

**Univerzita Karlova v Praze**

**3. lékařská fakulta**



## Patofyziologické mechanismy u idiopatické skoliózy

*Neurofyziologie kortikálních a míšních inhibičních dějů a myogenních aspektů idiopatické skoliózy*

Disertační práce

MUDr. Václav Boček

## Pathophysiological mechanisms in idiopathic scoliosis

*A neurophysiological study of cortical and spinal inhibitory circuits and myogenic aspects of idiopathic scoliosis*

Školitel: Prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc.

Praha 2018

### **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.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému (SIS 3.LF UK) jsou totožné.

V Praze, 30. května 2018

.....

MUDr. Václav Boček

## Identifikační záznam:

BOČEK, Václav. *Patofyziologické mechanismy u idiopatické skoliózy. [Patophysiological mechanisms in idiopathic scoliosis]*. Praha, 2018. 95 s., počet příloh: 2. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV 2018. Školitel: prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc.

**Klíčová slova:** Adolescentní idiopatická skolióza, Sensorimotorická integrace, Neurofyziologie, Transkraniální magnetická stimulace, Kožní perioda útlumu, Kvantitativní elektromyografie; Adolescent idiopathic scoliosis, Sensorimotor integration, Neurophysiology, Transcranial magnetic stimulation, Cutaneous silent period, Quantitative electromyography

## Poděkování

Rád bych poděkoval svojí školitelce prof. MUDr. Ivaně Štětkářové, CSc., přednostce Neurologické kliniky FNKV a 3. LF UK, za odborné vedení, energii vkládanou do práce na odborných publikacích a této dizertační práci, dále za neustálé podněty k dalšímu výzkumu a publikačním činnostem.

Děkuji své ženě Elišce za lásku, trpělivost a věrnost, s níž mě doprovázela při psaní této práce, za každou chvíli, kterou vyhradila tomu, abych na její úkor a úkor naší dcery Magdalény mohl psát. Magdaléně děkuji za to, že mi už svým narozením dodala potřebnou motivaci tuto práci dokončit.

Děkuji svým rodičům, MUDr. Václavu Bočkovi a Mgr. Václavě Bočkové za morální, hmotnou a zejména duchovní a duševní podporu při mém celém dosavadním studiu.

Bc. Michalovi Klimtovi za grafický přehled našich nálezů uvedený v závěru práce. Mgr. Markétě Pavlíkové patří můj dík za pomoc při zpracování statistiky.

V neposlední řadě děkuji kolegům Neurologické kliniky FNKV, jmenovitě MUDr. Peteru Vaškovi Ph.D., prim. MUDr. Tomáši Peiskerovi Ph.D., laborantkám Marii Herglové a Renatě Lejčkové. Děkuji MUDr. Tomáši Váněmu, jenž byl mým prvním neurologickým učitelem.

## Obsah

1	Úvod .....	8
1.1	Idiopatická skolióza v širším kontextu .....	8
1.2	Základní pojmy a dělení.....	9
1.3	Morfologie páteře .....	10
1.4	Embryologie a aspekty kostního růstu .....	13
1.5	Epidemiologie.....	15
1.6	Genetika .....	16
1.7	Vliv prostředí, epigenetika .....	17
2	Patofyziologie .....	19
2.1	Skelet a jeho podíl na rozvoji idiopatické skoliózy .....	19
2.2	Role svalstva .....	20
2.3	Autonomní nervový systém .....	21
2.4	Mícha.....	21
2.5	Vestibulární systém .....	22
2.6	Melatonin .....	23
2.7	Leptin.....	25
2.8	Mozková kůra .....	26
2.9	Senzorimotorická integrace.....	27
2.10	Narušené tělesné schéma .....	30
2.11	Lateralita.....	31
2.12	Idiopatická skolióza a dystonie.....	31
3	Komplexní teorie patogeneze idiopatické skoliózy .....	34
3.1	„Double neuro – osseous theory“ .....	34
3.2	Kaskádový koncept.....	35
4	Klinika, diagnostika a léčba adolescentní idiopatické skoliózy.....	37
4.1	Anamnéza .....	37
4.2	Klinický obraz.....	37
4.3	Radiologické hodnocení .....	38
4.4	Klasifikační systémy .....	40
4.5	Terapie.....	42
5	Neurofyziologie .....	44
5.1	Elektromyografie .....	44
5.1.1	Kondukční EMG studie .....	44
5.1.2	Jehlová EMG .....	44

5.2	Míšní okruhy a reflexy .....	47
5.2.1	Kožní perioda útlumu .....	47
5.2.2	„Odlehčovací reflex“ .....	47
5.2.3	H – reflex .....	48
5.3	Transkraniální magnetická stimulace .....	48
5.4	Motorické evokované potenciály .....	49
5.4.1	Párová stimulace .....	51
5.4.2	Kortikální perioda útlumu .....	52
5.4.3	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace .....	53
5.5	Somatosenzorické evokované potenciály .....	54
6	Cíle práce .....	56
7	Vlastní práce .....	57
7.1	Patofyziologické změny u idiopatické skoliózy na úrovni svalu .....	57
7.1.1	Pacienti a metodika .....	58
7.1.2	Výsledky .....	60
7.1.3	Diskuze .....	62
7.2	Patofyziologické změny na úrovni míšní inhibice – kožní perioda útlumu .....	64
7.2.1	Pacienti a metodika .....	64
7.2.2	Výsledky .....	65
7.2.3	Diskuze .....	66
7.3	Patofyziologické změny na úrovni mozkové kůry .....	68
7.3.1	Pacienti a metodika .....	68
7.3.2	Motorické evokované potenciály .....	68
7.3.3	Výsledky .....	70
7.3.4	Diskuze .....	76
7.3.5	Limity našeho pozorování .....	77
7.4	Společná diskuze .....	78
8	Závěr .....	82
9	Conclusion .....	83
10	Seznam zkratek .....	84
11	Reference .....	86
12	Příloha I: Seznam publikované literatury .....	96
12.1	Práce související s tématem disertační práce .....	96
12.1.1	První autor článku v časopisech s IF .....	96
12.1.2	Spoluautorství na článcích v časopisech s IF .....	96
12.1.3	Přednášky .....	96

12.2	Ostatní publikace v časopisech s IF .....	96
12.3	Ostatní publikace v časopisech bez IF .....	97
12.4	Kapitoly v knihách.....	97
12.5	Přednášky .....	97
12.6	Přednášky – spoluautorství .....	98
12.7	Postery.....	99
12.8	Abstrakta publikovaná v časopisech s IF .....	99
13	Příloha II: Tisky prací, souvisejících s tématem disertační práce.....	101

# 1 Úvod

## 1.1 Idiopatická skolióza v širším kontextu

Navzdory vysoké četnosti v populaci představuje idiopatická skolióza co do patofyziologie těžko uchopitelné fluidum a medicínský anachronismus. Fluidem je myšlena změť mnoha protichůdných hypotéz s velmi obtížně interpretovatelnými závěry, v níž se ztrácejí a opět vynořují kdysi opouštěné koncepty, aby pak byly opětovně popřeny. Tak například od 19. století, kdy byla uveřejněna první vědecká pozorování, se upínal pohled nejen k páteři, ale také zejména asymetriím paravertebrálního svalstva. Dodnes ale prakticky neexistuje shoda, zda změny na této úrovni jsou samotnou příčinou, anebo důsledkem. Anachronismus proto, že navzdory pokrokům v poznávání příčin skoliózy se její léčba zásadně nemění. Současná korzetoterapie sahá svými základy až do 18. století k extenzi hlavy, prováděné Augustinem Rouxem a jeho následovníky. Korekční operace sice doznaly v běhu času změn, stále však představují brutální zásah, který pravděpodobně nerespektuje patofyziologické pochody, jež onemocnění způsobují [1]. Kořeny poznání idiopatické skoliózy však sahají hlouběji.

Už sám Hippokrates se zabýval její léčbou a vynalezl tři trakční zařízení, z nichž nejznámější je jeho lavice (*scamnum*). Na ní natahoval své pacienty za dolní končetiny v naději, že se tak jejich páteř narovná. Původ slova nacházíme ve staré řečtině – slovo „σκολιός“ (skolios) označuje věc křivou. První užívání tohoto termínu v souvislosti s nemocí nacházíme u Galéna, který začal rozlišovat různé typy a dle toho určoval také léčbu. Další pokrok přinesl až v 16. století Ambrosius Paré, když přišel s prvními železnými korzetami a měnil je v průběhu růstu dítěte. Byl také prvním, kdo poznal, že tento způsob léčby již není efektivní po ukončení růstu. Přelomovou prací v chápání patogeneze skoliózy je Adamsova „Lectures on the physiology and treatment of lateral and other forms of graviture of the spine“ z roku 1865. 19. století přineslo také rozmach chirurgických korekčních operací. O moderní éře v léčbě skoliózy mluvíme přibližně od 50. let století dvacátého [1, 2].

Idiopatická skolióza představuje problém nejen estetický a sociální, má vliv také na kvalitu života. Pacienti s těžšími křivkami jsou oproti běžné populaci více ohroženi dechovou nedostatečností [3].

Nejasná vyvolávající příčina, čítající desítky hypotéz, spekulujících o příčinách na úrovni obratlů, svalstva, míchy, mozkového kmene, hypothalamu i samotné kůry, tak vytváří enigmatický obraz onemocnění a jeho původu a činí z něj výzvu pro další studium.

## 1.2 Základní pojmy a dělení

Skolióza je strukturální deformita páteře, projevující se úhlovou výchylkou ve frontální (koronární) rovině větší než 10°; postihuje však všechny tři její dimenze, včetně rotace obratlů [4, 5].

Příčiny tohoto stavu jsou různé. Z tohoto pohledu hovoříme o skolióze idiopatické, kongenitální a neuromuskulární [3]. Dále můžeme rozlišovat skoliózu sekundární, která je způsobena zjevným strukturálním defektem páteře, a primární, u níž tento defekt patrný není [2].

Za neuromuskulární označujeme skoliózu, jež vzniká jako důsledek choroby při postižení horního či dolního motoneuronu nebo svalu. Takto označujeme skoliózu např. u Duchennovy svalové dystrofie, neurofibromatózy, apod.

Kongenitální skolióza představuje zakřivení páteře, jež je způsobeno chybnou formací a segmentací páteře v průběhu prenatalního vývoje. Může se vyskytovat v asociaci s dalšími vrozenými vadami. V zásadě rozlišujeme 4 hlavní typy kongenitální skoliózy:

Typ I: způsobený chybnou formací;

Typ II: selháním segmentace;

Typ III: kombinace anterolaterální nesegmentované lišty a jednoho nebo více kontralaterálních posterolaterálních kvadrantů;

Typ IV: neklasifikován.

Ve skupině kongenitálních skolióz je nejčastější typ III, který má ze všech čtyř největší tendenci k progresi. Je následován prvním typem. Zdaleka nejhorší důsledky má deformita v oblasti bederní (či lumbosakrální) páteře, neboť má nejmenší možnosti kompenzace zbytkem páteře [6].

Jako idiopatickou pak označujeme skoliózu, u níž není zjištěna jasná vyvolávající příčina (např. asociace s jiným onemocněním), manifestující se v době jednotlivých růstových etap [3, 7]. S podílem okolo 80 % představuje zdaleka nejčastější formu z hlediska výše uvedených příčin [8]. V období mezi nultým a třetím rokem života mluvíme o formě *infantilní*, mezi čtvrtým a desátým o *juvenilní*, u pacientů starší deseti let pak o *adolescentní* formě, která je mezi uvedenými třemi zdaleka nejčastější [7] a představuje 90 % ze všech 3 skupin [9]. Na Obr. 1.2 je zachycena pacientka s *adolescentní idiopatickou skoliózou*, fixem je zvýrazněna linie páteře.

Obr. 1.2. Příklad jedné z našich pacientek s idiopatickou skoliózou



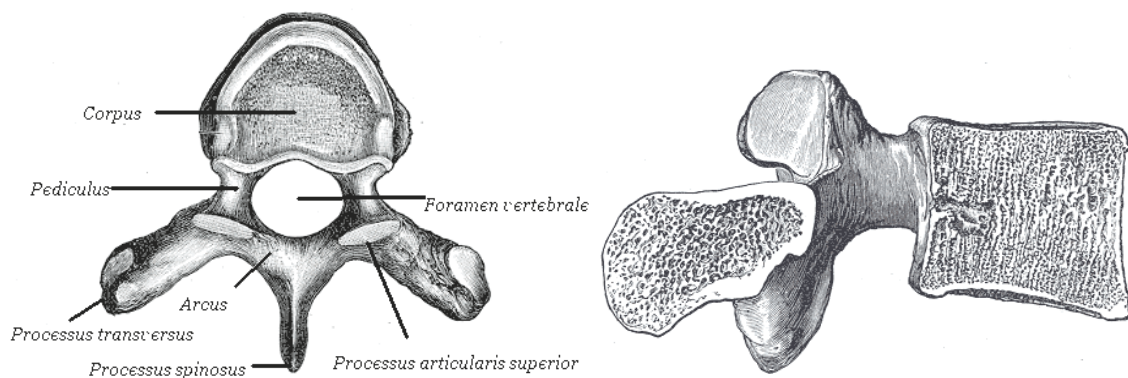
### 1.3 Morfologie páteře

Páteř (columna vertebrarum) je tvořena 31 obratli. V předozadní rovině je zakřivena v krční a bederní oblasti ventrálně (lordóza) a v hrudní a křížové (kyfóza) oblasti je zakřivena dorsálně.

Obratel (Obr 1.3a) se skládá z obratlového těla (corpus vertebrae) a oblouku (arcus), k němuž jsou připojeny výběžky (processus). Na dorsální straně je výběžek trnovitý

(processus spinosus), do stran vybíhají výběžky příčné (processus transversi). Tělo je k oblouku připojeno pomocí struktur, nazvaných pedikly (pediculus arcus vertebrae). V prostoru mezi tělem a obloukem prochází foramen vertebrale, páteřní kanál. Vzájemné spojení mezi dvěma sousedícími obratli je zajištěno pomocí processus articulares. Růst obratlů je zajištěn enchondrální osifikací růstových plotének na vrchní a spodní části obratlového těla [5].

Obr. 1.3a. Stavba obratle

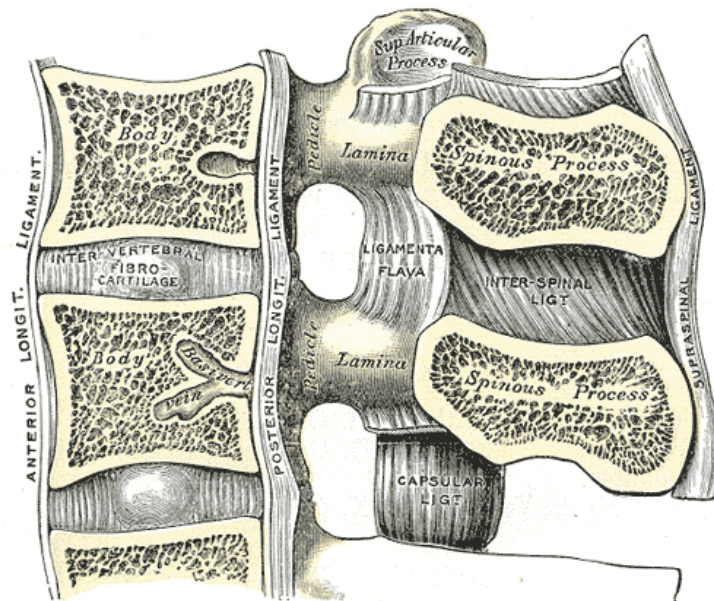


Převzato a upraveno z Gray's anatomy, <http://bartleby.com/107>

Vzájemné propojení jednotlivých obratlů a žeber je zajištěno vazivovým (Obr. 1.3b) a svalovým aparátem (Obr. 1.3c). Vazivové spojení je zajištěno dlouhými a krátkými vazy. Dlouhé vazy obepínají páteř v celé její délce (či v její většině). Důležitá jsou zejména ligamentum longitudinale anterius a posterius na přední a zadní ploše obratlových těl. Od 7. krčního obratle až k sakru jsou trnové výběžky spojeny pomocí ligamentum supraspinale. Krátká spojení zajišťují vlastní vazy meziobratlových kloubů, ligamenta interspinalia a ligamenta flava.

Mezi jednotlivými obratli se nacházejí intervertebrální disky z vazivové chrupavky, které zajišťují odolnost vůči tahu, tlaku i zkroucení. Vnější část disku je tvořená kolagenem. Nazývá se anulus fibrosus. Nucleus pulposus je gelovitá struktura, která se za fyziologických podmínek nachází uprostřed v ose disku.

Obr. 1.3b. Vazivový aparát páteře

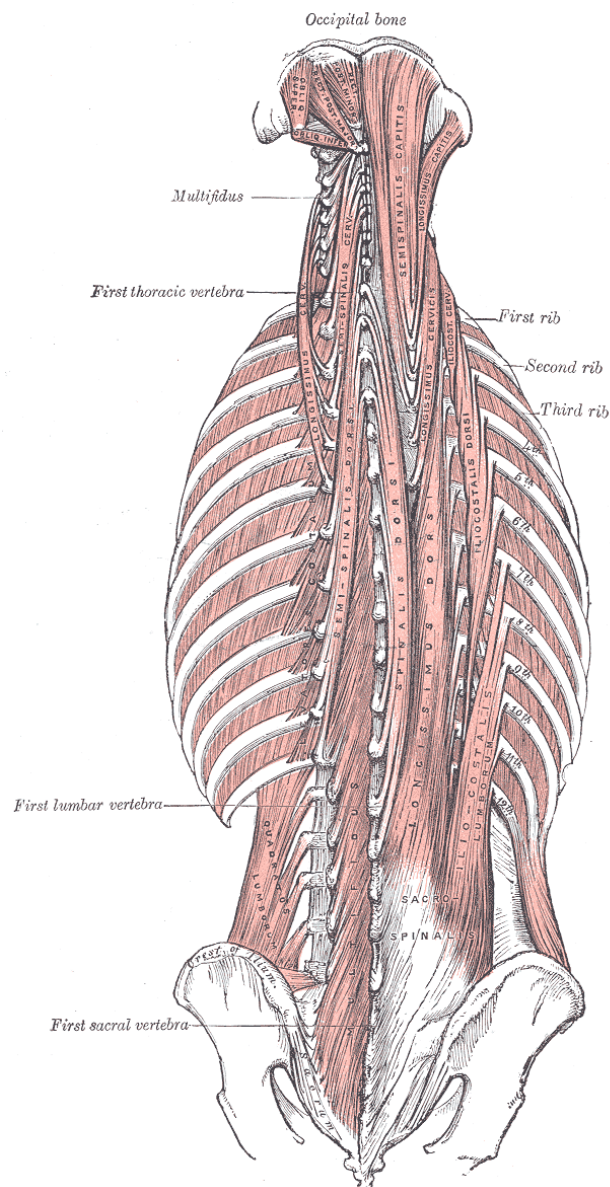


Převzato z Gray's anatomy, <http://bartleby.com/107>

Svalstvo páteře zajišťuje stabilizaci a dynamickou oporu při zátěži. Lze jej rozdělit do několika skupin. Povrchová vrstva je tvořena m. trapezius a m. latissimus dorsi. Pod ní se nachází druhá vrstva, sestávající z m. rhomboideus maior et minor a m. levator scapulae. Ve třetí vrstvě spinokostálního svalstva nalézáme m. serratus posterior superior et inferior.

Vrstvu hlubokého svalstva, tj. vlastních zádočných svalů (tzv. autochtonních), lze rozdělit do několika systémů, které mají specifickou funkci. Rozeznáváme systém spinotransversální, spinospinální, transversospinální, krátké svaly hřbetní a hluboké svaly šíjové [10].

Obr. 1.3c. Anatomie hlubokého zádového svalstva



Převzato z Gray's anatomy, <http://bartleby.com/107>

#### 1.4 Embryologie a aspekty kostního růstu

Páteř se zakládá v 3. embryonálním týdnu, kdy se z dvouvrstevného embryonálního disku stává trojvrstevný procesem tzv. gastrulace. Při ní se formuje tzv. primitivní proužek, dobře definované zárodečné vrstvy a notochord. Buňky migrující z primitivního proužku vytvářejí primitivní mezoderm, což je zabezpečeno několika embryonálními růstovými faktory. Migrace pokračuje ve 4. týdnu, kdy primitivní proužek regreduje a mizí v sakrokokcygeální krajině. Na kraniálním konci primitivního proužku se nachází primitivní (Hensenův) uzel,

který je zásadní pro formaci prechordální ploténky (je umístěna anteriorně), a notochordálního výběžku, který tvoří jeho zadní část [11]. Prechordální ploténka brání migraci buněk dopředu. Notochordální výběžek se formuje v notochordální ploténku a následně v notochord, jenž má zásadní signalizační úlohu [11, 12]. Z notochordu se vytváří centrální kanál. Na obou stranách centrálního kanálu se formují 3 části mezodermu: intermediární, paraxiální a laterální. Z paraxiálního mezodermu vzniká 44 párů tzv. somitů, které vytvářejí sklerotomy a dermatomyotomy. Ze sklerotomů se formuje páteř, dermatomyotomy tvoří základ přilehlých svalů a kůže s příslušnou jednotnou inervací. Sklerotomy tvoří volně uložené buňky v kraniální vrstvě a hustě uspořádané buňky v kaudální vrstvě. Souběžně s migrací buněk se mezi těmito vrstvami formuje budoucí annulus fibrosus a ze zbytku notochordu nucleus pulposus. Hustě uspořádaná vrstva splývá s volně uspořádanou částí sklerotomu. Tak vzniká základ obratlového těla. Buňky, které se nacházejí v blízkosti neurální lišty, formují neurální oblouk. Ten je tvořený dvěma pedikly, levou a pravou polovinou obratlové laminy, dvěma příčnými výběžky, jedním podélným výběžkem a artikulačními výběžky. Přibližně v 6. embryonálním týdnu je zahájena chondrifikace již formovaných struktur, tj. jejich chrupavčitá přeměna. Tyto struktury později osifikují v primárních a sekundárních osifikačních centrech. Primární centra jsou tři a nacházejí se v obratlovém těle a obratlových obloucích. Tato centra vzájemně splývají až mezi 5. – 8. rokem života. Sekundárních center je 5 a později vytvářejí růstové ploténky. Jejich asymetrie může později vést k vývojovým vadám páteře, např. kongenitální skolióze. Co do tvaru je embryonální páteř kyfotická, v průběhu postnatálního vývoje se díky vzpřimování hlavy vytváří lumbální a krční lordóza [11]. Zde se kromě vlivů buněčné signalizace projevuje i zjevná interakce organismu s okolím. Jedním z jeho aspektů je i tzv. Hüter – Vollkmannovo pravidlo. Podle něj je růst obratle ovlivněn zatížením epifyzeálních růstových plotének. Kompresivní síly zapříčiňují zpomalení růstu, zatímco tažná síla jeho rychlost urychluje [5].

Souběžně s páteří se formuje nervový systém, jenž je odvozen z ektodermu. Pomocí několika genů notochordu a mezodermu se vytváří neurální žlábk, který se postupně zanořuje a splývá do nervové trubice [11]. Přejídný kontakt se zbytkem ektodermu zajišťuje neurální lišta, která později zaniká. Uzavření neurální trubice je komplexní jev, pro nějž je mj. potřebné dostatečné množství kyseliny listové (folátu). V kraniální oblasti se formuje

prosencephallon (později telen- a diencephallon), mesencephallon a rhombencephallon (metencephallon – pons a cerebellum; a myelencephallon – prodloužená mícha) [12]. Díky dorzo – ventrální orientaci somitu je zajištěna formace dvou odlišných systémů – předního (motorického) a zadního (somatosenzorického) [13]. Notochord zajišťuje diferenciaci přilehlé ventrální části nervové trubice směrem k motorické funkci. Somatosenzorická funkce dorzální části je určena epidermální signalizací. Uprostřed nervové trubice v okolí budoucích mozkových komor se soustřeďují nervové kmenové buňky, které postupně migrují vnějším směrem. Okolo této vrstvy kmenových buněk se nachází tzv. plášťová vrstva (mantle – cell layer), sestávající se z neuronálních prekursorů a glie. Tato vrstva se posléze dále dělí a v lidském mozku pak vytváří až šestivrstevnou strukturu [12].

## 1.5 Epidemiologie

V zahraničních studiích se většinou udává prevalence adolescentní idiopatické skoliózy (AIS) mezi 1 – 3 %, s častějším výskytem u dívek [14, 15]. Tato prevalence se zvyšuje se zeměpisnou šířkou, což se dává do souvislosti s délkou expozice slunečnímu záření a následné sekreci melatoninu [16].

V Německé populaci trpí idiopatickou skoliózou okolo 5 % [17]. Příčinou pravděpodobně není životní styl či sociální status, ale zdá se, že v pozadí budou faktory genetické [9]. V porovnání s potomky migrantů je AIS zastoupena hojněji v původní populaci, kde se vyskytuje častěji mezi příslušníky středních sociálních vrstev než vrstev nižších [17].

Průřezová studie českého Státního zdravotnického ústavu z roku 2003, zaměřená na vadné držení těla, odhalila prevalenci skoliózy 5,8 % u patnáctiletých osob (incidence 1,4 %), s větším zastoupením u dívek. Tento podíl ale není na rozdíl od studie Kamtsuirise et al. [18] signifikantní. Uvedená data bohužel nebyla potvrzena radiologicky a jsou založena pouze na klinickém pozorování.

Jak bylo výše uvedeno, idiopatická skolióza se vyskytuje častěji u dívek než chlapců. Většinou je udáván poměr mezi 1,5:1 – 3:1, který s rostoucí tíží křivky ještě stoupá v neprospěch ženského pohlaví [9]. U dívek s touto strukturální deformitou páteře probíhá menarché později, což je nepříznivý faktor pro ukončení kostního růstu. Čas nástupu menarché se opět

mění se zeměpisnou šířkou. Od rovníku ke třicáté rovnoběžce klesá, od třicáté rovnoběžky dále se opět začíná prodlužovat [16].

Většina pacientů s idiopatickou skoliózou má pravostrannou křivku. Výzkumy, zaměřené na dominanci rukou, nepřinesly jednoznačné výsledky stran vyššího výskytu levorukosti proti populaci pacientů s idiopatickou skoliózou [19]. Nicméně je všeobecně přijímán názor, že lateralita a preference pravostranné křivky spolu určitým způsobem souvisejí.

Ze studie uspořádané Clarkem et al. [20] vyplývá, že nízký poměr celkového tělesného tuku, nízké hladiny leptinu a naopak vysoké hladiny adiponektinu v cirkulující krvi jsou rizikovými faktory pro rozvoj idiopatické skoliózy. Desetileté děti s těmito krevními nálezy rozvinuly v 15 letech skoliózu oproti kontrolní skupině častěji. Autoři uvažují o centrálním vlivu leptinu na formování neurální trubice. Je třeba poznamenat, že rozdíl hladin leptinu a adiponektinu se pohybuje v této práci na hranici statistické významnosti [20].

Pacienti postižení idiopatickou skoliózou mají proti kontrolám nižší body mass index (BMI) i procento tělesného tuku [20, 21]. Může to být v souvislosti s abnormálními hladinami leptinu, jež nacházíme rovněž u pacientů s mentální anorexií. Ve skupině pacientek s mentální anorexií byla zjištěna několikanásobně vyšší prevalence idiopatické skoliózy (16,9 %, odds – ratio 5,77) [22], což by naznačovalo jistou asociaci mezi těmito nemocemi. Slabinou této studie zůstává vysoký počet vyloučených probandů a nestejnorodá kontrolní skupina. K závěru, že BMI pacientů se skoliózou je oproti zbytku populace nižší, se sice kloní většina studií, nicméně existují i ojedinělá pozorování, která naopak pacientům s AIS připisují vyšší BMI [23, 24].

## 1.6 Genetika

Zvýšený výskyt idiopatické skoliózy u mono- a dizygotních dvojčat a blízkých příbuzných do třetí generace [25] poukazuje na nepochybný vliv dědičnosti [3, 5, 26]. Mezi příbuznými se dokonce vyskytuje stejný typ křivky i týž vrcholový obratel [27].

Většina postižených genů se účastní formování neurální trubice, kostního růstu, metabolismu melatoninu či dalších dějů. V poslední době byly odhaleny mutace, které mohou vést k rozvoji skoliózy. Mezi nimi je například gen pro GPR126 (G- protein coupled

receptor) – rs6570507. Byl identifikován mezi japonskými a čínskými pacienty [28, 29]. V experimentu jeho knock – out vede k rozvoji skoliózy páteře u rybího modelu akvarijních zebřiček (*Danio rerio*) [28]. V evropské a čínské populaci byla dále také zjištěna mutace genu LBX1 (*Lady – bird homeobox 1*), jehož přesná funkce zatím není jasná. Je exprimován v dorsálních míšních neuronech, v mozkovém kmeni, prekursorových svalových buňkách, atd. [26]. K dalším kandidátním genům patří např. *ptk7* (*Protein tyrosin kinase*), jehož mutace mj. způsobuje hypomobilitu ependymálních cílů a zapříčiňuje tak nesprávnou cirkulaci mozkomíšního moku, nebo *kif6* (*Kinesin family member*), s obdobným efektem mutace na funkci ependymálních buněk [30, 31].

Dědičnost idiopatické skoliózy je non – mendeliánská [5] a v jejím rozvoji kromě genové výbavy hraje svou nezpochybnitelnou roli prostředí a životní styl [32].

## 1.7 Vliv prostředí, epigenetika

Genetika hraje v rozvoji AIS nepochybně důležitou roli, ale s její pomocí nelze vysvětlit všechny aspekty vývoje AIS. Proto se pozornost kromě pátrání po kandidátských genech obrací také k faktorům, které mohou ovlivnit přímo či nepřímo jejich expresi.

V širším slova smyslu lze vývoj každého znaku, který není obsažen v genomu (tj. probíhá mimo něj), označit za epigenezi. Epigenetika je tedy souhrn všech faktorů, ovlivňujících tento vývoj. Z užšího úhlu pohledu epigenetikou označujeme modifikace DNA či přidružených proteinů, dále sekvenční variace mimo DNA, které přenášejí informaci v průběhu buněčného dělení. Termínem expozom rozumíme soubor exogenních faktorů, mezi něž patří toxiny z okolí (látky rozpuštěné ve vzduchu, vodě, obsažené v potravě, aj.), a endogenních faktorů (oxidativní stres, lipoperoxidace, střevní mikroflóra, aj.), jimž je jedinec vystaven od svého početí. [33].

Goldberg [33] zaujímá poměrně radikální stanovisko, když ve skolióze nespatřuje „onemocnění či skupinu onemocnění, ale projev environmentálního stresu, přebíjející vnitřní stabilitu morfologického genomu.“ Vyvolavatelé tohoto stresu (hormony, kouření, alkohol a jiné toxiny, nedostatek pohybu) jsou pouhými spouštěči, nikoliv přímo etiologickými činiteli, jež by *per se* idiopatickou skoliózu způsobovaly.

Kuriózní je pozorování McMastera et al. [34], který zjistil, že plavání v krytých vyhřívaných bazénech představuje rizikový faktor pro rozvoj AIS. Předpokládanou noxou je chlór rozpuštěný ve vodě. K rozvoji AIS mohou přispívat i zvýšené hladiny selenu [35], což dokládají práce z Číny, kde v oblastech s vyšším obsahem selenu byla prevalence idopatické skoliózy vyšší a křivky těžší. Dále byla v chlapecké populaci zjištěna vyšší asociace výskytu AIS s vyšším věkem matky při porodu [36].

## 2 Patofyziologie

Název idiopatická skolióza představuje naše rozpaky, které stojí na pozadí vývoje tohoto onemocnění. Možná před sebou nemáme jednu nosologickou jednotku, ale celou skupinu jednotek s podobným fenotypem i patogenezi, které se v některých okamžicích mohou ubírat zcela jinými cestami. Přesto se zdá, tyto podskupiny mohou v některých aspektech vykazovat jistou podobnost [37].

Cílem této kapitoly je podat ucelený obraz patofyziologických dějů, které se podílejí na rozvoji idiopatické skoliózy.

### 2.1 Skelet a jeho podíl na rozvoji idiopatické skoliózy

Jak již bylo řečeno v úvodu, skolióza je definována jako skeletální deformita, která postihuje všechny 3 roviny páteře. Důležitý je také aspekt rotace obratlových těl [5]. Není proto překvapivé, že se pozornost k možným mechanismům vzniku skoliózy ubírá právě sem.

Obratle pacientů se skoliózou se proti zdravým kontrolám vyznačují větší mírou asymetrie hned v několika parametrech. Výraznější asymetrie velikosti obratlů se projevuje zejména v lumbální oblasti. Pedikl je na straně konkavity proti konvexitě delší a v příčném průřezu tenčí, nicméně tento velikostní nepoměr není závislý na tíži skoliotické křivky [38]. Svou roli nejspíše hraje i růstový aspekt. Předpokládá se, že v oblasti tzv. neurocentrální junkce (NCJ) na konkávní straně je růst již ukončen, kdežto na protilehlé straně neurocentrální junkce není uzavřená. Publikovaná data však nejsou jednoznačná [39]. Zadní segmenty obratlů (arcus vertebrae, kloubní facety) nemocných se skoliózou se od zdravých osob rovněž liší. Nepoměr růstu předních a zadních segmentů v neprospěch zadních je pak příčinou hypokyfózy a hypolordosy hrudní a bederní páteře, které lze běžně u pacientů s AIS nalézt [39].

Dalším možným faktorem, který tíži křivky prohlubuje, jsou střížné síly působící na páteř (resp. na její jednotlivé obratle) v dorsálním směru. Zátěž v dorsálním směru, jež vznikne vychýlením hrudních obratlů do lordózy, není pro vertikálně orientovanou lidskou páteř přirozená. Jedním z kompenzačních mechanismů je pak rotace obratlů. Svalstvo a vazivový aparát nejsou schopny tyto změny vyrovnat a křivka se nadále zhoršuje [40].

Biomechanika kostního růstu se zdá být faktorem zodpovědným za *progresi* onemocnění. Co však tento růst vyvolá, zůstává otázkou [23].

## 2.2 Role svalstva

V 19. století, kdy začal zájem lékařských věd o idiopatickou skoliózu, se objevily první práce zaměřené na asymetrii jednotlivých zádových svalů. Komplikovaný systém páteřního svalstva představuje další strukturou, která se účastní patofyziologických dějů. Nicméně opět není jasné, zda se jedná o příčinu či důsledek.

Fidler et al. [41] našli delší m. multifidus na straně konvexity u dvou pacientů během operace a v jednom případě postmortálně. Na této straně byla také větší proporce tzv. pomalých svalových vláken typu I [41, 42]. Naopak na konkávní straně došlo k posunu v typu vláken od pomalých k rychlým typu II [43]. Pomocí MRI byla volumetricky zjištěna asymetrie svalové hmoty ve prospěch konvexity. Tento rozdíl byl největší při vrcholovém obratli. Na koncových obratlích byly nálezy víceméně podobné. Obdobná asymetrie byla pozorována také v míře tukové infiltrace. Výše uvedené parametry korelovaly s translací apikálního obratle, překvapivě však ne s Cobbovým úhlem [44]. Další volumetrická studie byla retrospektivní a zaměřená na m. erector spinae. Přinesla zajímavý poznatek, že vyšší EMG aktivita snímaná povrchovými elektrodami na konvexní straně je důsledkem tenčí kožní vrstvy. Pouze ve 20 % případech se může pojit i s větším objemem svalové hmoty [45].

Rozdělení typů jednotlivých vláken je založeno embryonálně, nicméně postnatálně podléhá neurogenním a mechanickým vlivům, pod jejichž působením se distribuce vláken může měnit. Tento děj nazýváme „fiber plasticity“ (plasticita svalových vláken) a účastní se v ní celá řada signálních kaskád [46]. Neurony rychlých svalových vláken typu II pálí v krátkých a rychlých salvách, opačným způsobem se chovají neurony pomalých svalových vláken [47].

Není bez zajímavosti, že proporce pomalých svalových vláken se v živočišné říši zmenšuje s rostoucí velikostí mozku; u primátů s větším objemem mozku podíl svalových vláken typu I klesá (a naopak) [48].

U pacientů s AIS nacházíme v histologickém obraze na straně konkavity redukované množství svalových vláken typu I (tzv. červených, pomalých, s aerobním metabolismem, zapojujících

se při vytrvalostní zátěži s nižší intenzitou). Jsou nahrazovány vlákny typu IIB a IIC (tzv. bílými, rychlými, s nejvyšším podílem anaerobní glykolýzy). Děje se tak pravděpodobně v *důsledku* snížené aktivity svalstva na konkávní straně skoliotické křivky [42]. Korzetoterapie vedla u pacientů s AIS k proporcionálnímu posunu směrem k tzv. intermediárním vláknům typu IIC, což bylo považováno za důkaz, že změny na úrovni svalstva jsou důsledkem adaptace, tedy sekundární [43].

Funkční aspekty svalové dysbalance u idiopatické skoliózy jsou rozebrány později v textu.

### 2.3 Autonomní nervový systém

Role autonomního nervového systému je dlouhodobě diskutována a je jí přiznáván určitý podíl v patogenezi AIS.

U pacientek s AIS je nacházen v oblasti hrudníku stranový rozdíl v míře prokrvení, kde je patrný průtok krve levým prsem je větší u pacientek s pravostrannou křivkou [49]. Tento nález je připisován odlišnému tonu sympatiku. Experimentální králičí model skoliózy ukazuje, že unilaterální sympatektomie vede k většímu prokrvení měkkých tkání a k rychlejšímu růstu žeber na straně operace. Toto přerůstání vyústí v skoliózu s konvexitou na protilehlé straně [50].

V souboru 12 pacientů s idiopatickou skoliózou byla v perioperačních vzorcích na straně konkavity nalezena abnormální vlákna autonomních nervů s kompresí axonů, separací myelinové pochvy, apod. Dále byla prokázána snížená proporce myelinizovaných vláken proti nemyelinizovaným a vyšší poměr myelinizovaných vláken na konvexní straně [51].

### 2.4 Mícha

Vzhledem k výše uvedeným změnám nepřekvapí, že se výzkum zaměřuje také na posouzení míšních abnormit, které by mohly hrát roli v rozvoji idiopatické skoliózy. Poměrně často se hovoří o tzv. fixované míše (tethered cord) [32, 52]. Při ní je mícha „připoutána“ ke strukturám páteřního kanálu a je tak omezena její pohyblivost uvnitř této struktury a vlivem natažení se conus medullaris posouvá kaudálním směrem. Příčiny tohoto stavu mohou být vrozené (např. spina bifida) či např. posttraumatické.

U AIS často nacházíme relativní nepoměr mezi délkou míchy a délkou páteře. Má se za to, že za tento jev je zodpovědný nepoměr mezi růstem páteře v hrudní oblasti a růstem míchy, která je zároveň ukotvena v oblasti hrudně – bederního přechodu. Mícha je tak vystavena nadměrným tahovým silám [52].

Délka míchy dosahuje většinou normálních hodnot, narůstá však délka páteře. To vede k vychýlení míchy ze středové pozice uvnitř páteřního kanálu laterálně směrem ke konkavitě [53]. U AIS je navíc koncová část míchy (conus medullaris) uložena o něco výše než u kontrol (horní třetina Th11 – prostřední třetina L2, průměrně horní 1/3 L1 u AIS; versus dolní 1/3 Th11 – meziobratlový prostor L2/3, průměr spodní 1/3 L1) [53]. Ukázalo se, že nepoměr mezi délkou páteře a délkou míchy v podélné ose a laterální výchylka míchy v transversální rovině u AIS může sloužit jako prognostický faktor další progresu při korzetoterapii [54].

Míšní dysfunkce jako primární příčina AIS se však jeví spíše jako kontroverzní [5].

## 2.5 Vestibulární systém

Při vytětí jednostranného labyrintu lze v experimentu sledovat abnormální posturální vzorec, který postupem času vlivem centrální kompenzace vymizí [55]. U pacientů s AIS prokázala morfometrická a funkční studie vestibulárního aparátu asymetrickou polohu postranních polokruhových kanálků [56]. Abnormita se týkala hlavně levého kanálku, kde jeho vertikální odchylka byla větší u pacientů než u zdravých kontrol. Čím více byl kanálek vertikálně vychýlen, tím větší byla i dysfunkce vestibulárního systému. Autoři studie ji prokazovali kalorimetrickým testem. Rozdíl ale nebyl statisticky signifikantní. Poloha vestibulárních polokruhových kanálků je založena již v 35. týdnu embryonálního vývoje. Lze se tedy domnívat, že páteřní deformita vzniká v důsledku odlišného vestibulárního tonu a ne naopak [56].

Výše uvedené tvrzení lze doložit na experimentálních modelech. Vynětí labyrintu (resp. v některých případech ampuly horizontálního a předního polokruhovitého kanálku) u drápatky vodní (*Xenopus laevis*) ve vývojovém stádiu pulce či mladého dospělého jedince vede u těchto žab k rozvoji skoliózy [57]. Podobná pozorování byla učiněna na morčatech [58].

Tyto nálezy podporují také klinické práce. Pacienti s AIS se od kontrol liší v odchylce od kolmice, vztyčené k podložce, na níž subjekt sedí (tzv. subjective visual vertical, SVV). Tato odchylka je pozorována u pacientů s centrálními či periferními poruchami rovnovážného ústrojí [59].

U 48 % pacientů s AIS byla pozorována ektopie mozečkových tonsil při MR snímkování ve vzpřímené poloze [60]. Častěji se vyskytovala u pacientů s thorakolumbální křivkou než s lumbální křivkou [61]. Shi et al. změřili při vyšetření MR větší objem mozečku u AIS proti kontrolám, což interpretují jako následky kompenzačních změn [62].

Komplementárně k těmto nálezům je ještě záhodno přidat zjištění, že hluchí pacienti, kteří krom sluchu mají poškozeny také vestibulární vstupy, používají jiné strategie k udržení postury. Ty potom mohou vést k jejím abnormitám či k opoždění psychomotorického vývoje [63, 64].

Zdá se tedy, že porucha vestibulárních funkcí může hrát roli v patogenezi idiopatické skoliózy.

## 2.6 Melatonin

Melatonin je derivát tryptofanu, který vzniká *N*-acetylací serotoninu a jeho následnou *O*-metylací v epifýze, kde je produkován. Objeven byl v padesátých letech a postupem času mu začaly být připisovány různé funkce v řízení organismu.

V první řadě jde o cirkadiánní rytmicitu. Uvolňování melatoninu je řízeno retinohypothalamickým traktem, jenž se odděluje od zrakové dráhy k nucleus suprachiasmaticus. Z něj pak běží spoje sympatickým systémem do ganglion cervicale superius a zpět do epifýzy. V normálním denním světle zůstávají retinální neurony hyperpolarizovány a do oběhu se uvolňuje jen malé množství melatoninu. S poklesem osvitů stoupá aktivita noradrenergických neuronů v epifýze a hladina melatoninu stoupá. To trvá cca do 2 hodin ráno, kdy jeho koncentrace dosáhne svého vrcholu, a poté začíná klesat [65]. Dnes je melatonin využíván běžně v léčbě některých typů insomnie, dokonce se stal populárním pomocným prostředkem při cestování přes více časových pásem v prevenci tzv. jet lags.

Další dlouho známá úloha melatoninu spočívá v časování nástupu puberty. U některých druhů se předpokládá antigonadální efekt melatoninu. Je zajímavé, že s větší mírou závislosti reprodukční funkce na ročním období stoupá citlivost jednotlivých živočišných druhů k melatoninu. U lidí žijících v arktických pásech stoupá v průběhu polárního dne aktivita pohlavních žláz a s ní související četnost nových početí. Pediatrům dobře známá *pubertas praecox* může být vyvolána nádorem destruujícím šišinku, jak již v roce 1898 pozoroval Heubner [65].

Další funkce melatoninu je antioxidační. Melatonin má schopnost vázat volné kyslíkové radikály, aktivuje  $\gamma$ -glutamyl-cystein syntetázu a další enzymy, jež se účastní syntézy a recyklace glutathionu, jednoho ze scavengerů („zhášečů“) oxidativních reakcí. Úloha melatoninu byla diskutována u skupin onemocnění, u nichž je předpokládána významná role oxidačního stresu, ať už se jedná o nemoci kardiovaskulární, obezitu či Alzheimerovu nemoc [66].

Jakou roli má melatonin v patogenezi idiopatické skoliózy? Zdá se, že ovlivňuje osteogenezi potlačením aktivity PPAR $\gamma$  (*Peroxisome proliferator activated receptor gamma*) v lidských kmenových mesenchymálních buňkách (hMSC), čímž řídí jejich proliferaci směrem k osteoblastům. Toto bylo zjištěno studiemi na populacích těchto buněk [67]. Vyšší koncentrace melatoninu nejspíše snižuje kostní resorpci omezením syntézy RANKL (*RANK – ligand*, viz dále) na osteoblastech, čímž oslabuje jejich interakci s receptory RANK (*receptor activator of nuclear kappa B*) na osteoklastech [67].

První studie, pokoušející se dokázat roli epifýzy (resp. melatoninu) v patofyziologii idiopatické skoliózy, se objevují v 50. letech. Tehdy Thillard [68] operačně odstranil epifýzu kuřatům a pozoroval vznik idiopatické skoliózy u 65 % z nich. Tyto pokusy zůstaly celkem bez povšimnutí až do 80. let, kdy je Machida s Duboussetem [69] rozšířili o kuřata, kterým epifýzu sice odstranili, ale poté ji implantovali do podkoží. V této skupině se skolióza vyskytovala v mnohem menším zastoupení než ve skupině, jíž byla epifýza odstraněna bez náhrady.

Další poznání přinesla pozorování na potkanech a křečcích. Tato přirozeně kvadrupedální zvířata po odstranění epifýzy skoliózu nerozvinula [70]. Ta se po pinealektomii objevila teprve u bipedálních potkanů s amputovanými předními končetinami a ocasy. Podávání

melatoninu mělo protektivní vliv [71]. Aby vyloučil vliv zákroku samotného, zopakoval Machida svá pozorování na melatonin deficientních myších [72]. Výsledky byly obdobné.

Z dalších animálních modelů byly použity losos a makak rhesus. U opic se skolióza nerozvinula [73]. Tato studie však byla kritizována pro nedostatek místa v klecích pro zvířata a tím pádem k nedostatečné možnosti vzpřímeného pohybu [74]. Zdá se tedy, že pro rozvoj skoliózy u jedinců s deficitem melatoninu je dvojnohost rozhodujícím faktorem a idiopatickou skoliózu můžeme částečně vnímat jako daň za naši vzpřímenou posturu [75].

Výše uvedená pozorování na zvířatech vedla k pátrání, zda je u pacientů přítomna odchylka v sekreci melatoninu, kvalitě jeho receptorů v různých orgánových systémech, apod. Hned na úvod je třeba uvést, že výsledky byly rozporuplné a do poměrně slibně vypadajícího konceptu vrhly stín [76].

Nepodařilo se systematicky prokázat, že by hladiny melatoninu u pacientů s idiopatickou skoliózou byly nižší, byť některé práce našly nižší hladiny u progresivních skolióz [76]. Naproti tomu Man et al. [77] zjistili abnormálně nízkou expresi melatoninových MT2 receptorů v osteoblastech pacientek s těžkou idiopatickou skoliózou. Domněnku, že by se míra exprese melatoninových receptorů lišila i ve svalech pacientů s AIS, vyvrátili ve své práci Zámečník et al. [78].

## 2.7 Leptin

Leptin (z řeckého *leptos*, tenký) je cytokinu podobný hormon, kódovaný genem *ob* (nyní označován jako *lep*), který je produkován tukovou tkání a hlavní receptory má v hypothalamu. Zaujímá přední úlohu v regulaci tělesné hmotnosti. Nepřítomnost buď leptinu (*ob/ob* myši) nebo jeho receptoru v hypothalamu (*db/db*) vede u pokusných zvířat k excesivnímu, nekontrolovanému příjmu potravy, jenž má za následek morbidní obezitu. Podobně jako u melatoninu, kolísají jeho hladiny v průběhu dne. Vrcholu dosahují ráno okolo osmé hodiny, nadiru vpolední. Hladiny leptinu se liší mezi jednotlivými pohlavími a jsou pravděpodobně ovlivňovány estrogeny [79].

U pacientů s AIS, zejména u dívek, byla prokázána abnormálně nízká hladina leptinu [80]. V jiné studii se hladiny leptinu pacientek lišily od zdravé populace, nikoliv však signifikantně

[81]. Dostupnost leptinu může být ovlivněna i solubilním leptinovým receptorem (sOB-R), jehož hladina je u pacientek s AIS vyšší [81]. Tyto rozdíly vedou k nižší celkové proporcii tělesného tuku, svalstva a dokonce i k nižší kostní denzitě u těchto pacientek [81].

Na základě výše uvedených poznatků formuloval Burwell [32] hypotézu, že zvýšená centrální aktivita leptinu (jeho zvýšená spotřeba v hypothalamu) a tím způsobená nižší hladina leptinu v periferní krvi zapříčiňují idiopatickou skoliózu. Tyto děje totiž aktivují abnormální růstový vzorec, který je spouštěn centrálně. Na periférii mohou nízké hladiny leptinu za chybný kostní růst.

Podobně jako kdysi Machida s melatoninem, použil Wu v roce 2015 [82] animální model s bipedálními potkany, jímž aplikoval do hypothalamu injekčně leptin, aby zvýšil centrální aktivitu leptinu. Až 92 % potkanů rozvinulo skoliózu proti 52 % v kontrolní skupině. Na základě těchto pozorování spatřují autoři jako jednu z možných příčin rozvoje AIS právě zvýšení aktivity leptinu v centrálním nervovém systému [82].

## 2.8 Mozková kůra

Na podkladě řady studií [83-86] se zdá, že v rozvoji idiopatické skoliózy se uplatňuje porušená funkce kortexu. Uvažuje se o hyperexcitabilitě mozkové kůry [84], která je příčinou nebo důsledkem narušené sensorimotorické integrace [87]. Chybné nastavení v mozkové kůře ovlivňuje činnost dalších oblastí mozkového kmene, ale i ostatních systémů, svalového, kosterního, apod. Opět ale není jasné, zda se jedná o primární poruchu struktury nebo pouhou adaptaci CNS na změny v jiných etážích.

V průběhu dospívání dochází k redukci některých neuronálních spojů, tzv. „pruningu (prořezávání),“ který zajišťuje větší efektivitu celého systému. Tento jev se může projevit v rozdílné tloušťce mozkové kůry. Pacienti s AIS mají tenčí kůru v pravé hemisféře. U zdravých kontrol je tomu naopak [85]. To odráží nejspíše předčasné zrání (a tedy prořezávání) nervových sítí v pravé hemisféře a jeho možný vliv na další rozvoj onemocnění [85]. Stejní autoři se posléze zabývali studiem konektivity mezi jednotlivými mozkovými oblastmi a zjistili, že tato se u pacientů s AIS liší od zdravých kontrol, kdy byla převážně snižovaná, s výjimkou orbitofrontální kůry. Podstatná část změn se týkala vestibulárních korových okruhů. Neméně zajímavé bylo i pozorování, které odhalilo rozdíly v oblastech

asociovaných s motorickými funkcemi mezi levou a pravou hemisférou. Konektivita v levé hemisféře byla proti kontrolám nižší, zatímco v hemisféře pravé vyšší [86]. Další morfologické změny CNS se vztahují k odlišnostem v morfologii corpus callosum. Po nekonzistentních výsledcích co do velikosti různých částí corpus callosum ve studiích předchozích autorů našel Joly [88] odlišnou frakční anizotropii v truncus corporis callosi. Frakční anizotropie odráží homogenitu bílé hmoty a mimo jiné může také reflektovat již výše zmíněný pruning a jeho patologickou odlišnost u pacientů s AIS, jež se posléze promítne v narušené senzomotorické integraci.

Práce Lee et al. [89] předešlé závěry do určité míry zpochybňuje, neboť metodami FDG – PET nenašla signifikantní rozdíly v glukózovém metabolismu jednotlivých mozkových oblastí mezi AIS a kontrolami. Slabinou této studie zůstává nedostatečné zpracování MRI mozku jednotlivých subjektů a nejasná skladba skupiny probandů v pravo- či levostranné orientaci skoliotické křivky [90].

## 2.9 Senzorimotorická integrace

Pro jemnou koordinaci pohybu je nezbytné, aby se motorický systém optimálně přizpůsoboval taktilním a propioceptivním stimulům a v koordinaci s nimi ladil pohyb do optimálního rozsahu a síly. Tento jev nazýváme senzomotorickou integrací.

Bez těsné koordinace senzitivního a motorického kortexu si nelze představit naučení se jemně laděnému přesnému pohybu, což je výsledkem vzájemné interakce senzitivní a motorické kůry, tj. senzomotorické integrace. Schopnost připravovat požadovaný pohyb se odvíjí od přesných propioceptivních údajů o vzájemné poloze kloubů, napětí svalů, protažení šlach, apod. Tyto informace jsou ze sensorického kortexu převáděny do motorické kůry buď přímo, nebo prostřednictvím thalamu dvěma základními mechanismy synaptické plasticity: a) dlouhodobou potenciací (long – term potentiation; LTP) a b) dlouhodobou depresí (long – term depression; LTD), které vedou k posilování či oslabování spojů v určitých neuronálních populacích. Klíčovou úlohu zde hrají GABA a NMDA neurony v kortikálních vrstvách.

Senzomotorická integrace probíhá nejprve na míšní úrovni, kde jsou zpracovávány kožní a propioceptivní aferentní signály, které ovlivňují další řízení pohybu. Tento vstup je

modulován supraspinálně neurony kortikospinální dráhy. Otázkou zůstává, zda se na úrovni pyramidové dráhy jedná o jednu populaci řídicí senzitivní vstupy a motorické výstupy zároveň, anebo o dvě korové subpopulace, které mezi sebou komunikují, a tak motoriku řídí [91].

V mozku je zapotřebí aktivace nejen primární (kontralaterální; S1) a sekundární (kontralaterální i ipsilaterální; S2) somatosenzorické kůry, ale i kůry ventroparietální (PV), jež se s S2 částečně překrývá. Tato místa jsou zodpovědná za zpracování informace procházející somatosenzorickým systémem. S1, S2 a PV mají četné spoje do posteriorních částí parietální kůry, ale také do premotorické oblasti ve frontálním laloku a do thalamu (incl. vetroposteroinferior). Rostrálně od PV se nachází rostoparietální kůra (PR), která společně s dalším okrskem, areou 7b, je aktivována v průběhu motorického procesu, který se přizpůsobuje sensorickým vjemům. Z těchto 2 oblastí vycházejí četné spoje směrem k dorsální parietální kůře a dále k primární motorické a k premotorické oblasti [92].

Na úrovni mozkové kůry studujeme sensorimotorickou integraci za pomoci transkraniální magnetické stimulace, jednotlivé metody komentujeme níže. Při motorickém učení sledujeme při párové stimulaci, jak klesá aktivita GABA<sub>A</sub> – inhibičních okruhů, čímž je usnadněno provedení požadovaného pohybu [93, 94]. Tato aktivita klesá dokonce i tehdy, když si subjekt daný pohyb představuje [95]. GABA<sub>A</sub> – ergní okruhy sensorimotorickou integraci *přímo zprostředkovávají*.

Vliv kortikální periody útlumu (CoSP) na sensorimotorickou integraci je naproti tomu *modulační* [96]. CoSP se prodlužuje při explorativních pohybech končetin, ne při izometrické kontrakci [96]. Některé studie ale tento rozdíl neznamenal [97].

Sensorimotorická integrace je narušená u mnohých patologických stavů postihujících centrální nervový systém. Velkou skupinu zde představují tzv. „movement disorders“ (v české literatuře označované jako extrapyramidová onemocnění), např. Parkinsonova nemoc, různé druhy dystonií či dokonce Huntingtonova chorea nebo Tourettův syndrom [98, 99]. Další skupinu představují buď onemocnění na pomezí neurologie a psychiatrie (Alzheimerova nemoc) anebo choroby vyložené psychiatrické (schizofrenie, autismus) [100].

Významnou roli ve zpracovávání sensorické informace má acetylcholin. Nepřekvapí proto, že narušená SMI byla dokumentována také u pacientů s Alzheimerovou nemocí [100]. Výsledky

studií provedených na pacientech s Alzheimerovou chorobou jsou rozporuplné. Ve většině prací byla zjištěna normální hodnota krátkointervalové inhibice (SICI) a CoSP. Pouze v jedné studii bylo nalezeno zkrácené trvání CoSP [101]. Naopak Khedr et al. [102] zjistil prodloužení doby trvání CoSP úměrné míře kognitivního deficitu.

Pacienti se schizofrenií mají většinou prodloužené trvání CoSP, i když v některých studiích bylo zjištěno zkrácení nebo normální nález. Ve všech případech byla SICI redukována [103]. Khedr et al. [104] provedli studii, zabývající se excitabilitou kůry u mentální anorexie, zjistili redukcí SICI a normální. Studie se bohužel nezaobírala ICF a LICI a byla provedena na pacientech užívajících trvale SSRI, což mohlo výsledky ovlivnit. SSRI prodlužují trvání CoSP a zvyšují SICI [105].

Aspekty narušené senzomotorické inhibice se mohou u jednotlivých chorob lišit. Nedá se proto říci, že by narušená SMI byla jakousi „společnou cestou“, spíše je společným jmenovatelem, epifenomémem různých jevů, jež pod tento pojem lze zařadit. Projevy narušené SMI a neurofyziologické nálezy u vybraných chorob jsou stručně zmíněny v Tab. 2.9.

Do určité míry jsou aspekty senzomotorické integrace využívány v různých směrech v rehabilitačním lékařství. K průkazu dysfunkční senzomotorické integrace se používá vyšetření posturální stability, která se zdá být u pacientů s AIS narušená [106]. Pacienti s AIS vykazují abnormity v Unterbergerově zkoušce [107], kdy pacient pochoduje na místě se zavřenýma očima a examinátor sleduje rotaci či uchýlování k jedné či druhé straně. Tato klinická zkouška testuje dynamický aspekt vestibulárních i propioceptivních funkcí. Chybný vzorec posturální odpovědi u pacientů s AIS přetrvává i po korekční operaci a je považován za důkaz prvotního chybného nastavení kůry spíše než za reakci na poruchu v oblasti páteře a paraspinálního svalstva [37].

Tab. 2.9. **Koncept narušené senzomotorické integrace a neurofyziologické nálezy u jednotlivých chorob**

<b>Choroba</b>	<b>Příklady narušení SMI</b>	<b>SICI</b>	<b>CoSP</b>
Dystonie	Nadměrná aktivita motorických oblastí v návaznosti na sensorický stimulus, přítomnost „geste – antagonists.	↓	↓
Parkinsonova choroba	Abnormální kinestézie – podhodnocování rozsahu předpokládaného pohybu (včetně zrakové kontroly) [98].	↓	↓
Alzheimerova choroba	Narušená kontrola vstupu sensorických informací („gating“) vlivem defektních acetylcholinových okruhů [100, 108].	↔ nebo ↓	↔ nebo ↑
Schizofrenie	Chybné sekvenování a časování motorických úloh a chybná percepce pohybu.	↓	↑
Mentální anorexie [104]	Narušení tělesného schématu, vadná percepce a integrace taktilních a vizuálních stimulů [109].	↓	↔
<b>Skolióza</b>	Narušení tělesného schématu, abnormální laterálita,	↓	↔ <sup>†</sup>

Vysvětlivky: Neurofyziologické parametry ve srovnání s kontrolami, úroveň parametru: ↓ - snížená, zkrácená; ↑ zvýšená, prodloužená; ↔ beze změny. Pozn.: <sup>†</sup> Výsledky na základě studie provedené na pacientech s Cobbovým úhlem 20 – 40°.

## 2.10 Narušené tělesné schéma

Z epidemiologických studií vyplývá, že existuje vztah mezi AIS a mentální anorexií [22]. Podobně jako u AIS, hraje svou roli v patofyziologii mentální anorexie leptin [110]. Jednou z hlavních příčin mentální anorexie je narušená percepce obrazu vlastního těla a chybné zpracování vlastního tělesného schématu, která vede k nespokojenosti s vlastním tělem [111]. Tato patologie je mnohem širší a u pacientek s mentální anorexií má také vliv např. na zpracování bolestivých vjemů [112]. Vzájemné podobnosti mezi oběma nemocemi vedly k úvahám, zda také u AIS nemůže být tělesné schéma narušené. Na základě provedených studií se zdá, že je [113, 114].

Tyto závěry vyplývají z dotazníkových pozorování, kdy pacienti s AIS nebyli schopni objektivně posoudit míru vlastního postižení; svou páteřní deformitu výrazněji nadhodnocovali či podhodnocovali [113]. V dalším případně jeví větší míru nespokojenosti s vlastním tělem, která korelovala s narušeným vnitřním tělesným schématem [114].

## 2.11 Lateralita

Lateralitou rozumíme preferenční používání končetin při specifických úkonech a z ní vyplývající funkční specializaci většinou levé hemisféry pro motorické, jazykové a další funkce. Tato specializace není výsadou rodu *Homo sapiens*, jak se původně myslelo, ale pozorujeme ji také u ostatních obratlovců [115]. Lateralita přispívá k větší efektivitě centrálního nervového systému, protože umožňuje zpracovávat různé strategie v obou hemisférách. Z hlediska evoluce pravá hemisféra zajišťuje zkoumání okolí a únik před predátorem, zatímco levá slouží k zajišťování jídla [116]. Tato specializace má svůj odraz také v motorice: levou hemisférou (tedy pravou rukou) je prováděna většina dynamických pohybů, pravá hemisféra naopak kontroluje posturu a pomáhá udržovat stálou rychlost při pohybu, vyvažuje tedy celý systém, dává mu bilanci [117].

Většina křivek je u skoliózy pravostranná [5]. Nabízí se tedy otázka, jak souvisí idiopatická skolióza s lateralitou. Zkřížená lateralita oka a ruky, tj. dominantní pravá horní končetina versus dominantní levé oko, byla pozorována u pacientů s AIS ve zvýšené míře [118]. Autoři uvedené studie konstatují, že nesoulad mezi těmito dvěma systémy pravděpodobně reflektuje základní patofyziologii onemocnění. Jedním z kritických momentů tak může být narušení vestibulookulárního reflexu [118]. Točivost křivky má také souvislost s uložením orgánů. Pacienti se *situs viscerum inversus* mají častěji levostrannou hrudní skoliózu [119].

## 2.12 Idiopatická skolióza a dystonie

Výskyt skoliózy jako pravidelného doprovodného jevu u některých dystonií vedl k dohadu, že skolióza může být vyjádřením fokální dystonie paravertebrálního svalstva. Autoři svá tvrzení dokládali výsledky párové stimulace [84], funkční magnetické rezonance [83] a nakonec i na experimentálním modelu [87]. Protože se jedná o téma poměrně komplexní, zaslouží si v této práci samostatnou podkapitolu.

Podle definice z roku 2013 je dystonie hyperkinetické onemocnění, charakterizované mimovolní kontrakcí svalů, trvalou nebo intermitentní, která způsobuje abnormální, často repetitivní pohyby či postavení. Dystonický pohyb má charakteristický vzorec, většinou je kroutivý a často je spjat s třesem. Dystonie může být spouštěna nebo horšena volní akcí a je spojena s nadměrnou svalovou aktivací [120].

Podle příčiny se dystonie dělí na primární (idiopatickou) a sekundární (v důsledku inzultu CNS v průběhu života). Další rozdělení je dle věku nástupu (s časným či pozdním začátkem), popř. dle rozsahu postižení (fokální, segmentální, multifokální, generalizovaná, hemidystonie) [121], atd.

V současné době se používá klasifikace dystonie, která spočívá na 2 osách:

- 1) **Klinická charakteristika:** Daná věkem nástupu, rozsahem (viz výše), časovým vzorcem (trvalá, s vazbou na konkrétní akci, s diurnální fluktuací, paroxysmální), přítomností pouze dystonie nebo dalšího postižení z oblasti movement disorders („čistá“, pouze motorická, dystonie versus dystonie – plus syndromy jako parkinsonismus, myoklonus, apod.), dále přítomností dalšího neurologického postižení nebo systémovou manifestací (např. Wilsonova choroba, přítomnost demence, atd.).
- 2) **Etiologie:** Dědičná (s prokázanou genovou mutací, dělí se dále na autosomálně dominantní, autosomálně recesivní a X-vázané syndromy), získaná (perinatální inzult, iktus, toxiny, drogy, apod.) či idiopatická (neznáme konkrétní genovou mutaci, lze předpokládat, že se alespoň u části výhledově prokáže dědičná vazba a bude překlasifikována; sporadická či familiární) [120].

Pozornost se v minulosti upínala k bazálním gangliím coby primární oblasti způsobující dystonii. Čím dál tím více je ale zjevné, že se postižení netýká jen tohoto regionu, ale celé neuronální sítě zahrnující dále mozkovou kůru, thalamus, mozeček, mozkový kmen a míchu.

Základní patofyziologické mechanismy, podílejícími se na rozvoji dystonie, jsou tyto:

- 1) Ztráta inhibice motorických programů, způsobená relativní hyperaktivací přímých drah v bazálních gangliích a nedostatečnou okolní inhibicí, což vede k mimovolním pohybům.

- 2) Abnormální senzomotorická integrace, vedoucí k chybné časové a prostorové diskriminaci, potřebné ke koordinaci pohybu.
- 3) Abnormální homeostatická plasticita [122].

V současné době lze dystonii léčit farmakologicky perorálními léčivými či aplikací botulotoxinu k dystonickým svalům ve snaze ovlivnit dystonický vzorec, instrumentálně s použitím hluboké mozkové stimulace (deep brain stimulation, DBS) a chirurgicky jako ultimum refugium s provedením chemopallidotomie či chemothalamektomie [122].

U pacientů s cervikální dystonií skolióza předchází toto onemocnění a je oproti běžné populaci pozorována častěji. Některé práce dokonce naznačují, že výskyt adolescentní skoliózy je spojen se zvýšenou mírou rizika rozvoje cervikální dystonie [123]. Skolióza se jako příznak uvádí u jiných dystonií, např. brachiální [124] či DOPA – responsivní dystonie [125]. Genové mutace, jež by byly společné jak dystoniím tak AIS, se však najít nepodařilo [126].

V bioptické studii 2 pacientů s primární a sekundární dystonií byla objevena atrofie vláken typu I, výskyt tzv. ring fibers (která se vyskytují také např. u myotonické dystrofie) a dále lobulovaná vlákna (lobulated fibers; nacházíme např. u facio – humero – skapulární dystrofie). Není zcela jasné, proč dochází k atrofii vláken typu I, možnou příčinou by mohlo být chronické přetížení dystonických svalů prolongovaným táhlým pohybem, charakteristickým pro dystonii [127].

### 3 Komplexní teorie patogeneze idiopatické skoliózy

Většina prací se nakonec kloní ke komplexnímu pojetí patofyziologie idiopatické skoliózy a snaží se integrovat výše uvedené poznatky do komplexnější teorie, objasňující vznik adolescentní idiopatické skoliózy [23]. Uvádíme zde dvě často citované hypotézy.

#### 3.1 „Double neuro – osseous theory“

Jedná se zřejmě o nejkompexnější teorii geneze idiopatické skoliózy, jež je založena na principu disharmonie mezi autonomním a somatickým nervovým systémem. První aspekt této teorie je nepoměr mezi růstem trupu a nedostatečně se přizpůsobujícím proprioceptivnímu tělesnému schématu („escalator concept“). Druhý pak představuje vzájemný nepoměr mezi růstem a asymetrickým dozráváním skeletu mezi dívkami s nižším a vyšším BMI („LHS [leptin-hypothalamus-sympatikus] concept“). Nutno ovšem poznamenat, že tato teorie je platná pouze pro některé dívky a nelze ji aplikovat na populaci chlapeckou. Patogenezi AIS tak nevysvětluje v celé její šíři [23].

Nejprve představme eskalátorový koncept. Biomechanicky dané aspekty kostního růstu na periférii musí být reflektovány centrálním nervovým systémem (integrací propriocepce a motoriky do tělesného schématu, zpracovávaného areou 7 parietální kůry, zejména v pravé hemisféře). Toto schéma se neustále přizpůsobuje změně tělesných proporcí. U idiopatické skoliózy uvedená adaptace selhává, možných příčin je několik. Ze strany skeletu se nabízí abnormální rychlost kostního růstu a jeho stranová asymetrie; účast CNS je vysvětlována buď zpožděným dozráváním systému posturální kontroly anebo asymetrickou činností jednotlivých částí CNS. Maturace posturální kontroly může být zpožděná buď z relativních příčin, kdy dochází k předčasnému kostnímu zrání, anebo z absolutní příčiny, která je způsobena jednou z mnohých patologií přímo v CNS (abnormní aferentace, integrace proprioceptivního signálu, či chyby přímo v motorice) [23].

Leptin – hypothalamus – sympatikus pak představuje druhou osu „double neuro – osseous theory“. Zabývá se interakcí autonomního nervového systému včetně jeho řízení a kostního růstu.

- a) **Thorakospinální koncept:** Jeho pozorování platí pouze pro pravostranné křivky, vyčleňujíc tak levostranným zvláštní, ještě méně jasnou patogenezi. Dle

thorakospinálního konceptu se na vzniku pravostranné křivky podílí rychlejší růst žeber v periapikální oblasti na straně konkavity [128]. Dále je pozorována asymetrie v parametrech souvisejících s autonomním systémem, mj. v odlišné teplotě levé a pravé poloviny hrudníku, jeho vaskularizaci, odlišné velikosti prsů, apod. [50].

- b) **Řízení kostního růstu autonomním nervovým systémem:** Sympatikus ovlivňuje podélný růst kostí [129], na kostním růstu se účastní i centrální nervový systém. Odlišný tonus sympatiku potom způsobí asymetrickou velikost obratlů. Poruchy kostí a jejich růstu nacházíme např. u algodystrofie.
- c) **Leptin:** Leptin řídí sympatickou aktivitu a ovlivňuje tak kostní růst (viz b) [129], dále má vliv na dozrávání mozkové kůry, což se posléze odráží v její tloušťce.
- d) **Kalmodulin:** Zvýšené hladiny kalmodulinu byly pozorovány u progredujících skoliotických křivek. Předpokládá se, že kalmodulin uvolňovaný z destiček v dilatovaných cévách obratlů může aktivovat aktin – myosinový komplex paravertebrálních svalů a tím zapříčinit další rozvoj skoliózy. Tato hypotéza však budila kontroverze již v době svého publikování [130] a představuje dnes již opouštěný koncept.
- e) **Melatonin:** Melatonin ovlivňuje nástup puberty a podílí se na řízení osteogeneze [67]. Dále byla zvažována jeho role na úrovni paravertebrálního svalstva, nicméně nakonec nebyla potvrzena [78].

Principem a ústředním objektem osy leptin – hypothalamus - sympaticus se jeví být leptin, resp. zvýšená senzitivita k němu, která poté zapříčiní dysregulaci hypothalamo – sympatické osy.

### 3.2 Kaskádový koncept

V roce 2016 formuloval Burwell [32] další z teorií, kterou nazval „Kaskádový koncept“ („Cascade concept“). Integruje v ní některé poznatky uvedené v teorii předchozí. Ústředním hráčem zůstává leptin a jeho nízké hladiny v periférii a odlišný centrální účinek.

Opět je důležitá role kostního růstu, způsobující např. relativní nepoměr v délce páteře a míchy, nalezenému v práci Chu et al [52]. Přerůstání předního obratlového sloupce proti zadnímu vede mimo jiné k tomu, že páteř pacientů s AIS je oproti kontrolám delší, zatímco délka míchy (včetně pozice conus medullaris) zůstává stejná. Tahové síly vztažené na míchu potom vedou k postupnému prohlubování skoliózy. Zatímco pozice conus medullaris, terminální části míchy, se neliší, tahové síly působí na kraniální části CNS, které jsou vtahovány do páteřního kanálu. U části pacientů s AIS to vysvětluje přítomnost ektopie mozečkových tonsil, morfologické odlišnosti tvarů lebky v oblasti base a dalších částí spjatých s horní částí páteře a lbi.

Další aspekty jsou zahrnuty v konceptu dorsálních střižných sil a axiální vertebrální rotace. Rotace obratlů podél svíslé osy může být dána hned několika faktory:

- a) Dysfunkcí kontralaterální hemisféry;
- b) Asymetrií délky žeber (viz „double neuro – osseous theory“);
- c) Chybným vývojem hrudního koše (daným asymetrickým růstem žeber);
- d) Zvýšenou únavou v průběhu řeči danou nepoměrem nároků řečových oblastí na svalstvo hrudního koše [32].

Spekuluje se, že alterace těchto mechanismů může být zapříčiněna prenatálně. Jelikož postihuje buňky mající různý vývojový původ, předpokládá se environmentální faktor, který následnou embryogenezi ovlivní [32].

## 4 Klinika, diagnostika a léčba adolescentní idiopatické skoliózy

### 4.1 Anamnéza

Skoliózy si většinou povšimnou sami pacienti či rodinní příslušníci, často ne na základě deviace páteře, ale např. kvůli nestejnému postavení ramen, kyčlí, či prominujícímu žeburu. Asi u 23 % pacientů je prvotním problémem bolest zad, která se pak v průběhu života vyskytne u dalších 9 % osob [7].

Odebírání anamnestických údajů by rozhodně nemělo opomenout okolnosti prenatalního vývoje, porodu i vývoje postnatálního. Snažíme se zjistit, kdy se poprvé objevily subjektivní obtíže, jež by s onemocněním mohly být spojené. Pátráme po zpoždění psychomotorického vývoje, ptáme se, zda se nevyskytly problémy s chůzí. Při pozitivní anamnéze je třeba pomýšlet na kongenitální či neuromuskulární skoliózu. Další dotazy by měly směřovat k růstu, resp. době začátku růstového spurtu. U dívek nesmí být opomenut věk při menarché a jeho vztah k růstové akceleraci, neboť do dvou let od tohoto okamžiku by růst měl končit [7].

Ve světle nových molekulárně – genetických objevů se jako čím dál tím důležitější jeví rodinná anamnéza s výskytem deformit páteře v příbuzenstvu, přítomností neurologických onemocnění, která vedou k podezření na neuromuskulární skoliózu, kožních změn (café au lait u neurofibromatózy), apod. [3, 7].

### 4.2 Klinický obraz

Prvotní vyšetření většinou provádí pediatr. Pacienti musí být svlečeni do spodního prádla.

Nejprve se vyšetřující zaměří na posouzení statiky páteře. Při pohledu zezadu se hodnotí postavení hlavy, krku, výška a vzájemné postavení ramen, pozice lopatek, vzájemná horizontální orientace spinae iliacaе superiores posteriores, postavení pánve a symetrie gluteální rýhy [131]. Nelze opomenout dolní končetiny, zejména jejich postavení – valgozita či varozita kolen, postavení pat. Zpředu se vyšetřující musí zaměřit na polohu horních a dolních končetin, postavení klíčních kostí a na dolních končetinách středních os kloubů, které by měly být v jedné rovině [132]. Při pohledu z boku je hodnoceno zakřivení páteře v sagitální rovině, postavení hrudníku, nemělo by prominovat břicho. Velmi užitečné je

vyšetření vodováhou (event. olovní), jež umožní posoudit odchylku páteře od vertikály [131].

Jednoduchým testem k posouzení dynamiky páteře je Adamsův test. Při něm se pacient předkloní a je posuzována asymetrie paravertebrálních valů, tvořených žebry. Axiální rotace trupu může být kvantifikována inklinometrem. Bývá také označován jako skoliometr; jedná se de facto o úhloměr, s jehož pomocí je měřena výchylka trupu od osy. Výchylka menší než 7° má 95% pravděpodobnost, že velikost Cobbova úhlu bude menší než 30° [3].

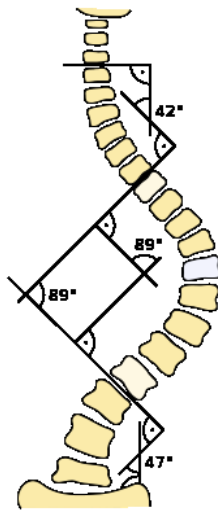
Lékař by neměl opomenout vyšetření vaziva. Při abnormálních nálezech by mělo následovat podrobnější vyšetření kardiologické a genetické kvůli riziku Marfanova syndromu [3].

Neurologická část vyšetření by se měla zaměřit na reflexologické abnormity, vyšetření mozečku, hodnocení svalové síly nebo jejího oslabení a příznaky z oblasti centrální míšní šedi při případné syringomyelii [132].

### 4.3 Radiologické hodnocení

Rentgenová diagnostika má i v 21. století nezastupitelnou úlohu pro sledování onemocnění a určování dalšího léčebného postupu. Je zapotřebí zhotovit snímek celé páteře v zado-přední a bočné projekci. K posouzení tíže skoliotické křivky zůstává i dnes standardem měření tzv. Cobbova úhlu. Na zado-předním snímku se měří úhel, jež svírají vertikální osy koncových obratlů skoliózy. Nejprve je z koncových obratlů vedena přímka rovnoběžná se spodní krycí plochou dolního obratle a horní krycí plochou horního obratle, na něž jsou dále vedeny kolmice, v jejichž průsečíku změříme velikost úhlu (Obr. 4.3a) [7]. Cobbův úhel tak de facto vyjadřuje míru odchylky od „ideální“ páteře, jež není v koronární rovině zakřivena. Jako skoliotickou hodnotíme křivku s Cobbovým úhlem  $> 10^\circ$  [133].

Obr 4.3a. **Cobbův úhel a jeho měření**



Převzato z

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scoliosis\\_cobb.svg#/media/File:Scoliosis\\_cobb.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scoliosis_cobb.svg#/media/File:Scoliosis_cobb.svg)

Je-li zvažován operační postup, má význam doplnění úklonových snímků (snímá se páteř v celé délce a pacient se uklání doleva či doprava, příklad je uveden na Obr. 4.3b), což umožní detailněji posoudit flexibilitu křivky a lépe výkon naplánovat [7].

Druhou stranou mince dlouhodobého radiologického sledování s je celkově větší expozice ionizujícímu záření. V Dánsku zjistili v 25letém sledování 215 pacientů s AIS (v průměru měli 16 rentgenů) zvýšenou incidenci karcinomu prsu a endometriálního karcinomu. [134]. Nutno podotknout, že vyvozovat závěry na takto malém vzorku lze jen s velkou opatrností.

U některých pacientů se nelze spokojit pouze s prostými rentgenovými snímky. MRI páteře by měla být indikována tam, kde anamnéza svědčí pro skoliózu non – idiopatickou. Varovnými příznaky jsou lokální bolest páteře (může být přítomen tumor nebo infekce, např. spondylodiscitida), bolest hlavy (syringomyelie, která je asociovaná s Chiariho malformací, většinou typu I), abnormální neurologický nález, končetinové deformity, rychle progredující skoliotická křivka či levostranná křivka. Pozornosti by neměla ujít anamnéza kongenitálních vad páteře a přítomnost vývojových abnormit (neurofibromatóza, Klippel – Feilův syndrom) [133].

Obr. 4.3b. RTG úklonový snímek pacientky se skoliózou, Lenke 1



Publikováno s laskavým svolením Radiodiagnostické kliniky 3. LF UK a FNKV.

#### 4.4 Klasifikační systémy

Od 80. letech 20. století představovala zlatý standard k pooperačnímu sledování AIS tzv. Kingova klasifikace [135]. Ta i pro zkušené lékaře představovala značně komplikovaný systém s nízkou mírou vzájemné shody v hodnocení křivek, a proto byla nahrazena klasifikací Lenkeho [136].

Tento systém posuzuje křivku z několika pohledů:

1. Dělí páteř na 3 úseky: proximal thoracic (PT), main thoracic (MT), thoraco – lumbal (TL).

2. V těchto úsecích je popisována hlavní křivka s největším Cobbovým úhlem (major) a všechny ostatní jsou vedlejší (minor). U vedlejších křivek je rozhodující, zda se jedná o strukturální či nestructurální křivky.
3. Jako strukturální označujeme křivku, u níž při laterálních úklonech zůstává velikost Cobbova úhlu  $\geq 25^\circ$ , v opačném případě se jedná o křivku nestructurální. Navíc zakřivení v sagitální rovině, tedy hyperkyfóza  $> 20^\circ$  v proximální hrudní (Th2-5) nebo v thorakolumbální junkci (Th10-L2), zahrnuje křivku v jedné z těchto 3 oblastí mezi strukturální.
4. K tomu rozlišujeme tři modifikátory lumbální oblasti (A, B, C) podle vzájemné polohy centrální sakrální vertikální linie (CSVL – linie kolmá ke spojnici hřebenů kostí kyčelních) a apexu lumbální křivky. U typu A se linie nachází mezi pedikly všech lumbálních obratlů, u typu B se dotýká apexu lumbální křivky, u typu C je apex zcela mimo CSVL.
5. Zakřivení v sagitální rovině dělí křivky na hypokyfózu (typ „–“, Cobbův úhel v sagitální rovině  $< 10^\circ$ , typ „N“, u nějž se Cobbův úhel nachází mezi 10 a 40 stupni a konečně typ „+“ s křivkou větší  $40^\circ$ )

Na základě výše uvedeného dělení rozlišujeme 6 hlavních typů křivek, které jsou podrobněji popsány v Tab. 4.4 [137].

Tab. 4.4. Lenkeho klasifikace idiopatické skoliózy

Typ	Proximální hrudní	Hlavní hrudní	Thorakolumbální/ lumbální	Označení
1	NS	S (Hlavní)	NS	Main Thoracic (MT)
2	S	S (Hlavní)	NS	Double Thoracic (DT)
3	NS	S (Hlavní)	S	Double Major (DM)
4	S	S (Hlavní)	S (Hlavní)	Tripple Major (TM)
5	NS	NS	S (Hlavní)	Thoracolumbar/ Lumbar (TL/ L)
6	NS	S	S (Hlavní)	Thoracolumbar/ Lumbar – Main Thoracic (TL/L – MT)

Vysvětlivky: S – strukturální křivka, NS – nestrukturální křivka

## 4.5 Terapie

Pacienti s křivkou do 25 ° jsou ponecháni k observaci a měli by docházet na pravidelné kontroly v rozpětí 4 – 6 měsíců. Frekvence kontrol záleží na věku pacienta, velikosti Cobbova úhlu a míře zralosti skeletu [7].

Pacientům s větším úhlem (25 – 45 °) je předepisován korzet, zejména jedná-li se o pacienty v období růstového spurtu. Nejčastěji je používán rigidní korzet (v závislosti na tvrdosti buď z polyethylenu či polykarbonátu), někdy i korzet elastický. Elastický má význam u křivek s menším Cobbovým úhlem (15-35°) [138]. Zdá se, že tento postup proti čistě observačnímu přístupu přináší pacientům benefit, ale slabinou je nedostatečná opora v klinických datech [138]. Objektivní hodnocení efektivity je vzhledem k nízké metodologické úrovni provedených studií obtížné a ani výsledky nejsou vždy jednoznačné [7]. Např. podle jedné studie je pouze u 15 % osob docíleno kýženého efektu, zatímco 42 % pacientů dospěje k chirurgickému řešení [139]. Při meta-analýze dat na Cochrane database, srovnávajících efektivitu chirurgického a konzervativního postupu (operace versus korzet), nebylo možné nalézt jedinou studii, která by vyhovovala inkluzním kritériím [140].

Pacienti se zhoršující se křivkou ( $> 40^\circ$  či  $50^\circ$ ) jsou indikováni k operačnímu výkonu. Kromě tíže křivky je třeba zvážit věk pacienta a stádium kostní zralosti. Cílem operační léčby je korekce a další zastavení progresu křivky. Operačních přístupů existuje celá řada. Základním principem je fúze obratlů. Od 60. let představovala zlatý standard zadní fúze dle Harringtona, jež jako první využívala kovových tyčí ke korekci skoliotické křivky, v 80. letech byla vystřídána metodou dle Cotrela a Dubousseta. Postupně se přecházelo od systémů založených na háčích k hybridním systémům využívajících pedikulární šrouby a háky zároveň. Zvyšovala se míra kotvení do jednotlivých obratlů, což zvyšovalo účinnost operačního řešení. Přední přístup byl dříve považován za metodu volby u thorakolumbálních a lumbálních křivek. Dovoluje však fúzi pouze omezeného množství obratlů [140].

Nedílnou součástí léčby idiopatické skoliózy zůstává rehabilitace. Vzhledem k předpokládaným mechanismům vzniku nepřekvapí, že jednou z dominantních léčebných přístupů jsou metody založené na neurofyziologickém podkladě. Ovlivňují dysfunkční sensorimotorickou integraci, porušený vývoj tělesného schématu narušenou propiocepcí trupového svalstva, apod. [141].

## 5 Neurofyziologie

### 5.1 Elektromyografie

Elektromyografie (EMG) je základní neurofyziologickou metodou s širokým uplatněním jak v klinické neurologii, tak ve výzkumu. Umožňuje funkční zhodnocení periferního nervového systému, tj. svalů, nervosvalového přenosu, jednotlivých nervů či nervových kořenů. V principu rozlišujeme kondukční studii (resp. neurografii) a jehlovou EMG.

#### 5.1.1 Kondukční EMG studie

Při studii vodivosti je elektrickým proudem, popř. magnetickým polem, stimulován periferní nerv. Odpovědi se po stimulaci registrují z příslušného svalu (v případě motorické studie) nebo senzitivního nervu (v případě vyšetření senzitivních vláken).

Při **motorické kondukční studii** jsou stimulována motorická vlákna daného nervu a je registrována odpověď svalu inervovaného příslušným nervem. Stimulací periferního nervu vyvoláme sumační svalový akční potenciál (compound muscle action potential, CMAP). Hodnotíme jeho amplitudu, tvar a areu. Mezi další důležité parametry patří proximální (PML) a distální motorické latence (DML), z nichž lze vypočítat při známé vzdálenosti rychlost vedení (RV) periferním nervem. [142].

**Senzitivní neurogram** je vyšetřován buď ortodromní nebo antidromní technikou. Hodnotí se distální latence a amplituda akčního potenciálu senzitivního nervu (compound sensory nerve action potential, SNAP) a rychlost vedení senzitivními vlákny [142].

**Tzv. pozdní odpovědi** zahrnují H – reflex a F – vlnu. Vyšetření H – reflexu se věnujeme níže. F – vlnu lze vyvolat antidromní stimulací motoneuronů v předních rozích míšních, kdy dostředivý signál aktivuje jádra motoneuronů, jejichž synchronní aktivitu registrujeme na periférii [143].

#### 5.1.2 Jehlová EMG

Jehlová EMG umožňuje extracelulární snímání elektrické aktivity svalových vláken, nacházejících se v blízkosti elektrody. K vyšetřování používáme různé typy elektrod,

nejčastěji koncentrickou elektrodu s aktivní elektrodou umístěnou uprostřed ocelového pláště, který slouží jako referenční elektroda. Dále používáme monopolární elektrodu, což je tenká jehla obalená teflonem, která snímá větší množství motorických jednotek ve svém okolí. Samostatně stojí elektroda k vyšetření tzv. single – fibre EMG (EMG jednoho vlákna), jež je principiálně podobná elektrodě koncentrické. Má však velmi malý aktivní povrch, čímž umožňuje snímání pouze v bezprostřední blízkosti elektrody. Využívá se zejména ke stanovení poruch nervosvalového přenosu. S její pomocí detekujeme kolísání a blokování intervalu akčních potenciálů, generovaných dvěma svalovými vlákny téže motorické jednotky (jitter). Makroelektrody slouží k snímání většího množství potenciálů motorických jednotek, čímž dávají přesnější představu o funkci motorických jednotek ve větší porci svalu [144].

Při vyšetření jehlovou EMG hodnotíme:

- 1) **Inzerční aktivitu** při vpichu elektrody do svalu. Zvýšená inzerční aktivita je důsledkem vyšší dráždivosti sarkolemy, naopak snížená aktivita je přítomna při fibrózní přeměně svalu, kdy stoupá podíl vaziva.
- 2) **Spontánní aktivitu** při úplné relaxaci svalu. Za fyziologických podmínek lze spontánní aktivitu u zdravého svalu registrovat pouze v blízkosti nervosvalové ploténky (ploténkový šum – end plate noise a ploténkové hroty – end plate spikes). V případě myogenní či neurogenní léze se objevuje spontánní abnormální aktivita, která zahrnuje fibrilace, pozitivní ostré vlny, fascikulace, komplexní repetitivní výboje, myotonické výboje, myokimie, apod.
- 3) **Volní aktivitu** při různé míře zátěže. Při minimální svalové kontrakci se snímají jednotlivé motorické jednotky (MUPs) a posuzuje se jejich funkční stav. Hovoříme o kvantitativním EMG (QEMG). Dále se hodnotí interferenční vzorec, tj. suma všech funkčních MUPs [144].

Princip QEMG spočívá v registraci jehlovou elektrodou při mírné svalové kontrakci. Registrujeme signály, vycházející svalových vláken v blízkosti elektrody, které podléhají časové a prostorové sumaci. Z nich pak můžeme extrahovat aktivitu jednotlivých motorických jednotek (svalových vláken náležejících jednomu motoneuronu) a dále je analyzovat. K analýze se doporučuje sběr cca 20 jednotek. Hodnotíme velikost motorických jednotek, vyjádřených trváním a amplitudou. Dále nás zajímá počet fází (polyfázie) a tvar.

Rozlišujeme dva typy léze – a) **myogenní** (nízká amplituda a krátká doba trvání MUP) a b) **neurogenní** (vysoká amplituda a prodloužené trvání MUP) [144].

Samostatnou kapitolu, stojící na pomezí mezi neurografií a jehlovou EMG, představuje povrchové EMG (sEMG, surface EMG), využívané zejména v rehabilitačním lékařství. To umožňuje jedno- i vícekanálovou registraci, při níž je za pomoci povrchových elektrod snímána svalová aktivita. Lze tak získat představu o zapojení jednotlivých svalových skupin při tvorbě pohybového vzorce [145].

U pacientů s idiopatickou skoliózou je aktivita svalstva měřena dvěma způsoby: a) povrchovými elektrodami při dynamických EMG studiích (např. průkaz různého zapojení svalstva při úklonu trupu či jiných specifických pohybech) nebo b) klasickou jehlovou EMG technikou.

Při povrchovém snímání EMG aktivity paraspinálního svalstva vykazují pacienti s AIS stranovou asymetrii, zejména v bederní oblasti a v thorako – lumbálním přechodu. Tento fenomén je však považován za obraz kompenzačních změn, nikoliv za příčinu [146].

Při pohybu trupu nacházíme na konvexní straně skoliotické křivky vyšší amplitudy motorických jednotek paraspinálních svalů oproti straně konkávní [147, 148]. Rozdíl amplitud je patrný rovněž ve svalech v hrudní a bederní oblasti. Příčinou může být výraznější svalová slabost nebo větší pasivní protažení svalstva na konvexní straně. Nižší amplitudy v bederní oblasti vysvětluje Zetteberg [147] jako obraz vyšší míry unavitelnosti thorakální porce svalu na straně konkavity. Tyto výsledky jsou v souladu s histologickými nálezy v práci Mannion et al. [42].

Pomocí dynamického EMG m. erector spinae lze nalézt asymetrickou aktivaci tohoto svalu v apikální oblasti (T6), kdy se při úklonu doleva pravý a levý sval (antagonista a agonista) aktivují odlišně. Tato změna není patrná při úklonu doprava. U zdravých kontrol je tento sval odlišně aktivován při úklonu k oběma stranám [149].

## 5.2 Míšní okruhy a reflexy

### 5.2.1 Kožní perioda útlumu

Následkem silného nociceptivního stimulu na periférii dochází k přerušení volní aktivity kontrahovaného svalu. Jde o inhibiční reflexní děj, který chrání organismus před poškozením. Objevuje se například po uchopení horkého nebo ostrého předmětu. Tento robustní ochranný míšní reflex se nazývá kožní perioda útlumu (CuSP, cutaneous silent period) [150]. Lze ho vybavit po stimulaci z konečků prstů, ale i ze vzdálených míst [151].

Aferentní složku tohoto reflexu tvoří A – delta vlákna, která končí na úrovni Rexedových lamin I a V v míšní šedi. Předpokládá se presynaptický a postsynaptický přenos přes inhibiční interneuron, který následně tlumí aktivitu motoneuronu v Rexedově lamině IX [152]. Na akrálních svalech ruky, které zajišťují jemnou motoriku, je delší trvání CuSP proti proximálním svalům [121].

Absence kožní periody útlumu je považována za známku centromedulární léze [152]. Nevýbavná nebo zkrácená CuSP může být např. u syringomyelie [153]. Zkrácení doby trvání CuSP nacházíme také u pacientů s dystonií [154]. Naopak u multisystémové atrofie bylo nalezeno významné prodloužení trvání CuSP [155]. Delší trvání CuSP bylo rovněž pozorováno u pacientů s esenciálním třesem. Po podání propranololu došlo ke zkrácení trvání CuSP, což autoři vysvětlují možným centrálním účinkem [156]. Některé léky mohou dobu trvání CuSP prodlužovat, např. tramadol [157] či escitalopram [158].

Do doby zveřejnění našich dat nebyla publikována žádná práce, která by se zabývala vyšetřením kožní periody útlumu u pacientů s idiopatickou skoliózou.

### 5.2.2 „Odlehčovací reflex“

Náhlým zkrácením kontrahovaného svalu lze docílit jevu, který se v některých aspektech podobá kožní periodě útlumu. V návaznosti na zkrácení svalového vřeténka při izometrické kontrakci (například u paraspinálních svalů vynucené náhlou změnou polohy plošiny, na níž pozorovaná osoba stojí) dojde k přerušení svalové aktivity, která se po určité době obnoví. Používá se opět termín perioda útlumu (silent period, SP), která je ukazatelem senzitivity svalového vřeténka. SP se objevuje cyklicky a to v důsledku intramuskulárních rytmických

oscilací. Označuje se jako odlehčovací (unloading) reflex. U pacientů s progredující skoliotickou křivkou je doba trvání SP prodloužená a počet cyklů SP je snížený. U osob se skoliotickou křivkou bez progresu a u zdravých kontrol se trvání SP prakticky neliší [159]. Opakování výše uvedeného protokolu bohužel nepřineslo jednoznačné závěry [160].

### 5.2.3 H – reflex

Neurofyzilogickým korelátem šlachově – okosticových reflexů je Hoffmannův reflex, neboli H – reflex. Po podráždění senzitivních vláken periferního nervu stimulem o nízké intenzitě lze na příslušném svalu registrovat odpověď, tzv. H – komponentu. Tento jev je zprostředkován jednoduchým monosynaptickým míšním reflexem. Velikost amplitudy H – reflexu se zvyšováním intenzity stimulu nejprve roste, ale poté, kdy začnou být preferenčně stimulována motorická vlákna, začne klesat. Při zvyšující se stimulaci se pak objevuje motorická odpověď (M-odpověď, CMAP), která roste až do supramaximální intenzity stimulace. O míře míšní inhibice (či desinhibice) vypovídá poměr amplitud H – reflexu a M – odpovědi (tzv. H/M ratio) [161]. Zvýšení tohoto poměru nacházíme u osob se spastickým syndromem. Po intratekálním podání baklofenu tento poměr amplitud H/M klesá, resp. zcela vymizí H-reflex [162].

Poměr amplitud H/M je u pacientů s progredující skoliotickou křivkou proti zdravým kontrolám nižší [163]. Není patrný rozdíl při snímání z konkávní a konvexní strany.

## 5.3 Transkraniální magnetická stimulace

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní neurofyzilogická metoda, která slouží k posouzení celé řady fyziologických i patologických dějů na úrovni centrálního a periferního nervového systému. Základním principem je indukce elektrického proudu v nervové tkáni za pomoci krátkodobých změn magnetického pole. Od roku 1985 se používá u celé řady neurologických a psychiatrických onemocnění [164]. V závislosti na parametrech stimulace (místo, typ cívky, intenzita stimulace, počet stimulů a jejich vzorec) lze posuzovat různé okruhy a dráhy především centrální nervové soustavy [165].

## 5.4 Motorické evokované potenciály

Základní metodou, která využívá princip TMS, jsou motorické evokované potenciály (MEP). MEP slouží k jednoduchému posouzení integrity pyramidové dráhy a umožňují stanovit demyelinizační i axonální léze v CNS [166].

Při vyšetření MEP neinvazivně stimulujeme centrální a periferní motoneurony a registrujeme jejich aktivitu na úrovni zvoleného svalu. Motorickou kůru lze aktivovat krátkým silným pulsem stejnosměrného elektrického proudu nebo elektromagnetickou indukci při použití elektromagnetické cívky (transkraniální magnetická stimulace, TMS). Elektrická stimulace je bolestivá, a proto se dnes při běžném vyšetření MEP používá téměř výhradně TMS. Přímá stimulace elektrickým proudem je vyhrazena pro peroperační monitoraci, kde je pacient v sedaci nebo v celkové anestezii [167].

Stimulus, který je schopný vyvolat dostatečnou motorickou odpověď, označujeme jako nadprahový. Pokud postupně snižujeme intenzitu stimulace, lze dosáhnout tzv. motorického prahu (motor treshold). Ten může být definován různě. Obvykle motorický práh určujeme jako intenzitu stimulace, při níž jsme z daného množství stimulů schopni získat 50 % odpovědí (obvykle 5 z 10). Jsou popsány i jiné techniky [168]. Pokud je daný sval při stimulaci relaxován, hovoříme o klidovém motorickém prahu (resting motor treshold, rMT). Je-li sval v izometrické kontrakci, jedná se o aktivní motorický práh (action motor treshold aMT) [169]. Stimulus, jehož intenzita je větší než aMT či rMT označujeme jako nadprahový; analogicky označujeme stimulus podprahový jako ten, který působil intenzitou pod motorickým prahem.

Při vyšetření MEP se nejprve stimuluje motorická kůra (místo stimulace mj. závisí na typu použité cívky). Je aktivována pyramidová dráha v celé její délce. Elektrické pole cívky indukuje magnetické pole, které se v nervové tkáni opět mění na elektrické. Nejprve jsou aktivovány excitační interneurony motorické kůry (tzv. I – neurony), které se nacházejí v její 2. a 3. vrstvě. Projekce těchto neuronů směřují do 5. vrstvy motorické kůry, kde se nacházejí pyramidové neurony. Ty vedou signál bez přepojení pyramidovou dráhou až k jádrům motorických neuronů v předních rozích míšních. Impuls je dále veden periferním nervem až k efektorovému svalu, kde je registrován sumační svalový potenciál (CMAP). Pyramidové neurony v kůře jsou aktivovány synchronně. Některé motoneurony v míše jsou ale

aktivovány v opačné fázi a dochází k tak vzájemnému odečítání amplitud (tzv. „phase cancelation“), proto je výsledná amplituda CMAP při centrální stimulaci menší než při stimulaci periferní [170].

Periferní nerv stimulujeme na úrovni jeho výstupu z foramen intervertebrale. Hodnotí se tzv. centrální motorický kondukční čas (CMCT), který udává dobu vedení impulzu centrálním nervovým systémem. Měří se jako rozdíl latencí centrální a periferní odpovědi:

$$CMCT = [latence\ při\ centrální\ stimulaci] - [latence\ při\ periferní\ stimulaci]$$

Tento způsob měření je zatížen drobnou nepřesností. K hodnotě CMCT je vzhledem k místu stimulace zahrnuta také doba vedení impulzu v oblasti periferního motoneuronu k výstupu z foramen intervertebrale. Tuto nepřesnost lze částečně odstranit použitím F – vlny:

$$CMCT = [latence\ při\ centrální\ stimulaci] - \frac{(F + M - 1)}{2}$$

F je latence F – vlny, M je latence M – vlny (CMAP) a číslo 1 představuje 1 ms trvajícím zdržením při přechodu z retrográdního na ortográdní směr šíření akčního potenciálu v oblasti jader motoneuronu. Při periferní elektrické stimulaci jsou aktivována nejrychleji vedoucí vlákna periferních nervů, proto je vypočtený CMCT mírně prodloužen. Metoda je zatížena určitou mírou nepřesnosti [171].

Studie, které hodnotí motorické evokované potenciály u AIS, většinou vycházejí z peroperační monitorace. Zde se však k vyvolání motorické odpovědi nepoužívá magnetická stimulace, ale stimuluje se elektrickým proudem.

Porovnáním nálezů preoperačních, perioperačních a pooperačních MEP u AIS, které byly prováděny metodami TMS a elektrickou stimulací, nebyly zjištěny významné rozdíly v hodnotách CMCT ani v latencích centrálních odpovědí. MEP by se mohly použít také v preoperační fázi k výchozímu měření, což by umožnilo přesnější intraoperační monitoraci [172]. Ze studií srovnávajících pacienty se zdravými kontrolami však nevyplývá, že by se v základních parametrech MEP tyto skupiny mezi sebou významně lišily [173].

### 5.4.1 Párová stimulace

Párová stimulace umožňuje sledovat vliv předchozího podnětu na výsledný motorický evokovaný potenciál. Motorickou odpověď lze modulovat předchozím pulsem podprahové, případně nadprahové intenzity. Princip párové stimulace spočívá v propojení dvou stimulatorů do jedné stimulační kličky tak, aby bylo možno provést oba stimuly v těsné časové souslednosti. Stimulátory jsou napojeny na jednu cívku, do níž jsou směřovány dva rychle po sobě jdoucí výboje [174].

První stimulus bývá označován jako „conditioning“ (podmiňující, CS) a druhý jako „test“ (podmiňovaný, TS). V závislosti na intenzitě jednotlivých stimulů a délce intervalu mezi nimi sledujeme excitační či inhibiční vliv obou stimulů na výslednou podobu MEP. V případě párové stimulace je důležité snížení či zvýšení amplitudy MEP.

Kombinace podprahového pulzu s následujícím nadprahovým pulzem vede v krátkém intervalu 1 – 6 milisekund ke snížení amplitudy MEP; mluvíme o tzv. **intrakortikální inhibici (short – interval intracortical inhibition; SICI)**. SICI je zprostředkována GABA – ergními okruhy. V nejkratším interstimulačním intervalu (1-2,5ms) se spekulovalo o refrakternosti axonu, nicméně tato hypotéza nebyla experimentálními daty podpořena [175]. Pravděpodobně zde hraje roli extrasynaptická GABA, která určuje základní nastavení, „tonus“ inhibičních okruhů [176]. Od interstimulačního intervalu 2,5ms je inhibice zprostředkovávána GABA<sub>A</sub> – ergními okruhy [177]. Buňky, které tuto inhibici zprostředkovávají, se nacházejí v páté vrstvě neuronů motorické kůry [178]. Funkce těchto okruhů není zcela jasná; předpokládá se účast v zamýšleném pohybu, kdy dojde k inhibici nežádoucí aktivity okolního svalstva. To dokazuje skutečnost, že u nemocí s nadměrnou mimovolní svalovou aktivitou, jakými jsou např. dystonie, je SICI redukována [177]. SICI může být dále presynapticky ovlivňovaná GABA<sub>B</sub> – ergními okruhy, které ji opětovně potlačují [179].

Zvětšuje-li se dále interval mezi stimuly (8 – 30ms), zvyšuje se amplituda MEP nad původní hodnotu. Hovoříme o **intrakortikální facilitaci (ICF)**. Je zprostředkována GABA<sub>B</sub>-ergními okruhy [175, 177]. ICF je v protikladu k SICI potlačována aplikací GABA<sub>A</sub> – ergních látek [177]. Inhibice v interstimulačním intervalu 50-200ms (long – interval intracortical inhibition; LICI)

využívá na rozdíl od obou výše zmíněných fenoménů prepulzivního stimulu nad motorickým prahem. LICI interaguje se SICI tak, že ji potlačuje [171].

Nedostatečná SICI se projeví zvýšením amplitudy výsledného MEP, resp. zvýšením procentuálního poměru CS/TS. Redukci SICI nacházíme např. u Parkinsonovy nemoci nebo u dystonie [180].

Na téma párové stimulace u idiopatické skoliózy byly publikovány dvě studie [84, 87]. Jedna se zabývala klinickým pozorováním nemocných s AIS [84], druhá proběhla na animálním modelu s potkanem [87]. U osob s AIS byla zjištěna zvýšená excitabilita motorické kůry, kterou autoři vysvětlují abnormální sensorimotorickou integrací a připisují idiopatické skolióze neurofyzilogické vlastnosti dystonie [84]. Tato porucha byla výraznější u idiopatické skoliózy než u kongenitální skoliózy. Na základě klinických podobností autoři formulují hypotézu idiopatické skoliózy jako segmentální dystonie zádočných svalů [84]. Tato pozorování dokládají výsledky z funkční magnetické rezonance [83] a na experimentálním modelu s kortekotomií [87].

#### 5.4.2 Kortikální perioda útlumu

Při izometrické kontrakci daného svalu dojde po nadprahové magnetické stimulaci motorické kůry k přechodnému útlumu jeho motorické aktivity. Doba, po kterou volní motorická aktivita chybí, se nazývá kortikální perioda útlumu (cortical silent period; CoSP). CoSP je zprostředkována  $GABA_B$  – ergními kortikálními okruhy a zčásti (cca v prvních 50 milisekundách) také míchou, zřejmě aktivací Renshawových buněk [171].  $GABA_B$  hypotéza je některými autory zpochybňována [181].

Doba trvání kortikální periody útlumu závisí na intenzitě impulzu. Se zvyšující se intenzitou stoupá. Nezávisí na stupni intenzity svalové kontrakce [171]. Intratekální baklofen prodlužuje délku trvání CoSP, což je považováno za farmakologický důkaz úlohy  $GABA_B$  – receptorových okruhů v této složce intrakortikální inhibice [182]. Jednorázové perorální podání baklofenu však nemělo na délku trvání CoSP vliv [179], stejně jako u pacientů užívajících baklofen dlouhodobě [183]. Intravenózní podání baklofenu také nevedlo k prodloužení délky trvání CoSP [184].

Trvání CoSP může být ovlivněno benzodiazepiny, které ji prodlužují (s výjimkou jedné studie s diazepamem [184]). Délka trvání CoSP se také prodlužuje při podávání tiagabinu, L-DOPA a antidepresiv (SSRI a mirtazapinu) [185].

Abnormální nálezy kortikální periody útlumu nacházíme u celé řady neurologických chorob. Zkrácená délka trvání CoSP byla popsána u dystonie [186], Parkinsonovy nemoci, amyotrofické laterální sklerózy [171], stiff-person syndromu [187, 188] a cervikální myelopatie [171]. U jiných nemocí je naopak doba trvání kortikální periody útlumu prodloužená. Jde o nemoci postihující mozeček (spinocerebelární ataxie [189], iktus mozečku [190]). Dále byla pozorována u Alzheimerovy demence, kde prodloužení CoSP korelovalo s mírou kognitivního deficitu [102]. Délka trvání CoSP se prodlužuje např. při meditaci, zatímco SICI se při ní nemění [191].

U pacientů s AIS byla publikována pouze jedna práce, zabývající se kortikální periodou útlumu [173]. Nebyl patrný rozdíl v době trvání CoSP mezi pacienty a kontrolami. Šlo o soubor 43 pacientek s mírným skoliotickým postižením (Cobbův úhel 20 – 40°).

### 5.4.3 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Mozkovou kůru lze stimulovat opakovaně v krátkých intervalech (10 – 20ms). Využívá se k tomu speciálních stimulatorů, které umožňují rychlé nabíjení a vybíjení, aby bylo možno udržet krátký interval mezi jednotlivými stimuly. Tuto techniku nazýváme repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).

Většina prací se zabývá stimulací primární motorické kůry (M1), protože ji lze snadno na periférii ověřit svalovou aktivitou. Stimulace s frekvencí pod 1 Hz má inhibiční efekt; frekvence nad 5 Hz má facilitující účinek.

Mezi techniky rTMS patří výše uvedené techniky s nízko- a vysokofrekvenční stimulací, ale řadí se sem také tzv. theta-burst stimulation (TBS). TBS je metoda, při níž jsou aplikovány shluky tří 50 Hz pulzů s frekvencí 5 Hz, a to každých 200 ms. Technika zvaná iTBS (intermitent), při níž je aplikováno ve 2 sekundách 600 TBS pulzů s následným 8 s přerušením, vede k obrazu dlouhodobé postsynaptické potenciace (LTP-like plasticity). Kontinuální aplikace theta-bursts (cTBS) vytváří obraz dlouhodobé postsynaptické deprese

(LTD – like plasticity), při níž je amplituda MEP redukována. Existují i další protokoly, které se touto technikou zabývají [171].

V současné době se rTMS hojně využívá k terapeutickým účelům, např. při léčbě deprese, schizofrenie, Parkinsonovy nemoci, chronické bolesti a jiných chorob [171].

Studie rTMS u pacientů s AIS zatím nebyly provedeny.

## 5.5 Somatosenzorické evokované potenciály

Somatosenzorické evokované potenciály (SEP) umožňují posoudit integritu somatosenzorické dráhy v celém jejím průběhu. S jejich pomocí lze určit etáž postižení při lézích hlubokého a diskriminačního cití. Tato metoda je také vhodná k určení subklinické (klinicky němé) léze SEP dráhy, například u roztroušené sklerózy. Registrují se odpovědi, generované v periferním a centrálním nervovém systému [166].

Ke stimulaci je možné používat taktilní stimuly (např. proud vzduchu) nebo elektrický proud. Běžně se používá elektrická stimulace smíšeného periferního nervu nebo příslušného dermatomu. Výhodou stimulace smíšeného nervu je dobrá reprodukovatelnost dat; nevýhodou je preferenční stimulace silně myelinizovaných vláken A $\beta$ . Dermatomová stimulace je zatížena velkou interindividuální variabilitou, ale umožňuje stanovit případnou poruchu senzitivity v jednom dermatomu. Lze jí využít například při posuzování radikulopatie.

V běžné klinické praxi se k diagnostice poruch periferního a centrálního nervového systému používá metoda SEP po stimulaci smíšeného periferního nervu n. medianus a n. tibialis. Aplikuje se taková intenzita elektrického proudu, aby vyvolala pohyb ve svalu, tj. 2-3x nad senzitivním prahem. Pomocí zrakové kontroly se dále určí, zda je nerv skutečně stimulován.

N. medianus je stimulován v oblasti zápěstí. Odpovědi jsou registrovány z následujících míst:

- a) Erbova bodu (supraklavikulárně, nad plexus brachialis),
- b) v krční oblasti (většinou nad trnem obratle C5),
- c) kortikálně (podle systému 10-20 v C3', resp. C4' nad somatosenzorickou kůrou).

N. tibialis je stimulován za mediálním kotníkem. Odpovědi se snímají v

- a) popliteální jamce
- b) v úrovni obratle Th12
- c) kortikálně (většinou nad vertexem z Cz, nad somatosenzorickou kůrou ve střední čáře) [166].

Kortikální odpovědi SEP n. tibialis se využívají k intraoperační monitoraci během korekčních operací skolióz, a proto nepřekvapí, že většina prací zabývajících se adolescentní idiopatickou skoliózou čerpá data právě zde.

Chen et al. [192] srovnávali pacienty s idiopatickou skoliózou (IS) a pacienty s kongenitální skoliózou (KS) bez prokázaného defektu neurální trubice. U pacientů s IS našli větší množství abnormálních nálezů SEP (32,6 %) než u pacientů s KS (12,1 %). Autoři usuzují na možnou dysfunkci zadních provazců v patogenezi IS. Abnormální nálezy SEP u KS hodnotí jako sekundární, podmíněnou strukturálními změnami páteře.

Cheng a kol. [193] zkoumal u AIS morfologicky celou cerebrospinální osu CNS pomocí MRI a zároveň posuzoval její funkční integritu pomocí SEP. U 33,3 % pacientů, u nichž byla zjištěna SEP abnormita, se vyskytovalo abnormní uložení mozečkové tonzily, která vklesávala do páteřního kanálu přes foramen magnum. U pacientů s normálními SEP se mozečková ektopie vyskytovala pouze v 2,9 % případů. Zdá se, že idiopatická skolióza v sobě zahrnuje celou řadu podskupin nemocí, jejichž patogenese se může lišit. Abnormální SEP byly ve zvýšené míře nalezeny u pacientů s větším nepoměrem délky páteře a míchy [194].

## 6 Cíle práce

Vzhledem k rozporným nálezům a interpretacím možných příčin vzniku idiopatické skoliózy jsme se rozhodli posoudit patofyziologii tohoto onemocnění s pomocí svalové biopsie a řady neurofyziologických metod. Vyšetřovali jsme na různých úrovních centrálního a periferního nervového systému včetně svalu.

Kladli jsme si tyto otázky:

- a. Co je příčinou asymetrické aktivace paraspinálních svalů u idiopatické skoliózy? Mohou vést případné lokální změny v příslušných svalech k jejímu rozvoji? Jde o změny myogenní nebo neurogenní? Lze tyto změny prokázat pomocí EMG a svalové biopsie?
- b. Je u idiopatické skoliózy normální vedení signálu motorickou dráhou nebo je přítomná dysfunkce této dráhy?
- c. Jsou u idiopatické skoliózy porušené inhibiční mechanismy? Pokud ano, tak kde se nacházejí - na míšní úrovni nebo na úrovni kortexu?
- d. Pokud je porucha přítomná na kortikální úrovni, týká GABA – ergních okruhů? Jaký je vzájemný vztah kortikálních inhibičních sítí? Jaký je jejich inhibiční vzorec (GABA<sub>B</sub>, GABA<sub>A</sub> nebo obojí)? Je porucha této inhibice možnou příčinou idiopatické skoliózy?
- e. Existuje příčinný vztah mezi případnou dysfunkcí na úrovni kortikální, spinální a na úrovni paraspinálního svalu? O jaké vztahy jde?

## 7 Vlastní práce

Naši práci jsme rozdělili na základě výše uvedených cílů na 3 dílčí části. V první části jsme se zaměřili na zkoumání změn na úrovni paraspinálního příčně pruhovaného svalstva, v druhé části na změny na úrovni míchy a v třetí části na děje probíhající v mozkové kůře.

Změny na úrovni paraspinálních svalů jsme měřili pomocí kvantitativní EMG analýzy a na základě perioperačních biopsií, prováděných při korekčních výkonech na Ortopedicko-traumatologické klinice 3. LF UK a FNKV. K posouzení míšní inhibice jsme použili vyšetření kožní periody útlumu. Dále jsme se zaměřili na inhibiční děje v mozkové kůře. GABA<sub>A</sub> zprostředkovanou inhibici jsme zkoumali párovou stimulací s pomocí transkraniální magnetické stimulace. Ke zhodnocení GABA<sub>B</sub> – ergních okruhů jsme zvolili vyšetření kortikální periody útlumu rovněž po transkraniální magnetické stimulaci. Rychlost vedení pyramidovou drahou jsme určili pomocí rutinně prováděných motorických evokovaných potenciálů.

Měření byla prováděna na přístroji Medelec Synergy 15.0, Oxford Instruments, Surrey, England. Pro účely magnetické stimulace byl použit magnetický stimulátor Magstim 200<sup>2</sup> United Kingdom. Stimulovali jsme kruhovou stimulační cívkou o průměru 14 cm.

Všechna klinická i neurofyziologická vyšetření proběhla na Neurologické klinice 3. LF UK a FNKV. Biopsické nálezy z paraspinálních svalů byly hodnoceny na Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol.

### 7.1 Patofyziologické změny u idiopatické skoliózy na úrovni svalu

K posouzení elektromyografických změn na úrovni páteřního svalstva jsme provedli analýzu motorických jednotek v rámci QEMG. Zajímalo nás, zda u idiopatické skoliózy dochází ke změnám parametrů motorických jednotek v porovnání se zdravými kontrolami a zda jsou tyto změny odlišné na konvexitě a konkavitě skoliotické křivky.

Další zkoumání jsme zaměřili na mikroskopické změny na úrovni svalových vláken, zejména na procentuální zastoupení vláken typu I. Vzorky paravertebrálních svalů byly získávány v průběhu korekčních operací, prováděných na Ortopedicko – traumatologické klinice 3. LF

UK a FNKV. Vyhodnocování vzorků probíhalo na Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol u prof. MUDr. Josefa Zámečnicka, Ph.D.

### 7.1.1 Pacienti a metodika

Celkem bylo do studie zahrnuto 25 z 32 pacientů, kteří byli indikováni k zadní fúzi skoliotické křivky. Šestnáct pacientů z této skupiny podstoupilo QEMG vyšetření, u 18 byla provedena svalová biopsie. Obě vyšetření zároveň byla provedena u 9 pacientů. Kromě jednoho pacienta měli všichni pacienti pravostrannou skoliotickou křivku. Základní demografická charakteristika pacientů a kontrol je shrnuta v tabulce 3.1.1.

EMG jsme prováděli u pacientů ležících na břiše. Při záklonu hlavy nad úroveň lehátka došlo k aktivaci paraspinálního svalstva. Na obou stranách, konvexní i konkávní, jsme pak provedli 3 – 4 vpichy kolmé na předpokládanou orientaci svalových vláken, vzdálené od sebe nejméně 5 mm. Intenzita svalové kontrakce byla cca 10 – 25 % maximální volní kontrakce. Takto bylo u každého pacienta nasbíráno 18 – 25 motorických jednotek, které byly podrobeny další analýze. Hodnotila se amplituda MUP, doba trvání MUP, počet zvrátů a počet fází (polyfázie).

Svalové biopsie byly prováděny v průběhu korektivní operace z m. multifidus z oblasti apexu mezi 9. a 11. hrudním obratlem v oblasti vrcholu hlavní hrudní křivky. U každého pacienta byly hodnoceny 4 vzorky. Po jednom vzorku bylo odebráno z hluboké a povrchové vrstvy na konvexitě a konkavitě. Z analogických oblastí byly potom odebírány vzorky u kontrol. Kontroly tvořila heterogenní skupina pacientů s degenerativním postižením páteře či nemocní po traumatu v hrudní nebo bederní oblasti. Každý vzorek představoval blok tkáně cca 10 x 5 x 5 mm na obou stranách. Vzorky byly zamrazeny v isopentanu. Z každého vzorku bylo odebráno 5-7 kryosekcí o tloušťce 3  $\mu$ m, které byly od sebe vzdáleny 200  $\mu$ m. Vzorky byly nabarveny standardním technikou hematoxylin – eosinem k posouzení myopatických nebo neuropatických změn a intersticiální fibrózy. K průkazu abnormality intracelulárních myofibril nebo odlišné distribuci mitochondrií a glykogenu byly použity následující histochemické metody [195]:

- a) **ATPázová reakce v preinkubaci při pH 10,4, 4,6 a 4,3** sloužila k průkazu selektivní atorfie vláken. Byla použita také k rozlišení jejich jednotlivých typů.

- b) **Průkaz NADTH-reduktázy** umožňoval rozlišit typy svalových vláken a detekovat mitochondrie a patologické tubulární agregáty.
- c) **Průkaz succinát dehydrogenázy (SDH)** dokázal odlišit vlákna s patologickými mitochondriemi.
- d) **PAS (periodic acid-Shiff) a DPAS (PAS s natrávením diastázou)** sloužily k průkazu přítomnosti glykogenu.
- e) Vzájemná proporce vláken I. a II. typu byla vzhledem k nízké spolehlivosti ATPázové reakce určována histochemicky za pomoci **protilátek proti rychlým myozinovým vláknům**.

Zpracování dat proběhlo s pomocí statistického programu „R“ 3.2.2. Hladina statistické významnosti byla stanovena na 0,05. Souvislá data byla zpracována jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka, případně jako medián (interkvantilový rozptyl) dle jejich charakteru. Pro srovnání párových dat byl použit jednovýběrový t-test , popř. jednovýběrový Wilcoxonův test. K posouzení vztahu mezi parametry EMG a stranou, Cobbovým úhlem, pohlavím a věkem byl použit model lineární regrese. Smíšený lineární model byl použit pro porovnání proporce svalových vláken typu I u pacientů a kontrol. Pro účely kontrolní skupiny bylo pracováno s hypotézou „worst case scenario“, kdy jako kontrolní pro konvexitu byla stanovena strana s nižší proporcí vláken typu I.

Tab. 7.1.1. **Základní demografická charakteristika pacientů a kontrol dle provedených vyšetření**

	Všichni pacienti (N = 25)	Pacienti s EMG (N = 16)	Pacienti se svalovou biopsií (N = 18)	Kontroly (N = 10)
Pohlaví (♂/ ♀)	19/ 6 (76/ 24 %)	12/ 4 (75/ 25 %)	15/ 3 (83/ 17 %)	6/ 4 (60/ 40 %)
Věk (roky)	15,0 (11 – 31)	15,0 (12 – 24)	15,0 (11 – 31)	36,5 (12 – 55)
Cobbův úhel	51,0 (32 – 73)	52,0 (32 – 73)	50,5 (32 – 70)	-

Pozn.: Data jsou uvedena jako medián (interkvantilový rozptyl mezi 1. až 3. kvantilem)

## 7.1.2 Výsledky

### 7.1.2.1 EMG

Na straně konvexity skoliotické křivky vykazovaly amplitudy MUP paraspinálních svalů cca 1,4násobek velikosti amplitud na konkavitě. Byly srovnávány logaritmicky transformované geometrické průměry amplitud za použití modelu lineární regrese ( $p = 0,0096$ ). Amplitudy MUP nekorelovaly s Cobbovým úhlem, věkem ani s pohlavím pacientů.

Další rozdíl se týkal počtu fází MUP, který byl statisticky signifikantně vyšší na konvexitě než na konkavitě ( $p = 0,0275$ ).

Další podrobnosti jsou uvedeny v Tab. 7.1.2.2a.

### 7.1.2.2 Svalová biopsie

Poměr vláken I. typu se statisticky signifikantně lišil na straně konvexity a konkavity skoliotické křivky. Proporce jednotlivých typů vláken mezi oběma stranami se zároveň lišila i u kontrol. Výsledky jsou pro lepší přehled uvedeny v Tab. 7.1.2.2b.

Zastoupení vláken typu I bylo na konkavitě výrazně nižší v povrchové i hluboké vrstvě. U skupiny kontrol se vlákna typu I vyskytovala ve větší míře na levé straně.

Vzhledem k pravostranné křivce u všech měřených pacientů (kromě jednoho) byla levá strana skoliotické křivky konkávní. Zde byl naopak poměr těchto vláken nejmenší. Výsledky neovlivnilo rozlišování mezi hlubokou a povrchovou vrstvou svalstva ani věk či pohlaví.

Rozdíl v zastoupení vláken I. typu mezi konvexitou a konkavitou skoliotické křivky se zvyšoval s rostoucím Cobbovým úhlem (57,4 versus 55,5 % u Cobbova úhlu 32° oproti 46,5 versus 75,8 % u 60°, tedy přibližně 1,6x vyšší). Opakovaným měřením pomocí smíšeného regresního modelu bylo vypočteno, že na každých 10 stupňů křivky ubývá na konkavitě 3,2 procenta vláken typu I, zatímco na konvexitě 5,8 přibývá (tedy 9% rozdíl).

Tab. 7.1.2.2a. **EMG záznam u pacientů s idiopatickou skoliózou**

	Konvexita (KX)	Konkavita (KV)	Rozdíl (KV – KX)	<i>p</i> hodnota (Wilcoxon)
Počet MUPs	16,5 (5,0)	17,5 (4,3)	0,5 (2,3)	0,6709
Polyfázie MUPs	13,5 (13,8)	10,0 (19,8)	5,5 (7,5)	<b>0,0360</b>
Amplituda MUP (μV)	876 (753)	752 (362)	266 (644)	<b>0,0182</b>
Trvání MUPs (ms)	12,3 (2,5)	11,6 (2,9)	-0,3 (1,6)	0,8999
Počet fází MUPs	3,15 (0,35)	3,10 (0,82)	0,20 (0,40)	<b>0,0275</b>
Zvraty fází MUPs	4,00 (1,53)	4,25 (1,40)	0,25 (1,27)	0,3785

Pozn.: Data jsou uvedena jako medián (interkvantilový rozptyl)

Tab. 7.1.2.2b. Poměr vláken typu I u pacientů s AIS a u kontrol

Zkoumaná svalová vrstva	Pacienti			Kontroly			Pacienti versus kontroly
	KV	KX	<i>p</i>	Pravá	Levá	<i>p</i>	
Hluboká	49,1 (6,4)	68,5 (6,5)	<0,0001	58,6 (4,1)	62,0 (4,6)	0,0002	<0,0001
Povrchová	50,2 (6,2)	68,0 (8,3)	<0,0001	57,1 (3,8)	69,3 (5,5)	<0,0001	0,0004
Obě	49,7 (6,3)	68,3 (7,4)	<0,0001	57,9 (4,0)	65,6 (6,2)	<0,0001	<0,001

Pozn.: Data jsou uvedena v procentech a jsou prezentována jako medián (interkvantilový rozptyl). KV – konvexita, KX – konkavita

### 7.1.3 Diskuze

Naše pozorování potvrdila předchozí nálezy [41, 42] převahy svalových vláken typu I na konvexitě. Na konkávní straně byl naopak počet těchto vláken významně nízký. S tíží křivky rostla vzájemná diskrepance mezi oběma stranami z hlediska počtu zastoupení vláken typu I. Naše výsledky potvrzují předchozími EMG nálezy, kdy byly na konvexitě nalezeny vyšší amplitudy MUP [147, 196]. Nálezy však nekorelovaly s tíží Cobbova úhlu.

Existuje zřejmě řada příčin odlišné distribuce svalových vláken u idiopatické skoliózy. Jedním z možných vysvětlení je větší zatížení na konvexní straně a naopak snížená aktivita na protilehlé konkávní straně, která je díky tomu unavitelnější. Domníváme se, že tyto změny na úrovni svalu jsou pravděpodobně sekundární a vznikají v rámci změněné plasticity svalových vláken v reakci na strukturální změny skeletu.

Mechanismus, který by přímo určoval distribuci vláken, není na úrovni CNS přesně znám, kromě obecně postulovaných změn ve smyslu neurogenických nároků na sval [47]. Bylo však zjištěno, že u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií, kde jsou dříve postižena vlákna typu II než vlákna typu I [46], nacházíme změny tvaru motoneuronů v 5. vrstvě motorické kůry, zmenšení objemu pyramidových neuronů, numerickou atrofii buněk nucleus ruber a významnou redukci GABA<sub>A</sub> – ergních neuronů ve vybraných lokalizacích [197].

Histologické nálezy z naší studie se také kvalitativně lišily od biopsií provedených na pacientech s dystonií. U těch byla nacházena atrofie vláken typu I a některé další změny (ring fibers, lobulated fibers) [127]. Obdobné regresivní změny však nebyly u AIS pozorovány, kromě shlukování (grouping) vláken I. typu na konvexitě v m. erector spinae [198].

Vyšší amplitudy MUP pravděpodobně odpovídají vyššímu zastoupení pomalých vláken typu I. U pacientů s myotonickou dystrofií byly nalezeny rozdíly MUP mezi pacienty s myotonickou dystrofií 1. typu (MD1), u níž atrofují predilekčně vlákna typu I. U druhého typu (MD2) spíše atrofují vlákna typu II [46]. U MD2 byla amplituda MUP vyšší [199].

Tyto změny také naznačují možnou účast centrálního nervového systému při řízení tonu a pohybu svalstva u pacientů s AIS. Proti tomu hovoří jiná pozorování, která nenalezla asymetrické zapojení svalstva ve všech prováděných pohybech, což vede k úvahám, že tyto změny jsou projevem spíše lokální kompenzace [149].

## 7.2 Patofyziologické změny na úrovni míšňí inhibice – kožňí perioda útlumu

V této části experimentu jsme se zaměřili na míšňí inhibici. Měřili jsme kožňí periodu útlumu (CuSP) u pacientů s AIS a u zdravých kontrol. U pacientů nás zajímal rozdíl mezi konvexitou a konkavitou skoliotické křivky a závislost trvání CuSP na velikosti Cobbova úhlu (progrese nemoci).

### 7.2.1 Pacienti a metodika

Měřili jsme kožňí periodu útlumu z m. abductor pollicis brevis (APB). Při kontrakci svalu odpovídající přibližně 25 % maximální volní kontrakce bylo opakovaně aplikováno 20 elektrických stimulů do 2. prstu obou horních končetin v intenzitě odpovídající 20násobku senzitivního prahu. Senzitivní práh byl definován jako nejnižší intenzita elektrického proudu, kterou byl schopen pacient vnímat. Opakované elektrické podněty byly přístrojem automaticky zprůměrněny a následně vyhodnoceny. Jako začátek CuSP (CuSP onset) byl označen pokles intenzity svalové kontrakce (v mV) pod 80 % úrovně před aplikací stimulu (tzv. prestimulation baseline area [mVms], v čase -100 – 0,5 ms před stimulem; nultá milisekunda již byla kontaminována stimulačním artefaktem):

$$\text{práh [mV]} = \frac{\text{Prestimulation baseline area}}{99,5 \text{ ms}} \times 0,008$$

Křivka byla rektifikována. Obdobným způsobem byl počítán konec CuSP (CuSP end) jako vzestup svalové aktivity nad původních 80 %. Doba trvání CuSP (CuSP dur) byla spočítána jako rozdíl mezi koncem a začátkem CuSP.

Do studie bylo celkově zařazeno 15 pacientů s idiopatickou skoliózou a 15 kontrol z řad studentů 3. LF UK. U kontrol jsme vyšetřovali CuSP vždy na straně pravé, neboť jsme z literárních údajů věděli, že pravolevé rozdíly jsou dle literatury minimální [200]. Základní demografická data jsou uvedena v Tab. 7.2.1.

Data byla zpracována ve statistickém programu „R“ 3.2.2. Hladina statistické významnosti byla stanovena na 0,05. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Pro srovnání párových dat byl použit dvouvýběrový Studentův t-test, popř. dvouvýběrový Wilcoxonův test. K posouzení vztahu mezi parametry CuSP a stranou, Cobbovým úhlem, pohlavím a věkem byl použit model lineární regrese.

Tab. 7.2.1. **Kožní perioda útlumu – základní charakteristika souboru**

	Pacienti	Kontroly
Počet (♂/♀)	15 (13/ 2)	15 (10/ 5)
Pravostranná křivka	13 (2)	-
Věk [roky]	14,4 (2,7)	24,4 (5,8)
Cobbův úhel [stupně]	51,0 (47,5 – 56,0)	-

Pozn.: Data v položce věk jsou uvedena jako medián (interkvantilový rozptyl), teplota je uvedena jako průměr ± směrodatná odchylka, u Cobbova úhlu jako medián (první – třetí kvantil). KX – konvexita

## 7.2.2 Výsledky

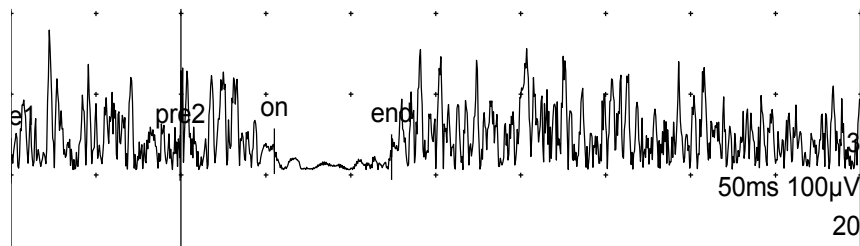
Základní data jsou shrnuta v tabulce 7.2.2. Nebyl nalezen rozdíl v začátku, konci ani době trvání u kožní periody útlumu mezi konvexitou a konkavitou u pacientů ani rozdíl v témže mezi pacienty a kontrolami. Žádný z uvedených parametrů nekoreloval u pacientů s tíží křivky vyjádřenou Cobbovým úhlem. Příklad typické křivky uvádíme na Obr. 7.2.2.

Tab. 7.2.2. **Kožní perioda útlumu u idiopatické skoliózy a kontrol**

	Pacienti			Pacienti vs. kontroly		
	KX	KV	<i>p</i>	Pacienti	Kontroly	<i>p</i>
CuSP onset [ms]	69,2±9,3	70,4±9,4	0,621	70,0±9,2	71,6±12,3	0,733
CuSP end [ms]	120,9±11,6	120,5±11,4	0,993	120,7±11,3	123,8±8,9	0,375
CuSP dur [ms]	48,2±19,7	49,9±15,8	0,674	49,1±17,5	52,2±12,8	0,569

Pozn.: Data jsou uvedena jako průměr ± směrodatná odchylka. KX – konvexita, KV – konkavita, CuSP onset – začátek kožní periody útlumu, CuSP end – konec, CuSP dur – trvání

### Obr. 7.2.2. Kožní perioda útlumu



Pozn.: On – začátek kožní periody útlumu, end – konec. Značky pre1 a pre2 ohraničují tzv. prestimulation baseline area

### 7.2.3 Diskuze

V naší práci jsme zjistili, že u pacientů s idiopatickou skoliózou nejsou porušené míšní inhibiční mechanismy. Progrese skoliotické křivky (tj. s narůstající Cobbův úhel) rovněž tyto děje neovlivnila.

CuSP je exteroceptivní míšní inhibiční reflex, jehož aferentní část je zprostředkována A $\delta$  vlákny [201]. Jako poměrně senzitivní ukazatel se CuSP ukázala pro průkaz intramedulární léze [152, 153, 202]. U jiných patologií zůstává zachována, například u těžké avulze brachiálního plexu [151].

Vzhledem k možné účasti míchy v patogenezi idiopatické skoliózy, zejména díky zvýšeným střižným silám, jímž je vystavena [194], by se dala očekávat určitá alterace CuSP jako výraz intramedulární dysfunkce [152]. Naše pozorování toto neprokázala.

U extrapyramidových onemocnění (Parkinsonova nemoc, esenciální tremor) bylo zjištěno prodloužení trvání kožní periody útlumu s možným farmakologickým ovlivněním [156, 203]. U dystonií byla CuSP zkrácená [154]. V naší studii s hlubokou mozkovou stimulací u dystonie jsme však tato pozorování nepotvrdili [204]. Dvě hodiny po vypnutí stimulace zůstala doba trvání CuSP stejná [204].

V jiné naší studii jsme prokázali, že doba začátku CuSP se mění se změnou teploty [205]. Při zahřívání končetiny se zkracuje začátek CuSP, zatímco trvání CuSP se posouvá „en bloc“. Doba trvání míšní inhibice zůstává při změně teploty stejná.

V této části studie, zabývající se míšními inhibicemi u AIS, jsme nepotvrdili účast míšních inhibic v patogenezi idiopatické skoliózy, jak naznačovalo předchozí měření H – reflexu [163, 206]. U progresivní skoliózy se nachází asymetrie H-reflexu, který má na straně konkavity nižší amplitudu [206]. Snížení amplitudy H-reflexu je považováno za projev periferní léze včetně postižení jádra motorického neuronu v míše. Redukce amplitudy H-reflexu by tedy naznačovala možnou účast míšních reflexů v patofyziologii idiopatické skoliózy. H-reflex ale také podléhá supraspinálním vlivům. Může být facilitován vestibulárními okruhy [207, 208], sensorické stimuly [208] a únava jej naopak potlačují [209].

### 7.3 Patofyziologické změny na úrovni mozkové kůry

Naše práce dále řešila problematiku rychlosti vedení motorických impulzů v CNS a míru kortikální inhibice na úrovni centrálního nervového systému, zejména mozkové kůry. K tomu jsme použili:

- a) motorické evokované potenciály (MEP)
- b) párovou stimulaci (ppTMS) k posouzení GABA<sub>A</sub> – ergní inhibice
- c) kortikální periodu útlumu (CoSP) k posouzení inhibice zprostředkované GABA<sub>B</sub>

#### 7.3.1 Pacienti a metodika

#### 7.3.2 Motorické evokované potenciály

Kortikální odpovědi MEP byly snímány z m. APB při magnetické stimulaci mozkové kůry kontralaterálně od vertexu v místě s nejlépe registrovatelnou odpovědí. Periferní odpovědi jsme registrovali při stimulaci za odstupem z foramen intervertebrale. Nejprve byl stanovený klidový motorický práh při centrální stimulaci (rMT, resting motor threshold), který jsme definovali jako nejnižší možnou intenzitu stimulace, při níž se z 10 odpovědí podařilo vybavit 5; s amplitudou nad 200  $\mu$ V. MEP byly poté snímány při intenzitě stimulace odpovídající 1,5násobku rMT. Celkem byly vybaveny 3 odpovědi centrální a 3 periferní, které byly seřazeny podle rychlosti, tj. od nejrychlejší k nejpomalejší. Jejich rozdíl byl určen jako centrální motorický kondukční čas (CMCT).

##### 7.3.2.1 Párová stimulace

Odpovědi ppTMS byly snímány z APB po magnetické stimulaci motorické kůry kontralaterálně od vertexu. Jako podmiňující stimulus (CS) byla udána intenzita stimulace 80 % rMT, testovaný stimulus (TS) byl určena jako 130% intenzity rMT. Zajímala nás amplituda odpovědi, již jsme určili metodou peak – to – peak, tedy největší pozitivní a negativní vrchol. Na mezistimulačních intervalech 1, 2, 3, 6, 10, 15 a 20 ms bylo na každý interval a každou stranu provedeno 8 měření. Tato měření byla posléze vztažena k samotnému testovanému stimulu – základně (baseline), kterou jsme stanovili 2 různými způsoby: 1) po řadě vyšetření

intervalů 1 – 6 ms a 10 – 20 ms, kdy bylo nahráno 2x8 křivek pro každou stranu, 2) po každém intervalu byly nahrány 4 křivky. Zajímalo nás, jestli bude mezi oběma postupy podstatný rozdíl.

### 7.3.2.2 Kortikální perioda útlumu

Kortikální perioda útlumu (CoSP) byla snímána z APB při stimulaci 140 % rMT. Sval byl udržován v izometrické kontrakci při maximální volní intenzitě proti odporu, který kladla asistující laborantka. V průběhu izometrické kontrakce svalu jsme aplikovali podněty na motorický kortex. Pro každou stimulovanou stranu jsme odpovědi opakovali 8x. Program v našem přístroji neumožňoval křivky zprůměrnit, proto jsme parametry CoSP počítali pro každou křivku zvlášť a data jsme zprůměrnili až poté. Postupovali jsme podle zavedené metodiky [210]: a) začátek (CoSP onset) byl určen jako motorický evokovaný potenciál vyvolaný transkraniální stimulací, b) konec (CoSP end) jsme určili jako obnovení EMG aktivity po periodě útlumu nad 50 % maximální volní kontrakce, měřené 100 ms před aplikací stimulu. Tuto metodiku jsme použili v našich předchozích studiích [204].

### 7.3.2.3 Statistika

Data byla zpracována ve statistickém programu „R“, verze 3.2.2. Výsledky jsou uvedeny jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka nebo jako medián (interkvantilový rozptyl) podle typu dat. K porovnání skupin byl použit dvouvýběrový Studentův t-test, popř. Wilcoxonův test. V případě opakovaných měření byl použit smíšený lineární model. Míra inhibice byla vyjádřena poměrem geometrického průměru dat naměřených na daném inhibičním intervalu, vztažených ke geometrickému průměru hodnot základny. Porovnání jednotlivých přístupů k měření základny proběhlo s pomocí Breusch – Paganova testu. Hladina statistické významnosti byla stanovena na 0,05.

### 7.3.3 Výsledky

#### 7.3.3.1 Motorické evokované potenciály

Metodikou MEP bylo vyšetřeno celkem 15 pacientů a 15 kontrol. Medián a interkvantilový rozptyl (IQR) věku pacientů byl 14,5 (2,9) let, kontrol 21,8 (2,4) let. Věk se statisticky signifikantně lišil. Hodnoty klidového motorického prahu (RMT) se lišily statisticky signifikantně (pacienti 40 (7,0) %, kontroly 31 (5,5) %,  $p = 0,001$ ). Nebyl pozorován rozdíl v hodnotách centrálního motorického kondukčního času (CMCT) mezi pacienty a kontrolami ( $8,3 \pm 1,5$ ms versus  $8,7 \pm 1,0$ ms), ani mezi pravou a levou stranou u nemocných s idiopatickou skoliózou ( $8,5 \pm 1,6$ ms vs.  $8,1 \pm 1,2$ ms). Nebyly nalezeny rozdíly mezi latencemi odpovědí po centrální či periferní magnetické stimulaci. Podrobné výsledky jsou uvedeny v Tab. 7.3.2.1.

#### 7.3.3.2 Párová stimulace

Párová stimulace byla měřena u 14 pacientů (medián věku 14,3 (IQR 3,6) let) a u 11 kontrol ve věku 23,8 (IQR 1,8) let. U všech pacientů a kontrol byly základní hodnoty (baseline) nahrávány po sérii intervalů 1, 2, 3 a 6, 10, 15, 20ms. U 3 pacientů a u 10 kontrol byla tato série ještě nahrána po každém intervalu. Data vykazovala značnou variabilitu, ale nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma způsoby měření základních hodnot. Pomocí geometrického průměru jsme stanovili referenci k vypočtení míry inhibice v poměru [MEP při daném interstimulačním intervalu]/ [základna-baseline], pro lepší představu uvádíme ukázkou 7.3.2.2a.

Pro tato data, uvedená v Tab. 7.3.2.2, jsme následně použili smíšený model lineární regrese. U pacientů s AIS byla celkově nižší míra inhibice (Obr. 7.3.2.2b). Dále byl patrný mírný rozdíl mezi pravou a levou stranou u kontrol a konvexitou a konkavitou skoliotické křivky u pacientů s idiopatickou skoliózou. Nižší amplitudy ppTMS byly naměřeny vpravo a v oblasti konvexity. Se zvyšujícím se interstimulačním intervalem ppTMS klesala míra inhibice. Nebyla prokázána korelace s věkem či s Cobbovým úhlem.

### 7.3.3.3 Kortikální perioda útlumu

Kortikální perioda útlumu jsme vyšetřili u 12 pacientů ve věku 14,3 (2,2) let a u 13 kontrol ve věku 23,8 (1,5) let. Nejistili jsme významný rozdíl mezi začátkem CoSP u pacientů a kontrol (20,1±1,7ms vs. 20,4±1,4 ms). Statisticky signifikantní rozdíl však byl nalezen v parametru CoSP end (193,6±47,2 vs. 165,2±24,6,  $p = 0,036$ ). Doba trvání periody útlumu byla o 29,5ms prodloužena u skolióz ve srovnání s kontrolami (173,5±47,0ms vs. 144±24,8ms;  $p = 0,033$ ). Nebyl prokázán významný rozdíl mezi stranou konvexity a konkavity skoliotické křivky. Další výsledky jsou podrobněji uvedeny v Tab. 7.3.2.3. Záznam a vizuální porovnání jsou uvedeny na Obr. 7.3.2.3.

Tab. 7.3.2.1. **Motorické evokované potenciály snímané z m. abductor pollicis brevis u pacientů s idiopatickou skoliózou a u zdravých kontrol**

MEP	Přehled		$p$	Pacienti (N = 15)		$p$	Kontroly (N = 15)		$P$
	Pacienti (N = 15)	Kontroly (N = 15)		KX	KV		Vpravo	Vlevo	
CL [ms]	20,7±1,6	21,2±1,3	0,326	20,8±1,7	20,6±1,4	0,319	21,1±1,4	21,3±1,3	0,159
RL [ms]	12,3±1,3	12,4±1,1	0,806	12,3±1,3	12,3±1,2	0,437	12,4±1,1	12,5±1,2	0,439
CMCT [ms]	8,3±1,5	8,7±1,0	0,170	8,5±1,6	8,1±1,2	0,126	8,7±1,1	8,8±0,7	0,464

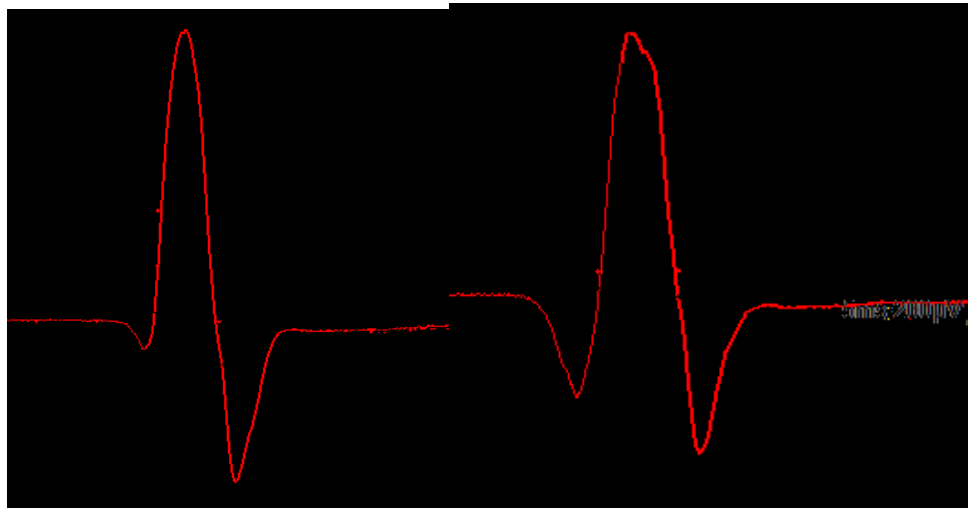
Pozn.: Data jsou uvedena jako průměr ± směrodatná odchylka. CL – latence centrální odpovědi, RL – latence periferní (kořenové) odpovědi, při stimulaci za výstupem kořene z neuroforamina, KX – konvexita, KV – konkavita

Tab. 7.3.2.2. **Párová stimulace u pacientů s idiopatickou skoliózou a u zdravých kontrol**

ISI [ms]	Pacienti, konvexita			Pacienti, konkavita		
	Základna [μV]	Amplituda [μV]	Míra inhibice	Základna [μV]	Amplituda [μV]	Míra inhibice
1	559	32,6 (26,7)	0,052 (0,041)	495	34,0 (55,0)	0,059 (0,082)
2		43,8 (58,7)	0,069 (0,091)		84,9 (165,0)	0,181 (0,226)
3		59,2 (99,1)	0,100 (0,167)		67,7 (143,8)	0,123 (0,268)
6	574	84,7 (151,3)	0,128 (0,274)	742	80,5 (142,9)	0,097 (0,198)
10		127,0 (256,6)	0,201 (0,540)		113,5 (374,2)	0,146 (0,376)
15		129,1 (343,8)	0,217 (0,746)		150,6 (451,2)	0,192 (0,537)
20		113,0 (257,1)	0,189 (0,458)		208,5 (537,1)	0,264 (0,471)
ISI [ms]	Kontroly, pravá strana			Kontroly, levá strana		
	Baseline [μV]	Amplituda [μV]	Míra inhibice	Baseline [μV]	Amplituda [μV]	Míra inhibice
1	649	6,5 (8,3)	0,011 (0,015)	554	7,1 (8,7)	0,012 (0,017)
2		14,5 (35,4)	0,022 (0,038)		14,4 (20,8)	0,025 (0,067)
3		11,0 (18,4)	0,017 (0,032)		10,7 (24,1)	0,019 (0,055)
6	858	18,4 (57,6)	0,021 (0,085)	654	17,0 (67,5)	0,026 (0,081)
10		42,3 (207,9)	0,050 (0,272)		48,3 (212,5)	0,073 (0,361)
15		78,1 (183,7)	0,092 (0,295)		79,0 (173,3)	0,119 (0,355)
20		113,0 (252,5)	0,129 (0,384)		91,9 (255,9)	0,141 (0,330)

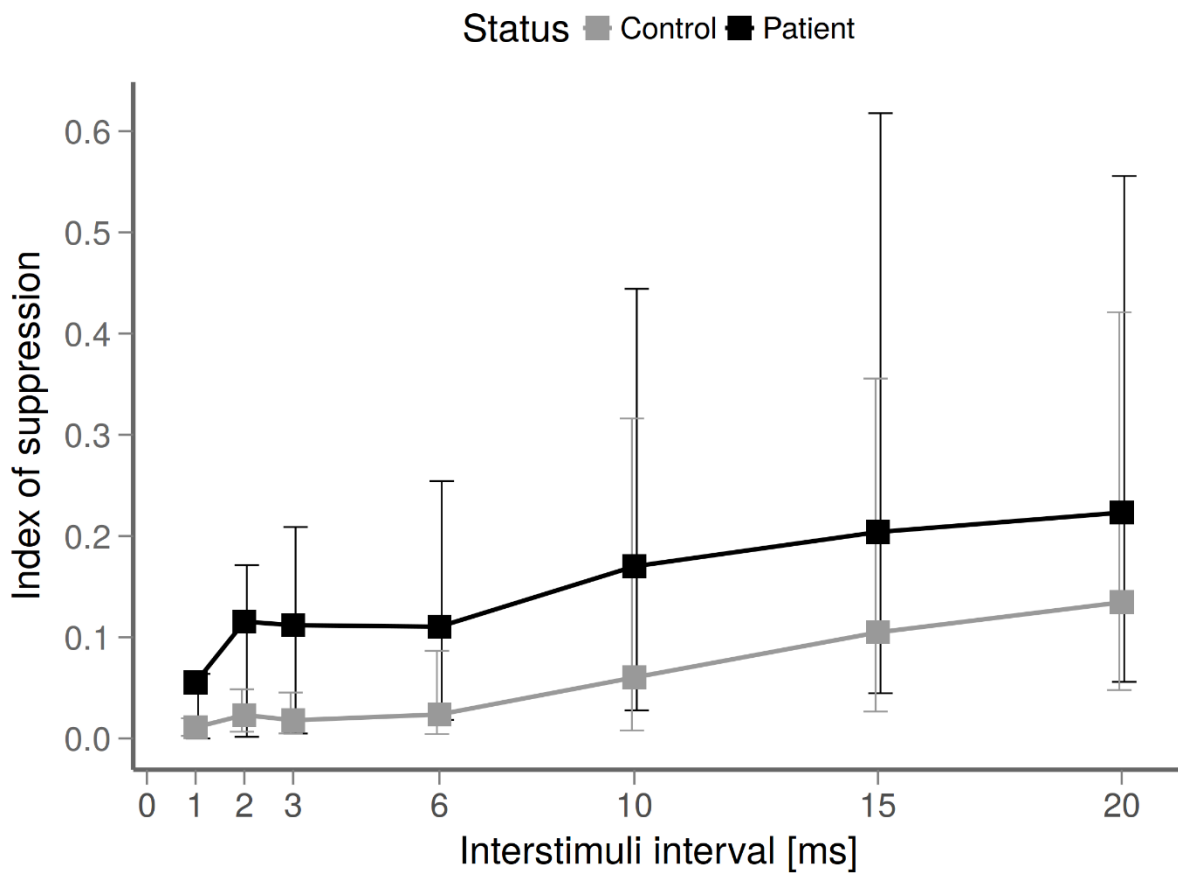
Pozn.: Data jsou uvedena jako medián (interkvantilový rozptyl). ISI – interstimulační interval mezi podmiňujícím a testovaným stimulem

Obr. 7.3.2.2a. Ukázka desinhibice párové stimulace u pacientky s idiopatickou skoliózou a u zdravé kontroly



Pozn.: Amplitudy MEP pacientky s idiopatickou skoliózou (vlevo) a zdravé kontroly (vpravo) v interstimulačním intervalu 3 ms. Červeně jsou nepodmiňované stimuly vybavené při 130% intenzitě klidového motorického prahu, černě jsou výsledky párové stimulace

Obr. 7.3.2.2b. Párová stimulace u pacientů s idiopatickou skoliózou a u zdravých kontrol



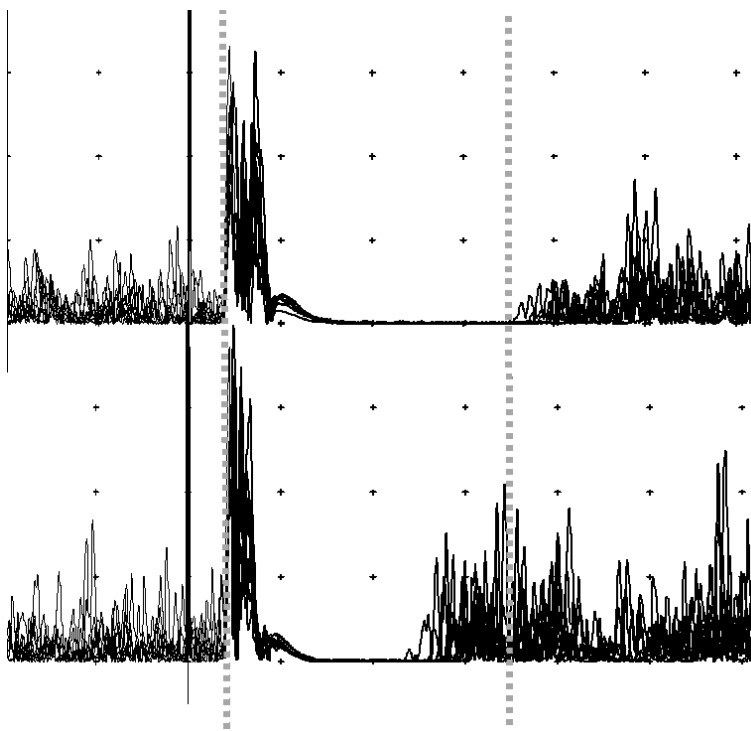
Pozn.: Desinhibice je nejvíce patrná na kratších interstimulačních intervalech. Body představují geometrické průměry, přímkou interkvartilový rozptyl mezi 1. a 3. kvartilem

Tab. 7.3.2.3. Kortikální perioda útlumu u pacientů s idiopatickou skoliózou a u zdravých kontrol

	Pacienti (N = 12)		$p$	Kontroly (N = 13)		$p$
	KX	KV		Vpravo	Vlevo	
CoSP onset [ms]	20,1±1,6	20,0±1,8	0,598	20,3±1,5	20,4±1,3	0,699
CoSP end [ms]	192,5±47,5	194,7±47,1	0,579	168,6±23,0	161,6±25,7	0,001
CoSP dur [ms]	172,4±47,0	174,6±47,3	0,568	148,3±23,1	140,6±26,0	<0,001

Pozn.: Data jsou uvedena jako průměr ± směrodatná odchylka. CoSP onset – začátek kortikální periody útlumu, CoSP end – její konec, CoSP dur – doba trvání; KX – konvexita, KV – konkavita

Obr. 7.3.2.3. Kortikální perioda útlumu u pacientky s idiopatickou skoliózou a u zdravé kontroly



Pozn.: Na horním obrázku je patrná prodloužená délka trvání kortikální periody útlumu u pacientky s idiopatickou skoliózou. Na dolním obrázku je normální nález u zdravého dobrovolníka

### 7.3.4 Diskuze

V naší studii jsme neprokázali významný rozdíl v latencích ani v amplitudách motorických evokovaných potenciálů u nemocných s idiopatickou skoliózou. Centrální motorický kondukční čas se u nemocných s idiopatickou skoliózou rovněž od zdravých dobrovolníků nelišil. Naše nálezy se shodují s předchozími publikovanými daty [173].

Měřením párové stimulace jsme prokázali desinhibici motorické kůry u pacientů s AIS podobně jako již bylo publikováno v předchozí studii [84], kde tato desinhibice byla výraznější v pravé hemisféře, tedy hemisféře zodpovědné za řízení svalů na straně konkavity. V naší studii jsme však neprokázali rozdíl ve prospěch konvexní strany křivky. Vysvětlení může být v použité metodice, neboť na našem pracovišti nemáme k dispozici fokální cívku, která umožňuje přesnější cílení stimulace [211, 212]. Nejvýraznější rozdíly jsme zjistili při vyšetření v kratších interstimulačních intervalech. S prodlužováním intervalu byly rozdíly mezi AIS a kontrolami méně patrné (viz obr. 7.3.2.2a). Naše výsledky jsou v souladu s nálezy předchozí práce [84].

Inhibice při párové stimulaci motorického kortexu v intervalu 1 – 6ms (SICI) je zprostředkovaná velmi pravděpodobně ionotropním GABA<sub>A</sub> receptorovým systémem, který vyvolává inhibiční presynaptické potenciály (IPSP) na I-interneuronech, které za normálního stavu excitují pyramidové neurony vrstvy V v motorické kůře [213]. GABA<sub>A</sub> receptory jsou chloridové kanály, které generují inhibiční postsynaptické potenciály (IPSP) a hyperpolarizují membránu I-neuronů. Snižují tak schopnost neuronu generovat vzruch [214]. S poklesem aktivity GABA – ergních neuronů se zvýší amplituda MEP. Je rozdíl mezi inhibicí v intervalu 1ms a 2,5ms. U intervalu 1 ms je nejspíše zprostředkovaný extrasynaptickou GABA [176]. SICI se účastní jemného ladění pohybu, tlumí nežádoucí aktivitu okolních svalů a zajišťuje tak plynulé provedení žádoucího motorického vzorce [177].

Není zatím jasné, zda se GABA<sub>B</sub> – ergní intrakortikální okruhy [179] podílejí na zprostředkování kortikální periody útlumu. Většina prací se k tomuto závěru kloní [171, 182, 215]. Na rozdíl od GABA<sub>A</sub> jsou GABA<sub>B</sub> – ergní postsynaptické metabotropní receptory spřažené s G – proteiny. Jejich hlavním efektem je inhibice vápníkových a aktivace inhibičních draslíkových kanálů (tzv. „inward rectifier“) [216]. Tyto systémy se neúčastní

pouze motorických procesů, ale také paměťových, emočních a kognitivních pochodů. Svou roli hrají v procesech lékových a drogových závislostí, tlumení bolesti, epilepsie, schizofrenie, Alzheimerovy nemoci, apod. [216, 217].

V naší studii jsme prokázali statisticky signifikantní prodloužené trvání kortikální periody útlumu u pacientů s idiopatickou skoliózou. V jiné práci toto prokázáno nebylo. Jednou z možností je rozdíl ve vyšetřovaných skupinách. Všichni naši pacienti měli těžkou skoliózu, indikovanou k operačnímu řešení na rozdíl od mírného postižení (Cobbův úhel 20 – 40°) u nemocných ve výše jmenované práci [173].

Patofyziologie progresivních a neprogresivních křivek se velmi pravděpodobně liší [76, 77]. U pacientů s těžkou AIS je ve zvýšené míře (až 48 %) nacházena abnormální poloha mozečkové tonsily [60]. Délka trvání CoSP se u mozečkových lézí prodlužuje [189, 190]. Lze tak spekulovat, že námi pozorovaná odchylka může například odpovídat vestibulocerebelární dysfunkci. Na tuto otázku neumíme validně odpovědět, protože jsme u našich nemocných neprováděli MR mozku a polohu mozečkových tonzil jsme nehodnotili.

### 7.3.5 Limity našeho pozorování

Jsme si vědomi i určitých limitů našich pozorování. Jedním z nich je nestejný věk pacientů a kontrol. U adolescentů je motorický práh oproti mladým dospělým o něco vyšší, nicméně perioda útlumu vyvolaná stimulací kontralaterální hemisféry se významně mezi věkovými skupinami neliší [218]. SICI a ICF u adolescentů a mladých dospělých je také beze změn [219].

## 7.4 Společná diskuze

Ve společné diskusi shrnujeme a interpretujeme získané výsledky. Naše studie se vůbec jako první zabývaly inhibicí zprostředkovanou okruhy na různých úrovních nervového systému, a to jednak v kůře a dále také v míše. Z výsledků jasně vyplývá, že přinejmenším jedna z patofyziologických příčin AIS spočívá v chybném nastavení inhibičního systému motorické kůry, zatímco míšní inhibice je nedotčená. Změny pozorované na úrovni paraspinálního svalstva lze považovat za sekundární.

Přehledné shrnutí výsledků uvádíme v Tab. 7.4, grafické znázornění na Obr. 7.4.

Tab. 7.4. Shrnutí hlavních výsledků práce

		Konvexita	Konkavita
A) Paravertebrální svalstvo	Jehlová EMG: Amplitudy MUPs	↑	↓
	Biopsie: proporce vláken typu I	Roste s tíží křivky (+ 5,8 % / 10 °)	S tíží křivky klesá (- 3,2 % / 10 °)
A) Mícha: Kožní perioda útlumu		↔	↔
B) Párová stimulace: Míra desinhibice		↑	↑↑
C) Kortikální perioda útlumu		↑	↑

Pozn.: Vztaheno ke kontrolám (s výjimkou jehlové EMG paravertebrálního svalstva). Vysvětlivky: ↑ – zvýšená, ↑↑ – výrazněji zvýšená, ↔ – nezměněná, ↓ – snižená

Naším nejzajímavějším pozorováním na lokální úrovni svalu je, že vyšší amplitudu potenciálů motorických jednotek (MUP) registrujeme tam, kde je vyšší proporce vláken I. typu. Obě tyto změny pravděpodobně odpovídají nutnosti větší práce kosterního svalstva na konvexitě. Proporce vláken I. typu se na konvexitě dále zvyšuje, pokud narůstá tíže skoliózy, vyjádřená Cobbovým úhlem. Na svalstvo konkavity naproti tomu nejsou kladeny takové biomechanické nároky, tato strana se tedy jeví jako „unavitelnější“ a „línější“. Se zvyšujícím se Cobbovým úhlem zde proporce vláken I. typu dále klesá. Uvedená pozorování tak reflektují disproporční nároky, které jsou kladeny na posturální svalstvo na odlišných stranách skoliotické křivky. Velmi pravděpodobně se jedná o sekundární změny dané strukturální abnormitou

samotnou. Obdobná disproporce v zastoupení jednotlivých typů svalových vláken již byla u AIS dokumentována [41, 42], nicméně nebyla dáována do souvislosti s EMG nálezem.

Kožní perioda útlumu se u AIS a zdravých kontrol neliší. Pozorovali jsme její normální počátek i dobu trvání. Neprokáali jsme tedy, že by nějak byly narušené míšní inhibiční okruhy, zodpovědné za ochranu organismu před bolestivým podnětem. Stejně tak se neliší doba vedení centrální částí motorické (pyramidové) dráhy, tj. není patrná jasná porucha vedení vlastního signálu pyramidovou drahou od motorické kůry až po úroveň výstupu motorických nervů v oblasti míšních kořenů.

Co se ale jeví jako narušené, je intrakortikální inhibice. U adolescentní idiopatické skoliózy je chybně nastavená inhibice, kterou zprostředkovává motorická kůra pomocí interneuronů koncentrovaných v její IV. vrstvě. Tato desinhibice je způsobena nedostatečnou aktivací těchto GABA<sub>A</sub> – ergních neuronů, které jsou nezbytné k vyladění jemného fázického pohybu tím, že tlumí nežádoucí aktivitu okolních excitačních vstupů [95, 177]. Tonická, GABA<sub>B</sub> – ergní inhibice neuronů I. kortikální vrstvy [220] se naopak jeví jako lehce nadměrná. V průběhu kortikální periody útlumu, která GABA<sub>B</sub> – ergní inhibici odráží [182], dochází k omezení intrakortikální inhibice, zprostředkované GABA<sub>A</sub> – populací [221].

Motorická kůra je u pacientů s AIS tedy nastavena odlišně od zdravé populace s relativně nedostatečnou GABA<sub>A</sub> a nadbytečnou GABA<sub>B</sub> – ergní inhibicí. S tím velmi pravděpodobně souvisejí nálezy morfologických i funkčních studií [83, 85]. Výše uvedené inhibiční děje jsou zásadní v procesech, které nazýváme sensorimotorickou integrací [94].

Vzhledem k tomu, že v oblasti pravé hemisféry byla míra GABA<sub>A</sub> – ergní inhibice v porovnání s levou stranou ještě nižší, můžeme již jen spekulovat, zda naše pozorování souvisejí s předchozími nálezy morfologických studií. Ty totiž nacházely změny právě zde. Právě hypoaktivita pravé hemisféry byla považována za jednu z možných patofyziologických příčin idiopatické skoliózy [85]. Vystává další otázka, zda změny v sensorimotorické integraci, které pozorujeme, nemůžou nějak souviset s centrální únavou, u níž je SICI redukována [222, 223] a CoSP prodloužena [224, 225], zatímco míšní inhibice zůstává nedotčená [226, 227]. Další otázkou, která by zasluhovala další ověření, je účast vestibulárních okruhů na nastavení intrakortikální a míšní inhibice. Naše studie si však tyto otázky nekladly, proto na ně nemůžeme dát uspokojivou odpověď.

Několik studií se zabývalo možnou podobností (resp. společnými mechanismy) u AIS a dystonie [84, 87, 123, 125]. I my jsme chtěli odpovědět na tyto otázky.

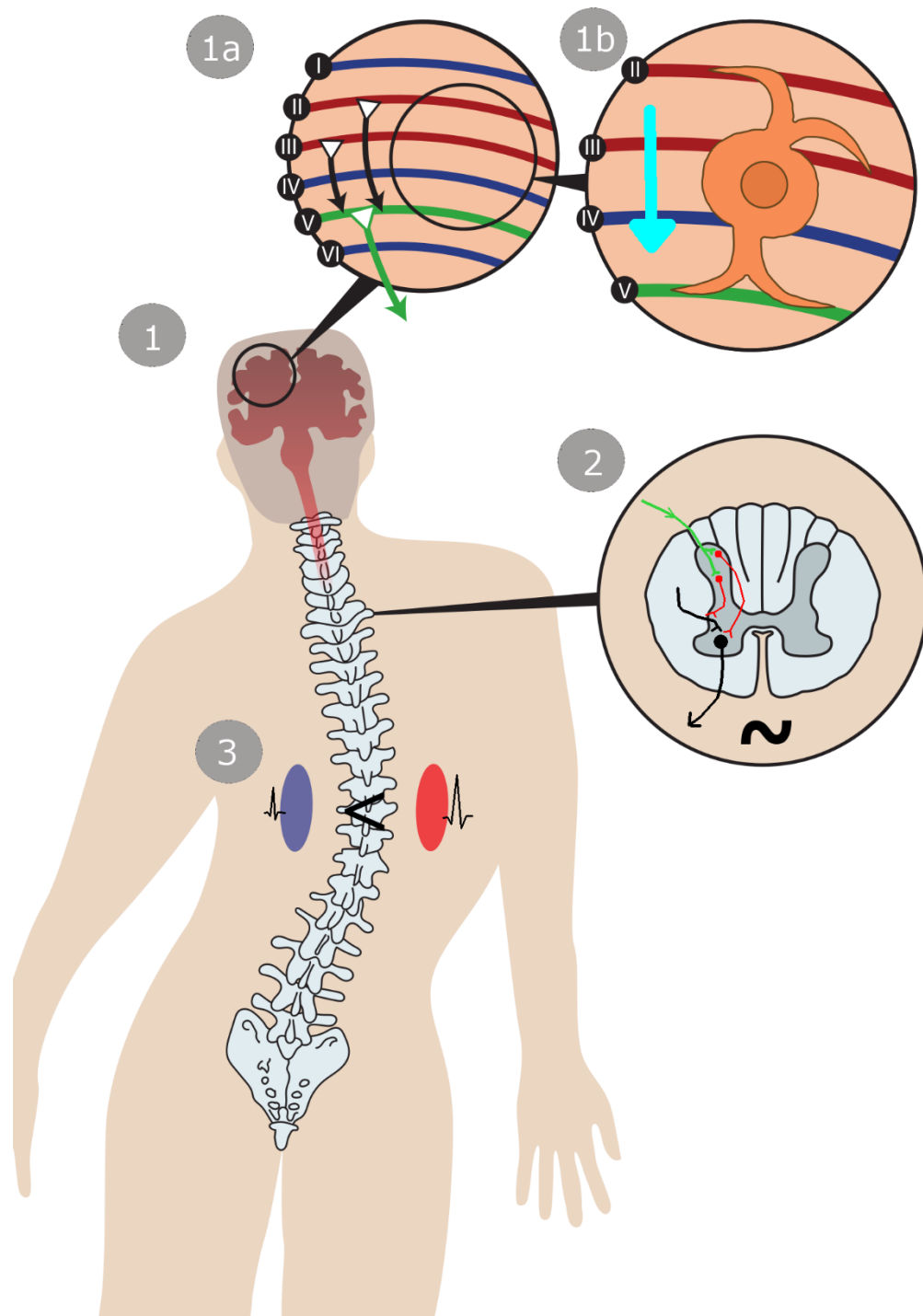
Na konvexní straně skoliotické křivky, která je považována některými autory za „dystonickou“ díky zvýšené excitabilitě kontralaterální motorické kůry [84], jsme našli vyšší proporci svalových vláken I. typu. V bioptických nálezech pacientů se sekundární a primární dystonií však byla nacházena pouze jejich atrofie [127]. Metodika MUP analýzy u našich nemocných byla odlišná od techniky provedené u cervikální dystonie [228] a tudíž nebylo možné výsledky přímo porovnat. Charakteristický „discharge“ snímaný z dystonických svalů [229] nebyl u skolióz zaznamenán.

Na míšní úrovni bylo u pacientů s dystonií pozorováno zkrácení trvání kožní periody útlumu [154]. My jsme také sledovali míšní inhibiční děje u nemocných s generalizovanou dystonií, kteří byli léčeni pomocí DBS, ale zkrácené trvání kožní periody útlumu jsme neprokázali [204].

Nemocní s dystonií mají většinou zkrácené trvání kortikální periody útlumu [186, 230]. Tyto změny nejsou patrné pokaždé [97]. V případě hluboké mozkové stimulace dochází k její normalizaci. Bylo však prokázáno, že již za dvě hodiny po vypnutí DBS se trvání CoSP zkracuje [204]. SICl je u pacientů s dystonií redukována [180, 231].

Na základě výše uvedených výsledků nelze říci, že a idiopatická skolióza patří k segmentální dystonii. Je však pravdou, že dystonie a idiopatická skolióza sdílejí některé základní patofyziologické mechanismy, např. desinhibici motorické kůry, která je způsobena dysfunkcí GABA<sub>A</sub> – ergní inhibice. Společným patofyziologickým momentem AIS a dystonie zůstává **narušená senzomotorická integrace.**

Obr. 7.4. Souhrn neurofyziologických nálezů u AIS



Pozn.: 1: Desinhibice motorické kůry při narušené senzomotorické integraci na kortikální úrovni: excitační I-neurony II. a III. vrstvy motorické kůry aktivují pyramidové neurony V. vrstvy (1a), I-neurony jsou inhibovány pomocí  $GABA_A$  – ergních neuronů (1b), zodpovídají za SICI.  $GABA_B$  – ergní inhibice, měřená CoSP, je mírně zvýšená. 2: na míšní úrovni je nociceptivní inhibice normální. 3: Na konkavitě (fialově) nižší amplitudy MUP odpovídají nižší proporcii vláken typu I a přispívají tak k větší únavnosti této strany

## 8 Závěr

Přes rozsáhlé patofyziologické studie představuje idiopatická skolióza enigmou, jejíž plné rozklíčování se zatím úspěšně vzpírá našemu poznání. Není pochyb, že kromě změn na lokální úrovni - ať už deformitě skeletu, která jí dala jméno, či narušené funkci nejen axiálního ale i končetinového svalstva; postihuje toto onemocnění centrální i periferní nervový systém. Svalová dysbalance, únava, chybná integrace senzitivních signálů, apod., se promítají až do mozkové kůry, která na ně musí reagovat změnou nastavení. A naopak – chybné nastavení základních reflexů či tonu vestibulárního aparátu ovlivňují aktivitu svalstva. Příčina je tedy pravděpodobně multifaktoriální.

Naše neurofyziologická pozorování poukazují na účast centrálního nervového systému v patogenezi idiopatické skoliózy a potvrzují pravdivost kaskádového konceptu, postulovaného Burwellem [32]. Jako první jsme se zabývali neurofyziologií inhibičních změn na úrovni míchy a jako první jsme srovnávali účast více inhibičních okruhů.

Klíčovým jevem na pozadí patofyziologie AIS je pravděpodobně chybná senzomotorická integrace, která se projevuje narušením inhibičních okruhů motorické kůry, nikoliv však narušením inhibice míšní. Považujeme to za zásadní pozorování, které poukazuje na primárně mozkovou než míšní dysfunkci. Zůstává otázkou, jak se dále tato senzomotorická desintegrace projevuje, nebo naopak, co ji zapříčiňuje. Můžeme pouze spekulovat o účasti vestibulárních okruhů, či o podílu centrální únavy.

Adolescentní idiopatická skolióza tak představuje onemocnění, jehož příčiny jsou velmi pravděpodobně multifaktoriální a patofyziologické změny se s různou měrou projevují v jednotlivých částech motorického systému, resp. na více místech celého organismu.

## 9 Conclusion

Although extensive studies remain aetiology, pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) is still unknown. From local changes at the level of vertebrae and paravertebral muscles, there is growing evidence that this disease affects also the peripheral and the central part of the nervous system. Muscle imbalance is probably reflected in the central nervous system and conversely impaired setting of elementary reflexes, tonus of vestibular apparatus, etc. influence the paravertebral muscles.

Our neurophysiological findings confirm the role of the central nervous system in the AIS pathogenesis and prove the cascade concept postulated by Burwell [32]. This study was first known to investigate the neurophysiology of spinal inhibition and first comparing inhibitory circuit abnormalities among themselves.

The impaired sensorimotor integration probably plays the key role in the AIS pathophysiology. It is impaired at the level of the motor cortex but not at the spinal cord. We conclude that primary cortical than spinal dysfunction lays in the background of the AIS pathogenesis. Question arises which factor stays in the background of this sensorimotor disintegration or how the impaired sensorimotor disintegration manifests. We can only speculate about the role of vestibular circuits or central fatigue.

Adolescent idiopathic scoliosis thus represents disease with probably multifactorial aetiology and pathophysiological changes that are represented distinctly not only over entire motor system but through the whole body.

## 10 Seznam zkratek

AIS – adolescentní idiopatická skolióza

ANS – autonomní nervový systém

CMAP – compound muscle action potential (sumační svalový akční potenciál)

CMCT – central motor conduction time (centrální motorický kondukční čas)

CNS – centrální nervový systém

CS – conditioning stimulus (podmiňující stimulus, viz párová stimulace)

CuSP – cutaneous silent periods (kožní perioda útlumu)

CoSP – cortical silent period (kortikální perioda útlumu)

DBS – deep brain stimulation (hluboká mozková stimulace)

ES – musculus erector spinae

fMRI – funkční magnetická rezonance

GABA – kyselina gama-amino-máselná

hMSC – human mesenchymal stem cells

ICF – intrakortikální facilitace

IPSP – inhibiční postsynaptický potenciál

IQR – interkvantilový rozptyl

IS – idiopatická skolióza

KS – kongenitální skolióza

KV – konkávní strana skoliotické křivky

KX – konvexní strana skoliotické křivky

LICI – long – interval intracortical inhibition

LTD – long – term depression

LTP – long – term potentiation

M1 – primární motorická kůra

MD – myotonická dystrofie (MD1 – 1. typu; MD2 – 2. typu)

MEP – motorické evokované potenciály

MRI – magnetic resonance imaging

Ncl – nucleus

PR – parietální rostrální kůra

PV – parietální ventrální kůra

QEMG – kvantitativní EMG analýza

rMT – resting motor treshold (klidový motorický práh)

rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

S1 – primární somatosenzorická kůra

S2 – sekundární somatosenzorická kůra

sEMG – surface (povrchové) EMG

SEP – somatosenzorické evokované potenciály

SICI – short – interval intracortical inhibition

SMI – sensorimotorická integrace

SSRI – selective serotonin re-uptake inhibitors (antidepresiva 3. generace, selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu)

TBS – theta burst stimulation

tDCS – transcranial direct current stimulation (transkraniální stimulace stejnosměrným elektrickým proudem)

TMS – transkraniální magnetická stimulace

TS – test stimulus (testovaný stimulus, viz párová stimulace)

## 11 Reference

1. Harms, J., M. Rauschmann, and M. Rickert, [*Therapy of scoliosis from a historical perspective*]. *Unfallchirurg*, 2015. **118 Suppl 1**: p. 28-36.
2. Khan, M.J., V.M. Srinivasan, and A.H. Jea, *The History of Bracing for Scoliosis*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016. **55(4)**: p. 320-5.
3. Hresko, M.T., *Clinical practice. Idiopathic scoliosis in adolescents*. *N Engl J Med*, 2013. **368(9)**: p. 834-41.
4. Weinstein, S.L., et al., *Adolescent idiopathic scoliosis*. *Lancet*, 2008. **371(9623)**: p. 1527-37.
5. Kouwenhoven, J.W. and R.M. Castelein, *The pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: review of the literature*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008. **33(26)**: p. 2898-908.
6. Tikoo, A., et al., *Current Concepts - Congenital Scoliosis*. *Open Orthop J*, 2017. **11**: p. 337-345.
7. Altaf, F., et al., *Adolescent idiopathic scoliosis*. *BMJ*, 2013. **346**: p. f2508.
8. Blaha, J. and E. Ettlerova, [*Systematic Long-term Screening of Scolioses.*]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 1998. **65(1)**: p. 35-7.
9. Konieczny, M.R., H. Senyurt, and R. Krauspe, *Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis*. *J Child Orthop*, 2013. **7(1)**: p. 3-9.
10. Čihák, R.r., et al., *Anatomie*. 2011, Praha: Grada.
11. Kaplan, K.M., J.M. Spivak, and J.A. Bendo, *Embryology of the spine and associated congenital abnormalities*. *Spine J*, 2005. **5(5)**: p. 564-76.
12. Darnell, D. and S.F. Gilbert, *Neuroembryology*. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2017. **6(1)**.
13. Keynes, R., *Patterning spinal nerves and vertebral bones*. *J Anat*, 2017.
14. Du, Q., et al., *Scoliosis epidemiology is not similar all over the world: a study from a scoliosis school screening on Chongming Island (China)*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016. **17**: p. 303.
15. Soucacos, P.N., et al., *School-screening for scoliosis. A prospective epidemiological study in northwestern and central Greece*. *J Bone Joint Surg Am*, 1997. **79(10)**: p. 1498-503.
16. Grivas, T.B., et al., *Association between adolescent idiopathic scoliosis prevalence and age at menarche in different geographic latitudes*. *Scoliosis*, 2006. **1**: p. 9.
17. Kamtsiuris, P., et al., [*Prevalence of somatic diseases in German children and adolescents. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2007. **50(5-6)**: p. 686-700.
18. Kratenova, J., et al., *Prevalence and risk factors of poor posture in school children in the Czech Republic*. *J Sch Health*, 2007. **77(3)**: p. 131-7.
19. Goldberg, C.J., et al., *Handedness and spinal deformity*. *Stud Health Technol Inform*, 2006. **123**: p. 442-8.
20. Clark, E.M., et al., *Association between components of body composition and scoliosis: a prospective cohort study reporting differences identifiable before the onset of scoliosis*. *J Bone Miner Res*, 2014. **29(8)**: p. 1729-36.
21. Ramirez, M., et al., *Body composition in adolescent idiopathic scoliosis*. *Eur Spine J*, 2013. **22(2)**: p. 324-9.
22. Zaina, F., et al., *Prevalence of idiopathic scoliosis in anorexia nervosa patients: results from a cross-sectional study*. *Eur Spine J*, 2017.
23. Burwell, R.G., et al., *Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls - a double neuro-osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy*. *Scoliosis*, 2009. **4**: p. 24.
24. Muminagic, S., et al., *Way of life as emphasizing factors in the progression of idiopathic scoliosis in adolescence era*. *Mater Sociomed*, 2012. **24(3)**: p. 182-5.

25. Wynne-Davies, R., *Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey.* J Bone Joint Surg Br, 1968. **50**(1): p. 24-30.
26. Grauers, A., E. Einarsdottir, and P. Gerdhem, *Genetics and pathogenesis of idiopathic scoliosis.* Scoliosis Spinal Disord, 2016. **11**: p. 45.
27. Olbertz, C., et al., *Concordance for curve type in idiopathic scoliosis among family members.* Acta Ortop Bras, 2017. **25**(3): p. 90-94.
28. Kou, I., et al., *Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis.* Nat Genet, 2013. **45**(6): p. 676-9.
29. Qin, X., et al., *Genetic Variant of GPR126 Gene is Functionally Associated With Adolescent Idiopathic Scoliosis in Chinese Population.* Spine (Phila Pa 1976), 2017. **42**(19): p. E1098-E1103.
30. Berger, H., A. Wodarz, and A. Borchers, *PTK7 Faces the Wnt in Development and Disease.* Front Cell Dev Biol, 2017. **5**: p. 31.
31. Buchan, J.G., et al., *Kinesin family member 6 (kif6) is necessary for spine development in zebrafish.* Dev Dyn, 2014. **243**(12): p. 1646-57.
32. Burwell, R.G., et al., *Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): a multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin.* Scoliosis Spinal Disord, 2016. **11**: p. 8.
33. Burwell, R.G., et al., *Adolescent idiopathic scoliosis (AIS), environment, exposome and epigenetics: a molecular perspective of postnatal normal spinal growth and the etiopathogenesis of AIS with consideration of a network approach and possible implications for medical therapy.* Scoliosis, 2011. **6**(1): p. 26.
34. McMaster, M.E., *Heated indoor swimming pools, infants, and the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: a neurogenic hypothesis.* Environ Health, 2011. **10**: p. 86.
35. Ji, X.R., et al., *Change of selenium in environment and risk of adolescent idiopathic scoliosis: a retrospective cohort study.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. **17**(18): p. 2499-503.
36. Grivas, T.B., et al., *Maternal age at birth: does it dictate the epigenotypic expression of the trunkal asymmetry of a child?* Stud Health Technol Inform, 2012. **176**: p. 36-42.
37. Pialasse, J.P., et al., *A procedure to detect abnormal sensorimotor control in adolescents with idiopathic scoliosis.* Gait Posture, 2017. **57**: p. 124-129.
38. Brink, R.C., et al., *Asymmetry of the Vertebral Body and Pedicles in the True Transverse Plane in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A CT-Based Study.* Spine Deform, 2017. **5**(1): p. 37-45.
39. Guo, X., et al., *Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis. Results of disproportionate endochondral-membranous bone growth.* J Bone Joint Surg Br, 2003. **85**(7): p. 1026-31.
40. Castelein, R.M., J.H. van Dieen, and T.H. Smit, *The role of dorsal shear forces in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis--a hypothesis.* Med Hypotheses, 2005. **65**(3): p. 501-8.
41. Fidler, M.W. and R.L. Jowett, *Muscle imbalance in the aetiology of scoliosis.* J Bone Joint Surg Br, 1976. **58**(2): p. 200-1.
42. Mannion, A.F., et al., *Paraspinal muscle fibre type alterations associated with scoliosis: an old problem revisited with new evidence.* Eur Spine J, 1998. **7**(4): p. 289-93.
43. Meier, M.P., et al., *Fiber transformations in multifidus muscle of young patients with idiopathic scoliosis.* Spine (Phila Pa 1976), 1997. **22**(20): p. 2357-64.
44. Jiang, J., et al., *Volumetric and Fatty Infiltration Imbalance of Deep Paravertebral Muscles in Adolescent Idiopathic Scoliosis.* Med Sci Monit, 2017. **23**: p. 2089-2095.
45. Zoabli, G., P.A. Mathieu, and C.E. Aubin, *Back muscles biometry in adolescent idiopathic scoliosis.* Spine J, 2007. **7**(3): p. 338-44.
46. Talbot, J. and L. Maves, *Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease.* Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2016. **5**(4): p. 518-34.
47. Wilson, J.M., et al., *The effects of endurance, strength, and power training on muscle fiber type shifting.* J Strength Cond Res, 2012. **26**(6): p. 1724-9.

48. Muchlinski, M.N., et al., *How the Brain May Have Shaped Muscle Anatomy and Physiology: A Preliminary Study*. *Anat Rec (Hoboken)*, 2018. **301**(3): p. 528-537.
49. Iliopoulos, P., et al., *Asymmetric evolution of anterior chest wall blood supply in female adolescents with progressive right-convex thoracic idiopathic scoliosis*. *Eur Spine J*, 2007. **16**(9): p. 1343-7.
50. Sevastik, J.A., *Dysfunction of the autonomic nerve system (ANS) in the aetiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis*. *Stud Health Technol Inform*, 2002. **88**: p. 20-3.
51. Repko, M., et al., *The role of the autonomic nervous system in the etiology of idiopathic scoliosis: prospective electron microscopic and morphometric study*. *Childs Nerv Syst*, 2008. **24**(6): p. 731-4.
52. Chu, W.C., et al., *Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent scoliosis - Result of asynchronous neuro-osseous growth, summary of an electronic focus group debate of the IBSE*. *Scoliosis*, 2008. **3**: p. 8.
53. Lao, L.F., et al., *Uncoupled neuro-osseous growth in adolescent idiopathic scoliosis? A preliminary study of 90 adolescents with whole-spine three-dimensional magnetic resonance imaging*. *Eur Spine J*, 2011. **20**(7): p. 1081-6.
54. Deng, M., et al., *MRI-based morphological evidence of spinal cord tethering predicts curve progression in adolescent idiopathic scoliosis*. *Spine J*, 2015. **15**(6): p. 1391-401.
55. Deliagina, T., *Vestibular compensation in lampreys: impairment and recovery of equilibrium control during locomotion*. *J Exp Biol*, 1997. **200**(Pt 10): p. 1459-71.
56. Hitier, M., et al., *Lateral Semicircular Canal Asymmetry in Idiopathic Scoliosis: An Early Link between Biomechanical, Hormonal and Neurosensory Theories?* *PLoS One*, 2015. **10**(7): p. e0131120.
57. Lambert, F.M., et al., *Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: a possible answer from *Xenopus**. *J Neurosci*, 2009. **29**(40): p. 12477-83.
58. De Waele, C., et al., *A radiological analysis of the postural syndromes following hemilabyrinthectomy and selective canal and otolith lesions in the guinea pig*. *Exp Brain Res*, 1989. **77**(1): p. 166-82.
59. Cakrt, O., et al., *Subjective visual vertical in patients with idiopathic scoliosis*. *J Vestib Res*, 2011. **21**(3): p. 161-5.
60. Lee, R.K., et al., *Effect of upright position on tonsillar level in adolescent idiopathic scoliosis*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(8): p. 2397-402.
61. Sun, X., et al., *Variations of the position of the cerebellar tonsil in idiopathic scoliotic adolescents with a Cobb angle >40 degrees: a magnetic resonance imaging study*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007. **32**(15): p. 1680-6.
62. Shi, L., et al., *Volumetric changes in cerebellar regions in adolescent idiopathic scoliosis compared with healthy controls*. *Spine J*, 2013. **13**(12): p. 1904-11.
63. Inoue, A., et al., *Effect of vestibular dysfunction on the development of gross motor function in children with profound hearing loss*. *Audiol Neurootol*, 2013. **18**(3): p. 143-51.
64. Suarez, H., et al., *Balance sensory organization in children with profound hearing loss and cochlear implants*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007. **71**(4): p. 629-37.
65. Brzezinski, A., *Melatonin in humans*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(3): p. 186-95.
66. Sharafati-Chaleshtori, R., et al., *Melatonin and human mitochondrial diseases*. *J Res Med Sci*, 2017. **22**: p. 2.
67. Amstrup, A.K., et al., *Melatonin and the skeleton*. *Osteoporos Int*, 2013. **24**(12): p. 2919-27.
68. Thillard, M.J., *[Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick]*. *C R Hebd Seances Acad Sci*, 1959. **248**(8): p. 1238-40.
69. Machida, M., et al., *An experimental study in chickens for the pathogenesis of idiopathic scoliosis*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1993. **18**(12): p. 1609-15.
70. O'Kelly, C., et al., *The production of scoliosis after pinealectomy in young chickens, rats, and hamsters*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999. **24**(1): p. 35-43.

71. Machida, M., et al., *Pathological mechanism of idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized rats*. Eur Spine J, 2005. **14**(9): p. 843-8.
72. Machida, M., et al., *Experimental scoliosis in melatonin-deficient C57BL/6J mice without pinealectomy*. J Pineal Res, 2006. **41**(1): p. 1-7.
73. Cheung, K.M., et al., *The effect of pinealectomy on scoliosis development in young nonhuman primates*. Spine (Phila Pa 1976), 2005. **30**(18): p. 2009-13.
74. Reiter, R.J., et al., *Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions*. Adv Med Sci, 2007. **52**: p. 11-28.
75. Man, G.C., et al., *A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(9): p. 16484-99.
76. Girardo, M., et al., *The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS)*. Eur Spine J, 2011. **20 Suppl 1**: p. S68-74.
77. Man, G.C., et al., *Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis*. J Pineal Res, 2011. **50**(4): p. 395-402.
78. Zamecnik, J., et al., *Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Expression of melatonin receptors 1A/1B, calmodulin and estrogen receptor 2 in deep paravertebral muscles revisited*. Mol Med Rep, 2016. **14**(6): p. 5719-5724.
79. Mantzoros, C.S. and S.J. Moschos, *Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **49**(5): p. 551-67.
80. Qiu, Y., et al., *Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis*. Spine (Phila Pa 1976), 2007. **32**(24): p. 2703-10.
81. Tam, E.M., et al., *Lower Muscle Mass and Body Fat in Adolescent Idiopathic Scoliosis Are Associated With Abnormal Leptin Bioavailability*. Spine (Phila Pa 1976), 2016. **41**(11): p. 940-6.
82. Wu, T., et al., *Role of Enhanced Central Leptin Activity in a Scoliosis Model Created in Bipedal Amputated Mice*. Spine (Phila Pa 1976), 2015. **40**(19): p. E1041-5.
83. Domenech, J., et al., *Abnormal activation of the motor cortical network in idiopathic scoliosis demonstrated by functional MRI*. Eur Spine J, 2011. **20**(7): p. 1069-78.
84. Domenech, J., et al., *Motor cortical hyperexcitability in idiopathic scoliosis: could focal dystonia be a subclinical etiological factor?* Eur Spine J, 2010. **19**(2): p. 223-30.
85. Wang, D., et al., *Abnormal cerebral cortical thinning pattern in adolescent girls with idiopathic scoliosis*. Neuroimage, 2012. **59**(2): p. 935-42.
86. Wang, D., et al., *Altered topological organization of cortical network in adolescent girls with idiopathic scoliosis*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e83767.
87. Domenech, J., et al., *Somatosensory cortexotomy induces motor cortical hyperexcitability and scoliosis: an experimental study in developing rats*. Spine J, 2013. **13**(8): p. 938-46.
88. Joly, O., et al., *A new approach to corpus callosum anomalies in idiopathic scoliosis using diffusion tensor magnetic resonance imaging*. Eur Spine J, 2014. **23**(12): p. 2643-9.
89. Lee, J.S., et al., *Adolescent idiopathic scoliosis may not be associated with brain abnormalities*. Acta Radiol, 2009. **50**(8): p. 941-6.
90. Shi, L., et al., *Response to article: Adolescent idiopathic scoliosis may not be associated with brain abnormalities*. Acta Radiol, 2010. **51**(6): p. 711; author reply 712.
91. Moreno-Lopez, Y., et al., *Sensorimotor Integration by Corticospinal System*. Front Neuroanat, 2016. **10**: p. 24.
92. Hinkley, L.B., et al., *Sensorimotor integration in S2, PV, and parietal rostroventral areas of the human sylvian fissure*. J Neurophysiol, 2007. **97**(2): p. 1288-97.
93. Perez, M.A., et al., *Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans*. Exp Brain Res, 2004. **159**(2): p. 197-205.
94. Matur, Z. and A.E. Oge, *Sensorimotor Integration During Motor Learning: Transcranial Magnetic Stimulation Studies*. Noro Psikiyatrs Ars, 2017. **54**(4): p. 358-363.

95. Abbruzzese, G., et al., *Changes of intracortical inhibition during motor imagery in human subjects*. *Neurosci Lett*, 1999. **263**(2-3): p. 113-6.
96. Hess, A., et al., *Task-dependent modulation of inhibitory actions within the primary motor cortex*. *Exp Brain Res*, 1999. **124**(3): p. 321-30.
97. Stinear, C.M. and W.D. Byblow, *Task-dependent modulation of silent period duration in focal hand dystonia*. *Mov Disord*, 2005. **20**(9): p. 1143-51.
98. Abbruzzese, G. and A. Berardelli, *Sensorimotor integration in movement disorders*. *Mov Disord*, 2003. **18**(3): p. 231-40.
99. Patel, N., J. Jankovic, and M. Hallett, *Sensory aspects of movement disorders*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(1): p. 100-12.
100. Velasques, B., et al., *Sensorimotor integration and psychopathology: motor control abnormalities related to psychiatric disorders*. *World J Biol Psychiatry*, 2011. **12**(8): p. 560-73.
101. Freitas, C., H. Mondragon-Llorca, and A. Pascual-Leone, *Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future*. *Exp Gerontol*, 2011. **46**(8): p. 611-27.
102. Khedr, E.M., et al., *The relationship between motor cortex excitability and severity of Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study*. *Neurophysiol Clin*, 2011. **41**(3): p. 107-13.
103. Kaskie, R.E. and F. Ferrarelli, *Investigating the neurobiology of schizophrenia and other major psychiatric disorders with Transcranial Magnetic Stimulation*. *Schizophr Res*, 2017.
104. Khedr, E.M., et al., *Altered cortical excitability in anorexia nervosa*. *Neurophysiol Clin*, 2014. **44**(3): p. 291-9.
105. Robol, E., A. Fiaschi, and P. Manganotti, *Effects of citalopram on the excitability of the human motor cortex: a paired magnetic stimulation study*. *J Neurol Sci*, 2004. **221**(1-2): p. 41-6.
106. Beaulieu, M., et al., *Postural imbalance in non-treated adolescent idiopathic scoliosis at different periods of progression*. *Eur Spine J*, 2009. **18**(1): p. 38-44.
107. Le Berre, M., et al., *Clinical balance tests, proprioceptive system and adolescent idiopathic scoliosis*. *Eur Spine J*, 2017. **26**(6): p. 1638-1644.
108. Thomas, C., et al., *P50 gating deficit in Alzheimer dementia correlates to frontal neuropsychological function*. *Neurobiol Aging*, 2010. **31**(3): p. 416-24.
109. Gaudio, S., S.J. Brooks, and G. Riva, *Nonvisual multisensory impairment of body perception in anorexia nervosa: a systematic review of neuropsychological studies*. *PLoS One*, 2014. **9**(10): p. e110087.
110. Hebebrand, J., et al., *The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications*. *Mol Psychiatry*, 2007. **12**(1): p. 23-35.
111. Riva, G., *Neurobiology of Anorexia Nervosa: Serotonin Dysfunctions Link Self-Starvation with Body Image Disturbances through an Impaired Body Memory*. *Front Hum Neurosci*, 2016. **10**: p. 600.
112. Yamamoto, A., et al., *Dissatisfaction with own body makes patients with eating disorders more sensitive to pain*. *J Pain Res*, 2017. **10**: p. 1667-1675.
113. Picelli, A., et al., *Do adolescents with idiopathic scoliosis have body schema disorders? A cross-sectional study*. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2016. **29**(1): p. 89-96.
114. Auerbach, J.D., et al., *Body image in patients with adolescent idiopathic scoliosis: validation of the Body Image Disturbance Questionnaire--Scoliosis Version*. *J Bone Joint Surg Am*, 2014. **96**(8): p. e61.
115. MacNeilage, P.F., *Evolution of whole-body asymmetry related to handedness*. *Cortex*, 2006. **42**(1): p. 94-5.
116. Rogers, L.J., P. Zucca, and G. Vallortigara, *Advantages of having a lateralized brain*. *Proc Biol Sci*, 2004. **271** **Suppl 6**: p. S420-2.
117. Sainburg, R.L., *Convergent models of handedness and brain lateralization*. *Front Psychol*, 2014. **5**: p. 1092.

118. Catanzariti, J.F., et al., *Eye-hand laterality and right thoracic idiopathic scoliosis*. Eur Spine J, 2014. **23**(6): p. 1232-6.
119. Schlosser, T.P.C., et al., *Scoliosis convexity and organ anatomy are related*. Eur Spine J, 2017. **26**(6): p. 1595-1599.
120. Albanese, A., et al., *Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update*. Mov Disord, 2013. **28**(7): p. 863-73.
121. Geyer, H.L. and S.B. Bressman, *The diagnosis of dystonia*. Lancet Neurol, 2006. **5**(9): p. 780-90.
122. Comella, C.L., *Dystonia: Then and now*. Parkinsonism Relat Disord, 2017.
123. Defazio, G., et al., *Primary cervical dystonia and scoliosis: a multicenter case-control study*. Neurology, 2003. **60**(6): p. 1012-5.
124. O'Riordan, S., T. Lynch, and M. Hutchinson, *Familial adolescent-onset scoliosis and later segmental dystonia in an Irish family*. J Neurol, 2004. **251**(7): p. 845-8.
125. Micheli, F., et al., *Dopa-responsive dystonia masquerading as idiopathic kyphoscoliosis*. Clin Neuropharmacol, 1991. **14**(4): p. 367-71.
126. Gonzalez-Alegre, P., et al., *Exploring the link between dystonia genes and idiopathic scoliosis*. J Pediatr Orthop, 2013. **33**(6): p. e65-6.
127. Niiyama, T., et al., *Skeletal muscle abnormalities in two patients with dystonia*. Acta Neuropathol, 2002. **104**(6): p. 670-3.
128. Sevastik, J., R.G. Burwell, and P.H. Dangerfield, *A new concept for the etiopathogenesis of the thoracospinal deformity of idiopathic scoliosis: summary of an electronic focus group debate of the IBSE*. Eur Spine J, 2003. **12**(4): p. 440-50.
129. Elefteriou, F., et al., *Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART*. Nature, 2005. **434**(7032): p. 514-20.
130. Lowe, T.G., R.G. Burwell, and P.H. Dangerfield, *Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis (AIS): can they predict curve progression and severity? Summary of an electronic focus group debate of the IBSE*. Eur Spine J, 2004. **13**(3): p. 257-65.
131. Dungal, P., *Ortopedie*. 2005, Praha: Grada.
132. Janicki, J.A. and B. Alman, *Scoliosis: Review of diagnosis and treatment*. Paediatr Child Health, 2007. **12**(9): p. 771-6.
133. Musson, R.E., et al., *Imaging in childhood scoliosis: a pictorial review*. Postgrad Med J, 2010. **86**(1017): p. 419-27.
134. Simony, A., et al., *Incidence of cancer in adolescent idiopathic scoliosis patients treated 25 years previously*. Eur Spine J, 2016. **25**(10): p. 3366-3370.
135. King, H.A., et al., *The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis*. J Bone Joint Surg Am, 1983. **65**(9): p. 1302-13.
136. Lenke, L.G., C.C. Edwards, 2nd, and K.H. Bridwell, *The Lenke classification of adolescent idiopathic scoliosis: how it organizes curve patterns as a template to perform selective fusions of the spine*. Spine (Phila Pa 1976), 2003. **28**(20): p. S199-207.
137. Lenke, L.G., et al., *Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis*. J Bone Joint Surg Am, 2001. **83-A**(8): p. 1169-81.
138. Negrini, S., et al., *Braces for idiopathic scoliosis in adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. CD006850.
139. Noonan, K.J., et al., *Use of the Milwaukee brace for progressive idiopathic scoliosis*. J Bone Joint Surg Am, 1996. **78**(4): p. 557-67.
140. Bettany-Saltikov, J., et al., *Surgical versus non-surgical interventions in people with adolescent idiopathic scoliosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(4): p. CD010663.
141. Smania, N., et al., *Neurophysiological basis of rehabilitation of adolescent idiopathic scoliosis*. Disabil Rehabil, 2008. **30**(10): p. 763-71.
142. Lee, D.H., G.C. Claussen, and S. Oh, *Clinical nerve conduction and needle electromyography studies*. J Am Acad Orthop Surg, 2004. **12**(4): p. 276-87.

143. Mesrati, F. and M.F. Vecchierini, *F-waves: neurophysiology and clinical value*. Neurophysiol Clin, 2004. **34**(5): p. 217-43.
144. Daube, J.R. and D.I. Rubin, *Needle electromyography*. Muscle Nerve, 2009. **39**(2): p. 244-70.
145. Meekins, G.D., Y. So, and D. Quan, *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine evidenced-based review: use of surface electromyography in the diagnosis and study of neuromuscular disorders*. Muscle Nerve, 2008. **38**(4): p. 1219-24.
146. Farahpour, N., et al., *Electromyographic responses of erector spinae and lower limb's muscles to dynamic postural perturbations in patients with adolescent idiopathic scoliosis*. J Electromyogr Kinesiol, 2014. **24**(5): p. 645-51.
147. Zetterberg, C., et al., *Electromyography of the paravertebral muscles in idiopathic scoliosis. Measurements of amplitude and spectral changes under load*. Acta Orthop Scand, 1984. **55**(3): p. 304-9.
148. de Oliveira, A.S., et al., *Electromyographic analysis of paravertebral muscles in patients with idiopathic scoliosis*. Spine (Phila Pa 1976), 2011. **36**(5): p. E334-9.
149. Farahpour, N., H. Younesian, and F. Bahrpeyma, *Electromyographic activity of erector spinae and external oblique muscles during trunk lateral bending and axial rotation in patients with adolescent idiopathic scoliosis and healthy subjects*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2015. **30**(5): p. 411-7.
150. Floeter, M.K., *Cutaneous silent periods*. Muscle Nerve, 2003. **28**(4): p. 391-401.
151. Vasko, P., et al., *Preserved cutaneous silent period in cervical root avulsion*. J Spinal Cord Med, 2017. **40**(2): p. 175-180.
152. Kofler, M., et al., *Cutaneous silent periods in intramedullary spinal cord lesions*. J Neurol Sci, 2003. **216**(1): p. 67-79.
153. Stetkarova, I., M. Kofler, and A.A. Leis, *Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia*. Clin Neurophysiol, 2001. **112**(1): p. 78-85.
154. Pullman, S.L., et al., *Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia*. Neurology, 1996. **46**(2): p. 503-8.
155. Stetkarova, I., M. Kofler, and V. Majerova, *Cutaneous silent periods in multiple system atrophy*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2015. **159**(2): p. 327-32.
156. Sonkaya, A.R., et al., *The investigation into the cutaneous silent period in patients with essential tremor pre-treatment and post-treatment*. Acta Neurol Belg, 2016. **116**(4): p. 583-588.
157. Pujia, F., et al., *Cutaneous silent period in hand muscles is lengthened by tramadol: Evidence for monoaminergic modulation?* Neurosci Lett, 2012. **528**(1): p. 78-82.
158. Pujia, F., et al., *Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram on the cutaneous silent period: a randomized controlled study in healthy volunteers*. Neurosci Lett, 2014. **566**: p. 17-20.
159. Dobosiewicz, K., *Neurophysiological mechanism of the unloading reflex as a prognostic factor in the early stages of idiopathic adolescent scoliosis*. Eur Spine J, 1997. **6**(2): p. 93-7.
160. Perret, C. and J. Robert, *Neurophysiological mechanism of the unloading reflex as a prognostic factor in the early stages of idiopathic adolescent scoliosis*. Eur Spine J, 2001. **10**(4): p. 363-5.
161. McNeil, C.J., et al., *Testing the excitability of human motoneurons*. Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 152.
162. Kumru, H., et al., *Neurophysiological evidence for muscle tone reduction by intrathecal baclofen at the brainstem level*. Clin Neurophysiol, 2011. **122**(6): p. 1229-37.
163. Czernicki, K., et al., *Hoffmann reflex in idiopathic scoliosis*. Stud Health Technol Inform, 2006. **123**: p. 146-50.
164. Barker, A.T., R. Jalinous, and I.L. Freeston, *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. Lancet, 1985. **1**(8437): p. 1106-7.
165. Chen, R., et al., *The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee*. Clin Neurophysiol, 2008. **119**(3): p. 504-32.

166. Bach, M., M. Stöhr, and H. Stöhr Dichgans Buettner, *Evozierte Potenziale : SEP - VEP - AEP - EKP - MEP ; mit 50 Tabellen*. 2005, Heidelberg: Springer Medizin.
167. Ambler, Z.k., J. Bednařík, and E.e. Růžička, *Klinická neurologie*. 2008, Praha: Triton.
168. Groppa, S., et al., *A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee*. Clin Neurophysiol, 2012. **123**(5): p. 858-82.
169. Temesi, J., et al., *Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris*. J Neuroeng Rehabil, 2014. **11**: p. 40.
170. Wassermann, E.M., *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. 2011, Oxford [u.a.: Oxford Univ. Press.
171. Rossini, P.M., et al., *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee*. Clin Neurophysiol, 2015. **126**(6): p. 1071-107.
172. Glasby, M.A., et al., *Transcranial magnetic stimulation in the semi-quantitative, pre-operative assessment of patients undergoing spinal deformity surgery*. Eur Spine J, 2016.
173. Kimiskidis, V.K., et al., *Idiopathic scoliosis: a transcranial magnetic stimulation study*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007. **7**(2): p. 155-60.
174. Bareš, M., J. Dufek, and P. Kaňovský, *Transkraniální magnetická stimulace*. 2003, Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů.
175. Chen, R., *Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex*. Exp Brain Res, 2004. **154**(1): p. 1-10.
176. Stagg, C.J., et al., *Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex*. J Physiol, 2011. **589**(Pt 23): p. 5845-55.
177. Berardelli, A., et al., *Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders*. Brain Stimul, 2008. **1**(3): p. 183-91.
178. Di Lazzaro, V. and U. Ziemann, *The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex*. Front Neural Circuits, 2013. **7**: p. 18.
179. McDonnell, M.N., Y. Orekhov, and U. Ziemann, *The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex*. Exp Brain Res, 2006. **173**(1): p. 86-93.
180. Hallett, M., *Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition*. Neurobiol Dis, 2011. **42**(2): p. 177-84.
181. Yacyshyn, A.F., et al., *Motoneuron responsiveness to corticospinal tract stimulation during the silent period induced by transcranial magnetic stimulation*. Exp Brain Res, 2016. **234**(12): p. 3457-3463.
182. Stetkarova, I. and M. Kofler, *Differential effect of baclofen on cortical and spinal inhibitory circuits*. Clin Neurophysiol, 2013. **124**(2): p. 339-45.
183. Barry, M.D., et al., *Selective effects of baclofen on use-dependent modulation of GABAB inhibition after tetraplegia*. J Neurosci, 2013. **33**(31): p. 12898-907.
184. Inghilleri, M., et al., *Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans*. Exp Brain Res, 1996. **109**(3): p. 467-72.
185. Paulus, W., et al., *State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation*. Brain Stimul, 2008. **1**(3): p. 151-63.
186. Pirio Richardson, S., *Enhanced dorsal premotor-motor inhibition in cervical dystonia*. Clin Neurophysiol, 2015. **126**(7): p. 1387-91.
187. Sandbrink, F., et al., *Motor cortex excitability in stiff-person syndrome*. Brain, 2000. **123** ( Pt 11): p. 2231-9.
188. Logullo, F., P. Di Bella, and L. Provinciali, *Motor evoked potentials in a case of stiff-man syndrome: a longitudinal study*. Ital J Neurol Sci, 1999. **20**(2): p. 133-8.

189. Restivo, D.A., et al., *Cortical silent period prolongation in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2)*. *Funct Neurol*, 2004. **19**(1): p. 37-41.
190. Battaglia, F., et al., *Unilateral cerebellar stroke disrupts movement preparation and motor imagery*. *Clin Neurophysiol*, 2006. **117**(5): p. 1009-16.
191. Guglietti, C.L., et al., *Meditation-related increases in GABAB modulated cortical inhibition*. *Brain Stimul*, 2013. **6**(3): p. 397-402.
192. Chen, Z., et al., *Comparison of somatosensory evoked potentials between adolescent idiopathic scoliosis and congenital scoliosis without neural axis abnormalities*. *Spine J*, 2014. **14**(7): p. 1095-8.
193. Cheng, J.C., et al., *Correlation between curve severity, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in adolescent idiopathic scoliosis*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999. **24**(16): p. 1679-84.
194. Chu, W.C., et al., *Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008. **33**(6): p. 673-80.
195. Bergmann, M., J. Weis, and S. Probst-Cousin, *[Muscle biopsy : Indications and techniques]*. *Pathologe*, 2009. **30**(5): p. 345-6, 348-51.
196. Gaudreault, N., et al., *Assessment of the paraspinal muscles of subjects presenting an idiopathic scoliosis: an EMG pilot study*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2005. **6**: p. 14.
197. Anderson, J.L., et al., *Brain function in Duchenne muscular dystrophy*. *Brain*, 2002. **125**(Pt 1): p. 4-13.
198. Chiu, J.C., *Morphological studies on the erector spinae muscle in sixty consecutive scoliotic patients*. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1988. **62**(12): p. 1163-75.
199. Szmids-Salkowska, E., et al., *Does quantitative EMG differ myotonic dystrophy type 2 and type 1?* *J Electromyogr Kinesiol*, 2014. **24**(5): p. 755-61.
200. Kofler, M. and K. Poustka, *Interside comparison of cutaneous silent periods in thenar muscles of healthy male and female subjects*. *Clin Neurophysiol*, 2004. **115**(9): p. 2123-7.
201. Kofler, M., *Functional organization of exteroceptive inhibition following nociceptive electrical fingertip stimulation in humans*. *Clin Neurophysiol*, 2003. **114**(6): p. 973-80.
202. Stetkarova, I. and M. Kofler, *Cutaneous silent periods in the assessment of mild cervical spondylotic myelopathy*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009. **34**(1): p. 34-42.
203. Serrao, M., et al., *L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease*. *Acta Neurol Scand*, 2002. **105**(3): p. 196-201.
204. Bocek, V., et al., *Pallidal stimulation in dystonia affects cortical but not spinal inhibitory mechanisms*. *J Neurol Sci*, 2016. **369**: p. 19-26.
205. Kofler, M., et al., *Influence of limb temperature on cutaneous silent periods*. *Clin Neurophysiol*, 2014. **125**(9): p. 1826-33.
206. Alayat, M.S.M., E.M. Abdel-Kafy, and A.M. Abdelaal, *H-reflex changes in adolescents with idiopathic scoliosis: a randomized clinical trial*. *J Phys Ther Sci*, 2017. **29**(9): p. 1658-1663.
207. Knikou, M. and W.Z. Rymer, *Static and dynamic changes in body orientation modulate spinal reflex excitability in humans*. *Exp Brain Res*, 2003. **152**(4): p. 466-75.
208. Lowrey, C.R. and L.R. Bent, *Modulation of the soleus H-reflex following galvanic vestibular stimulation and cutaneous stimulation in prone human subjects*. *Muscle Nerve*, 2009. **40**(2): p. 213-20.
209. Kuchinad, R.A., T.D. Ivanova, and S.J. Garland, *Modulation of motor unit discharge rate and H-reflex amplitude during submaximal fatigue of the human soleus muscle*. *Exp Brain Res*, 2004. **158**(3): p. 345-55.
210. Kimberley, T.J., et al., *Establishing the definition and inter-rater reliability of cortical silent period calculation in subjects with focal hand dystonia and healthy controls*. *Neurosci Lett*, 2009. **464**(2): p. 84-7.
211. Valero-Cabre, A., et al., *Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017. **83**: p. 381-404.

212. Jalinous, R., *Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation*. J Clin Neurophysiol, 1991. **8**(1): p. 10-25.
213. Di Lazzaro, V., U. Ziemann, and R.N. Lemon, *State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation*. Brain Stimul, 2008. **1**(4): p. 345-62.
214. Lorenz-Guertin, J.M. and T.C. Jacob, *GABA type a receptor trafficking and the architecture of synaptic inhibition*. Dev Neurobiol, 2017.
215. Werhahn, K.J., et al., *Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans*. J Physiol, 1999. **517 ( Pt 2)**: p. 591-7.
216. Couve, A., S.J. Moss, and M.N. Pangalos, *GABAB receptors: a new paradigm in G protein signaling*. Mol Cell Neurosci, 2000. **16**(4): p. 296-312.
217. Heaney, C.F. and J.W. Kinney, *Role of GABA(B) receptors in learning and memory and neurological disorders*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **63**: p. 1-28.
218. Garvey, M.A., et al., *Cortical correlates of neuromotor development in healthy children*. Clin Neurophysiol, 2003. **114**(9): p. 1662-70.
219. Garvey, M.A. and D.L. Gilbert, *Transcranial magnetic stimulation in children*. Eur J Paediatr Neurol, 2004. **8**(1): p. 7-19.
220. Craig, M.T. and C.J. McBain, *The emerging role of GABAB receptors as regulators of network dynamics: fast actions from a 'slow' receptor?* Curr Opin Neurobiol, 2014. **26**: p. 15-21.
221. Ni, Z., C. Gunraj, and R. Chen, *Short interval intracortical inhibition and facilitation during the silent period in human*. J Physiol, 2007. **583**(Pt 3): p. 971-82.
222. Maruyama, A., et al., *Muscle fatigue decreases short-interval intracortical inhibition after exhaustive intermittent tasks*. Clin Neurophysiol, 2006. **117**(4): p. 864-70.
223. Sharples, S.A., et al., *Cortical Mechanisms of Central Fatigue and Sense of Effort*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0149026.
224. Benwell, N.M., F.L. Mastaglia, and G.W. Thickbroom, *Differential changes in long-interval intracortical inhibition and silent period duration during fatiguing hand exercise*. Exp Brain Res, 2007. **179**(2): p. 255-62.
225. Taylor, J.L. and S.C. Gandevia, *Transcranial magnetic stimulation and human muscle fatigue*. Muscle Nerve, 2001. **24**(1): p. 18-29.
226. Arias, P., et al., *Central fatigue induced by short-lasting finger tapping and isometric tasks: A study of silent periods evoked at spinal and supraspinal levels*. Neuroscience, 2015. **305**: p. 316-27.
227. Madrid, A., et al., *Differential responses of spinal motoneurons to fatigue induced by short-lasting repetitive and isometric tasks*. Neuroscience, 2016. **339**: p. 655-666.
228. Ostergaard, L., et al., *Quantitative EMG in cervical dystonia*. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1996. **36**(3): p. 179-85.
229. Van Gerpen, J.A., et al., *Utility of an EMG mapping study in treating cervical dystonia*. Muscle Nerve, 2000. **23**(11): p. 1752-6.
230. Tinazzi, M., et al., *Task-specific impairment of motor cortical excitation and inhibition in patients with writer's cramp*. Neurosci Lett, 2005. **378**(1): p. 55-8.
231. Beck, S., et al., *Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia*. J Neurosci, 2008. **28**(41): p. 10363-9.

## 12 Příloha I: Seznam publikované literatury

### 12.1 Práce související s tématem disertační práce

#### 12.1.1 První autor článku v časopisech s IF

- **Boček V**, Štětkářová I, Fečíková A, Čejka V, Uργοšík D, Jech R. Pallidal stimulation in dystonia affects cortical but not spinal inhibitory mechanisms. *J Neurol Sci.* 2016 Oct 15;369:19-26. *IF = 2,126/ 2015*
- **Boček V**, Krbec M, Vaško P, Brabec K, Štětkářová I, Pavlíková M. Alteration of cortical but not spinal inhibitory circuits in patients with idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.:* *v recenzním řízení. IF = 2.563/ 2016*

#### 12.1.2 Spoluautorství na člancích v časopisech s IF

- Stetkarova I, Zamecnik J, **Bocek V**, Vasko P, Brabec K, Krbec M. Electrophysiological and histological changes of paraspinal muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2016 Oct;25(10):3146-3153. *IF = 2,563/ 2016*

#### 12.1.3 Přednášky

- **Boček V**, Štětkářová I., Vaško P., Zámečník J., Krbec M. Cutaneous silent period in idiopathic scoliosis: a pilot study. 60. společný sjezd české a slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii, 2. listopadu 2013, Pardubice
- **Boček V.**, Vaško P., Brabec K., Krbec M., Štětkářová I.: Inhibitory circuits abnormalities in patients with adolescent idiopathic scoliosis. 63. společný sjezd české a slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii, 4. listopadu 2016, Praha

### 12.2 Ostatní publikace v časopisech s IF

- Stetkarova I, **Bocek V**, Gismatulina , Svobodova Z, Peisker T. Severe chronic lithium intoxication in patient treated for bipolar disorder. *Neuro Endocrinol Lett.* 2017 Dec; 38 (6): 397-400. *IF = 0,918/ 2016/2017*

- Vasko P, **Bocek V**, Mencl L, Haninec P, Stetkarova I. Preserved cutaneous silent period in cervical root avulsion. J Spinal Cord Med. 2017 Mar;40(2):175-180. *IF = 1,333/2014*
- Yamamotova A, Bulant J, **Bocek V**, Papezova H. Dissatisfaction with own body makes patients with eating disorders more sensitive to pain. J Pain Res. 2017 Jul 17;10:1667-1675. *IF = 2,581/2016*
- Vaško P, Leis AA, **Boček V**, Mencl L, Haninec P, Štětkářová I: Neurofyziologická vyšetření u traumatických lézí brachiálního plexu. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2016, 79(5): 595-599. *IF = 0,209/2015.*
- Kofler M, Valls-Solé J, Vasko P, **Boček V**, Štětkářová I. Influence of limb temperature on cutaneous silent periods. Clin Neurophysiol. 2014 Sep;125(9):1826-33. *IF = 2,979/2013*

### 12.3 Ostatní publikace v časopisech bez IF

- **Boček V**, Štětkářová I. Neuropatie způsobené ethanolem. Neurol. praxi 2018; 19(3): *přijato k tisku*

### 12.4 Kapitoly v knihách

- **Boček V**, Štětkářová I, Ehler E. 17 Neurogenetické a metabolické poruchy. In: Štětkářová a kol.: Moderní farmakoterapie v neurologii. Maxdorf 2015, pp.291-303
- **Boček V**, Štětkářová I, Ehler E. 17 Neurogenetické a metabolické poruchy. In: ŠTĚTKÁŘOVÁ, Ivana; a kol.. Moderní farmakoterapie v neurologii. 2. rozšíř. vyd. Praha: Maxdorf, 2017, s. 315-330. Edice: Jessenius. ISBN 978-80-7345-529-3.

### 12.5 Přednášky

- **Boček V**, Vaško P, Štětkářová I. Je to v rodině. 24. podkrušnohorské elektrofyziologické dny, 16. března 2018, Červený hrádek u Jirkova

- **Boček V.** Dvanáctka. 22. podkrušnohorské elektrofyziologické dny, 1. dubna 2016, Červený hrádek u Jirkova
- **Boček V,** Cvičková B, Štětkářová I. Případ ohnutého muže. 21. podkrušnohorské elektrofyziologické dny, 27. března 2015, Červený hrádek u Jirkova

## 12.6 Přednášky – spoluautorství

- Vaško P, **Boček V.** Jak jeden díky dekrementu na scestí přišel. 23. podkrušnohorské elektrofyziologické dny, 31. března 2017, Červený hrádek u Jirkova
- Štětkářová I, Kofler M, Vaško P, **Boček V,** Valls-Solé J: Vliv teploty na kožní periodu útlumu. 25. Neuromuskulární kongres, Brno, 15.-16. 5. 2014
- Stetkarova I, **Bocek V,** Vasko P, Zamecnik J, Krbec M. Neurophysiological assessment in idiopathic scoliosis: a pilot study. Congress of European Neurology Istanbul, TURKEY, MAY 31-JUN 03, 2014 EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 2014;21 (Suppl 1): 225-226 Abstract: EP2166
- Stetkarova I, Vasko P, **Bocek V,** Mencl L, Leis AA: Cutaneous silent period in brachial plexopathy and root avulsion. International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN, Berlin , March 20-23, 2014. P260, p.153
- Kofler M, Valls-Solé J, Vasko P, **Bocek V,** Stetkarova I. Influence of limb temperature on cutaneous silent period. International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN, Berlin , March 20-23, 2014. P315, p.157
- Štětkářová I, Zámečník J, Vaško P, **Boček V,** Brabec K, Krbec M. Lokální změny v paraspinalních svalech u idiopatické skoliozy. 28. Český a Slovenský sjezd. 19.-22.2014, Ostrava
- Vasko P, **Bocek V,** Mencl L, Stetkarova I. Cutaneous silent period in brachial plexus injury. 60.sjezd České a slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii. Pardubice, 1.-2.11.2013

- Štětkařová I, Zámečník J, Vaško P, **Boček V**, Brabec K, Krbec M. Je možnou příčinou idiopatické skoliózy asymetrické postižení v paraspinálních svalech? 27.slovenský a český neurologický sjezd. Praha 20.-23.11.2013

## 12.7 Postery

- **Boček V**. Left-side asymmetry in cortical and spinal inhibitory circuits in stiff-person syndrome: a case report. The 15th European Congress of Clinical Neurophysiology, 30. září 2015

## 12.8 Abstrakta publikovaná v časopisech s IF

- Stetkarova I, Vasko P, **Bocek V**, Mencl L, AA.Leis. Cutaneous silent period in brachial plexopathy and root avulsion. Clin Neurophysiol 2014; 125 (Suppl): S117. *IF = 3,144*
- Stetkarova I, **Bocek V**, Vasko P, Zamecnik J, Krbec M. Neurophysiological assessment in idiopathic scoliosis: a pilot study. Congress of European Neurology Istanbul, TURKEY, MAY 31-JUN 03, 2014 EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 2014;21 (Suppl 1): 225-226 Abstract: EP2166. *IF = 4,055*
- Štětkařová I, Zámečník J, Vaško P, **Boček V**, Brabec K, Krbec M. Lokální změny v paraspinálních svalech u idiopatické skoliozy. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(Suppl):S20. *IF =*
- **Bocek V**, Stetkarova I, Vasko P, Zamecnik J, Krbec M. Cutaneous silent period in idiopathic scoliosis: a pilot study. Clin Neurophysiol 2014; 125 (Suppl): e25-e26. *IF = 3,144*
- Vasko P, **Bocek V**, Mencl L, Stetkarova I. Cutaneous silent period in brachial plexus injury. Clin Neurophysiol 2014; 125 (Suppl): e42. *IF = 3,144*
- Kofler M, Valls-Solé J, Vasko P, **Bocek V**, Stetkarova I. Influence of limb temperature on cutaneous silent periods. Clin Neurophysiol 2014; 125 (Suppl): S117. *IF = 3,144*
- **Boček V**, Vaško P, Krbec M, Kofler M, Štětkařová I. Míšní inhibiční reflexy u idiopatické skoliozy. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(Suppl):S20-21. *IF = 0,209*

- Štětkářová I, Zámečník J, Vaško P, **Boček V**, Brabec K, Krbec M. Je možnou příčinou idiopatické skoliózy asymetrické postižení v paraspinálních svalech? *Cesk Slov Neurol N* 2013, 76/109 (Suppl 2): 2S53-54. *IF = 0,366*

## 13 Příloha II: Tisky prací, souvisejících s tématem disertační práce