

**Univerzita Karlova
Fakulta tělesné výchovy a sportu**

biomechanika



**TRENDY A JEJICH PROGNÓZA V TECHNOLOGII
NÁHRADY MEZIOBRATLOVÉHO DISKU**

Autoreferát disertační práce

Autor: Ing. Daniel Bodlák

Vedoucí práce: doc. PaedDr. Karel Jelen, CSc.

Praha 2023

Abstrakt

Cílem práce bylo studium současných i nových směrů a trendů v technologii náhrady meziobratlového disku, kritické zhodnocení současných metod, využívajících pro léčbu degenerativního onemocnění disku implantáty, a také prognóza dalšího vývoje. Práce obsahuje i související výsledky spolupráce na optimalizaci úplné náhrady bederního disku typu „ball and socket“ v rámci projektu TA01010860 „Řešení problematiky náhrady meziobratlového disku s využitím moderních poznatků, inženýrských metod a progresivních technologií“. V části disertační práce, věnované teoretickým východiskům, je pozornost zaměřena nejprve na samotný meziobratlový disk a různé jeho aspekty, od anatomie, přes biomechaniku a degenerativní onemocnění, po problematiku implantátů pro jeho částečnou, nebo i úplnou náhradu. Následně jsou zpracovány současné trendy a progresivní metody léčby. Výsledková část začíná popisem použitých metod a následně uvádí samotné výsledky jak prací rešeršních, tak experimentálních. V jejich rámci byla navržena, optimalizována (tvar artikulačních ploch, optimalizovaný pomocí matematických simulací), vyrobena, a poté otestována (mechanické testy, testy kinematiky) a zhodnocena experimentální náhrada disku s vylepšenou kinematikou. Získané informace potom umožnily vznik kvalifikovaného zadání pro konstrukci páteřního implantátu ve firmě ProSpon spol. s r. o., který by v rámci možností současného stavu techniky a poznání efektivně sloužil jako funkční náhrada meziobratlového disku.

Klíčová slova

degenerativní onemocnění, meziobratlový disk, úplná náhrada, páteřní fúze, implantáty

Souhrn

Název: Trendy a jejich prognóza v technologii náhrady meziobratlového disku

Cíle: Cílem této dizertační práce bylo studium nových směrů v technologii náhrady meziobratlového disku, studium problematiky současných léčebných metod, spojených s tímto typem náhrad a jejich kritické zhodnocení, průzkum aktuálních trendů v této oblasti, téma prognózy dalšího vývoje, a také experimentální výzkumně-vývojová část. Získané informace pak měly umožnit vznik kvalifikovaného zadání pro konstrukci páteřního implantátu ve společnosti ProSpon spol. s r.o., který by v rámci možností současného stavu techniky a poznání efektivně sloužil jako funkční náhrada meziobratlového disku.

Metody: V rešeršní části byly použity metody analýzy, indukce a syntézy. Ve vývojově-experimentální části bylo pro optimalizace tvaru artikulačních ploch návrhu náhrady použito nejprve matematických simulací namáhání pomocí metody konečných prvků, a poté 3D modelování a příprava výrobní dokumentace v konstrukčním softwaru. Následně proběhla výroba dílů pomocí jak 3D tisku, tak s využitím konvenčních technologií obrábění. Vyrobené experimentální prototypy z finálních materiálů byly podrobeny mechanickým testům, a také testům kinematiky. Pro ty bylo použito zavedení prototypu náhrady do kadaverických vzorků zvířecího páteřního segmentu a následné zatěžování na speciálním zařízení a s využitím principů motion capture systému. Pro závěrečnou formulaci kvalifikovaného zadání konstrukce náhrady byla použita metoda syntézy.

Výsledky a závěry: Výsledky, získané na základě rešeršní části, přinesly zjištění, že stav dosud přetrvávajícího „zlatého standardu“ v podobě fúzních metod při léčbě degenerativních onemocnění disku, používajících implantáty, je pochopitelný. Mechanické zkoušky prototypu náhrady typu „ball and socket“ s vylepšenou kinematikou, stejně jako zkoušky kinematiky dopadly ve prospěch návrhu náhrady a na dvě varianty konstrukčního řešení byla udělena ochrana užitným vzorem. Na základě všech výsledků bylo sestaveno kvalifikované zadání pro konstrukci páteřního implantátu ve společnosti ProSpon, s. r. o.

1 Úvod

V současnosti dochází v průmyslově rozvinutých společnostech k velkému nárůstu počtu pacientů, kteří potřebují odbornou lékařskou pomoc v důsledku vážných bolestí zad. Tyto stavy jsou často způsobeny degenerativním onemocněním meziobratlových plotének a nezřídka znamenají pro pacienta vyřazení z běžného způsobu života (degenerovaný disk může např. ztratit svou výšku a následné větší přiblížení sousedních obratlů způsobí dráždění přidružených nervových struktur).

Pokud nepomáhá konzervativní léčba (např. režimová opatření, užívání léčiv atp.), přistupuje se k léčbě chirurgické. Současným standardem chirurgické léčby využívající implantáty je metoda, směřující k fúzi obratlů, při které je nefunkční ploténka (její část) odstraněna a nahrazena statickým implantátem – rozpěrkou. Ta má většinou podobu bloku materiálu, ať už přirozeného (kostní štěp), nebo umělého (kovové slitiny, nebo polymery) a často bývá doplněna zadní, vnitřní, rigidní fixací (šrouby a tyče). Při úspěšné léčbě dochází k srůstu sousedních obratlů prostřednictvím nově vytvořené kostní tkáně. Ta obrostle rozpěrku (která např. rozepřela obratle na hodnotě rozumně blízké jejich původní vzdálenosti před degenerací disku) a pevně, nepohyblivě dané obratle spojí a segment tak stabilizuje.

Přestože metoda fúze poskytuje relativně dobré výsledky, v dlouhodobém měřítku se patrně začíná projevovat nerespektování funkce každé samostatné meziobratlové ploténky ve složitém a propojeném páteřním systému a dochází k urychlení degenerace i v dalších segmentech. Z tohoto důvodu představuje perspektivní metodu koncepce, která více respektuje přirozenou funkci ploténky (meziobratlového disku) a po jejím odstranění se snaží v meziobratlovém prostoru zachovat pohyb. Takové řešení se nazývá úplná (nebo také „totální“) náhrada disku. Implantáty tohoto typu však, podle předběžných zjištění, dosud také nepodávají uspokojivé výsledky a poměrně často se stává, že po určité době dochází k ustávání pohybu, meziobratlový prostor v důsledku toho zaroste a z totální náhrady se tak stává příliš drahý implantát pro fúzi.

V oblasti těchto páteřních implantátů je tedy vhodné se zabývat konkrétní realizací totální náhrady disku tak, aby vzniklo řešení, které bude plnit svojí funkci efektivně a dlouhodobě. Zatím také nebyla zaznamenána žádná česká firma, která by implantát pro totální náhradu disku sama vyvíjela, vyráběla a dodávala na trh.

V rámci vývoje takové náhrady je tak třeba ověřit, zda tyto náhrady a jejich realizované

koncepce, skutečně nepodávají uspokojivé výsledky, a pokud se to tak bude jevit, co je toho příčinou. Navazujícím tématem je pak otázka, zda a jak by se tyto náhrady (jejich koncepce, nebo samotná koncepce léčby degenerativního onemocnění disku) a výsledky s nimi dosahované daly vylepšit. Relevantní je také otázka, zda je vůbec možné těžce zdegenerovaný disk a jeho okolí úspěšně „opravit“ a tedy, jak důležité je pro moderní medicínu, aby vzniku takových stavů spíše předcházela, jakým způsobem a zda k tomu dochází. Dále je třeba se zabývat otázkami souvisejících operačních technik – zavádění implantátů. Ve všech zmíněných aspektech je jistě na místě se také zabývat aktuálními trendy a pro vývoj nové náhrady je důležitá také prognóza budoucího vývoje.

Výše zmíněné obecné důvody pro volbu řešeného tématu vychází z informací, získaných během vývoje, který jsem provedl jako samostatný vývojový pracovník ve společnosti MEDIN Orthopaedics, a.s. (později ProSpon, spol. s r.o.). V grantových projektech zde byly vyvíjeny zejména implantáty pro meziobratlovou fúzi a také implantát pro náhradu obratlového těla. Pro řešení vývoje náhrady meziobratlového disku byl získán grant s dotací TA ČR pod označením TA01010860 (2011 až 2014) „*Řešení problematiky náhrady meziobratlového disku s využitím moderních poznatků, inženýrských metod a progresivních technologií*“. Spoluřešitelem projektu bylo ČVUT FS a FTVS UK. Společnost ProSpon v tomto projektu působila jako hlavní řešitel, a proto jsem měl na starost jak odbornou stránku projektu, tak koordinaci prací spoluřešitelů.

Vývoj totální náhrady disku představuje složitější úkol, než dříve vyvíjené implantáty pro fúzní metody, a proto bylo vhodné ho realizovat nejen v rámci grantu, ale i za přispění vědomostí, dovedností a možností, které lze získat během doktorského studia biomechaniky na FTVS UK. Výhodou provedení takové práce za popsaných podmínek byla na jedné straně možnost větší spolupráce mezi akademickou a průmyslovou sférou a na druhé straně potenciální možnost uplatnění získaných poznatků v praxi u společnosti, která se, jako jedna z mála v ČR, zabývá vlastním vývojem, výrobou a distribucí páteřních implantátů nejen pro český, ale také pro zahraniční trh.

2 Teoretická východiska

V kapitole, věnované teoretickým východiskům, se disertant zabýval různými aspekty zvolené problematiky – meziobratlový disk a analýza jeho rozměrů, biomechanika meziobratlového disku, degenerativní onemocnění disku, jejich příčiny, konkrétní formy, diagnostika degenerativních onemocnění na páteři a metody léčby. Další blok témat byl věnován implantátům pro náhradu meziobratlového disku - stručná historie a konstrukce náhrad meziobratlového disku, výsledky, dosahované s náhradami meziobratlového disku, syndrom selhání operačního léčení a současné trendy, pokročilé metody a jejich výsledky (zejména 3D tisk, Buněčné terapie a tkáňové inženýrství, Genové terapie, prevence).

3 Dílčí úkoly

Cílem této dizertační práce bylo studium nových směrů v technologii náhrady meziobratlového disku, studium problematiky současných léčebných metod, spojených s tímto typem náhrad a jejich kritické zhodnocení, průzkum aktuálních trendů v této oblasti, téma prognózy dalšího vývoje, a také experimentální výzkumně-vývojová část. Získané informace by pak měly umožnit vznik kvalifikovaného zadání pro konstrukci páteřního implantátu ve společnosti ProSpon spol. s r.o., který by v rámci možností současného stavu techniky a poznání efektivně sloužil jako funkční náhrada meziobratlového disku.

Na základě rešeršní části bylo možné stanovit dílčí úkoly a hypotézu. Volba dílčích úkolů (do určité míry již i rešeršní část) byla ovlivněna tím, že zmíněné zadání pro konstrukci páteřního implantátu má být vytvořeno pro konkrétní společnost – ProSpon, s. r. o., a také tím, že řešení dané problematiky bylo navázáno na projekt TA ČR TA01010860 „Řešení problematiky náhrady meziobratlového disku s využitím moderních poznatků, inženýrských metod a progresivních technologií“.

Vzhledem k tomu, že nejdelší zkušenosti v oblasti použití náhrad meziobratlového disku jsou s koncepcí „ball and socket“, pro kterou jsou navíc využívány materiály a technologie, pro které má společnost ProSpon, s. r. o. zaveden certifikovaný systém managementu jakosti a dále také z důvodu, že společnost ProSpon s. r. o. se soustředí u svých páteřních implantátů na oblast bederní páteře, bylo rozhodnuto věnovat se vývoji úplné náhrady disku bederního.

V rámci experimentální výzkumně-vývojové části tak bylo rozhodnuto postupovat cestou optimalizace implantátu koncepce „ball and socket“ pro dosažení příznivější kinematiky v operovaném skloubení bederní páteře. Zkušenosti a informace, získané během návrhu, výroby a testování experimentálního prototypu následně doplní celkový objem informací, vhodných pro zmíněný cíl sestavení kvalifikovaného zadání konstrukce páteřního implantátu ve firmě ProSpon, spol. s r. o.

Stanovené dílčí úkoly a hypotézy

dílčí úkol č. 1

Kritické zhodnocení současných léčebných metod, které využívají náhrady meziobratlového disku.

dílčí úkol č. 2

Prognóza dalšího vývoje v oblasti léčby pomocí náhrad meziobratlového disku, sestavená na základě informací, získaných v rešeršní části (trendy atd.).

dílčí úkol č. 3

Sestavení požadavků na ideální tvar, velikost a funkci efektivní náhrady bederního disku. Zhodnocení z hlediska realizovatelnosti na současném stupni technického vývoje. Výběr parametrů pro řešení, realizovatelné v rámci daného projektu a jeho zhodnocení.

dílčí úkol č. 4

Návrh a optimalizace náhrady meziobratlového bederního disku typu „ball and socket“ pro dosažení příznivější kinematiky v operovaném skloubení bederní páteře.

Hypotéza: Nepříznivý vliv implantátu typu „ball and socket“ klasické konstrukce, kde se artikulační komponenty vzhledem ke kontaktním deskám nepohybují, na výslednou kinematiku, by měla snížit konstrukce, ve které by alespoň jedna artikulační komponenta byla vzhledem ke kontaktní desce náhrady pohyblivá.

dílčí úkol č. 5

Konstrukce a výroba experimentálního prototypu, jeho testování a vyhodnocení výsledků testování.

dílčí úkol č. 6

Využití poznatků, získaných řešením dílčích úkolů 1 až 5 pro sestavení kvalifikovaného zadání konstrukce páteřního implantátu ve firmě ProSpon, spol. s r. o.

4 Metody a postup řešení

Experimentální práce, ale i část prací rešeršních, probíhala především v rámci Technologickou agenturou ČR podporovaného projektu TA01010860 „Řešení problematiky náhrady meziobratlového disku s využitím moderních poznatků, inženýrských metod a progresivních technologií“. Tohoto projektu se účastnilo pracoviště Laboratoře biomechaniky FS ČVUT, pracoviště Katedry biomechaniky UK FTVS a společnost ProSpon, s. r. o., která byla hlavním řešitelem. Koordinátorem prací na tomto projektu ve společnosti ProSpon, s. r. o. byl potom disertant této práce.

Laboratoř biomechaniky FS ČVUT se v rámci projektu zabývala především MKP simulacemi a následně mechanickými, zátěžovými testy experimentálních prototypů. Na UK FTVS probíhaly některé rešeršní práce, zaměřené více na biomechaniku a zejména zde proběhly in-vitro experimenty. Ty se zabývaly ovlivněním kinematiky páteřního segmentu kadaverického vzorku prasečí páteře se zavedeným modelem náhrady disku běžné konstrukce typu „ball and socket“ a s prototypem optimalizované náhrady, která byla výsledkem provedených výzkumných a vývojových prací v rámci projektu TA01010860.

Postup dosažení hlavního cíle zahrnoval v souladu se stanovenými dílčími úkoly etapu zjištění aktuálního stavu bádání a vývojových trendů, následovalo kritické zhodnocení současných léčebných metod, které využívají náhrady meziobratlového disku, stanovení aktuálních trendů v oblasti léčby pomocí náhrad meziobratlového disku a prognóza dalšího vývoje.

Dalším krokem bylo sestavení požadavků na ideální tvar, velikost a funkci efektivní náhrady bederního disku a zhodnocení těchto požadavků z hlediska realizovatelnosti na současném stupni technického vývoje. Následoval výběr parametrů pro řešení, realizovatelné v rámci

daného projektu a jeho kritické zhodnocení.

Na základě vybraných parametrů poté proběhl návrh, konstrukce a optimalizace (artikulační povrchy) náhrady meziobratlového disku typu „ball and socket“ pro dosažení příznivější kinematiky v operovaném skloubení bederní páteře.

Výsledné řešení bylo výrobou realizováno ve formě více kusů experimentálního prototypu, který byl otestován (mechanické testy a testy kinematiky) a výsledky testování byly vyhodnoceny.

Poznatky, získané dosavadním řešením byly poté využity pro sestavení kvalifikovaného zadání konstrukce páteřního implantátu ve firmě ProSpon, spol. s r. o.

Použité metody a podíl práce disertanta

Cílem rešeršní části, kterou z velké části prováděl disertant, bylo zmapování teoretických východisek práce analýzou jednotlivých logických složek – zejména anatomie a fyziologie meziobratlového disku a páteřního segmentu (pro sestavení požadavků na ideální tvar, velikost i funkci náhrady), studium problematiky současných léčebných metod, spojených s náhradami meziobratlového disku (pro možnost jejich kritického zhodnocení a poučení se pro vlastní návrh) a průzkum aktuálních trendů v této oblasti (pro lepší možnost formulace prognózy dalšího vývoje, což také souvisí s vlastním návrhem náhrady). Pro výstupy rešeršní části byla tedy použita především metoda syntézy, kterou prováděl disertant této práce.

V experimentální části řešení byly použity matematické simulace namáhání pomocí metody konečných prvků na základě 3D modelů náhrady, které po dohodě se spoluřešiteli projektu vytvořil a dodal disertant. Samotné matematické simulace potom provádělo pracoviště Laboratoře biomechaniky FS ČVUT. 3D modelování a příprava výrobní dokumentace v konstrukčním softwaru Siemens NX probíhala ve společnosti ProSpon s. r. o. a tyto práce prováděl disertant. Výroba dílů jak konvenčním třískovým obráběním, tak pomocí metod 3D tisku (rapid prototypy a zkušební díly), a to jednak z polymerních materiálů, a jednak z kovu, probíhala v rámci činnosti společnosti ProSpon s. r. o. (a kooperujících výrobců). Výrobu koordinoval a na její průběh dohlížel disertant ve spolupráci s kolegy ze společnosti ProSpon s. r. o. (výrobní úsek atd.).

Co se týče následného testování na vyrobených experimentálních prototypch – mechanické

testy provádělo pracoviště Laboratoře biomechaniky FS ČVUT a měření kinematiky v páteřním segmentu provádělo pracoviště UK FTVS na fyzických vzorcích prototypů náhrady, dodaných disertantem (s výjimkou 3D tiskového vzorku modelu klasické náhrady typu „ball and socket“, kterou si vytvořili sami kolegové z FTVS UK, kteří také zajišťovali kadaverické vzorky).

Celkové vyhodnocení výzkumných a vývojových prací a odvození celkových výsledků prováděl dizertant ve spolupráci se spoluřešiteli projektu v rámci prací hlavního řešitele projektu TA01010860, společnosti ProSpon s. r. o.

Pro texty v této kapitole, které se týkají vývojově-experimentální části, tak dizertant čerpal především z interních, ročních zpráv projektu TA01010860, které dizertant kompletoval a vytvářel, zejména ze závěrečné zprávy projektu. Textové pasáže, odpovídající výzkumným a vývojovým pracím na pracovištích Laboratoře biomechaniky ČVUT FS a FTVS UK, byly původně připraveny pracovníky těchto institucí (viz strana, věnovaná grantu a spolupracovníkům v úvodu této disertační práce) a dizertant prováděl pouze jejich úpravu a zapracování do ročních zpráv, do závěrečné zprávy, a také jejich úpravu (především zestručnění) pro účely textu této disertační práce.

5 Výsledky

Rešerše a vyhodnocení, které prováděl dizertant a jejichž výsledky byly použity v této disertační práci, jsou soustředěny v několika publikacích – viz seznam publikací autora v závěru této disertace. Další relevantní výsledky práce dizertanta jsou soustředěny v průběžných zprávách a v závěrečné zprávě, které dizertant vytvořil jako samostatný vývojový konstruktér, koordinátor řešení a jeden z řešitelů projektu TA01010860 ve společnosti ProSpon s. r. o. U těchto projektových zpráv dizertant, kromě tvorby části textů za ProSpon s. r. o., prováděl i celkovou kompilaci z dílčích zpráv spoluřešitelů.

Výsledky, založené na rešeršní části odpovídaly stanoveným dílčím úkolům. Byly jimi tedy kritické zhodnocení současných léčebných metod, které využívají náhrady meziobratlového disku; prognóza dalšího vývoje v oblasti léčby pomocí náhrad

meziobratlového disku, sestavená na základě informací, získaných v rešeršní části (trendy atd.); sestavení požadavků na ideální tvar, velikost a funkci efektivní náhrady bederního disku a zhodnocení z hlediska realizovatelnosti na současném stupni technického vývoje. Dále byl mezi výsledky uveden výběr parametrů pro řešení, realizovatelné v rámci daného projektu a jeho zhodnocení. Na základě vybraných parametrů byl proveden návrh náhrady meziobratlového bederního disku typu „ball and socket“, a to v jedné prototypové velikosti.

Výsledky, dosažené v rámci experimentální části práce plnily dílčí úkol optimalizace náhrady meziobratlového bederního disku pro dosažení příznivější kinematiky v operovaném skloubení bederní páteře a testy experimentálního prototypu. V rámci těchto výzkumných a vývojových prací byla nejprve provedena konstrukce prototypu implantátu pro úplnou náhradu bederního disku typu „ball and socket“, která byla modifikována zavedením pohyblivé, spodní, artikulační komponenty. Tvar artikulačních ploch byl poté optimalizován pomocí matematických simulací s ohledem na koncentrace napětí. Následně byly vyrobeny fyzické prototypy z koncových materiálů jak pro mechanické zkoušky, tak pro testy kinematiky na kadaverickém vzorku prasečí páteře.

Mechanické zkoušky s využitím prostředků dostupných v rámci Laboratoře biomechaniky FS ČVUT se soustředily na vyšetřování odezvy implantátu náhrady disku při osovém zatížení v konfiguracích, které odpovídají provozním stavům v rozsahu pohybu náhrady tak, jak jej vyžaduje norma ISO 18192-1 a ASTM F2789. Výsledkem testování byly charakteristiky v celém rozsahu pohybu náhrady a jejich vyhodnocení. Při mechanických testech bylo zjištěno, že náhrada testovaného intervertebrálního disku vykazuje charakteristickou nelineární odezvu. Typický nelineární charakter odezvy implantátu v celém rozsahu pohybu je žádoucí a koresponduje s nelineárním chováním fyziologických meziobratlových spojení. Nelinearita odezvy byla vyhodnocena jako pozitivní důsledek konstrukce implantátu. Implantát vykazoval konzistentní chování v celém rozsahu pohybu a požadovaném rozsahu zatížení.

Výsledky testů kinematiky ukázaly velký rozdíl mezi polohami okamžitých středů otáčení ve skloubení bez naimplantovaného modelu náhrady a s ním, a také, že kinematika v operovaném skloubení s modelem náhrady typu „ball and socket“, která byla vylepšena v rámci výzkumných a vývojových prací v projektu TA01010860 s pohyblivou spodní komponentou a tvarově optimalizovanými artikulačními plochami, byla blíže přirozené kinematice v intaktním segmentu (tzn. v segmentu bez zavedeného implantátu). Na dvě varianty konstrukčního řešení optimalizované náhrady disku byla Úřadem

průmyslového vlastnictví udělena ochrana užitným vzorem.

Výsledky, získané na základě testování experimentálních prototypů byly poté použity jako poslední informační vstup pro vytvoření kvalifikovaného zadání konstrukce páteřního implantátu ve firmě ProSpon, spol. s r. o., který by v rámci možností současného stavu poznání a techniky efektivně sloužil jako funkční náhrada meziobratlového disku.

Přehled koncepcí řešení degenerativního onemocnění meziobratlového disku, seřazených sestupně podle invazivity, doplněných charakteristikou, aktuálním stavem a komentářem disertanta k budoucímu vývoji:

	Koncepce	Charakteristika	Aktuální stav	Komentář k budoucímu vývoji
1	prevence	Snaha o předcházení DDD a dosažení přirozené, plně funkční struktury meziobratlového disku	Zdá se být poměrně zanedbávaná. Někteří investoři nevidí jako vhodný postup pro zhodnocení investic do léčebných postupů.	Z hlediska výsledků ideální – měla by jí být věnována dostatečná pozornost (také ve vztahu ke genetice). Přístup komplikují nevýhody – lidská povaha, potřeba dlouhodobého výzkumu.
2	genové terapie	Intervenční léčba onemocnění pomocí znalostí genetiky. Snaha o dosažení přirozené, plně funkční struktury meziobratlového disku.	V začátcích. První výsledky na menších zvířatech slibné, u větších zvířat (disků) však zatím méně. Nemalá rizika.	Pokračovat ve výzkumu, včetně studia genů jedinců bez DDD (souvisí s prevencí). Minimalizovat rizika. Rozvíjet diagnostiku a zobrazovací metody.
3	buněčné terapie	Intervenční léčba onemocnění pomocí znalostí postupů, regenerujících tkáň. Snaha o dosažení přirozené, plně funkční struktury meziobratlového disku.	V začátcích. Studie na zvířecích modelech. Problém přenosu úspěšných výsledků ze zvířecích modelů na člověka. Nemalá rizika.	Pokračovat ve výzkumu (zaměřit se především na využití iPSC buněk). Minimalizovat rizika. Rozvíjet diagnostiku a zobrazovací metody.
4	tkáňové inženýrství	Intervenční léčba onemocnění prostřednictvím implantace náhrad z buněčných kultur na tkáňových nosičích. Snaha o dosažení přirozené, plně funkční struktury meziobratlového disku.	V začátcích, studie na zvířecích modelech. Problém přenosu úspěšných výsledků ze zvířecích modelů na člověka.	Pokračovat ve výzkumu. Zaměřit se na vývoj metod 3D tisku buněk (velké rozlišení a řetězec 3D sken – 3D model – 3D tisk). Rozvíjet zobrazovací metody pro možnost skenu zdravého stavu a pozdějšího 3D tisku náhrad.
5	konzervativní léčba	Snaha minimalizovat následky onemocnění konzervativními metodami - rehabilitace, medikace, případně i celostní medicína.	Běžně používáno (při neúčinnosti indikována chirurgická operace). Celostní medicína spíše na okraji zájmu.	Rozvíjet, sledovat a vyhodnocovat přístupy konzervativní léčby, včetně celostní medicíny.

6	náhrada jádra disku	Intervenční léčba onemocnění prostřednictvím implantace náhrady pouze jádra disku, vyžadující menší poškození okolních tkání.	Zaznamenán vývoj různých typů, ale zdá se být okrajová metoda. Často řešena migrace implantátu s porušením vazivového obalu disku.	Vyhodnotit dosavadní klinické výsledky náhrad. Pokračovat ve vývoji vhodných materiálů (injektabilní, měnící tuhost), konstrukcí, operačních technik a diagnostiky.
7	dynamické stabilizace	Intervenční léčba onemocnění prostřednictvím zavedení implantátů, omezujících pohyb v páteřním segmentu, poškozeném degenerativním procesem.	Používáno, více různých typů. Zdá se být okrajová metoda. Přínos oproti fúzním metodám nejasný.	Vyhodnotit dosavadní klinické výsledky tohoto přístupu. Na základě toho možnost pokračovat v ověřování vhodnosti jednotlivých koncepcí, materiálů a operačních technik.
8	úplná náhrada disku	Intervenční léčba onemocnění prostřednictvím implantace umělého prvku - pohyblivé náhrady celého meziobratlového disku, která s různou mírou a úspěšností napodobuje jeho přirozené funkce v organismu.	Používáno více typů s různou koncepcí zajištění pohyblivosti. Výrazně invazivní. Velmi dlouhodobé výsledky nepříliš známé (obavy z komplikací). Nadřazenost v úspěšnosti léčby oproti fúzi při dlouhodobé implantaci zatím nejednoznačná.	Vyhodnotit dosavadní klinické výsledky tohoto přístupu v dlouhodobém měřítku (desítky let) a srovnání s fúzí. Na základě výsledků možnost pokračovat ve vývoji konstrukcí, materiálů, operačních technik (včetně zobrazovacích metod a navigace) pro zlepšení funkce a snížení invazivity (také optimalizovat indikace).
9	fúze	Intervenční léčba onemocnění prostřednictvím implantace umělého prvku – statický implantát (zpravidla blok materiálu), s jehož pomocí má dojít ke srůstu obratlů přes diskový prostor, a tak ke stabilizaci segmentu.	Používáno standardně. Dlouhodobé výsledky relativně uspokojivé, avšak i nevýhody (např. ASD) - snaha zachovat v segmentu pohyblivost.	Pokračovat v dlouhodobých studiích pro srovnání výstupů s ostatními metodami. Vyvíjet implantáty a operační techniky směrem k minimalizaci invazivity (souvisí s rozvojem zobrazovacích metod) a vyšší pravděpodobnosti vzniku fúze. Vyvíjet nové materiály (injektabilita a změna tuhosti, biovstřebatelnost). Zkoumat možnosti minimalizace nežádoucích účinků léčby (např. ASD, negativní vliv na meziobratlové klouby).

Výroba experimentálních prototypů náhrady meziobratlového disku

Vlivem požadavku pracoviště FTVS UK na zmenšení modelu náhrady bederního disku pro testy kinematiky na kadaverické prasečí páteři bylo přistoupeno k určitému zjednodušení modelu náhrady - spojení horní artikulační komponenty s kontaktní deskou (Obr. 5-17 – fotografie vyrobených vzorků).



Obr. 5-17 Testovací vzorky pro FTVS UK, vyrobené z koncových materiálů (CoCrMo, PEEK)

Modely náhrad bederního disku pro účely mechanických testů na pracovišti Laboratoře biomechaniky ČVUT FS byly disertantem zkonstruovány a ve společnosti ProSpon s. r. o. vyrobeny v rozměru 1:1 a bez zjednodušení (Obr. 5-18). Vyrobená byla i varianta typu „sedlo“, i když s ní nebylo pro plánované mechanické testy počítáno.

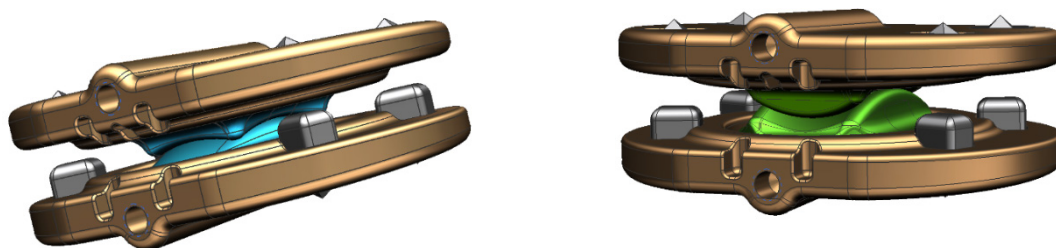


Obr. 5-18 Vzorky prototypů pro mechanické zkoušky v laboratoři na ČVUT FS, vyrobené z koncových materiálů (CoCrMo, PEEK)

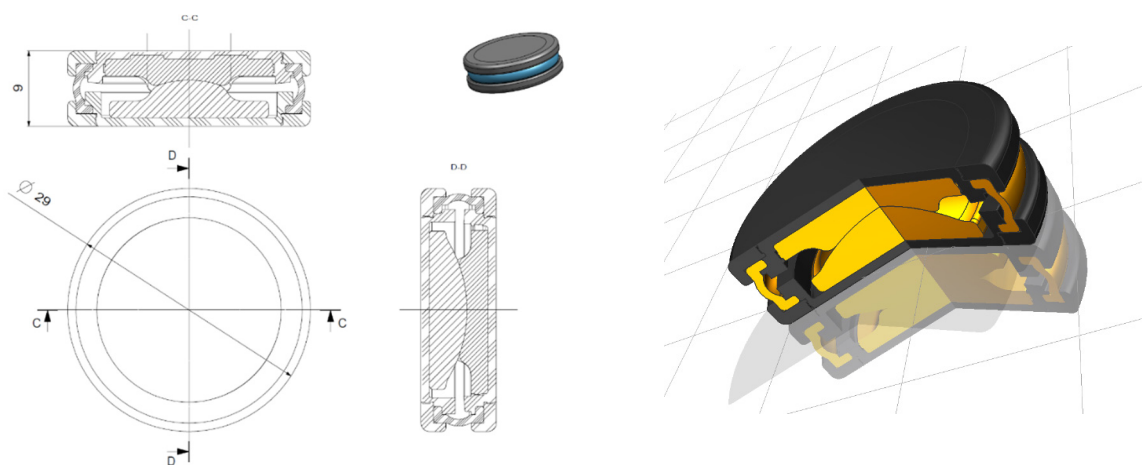


N návrh úplné náhrady meziobratlového bederního disku

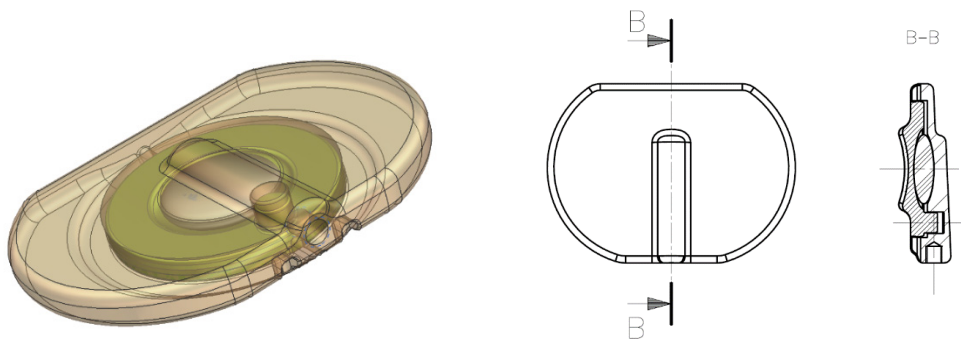
V rámci modelování zbylých částí úplné náhrady disku, která by obsahovala navrženou a ověřenou artikulační dvojici, byly uvažovány koncové požadavky na konstrukci. Tedy zejména tvar kontaktních desek odpovídající anatomii obratlových těl bederní páteře, nutnost přítomnosti prvků pro primární fixaci a také tvarové řešení, odpovídající nutnosti uchycení implantátu na zavaděči (Obr. 5-29). Přestože byla disertantem modelována a pomocí technologie 3D tisku ověřována i konstrukce, zahrnující izolační membránu (Obr. 5-30) podle jednoho z předchozích návrhů, nakonec jsme jako koncový návrh projektu, připravený pro další vylepšení volili v souladu s podanými užitnými vzory jednodušší variantu - artikulační dvojici „Koule“. Disertant se zabýval také konstrukcí náhrady typu „ball and socket“ s tlumícím prvkem (Obr. 5-31), uvažovanou pro další etapu vývoje.



Obr. 5-29 Modely úplné náhrady meziobratlového disku, ve kterých je zohledněna potřeba prvků pro primární fixaci (hroty na kontaktních deskách), a také tvarového řešení desek pro zavaděcí instrument (modely vytvořeny pro variantu ověřené artikulační dvojice typu „Koule“ – vlevo, i pro variantu artikulační dvojice „Sedlo“ – vpravo). Navíc jsou integrovány omezovače náklonů.

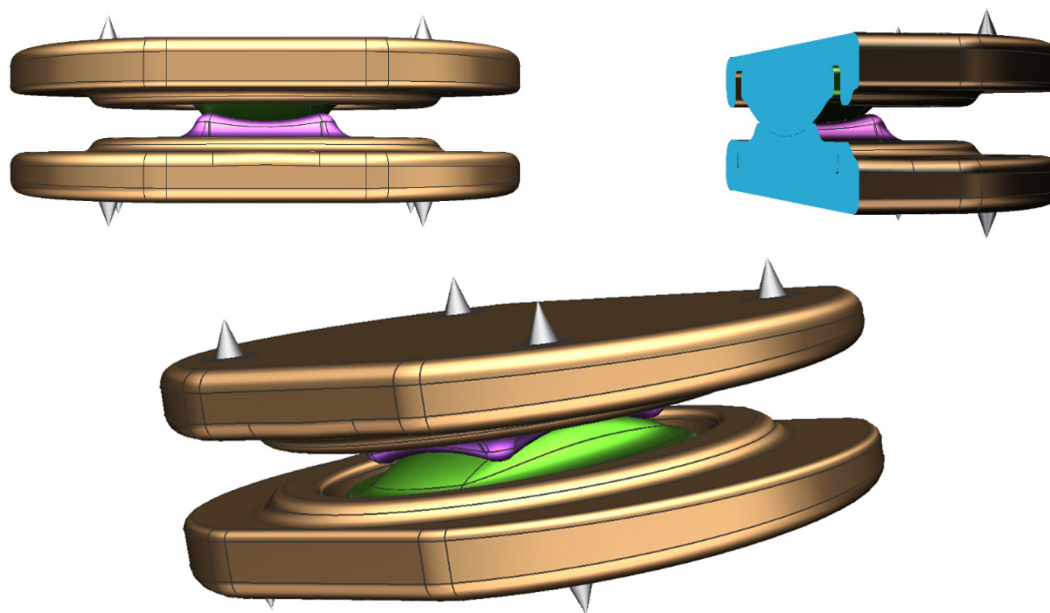


Obr. 5-30 Vlevo: jeden z hrubých návrhů řešení úplné náhrady disku, obsahující izolační membránu. Vpravo: 3D model tohoto řešení, který byl následně experimentálně vytištěn na 3D tiskárně

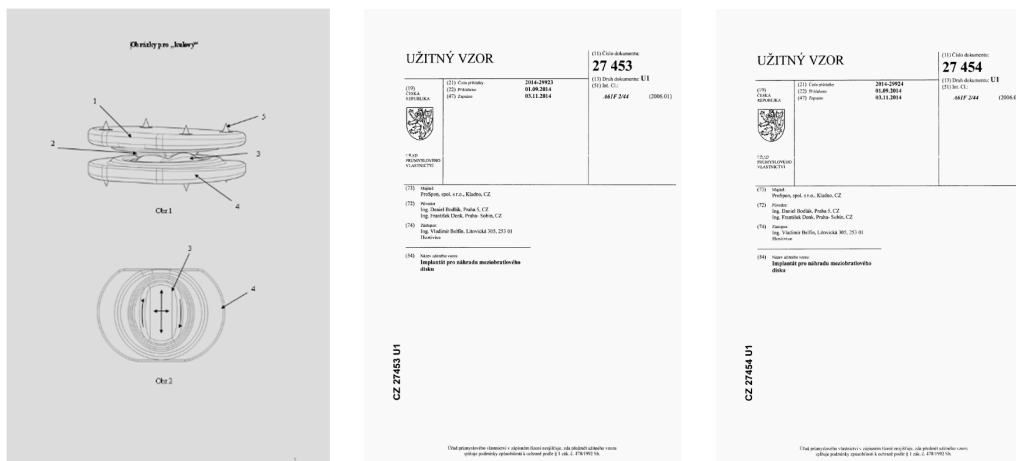


Obr. 5-31 Náhled počítačového modelu jednoho z návrhů možného řešení (vpravo řez horní částí úplné náhrady) s tlumícím prvkem, umístěným nad vrchní artikulaci komponentou.

Na základě úspěšného experimentálního ověření prototypu úplné náhrady meziobratlového disku – vylepšené konstrukce typu „ball and socket“ byl tak dokončen návrh této náhrady (Obr. 5-32) a Úřadem průmyslového vlastnictví byla, na základě dokumentace, na které se podílel disertant s patentovým zástupcem, na dvě varianty tohoto návrhu udělena ochrana užitným vzorem (Obr. 5-33).



Obr. 5-32 Výsledný návrh úplné náhrady meziobratlového disku s ověřenou artikulací dvojicí typu „Koule“, odpovídající uděleným užitným vzorům a připravený pro další vývoj (rozměrové řady, vazby na instrumentarium atd.).



Obr. 5-33 Vlevo: náhled do uděleného užitého vzoru; uprostřed a vpravo: titulní strany těchto dokumentů

Zhodnocení zvoleného návrhu úplné náhrady bederního meziobratlového disku

K tomuto zhodnocení byla použita kritéria, která byla odvozena v disertační práci, v podkapitole 5.4.3 (Parametry, důležité pro pokročilou náhradu meziobratlového disku, str. 91 disertační práce). Zhodnocení bylo provedeno postupným okomentováním těchto parametrů s ohledem na naši (tzn. týmu spoluřešitelů projektu TA01010860) náhradu.

Co se týče neporušenosti okolních měkkých tkání po zavedení implantátu, je třeba přijmout nevýhodu koncepce úplné náhrady meziobratlového disku, konstruované z tuhých částí – náhrada s jakkoliv dobrým napodobením všech částí disku musí být zavedena na jeho místo a to bohužel vyžaduje určitý zásah do okolních tkání, který je při takové koncepci implantátu a jeho výroby nevyhnutelný. U tohoto typu náhrady je tedy třeba vždy optimalizovat operační techniku tak, aby umožnila maximální preciznost zavedení a zároveň byla šetrná k okolním tkáním.

Pokud neuvažujeme skutečně vyšší funkce (umožnění transportu tekutin), které budou vyhrazeny spíše pro implantáty získané tkáňovým inženýrstvím, najdeme u náhrady naší koncepce do určité míry pohyblivé jádro, které, jak bylo prokázáno při testech prototypů vykazuje pozitivní charakteristiku funkce. Komponentou, která by do určité míry zajišťovala funkci vazivového obalu a u implantátu působila také jako izolace proti eventuálnímu vnikání okolních měkkých tkání se zabýval disertant (Obr. 5-30) a po výběru vhodného

materiálu by jí bylo možné do naší náhrady zřejmě integrovat. Vzhledem k poměrně pozitivním dlouhodobým výsledkům sledování implantátů typu „ball and socket“ bez takovéto izolace jsme se nakonec rozhodli ji do našeho návrhu, odpovídajícímu konci řešení navázaného projektu TA ČR nezahrnovat. Její zahrnutí do „ostrého“ vývoje implantátu by však mohlo být vhodné.

Pohyblivost našeho návrhu náhrady meziobratlového disku byla ověřena v rozsahu požadavků normy ISO 18192-1. Celkovou míru pohybů by bylo možné omezit jak integrací izolační membrány (Obr. 5-30), tak zavedením dorazů, jejichž řešením jsme se také ve variantách konstrukce zabývali (Obr. 5-29). Pro omezení rotace je konstrukce řešená tak, že spodní artikulační komponenta má eliptický tvar a její otáčení je tedy možné jen v určitých omezených úhlech – tato charakteristika konstrukce je jedním z nároků, chráněných nám uděleným užitným vzorem. Nicméně i zde je potřeba optimalizovat operační techniku, aby byla maximálně šetrná k okolním měkkým tkáním (zejména vazům) tak, aby byl nežádoucí nadměrný pohyb limitován zejména tímto způsobem, prostřednictvím přirozených struktur.

Náhrady typu „ball and socket“ obvykle neobsahují prvek tlumení, disertant se při konstrukčních variantách zabýval možností určitého hybridního uspořádání s tlumením v rámci naší náhrady (Obr. 5-31), avšak na základě testů rapid prototypů, postavených na 3D tiskárně, volil řešitelský tým do koncového návrhu v rámci tohoto projektu spíše v praxi běžně používané a ověřené uspořádání bez tlumení.

Je třeba říci, že námi v tomto projektu preferovaná varianta artikulační dvojice typu „Koule“ je o něco méně stabilní, než druhá varianta se skloubením typu „Sedlo“. Při ověřovacích výpočtech MKP byly ale na náhradě typu „Sedlo“ zaznamenány méně příznivé charakteristiky napjatosti a použití tohoto typu skloubení by si tak vyžádalo další optimalizaci tvaru artikulačních ploch. Nicméně tato varianta je v budoucnu možná a proto jsme si i tuto druhou možnost nechali chránit užitným vzorem a při konstrukcích se věnovali i tomuto uspořádání (Obr. 5-29 a 5-33). Stabilita implantované náhrady typu „Koule“ by tedy opět vznášela výraznější požadavky na šetrnost operační techniky.

Jak už bylo naznačeno – zachování možnosti proudění tekutin mezi obratlovými těly lze očekávat spíše u budoucích řešení, využívající např. metody tkáňového inženýrství. U implantátu typu „ball and socket“, vyrobených z dlouhodobě ověřených materiálů není tato vlastnost zajišťována.

Dlouhodobou úspěšnou funkci našeho řešení úplné náhrady meziobratlového disku za běžných podmínek bohužel nelze vzhledem k informacím, získaným studiem literatury při

řešení projektu TA01010860 s jistotou předvídat. Lze pouze usuzovat, že by se mělo jednat o vylepšenou koncepci v praxi ověřeného implantátu typu „ball and socket“. Nelze také zapomínat na výraznou individualitu výsledků, danou komplexností systému páteře i problému degenerativního onemocnění a individualitou pacientů.

Dispozice k dlouhodobé biokompatibilitě za běžných podmínek by měla být do vysoké míry zaručena použitím materiálů, které jsou v lékařské praxi dlouhodobě ověřené. Pro naši náhradu uvažujeme použití kobaltové slitiny CoCrMo podle ISO 5832-12 a biokompatibilního polymeru PEEK, který se ve vysoké míře používá např. pro meziobratlové páteřní rozpěrky. Pro dlouhodobou funkci i biokompatibilitu by bylo před zavedením sériové výroby vhodné provést dynamické, únavové testy. Nelze také přehlédnout, že artikulační dvojice kov-kov mohou být problematické s ohledem na dlouhodobé působení v organismu (produkty otěru a jejich negativní vliv na organismus).

Naše koncepce úplné náhrady bederního disku tedy nesplňuje bezchybně všechny ideální požadavky na co nejlepší náhradu fyziologického disku a její konstrukce je relativně výrazně ovlivněna zamýšleným vývojem a výrobou ve společnosti ProSpon s. r. o. (používané technologie, materiály a další omezení, navázaná na existující systém řízení kvality). Byla by to jakási daň za uplatnitelnost na trhu prostřednictvím české společnosti s vlastním vývojem a výrobou. Je ale pravděpodobné, že vzhledem k (i dlouhodobým) výsledkům, dosahovaným např. s implantátem ProDisc L (Obr. 2-10 a Tab. 8), který má fixní spodní artikulační komponentu a je u něj tedy usuzováno na méně příznivé charakteristiky při pohybovém zatížení – by funkce našeho návrhu mohla být pro praktické použití více než akceptovatelná. Skutečné výsledky však lze u takto složitého systému vždy ověřit až v rámci klinických testů.

6 Kvalifikované zadání pro konstrukci páteřního implantátu

V souladu s projektem disertace a tedy i s definicí cílů disertační práce, umožnily informace, získané při tvorbě této disertační práce, vznik kvalifikovaného zadání pro konstrukci páteřního implantátu ve společnosti ProSpon, s. r. o., který by v rámci možností současného stavu techniky a poznání efektivně sloužil jako funkční náhrada meziobratlového disku.

Kvalifikované zadání

Zadání pro konstrukci úplné náhrady bederního meziobratlového disku v souladu s dosavadní tvorbou disertační práce a zkušenostmi s vývojovou konstrukcí zdravotnických prostředků vyžaduje tyto složky:

Rámcové zadání konstrukce náhrady

- popis účelu návrhu, funkce náhrady: úplná náhrada meziobratlového bederního disku, zejména pro léčbu DDD v jednom operovaném segmentu.
- popis systému, jehož je náhrada součástí a který by měl při návrhu být zohledněn: součástí náhrady bude i zaváděcí instrumentárium, a také balení vlastních náhrad. Zejména tyto složky je tedy potřeba při návrhu brát v úvahu. Pokud by bylo možné využít pro instrumentárium některé nástroje, které společnosti ProSpon již vyrábí, bylo by to vhodné (avšak nikoliv na úkor miniinvazivity a kvalitního a uživatelsky co nejpříjemnějšího zavedení náhrady).
- doporučení koncepce náhrady (jakým způsobem má být naplněn účel a zajištěna funkce, pokud existuje preference): je preferována koncepce typu „ball and socket“.
- doporučení pro rozměry a tvary: viz odpovídající kapitola této disertace.

- doporučení pro volbu materiálů a povrchovou úpravu: jako materiál doporučena leštěná slitina kobaltu CoCrMo podle ISO 5832-12 (artikulační komponenty) a polymer PEEK (kontaktní desky), eventuálně s osteointegračním nástřikem hydroxylapatitu.
- doporučení výrobních technologií, prostřednictvím kterých by bylo možné vyrobit jednotlivé části náhrady: zejména třískové obrábění podle 3D modelů
- doporučení testovacích metod: v souladu s experimentální částí této disertační práce.
- další doporučení: instrumentárium jednoduché, snadno a intuitivně ovladatelné, přehledně uspořádané v sítích s jasně čitelnými popisy. Standardní materiály (nerez ocel, dural, polymery). U zkušebních náhrad se vyvarovat červené barvy polymeru a naopak použít kontrastní, dobře viditelnou barvu – např. neonově žlutou. Vhodný způsob balení (včetně sterilizace náhrad) konzultovat s managementem jakosti a odborným pracovištěm. Operační technika co nejvíce miniinvazivní – konzultovat na odborných pracovištích.

Požadavky procesní

- postupovat v souladu s aktuálními požadavky procesu Návrh a vývoj ve společnosti ProSpon s. r. o. – konzultovat vše podstatné s oddělením managementu jakosti. Postupně vytvářet Řízenou složku, která je důležitou součástí procesu certifikace náhrad.

Požadavky na zdroje informací

- základním zdrojem informací je tato disertační práce a literatura v ní uvedená. Nezbytné by bylo zajistit si odborného konzultanta z vhodného spondylochirurgického pracoviště, kde by eventuálně bylo možné později i provést klinické testy vyvinutých náhrad.

Další požadavky

- by byly na termíny a personální a finanční zdroje – tyto požadavky by se řídily aktuální situací ve společnosti ProSpon s. r. o.

7 Diskuse a závěr

Z proběhlých rešeršních prací je zřejmé, že pokročilé metody léčby degenerativních onemocnění meziobratlového disku (jako zejména genové terapie) – tzn. pokročilé (zobecněné) náhrady, jsou teprve v začátcích a že prevence, která míří k ideální náhradě a teď ke stavu, kdy žádná náhrada není potřeba, patrně stojí poněkud stranou zájmu. Lze tedy předpokládat, že „hardwarová“ řešení implantátů z tuhých materiálů (rozpěrky, dynamické náhrady) budou zřejmě ještě v praxi nějaký čas k vidění. Bylo by tedy dobré se zaměřit na sledování úspěšnosti jednotlivých koncepcí a jejich další vylepšování (včetně operačních technik) směrem k lepším výsledkům a miniinvazivitě. Nelze přehlízet ani důležitost zobrazovacích metod a rostoucí důležitost řetězce 3D sken – 3D model – 3D tisk a navázaných technologií.

Je však také zřejmé, že u tak složitého systému, jako je páteř, bude vždy konečný výsledek jakékoliv nové koncepce implantátu patrný až z reálného použití náhrad v léčbě lidských pacientů. Ani zde však, vzhledem ke zmíněné složitosti DDD a individuálním rozdílům mezi jednotlivými pacienty, nemusí být úspěšnost vylepšené úplné náhrady meziobratlového disku jednoznačně zřejmá.

Co se týče vylepšení náhrady meziobratlového disku, prezentované v této práci, in-vitro experimenty se na vzorcích prasečí páteře podařilo ověřit hypotézu o zlepšení kinematického chování v segmentu páteře po naimplantování náhrady typu „ball and socket“ s jednou artikulací komponentou pohyblivou vůči kontaktní desce. Je ovšem samozřejmě otázka, nakolik byly zvolené modely schopné co nejlépe napodobit situaci in-vivo v lidské páteři. Nelze také nevidět, že výběr parametrů náhrady byl silně ovlivněn zamýšlenou realizací ve společnosti ProSpon a potřebě přizpůsobit se jejím technologiím s ohledem na náročné certifikační procesy zdravotnických prostředků. Pro dvě varianty vlastního návrhu konstrukčního řešení vylepšeného implantátu byla získána od Úřadu průmyslového vlastnictví ochrana užitným vzorem. Pro jednu z variant byla pomocí MKP optimalizována morfologie artikulacních ploch s ohledem na namáhání použitých materiálů.

Další samostatnou úlohou by bylo konstrukční dokončení implantátu ve smyslu izolace proti vniknutí měkkých tkání do artikulacního prostoru, a tím také odolnosti proti luxaci. Pro reálné použití by muselo být také vyřešeno vhodné operační instrumentarium, operační technika, a také rozměrové řady (což by mohlo přinést problém s další optimalizací

artikulačních ploch).

Konstrukční dokončení implantátu (případně celého systému) by však představovalo obtížný úkol také z hlediska realizace ve společnosti ProSpon s. r. o. s ohledem na zjištěný fakt současného odklonu od úplných náhrad disků v lékařské praxi. S touto skutečností je totiž spojen logicky i malý komerční potenciál pro tuzemského výrobce, který by se tímto dokončením a testováním zabýval a jehož by takový proces stál mnoho času, úsilí a zejména finančních prostředků. Osobně bych proto doporučil společnosti ProSpon s. r. o., aby se, v případě pokračujícího zájmu o rozšíření svého výrobního portfolia o páteřní implantáty pro léčbu degenerativních onemocnění disků, zaměřila spíše na technologii fúze a tedy na implantáty typu fúzních meziobratlových rozpěrek, kde by byl komerční potenciál a tedy i rentabilita vývoje zřejmě příznivější.

8 Přehled publikací disertanta

ORCID identifikátor autora: 0000-0002-8128-2390

Pozn. seznam publikací, týkajících se této disertační práce

1. Bodlák D, Jelen K, Lopot F. Intervertebral (lumbar) disc replacement: the current state and future perspectives. *Neuro Endocrinol Lett.* 2023 Oct 23;44(7):444-452. Epub ahead of print. PMID: 37874551.
2. BODLÁK, Daniel. Náhrada meziobratlového disku - historie, současnost a budoucnost. In: FLEMR, L. (ed.). *Pohybové aktivity ve vědě a praxi.* Praha: Karolinum, 2014. s. 285-294. ISBN: 978-80-246-2621-5.
3. BODLÁK, Daniel a Petr Vaněk. *Implants and Loading Causes of their Failure.* In: OTÁHAL, S. (ed.). *Spinal complexity and its biomechanical reflection.* Brno: Tribun EU, 2010. s. 142-151. ISBN 978-80-7399-910-0.

9 Literatura, použitá pro disertační práci

- 1 ASTM F2267: Standard Test Method for Measuring Load Induced Subsidence of Intervertebral Body Fusion Device Under Static Axial Compression.
- 2 ASTM F2789: Standard Guide for Mechanical and Functional Characterization of Nucleus Devices
- 3 Bai DY, Liang L, Zhang BB, Zhu T, Zhang HJ, Yuan ZG et al. Total disc replacement versus fusion for lumbar degenerative diseases - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16460. doi:10.1097/MD.00000000000016460
- 4 Balboni JM, Siddique K, Nomoto EK, Wong AP, Yashar P, Hill PS, Smith R, Perri K, Perri BR. Novel use of robotics and navigation for anterior lumbar total disc replacement surgery. *N Am Spine Soc J*. 2022 Jan 5;9:100097. doi:10.1016/j.xnsj.2021.100097
- 5 Barsa, P. Suchomel, P. Selhání přední krční fúze (Systematický přehled a rozbor příčin).2006
- 6 Beatty S. We Need to Talk about Lumbar Total Disc Replacement. *Int J Spine Surg*. 2018;12(2):201-240. Published 2018 Aug 3. doi:10.14444/5029
- 7 BONO, CH. M. – GARFIN, S. R. History and evolution of disc replacement. *The Spine Journal*, Volume 4, Issue 6, Supplement, November–December 2004, Pages S145-S150, ISSN 1529-9430
- 8 BUSSCHER, Iris a kol. Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine. *Eur Spine J*, 19, 2010, stránky 1104-1114
- 9 Büttner-Janž K, Guyer RD, Ohnmeiss DD. Indications for lumbar total disc replacement: selecting the right patient with the right indication for the right

- total disc. *Int J Spine Surg.* 2014;8:12. Published 2014 Dec 1. doi:10.14444/1012
- 10 Carlson J, Giblin M. Long-Term Results of Charité Lumbar Disc Replacement: A 17-Year Follow-Up in a Workers' Compensation Cohort. *Int J Spine Surg.* 2022 Sep;16(5):831-836. Doi: 10.14444/8345
 - 11 Cui XD, Li HT, Zhang W, Zhang LL, Luo ZP, Yang HL. Mid- to long-term results of total disc replacement for lumbar degenerative disc disease: a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):326. Published 2018 Dec 26. doi:10.1186/s13018-018-1032-6
 - 12 DAUBER, Wolfgang. Feneisův obrazový slovník anatomie. 3. vyd. Praha: Grada, 2007. 536 s. ISBN 978-80-247-1456-1.
 - 13 de Kleuver M, Oner FC, Jacobs WC. Total disc replacement for chronic low back pain: background and a systematic review of the literature. *Eur Spine J.* 2003 Apr;12(2):108-16. doi: 10.1007/s00586-002-0500-0. Epub 2002 Dec 7. PMID: 12709847; PMCID: PMC3784851.
 - 14 DYLEVSKÝ, Ivan. Funkční anatomie člověka. Rastislav Druga, Olga Mrázková. 1. vyd. Praha: Grada, 2000. 664 s. ISBN 80-7169-681-1.
 - 15 Faulks CR, Biddau DT, Rossi VJ, Brazenor GA, Malham GM. Long-term outcomes following lumbar total disc replacement with M6-L. *J Spine Surg* 2022;8(3):304-313. doi: 10.21037/jss-22-36
 - 16 Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet.* 2018;391(10137):2368-2383. Published on-line 2018 March 21. doi:10.1016/S0140-6736(18)30489-6
 - 17 Gadia A, Shah K, Nene A. Emergence of Three-Dimensional Printing Technology and Its Utility in Spine Surgery. *Asian Spine J.* 2018;12(2):365-371.

doi:10.4184/asj.2018.12.2.365

- 18 Golan JD, Martens F, Griebel J, LoPresti DC, Hess MG, Ahrens M. Long-Term Outcomes Following Lumbar Nucleus Replacement. *Int J Spine Surg.* 2021 Dec;15(6):1096-1102. doi: 10.14444/8196. PMID: 35078882; PMCID: PMC9469036.
- 19 Goldberg A, Mitchell K, Soans J, Kim L, Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):39. Published 2017 Mar 9. doi:10.1186/s13018-017-0534-y
- 20 HALDEMAN, S. et al. Advancements in the Management of Spine Disorders. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Volume 26, Issue 2, April 2012, Pages 263-280, ISSN 1521-6942
- 21 Hsu MR, Haleem MS, Hsu W. 3D Printing Applications in Minimally Invasive Spine Surgery. *Minim Invasive Surg.* 2018;2018:4760769. Published 2018 Apr 1. doi:10.1155/2018/4760769
- 22 CHALOUPKA, R. aj. Vybrané kapitoly z LTV ve spondylochirurgii. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 2003. 186 s. ISBN 80-7013-375-9.
- 23 CHAO, S. – MALLOY, J. P. – BONO, CH. M. Complications Specific to Motion-Sparing Devices in the Lumbar Spine. *Seminars in Spine Surgery*, Volume 23, Issue 2, June 2011, Pages 123-134, ISSN 1040-7383
- 24 ISO 18192-1: Implants for surgery -- Wear of total intervertebral spinal disc prostheses -- Part 1: Loading and displacement parameters for wear testing and corresponding environmental conditions for test. Geneva: ISO, 2011.
- 25 ISO 18192-2: Implants for surgery — Wear of total spinal intervertebral disc prostheses — Part 2: Nucleus replacements. Geneva: ISO, 2011.

- 26 Karaarslan N, Kaya YE, Yilmaz I, Ozbek H, Bilir BE, Kaplan N, et al. Will it be possible to prevent lumbar degenerative disc diseases in the future by means of vitamin D receptor gene manipulation?. Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences 2017; 5(10)
- 27 Kc M, Steer CJ. A new era of gene editing for the treatment of human diseases. Swiss Med Wkly. 2019;149:w20021. Published 2019 Jan 27. doi:10.4414/smw.2019.20021
- 28 KONVIČKOVÁ, Svatava. Interdisciplinární výzkum problematiky páteřních onemocnění. Stanislav Otáhal, Karel Balík, František Denk. 1.vyd. Praha: Tribun EU, 2010. 146 s. ISBN 978-80-01-04494-0.
- 29 LEMAIRE, J.P. et al. Clinical and radiological outcomes with the Charité artificial disc: a 10-year minimum follow-up. The Spine Journal, Volume 4, Issue 5, Supplement, 10 September 2004, Page S50, ISSN 1529-9430
- 30 Mattei TA, Beer J, Teles AR, Rehman AA, Aldag J, Dinh D. Clinical Outcomes of Total Disc Replacement Versus Anterior Lumbar Interbody Fusion for Surgical Treatment of Lumbar Degenerative Disc Disease. Global Spine J. 2017;7(5):452-459. doi:10.1177/2192568217712714
- 31 MEDIN Orthopaedics, a.s. Odborná zpráva o postupu prací a dosažených výsledcích za rok 2011 k projektu TA01010860. ProSpon, spol. s r. o., Jiřího Voskovce 3206, 272 01 Kladno, Česká republika.
- 32 MEDIN Orthopaedics, a.s. Odborná zpráva o postupu prací a dosažených výsledcích za rok 2013 k projektu TA01010860. ProSpon, spol. s r. o., Jiřího Voskovce 3206, 272 01 Kladno, Česká republika.
- 33 Moriguchi Y, Mojica-Santiago J, Grunert P, Pennicooke B, Berlin C, Khair T et al. Total disc replacement using tissue-engineered intervertebral discs in the

- canine cervical spine. PLoS One. 2017;12(10):e0185716. Published 2017 Oct 20. doi:10.1371/journal.pone.0185716
- 34 MURREY, D. et. al Results of the prospective, randomized, multicenter Food and Drug Administration investigational device exemption study of the ProDisc-L total disc replacement versus circumferential fusion for the treatment of 1-level degenerative disc disease. The Spine Journal, Volume 9, Issue 4, April 2009, Pages 275-286, ISSN 1529-9430
- 35 Ondrejovicova A, Petrovics G, Svitkova K, Balogh V. Is non-pharmacological treatment an effective option for chronic low back pain? Neuro Endocrinol Lett. 2017 Jul;38(3):169-172. PMID: 28759184.
- 36 OTÁHAL, Martin. Počítačová a experimentální analýza kinematiky páteře. Praha, 2012. Disertační práce. ČVUT v Praze, Fakulta strojní, Ústav mechaniky, biomechaniky a mechatroniky.
- 37 OTÁHAL, Stanislav. Spinal Complexity and its Biomechanical reflection. Svatava Konvičková, František Denk, Ondřej Holub. 1. vyd. Praha: Tribun, 2010. 156 s. ISBN 978-80-7399-910-0.
- 38 Othman YA, Verma R, Qureshi SA. Artificial disc replacement in spine surgery. Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 5):S170. doi:10.21037/atm.2019.08.26
- 39 Panska S, Piglova T, Zeman J, Marsik F, Lopot F, Jelen K. Evaluation of rheological parameters of the axial system using the Transfer Vibration through Spine (TVS) method. Neuro Endocrinol Lett. 2016 Sep;37(4):301-307. Published online 2016 August 28. PMID: 27857047.
- 40 Park CK. Lumbar total disc replacement: does it still need further follow-up?. J Spine Surg. 2017;3(3):460-462. doi:10.21037/jss.2017.06.24
- 41 Park CK. Total Disc Replacement in Lumbar Degenerative Disc Diseases. J Korean Neurosurg Soc. 2015;58(5):401-411. doi:10.3340/jkns.2015.58.5.401

- 42 PATEL, V.V. et al. Lumbar spinal fusion versus anterior lumbar disc replacement: the financial implications. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, Volume 21, Issue 7, October 2008, Pages 473-476, ISSN 1536-0652
- 43 PATHWARDHAN, Avinash G.: Kinematics of a compressible lumbar disc prosthesis under physiologic loads: effect of implantation level. ISASS 2012 - The International Society for the Advancement of Spine Surgery Annual meeting, Barcelona, 21st March – 23rd March, 2012, Poster No.289
- 44 Pimenta L, Marchi L, Oliveira L, Nogueira-Neto J, Coutinho E, Amaral R. Elastomeric Lumbar Total Disc Replacement: Clinical and Radiological Results With Minimum 84 Months Follow-Up. *Int J Spine Surg*. 2018;12(1):49-57. Published 2018 Mar 30. doi:10.14444/5009
- 45 PLASENCIA-ARRIBA, M. A. – MAESTRE-GARCÍA, C. New Horizons in the Treatment of Lumbar Disc Disease. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*, Volume 51, Issue 5, September–October 2007, Pages 296-306, ISSN 1988-8856
- 46 ProSpon, s. r. o. Závěrečná zpráva k projektu TA01010860. 2014 ProSpon, spol. s r. o., Jiřího Voskovce 3206, 272 01 Kladno, Česká republika.
- 47 Ramamoorth M, Narvekar A. Non viral vectors in gene therapy- an overview. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):GE01-GE06. Published 2015 Jan 1. doi:10.7860/JCDR/2015/10443.5394
- 48 Saeed H, Ahsan M, Saleem Z, Iqtedar M, Islam M, Danish Z et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) as skeletal therapeutics - an update. *J Biomed Sci*. 2016;23:41. Published 2016 Apr 16. doi:10.1186/s12929-016-0254-3
- 49 Salzmänn SN, Plais N, Shue J, Girardi FP. Lumbar disc replacement surgery- successes and obstacles to widespread adoption. *Curr Rev Musculoskelet Med*.

2017;10(2):153-159. Published on-line 2017 March 21.
doi:10.1007/s12178-017-9397-4

- 50 Sampogna G, Guraya SY, Forgione A. Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *J Microsc Ultrastruct.* 2015;3(3):101-107. Published on-line 2015 May 18. doi:10.1016/j.jmau.2015.05.002
- 51 Serhan H. Advancements in the treatment of degenerative disc disease. *Hamdan Med J* 2018;11:175-83. Accessed November 12, 2019. <http://www.hamdanjournal.org/article.asp?issn=2227-2437;year=2018; volume=11; issue=4;spage=175;epage=183;aulast=Serhan> doi: 10.4103/HMJ.HMJ_85_18
- 52 SERHAN, H. et al. Motion-preserving technologies for degenerative lumbar spine: The past, present, and future horizons. *SAS Journal*, Volume 5, Issue 3, September 2011, Pages 75-89, ISSN 1935-9810
- 53 Sharma S, Goel SA. Three-Dimensional Printing and its Future in Medical World. *Journal of Medical Research and Innovation.* 2019;3(1):e000141. Published 2018 Aug 27. doi: 10.15419/jmri.141.
- 54 SHEN, F. H. – SHAFFREY, CH. I. *Arthritis & Arthroplasty: The Spine.* 1 vyd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. 392 s. ISBN: 978-1-4160-5643-0
- 55 SHIM, C.S. et al. CHARITE versus ProDisc: A comparative study of a minimum 3-year follow-up. *The Spine Journal*, Volume 6, Issue 5, Supplement, September–October 2006, Page 56S, ISSN 1529-9430
- 56 SUCHOMEL, P. *Klinické a morfologické výsledky implantace úplné náhrady meziobratlové ploténky krční páteře typu ProdiscC. Prospektivní studie s dvouletým sledováním.*; Neurochirurgické oddělení, Neurocentrum, Krajská nemocnice Liberec, 2006
- 57 Sutcliffe, JC., DV. Plev, A. Dadds, P. Anker; London Spine Clinic „Early UK clinical

- experience with the total facet joint (TOPS) system; SAS 09 London, 2009, Poster Section;
- 58 Taher F, Essig D, Lebl DR, Hughes AP, Sama AA, Cammisa FP et al. Lumbar degenerative disc disease: current and future concepts of diagnosis and management. *Adv Orthop*. 2012;2012:970752. doi:10.1155/2012/970752
- 59 Tóth, L.; „Zpráva grantu vývoje náhrady bederního disku za rok 2006“; Ortopedická klinika FN Bulovka, oddělení spondylochirurgie, 2006; language: czech
- 60 Uddin F, Rudin CM, Sen T. CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future. *Front Oncol*. 2020;10:1387. Published 2020 Aug 7. doi:10.3389/fonc.2020.01387
- 61 Upfill-Brown A, Policht J, Sperry BP, Ghosh D, Shah AA, Sheppard WL, Lord E, Shamie AN, Park DY. National trends in the utilization of lumbar disc replacement for lumbar degenerative disc disease over a 10- year period, 2010 to 2019. *J Spine Surg* 2022;8(3):343-352. doi: 10.21037/jss-22-4
- 62 van Uden S, Silva-Correia J, Oliveira JM, Reis RL. Current strategies for treatment of intervertebral disc degeneration: substitution and regeneration possibilities. *Biomater Res*. 2017;21:22. Published 2017 Oct 23. doi:10.1186/s40824-017-0106-6
- 63 Viscogliosi Brothers, LLC.; „Beyond Total Disc“ – The Future of Spine Surgery, 2004; language: english
- 64 Wuertinger C, Annes RD, Hitzl W, Siepe CJ. Motion preservation following total lumbar disc replacement at the lumbosacral junction: a prospective long-term clinical and radiographic investigation. *Spine J*. 2018;18(1):72-80. doi:10.1016/j.spinee.2017.06.035
- 65 YUE, J. et al The treatment of disabling single-level lumbar discogenic low back pain with total disc arthroplasty utilizing the Prodisc prosthesis: A prospective study with 2-year minimum follow up. *The Spine Journal*, Volume 4,

- 66 Zigler J, Gornet MF, Ferko N, Cameron C, Schranck FW, Patel L. Comparison of Lumbar Total Disc Replacement With Surgical Spinal Fusion for the Treatment of Single-Level Degenerative Disc Disease: A Meta-Analysis of 5-Year Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Global Spine J.* 2018;8(4):413-423. doi:10.1177/2192568217737317

Obsah

1 Úvod	4
2 Teoretická východiska	6
3 Dílčí úkoly	6
Stanovené dílčí úkoly a hypotézy.....	7
4 Metody a postup řešení	8
5 Výsledky	10
Výroba experimentálních prototypů náhrady meziobratlového disku.....	14
Návrh úplné náhrady meziobratlového bederního disku.....	15
6 Kvalifikované zadání pro konstrukci páteřního implantátu	20
Rámcové zadání konstrukce náhrady.....	20
Požadavky procesní.....	21
Požadavky na zdroje informací.....	21
Další požadavky.....	21
7 Diskuse a závěr	22
8 Přehled publikací disertanta	23
9 Literatura, použitá pro disertační práci	24