

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



UNIVERZITA KARLOVA
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Degenerativní stenóza bederní páteře

*Změny vazivových struktur zadního sloupce páteřního a podíl ligamentum
flavum*

MUDr. Jakub Ježek

2022

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

MUDr. Jakub Ježek

2022

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

Studijní obor: Experimentální chirurgie
Předseda oborové rady: prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
Školící pracoviště: Ortopedicko-traumatologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha
Autor: MUDr. Jakub Ježek
Školitel: prof. MUDr. Martin Krbec, CSc.
Školitel konsultant: doc. MUDr. Tomáš Jirásek, Ph.D.
Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne v hod.

Místo obhajoby:

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. LF UK, Ruská 87, Praha 10

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	5
Úvod	6
Cíle a hypotézy	7
Experimentální část. vliv vaskularizace na změny struktury a mechanických vlastností <i>ligamentum flavum</i> a na vývoj hypertrofie u pacientů s lumbální spinální stenózou.....	7
Design studie	7
Materiál a metodika	7
Výsledky.....	9
Histopatologické vyhodnocení: vaskulární denzita, chondroidní metaplazie, zánět	9
Vyhodnocení mechanických vlastností	11
Diskuse	12
Závěr.....	13
Klinická část. Výsledky a komplikace po operačním řešení LSS: pětileté sledování – prospektivní studie	13
Design studie	13
Materiál a metodika	14
Výsledky.....	16
Zhodnocení předoperačních obtíží	16
Krátkodobé výsledky.....	16
Dlouhodobé výsledky.....	17
Ovlivnění pětiletého vývoje	17
Komplikace, ASD	18
Diskuse	19
Závěr.....	21
Shrnutí.....	21
Citovaná literatura.....	23
Publikační a přednášková činnost, granty.....	25

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 metaplasie, a dále pak na objektivizaci změny mechanických vlastností (tuhosti a elasticity) *ligamentum flavum*. Byla provedena analýza vaskulární denzity a detekce chondroidní i metaplasie 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 metaplasie 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 metaplasie, zánět, 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

Lumbální spinální stenóza (LSS) 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 nedůležitějších je hypertrofie *ligamentum flavum* (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). Myslíme si, že jednou z hlavních příčin hypertrofie LF je změna vaskularizace, proto jsme se v experimentální části 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. Cílem bylo 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.

Neexistuje kauzální léčba ani prevence vzniku tohoto onemocnění. Operační léčba je řešením především pokročilejších stadií. Ta spočívá v dekompresi a často i ve stabilizaci páteře. Čím pokročilejší stenóza je, tím rozsáhlejší a náročnější bývá operace. Vzhledem k přibývajícimu 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. Proto jsme se v klinické části práce rozhodli v rámci prospektivní studie zhodnotit funkční výsledky a komplikace u pacientů po operačním řešení LSS v horizontu pěti let od operace.

Cíle a hypotézy

Cíle

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.

Hypotézy

ad 1) Domnívali jsme se, že jednou z hlavních příčin hypertrofie LF je změna 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. Pomocí metody nanoindentace zjistit fyzikální vlastnosti hypertrofovaného LF v porovnání s normálním LF u pacientů bez spinální stenózy. Předpokládali jsme, že degenerativní změny LF jsou provázeny změnou fyzikálních vlastností vazů.

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.

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

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. 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 ze zadního přístupu, při dekompresi byly odebrány vzorky LF, ty byly fixovány v 4% formaldehydu a dále odvodněné a zalité do parafínu. Z nich zhotovené standardní histologické řezy tloušťky 5 μm byly obarvené hematoxylin-eosinem a modrým trichromem a vyhodnoceny 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. Mikrovaskulární denzita LF byla vyhodnocována morfometricky jako length denzita

(L_v) v jednotlivých náhodně orientovaných histologických řezech (Nyengaard a Gundersen, 1992; Veselá a kol., 2015). Počet vaskulárních profilů v jednotlivých obrazových rámcích byl detekován poloautomaticky v obrazové analýze NIS-Elements AR (LIM, Praha, Česká republika. Celkem bylo zhotoveno 105 histologických řezů od 35 pacientů, u každého pacienta byly zhotoveny a vyhodnoceny alespoň dva řezy (Tabulka 1).

Tkáně pro analýzu mechanických vlastností od dvou pacientů s LSS (označeno jako LSS 1 a LSS 2) a jednoho pacienta z kontrolní skupiny (označeno jako kontrolní) byly po očištění rychle zmrazeny tekutým dusíkem a zality do ve vodě rozpustného montovacího média Tissue-Tek® O.C.T. Compound (Sakura® Finetechnical, Tokyo, Japan). Poté byly krájeny kryotomem na řezy o tloušťce 50 μm a natahovány na sklíčka pokrytá tenkou vrstvou Entellanu (Merck KGaA, Darmstadt, Německo). Pro získání zátěžových křivek byla použita kvazistatická nanoindentace (Systém pro nanomechanické testování Hysitron TI 950

Věk	Skupina	Zánět	Chondroidní metaplazie	Q_A hodn. 1	Q_A hodn. 2	Q_A hodn. 3	Q_A hodn. 4	Q_A 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		

Tabulka 1. Souhrn naměřených hodnot vzorků LF. C = kontrolní, L = LSS, Q_A - počet vaskulárních profilů v jednom řezu. Věk v letech.

TriboIndenter™, Bruker, USA) vzorků za stálé lubrikace pod hladinou fyziologického roztoku. Ze zátěžové křivky byly vypočteny hodnoty redukovaného elastického modulu (E_r) a kontaktního tlaku (H) až do hloubky indentu $h_{max} < 2.6 \mu\text{m}$ pomocí Hertzovy teorie (Fischer-Cripps, 2004). Byly analyzovány dva histologické řezy ze vzorku LSS 1 (LSS 1A – 16 indentů, LSS 1B – 18 indentů), jeden histologický řez ze vzorku LSS 2 (30 indentů) a jeden řez ze skupiny Kontrolní (15 indentů).

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 coeficient (ICC).

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 nestruturovanou covariancí reziduí. Random část modelu má za úkol vzít v potaz autokorelaci L_v při opakovaném měření v čase u každého pacienta. 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, zánět

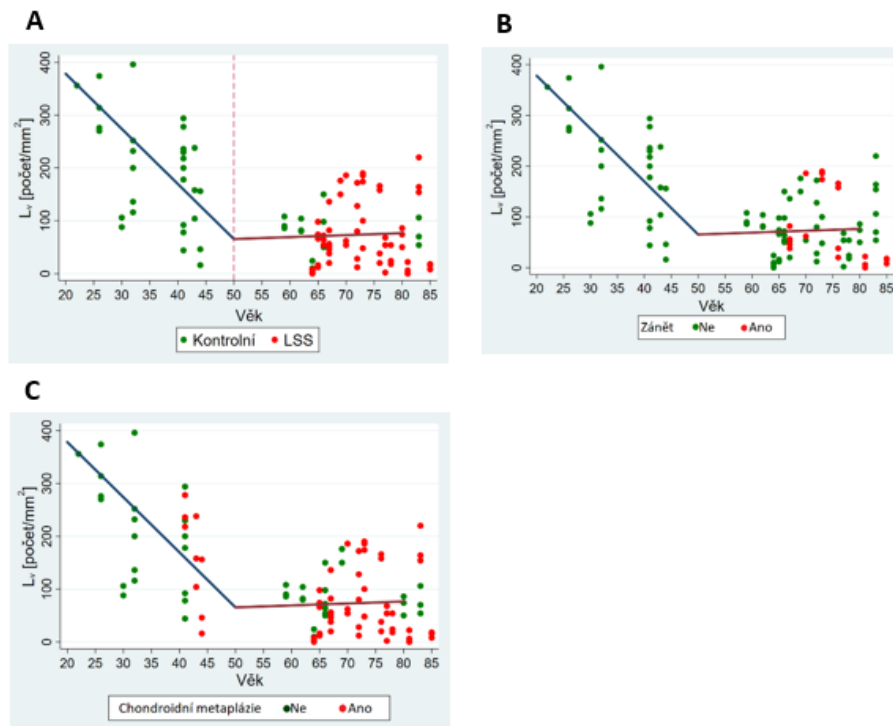
Ve skupině pacientů s LSS bylo 20 pacientů, průměrný věk byl 73 (64 – 85) let, žen bylo 11 (55 %) a mužů bylo 9 (45 %) mužů. Ve skupině kontrolní bylo 15 pacientů, průměrný věk byl 45 (22 – 83) let, žen bylo 6 (40 %), mužů bylo 9 (60 %). Celkem bylo analyzováno a vyhodnoceno 104 vzorků LF. Interclass corellation coeficient (ICC) je 0,66, což značí střední spolehlivost.

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

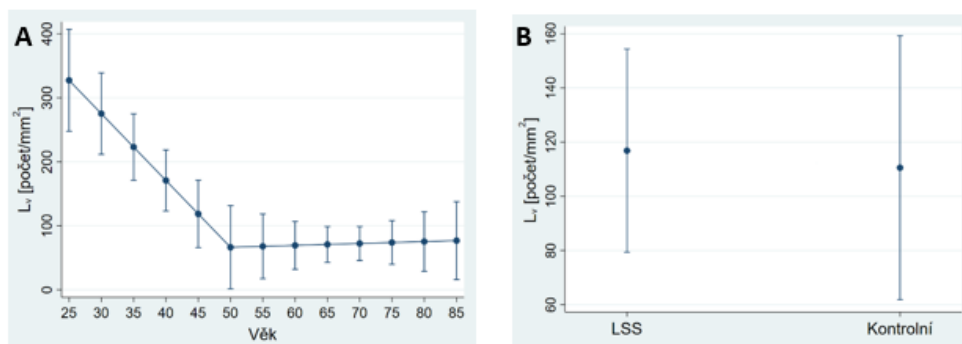
Zjistili jsme výrazný vliv věku na L_v ($p<0,001$, Graf 1). Nejistili jsme signifikantní závislost hodnot L_v na příslušnosti ke skupině LSS nebo kontrolní ($p=0,542$, Graf 1a), pohlaví ($p=0,871$), přítomnosti zánětu ($p=0,875$, Graf 1b) a chondroidní metaplazie ($p=0,774$, Graf 1c).

Na grafech 3a – 3c je však patrná změna závislosti L_v na věku kolem 50 roku věku. K prokázání této změny byl zhotoven multivariantní spline mixed effect model s adjustací na věk (Graf 2a). 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 věk do 50 let a $p=0,995$ pro věk nad 50 let, Graf 2b).

Zjišťovali jsme také případné souvislosti mezi přítomností zánětu nebo chondroidní metaplazie a skupinou LSS/kontrolní (Tabulka 2). Znamky zánětu byly u 6 z 20 pacientů s LSS (30 %) a u žádného z 15 kontrolních (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 1 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 2 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.

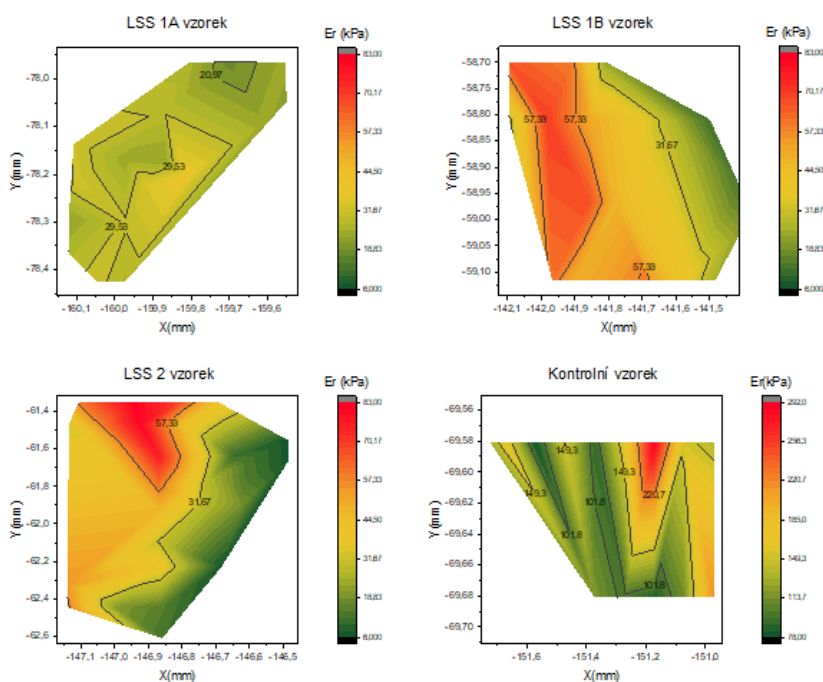
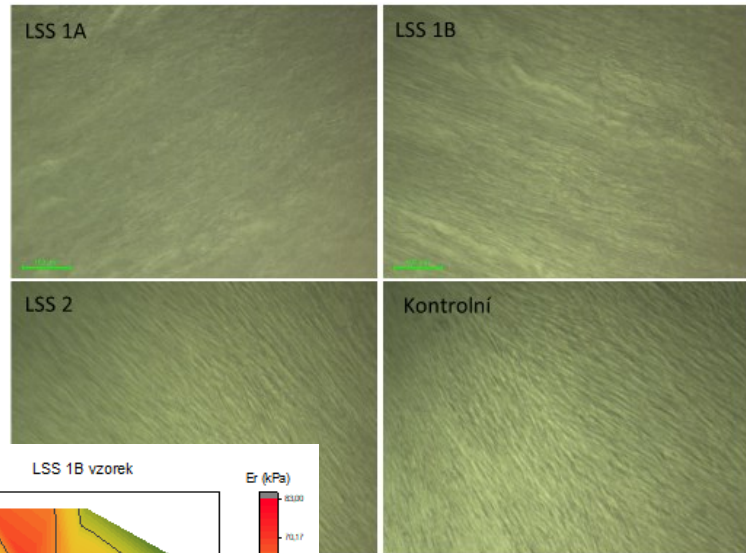
	LSS	Kontrolní
Chondroidní metaplazie	85%	20%
Známky zánětu	30%	0%

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

Vyhodnocení mechanických vlastností

Na snímcích ve světelném mikroskopu jsou patrné lokální nehomogenity jednotlivých oblastí testovaných vzorků vazů (Obrázek 1), což podmiňuje velké kolísání relativního modulu pružnosti E_r (18 – 77 kPa u vzorků LSS a 73 – 225 kPa u vzorků kontrolních, Obrázek 2). 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 1. Snímky z optického mikroskopu zabudovaného v nanoindentoru ukazují strukturální nehomogenitu testovaných vzorků.



Obrázek 2. Mapy redukovaných elastických modulů E_r 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).

Diskuse

Hypertrofie LF má významnou úlohu při vzniku LSS. Recentní studie zabývající se patofyziologií hypertrofie LSS ukazují na významnou úlohu angioneogeneze (Hur et al., 2015, Löhr et al., 2011; Nakamura et al., 2015). Proto jsme usoudili, 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 jasné patrné, že L_v je signifikantně závislá na věku a je zcela nezávislá na přítomnosti nebo nepřítomnosti LSS. Vysoké hodnoty L_v u pacientů v kontrolní skupině jsou tudíž dány jejich nízkým věkem, nikoliv nepřítomností LSS. Hodnoty L_v do 50 let věku klesají a poté již zůstávají konstantní. Naše zjištění je v souladu se studií Hamdana et al. (2005), kde udávají věkem podmíněnou degeneraci (od 46 let), výraznější u pacientů s LSS.

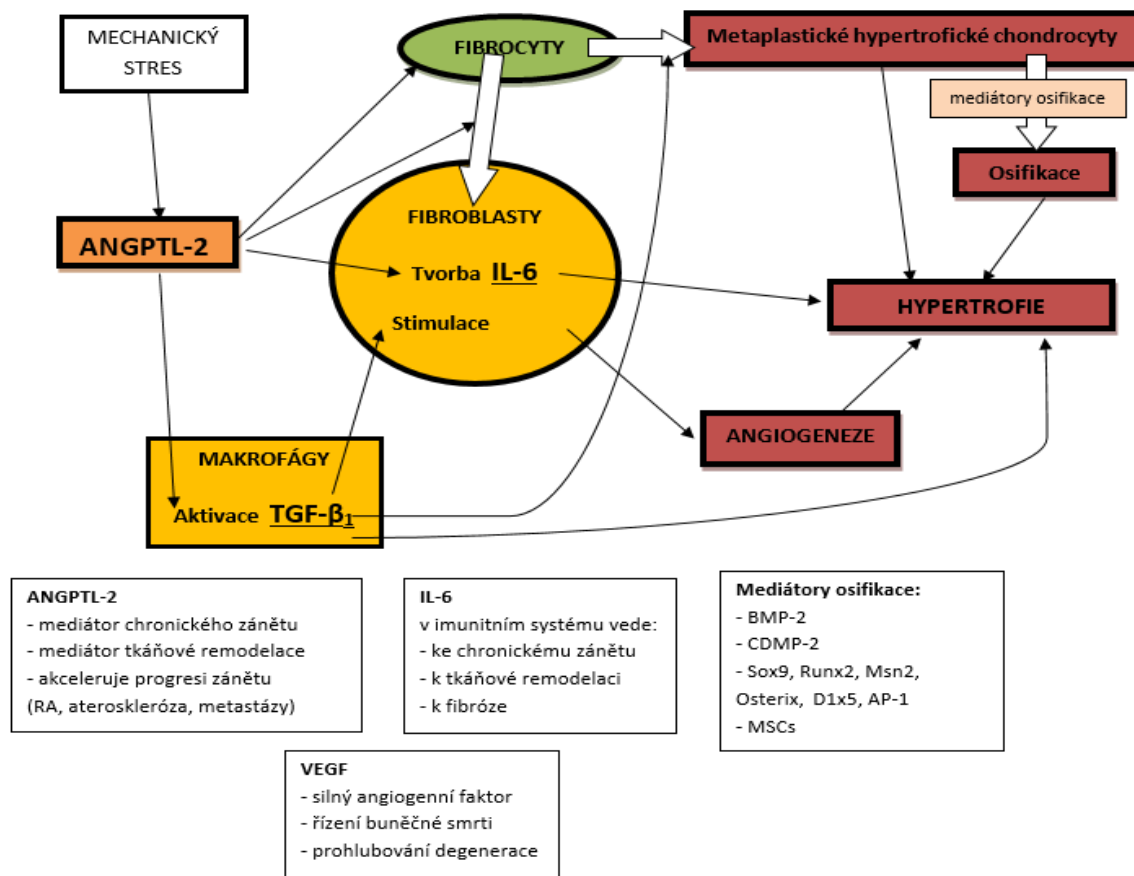
Sairyo et al. (2005) považují za primární impuls vedoucí ke změnám v LF mechanický stres, jenž vede k tvorbě jizevnaté tkáně (fibróze) a chronickému zánětu, tudíž k hypertrofii LF. V souladu s touto teorií jsme našli známky zánětu jen ve skupině LSS (Tabulka 2). Dále bylo zjištěno, že hypertrofie LSS je asociována s produkcí tkáňových mediátorů: ANGPTL2, IL-6, VEGF a TGF- β 1, 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 faktorů při rozvoji hypertrofie LF, jsou podporovány naším nálezem signifikantně vyšší incidence chondroidní metaplazie ve skupině LSS (Tabulka 2). Provedené studie ukazují, že následkem porušené diferenciaci buněk jsou změny v produkci extracelulární matrix (Löhr et al., 2011; Nakamura et al., 2015; Yayama et al., 2008; Kosaka 2004). Tyto degenerativní změny mění mechanické vlastnosti tkání, jak prokazujeme v naší studii (Tabulka 3). Snížení mechanických vlastností je výrazné: minimální hodnoty E_r a H v kontrolní odpovídají maximálním hodnotám E_r a H u LSS.

Naše výsledky poukazují na výraznou spojitost mezi zánětem, chondroidní metaplazií a LSS. Zánětlivá buněčná infiltrace zvyšuje produkci tkáňových mediátorů (viz výše) a vlivem TGF- β 1 dochází k transformaci fibroblastů v metaplastické hypertrofické chondrocyty (Löhr et al., 2011). Kosaka et al. (2004) našli chondrocytům podobné buňky v kombinaci se signifikantně hypovaskulární tkání. Patofyziologie hypertrofie LF je shrnuta na schématu (Obrázek 3), (Ježek a kol., 2020).

Ačkoliv jsme u pacientů s LSS nepozorovali zvýšení vaskulární denzity, může být zvýšená fokálně v rámci zánětlivého procesu. Navzděčuje tomu 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 souvislost mezi angiogenezí a zánětem by mohla vysvětlit výsledky předchozích studií.

Podle našeho názoru je počátek degenerace LF provázen úbytkem cév v LF v průběhu stárnutí, přibližně do 50 let věku. 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.



Obrázek 3. Předpokládaná patofyziologie hypertrofie ligamentum flavum (Jezek, 2020).

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

Design studie

Jednalo se o prospektivní studii zaměřenou na vyhodnocení klinického stavu, subjektivních obtíží a komplikací u pacientů po operaci pro symptomatickou LSS v rámci pětiletého sledování v korelaci s dalšími faktory.

Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 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 %).

Operace byla indikována na základě klinického, RTG a MR (CT) vyšetření. Klinické symptomy vedoucí k indikaci operačního řešení v našem souboru odpovídaly obecně udávaným (Graf 3). Etiologicky dominovalo degenerativní postižení páteře. Operace byly provedeny ze zadního přístupu – dekomprese a stabilizace s fúzí v potřebném rozsahu (Tabulka 4).

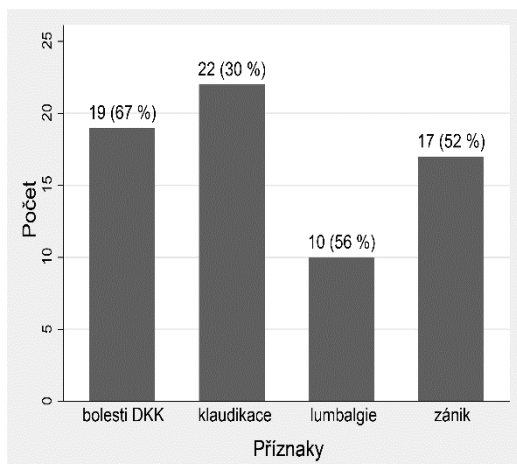
Vyšetření potřebné ke zhodnocení souboru jsme prováděli předoperačně, dále půl roku, rok, dva a pět let po operaci – klinické a neurologické vyšetření a dále vyhodnocení bolesti a obtíží pacientů pomocí dotazníků: VAS, Oswestry Disability Index (ODI, Tabulka 5) a Swis Spinal Stenosis Questionnaire (SSSQ), (Fairbank et al., 1980; Pratt et al., 2002). U VAS jsme hodnotili zvláště bolesti lokalizované v bederní páteři (lumbalgie) – VAS-LS a zvláště bolesti vystřelující do dolních končetin – VAS-DK. Při vyhodnocení VAS jsme použili již přímo zjištěné hodnoty (0–10), u ODI to bylo procentuální vyjádření disability (0–100 %). U SSSQ jsme použili průměrných hodnot pro každou jeho ze tří částí zvláště (1–5, resp. 1–4); SSSQ-S hodnotí subjektivní obtíže, SSSQ-F funkční omezení a poslední část spokojenost s operací. Za klinicky významnou změnu je považována změna VAS o 2 a více bodů, u ODI dle různých autorů o 5,2 – 16,3 procentních bodů (Adamová-Mičánková a kol., 2012).

Soubor pacientů jsme rozdělili na tři podskupiny podle délky stabilizace, která koreluje s počtem dekomprimovaných segmentů (Graf 4) – „krátké“: 1 a 2, „střední“: 3 až 5 segmentů a „Th-S“: dolní hrudní páteře až S1, mezi nimi jsme hledali rozdíly či společné znaky. Při hodnocení souboru jsme sledovali vývoj VAS, SSSQ a ODI v čase. Dále jsme hodnotili vliv dalších faktorů (věk, pohlaví, BMI, délka stabilizace, rozvoj pozdních komplikací) na tíži předoperačních obtíží a vývoj sledovaných parametrů v čase. Komplikace jsme rozdělili na peroperační a pooperační, ty na časné a pozdní. Pozdní komplikace dále na: vznik proximal juntional kyphosis (PJK), adjacent segment disease (ASD) a selhání fixace.

V deskriptivní statistice jsou kontinuální parametry popsány průměrnou hodnotou, směrodatnou odchylkou (SD). 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.

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 nestrukturovanou 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. Asociace mezi VAS, SSSQ, ODI a dalšími parametry (věk,

pohlaví, BMI, délka stabilizace, vznik pozdních komplikací) byl analyzován prostou a multivariantní lineární regresí. Všechny výpočty byly provedeny na hladině statistické významnosti $p = 0,05$.



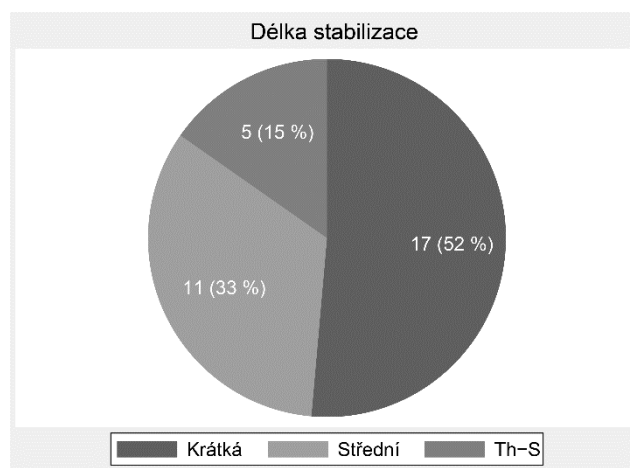
Počet segmentů	1	2	3	4	5	7: Th-S
dekomprese	10 30 %	13 39 %	6 18 %	2 6 %	2 6 %	
stabilizace	6+1 21 %	7+1 24 %	7 21 %	3 9 %	1 3 %	5 15 %

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

Graf 3. Zastoupení jednotlivých příznaků v našem souboru.

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

Tabulka 5. Oswestry Disability Index (ODI)



Graf 4. Rozdělení dle délky stabilizace.

Výsledky

Zhodnocení předoperačních obtíží

Ke zjištění vlivu sledovaných faktorů (věk, pohlaví, BMI, počet postižených segmentů) na tíži předoperačních obtíží jsme provedli univariální asociaci velikosti předoperačních obtíží každého ze sledovaných parametrů s jednotlivými faktory a také pro každý ze sledovaných faktorů i multivariální analýzu. Nevyšla signifikantní závislost žádného ze sledovaných parametrů ani na věku, pohlaví, BMI či počtu stabilizovaných segmentů (Tabulka 6).

Krátkodobé výsledky

Ve 12 měsících jsme zjistili pokles VAS-LS o 2,39 ($p=0,001$), VAS-DK o 3,26 ($p<0,001$), SSSQ-S o 0,89 ($p<0,001$), SSSQ-F o 0,87 ($p<0,001$). Při vyhodnocení spokojenosti s operací - poslední část SSSQ dotazníku jsme zjistili, že průměrná spokojenost je 2,0 (SD 0,7) – tj. spíše spokojen, nebyly rozdíly mezi délkami stabilizací. U ODI jsme našli zmenšení disability o 20,60 % ($p<0,001$). Při rozdělení dle délky stabilizace byl signifikantní pokles u všech parametrů, mimo VAS-LS u Th-L stabilizací. Také nebyl signifikantní rozdíl mezi 12 a 6 měsíci od operace (Tabulka 7).

Neurologický stav se zlepšil u 18 (55 %) pacientů, 13 (39 %) zůstalo beze změny a 2 (6 %) se zhoršili (Ježek a kol., 2019).

Tabulka 6. Multivariální 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.

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 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
	Baseline	½ roku	1 rok
VAS-LS	5.9 (2.5)	-2.3 (-3.5;-1.0), p<0.001	-2.4 (-3.7;-1.0), p=0.001
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
VAS-DK	5.8 (2,6)	-3.3 (-4.3;-3.4), p<0.001	-3.3 (-4.4;-2.1), p<0.001
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
SSSQ-S	3.3 (0.7)	-0.7 (-1.1;-0.4), p<0.001	-0.9 (-1.2;0.6), p<0.001
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
SSSQ-F	2.7 (0.7)	-0.8 (-1.0;-0.5), p<0.001	-0.9 (-1.2;-0.6), p<0.001
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
ODI (%)	49.1 (18.1)	-15.7 (-21.4;-9.9), p<0.001	-20.6 (-26.3;-14.9), p<0.001
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

Dlouhodobé výsledky

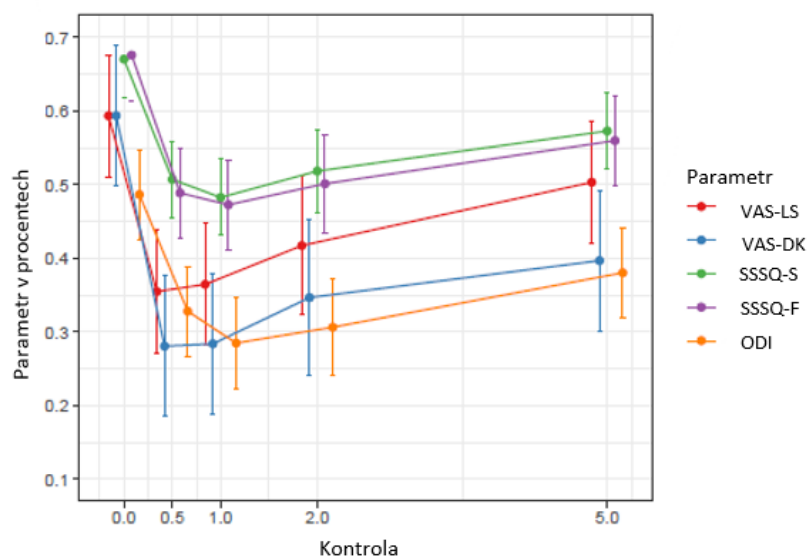
Z původních 33 bylo zhodnoceno 31 pacientů, byli hodnoceni ve 2 a 5 letech po operaci a hodnotili jsme vývoj oproti 1 roku po operaci a stavu před operací. VAS-LS má v 5 letech nárůst o 1,39 (p=0,006), oproti předoperačnímu je již rozdíl o 0,86 nesignifikantní. VAS-DK stoupá v 5 letech nesignifikantně, v 5 letech je stále signifikantně nižší o 1,97 (p<0,001) oproti předoperačnímu. SSSQ-S v 5 letech stoupá o 0,45 (p<0,001), ale zlepšení v 5 letech o 0,49 (p<0,001) oproti předoperačnímu stavu je stále signifikantní. SSSQ-F má podobný vývoj: zvýšení v 5 letech o 0,35 (p=0,004), ale zlepšení v 5 letech o 0,46 (p<0,001) oproti předoperačnímu stále signifikantní. Trend vývoje ODI je opět stejný jako u SSSQ. V 5 letech zhoršení o 9,55 (p<0,001), ale zlepšení v 5 letech o 9,55 (p<0,001) oproti předoperačnímu stavu je stále signifikantní (Graf 5, 5 a-c, Tabulka 8).

Ovlivnění pětiletého vývoje

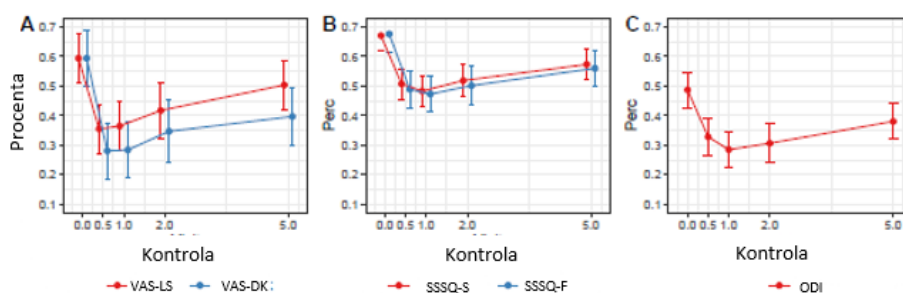
Chtěli jsme zjistit, zda má na výše popsané zhoršení prakticky ve všech sledovaných parametrech (VAS-DK, VAS-LS, SSSQ-S, SSSQ-F, ODI) mezi 1 (1/2) rokem a 5 lety vliv některý z dalších faktorů (věk, pohlaví, BMI, délka stabilizace a vznik pozdních komplikací, značeno ASD). Na míru zhoršení ve všech sledovaných parametrech má z uvedených faktorů signifikantní vliv pouze věk, jeho vliv se v multivariantsní analýze ještě zvýšil, ostatní faktory vykazovaly pouze mírné trendy.

VAS-LS: vliv věku v univariantsní asociaci (p=0,008), v multivariantsní analýze (p=0,003), pozorovali jsme trend většího zhoršení u Th-S. VAS-DK: vliv věku (p=0,034), v multivariantsní (p=0,057),

trend většího zhoršení u pacientů s ASD. SSSQ-S: vliv pouze věku ($p=0,038$), v multivariantní ($p=0,009$). SSSQ-F a ODI: signifikantní vliv věku jen v multivariantní analýze ($p=0,029$), resp. ($p=0,019$).



Graf 5. 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.



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	0.325	0.511
VAS LS	5R	0.508	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 letech po operaci s dolní a horní hodnotou 95% intervalu spolehlivosti.

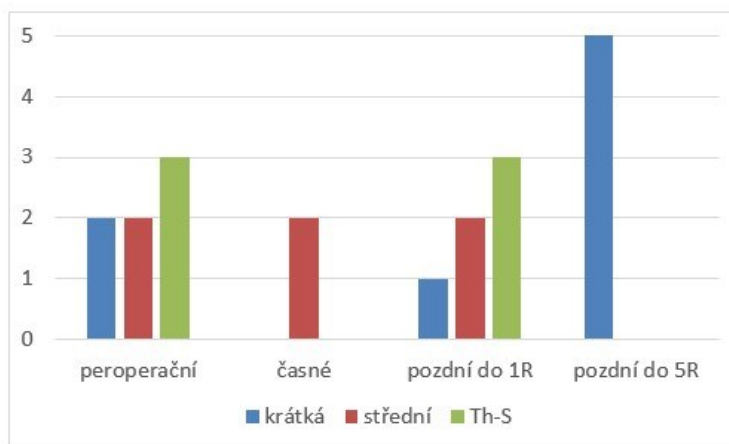
Komplikace

Peroperačně jsme zaznamenali třikrát trhlinu durálního vaku, u dvou pacientů větší peroperační krvácení (2000 – 2500 ml), u jednoho parciální neurodeficit (došlo následně k úpravě). U jednoho pacienta došlo k malpozici šroubů, následně uvolnění fixátoru, paréze kořene L5, reoperaci a úpravě neurodeficitu. Z časných pooperačních komplikací se rozvinul hematoma v ráně s rozvojem neurodeficitu, provedeny dvě revize, došlo k úpravě stavu. U jednoho pacienta došlo k dehiscenci a povrchní infekci (*S. aureus*), byla provedena resutura a došlo ke zhojení.

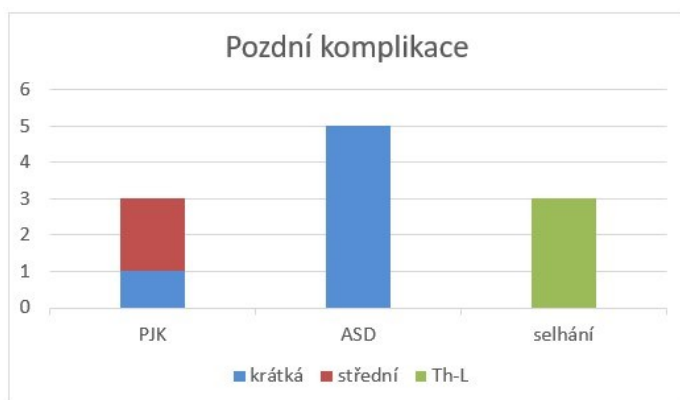
Pozdní komplikace do jednoho roku nastaly u 6 pacientů – dvakrát PJK (u jednoho

asymptomatické, jedna pacientka zemřela), jednou ASD (asymptomatické), třikrát selhání fixace (u jednoho asymptomatické, u dvou pacientů reoperace: výměna fixátoru a posílení fúze a u jednoho s poruchou sagitální balance PSO). Komplikace od druhého do pátého roku nastaly u pěti pacientů – jednou PJK (asymptomatické), čtyřikrát ASD (pacient po dynamické stabilizaci, byl reoperován – konverze a prodloužení fúzním systémem, u dvou asymptomatické, u jednoho bolesti, ale kontraindikován k operaci).

Při rozdělení komplikací podle délky fixace (krátká, střední, Th-S) je patrné, že peroperačně a do jednoho roku dominují střední a Th-S a mezi druhým a pátým rokem naopak jen krátké (Graf 6). Dále je patrna nerovnoměrnost ve výskytu jednotlivých druhů pozdních komplikací. ASD se vyskytlo pouze u krátkých montáží a většina po druhém roce. Selhání fixátoru a porucha sagitální balance jen u Th-S stabilizací do jednoho roku a PJK se u Th-S stabilizací nevyskytla. (Graf 7).



Graf 6. Celkový počet komplikací dle doby vzniku (peroperační, časné, pozdní do 1 roku, pozdní do 5 let) a délky fixace (krátká – střední – dlouhá=Th-S).



Graf 7. 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 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; 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 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.

Při rozdělení souboru dle délky stabilizace jsme sice zaznamenali náznak horších výsledků v 1 roce u Th-S skupiny (pro VAS-LS), ale jinak nebyl signifikantní rozdíl dle počtu ošetřených segmentů, 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 a v pěti letech je oproti prvnímu pooperačnímu roku signifikantní zhoršení téměř všech parametrů (pouze VAS-DK jen mírně zhoršen). Zároveň ale v pěti letech zůstává signifikantní zlepšení téměř všech parametrů oproti předoperačnímu stavu (mimo VAS-LS). 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 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 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 negativní vliv vyššího BMI (Giannadakis et al., 2015). V souladu s našimi výsledky nebyl prokázán vztah mezi počtem stenotických segmentů a tíží klinických obtíží (Adamová a kol., 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.

V literatuře se procento komplikací pohybuje v širším rozmezí, většina autorů uvádí mezi komplikacemi pouze 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 – 24 % měli u pacientů s laminektomií a instrumentací, což je podobné jako procento v našem souboru (peroperační a časné komplikace se vyskytly u čtvrtiny pacientů). 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. 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.

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. Lurie et al. (2015) publikovali osmileté výsledky studie SPORT, kde navazovali 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. 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. 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.

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). Neprokáali 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 metaplazie 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.

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.

Citovaná literatura

- 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.
- 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.
- FISCHER-CRIPPS, A. C. 2004. Nanoindentation. 2nd ed. New York: Springer, 2004. Mechanical Engineering Series. ISBN 978-0-387-22045-1.
- 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
- 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.
- JEŽEK, J., ŠEPITKA, J., DANIEL, M., KUJAL, P., BLANKOVÁ, A., WALDAUF, P., KRBEC, 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., KRBEC, 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.
- 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.
- 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- β 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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., VISHNUBHOTLA, 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.
- 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.

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

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.