

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Experimentální chirurgie



Paraartikulární osifikace po endoprotéze kyčelního kloubu

Možnosti předoperační a pooperační intervence k jejich odstranění

Paraarticular ossifications after total hip replacement

Modalities of preoperative and postoperative reduction interventions

Disertační práce

MUDr. Ján Debre

Ortopedické oddělení Nemocnice Šumperk

Školitel: prof. MUDr. Pavel Dungal, DrSc.

Praha, 2021

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.

V Šumperku, dne 04. 10. 2021

prim. MUDr. Ján Debre

Identifikační záznam:

DEBRE Jan: Paraartikulární osifikace po endoprotéze kyčelního kloubu.

Možnosti předoperační a pooperační intervence k jejich odstranění.

(Paraarticular ossifications after total hip replacement. Modalities of preoperative and postoperative reduction interventions).

Disertační práce (PhD). Praha, 2021, 157 stran. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Ortopedická klinika 1. LF UK. Školitel Prof. MUDr. Pavel Dungal, DrSc.

Klíčová slova:

Totální endoprotéza kyčelního kloubu, operační technika, heterotopické osifikace, operační přístup, profylaxe, kyselina tranexamová

Key words:

Total hip replacement, surgery technique, heterotopic ossification, surgery approach, prophylaxis, tranexamid acid

Poděkování:

Dovoluji si poděkovat zejména svému školiteli a nestorovi mé ortopedické kariéry, učiteli ortopedie prof. MUDr. Pavlu Dunglovi DrSc., emeritnímu přednostovi ortopedické kliniky nemocnice Na Bulovce. Za jeho odborné vedení, podporu, přátelský přístup v průběhu mého směřování.

Neméně chci poděkovat svému prvnímu primáři ortopedie, MUDr. Zdeňku Štěpánovi, za jeho přístup, podporu, mojí edukaci a další vedení až do bodu jmenování primářem ortopedie v Nemocnici Šumperk a plnou podporu i jako mého zástupce v této pozici. Za jeho vzácný čas, který mi věnoval během našich společných diskusí, operací, vizit, setkání.

Jsem velice zavázán svým kolegům na ortopedickém oddělení, kteří převzali část mé práce během mého doktorandského studia.

Velký dík patří mé manželce Gabriele, která mě podporuje a motivuje k dalšímu studiu, je po celou dobu po mém boku a má pracovní kariéra bez jejího zázemí, které svědomitě vytváří, by nebyla možná.

Tuto disertační práci tedy věnuji především jí a svým dětem Honzíkovi, Elle a Jáchymovi.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	8
<u>1.</u> ÚVOD	11
<u>2.</u> CÍLE PRÁCE	14
<u>3.</u> TEORETICKÁ ČÁST	15
3.1 <u>DEFINICE</u>	15
3.2 <u>KLASIFIKACE</u>	18
3.3 <u>EPIDEMIOLOGIE</u>	20
3.4 <u>ETIOLOGIE</u>	22
3.4.1 DĚDIČNÉ FORMY: FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA	24
3.4.2 ARTERIÁLNÍ KALCIFIKACE, ZMĚNY SRDEČNÍCH CHLOPNÍ	28
3.5 <u>PATOFYZIOLOGIE</u>	31
3.5.1 RODINA BMPs – BONE MORPHOGENIC PROTEINS	35
3.5.2 MEDIACE BOLESTI VE VZTAHU K HETEROPICKÝM OSIFIKACÍM	37
3.5.3 TKÁŇOVÁ HYPOXIE	39
3.5.4 HNĚDÁ TUKOVÁ TKÁŇ, BROWN ADIPOCYTES	41
3.5.5 LEPTIN	41
3.5.6 STATINY	42
3.6 <u>HISTOLOGIE</u>	44
3.6.1 BUNĚČNÉ ELEMENTY, SIGNÁLNÍ CESTY Z POHLEDU VZNIKU HO	44
3.6.2 KOMPONENTY IMUNITNÍHO SYSTÉMU V RELACI K METABOLISMU KOSTI	48
3.6.3 KOSTNÍ OBRAT	50
3.6.4 HOJENÍ ZLOMENIN	51
3.7 <u>DIAGNÓZA, VYŠETŘOVACÍ POSTUPY</u>	52
3.7.1 KLINICKÉ VYŠETŘENÍ	52
3.7.2 ALKALICKÁ FOSFATÁZA	53
3.7.3 RADIOGRAFIE	53
3.7.4 TŘÍFÁZOVÁ KOSTNÍ SCINTIGRAFIE	54
3.7.5 POČÍTAČOVÁ TOMOGRAFIE - CT, MAGNETICKÁ REZONANCE – MRI	55

3.7.6	PROSTAGLANDIN E2 VE SBĚRU MOČE ZA 24 HODIN	56
3.7.7	ULTRASONOGRAFIE	56
3.7.8	HYBRIDNÍ SPECT/CT	56
3.8	<u>DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA BOLESTIVÉ TEP KYČLE</u>	61
3.8.1	<u>INTRINSICKÉ PŘÍČINY</u>	
3.8.1.1	ASEPTICKÉ UVOLNĚNÍ	62
3.8.1.2	BOLEST JAKO KORELÁT KOMBINACE KLUZNÝCH POVRCHŮ A METODY FIXACE ENDOPR.	62
3.8.1.3	INFEKCE ENDOPROTÉZY (PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION)	62
3.8.1.4	INSTABILITA, IMPINGEMENT	69
3.8.1.5	HYPERSENZITIVITA A SYNOVIALITIDA, MOM POVRCH (KOV NA KOV)	70
3.8.1.6	IMPINGEMENT ŠLACHY M. ILIOPSOAS	71
3.8.1.7	BOLEST STEHNA – „TIGH (FEMORAL) PAIN	71
3.8.2	<u>LOKÁLNÍ EXTRINSICKÉ PŘÍČINY</u>	
3.8.2.1	SKUPINA PORUCH ROTÁTOROVÉ MANŽETY KYČLE	72
3.8.2.2	NESTEJNÁ DÉLKA KONČETIN	72
3.8.2.3	OSTEOPOROTICKÉ ZLOMENINY (INSUFFICIENCY FRACTURES)	73
3.8.3	<u>VZDÁLENÉ EXTRINSICKÉ PŘÍČINY</u>	
3.8.3.1	SPINÁLNÍ PATOLOGIE	73
3.8.3.2	PERZISTUJÍCÍ POOPERAČNÍ BOLEST	74
3.8.4	<u>OSTATNÍ</u>	75
3.9	<u>PROFYLAXE VÝSKYTU HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ</u>	76
3.10	<u>TERAPIE HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ</u>	78
3.10.1	FYZIOTERAPIE	79
3.10.2	FARMAKOTERAPIE	80
3.10.3	RADIOTERAPIE	83
3.10.4	KOMPLIKACE TERAPIE	84
3.11	<u>RIZIKOVÉ FAKTORY</u>	85

4. KLINICKÁ ČÁST	87
4.1 STUDIE 1	87
<u>PRIMÁRNÍ PREVENCE HETEROTOPICKÝCH OSSIFIKACÍ PO IMPLANTACI TOTÁLNÍ ENDOPROTÉZY KYČELNÍHO KLOUBU - METODA ELEKTROMYOTOMIE S CÍLEM SNÍŽENÍ JEJICH VÝSKYTU</u>	
<u>4.1.1</u> CÍL STUDIE 1	87
<u>4.1.2</u> MATERIÁL A METODA STUDIE 1	88
<u>4.1.3</u> SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA	90
<u>4.1.4</u> VÝSLEDKY STUDIE 1	90
<u>4.1.5</u> DISKUZE KE STUDII 1	94
<u>4.1.6</u> ZÁVĚR STUDIE 1	96
4.2 STUDIE 2	97
<u>KYSELINA TRANEXAMOVÁ SNIŽUJE VÝSKYT HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ PO PRIMÁRNÍ ELEKTIVNÍ TEP KYČELNÍHO KLOUBU</u>	
<u>4.2.1</u> CÍL STUDIE 2	97
<u>4.2.2</u> MATERIÁL A METODA STUDIE 2	97
<u>4.2.3</u> VÝSLEDKY STUDIE 2	98
<u>4.2.4</u> DISKUZE KE STUDII 2	102
<u>4.2.5</u> ZÁVĚR STUDIE 2	104
4.3 STUDIE 3	104
<u>ZHODNOCENÍ PROFYLAXE HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ NA ORTOPEDICKÝCH PRACOVÍŠTÍCH V ČR</u>	
<u>4.3.1</u> CÍL STUDIE 3	104
<u>4.3.2</u> MATERIÁL A METODA STUDIE 3	104
<u>4.3.3</u> VÝSLEDKY STUDIE 3	108
<u>4.3.4</u> DISKUZE KE STUDII 3	112
5. DISKUZE	113
6. ZÁVĚR	122
7. SOUHRN	125
7.1 ÚVOD	125

<u>7.2</u>	<u>MATERIÁL A METODA</u>	125
<u>7.3</u>	<u>VÝSLEDKY</u>	126
7.3.1	VÝSLEDKY STUDIE 1	126
7.3.2	VÝSLEDKY STUDIE 2	127
7.3.3	VÝSLEDKY STUDIE 3	129
<u>7.4</u>	<u>DISKUZE</u>	129
<u>7.5</u>	<u>ZÁVĚR</u>	130
<u>8.</u>	<u>SUMMARY</u>	131
<u>8.1</u>	<u>INTRODUCTION</u>	131
<u>8.2</u>	<u>MATERIAL AND METHOD</u>	131
<u>8.3.</u>	<u>RESULTS</u>	132
<u>8.4</u>	<u>DISCUSSION</u>	133
<u>8.5</u>	<u>CONCLUSIONS</u>	133
<u>9.</u>	<u>PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY</u>	135

SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU

18G FDG PET /CT	vyšetření 18 – FluorDeoxyGlucosou značených leukocytů při hybridním vyšetření pozitronovou emisní topografií / počítačovou tomografií
ACVR1/ALK2	activinový receptor IA/activin-like kinasu-2
ALP	alkalická fosfatáza
ATP	adenosin trifosfát
β -catenin	protein modifikující adhezi buněk a genovou transkripci
BMP	bone morphogenic proteins
BMPR1A	bone morphogenic proteins receptor 1A
CCL-3 – MIP 1 alfa	Chemokin ligand 3, znám jako macrophage inflammatory protein 1-alpha
CD	cluster of differentiation, označení klonů lymfocytů a dle toho jejich příslušnosti
CGRP	calcium gene- related peptid
Dkk	dolní končetiny
DVT	deep vein thrombosis
ED 50	efektivní dávka pro 50% populace
ERAS E	enhanced recovery after surgery
FGF	fibroblastic growing factor
<i>FW (ESR)</i>	erythrocyte sedimentation rate, Fahreus Westergren - hodnota sedimentace červených krvinek
Gy	gray
HDCA	histidine decarboxylase proenzym
HLA	human leukocyte antigen system

HMG-Coa reductáza	klíčový enzym syntézy cholesterolu, 3-hydroxy-3 – methyl-glutaryl –CoA reductáza
HO	heterotopická osifikace
ICD	International Classification of Diseases
IGF	insuline growth factor
<i>IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, eotaxin, G-CSF, CxCl-1, TNF-α, MCP-1, M-CSF, MIG, MIP-1α, MIP-1β, MIP-2, KC, IFN-γ, GM-CSF, RANTES, VEGF</i>	členové potenciální detekce vzniku heterotopických osifikací, interleukiny, růstové faktory, inhibiční proteiny makrofágů, interferony, regulátory aktivace imunologických cest
iNOS	inducibilní syntáza oxidu dusnatého
MSC	mesenchymální kmenové buňky
Nanog a Klf4	signální cesta v onkopatogenezi, součást metabolismu embryonálních kmenových buněk
NF κ B	nukleární faktor kappa B
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drugs
OPG	osteoprotegerin , falešný prekurzor RANKL receptoru
PDGFR α	platelet-derived growth factor receptor- α
PTH	parathormon
RANKL	membránový protein II typu, člen superrodiny cytokinů TNF, receptor aktivátor of nuclear factor kappa-B ligand
RunX2 gen	kóduje proteinu podílejícího se na vývoji zubů, kostí a chrupavek
SMAD	rodina proteinů SMAD – signální transducery pro receptor TGF-B
SSC	skeletální kmenové buňky
TEP	totální endoprotéza
TBI	traumatic brain injury

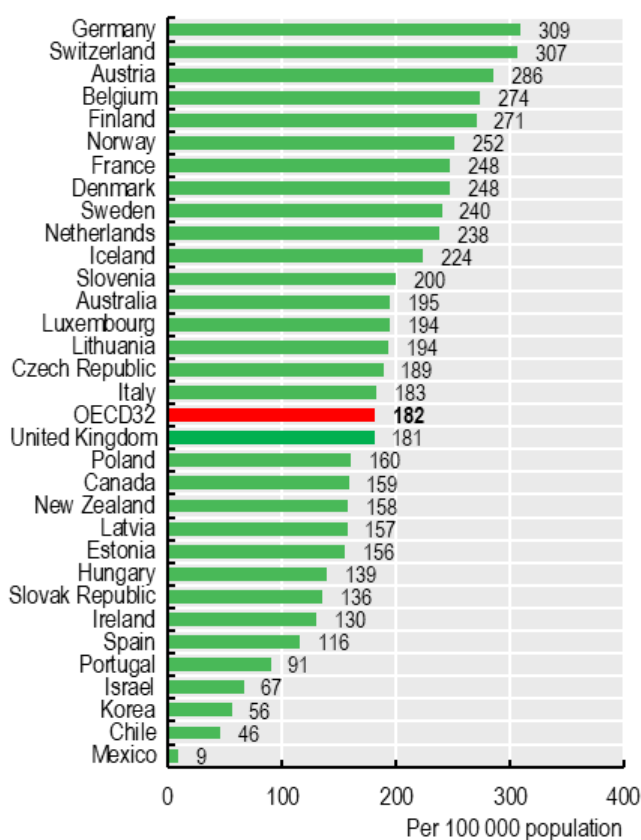
TGF beta	transforming growing factor beta
TNF alfa	tumor necrosis factor alfa
TSCI	Traumatic Spinal Cord Injury
UCP-1	Thermogenin: Uncoupling Protein 1, mitochondriální transportní protein
VEFG	vaskulární endoteliální růstový faktor
Wnt	metabolická cesta v patofysiologii tukové tkáně, syndromu polycystických ovárií a některých tumorů

1. ÚVOD

Implantace totální endoprotézy kyčelního kloubu v léčbě bolestivé osteoartrózy a dalších stavů indikovaných ke kloubní výměně má dominantní postavení mezi jednotlivými modalitami léčby těchto stavů. **Osteoartróza** vede k výrazné bolesti a redukci kvality života. Jedná se o degenerativní formu artritidy, která postihuje zejména kloubní chrupavku, která má za úkol hladký a plynulý pohyb všech kloubů. Její ztrátou při osteoartróze vzniká bolest, ztuhlost, ztráta funkce a porucha pohybu. *Coxarthrosis*, tedy artróza v oblasti kyčelního kloubu, je jedna z deseti příčin limitujících pohyb u světové populace ve vyspělých zemích (údaj ze zdroje: *OECD Health Statistics 2019*). Celosvětová data WHO ukazují, že 10 % mužů a 18 % žen nad 60 let má klinické projevy koxartrózy. (údaj WHO „*Chronic Rheumatic Conditions 2014*),

Za posledních patnáct let se zvýšil počet implantací náhrady kyčle na stotisíc obyvatel o více než 50 %, počet revizních operací zůstává v čase přibližně stejný (Kurtz et al. 2005). **TEP kyčle je nazývána „vítěznou“ operací 20. století.** Jedná se o jednu z nejčastějších a neefektivnějších operací v ortopedii. Apetit po těchto výkonech roste mezi laickou, ale i odbornou lékařskou veřejností. V ČR je provedeno dle statistických dat OECD 189 operací na 100 tis. obyvatel v roce 2017 (údaj ze zdroje: *OECD Health Statistics, 2019*)

Jedná se o cca 19 tisíc implantací totálních endoprotéz ročně. Tato operace spadá do základního armamentária ortopedických pracovišť v naší republice.



V indikacích ke kloubní náhradě nacházíme tyto patologické stavy (data z *Annual Report of the Swedish Hip Arthroplasty Register 2011*):

1. Osteoartróza	74%
2. Avaskulární nekróza hlavice kosti stehenní	7%
3. Revmatoidní artritida	3%
4. Jiné zánětlivé artritidy	3%
5. Zlomenina proximálního femuru	3%
6. Developmental Dysplasia of the Hip	1%
7. Post-traumatická artróza	1%
8. Jiné	8%

Poměr pacientů z jednotlivých kategorií se zřejmě odlišuje od dané spádové oblasti, endemického výskytu patologií kyčelního kloubu a propojení s traumatologickou péčí na daných pracovištích.

Dobře fungující, správně implantována, plně vhojená, funkčně integrována endoprotéza kyčelního kloubu navrácí pacientům plnohodnotný nebolestivý pohyb, lokomoci, soběstačnost, nezávislost, možnost sportovního vyžití a plný návrat do profesního života. Délka přežití implantátů se díky progresivnímu vývoji ortopedické industrie, objevům nových materiálů, technologií, a zejména jejich dostupnosti každoročně zvyšuje. Není neobvyklé, že implantát „přežije svého nositele“. Technika implantace je víceméně uniformní, lišící se v detailech pracoviště od pracoviště, volba přístupů se řídí zejména zvyklostmi pracoviště, zkušenostmi a výsledky. Principy perioperační péče jsou však na tuzemských, a hlavně na zahraničních pracovištích značně odlišné. Jedná se zejména o edukaci pacienta, časnou mobilizaci, prevenci infekce, pooperační rekondici, rekonvalescenci a principy shrnuté v pojmu *fast track protocol*.

Řešení **bolestivých stavů po implantaci TEP kyčelního kloubu** zahrnuje pečlivou rozvahu, racionální diagnostiku a volbu dalšího postupu, případně i revizní operaci. Důležitá role v rozhodovacím procesu hrají: časový faktor vývoje bolesti po operaci, její intenzita, možnosti jejího utlumení, zkušenosti a zevrubné klinické vyšetření lékaře, dostupnost a správné využití paraklinických vyšetřovacích metod, persona pacienta, jeho komorbidity, vzájemný vztah a důvěra s ošetřujícím lékařem, očekávání pacienta, pochopení situace s konsekvencemi pro každodenní osobní, sportovní a profesní život, pro rozsah pohybu vlastního a přilehlých kloubů, generalizovanou lokomoci, soběstačnost a nezávislost.

Nejčastější **indikace k revizní operaci** jsou (*data z Annual Report of the Swedish Hip Arthroplasty Register 2011*) :

- 71,8% aseptické uvolnění protézy
- 8,8% dislokace – luxace protézy
- 8,1% periprotetická infekce
- 6,9% periprotetická zlomenina
- 2,2% technická chyba při implantaci (definovány tzv. *safe zones* – antetorze dříku (*Tönnis et al., 1999*), anteverze jamky (*Lewinnek GE et al., 1978*))
- 1,5% selhání implantátu
- 0,4% bolest nejasné příčiny
- 0,3% jiné

Management těchto patologických stavů je dobře podchycen směrnicemi a obecně platnými mezinárodními guideliny. Zejména postup v detekci kloubní infekce je v literatuře velmi detailně popsán. V případě bolesti, která ale není generována přímo z implantovaného kloubu, se jedná zejména o tyto patologické stavy:

- lokální neurologická nebo vaskulární patologie
(paréza n. femoralis, porucha funkce svalů rotátorové manžety kyčle s pozitivitou Trendelenburgova znamení, meralgia paresthetica, rozvoj artrofibrózy kloubního pouzdra, v neposlední řadě i vznik **heterotopických osifikací**)
- inguinální hernie
- metastatický proces
- spinální patologie s možnou radikulopatií a iradiační bolestí do oblasti kyčelního kloubu (syndrom n. obturatorius, diskopatie s iritací kořenů L5, S1, nebo vyšších etáží L2-4 ...)

Nespokojený pacient po implantaci kloubní náhrady kyčle je *crux medicorum*. Determinace etiologie jeho potíží, stesků a bolesti je důležitá pro další proces rozhodování v léčebné strategii. Široká terapeutická plejáda postupů obnáší „wait and see“ režim, konzervativní postupy, malé i velké revizní operace, jedno i vícedobé reimplantace, explantace, exartikulace i život zachraňující emergentní procedury.

2. CÍLE PRÁCE

Hlavním cílem studie bylo vytvořit protokol managementu heterotopických osifikací na Ortopedickém oddělení Nemocnice Šumperk.

Cíle práce lze rozdělit následovně:

1. zhodnotit výskyt a dosavadní management této komplikace po náhradě kyčelního kloubu na našem pracovišti
2. provést literární rešerši
3. implementovat nové poznatky do postupů a zhodnotit je v střednědobém horizontu
4. zjistit dotazníkovou formou stav na ortopedických pracovištích v České Republice

Ke splnění těchto cílů byly stanoveny tyto hypotézy:

1. Perioperační podání kyseliny tranexamové neovlivní výskyt heterotopických osifikací při sledování minimálně 1 rok
2. Modifikace operační techniky metodou elektromyotomie neovlivní výskyt heterotopických osifikací při sledování minimálně 1 rok
3. Situace (povědomí, management prevence a léčby) v ČR je srovnatelná s Německem

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 DEFINICE

Heterotopická osifikace je definována jako formace lamelární kosti v strukturách měkkých tkání kloubu a kolemkloubních tkání, ve kterých se za standardních podmínek kost nevyskytuje.

Osifikující myozitída je spíše popisný termín, kdy ektopická kost vzniká ve svalech a jiných měkkých tkáních, dle popisu zánětlivým procesem. Rozlišujeme tři typy tohoto onemocnění (*Bossche V.L. et al., 1979*):

- *myositis ossificans circumscripta*
- *myositis ossificans progressiva*
- *lokalizovaná traumatická myositis ossificans.*

Ektopické kalcifikace jsou mineralizace v měkkých tkáních, zejména v úponech šlach a vazů, které vznikají po chemickém nebo fyzikálním traumatu, jako například *tendinitis calcarea*. Histologicky se jedná spíše o kalciová deposita než nově vzniklou kost.

Heterotopické osifikace (HO) jsou v literatuře prvně popsány již v roce 1692 *Patinem* u dětí s rozvinutou *myositis ossificans progressiva* (*Geschickter CF et al., 1938*). Další zmínky jsou postupně v letech 1883 *Riedelem* (*Riedel B. et al., 1883*) a v 1918 *Déjerinem* (*Dejerine A. et al., 1918*). V průběhu 1. světové války byly heterotopické osifikace pozorovány zejména u přeživších vojáků se střelným poraněním páteřního kanálu a míchy a následně vzniklé paraplegie. Již v této době byl pozorován vztah otoku, traumatické léze nervového systému a následného rozvoje heterotopických osifikací v kolemkloubních svalech. V roce 1961 je *Damanskim* popsán snížený rozvoj těchto komplikací díky zlepšení léčby po těchto poraněních (*Damanski M. 1961*).

Na podkladě hypotetických etiopatogenetických mechanismů vzniklo několik termínů, které do dané problematiky přinášejí jistý zmatek. Zvláště se jedná o následující označení: *ektopická osifikace, myositis ossificans, neurogenní ossifikující fibromyopathie, paraosteoarthropatie* nebo *periartikulární osifikace*.

V dostupné literatuře je běžně zastřešujícím termínem **heterotopická osifikace**. V anglojazyčné literatuře se vyskytují tato synonyma: *Myositis ossificans*,

Ossifying fibromyopathy, Neurogenic heterotopic ossification, Periarticular ossification, Heterotopic ossification in paraplegia, Neurogenic ossifying fibromyositis, Neurogenic osteoma, Paraosteoarthropathy.

Heterotopické osifikace v užším slova smyslu jsou známou komplikací po zlomeninách acetabula, ORIF pánevního kruhu a také po TEP kyčelního kloubu (*Ranganathan K. et al., 2015*). HO po primární implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu jsou definovanou, stratifikovanou komplikací confirmovanou mezinárodní kyčelní společností (*International Hip Society*) a zařazenou do 9. revize mezinárodní klasifikace nemocí pod kódem **ICD-9 728.13**. Jako komplikace po TEP kyčle je **definována symptomatická heterotopická osifikace vzniklá do jednoho roku po implantaci s asociovanou kloubní ztuhlostí, omezením rozsahu pohybu kloubu a radiografickým nálezem III. a IV. stupně dle Brookerovy škály.**

Klinickou stratifikací jsou osifikace zařazeny do skupiny 3 (*komplikace vyžadující neplánovanou chirurgickou intervenci, prolongovanou hospitalizaci nebo opětovný příjem pacienta*) a skupiny 4 (*komplikace asociovaná s událostí s následkem ohrožení končetiny nebo života, která vyžaduje okamžitou invazivní léčbu*) (*Healy W.L. et al., 2016*).

Těžištěm problematiky je **prevence**. Po vyvržení osifikací s klinickými dopady je totiž jedinou terapeutickou modalitou revizní operace s jejich exstirpací (*Legosz P. et al., 2019*). Tvorba heterotopických osifikací po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu je iniciována již při samotné implantaci výsevem pluripotentních mesenchymálních buněk s osteogenním potenciálem do mikroprostředí, který tuto tvorbu podporuje (*Convente M.R. et al. 2015*).

Modality prevence dělíme na předoperační, perioperační a pooperační, resp. primární, sekundární a terciární. Detekujeme rizikového pacienta (*Legosz P. et al., 2019*), volíme vhodnou operační techniku (*Zhu Y. et al., 2015*) endoprotézu dle anatomické situace (*Kremmers H.M. et al., 2016*) a vhodný operační přístup (*Hürlimann M. et al., 2017*). Dbáme na průběh operace, její čas, manipulaci s měkkými tkáněmi, minimalizujeme krevní ztráty, drénujeme možné mrtvé prostory k prevenci pooperačních hematomů (*Zhu Y et al., 2015*). Dle zhodnocení míry rizik indikujeme pacienty k sekundární prevenci (*Pavou G. Et al., 2012*). Tato spočívá ve farmakoprophylaxi (*Kan S.L. et al., 2015*) a

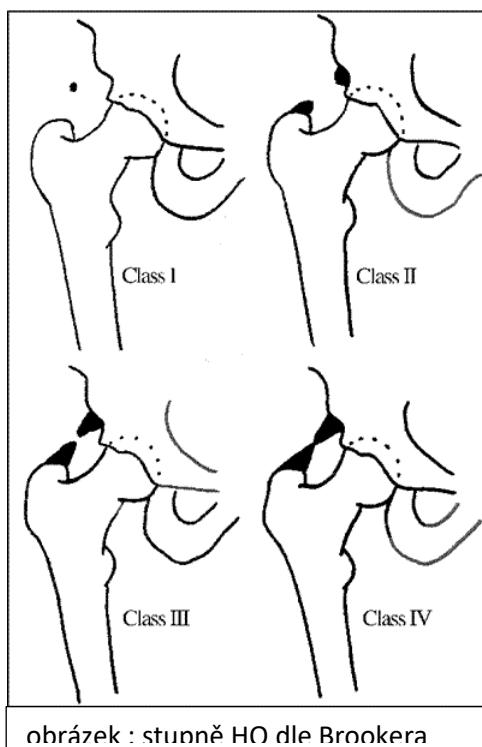
předoperační, resp. pooperační radioterapii (*Li J.Z. et al., 2017*). Prevence je cílená na populaci vnímavých buněk s osteogenním potenciálem, na tzv. kostní progenitory. Existuje několik teorií původu progenitorů produkujících heterotopické osifikace. Zkoumány jsou kmenové buňky z kostní dřene (*Pittenger M.F. et al., 1999*), buňky svalového intersticia (*Wosczyńska M.N., et al. 2012*), endoteliální buňky (*Medici D., Olsen B.R., 2012*), které procházejí tranzicí na mesenchymální progenitor osteoblastů (*Medici D. et al., 2010*), nebo buňky cirkulující v oběhu (*Suda R.K. et al. 2009*).

Kódové zařazení Heterotopických osifikací v mezinárodní klasifikaci nemocí, ICD-10:

- M61.9 Nespecifická kalcifikace nebo osifikace svalu
- M61.20 Nespecifická paralytická kalcifikace nebo osifikace svalu
- M61.10 Myositis ossificans progressiva
- M61.00 Myositis ossificans traumatica
- M61.40 Jiné kalcifikace svalů
- M89.30 Nespecifická hypertrofie kosti

3.2 KLASIFIKACE

Nejvíce užívaným klasifikačním systémem je v roce **1973** popsán systém 4 stupňů *Brookerem* (*Brooker A.F. et al., 1973*). Základem pro tuto **popisnou radiologickou klasifikaci** jsou standardní rentgenové snímky v antero-posteriorní projekci kyčelního kloubu k určení jedné ze čtyř kategorií. Dělení je následovné:



- první stupeň reprezentuje kost vytvořena v měkkých tkáních v okřscích
- druhý stupeň reprezentuje kostní ostrůvky mezi pávní a femurem se vzájemnou vzdáleností kostní tkáně větší než 1 cm,
- třetí stupeň představují kostní ostrůvky mezi pávní a femurem se vzájemnou vzdáleností kostní tkáně menší než 1 cm,
- čtvrtým stupněm je kompletní kloubní **ankylóza**, tedy přemostění kloubní štěrbiny kostní tkání.

Tato klasifikace je často napadána jako nepostačující, protože v předozadní projekci kloubu nelze určit přesnější pozici osifikátu (v 3D představě: anteroposteriorní pozice). Tak může i výrazný nález v AP projekci zachovávat dobrý funkční rozsah pohybu, pokud přemostění je v přední nebo zadní partii rotátorů. Porucha rozsahu je patrná většinou u rotačních pohybů.

Etiologická klasifikace heterotopických osifikací je následující: (*Lespasio MJ. et al., 2020*)

- *získané, resp. posttraumatické osifikace*, jedná se o nejčastěji se vyskytující skupinu (myšleno trauma cílené přímo na tkáň, která později projde přestavbou na kost)

- neurogenní osifikace, zejména vzniklé po míšním poranění s následným vznikem paraplegické symptomatologie v referenční zóně jednotlivých nervových vláken
- geneticky podmíněné HO, které mají obecně špatnou prognózu, příkladem je *myositis ossificans progressiva*. V této skupině je snížena předpokládaná délka života na podkladě restrikce plicní funkce s následkem recidivujících pneumonií a sníženým srdečním výdejem.
- osifikace bez zjištění kauzálních patofyziologických procesů, kam patří jednotky nezařaditelné do předchozích skupin

typ HO	příklady
<i>Získané / traumatické HO</i>	zlomeniny acetabula
	zlomeniny lopatky, luxace lokte, kolene
	měkkotkáňové trauma při implantaci TEP
	poranění výbuchem nebo teplem (popáleniny)
<i>Neurogenní HO</i>	poranění centrálního nervového systému
	traumatické poranění mozku (Traumatic Brain Injury - TBI)
	traumatické poranění míchy (Traumatic Spinal Cord Injury - TSCI)
<i>Geneticky podmíněné HO</i>	fibrodysplasia ossificans progressiva
	progressive osseous heteroplasia
	Albright hereditary osteodystrophy
<i>Idiopatické HO</i>	bez zjištění predisponující souvislosti

Tabulka: dělení HO dle etiologie (Speed J et al.,2020)

3.3 EPIDEMIOLOGIE

Incidence heterotopických osifikací po implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu se udává mezi **16 % až 70 %** s vyšším výskytem u predisponovaných jedinců (*Garland D.E. et al., 1991*). Tato divergence ve výskytu je závislá na jednotlivých centrech, populaci, intervalu studií, metodě získávání dat a trvání follow-up (*Stover S.L. et al., 1991*). Report vzniku heterotopických osifikací z jednotlivých diagnostikujících center se liší. Z jednotek intenzivní péče je hlášen nižší počet než z rehabilitačních center následné péče (časový faktor vzniku). Konsenzem je hodnota **53 % výskyt heterotopických osifikací po elektivní implantaci TEP kyčelního kloubu**, z čehož třetina má klinický dopad pro pacienta (*Biz C. et al., 2015*). V případě elektivní implantace totální endoprotézy kolenního kloubu jsou čísla taktéž podhodnocená, zde je konsenzem **15 %** (*Dalury D.F. et al., 2004*). Je potřeba zdůraznit, že ne každá osifikace je klinicky relevantní a činí svému nositeli klinické obtíže.

Formace heterotopických osifikací při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu je častější u **mužského pohlaví** (*Kluger G., 2000*).

Rasa není signifikantní v korelaci se vznikem heterotopických osifikací po TEP (*Kewalramani L.S., 1977*), (*Scher A.T., 1976*).

Posttraumatické osifikace se mohou rozvinout v kterékoliv tělní krajině, no nejčastější lokalita je kyčelního kloubu, **zejména po provedení kloubní náhrady**. Oblast kyčelního kloubu je taktéž nejvíce zasažená u pacientů s úrazovým poškozením mozku nebo míchy. Kloub kolene je méně často postižen. Dle *Bluea* (*Horne LT, Blue BA 1999*) se může rozvinout osifikace v artikulárních i extraartikulárních tkáních kloubu a výskyt bude pravděpodobně častější, než se udává.

Incidence HO po otevřené repozici a vnitřní fixaci **zlomenin acetabula** se pohybuje v širokém rozmezí **18% až 90%**. Iniciálně výrazně omezený rozsah hybnosti se ale v těchto případech postupně s časem zlepšuje. U pacientů po **míšních poraněních** (*SCI – spinal cord injuries*) je incidence mezi **20% až 25%** (*Garland D.E., 1991*). U zavřených **traumatických poranění mozku** (*TBI – trauma brain injuries*) je výskyt mezi **10% a 20%**. (*Subbarao J.V., Garrison S.J. 1999*) U dětí a seniorů je výskyt signifikantně nižší, ale obráceně u dětí je daleko

vyšší výskyt osifikací v souvislosti s **popáleninami** (Shebab D. et al., 2002),(Gaur A. et al., 2003).

Bruno ve své práci taktéž pozoruje výraznou variabilitu ve výskytu. Rozlišuje mezi mnohočetnými poraněními (**polytrauma**) a poškozením nervových struktur, sumárně udává incidenci **20%**. Nalézá také pozitivní korelaci **mezi spasticitou** a rozvojem heterotopických osifikací u traumat nervového systému. Jiné evropské a zejména japonské studie popisují výraznější variační šíři silně odvislou od metodologie (11 až 76%)(Bruno A.A. et al., 2002).

HO jsou pozorovány a diagnostikovány **v průměru 4 měsíce po traumatickém poranění** mozku, krvácení do mozku, hydrocefalu, poškození míchy a stavech po úspěšné resuscitaci po utopení. V těchto případech není rozdíl mezi pohlavími, ale je popsán signifikantně nižší výskyt u dětí než u dospělých. U dětí, pokud se osifikace rozvine, tak frekventně vymizí spontánně (Kluger G.et al., 2000), (Sferopoulos NK, Anagnostopoulos D., 1998).

Výzkum souvislosti mezi HLA typem a neurogenními HO přinesl málo informací. Data v literatuře jsou divergentní. Vztah mezi HLA – B18, B27 a DW7 je popsán (Larson JM. et al., 1981), (Garland D.E. et al., 1984), (Minaire P. et al., 1980), (Weiss S. et al., 1979), (Van Kuijk A.A. et al., 2002). V subsequentních publikacích **jediný typ HLA-B27 je spojován s osifikacemi při poškozeních nervů**. Ačkoliv 75% pacientů s nervovým poškozením je HLA-B27 negativních.

3.4 ETIOLOGIE

Kauzalita a etiologie heterotopických osifikací zůstává objasněna jen zčásti, nekompletně.

Osifikace zadního podélného vazu páteře je spojována s genetickým lokusem situovaným nedaleko regionu pro HLA na krátkém raménku 6p chromosomu (Koga H., et al., 1996). Tato korelace se podílí taktéž na řadě klinických stavů končících somatickou mutilací osifikacemi měkkých tkání axiálního skeletu páteře, hrudního koše a pažních pletenců s dopadem pro lokomoci, soběstačnost, respirační parametry a de facto délku přežití.

Je popsán vznik HO po běžném **očkování** proti difterii – tetanu – pertussi (DiTePe) u dětí s *fibrodysplasia ossificans progressiva*, naproti tomu u očkování proti mumpsu, spalničkám, rubeole, hepatitidě B nebo Haemophilus influenze nebyly osifikace pozorovány. Taktéž **subkutánní injekce** s sebou nese riziko vzniku heterotopických osifikací (Lanchoney T.F. et al., 1995).

Velká snaha je věnována výzkumu specifických spouštěčů a mechanismu jejich působení v souvislosti s **metaplazií**. Histologicky osifikace nelze odlišit od kosti vzniklé při tvorbě svalku při **hojení zlomeniny**. Počátkem procesu osifikace je fibroblastická metaplazie. U ní lze odlišit dobře demarkovanou zónu fibroblastické proliferace následovanou chondroblasty a částečně i osteoblasty s krevními cévami a vznikem systému Haverských kanálů (Chalmers J. et al., 1975).

Krvácení může být důležitý precipitační faktor pro vznik HO, ale opakované injekce krve do čtyřhlavého svalu králíka nepřinesly radiologické změny. *Michelsson* ve své práci klade důraz na základní spouštěč ektopické kostní formace na příkladu zvířecího modelu. Při svém výzkumu patogeneze osteoartrózy u králíka s imobilizací zadních noh nebo denním silovým cvičením detekoval ektopickou tvorbu kosti v čtyřhlavém svalu zvířete (*Michelsson J.E. et al., 1980*). Autoři postulují, že hypomobilizace a zároveň silová aktivace (**izometrická cyklická hypertonie**) jsou nejdůležitější spouštěči formace heterotopické kostní novotvorby. Tato kombinace je častým podkladem patogeneze lidských heterotopických osifikací. Tyto faktory se potkávají u pacientů s paraplegií, těžkými popáleninami, u polytraumatizovaných pacientů nebo u pacientů po artroplastikách (*Ekelund A. et al., 1991*).

Traumatická myositis ossificans může připomínat heterotopické osifikace, ale tento pohled je zavádějící. Dle práce *Subbara* hematom, osteoporóza kolem HO a svalová nekróza jsou spíše důsledky než příčiny formace osifikací (*Subbarao JV, Garrison SJ., 1999*). *Shebab* dále potvrzuje hypotézu, že osifikace měkké tkáně se fundamentálně odlišuje od metastatické a dystrofické měkkotkáňové kalcifikace (*Shebab D. et al., 2002*).

Genetická predispozice u **revmatických stavů** se může taktéž podílet na celkové incidenci osifikací. Zejména u následujících stavů je kostní formace preferována a je přítomné zvýšené riziko vzniku heterotopických osifikací (*De Lee J. et al., 1976*):

- *ankylosující spondylitida*
- *hypertrofické forma inflamatorní osteoartrózy*
- *difusní idiopatické skeletální hyperostózy (DISH)*

Mužské pohlaví vykazuje vyšší riziko tvorby HO a taktéž tvoří větší množství kosti (*Ritter M.A., Vaughan R.B., 1977*), (*Ahrengart L. et al., 1991*).

Pacienti s **anamnézou heterotopické osifikace** v jiné tělní krajině, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního kloubu, mají větší riziko rozvoje osifikací po této operaci (*Sodemann B. et al., 1988*), (*Nollen A.J. et al., 1973*).

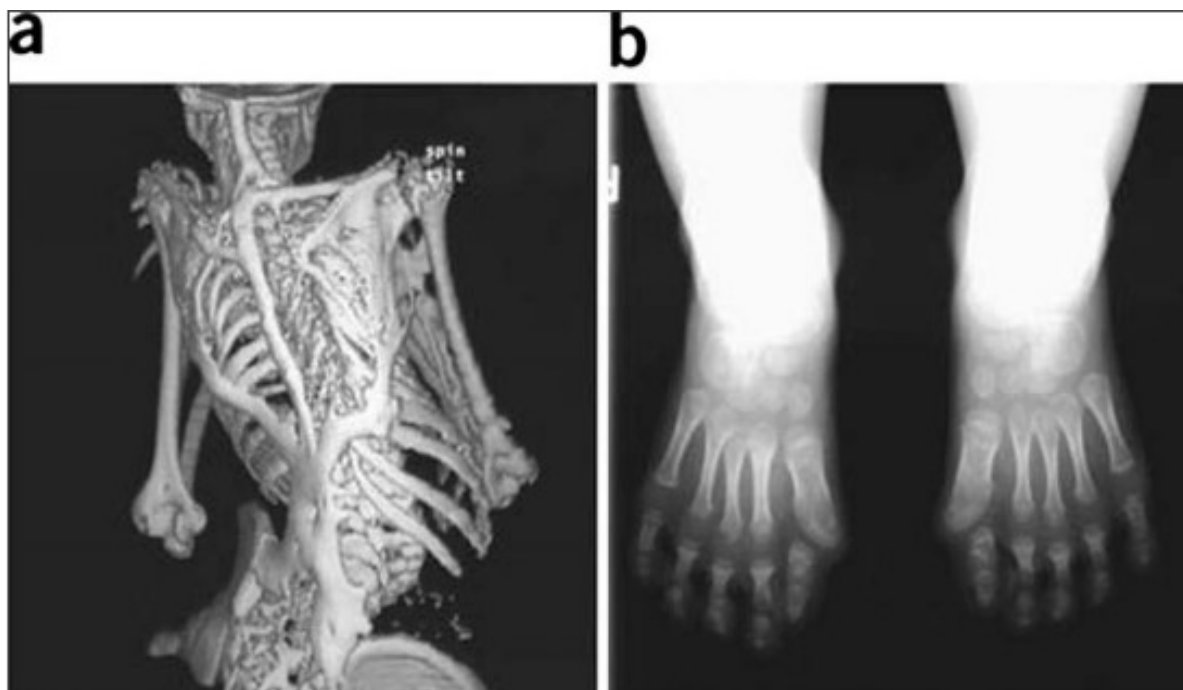
Vznik HO po **artroskopii kyčelního kloubu** je jednou z nejčastějších komplikací tohoto výkonu s reportovanou incidencí bez profylaxe až ve 44% (*Larson C.M. et al., 2008*). Nejčastěji se jedná o malé okrsky kosti, avšak v ojedinělých případech může omezení hybnosti znamenat výrazně snížený komfort pacienta a následně vést až k revizní operaci (*Bedi A. et al., 2021*).

Vzhledem k detailně prozkoumané etiologii, patofyziologii, možnostem terapeutického zásahu metodami genového inženýrství, aplikované bionanotechnologie, uvádím k získání přehledu tyto klinické jednotky a další stavy:

3.4.1 DĚDIČNÉ FORMY HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ

Přímá, uniformní a jednoznačná genetická predispozice zatím nebyla identifikována. Výzkum patologických stavů skupiny **geneticky vázaných forem heterotopických osifikací** může vést k lepšímu porozumění procesů dědičné provázanosti.

Existují snahy najít souvislost mezi pooperačními HO po TEP kyčle s ***fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)*** (Connor J.M., 1982). Jedná se o málo častou jednotku, která je zvláštní tím, že se jedná o exemplární příklad **metamorfózy u člověka**, obecněji u savců. Jedná se o transformaci jedné tkáně nebo orgánu v jinou tkáň. Jde o autosomálně dominantní dědičné onemocnění vzniklé *mis-sense* mutací genu kódujícího activinový receptor IA/activin-like kinasu-2 (ACVR1/ALK2), tedy receptor BMP I, který zapříčiňuje skeletální metamorfózu s typickým poškozením prvního známého lidského metamorfogenu. Jedná se o vysoce konzervovanou signální cestu, která reguluje tkáňovou stabilitu po morfogeneze a která při poškození ve vysoko specifickém lokusu (c.617>A:R206H) jeho spuštěním zánětlivým stimulem rezultuje v kostní přestavbu normálně fungujícího pojiva (Kaplan F.S. et al., 2008). Jak píše autor, jedná se o raritní onemocnění, které ale pochopením genetických a molekulárních pochodů při jeho vzniku daleko převyšuje přínos medicíně nad svojí raritností. Typickým obrazem FOP je kongenitální malformace palců noh a progresivní heterotopické osifikace v rozdílných anatomických obrazech. Jaimo ve své práci studoval chování kostního morfogenetického proteinu (BMP) a našel overexpresi BMP-4, potentního osteogenního morfoproteinu u pacientů s FOP (Jaimo A.H.N. et al., 2003). Bližší výzkum neukázal mutaci genu BMP-4. Při fyziologických podmínkách je efekt rodiny BMP proteinů regulovaný principem zpětné vazby antagonistů zejména *nogginu*, *gremlinu*, *follistatinu* a *chordinu*. Paréza této inhibiční řady rezultuje **v overexpresi BMP-4** a následně zvýšené diferenciaci potentních osteogenních buněk. Další poznání této a dalších metabolických cest může přinést nový pohled na léčbu heterotopických osifikací (Jaimo A.H.N. et al., 2003).



Obrázek (Shore E.M. et al., 2006)

Charakteristické paraklinické formy FOP

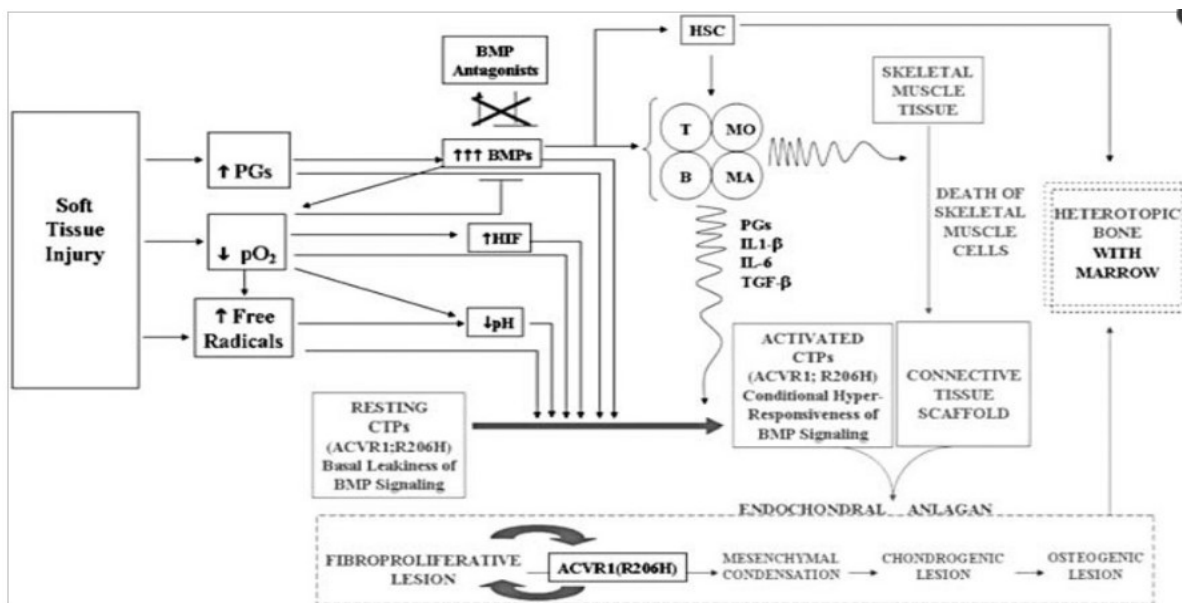
A: extenzivní heterotopická kostní formace na 3D CT páteře 12 ti letého dítěte

B: dorzoplantární radiogram přednoží 3-letého dítěte s typickou deformitou I. MTP kloubů oboustranně

Při porodu jsou v 100% přítomny změny na nohou, poté za první dekády života dochází za **flare-ups** intervalů k bolestivým otokům měkkých tkání s progresivní a permanentně se transformující pojivové tkáně – aponeuros, fascií, ligament, šlach, skeletálních svalů – v heterotopickou kost připomínající **brnění rytířů**. Tato novotvorba kosti tvoří jakýsi rozvětvený druhý kostní systém, druhou kostru, která výrazně a trvale imobilizuje pacienta. Již minimální trauma jako intramuskulární injekce, měkkotkáňové tupé poranění, modřiny, influenza-like onemocnění mohou být silným spouštěčem další ataky *flare-up* a osifikací.

Chirurgické pokusy odstranit nově vytvořenou kost selhávají a ve většině případů vedou k silným flare-ups a masivní novotvorbě další kosti. Srdeční sval, hladká svalovina cévní stěny, extraokulární svaly, bránice a jazyk zůstávají nezasážené. Formování kosti je epizodické, poškození však kumulativní. Již ve třetí dekádě je většina nositelů na vozíčku. Těžké poškození vede k nízké reprodukční schopnosti a celosvětově je známo jen asi deset vícegeneračních

rodin s tímto postižením, většina tedy vzniká jako nová mutace s celkovou četností asi 1: 1 milionu. Jednotka je podceňována, často špatně diagnostikována jako *juvenilní fibromatosa (extraabdominální desmoidní tumor)*, *lymfedém*, *měkkotkáňový tumor*, což vede k četným **biopsiím, které spouštějí další tvorbu** kosti. Proces **metamorfózy** začíná tkáňovým poraněním, které kumuluje zánětlivý infiltrát a postupuje k smrti buněk svalu s jejich náhradou vysoko angiogenní fibroproliferativní tkání s maturací přes mezistupeň chrupavky, který kulminuje ve formaci nového kostního prvku. Nedochozí tedy k přetvoření svalové buňky v buňku osteoblastu, ale k náhradě přes přeprogramování progenitorové buňky.



Obrázek Teoretický model skeletální metamorfózy u FOP (Kaplan F.S. et al., 2007).

PGs– prostaglandiny, HIF hypoxií indukovaný faktor, CTPs connective tissue progenitor cells, HSC hematopoietic stem cells, Mo monocyty, MA mastocyty, rovné šipky – progres, klikaté šipky - vliv

Signální dráha BMPs začíná vazbou a aktivací heterotetramerických transmembránových komplexů I a II typu BMP receptorů. Oba jsou serin/treonín kinázy s podobnými funkčními doménami. Jsou čtyři známé typy receptoru I – TSR(ALK1), ACVR1 (ALK2), BMPR1A(ALK3), BMPR1B(ALK6). Aktivací receptoru dochází k fosforylaci a transmissi signálu přes specifické Smad (1,5,8) a p38 MAPKinázu k regulaci transkripce cílových genů. FOP vykazuje poruchu genu na chromosomu 2q23-24 kódujícího receptor ACVR1, který je jedním ze 7 známých acitivn-like kináz (ALK) v lidském genomu, které kódují

transforming growth factor-beta (TGF- β)/BMP type I receptor důležitý při diferenciaci široké variety tkání v průběhu embryonálního vývoje a postnatálního života (*Harradine K.A. et al., 2006*). Missense mutací dochází k trvalé aktivaci tohoto genu pro GS doménu receptoru ACVR1, čímž z morphogen receptor gene vzniká metamorphogen.

Existují čtyři hypotetické možnosti kontroly flare-ups.

1. blokování spouštěče
2. blokování signální transdukce – mimobuněčným inhibitorem – monoklonální protilátkou MAbs receptoru
3. inhibicí RNA – siRNA proti RNA mutovaného receptoru
4. inhibicí signální transdukce STIs zablokováním množení *connective tissue progenitor cells* (CTP), nebo alterací permissivního mikroprostředí

Takto aberantně exprimující BMPs působí **lokální hypoxii a oxidační stres**, které jsou potřebné k další diferenciaci kmenové buňky v chondrocyt a následné tvorbě heterotopické kosti. V případě FOP již fyziologický oxidační stres může předcházet tkáňovému poškození s uvolněním inflamačních mediátorů a BMPs a s mobilizací volných radikálů a následnou stimulací mutantního ACVR1/ALK2 receptoru s potenciálem kostní metamorfózy (*Olmsted-Davis E. et al., 2007*).

Z dosud známých molekulárních dějů je patrné, že **heterotopická skeletogeneze je startována mikrotraumatem měkké pojivové tkáně s následnou zánětlivou odpovědí** s vytvořením kyselého, hypoxického mikroprostředí s uvolněním prostaglandinů, volných radikálů a prohlubující se hypoxií v součinnosti s prozánětlivými buňkami hematopoetické řady dohromady spolu stimulují odpočívající buňku CTP (**connective tissue progenitor**), která se takto aktivuje. V případě FOP dochází k expresi mutovaného receptoru ACVR1/ALK2 pro BMP s hyperaktivitou a poruchou signalizace a hyperreaktivitou na BMPs (*Kaplan FS, Shen Q et al 2008*). Takto vzniklé fibroproliferativní buňky ve fokusu FOP produkují vysoké množství BMP4 s overaktivitou signálních drah pro BMP vedoucích k enchondrální osifikaci i v případě absence dalších stimulů.

Nezodpovězenou otázkou nabádající k dalšímu výzkumu zůstává, které buňky jsou schopny zastoupit roli *connective tissue progenitor* (CTP). Kandidáty jsou buňky hematopoetické řady, endoteliální buňky, buňky hladké svaloviny, neurální elementy nebo další (Kaplan F.S., Shen Q., 2008).

Léčbou této nosologické jednotky zůstává **symptomatický postup** při vzplanutí *flare-up* aplikace kortikoidů, nesteroidních antirevmatik, inhibitorů leukotriénů, stabilisátorů mastocytů. Transplantace kostní dřeně nevede k vyléčení, i když se jedná o onemocnění na buněčné úrovni, chronická suprese vede ke snížení četnosti flare-ups, ale obecné použití u těchto pacientů není doporučováno. Chirurgické excise, uvolnění kontraktur, nebo osteotomie jsou kontraproduktivní. Záměry léčby, které si vzhledem k dosud známým skutečnostem zaslouží realizaci, jsou tyto: disrupce relevantní indukční signální cesty, blokáda imunologických a inflamatorních spouštěčů, suprese relevantních osteoprogenitorových buněk v cílových tkáních a modifikace tkáňového prostřední umožňujícího heterotopickou osteogenezi (Glaser D.L., Kaplan F.S., 2005).

Analogická morfogeneze tak, jak je prokázána u FOP, se děje i u jiných stavů se zvýšenou tvorbou heterotopické kosti – při současném poranění mozku, míchy, implantaci totální endoprotézy kyčle, atletických poraněních nebo u válečných traumat po explozích. Navíc asi **13% pacientů v konečné fázi srdeční nemoci** tvoří maturovanou heterotopickou kost v aortální chlopni (Mohler E.R. et al., 2001).

3.4.2 ARTERIÁLNÍ KALCIFIKACE, ZMĚNY SRDEČNÍCH CHLOPNÍ

Dlouho bylo mechanické selhání kalcifikovaných srdečních chlopní považováno za pasivní degenerativní proces. Poslední údaje z literatury ukazují, že se jedná spíše o **proces opravy mikrofraktur** s následnou **tvorbou maturované lamelární kosti** s aktivní kostní remodelací, s neoangiogenezí, expresí BMP2 a BMP4, jako potentních osteogenních morfogenů myofibroblasty a preosteoblasty v oblastech přilehlých k B- a T- lymfocytárnímu infiltrátu v **osifikovaných chlopních** (Mohler E.R. et al., 2001). Z tohoto pohledu je správně mluvit o osifikacích srdečních chlopní, spíše než o prostých kalcifikátech. Asociace s hypertenzí, hypercholesterolémií a aterosklerotickou

nemocí je dobře prozkoumána. Origo buněk tvořících kost v srdečních chlopních není známo. Lymfocyty, monocyty a mastocyty nejspíše vnikají do chlopně z krevního toku jako důsledek **endoteliálního poškození** (Ross R. et al., 1999).

Kontinuální subendoteliální síť hladké svaloviny a buňky podobné myofibroblastům jsou přítomny ve fibrózní vrstvě srdeční chlopně (Lester W.M. et al., 1993). V tkáňové kultuře pomnožené **myofibroblasty** ze srdeční chlopně **jsou schopny fenotypické diferenciaci ve buňky podobné osteoblastům** (Mohler E.R. et al., 1999).

Nedávné výsledky studií zkoumající patofyziologii **heterotopické enchondrální osifikace v aterosklerotickém plaku** arteriální cévní stěny ukazují, že osteoprogenitorové buňky připomínají mikrovaskulární pericyty a jsou schopné exprese kostních proteinů (Willette R.N. et al., 1999). Tyto mikrovaskulární pericyty slouží jako rezervoár nezralých prekurzorových buněk schopných vývoje a následné tvorby heterotopické osifikace přes dráhu enchondrální osifikace a jsou ovlivňovány cytokiny a morfogeny z cirkulujících imunitních buněk hematopoetické řady (Doherty M.J. et al., 1998), (Sharrock W.J. et al., 1998).

Ateroskleróza je zánětlivý proces. Tak jako v ložisku heterotopické osifikace, tak i v ložisku aterosklerotického plátu jsou vychytávány makrofágy a lymfocyty. **Mastocyty** upregulují angiogenezi a jsou taktéž zahrnuty v procesu osifikace. Obsahují *metaloproteázy, serinové proteázy, chymázy, kyselá hydrolázy, katepsin, histamin, heparin* a řadu *proangiogenních peptidů* v metachromatických granulích. Proinflamatorní molekuly jako *TNF alfa, PgD2* a *leukotrieny* jsou taktéž vypouštěny z mastoidní buňky. Je pravděpodobné, že aktivace těchto inflamatorních buněk vede k uvolnění cytokinů, chemokinů, růstových faktorů a hydrolytických enzymů, které se podílejí na **angiogenezi**, růstu aterosklerotického plátu a **osifikaci chlopně**. Angiogeneze je esenciální pro longitudinální kostní růst a angiogenetické faktory jako *VEGF* jsou potřebné k procesu enchondrální formaci kosti a procesu kostního hojení zlomeniny. Přítomnost neoangiogeneze ve všech osifikovaných chlopních je konzistentní s hypotézou, že **angiogeneze facilituje kostní formaci**.

Schematický proces osifikace srdeční chlopně:

Normální chlopeň ↓	Fibroblast, extracelulární matrix
Endoteliální poškození, inflamace, cholesterol ↓	Cholesterol, makrofágy
Dystrofická kalcifikace ↓	Hydroxyapatit
Osifikace ↓	Osteopontin, BMP-2, osteonektin, osteokalcin, alkalická fosfatáza - > lamelární kost

➤ časně léze obnáší endoteliální poškození, depozita cholesterolu a inflamaci

➤ dystrofická kalcifikace obnáší v dodatku k cholesterolu a inflamatorním buňkám navíc hydroxyapatitové krystaly.

Lamelární kost vzniká sekundárně v procesu enchondrální osifikace v místě původní kalcifikace chlopně v oblasti myofibroblastového origa.

Patologický mechanismus odpovědný za vznik osifikací prozatím není podrobně znám, ačkoliv je detailně zkoumán. Dostupná data každodenně košatě narůstají. **Procesy podobné osifikacím** nalézáme jak **v cévním systému** (příkladem: kalcifikace srdečních chlopní, ateroskleróza, cévní příhody, infarkt myokardu, a další), tak **v muskuloskeletálním systému** (heterotopické osifikace v užším slova smyslu). Tyto procesy se podílejí nemalou měrou v různorodých tkáňových systémech **i při kancerogenezi**. Jejich patofyziologie bude pravděpodobně vzájemně provázaná. Proto jsou již desetiletí zkoumány jednotlivé signální cesty, buněčné populace, četné buněčné působky a faktory prostředí s cílem terapeutického nebo lépe profylaktického zásahu.

Již v roce 1971 *Craven* hlásí transformaci primitivních mesenchymálních buněk nacházejících se v měkkých **tkáních fascie v osteogénní buňky** jako základní patomechanismus vzniku heterotopické osifikace při splnění dalších podmínek (*Craven P.L., Urist M.R., 1971*).

Aktuální výzkum ukazuje na **buněčný původ** patologické ektopické tkáně. Několik studií dokládá ektodermální, ale i endodermální původ buněk v mechanismu a patofysiologii tohoto procesu. (*Rutherford RB, Racenis P et al., 2003*), (*Mani S.A., et al., 2008*). Tyto buňky se můžou nepřímo podílet na osifikacích. Je ale nepravděpodobné, že z nich v přímé linii vznikají osteogenně aktivní buňky. Endodermální buňky nejsou přímo odpovědné za vznik osifikací. Je prokázán jejich parakrinní efekt a *cross-talk* mechanismus působení. (*Meury T. et al., 2006*), (*Bidarra S.J. et al., 2011*), (*Kolbe M. et al., 2011*). Nejpravděpodobnějšími kandidáty jsou **MSC (mesenchymal stem cell) – mesenchymální kmenové buňky**. *Wosczyzna* a kolektiv přímo prokazují v ložiskách heterotopických osifikací progenitory řady osteogenních a chondrogenních řad (*Wosczyzna M.N. et al., 2012*). Na druhou stranu *Kan* a kolektiv prokazují, že buňky podílející se na osifikacích ve fyziologických procesech organismu nemusí být zahrnuty ve vzniku heterotopické osifikace (*Kan L. et al., 2014*).

Klinická data z registrů kloubních náhrad ukazují, že **svalové poškození** je rizikovým faktorem pro rozvoj heterotopické osifikace (*Cohn R.M. et al., 2011*).

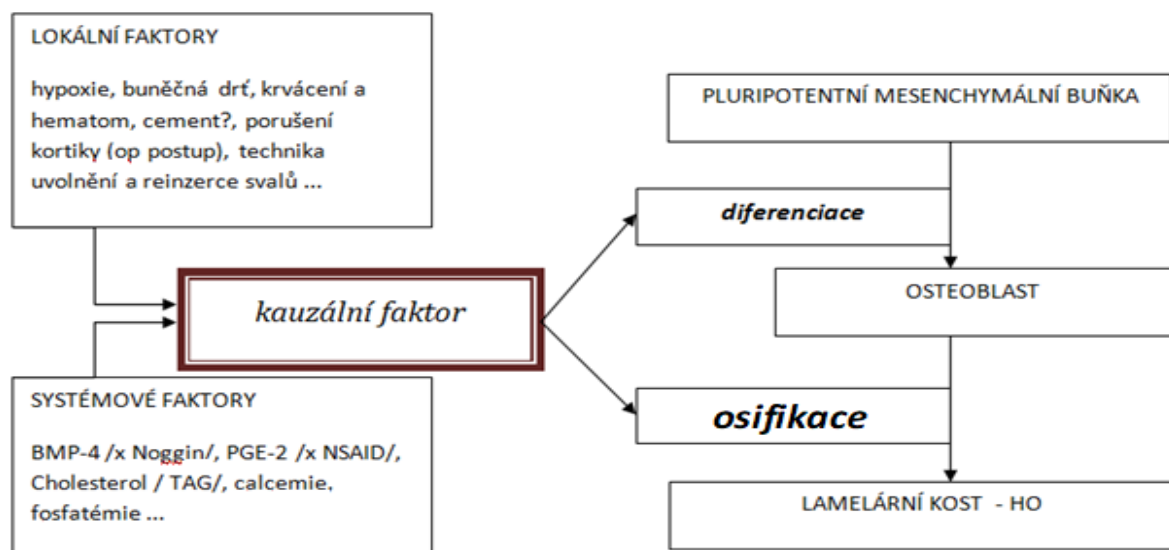
Pro opravu poškozeného svalu jsou aktivovány *m-progenitory*, které za určitých okolností mají osteogenní potenciál.

Iniciální stádium formace HO je provázeno venosní stázou a arterio-venosními zkraty v tkáních. Metabolické a vaskulární změny jsou následkem poruchy **balance autonomního nervového systému** a mohou hrát důležitou roli v metaplazii a vzniku HO. (*Chantraine A. et al., 1981*).

Imobilizace po náhradě TEP kyčelního kloubu a méně časté cvičení vede k rozvoji vyšších stupňů HO. Energické cvičení rozsahů pohybu po několika týdnech imobilizace taktéž vede k rozvoji HO, naštěstí menšího rozsahu. (*osobní zkušenost – pacienti po TEP ležící několik týdnů po operaci z jiných příčin mají vyšší výskyt HO*). Opakované hluboké rány nebo těžké zhmožděny provází malé procento rozvoje HO, byly pozorovány jen malé kalcifikace. Zvláštní opatrnosti je potřeba dávat při rozcvičování ztuhlých kloubů. Toto je esenciální v rámci prevence formování HO (*Michelsson J.E. et al., 1983*). Zde je vhodné volit některou z metod sekundární profylaxe. Zvláště vyskytne-li se u pacienta navíc některý z rizikových faktorů pro novotvorbu kosti.

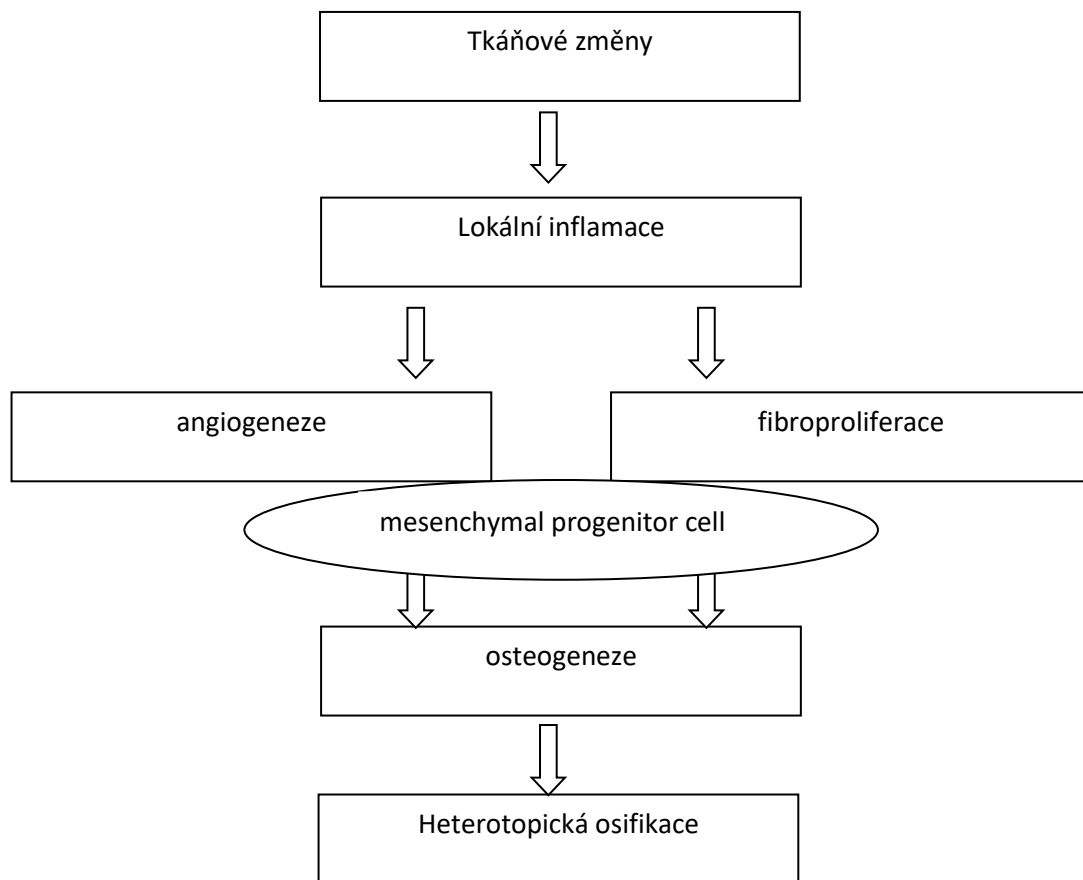
Již téměř půlstoletí platí postulát o **3 nutných podmínkách** pro vznik heterotopické osifikace (*Chalmers J. et al., 1975*):

- *přítomnosti prekurzorové buňky s osteogenním potenciálem*
- *existenci spouštěcího agens – tzv. triggeru*
- *permitivního prostředí*



Splněním těchto podmínek může být započata transformace mesenchymálních buněk do buněk tvořících kost. Tato diferenciace je indukována proteiny z rodiny BMP (Bosch P. et al., 2000).

Dle uvedeného schématu je **kaskáda následující**: tkáňové změny s následnou lokální inflamací vedou ke změnám v oblasti transkripce a následná aktivace signálních cest a vznik cytokinových bouří vede k poruše ekvilibria homeostázy vazivové tkáně s novotvorbou vaziva a neoangiogenezí s postupnou formací a dalším vyhráváním ektopické kosti, kterou nazýváme **heterotopická osifikace**.



Analýzou klinických dat lze říct, že **osteotomie** s následnou dislokací buněk kostní dřeně do okolních tkání je rizikem, resp. predispozicí pro rozvoj HO (Pavlou G. et al., 2021). Podporuje to výsledek studie na zvířecím modelu králíka, kde předvrtání dutiny femuru a úmyslné ponechání fragmentů kostní dřeně v ráně vede k tvorbě HO (Tannous O. et al., 2013). Taktéž je známo, že kostní dřeň obsahuje mesenchymální kmenové buňky (MSCs) a další osteogenní progenitory (Post S. et al., 2008). Tyto buňky jsou ale rozesety téměř ve všech tkáních jako prvky homeostázy a buněčné opravy. Sval má

ohromnou schopnost autoreparace a obsahuje proto velké množství progenitorových buněk za tímto účelem. Tyto *m-progenitory* jsou heterogenní skupinou a zahrnují jak nevázané, tak vázané progenitory. Mohou sídlit podél svalových vláken nebo též v intersticiu, s předpokládanou funkcí následné myogeneze a angiogeneze (Sambasivan R. et al., 2015). Myogenní progenitory známé jako **satelitní buňky** jsou odpovědné za svalovou regeneraci a exprimují na povrchu CD 56. Ze svalů odvozené mesenchymální kmenové buňky (M-MSCs) neexprimují myogenní marker Pax7, ale mohou se podílet na svalové regeneraci, někdy exprimují taktéž PDFGR- α . Obě tyto buněčné populace jsou schopné multilineární diferenciaci zahrnující taktéž krok osteogeneze (Bosch P. et al., 2000), (Oishi T. et al., 2013).

Další důležité faktory podílející se na rozvoji osifikací jsou **hyperkalcémie**, změny v aktivitě **autonomního nervového systému** (zvýšení tonu **sympatiku**), **prolongovaná imobilizace**, zejména s následnou **forsírovanou mobilizací a hormonální dysekvilibriem** mezi parathyroidním hormonem a kalcitoninem. (Shebab D. et al., 2002).

Eikosanoidy (zejména prostaglandiny, leukotrieny) jsou důležitými faktory v metabolismu kosti. Prostaglandin E2 indukuje na dávce závislé zvýšení formace periosteální lamelární kosti. Podkožní aplikace PGE2 u potkanů vede k heterotopické kostní modelaci. Angiogenní a vazodilatační efekt PGE2 je dobře prozkoumán a taktéž stimuluje tvorbu kolagenu. Exkrece **PGE2 ve 24 sběru moče** je hodnotný ukazatel časného rozvoje heterotopických osifikací a lze ho použít jako **diagnostický marker** (Nollen A.J. et al., 1973), (Ritter M.A. et al., 1977).

Zvýšení hladiny **serové kreatininy (CK)** a **hydroxyprolinu** ve 24-hodinovém sběru moči bylo pozorováno taktéž u pacientů s míšní traumatickou lézí s následným rozvojem vzniku osifikací (Chantraine A., 1981), (Klein L., 1966), (Mysiow W.J. et al., 1993). Naproti těmto nálezům u dospělé populace je hladina alkalické fosfatázy stacionární v období rozvoje HO u dětí (Kluger G., 2000).

Ve studii *Molligana* je na zvířecím modelu **zkoumán vliv prostředí** na osteogenní potenciál svalových progenitorů (m-progenitors) a potenciální rozvoj HO (Molligan J. et al., 2015). Potenciální zdroj HO byl rozdělen na 3 skupiny – klamráž gluteální muskulatury u jedné skupiny a osteotomie

trochanteru u druhé skupiny, dále společná skupina s poškozením svalu i kosti. Následně v určitých časových intervalech byly prováděny histologické a histochemické kontroly odebrané tkáně s kultivací v osteogenním mediu po dobu 3 týdnů a s cílem detekce osteogeneze mineralizací matrix a expresí genů spojených s osteogenezí. Jednak *kolagenu typ 1*, *RUNX2 (runt-related transcription factor 2)* a *osteokalcinu* ve skupině svalové a poté exprese *BMP2* ve skupině osteotomické a taktéž histologické vyšetření kalciových depot v kostní matrix. Výsledky ukazují, že poslední kombinovaná skupina traumatu svalu a kosti vykazuje nejvyšší potenciál pro rozvoj HO a taktéž mapování na povrchu umístěných buněčných značek směřuje k pravděpodobnému zdroji tvorby kosti záchytem *muscle-derived mesenchymal stem cell* (M-MSC, tyto nesou povrchní antigen CD 56 a *PDGFR α* , *platelet-derived growth factor receptor- α*).

Hlubším zkoumáním těchto procesů se dostáváme k jednotlivým dílčím řídicím pochodům a substancím na různých úrovních těchto biochemických kaskád v signálních drahách rozličných tkání vedoucích k formaci HO.

Hnědá tuková tkáň, nervová tkáň, cévní systém, skeletální sval, imunitní systém a jeho buňky mohou obsahovat buněčné působky jako *BMPs*, *substance P*, *CGRP*, *kapsaicin*, *noggin*, *cromolyn*, *leptin*, *osteopontin*.

3.5.1 BMP, RODINA BONE MORPHOGENETIC PROTEINS

Bone morphogenetic proteins (dále jen BMPs) je skupina proteinů, které jsou pojmenovány po originální izolaci z kosti již v roce **1965** *Uristem (Urist M.R. et al., 1965)*. Jedná se o heterogenní skupinu růstových faktorů tvořených buněčnými řadami z několika tkání: z kostí, cév (*Smadja D.M. et al., 2008*), nervů (*Anderson R.M. et al., 2006*), krevních elementů (*Bhatia M. et al., 1999*), a dále také z tukové tkáně (*Tseng Y.H. et al., 2008*) v časném embryonálním vývoji. Rodina BMPs působí podobně i v dospělém organismu, kdy **reguluje expanzi a diferenciaci progenitorových buněk** tkání (*Yanagita M., 2009*). Enzymaticky je to také nesourodá skupina, např. BMP 1 je proteáza rozkládající prokolagen a takto umožňuje vznik kolagenu. Jiné kostní morfogenetické proteiny jsou řazeny do velké rodiny TGF- β (*transforming growth factor β*).

Nejlépe prostudovaným členem této rodiny je **BMP2**, který je vysoce konzervován a který je běžně spojován s různými formami *heterotopických osifikací* (Kaplan F.S. et al., 2004). Elevace hladiny BMP2 je přítomná při poranění svalu (Beiner J.M. et al., 2002), nebo při změnách krevního toku (Sucosky P. et al., 2009) a taktéž při kostním traumatu (Kwong F.N. et al., 2008). Dalším zástupcem je **BMP4**, který se podílí na apoptóze buněk neurální lišty a takto nepřímo ovlivňuje vývoji kostí a svalů. **BMP3** redukuje hustotu kostní hmoty (Redei G.P. et al., 2008).

Signální dráha BMPs začíná vazbou s následnou aktivací heterotetramerických transmembránových komplexů I a II typu BMP receptorů. Oba jsou serin/treonín-kinázy s podobnými funkčními doménami. Jsou známé čtyři typy BMP receptoru I – TSR (ALK1), ACVR1 (ALK2), BMPR1A (ALK3), BMPR1B (ALK6). Aktivací receptoru dochází k fosforylaci a následné transmisi signálu přes specifické Smad (1,5,8) a p38 MAPKinázu s následnou regulací transkripce cílových genů. *Fibrodysplasia ossificans progressiva* vykazuje poruchu genu na chromozomu 2q23-24 kódujícího receptor ACVR1, který je jedním ze 7 známých *activin-like* kináz (ALK) v lidském genomu. Tyto kódují *transforming growth factor-beta* (TGF-β)/BMP type I receptor důležitý při diferenciaci široké variety tkání v průběhu embryonálního vývoje a postnatálního života (Harradine K.A. et al., 2006). *Missense* mutací dochází k trvalé aktivaci tohoto genu pro GS doménu receptoru ACVR1, čímž z morphogen receptoru genu vzniká metamorphogen.

Ze studie *Olmsted-Daviesové* plyne, že BMPs mohou **spouštět diferenciaci mesenchymálních buněk** směrem k adipocytům, chondrocytům nebo osteoblastům, v závislosti na transkripčním mechanismu, který je aktivován (*Olmsted-Davis E. et al., 2007*), (*Miyazono K. et al., 2005*). Průkaznost hnědého adipocytu v modelu heterotopické osifikace je založena na up-regulaci PPAR-gama cesty indikované BMP2 s následnou noradrenalinem řízenou expresí PPAR-gama co-aktivátoru 1 alfa, která mediuje konverzi těchto buněk v **hnědé adipocyty**. Takto je ovlivněn počáteční efekt BMP2 na sympatické neurony, resp. jejich progenitory. BMP2 je taktéž schopno ovlivnit produkci neurotrofických faktorů, jako je *glial-derived neurotrophic factor*, který může působit na vrůst neuritu do injektovaného okrsku.

Zánětlivé a traumatické procesy tvoří pozadí pro vznik jakékoliv ektopické osifikace. Uvolnění **BMP2** je jasným spouštěčem vzniku osifikací (*Salisbury E.A. et al., 2012*), (*Kan L. et al., 2012*). Tato substance je nejčastěji uvolňována při traumatu a následkem uvolnění je eskalace zánětlivé odpovědi, kterou můžeme detekovat zvýšenou hladinou *substance P* a *Calcitonin Gene-Related Proteinu (CGRP)* s následnou rekrutizací imunitních buněk jako jsou neutrofilů, mastoidní buňky a krevní destičky (*Salisbury E.A. et al., 2012*). Následná degranulace mastoidních buněk, zvýšená aktivita proteáz a přítomnost aktivovaných metaloproteináz provokuje lokální tkáňovou odezvu. BMP2 byl taktéž popsán jako spouštěč molekulární dráhy pro diferenciaci progenitorních buněk z perineuria periferního nervu v hnědé adipocyte-like buňce, která je esenciální pro remodelaci nervu a související revaskularisaci. Tyto vytvářejí potřebné prostředí pro současnou formaci heterotopické osifikace. Dalším popsáním dějem při migraci buněk perineuria do místa zánětu a následné diferenciaci v buňky podobné buňkám hnědého tukového tkaniva je zvýšení spotřeby kyslíku, a tedy nastolení **hypoxického mikroprostředí**, které zvýhodňuje proces chondrogenese (*Olmsted-Davis E. et al., 2007*). Tyto buňky taktéž exprimují *vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)*, který se podílí na neovaskularizaci, reoxygenaci mikroprostředí a následně může vést k procesu osteogeneze.

3.5.2 MEDIACE BOLESTI VE VZTAHU K HETEROTOPICKÝM OSIFIKACÍM

Tvorba kosti mimo skelet je dějem rezultujícím z traumatického poranění s četností asi 5 % všech traumatických poranění vedoucích k tvorbě HO (*Bossche L.V. et al., 2005*). Zvláště jsou HO spojovány s poškozením centrálního nervového systému, kdy je prokázán vztah **hypotalamické kontroly** několika neuroendokrinních faktorů s přímou regulací osteoblastické funkce (*Fu L. et al., 2005*), (*Galli S.J. et al., 2008*). Není však jasné, zda tento vztah vede přímo k rozvoji osifikací.

V práci *Forsberga* je popsána 60% incidence vzniku HO po válečných poraněních bombovými útoky a tlakovou vlnou, které vedou k signifikantnímu poranění jak CNS, tak PNS (*Forsberg J.A. et al., 2009*). Nedávno byl popsán vztah BMP2 s přímým nárůstem uvolnění neuroinflamačních proteinů ze sensorického neuronu, byla popsána rapidní up-regulace **substance P** a *calcitonin-gene related peptidu (CGRP)* v kulturách sensorických neuronů po

přídavku rekombinantního BMP2 (Bucelli R.C. et al., 2008). Aferentní senzoričké vlákna PNS uvolňují *substanci P* a *CGRP*, které vedou k indukci **neuroinflamace**. Tyto senzoričké neurony jsou stimulovány noxami mechanickými, termálními nebo chemickými s následnou zpětnou vazbou pro bolest a teplotu jak lokálně, tak centrálně přes elektrickou signalizaci (Schaible H.G. et al., 2005). *Vanilloidový (kapsaicin) receptor TRPV 1 (transient receptor potential cation channel V1)* je nociceptivní iontový kanál lokalizovaný na volném nervovém zakončení, který je aktivován některými z těchto stimulů a podílí se na **mediaci bolesti** (Khairatkar-Joshi N. et al., 2009). **Kapsaicin** je mimo jiné součástí chilli papriček a je chemickým stimulem, který může aktivovat tento kanál s následným influxem vápníku a sodíku do senzoričkého neuronu a tedy spuštěním jeho depolarizace. Při normálních hladinách vazba kapsaicinu přenáší vjem bolesti. Vysoké dávky vedou k masivnímu průniku iontů do buněk s následkem buněčné smrti senzoričkých neuronů exprimujících TRPV1. Tyto neurony byly popsány v řadě aktivit jako **tkáňová regenerace a údržba** (Razavi R. et al., 2006), tak jako se podílejí na kostním hojení po zlomeninách, které je značně zpomaleno při ablaci těchto nervových buněk kapsaicinem (Apel P.J. et al., 2009).

Byly izolovány buňky z kostní dřene, které nebyly rozeznatelné od buněk fetálních periferních nervů, které jsou spojeny s následnou **transformací v melanocyty kůže** u dospělých (Adameyko I. et al., 2009). Kostní **Ewingův sarkom** je složen právě z takovýchto nízce diferencovaných buněk, které nenesou stopy mesenchymálních buněk, ale právě značky neuronálních buněk kostní dřene (Hu-Lieskovan S. et al., 2005). Tady se nabízí otázka, jestli je neuronální buňka tím pravým předchůdcem osteogenních progenitorů a následné tvorby kosti v měkkých tkáních.

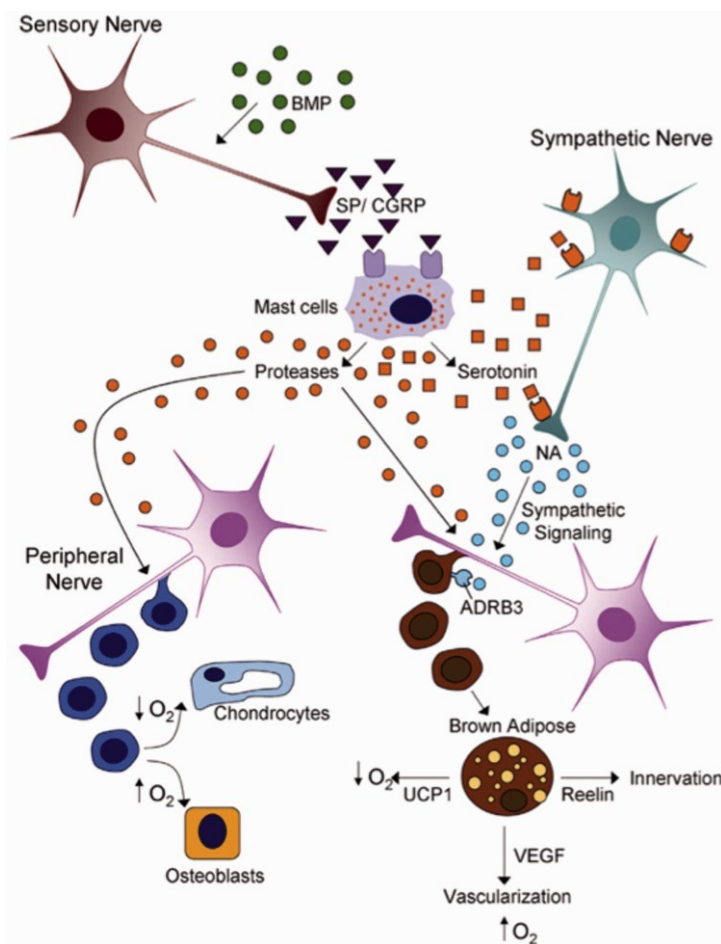
V práci *Salisburyové* byl vytvořen model rapidní de novo vznikající kosti na podkladě exprese fyziologických hladin BMP2 v místě kostní formace doručeným adenovirem transdukovaných buněk exprimujících BMP2 ve svalu s následnou iniciací kaskády enchondrální osifikace v průběhu 7 dnů s výsledkem tvorby kosti a kostní dřene (Salisbury E. et al., 2011). Takto byl popsán a experimentálně ověřen jeden z několika různých způsobů, jak se **buňka periferního nervu podílí na tvorbě heterotopické osifikace**.

Tkáňové prostředí je kritické pro rozvoj osifikací ve svalech. V klasickém experimentu osteoindukce je BMP ve formě demineralizované kostní matrix implantováno do svalu a následně indukuje proces osteogeneze (Scott M.A. et al., 2012). **Zlomenina, osteotomie, amputace**, které přirozeně iniciují osteogenezi pro kostní hojení ovlivňují up-regulaci BMP-2,-6,-7 v okolních tkáních, zvláště v kosterním svalu. Tato cesta je také regulována antagonisty BMP (Dean D.B. et al., 2009), příkladem může být **noggin**, který vyvazuje BMP extracelulárně. V poškozeném svalu dochází k up-regulaci BMP receptorů a fosforylaci SMAD 1, 5 a 8, které jsou klíčovými elementy v nitrobuněčné signální dráze, která kontroluje tkáňovou osifikaci (Scott M.A. et al., 2012). Je prokázáno, že klíčovou roli pro signální dráhu BMP má receptor *BMPRI1A*, který je v prostředí osteogeneze výrazně upregulován. V případě knock-out genu pro tento receptor je výsledkem zvýšená **produkce kostní formace** (Kamiya N. et al., 2008).

Ve studii *Olmsted-Davisové* na zvířecím modelu potkana s indukcí enchondrální osifikace spuštěnou injekcí BMP2 se do 24 hodin začaly v okolí kumulovat **hnědé adipocyty**, které se podílejí na vzniku **hypoxického stresu** (pozitivita barvení pro pimonidazol), který je základem diferenciací kmenových buněk na chondrocyty a potažmo formaci heterotopické osifikace (Olmsted-Davis E. et al., 2007). Manipulace transkripční kontroly adipocytu v měkkých tkáních může nabízet prevenci, nebo léčebnou strategii při rozvoji kostní formace v extraskeletální tkáni.

Nedávné statistiky udávají až 60% incidenci HO u pacientů s válečnými poraněními jako následky tlakových vln. Je prokázáno, že **BMP2** je přes signální cesty schopno uvolnit *substanci P*, *Calcitonin Gene-Related peptide (CGRP)* z periferního senzorkého nervu. Koncentrace těchto látek zůstává vysoká při kostní novotvorbě. **Mastoidní buňky**, které jsou aktivovány těmito substancemi, jsou klíčovou skupinou při ovlivnění tvorby HO ve studiích (Cox J.S. et al., 1967). Blokadou jejich degranulace (**cromolyn**) kostní novotvorba rapidně klesá. Imunohistochemická analýza odhalila expresi kmenových buněk z periferního nervu (značky *nanog* a *Klf4*), stejně tak osteoblastů (značka *osterix*) po indukci BMP-2 u myši léčených cromolynem. Mastoidní buňka po aktivaci přes signální cestu s BMP 2 prochází degranulací s uvolněním

degradačních enzymů: *tryptázy a chymázy*. Tyto enzymy následně ovlivňují další proteiny vedoucí k jejich aktivaci. Souhrnem lze říct, že tato studie předpokládá působení BMP2 s přímým důsledkem na sensorický neuron s indukci neurogení inflamace s důsledky remodelace nervu a migrace osteogenních nebo jiných kmenových buněk z nervu. Taktéž dokládá *signalizaci sensorických neuronů pro expresi mediátorů neuroinflamace a migrace s následnou degranulací mastoidních buněk*. Blokáda této signální cesty **signifikantně redukuje výskyt HO**, což nepřímo dokazuje podíl kmenových buněk v tomto procesu. (Salisbury E. et al., 2011)



Osifikace je iniciována lokálním poškozením tkáně vedoucím k uvolnění a zvýšení hladiny BMP-2 mířeným na sensorický nerv.

Následně kaskáda molekulárních mechanismů zahrnující vazbu Substance P a CGRP na mastoidní buňku a signální dráha sympatického systému indukuje remodelaci periferního nervu.

Tato remodelace posléze indukuje produkci chondroosseálních, gliálních, vaskulárních a progenitorových buněk, které odpovídají na signály z okolních buněk podobných hnědému tukovému tkanivu a regulují lokální obsah kyslíku, vaskularizaci a inervaci potřebnou k formaci HO.

obrázek : (Reichel L.M. et al., 2014)

kaskáda buněčné signalizace – popis napravo

3.5.4 HNĚDÁ TUKOVÁ TKÁŇ – HNĚDÉ ADIPOCYTY

Úkolem bílé tukové buňky je uchovávat energii v lipidech, zatímco hnědá tuková buňka má exkluzivní roli v převodu živin na kyslík a teplo v procesu mediovaném *UCP-1*. Při aktivaci této kaskády dochází k rozvázání mitochondriální respirace od ATP-syntézy vedoucí k uvolnění energie v podobě tepla (*Olmsted-Davis E. et al., 2007*). Klasicky je tato dráha využita ve stavu, kdy organismus potřebuje více tepla, tedy hlavně při probírání se z hibernace nebo ihned po porodu. Proto zdravé děti a dospělí, kteří jsou primárně ochráněni před extrémním chladem, postrádají dostatečné depo funkčního hnědého tuku. Akumulace buněk hnědé tukové tkáně po stimulaci BMP2 dává těmto buňkám unikátní místo **v procesu heterotopické osifikace při regulaci tkáňové hypoxie**. Tato má za následek indukci exprese pro chondrocyty specifických genů v mesenchymální kmenové buňce vedoucí k diferenciaci kmenových buněk v maturované chondrocyty (*Robins J.C. et al., 2005*).

3.5.5 LEPTIN

Jedná se o protein tvořený v adipocytech patřící do skupiny adipokinů. Je tvořen jak v bílé, tak hnědé tukové tkáni, v placentě, oocytech, epitelu prsní žlázy, hypothalamu, hypofýzy nebo v kosterním svalu. Váže se na *Ob*-receptor, který má 6 izoform *a-f*. Hlavní funkcí leptinu je adaptace organismu na hladovění s velkým podílem na energetické homeostáze. Omezuje příjem potravy, zvyšuje energetický výdej, signalizuje množství tuku v organismu, zvyšuje vychytávání glukózy a jaterní glukoneogenezi. Dalším úkolem je regulace pochodů rozvoje reprodukčních orgánů a puberty. Ovlivňuje četné imunitní pochody, kardiovaskulární funkce a nepřímo i kostní metabolismus. Nízká koncentrace leptinu, nevyhovující nutriční stav, pozdní menarche jsou rizikovými faktory pozdějšího rozvoje osteoporózy. Hladina **leptinu koreluje se zásobami tělesného tuku** v organismu, obecně jsou hladiny vyšší u žen, a to bez ohledu na stáří, hmotnost nebo objem tělesného tuku. Obezita je považována za stav leptinové rezistence s jeho vysokými hodnotami v séru. Látkou potlačující leptin může být cukr – fruktóza. (*Cornish J. et al., 2006*)

U zvířat postrádajících hnědou tukovou tkáň je objem formované kosti v závislosti na stimulaci BMP2 trojnásobný při měření microCT a více než pětinasobný při měření histomorfometrií v porovnání se zvířaty, které mají

normální produkci hnědé tukové tkáně. Tento výsledek předpokládá přítomnost alternativní buňky schopné indukce hypoxie. Tedy pokud nejsou v rámci procesu kostní formace v heterotopických tkáních mimo skelet k dispozici hnědé adipocyty, může jejich místo k tvorbě hypoxického mikroprostředí převzít bílý adipocyt, který „shoří“ poblíž místa BMP2 syntézy, analogicky k oxidativní destrukci této buňky při léčbě **leptinem** (Orci L. et al., 2004). Tento proces vytváří rozsáhlé hypoxické okrsky pro tvorbu chrupavky. Tato hypotéza získává oporu z literatury pojednávající o **spojení BMP exprese s metabolismem mastných kyselin v adipocytech** (Witthuhn B.A., Bernlohr D.A., 2001).

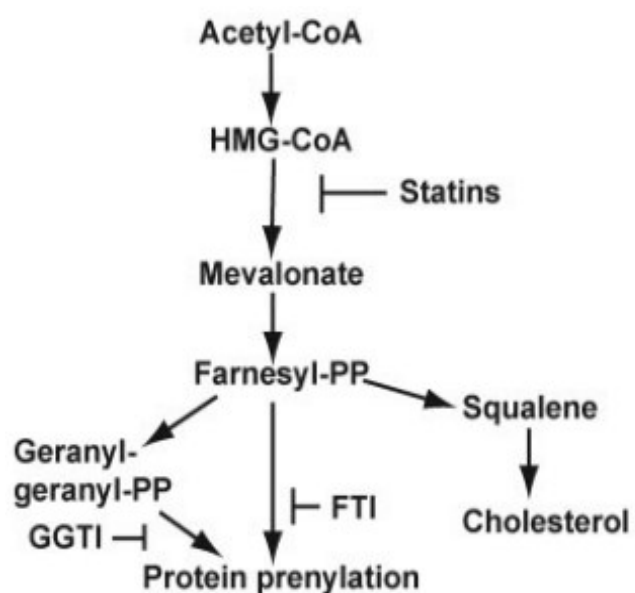
Při indukci **hyperleptinemie** adenovirem dochází k rapidní depleci tkáňového tuku bez elevace hladiny volných mastných kyselin a ketogeneze, z čehož vyplývá, že tuk uchovávající adipocyty oxidují tuk. Jedná se o výrazný rozdíl se spalováním tuků v průběhu hladovění, kdy dochází k eskalaci ketoprodukce a hladiny volných mastných kyselin (Orci L. et al., 2004).

3.5.6 STATINY

Mezi statiny patří skupina látek, které inhibují *HMG-CoA reductázu*, rate-limiting enzym v syntéze *mevalonátu* a jsou široce užívány k protekci cerebrovaskulárních, kardiovaskulárních nemocí. Nedávný výzkum taktéž prokazuje úspěch v **léčbě** stavů spojených s neurogení inflamací, a sice **migrenosní bolesti, revmatoidní artritidy a reaktivní bronchitidy**.

Principy tohoto působení jsou na vaskulární úrovni a v obecné protizánětlivé odpovědi, nově je prokázán přímý účinek na buněčné a molekulární mechanismy neurogení inflamace.

obrázek : (Bucelli R.C. et al., 2008)



Je prokázán vztah **up-regulace BMP** a *activinu* na *CGRP* a *substanci P* v návaznosti na traumatické poškození tkáně nebo inflamaci (Xu P. et al., 2005). Tento efekt je prokázán jak in vitro, tak in vivo (Bucelli R.C. et al., 2008). Statiny blokují indukci *CGRP* a *substanci P* při současném podání s BMPs nebo *activinu*. Takto působily **lipofilní statiny** v závislosti na jejich dávce – *atorvastatin*, *lovastatin*, *mecastatin* a *simvastatin*, zatímco **hydrofilní pravastatin** tuto funkci nemá, nejspíše proto, že v oblasti buněčné membrány buňky sensorického nervu pro něj neexistuje transportní protein. Maximálního účinku bylo dosaženo dávkami užívanými ve standardních schématech k blokaci HMG-CoA reductázy, tedy 0,1 microM na ED 50 související s 30 nM. Suplementací mevalonátu byl tento proces reverzně pozastaven, což ale neplatí pro isoprenoidní prekurzory.

Neurogenní inflamace je mediovaná uvolněním proinflamačních substancí z primárně sensorického nervu s cílem účinků na periférii, zvláště na mastocyty, imunitní buňky, buňky hladké svaloviny cévní, které se podílejí na další zánětlivé odpovědi. Za generaci této odpovědi jsou zvláště odpovědné sensorické neurony menšího průměru citlivé ke kapsaicinu a mezi mnoha látkami uvolňovanými těmito buňkami mají prominentní postavení právě *CGRP* a *substanci P*, které jsou odpovědné za iniciaci zánětlivé odpovědi. A novým účinkem statinů je prokázána modulace exprese těchto proinflamačních neuropeptidů ve smyslu regrese hladin, a tedy snížení potence k formaci heterotopické osifikace ve tkáních.

Na druhou stranu v práci Mundyho (Mundy G. et al., 1999), který spojil BMP2 promotor s genem *luciferasy*, je patrné, že statiny (inhibitory HMG-CoA reductázy) stimulují promotor BMP2. Taktéž zvyšují množství osteoblastů a množství nově tvořené kosti, podobné jako u rekombinantní BMP2. Tento děj byl podložen na zvířecím modelu, kdy orální administrace statinů zvýšila množství trabekulární kosti u potkanů. Další studie dokládají, že **statiny mají protektivní roli v oblasti hojení zlomenin.** (Chan K.A. et al., 2000), (Wang P.S. et al., 2000), (Meier C.R. et al., 2000).

3.6 HISTOLOGIE

Fibroblastická metaplazie je důležitým krokem v procesu osifikace. Histologické studie jasně demonstrují zóny fibroblastické proliferace následované chondroblasty, které jsou transformovány v osteoblasty s krevními cévami a Haverskými systémy. *Michelsson* prokazuje, že opakované forsírované cvičení rozsahu hybnosti ztuhlého kloubu kolene indukuje rozvoj heterotopické osifikace ve čtyřhlavém svalu stehna pokusného králíka (*Michelsson J.E. et al., 1980*). Ačkoliv změna cvičebného cyklu do jiného rozsahu hybnosti změnila i pozici rozvíjející se osifikace.

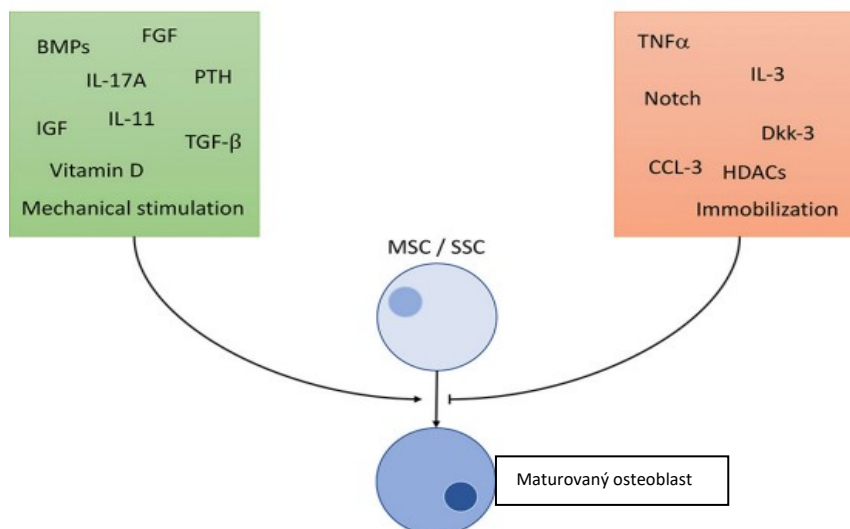
V osifikátu je patrná maturovaná lamelární kost na periferii, obklopená kapsulou komprimovaných svalových vláken a pojivové tkáně. Edém, hypersenzitivita, svalová nekróza a osteoporóza kolem rozvíjejícího se heterotopického osifikátu jsou spíše následky než příčiny tohoto procesu. Předpokládá se, že kost se tvoří v rovinách mezi jednotlivými svaly a přímo ve svalu vlastním jako takovém. Mohou existovat můstky mezi novotvořenou kostí a vlastním skeletem, tyto ale **neobsahují periost**. Maturovaný osifikát vykazuje známky spongiosní kosti a zralé lamelární kosti s krevními cévami a kostní dřeví s velmi **málo rozvinutou hematopoézou**. *Lotta* popisuje mikrovaskulární změny ve spojitosti s formací heterotopických osifikací u paraplegiků (*Lotta S. et al., 2001*). Tyto změny mohou být následkem hypoxie v kolemkloubních měkkých tkáních, která může vést k metabolickým změnám, které se můžou podílet opět na rozvoji HO.

3.6.1 BUNĚČNÉ ELEMENTY, SIGNÁLNÍ CESTY Z POHLEDU VZNIKU HO

Kostní systém lze hrubě dělit na část spongiosní a část kompaktní. Kompakta slouží jako mechanická strukturální opora pro celé tělo, jako zásobárna kalcia. Tvoří zevní plášť kterékoliv kosti a je tvořena osteony. Spongióza je trabekulární kostní síť obsahující červenou a bílou kostní dřeví podílející se na procesu hematopoézy. Je značně vaskularizovaná, i když ne inervovaná jako kompakta. Obě kostní části obsahují 3 hlavní skupiny buněk: osteoklasty, osteoblasty a osteocyty, které tvoří 95% buněčné populace.

OSTEOBLASTY

Jedná se o anabolickou část buněčné triády kosti. Tyto buňky produkují extracelulární matrix – **osteoid**, obsahující zejména kolagen typu I, proteoglykany a vodu. Pro zátěž se stává osteoid funkční až po procesu mineralizace krystalky hydroxyapatitu. Osteoblasty jsou deriváty kosterních kmenových buněk (*skeletal stem cells – SSC*), což jsou podtypy mesenchymálních kmenových buněk (*mesenchymal stem cell – MSC*). SSC jsou schopny maturovat do rozličných typů buněk kosterního systému, a sice chondrocytů, adipocytů a osteoblastů. Pro správné směřování jsou vystaveny různorodému koktejlu diferenciačních faktorů.



obrázek: důležité hráči pro vývoj osteoblastu: (Tsukasaki M, Takayanagi H., 2019)

- BMPs – bone morphogenic proteins z rodiny TGF-β
- TGF-β1-3 – pozitivně ovlivňuje diferenciaci přes Runx2 gen
- IGF – inzulin like growth factor, diferenciaci osteoblastů
- FGF – fibroblast growth factor, taktéž diferenciaci obdobně přes RUNx2
- IL-11 – uvolněn na podkladu mechanické zátěže a vlivem PTH s cílem downregulace Wnt inhibitorů Dkk-1/2
- IL-17A – podpora diferenciaci MSC
- PTH – stimule diferenciaci osteoblastů, dlouhodobý efekt s odbouráním kosti
- Vitamin D – upregulace osteoblastických specifických genů
- Mechanická stimulace – platnost Wolfova zákona – funkce <->tvar

Inhibitory

- TNFα – utlum diferenciaci přes BMPs a IGF-1
- Dkk – Dickkopf rodina – potentní inhibitoři Wnt signalizace
- HDCA – deacetylázy histonů – inhibice Runx2 –DNA následné translace
- CCL-3 znám jako MIP 1α (macrophage inflammatory protein 1 alfa) – aktivace osteoklastů
- Notch / immobilizace – nesplnění Wolfova zákona

Určité buňky imunitního systému se podílejí parakrinním efektem na **diferenciaci a vzniku osteoblastů**. $\gamma\delta$ T lymfocyty (antigen nespecifická populace T lymfocytů) sekretuje *IL-17A*, který urychluje proliferaci a diferenciaci buněk do řady osteoblastů. Jeden z nejpotentnějších inhibitorů této diferenciace je *TNF α* produkovaný makrofágy.

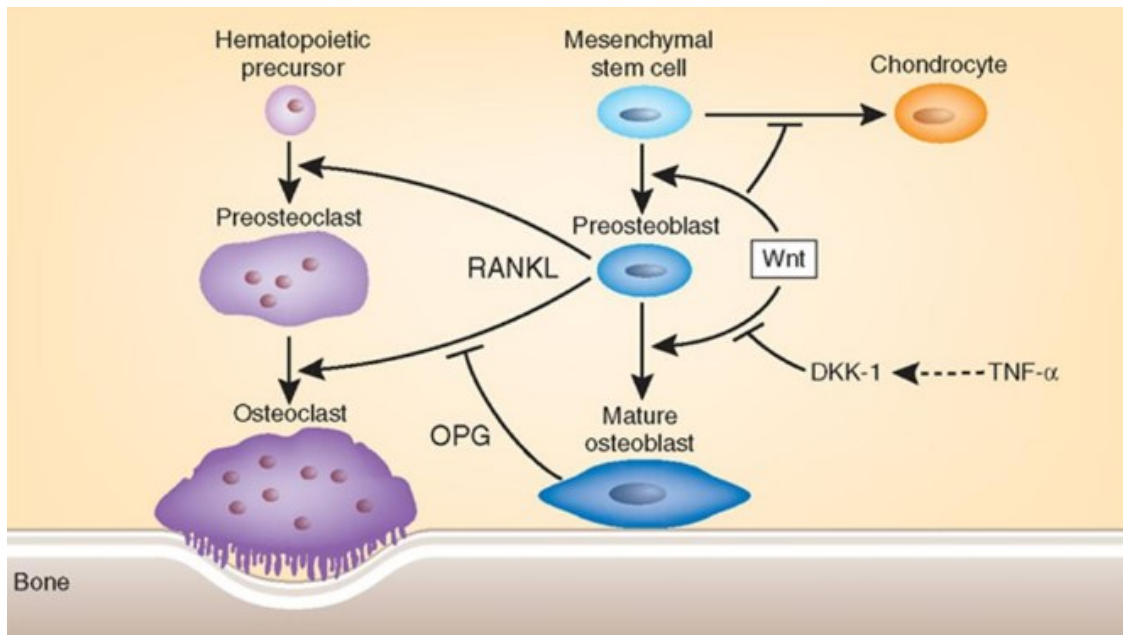
Příštítná tělíska a jejich **parathormon** ovlivňují kostní formaci spuštěním sekrece prohematopoetických faktorů z osteoblastů (*IL-6*, *IL-6R*, *MCP-1*). Metabolická cesta *Wnt* je důležitá k nasměrování SSC buněk do osteoblastogeneze se současným útlumem adipogeneze pomocí směsi signálních molekul. Patologické tlumení této cesty se podílí na osteoporose, patologická desinhibice na tvorbě **patologické nadměrné kostní hmoty**. Tato signální kaskáda typicky obsahuje *β -catenin* s upregulací aerobní glykolysy, β -oxidace a dalších anabolických mechanismů přes aktivaci genu *Runx2*. Další metabolická cesta *BMP* taktéž dokáže tento gen aktivovat ve prospěch osteoblastogeneze. Downregulace cesty *Wnt* je kontrolována antagonisty, příkladem je ***Sclerostin***. Tato molekula je markerem maturovaných osteocytů.

Množství osteoblastů koreluje s hematopoetickými kmenovými buňkami (*HSC – hematopoetic stem cells*) z čehož plyne, že **proces metabolismu kosti a hematopoézy je prokazatelně propojen**. Parakrinní efekt osteoblastů na hematopoezu prokazuje sekrece těchto faktorů: *N-cadherin*, *angiopoetin-1*, *trombopoetin*, *osteopontin*. Cílem je regulace množství HSC a jejich migrace do a z kostní dřene. **Osteopontin** je intenzivně zkoumán, jelikož se podílí na agresivitě maligních procesů s pozitivní korelací při jeho overexpresi u pacientů s metastázami. Akutní myeloidní leukémie výrazně snižuje počet osteoblastů v kosti. Obdobně je zkoumán možný terapeutický zásah do množství osteoblastů k ovlivnění jednotlivých stádií sepse.

OSTEOCYTY

Jedná se o poslední stádium vývoje osteoblastů. Tato transformace začíná „uvězněním“ buněk v lakunách. Pro parakrinní efekt je matrix v lakunách vzdálenostně nevýhodný, a tak je ke komunikaci potřeba dendritů. Pro správnou funkci a vývoj je zapotřebí *FGF-2*, *oncostatinu* a *kys. retinové*. Propojení těchto buněk s osteoblasty a osteoklasty tvoří síť, která reaguje na

mechanické faktory proudění tekutiny v kostních kanálcích – tzv. **mechanotransdukci**. Osteocyty takto mohou spoluřídít proces metabolismu kosti. Snížení mechanostimulů vede k parakrinní sekreci *FGF-3*, **osteosclerostinu** a *RANKL*, tedy k inhibici kostní novotvorby. **RANKL** je nejpotentnější aktivátor osteoklastů. Obráceně, zvýšení mechanických stimulů buněčné sítě kosti vede k osteocytické sekreci *OPG* – **osteoprotegerinu**, *falešného receptoru pro RANKL*.

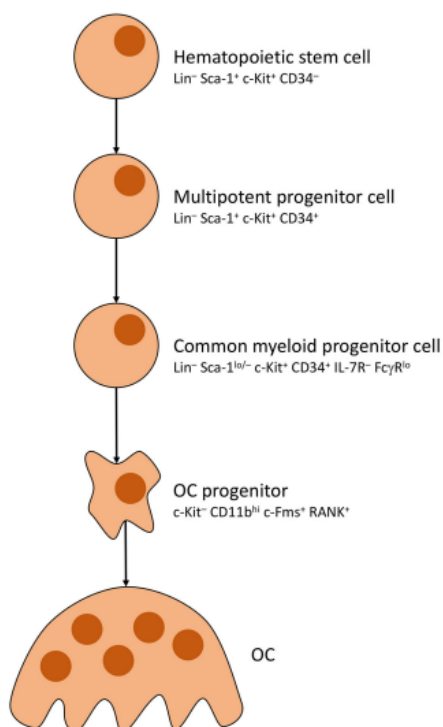


obrázek: vývoj osteoklastu

(Tsukasaki M, Takayanagi H., 2019)

OSTEOKLASTY

Hlavním úkolem této skupiny buněk je kostní destrukce a následně zapojení do procesu obnovy, takže se nejedná o čistě katabolický efekt. Jsou to veliké (50 až 100 nm), multinukleární buňky vzniklé z hematogénní řady – *HSC*, značně podobné makrofágům. Jejich povrch je značně brázditý s cílem zvětšit kontaktní plochu s přilehlou kostní hmotou. Membrána těchto buněk obsahuje množství *H⁺ ATPáz* snižující lokálně pH až na 4,5 s cílem chemické disoluce anorganické porce kostní hmoty. Integriny mají za úkol mechanicky fixovat osteoklasty v takto agresivním prostředí s nízkým pH. K rozpuštění organické části kosti sekretují osteoklasty **Cathepsin-K** a **matrixmetalopeptidázy**. Následně probíhá endocytóza organické i anorganické „drtě“ do buňky. Ve vývoji z *HSC* je finálním krokem k maturaci osteoklastů informace z osteocytů, a sice sekrece aktivátoru receptoru pro nukleární faktor κ B ligand (**RANKL**).



Obrázek (Tsukasaki M, Takayanagi H., 2019)

Vývoj osteoklastu z hematopoetické kmenové buňky, poslední fáze je splnutí se vznikem buňky s mnoha jádérky a prezentace RANK+

Obdobně k osteoblastům se i **osteoklasty podílejí na řízení hematopoézy**. Prostorově „normální“ stavba kosti změřená fyziologickou kostní densitou je potřebná pro správný vývoj krevních elementů. Při poruše funkce osteoklastů, například u osteopetrózy, je kostní denzita výrazně zvýšená a následkem je anemie a časté infekty. Experimentálním krvácením nebo inokulací mimiker lipopolisacharidu jako simulace bakteriální infekce u myší je spuštěna multiplikace endostálních osteoklastů a následně uvolnění *HSC* buněk ze „sítě“ a vyplavení do krevního oběhu.

3.6.2 KOMPONENTY IMUNITNÍHO SYSTÉMU V RELACI K METABOLISMU KOSTI

Imunitní systém je extrémně diverzifikovaný a mocný ochranný nástroj vyšších organismů. *Takayanagi* poukazuje na několik důvodů proč je imunitní systém umístěn do skeletu (*Tsukasaki M, Takayanagi H., 2019*). Prvně, kostní hmota chrání kmenové a progenitorní buňky před UV zářením ohrožujícím jejich cennou DNA s možnými katastrofálními následky replikačních chyb a za druhé přechod z vodního prostředí do terénu znamenal výrazně větší množství kyslíku

jako další potenciální hrozbu pro DNA. Nakonec, předpokládáme-li zvýšenou potřebu kalcia pro pochody tvorby a diferenciacie krevních a imunitních buněk, pak přechod z vodního prostředí obsahujícího vysoké množství vápníku (až 400 mg/L) na souš znamená nutnost dodat kalcium pro imonuhematopoezu včas ze zásob okolní kostní hmoty.

GRANULOCYTY

- Neutrofilní granulocyty

Jedná se o jedny z nejrychleji reagujících buněk na bakteriální invazi. Mají krátký životní cyklus cca 3 dnů a vyskytují se zejména v intersticiu orgánů. Mechanismus obrany je v sekreci různých molekul dle typu kontaktu, např. myeloperoxidázy nebo lyzozomálních enzymů. Dále jsou schopny fagocytózy zbytků mrtvých buněk.

- Eosinofilní a bazofilní granulocyty

Role této skupiny buněk je zatím v osteoimunologii nejasná. Známý je efekt *histaminu* produkovaného mastocyty na průběh hojení zlomenin a aktivaci osteoklastů.

- Monocyty / makrofágy

Monocyty jsou progenitory makrofágů a dendritických buněk. Monocyty po opuštění krevního řečiště maturují do makrofágů umístěných v extravazální tkáni a po kontaktu s mikrobiálními antigeny produkují *IL-12*, *TNF α* a *iNOS*. Velkým úkolem makrofágů je chemoatrakce sekrecí chemokinů a prezentace antigenů na svém povrchu pro další složky imunitního systému po kontaktu (fagocytóze) patogenů. Makrofágy umístěné v kostní dřeni se přímo podílejí na procesech hematopoézy, jak červené řady, destiček, tak i na metabolismu kosti indukci buněk osteoklastů a osteocytů.

• Lymfocyty

Jsou hlavními reprezentanty adaptivní imunity a tvoří je B a T buňky. Obě řady jsou derivovány ze stejného lymfatického prekurzoru v procesu hematopoézy, ale B buňky maturují v kostní dřeni a T buňky v thymu. Pro získání imunokompetence musejí obě skupiny splnit několik podmínek:

1. rozpoznání a schopnost navázat zevní antigeny svými receptory a zároveň si ponechat schopnost self-tolerance – tedy nevázat antigeny vnitřní,
2. vytvořit koreceptory CD4/CD8,
3. vázat prezentovaný antigen jiných buněk.

- **B-buňky**

Aktivací B buněk se tyto mění na plazmatické buňky a jsou odpovědné za humorální odpověď imunitního systému na specifický antigen produkcí protilátek. Vývoj B buněk je závislý na **RANKL**, **CXCL12** a **IL-7**. Časná stadia jejich vývoje jsou schopná zpětné konverze na osteoklasty. Dále jsou schopné produkcí RANKL významně aktivovat osteoklasty a takto se u pacientů s revmatoidní artritidou výrazně podílejí na kostní destrukci v oblasti kloubů. Sumárně B buňky mají na kostní metabolismus katabolický efekt.

- **T-buňky**

Rozlišují se na podkladě přítomnosti svých povrchových molekul (CD – cluster of differentiation). CD4+ T buňky jsou helpery, dále se dělí na Th1, Th2, Th17 a regulační T buňky. Sekrecí cytokinů se podílejí zejména **Th17 buňky na kostním metabolismu**. Produkují **IL-17A**, **IL-17B**, **IL-22**, **IL-26** po aktivaci s **TGF- β** . Dále zvyšují **NF κ B** a takto aktivaci osteoklastů. V případě kostní infekce kooperují na zabránění šíření infekce kostní resorpcí. CD8+ cytotoxické T buňky indukují apoptózu v cílových buňkách uvolněním *perforinu* a *granzymů* s aktivací FAS receptorů.

3.6.3 KOSTNÍ OBRAT

Jedná se o celoživotní proces kostní resorpce a kostní syntézy. S věkem dochází k útlumu buněčných aktivit s následkem strukturálních změn – snížení kostní hmoty, tvorbě osteofytů, alteraci kloubních povrchů.

V ideálním případě je kostní remodelace v ekvilibriu mezi kostní syntézou a resorpcí. Osteoblasty a osteoklasty působí ve stejném místě a ve stejném čase při správném řízení jako výkonné mechanismy této funkce. Nejdříve osteoklast „vyvrtá“ kanál v kompaktě (budoucí osteon) nebo lakunu ve spongióze (budoucí Howshipova lakuna). Původní hranice osteonu jsou rozrušeny a nový osteon vzniká hned vedle tvorbou nových lamel kostní matrix osteoblasty.

Následně mechanické stimuly pro osteocyty vedou k přestavbě vedoucí k odvrácení mechanického selhání.

3.6.4 HOJENÍ ZLOMENIN

Hojení zlomenin je kombinací *intramembranosní* a *enchondrální osifikace*. Jsou to dva základní mechanismy kostní regenerace, opravy. Enchondrální osifikace v kostní reparaci je velmi podobná, ač ne identická, s procesem heterotopické tvorby kosti. Oba procesy zahrnují iniciální stádium inflamace, následované angiogenezí, formaci chrupavky, kalcifikací této chrupavky a následně přestavby chrupavky s jejím odstraněním a novotvorbou kosti s její pozdější remodelací (Einhorn T.A. et al., 1998). Předpokládá se úloha hnědé tukové buňky v procesu hojení kosti (Olmsted-Davis E. et al., 2007).

V průběhu vzniku zlomeniny, nebo těsně po jejím vzniku se vylévá krev z poškozených krevních cév do místa poranění. Takto vzniklý hematoma umožňuje imunitním buňkám, neutrofilům, makrofágům a lymfocytům infiltraci a uvolnění množství růstových faktorů a cytokinů. Makrofágy reagují jako jedni z prvních buněčných řad a podílejí se na fagocytóze buněčného detritu a obraně proti možným patogenům. Počáteční inflamatorní fáze je potencována *TNF α* z poškozených tkání a z makrofágů, další cytokiny aktivují osteoblastické progenitory k diferenciaci a stimulují MSC. Tyto časně formují chrupavku, přes diferenciaci MSC do chondroblastů, pak procházejí procesem apoptózy. Tato křehká tkáň je postupně protkána cévami a měněná v kost osteoprogenitorními buňkami. Poslední fází je remodelace nedokonalé kostní hmoty v lamelární kosti její transformací.

3.7 DIAGNÓZA A VYŠETŘOVACÍ POSTUPY

Základním pilířem určení diagnózy symptomatických heterotopických osifikací je **klinické vyšetření** spolu s **radiografickým obrazem**. Většina heterotopických osifikací je asymptomatická a nečiní svým nositelům výraznější obtíže.

3.7.1 KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

Již samotné klinické vyšetření obsahuje důležitou diagnostickou informaci. Roli hraje to, jak pacient přichází do ordinace, jak si sedá, odkládá oblečení, vykazuje známky soběstačnosti a stranové asymetrie. Zvýšená *kloubní ztuhlost, limitovaný rozsah hybnosti, proteplení, otok a erytém* jsou pak typickými známkami rozvoje HO. Omezení hybnosti je dáno vznikem limitujících osifikátů v dané rovině pohybu. Nejčastěji nalézáme omezení do rotací (zvláště vnitřní), flexe a abdukce. Velmi často je typická *změna stavu*, kdy doposud funkční kloub svého majitele náhle začíná trápit. Pacient popisuje, že přichází jakási „vlna bolesti“, jejíž amplitudu zná z časného pooperačního období.

V časném pooperačním období může složitá lokalizace otoku komplikovat a znesnadnit dostupnost palpačního vyšetření. Postupně v dalších fázích rozvoje osifikátu dochází k **induraci otoku** a vzniká až možnost palpce tkáňové masy. Klinické známky a symptomatika rozvoje osifikací se **rozvíví od 3. do 12. týdne** po iniciálním muskuloskeletálním traumatu, traumatu míchy nebo přítomnosti dalšího spouštěcího faktoru, v našem případě po operačním zákroku. Edém distálně od vzniku HO může být následkem komprese cévního řečiště. Časně stádium inflamace může taktéž imitovat *celulitidu (Ragone D.J. et al., 1986), tromboflebitidu (Venier L.H. et al. 1971), osteomyelitidu (Goldberg M.A. et al. 1977),* nebo *tumorosní proces (Wharton G.W. et al., 1970)*. Nitrokloubní tekutina může být zmnožená, což sekundárně zvyšuje spasticitu nebo tělesnou teplotu a činí diagnostické rozpaky.

Zpočátku je zejména obtížné odlišit časný rozvoj HO od **hluboké žilní trombózy** (DVT – *deep vein thrombosis*), jelikož symptomatika obou nemocí je obdobná, jedná-li se zejména o příznaky *otoku a erytému*. Četná je zejména u pacientů s poškozením míchy a traumatem mozku. HO a DVT probíhají často vzájemně v rámci lokální inflamace. Ačkoliv díky otoku a kompresi cévního řečiště může heterotopická osifikace vyústit i v rozvoj flebitidy (*Colachis S.C. et al., 1993*).

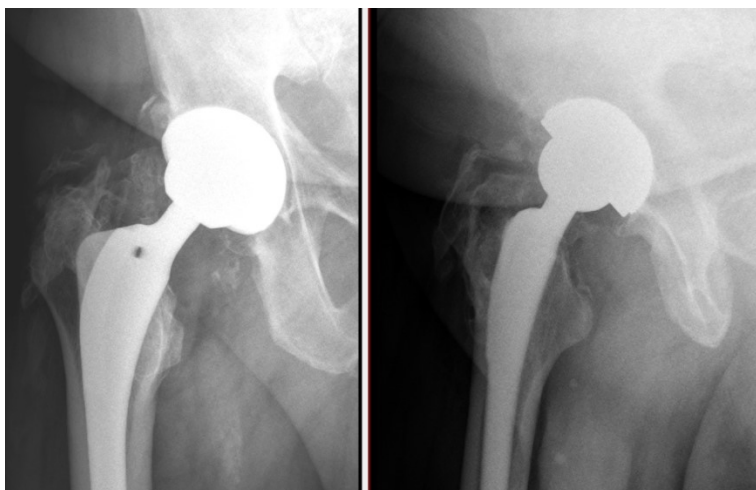
Po **artroskopii kyčelního kloubu** se jedná o obtížně odlišitelnou jednotku, jelikož tvorba jizev a ztuhlost může být standardní reakcí na operační výkon i bez vzniku následné osifikace. Omezení hybnosti může být následkem vzniku osifikací, pokud se tato nachází přímo v dané rovině pohybu, zvláště topograficky ventrálně a laterálně. V případě vytvoření 3. a 4. stupně se jedná o výrazné omezení rozsahu hybnosti kloubu v porovnání s pacienty v 1. a 2. stupni. Tvorba kostních formací má z hlediska funkčnosti na svalovou sílu jen malý dopad (*Ahrengart L. et al. 1989*).

3.7.2 ALKALICKÁ FOSFATÁZA

Přidružené vyšetřovací postupy zahrnují odběr **hladiny alkalické fosfatázy**, kostní scintigrafii a další (*Ahrengart L. et al., 1981*), (*Furman R. et al. 1970*). 4 týdny po iniciálním traumatu může hladina alkalické fosfatázy dosáhnout 3,5-násobku normálních hodnot s vrcholem kolem **12. týdne**. Pokud je formace heterotopické osifikace malá, hodnoty ALP zůstávají nízké nebo neměnné. Je to dobrý parametr, pokud pacient nemá zlomeninu. Tato spolu s jaterními poruchami rapidně mění hodnoty ALP. Hladina ALP se tedy, vyjma těchto případů, používá jako **marker pro diagnózu a follow-up** pacientů s HO. Její elevace hlásí funkční změnu mesenchymálních buněk na chondrocyty (*Esenwein S.A. et al., 2000*).

3.7.3 RADIOGRAFIE

Prostá rentgenová kontrola hraje důležitou roli u detekce kostních formací v měkkých tkáních kolem kloubu. Již po 2 týdnech od operace mohou být patrné na předozadních snímcích okrsky kostní tkáně nad velkým trochanterem, ale časový faktor se v literatuře spíše shoduje v detekci v 6. až 9. týdnu po operaci, nebo traumatickém inzultu (*Rath E. et al., 2013*). Typickým tvarem je oblakovitá formace hyperdensity, která postupně maturuje v solidní kost kolem třetího měsíce. Standardně provádíme zobrazení protézy ve dvou základních projekcích.



Obrázek:

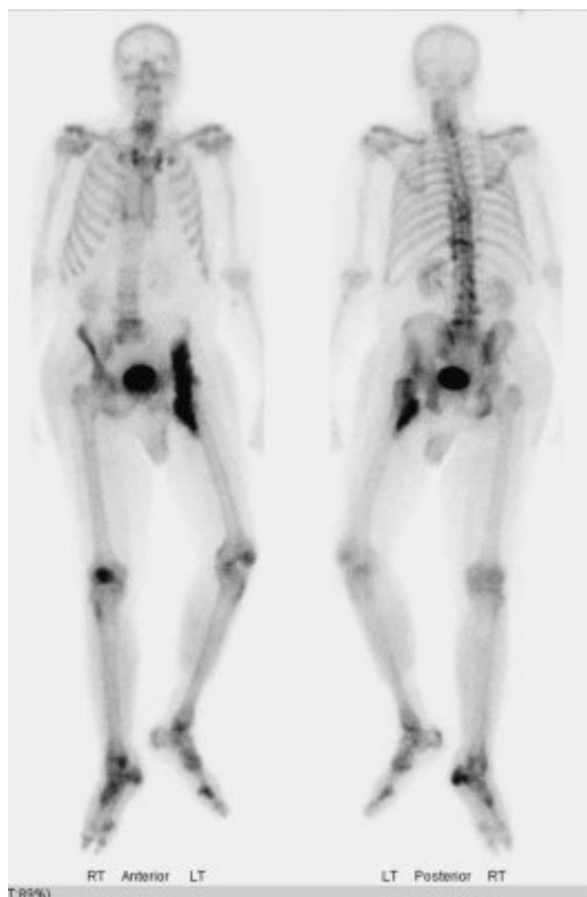
70tzi letý muž, necementovaný implantát, bez komplikací po operaci,

HO vzniklé 18 měsíců po operaci s limitací pohybu, bolest ustala, rozhodl se k operační revizi – resekci osifikací,

Předoperačně doplněno 3D CT - viz dále

3.7.4 TŘÍFÁZOVÁ KOSTNÍ SCINTIGRAFIE

Metodu užíváme pro diagnostické metody jak při tvorbě, tak i po odstranění HO. Jedná se o nejsenzitivnější modalitu pro časnou detekci HO. Kostní scintigrafie je často pozitivní jako první modalita detekce HO již první dva až čtyři týdny po operaci. Je schopna detekce HO **dva až šest týdnů před demaskováním** na prostém RTG snímku. První dvě fáze jsou indikátorem hyperemie a krevního poolu, které jsou předstádiem pro proces osifikace, tedy v časných fázích je pozitivní jen *blood pool* sekvence a v pozdějších fázích může být pozitivní i měkkotkáňová fáze se zvýšeným up-take. Aktivita na pozdním kostním skenu kulminuje až několik měsíců po inzultu (operaci, traumatu) a poté progresivně padá a vrací se k normálu asi za 6 až 12 měsíců (Orzel J.A. et al., 1985). Slouží k zjištění **stupně vyžívání osifikace**. Opakované skeny monitorují metabolickou aktivitu ložiska k určení správného timingu operační intervence a predikci pooperační rekurence. (Muheim G. et al., 1973), (Tanaka T. et al., 1977), (Freed J.H. et al., 1982).

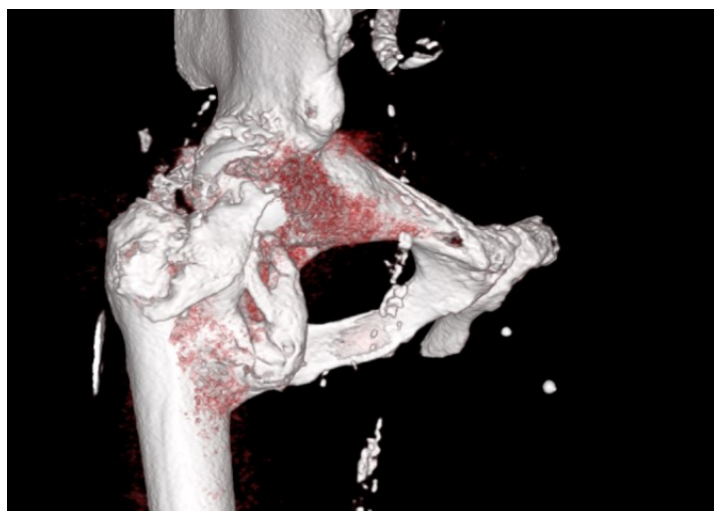


3.7.5 POČÍTAČOVÁ TOMOGRAFIE - CT, MAGNETICKÁ RESONANCE – MRI

CT je schopna detekce masy v měkkých tkáních kolem kloubu s následnou vizualizací kosti dříve než konvenční radiografie. Při provádění vyšetření je výhodou postprocessingový modul distrakce osteomateriálu, jelikož na scanech výrazně ruší zobrazení okolité měkké tkáně metalické artefakty z vlastní protézy.

MRI není často využívána k detekci osifikací, charakteristika intenzity signálu pánevních heterotopických osifikací se liší v odlišných stádiích maturace, s progresí vzniku je zvýšený signál kortikálního ekvivalentu a tuku, ale snížený T2 signál a zvýraznění kontrastem. Opět je hodnota vyšetření a jeho čitelnost limitována přítomností vlastního implantátu s rušením signálu okolních tkání.

Tyto metody mají nízkou specifitu v časných stádiích rozvoje HO (*Lederman H.P. et al. 2002*). Před operační resekcí může být MRI, CT a zejména **HR 3D angioCT** užitečné ke zhodnocení vztahu k okolním tkáním, cévám, nervovým strukturám. Angiografie je raritně užívána pro diagnózu osifikace, ale může pomoci zobrazit důležité cévy v případě masivních osifikací, resp. operatérovi pomoci s orientací v patologicky uspořádané topografické anatomii, event. pomoci při výběru operačního přístupu apod.



70letý muž, RTG obrázky viz výše,
před re-operací

Technika 3D CT s distrakcí TEP

3.7.6 PROSTAGLANDIN E2 VE SBĚRU MOČE ZA 24 HODIN

Tato metoda zůstává spolehlivou a nenáročnou možností pro kontrolu kostní přestavby nejen v časných fázích, ale taktéž pro determinaci efektu léčby. Náhlá elevace tohoto kostního markeru může být indikací pro provedení kostního scanu třífázovou kostní scintigrafií. Monitorace má být zejména klinická a radiologická. Měřením tohoto markeru ve sbírané moči můžeme získat objektivní důkaz změny stavu. Opět platí, že po zjištění změny v laboratorních hodnotách je na RTG snímcích kost patrná nejdříve po 4 až 6 týdnech od vzniku této změny.

3.7.7 ULTRASONOGRAFIE

Ultrazvuk detekuje přítomnost HO časněji než prostý RTG snímek (*Pistarini C. et al., 1993*), (*Snoecx M. et al., 1996*). Ultrasonografie není dostatečně specifická, ale v časných fázích je schopna průkazu poruchy vláknité struktury svalu jako jeho abnormality již 2 týdny před jejím RTG demaskováním. Má vysokou senzitivitu a specificitu pro časnou diagnózu již 1. týden po implantaci totální endoprotézy (*Popken F. et al. 2003*). Jedná se o **dostupnou vyšetřovací modalitu** nejenom pro časnou identifikaci, ale taktéž při kontrolních vyšetřeních v čase.

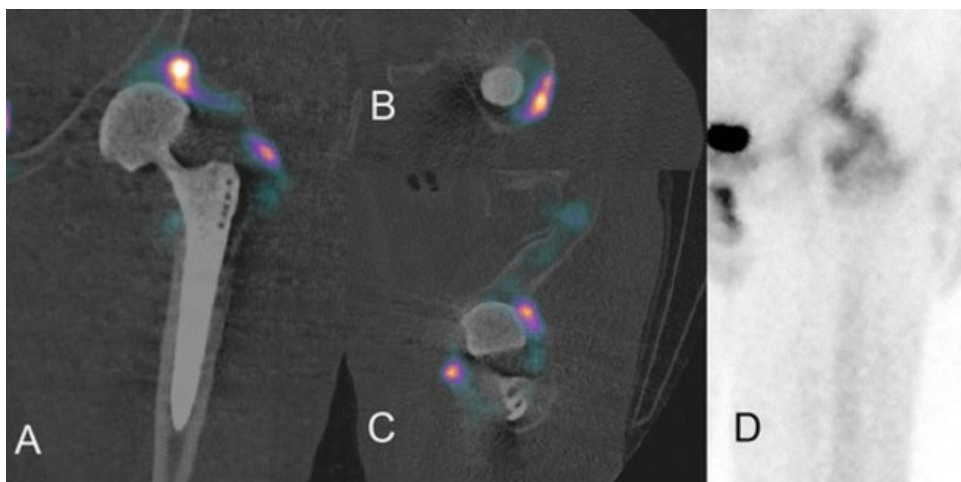
3.7.8 HYBRIDNÍ SPECT/CT

V rámci diagnostiky bolestivé kyčle po provedené implantaci TEP je jednou z možností užití vyšetření kostní scintigrafií spolu s hybridní SPECT/CT pro zjištění přesné diagnózy (*Dobrindt O. et al., 2015*). S technickým pokrokem poslední dekády se ukazují nové možnosti využití této metody. Kostní scintigrafie za užití značených bílých krevních buněk a antigranulocytárními protilátkami se SPECT s integrovaným CT vyšetřením již byla popsána a je klinicky využívána k detekci **periprotetické infekce** se stále se zlepšující specificitou. K posouzení uvolnění byla vytvořena **klasifikace pro normální, fyziologické a patologické vychytávání** při vyšetření SPECT/CT se zaměřením na důležité oblasti fixace acetabulární a femorální komponenty TEP – viz tabulka (převzato *Dobrindt O. et al. 2015*):

Combined SPECT/CT criteria for the assessment of loosening of uncemented hip prostheses

		SPECT	CT
A - Acetabular component	1 - Normal	No increased uptake	No radiolucency, no osteolysis
	2 - Physiological remodeling	Increased uptake of surrounding bone at the superior and/or inferior third of the cup	No radiolucency or osteolysis in areas corresponding to SPECT findings (differentiation of surrounding bone and prosthesis-bone interface)
	3 - Pathological loosening	1 - Increased uptake of the whole prosthesis-bone interface	Possibly radiolucency or osteolysis at the prosthesis-bone interface
		2 - Increased uptake of the intermediate third in combination with the inferior or superior third	Possibly radiolucency at the prosthesis-bone interface
	3 - Increased uptake in the superior or inferior third of the component	In combination with a radiolucent line or osteolysis in the area corresponding to SPECT findings	
F - Femoral component	1 - Normal	No increased uptake	No radiolucency, no osteolysis
	2 - Physiological remodeling	1 - Increased uptake at the prosthesis-dependent zones not crucial for fixation	Possibly radiolucency at the prosthesis-bone interface, no radiolucency or osteolysis at crucial fixation zones
		2 - Increased uptake of surrounding bone at the crucial fixation zones	No radiolucency or osteolysis in corresponding areas (differentiation of surrounding bone and prosthesis-bone interface)
	3 - Pathological loosening	1 - Increased uptake of the whole prosthesis-bone interface	Possibly radiolucency or osteolysis at the prosthesis-bone interface
		2 - Multifocal uptake with at least one focus within the crucial fixation zone of the prosthesis	Possibly radiolucency or osteolysis at the prosthesis-bone interface

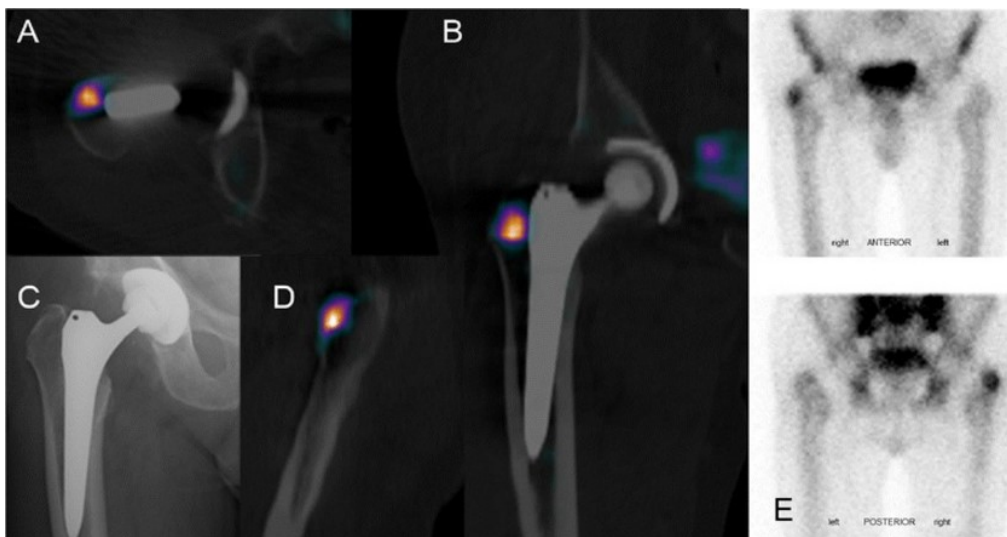
Je nutné srovnávat vstupní RTG snímek, který slouží jako mapa ke čtení výsledků vyšetření kostní scintigrafie, perfuzní obrazy jsou vizuálně analyzovány pro přítomnost zvýšeného vychytávání kontrastní látky v sekvenčním i sumačním režimu. Obrazy v *blood poolu* a obrazy ukazující mineralizační fázi jsou taktéž hodnoceny pro zvýšené vychytávání.



Obrázek – HETEROTOPICKÁ OSSIFIKACE

A-B-C. Diferenciace mezi heterotopickou osifikací a uvolněním acetabulární komponenty u 58 letého muže s bolestí v levém kyčelním kloubu, která začala několik měsíců po implantaci. Pomocí SPECT/CT je patrné zvýšené vychytávání v heterotopické osifikaci blízko acetabulární komponenty dostatečně odlišující uvolnění jamky.

Část D je planární vyšetření SPECT s patrnou zvýšenou aktivitou kolem jamky, která není přesně anatomicky určitelná. Po provedení kostní scintigrafie s průkazem neaktivní formy osifikací byla provedena revizní operace kyčelního kloubu s ponecháním původního implantátu a odstraněním osifikací.

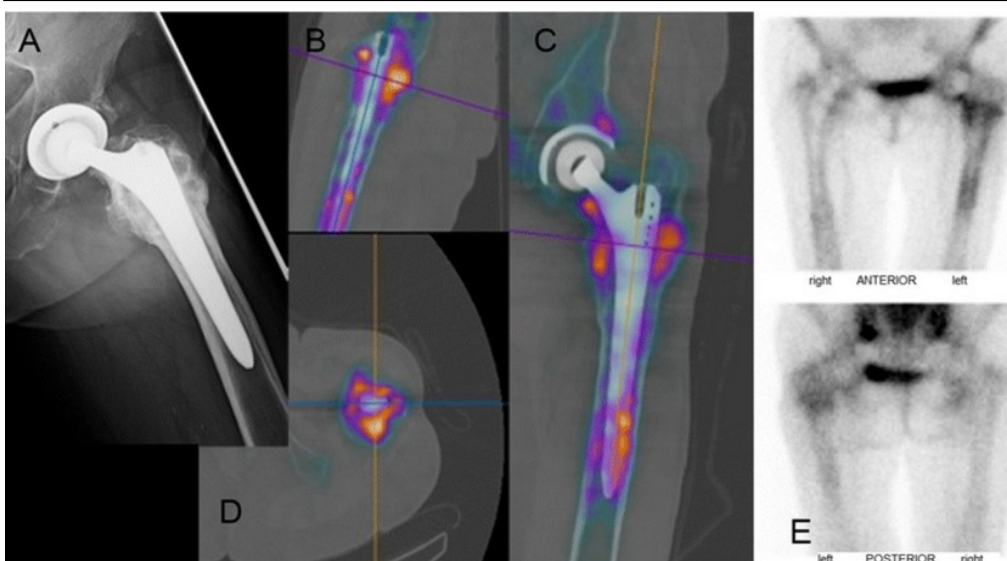


Obrázek: **FYZIOLOGICKÝ UPTAKE** 77 letý muž s diafysárně kotveným dříkem ve varosní pozici s bolestí v pravém kyčelním kloubu.

A, B, D ukazují zvýšený kostní metabolismus v oblasti velkého trochanteru – zona Gruen 1. Jedná se o fyziologický nález při **tzv. stress shieldingu**

C radiogram s radiolucenční zónou v oblasti velkého trochanteru – stress shielding fenomén

Po dalších vyšetřeních byla jako příčina u tohoto pacienta zjištěná vertebrópatie na MRI



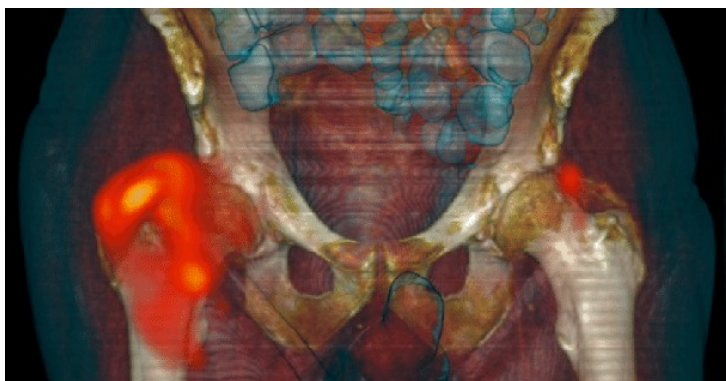
Obrázek - **ASEPTICKÉ UVOLNĚNÍ DŘÍKU** Příklad patologického vychytávání izotopu při uvolnění dříku.

80 letá žena po několika operacích na kyčelním kloubu, po subtrochanterické zlomenině, primární implantaci a následně revizní operaci se známkami uvolnění implantátu.

A prostý RTG snímek bez jasných známek uvolnění

B-C-D patologický uptake na rozhraní protéza – kost, v oblasti jamky na sekci C, v zóně I patrně vychytávání, které bylo zhodnoceno jako fyziologická přestavba,

E planární SPECT pánve -> Intraoperační nález potvrdil diagnózu a dřík byl vyměněn



Anteroposteriorní 3D SPEC/CT rekonstrukce v hybridním zobrazení s kostní scintigrafií ukazující metabolicky aktivní heteretopickou osifikaci v oblasti svalů a ligament kyčelního kloubu po TEP

Interpretace scintigrafického výsledku vychytávání závisí na biomechanické charakteristice každé protézy. Necementované implantáty spoléhají na *osteointegraci* a zvýšené vychytávání traceru kolem protézy je patrné časně po operaci. Zhruba po roce od implantace se obraz při vyšetření kostní scintigrafií vrací k normálu, vyjma zóny kolem velkého trochanteru a hrotu dřívku protézy, které mají vychytávání traceru zvýšeno po delší období. Pro **spolehlivý odečet kostního scanu je pořád doporučován interval delší než 18 měsíců po implantaci necementované protézy!** (Dobrindt O. et al., 2015)

Necementované protézy mají svoje **krizové zóny fixace jamky I a III dle Gruena**, aseptické uvolnění může být prokázáno přítomností zvýšeného vychytávání ve 2 a více zónách, nebo pokud je korespondující nález na RTG snímcích s radiolucenční linií nebo nález osteolýzy patrné na CT scanech.

Na druhou stranu nález zvýšeného vychytávání v horní nebo dolní části kloubní jamky na rozhraní protéza/kost je frekventní. Je ale spíše nálezem fyziologickým při kostní přestavbě kolem protézy (Kwon Y.M. et al., 2001). Centrální zóna jamky nevyžaduje nevyhnutně kontakt protézy s kostí a není základem pro fixaci, někdy je zde patrná osteolýza, která nekoreluje s diagnózou uvolnění.

V oblasti **dřívku je volba kruciální zóny fixace** v případě necementovaného typu protéz trojí – buď dřívky s **diafyzární** – distální fixací, nebo dřívky s **metafyzární** – proximální fixací, nebo konzervativní dřívky – krátké metafyzární (Dobrindt O. et al., 2015).

V případě distálně fixovaného dřívku jsou kritické zóny kortikálního kontaktu v diafýze kosti (Gruen 2,3,5,6), radiolucenční zóna, nebo zvýšené vychytávání

radioizotopu v této oblasti značí uvolnění. Zvýšené vychytávání v oblasti špičky protézy spolu s kombinací nálezu uvolnění jinde na dřívku je interpretováno jako axiální pohyb dřívku, a tedy taktéž uvolnění. Proximální radiolucentní zóny mediálně nebo laterálně od dřívku (Gruen 1,7) jsou tzv. **stress-shielding zony** patrné relativně často a nejsou známkami pro aseptické uvolnění. Dřívky s diafyzární fixací můžou taktéž vykazovat známky uvolnění v proximální části protézy v závislosti na mikropohybech charakteru kyvadla – „swinging“.

Dřívky s metafyzárním držením spoléhají na integraci ve střední porci, které je často potažena porosním osteoinduktivním povrchem s cílem osteointegrace. Gruen zony 1,2 a 6,7 jsou pro tyto typy protéz kruciální. Zde je možno pozorovat zvýšené vychytávání a radiolucenci v distální porci dřívku a u hrotu i přes dobrou integraci v kosti.

Při vyšetřování cementovaných implantátů není tato diagnostika nejspíše nezbytná, jelikož jsou dostatečně dobře odečítatelné radiolucentní linie na základních rentgenogramech.

Budoucnost **nových paraklinických vyšetření** představuje **Ramanova spektroskopie** (Peterson J.R. et al., 2013), dále *neinvazivní* měření biomarkerů **ve slinách** (Hsieh H.H.S et al., 2017). Pozůstává z měření hodnot MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1, IL-1 β , TNF- α . Bylo definováno 26 biochemických markerů v multivariantsní cytokinové analýze podílejících se v signálních cestách vývoje heterotopické osifikace s koncentrací nad 5pg/ml (IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, eotaxin, G-CSF, CxCl-1, TNF- α , MCP-1, M-CSF, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2, KC, IFN- γ , GM-CSF, RANTES, VEGF) užívaných v laboratorních podmínkách k časně detekci osifikací již v prvních 24-48 hodinách (Hsieh HHS et al., 2017).

3.8 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Bolest po provedené totální náhradě kyčelního kloubu je dle některých prací udávaná až ve **28,1 %** a 12,1% má střední až silné limitace pro provádění denních aktivit (*Nikolajsen L. et al., 2006*). Vedoucí příčina revizních operací je zejména aseptické uvolnění implantátu. Dle 10. ročního reportu *Národního kloubního registru z Anglie a Walesu* se hned na druhém místě v indikacích k revizním operacím umístila **bolest** po operaci (*Csaba F.H. et al., 2014*).

A: Intrinsické příčiny (3.8.1)

- Aseptické uvolnění
- Bolest jako korelát kombinace kluzných povrchů a metody fixace endoprotézy
- Infekce endoprotézy (periprosthetic joint infection)
- Instabilita, impingement
- Hypersenzitivita a synovialitida v případě MoM povrchů (kov na kov)
- Impingement šlachy m. iliopsoas
- Bolest stehna

B: Lokální extrinsické příčiny (3.8.2)

- Skupina poruch rotátorové manžety kyčle
- Heterotopické osifikace
- Nestejná délka končetin
- Osteoporotické zlomeniny pánve (insufficiency fractures)

C: Vzdálené extrinsické příčiny (3.8.3)

- Spinální patologie
- Perzistující pooperační bolest

D: Ostatní (3.8.4)

Dislokace a zlomeniny jsou diagnostikovány za pomoci standardních RTG snímků.

3.8.1.1 ASEPTICKÉ UVOLNĚNÍ

Aseptické uvolnění je **nejčastějším důvodem revizní operace po implantaci** totální endoprotézy kyčelního kloubu, následované bolestí, dislokací, infekcí a frakturou (*Garellieck G. et al., 2011*). Senzitivita a specifita radiogramů pro detekci aseptického uvolnění je 82%, pro femorální komponentu o procento méně (*Temmerman O.P. et al., 2005*) a 70% pro acetabulární komponentu (*Temmerman O.P. et al., 2007*). V případě negativního vyšetření elevace CRP a ESR (FW) je spíše nepravděpodobná infekce kyčelního kloubu po TEP (viz dále).

Izolovaná revize acetabulární komponenty (30%) je dvakrát tak častá, jako izolovaná revize dřívku (15%), revize jamky spolu s dříkem činí asi 45% všech revizí (*Garellieck G. et al., 2011*). Uvolnění acetabulární komponenty provází bolest v třísele, nebo izolovaná bolest v oblasti hýždě, lehce distálněji, než se nachází zóna referenční bolesti pro bederní páteř. Uvolnění dřívku působí bolest ve stehně, zřídka v oblasti třísla (*Attar S.S. et al. 2009*).

3.8.1.2 BOLEST JAKO KONSEKVENCE KOMBINACE KLUZNÝCH POVRCHŮ A METODY FIXACE ENDOPROTÉZY

Bolest jako příčina revizní operace je nejčastější, pokud se jedná o necementovaný implantát s párováním kluzných povrchů **kov/kov**, dále keramika/keramika a jako poslední je uváděná kombinace kov/polyetylén. **Cementované** implantáty s párováním povrchů kov/polyetylén mají nejnižší incidenci k revizní operaci (*Anglický registr kloubních náhrad*). Nejvyšší procento aseptického uvolnění vykazuje taktéž kombinace kov/ kov (*Bjorgul K. et al., 2013*).

3.8.1.3 INFEKCE ENDOPROTÉZY (PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION - PJI)

Diferencovat mezi septickým a aseptickým uvolněním zůstává velkou výzvou. Navíc definice periprotetické infekce je značně nepřesná (*Parvizi J. et al., 2011*). V diagnosticko-terapeutickém postupu existuje baterie testů, které jsou ekonomicky únosné a klinicky relevantní. Při negativních testech CRP a ESR /FW je infekční etiologie nepravděpodobná, ale nikdy ji nelze zcela vyloučit.

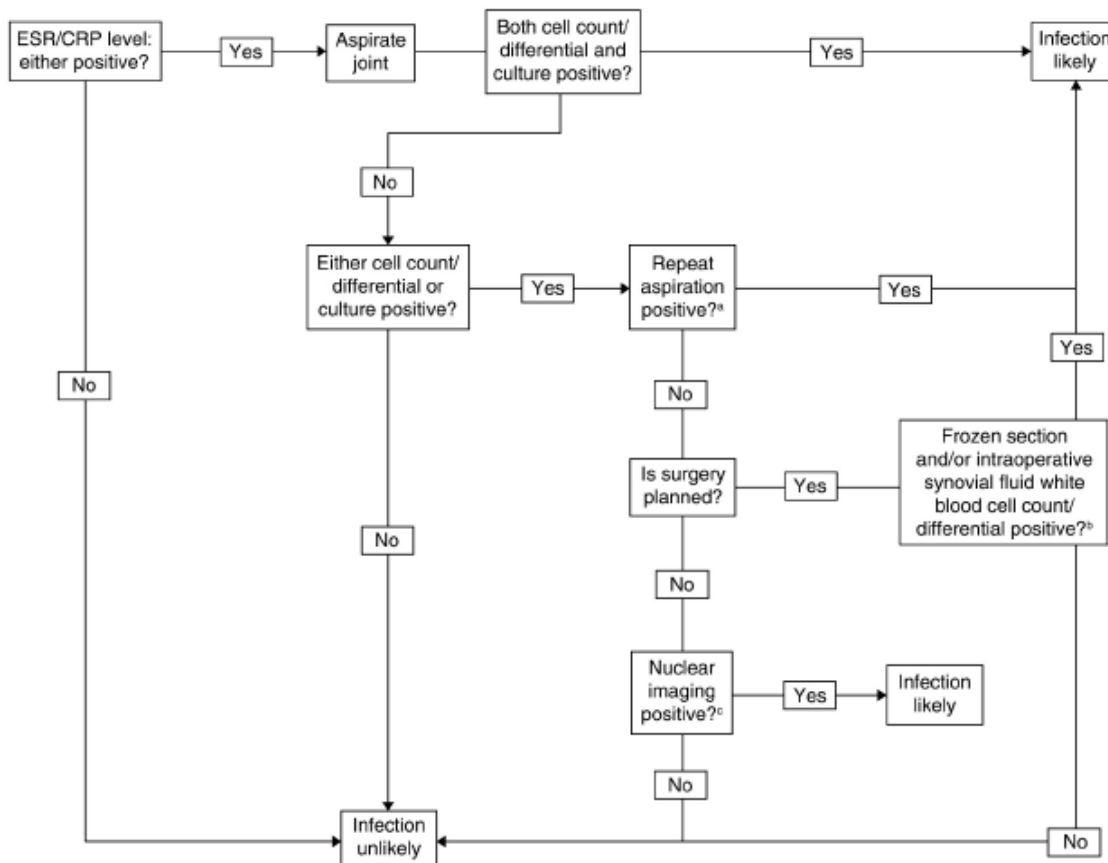
Zvláště tzv. **low-grade infekce bývají diagnostickou výzvou**. Taktéž pacient s bolestivou kyčlí po kloubní výměně, který není indikován k revizní operaci, je diagnostickou výzvou, protože odběr aspirátu může být obtížný, někdy až nemožný. Analyzování modalit neinvazního testování (například pokročilé zobrazovací metody) bude jistě přínosem. Podobně efekt antibiotik, která jsou podávána pacientům s podezřením na kloubní infekci, není prozkoumán ve vztahu k výsledkům diagnostických testů.

Podání profylaxe infekce v podobě i.v. antibiotika před zahájením řezu ve vztahu k výskytu a prevenci kloubní infekce je známo a obecně přijímáno. Na druhou stranu podání antibiotik ve vztahu k peroperačnímu odběru vzorků a tkání k mikrobiologickému a histologickému vyšetření skýtá rizika falešné negativity a je potřeba dalších studií k prozkoumání efektu jedné (tzv. *single shot*) profylaktické dávky na senzitivitu operačních kultur.

Skupinou vědců z American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) pod vedením *J. Parviziho* byl vypracován algoritmus ke zjištění infektu v okolí implantátu kyčelního a kolenního kloubu (*Parvizi J. et al., 2010*). Pravděpodobnost přítomnosti infekce je zvažována na podkladě diagnostických testů. V rámci iniciace diagnostického zhodnocení je důležitá identifikace pacientů s vyšší anebo nižší pravděpodobností periprotetické infekce (viz obrázek vyšetřovacího protokolu). Určení pravděpodobnosti přítomnosti infektu se opírá o **pacientovy symptomy, komorbidity a klinické vyšetření**. Detekce pacientů s vyšším rizikem infektu je důležitá pro další posuzování a vyšetřování přítomnosti infektu.

Pro nižší pravděpodobnost se v ortopedické praxi užívá rutinní vyšetřování s limitovanými výdeji a nízkou morbiditou pro pacienty, a proto je vhodná již na počátku určitá stratifikace pacientů implementací vhodných testů k dosažení nebo zamítnutí diagnózy periprotetické infekce.

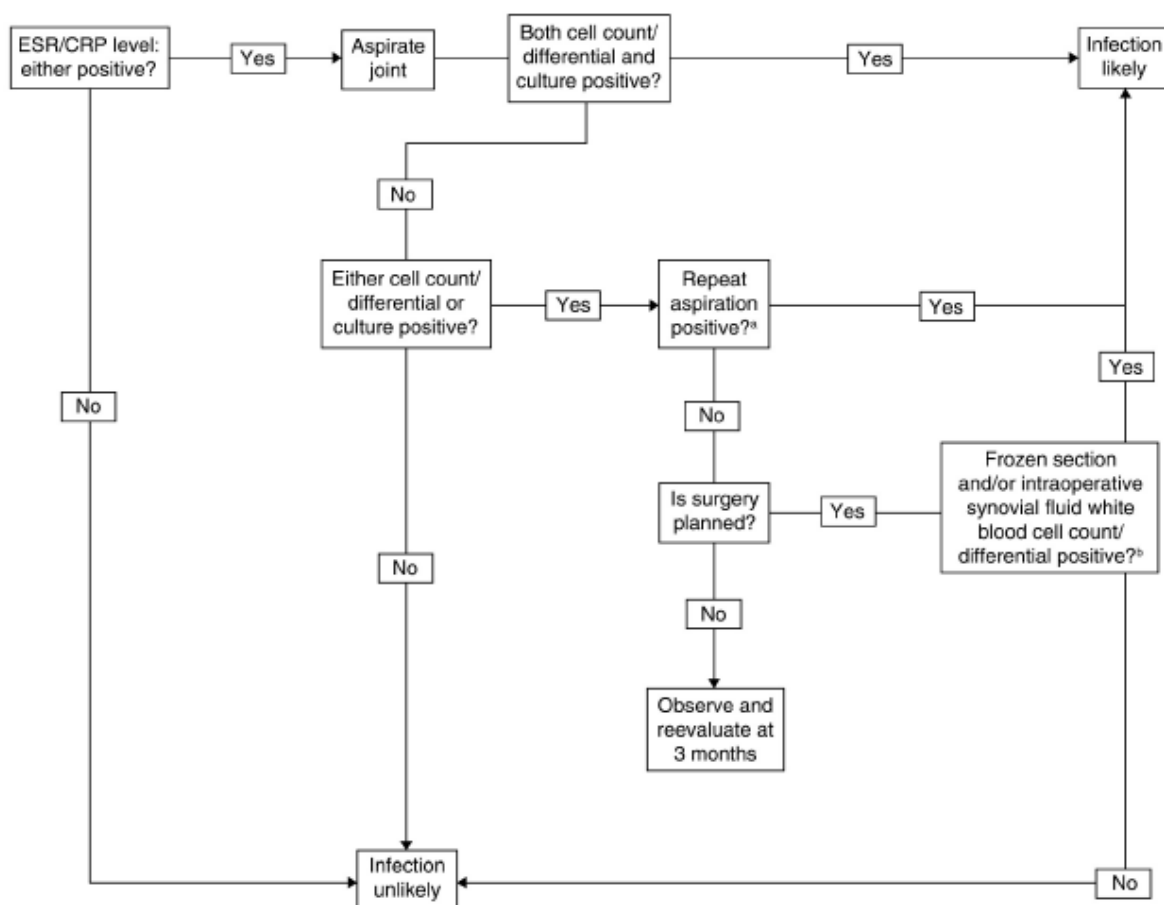
Z dané studie uvádím diagnostické schémata pro pacienty s vyšší a nižší pravděpodobnosti periprotetické infekce. Rozlišení *low-grade* infekce, aseptického uvolnění a vyžrávání heterotopických osifikací nejednou budí diagnostické rozpaky.



obrázek

Algoritmus pro pacienty s vyšší pravděpodobností periprotetické infekce

- a. Opakování aspirace kloubu, pokud existuje diskrepance mezi pravděpodobností infekce a výsledky iniciální aspirace
- b. Provedení „frozen section“ vyšetření (techniky odběru tkání zmrzlými řezy), pokud diagnóza není stanovená peroperačně. Je taktéž doporučen peroperační odběr leukocytů k jejich vyšetření i s jejich diferenciálním počtem ze synoviální tekutiny
- c. Vyšetření metodami **nukleárního zobrazování** – značené leukocyty spolu se zobrazením kosti, nebo kostní dřeně, F18 FDG PET/CT, gallium imaging, značené leukocyty ... (viz kapitola 2.7)



Obrázek

Algoritmus pro pacienty s nižší pravděpodobností periprotetické infekce

- a. Zopakování aspirace, pokud vzniká diskrepance mezi pravděpodobností infekce a výsledkem kultivace z iniciální aspirace
- b. Zmrazené řezy, pokud není stanovená diagnóza v době operace, doplnění počtu a diferenciálního počtu leukocytů v synoviální tekutině

V rámci **detekce infekce** je teda základní sada diagnostických testů dle aktuálních doporučení **AAOS** na podkladě systematického prozkoumání literatury následovná:

1. Vyšetření CRP a FW/ESR

- a. Pokud jsou obě negativní – přítomnost infekce je nepravděpodobná, *negativní likelihood ratio* LR -; 0,0 až 0,06
 - b. Pokud jsou obě pozitivní – přítomnost infekce by měla být zvažována, *pozitivní likelihood ratio* LR +; 4,3 až 12,1
 - c. Potřeba opatrnosti v hodnocení výsledků lékaře provádějícího testy, pozitivita může být i u těchto zánětlivých stavů: *revmatoidní arthritida, neoplasmata, nemoc koronárního řečiště, polymyalgia rheumatica, zánětlivé onemocnění střev*
 - d. V případě negativity obou parametrů je **možno vyloučit infekci s 90% senzitivitou**
- > **síla doporučení: silná**

2. Vyšetření kloubního punktátu u pacientů s abnormálními hodnotami CRP a/nebo FW/ESR.

Kloubní punktát vyšetřit v mikrobiologické laboratoři s aerobní a anaerobní kultivací. Určit počet a diferenciální počet (zejména neutrofilů) bílých krevních buněk. Vyšetření je indikováno u pacientů považovaných za zvýšeně rizikové pro přítomnost kloubní infekce. Jedná se o invazivní vyšetření se svými riziky. Zejména se jedná o možnost iatrogenního zanesení infekce do jinak infekcí nenapadnutého kloubu.

U pacientů s nižší pravděpodobností přítomnosti kloubní infekce není tento test doporučován pro riziko zanesení infekce do kloubu, dosažení falešně pozitivních výsledků a diskomfortu pacienta při vyšetření. U těchto pacientů je aspirace doporučována při atypických nálezech ve výsledcích ESR a CRP, pokud neplánujeme revizní operaci.

Není doporučeno provádět kloubní aspiraci u pacientů s plánovanou revizní operací a normálními hodnotami CRP a ESR/FW:

- a. Při počtu leukocytů nad 1700 buněk / mikroL
- b. Při počtu neutrofilů nad 65%

V těchto případech se může jednat o přítomnost periprotetické infekce a tyto hodnoty mohou být zkreslené v případě časně akutní pooperační infekce (do 6 týdnů od implantace).

-> síla doporučení: **silná**

3. Zopakování kloubní aspirace v případě diskrepance mezi pravděpodobností PJI a výsledkem iniciační aspirace kloubu.

-> síla doporučení: **střední**

4. V případě nedostatku evidence u pacientů s nízkou pravděpodobností infekce bez další plánované revizní operace s abnormální hodnotou FW/ESR nebo CRP by měl být diagnostický postup **zopakován do 3 měsíců**.

- > síla doporučení: **konsenzus**

5. Vysazení ATB léčby minimálně 2 týdny před kloubní aspirací

V případě ponechání ATB clony je antibiotická látka přítomná v kloubní tekutině a interferuje s izolací patogenu, ačkoliv přesný *ATB-free* interval k vyčištění kloubu a cirkulace není znám.

-> síla doporučení: **střední**

6. Nukleární zobrazovací metody (značené leukocyty s kombinací zobrazení kosti nebo kostní dřeně, FDG-PET vyšetřením, vyšetřením galliem) jsou možností pro pacienty, u kterých nebyla stanovena diagnóza infekce, a kteří nejsou plánováni k další operaci.

Informace v tomto doporučení ukazuje, že žádný z předoperačních testů nemůže spolehlivě diagnostikovat infekci. Diagnóza se opírá o celou baterii testů. Rozpoznání kloubní infekce před revizní operací je prioritní.

-> síla doporučení: **slabá**

7. **Není** evidence pro doporučení **CT a MRI vyšetření** v diagnostickém algoritmu pro přítomnost kloubní infekce.

8. **Není** doporučen peroperační **odběr tkáně pro Gramovo barvení**.

Gramovo barvení není dostatečně silný test k vyloučení infektu v případě negativity. *Negative likelihood ratio* je nad 0,5, zatímco pro počty leukocytů a diferenciální počet leukocytů je tato hodnota mnohem menší, LR -; pod 0,1.

-> **síla doporučení: silná**

9. Skupina AAOS **doporučuje** provedení **zmražených řezů („frozen section“)** **periprotetických tkání** v případě revizní operace, u kterých není diagnóza infektu potvrzená ani vyloučená

Histologické peroperační vyšetření stanovuje:

- *Počty neutrofilů* při zvětšení 400x v mikroskopickém poli: minimálně 10
- *Počet políček* obsahujících tyto počty: minimálně 5.

Jedná se o silný test k potvrzení infekce (vysoká pravděpodobnost infektu LR+, 23), ale relativně nízká hodnota k vyloučení infekce (LR-, 0,23).

-> **síla doporučení: silná**

10. **Mnohočetné odběry pro kultivaci v době revizní operace** u pacientů s nejistou diagnózou kloubní infekce. Provedení vícečetné kultivace zvyšuje šanci průkazu infekce, není však dáno přesné doporučení, jestli vzít 2 nebo 3 odběry (studie se liší).

-> **síla doporučení: silná**

11. Doporučuje se **nepodávat antibiotika** u pacientů **bez výsledků kultivačního vyšetření** s podezřením na kloubní infekci

Existuje až 55% falešně negativních výsledků u pacientů s administrací ATB léčby v předcházejících 14 dnech, v porovnání s 23% u pacientů bez ATB léčby, diference je statisticky významná. Existuje konflikt, že ATB interferují s patogenem, a tedy snižují možnost získání diagnózy nebo nemožnost užít specifické ATB pro daný mikroorganismus, pokud je infekce potvrzená. Tedy administrace ATB je doporučena až po odběru aspirátu a jeho zhodnocení.

-> síla doporučení: **silná**

12. Podání předoperační ATB profylaxe u pacientů s nízkou pravděpodobností periprotetické infekce je doporučeno.

Existuje obava, že předoperační podání ATB interferuje s výsledky odběrů v průběhu operace pro následné kultivační vyšetření. Při zvážení katastrofických důsledků periprotetické infekce, zejména nutnost další operace, ekonomických dopadů, potřeby prodloužené léčby, nebo možnosti trvalé ztráty protézy, spočívá dominantní úloha předoperační profylaxe těmito důsledkům předcházet.

-> síla doporučení: **střední**

3.8.1.4 INSTABILITA, IMPINGEMENT

Impingement (vnitřní mechanický konflikt) je příčinou majority sublucací a dislokací po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu a v případě opakovaných luxací musí být správně vyhodnocen a posouzen. Protetický impingement nejenom dopadá pro aktivity běžného dne svého nositele, působí dyskomfort, nejistotu a zejména bolest. Zvyšuje také riziko poškození kluzných částí endoprotézy. Může se objevit tzv. *cracking*, praskání, uvolnění drobných partikulí z poškozených povrchů a následně se zvýší pravděpodobnost tzv. otěru třetím tělesem. Takto může, zvláště u párování tvrdých povrchů, docházet k jinak nevysvětlitelné bolesti (*Yamamoto T et al., 2015*). Správná pozice komponent endoprotézy maximalizuje možný rozsah pohybu a minimalizuje nestabilitu implantátu. Operátor má za úkol vyhnout se jak přednímu, tak zadnímu typu impingementu správným usazením

komponent, tedy anteverzí jak dříku, tak jamky totální endoprotézy. Na šumperském pracovišti používáme osvědčené goniometrické hodnoty coxometrie: 45° inklinaci a 10° anteverzi jamky a 5° anteverzi dříku. Důraz klademe na obnovu anatomického centra otáčení kyčelního kloubu, zejména u postdysplastických kyčlí nebo v případě *arthrokatadysis*. Největší přínos posledních let je dostupnost a začlenění hlaviček větších průměrů, které snižují potenciální impingement a luxabilitu protézy. Zvláště důležitý je poměr tzv. *head/neck ratio* (optimum nad 2). Platí to s limitací u implantátu s párováním kov/kov, kde velké průměry hlavic častěji působí tříselnou bolest. Vysvětlením mohou být poznatky z tribologie: přítomnost většího volumetrického otěru a následná hypersenzitivita ke kovovému detritu (viz dále).

3.8.1.5 HYPERSENZITIVITA V PŘÍPADĚ KOMBINACE MOM (KOV NA KOV)

Totální náhrady s párováním kov / kov mají **2-3 x vyšší** pravděpodobnost revizní operace při rostoucím diametru hlavic než implantáty s jiným párováním. Nejčastější indikací k revizní operaci je jinak nevysvětlitelná bolest i přes dobře fixované komponenty v kostních strukturách. Specifickým typem selhání je vznik *pseudotumoru* na jinak RTG fyziologických snímcích po implantaci TEP kyčle. Jedná se o reakci lokálních tkán na kovový *debris*, popisovanou jako **ALVAL** – *aseptic lymphocyte-associated vasculitic lesion*. Měření **hodnot kobaltových iontů** v séru se ukazuje jako senzitivní marker pro detekci tohoto typu bolesti u skupiny pacientů s párováním kov/ kov. Hodnota nad 4,5 mikrogram/L již ukazuje na patologickou funkci protézy. Při jejím překročení je jako další krok doporučeno provedení MRI kyčle s cílem vyloučení možného pseudotumoru. V případě jeho confirmace je indikována časná výměna komponent protézy při revizní operaci (*Sidaginamale R.P., et al. 2013*). Samozřejmě pacient musí být nakloněn k tomuto postupu a vyslovit informovaný souhlas k revizní operaci. Tento značně agresivní postup je indikován zejména u žen ve fertilním věku.

Bolest se typicky v tomto případě manifestuje při usedání a vstávání, zvláště do osobního automobilu, nebo postele. Prostá chůze nečiní obtíže, Lasséguův test je bolestivý. Anestetický test s lokálním anestetikem (*mesocain*) potvrdí tuto diagnózu. Incidence tohoto konfliktu šlachy s jamkou endoprotézy je **0,37%** implantovaných TEP. Objevuje se zhruba po 20 měsících od operace. V případě bolestivých TEP se nachází ve 4,4% (*O'Sullivan M. et al., 2007*).

Implantační malpozice jamky s nedostatečnou anteverzí a přečníváním okraje kosti acetabula je mechanickou iritací a vzniká tak anatomický konflikt s průběhem šlachy m. iliopsoas. Často i prolongace končetiny, nebo (zbytečná) lateralizace jamky a tímto i osy otáčení jsou dalšími příčinami vzniku této pooperační komplikace.

Konzervativní postup je úspěšný pouze ve 39 %. Pozůstává z komplexní odborně vedené fyzioterapie, možností jedné až dvou aplikací kortikosteroidů, nejlépe za ultrasonografické kontroly. V případě nutnosti revizní operace je cílem tenotomie šlachy m. iliopsoas nebo revize jamky endoprotézy a débridement patologických tkání šlachy. Alternativou k otevřené operaci jsou artroskopické techniky řešení (*Gedouin J.E. et al., 2012*).

I při neustále se zdokonalujících se tvarech a typech fixací dříků jednotlivých výrobců endoprotéz je bolest stehna s následnou limitací aktivit v závislosti na dříku protézy **až ve 40 %** problémem souvisejícím právě s dříkem necementované protézy (*Kinov P. et al., 2007*). Pravděpodobné příčiny jsou: excesivní mikropohyb dříku v kosti, mismatch modulu elasticity mezi kostí a protézou, nepozorované peroperační fraktury nebo (a)septické uvolnění dříku. Mikropohyb souvisí s designem implantátu, strukturou jeho povrchu a operační technikou. Dle rozsahu mikropohybů jsou následkem buď vrůst vaziva, kosti, nebo uvolnění dříku z kosti. Vznik sekundární stability dříku odvisí od pochodů intramembranosní osifikace projevujících se kostní apozicí a vrůstem za 4 až 12 týdnů po implantaci (primární peroperační stabilitě). Z těchto údajů pramení i historické doporučení pooperačního odlehčování necementovaných

implantátů do vytvoření sekundární stability endoprotézy kostním vrůstem. Existuje silná korelace mezi bolestí stehna a vazivovým vrůstem a následným uvolněním dříku TEP.

3.8.2.1 SKUPINA PORUCH ROTÁTOROVÉ MANŽETY KYČLE

GTPS: greater trochanteric pain syndrome, trochanterická bursitida, ruptura šlachy m. gluteus medius a minimus

Laterální trochanterickou bolest nalézáme zejména u direktního laterálního přístupu (dle *Hardinge*) i přes nesporné výhody tohoto přístupu (z české ortopedické školy se jedná o tzv. Bauerovu modifikaci přístupu dle Čecha) a dále u dříků s výraznějším offsetem (lateralizované varanty). Klinický obraz spočívá v pozitivě *Oberova* testu, lokální citlivosti v oblasti velkého trochanteru a agravaci příznaků při zatížení abduktorů (30s stoj na jedné noze). Pozitivita *Trendelenburgova* znamení je kompatibilní s totální rupturou šlachy m. gluteus medius (nebo relativně častou dysfunkcí tohoto svalu z jiných příčin). USG nebo MRI dokážou rozpoznat kompletní nebo částečnou rupturu od prosté „bursitidy“.

Konzervativní léčba spočívá v komplexní odborně vedené fyzioterapii pelvifemorální krajiny, IT traktu (*tractus iliotibialis*), strečinku, lokální aplikaci kortikosteroidů a anestetik, aplikací rázové vlny, kondiciované plazmy, kolagenoterapii. Odpověď je mírně nižší u pacientů s TEP než u pacientů bez implantátu. U torpidních případů lze zvážit operační revizi s cílem „Z“ plastiky (prolongace) iliotibiálního traktu. Možností je opět artroskopická metoda resekce burzy a reparace šlach reinzercí. Rekonstrukci šlachy je vhodné provést v časovém horizontu do vzniku tukové přestavby svalu (MRI klasifikace dle *Goultiera*). Nestejná délka končetin je asociačním faktorem pro bolest v oblasti velkého trochanteru.

3.8.2.2 NESTEJNÁ DÉLKA KONČETIN

Neexistuje univerzální definice LLD (*leg length discrepancy*). Konsenzus praví, že 10 mm stranového rozdílu je akceptabilních. Prolongace působí větší dyskomfort svému nositeli, než abreviace končetiny. Příčinou je často malpozice femorální komponenty. Tato může vést k nespokojenosti pacienta,

kulhání, bolestem v oblasti bederní páteře a vzniku nervové iritace. Prevence spočívá v řádném předoperačním plánování, intraoperační kontrole dle anatomických referenčních bodů, respektování anatomie a offsetu implantátu a zajištění polohy, která umožňuje peroperační kontrolu délky končetin. Na některých pracovištích se standardně měří délka končetin peroperační skiaskopickou kontrolou (AKH Wien – osobní zkušenost).

Léčba je individuální, při operační korekci (nejčastěji výměna hlavičky, méně reimplantace dřívku) je dosaženo spokojenosti pouze u poloviny pacientů a představuje poslední možnost terapie (McWilliams A.B. et al., 2013).

3.8.2.3 INSUFFICIENCY FRACTURES

Zlomeniny z únavy na podkladu snížené kvality kosti, zejména osteoporózou, jsou po TEP kyčelního kloubu relativně časté v oblasti horního a dolního raménka kosti stydké nebo v oblasti kosti sedací. Méně častým je nález zlomeniny mediální porce acetabula na pooperačním RTG. Řešení spočívá v konzervativním symptomatickém přístupu, odlehčování a šetření dle tolerance pacienta při zachované mobilitě do objevení se radiologické přestavby těchto zlomenin svalkem. Výjimečně si vyžádá tento stav revizní operaci s krvavou repozicí a stabilizací zlomeniny osteomateriálem.

3.8.3.1 SPINÁLNÍ PATOLOGIE

Diferenciální diagnostika a management spinální patologie a koxartrózy je obvykle nelehká. Bolest vyzařující pod hranici kolene z oblasti dolní části zad s úlevou při částečném předklonu není typická pro stavy po TEP kyčle. Obráceně trimodální bolest se startovací složkou při pohybu, úlevou po několika krocích a zhoršením při delší chůzi může znamenat uvolnění implantátu. Spinální stenóza sebou nese svalovou slabost, atrofizaci, snížené reflexy a senzitivitu. **Lumbální stenóza s herniací disku L4/5** je dobře prozkoumanou příčinou bolesti v oblasti třísla. **Radikulární komprese kořene L5** může vést k oslabení gluteálních svalů, vytváří často pozitivitu Trendelenburgova znamení. Obě tyto jednotky je potřeba pečlivě zvážit při evaluaci bolestivé TEP kyčle.

Management kombinace patologie v oblasti bederní páteře a koxartrózy je pro ortopeda výzvou. Operační sekvence je často nejdříve implantace TEP kyčle, která přináší předpokládatelný výsledek a úlevu pacientovi. Poté se méně často přistupuje k operaci v bederním segmentu při přetrvávajících potížích pacienta. Přítomnost lumbální stenózy zvyšuje riziko pro poruchu periferního nervu a může prohloubit pooperační neurologický deficit při implantaci TEP kyčle.

3.8.3.2 PERZISTENTNÍ POOPERAČNÍ BOLEST

Až **27%** pacientů zažívá bolest 3 až 4 roky po operaci TEP kyčle. Zvláště deprese a počet bolestivých tělních lokalit jsou signifikantní a nezávislé determinanty chronické pooperační bolesti. Neuropatická bolest je udávaná jen u 1% těchto pacientů. Traumatem indukovaná neuropatická bolest je přítomná až u 6% těchto pacientů (*Haroutiunian S. et al. 2013*).

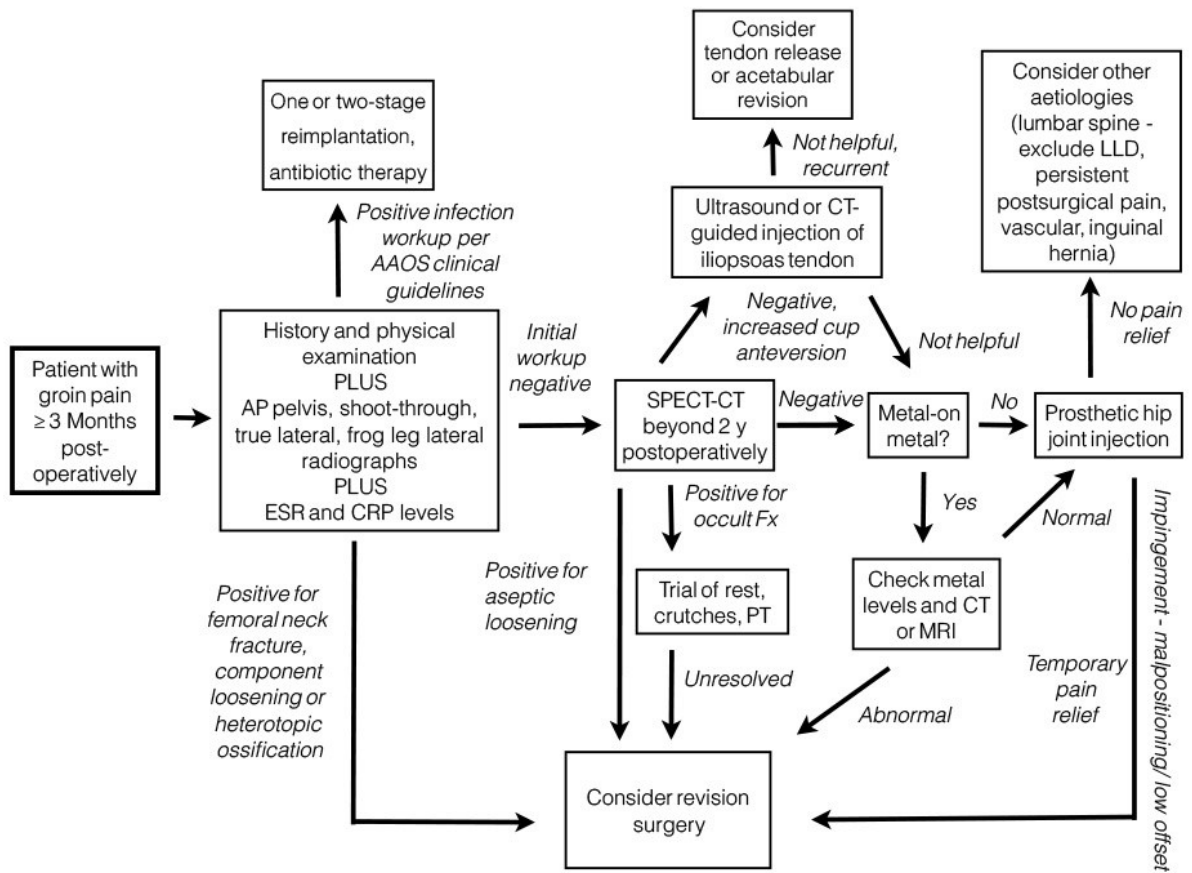
Je vhodné zmínit, že vysoká intenzita časně pooperační bolesti je v korelaci s rozvojem chronické bolesti po TEP kyčle (*Nikolajsen L. et al. 2006*). Proto prioritou po kloubní náhradě je účinné tlumení nocicepce na více úrovních. Používáme multimodální analgezií, lokální infiltrační anestezii, trankvilizéry, léčiva ovlivňující neurotransmisí v drahách bolesti.

3.8.4 OSTATNÍ

Časně stádium inflamace v případě vývoje heterotopických osifikací může taktéž imitovat **cellulitidu**, **tromboflebitidu**, **osteomyelitidu**, nebo **tumorosní proces**.

Hluboká žilní trombóza (DVT – deep vein thrombosis) má obdobnou symptomatiku jako tvorba HO. Jedná se zejména o vytvoření **otoku** a **erytému**. Trombóza je často přítomná u pacientů s poškozením míchy a traumatem mozku. Matoucí je skutečnost, že tvorba HO a výskyt DVT probíhají často vzájemně v rámci lokální inflamace. Díky otoku a kompresi cévního řečiště může i vyzrálá heterotopická osifikace vyústit ve flebitidu (*Colachis S.C. et al., 1993*).

Guidelines AAOS – American Academy of Orthopaedic surgeons – bolestivá kyčel po TEP (Parvizi J. et al., 2010)

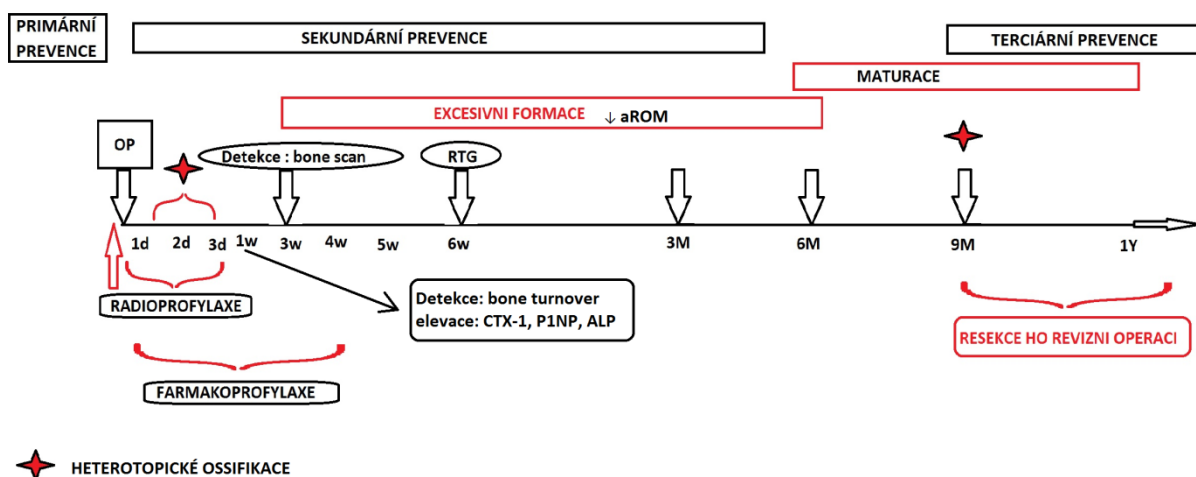


Pro úplnost uvádím diagnostický postup v případě bolestivé kyčle po TEP dle protokolu AAOS, profesora Parviziho.

3.9 PROFYLAXE VÝSKYTU HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ

Tvorba heterotopických osifikací po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu je započata již při samotné implantaci výsevem pluripotentních mesenchymálních buněk s osteogénním potenciálem do mikroprostředí tuto tvorbu podporující (Convente M.R. et al., 2015). V následujících hodinách probíhá množství signálních procesů více či méně zmapovaných a detekovatelných. Již v prvních 72 hodinách při mohutné mitotické aktivitě těchto buněk je vytvořen základ pro další tvorbu, rozvoj a vyžívání osifikací (Lazard Z.W. et al., 2015). Částečně tento děj imituje tvorbu svalku po zlomenině, ale nové práce udávají spíše embryonální repetici pochodů tvorby kosti (Ranganathan K. et al., 2015).

Časová osa pro tvorbu heterotopických osifikací



Rozvržením procesu osifikace v čase získáme sled jednotlivých kroků uvedených schematicky. Takto můžeme **proces profylaxe rozdělit na tři fáze.**

Profylaxi HO: primární, sekundární a terciární

Primární prevence je započata ještě před vlastní operací, je tvořena zejména detekcí rizikových faktorů pacienta.

Sekundární prevence obsahuje modality a techniky v průběhu vlastní operace, operační techniku, prostředky a možnosti využitelné pro zabránění vzniku osifikací do jejich vyžívání. Tento časový bod není tak přesný a je vysoce individuální. Lze ho definovat jako radiologicky vyžralou osifikaci již se v čase

neměnicí, je arbitrárně přidělen na schématu do devátého pooperačního měsíce (obecněji do 1 roku po operaci).

Terciární prevence nastává de facto vlastní revizní operací po vyvrání osifikací s cílem jejich odstranění a zabránění opětovné recidivy.

Přehledně uvádím toto rozvržení v tabulce, kde jsou uvedeny jednotlivé kroky profylaxe, primární, sekundární a terciární. Zde je třídění na parametry, které lze ovlivnit jak na straně pacienta správnou komunikací, zaléčením přidružených chronických nemocí, správně odborně vedenou fyzioterapií, tak na straně zdravotnických profesionálů, lékařů a personálu ambulance, oddělení, operačních sálů a fyzioterapeutů. Zde se jedná zejména o správnou operační techniku, užití peroperační laváže, medikamentů ke snížení krevních ztrát (př. kyselina tranexamová (Debre J. et al., 2021) a užití dalších technik radioprofylaxe a chemoprofylaxe.

PREVENCE	pacient	lékař
Primární	Identifikace rizikových faktorů (viz níže) Normoglykémie Stabilizace chronické bolesti Přístup bio-psycho-sociální	Operační technika Typ endoprotézy Operační přístup Laváž/drenáž
Sekundární	Fyzioterapie - aktivní přístup - Fast Track /ERAS Behaviorální terapie	Farmakoprevence NSAID, bisfosfováty Radioprofylaxe 1x 6-7 Gy/72 hod Před / po - operačně
Terciární	Kombinace obou předchozích	Radikalita jako v onkochirurgii Kombinovaná farmako/radio -profylaxe

Základem prevence vzniku a tvorby HO je nebolestivý rozsah hybnosti v jemném dávkování několikrát denně pod vedením fyzioterapeuta a dostatečné analgezie v prvních dnech po inzultu (operaci, traumatu) za podmínky dobré compliance pacienta, stabilizace funkcí neuro-psycho-somatického modelu a kontroly nekomplikovaného hojení.

Pokud z různých důvodů dojde k **prokazatelnému formování symptomatických osifikací** s klinickým dopadem na funkci kloubu **je jedinou metodou léčby chirurgická excize** tedy v případě implantace TEP kyčelního kloubu revizní operace se všemi důsledky pro pacienta i implantát. Proto je velký důraz kladen na prevenci časnou, primární a neméně také sekundární k zabránění rozvoje osifikací.

V současnosti při masivním rozvoji tkáňového inženýrství jsou velké snahy na zjištění přesné patofyziologie procesu heterotopické osifikace. Nové práce jasně prokazují souvislosti s tkáňovým traumatem, jednotlivými buněčnými a cytokinovými protagonisty. Přesné metabolické a signální cesty zatím nejsou přesně identifikovány. Při detekci a pochopení těchto mezibuněčných komunikačních drah budeme v budoucnu schopni přesněji zacílit jak prevenci, tak léčbu (*Molligan J. et al., 2016*).

3.10 TERAPIE HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ

Vlastní terapii nelze v případě heterotopických osifikací zcela odlišit od profylaxe. Definicí terapie jako léčebné metody patologického stavu s cílem jeho úpravy se tato překrývá s modalitami sekundární a terciární prevence. Již vlastní operační přístup, technika implantace, manipulace s měkkými tkáněmi, peroperační laváž, lokální infiltrační anestezie, aplikace antifibrinolytik, event. drenáž mrtvých prostor jsou důležitými prvky jak prevence, tak i terapie.

Při detekci vyžrávání vlastních HO (možnosti detekce, viz diagnóza: paraklinické a laboratorní testy) se již jedná o vlastní terapii v užším slova smyslu. Působíme jednak na vlastní kloub jako na hybný prvek v celé kaskádě pohybového systému – dnes tolik oblíbený systém dynamické neuromuskulární stabilizace, jednak na zánětlivé procesy v měkkých tkáních kloubu farmakologickým zásahem k ovlivnění signálních drah a buněčných dějů a jednak fyzikální radioterapií ozářením dané lokality se obdobným cílem.

Existuje řada rozporů ohledně cvičení rozsahu hybnosti ihned po operaci. Michelsson demonstruje (*Michelsson J.E. et al., 1983*) na zvířecím modelu, že forsírovaná časná plná mobilizace kloubu indikuje rozvoj heterotopické kostní novotvorby. Méně intenzivní cvičení pod prahem bolesti, příkladem ať je „motodlaha“ – *continuous passive motion (CPM)*, zachovává a mírně zlepšuje hybnost kloubu a redukuje spasticitu bez zvýšení rizika kostní novotvorby, napomáhá svalu udržet homeostázu buněčného metabolismu po vlastním výkonu, umožňuje regeneraci a správnou funkci časně po operaci. Lepší fyzická kondice pacienta před vlastní implantací, může tuto periodu zkrátit, resp. někteří pacienti jí ani nepotřebují (*Van Kuijk A.A. et al., 2002*), (*Linan E. et al., 2001*). Doposud nejvíce svalových studií po chirurgickém zásahu bylo provedeno na králicích. Jen několik studií zahrnuje pacienty s poškozením centrálního nervového systému. Dokonce i lehké cvičení kloubů v rozsazích pod vznikem bolesti je efektivní, je však potřeba dalšího výzkumu (*Banovac K, et al., 2001*). V pooperační fázi se fyzioterapeut zaměří na péči o měkké tkáně, které byly vlastní operací inzultovány. Jedná se o péči o jizvu, k zábraně slepení jednotlivých vrstev kůže, podkoží a fascií, které kryjí svaly. Je vhodné pomocí technik měkkých tkání tyto struktury uvolnit. Vhodná je šetrná tlaková masáž, masáž stimulačními fitbally, nebo kinesiotaping (metoda pasivní podpory kloubů a vazů pomocí speciálních pásek nalepených na kůži v problémové oblasti), který dokáže odlehčit danou oblast a zároveň napomáhá resorpci hematomů, zlepšuje lymfatickou drenáž končetiny. Před samotným cvičením je třeba uvolnit hypertonické a napjaté měkké tkáně a svaly, rozpustit myogelózy, uvolnit trigger pointy. Zvýšeným napětím po endoprotézách kyčlí trpí kyčelní a kolenní flexory. Naopak oslabené bývají gluteální svaly, kvadriceps, a svaly břišního lisu. Izometrická cvičení mohou tyto svalové skupiny opět posílit. Po extrakci stehů a zhojení rány je výhodné na ránu aplikovat terapeutický LASER. Důležitý je nácvik správného stereotypu chůze: nášlap přes patu, nerotovat špičku chodidla zevně a snaha o bilaterálně stejně dlouhé kroky. Možnost pooperační zátěže, prevence rizikových pozic a pohybů se liší pracoviště od pracoviště. Vychází spíše z tradic a oba tábory mají v literatuře pevné zastání (jak časná plná mobilizace a plná zátěž, tak odlehčení endoprotézy k umožnění sekundární kostní integrace (*Pavlou G. et al., 2012*)).

Farmakologické ovlivnění pochodů tvorby heterotopických osifikací se zakládá na známých biochemických a patofyziologických dějích buněčných pochodů podílejících se na tomto procesu. Jedná se o tyto metabolické cesty a možnosti jejich ovlivnění (Reichel L.M. et al., 2014):

- inhibitory enzymu cyklooxygenasy
 - iCOX, v cizojazyčném písemnictví PTGS – prostaglandine-endoperoxide synthase) podílejícího se na obecných mechanismech zánětu ovlivněním metabolismu eikosanoidů. Tato skupina se dělí dle vlastního působení na COX1 a COX2 formy tohoto enzymu (konstitutivní, resp. inducibilní)
- aspirin
 - první látka z tzv. nesteroidních antiflogistik, získána z vrbové kůry již v roce 1832, derivát kyseliny salicylové
- inhibitory BMP typ 1 receptoru
 - skupina serin - treoninových kináz transmembránové proteinové transdukce signálu základních buněčných dějů
- BMP antagonisté
 - ovlivňují vazbu jednotlivých členů BMP rodiny na receptory a takto přenos vlastního signálů v buněčné komunikaci
- agonisté nukleárního receptoru γ pro kyselinu retinovou (RAR- γ)
 - zásah do homeostázy DNA regulací transkripce některých úseků DNA podílejících se na diferenciaci a dělení buněk
- „vychytávači“ volných radikálů - *radical scavengers*
 - Jsou zejména důležití pro mitochondriální procesy a buněčný cyklus, stárnutí organismu, souvisí s řadou poruch: Alzheimerovou chorobou, artritidou, nádorovým bujením, aterosklerózou, diabetem mellitem
- Bisfosfonáty
 - Léčiva obsahující dvě fosfonátové skupiny, podílejí se na metabolismu kostní hmoty, užívají se v mnoha indikacích: u Pagetově nemoci, při léčbě kostních metastáz, u osteogenesis imperfekta, fibrosní dysplázie, mnohočetného myelomu a zejména k ovlivnění osteoporózy.

Mimo NSAID z uvedených nejsou tyto látky běžné užívané v rámci stavu po operaci kyčelního kloubu k prevenci tvorby heterotopických osifikací.

Ohledně **aspirinu** existuje mnoho studií s rozličnými výsledky. Zatímco studie 2649 pacientů neudává snížení výskytu HO při prevenci aspirinem (*Neal B.C. et al., 2000*), další studie favorizují jeho efekt vůči kumarinu sníženým počtem HO po totální endoprotéze kyčelního kloubu (*Bek D. et al., 2009*), (*Nunley R.M. et al., 2011*). Každopádně užívání 500 – 750 mg aspirinu/denně může mít pro pacienta i sekundární kardioprotektivní efekt.

Profylaktický efekt podávání **indometacinu** po totální endoprotéze kyčelního kloubu je obecně znám a dostatečně akceptován. Dodnes platí **za zlatý standard farmakoprolaxe heterotopických osifikací** (*Shebab D. et al., 2002*). Jeho působení se děje na dvou etážích. Jednak působí přímo inhibičně na diferenciaci mesenchymálních buněk v osteogenní progenitory, jednak má nepřímý efekt přes inhibici posttraumatické remodelace kosti supresí prostaglandiny mediované odpovědi (*Van Kuijk AA. et al., 2002*).

Banovac (*Banovac K. et al., 2001*) provedl randomizovanou, prospektivní, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii efektu Indometacinu pacientů po míšní lézi. 33 paraplegiků a tetraplegiků bylo rozděleno do 2 skupin. V první skupině probíhala léčba dávkou 75 mg Indometacinu denně, druhá skupina dostávala placebo. Obě skupiny byly léčeny 3 týdny a byly rovnocenné věkem, počtem, tíží poškození nervových funkcí a časem mezi úrazem a začátkem léčby. Všichni pacienti dostávali Misoprostol 200 mg denně jako prevence gastrického vředu. Pro možnost zvýšeného rizika potratovosti byly ženy vyloučeny ze studie. Kostní scintigrafie byla provedena časně pro detekci kostní formace. V případě positivity byl pacient odloučen ze studie a léčen *Etidronátem* v délce 6 měsíců (léčivo ze skupiny bisfosfonátů). V časném stádiu byly osifikace přítomny u 4 pacientů ze skupiny NSA (25%) a u 11 ze skupiny placebo (65%), jedná se o signifikantní rozdíl $p < 0,001$. Navíc kostní formace byla časově signifikantně opožděná ve skupině léčené NSA (32 ± 7 dnů proti 19 ± 11 dnů, $p < 0,5$ a známky zánětu (otok, zarudnutí a proteplení) byly vyjádřeny méně. Pozdní kostní formace patrná na RTG se vyskytla ve 12,5 % NSA skupiny a ve 41% placebo skupiny ($p < 0,001$). Ve skupině léčené placebem polovina pacientů vykazovala jen solitární ložisko, druhá polovina měla 2 a více fokusů rozvoje osifikací. Po administraci Indometacinu bylo detekováno solitární ložisko se signifikantně nižším množstvím kostní hmoty.

Nedávné **komparativní studie mezi Celecoxibem a Indometacinem** pro prevenci HO po totální endoprotéze kyčelního kloubu ukazují obdobné výsledky se signifikantně nižšími vedlejšími účinky (*Romano C.L. et al., 2004*). Pro pacienty s rizikem pro vznik žaludečního vředu, nebo nesnášenlivosti užívání indometacinu je metodou druhé volby právě Celecoxib. V českém SPC, ale bohužel tato indikace chybí a je jedná se tedy prozatím o off-label použití.

V dodatku k Indometacinu byl výzkum také veden k možným pozitivním účinkům kortikoidu **metyprednisolonu**, antihypertenziva **verapamilu**, antikoagluancia **warfarinu**, hormonu **kalcitoninu**, ale žádný z těchto léčiv neprokázal přidanou hodnotu na ovlivnění rozvoje HO u lidí (*Haran M.J. et al., 2010*).

Bisfosfonáty (etidronát, ethylhydroxydifosfonát) v léčbě prevencí HO působí spíše v oddálení formace kosti mineralizací osteoidu, než jako vlastní prevence. Zabránění vzniku, a tedy profylaktické užití není doporučováno pro inefektivitu (*Kjaersgaard-Andersen P. et al., 1991*), (*Van Kuijk AA. et al., 2002*).

Podání **kyseliny tranexamové** je v poslední dekádě řazeno do standardního protokolu implantace TEP kyčle (*Sukeik M. et al., 2011*). Řadí se mezi antifibrinolytika, inhibuje fibrinolytickou aktivitu plazminu, má výrazně delší účinek než kyselina aminokaprová. Při její aplikaci z důvodu snížení krevních ztrát při primární elektivní implantaci TEP kyčelního kloubu jsme zaznamenali snížený výskyt heterotopických osifikací v dlouhodobém horizontu. Retrospektivně jsme zhodnotili soubory pacientů našeho pracoviště ke statistické komparaci tohoto jevu. Výsledky byly pozitivní a byly publikovány (*Debre J. et al., 2021*).

Základním postulátem efektu farmakoterapie je informovaný pacient. Jakákoli účinná látka, léčivo, nemá šanci na úspěch, pokud pacient není ochoten spolupráce. I proto existuje řada protokolů zabývajících se nejenom pojednáním o vlastní účinné látce, ale zejména o délce aplikace. Protokoly single shot jsou z vlastní povahy farmakologického ovlivnění nedostatečné. Předoperační a pooperační intervaly v řádech týdnů odvisí od compliance pacienta. Tento velmi často svévolně vysadí medikaci, pokud mu jeho zdravotní stav nečiní žádné obtíže. Hodnocení postupů farmakoterapie je proto velmi delikátní zejména u dlouhých intervalů podávání (*Ranganathan K., et al., 2015*).

V anglickém písemnictví se můžeme taktéž setkat s označením EBR – *external beam radiation*. Principem je užití **ionizujícího záření** na rychle se množící buňky **alterací struktury nukleární DNA**. Takto časná pooperační radiace může předcházet rozvoji diferenciaci pluripotentních mesenchymálních buněk v patologické osteoblasty tvořící následně vlastní osifikaci (Ayers D.C. et al., 1986). Jak předoperační, tak pooperační modalita radioterapie jsou klinicky efektivní v redukci incidence HO po náhradě kyčelního kloubu, tento fakt je potvrzen četnými studiemi (Burd T.A. et al., 2001), (Kienapfel H. et al., 1999), (Padgett D.E. et al., 2003). Běžně užívaná schémata zahrnují pooperační jednorázovou aplikaci 600 – 800 cGy do 72 hodin po operaci nebo předoperační jednorázovou aplikaci 800 cGy 6 hodin před začátkem operace (Gross C.E. et al., 2015).

Tak jako Indometacin, tak i profylaktický efekt iradiace po implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu nebo po resekci HO je tato modalita obecně přijímána, ale data v literatuře u pacientů s mozkovým a míšním poraněním chybí. V Německu se jedná o zlatý standard na pracovištích, které touto možností disponují (Winkler S et al., 2015).

Esenwein studoval efekt jednotlivé dávky 7 Gy vůči frakcionované dávce 5 x 2 Gy, které jsou ekvivalentní na podkladě Ellisova principu, na potlačení vzniku HO (Esenwein S.A. et al., 2000). Pro indukci kostní přestavby byla 50 potkanům implantována allogenní kostní matrix, poté byla provedená radiologická a histologická evaluace a měřeny parametry hladiny vápníku pomocí fotometrie plamenem, které ukázaly signifikantně lepší supresi při frakcionovaném podání. Tuto diferenci žádné jiné předchozí studie nepotvrzují.

Iradiace snižuje kostní vrůst a sílu fixace porosních implantátů. Protekce stíněním při provádění radioterapie snižuje toto riziko (Summer D.R. et al., 1990). Univerzitní nemocnice v Ghentu uznává sekundární prevenci heterotopických osifikací. Před implantací totální náhrady kyčle, nebo před resekci osifikací se uplatňuje aplikace jednotlivé dávky. Po operaci administrace NSA terapie. Cílem této radiace před vlastním výkonem je snížit krvácení a takto snížit riziko vzniku hematomu a posléze HO, v pooperační periodě není RTG terapie aplikována (Bossche L.V. et al., 2005).

Obě popsané metody prevence sebou nesou určitá, nemalá rizika.

Farmakoprevence může potenciálně vést k nežádoucím účinkům v závislosti na užití látky a délce užívání. Zejména **gastrointestinální intolerance** s rizikem krvácení z GIT a perforace vředu, **snížená funkce krevních destiček** s dalšími riziky krvácení, negativní **interakce** s jinými léčivými, zvláště antikoagulanciemi jako warfarin, hrubá **porucha funkce ledvin** jsou relativními kontraindikacemi pro užití *zlatého standardu* indometacinu (Cella J.P. et al., 1988). Velmi často se přidává k těmto preparátům některé z léčiv ovlivňující patofyziologii vzniku VCHGD (inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂ receptorů, prostaglandin E₁). Selektivním působením na COX2 jsou novější preparáty, zvláště Rofecoxib, farmakologicky favorizovány, ale objevují se nové nežádoucí účinky. U rofecoxibu vznik kardiovaskulárních komplikací, zvláště u pacientů se srdeční nemocí (Bombardier C. et al., 2000).

Nelze opomenout ani poruchu hojení zlomenin a zvýšenou tvorbu pakloubů u pacientů užívajících NSAID (Beck A. et al., 2005). Tento fakt je důležitý v rozvaze o individuálním léčebném postupu u pacientů s řízenou zlomeninou dna acetabula, nebo u nezamýšlené peroperační fisury stehenní kosti při implantaci dříku.

V rámci posuzování délky užívání vyvstává otázka spolupráce pacientů. Za standard lze uvažovat 6týdenní léčebnou periodu s denní frekvencí jednou až dvakrát dle zvoleného preparátu, tak pacient, který má užívat tuto medikaci často opomene vzít dávku. Dlouhá doba profylaxe snižuje **compliance pacienta** a efekt léčby oslaben. I proto mnoho pracovišť volí radioterapii, pokud je dostupná.

Radioterapie obnáší potenciální riziko pro **maligní transformaci**. Údajů o indukci tumoru ionizujícím zářením v nízkých dávkách je velmi málo. Ve studii Kima nebylo prokázáno bujení po ozáření dávkou pod 3000 cGy (tedy až 30 Gy), (Kim J.H. et al., 1978). Jiné studie léčby *tinea capitis* dávkou 1000 až 2000 cGy prokázali vznik neurálních tumorů (Ron E., et al. 1988) a vztah vzniku kostního sarkomu po expozici radiace 1200 cGy (Arlen M., et al. 1971). Matematicky spočteno, dávky kolem 1000 až 3000 cGy nesou riziko onkogeneze 10násobně vyšší než dávky pod 1000 cGy (Tucker M.A., et al. 1987).

Existuje málo studií ohledně rizikových faktorů jako takových, většina studií spoléhá na **výběr pacientů pro další léčbu právě na podkladě zařazení do rizikové skupiny.**

Zvláště práce Randelliho dokládá vztah mezi řezem v kloubním pouzdru a vznikem osifikací (*Randelli F. et al, 2010*). Amar verifikuje, že sešití kloubního pouzdra nesnižuje jejich incidenci v případě artroskopie kyčelního kloubu. Excesivní frézování jamky, uložení kotviček do spongiosní kosti k opravě měkkotkáňových struktur a mužské pohlaví jsou predispozice k dalším formacím osifikací (*Amar E. et al., 2015*).

Za rizikové faktory bylo považováno mnoho podnětů a stavů, ale jen několik bylo evaluováno velkými studii, zvláště u pacientů po implantaci elektivní totální endoprotézy kyčelního kloubu. Jedná se o **rizikové faktory ve spojitosti s pacientem** (*patient – related risk factors*). Jsou to **mužské pohlaví** (*Ahrengart L. et al., 1989*), **předchozí operace na kyčelním kloubu** (*Sodemann B. et al., 1988*) a **historie heterotopické osifikace v anamnéze** (*Ritter M.A. et al., 1977*). Dále se jedná o nemoci spojené se **zvýšenou produkcí kostní tkáně** jako **ankylosující spondylitida** (*Sundaram N.A. et al., 1986*), **difusní idiopatická skeletální hyperostosa** a **hypertrofická forma osteoartrózy** (*Fahrer H. et al., 1988*).

Faktory **zevní** jsou ty, které **souvisejí se zdravotníky**. Jako jeden z rizikových je uvažován nešetrný operační přístup, zvláště laterální a anterolaterální, zadní přístup je považován za méně rizikový (*Morrey B.F. et al, 1984*), (*Bischoff R. et al., 1994*). Podobně přístup vyžadující osteotomii, ať femorální nebo trochanterickou, je taktéž spojen s vyšší incidencí HO (*Errico T.J. et al., 1984*), (*Egglis S. et al., 2001*). Další rizikové faktory, které nejsou přímo ve spojitosti s elektivní operací na kyčelním kloubu, jsou jmenovitě: poškození nervového řízení traumatickou poruchou mozku, míchy, dolního motoneuronu, nebo měkkotkáňové poranění (příkladem tupé poranění, kloubní luxace), vaskulární poruchy (př. ateroskleróza, valvulární porucha srdeční) a arthropatie s poruchou citlivosti. (*Kaplan F.S. et al., 2004*).

Tabulka rizikových faktorů a možnosti ovlivnění (↑ - větší riziko HO)

Rizikové Faktory - ZEVNÍ Zdravotnický tým	Rizikové Faktory - VNITŘNÍ Pacient	
Op. přístup - ↑osteotomie trochanteru, přední, anterolaterální	fixní	Pohlaví Muž - ↑
↑ Délka operace		Věk ↑ 50-70 let
Op. technika (elektromyotomie, pečlivá hemokoagulace)		↑ Autoimunitní procesy (RA, AS, m. Paget ...)
Typ anestezie: ↑ Celková + epidurální katétr, subarachnoideální blokáda, periferní nervový blok		Typ artrózy ↑ hypertrofický, osteofytická reakce, nekróza hlavice, protruze acetabula, dysplazie, ankylóza
Typ implantátu: tvar, fixace (↑Cement), artikulační povrchy (↑PE - otěr)		Subkapitální zlomenina
↑ Délka UPV u komplikovaných výkonů	korektabilní	↑ Předchozí operace na kyčli (úraz, DDH, jiné operace)
		↑ Předoperační bolest
		↑ Předoperační rozsah hybnosti - fleční / addukční kontraktura
		Hormonální osa ↑ endokrinopatie ↑ diabetes
		↑ Kontralaterální HO
↑ Ischemický čas končetiny (poloha, turniket u TEP kolene)		↑ dekompenzace chronické nemoci: dyslipidémie, glykemie, krevní tlak, uráty, koagulace, jaterní funkce, ledvinné funkce,
↑ Pooperační hematom Drenáž mrtvých prostor, hemostyptika, antifibrinolytika (kyselina tranexamová)		↑ Neuro-psycho-endokrinní osa, behaviorální terapie
↑ Pooperační bolest analgezie, spasmus,		Aktivita denního života, sportovní aktivity
↑ Infekce tělních systémů močový trakt (Candida, E. Coli), GIT (Clostridiá, E. Coli), kůže (Erysipelas – Streptoc., Staphylococci), Bronchopneumonie (Klebsiella, Pseudom.)	↑ Obezita	
↑ Forsírovaná fyzioterapie	Režimová opatření, nutriční edukace – ERAS principy	

4. KLINICKÁ ČÁST

Tato sekce je rozdělena do tří samostatných částí, studií dle výběru hodnocených pacientů a parametrů. V době před rozvojem COVID-19 jsme každoročně na našem pracovišti provedli implantaci zhruba 400 endoprotéz kyčelního kloubu jak elektivní, tak traumatologické indikace. Tento bohatý zdroj dat je možnost třídit dle nastavených parametrů. Počátek sledování jednotlivých parametrů osifikací je prospektivně v roce 2012, které souzní s počátkem mého doktorandského studia, a tudíž rok 2012 pokládáme za referenční. Data jsou sesbírána prospektivně v minimálních odstupech 2 roky, jelikož 1 rok je nezbytný interval k detekci výskytu a tvorbě heterotopické osifikace u daného pacienta dle obecně platných doporučení délky vyžívání (12 měsíců od implantace). Zavedení techniky aplikace kyseliny tranexamové od roku 2015 a elektromyotomie od roku 2016 nám dále dává možnost zhodnotit tyto modalities separátně a v kooperaci vůči referenčnímu roku 2012. Opět lze hodnotit až s odstupem minimálně jednoho roku. Tyto cenné údaje byly publikovány v domácí i zahraniční literatuře.

Jednotlivé studie si kladou za cíl detekci, zhodnocení stratifikace, metod operační techniky, modalit jednotlivých typů profylaxe a statistického zpracování výskytu osifikací po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu.

4.1 STUDIE 1

PRIMÁRNÍ PREVENCE HETEROTOPICKÝCH OSSIFIKACÍ PO IMPLANTACI TOTÁLNÍ ENDOPROTÉZY KYČELNÍHO KLOUBU - METODA ELEKTROMYOTOMIE S CÍLEM SNÍŽENÍ JEJICH VÝSKYTU

4.1.1 CÍL STUDIE 1

Zhodnotit efektivitu primární prevence vzniku heterotopických osifikací kyčelního kloubu užitím modifikace operační techniky za užití elektrotomu při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu s rovným dříkem (jak cementované, tak i necementované varianty) na souboru pacientů prospektivně zhodnocených po minimálně ročním sledování v komparaci.

Nulová hypotéza: *Elektrotomie při užití antero-laterálního přístupu při implantaci totální endoprotézy s rovným femorálním dříkem neovlivňuje četnost heterotopických osifikací.*

4.1.2 MATERIÁL A METODA STUDIE 1

Prospektivním randomizovaným longitudinálním sledováním dvou skupin pacientů s implantací totální náhrady kyčelního kloubu se standardní a experimentální technikou (elektromyotomie). Ve této sledované skupině byly chirurgické řezy prováděné elektrotomem, ve skupině kontrolní skalpelem. Krvácení bylo řešeno podvazy nebo koagulací trvající do 3s. Sledování probíhalo v průběhu minimálně 1 roku po operaci s následným zhodnocením výskytu, stupně a evaluaci rizikových faktorů heterotopických osifikací. Následovalo statistické zpracování výsledků. Výběr pacientů byl randomizován do srovnatelných skupin (věk, pohlaví, operační strana). Obě skupiny byly operovány stejnou skupinou lékařů. Operační postup je volen anterolaterální dle Watson-Jonese a je plně standardizován. Pacienty s rizikovými faktory, u kterých byla užitá jedna z modalit sekundární profylaxe, jsme ze souboru vyloučili.

Vlastní operační technika - modifikace operačního postupu



V literatuře je běžně udáván antero-laterální přístup jako rizikový pro vznik heterotopických osifikací pro potřebnou manipulaci v abduktorovém kyčelním kompartementu (Hürlimann M., et al. 2017). Navíc při implantaci endoprotézy s rovným dříkem (ať cementované nebo necementované varianty) je potřeba zpřístupnit laterální kortiku velkého trochanteru stehenní kosti po osteotomii krčku vlastnímu rašplování a poté implantaci dříku. Jedná se o tečnu k vnitřní linii zevní kortiky stehenní kosti. Po kožním řezu a průniku fascií mírně obloukovým řezem s konkavitou ventrálně a uvolněním svalových snopců m. tensor fasciae latae následuje jejich odtažení ventrálně, dále ozřejmujeme poměry na velkém trochanteru, kde odtínáme částečně m. gluteus medius a kompletně m. gluteus minimus a zpřístupňujeme kloubní pouzdro. Po implantaci suturujeme svaly zpět k úponům silnými jednotlivými silonovými stehy v obou skupinách a dbáme na

obnovu ventrální porce m. gluteus medius, tzv. *tractus supratrochantericus* začínající na tuber gluteum anterius Waldayeri (Bartoníček J., Heřt J., 2004).

Modalita elektrotomie

Metody **elektrotomie** a **elektrokoagulace** využívají tepelné účinky vysokofrekvenčních elektrických proudů. Má-li diferentní elektroda tvar hrotu nebo úzkého ostří, vzniká na ní velká hustota proudu. Při kontaktu této elektrody s tkání jsou tepelné účinky tak velké, že dochází k odpaření vody v buňkách a k jejich rozrušení. Vysoká teplota má za následek koagulaci tkáňových i krevních proteinů, takže **elektromický řez nekrvácí**. Pracovní frekvence přístrojů pro elektrotomii je ~ 3 MHz, výkon regulovatelný 0-500 W. Tvar řezné elektrody bývá různý podle účelu použití.

Elektrotomy s výkonem do 50 W se používají v očním a zubním lékařství, přístroje s vyšším výkonem v břišní chirurgii a traumatologii. Elektrokoagulace se provádí stejným přístrojem se samostatnými elektrodami, princip spočívá v uzavření krvácející cévy koagulací bílkovin vysokou teplotou (Hrazdira I., Mornstein V., 2001). Změny ve tkáni závisí na výkonu (napětí a intenzita proudu) přístroje, tkáňovém odporu, frekvenci, anatomické lokalizaci léze a jejím rozsahu, délce aplikace, tvaru aktivní elektrody, typu proudu: **nemodulovaný (kontinuální)**: čistý a jemný řez, minimální koagulace, **modulovaný (přerušovaný)**: čistá koagulace, k řezání nevhodný, smíšený: řez a koagulace, řez je širší než při čisté elektrotomii.

Modalita výkonů **elektrochirurgie** (Jarešová Růžičková L., 2012):

- **elektrokauterisace**: rozžhavení elektrické koncovky vysokofrekvenčním střídavým nebo stejnosměrným proudem s následkem tepelného poškození tkáně pomocí elektrokauteru, což je přístroj s nízkou voltáží, stejnosměrným proudem o vysoké intenzitě, nebo elektroakustického řezu elektrotomu
- **elektrodesikace (vaporizace)**: "vysušení" tkáně v okolí aktivní elektrody elektrokoagulací při nízké intenzitě použitého proudu, užívá se při potřebě širšího rozsahu s nevýrazným ohraničením, a tedy nese obtížnou kontrolu destruované tkáně s rizikem nekrózy
- **elektrofulgurace**: povrchové tepelné změny řízeným tokem jisker elektrody pod vysokým napětím, aktivní elektroda se nedotýká tkáně, dochází k

"zuhelnatení" tkáně s následkem nekrózy a prolongací hojení, užívá se nízkého napětí a vysoké frekvence střídavého proudu

- **koblace**: ang.: cold + ablation, ablace povrchních vrstev kůže nebo sliznice proudem s frekvencí kolem 3 MHz a výkonem 50-150 V s následkem disociace mezibuněčných spojení s velmi dobrým potenciálem regenerace, a tedy je to metoda šetrná, kdy nevznikají vysoké teploty

4.1.3 SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

V období let prosinec 2014 až listopad 2017 byla pacientům implantována necementovaná protéza firmy *BBraun* s mikroporézní titanovou úpravou povrchu *Plasmapore* s vysokou primární a sekundární stabilitou - jamka *Plasmafit* (titanová slitina ISOTANF TiAl6V4 - ISO 5832 - III) a rovný dřík *Bicontact* nebo cementovaná varianta acetabulárních komponent *Chirulen* (ISO 5834 - I., sterilisován v dusíkové ochranné atmosféře zářením 25kGy), *Isofar* (jamka s antiluxačním límcem) a dřík *Trilliance* s cementy PALACOS, resp. kombinace obou jako hybridní endoprotéza pro diagnosu III. a IV. stupně primární a sekundární koxartrózy nebo subkapitální zlomeniny krčku kosti stehenní. Operace byly standardně prováděné ve spinální anestezii s následnou epidurální analgezií po dobu 48 - 72 hod. Data jsme analyzovali pomocí statistického programu STATISTICA 12 CZ 2017, byl použit *Fisher exact test* (test o shodnosti (homogenitě) rozptylů dvou nezávislých výběrů) a *Wilcoxon test* (testuje hypotézu rovnosti distribučních funkcí na základě ověření symetrického rozložení sledované náhodné veličiny). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za signifikantní.

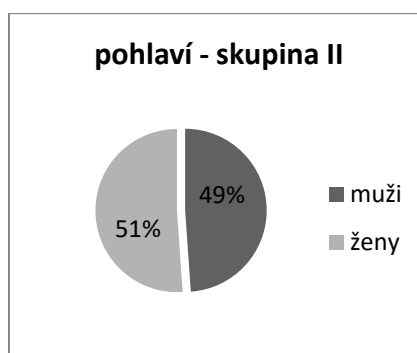
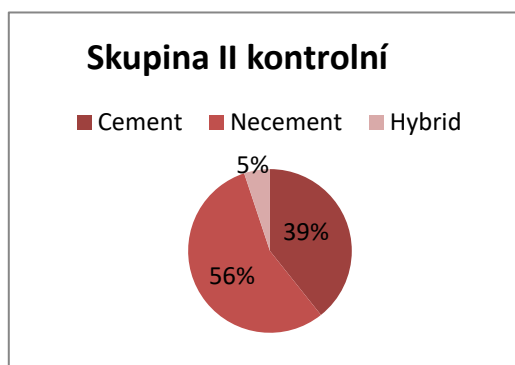
4.1.4 VÝSLEDKY STUDIE 1

Celkově bylo zhodnoceno **382** endoprotéz kyčelního kloubu v daném období, 162 cementovaných, 202 necementovaných a 18 hybridních typů. Celkový výskyt heterotopických osifikací byl 153, tedy **40,05 %**, klinicky významných stupňů (III. a IV. stupeň) bylo **8,90 %**, což je v souladu s publikovanými daty jiných autorů (*Healy W.L., et al. 2016*).

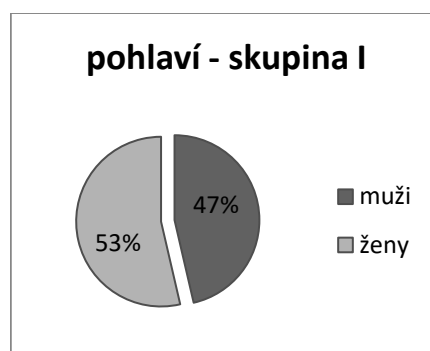
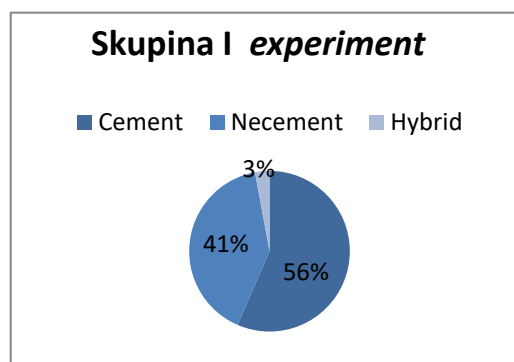
V kontrolní skupině (II) bylo nalezeno 137 osifikací z 313 endoprotéz, tedy 43,76 %, z toho I st. 69 (50,36% osifikací), II. St. 38 (27,73%), III st. 25 (18,24%) a IV. st. 5 (3,64%). Všech klinicky významných osifikací (III. + IV. stupeň) bylo 9,58% (30/313). Celkem bylo provedeno 123 implantací cementované TEP -

39,29% (0: 70, I: 23, II: 17, III: 11, IV: 2, osifikací bylo 53, tedy 43,09 %), 174 necementovaných TEP - 55,59 % (0: 100, I: 43, II: 16, III: 12, IV: 3, osifikací bylo 74, tedy 42,52%) a 16 hybridních TEP - 5,11 % (0: 6, I: 3, II: 5, III: 2, IV: 0, osifikací bylo 10, tedy 62,5%).

Průměrný věk pacientů byl 67,35 roků, mužů bylo 153 (48,88 %) a žen 160 (51,11%)



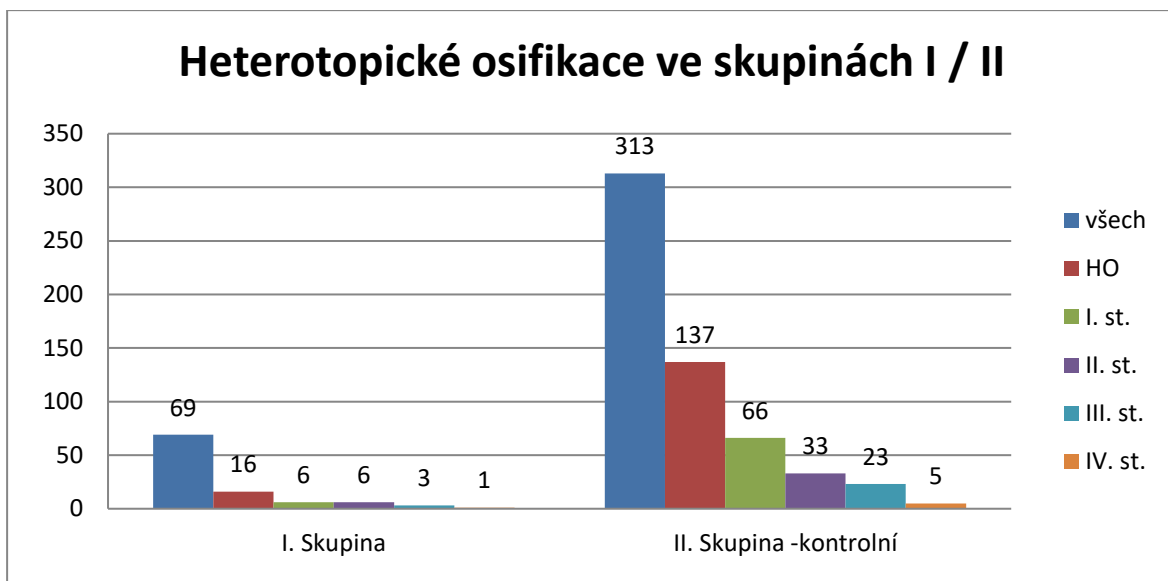
grafy 1+2



grafy 2+3

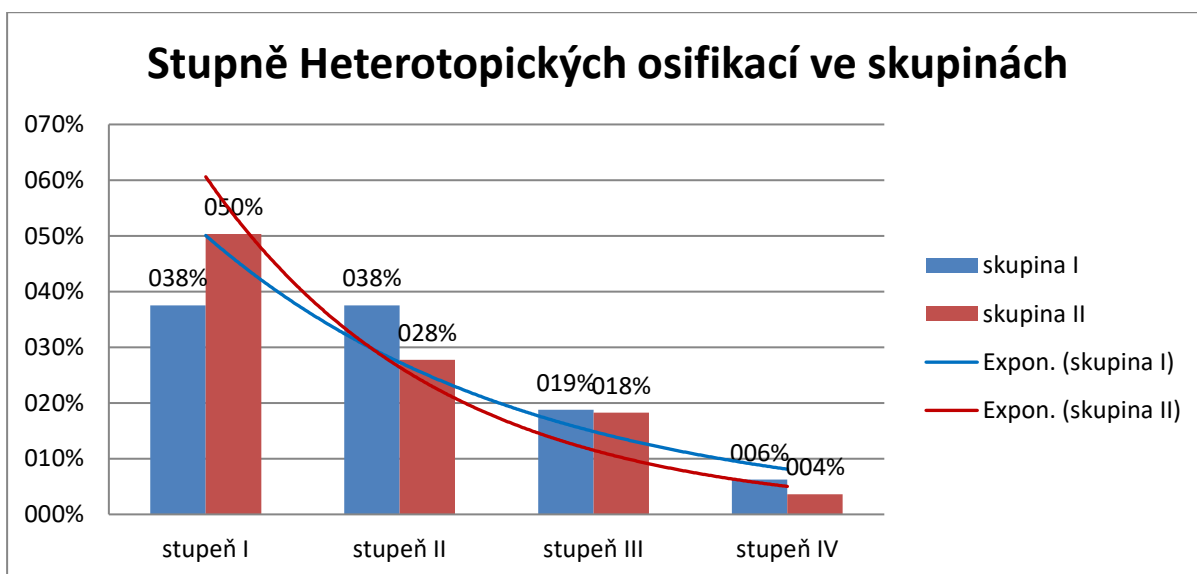
V experimentální elektrotomické skupině (I) bylo 16 osifikací z 69 endoprotéz, tedy 23,18%, z toho I st. 6 (37,5% osifikací), II st. 6 (37,5%), III st. 3 (18,75%) a IV. st. 1 (6,25%). Všech klinicky významných osifikací (supeň III a IV) bylo 5,79% (4/69). Celkem bylo provedeno 39 implantací cementované protézy - 56,52% (z toho 12 osifikací, 0: 27, I: 4, II: 4, III: 3, IV:1, tedy 30,76 %), 28 implantací necementované - 40,57 % (z toho 3 osifikace, 0: 25, I: 2, II: 1, III: 0, IV: 0, tedy 10,71 %) a 2 hybridní protézy - 2,89 % (z toho 1 osifikace I. st, tedy 50%).

Průměrný věk pacientů byl 70,56 roků, mužů bylo 32 (46,37%), žen 37 (53,62%).



Graf 5

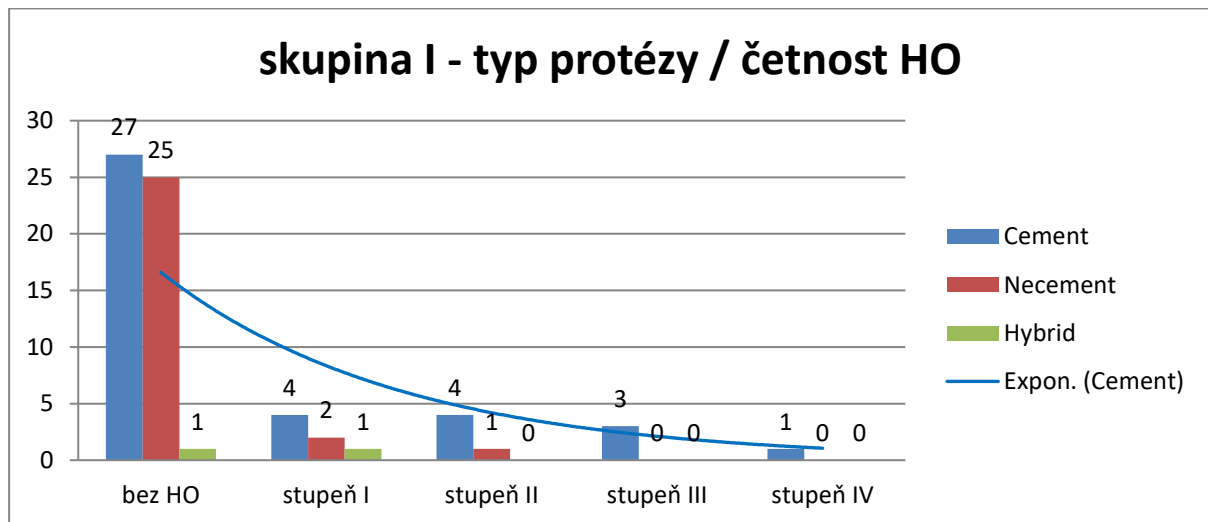
Statistickým zhodnocením četnosti osifikací obou skupin (137/313 vs. 16/69) Fisherovým exaktním testem na hladině významnosti $p = 0,05$ se jedná o signifikantní rozdíl četnosti heterotopických osifikací mezi jednotlivými skupinami s hodnotou $p = 0,035683$. Odds ratio má hodnotu 0,3878 (95% CI 0,2124 až 0,7081) a Z statistika má hodnotu 3,084 při $p = 0,0020$.



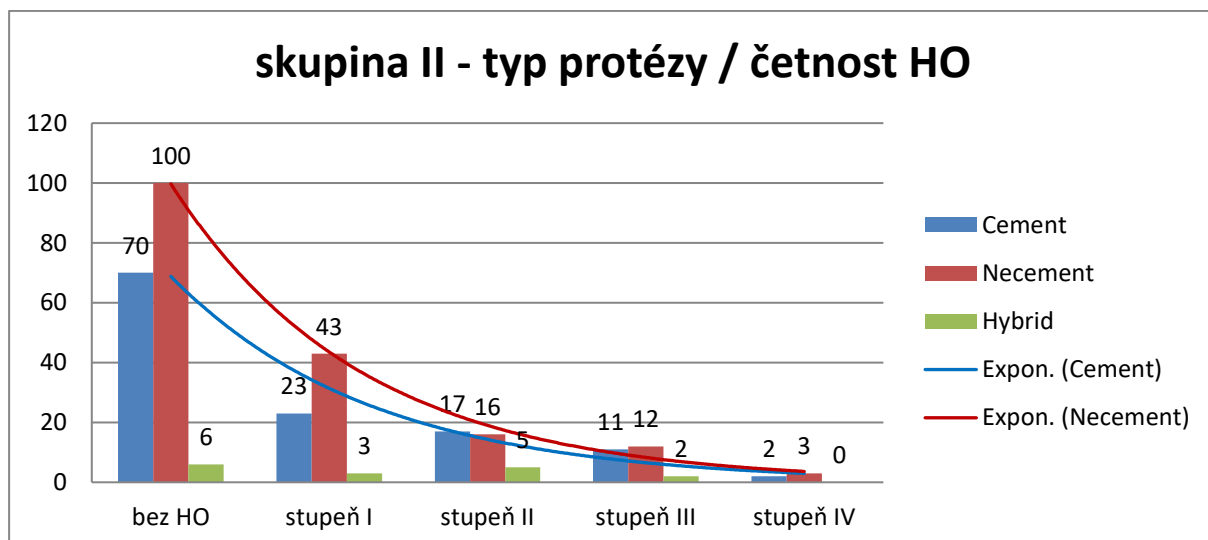
Graf 6

Wilcoxonův (signed-rank) test má výsledek Z hodnoty 3,5162 při $p = 0,00044$, což je statisticky signifikantní při $p \leq 0,05$. Výsledek W hodnoty je 0 a kritická hodnota W pro $N \approx 16$ při $p \leq 0,05$ je 29, tedy výsledek je signifikantní při $p \leq 0,05$. Hodnoty zadané v obou skupinách jsou počty osifikací jednotlivých stupňů

(graf). Výsledek je statisticky významný pro srovnání četnosti jednotlivých stupňů osifikací obou skupin.



Graf 7



Graf 8

Zhodnocením korelace obou skupin mezi typem protézy (cementová, necementovaná a hybridní) a výskytem osifikací *Chi-square* testem s hodnotou 0,8389 v případě cementované protézy je nesignifikantní, $p = 0,359723$. V případě necementované protézy má test výsledek 5,6055 při $p = 0,017904$ a je tedy signifikantní korelace zvýhodněním postupu elektrotomie k výskytu HO u necementované varianty. Zhodnocení výskytu klinicky významných osifikací III. a IV. st. v obou skupinách je statisticky nesignifikantní, $p = 0,481906$.

Byl nalezen statisticky významný rozdíl při operačním postupu mezi experimentální a kontrolní skupinou. Tímto je potvrzen předpoklad využití modifikované operační techniky ke snížení výskytu heterotopických osifikací po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu s použitím techniky elektrotomie a vyvrací naši nulovou hypotézu.

4.1.5 DISKUSE KE STUDII 1

Antero-laterální přístup při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu je rizikový pro následný výskyt heterotopických osifikací, dokládá to několik studií (*Hürlimann M, et al. 2017*), (*Ranganathan K, et al. 2015*). Má však nesporné výhody pro umístění a kontrolu pozice komponent a po jeho zvládnutí má tento přístup nízké riziko luxací (*Healy WL et al 2016*). Při implantaci rovného femorálního dřívku je navíc zapotřebí dezinzertovat svaly z oblasti trochanteru k dosažení tečny laterální kortiky. Je to jiná anatomická situace, než při implantaci dřívků banánového tvaru, nebo konzervativních typů. Tento krok může být rizikový z hlediska výraznějšího poranění cév trochanterické anastomosis a nutnosti větší preparace svalů m. gluteus medius a minimus. Incizi je nutno vést tak, aby bylo možné šlachy těchto svalů po vlastní implantaci zrekonstruovat, tedy reinzertovat. Užití trochanterické osteotomie v přístupu do dřevňové dutiny stehenní kosti zachovává cévní zásobení okolních měkkých tkání, ale zvyšuje výskyt heterotopických osifikací, navíc je zatíženo vznikem pakloubu (*Ranganathan K. et al., 2015*). V našich krajích není osteotomie trochanteru prováděna standardně.

V našem souboru 382 pacientů byl **výskyt osifikací 40,05%**. Ve srovnání s literaturou se jedná o akceptabilní hodnotu a v souznění jiných publikovaných studií (udáván výskyt až 90%). Výskyt klinicky významných osifikací III. a IV. stupně byl v naší kohortě **8,90%**, v literatuře varíruje 0,5-12,3% (*Higo T. et al., 2006*). Ovlivnit četnost heterotopických osifikací je možno již před operací výběrem **tzv. rizikového pacienta** k sekundární profylaxi a správnou operační technikou, přístupem, typem protézy pečlivou hemostázou profylaxi primární, kde patří i modifikace operačního přístupu.

Existuje několik teorií **původu progenitorů** produkujících heterotopické osifikace, zkoumány jsou kmenové buňky z kostní dřevně (*Pittenger M.F. et al., 1999*), buňky intersticia mezi svalovými vlákny (*Woscyna M.N. et al., 2012*),

plně diferencované endoteliální buňky (*Medici D. et al., 2010*), které poté procházejí transformací na mesenchymální progenitor osteoblastů (*Medici D. et al., 2012*), buňky cirkulující v oběhu (*Suda R.K. et al., 2009*).

Dle práce *Lazarda* (*Lazard Z.W. et al., 2015*) má osteoblast produkující heterotopické osifikace původ v **pluripotentní kmenové buňce neurogenního původu**. První kroky procesu vzniku a vyžívání heterotopické osifikace se tedy nejspíš dějí na úrovni senzorního nervu a jeho cév. Tento předpoklad je potvrzen pracemi *Salisburyho*, který identifikoval okamžitou expresi mediátorů bolesti, substance P a CGRP (*Calcitonin gene-related peptid*) při zavedení BMP-2 do svalu, která vedla ke spuštění zánětlivé reakce s výsledkem degranulace mastocytů a remodelaci epineuria senzorního nervu ve svaly blízko injekčního místa (*Salisbury E. A. et al., 2011*), (*Salisbury E.A. et al., 2012*). Po odstranění epineuria bylo v korelaci s migrací progenitorů a jejich adipogenezí na prekurzor hnědé tukové buňky, která má osteogenní potenciál. Technika elektrotomie může tyto pochody zbrzdit vznikem lokální tepelné nekrózy tkání a nastolením dalších reparačních pochodů. Rovněž může ovlivnit i bilanci mezi regenerací a patologickou osifikací v sekvenci inflamace, poškození tkáně, adipogeneze, hypoxie, neovaskulogeneze, chondrogenese a osifikace ve svalové tkáni ve prospěch regenerace bez abundanční tvorby heterotopické kosti.

Klinická data z registrů kloubních náhrad ukazují, že **svalové poškození** je rizikovým faktorem pro rozvoj heterotopické osifikace (*Cohn R.M. et al., 2011*). K opravě poškozeného svalu jsou aktivovány *m-progenitory*, které za určitých okolností nesou osteogenní vlastnosti.

Ovlivněním krvácení ze svalu technikou elektrotomie s tepelným oddělením svalové tkáně se současnou koagulací mikroskopických cév svalu, makroskopických cév trochanterické anastomózy a nekrotizací nervových větví uvnitř svalu v oblasti linie řezu jsme potvrdili předpoklad ovlivnění četnosti heterotopických osifikací se snížením jejich výskytu **ze 43,76 % na 23,18 %, resp. z 9,58 % na 5,79 %** v případě klinicky významných III. a IV. stupně.

Zhodnocení korelace mezi cementovou, necementovanou variantou a rizikem vzniku heterotopických osifikací je ve výsledcích negativní. Někteří autoři udávají **cementovanou variantu** jako rizikovou pro vznik osifikací (Zhu Y. et al., 2015). Ve stejné práci Zhu et al. v meta-analýze hodnotí 6468 pacientů s 1939 osifikacemi a definuje **rizikové faktory se statistickou významností takto: mužské pohlaví (OR 2,11), cementovaný implantát (OR 1,48), bilaterální výkon (OR 1,74), ankylosující spondylitida (OR 1,90), ankylosa kyčelního kloubu (OR 9,85)**, naproti tomu „protektivní“ je revmatoidní arthritida (OR 0,51). Neutrální, a tedy bez vlivu na výskyt osifikací jsou tyto faktory: věk, abusus NSA, zlomenina krčku, předchozí zlomenina kosi stehenní, hypetorfický typ coxartrózy, osteofyty (p nad 0,05). Řada faktorů je endogenních, tedy je nelze ovlivnit (pohlaví, ankylosa, m. Bechtěrew), je ale potřeba při plánování perioperačního průběhu na ně myslet a tyto pacienty zařadit **do profylaxe** s cílem redukce rizika výskytu HO.

V předkládané studii je několik limitací. Prvně se jedná o možnou selekční bias danou možností dohledat obrazovou a klinickou dokumentaci u všech provedených operací za dané období. Pacienti, kteří jsou dispenzarizováni „extra muros“ v jiných datových úložištích byly ze souboru vyřazeni, celkově bylo implantováno v dané periodě 585 protéz, dohledatelných a zhodnocených je 382. Za druhé použitá metoda sice byla randomizována, ale nebylo možno zatřídit pacienty rovnoměrně (69 jedna a 313 druhá skupina) tedy se nejedná o *matched case control* studii. Výhodou je ale uzavřená kohorta pacientů z jednoho pracoviště se stejnými podmínkami ke zhodnocení operační techniky v daném časovém intervalu sledování.

4.1.6 ZÁVĚR STUDIE 1

Začleněním techniky elektrotomie při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu s rovným typem stehenního dřívku protézy se statisticky významně snížil výskyt všech heterotopických osifikací ve sledovaném souboru. Klinicky významných stupňů, III. a IV. stupeň osifikací dle Brookerovi škály, osifikací bylo taktéž méně, ale ne statisticky významně.

Modifikací standardní operační techniky zavedením elektrotomie lze snížit výskyt heterotopických osifikací v oblasti primární prevence, ale pro celkový

dobrý výsledek s minimalizací rizika vývoje heterotopických osifikací je potřeba dodržet dalších postupů primární, sekundární a terciární prevence.

4.2 STUDIE 2

KYSELINA TRANEXAMOVÁ SNIŽUJE VÝSKYT HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ PO PRIMÁRNÍ ELEKTIVNÍ TEP KYČELNÍHO KLOUBU

4.2.1 CÍL STUDIE

Cílem této studie bylo potvrdit statistickým zpracováním pozitivní korelaci mezi podáním kyseliny tranexamové a redukcí výskytu heterotopických osifikací

4.2.2 MATERIÁL A METODA

Zkoumali jsme radiologické kritéria (hodnoceno dle Brookerovi škály) ve 2 projekcích radiogramu operované kyčle a klinické známky výskytu heterotopických osifikací (*nově vzniklá bolest, omezení hybnosti, změna stereotypu chůze, noční bolest, změna stavu*) v období 2 roky po elektivní primární TEP kyčle ve dvou kohortách pacientů rozříděných na základě data implantace (*Brooker A.F. et al., 1973*).

V referenčním období z roku 2012 bylo provedeno 306 primárních elektivních implantací totální náhrady kyčelního kloubu, z toho ve follow-up bylo zhodnoceno **211 endoprotéz**, detekováno bylo 105 HO.

Ve zkoumaném období implantačního roku 2016 /2017 bylo provedeno 287 primárních elektivních implantací a dohledáno ve follow-up **190 endoprotéz**, detekováno 58 HO. V tomto roku byl zaveden do denní praxe z důvodu minimalizace krevních ztrát **protokol aplikace kyseliny tranexamové**. Tento spočívá v aplikaci bolusové dávky v úvodu anestezie pomalu intravenosně - 2 amp á 500 mg a poté 6 hod po začátku operace ve stejné dávce v pomalé intravenosní infuzi (*Yapa S. et al., 2020*).

Statisticky jsme zhodnotili data výskytu osifikací v odstupu 2–8 let po implantaci s **průměrnou délkou sledování 6,10 roku** (min. 40 měsíců, max. 113 měsíců).

Radioterapii jako sekundární prevenci jsme použili v 8x. Indikací byla 7x osifikace na druhé straně, 1x stav po implantaci na terénu osteosyntézy po zlomenině acetabula. Farmakoterapii jsme použili 25x, při výskytu rizikových faktorů, ani jednou nevznikly klinicky významné (III. a IV. stupeň) osifikace. Revizní operace s extirpací HO (tzv. terciární prevence) byla provedená 6x. U těchto pacientů následovala kombinovaná re-profylaxe recidivy: radioterapie s farmakoterapií, recidiva klinicky relevantních (III. a IV. stupeň) osifikací se poté již nevyskytla. Všichni tito pacienti (39 kyčlí) byly z následného follow-up **vyřazeni** (detekovali jsme účinek kyseliny tranexamové bez přidruženého efektu dalších modalit profylaxe).

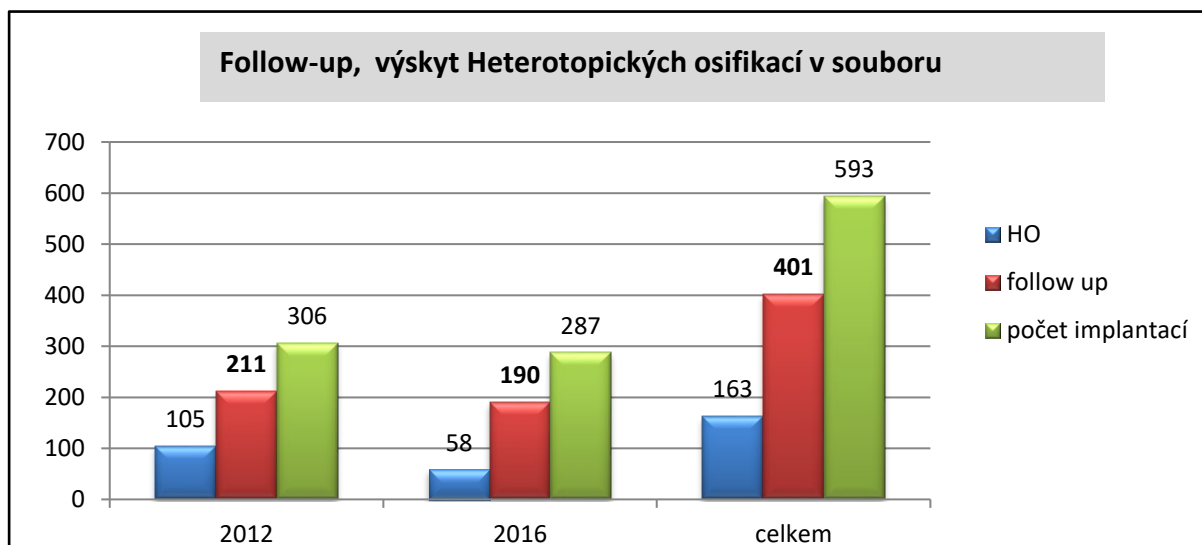
Zbýlý rozdíl mezi implantovanými /593/ a dohledatelnými /401/ pacienty byl dán možnostmi follow-up, compliance pacientů, kvalitou rentgenových snímků z různých pracovišť (nestandardní projekce apod.) a dojezdnou vzdáleností pacientů ke kontrolám.

4.2.3 VÝSLEDKY STUDIE 2

V celém souboru **401** kyčlí byl výskyt HO 163x (40,64%), z toho 69x u cementované TEP (42,33% všech osifikací), 83x u necementované TEP (50,92% všech osifikací) a 11x u hybridní (necementovaná jamka a cementovaný dřík) TEP (6,74% všech osifikací).

U cementovaných implantátů byl výskyt HO ve 40,11% (69 ze 172), u necementovaných implantátů ve 39,52% (83 z 210) a u hybridních implantátů v 57,89% (u 11 z 19). Zhodnocení korelace mezi typem fixace a výskytem osifikace: cementovaná varianta, OR 0,9781, (CI95% 0,6795-1,4080, p=0,9053), necementovaná varianta, OR 0,9543, (CI95% 0,6786-1,3419, p=0,7878) i hybridní varianta, OR 2,0077 /CI95% 0,7903-5,1001, p=0,1428) jsou pro riziko výskytu HO v našem souboru nesignifikantní.

Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň HO byl nalezen u 35 pacientů, resp. 8,72 % všech pacientů. Jedná se o 21,47% všech, kteří měli osifikace. Zde bylo 16 cementovaných (45,71 %), 15 necementovaných (42,85 %) a 4 hybridní endoprotézy (11,42 %).



Graf 9

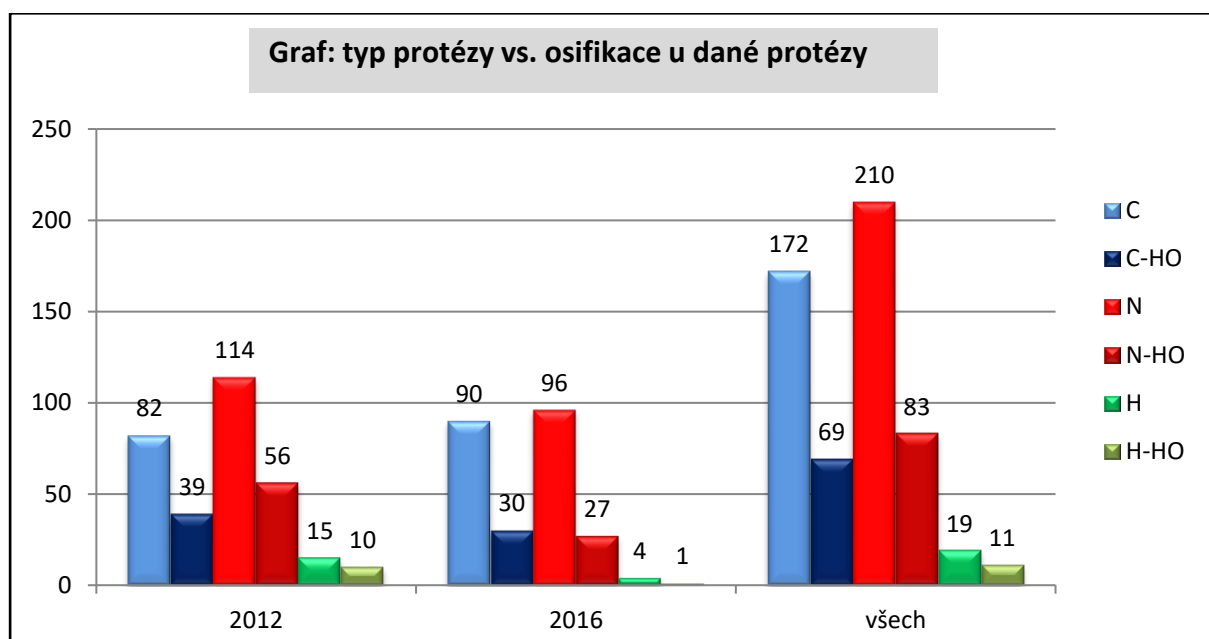
V referenčním roce 2012 bylo provedeno 306 operací TEP kyčelního kloubu. Follow-up dosaženo u **211** endoprotéz, 123 žen a 88 mužů, cementované 82, necementované 114, hybridní 15, 115 vpravo a 96 vlevo. Osifikace se rozvinuly celkově u 105 pacientů (49,76 % HO) - jednotlivé stupně: bez osifikací „0“: 106 (50,23 % ze všech), stupeň I: 49 (46,67 % z osifikací), stupeň II: 29 (27,61 % z osifikací), stupeň III: 21 (20 % z osifikací), stupeň IV: 6 (5,71 % z osifikací). Cementované protézy, osifikace ve 39 případech (47,56 % z cementovaných), necementované v 56 případech (49,12 % z necementovaných) a hybridní v 10 případech (66,67 % z hybridních). Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 27 pacientů (12,79 % všech implantovaných). Výskyt HO byl u 45 mužů a 60 žen, 65-krát vpravo a 40-krát vlevo. Zhodnocením tohoto roku je OR pro cementovanou protézu 0,9070 (CI95% 0,5649-1,4563, p=0,7350), statisticky nesignifikantní, pro necementovanou protézu OR 1,0172 (CI95 0,6754-1,5322, p=0,9348), statisticky nesignifikantní. Pro mužské pohlaví OR je 1,0465 (CI95% 0,6610 - 1,6569, p=0,8462, pro ženské OR je 0,9524 (CI95% 0,6373 - 1,4233, p=0,8119), obě nesignifikantní. Rozdíl mezi pohlavími OR je 1,0988 (CI95% 0,6356 – 1,8997, p=0,7358), nesignifikantní. Dexterita pro pravou stranu má OR 1,3 (p=0,2534) a vlevo OR 0,6780 (p=0,1209), nesignifikantní. Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je nesignifikantní, OR 0,9394, CI95% 0,5323 – 1,6578, p=0,8291.

Ve sledovaném roce 2016 bylo provedeno 287 operací, follow-up v **190** případech, 88 mužů a 102 žen, 97 vpravo a 90 vlevo. Implantováno 90 cementovaných, 96 necementovaných a 4 hybridní protézy. Celkově výskyt osifikací u 58 pacientů (30,52 % HO), 34 mužů a 24 žen, z toho I. st. 33 (56,89 %

osifikací), II. st. 17 (29,31 %), III. st. 8 (13,79 %) a IV. st. 0. Osifikace se vyskytly u 30 pacientů s cementovanou protézou (33,3 %), u 27 pacientů s necementovanou protézou (28,12 %) a 1 pacientů s hybridní protézou (25 %), 30x vpravo a 28x vlevo. Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 8 pacientů (4,21 % všech). U 34 mužů a 24 žen se rozvinuly osifikace.

Zhodnocením tohoto roku je OR pro cementovanou protézu 0,5000 (CI95 % 0,3087-0,8098, $p=0,0048$), tedy signifikantní rozdíl, pro necementovanou protézu je OR 0,3913 (CI95% 0,2401 – 0,6376, $p=0,0002$), taktéž signifikantní redukce. Pro mužské pohlaví OR je 0,6296 (CI95% 0,3920 - 1,0113, $p=0,0557$), pro ženské OR je 0,3077 (CI95% 0,1867 - 0,5072, $p<0,0001$), zde signifikantní rozdíl. Dexterita pro pravou stranu má OR hodnotu 0,8771 (CI95% 0,5345 – 1,4391, $p=0,6036$) a pro levou stranu má OR hodnotu 0,9534 (CI95% 0,5714 - 1,5908, $p=0,8550$), nesignifikantní. Rozdíl mezi pohlavími OR je 2,0463 (CI95% 1,0928-3,8316, $p=0,0253$) je signifikantní pro mužské pohlaví. Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je opět nesignifikantní, OR 1,1667, CI95% 0,6221 – 2,1878, $p=0,6309$.

Aplikací kyseliny tranexamové došlo k redukci výskytu HO na hladině statistické významnosti (105 vs. 58), kde OR 0,4436 (CI95% 0,2944 – 0,6684, $p=0,0001$). Pro skupinu klinicky relevantních III. a IV. stupňů Brookerovi škály (27 vs. 8) je OR 0,2607 (CI95% 0,1107 - 0,6136, $p=0,0021$), tedy opět signifikantní redukce výskytu.



Graf 10

Pro cementovaný typ je redukce po aplikaci kyseliny tranexamové 39 (z 82) na 30 (z 90) s hodnotou OR 0,5513, (CI95% 0,2976 – 1,0211, p=0,0583), těsně nesignifikantní. Pro necementovaný typ 56 (z 114) na 27 (z96) je OR 0,4053 (CI95% 0,2276-0,7216, p=0,0022) statisticky signifikantní. Pro hybridní typ 10 (z 15) na 1 (z 4) je OR 0,1667, (CI95% 0,0136-2,0404, p=0,1609), nesignifikantní.

Brooker – st.	2012	2016	celkem
stupeň „0“ – bez HO	106	132	238
stupeň I	49	33	82
stupeň II	29	17	46
stupeň III	21	8	29
stupeň IV	6	0	6
celkem HO	105	58	163

tabulka

Pro sex ratio je aplikace kyseliny tranexamové u mužů 45 (z 88) na 34 (z 88) s hodnotou OR 0,6016 (CI95% 0,3305-1,0952, p=0,0964) nesignifikantní, pro ženy 60 (ze 123) na 24 (ze 102) s hodnotou OR 0,3231 (CI95% 0,1812-0,5760, p=0,0001), statisticky signifikantní pokles.

Lateralita	2012	HO	2016	HO
DX	115	65	97	30
SIN	96	40	90	28

tabulka

Pro lateralitu strany pravé je OR 0,3444 (CI95% 0,1954-0,6071, p=0,0002), tedy výsledek signifikantní a strany levé 0,5026 (CI95% 0,2779-0,9089, p=0,0229] je nesignifikantní.

Výskyt HO v našem souboru činil 40,63%. Tato hodnota je srovnatelná s údaji v literatuře. Konsenzem je arbitrárně stanovena hodnota **53%** výskytu heterotopických osifikací po elektivní implantaci TEP kyčelního kloubu, ze které jedna třetina osifikací má klinický dopad pro pacienta (*Biz C. et al., 2015*). Je rozdíl v počtu všech osifikací, i klinicky němých a osifikací s klinickými dopady (III. a IV. stupeň Brookerovi škály). V našem souboru to bylo 8,72%, což dělá 22% všech osifikací. Z toho plyne, že každá pátá osifikace je klinicky relevantní.

Technika dosažení primární stability endoprotézy je volena operátorem s cílem pevné fixace. Odvisí od mnoha faktorů: kvality kosti, stáří pacienta, ceny atd. (*Kremers H.M., et al. 2015*). Cementované implantáty jsou v literatuře spojovány s vyšším výskytem heterotopických osifikací (*Zhu Y. et al., 2015*). Dle práce *Pavlou* je příčinou rašplování a předvrtávání femorální dutiny stehenní kosti k přípravě k implantaci dříku u cementovaných implantátů (*Pavlou G. et al., 2012*). Vzniká tak rozsev fragmentů kosti a buněčných elementů z dřevňové dutiny do okolních měkkých tkání. Takto vzniklá iritace iniciuje pochody vedoucí ke vzniku heterotopických osifikací. U necementovaných implantátů dochází spíše k impakci spongiózy do dutiny a rozsev těchto osteogenních entit je menší. Ve studii *Firoozabadiho* je cementovaný implantát spojen se zvýšeným procentem výskytu heterotopických ossifikací (*Firoozabadi R, et al. 2014*). V našem souboru je ve shodě necementovaný implantát spojen s menším výskytem osifikací.

V práci kolektivu *Zenga* je hodnocen **vliv partikulí polyethylenu** na potenciální vznik osifikací (*Zeng L.T., et al. 2017*). Zhodnocení efektu vysokomolekulárního polyethylenu s RTG kontrolami a hodnocením hladin osteogenezi doprovázejících cytokinů a signálních cest skupiny *TGF- β* , *Runx2*, *MMP-9* a *BMP-2* je ve výsledku signifikantní vůči kontrole, s průkazem lokálně inhibičního efektu na tvorbu heterotopické osifikace. V našem souboru pacienti nebyli rozděleni na podkladě spárovaných kluzných povrchů. Majoritní většina necementovaných implantátů byly s povrchem keramika/keramika (9 z 10). Údaje ohledně výskytu osifikací této kombinace jsou v literatuře nepřesvědčivé. (*Hu D. et al., 2015*), (*Ranganathan K. et al., 2015*), (*Zeng L.T. et al., 2017*).

Mužské pohlaví je mírně rizikovější pro výskyt heterotopických osifikací po implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu (*Pavlou G. et al., 2012*). Tato korelace může souviset s hormonální osou, svalovou výbavou a kondicí, výskytem nemocí prostaty s biochemickými dopady pro skelet, fyzickou aktivitou, zvýšeným krevním tlakem, funkcí a poškozením jater. Je obecně známo, že postklimakterické ženy trpí osteoporózou skeletu a mají prokazatelně menší kostní denzitu a kostní hustotu (*Ranganathan K. et al., 2015*). V našem souboru jsme ve shodě zaznamenali nižší výskyt osifikací u žen.

Pravorukost operatérů našeho týmu se projevuje zvýšenou medializací centra otáčení TEP na operované nedominantní straně a zvýšenou inklinací jamky při operaci na dominantní straně. Je to ve shodě s pozorováním v literatuře (*Pennington N. et al., 2014*). Těmito parametry vysvětlujeme snížený výskyt osifikací v našem souboru na dominantní straně.

V **československém písemnictví** se věnuje ossifikacím *Štědrý (Štědrý V. et al., 2004)*, *Kněžek (Knezek J et al., 1992)*, *Ditmar (Ditmar R. et al., 1989)*, *Nečas (Necas L. et al., 2019)*, *Bakoš (Bakoš M. et al., 2015)*. Žádná z těchto prací přímo nekoreluje s cílem a výsledky předkládané studie.

Kyselina tranexamová má antifibrinolytický účinek: inhibuje fibrinolytickou aktivitu plazminu. K inhibici dochází tak, že kyselina tranexamová vytvoří komplex s plazminogenem, který trvá i po jeho přeměně na plazmin. Takto vázaný plazmin má podstatně nižší aktivitu než plazmin volný. Ve studiích *in vivo* byl prokázán inhibiční vliv vysokých dávek kyseliny tranexamové i na komplementový systém (*Wu X.D. et al., 2020*). Toto může mít biochemický dopad na buněčné procesy tvorby heterotopických osifikací (*Guder C. et al., 2020*). Po intravenózním podání dosahuje kyselina tranexamová maximální koncentrace v plazmě okamžitě. Šest hodin po podání už není látka detekovatelná. Biologický poločas po intravenózním podání je přibližně 3 hodiny. Látka prostupuje do tkání a s určitým zpožděním i do mozkomíšního moku. Distribuční objem činí asi 33 % tělesné hmotnosti. Vylučuje se močí v nezměněné formě. Devadesát procent podané dávky se vyloučí ledvinami během prvních 12 hodin. Na základě těchto dat jsme zavedli protokol podání kyseliny pacientům před TEP kyčle: 2 amp á 500 mg i.v. v úvodu do anestezie, nebo před kožní incizí a druhá dávka 6 hod po začátku

operace (*Sukeik M. et al., 2011*). Cílem tohoto kroku je minimalizace krevních ztrát.

Z našich výsledků na 401 endoprotézách sledovaných v dlouhodobém horizontu vyplývá, že aplikace kyseliny tranexamové je účinným nástrojem k redukci výskytu heterotopických osifikací. A to nejenom v celkovém počtu, ale hlavně v počtu klinicky relevantních III. a IV. stupňů, a to statisticky signifikantně.

4.2.5 ZÁVĚR STUDIE 2

Aplikace kyseliny tranexamové je standardním léčebným krokem při elektivní primární implantaci TEP kyčle na mnoha pracovištích. Má za cíl snížit perioperační krevní ztráty. Z dostupných zdrojů zatím nebyla publikována studie pojednávající o korelaci kyseliny tranexamové a výskytu heterotopických osifikací. Tato studie dokládá, že vedlejším **pozitivním jevem podání tohoto antifibrinolytika je signifikantní snížení výskytu heterotopických osifikací.**

Statisticky signifikantní rozdíl je nalezen u všech typů endoprotéz nezávisle na typu fixace komponent. Dále lze stanovit mužské pohlaví, cementovaný typ a levostrannou operaci jako více rizikové pro výskyt heterotopických osifikací, co je ve shodě s údaji v literatuře (*Biz C. et al., 2015*), (*Ranganathan K. et al., 2015*).

4.3 STUDIE 3

ZHODNOCENÍ STAVU PROFYLAXE HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ NA ORTOPEDICKÝCH PRACOVÍŠTÍCH V ČR

4.3.1 CÍL PRÁCE

Detekce aktuálního stavu (před obdobím pandemie COVID-19) profylaxe heterotopických osifikací na ortopedických pracovištích v ČR.

4.3.2 MATERIÁL A METODA

Dotazníkovou formou klasickou poštou a taktéž emailovou korespondencí v anonymním režimu ve formátu MS Forms tabulkovou formou získá informaci ohledně stávající situace.

Dotazník byl vytvořen ve spolupráci se zahraničním pracovištěm (doktor Sebastian Winkler, Regensburg, Německo) ke komparaci situace v ČR a v Německu. Struktura dotazníku byla konzultována s klinickým psychologem.

DOTAZNÍK K HETEROTOPICKÝM OSSIFIKÁCÍM (HO)

Zařazení Vaší Kliniky / pracoviště

- Obor: ORTOPEDIE
 TRAMUATOLOGIE

Typ pracoviště:

- Fakultní nemocnice
 Traumacentrum
 Okresní / regionální nemocnice
 Jiné

1. Kolik endoprotéz kyčle implantujete na Vašem pracovišti za rok?
2. Počet primárních TEP
Počet revizních TEP
3. Používáte standardně orální profylaxi před HO?
 ano ne

pokud ano: jen při primární implantaci jen při revizní operaci
 v obou případech
4. Uveďte prosím, jestli u daných poranění kostí / kloubů užíváte standardní orální profylaxi ossifikací?
/lze zaškrtnout více možností/
 acetabulum
 zlomenina krčku kosti stehenní
 luxace lokte
 zlomeniny hlavičky radia
 luxace hlavičky radia
 zlomeniny diafysy femuru
 zevní porce klavikuly
 AC luxace
 jiné

pro otázky 3 a 4, pokud ANO se kterým medikamentem:

- Diclofenac Ibuprofen Naproxen Indometacin Acylpyrin Etoricoxib Celecoxib Parecoxib
 Jiné:

Dávka?mgdenně
Jak dlouho?týdnů pooperačně

Přidáváte „gastroprotekcii“, pokud ano : medikament, dávka:

5. Provádíte jako součást náhrady kyčelního kloubu RTG profylaxi vzniku HO ?

Ano ne

Pokud ano /lze zaškrtnout více možností/:

Předoperačně A /NEBO Pooperačně
 Standardně jen u rizikových pacientů (např. sklon k HO – druhá strana)

Jak často? – krát

Jak dlouho od operace ? hodin

Jakou radiační dávku ? Gy

6. Máte možnost ozářit kloub na Vašem pracovišti?

Ano Ne

Pokud NE – kolik km musí být pacient transportován ? (přibližně): km

7. Jak odhadujete výskyt HO u daných výkonů na Vašem pracovišti?

a. Primární TEP%

b. Revizní TEP%

c. Zlomeniny acetabula.....%

8. Provádíte na Vašem pracovišti po implantaci TEP další radiologické kontroly ?

Ano Ne

9. Jaký operační přístup ke kyčelnímu kloubu je na Vašem pracovišti ten hlavní?

Při primoimplantaci? Laterální anterolaterální anteriorní posteriorní jiný

Při revizní operaci? Laterální anterolaterální anteriorní posteriorní jiný

10. Jak postupujete v preparaci měkkých tkání při primární implantaci TEP kyčle na Vašem pracovišti?

Ostrým skalpelem elektrokautrem oběma jinak.....

11. Používáte na Vašem pracovišti při implantaci TEP kyčelního kloubu miniinvazivní přístup?

Ano Ne

12. Jaký typ protézy preferujete při primární implantaci TEP kyčelního kloubu na Vašem pracovišti?

Dřík: krátký rovný individuální jiný
 Cementovaný necementovaný

Jamka: cementovaná necementovaná jiná

13. Jakou kombinaci materiálů jste zvyklý používat při primární implantaci TEP kyčelního kloubu?

Hlavice: kov keramika plast jiná

Inlay acetabula: keramika plast jiná

14. Jak dlouho odhadujete průměrné trvání primární implantace TEP kyčle na Vašem pracovišti?

..... min

15. Označte prosím následující faktory jako indikace pro revizi implantované TEP při výskytu HO ?

KLIDOVÁ BOLEST	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité
BOLEST PŘI POHYBU	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité
RTG PROGRESE NÁLEZU /asymptomatická/	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité
LIMITACE POHYBU	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité
POSITIVNÍ NÁLEZ NA SCINTIGRAFII	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité
JINÉ:			

16. Označte prosím následující faktory při vlastní operační excizi HO kyčle?

ÚPLNÁ EXCISE	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité
EXCISE HO a vložení interponátu (př. tuk)	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité
EXCISE HO BRÁNÍCÍCH V POHYBU	<input type="checkbox"/> nedůležité	<input type="checkbox"/> málo důležité	<input type="checkbox"/> důležité	<input type="checkbox"/> Velmi důležité

17. Jak postupujete v rámci profylaxe recidivy HO po jejich operačním odstranění – excizi? /možno více možností/

Orální profylaxe RTG profylaxe jinak

Liší se nějak od profylaxe při primární implantaci TEP?

Ano Ne

Pokud ano, jak? /delší trvání orální profylaxe, vyšší dávka, vyšší dávka záření, atd. ?/

Orální profylaxe: Medikament Dávkamg denně natýdnů

RTG profylaxe: krát předoperačně A / NEBO pooperačně Gy

Jiná

18. Chci být informován o výsledku studie:

Ano Ne

Pokud ano, Vaše e-mailová adresa:

Všechny údaje budou anonymizované, nebude možno dovést závěry o Vaší nemocnici.

Mnohokrát děkuji za Vaši pomoc.

4.3.3 VÝSLEDKY

Respondenti z 88 ortopedických pracovišť odpověděli ve 54 případech (61,36%). Jednotlivé otázky:

1. Typ pracoviště.

Z pracovišť fakultních nemocnic, krajských nemocnic, vysokoobrátkových pracovišť odpovědělo 83,3%, z pracovišť oblastních 11,1% a okresních 5,6%. Jedná se tedy o výsledky zkreslené zejména dostupností dat z daných pracovišť a odezvu spíše na velkých pracovištích (nad 250 implantací kyčlíl / pok)

2. Počet primárních implantací TEP kyčle za rok:

- a. do 100 5,6%
- b. do 250 38,9%
- c. do 500 33,3%
- d. nad 500 22,2%

3. Počet revizní implantací TEP kyčle za rok:

- a. do 5 NA
- b. do 20 50%
- c. do 50 44,4%
- d. do 100 5,6%

4. používáte standardně orální profylaxi heterotopických osifikací (obecně NSA) ?

- a. NE 56%
- b. ANO, při primárních TEP 6%
- c. ANO, při revizních TEP 0%
- d. ANO, při indikovaných případech (rizikové faktory) 38,8%

5. Uvedte prosím, jestli u daných stavů přidáváte (by jste přidali) k zavedené léčbě navíc prevenci heterotopických osifikací

- a. Zlomenina acetabula ANO 22,2%/ NE 77,8%
- b. Zlomenina krčku kosti stehenní ANO 5,6% / NE 94,4%
- c. Luxace lokte ANO 55,6%/ NE 44,4%

- | | | |
|---------------------------------------|------------|----------|
| d. Zlomenina hlavičky kosti vřetenní | ANO 22,2%/ | NE 77,8% |
| e. Zlomenina diafýzy stehenní kosti | ANO 0 / | NE 100% |
| f. Zlomenina zevní porce klíční kosti | ANO 0 / | NE 100% |
| g. Akromioklavikulární luxace | ANO 0 / | NE 100% |
6. Pokud jste na předchozí otázku odpověděli ANO, jaký volíte preparát:
- | | |
|--------------------|--|
| a. Diclofenac | 1. volba 66,7%, 2. volba 27,8%, 3. volba 0, 4. volba 5,6% |
| b. Indometacin | 1. volba 27,8%, 2. volba 61,1%, 3. volba 11,1%, 4. volba 0 |
| c. Naproxen | 1. volba 0, 2. volba 5,6%, 3. volba 77,8%, 4. volba 11,1% |
| d. Acylpyrin | 1. volba 0, 2. volba 0, 3. volba 72,2%, 4. volba 22,2% |
| e. Zástupce coxibů | 1. volba 0, 2. volba 0, 3. volba 11,1%, 4. volba 72,2% |
| f. Jiný | |
7. Přidáváte, event. přidal by jste k NSA gastroprevenci (PPI)?
- | | |
|--------|-----|
| a. ANO | 39% |
| b. NE | 61% |
8. Máte možnost ozářit kloub kyčle na Vašem pracovišti?
- | | |
|--------|-----|
| a. ANO | 39% |
| b. NE | 61% |
9. Kolik km musí být pacient přibližně transportován k ozáření
- | | |
|-------------|-------|
| a. Do 10 km | 85,7% |
| b. Do 20 km | 14,3% |
10. Provádíte jako součást implantace TEP kyčle profylaktické RTG ozáření proti vzniku HO?
- | | |
|--------|-----|
| a. ANO | 11% |
| b. NE | 89% |
11. Jakou volíte metodiku?
- | | |
|---------------------------------------|-----|
| a. Předoperační do 6 hod před výkonem | 0 |
| b. Pooperační do 48 hod po výkonu | 98% |
| c. Jiné | 2% |

12. Kolik Grayů?
- | | |
|------------------|-----|
| a. Méně než 5 Gy | 0 |
| b. 5-7 Gy | 98% |
| c. 8 a více Gy | 2% |
13. Kolikrát?
- | | |
|----------------|------|
| a. Jednorázově | 100% |
| b. Opakovaně | 0 |
14. Jaký odhadujete výskyt HO na Vašem pracovišti?
- | | |
|------------------------|---|
| a. Primární TEP | do 10% - >72,2%, do 25% ->22,2%, do 50% -> 5,6% |
| b. Revizní TEP | do 10% - > 44,4%, do 25% ->33,3%, do 50% ->16,7%, nad 50 ->5,6% |
| c. Zlomeniny acetabula | do 10% -> 44,4 %, do 25% ->50%, do 50% -> 5,6% |
15. Provádíte na vašem pracovišti kontroly RTG?
- | | |
|--------|------|
| a. ANO | 100% |
| b. NE | 0% |
16. Jaký volíte přístup na Vašem pracovišti při elektivní primární implantaci TEP kyčle?
- | | |
|--|-----|
| a. Anterolaterální (Watson-Jones) | 67% |
| b. Laterální (Hardinge, Bauerova modif) | 31% |
| c. Anteriorní (Smith-Petersen) | 2% |
| d. Zadní (Moore, Gibson, atd.) | 0% |
| e. Jiné | 0% |
17. Jaký přístup volíte na Vašem pracovišti při revizní TEP kyčle?
- | | |
|--|-----|
| a. Anterolaterální (Watson-Jones) | 11% |
| b. Laterální (Hardinge, Bauerova modif) | 83% |
| c. Anteriorní (Smith-Petersen) | 6% |
| d. Zadní (Moore, Gibson, atd.) | 0% |
| e. Jiné | 0% |
18. Při preparaci měkkých tkání, používáte:
- | | |
|-----------------------------------|-----|
| a. Sharp blade techniku (skalpel) | 44% |
|-----------------------------------|-----|

- b. Elektroauter 39%
- c. Nelze rozlišit 17%

19. Jaký typ protézy preferujete na Vašem pracovišti?

- a. Cementovaný typ 1. volba 77,8% 2. volba 22,2%
- b. Necementovaný typ 1. volba 22,2% 2. volba 77,8%

20. Jaký kluzný povrch preferujete?

- a. Ker – ker 1. volba 83,3%, 2. volba 5,6%, 3. volba 11,1 %, 4. volba 5,6%
- b. Ker – PE 1. volba 11,1%, 2. volba 83,3%, 3. volba 5,6% , 4 . volba 0
- c. Kov – Pe 1. volba 5,6%, 2. volba 11,1%, 3. volba 83,3%, 4 . volba 0
- d. Jiný 0

21. Jaký odhadujete průměrný čas operace primární TEP kyčle na Vašem pracovišti?

- a. Do 30 minut 0
- b. Do 45 minut 11%
- c. Do 60 minut 56%
- d. Do 90 minut 33%
- e. Nad 90 minut 0

22. Označte prosím následující faktory jako indikaci pro revizi implantované TEP kyčle při výskytu HO?

(škála: 1 . nedůležité, 2. málo důležité, 3. důležité, 4. velmi důležité)

- a. Klidová bolest 1; 0% 2;11% 3;50% 4; 39%
- b. Bolest při pohybu 1; 0% 2;11% 3; 50% 4; 39%
- c. Asymptomatická progrese na RTG 1; 44% 2; 33 % 3;22% 4;0
- d. Limitace pohybu při vyšetření 1;0 2;50% 3; 39% 4; 11%
- e. Limitace pohybu při běžných aktivitách 1;0% 2; 11% 3; 67% 4;22%
- f. Pozitivní scintigrafie skeletu 1; 33% 2; 22% 3; 44% 4; 0%

23. Označte prosím následující faktory při vlastní operační excizi HO kyčle:
(škála: 1 . nedůležité, 2. málo důležité, 3. důležité, 4. velmi důležité)

- a. Úplná excize 1: 5 % 2:28% 3: 44% 4: 22%
- b. Excize a vložení interpozita 1: 44%, 2: 22%, 3: 33%, 4: 0

- c. Excize HO bránících pohybu 1 :0, 2: 11%, 3: 28%, 4 :61 %
24. Jak postupujete v rámci profylaxe recidivy HO po jejích operačním odstranění?
- a. Radioterapie 6%
 - b. Farmakoterapie 33%
 - c. Kombinace obou předchozích 61%
 - d. Jiné
25. Jakou důležitost kladete problematice heterotopických osifikací v endoprotetice kyčelního kloubu?
- a. Malou 11%
 - b. Střední 28%
 - c. Velkou 62%

4.3.4 DISKUSE KE STUDII 3

Studie prokazuje zájem ortopedických chirurgů o problematiku heterotopických osifikací a dostatečné povědomí o této problematice. Úrazy pohybového aparátu a klinické stavy vyžadující pozornost v rámci prevence osifikací jsou většinou řešeny na pracovištích obdobně. Indikace pro revizní operace na terénu primární elektivní TEP kyčle v případě positivity maturovaných osifikací jsou vážené obdobnou vahou (důležité) napříč pracovišti a jsou ve shodě s literaturou (*Winkler S. et al., 2015*). Orální profylaxe je kombinována překvapivě více s primárními operacemi. Velkou roli zde hraje potenciální rozvoj vředové choroby gastroduodena s potenciálními fatálními komplikacemi při konkomitaci antikoaluační pooperační léčby.

Techniky manipulace s měkkými tkáněmi při preparacích v operačním přístupu jsou ambivalentní dle výsledku z dotazníku. I vlastní náplň této práce může pomoci v rozhodování při volbě elektrotomie jako bezpečné volby s potenciálem snížit výskyt osifikací.

Tato studie prokazuje, že i v roce 2021 neexistují oficiální národní a mezinárodní směrnice pro detekci nejvíce efektivního přístupu a volbu postupů profylaxe heterotopických osifikací po endoprotézách kyčelního kloubu a po excizích těchto osifikací. Takto můžeme dále snížit výskyt této komplikace a zlepšit bezpečí pacientů v ortopedii kyčle.

5. DISKUZE

Heterotopické osifikace jsou fenoménem vzniku patologické kostní tkáně jako konsekvence po svalovém traumatu, plošných popáleninách, určitých typech operací, poranění míchy a traumatickém poranění mozku. Jedná se o tvorbu ektopické kostní tkáně namísto fyziologické tvorby jizevnaté tkáně. Výraznější progres tvorby osifikací je spojen s bouřlivou lokální a systémovou zánětlivou aktivitou, třeba i s pooperační infekcí. Fokálně lze změřit násobné hladiny cytokinů TGF β , destičkových, epidermálních a fibroblastických růstových faktorů, IGF-II, prostaglandinů, TNF α a zejména zástupců rodiny BMP (zejména **BMP 4**). Tento molekulární koktejl se podílí na formaci kosti z cirkulujících a lokálních osteogenních prekurzorů podporován lokálním prostředím a hyperaktivitou imunitního systému (*Edwards D.S. et al., 2015*).

Osifikace dozrávají a tvoří se s možností detekce kolem 6. měsíce po inzultu. Jsou spojeny se všemi **známkami tumorosního růstu**: *bolest, omezení rozsahu hybnosti, otok, proteplení, otlakovými dekubity* a komplikacemi v souvislosti s *útlakem ušlechtilých struktur* okolí – nervů, cév, svalů (*Kan L. et al., 2014*). Na našem pracovišti je detekce možná při první pooperační kontrole, tedy 6 týdnů po provedené implantaci TEP kyčle, kdy se nejčastěji pacienti vrací z následné rehabilitace v nedalekých lázních. Již zde lze detekovat ostrůvky kosti mezi velkým trochanterem a pánví. Pohyb ale není výrazně omezen. Při dalších kontrolách ve 3. a v 6. měsíci je skupina pacientů, která zůstává bez dalšího rozvoje osifikace, které dále zůstávají klinicky němé. Jiná skupina pacientů, která vykazuje příznaky růstu (*bolest, nespokojenost s výsledkem*) je v korelaci s radiologickou progresí tvorby osifikací do vyšších stupňů Brookerovi škály.

Vyvíjející se formace kosti v měkké tkáni kolem kloubu působí **nezvyklou pooperační bolest**, vznik kostního impingementu v pozdější fázi s poruchou rozsahu hybnosti napadeného kloubu vedoucí nezřídka i k revizní operaci kloubu. Chirurgické odstranění HO je komplikované, pokud formace není vyžralá, je měkká, pevně lpí na okolních tkáních, svalových snopcích, vmezeřeném pojivku. Několik studií ukazuje, že **excise osifikací vede k prokazatelně lepšímu rozsahu hybnosti**, ale nemusí dojít k výraznému poklesu bolestivosti (*Cobb T.K. et al., 1999*). Zejména pokud není možná kompletní extirpace, nebo je revize provedena příliš brzo, je riziko recidivy výrazné (*Edwards D.S. et al., 2015*).

Heterotopická osifikace je spojována s elevací aktivity v signální dráze *BMP2* a *BMP4* (Edwards D.S. et al., 2015), taktéž je patrná jasná souvislost výskytu u pacientů s **poraněním nervového systému** (Forsberg J.A. et al., 2009). V práci Salisburyové (Salisbury E. et al., 2011) je důkaz o remodelaci nervové struktury a rekrutaci mastocytů při přítomnosti *BMP2* aktivované signální cesty s expresí mediátorů **neuroinflamace** senzorickými neurony. Důsledkem tohoto procesu je formování HO, kdy na počátku stojí poškozený periferní nerv s produkcí *CGRP* a *substance P*. Na podkladě aktivace této dráhy dochází taktéž k rapidní formaci hnědých tukových buněk ve tkáních. Tyto jsou potřebné pro další rozvoj kostní formace svou jedinečnou schopností regulace mikroprostředí kyslíku stimulací novotvorby cév a taktéž odpojení aerobní respirace „shořením“ kyslíku (Olmsted-Davis E. et al., 2007). Důsledkem tohoto vyvázání je produkce tepla, co může následně opět stimulovat periferní nerv k odpovědi a dalšímu uvolnění *Substance P* a *CGRP*. Tento proces se může podílet na určité cyklicitě tohoto děje změřitelným za podmínek in vitro.

Zánětlivé a traumatické procesy tvoří pozadí pro vznik jakékoliv ektopické osifikace. Uvolnění *BMP2* je jasným spouštěčem vzniku osifikací (Salisbury E.A. et al., 2012), (Kan L et al., 2012). Tato substance je nejčastěji uvolňována při traumatu a následkem je elevace zánětlivé odpovědi, kterou můžeme detekovat zvýšenou hladinou *Substance P* a *Calcitonin Gene-Related Proteinu (CGRP)* s následnou rekrutizací imunitních buněk jako jsou neutrofilů, mastoidní buňky a krevní destičky (Salisbury E.A. et al., 2012). Následná **degranulace mastoidních buněk**, zvýšená aktivita proteáz a přítomnost aktivovaných metaloproteináz provokuje lokální tkáňovou odezvu. *BMP2* byl taktéž popsán jako spouštěč molekulární dráhy pro diferenciaci progenitorních buněk z perineuria periferního nervu v hnědé adipocyte-like buňky, které jsou esenciální pro remodelaci nervu a revaskularizaci, která je potřebná pro formaci heterotopické osifikace. Dalším krokem při migraci buněk perineuria do místa zánětu a následné diferenciaci v buňky podobné buňkám hnědého tukového tkaniva je zvýšení spotřeby kyslíku, a tedy nastolení hypoxického mikroprostředí, které zvýhodňuje proces chondrogenese (Olmsted-Davis E. et al., 2007). Tyto buňky taktéž exprimují vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který se podílí na neovaskularizaci, reoxygenaci mikroprostředí a následně vede k procesu osteogeneze.

Zkoumáním známých geneticky vázaných jednotek – jako FOP – ***Fibrodysplasia ossificans progressiva***, přináší informace o potenciálním léčebném zásahu při rozvoji osifikací pro patofyziologickou podobnost obou jednotek. Mutace genu *ACVR1* s následkem aberantní aktivace *Activin A typ 1 receptoru* s přímou upregulací *pSMAD1/5/8* signální cesty se pojí s mohutnou tvorbou HO. In vivo testování protilátky *anti-Activin 1* pro tento receptor (REGN2477) je již ve 2. fázi klinické studie pro terapeutické využití k zástavě tvorby HO (*register NCT03188666 na Clinicaltrials.gov*) (Hatsell S.K. et al., 2015). Z dosud známých molekulárních dějů je patrné, že heterotopická skeletogeneze je startována mikrotraumatem měkké pojivové tkáně s následnou zánětlivou odpovědí s vytvořením kyselého, hypoxického mikroprostředí s uvolněním prostaglandínů, volných radikálů a prohlubující se hypoxií v součinnosti s prozánětlivými buňkami hematopoetické řady dohromady spolu stimulují odpočívající buňku *CTP (connective tissue progenitor)*, které se takto aktivuje. V případě FOP dochází k expresi mutovaného receptoru *ACVR1/ALK2* pro BMP s hyperaktivitou a poruchou signalizace a hyperreaktivitou na BMPs (Kaplan F.S. et al., 2008).

Jednou ze základních diferenciálních diagnóz je **periprotetický kloubní infekt** (*periprosthetic joint infection-PJI*). Existuje mnoho doporučení, které mohou pomoci odlišit tyto, dle prognózy, výrazně odlišné jednotky s přihlédnutím k další strategii léčby. Kvalitní evidence ale chybí v mnoha částech těchto doporučení (Parvizi J. et al., 2011). Neexistuje jeden test, který konzistentně dovolí potvrdit nebo vyloučit PJI u všech pacientů. Molekulární techniky jsou cílem zájmu k upřesnění diagnózy PJI: *microarray, polymerázová řetězová reakce – PCR, proteomika, ELISA – enzym-linked immunosorbent assay* pro měření různých cytokinů, enzymů, interleukinu-6 a neutrofilních enzymů. Rutinní role sonifikace odebraných implantátů při revizních operacích a cementové spacery musí být taktéž podrobeny dalšímu výzkumu.

Potenciál k mikrobiologickému zásahu **s terapeutickým cílem** mají následující možnosti: *disrupce relevantní indukční signální cesty, blokáda imunologických a inflamatorních spouštěčů, suprese relevantních osteoprogenitorových buněk v cílových tkáních a modifikace tkáňového prostředí umožňujícího heterotopickou osteogenezi* (Kaplan F.S. et al., 2008). Jelikož je *ACVR1/ALK2 (R206H)* první identifikovaným lidským metamorfogenem a dodává genetický

základ pro porozumění biologických principů podílejících se na patologické transformaci jednoho normálního orgánového systému na druhý je cílem výzkumu porozumět molekulární a buněčné patofyziologii a využít těchto poznatků k vývoji farmakologických metod k prevenci a blokování této cesty. Na druhou stranu můžeme v budoucnu ovládnout proces genové mutace k vytvoření nových kostních elementů za kontroly, třeba u pacientů s osteoporotickými zlomeninami, tumory, zvýšenou kostní ztrátou, paklouby, poruchou hojení spinálních fúzí nebo kongenitálními poruchami vyžadujícími k léčbě kostní tkáň.

Aktuálně dostupné možnosti léčby jsou značně kontroverzní. V rámci primární prevence je potřeba snížit výskyt a vyhledávat rizikové faktory jako dekubitální otlaky, hluboká žilní trombóza a kontraktury. Rehabilitace může být důležitá nejen jako prevence kontraktur, ale také jako prostředek k udržení dobré fyzické kondice tak, aby nebyla další léčba nutná. Důležité je provádět rozsahy pohybů pod prahem bolesti a šetrně, ať nedochází k mikrotraumatizaci a hemoragiím, které mohou být spouštěčem pro vznik formace heterotopické osifikace. Nedávné studie ukazují dobrý efekt pasivního cvičení (*CPM – continuous passive motion*) v rozsahu nebolestivé hybnosti (*Van Kuijk A.A. et al., 2002*), (*Linan E. et al., 2001*).

V poslední době jsou v literatuře diskutovány léčebné strategie heterotopických osifikací ve spojitosti s implantací totální endoprotézy kyčelního kloubu. Národní léčebné doporučené postupy v Německu (*AWMF, 2015*), (*Winkler S. et al., 2015*) doporučují **užití profylaxe po TEP kyčle** a při větších operacích nebo úrazech v oblasti lokte. Naopak není jednoznačného konsenzu postupu po zlomeninách, měkkotkáňovém poranění a spinálním nebo vertebrálním traumatu. Osteosyntéza a manipulace s měkkými tkáněmi jsou rizikovými faktory pro další rozvoj HO. Střelné poranění nebo *blast injuries* také vedou k formacím HO.

Velkou skupinu pacientů tvořících heterotopické osifikace jsou pacienti s léčenou **zlomeninou acetabula**. Zde je mezi lékaři konsenzus. V nedávné retrospektivní studii je uváděn výskyt HO až ve 47% případů (*Griffin S.M. et al., 2013*). Dlahování femuru sebou nese větší riziko než nitrodřeňová osteosyntéza u pacientů se sdruženými traumaty (*Zeckey C. et al., 2009*). Potenciálním vysvětlením může být fakt, že dlahová osteosyntéza se spíše užívá u

nitrokloubních poranění, a tedy přístup je excesivnější s možností většího traumatu svalového pláště kloubu a dalších měkkých tkání, zatím co nitrodřeňové hřebování je hlavně určeno pro řešení diafyzárních zlomenin. Dalším z rizikových faktorů je porucha nervové osy u polytraumatizovaných pacientů, a sice poškození mozku nebo míchy, resp. periferního nervu. Větší incidence HO je spojená s těžkým poškozením mozku a **nutností mechanické ventilace** (Simonsen L.L. et al., 2007).

Zavedení profylaktických opatření u pacientů s vysokým rizikem rozvoje HO je prováděno prozatím **farmakologicky (zejména Indometacin), radioterapií a zřídka kortikoterapií** (Edwards D.S et al., 2015).

Užívání NSA (*nesteroidních antirevmatik*), zvláště **Indometacinu**, je obecně akceptované po implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu a jako sekundární prevence po resekci již vzniklé osifikace. Indometacin taktéž působí jako primární prevence vzniku HO u pacientů s míšní lézí. Redukce tvorby je prokázána jak časně (klinicky a scintigraficky) a také pozdě (radiologicky). (Romano C.L. et al., 2004).

S novou skupinou **inhibitorů COX-2** jsou dosažené obdobné výsledky s menšími vedlejšími nežádoucími účinky, ale validní závěry prozatím nebyly stanoveny pro nedostatek suficientních vědeckých dat (Banovac K. et al., 2000). Doporučení na podkladě údajů z literatury ohledně výběru jednoho preparátu v rámci nejefektivnější prevence a perioperační aplikace jakož i délky pooperační terapie aktuálně v literatuře chybí (Winkler S. et al., 2015).

Již od prvních **klinických známek formování HO** a po konfirmaci *Techneciem* značené kostní scintigrafií má být zahájena buď administrace nesteroidních antirevmatik, nebo aplikace radioterapie, které mohou inhibovat patologický proces a působit preventivně na formování a maturaci kostní tkáně. Indometacin je nejčastěji používané antirevmatikum. Léčiva nové generace inhibitorů COX 2 kaskády jsou slibnými kandidáty k prevenci se sníženým výskytem nežádoucích efektů. Zde je ještě potřeba další vědecké práce. Taktéž není dosaženo konsenzu, jestli má být dávka záření frakcionována (Haran M.J. et al., 2010).

Časná diagnóza osifikací je esenciální v léčbě **bisfosfonáty**. Předejít rebound fenoménu se dá časnou administrací léčiva a dostatečně dlouhou periodou

užívání v dostatečně vysoké dávce. V případě *Etidronátu* je doporučována dávka 300 mg i.v. po dobu 3 dnů je následována 20mg/kg/ den po dobu minimálně 3 měsíců. Některé práce ale udávají podáváním bisfosfonátů pouze posunutí doby mineralizace anorganického osteoidu (*Kjaersgaard-Andersen P. et al., 1991*). Etidronát sodný byl v minulosti používán pro léčbu HO. Bisfosfonáty nemají efekt na formování kostní matrix, dochází k častým rekurencím po vysazení nebo přerušení léčby. Časná léčba kombinována z prolongací léčby a vysoké dávky značně redukuje tento efekt. Časná diagnóza je krucální a etidronát musí být podáván minimálně 6 měsíců. Dávka 300 mg intravenosně po 3 dny je následována dávkou 20mg/kg/ den, v tomto schématu se jedná o daty podloženou léčbu (*Shebab D. et al., 2002*), (*Banovac K. et al., 2000*). Bisfosfonáty nemají vedlejší efekt na kostní tkáň, která již byla zformována. Pokud se HO vytvoří i přes léčbu, jsou méně klinicky nápadné a menšího objemu. Vedlejší efekt užívání bisfosfonátů je zejména na gastrointestinální trakt. Vážné vedlejší účinky jako hyperfosfatémie, osteomalacie nebo spontánní fraktury nebyly hlášeny.

Přesný mechanismus efektu **iradiace** není znám. Předpokládá se interference s diferenciací pluripotentní mesenchymální buňky na osteoblasty. Iradiace taktéž snižuje percepci bolesti supresí tkáňové inflamace a ablací receptorů pro bolest (*Van Kuijk A.A. et al., 2002*). Od sedmdesátých let minulého století je tato léčba obecně přijímána jako prevence vzniku HO po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu. *Sautter-Bilh* byl první kdo použil radiační léčbu po míšní lézi (*Sautter-Bihl M.L. et al., 2000*). Progrese kostní formace byla pozorována u méně než 10 % pacientů. Nebyla pozorována signifikantní diference mezi jednotlivou dávkou a frakcionovanou administrací. Toto tvrzení je v kontrastu se studií *Esenweina*, který dosáhl patrně lepší efekt frakcionací dávky u potkanů s indikovanou formací HO (*Esenwein S.A. et al., 2000*). Nejsou zaznamenány relevantní data ohledně vedlejších účinků radiační terapie. Možný pozdní vedlejší efekt je vyšší **indukce radiogenních tumorů** a potíže s fertilitou. Riziko indukce tumoru je při dávce pod 30 Gy minimální (*Sheybani A. et al., 2014*).

V současné době **je operační revize** pouze jedinou možností léčby již rozvinuté heterotopické osifikace s cílem odstranění všech makroskopicky změněných tkání. Tato procedura sebou nese zvýšené riziko rozvoje *hluboké žilní trombózy*,

infekce, dekubitálních otlaků a výrazných krevních ztrát (Meiners T. et al., 1997) Chirurgie jako monoterapie je asociována s extrémně vysokými hodnotami **rekurence**. Radiologicky je **recurrence-rate** mezi 82 až 100 %, klinicky 17 až 58 % (*Van Kuijk A.A. et al., 2002*). Jako důsledek tohoto zjištění by **chirurgická excize měla být vždy kombinována** buď s administrací NSA preparátů, nebo RTG terapií po operaci. Indikace pro excisi jsou zlepšení rozsahu hybnosti kloubu, tedy pomoci pacientům řádně si sednout, redukce kontraktur, prevence vzniku dekubitálních otlaků a neutišitelná bolest. Optimální timing pro excisi je pořád otázkou diskusí. Obvykle se doporučuje vyčkat plné maturace osifikací v kost, zvláště s cílem snížit riziko rekurence. **Maturace** je manifestována normalizací parametrů při kostním scanu třífazovou kostní scintigrafií a **obvykle trvá 12 až 18 měsíců**. Je vzrůstající tendence přihlížet k neurologickému stavu pacientů a oddálit resekci, pokud není kompletně pacient dohojen po míšním nebo mozkovém traumatu.

Předoperační i pooperační jednotlivá nebo frakcionovaná ekvivalentní dávka je efektivní v rámci prevence heterotopických osifikací u rizikových pacientů. (*Ayers D. C. et al., 1986*), (*Fingerth R. J. et al., 1995*).

Iradiace snižuje kostní vrůst a sílu fixace porosních implantátů kyčelní protézy. Protekce při provádění radioterapie snižuje toto riziko (*Summer D.R. et al., 1990*). Univerzitní nemocnice v Ghentu uznává sekundární prevenci heterotopických osifikací. Před implantací totální artroplastiky kyčle, nebo před exstirpací osifikací se uplatňuje aplikace jednotlivé dávky. Po operaci administrace NSA terapie. Cílem této radiace před vlastním výkonem je snížit krvácení a takto snížit riziko vzniku HO, v pooperační periodě není RTG terapie aplikována (*Bossche L.V. et al., 2005*).

V celorepublikové německé studii *Winklera* provedené na všech ortopedických a traumatologických pracovištích v Německu jsou **doporučovány preventivní opatření** v rámci vzniku HO u zlomenin acetabula, krčku kosti stehenní, luxace lokte, zlomeniny, nebo dislokace hlavičky radia (*Winkler S. et al., 2015*). Bolest při pohybu a zvětšující se ztráta rozsahu hybnosti postiženého kloubu jsou jasnou indikací pro revizní operaci s resekci HO. Jako důležité je dle dané studie taktéž provést částečnou resekci osifikací, které brání rozsahu hybnosti. S tímto názorem se jiné studie neztotožňují a radí spíše vyčkat maturace (*Molligan J. et al., 2015*). Většina pracovišť doporučuje perioperační orální profylaxi a/nebo

iradiaci pokud je v plánu resekce HO. Existuje ale **vysoká variabilita výběru, dávky a trvání profylaxe**. Tato skutečnost sebou nese určitou míru vedlejších účinků a rizik a může výrazně ovlivnit celkový výsledek.

V posledních letech je těžiště profylaxe zacíleno na rapidně rozvíjející se nový obor **osteimunologie**. Podíl vrozené a získané imunity na tvorbě HO je intenzivně zkoumán i na zvířecích modelech. Transgenní myši s overexpresí BMP4 a tkáňovým poraněním měli do čtyř týdnů vytvořeny ektopické osifikace v místě poranění. Myši s deplecí makrofágů osifikace nevytvořili. Stejně tak myši s atenuací žírných buněk měli snížený výskyt HO. Proces tvorby HO je komplexní děj a podílí se na něm jak **získaná** (lymfocyty – BMP4 – RANKL a další signální cesty), tak **vrozená imunita** (mastocyty – *substance P*, *CGRP* a další signální cesty), (Kan L. et al., 2014).

V rámci výzkumu nových modalit léčby existuje několik prací. Dlouhodobé působení bisfosfonátů zůstává v rámci prevence vzniku HO nejasné (Vasileiadis G.I. et al., 2010). Základní výzkum nachází možnost **suprese signální cesty BMP**, a tedy chondrogeneze na zvířecím modelu pomocí selektivního agonistu gama receptoru kyseliny retinové (RAR γ) (Shimono K. et al., 2011). Inhibitory *Substance P* a **blokátory mastoidních buněk (cromolyn)** ukazují signifikantní redukcí v incidenci tvorby HO na zvířecím modelu a jsou kandidáty pro úspěšné léčebné prostředky v budoucnu (Salisbury E. et al., 2011). Další novou alternativou se ukazuje užití RNAi (Shrivats A.R. et al., 2014). Tyto metody jsou zatím v experimentálním stádiu, ale v blízké budoucnosti můžou dále snížit výskyt v oblasti ortopedie a úrazové chirurgie.

Ve studii *Bucelliho* je verifikována hypotéza přímého **účinků statinů** na sensorické neurony s výsledkem snížení exprese proinflamačních peptidů, které jsou spouštěčem neurogenní inflamace, zvláště *substance P* a *CGRP*, které byly indukovány BMP, a tedy se dále můžou podílet na tvorbě heterotopických osifikací (Bucelli R.C. et al., 2008). Tato metabolická cesta je popsána imunocytochemicky a radioimunoassay deplece cholesterolu, dále cestou aktivace *Smad* fosforylací a nukleární translokací.

V rámci Evropy lze každým rokem sledovat nárůst počtu a rozsahu bombových útoků na civilní obyvatelstvo, a tak problematika **blast injuries** a s nimi

spojených formací heterotopické kosti je na dosah i pro traumatology z neválečných oblastí.

Těžištěm výzkumu osifikací je ale výskyt HO v operativě náhrad kyčelního kloubu. Stále více pozornosti je přikládáno neurogením formám, které mají stejné preventivní a terapeutické modality s dokumentovanými efekty a dopady. Další výzkum v oblasti etiologie a patofyziologie této jednotky by měl pomoci najít kauzální léčbu. Zahrnutí buněk imunitního systému je předpokladem terapeutického zásahu biologické léčby HO. Cílení na specifické mediátory tvorby heterotopických osifikací by mělo přinést méně invazivní léčebné možnosti s minimem nežádoucích účinků ve srovnání se stávajícími modalitami.

Ve shrnutí, HO je frekventní a potenciálně velmi závažná komplikace při poraněních centrálního nervového systému, polytraumatech, operacích kyčelního kloubu a popáleninách. Denní aktivity pacientů mohou být výrazně omezeny ztrátou adekvátní postury, poruchou funkce končetin, vznikem dekubitálních otlaků a zvýšeným rizikem rozvoje hluboké žilní trombózy. V dodatku k léčbě, **prevence vzniku HO je nejdůležitější částí léčby**. Prvně je potřeba aktivně vyhledávat pacienty s rizikovými faktory jako jsou svalové kontraktury, dekubitální otlaky a infekce.

6. ZÁVĚR

Termínem heterotopická osifikace je abnormální formace maturované lamelární kosti v extraskeletálních měkkých tkáních. Heterotopické osifikace jsou **jednou z nejčastějších komplikací** po operativě v oblasti kyčelního kloubu (ať už elektivní kloubní náhrady, nebo tzv. traumatické endoprotézy, nebo po artroskopických technikách). Konsekvence této komplikace mohou výrazně změnit funkční výsledek těchto operací ať už zvýšenou hladinou bolestivosti pacienta, vznikem tzv. impingementu s následným výrazným snížením rozsahu kloubního pohybu s negativními dopady pro každodenní aktivity pacienta.

Nejpravděpodobnějším kandidátem tvořící novou kost jsou tzv. MSCs (*mesenchymal stem cells*), které se množí, diferencují a následně tvoří patologickou tkáň v prostředí pooperačního tkáňového poškození. **Rizikovými faktory** predisponujícími k rozvoji HO jsou *mužské pohlaví, předchozí operace na daném kloubu, a historie osifikací* u daného pacienta. Diagnóza je rutinně stanovená RTG vyšetřením, ačkoliv přesný timing vyšetření není přesně stanoven. Lokalizace kostní novotvorby může být dále přesněji určena metodou 3D CT.

Majoritní díl ochrany proti vzniku heterotopických osifikací je prevence na jednotlivých úrovních. V první řadě **primární prevence**, tedy zásah do rizikových faktorů (v souvislosti s pacientem a v souvislosti s vlastní operací) tak, aby se snížilo riziko vzniku a rozvoje těchto osifikací. Zde můžeme ovlivnit průběh operace, její čas, operační přístup, volbu endoprotézy, manipulaci s měkkými tkáněmi, krevní ztráty, drenáž možných mrtvých anatomických prostor k prevenci hematomů, ale taktéž určit dle známých rizik pacienta, který bude indikován k **prevenci sekundární**. Tato spočívá v radioprofylaxi, nebo farmakoprofylaxi, která je nejčastěji užívána v perorální formě nebo některé z parenterálních aplikací léčiv s protizánětlivou složkou. Pokud již osifikace vznikne, můžeme těmito prostředky zamezit jejímu vývoji, vyžrání a formování a zmenšit stupeň na co možná nejnižší míru tak, aby zůstala klinicky asymptomatická. Tento proces nám v běžné klinické praxi zůstává skrytý, jelikož detekce osifikací běžné zjišťujeme až rentgenem kloubu při plánované klinické a radiologické kontrole po šesti týdnech po operaci. Při již vzniklé kostní formaci je jedinou modalitou léčby **terciární prevence**, a sice chirurgická excise při těžkém funkčním impairmentu, bolesti a sníženém rozsahu hybnosti po

pokusech konzervativní sady RHB. Důraz by měl být kladen na dostatečné **vyzrání osifikací** před tímto výkonem, které trvá nejméně 6 měsíců po jejich detekci. Časnější revize jsou sice v literatuře popsány, ale jsou spojeny s vyšší recidivou klinicky významných stupňů osifikací (III. a IV. stupeň). Pokud v šestém týdnu je RTG nález bez přítomnosti osifikací, nebo jsou osifikace nižších stupňů (I. a II. stupeň) je vhodné, dle protokolu, pacienta zkontrolovat 3., 6. a 12. měsíc po operaci. Pokud na RTG kontrole rok od implantace není osifikace přítomná, je její pozdější vznik nepravděpodobný.

Cílem této práce bylo aktualizovat protokol managementu řešení heterotopických osifikací v Nemocnici Šumperk. Použité metody zahrnovaly rešerši zahraničné i domácí literatury, dotazníkové šetření na ortopedických pracovištích v ČR a zhodnocení vlastních výsledků studií jednak aplikace kyseliny tranexamové a zavedení elektromyotomie v operačním přístupu při elektivní implantaci TEP kyčelního kloubu s cílem snížení výskytu heterotopických osifikací.

V teoretické části práce jsou shrnuty literární poznatky ohledně etiologie, patogeneze a možností ovlivnění procesu tvorby, maturace a řešení heterotopických osifikací u pacientů po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu. Detekovali jsme také obecný zájem a povědomí ortopedů v této problematice dotazníkovou formou šetření na ortopedických pracovištích v České republice. Výsledky nám ale ukazují, že chybí společné národní i mezinárodní směrnice ke sjednocení daných postupů.

Nulové hypotézy byly statistickou analýzou vyvráceny, a to na hladině statistické signifikance. Prokázali jsme, že jedna z účinných preventivních modalit je perioperační intravenózní podání kyseliny tranexamové, která signifikantně snižuje rozvoj této časté komplikace po implantaci endoprotézy kyčelního kloubu.

V experimentální části jsme prokázali výhody elektromyotomie nad standardní technikou při anterolaterálním přístupu ke kyčelnímu kloubu při implantaci elektivní TEP kyčle. Zůstává nutnost bdělého individuálního přístupu, zhodnocení rizikových faktorů, pečlivé operační techniky a komplexní pooperační péče s časnou odborně vedenou pooperační fyzioterapií.

Metody primární, sekundární a terciární prevence jsou ve statistickém srovnání účinné ke snížení výskytu formací všech klinicky významných stupňů heterotopických osifikací. Jednotlivé modalities prevence **s individualizací postupů** vedou k minimalizaci klinicky významných stupňů.

Z výsledků studií plyne, že zavedení primární prevence a jejích modifikací a sekundární prevence signifikantně snižuje výskyt heterotopických osifikací kyčelního kloubu po implantaci totální náhrady endoprotézou. Obě modalities, jak aplikace kyseliny tranexamové, tak technika elektrotomie, se stali součástí běžného operačního protokolu při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu na našem pracovišti.

7. SOUHRN

7.1 ÚVOD

Heterotopické osifikace jsou jednou z nejčastějších komplikací s devalvací funkce jinak správně provedené implantace totální endoprotézy kyčelního kloubu. Prevence jejich vzniku je prioritní, jelikož při formaci a maturaci klinicky relevantního III. a IV. stupně je jedinou terapeutickou modalitou revizní operace a jejich resekce. Profylaxi můžeme rozdělit na předoperační, perioperační a pooperační neboli primární, sekundární a terciární dle časového průběhu jejich vývoje. Jednotlivými studiemi jsme zhodnotili potenciál redukce vývoje osifikací zavedením technik elektromyotomie a protokolu kyseliny tranexamové.

7.2 MATERIÁL A METODA

Studie 1 byla zaměřena na chirurgický experiment. Jedná se o využití techniky elektrochirurgie při operačním přístupu do kloubu při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu. V této studii 1 bylo zhodnoceno 382 endoprotéz při prospektivním sledování minimálně 1 rok od operace. Experimentální skupinu dezinerce rotátorů s pomocí elektromyotomie tvořilo 69 pacientů, a tito byly statisticky vyhodnocení vůči kontrolnímu souboru 313 pacientů. Výsledky byly statisticky zpracovány.

Studie 2 byla zaměřena na perioperační aplikaci kyseliny tranexamové. V této studii 2 bylo zhodnoceno 401 primárních elektivních implantací totální endoprotézy kyčelního kloubu. Byly identifikovány jednotlivé stupně dle Brookerovi škály, pohlaví, laterality a typu fixace implantátu. Průměrná délka sledování činila 6,10 roku (minim. 40 měsíců, maximum 113 měsíců). Pacienti s přidruženými typy sekundární (farmakoprofylaxe a radioterapie), terciární (revizní operace) prevence a úrazový pacienti byly ze sledování vyloučeni. Následně bylo provedeno statistické zhodnocení těchto skupin.

Studie 3 detekuje povědomí o profylaxi heterotopických osifikací na ortopedických pracovištích v České republice sběrem dat dotazníkovým šetřením a srovnává data se zahraniční literaturou.

7.3.1 VÝSLEDKY STUDIE 1

Celkově bylo zhodnoceno 382 endoprotéz kyčelního kloubu v implantačním období I/2015 – XI/2016, 162 cementovaných, 202 necementovaných a 18 hybridních typů. Celkový výskyt heterotopických osifikací byl 153, tedy 40,05 %, klinicky významných stupňů (III. a IV. stupeň) bylo 8,90 %.

V kontrolním souboru bylo nalezeno 137 osifikací z 313 endoprotéz, tedy 43,76 %, z toho I st. 69 (50,36% osifikací), II. St. 38 (27,73%), III st. 25 (18,24%) a IV. st. 5 (3,64%). Všech klinicky významných osifikací (III. + IV. stupeň) bylo 9,58% (30/313). Celkem bylo provedeno 123 implantací cementované TEP - 39,29% (0: 70, I: 23, II: 17, III: 11, IV: 2, osifikací bylo 53, tedy 43,09 %), 174 necementovaných TEP - 55,59 % (0: 100, I: 43, II: 16, III: 12, IV: 3, osifikací bylo 74, tedy 42,52%) a 16 hybridních TEP - 5,11 % (0: 6, I: 3, II: 5, III: 2, IV: 0, osifikací bylo 10, tedy 62,5%). Průměrný věk pacientů byl 67,35 roků, mužů bylo 153 (48,88 %) a žen 160 (51,11%)

V experimentální skupině bylo 16 osifikací z 69 endoprotéz, tedy 23,18%, z toho I st. 6 (37,5% osifikací), II st. 6 (37,5%), III st. 3 (18,75%) a IV. st. 1 (6,25%). Všech klinicky významných osifikací (stupeň III a IV) bylo 5,79% (4/69). Celkem bylo provedeno 39 implantací cementované protézy - 56,52% (z toho 12 osifikací, 0: 27, I: 4, II: 4, III: 3, IV:1, tedy 30,76 %), 28 implantací necementované - 40,57 % (z toho 3 osifikace, 0: 25, I: 2, II: 1, III: 0, IV: 0, tedy 10,71 %) a 2 hybridní protézy - 2,89 % (z toho 1 osifikace I. st, tedy 50%). Průměrný věk pacientů byl 70,56 roků, mužů bylo 32 (46,37%), žen 37 (53,62%).

Statistickým zhodnocením Fisherovým exaktním testem na hladině významnosti $p=0,05$ se jedná o signifikantní rozdíl četnosti heterotopických osifikací mezi jednotlivými skupinami, $p=0,035683$, odds ratio 0,3878 (95% CI 0,2124 až 0,7081) a Z statistika 3,084 při $p=0,0020$. Wilcoxonův (signed - rank) test má Z hodnotu 3,5162 při $p=0,00044$, taktéž statisticky signifikantní při $p \leq 0,05$. Výsledek W hodnoty je 0 a kritická hodnota W pro $N \approx 16$ při $p \leq 0,05$ je 29, tedy výsledek je signifikantní při $p \leq 0,05$. Výsledek je statisticky významný pro srovnání četnosti jednotlivých stupňů osifikací obou skupin. Zhodnocení korelace obou skupin mezi typem protézy (cementová, necementovaná a hybridní) a výskytem osifikací Chi - square testem s hodnotou 0,8389 v případě cementované protézy je nesignifikantní, $p=0,359723$. V případě

necementované protézy má test výsledek 5,6055 při $p = 0,017904$ a je signifikantní u necementované varianty. Zhodnocení korelace typu protézy k výskytu jednotlivých stupňů osifikace je v případě cementované protézy výsledek chi square testu nesignifikantní, $p = 0,799026$, v případě necementované protézy taktéž nesignifikantní, $p = 0,582686$. Klinicky významné zhodnocení výskytu III. a IV. st. v obou skupinách je statisticky nesignifikantní, $p = 0,481906$.

7.3.2 VÝSLEDKY STUDIE 2

V souboru 401 kyčlí byl výskyt HO 163x (40,64%), z toho 69x u cementované TEP (42,33% všech osifikací), 83x u necementované TEP (50,92% všech osifikací) a 11x u hybridní (necementovaná jamka a cementovaný dřík) TEP (6,74% všech osifikací). U cementovaných implantátů byl výskyt HO ve 40,11% (69 ze 172), u necementovaných implantátů ve 39,52% (83 z 210) a u hybridních implantátů v 57,89% (u 11 z 19). Zhodnocení korelace mezi typem fixace a výskytem osifikace: cementovaná varianta, OR 0,9781, (CI95% 0,6795-1,4080, $p=0,9053$), necementovaná varianta, OR 0,9543, (CI95% 0,6786-1,3419, $p=0,7878$) i hybridní varianta, OR 2,0077 /CI95% 0,7903-5,1001, $p=0,1428$) jsou pro riziko výskytu HO v našem souboru nesignifikantní. Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň HO byl nalezen u 35 pacientů, resp. 8,72 % všech pacientů. Jedná se o 21,47% všech, kteří měli osifikace. Zde bylo 16 cementovaných (45,71 %), 15 necementovaných (42,85 %) a 4 hybridní endoprotézy (11,42 %).

V referenčním roce 2012 bylo provedeno 306 operací TEP kyčelního kloubu. Follow-up dosaženo u 211 endoprotéz, 123 žen a 88 mužů, cementované 82, necementované 114, hybridní 15, 115 vpravo a 96 vlevo. Osifikace se rozvinuly celkově u 105 pacientů (49,76 % HO) - jednotlivé stupně: bez osifikací „0“: 106 (50,23 % ze všech), stupeň I: 49 (46,67 % z osifikací), stupeň II: 29 (27,61 % z osifikací), stupeň III: 21 (20 % z osifikací), stupeň IV: 6 (5,71 % z osifikací). Cementované protézy, osifikace ve 39 případech (47,56 % z cementovaných), necementované v 56 případech (49,12 % z necementovaných) a hybridní v 10 případech (66,67 % z hybridních). Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 27 pacientů (12,79 % všech implantovaných). Výskyt HO byl u 45 mužů a 60 žen, 65 krát vpravo a 40 krát vlevo. V této skupině je OR pro cementovanou protézu 0,9070 (CI95% 0,5649-1,4563, $p=0,7350$), statisticky nesignifikantní, pro necementovanou protézu OR 1,0172 (CI95 0,6754-1,5322,

p=0,9348), statisticky nesignifikantní. Pro mužské pohlaví OR je 1,0465 (CI95% 0,6610 - 1,6569, p=0,8462, pro ženské OR je 0,9524 (CI95% 0,6373 - 1,4233, p=0,8119), obě nesignifikantní. Rozdíl mezi pohlavími OR je 1,0988 (CI95% 0,6356 – 1,8997, p=0,7358), nesignifikantní. Dexterita pro pravou stranu má OR 1,3 (p=0,2534) a vlevo OR 0,6780 (p=0,1209), nesignifikantní. Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je nesignifikantní, OR 0,9394, CI95% 0,5323 – 1,6578, p=0,8291.

Ve sledovaném roce 2016 bylo provedeno 287 operací, follow - up v 190 endoprotéz, 88 mužů a 102 žen, 97 vpravo a 90 vlevo. Implantováno 90 cementovaných, 96 necementovaných a 4 hybridní protézy. Celkově výskyt osifikací u 58 pacientů (30,52 % HO), 34 mužů a 24 žen, z toho I. st. 33 (56,89 % osifikací), II. st. 17 (29,31 %), III. st. 8 (13,79 %) a IV. st. 0. Osifikace se vyskytly u 30 pacientů s cementovanou protézou (33,3 %), u 27 pacientů s necementovanou protézou (28,12 %) a 1 pacientů s hybridní protézou (25 %), 30x vpravo a 28x vlevo. Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 8 pacientů (4,21 % všech). U 34 mužů a 24 žen se rozvinuly osifikace. Zhodnocením tohoto roku je OR pro cementovanou protézu 0,5000 (CI95 % 0,3087-0,8098, p=0,0048), tedy signifikantní rozdíl, pro necementovanou protézu je OR 0,3913 (CI95% 0,2401 – 0,6376, p=0,0002), taktéž signifikantní redukce. Pro mužské pohlaví OR je 0,6296 (CI95% 0,3920 - 1,0113, p=0,0557), pro ženské OR je 0,3077 (CI95% 0,1867 -0,5072, p<0,0001), zde signifikantní rozdíl. Dexterita pro pravou stranu má OR hodnotu 0,8771 (CI95% 0,5345 – 1,4391, p=0,6036) a pro levou stranu má OR hodnotu 0,9534 (CI95% 0,5714 - 1,5908, p=0,8550), nesignifikantní. Rozdíl mezi pohlavími OR je 2,0463 (CI95% 1,0928-3,8316, p=0,0253) je signifikantní pro mužské pohlaví. Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je opět nesignifikantní, OR 1,1667, CI95% 0,6221 – 2,1878, p=0,6309.

Aplikací kyseliny tranexamové došlo k redukci výskytu HO na hladině statistické významnosti (105 vs. 58), kde OR 0,4436 (CI95% 0,2944 – 0,6684, p=0,0001). Pro skupinu klinicky relevantních III. a IV. stupňů Brookerovi škály (27 vs. 8) je OR 0,2607 (CI95% 0,1107 -0,6136, p=0,0021), tedy opět signifikantní redukce výskytu. Pro cementovaný typ je redukce po aplikaci kyseliny tranexamové 39 (z 82) na 30 (z 90) s hodnotou OR 0,5513, (CI95% 0,2976 – 1,0211, p=0,0583), těsně nesignifikantní. Pro necementovaný typ 56 (z 114) na 27 (z96) je OR 0,4053 (CI95% 0,2276-0,7216, p=0,0022) statisticky signifikantní. Pro hybridní

typ 10 (z 15) na 1 (z 4) je OR 0,1667, (CI95% 0,0136-2,0404, p=0,1609), nesignifikantní.

Pro sex ratio je aplikace kyseliny tranexamové u mužů 45 (z 88) na 34 (z 88) s hodnotou OR 0,6016 (CI95% 0,3305-1,0952, p=0,0964) nesignifikantní, pro ženy 60 (z 123) na 24 (z 102) s hodnotou OR 0,3231 (CI95% 0,1812-0,5760, p=0,0001), statisticky signifikantní pokles.

Pro laterality strany pravé je OR 0,3444 (CI95% 0,1954-0,6071, p=0,0002), tedy výsledek signifikantní a strany levé 0,5026 (CI95% 0,2779-0,9089, p=0,0229] je nesignifikantní.

7.3.1 VÝSLEDKY STUDIE 3

Indikace pro revizní operace na terénu primární elektivní TEP kyčle v případě positivity maturovaných osifikací jsou vážené obdobnou vahou (důležité) napříč pracovišti a jsou ve shodě s literaturou (*Winkler S. et al., 2015*). Orální profylaxe je kombinována překvapivě více s primárními operacemi. Velkou roli zde hraje potenciální rozvoj vředové choroby gastroduodena s potenciálními fatálními komplikacemi při konkomitaci antikoaluační pooperační léčby.

7.4 DISKUZE

Formování a vytrávání osifikací je pořád intenzivně zkoumáno, přesný řetězec biochemických pochodů zatím není detailně objasněn, proto kauzální profylaxe a léčba není možná. Metody primární, sekundární a terciární prevence s individualizací postupů vedou k minimalizaci klinicky významných stupňů osifikací. Tato stratifikace je novou myšlenkou ve vztahu k časové ose jejích vývoje. Metoda elektromyotomie v primární prevenci, farmakoprofylaxe, jednorázová radioterapie a zavedení protokolu aplikace kyseliny tranexamové v sekundární prevenci se osvědčily se statisticky signifikantní významností, terciární prevence přinesla snížení recidivy po revizních operacích.

7.5 ZÁVĚR

V teoretické části práce jsou shrnuty literární poznatky ohledně etiologie, patogeneze a možností ovlivnění procesu tvorby, maturace a řešení heterotopických osifikací u pacientů po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu.

Prokázali jsme, že jedna z účinných preventivních modalit je perioperační intravenózní podání kyseliny tranexamové, která signifikantně snižuje rozvoj této časté komplikace po implantaci endoprotézy kyčelního kloubu.

V experimentální části jsme prokázali výhody elektromyotomie nad standardní technikou při anterolaterálním přístupu ke kyčelnímu kloubu při implantaci elektivní TEP kyčle. Zůstává nutnost bdělého individuálního přístupu, zhodnocení rizikových faktorů, pečlivé operační techniky a komplexní pooperační péče s časnou odborně vedenou pooperační fyzioterapií.

Metody primární, sekundární a terciární prevence jsou ve statistickém srovnání účinné ke snížení výskytu formací všech klinicky významných stupňů heterotopických osifikací. Jednotlivé modalities prevence s individualizací postupu vedou k minimalizaci klinicky významných stupňů.

Z daných výsledků vyplývá, že zavedení primární prevence a jejích modifikací a sekundární prevence signifikantně snižuje výskyt heterotopických osifikací kyčelního kloubu po implantaci totální náhrady endoprotézou.

8. SUMMARY

8.1 PURPOSE OF THE STUDY

Heterotopic ossification is frequent and well known complication after primary total hip arthroplasty. Prophylaxis is crucial, otherwise when ossification is matured, the only treatment option is surgical removal during revision hip surgery. Prophylaxis options are pre, peri- and postoperative modalities. Effectiveness of the prophylaxis step is the aim of this dissertation.

The goal of **Study 1** was to prove the positive side effect of tranexamic acid application to reduce the heterotopic ossification ratio after elective total hip replacement.

The goal of **Study 2** was to prove the reduction in HO ratio with experimental modification of anterolateral approach with electrosurgery.

The goal of **Study 3** was to detect the knowledge among czech orthopaedic surgeons in ossification issues and compare the results of questionnaire with german results.

8.2 MATERIAL AND METHODS

Study 1

Cohort of 401 total hip replacements were assessed prospectively. Stratification of particular degrees in Brooker scale, sex, laterality and fixation type were evaluated. The average follow up was 6,10 year (40m to 113m). Hips from 2012 are referential and hips from 2016 are administered to tranexamic acid protocol. Other secondary prophylactic modalities (farmacoprophylaxy or radiotherapy), tertiary modalities (revision surgery) and traumatic etiology patients were excluded from the study. The acquired data were statistically assessed.

Study 2

Prospective randomised longitudinal study of 382 THRs were split into standard and experimental – electromyotomy - groups. The particular surgical modified

step of the anterolateral approach is the detachment of trochanter muscles. Minimal follow-up was one year and the statistic results were aimed on stratification, grade and risk factors of heterotopic ossification between these groups.

Study 3

Questionnaire similar to German study of Sebastian Winkler was sent to orthopaedic departments in Czech Republic. The questions were assessed to detect the knowledge and treatment options in ossification issues. The results were then compared with German ones.

8.3 RESULTS

Study 1

Tranexamic acid protocol significantly reduce heterotopic ossification number after primary elective total hip replacement. The overall incidence of HO is 40,6%. The difference between control group (49,7%) and experimental group (30,2%) is statistically significant. More important, the clinically relevant types (III. and IV.) were reduced also significantly (12,7% vs. 4,2%). Other associated parameters: uncemented implant, female sex and right-sided surgery have further reduced the ossifications.

Study 2

Statistical analysis were significant in Fisher exact test $p = 0,035683$ favorising the experimental group, odds ratio is 0,3878 (95% CI 0,2124 - 0,7081) and Z statistics is 3,084, $p = 0,0020$. Analysis comparing the particular Brooker grades distribution (Wilcoxon test) is also statistically significant, $p = 0,00044$, Z statistics 3,5162. Analysis comparing prosthesis (cemented, uncemented) type with ossification development in Chi-square test is statistically non-significant in cemented type 0,8389, $p = 0,359723$, significant in uncemented type 5,6055, $p = 0,017904$. Development of clinically relevant 3rd and 4th Brooker grades comparing in both groups is non-significant, $p = 0,481906$.

Study 3

The knowledge of heterotopic ossification issues is generally good and is comparable to German results. Indications for revision surgery in cases of

ossification maturation are thought important and are comparable to literature (Winkler S et al., 2015). Oral prophylaxis combined more with primary surgeries, surprisingly. Radiation is chosen only in 11% of primary surgeries and in 33% of revision surgeries.

8.5 DISCUSSION

Heterotopic ossification formation and maturation process is intensively scientifically focused however main biochemical pathways are still unrecognized. Therefore there is no causative treatment option nowadays. Individualisation of prophylactic treatment modalities leads to reduction in ossification development.

The prophylaxis stratification is the novel perspective regarding the time axis of the ossification development. Electromyotomy technique in primary prophylaxis, pharmacoprophylaxis, single shot after surgery radiation and tranexamic acid protocols and tertiary prophylaxis after revision surgeries are proven significantly in statistics. The results of our studies confirms the goals of this dissertation.

8.6 CONCLUSIONS

In theoretical part of this dissertation we summarised the literature knowledge about etiology, pathogenesis and potential modifications in process of triggering, maturation and treatment of heterotopic ossifications after total hip replacement.

We proved that one of the effective prophylactic methods is perioperative tranexamic acid intravenous administration with statistically significant reduction of this complication.

In experimental part we proved advantages of electrosurgical manipulation with hip abductors in straight stems hip replacements. The crucial is surveillance of individualised approach, assessment of risk factors, precision in surgery technique and complex perioperative care with brusque fast track rehab protocols.

Methods of primary, secondary and tertiary profylaxis are statistically effective in reduction of heterotopic ossification rates in all particular Brooker grades.

Our results show that administration of aforementioned profylaxis methods in primary, secondary and tertiary prevention is effective to reduce the ossification rates after total hip replacement on statistically significant levels.

9. PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY

Adameyko I, Lallemand F et al. *Schwann cell precursors from nerve innervation are a cellular origin of melanocytes in skin.* Cell. 2009 a 139:366–379.

Ahrengart L, Lindgren U. *Functional significance of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty.* J Arthroplasty 1989;4(2):125–31.

Ahrengart L. *Periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Risk factors and consequences.* Clin Orthop 1991, 263:49-58.

Amar E, Sharfman ZT et al.: *Heterotopic ossification after hip arthroscopy.* J Hip Preserv Surg. 2015 Aug;28;2(4):355–363.

Amar E, Warschawski Y, Sampson TG, et al. *Capsular closure does not affect development of heterotopic ossification after hip arthroscopy.* Arthroscopy 2015 Feb;31(2): 225–30.

Anderson RM, Stottmann RW, Choi M, Klingensmith J. *Endogenous bone morphogenetic protein antagonists regulate mammalian neural crest generation and survival.* Dev Dyn. 2006 Sep;235(9):2507–2520.

Annual Report of the Swedish Hip Arthroplasty Register 2011.
(<https://slr.registercentrum.se/>)

Apel PJ, Crane D, Northam CN, Callahan M, Smith TL, Teasdall RD. *Effect of selective sensory denervation on fracture-healing: An experimental study of rats.* J Bone Joint Surg Am. 2009 a 91:2886–2895.

Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, et al. *Radiation-induced sarcoma of bone.* Cancer 1971 Nov;28(5):1087–99.

Attar SS, *Clinical evaluation of the failed or painful total hip arthroplasty, in Arthritis and Arthroplasty – The Hip.* 2009, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 12–23.

AWMF-German Study Group for the Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS [<http://www.awmf.org/>]. Accessed August. 2015

Ayers DC, Evarts Cm et al.:*The prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am 1986 Dec;68(9):1423-1430.

Bakoš M, Korček J, Rusev P, Kučka M, Sládeček A, Tóthová Z. Heterotopic mesenteric ossification. Rozhl Chir. 2015; Jul:94(7):301-5.

Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. *Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin.* Spinal Cord 2001 Jul;39(7):370-374.

Banovac K. *The effect of Etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury.* J Spinal Cord Med 2000;23(1):40-44.

Bartoníček J, Heřt J. *Základy klinické anatomie pohybového aparátu.* Maxdorf Jessenius, Praha, 2004, s.158.

Beck A, Salem K, Krischak G, Kinzl L, Bischoff M, Schmelz A. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics effects on bone healing.* Oper Orthop Traumatol. 2005 Dec;17(6):569–78.

Bedi A, Zbeda RM, Bueno VF, Downie B. *The incidence of heterotopic ossification after hip arthroscopy.* Am J Sports Med. 2012 Apr a 40(4):854-63.

Beiner JM, Jokl P. *Muscle contusion injury and myositis ossificans traumatica.* Clin Orthop Relat Res. 2002:S110–S119.

Bek D, Beksac B, Della Valle AG, et al. *Aspirin decreases the prevalence and severity of heterotopic ossification after 1-stage bilateral total hip arthroplasty for osteoarthritis.* J Arthroplasty 2009 Feb;24(2):226–32.

Bhatia M, Bonnet D, Wu D, Murdoch B, Wrana J, Gallacher L, Dick JE. *Bone morphogenetic proteins regulate the developmental program of human hematopoietic stem cells.* J Exp Med. 1999 a 189:1139–1148.

Bidarra SJ, Barrias CC, Barbosa MA, et al. *Phenotypic and proliferative modulation of human mesenchymal stem cells via crosstalk with endothelial cells.* Stem Cell Res 2011 a 186–97., 7:.

Bischoff R, Dunlap J, Carpenter L, et al. *Heterotopic ossification following uncemented total hip arthroplasty. Effect of the operative approach.* J Arthroplasty 1994 Dec;9(6):641–4.

Biz C, Pavan D, Frizziero A, Baban A, Iacobellis C. *Heterotopic ossification following hip arthroplasty: a comparative radiographic study about its development with the use of three different kinds of implants.* J Orthop Surg Res. 2015 Nov 14;10:176.

Bjorgul K, Novicoff WN, Andersen ST, Ahlund OR, Bunes A, Wiig M, et al. *High rate of revision and a high incidence of radiolucent lines around Metasul metal-on-metal total hip replacements: results from a randomised controlled trial of three bearings after seven years.* Bone Joint J. 2013 Jul;95-B(7):881-6.

Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.* VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000 Nov 23;343(21): 1520–8, 2 p following 28.

Bosch P, Musgrave D, Ghivizzani S, Latterman C, Day CS et al. *The Efficiency of muscle-derived cell-mediated bone formation.* Cell Transplant 2000,9:463-470.

Bosch P, Musgrave DS, Lee JY et al. *Osteoprogenitor cells within skeletal muscle.* J Orthop Res 2000 a 18:933–944.

Bossche LV et al.: *Heterotopic ossification: a review.* J Rehabil Med 2005, 37:129-136.

Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH. Jr. *Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification.* J Bone Joint Surg Am 1973 Dec;55(8):1629–32.

Bruno AA. *Post Traumatic heterotopic ossification.* EMedicine Journal (serial on line) 2002 29, 3: (11 screens)http://www.emedicine.com/pmr/topic_112.htm.

Bucelli RC, Gonsiorek EA, Kim WY, Bruun D, Rabin RA, Higgins D, Lein PJ. *Statins decrease expression of the proinflammatory neuropeptides calcitonin gene-related peptide and substance P in sensory neurons.* J Pharmacol Exp Ther. 2008 a 324:1172–1180.

Burd TA, Lowry KJ, Anglen JO. *Indomethacin compared with localized irradiation for the prevention of heterotopic ossification following surgical treatment of acetabular fractures.* J Bone Joint Surg Am 2001 Dec;83(12): 1783–8.

Cella JP, Salvati EA, Sculco TP. *Indomethacin for the prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. Effectiveness, contraindications, and adverse effects.* J Arthroplasty 1988 3;(3): 229–34.

Cobb TK, Berry DJ, Wallrichs SL, Ilstrup DM, Morrey BF. *Functional outcome of excision of heterotopic ossification after total hip arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res. 1999 Apr;(361):131–9.

Cohn RM, Schwarzkopf R, Jaffe F. *Heterotopic ossification after total hip arthroplasty.* Am J Orthop. 2011 Nov;40(11):E232–5.

Colachis SC, Clinchot DM, Venesy D. *Neurovascular complications of heterotopic ossification following spinal cord injury.* Paraplegia 1993, Jan;31(1):51-57.

Connor JM, Evans DAP. *Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients.* J Bone Joint Surg 1982,64:76-83.

Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, Kaplan FS, Shore EM. *The immunological contribution to heterotopic ossification disorders.* Curr Osteoporos Rep. Apr 2015 Apr;13(2):116-124.

Cornish J, Callon K, Watson M et al. *Resistin, an adipocytokine, stimulates osteoblast and osteoclast proliferation.* Bone, 2006 a 38:S39.

Cox JS. *Disodium cromoglycate (FPL 670) ('Intal'): A specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms.* Nature. 1967.216:1328–1329.

Craven PL, Urist MR. *Osteogenesis by radioisotope labelled cell population in implants of bone matrix under the influence of ionizing radiation.* Clin Orthop 1971,76:231-233.

Csaba F.H., Egloff C., Valderrabano V., Nowakowski A.M. *The Painful primary hip replacement-review of the literature.* Swiss Med Wkly. 2014 Oct 8;114:w13974.

Dalury DF, Jiranek WA. *The incidence of heterotopic ossification after total knee arthroplasty.* J Arthroplasty. 2004 Jun; 19(4):447-52.

Damanski M. *Heterotopic ossification in paraplegia: a clinical study.* J Bone Joint Surg Am 1961, 43:286.

De Lee J, Ferrari A, Charnley J. *Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip.* Clin Orthop 1976,121:53-59.

Dean DB, Watson JT, Moed BR et al. *Role of bone morphogenetic proteins and their antagonists in healing of bone fracture.* Front Biosci (Landmark Ed) 2009 a 14:2878–2888.

Debre J, Štěpán Z, Dupal J: *Kyselina tranexamová snižuje výskyt heterotopických osifikací po primární elektivní TEP kyčelního kloubu.* Acta Chir Orthop Traumatol Czech. 2021;88(1):13-17.

Dejerine A, Ceillier A. *Para-osteo-arthropathies des paraplégiques par lesion medullarie: etude clinique et radiographique.* Ann Med 1918, 5:497.

Ditmar R, Steidl L. *The importance of magnesium in the treatment of ectopic calcification and ossification.* Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 1989 Jun;56(3):190-200.

Doherty MJ, Ashton BA, Walsh S, et al. *Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo.* J Bone Miner Res.1998 a 13:828-838.

Edwards DS, Clasper JC. *Heterotopic ossification: a systematic review.* J R Army Med Corps. 2015 Dec;161(4):315-21.

Eggl S, Woo A. *Risk factors for heterotopic ossification in total hip arthroplasty.* Arch Orthop Trauma Surg 2001 Oct;121(9):531–5.

Einhorn TA: *The cell and molecular biology of fracture healing.* Clin Orthop Relat Res. 1998, Oct(355 Supp):S7-21.

Ekelund A, Brosjo O, Nilsson OS. *Experimental induction of heterotopic bone.* Clin Orthop 1991,263:102-112.

Errico TJ, Fetto JF, Waugh TR. *Heterotopic ossification. Incidence and relation to trochanteric osteotomy in 100 total hip arthroplasties.* Clin Orthop Relat Res 1984Nov;(190):a 138–41.

Esenwein SA, Sell S, Herr G, Gaissmaier C et al. *Effects of single-dose versus fractionated irradiation on the suppression of heterotopic bone formation - an animal model based follow-up study in rats.* Arch Orthop Trauma Surg 2000,120(10):575-581.

Fahrer H, Koch P, Ballmer P, et al. *Ectopic ossification following total hip arthroplasty: is diffuse idiopathic skeletal hyperostosis a risk factor?* Br J Rheumatol 1988 Jun;27(3):187-90.

Fingerroth RJ, Ahmed AQ. *Single dose 6Gy prophylaxis for heterotopic ossification after total hip arthroplasty.* Clin Orthop 1995 Aug;317:131-140.

Firoozabadi R, O'Mara TJ, Swenson A, Agel J, Beck JD, Routt M. *Risk factors for the development of heterotopic ossification after acetabular fracture fixation.* Clin Orthop Relat Res. 2014 Nov; 472(11):3383-8.

Forsberg JA, Pepek JM, Wagner S, Wilson K, Flint J, Andersen RC, Tadaki D, Gage FA, Stojadinovic A, Elster EA. *Heterotopic ossification in high-energy wartime extremity injuries: Prevalence and risk factors.* J Bone Joint Surg Am. 2009 a 91:1084-1091.

Freed JH, Hahn H, Menter R et al. *The use of three-phase bone scan in the early diagnosis of heterotopic ossification and in the evaluation of Didronel therapy.* Paraplegia 1982 Aug; 20(4):208-216.

Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. *The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation.* Cell. 2005 a 122:803-815.

Furman R, Nicholas JJ, Jivoff L. *Elevation of the serum alkaline phosphatase coincident with ectopic-bone formation in paraplegic patients.* J Bone Surg Am 1970 Sept;52(6):1131-1137.

Galli SJ, Grimbaldston M, Tsai M. *Immunomodulatory mast cells: Negative, as well as positive, regulators of immunity.* Nat Rev Immunol. 2008 a 8:478-486.

Garland DE, Alday B, Vernos KG. *Heterotopic ossification and HLA antigens.* Arch Phys Med Rehabil 1984,65:531-532.

Garland DE. *A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification.* Clin Orthop 1991, 263:13-29.

Gaur A, Sinclair M, Caruso E, Peretti G et al. *Heterotopic ossification around the elbow following burns in children: results after excision*. J Bone Joint Surg Am 2003;85:1538-1543.

Gedouin JE, Hutten D. *Technique and results of endoscopic tenotomy in iliopsoas muscle tendinopathy secondary to total hip replacement: a series of 10 cases*. Orthop Traumatol Surg Res. 2012 Jun;98(4 Suppl):S19–25.

Geschickter CF, Maseritz I. *Myositis ossificans*. J Bone Joint Surg Am 1938, 20:661-674.

Glaser DL, Kaplan FS. *Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva*. Clin Rev Bone Miner Metab. 2005 a 3:243–250.

Goldberg MA, Schumacher HR. *Heterotopic ossification mimicking acute arthritis after neurologic catastrophes*. Arch Intern Med 1977 May; 137(5):619-621.

Goran Garellieck et al. Annual Report of the Swedish Hip Arthroplasty Register 2011, (http://www.shpr.se/Libraries/Documents/%c3%85rsrapport_2011_eng_webb.sflb.ashx).

Griffin SM, Sims SH, Karunakar MA, Seymour R, Haines N. *Heterotopic ossification rates after acetabular fracture surgery are unchanged without indomethacin prophylaxis*. Clin Orthop Relat Res. 2013 Sept;471(9):2776-82.

Gross CE, Frank RM, Hsu AR, et al. *External beam radiation therapy for orthopaedic pathology*. J Am Acad Orthop Surg 2015 Apr;23(4):243–52.

Guder C, Gravius S, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. *Osteoimmunology: A current update of the interplay between bone and the Immune System*. Front. Immunol. 2020 Jan;31;11:58.

Haran MJ, Bhuta T, Lee BS. *Pharmacological interventions for treating acute heterotopic ossification*. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May;12(5):CD003321.

Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. *The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review*. Pain. 2013 Jan;154(1):95–102.

Harradine KA, Akhurst RJ. *Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease*. Ann Med. 2006 a 38:403–414.

Hatsell SK, Idone v, Wolken DMA, Huang L et al. *ACVR1R206H receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to acitivin A*. Sci Transl Med.2015 Sept;2(7):303ra137.

Healy WL, Iorio R, Clair AJ, Pellegrini VD, Della Valle CJ et al.: *Complications of total hip arthroplasty: Standardized list, definitions, and stratification developed by the hip society*. Clin Orthop Relat Res 2016 Feb;474(2):357-364.

Higo T, Mawatari M, Shigematsu M, Hotokebuchi T. *The incidence of heterotopic ossification after cementless total hip arthroplasty*. J Arthroplasty 2006 Sept;21(6):852-856.

Horne LT, Blue BA. *Intraarticular heterotopic ossification in the knee following intramedullary nailing of the fractured femur using a retrograde mehod*. J Orthop Trauma 1999, 13:385-388.

Hrazdira I, Mornstein V. *Lékařská biofyzika a přístrojová technika. 1. vydání*. Brno: Neptun, 2001. 396s.

Hsieh HHS, Chung MT, Allen RM, Ranganathan K, Habbouche J, Cholok D et al. *Evaluation of salivary cytokines for diagnosis of both trauma-induced and genetic heterotopic ossification*. Front. Endocrinol.2017 Apr;8:74.

Hu D, Tie K, Yang X, Tan Y, Alaidaros M, Chen L. *Comparison of ceramic-on-ceramic to metal-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Orthop Surg Res. 2015 Feb 3; 10:22

Hu-Lieskovan S, Zhang J, Wu L, Shimada H, Schofield DE, Triche TJ. *EWS-FLI1 fusion protein up-regulates critical genes in neural crest development and is responsible for the observed phenotype of Ewing's family of tumors*. Cancer Res. 2005 a 65:4633–4644.

Hürlimann M, Schiaparelli FF, Rotigliano N, Testa E, Amsler F et al.: *Influence of surgical approach on heterotopic ossification after total hip arthroplasty - is minimal invasive better? A case control study.* BMC Musculoskelet Disord. 2017 Jan 21;18(1):27.

Chalmers J, Gray DH, Rush J. *Observation on the induction of heterotopic bone in soft tissues.* J Bone Joint Surg Br 1975;57:36-45.

Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. *Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women.* Lancet. 2000 a 355:2185–2188.

Chantraine A, Minaire P. *Paraosteoarthropathy: theory and mode of treatment.* Scand J Rehabil Med 1981;13:31-37.

Jaimo AHN, De La Pena LS, Shore EM, Kaplan FS. *Paresis of a bone morphogenetic protein-antagonist response in a genetic disorder of heterotopic ossification.* J Bone Joint Surg 2003;85:667-674.

Jarešová Růžičková L.: *Výkony elektrochirurgické a zákroky s využitím nízkých teplot.* Dermatol. praxi. 2012;6(4):200.

Kamiya N, Ye L, Kobayashi T et al. *Disruption of BMP signaling in osteoblasts through type IA receptor (BMPRIA) increases bone mass.* J Bone Miner Res 2008 a 23:2007–2017.

Kan L, Kessler JA. *Evaluation of the cellular origins of heterotopic ossification.* Orthopedics. 2014 May a 37(5):329-40.

Kan L, Kitterman J, Procissi D, et al. *CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva.* J Neurol 2012 Dec;259(12):2644–55.

Kan L, Mutso AA, McGuire TL, Apkarian AV et al. *Opioid signaling in mast cells regulates injury responses associated with heterotopic ossification.* Inflamm Res. 2014 Mar; 63(3):207-15.

Kan SL, Yang B, Ning GZ, Chen LX, Li YL, Gao SJ, Chen XY, Sun JC, Feng SQ. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as prophylaxis for heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A systematic review and meta-analysis.* Medicine. 2015;94(18):e828.

Kaplan FS, et al.: *Morphogen receptor genes and metamorphogenes: skeleton keys to the metamorphosis*. Ann N Y Acad Sci 2007 Nov;1116:113-133.

Kaplan FS, Glaser DL, Hebel N, Shore EM. *Heterotopic ossification*. J Am Acad Orthop Surg. 2004 Mar-Apr;12(2):116-25.

Kaplan FS, Shen Q et al. *Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)*. J Bone Miner Metab. 2008;26(6):521-530.

Kewalramani LS. *Ectopic ossification*. Am J Phys Med 1977, 56:99-121.

Khairatkar-Joshi N, Szallasi A. TRPV1 antagonists: *The challenges for therapeutic targeting*. Trends Mol Med. 2009;15:14-22.

Kienapfel H, Koller M, Wust A, et al. *Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication*. Arch Orthop Trauma Surg 1999;119(5-6):296-302.

Kim JH, Chu FC, Woodard HQ, et al. *Radiation-induced soft-tissue and bone sarcoma*. Radiology 1978 Nov;129(2):501-8.

Kinov P, Radl R, Zacherl M, Leithner A, Windhager R. *Correlation between thigh pain and radiological findings with a proximally porous-coated stem*. Acta Orthop Belg. 2007 Oct;73(5):618-24.

Kjaersgaard-Andersen P, Ritter MA. *Prevention of formation of heterotopic bone after total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 1991 Jul;73(6):942-7.

Klein L, Van Den Noort S, DeJak JJ. *Sequential studies of urinary hydroxyproline and serum alkaline phosphatase in acute paraplegia*. Med Serv J Can 1966. 22:524-533.

Kluger G, Koch A, Holthausen H. *Heterotopic ossification in childhood and adolescence*. J Child Neurol 200;15:406-413.

Knezek J, Cyprich J, Limberk B. *Heterotopic ossification from the view of an orthopaedist and anesthesiologist*. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 1992;59(5):305-10.

Koga H, Sakou T, Taketomi E, Hayashi K, Numasawa T et al. *Genetic mapping of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine*. Am J Hum Genet 1996, 62:1460-1467.

Kolbe M, Xiang Z, Dohle E, et al. *Paracrine effects influenced by cell culture medium and consequences on microvessel-like structures in cocultures of mesenchymal stem cells and outgrowth endothelial cells*. Tissue Eng Part A 2011 a 2199–212., 17:.

Kremers HM, Lewallen EA, van Wijnen AJ, Lewallen DG. *Clinical factors, Disease parameters, and Molecular Therapies Affecting Osseointegration of Orthopedic Implants*. Curr Mol Biol Rep.2016 Sept;2(3):123-132.

Kurtz S, Mowat F, Chan N, Lau E, Halpern M. *Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002*. J Bone Joint Surg Am. 2005 Jul a 87(7):1487-97.

Kwon YM, Higgs RJ, Bruce W. *Scintigraphic assessment of the acetabulum after arthroplasty with reference to cup geometry*. Nucl Med Commun. 2001 Jan;22(1):73-7.

Kwong FN, Harris MB. *Recent developments in the biology of fracture repair*. J Am Acad Orthop Surg. 2008 a 16:619–625.

Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA et al. *Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva*. J Pediatr 1995, 126:762-764.

Larson CM, Geveans MR. *Arthroscopic management of femoroacetabular impingement: early outcomes measures*. Arthroscopy. 2008 May a 24(5):540-6.

Larson JM, Michalski JP, Collacott EA, Eltorai D et al. *Increased prevalence of HLA-B27 in patients with ectopic ossification following traumatic spinal cord injury*. Rheumatol Rehabil 1981,20:193-197.

Lazard ZW, Olmsted-Davis EA, Gugala Z, Salisbury EA, Sonnet C, Davis EL, Beal E, Ubogu EE, Davis AR. *Osteoblasts have neural origin in heterotopic ossification*. Clin Orthop Relat Res. 2015 Sept;473 (9):2790-2806.

Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB. *Pelvic heterotopic ossification: MR imaging characteristics*. Radiology 2002 Jan; 222(1):189–95.

Lespasio MJ, Guarino AJ: *Awareness of Heterotopic Ossification in Total Joint Arthroplasty: A Primer*. Perm J, 2020;24:19.211.

Lester WM, Damji AA, Gedeon I, et al. *Interstitial cells from the atrial and ventricular sides of the bovine mitral valve respond differently to denuding endocardial injury*. In Vitro Cell Dev Biol. 1993 a 29A:41–50.

Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R, Compere CL, Zimmerman JR. *Dislocations after total hip-replacement arthroplasties*. J Bone Joint Surg Am. 1978 Mar a 60(2):217-20.

Linan E, O' Dell MW, Pierce JM. *Continuous passive motion in the management of heterotopic ossification in a brain injured patient*. Am J Phys Med Rehabil 2001 Aug; 80(8):614-617.

Liu JZ, Frisch NB, Barden RM, Rosenberg AG, Silverton CD, Galante JO. *Heterotopic ossification prophylaxis After total hip arthroplasty: randomized trial of 400 vs 700cGy*. J Arthroplasty. 2017;32(4):1328–1334.

Lotta S, Scelsi L, Dcelsi R. *Microvascular changes in the lower extremities of paraplegic with heterotopic ossification*. Spinal Cord 2001 Nov;39(11):595-598.

Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. *The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells*. Cell 2008 a 704–15., 133:.

McWilliams AB, Grainger AJ, O'Connor PJ, Redmond AC, Stewart TD, Stone MH. *A review of symptomatic leg length inequality following total hip arthroplasty*. Hip Int. 2013 Jan-Feb;23(1):6–14.

Med, Dobrindt O. et al. *Hybrid SPECT/CT for the assessment of a painful hip after uncemented total hip arthroplasty*. Imagining BMC. 2015 Jun,25(2):15-18.

Medici D, Shore EM, Lounev VY, Kaplan FS, Kalluri R, Olsen BR. *Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells*. Nat Med. 2010 Dec;16(12):1400-1406.

Medici D., Olsen BR. *The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification*. J Bone Miner Res. 2012 Aug;27(8):1619-1622.

Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. *HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures*. JAMA. 2000 a 283:3205–3210.

Meiners T, Abel R, Böhm V et al. *Resection of heterotopic ossification of the hip in spinal injured patients*. Spinal Cord 1997 Jul;35(7):43-445.

Meury T, Verrier S, Alini M. *Human endothelial cells inhibit BMSC differentiation into mature osteoblasts in vitro by interfering with osterix expression*. J Cell Biochem 2006 Jul 1;98(4):992–1006.

Michelsson JE, Ganroth G, Andersson LC. *Myositis ossificans following forcible manipulation of the leg. A rabbit model for the study of heterotopic bone formation*. J bone Joint Surg 1980 Jul;62(5):811-815.

Michelsson JE, Rauschnig W. *Pathogenesis of experimental heterotopic bone formation following temporary forcible exercising of immobilized limbs*. Clin Orthop 1983, 176:265-272.

Minaire P, Beutel H, Girard R, Pilonchery G. *Neurologic injuries paraosteoarthropathy and human leukocyte antigens*. Arch Phys Med Rehabil 1980,61:214-215.

Miyazono K, Maeda S, Imamura T: *BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk*. Cytokine Growth Factor Rev 2005,16:251-263.

Mohler ER, Chawla MK, Chang AW, et al. *Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves*. J Heart Valve Dis. 1999 a 8:254–260.

Mohler ER, III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. *Bone formation and inflammation in cardiac valves*. Circulation. 2001 a 20:1522–1528.

Mollan RAB. *Serum alkaline phosphatase in heterotopic periarticular ossification after total hip replacement*. J Bone Joint Surg Am 1979. 61B:432-434.

Molligan J, Mitchell R, Schon L et al.: *Influence of Bone and Muscle Injuries on the Osteogenic Potential of Muscle Progenitors: Contribution of Tissue*

Environment to Heterotopic Ossification. Stem Cells Transl Med. 2016 Jun;5(6):745-753.

Morrey BF, Adams RA, Cabanela ME. *Comparison of heterotopic bone after anterolateral, transtrochanteric, and posterior approaches for total hip arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res 1984 Sept;(188):160–7.

Muheim G, DOnath A, Rossier AB. *Serial scintigrams in the course of ectopic bone formation in paraplegic patients.* Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1973 Aug;118(4):865-869.

Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. *Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins.* Science. 1999 a 286:1946–1949.

MysiW WJ, Tan J, Jackson RD. *Heterotopic ossification. The utility of osteocalcin in diagnosis and management.* Am J Phys Med Rehabil 1993,72(4):184-187.

Neal BC, Rodgers A, Gray H, et al. *No effect of low-dose aspirin for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement: a randomized trial of 2,649 patients.* Acta Orthop Scand 2000 Apr;71(2):129–34.

Necas L, Hrubina M, Melisik M, Cibula Z, Chmurny M, Daniel M, Steno B. *Cementless hip arthroplasty and transverse shortening femoral osteotomy with the S-ROM stem for Crowe type IV developmental dysplasia.* Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019 Jul;29(5):1025-10.

Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. *Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study.* Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Apr;50(4):495–500.

Nollen AJ, Sloof TJ. *Para-articular ossifications after total hip replacement.* Acta Orthop Scand 1973,44:230-241.

Nunley RM, Zhu J, Clohisy JC, Barrack RL. *Aspirin decreases heterotopic ossification after hip resurfacing.* Clin Orthop Relat Res 2011 Jun;469(5):1614–20.

OECD library, <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/2fc83b9a-en/index.html?itemId=/content/component/2fc83b9a-en>. [Online]

Oishi T, Uezumi A, Kanaji A et al. *Osteogenic differentiation capacity of human skeletal muscle-derived progenitor cells*. PLoS One 2013 a 8:e56641.

Olmsted-Davis E, Gannon FH, Ozen M, et al. *Hypoxic adipocytes pattern early heterotopic bone formation*. Am J Pathol 2007 Feb;170(2):620–32.

Orci L, Cook WS, Ravazzola M et al. *Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines*. Proc Natl Acad Sci USA 2004, 101:2058 –2063.

Orzel JA, Rudd TG. *Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation*. J Nucl Med 1985 Feb; 26(2):125–32.

O'Sullivan M, Tai CC, Richards S, Skyrme AD, Walter WL, Walter WK. *Iliopsoas tendonitis a complication after total hip arthroplasty*. J Arthroplasty. 2007 Feb; 22(2):166–70.

Padgett DE, Holley KG, Cummings M, et al. *The efficacy of 500 CentiGray radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, pilot study*. J Arthroplasty 2003 Sept;18(6):677–86.

Parvizi J, Della Valle CJ. *AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee*. J Am Acad Orthop Surg. 2010 Dec;18(12):771–2.

Parvizi J. *New definition for periprosthetic joint infection*. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2011 Dec; 40(12):614-5.

Pavlou G, Salhab M, Murugesan L et al. *Risk factors for heterotopic ossification in primary total hip arthroplasty*. Hip Int 2012,22:50-55.

Pennington N, Redmond A, Stewart T, Stone M. *The impact of surgeon handedness in total hip replacement*. Ann R Coll Surg Engl. 2014 Sept; 96(6):437-41.

Peterson JR, Okagbare PI, De La Rosa S, Cilwa KE, Perosky JE, Eboda PN, Donneys A, Su GL, Buchman SR, Cederna PS, Wang SC, Kozloff KM, Morris MD, Levi B. *Early detection of burn induced heterotopic ossification using transcutaneous Raman spectroscopy*. Bone 2013 May;54(1):28-34.

Pistarini C, Carlevati S et al. *Use of ultrasonography methods in the diagnosis of neurogenic paraosteoarthritis in spinal cord injury*. *Recenti Prog Med* 1995 Dec; 86(12):483-488.

Pistarini C, Carlevati S, Contardi A. *The echographic diagnosis of neurogenic paraosteopathies in myelosis patients*. *G Ital Med Lav* 1993 Sept Nov; 15(5-6):159-163.

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. *Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells*. *Science*. 1999 Apr;284(5411):143-147.

Popken F, Konig DP, Tantow M, et al. *Possibility of sonographic early diagnosis of heterotopic ossifications after total hip-replacement*. *Unfallchirurg* 2003 Jan; 106(1):28–31.

Post S, Abdallah BM, Bentzon JF et al. *Demonstration of the presence of independent preosteoblastic and preadipocytic cell populations in bone marrow-derived mesenchymal stem cells*. *Bone* 2008 a 43:32–39.

Ragone DJ, Kellermann WC, Bonner FJ. *Heterotopic ossification masquerading as deep venous thrombosis in head injured adult: complications of anticoagulations*. *Arch Phys Med Rehabil* 1986,May;67(5):339-341.

Randelli F, Pierannunzii L, Banci L, et al. *Heterotopic ossifications after arthroscopic management of femoroacetabular impingement: the role of NSAID prophylaxis*. *J Orthop Traumatol* 2010 Dec; 11(4):245–50.

Ranganathan K, Loder S, Agarwal S, Wong V, Forsberg J, Davis TA, Wang S, James AW, Levi B. *Heterotopic ossification: Basic-Science Principles and Clinical Correlates. Current Concepts Review*. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Jul 1; 97(13):1101-11.

Rath E, Sherman H, Sampson TG, et al. *The incidence of heterotopic ossification in hip arthroscopy*. *Arthroscopy* 2013 Mar;29(3):427–33.

Razavi R, Chan Y, Afifiyan FN, Liu XJ, Wan X, Yantha J, Tsui H, Tang L, Tsai S, Santamaria P, Driver JP, Serreze D, Salter MW, Dosch HM. *TRPV1+ sensory neurons control beta cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes*. *Cell*. 2006 a 127:1123–113.

- Redei GP et al. *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics, and Informatics. 3rd Edition*. Springer 2008, ISBN 978-1-4020-6753-2.
- Reichel LM, Salisbury E, Moustoukas MJ, et al. *Molecular mechanisms of heterotopic ossification*. J Hand Surg 2014;39(3):563–6.
- Riedel B. *Demonstration line durch ach Heiliges Umhergehen total destruierten kniegelenkes von einem patienten mit stichverletzung des ruckans*. Verh Dtsch Gesellschaft Chirurg 1883, 12:93.
- Ritter MA, Vaughan RB. *Ectopic ossification after total hip arthroplasty. Predisposing factors, frequency, and effect on results*. J Bone Joint Surg Am 1977 Apr;59(3):345–51.
- Robins JC, Akeno N, Mukherjee A et al. *Hypoxia induces chondrocyte-specific gene expression in mesenchymal cells in association with transcriptional activation of Sox9*. Bone, 2005,37:313-322.
- Romano CL, Duci D et al. *Celecoxib versus indomethacin in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty*. J Arthroplasty 2004 Jan,19(1):14-18.
- Ron E, Modan B, Boice JD, Jr, et al. *Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood*. N Engl J Med. 1988 Oct 20;319(16):1033–9.
- Ross R. *Atherosclerosis: an inflammatory disease*. N Engl J Med. 1999;340:115-126.
- Rutherford RB, Racenis P et al. *Bone formation by BMP-7-transduced human gingival keratinocytes*. J Dent Res. 2003 Apr a 82(4):293-7.
- Salisbury E, Rodenberg E, Sonnet C, Hipp J, Gannon FH, Vadakkan TJ, et al. *Sensory nerve induced inflammation contributes to heterotopic ossification*. J Cell Biochem. 2011 a 112:2748–58.
- Salisbury EA, Lazard ZW, Ubogu EE, Davis AR, Olmsted-Davis EA. *Transient brown adipocyte-like cells derive from peripheral nerve progenitors in response to bone morphogenetic protein 2*. Stem Cells Transl Med. 2012 Dec;1(12):874–85.

Sambasivan R, Tajbakhsh S. *Adult skeletal muscle stem cells*. Results Probl Cell Differ 2015 a 56:191–213.

Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. *Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury*. Spinal Cord 2000 Jan;38(1): 33-36.

Scott MA, Levi B, Askarinam A et al. *Brief review of models of ectopic bone formation*. Stem Cells Dev 2012 a 21:655–667.

Sferopoulos NK, Anagnostopoulos D. *Ectopic bone formation in a child with a head injury: complete regression after immobilisation*. International Orthopedics (SICOT)1997,21:412-414.

Sharrock WJ. *Bone and the hematopoietic and immune systems: a report of the proceedings of a scientific workshop*. J Bone Miner a Res.1998,13:537–543.

Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. *Heterotopic ossification*. J Nucl Med 2002, 43:346-353.

Sheybani A, Tennapel MJ, Lack WD, Clerkin P, Hyer DE, Sun W, et al. *Risk of radiation-induced malignancy with heterotopic ossification prophylaxis: a case-control analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Jul1;89(3):584-9.

Shimono K, Tung W-E, Macolino C, Chi AH-T, Didizian JH, Mundy C, et al. *Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor- γ agonists*. Nat Med. 2011 Apr;17(4):454–60.

Shore EM, et al. *A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva*. Nat Genet 2006 May;38(5):525–527.

Shore EM, Kaplan FS. *Inherited human diseases of heterotopic bone formation*. Nat Rev Rheumatol. 2010 Sept;6(9):518–527.

Shrivats AR, Hollinger JO. *The Delivery and Evaluation of RNAi Therapeutics for Heterotopic Ossification Pathologies*. Methods Mol Biol. 2014;1202:149–60.

Schaible HG, Del Rosso A, Matucci-Cerinic M. *Neurogenic aspects of inflammation*. Rheum Dis Clin North Am. 2005 a 31:77–101.

Scher AT. *The incidence of ectopic bone formation in post-traumatic paraplegic patients of different racial groups.* Paraplegia 1976, 14:202-206.

Sidaginamale RP, Joyce TJ, Lord JK, Jefferson R, Blain PG, Nargol AV, et al. *Blood metal ion testing is an effective screening tool to identify poorly performing metal-on-metal bearing surfaces.* Bone Joint Res. 2013 May 16; 2(5):84–95.

Simonsen LL, Sonne-Holm S, Krashennikoff M, Engberg AW. *Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors.* Injury. 2007 Oct;38(10):1146-50.

Smadja DM et al. *Bone morphogenetic proteins 2 and 4 are selectively expressed by late outgrowth endothelial progenitor cells and promote angiogenesis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:2137-2143.

Snoecx m, De Muynck et al. *Association between muscle trauma and heterotopic ossification in spinal cord injured patients: reflections on their causal relationship and the diagnostic value of ultrasonography.* Spinal Cord 1996 Aug;34(8):499-500.

Sodemann B, Persson PE, Nilsson DOES. *Periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty for primary coxarthrosis.* Clin Orthop 1988, 237:150-157.

Speed J et al., *Heterotopic Ossification*
<https://emedicine.medscape.com/article/327648-overview>, 2021.

Stedry V, Zverina E, Chomiak J. *Bilateral ankylosing paraarticular ossifications of the hip joint with involvement of the sciatic nerve.* Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2004;71(5):303-7.

Stover SL, Niemann KM, Tullos JR. *Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients.* Clin Orthop 1991, 263:71-77.

Subbarao JV, Garrison SJ. *Heterotopic ossification: diagnosis and management, current concepts and controversies.* J Spinal Cord Med 1999;22(4):273-283.

Sucosky P, Balachandran K, Elhammali A, Jo H, Yoganathan AP. *Altered shear stress stimulates upregulation of endothelial VCAM-1 and ICAM-1 in a BMP-4-*

and TGF-beta1-dependent pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 a 29:254–260.

Suda RK, Billings PC, Egan KP, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Glaser DL, Porter DL, Shore EM, Pignolo RJ. *Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. Stem Cells. 2009 Sept;27(9):2209-2219.*

Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. *Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. J Bone Joint Surg Br, 2011 Jan;93(1):39-46.*

Sumner DR, Turner TM, et al. *Effects of radiation on fixation of non-cemented porous-coated implantas in a canine model. J bone joint Surg Am 1990 Dec;72(10):1527-1533.*

Sundaram NA, Murphy JC. *Heterotopic bone formation following total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis. Clin Orthop Relat Res 1986 a 223–6.*

Tanaka T, Rossier AB, Hussey RW et al. *Quantitative assessment of para.osteo.arthropathy and its maturation on serial radionuclide bone images. Radiology 1977 Apr;123(1):217-221.*

Tannous O, Stall AC, Griffith C et al. *Heterotopic bone formation about the hip undergoes endochondral ossification: A rabbit model. Clin Orthop Relat Res 2013 a 471:1584-1592.*

Temmerman OP et al. *The use of plain radiography, subtraction arthrography, nuclear arthrography, and bone scintigraphy in the diagnosis of a loose acetabular component of a total hip prosthesis: a systematic review. J Arthroplasty. 2007 Sep; 22(6):818-27.*

Temmerman OP, Raijmakers PG et al. *Accuracy of diagnostic imaging techniques in the diagnosis of aseptic loosening of the femoral component of a hip prosthesis: a meta-analysis. J Bone Joint Surg Br. 2005 Jun;87(6):781-5.*

Tönnis D, Heinecke A. *Acetabular and femoral anteversion: relationship with osteoarthritis of the hip. J Bone Joint Surg Am. 1999 Dec a 81(12):1747-70.*

Tseng et al. *New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. Nature. 2008 a 454:1000–1004.*

- Tsukasaki M, Takayanagi H. *Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease*. Nat Rev Immunol. 2019 Oct;19(10):626-42.
- Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, Jr, et al. *Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children*. N Engl J Med 1987 Sept;317(10):588-93.
- Urist MR. *Bone: Formation by autoinduction*. Science.1965 a 150:893–899.
- Van Bossche L, Vanderstraeten G. *Heterotopic Ossification: a review*. J Rehabil Med 2005 May;37(3):129-36.
- Van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. *Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury*. Spinal Cord 2002,40:313-326.
- Vasileiadis GI, Sakellariou VI, Kelekis A, Galanos A, Soucacos PN, Papagelopoulos PJ, et al. *Prevention of heterotopic ossification in cases of hypertrophic osteoarthritis submitted to total hip arthroplasty. Etidronate or Indomethacin?* J Musculoskelet Neuronal Interact 2010 Jun;10(2):159-65.
- Venier LH, Ditunno JF. *Heterotopic ossification in the paraplegic patient*. Arch Phys Med Rehabil 1971 Oct; 52(10):475-479.
- Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. *HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients*. JAMA. 2000 a 283:3211-3216.
- Weiss S, Grossvasser Z, Ohri A, Mizrachi Y, Orgad S et al. *Histocompatibility (HLA) antigens in heterotopic ossification associated with neurological injury*. J Rheumatol 1979, 6:88-91.
- Wharton GW, Morgan Th. *Ankylosis in the paralysed patient*. J Bone Joint Surg Am 1970 Jan; 52(1):105-112.
- WHO (2014), “Chronic Rheumatic Conditions”, Fact Sheet, <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. [Online]
- Willette RN, Gu JL, Lysko PG, et al. *BMP-2 gene expression and effects on human vascular smooth muscle cells*. J Vasc Res.1999 a 36:120–125.

Winkler S, Wagner F, Weber M, Matussek J et al. *Current therapeutic strategies of heterotopic ossification - a survey amongst orthopaedic and trauma departments in Germany*, BMC Musculoskelet Disord. 2015 Oct 22;16:313.

Witthuhn BA, Bernlohr DA: *Upregulation of bone morphogenetic protein GDF-3/Vgr-2 expression in adipose tissue of FABP4/aP2 null mice*. Cytokine. 2001,14:129-135.

Wosczyzna MN, Biswas AA et al.:*Multipotent progenitors resident in the skeletal muscle interstitium exhibit robust BMP-dependent osteogenic activity and mediate heterotopic ossification*.J Bone Miner Res. 2012 May;27(5):1004-17.

Wu XD, Tian M, He Y, Chen Y, Tao YZ, Shao L, Luo C, Xiao PC, Zhu ZL, Liu JC, Huang W, Qiu GX.*Efficacy of a three-day prolonged-course of multiple-dose versus a single-dose of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty*.Ann Transl Med. 2020 Mar;8(6):307.

Xu P, Van Slambrouck C, Berti-Mattera L, Hall AK. *Activin induces tactile allodynia and increases calcitonin gene-related peptide after peripheral inflammation*. J Neurosci 2005 25:9227-9235.

Yamamoto T, Saito M, Ueno M, Hananouchi T, Tokugawa Y, Yonenobu K. *Wear analysis of retrieved ceramic-on-ceramic articulations in total hip arthroplasty: Femoral head makes contact with the rim of the socket outside of the bearing surface*. J Biomed Mater. 2005 May;72(2):301-7.

Yanagita M. *BMP modulators regulate the function of BMP during body patterning and disease progression*. Biofactors. 2009 a 35:113–119.

Yapa S, Lockwood C, Kuster M. *Effectiveness of administering tranexamic acid to high-risk hip and knee arthroplasty patients: a systematic review protocol*.JBI Database System Rev Implement Rep.2020 Aug;18(8):1801-1807.

Zeckey C, Hildebrand F, Mommsen P, Schumann J, Frink M, Pape H-C, et al. *Risk of symptomatic heterotopic ossification following plate osteosynthesis in multiple trauma patients: an analysis in a level-1 trauma centre*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2009 Oct 13;17:55.

Zeng LT, Zhu FB, Wang JY, Hou Q, Yue ZS, Yan SG, Yan SG, Quan RF, Zhang YL. *Local influence of high molecular polyethylene particles on heterotopic ossification*. Exp Ther Med. 2017 Jun;13(6):2934-2938.

Zhu Y, Zhang F, Chen W, Zhang Q, Liu S, Zhang Y. *Incidence and risk factors for heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis*. Arch Orthop Trauma Surg. 2015 Sept;135(9):1307-1314.