, K., TANAKA, T., INABA, W., MIZUKAMI, H., MOTOMURA, S., YAGIHASHI, S. a Y. ISHIBASHI. Immunohistochemical localization of mesenchymal stem cells in ossified human spinal ligaments. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013, 436(4), 698-704. ISSN 0006-291X. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.06.019.

CHOKSHI, F. H., QUENCER, R. M. a W. R. K. SMOKER. The "Thickened" Ligamentum Flavum: Is It Buckling or Enlargement? *American Journal of Neuroradiology*. 2010, 31(10), 1813-1816. ISSN 0195-6108. DOI: 10.3174/ajnr.A2241.

JENIS, L. G. a H. S. AN. Spine update: lumbar foraminal stenosis. *Spine*. 2000, 25(3), 389-394. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-200002010-00022.

JEŽEK, J., ŠEPITKA, J., DANIEL, M., KUJAL, P., BLANKOVÁ, A., WALDAUF, P., KRBEK, M., DOUŠA, P., SKÁLA-ROSENBAUM, J., ŠÁMAL, F. a T. JIRÁSEK. The role of vascularization on changes in ligamentum flavum mechanical properties and development of hypertrophy in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine Journal*. 2020, 20(7), 1125-1133. ISSN 1529-9430. DOI: 10.1016/j.spinee.2020.03.002.

JEŽEK, J., WALDAUF, P., KRBEK, M., DOUŠA, P. a J. SKÁLA-ROSENBAUM. Výsledky a komplikace po operačním řešení LSS v horizontu jednoho roku - prospektivní studie. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovacae*. 2019, 86(4), 256-263. ISSN 0001-5415.



- JUŘÍČEK, M., REHÁK, L., TISOVSKÝ, P. a J. HORVÁTH. Vplyv komplikácií na kvalitu života po stabilizačných operáciách degeneratívnych ochorení lumbálnej chrbtice. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovaca*. 2010, **77**(2), 112-117. ISSN 0001-5415.
- KACHLÍK, D. 2 Anatomie bederní páteře. In: ŠRÁMEK, J. a kol. *Chirurgická léčba degenerativního postižení bederní páteře*. Praha: Grada, 2015, s. 17-29. ISBN 978-80-247-5362-1.
- KEPLER, C., PONNAPPAN, R., TANNOURY, C., RISBUD, M. a D. ANDERSON. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine Journal*. 2013, **13**(3), 318-330. ISSN 1529-9430. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.12.003.
- KIM, H. J., PARK, J. W., CHANG, B. S., LEE, C. K. a J. S. YEOM. The influence of catastrophising on treatment outcomes after surgery for lumbar spinal stenosis. *Bone & Joint Journal*. 2015, **97-B**(11), 1546-1554. ISSN 2049-4394. DOI: 10.1302/0301-620X.97B11.36016.
- KIM, H. J., PARK, J. W., KANG, K. T., CHANG, B. S., LEE, C. K., KANG, S. S. a J. S. YEOM. Determination of the Optimal Cutoff Values for Pain Sensitivity Questionnaire Scores and the Oswestry Disability Index for Favorable Surgical Outcomes in Subjects With Lumbar Spinal Stenosis. *Spine*. 2015, **40**(20), E1110-E1116. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001023.
- KIRKALDY-WILLIS, W. H., WEDGE, J. H. a K. J. R. YONG-HING. Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis. *Spine*. 1978, **3**(4), 319-328. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-197812000-00004.
- KOSAKA, H., KATOH, S., MATSUI, Y., HIGASHINO, K., YUKATA, K., SANO, T. a N. YASUI. Poster No: 333. A Histologic and immunohistochemical study on the hypertrophic ligamentum flavum of the lumbar spinal canal stenosis. In: *Proceedings of the 5th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of Canada, USA, Japan and Europe*. Banff, 2004.
- KOTHE, R., QUANTE, M., ENGLER, N., HEIDER, F., KNEISSL, J., PIRCHNER, S. a C. SIEPE. The effect of incidental dural lesions on outcome after decompression surgery for lumbar spinal stenosis: results of a multi-center study with 800 patients. *European Spine Journal*. 2017, **26**(10), 2504-2511. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-016-4571-8.
- LÖHR, M., HAMPL, A. J., LEE, J. Y., ERNESTUS, R. I., DECKERT, M. a W. STENZEL. Hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum is associated with inflammation-related TGF- $\beta$  expression. *Acta Neurochirurgica*. 2011, **153**(1), 134-141. ISSN 0001-6268. DOI: 10.1007/s00701-010-0839-7.
- LURIE, J. D., TOSTESON, T. D., TOSTESON, A., ABDU, W. A., ZHAO, W., MORGAN, T. S. a J. N. WEINSTEIN. Long-term outcomes of lumbar spinal stenosis: eight-year results of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine*. 2015, **40**(2), 63-76. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000731.
- MATSUMOTO, Y., FUJIWARA, T., IMAMUA, R., OKADA, Y., HARIMAYA, K., DOI, T., KAWAGUCHI, K., OKADA, S., YAMADA, Y., YOSHINAO, O. a Y. IWAMOTO. Hematoma of the ligamentum flavum in the thoracic spine: report of two cases and possible role of the transforming growth factor beta-vascular endothelial growth factor signaling axis its pathogenesis. *Journal of Orthopaedic Science*. 2013, **18**(2), 347-354. ISSN 0949-2658. DOI: 10.1007/s00776-011-0150-3.
- MUNTING, E., RÖDER, CH., SOBOTTKE, R., DIETRICH, D. a E. AGHAYEV. Patient outcomes after laminotomy, hemilaminectomy, laminectomy and laminectomy with instrumented fusion for spinal canal stenosis: a propensity score-based study from the Spine Tango registry. *European Spine Journal*. 2015, **24**(2), 358-368. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-014-3349-0.

- NAKAMURA, T., OKADA, T., ENDO, M., NAKAMURA, T., OIKE, I. a H. MIZUTA. Angiopoietin-like protein 2 promotes inflammatory conditions in the ligamentum flavum in the pathogenesis of lumbar spinal canal stenosis by activating interleukin-6 expression. *European Spine Journal*. 2015, **24**(9), 2001-2009. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-015-3835-z.
- NAKASE, T., ARIGA, A., TSUMAKI, N., MUKAI, Y., SATO, I. a H. YOSHIKAWA. Activation and localization of cartilage-derived morphogenetic protein-1 at the site of ossification of the ligamentum flavum. *European Spine Journal*. 2001, **10**(4), 289-294. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s005860100307.
- NĚMEC, F., RYBA, L., REPKO, M. a R. CHALOUPKA. Kvalita života u pacientů po operaci degenerativní spinální stenózy bederní páteře po 3 letech sledování. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovaca*. 2010, **77**(6), 484-488. ISSN 0001-5415.
- NYENGAARD, J. R. a H. J. G. GUNDERSEN. The isector: a simple and direct method for generating isotropic, uniform random sections from small specimens. *Journal of Microscopy*. 1992, **165**(3), 427-431. ISSN 0022-2720. DOI: 10.1111/j.1365-2818.1992.tb01497.x.
- O'DUFFY, J. D. Spinal stenosis: development of the lesion, clinical classification, and presentation. In: FRYOMER, J. W., DUCKER, T. B., HADLER, N. M., KOSTIUK, J. P., WEINSTEIN, J. N. a T. S. WHITECLOUD III (ed.). *The adult spine: principles and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. ISBN 978-0-7817-0329-1.
- PAULSEN, R. T., BOUKNAITIR, J. B., FRUENSGAARD, S., CARREON, L. a M. ANDERSEN. Patient are satisfied one year after decompression surgery for lumbar spinal stenosis. *Danish Medical Journal*. 2016, **63**(11), A5299. ISSN 2245-1919. Dostupné z: [https://ugeskriftet.dk/files/scientific\\_article\\_files/2018-11/a5299.pdf](https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2018-11/a5299.pdf).
- PORTER, R. W. Spinal stenosis and neurogenic claudication. *Spine*. 1996, **21**(17), 2046-2052. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-199609010-00024.
- POSTACCHINI, F. Management of lumbar spinal stenosis. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 1996, **78**(1), 154-164. ISSN 0301-620X.
- PRATT, R. K., FAIRBANK, J. C. a A. VIRR. The reliability of the Shuttle Waking Test, the Swiss Spinal Stenosis Questionnaire, the Oxford Spinal Stenosis Score, and the Oswestry Disability Index in the assessment of patients with lumbar spinal stenosis. *Spine*. 2002, **27**(1), 84-91. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-200201010-00020.
- SAIRYO, K., BIYANI, A., GOEL, V., LEAMAN, D., BOOTH, R., THOMAS, J., GEHLING, D., VISHNUHOTLA, L., LONG, R. a N. EBRAHEIM. Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: a multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic, and biologic assessments. *Spine*. 2005, **30**(23), 2649-2656. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/01.brs.0000188117.77657.ee.
- SLÄTIS, P., MALMIVAARA, A., HELIÖVAARA, M., SAINIO, P., HERNO, A., KANKARE, J., SEITSALO, S., TALLROTH, K., TURUNEN, V., KNEKT, P. a H. HURRI. Long-term results of surgery for lumbar spinal stenosis: a randomised controlled trial. *European Spine Journal*. 2011, **20**(7), 1147-1181. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-010-1652-y.
- SMITH, C. S. a L. GUTTMAN. Measurement of internal boundaries in three-dimensional structures by random sectioning. *Journal of The Minerals, Metals & Materials Society*. 1953, **5**, 81-87. ISSN 1047-4838. DOI: 10.1007/BF03397456.

SPECCHIA, N., PAGNOTTA, A., GIGANTE, A., LOGROSCINO, A. a A. TOESCA. Characterization of cultured human ligamentum flavum cells in lumbar spine stenosis. *Journal of Orthopaedic Research*. 2001, **19**(2), 294-300. ISSN 0736-0266. DOI: 10.1016/S0736-0266(00)00026-7.

ŠRÁMEK, J. 4. Degenerativní postižení páteře. In: ŠRÁMEK, J. a kol. *Chirurgická léčba degenerativního postižení bederní páteře*. Praha: Grada, 2015, s. 33-42. ISBN 978-80-247-5362-1.

ŠRÁMEK, J. 7. Operační přístupy a techniky. In: ŠRÁMEK, J. a kol. *Chirurgická léčba degenerativního postižení bederní páteře*. Praha: Grada, 2015, s. 66-74. ISBN 978-80-247-5362-1.

TURNER, J. A., ERSEK, M., HERRON, L. a R. DEYO. Surgery for lumbar spinal stenosis: Attempted meta-analysis of the literature. *Spine*. 1992, **17**(1), 1-8. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/00007632-199201000-00001.

UCHIDA, K., YAYAMA, T., CAI, H-X., NAKAJIMA, H., SUGITA, D., GUERRERO, A. R., KOBAYASHI, S., YOSHIDA, A., CHEN, K-B. a H. BABA. Ossification proces involving the human ligamentum flavum: role of transcription factors. *Arthritis Research & Therapy*. 2011, **13**(5), R114. ISSN 1478-6354. DOI: 10.1186/ar3458.

ULRICH, N. H., BURGSTALLER, J. M., BRUNNER, F., PORCHET, F., FARSHAD, M., PICHIERRI, G., STEUER, J. a U. HELD. The impact of incidental durotomy on the outcome of decompression surgery in degenerative lumbar spinal canal stenosis: analysis of the Lumbar Spinal Outcome Study (LSOS) data—a Swiss prospective multi-center cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016, **17**(April), 170. ISSN 1471-2474. DOI: 10.1186/s12891-016-1022-y.

VAN ROY, P., BARBAIX, P. a J. P. CLARIS. Anatomy of the lumbar canal, foramen, and ligaments. In: SZPALSKI, M a. R. GUNZBURG (ed.). *Lumbar spinal stenosis*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, s. 7-26. ISBN 978-0-7817-2380-0.

VESELÁ, P., TONAR, Z. a L. BOUDOVÁ. Mikrovaskulární denzita v lymfomech – hodnocení a klinický význam. *Česko-slovenská patologie*. 2015, **51**(2), 94-98. ISSN 1210-7875.

WEINSTEIN, J. N., TOSTESON, T. D., LURIE, J. D., TOSTESON, N. A., BLOOD, E., HANSCOM, B., HERKOWITZ, H., CAMMISA, F., ALBERT, T., BODEN, S. D., HILIBRAND, A., GOLDBERG, H., BERVEN, S. a A. HOWARD. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2008, **358**(8), 794-810. ISSN 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMoa0707136.

YAYAMA, T., KOBAYASHI, S., SATO, R., UCHIDA, K., KOKUBO, Y., NAKAJIMA, H., TAKAMURA, T. a H. BABA. Calcium pyrophosphate crystal deposition in the ligamentum flavum of degenerated lumbar spine: histopathological and immunohistological findings. *Clinical Rheumatology*. 2008, **27**(5), 597-604. ISSN 0770-3198. DOI: 10.1007/s10067-007-0754-3.

ZAINA, F., TOMKINS-LANE, C., CARRAGEE, E. a S. NEGRINI. Surgical Versus Nonsurgical Treatment for Lumbar Spinal Stenosis. *Spine*. 2016, **41**(14), E857-E868. ISSN 0362-2436. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001635.

ZWEIG, T., ENKE, J., MANNION, A. F., SOBOTTKE, R., MELLOH, M., FREEMAN, B. J. a E. AGAYEV. Is the duration of pre-operative conservative treatment associated with the clinical outcome following surgical decompression for lumbar spinal stenosis? A study based on the Spine Tango Registry. *European Spine Journal*. 2017, **26**(2), 488-500. ISSN 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-016-4882-9.