



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

ÚSTAV KONSTRUOVÁNÍ

INSTITUTE OF MACHINE AND INDUSTRIAL DESIGN

VLIV VISKOSUPLEMENTACE NA MAZÁNÍ KLOUBNÍ CHRUPAVKY

INFLUENCE OF VISCOSUPPLEMENTATION ON CARTILAGE LUBRICATION

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Martin Ondra

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Matúš Ranuša, Ph.D.

BRNO 2022

Zadání diplomové práce

Ústav: Ústav konstruování
Student: **Bc. Martin Ondra**
Studijní program: Konstrukční inženýrství
Studijní obor: bez specializace
Vedoucí práce: **Ing. Matúš Ranuša, Ph.D.**
Akademický rok: 2021/22

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č.111/1998 o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma diplomové práce:

Vliv viskosuplementace na mazání kloubní chrupavky

Stručná charakteristika problematiky úkolu:

Současný výzkum v ortopedii se zaměřuje na analýzy tribologických procesů, které objasňují podstatu úbytku a poškození kloubní chrupavky v důsledku různých onemocnění, kde mezi nejčastější patří artróza. Parametr, který lze relativně snadno experimentálně kvantifikovat a zároveň popisuje funkci chrupavky je součinitel tření mezi artikulujícími povrchy. Současné experimentální práce analyzují součinitel tření převážně mezi chrupavkou a modelovým materiálem (sklo nebo slída), což může ovlivnit výsledky. Podstatou této diplomové práce je posoudit vývoj tření mezi povrchy hovězích kloubních chrupavek při jejich vzájemném pohybu za podmínek co nejvíce odpovídajících stavu in vivo.

Typ práce: výzkumná
Výstup práce: publikační výsledek (J, D)
Projekt: GAČR

Cíle diplomové práce:

Hlavním cílem je experimentální popis vývoje součinitele tření mezi kloubními povrchy s využitím pin-on-plate simulátoru. Práce bude zaměřena především na tribologické modelování kontaktu dvou kloubních chrupavek mazaných synoviální kapalinou a vybranými viskosuplementy.

Dílčí cíle diplomové práce:

- provést kritickou rešerši aktuálních vědeckých publikací,
- navrhnout postup přípravy vzorků kloubních chrupavek (použitím hovězích kloubů),
- provést konstrukci držáků vzorků chrupavek, které budou součástí tribometru Bruker UMT TriboLab a umožní mazání kontaktní dvojice viskosuplementovanou synoviální kapalinou včetně jejího ohřevu,
- experimentálně popsat vývoj součinitele tření mezi kloubními chrupavkami a posoudit přínos vybraných viskosuplementů,
- konfrontovat získané poznatky s dosud publikovanými studiemi zabývajícími se mazáním a třením synoviálních kloubů.

Požadované výstupy: průvodní zpráva.

Rozsah práce: cca 72 000 znaků (40 – 50 stran textu bez obrázků).

Časový plán, struktura práce a šablona průvodní zprávy jsou závazné:

<http://ustavkonstruovani.cz/texty/magisterske--studium--ukonceni/>

Seznam doporučené literatury:

BELL, C. John., Eileen INGHAM a John FISHER Influence of hyaluronic acid on the time-dependent friction response of articular cartilage under different conditions. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H-Journal of Engineering in Medicine, Jan 2006, 220(H1), 23-31.

FURMANN, Denis, David NEČAS, David REBENDA a Pavel ČÍPEK. The Effect of Synovial Fluid Composition, Speed and Load on Frictional Behaviour of Articular Cartilage. Materials, 2020, 13(6), 1334.

WIMMER, Markus A., Sibylle GRAD, Thomas KAUP a Markus HANNI. Tribology approach to the engineering and study of articular cartilage. Tissue Engineering, 2004, 10(9-10), 1436-1445.

Termín odevzdání diplomové práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2021/22

V Brně, dne

L. S.

prof. Ing. Martin Hartl, Ph.D.
ředitel ústavu

doc. Ing. Jiří Hlinka, Ph.D.
děkan fakulty

ABSTRAKT

Tato práce se zabývala stanovením vlivu viskosuplementace na mazání kloubní chrupavky v počínající fázi osteoartrózy. Tento vliv byl hodnocen na základě vývoje CoF měřeného pomocí tribometru v konfiguraci pin-on-plane. Tribologický model počínající osteoartrózy byl simulován pomocí dvou kloubních chrupavek mazaných osteoartritickou synoviální tekutinou do kterých byly přidávány viskosuplementační přípravky. Tyto přípravky se především lišily síťováním a molekulovou hmotností kyseliny hyaluronové (HA). Z měření vyplynulo, že viskosuplementace může být účinná v počínající fázi osteoartrózy. Účinnost viskosuplementačních přípravků se síťovanou HA byla výrazně vyšší v porovnání s účinností viskosuplementačních přípravků bez síťované HA. Tyto výsledky podporují využívání viskosuplementace k oddálení pokročilé fáze osteoartrózy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Biotribologie, viskosuplementace, kloubní chrupavka, osteoartróza, intersticiální mazání

ABSTRACT

This work deal with the determination of the effect of viscosupplementation on the lubrication of articular cartilage in the beginning phase of osteoarthritis. This effect was evaluated based on the development of CoF measured by a tribometer in configuration pin-on-plate. The tribological model of incipient osteoarthritis was simulated by using two articular cartilages lubricated with osteoarthritic synovial fluid to which viscosupplementation agents were added. These preparations differed mainly in cross-linking and molecular weight of hyaluronic acid (HA). Measurements have shown that viscosupplementation may be effective in the beginning phase of osteoarthritis. The efficacy of viscosupplementation preparations with cross-linking HA was significantly higher compared to the efficacy of viscosupplementation preparations without cross-linking. These results support the use of viscosupplementation to delay the advanced stage of osteoarthritis.

KEYWORDS

Biotribology, viscosupplementation, articular cartilage, osteoarthritic, interstitial lubrication

BIBLIOGRAFICKÁ CITACE

ONDRA, Martin. *Vliv viskosuplementace na mazání kloubní chrupavky* [online]. Brno, 2022 [cit. 2022-05-17]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/137123>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, Ústav konstruování. Vedoucí práce Matúš Ranuša.

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu diplomové práce panu Ing. Matuši Ranušovi, Ph.D. za odborné vedení této diplomové práce, za jeho čas, ochotu a trpělivost. V neposlední řadě bych rád poděkoval mé rodině, přátelům a kolegům, kteří mě během zpracovávání této práce podporovali a byli mi silnou oporou během celého studia.

PROHLÁŠENÍ AUTORA O PŮVODNOSTI PRÁCE

Prohlašuji, že diplomovou práci jsem vypracoval samostatně, pod odborným vedením p. Ing. Matuše Ranuši, Ph.D. Současně prohlašuji, že všechny zdroje obrazových a textových informací, ze kterých jsem čerpal, jsou řádně citovány v seznamu použitých zdrojů.

.....

Podpis autora

OBSAH

| | |
|---|----------|
| TITULNÍ STRANA | 1 |
| ZADÁNÍ ZÁVĚREČNÉ PRÁCE | 3 |
| ABSTRAKT | 5 |
| KLÍČOVÁ SLOVA | 5 |
| ABSTRACT | 5 |
| KEYWORDS | 5 |
| BIBLIOGRAFICKÁ CITACE | 7 |
| PODĚKOVÁNÍ | 9 |
| PROHLÁŠENÍ AUTORA O PŮVODNOSTI PRÁCE | 9 |
| OBSAH11 | |
| 1 ÚVOD | 1 |
| 2 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU POZNÁNÍ | 3 |
| 2.1 Rešeršní metody | 3 |
| 2.2 Kritická rešerše | 4 |
| 2.2.1 Synoviální klouby [32–34] | 4 |
| 2.2.2 Režimy mazání kloubní chrupavky | 10 |
| 2.2.3 Biomechanika kolenního kloubu | 12 |
| 2.2.4 Metody pro měření CoF | 16 |
| 2.2.5 Vlivy ovlivňující vývoj součinitele tření | 19 |
| 2.2.6 Kapaliny | 25 |
| 2.2.7 Statistické metody zpracování dat | 31 |
| 2.3 Shrnutí hlavních zjištění | 34 |
| 2.4 Mezera v poznání | 36 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3 | CÍLE PRÁCE | 38 |
| 3.1 | Výzkumné otázky | 38 |
| 3.2 | Cíle výzkumu | 38 |
| 3.3 | Hypotézy | 39 |
| 4 | MATERIÁL A METODY | 40 |
| 4.1 | Metodika | 40 |
| 4.2 | Experimentální zařízení a přístrojové vybavení | 41 |
| 4.2.1 | Tribometr Bruker UMT Tribolab | 41 |
| 4.2.2 | Přípravek pro upnutí vzorků | 42 |
| 4.3 | Materiál a testovací podmínky | 44 |
| 4.4 | Metody | 45 |
| 4.4.1 | Metoda odběru vzorků | 45 |
| 4.4.2 | Metoda přípravy kapalin | 46 |
| 4.4.3 | Metoda experimentu | 47 |
| 4.4.4 | Metoda zpracování naměřených dat | 49 |
| 4.5 | Testované predikce | 52 |
| 5 | VÝSLEDKY | 53 |
| 5.1 | Vliv komerčních viskosuplementů na vývoj CoF | 53 |
| 5.1.1 | Dlouhodobé testy – CoF | 53 |
| 5.1.2 | Krátkodobé testy – CoF | 55 |
| 5.2 | Vliv zatěžování chrupavky na v polohu pinu v ose Z | 58 |
| 5.2.1 | Dlouhodobé testy – poloha Z | 58 |
| 5.2.2 | Krátkodobé testy – poloha Z | 61 |
| 5.3 | Analýza profilů vzorků | 64 |
| 6 | DISKUSE | 65 |
| 6.1 | Interpretace výsledků | 65 |
| 6.1.1 | Dlouhodobá měření | 65 |
| 6.1.2 | Krátkodobá měření | 69 |
| 6.1.3 | Omezení výzkumu a jeho pokračování | 70 |
| 6.2 | Verifikace hypotéz | 71 |

| | | |
|-----------|--|--|
| 7 | ZÁVĚR | 73 |
| 8 | SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ | 75 |
| 9 | SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK, SYMBOLŮ A VELIČIN | 83 |
| 9.1 | Seznam použitých zkratk | 83 |
| 9.2 | Seznam použitých veličin | 85 |
| 9.3 | Seznam použitých symbolů | 85 |
| 10 | SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ | 86 |
| 10.1 | Seznam obrázků | 86 |
| 10.2 | Seznam grafů | 88 |
| 11 | SEZNAM TABULEK | 89 |
| 12 | SEZNAM PŘÍLOH | 90 |
| 12.1 | Analýza bibliografie | Chyba! Záložka není definována. |
| 12.2 | Profily vzorků | 90 |

1 ÚVOD

Osteoartróza (OA) je jedním z nejčastěji se vyskytujících degenerativních kloubních onemocnění [1, 2]. OA může postihovat jakýkoli synoviální kloub v těle, avšak nejčastěji se vyskytuje u velkých synoviálních kloubů jako je kolenní a kyčelní kloub. Zdravotnická světová organizace (WHO) uvedla, že jedním z vedlejších důsledků OA je, kromě zhoršení kvality života jednotlivců, také zatížení systému zdravotní a sociální péče [2]. Pravděpodobnost výskytu OA se zvyšuje s věkem a ze světové populace postihuje 9,6 % žen a 18 % žen ve věku nad 60 let [2]. Predikční modely ukazují, že v roce 2040 bude tímto onemocněním trpět více než 50 % populace Spojených států amerických [3]. Mužská populace tímto onemocněním častěji trpí již ve věku do 45 let. Výskyt onemocnění v ženské populaci se s věkem zrychluje, tak že ve věku nad 55 let OA častěji trpí ženy [2]. Tento je způsoben zejména nedostatkem estrogenu, jehož ubytek je spojen s menopauzou [4]. Pro vznik OA existuje několik dalších rizikových faktorů, které zvyšují šanci výskytu. Hlavním rizikovými faktory jsou nadváha nebo obezita (24,6 %) [5, 6], předchozí poranění kloubu (5,1 %) [5] a predispozice [7]. Tento trend také podporuje stárnutí populace sedavý způsob života, který vede k nárůstu nadváhy a obezity zejména ve vyspělých zemích světa [8, 9].

Synoviální klouby jsou komplexní orgány, který je tvořen mnoha částmi. Například kolenní kloub se skládá ze subchondrální kosti pokryté chrupavkou. Celý kloub je obklopen kloubním pouzdrem, který tvoří kloubní dutinu vyplněnou synoviální tekutinou [10]. Synoviální tekutina je tvořena vodou (65–75 hm%) [10], dále také kyselinou hyaluronovou (HA), fosfolipidy a proteiny [10, 11]. Viskoelastické vlastnosti HA v synoviální kapalině působí tak, že při nízkých smykových rychlostech SF působí jako viskózní kapalina [77]. Naproti tomu při vysokých smykových rychlostech SF působí jako elastický materiál. Díky této vlastnosti SF funguje jako tlumič během vysoké zátěže kloubu a jako mazivo při nízkých zatíženích [12]. U pacientů trpících OA dochází k degradaci kloubní chrupavky a k modifikaci SF [13], která je zředěná zánětlivým výtokem. To vede ke progresivní změně mazacích vlastností SF [11], zvýšení tření a opotřebení kloubní chrupavky.

Ukazuje se, že mazání kloubní chrupavky SF je podstatným faktorem ovlivňující vývoj CoF [1]. Za celou dobu studia synoviálních kloubů vzniklo několik teorií, které se snaží popsat celé spektrum režimů mazání, jako je: adaptivní „multimode“ mazání [14], dvoufázové mazání [15], mazání weeping [16] a boosted [17], hydratační mazání [18, 19] a mezní mazání [20, 21]. Některé studie naznačují, že právě mezní mazání by mohlo být dominantním režimem osteoartritických synoviálních kloubů [21]. Režim mazání se mezi dvěma kloubními povrchy může plynule měnit v závislosti na vnějších podmínkách zatěžování synoviálních kloubů (př. chůze, běh apod.). Avšak ucelený pohled na režimy mazání synoviálních kloubů neexistuje a nelze je spolehlivě predikovat.

V současné době nelze OA spolehlivě léčit, ale pouze zmírňovat či oddalovat negativní důsledky tohoto onemocnění. Pokročilé fáze OA lze částečně řešit totální artroplastikou kloubu, avšak vzhledem k omezené životnosti kloubních náhrad je často nutné pacienty reoperovat. Jedním z novějších přístupů k možné léčbě je využití hydrogelů, které mají za úkol nahradit poškozenou kloubní chrupavku. Hydrogely se vyznačují velmi dobrými třecími vlastnostmi, které se blíží vlastnostem kloubní chrupavky [22]. Hydrogely však mají zatím velmi nízkou trvanlivost [23], což brání jejich použití k léčbě OA. Dalším možným přístupem je zpomalení progresivní změny mazacích vlastností SF [24] a zpomalení degradace kloubní chrupavky. Tato terapie se nazývá viskosuplementace [25], která je založena na obnovení mazacích a viskoelastických vlastnostech SF [12, 25]. O pozitivních účincích této terapie jsou často uváděny protichůdné závěry. Některé studie naznačují snížení bolesti po aplikaci viskosuplementu [26], další zase nepozorují rozdíl mezi viskosuplementací a placebem [27]. Další práce tvrdí, že hlavní vliv na snížení CoF má natlakování chrupavky intersticiální tekutinou a zlepšení třecích vlastností synoviální tekutiny nemůže nahradit vlastnosti poškozené kloubní chrupavky. Tato práce tedy naznačuje, že význam viskosuplementace je účinná pouze v ranných fázích osteoartrózy a pokud již došlo k poškození chrupavky význam viskosuplementace výrazně klesá [28].

Je známo, že opotřebenění úzce souvisí, kromě režimu mazání, s CoF. CoF je parametr, který lze poměrně snadno měřit pomocí laboratorních tribometrů v konfiguraci pin-on-plate nebo pin-on-disc. Práce, které se zabývají studiem tření se zaměřují na vlivy ovlivňující CoF, jako je zatížení [29], rychlost vzájemného pohybu dvou kloubních povrchů, složením synoviální tekutiny [11], místa a způsobu odběru vzorků [30] apod. Většina těchto studií pracuje s hovězí nebo prasečí kloubní chrupavkou a s protikusem, který je vyroben z náhradního materiálu jako je sklo, slída apod. Tento stav zcela neodpovídá realitě a je vhodnější pro další studium využít reálný kontakt chrupavka proti chrupavce.

2 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU POZNÁNÍ

2.1 Rešeršní metody

Tato systematická rešerše byla provedena na základě PRISMA diagramu [31]. Jedná se o rešeršní metodiku, která slouží především autorům přehledových článků a metaanalýz [32]. Pro účely této diplomové práce byly využity jen základní principy této analýzy, jelikož rešeršní část této práce si neklade za cíl provést komplexní analýzu současného poznání léčby OA založené na viskosuplementaci. Cílem této rešerše bylo pochopit základní mechanismy funkce lidských kloubů, jako je kinematika, kinetika a mazání. Dále vytvořit přehled současných metod k měření CoF při testování kloubní chrupavky. Zjistit jaké vlivy by mohli ovlivňovat vývoj CoF a zhodnotit dosavadní výzkum v oblasti účinnosti viskosuplementace.

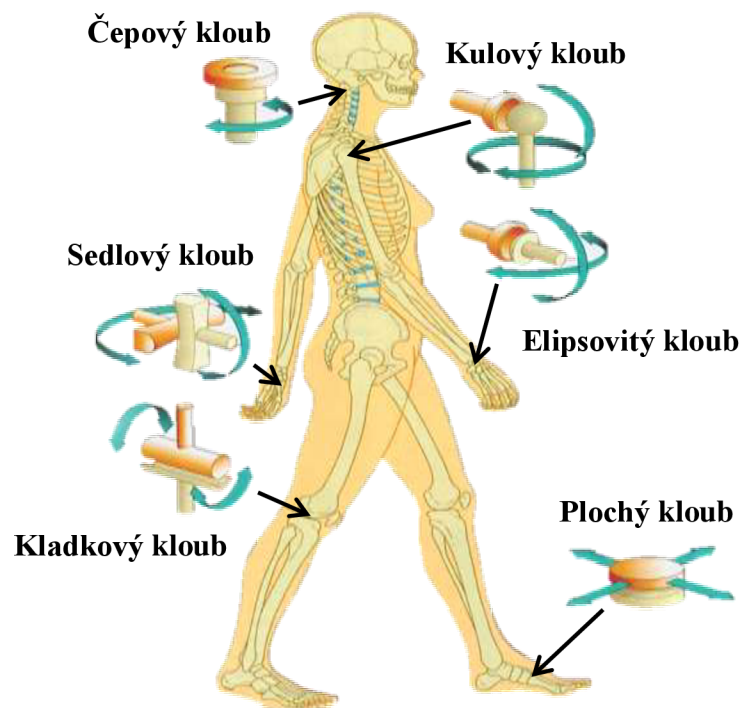
Nejprve byly prohledány následující databáze: Scopus, ScienceDirect, PubMed Central, Elsevier. Vyhledávání v databázích probíhalo s klíčovými slovy osteoartróza, viskosuplementace, vliv, CoF. Jelikož na toto téma již bylo publikováno velké množství prací, tak prvotní vyhledávání bylo zaměřeno na přehledové články. Všechny takto vyhledané práce byly nahrány do prostředí kancelářského programu Microsoft Excel 2016, kde byly odstraněny duplikáty. Relevantnost prací byla posuzována na základě názvu, abstraktu a roku vydání, počtu citací a na základě autora práce. Tyto práce poté sloužily jako „rozcestník“ pro další studium. Do rešerše byly také zahrnuty práce kolegů z výzkumné skupiny biotribologie působící na Ústavu konstruování Fakulty strojního inženýrství Vysokého učení technického v Brně. Průměrný impakt faktor zdrojů byl 4,1. Publikace dosahovali průměrné citovanosti 72. Nejstarší práce pocházela z roku 1962 a nejnovější z roku 2022. Nejvíce zastoupené byly práce pocházející z let 2014–2017. Nejvíce citovanými autory jsou Ateshian (4 práce, h-index = 84), Dowson (2 práce, h-index = 88), Klein (2 práce, h-index = 63), Morre (2 práce, h-index = 16) a McCutchen (3 práce, h-index = 11). Celkově byly v této práci využity poznatky ze 78 zdrojů. Analýza byla aktualizována ke dni 01.05.2022.

2.2 Kritická rešerše

V prvné části této rešerše byly shrnuty základní poznatky o synoviálních kloubech, jejich složení, struktuře a mazání. Dále byla studována biomechanika kolenního kloubu, díky které byly objasněny základy kinematiky a kinetiky kolenního kloubu, což přispělo k pochopení pohybů a sil působících v kloubu. V další části byly rozebrány tři základní metody k měření CoF. Dále byly popsány jednotlivé vlivy, které mohou ovlivňovat vývoj CoF. V následující části bylo popsáno složení SF a léčba OA pomocí viskosuplementace. Poslední část se věnovala shrnutí základních statistických metod vhodných pro zpracování naměřených dat.

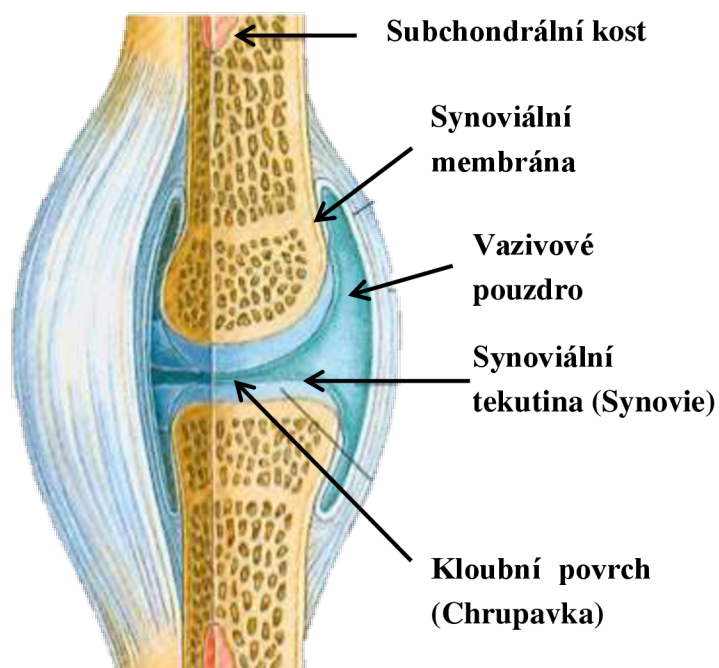
2.2.1 Synoviální klouby [33–35]

V lidském těle existují tři typy kloubů: vazivové klouby, chrupavčité klouby a synoviální klouby. Vazivové a chrupavčité klouby se vyznačují tím, že jsou nepohyblivé nebo je jejich pohyblivost velmi omezená. Nejčastějším typem kloubu jsou v lidském těle synoviální klouby, které se vyznačují svojí velkou pohyblivostí. Podle rozsahu a typu pohybu synoviální klouby rozlišujeme jako šarnýrové, čepové (kolové nebo šarnýrové), sedlové, elipsovité, kulové, kladkové a ploché (obr. 2-1).



obr. 2-1 Typy synoviálních kloubů v lidském těle [33]

Základní struktura každého synoviálního kloubu je tvořena kloubní dutinou, kloubním povrchem, kloubním pouzdem, synoviální tekutinou a vazy (obr. 2-2). Uspořádání synoviálních kloubů zajišťuje jejich pohyblivost a stabilitu. Kloubní dutina se nachází uvnitř synoviálních kloubů a je vyplněna synoviální tekutinou, která v kloubu zejména zastává funkci maziva. Synoviální tekutina je tvořena zejména vodou (65–75 hm%) [10], dále kyselinou hyaluronovou, proteiny (albumin, γ -globulin) a fosfolipidy [10, 11]. Kloubní dutina je uzavřena kloubním pouzdem. Její vnitřní vrstva se nazývá synoviální membrána a má za úkol tvořit synoviální tekutinu. V místě, kde se kosti dostávají do styku, jsou kloubní povrchy potaženy chrupavkou.



obr. 2-2 Struktura synoviálního kloubu [33]

Kloubní chrupavka [36]

Kloubní chrupavka je viskoelastická pórovitá vrstva pojivové tkáně. Její hlavní funkcí je zajišťovat artikulaci mezi dvěma kostmi kloubu za velmi nízkého tření, zajišťovat přenos zatížení na subchondrální kost a tlumit rázy. Kloubní chrupavka je silná (2–4) mm a je vyživována pomocí synoviální tekutiny, jelikož neobsahuje cévy. Skládá se z husté extracelulární matrice (ECM) s řídkým rozložením buněk (chondrocytů). ECM je tvořena vodou, kolagenem a proteoglykany. Proudění vody skrz pórovitou strukturu chrupavky vlivem tlakového gradientu a třecí odpor vůči proudění této vody zajišťuje chrupavce schopnost odolávat značnému zatížení, často převyšující několikanásobně tělesnou hmotnost. Mechanické vlastnosti chrupavky tedy silně závisí na interakci jejich tekutých a pevných složek.

Osteoartróza: vznik, vývoj a léčba

Osteoartróza (OA) je degenerativní kloubní onemocnění, které vede k progresivním změnám v kloubu [1, 2]. Ve spojených státech tímto onemocněním trpí až 22,7 % dospělé populace [37]. Predikční modely ukazují, že v roce 2040 bude OA trpět více než 50 % dospělé populace [3]. Zdravotnická světová organizace (WHO) uvedla, že OA může vést k zatížení systému zdravotní a sociální péče [2]. Neméně důležitá je ekonomická zátěž spojená s OA, která souvisí s péčí o pacienty a ztrátou pracovní síly [38]. Bylo také prokázáno, že OA vede ke snížení kvality života [39].

Pravděpodobnost výskytu OA se zvyšuje s věkem, přičemž mužská část populace OA více trpí do věku 45 let. Ženská část populace tímto onemocněním trpí častěji ve věku nad 55 let. Ve věku nad 60 let OA trpí 9,6 % mužů a 18 % žen [2]. Tento nárůst ve výskytu u žen je pravděpodobně způsoben hormonálními změnami spojenými s menopauzou [4]. Mezi další rizikové faktory vzniku OA patří nadváha nebo obezita (24, 6 %) [5, 6], předchozí poranění kloubu [5] a genetické predispozice [7]. U některých pacientů, ale příčina vzniku OA zůstává neznámá [40]. Negativní trend výskytu OA je pravděpodobně způsoben sedavým způsobem života, rostoucím podílem lidí s nadváhou a obezitou. Tento trend sledujeme hlavně ve vyspělých zemích světa [8, 9].

OA je charakterizována rozvlákněním kloubní chrupavky, jejím ztenčením, změnou mechanických vlastností, erozí a remodelací kostí (obr. 2-3). Zánětlivé změny poté vedou k zředění synoviální tekutiny [13] a ke změně jejich reologických vlastností. Stadia OA se rozdělují do čtyř fází dle Kellgren-Lawrencovi klasifikace [41]. V první fázi (obr. 2-3) dochází k zúžení kloubní štěrbiny a tvorbě osteofytů (kostěných výrůstků). První fáze je doprovázena bolestí v kloubu, která ale po rozhýbání zcela zmizí. Během druhé fáze dojde k dalšímu zúžení kloubní štěrbiny, jsou již patrné mnohočetné osteofyty a dochází k subchondrální skleróze (zahuštění struktury kostí pod chrupavčitou tkání). V této fázi jsou již zřetelné nerovnosti kloubních povrchů. Pacienti pocítují bolest kloubu i během pohybu, zejména po větší námaze. Ve třetí fázi dochází k dalšímu zužování kloubní štěrbiny, osteofyty jsou již velmi mohutné a kloubní povrch je výrazně nerovný. Dále dochází k rozvoji subchondrální cyst (dutiny v kosti). V této fázi může také docházet k deformitám kloubu, jako vybočení kolen nebo zatočení prstů. To vede ke změně biomechanických vlastností (2.2.3) a dalšímu rozvoji OA. Pacienti trpí bolestí i v klidu i ve spánku. Poslední fáze je jen prohloubením dříve zmíněných změn. Tato fáze může vést až k ankylóze kloubu (srůst kostí do jednoho celku), což má za následek ztrátu funkce kloubu [40, 42].



obr. 2-3 Rentgenové snímky zdravého kolena a kolena v různých fázích OA

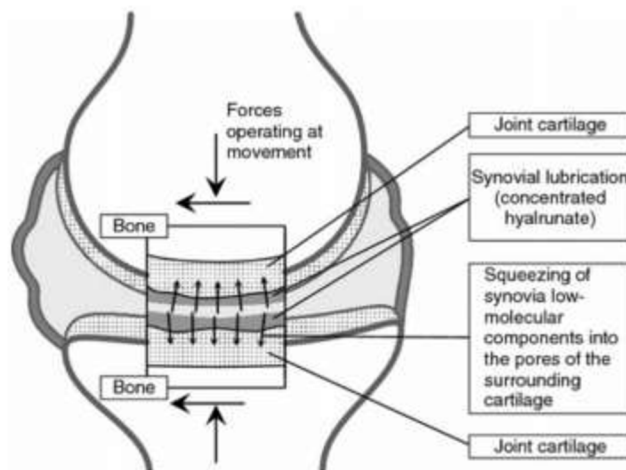
Léčba OA je obtížná a spíše, než o léčbě mluvíme o oddálení, případně zmírnění průběhu OA. Proto hlavním cílem léčby je utlumení bolesti a minimalizace problémů spojených se sníženou pohyblivostí kloubu. Z těchto důvodů je kladen velký důraz na dlouhodobou prevenci vzniku OA. Léčbu lze rozdělit do tří skupin: nefarmakologická, farmakologická a intervenční léčba [40, 43]. Nefarmakologická léčba spočívá především v úpravě životního stylu, jako je kontrola tělesné hmotnosti, pohybová aktivita, akupunktura a použití opěrných a protetických pomůcek [40]. Tímto způsobem je snaha minimalizovat rizikové faktory vzniku OA. Farmakologická léčba dále dělit na celkovou a lokální. Celková spočívá v použití různých medikamentů, které slouží k zmírnění bolesti, dále vykazují protizánětlivé účinky a ovlivňují biochemické procesy v kloubu [40]. Lokální léčba je známa jako viskosuplementace, která spočívá v aplikaci viskosuplementačního přípravku do kloubní dutiny vyplněné SF. Cílem je tedy obnovit viskoelastické a reologické vlastnosti SF [40, 43]. Viskosuplementace bude dále rozebrána v kapitole (2.2.6). Posledním druh léčby je intervenční. Jedná se o operativní zákrok a spočívá artroplastice kloubu. Často je přistoupeno k totální náhradě kloubu tzv. totální endoprotéza (TEP). V poslední době se objevují i částečné endoprotézy, které slouží k nahrazení poškozené části kloubu. K tomuto typu léčby se přistupuje v pokročilých fázích OA, jelikož endoprotézy mají pouze omezenou životnost a často selhávají. Poté musí být pacient reoperován, což je spojeno vysokými dodatečnými náklady na léčbu pacienta. Tyto náklady jsou až dvakrát vyšší, než při zavádění TEP [44].

2.2.2 Režimy mazání kloubní chrupavky

Dle literatury nízkých hodnot koeficientu tření je dosahována kombinací třech typů mazání [45]. Prvním typem je vytvoření mazacího filmu mezi dvěma kloubními povrchy, jako je mikro-elastohydrodynamický režim mazání [46]. Druhým typem jsou smíšené režimy mazání, které brání přímému kontaktu dvou kloubních povrchů [47, 48]. Tyto režimy často nazýváme jako intersticiální [49], jelikož využívají pórovitou strukturu chrupavky. Jedná se například o režim boosted [50] nebo weeping [17, 51]. Posledním zmiňovaným typem byl mezní režim mazání. Tento režim využívá ke snížení CoF efektu rehydratace povrchů, které jsou velmi blízko u sebe. V literatuře je často zmiňován jako hydratační režim mazání [20, 52].

Režim mazání Boosted

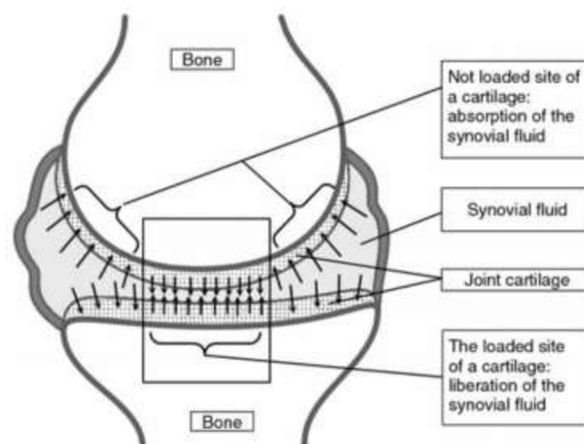
Režim boosted poprvé pozoroval Walker mezi lety 1968–69 [50, 53]. Během pozorování zjistil, že kloubní chrupavka se má tendenci chovat jako filtr, který propouští vodu a na povrchu zachytává makromolekuly. Tento režim tedy vykazoval opačné chování jako režim weeping. Tento jev umožňoval tvorbu viskózního mazacího filmu obsahující zejména kyselinu hyaluronovou [54, 55], která zde zastávala funkci maziva.



obr. 2-4 Schéma režimu mazání boosted [28]

Režim mazání Weeping

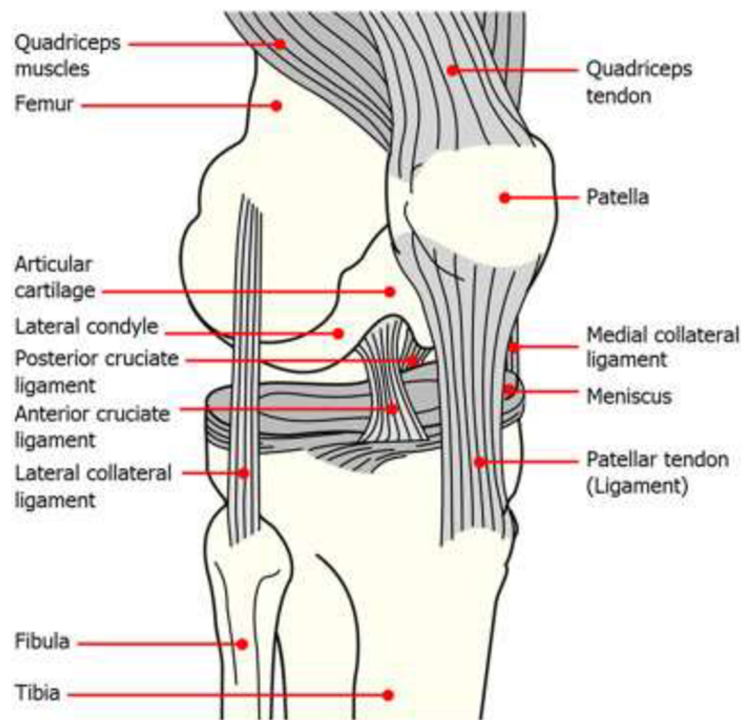
O režimu weeping poprvé v roce 1966 uvažoval McCutchen C.W. [17, 54]. Jako první uvažoval o tom, že pórovitá struktura a pružnost kloubní chrupavky umožňuje vlivem zatížení natlakování synoviální tekutiny. Uvedl, že natlakovaná synoviální tekutina proudila skrz porézní strukturu kloubní chrupavky do oblasti s vysokým tlakem tak, že zde vytvořila mazací film, přičemž mezní mazací účinek je mezi kloubními povrchy zachován. Následující studie prokázali, že intersticiální tekutina je schopna přenášet většinu zatížení během prvních (100–200) s [56].



obr. 2-5 Schéma režimu mazání weeping [28]

2.2.3 Biomechanika kolenního kloubu

Kolenní kloub je největším, nejsložitějším a nejdůmyslnějším synoviálním kloubem v lidském těle [57, 58]. Nachází se na dolní končetině mezi kyčelním kloubem a hlezenním kloubem. Skládá se ze tří kostí: stehenní kosti (femur), holenní kosti (tibia) a česky (patella), dále ze dvou menisků a dvanácti vazů [58, 59]. Kosti společně s kloubní chrupavkou definují geometrii kloubu a zajišťují přenos tlakových sil, které vznikají vlivem tělesné hmotnosti a činností svalů. Menisky fungují v kloubu jako tlumič. Vazy slouží k zajištění pasivní stability kloubu. Svaly zajišťují samotný aktivní pohyb kloubu [59]. Na kosti v lidském těle lze pohlížet jako na páky, které generují velké momenty. Vzhledem k tomu, že kolenní kloub zajišťuje spojení mezi největšími kostmi v těle (femur a tibia) často dochází k poškození kostí i měkkých tkání (svalů, menisků, vazů a chrupavek). To může mít značný vliv na kinematiku kloubu [57].

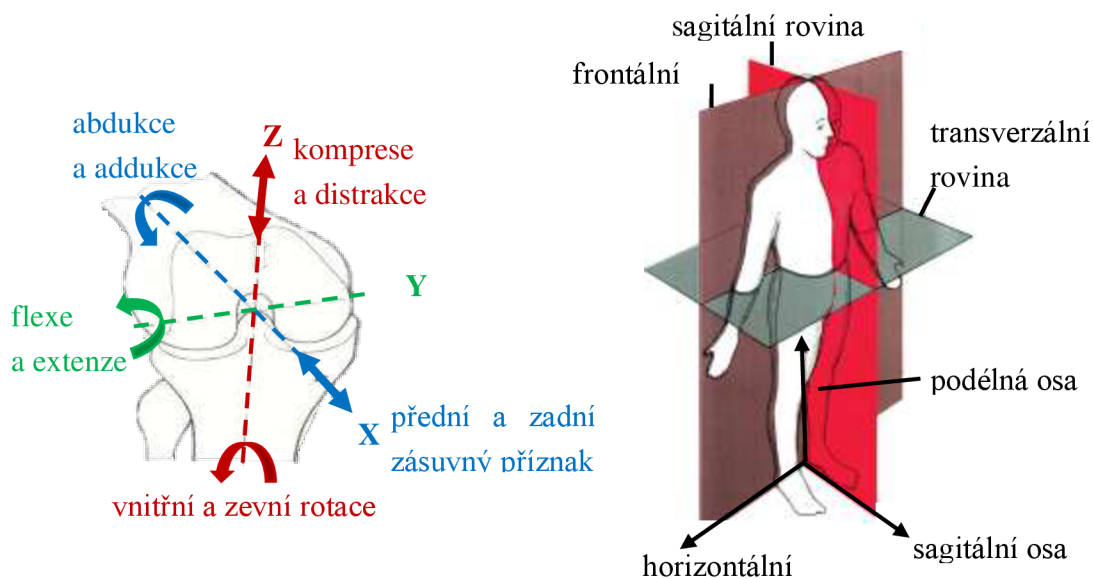


obr. 2-6 Složení kolenního kloubu [57]

Kinematika kolenního kloubu

Z funkčního hlediska lze na kolenní kloub pohlížet jako na kombinaci dvou hlavních kloubů: tibio-femorální kloub a patello-femorální kloub. Tibio-femorální kloub lze dále rozdělit na mediální a laterální kloub. Tibio-femorální kloub je kloub mezi distálním femurem a proximální tibií. Patello-femorální kloub je kloub mezi zadní částí čéšky a trochleárním žlábkem stehenní kosti. Celkově se dá kinematika kolenního kloubu považovat za trojrozměrný roto-translační pohyb [57, 60].

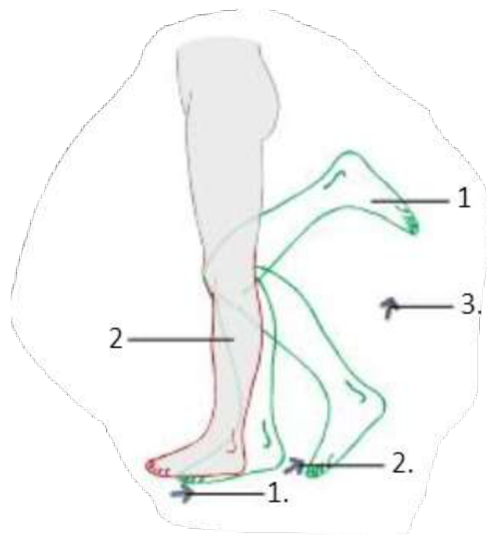
Středem kolenního kloubu můžeme proložit tři základní roviny: frontální, sagitální (mediální) a transverzální [59, 60]. Tyto roviny se protnou v jednom bodě. Přímky definované tímto bodem a rovinami označujeme jako X, Y a Z. Tyto přímky jsou osami možných pohybů kolenního kloubů: tři rotační pohyby a tři translační pohyby. Rotační pohyb kolem osy Y označujeme jako flexi a extenzi, kolem osy Z jako vnitřní a zevní rotaci a kolem osy X jako abdukci a addukci. Translační pohyb podél osy X se nazývá jako přední a zadní zásuvný příznak, podél osy Z jako komprese a distrakce [58–60]. Translační pohyb podél osy Y není za normálních podmínek možný a může nastat pouze při poranění kloubu. Z pohledu kinematiky jsou důležité pohyby flexe (extenze) a vnitřní (vnější) rotace, jelikož tyto pohyby jsou prováděny aktivně pomocí svalů. Ostatní pohyby jsou pasivní [59].



obr. 2-7 Možné pohyby kolenního kloubu (rotace a translace) [59, 61]

Základním postavením kolenního kloubu je plná extenze. Tento stav se nazývá jako „uzamčení“ kolenního kloubu, jelikož je napnuta většina statických stabilizátorů. Jedná se o nejstabilnější polohu [58].

Flexe ($0-150^{\circ}$) a extenze (0°) probíhá v sagitální rovině (obr. 2-8) [60]. V první fázi (1) dochází k „odemčení“ kolenního kloubu, což je doprovázeno počáteční rotací. Při tomto pohybu se otáčí tibia směrem dovnitř, laterální kondyl rotuje a mediální kondyl se posouvá. Během druhé fáze (2) dochází k valivému pohybu. Kondyly femuru se valí po tibia a po obou meniscích směrem dozadu. V třetí fázi (3) nastává posuvný pohyb. Kondyly femuru společně s oběma menisky klouzájí po tibia směrem dozadu [58, 60]. Posuv zevního menisku po tibia je asi 12 mm a vnějšího je asi 6 mm [58]. Česka klouže v rozsahu asi (5–7) cm [58]. Popsané fáze probíhají při flexi, při extenzi probíhají opačně. Nejedná se tedy o jednoduchý pohyb, jelikož dochází k posuvu osy pohybu dle stupně flexe.

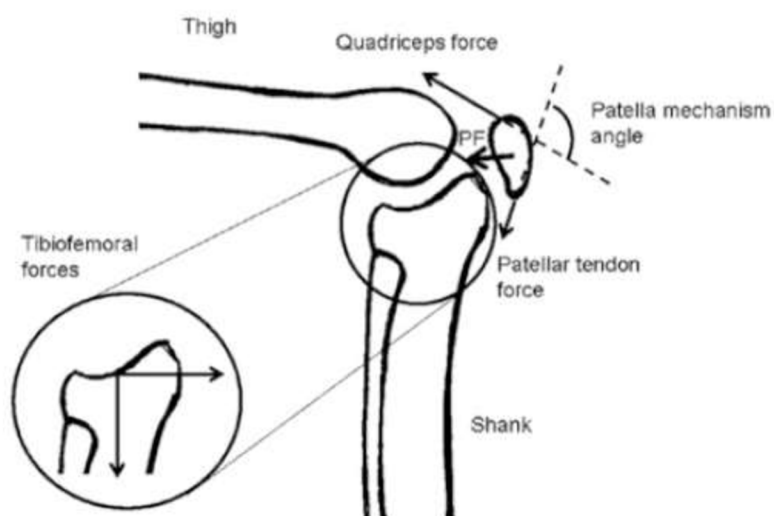


obr. 2-8 Flexe (1-2-3) a extenze (3-2-1) kolenního kloubu [60]

Vnitřní ($5-10^{\circ}$) a zevní (40°) rotace je možná pouze při společné flexi [60]. Při plné extenzi je rotace velmi omezená vlivem napětí vazů. Během prvních 30° rozsah rotací postupně stoupá, poté roste jen pomalu. Největšího rotačního pohybu lze dosáhnout mezi ($45-90^{\circ}$) flexe [59]. Rozsahy rotace i flexe se u různých autorů mohou lišit. To je dáno zejména tím, že tyto rozdíly pozorujeme i mezi jednotlivými jedinci. Je tedy jasné, že kinematika silně souvisí s anatómií jednotlivých pacientů [57].

Kinetika kolenního kloubu

Jak již bylo v této kapitole zmíněno na kolenní kloub lze pohlížet jako na dva klouby: tibio-femorální kloub a patelo-femorální kloub. Rozložení sil v těchto kloubech je znázorněn na obrázku (obr. 2-9). Kinetika lze obecně rozdělit na statickou a dynamickou. Statická analyzuje síly v klidu a dynamická analyzuje síly během různých činností jako je chůze, běh, skok, dřep, chůze do schodů a další [62]. Následující rozbor kinetiky kolenního kloubu bude zaměřen na tibio-femorální kloub během chůze, jelikož chůze je nejběžnější forma lidského pohybu.



obr. 2-9 Rozložení sil v tibio-femorálním kloubu a v patelo-femorálním kloubu [63]

Experimentální měření sil je velmi složité a naráží zejména na etické problémy. Tyto experimenty byly prováděny u mrtvol (in vitro) nebo u lidí s artroplastikou TEP díky zavedení tenzometrických snímačů. Díky takto vybavené TEP bylo naměřeno, že maximální tibiální síly jsou při chůzi (2,5–2,8) BW (tělesné hmotnosti) [62].

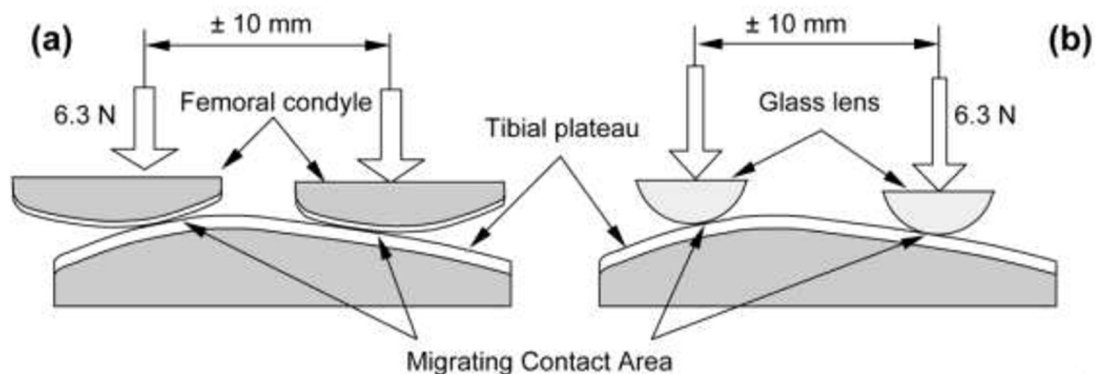
V poslední době se často přistupuje k výpočtovému modelování, které může poskytnou komplexnější pohled na síly a tlaky působící v kolenním kloubu. Existuje několik modelů kolenního kloubu: Matematický model, Two-dimensional model, Three-dimensional model a Final element analysis model [62]. Modely různě zohledňují kontakty, měkké tkáně, složitost geometrie kloubu a vazů a další. Hlavními překážkami při modelování kolenního kloubu je složitá geometrie kloubních ploch, četné kontakty povrchů, měkké tkáně, složitost materiálových modelů a zatěžujících sil. Proto validace takto složitých modelů je netriviální a doposud i přes velký objem práce nebylo dosaženo uspokojivých výsledků [62], avšak za posledních 10 let v této oblasti došlo k významnému pokroku.

2.2.4 Metody pro měření CoF

V roce 1995 Ateshian a Wang prokázali, že silně zakřivené povrchy si udržují hydratační a lubrikační vlastnosti. To je umožněno tím, že se kontaktní oblast pohybuje rychleji, než je potřebný čas k difuzi tekutiny. Toto pozorování bylo potvrzeno v roce 2008, kdy Caligaris a Ateshian [28] testovali dva přístupy k měření CoF. Prvním přístupem byl definován jako stacionární kontaktní plocha (SCA) a druhý jako migrační kontaktní plocha (MCA).

Migrační kontaktní plocha (MCA) [28]

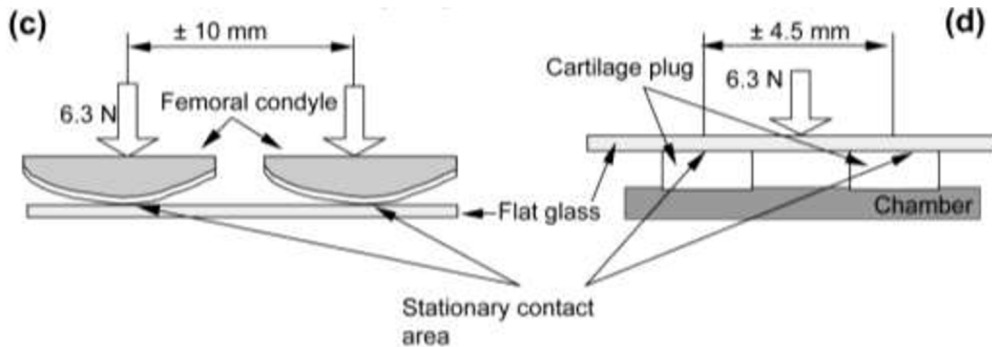
Při této konfiguraci je kontaktní oblast proměnná. To je dáno křivostí povrchů, díky tomu nedochází ke kontaktu stále ve stejné oblasti. Je nutné si uvědomit, že vzhledem k nerovnosti povrchů dochází ke vzniku sekundárních sil, které lze při měření CoF zanedbat. Jako důležitější se ukázala nutnost udržování stále konstantní přítláčné síly. To lze řešit buď zpětnovazebnou regulací testovacího zařízení nebo odpružením pinu tak, aby stále udržoval kontakt s protikusem, což je však konstrukčně poměrně složité [45]. Neustále se měnící kontaktní oblast umožňuje pouze částečný odtok intersticiální tekutiny. Díky tomuto jevu je možné CoF udržovat na velmi nízkých hodnotách, přičemž se hodnota CoF v čase nemění [45].



obr. 2-10 (a) MCA – dva kloubní povrchy; (b) MCA – konvexní sklo proti kloubnímu povrchu [28]

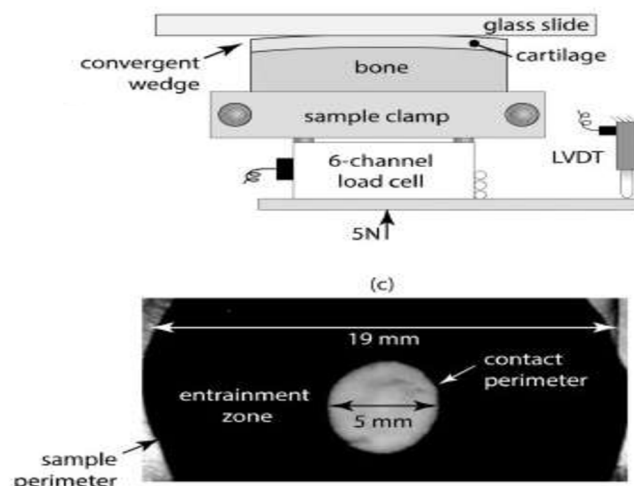
Stacionární kontaktní plocha (SCA) [28]

Při této konfiguraci je kontaktní oblast neměnná. To je zajištěno použitím plochého náhradního materiálu. V této práci byly navrženy dva možné přístupy. V prvním případě se pin pohybuje a skleněná deska je stacionární. Ve druhém případě je pin nepohyblivý a deska koná reciproční pohyb. Bylo ukázáno, že v této konfiguraci CoF v čase narůstá, což bylo vysvětleno tím, že dochází k odtoku vody z matrice.



obr. 2-11 (c-d) SCA – Kloubní povrch proti plochému sklu [28]

V roce 2017 Morre a Burris [64] upravily metodu SCA, tak aby bylo možné využít stejné konfigurace, ale více se přiblížit chování metodě MCA, která je bližší reálné konfiguraci. Toto uspořádání bylo nazváno jako konvergentní stacionární plocha (cSCA). To vznikne v případě, že je velikost konvexního vzorku výrazně větší než kontaktní oblast (obr. 2-12) [64].

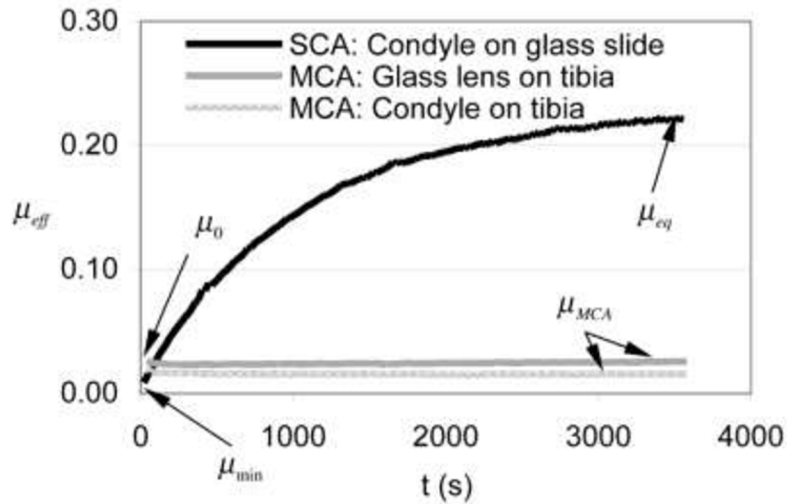


obr. 2-12 Pohled na kontaktní oblast pinu chrupavky a podložného sklíčka [64]

Porovnání přístupů

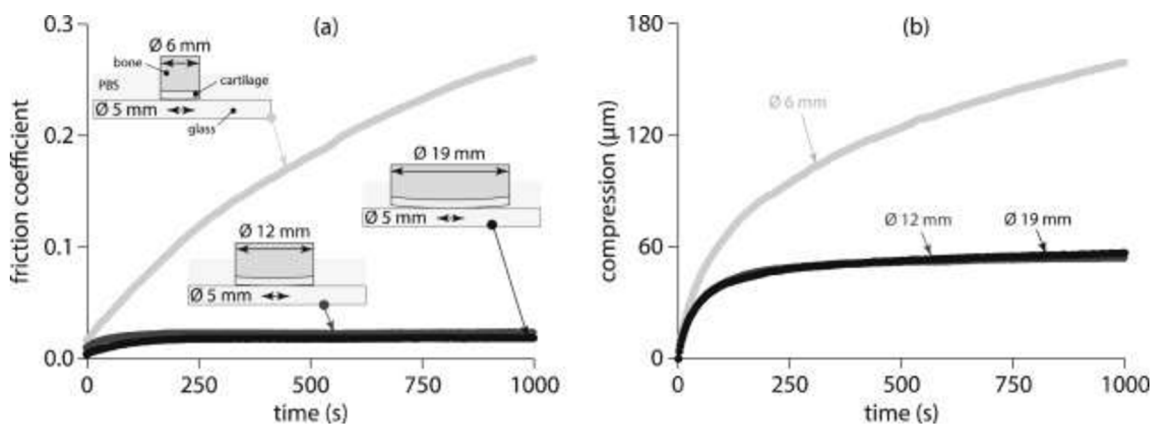
První studie se zabývala porovnáním MCA a SCA při zachování stejných testovacích podmínek. Z grafu je patrné, že měření metodou MCA vykazuje konstantní chování CoF po velmi dlouhou dobu. Oproti při použití metody SCA vykazuje CoF výrazný nárůst CoF.

tab. 2-1 Porovnání metod SCA a MCA



Druhá se zabývala porovnáním standardního SCA a cSCA při zachování stejných testovacích podmínek. Z výsledků bylo patrné, že pokud velikost konvexního vzorku byla výrazně větší, než kontaktní oblast metoda cSCA vykazovala podobné chování jako metoda MCA [64]. Je tedy možné tuto konfiguraci využít jako náhradu za procesně složitější metodu MCA.

tab. 2-2 Porovnání metod SCA a cSCA [64]



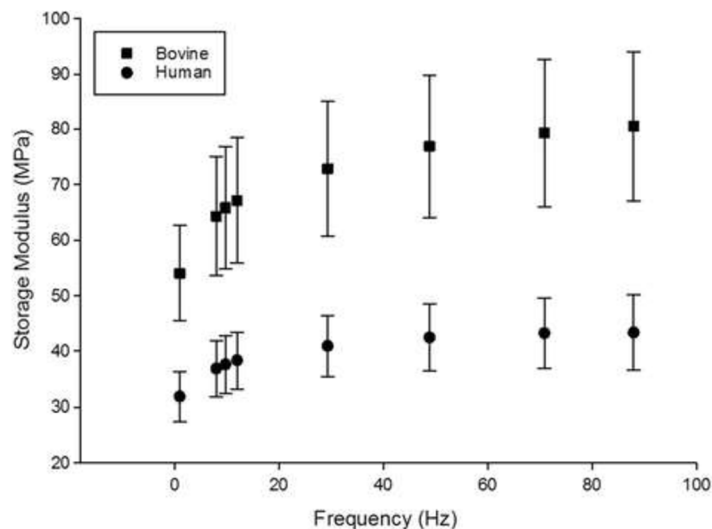
2.2.5 Vlivy ovlivňující vývoj součinitele tření

V této kapitole budou diskutovány práce, které se zabývají různými vlivy ovlivňující vývoj CoF, jako je zvolený model náhrady lidské chrupavky, uchování vzorků, vliv rychlosti artikulace a zatížení kloubní dvojce a vliv reologie.

Vliv materiálu

[65] **Temple, D., a kol.** Viscoelastic properties of human and bovine articular cartilage: a comparison of frequency-dependent trends. BMC Musculoskeletal Disorders.

Tato práce byla zaměřena na porovnání viskoelastických vlastností lidské a hovězí chrupavky, což je důležité pro zhodnocení vhodnosti hovězí chrupavky jako náhrady lidské. Lidské vzorky byly získány od 3 žen ve věku (69, 78 a 83) let z femorální hlavice uchovávané při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve vlhké gáze. Den před testováním byly zobrazeny. Poté byly odebrány šest válcových vzorků o průměru 5 mm, které byly uchovávané v PBS (fosfátový pufr) až do měření. Hovězí vzorky byly odebrány ze zdravých krav ve věku (18–30) měsíců. Femorální hlavice skotu byly uchovávané v Ringerově roztoku zabalené v hedvábném papíře při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do dne testu. Poté bylo celkem odebráno osm válcovitých vzorků o průměru 5 mm.



obr. 2-13 Frekvenční závislost úložného modulu chrupavky [65]

Výsledky této práce ukázaly, že viskoelastické vlastnosti jsou závislé na frekvenci, přičemž trendy jsou u hovězích a lidských vzorků podobné. Hovězí chrupavka byla přibližně dvakrát tužší, než lidská chrupavka. V této studii se ukázalo, že hovězí chrupavka může být vhodným modelem lidské kloubní chrupavky.

Vliv uchovávání vzorku

[66] **Szarko, M., a kol.** Freeze-thaw treatment effects on the dynamic mechanical properties of articular cartilage. *BMC Musculoskeletal Disorders*.

Autoři této studie se zabývali vlivem zmrazování a rozmrazování vzorků na dynamické mechanické vlastnosti kloubní chrupavky. Jako testovací vzorky byly využity piny získané z kolenního kloubu (medial tibial plateaus) skotu starého (18–20) měsíců. Testované vzorky byly skladovány v roztoku PBS při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rychle zmrazeno v kapalném dusíku). Jako kontrolní skupina byly využity vzorky uchovávané v PBS při teplotě $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Během mechanických testů nebyla deformace větší než 5 % a zatížení nepřesáhlo 28,45 N.

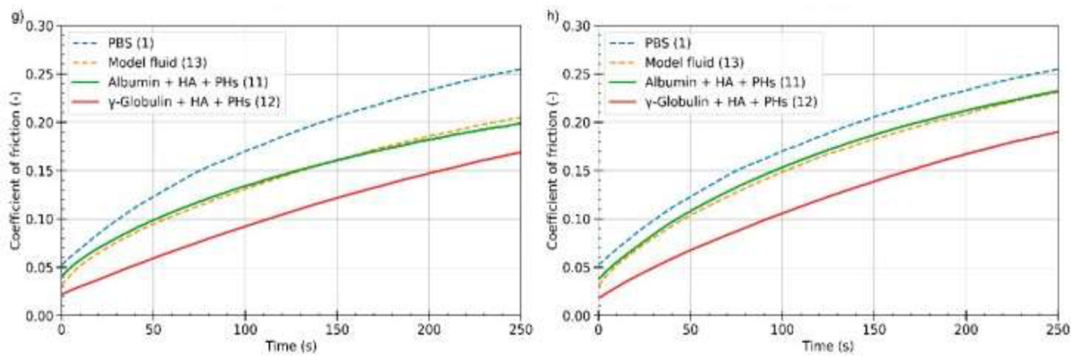
Závěry této studie ukázaly, že vzorky pomalu zmražené na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a následně rozmražené na teplotu $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ nevykazovaly významné změny tuhosti a hystereze. Tato studie tak naznačila možnou cestu pro dlouhodobé uchovávání vzorků, což je velmi důležité pro další výzkum kloubní chrupavky. Autoři také zjistili, že rychlé zmražení vzorku v tekutém dusíku na teplotu $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-96\text{ }^{\circ}\text{C}$ vedlo k tvorbě ledových krystalů, které poškodily kolagenovou síť. Ukázalo se tak, že rychlé zmražení vzorků není vhodné pro dlouhodobé uchovávání vzorků.

Vliv rychlosti a zatížení

[29] **Furmann, D., a kol.** The Effect of Synovial Fluid Composition, Speed and Load on Frictional Behaviour of Articular Cartilage. *Materials*.

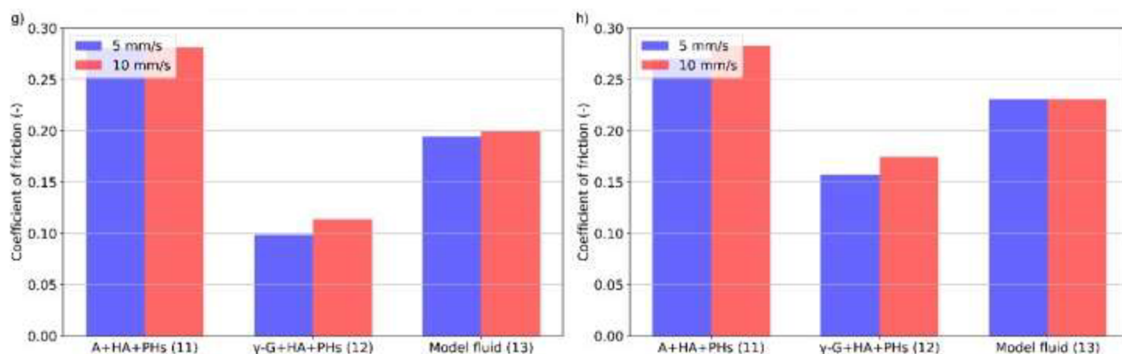
Tato práce se zabývala vlivem koncentrace, rychlosti a zatížení na CoF pro různá maziva. V této práci bylo studováno celkem 13 maziv, která se skládala z různých kombinací složek modelové synoviální tekutiny jako je PBS, albuminu γ -globulinu, HA a fosfolipidů (PH). Jako referenční maziva byla využita čisté PBS a komplexní modelová synoviální tekutina složená ze všech již zmíněných složek. Maziva byla připravena ve dvou koncentracích odpovídajících fyziologickému (PC) a osteoartritickému stavu (OC) [11]. Měření byla provedena s rychlostí pohybu pinu 5 mm/s a 10 mm/s a zatížením 5 N a 10 N. Jako kontaktní pár byla využita skleněná deska a pin získaný z hlavice kyčelního kloubu prasat. Vzorky byly uchovávány při teplotě $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ v roztoku PBS [66].

Tato práce obsahuje velké množství výsledků, avšak pro tuto práci jsou důležité výsledky měření s komplexní modelovou tekutinou (13), která obsahuje všechny složky SF. Jak je vidět na (obr. 2-14), tak čisté PBS vždy dosahovalo nejvyšších hodnot CoF. Přidání složek vždy vedlo ke snížení CoF. Nejnižších hodnot dosahovalo mazivo založené na γ -globulinu (12). Mazivo založené na albuminu (11) dosahovalo podobných hodnot jako komplexní modelová tekutina (13). Průběh vývoje CoF je u PC a OC velmi podobný, ale u OC byl pozorován strmější nárůst CoF a celkově bylo dosaženo vyšších hodnot CoF. Toto pozorování podporuje tvrzení, že během osteoartrózy dochází ke změnám mazacích vlastností SF [11, 13], což má za důsledek zvýšení CoF a opotřebení kloubní chrupavky [13].



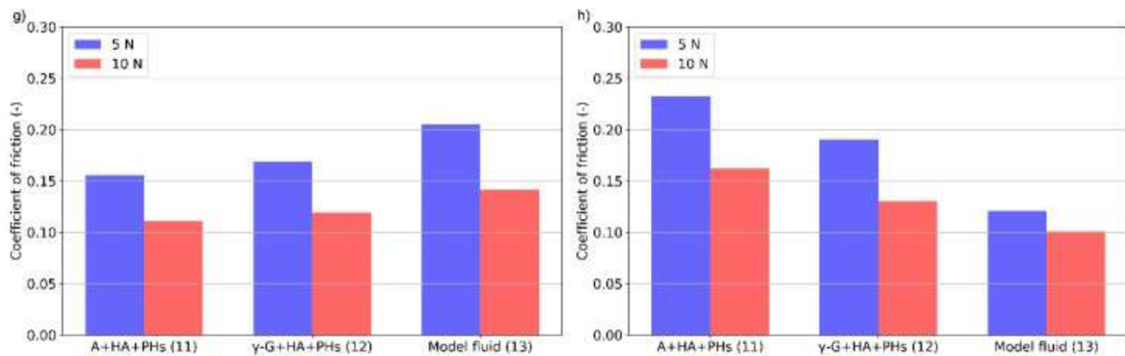
obr. 2-14 Závislost CoF na čase pro různá maziva g) fyziologická koncentrace, h) osteoartritická koncentrace [29]

Jak je na (obr. 2-15) vidět, tak u komplexní modelové tekutiny a u maziva obsahujícího albumin nebyl pozorován žádný významný vliv rychlosti na CoF. Se snížením rychlosti došlo ke snížení CoF u maziva obsahujícího γ -globulin. Rozdíl mezi PC a OC nebyl pozorován u maziva obsahujícího albumin. K nárůstu CoF došlo u komplexní modelové tekutiny a u maziva obsahující γ -globulin.



obr. 2-15 Vliv rychlosti na CoF pro různá maziva g) fyziologická koncentrace, h) osteoartritická koncentrace [42]

Pro všechna maziva a koncentrace byl pozorován stejný vliv zatížení na CoF. Nezávisle na studovaném mazivu bylo pozorováno snížení CoF při zvýšení normálového zatížení (obr. 2-15). U komplexní modelové tekutiny byla u PC pozorována největší procentuální změna CoF, avšak u OC byla tato změna nejmenší.



obr. 2-16 Vliv zatížení na CoF pro různá maziva g) fyziologická koncentrace, h) osteoartritická koncentrace [42]

Autoři této práce na závěr zdůrazňují několik zjištění, které jsou pro tuto práci podstatné. Zvýšení zatížení vede obecně k poklesu CoF, což je způsobeno samotnou strukturou chrupavky. Během konstantního zatížení dochází k postupnému odtoku kapaliny z místa zatížení chrupavky. Porézní struktura chrupavky umožňuje zvýšení tlaku uvnitř tkáně. Díky tomu kapalná fáze může přenést větší část zatížení. Dále byla zdůrazněna důležitost interakce albuminu a γ -globulinu s HA a PH, což vedlo autory k doporučení využití komplexní modelové tekutiny pro další zkoumání chování chrupavky.

Vliv reologie

[67] **Rebenda, D. a kol.** Rheological and frictional analysis of viscosupplements towards improved lubrication of human joints. Tribology International.

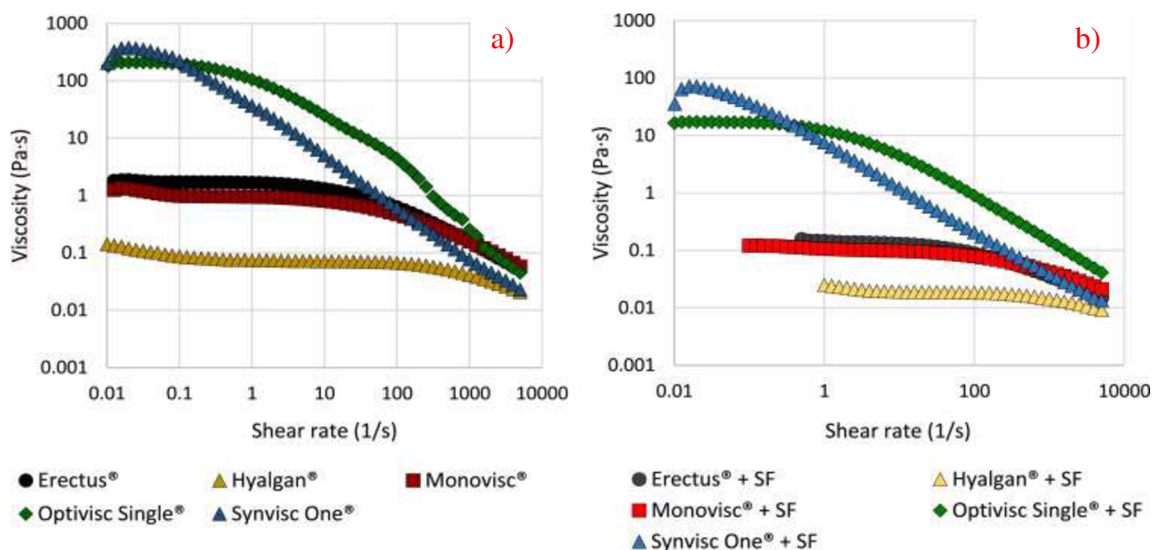
Autoři v této práci se zabývali vlivem viskosupplementace SF na vývoj CoF v závislosti na reologických vlastnostech viskosupplementačních přípravků. Experimentální měření probíhalo na rotačním reometru a na univerzálním tribometru v konfiguraci pin-on-plate. Všechny reologické experimenty byly provedeny třikrát. Z výsledných dat byla vypočítána průměrná hodnota. Měření probíhalo při teplotě 37 °C. V této studii byly využívány komerční viskosupplementační přípravky (obr. 2-17) s různou molekulovou hmotností a koncentrací HA. Přípravky byly míchány se SF v poměru 1:1. Model SF byl míchán podle výzkumu Galandové [11]. SF byla uchovávána při teplotě -22 °C.

| Produkt | Koncentrace HA | Molekulová hmotnost HA | Objem balení | |
|---------------------|----------------|------------------------|--------------|------|
| | (mg/ml) | (kDa) | Sítování | (ml) |
| Erectus® | 12 | 1 100 | Ne | 2 |
| Hyalgan® | 10 | 500–730 | Ne | 2 |
| Monovisc® | 22 | 1 000 – 2 900 | Ano | 4 |
| Optivisc Single® | 30 | 3 000 | Ano | 3 |
| Synvisc One® | 8 | 6 000 | Ano | 6 |

obr. 2-17 Tabulka používaných viskosuplementačních přípravků [67]

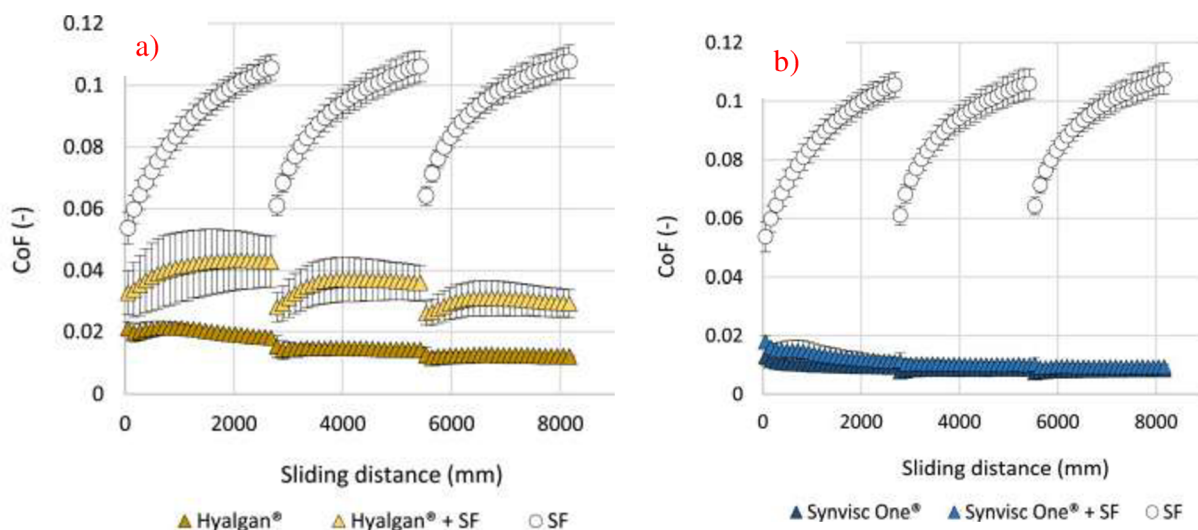
Měření CoF probíhalo mezi kontaktním párem: hydrogel-skleněná deska. Skleněná stacionární deska byla zatížena 10 N. Pin se pohyboval rychlostí 10 mm/s po reciproční dráze dlouhé 20 mm. Třecí pár byl během testů plně zaplaven mazivem ohřátým na 37 °C. Všechna měření byla provedena třikrát.

Viskozity jednotlivých viskosuplementačních přípravků se řádově lišily (obr. 2-18). Dle očekávání byl pozorován klesající trend vývoje viskozity. Nejvyšší viskozita byla pozorována pro přípravek SynviscONE ($325,8 \pm 3,4$ Pa.s), nejmenší byla naměřena u přípravku Hyalgan ($0,139 \pm 0,016$ Pa.s). Po smíchání viskosuplementačních přípravků se SF bylo pozorováno výrazné snížení viskozity v porovnání s čistými přípravky. Tento pokles byl u všech přípravků přibližně o jeden řád. Nejvyšší viskozity dosahovala směs SynviscONE a SF ($37,76 \pm 3,1$ Pa.s) a nejnižší směs Hyalgan a SF ($0,0244 \pm 0,0005$ Pa.s).



obr. 2-18 Reologické vlastnosti a) viskosuplementačních přípravků b) směsi viskosuplementačních přípravků a SF [67]

Pro účely této práce budou rozebrány pouze třecí cesty s viskosuplementačními přípravky Hyalgan a SynviscONE. Z obrázku (obr. 2-19) byly pozorovány počáteční hodnoty CoF mezi 0,05–0,065 pro čistou SF. Oproti směsím SF a viskosuplementačních přípravků však čistá SF vykazovala rychlý nárůst CoF až na hodnoty pohybující se mezi 0,105–0,107. U všech směsí byl pozorován výrazný pokles CoF oproti SF. U Hyalganu byl pozorován nárůst CoF. U SynviscONE byl, jako u jediného přípravku, pozorován pokles CoF až na hodnotu 0,008.



obr. 2-19 Vývoj CoF v závislosti na kluzné vzdálenosti [67]

Hlavní funkcí viskosuplementace je obnovit reologické vlastnosti SF, ulevit od bolesti a zpomalit degeneraci kloubu (2.2.6). Reologické vlastnosti SF se u zdravých kloubů liší ve srovnání s osteoartritickými klouby [31]. Viskozita zdravé SF je v rozmezí (1–175) Pa.s, osteoartritická SF se pohybuje v rozmezí (0,01–11) Pa.s. Z výsledků této práce vyplynulo, že pouze viskosuplementační přípravky s vysokomolekulární HA (např. SynviscONE) mohou obnovit reologické vlastnosti SF. Závislost mezi CoF a reologickými vlastnostmi nebyla pozorována.

Autoři této práce vyzvali další autory k výzkumu třecích vlastností mezi kontaktní dvojicí chrupavka proti chrupavce, jelikož současné modely kontaktu nemohou plně nahradit biochemickou interakci chrupavky se SF nebo viskosuplementačním přípravkem.

2.2.6 Kapaliny

Osteoartritická synoviální tekutina

Aby byly během experimentálního měření zajištěny podmínky, co nejbližší skutečnému stavu v OA kloubu, bylo nutné se zaměřit na vhodný model OA synoviální tekutiny. Tímto problémem se ve své práci zabývala Galandáková a kol. [11]

[11] **Galandáková, A. a kol.** Characteristics of synovial fluid required for optimization of lubrication fluid for biotribological experiments. *Journal of Biomedical Materials Research – Part B Applied Biomaterials*.

Autoři této práce se zaměřili na analýzu synoviální tekutiny pacientů s totální kloubní náhradou (TJR) a bez ní. Dle aktuálních mezinárodních standardů (k roku 2016) bylo doporučeno využití bovinního séra (BS) jako náhradu synoviální tekutiny (SF). Z výzkumu vyplynulo, že BS dodatečně nenahrazovalo SF, jelikož neobsahovalo všechny složky. Dalšími problémy byly rozdíly mezi šaržemi, změny při degradaci a živočišný původ BS. Tyto všechny aspekty mohly být překážkou při porovnání výsledků napříč různými pracemi. Z tohoto důvodu by bylo vhodnější využívat maziva která se více blíží SF. Cílem této práce proto bylo určit biochemické složení SF kyčelního kloubu a kolenního kloubu.

Vzorky SF byly odsáty od 152 pacientů. Po odebrání byly vzorky odstředěny (2000 g, 10 min., 48 °C) tak, aby došlo k odstranění různých zbytků. Před analýzou byly vzorky uchovávány při teplotě –80 °C. SF byla rozdělena do 4 testovacích skupin. Skupina I obsahovala vzorky od pacientů s aseptickým uvolněním TJR. Do skupiny II byly zařazeny vzorky od pacientů s TJR bez aseptického uvolnění. Pro tuto práci byla podstatná skupina III, která obsahovala vzorky od pacientů trpících pokročilou fází OA. Poslední skupina IV byly vzorky od pacientů, kteří netrpící OA a nemají TJR. Tyto vzorky byly získány od pacientů po artroskopii kolene. Takto odebraná SF byla čistá bez známek zánětu.

Výsledkem této práce je shrnující tabulka výsledků pro všechny testované skupiny. V této tabulce jsou zaznamenány koncentrace proteinů (albuminu, γ -globulinu), HA, fosfolipidů, objem a viskozita SF. Jednotlivé výsledky byly podrobeny statistické analýze, a proto jsou v tabulce uvedeny mediální hodnoty, spodní a horní meze.

| | Group I | Group II | Group III | Group IV |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Volume of SF (mL) | 2.5 (2.0–3.8) ^a | 2.8 (1.8–9.3) ^b | 11.0 (7.3–15.0) | 12.0 (8.6–13.0) |
| Total protein (mg/mL) | 40.3 (33.1–44.0) | 39.1 (33.3–42.5) | 35.5 (29.9–41.8) | 37.9 (31.0–50.1) |
| Albumin (mg/mL) | 28.2 (21.2–31.6) | 27.9 (22.7–32.3) | 26.7 (22.6–33.6) | 29.1 (19.1–37.2) |
| γ -globulin (mg/mL) | 11.5 (9.1–13.3) | 10.5 (8.7–12.5) | 8.7 (6.8–11.1) ^c | 10.2 (6.8–13.5) |
| HA (mg/mL) | 1.4 (0.4–2.8) | 0.8 (0.5–1.5) | 1.9 (1.0–3.5) | 2.0 (0.8–3.4) |
| PLs (mg/mL) | 0.154 (0.038–0.306) | 0.175 (0.073–0.256) | 0.305 (0.171–0.552) ^d | 0.312 (0.125–0.513) |
| Viscosity (mPa/s) | 54.3 (1.5–169.0) | 54.0 (7.2–267.5) | 61.8 (8.0–171.0) | 7.3 (3.6–60.7) |

The values are expressed as the median (the first quartile–the third quartile). Group I: Patients with aseptic loosening of TJR. Group II: Patients with TJR but without any signs of aseptic loosening and/or periprosthetic osteolysis. Group III: Patients without TJR and with the end-stage of osteoarthritis. Group IV: Patients without TJR, without osteoarthritis, with non-inflammatory SF.

^aSignificantly different versus group III ($p < 0.0001$) and IV ($p < 0.0001$).

^bSignificantly different versus group III ($p = 0.0001$) and IV ($p = 0.0002$).

^cSignificantly different versus group I ($p = 0.021$).

^dSignificantly different versus group I ($p = 0.019$) and II ($p = 0.012$).

SF, synovial fluid; HA, hyaluronic acid; PLs, phospholipids.

obr. 2-20 Shrnující tabulka koncentrací složek obsažených v SF získaných od pacientů s TJP, s OA a bez TJP (OA)

[11]

Viskosuplementace

Lokální léčba známá jako viskosuplementace spočívá v injekční aplikaci viskosuplementačního přípravku na bázi HA do postiženého kloubu. Cílem této léčby je obnovit vlastnosti SF. Existuje celá řada komerčních přípravků, které se velmi liší ve svém složení, koncentraci HA, viskozitě a síťování HA. Některé novější studie poukazují na synergetický vztah mezi HA a fosfolipidy, což otevírá cestu k vývoji účinnějších přípravků, jak prokázal Hilšer a kol. [68]. U některých pacientů byly pozorovány nežádoucí účinky po aplikaci viskosuplementů, například bolest v místě vpichu, kožní reakce, lokální bolest a otok kloubu [43]. Tyto nežádoucí účinky mají však různou míru výskytu a nejsou v literatuře dostatečně popsány.

V roce 2006 byla publikována přehledová studie, která podpořila účinnost viskosuplementace [69] a vymezi se vůči studiím, které neshledali rozdíl mezi viskosuplementací a placebem [27]. Autoři uvedly, že léčba měla pozitivní vliv na snížení bolesti a na obnovu funkcí v kloubu. Nejlepších výsledků dosahovala mezi (5–13) týdnem po aplikaci. V roce 2012 Ruthes a kol. ve své metaanalýze dospěli k protichůdnému závěru, že viskosuplementace nedosahuje klinicky relevantního přínosu a pouze zvyšuje riziko nežádoucích účinků [70]. V roce 2015 byla publikovaná další přehledová studie [71], kde autoři došli k závěru, že viskosuplementace přináší mírný přínos. K podobným závěrům došel v roce 2016 Xing a kol. [72], který uvedl, že viskosuplementace je účinným a účinným způsobem léčby OA. Poslední přehledová studie byla publikována v roce 2021 [43]. Autoři uvedly, že existuje stále více důkazu o účinnosti viskosuplementace.

Většina autorů přehledových studií a metaanalýz si stěžovala na nízkou kvalitu prací, na jejich zaujatost a malý počet vzorků [43]. Obecně lze konstatovat, že závěry těchto studií jsou nekonzistentní a často dochází k velmi odlišným závěrům. Tomuto zjištění vypovídají i pokyny American College of Rheumatology (ACR) z roku 2012, kde nejsou uvedena žádná doporučení pro použití viskosuplementačních přípravků. Pokyny Americkou akademií ortopedických chirurgů (AAOS) z roku 2013 uvádějí, že pro pacienty s OA kolene nelze viskosuplementaci doporučit. Mezinárodní společnost pro výzkum osteoartrózy (OARSI) v roce 2014 zase uvedla ve svých pokynech nejisté doporučení pro léčbu OA viskosuplementací. Z těchto publikovaných pokynů je tedy jasné, že účinnost viskosuplementace zůstává nejistá.

Takto rozdílné výsledky v účinnosti viskosuplementace mohou být způsobeny tím, že publikované studie nezohledňují rozdílnou účinnost viskosuplementace v různých stádiích osteoartrózy. Toto podezření podpořil v rozhovoru i pan prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D. (přednosta ortopedické kliniky LF UP a FN Olomouc), který uvedl, že viskosuplementace by mohla být účinnější v prvních stádiích osteoartrózy [44]. K podobným závěrům došel i Caligaris a kol. [73], který zpochybnil účinnost viskosuplementace, pokud již došlo k poškození chrupavky. Uvádí, že zlepšení třecích vlastností SF nemůže nahradit vlastnosti poškozené chrupavky. Toto tvrzení je také podpořeno známými mechanismy mazání kloubní chrupavky, kde mechanické a strukturální vlastnosti hrají významnou roli (2.2.2). V současné době (k roku 2022) je viskosuplementace v České republice hrazena ze zdravotního systému ve třetím a čtvrtém stádiu OA (2.2.1).

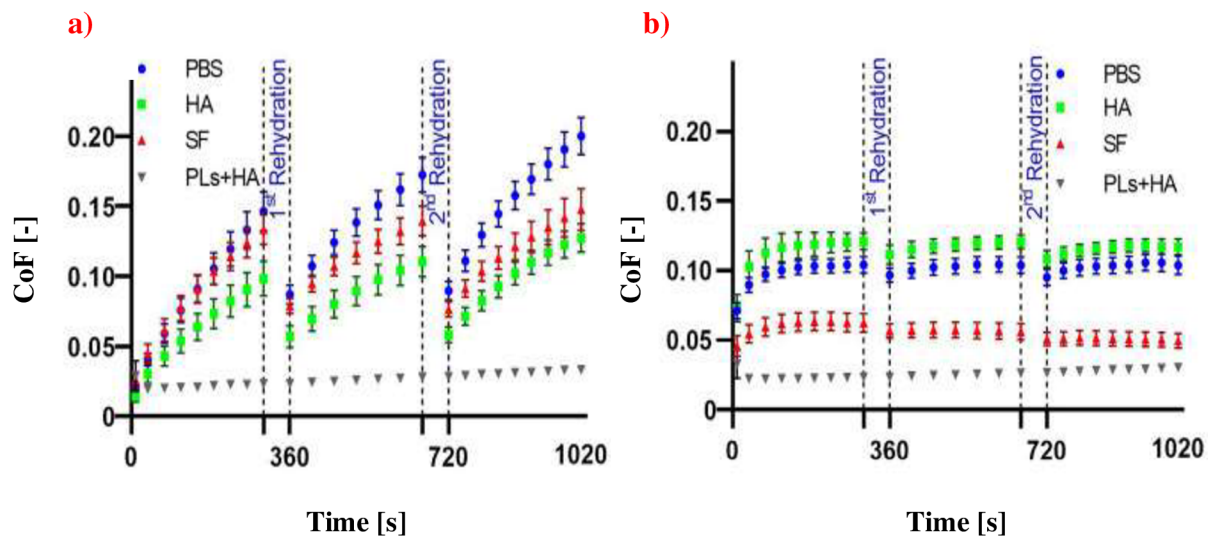
[68] Hilšer, P. a kol. A new insight into more effective viscosupplementation based on the synergy of hyaluronic acid and phospholipids for cartilage friction reduction. *Biotribology*.

Autor této studie se zabýval testováním hypotézy, která předpokládá synergický vztah mezi fosfolipidy a HA projevující se extrémně nízkými hodnotami CoF. Naznačuje, že taková kombinace by mohla vést k vývoji účinnějších viskosuplementačních přípravků. Měření CoF probíhala na univerzálním tribometru UMT Bruker TriboLab v konfiguraci pin-on-plate. Piny byly odebrány z femorálních hlavic prasat starých (18–24) měsíců. Vzorky byly uchovávány při teplotě –22 °C v roztoku PBS. Jako protikus byla využita skleněná a slídová deska. Zatěžovací síla byla nastavena na 5 N a rychlost artikulace pinu na 10 mm/s. Dráha posuvu pinu byla 20 mm.

| Mazivo č. | Označení | Albumin mg/ml | γ -globulin mg/ml | HA mg/ml | PL mg/ml | Celková koncentrace mg/ml | Celkové množství základní kapaliny |
|-----------|--------------|---------------|--------------------------|----------|----------|---------------------------|------------------------------------|
| 1 | PBS | – | – | – | – | – | PBS (1 ml) |
| 2 | HA | – | – | 5,74 | – | 5,74 | PBS (1 ml) |
| 3 | PL + HA | – | – | 5,74 | 0,5 | 6,24 | PBS (1 ml) |
| 4 | SF | 24,9 | 6,1 | 1,49 | 0,34 | 32,83 | PBS (1 ml) |
| 5 | SF + HA | 12:45 | 3,05 | 3,62 | 0,17 | 19,54 | PBS (1 ml) |
| 6 | SF + PL + HA | 12:45 | 3,05 | 3,62 | 0,42 | 19,46 | PBS (1 ml) |

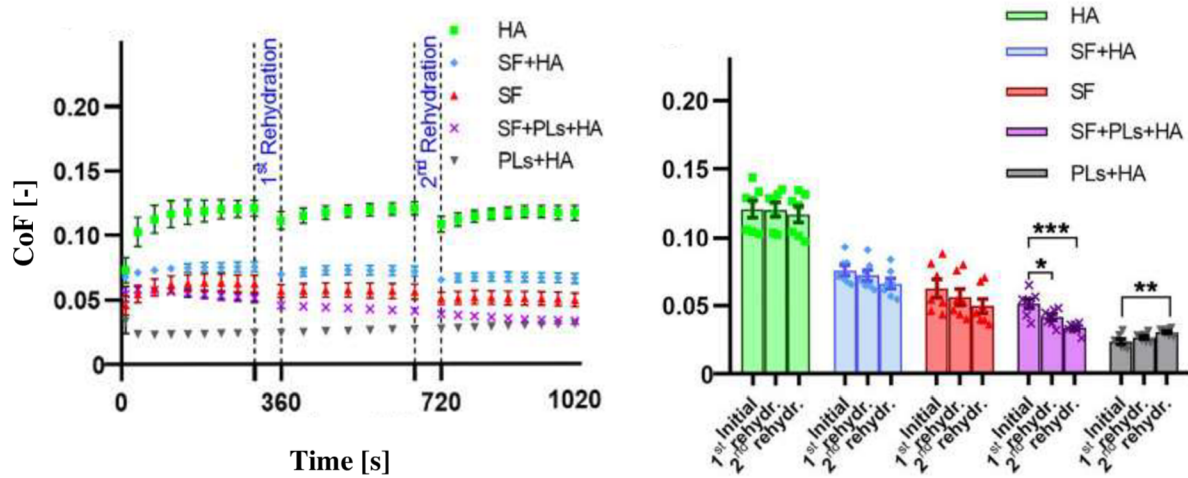
obr. 2-21 Testovaná maziva [68]

Prvním výsledkem této práce je porovnání vývoje CoF mezi dvěma rozhraními: chrupavka-sklo a chrupavka-slída. Ukázalo se, že na rozhraní chrupavka-sklo dochází k nárůstu CoF v čase. To bylo pravděpodobně způsobeno odtékáním maziva z kontaktu a k tvorbě mezního režimu mazání. Jak je vidět, tak nejvyšších hodnot CoF dosahovalo PBS, poté HA a SF. Viskóznější HA a SF (ve srovnání s PBS) kladla větší odpor při průtoku skrz strukturu chrupavky, což bylo pravděpodobně doprovázeno vznikem intersticiálního mazání. Rozhraní mezi chrupavkou a slídou vykazovalo spíše konstantní vývoj CoF v čase. To je pravděpodobně způsobeno tím, že slídová deska obsahuje řadu prohlubní, ve kterých mohlo být mazivo uchováváno.



obr. 2-22 Vývoj CoF v závislosti na čase a) chrupavka – sklo b) chrupavka – slída [68]

Hodnocení synergického účinku fosfolipidů a HA ukázaly, že tato kombinace vedla ke snížení CoF. Nejlepších výsledků dosahovala kombinace fosfolipidů a HA. Pokud do této kombinace byla ještě přidána SF došlo k mírnému nárůstu CoF. Pokud byla do kontaktu přidána SF smíchaná s HA byl pozorován nárůst CoF ve srovnání se samostatnou SF.



obr. 2-23 Vývoj CoF v závislosti na čase pro konfiguraci chrupavka-slída a pro různá maziva [68]

2.2.7 Statistické metody zpracování dat

Při práci s biologickým materiálem je obecně obtížné zajistit zaměnitelnost odebraných vzorků a tím dosáhnout dobré opakovatelnosti měření. Struktura chrupavky, tloušťka chrupavky, množství kolagenových vláken, kondice chrupavky a další parametry vzorku mají velký vliv na CoF. Například pokud vzorek má větší tloušťku chrupavky, tak kapalina má větší prostor pro svůj průchod strukturou chrupavky. Díky tomu může být zatížení přenášeno větším objemem kapaliny. Tyto rozdíly lze částečně eliminovat vhodným odběrem vzorku a dostatečným opakováním měření. Takto naměřená variabilní data lze následně interpretovat pomocí statistických metod.

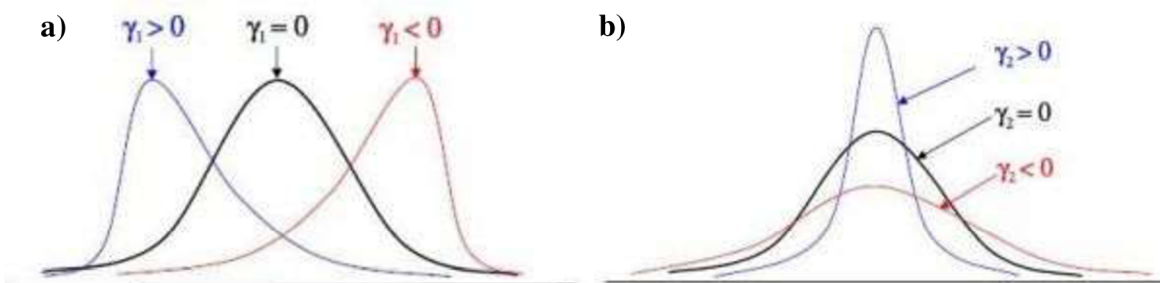
Základní veličiny popisné statistiky [74]

Výsledky variabilního souboru dat lze popsat pomocí mediánu, aritmetického průměru a směrodatné odchylky. Aritmetický průměr vyjadřuje typickou hodnotu variabilního souboru dat. Nevýhodou aritmetického průměru je jeho citlivost na extrémní hodnoty. Mediální hodnota je charakteristická tím, že 50 % hodnot je menší než medián a 50 % hodnot je větších než medián. Jeho výhodou je to, že není citlivý na extrémní hodnoty. Nevýhodou je jeho nestabilita, pokud soubor dat obsahuje malý počet dat (jednotky hodnot). Směrodatná odchylka udává, jak jsou hodnoty rozptýleny od průměru hodnot.

$$\text{a) } \bar{x} = \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n x_i \quad \text{b) } Me(x) = x_{(N+1)/2} \quad \text{c) } \sigma = \sqrt{\frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

rov. 1 a) Aritmetický průměr b) Medián c) Směrodatná odchylka

Šikmost a špičatost slouží k určení, jak moc se rozdělení dat liší od normálního rozdělení (Gaussova rozdělení). Šikmost určuje, jakým směrem jsou hodnoty souboru asymetricky rozložena. Špičatost udává míru rozložení velmi nízkých a velmi vysokých hodnot.

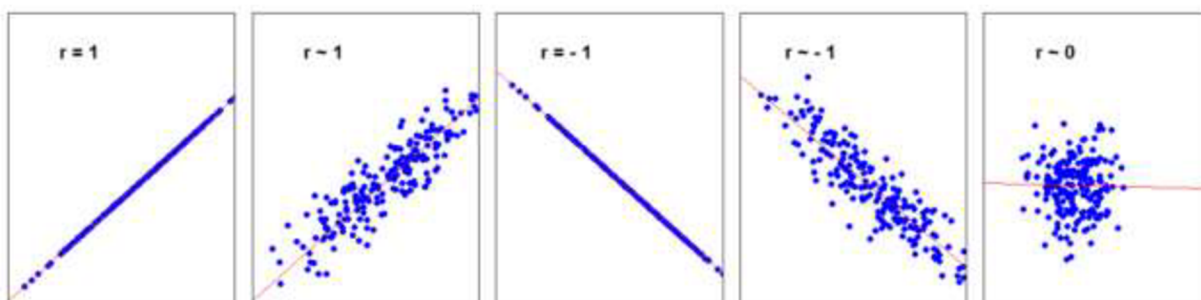


obr. 2-24 a) Porovnání rozdělení podle velikosti koeficientu šikmosti b) Porovnání rozdělení podle velikosti koeficientu špičatosti (www.wikisofia.cz)

Lineární regrese [74, 75]

Jedná se o matematickou metodu, která je využívána k aproximaci dat přímkou: $y = b_1 + b_2x$. Předpokladem je, že hodnoty na x-ové ose jsou přesné a hodnoty na y-ose mohou být zatížena náhodnou chybou. V obecnější podobě lze data proložit i funkcí, kterou lze vyjádřit lineární kombinací funkcí: $y = b_1f_1(x) + \dots + b_kf_k(x)$. K aproximaci se využívá metoda nejmenších čtverců. Koeficient b_2 určuje směrnici přímky. Je-li $b_2 > 0$ přímka je rostoucí, je-li $b_2 < 0$ přímka je klesající a je-li $b_2 = 0$ přímka je rovnoběžná s vodorovnou osou.

Míru kvality regresního modelu vyjadřujeme pomocí koeficientu R^2 („R kvadrát“), který může nabývat hodnot 0 až 1 (0–100) %. Hodnota 1 označuje dokonalou shodu s regresním modelem naopak hodnota 0 vyjadřuje, že námi zvolený model je naprosto nevhodný. K měření síly lineární závislosti lze také využít Pearsonův korelační koeficient, který nabývá hodnot -1 až 1.



obr. 2-25 Různé příklady Pearsonova korelačního koeficientu (www.acrea.cz)

Testování hypotéz [74]

V první řadě při testování je nutné stanovit nulovou hypotézu H_0 a alternativní hypotézu H_1 . Poté stanovíme hladinu významnosti, která se obvykle volí $\alpha = 0,05$. Poté vybereme vhodný test, který vede k výpočtu pravděpodobnosti p (p -hodnota), která slouží ke kvantifikaci pravděpodobnosti testované hypotézy. Vyhodnocovací kritéria jsou shrnuta obrázkem (obr. 2-26). Čím je rozdíl mezi p a α větší, tím má potvrzení/vyvrácení hypotézy silnější váhu.

| | | | | |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| $H_0:$ | $\mu_A = \mu_B$ | $\mu_A = \mu_B$ | $\mu_A = \mu_B$ | |
| $H_1:$ | $\mu_A \neq \mu_B$ | $\mu_A > \mu_B$ | $\mu_A < \mu_B$ | |
| | $p < \alpha$ | $1 - p/2 < \alpha$ | $p/2 < \alpha$ | Zamítáme H_0 |
| | $p > \alpha$ | $p/2 > \alpha$ | $1 - p/2 > \alpha$ | Nezamítáme H_0 |

obr. 2-26 Rozhodovací kritéria o přijetí/zamítnutí nulové hypotézy na základě p -hodnoty a hladině významnosti α

Pro testování shody dvou vzorků využíváme dvou-výběrové testy. K testování shody průměrů používáme dvou-výběrový t -test, který zohledňuje i směrodatnou odchylku souborů. Předpokladem t -testu je nezávislost testovaných vzorků (nutno správně nedesignovat experiment) a normalita rozdělení. Normalitu lze testovat například pomocí Shapiro-Wilkova testu. Testujeme vždy oba datové vzorky. Pokud není splněna podmínka normality využívá se například pořadový Wilcoxonův test. Pokud chceme testovat shodu rozptylů, tak využíváme F -test, který má stejné předpoklady jako t -test.

Pro testování shody dvou a více vzorků často využíváme analýzu rozptylu (ANOVA). Cílem této analýzy je zjistit, zda střední hodnoty se pro různé vzorky liší nebo neliší. Jedná se tedy o zobecněnou formu dvou-výběrového t -testu. Existuje více podob ANOVY. Například jednocestná ANOVA, která slouží k testování vzorků s jedním faktorem (např. poloha). Další vícefaktorová ANOVA, která slouží ke stanovení vlivu více faktorů (např. poloha a nadmořská výška). Posledním příkladem je vícerozměrná ANOVA, která slouží ke stanovení vlivu jednoho nebo více faktorů na více proměnných současně. Při zamítnutí hypotézy H_0 se po ANOVĚ využívají post-hoc testy mnohonásobného porovnání např. Turkeyho test nebo Scheffélduv test.

V současné době lze ke statistickému zpracování dat využít různé softwary. Pro základní popisnou statistiku je vhodný běžně dostupný kancelářský software Microsoft Excel 2016. Pro pokročilejší statistické metody, jako je testování hypotéz je vhodnější využít specializované softwary jako je Minitab 19 nebo Statistica 12.

2.3 Shrnutí hlavních zjištění

První část rešeršního šetření se věnovala shrnutí základních znalostí o synoviálních kloubech. Popisem jeho částí a vysvětlení jejich funkcí. Další část byla zaměřena na osteoartrózu, která je nejčastěji se vyskytujícím degenerativním kloubním onemocněním. Tato část shrnuje aktuální poznání o vzniku, vývoji a léčbě OA. Hlavní příčina vzniku OA není zcela známá, ale existuje řada rizikových faktorů pro vznik OA jako je obezita, předchozí poranění kloubu a genetické predispozice. Charakteristickou vlastností OA je rozvláknění kloubní chrupavky, ztenčení chrupavky a změna jejich mechanických vlastností. OA je také doprovázena změnou reologických vlastností SF. OA se dělí do čtyřech fází. V první a druhé fázi OA dochází k prvním degenerativním změnám OA. Během třetí a čtvrté fáze dochází k vážným degenerativním změnám, což je doprovázeno ztrátou funkce kloubu. Léčba OA je v současné době obtížná a spíše než o léčbě OA, tak se hovoří o oddálení a zmírnění negativních účinků OA. Jenou z progresivních metod léčby je viskosuplementace, která spočívá v obnově vlastností SF. Jedná se o přípravky na bázi HA, které jsou lokálně aplikovány do postiženého kloubu. V poslední době se objevují studie, které podporují tvorbu nové generace viskosuplementačních přípravků, které mají být založeny na synergickém účinku HA a fosfolipidů. Komerčně dostupné viskosuplementační přípravky se velmi liší, zejména viskozitou, koncentrací a síťováním HA.

Neméně důležitou částí byla analýza současného poznání v oblasti režimů mazání kloubní chrupavky, jelikož mazání má významný vliv na CoF. Existuje celá řada teorií o mazání kloubní chrupavky, ale jako nejzajímavější se ukázal režim boosted a weeping. Režim boosted využívá pórovitou strukturu chrupavky umožňuje tvorbu viskózního mazacího filmu na povrchu chrupavky. Oproti tomu režim weeping využívá pružnost chrupavky, což společně s pórovitou strukturou chrupavky umožňuje při zatížení nalakovat SF. Takto nátlaková SF proudí do místa s vysokým tlakem a vytváří zde mazací film. Z toho je jasné, že velkou roli při mazání kloubní chrupavky hraje interakce chrupavky a SF společně s velikostí vnějšího zatížení, které je hnací silou pro utváření mazacího efektu.

Režimy mazání souvisí s podmínkami v kloubu. Z tohoto důvodu byl analyzován i současný stav v biomechanice kloubu. Kinematika kloubu je poměrně dobře známá z klinické praxe. Na kolenní kloub lze pohlížet jako na dva klouby: tibio-femorální kloub a pttelo-femorální kloub. Zatímco tibio-pattelární kloub zastává funkci kladky a mění směr působící síly, tak tibio-femorální kloub přenáší většinu zatížení. Celkově kolenní kloub zastává složitý trojrozměrný roto-translační pohyb. Nejdůležitějším pohybem kolenního kloubu je rotace kolem osy Y, kterou nazýváme flexe a extenze ($0-150^\circ$) a rotace kolem osy Z, která se nazývá vnitřní a vnější rotace. Tyto pohyby jsou prováděny aktivně pomocí svalů. Ostatní pohyby jsou prováděny pasivně, například translace podél osy Z, kterou nazýváme komprese a distrakce. Česka při pohybu klouže asi (5–7) cm. Posuv menisků je během pohybu asi (6–12) mm. Oproti kinematice je kinetika kloubu stále velmi málo známá. Experimentální výzkum naráží zejména na etické problémy. Díky zavedení tenzometrů do TEP bylo zjištěno, že maximální tibiální síly dosahují při běžné chůzi (2,5–2,8) násobku tělesné hmotnosti. Tato měření však neodpovídají realitě, jelikož byla měřena mezi dvěma tuhými tělesy TEP. Reálný kontakt je relativně poddajný a během zatížení dochází k deformacím. Část zatížení také může být přenášena pomocí SF. Z tohoto důvodu se v poslední době více využívá výpočtové modelování. Existuje řada různě pokročilých modelů, avšak zatím nedosahují dostatečné shody s experimentálním měřením. Vzhledem ke složité geometrii, materiálům, četným kontaktům a poddajnosti tkání je tyto modely složité validovat. Zatím není možné tyto modely spolehlivě využít.

K měření CoF se využívají dvě metody SCA a MCA. SCA je charakteristická tím, že kontaktní oblast zůstává neměnná. To je obvykle způsobeno použitím rovinných vzorků. U metody dochází k nárůstu CoF, jelikož dochází k odtoku kapaliny. Oproti tomu je MCA charakteristická tím, že kontaktní oblast je proměnná. Toho lze dosáhnout tím, že třecí dvojice mají zakřivené povrchy. Díky tomu nedochází k zatěžování ve stejné oblasti. Vzhledem k takto proměnné kontaktní oblasti dochází jen k částečnému odtoku kapaliny. Tato metoda zajišťuje udržování konstantního CoF po celou dobu testu, což je mnohem blíže reálnému chování. Celá řada prací se zabývala měřením CoF na modelech kontaktu dvou kloubních povrchů. Často tyto modely využívaly náhradní materiály jako slídu, sklo nebo PMMA. Tyto materiály však nejsou příliš vhodné. Komplexní struktura chrupavky a interakce chrupavky se SF je jedinečná, což komplikuje hledání vhodné náhrady. Jen velmi málo prací se zabývalo reálným kontaktem mezi dvěma kloubními povrchy.

Z experimentálního hlediska je u testování chrupavky nutné najít vhodnou náhradu lidské tkáně. Napříč pracemi se využívá buď vepřová nebo hovězí tkáň. Prasečí klouby jsou obecně menší a je složitější najít místo k odběru vzorku. Oproti tomu u hovězího kloubu je hledání vhodného místa jednodušší vzhledem k větším rozměrům kloubů. Bylo prokázáno, že hovězí chrupavka vykazuje podobné viskoelastické vlastnosti jako liská chrupavka. Z tohoto důvodu je hovězí chrupavka vhodnější volbou pro náhradu lidské chrupavky. Po odebrání vzorků je nutné tyto vzorky dlouhodobě uchovávat. Ukázalo se, že při pomalém zmrazení a rozmrazení vzorku nedochází ke změně mechanických vlastností, a proto je možné vzorky dlouhodobě uchovávat ve zmražené podobě.

Pro studium OA je nutné pochopit změny probíhající v SF. Při OA dochází k výraznému snížení viskozity OA. Zdravá SF vykazuje viskozitu v rozmezí 1 až 175 Pa.s, oproti tomu se viskozita osteoartrické SF pohybuje od 0,01 do 11 Pa.s. Při studiu role jednotlivých složek SF na vývoj CoF bylo prokázáno, že pouze komplexní SF obsahující všechny složky dosahuje společně s kloubní chrupavkou nejlepších třecích vlastností. Během OA také dochází ke změně jednotlivých koncentrací složek SF.

2.4 Mezera v poznání

Z rešeršního šetření vyplývá několik mezer v současném poznání. V současné době je sice známa řada teorií o mazání kloubní chrupavky, ale jejich predikce na základě okrajových podmínek je v současné době velmi obtížná. Neexistuje totiž ucelený pohled na mazání kloubní chrupavky.

Zatímco kinematika kolenního kloubu je poměrně dobře popsána, tak kinetika kolenních kloubu je známa jen v omezené míře. Překážkou v dalším studiu kinetiky jsou zejména etické problémy a málo přesné výpočetní modely. Zatímco s etickými problémy se při výzkumu budeme potkávat pořád, tak ve vývoji a validaci výpočetních modelů je velký potenciál. V současnosti v této oblasti vzniká velké množství prací.

Většina prací, zabývající se testování kloubní chrupavky, které byly doposud publikovány obvykle nepracují s kloubní chrupavkou. Jako model obvykle využívají náhradní materiály jako je slída, sklo nebo PMMA. Tyto modely však nejsou vhodné, jelikož je známa důležitost role kloubní chrupavky při přenášení sil a mazání. Modely s náhradním materiálem často využívají k měření CoF metodu SCA. Tato metoda však není vhodná, jelikož kontaktní oblast zůstává neměnná a nedochází k rehydrataci chrupavky jako v reálném kloubu. To se projevuje stálým nárůstem CoF během experimentálního měření. Vhodnější by bylo využít metodu MCA, kde vývoj CoF má spíše lineární vývoj, což se více blíží reálnému chování kloubní chrupavky.

Jako vhodná léčba OA by mohla být viskosuplementace, která je založená na HA. Na toto téma bylo publikováno mnoho studií, které byly shrnuty řadou přehledových článků. Tyto studie si však často protirečí. Některé studie naznačují, že neexistuje rozdíl mezi viskosuplementací a placebo efektem. Další prokazují pozitivní vliv viskosuplementace a jiné poukazují, že viskosuplementace nepřináší klinický přínos a pouze zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Nejnovější přehledové studie publikované v roce 2016 a 2021 poukazují na to, že existuje stále více důkazů o účinnosti viskosuplementace. Tato nejistota o účinnosti viskosuplementace je zřejmá i z nejasných pokynů ACR, AAOS a OARSI, kde buď o viskosuplementaci není zmínka, anebo je doporučení k léčbě pomocí viskosuplementačních přípravků velmi nejisté.

Existuje celá řada komerčních viskosuplementačních přípravků, které se od sebe zejména liší svojí viskozitou a síťováním HA. V klinické praxi není jisté, jaký z těchto viskosuplementačních přípravků je účinnější. V současné době v České republice je léčba viskosuplementací hrazena z veřejného zdravotního pojištění ve třetí a čtvrté fázi. Ze současného stavu poznání vyplývá, že vhodnější by bylo aplikovat viskosuplementační přípravek již v první fázi a oddálit tak degradaci kloubní chrupavky. Některé práce naznačují, že pokud již dojde k poškození kloubní chrupavky, tak modifikace SF nemá účinek na snižování CoF. To je pravděpodobně tím, že samotná struktura chrupavky hraje významnou roli v mazání a pouze synergický účinek SF s kloubní chrupavkou vede ke snížení CoF.

Z těchto důvodů by bylo vhodné se v další práci věnovat stanovení vlivu viskosuplementace na vývoj CoF ve fázi OA kdy, již došlo k modifikaci SF a žádné nebo malé degradaci kloubní chrupavky (první a druhá fáze OA).

3 CÍLE PRÁCE

3.1 Výzkumné otázky

- V1: Je viskosuplementace účinná v prvních fázích osteoartrózy v souvislosti se snížením CoF?
- V2: Jaký vliv má velikost molekulové hmotnosti viskosuplementů na vývoj CoF mezi dvěma kloubními chrupavkami?
- V3: Jaký vliv má křivost povrchu vzorků chrupavky na vývoj CoF?

3.2 Cíle výzkumu

Hlavním cílem práce je zhodnocení vlivu viskosuplementace synoviální tekutiny pacienta trpícího osteoartrózou, pomocí popisu vývoje součinitele tření mezi dvěma kloubními povrchy.

Mezi vedlejší cíle práce patří:

- Návrh metodiky odběru a uchování vzorků
- Vytvoření tribologického modelu kontaktu dvou kloubních povrchů za použití biologického materiálu
- Návrh metodiky zpracování dat
- Konfrontace získaných poznatků s doposud publikovanými studiemi zabývajícími se třením a mazáním synoviálních kloubů

3.3 Hypotézy

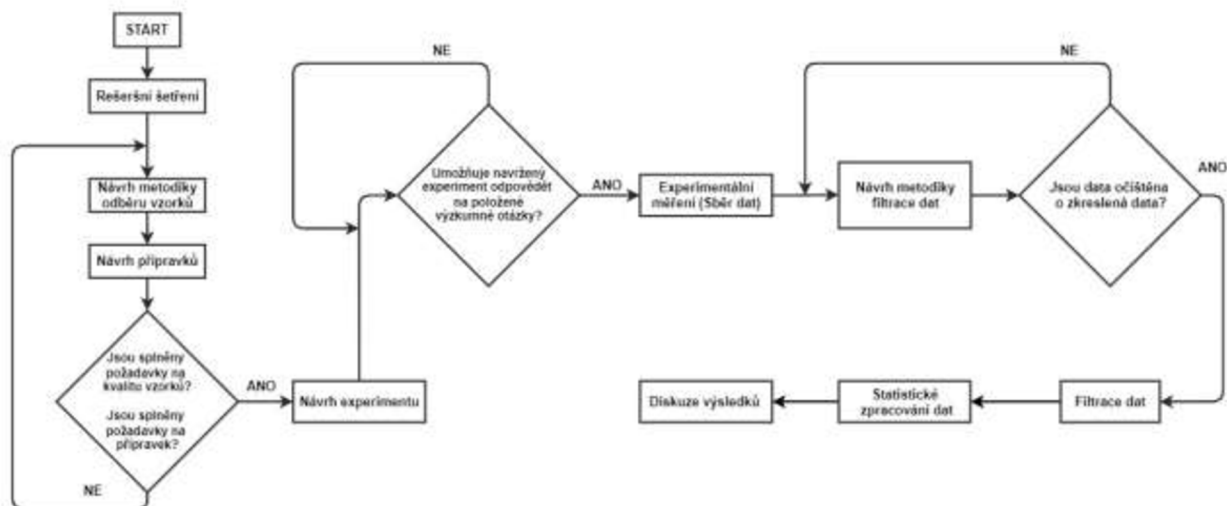
- H1: Viskosuplement aplikovaný v počáteční fázi osteoartrózy, simulované nepoškozenou chrupavkou a osteoartrickou synoviální tekutinou vede ke snížení CoF.
- H2: Vyšší molekulové hmotnosti u viskosuplementů zvyšují efektivitu mazání, dvou kloubních povrchů mazaných synoviální tekutinou, posuzované na základě statisticky významné změny CoF.
- H3: Synoviální kapalina dopovaná viskosuplementem ovlivní míru deformace při stlačování povrchu chrupavky, což vede k ovlivnění předpokládaného režimu mazání.

4 MATERIÁL A METODY

4.1 Metodika

V diplomové práci byl řešen relační výzkumný problém, jelikož nás zajímalo, zda existuje vztah mezi viskosuplementací a vývojem součinitele tření. K řešení výzkumného problému byla využita experimentální vědecká metoda. Práce postupovala dle schématického řešení práce (obr. 4-1).

V první části práce bylo provedeno rešeršní šetření. Následoval návrh metodiky odběru a uchování vzorků a návrh přípravku. Testování metodiky a přípravku probíhalo na experimentálním zařízení UMT Tribolab (414.2.1). Tato fáze byla opakována do té doby, než odebrané vzorky a přípravek splňovaly definované požadavky (4.2.2). V další fázi práce probíhal návrh experimentu, který měl umožnit zodpovědět vyslovené výzkumné otázky (3.1). Po vyladění experimentu následoval sběr dat. Následoval návrh metodiky filtrace dat, která měla za úkol data očistit o zkreslená data. Ke zkreslení dat mohlo dojít například v případě úvrati, kde nejsou dodrženy podmínky experimentu. Po vyfiltrování dat bylo možné provést statistické zpracování dat. V poslední fázi práce byly získané výsledky diskutovány a konfrontovány se současnými vědeckými poznatky.

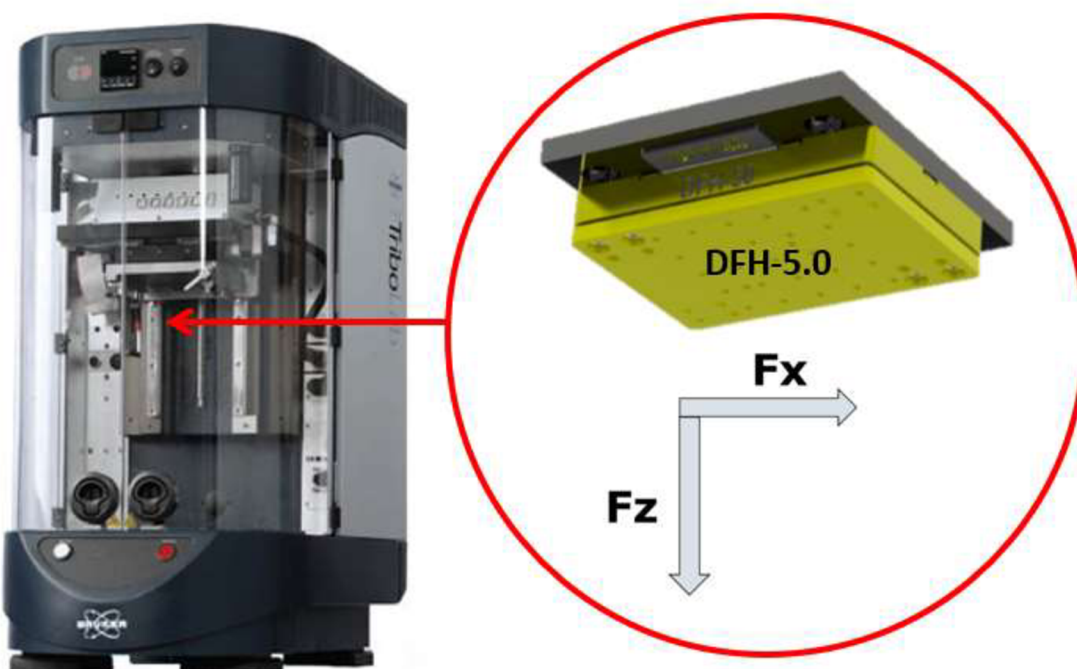


obr. 4-1 Schéma postupu řešení diplomové práce

4.2 Experimentální zařízení a přístrojové vybavení

4.2.1 Tribometr Bruker UMT Tribolab

Pro všechna experimentální měření byl využíván univerzální tribometr Bruker UMT Tribolab (obr. 4-2), který umožnil zpětnovazebnou regulaci přitlačné síly. Byla využita konfigurace pin-on-plate, kdy pin se pohyboval a plate byl nepohyblivý. Upínací deska modulu umožnila připnutí vlastního přípravku, který byl vyvinut pro potřeby této práce.



obr. 4-2 Univerzální tribometr Bruker UMT Tribolab s dvouosým snímačem DFH-5.0

Využívaný senzor síly měl označení DFH-5.0. Senzor umožnil měření síly ve dvou osách. Maximální přípustné zatížení v obou osách bylo 50 N a minimální 0,5 N. Rozlišení tohoto senzoru bylo 2,5 mN.

4.2.2 Přípravek pro upnutí vzorků

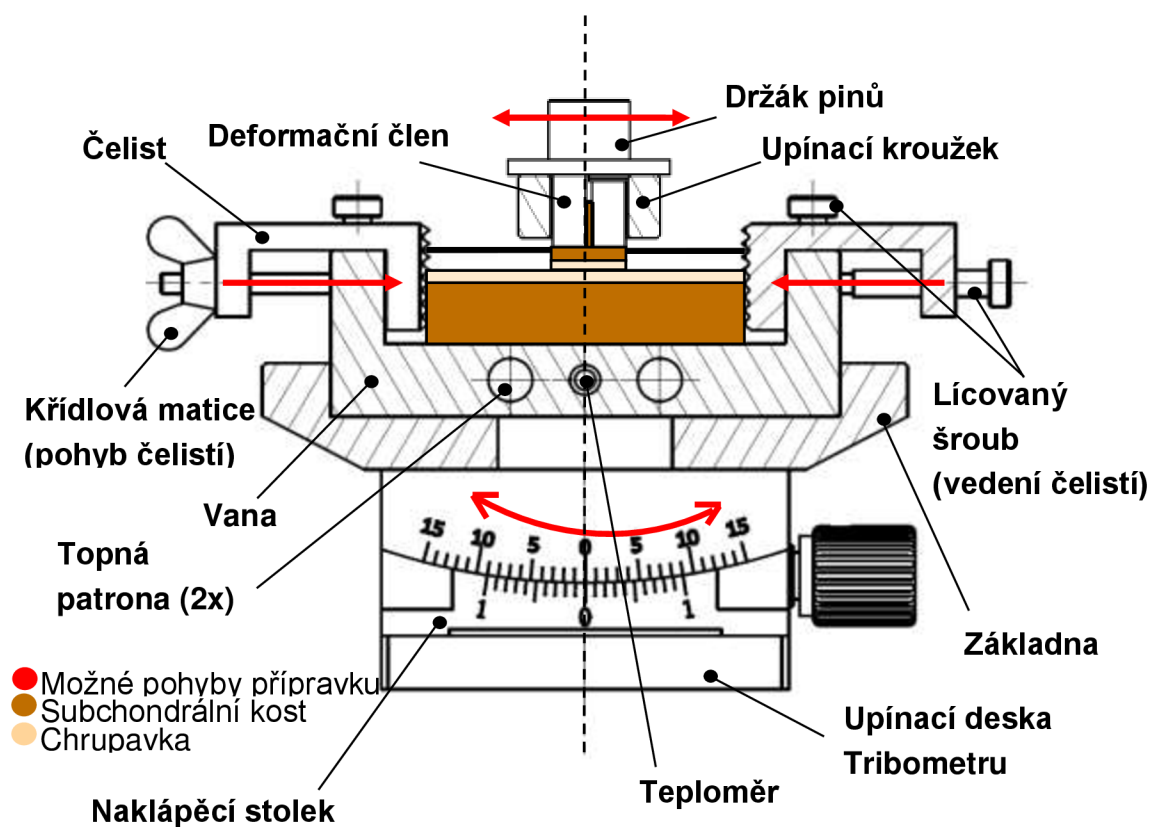
Požadavky na přípravek

Přípravek musel splňovat následující požadavky:

- Vyhřívání maziva na teplotu lidského těla 37 °C
- Snadné a rychlé upnutí vzorků chrupavky se subchondrální kostí
- Umístění testovaného vzorku do lednice během přerušení experimentu (po přerušení experimentu dále pokračovat v experimentálním měření při zachování podmínek)
- Umožnit korekci křivosti, která vznikla při odběru vzorků

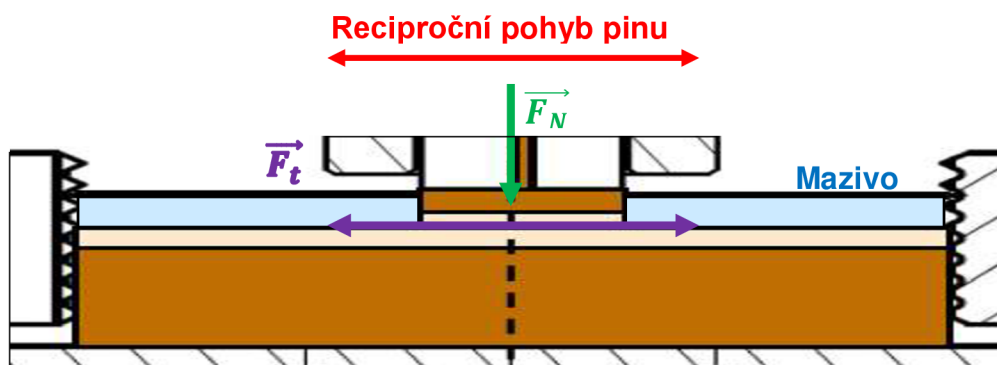
Konstrukční řešení přípravku

Konstrukce přípravku je uzpůsobená tak, aby bylo možné snadno vyměnit vzorky a mazivo. Snadná výměna vzorků je zajištěna dvojicí čelistí, které jsou vedeny ve dvou osách pomocí lícovaných šroubů. Snadné ovládání čelistí umožňují křídlové matice. Zpětný pohyb čelistí je zajištěn pružinami, které jsou nasazeny na závitové tyče i na dřívky lícovaných šroubů. Sevření spodního vzorku (deska) v čelistech zajišťuje tuhé a pevné upnutí tak, aby nedocházelo k ovlivnění měření. Vrchní vzorek (pin) je upnut pomocí svěrného spoje, kde deformační člen je deformován pomocí stavěcího šroubu. Snadná výměna maziva je možná díky odnímatelné vaně, která je uložena v základně. Poloha vany v základně je zajištěna pomocí šroubů tak, aby nedocházelo k vymezování vůle během měření. Kompenzace nerovností odebraných vzorků je možná díky naklápěcímu stolku, který je určen na maximální normálové zatížení 10 kN. Vyhřívání maziva na požadovanou teplotu je řešeno pomocí topných patron a teploměru. Komponenty odnímatelné vany jsou zhotoveny z nerezové oceli EN 1.4301, naklápěcí stůlek a základna jsou zhotoveny ze slitiny hliníku.



obr. 4-3 Schéma přípravku

Díky možnosti zpětnovazební regulaci se tribometr UMT Tribolab snaží udržovat konstantní přítlakovou sílu F_N . Během experimentu je vana nehybná a pin koná reciproční vratný pohyb o předem definované rychlosti. Snímač na tribometru zaznamenává třecí a normálovou sílu. Z těchto sil je posléze možné vypočítat koeficient tření.



obr. 4-4 Schéma trilogického modelu kontaktu dvou chrupavek

4.3 Materiál a testovací podmínky

Testovací podmínky byly určeny dle rešeršního šetření a prací kolegů tak, aby byla zajištěna kontinuita výzkumu a bylo možné výsledky navzájem porovnávat. Experimenty lze rozdělit na dvě skupiny: dlouhodobá a krátkodobá měření. Testovací podmínky byly pro oba experimenty shodné. Jako referenční mazivo byla využita modelová osteoartritická SF (4.4.2) a komerční viskosuplementační přípravky, které se navzájem liší koncentrací, viskozitou a síťováním HA. U dlouhodobých měření byla SF (12 ml) a viskosuplementační přípravek (6 ml) míchán v poměru 2:1. U krátkodobých měření byla SF (3 ml) a viskosuplementační přípravek (3 ml) míchán v poměru 1:1. Na konci každého testu byla analyzována křivost vzorku. Rychlost byla nastavena na 2 mm/s, ostatní podmínky zůstaly stejné. S tímto nastavením byla znova projeta dráha testu.

tab. 4-1 Parametry komerčních viskosuplementačních přípravků

| Označení | Molekulová hmotnost [kDa] | Koncentrace HA [mg/ml] | Síťování HA | Objem balení [ml] |
|-------------|---------------------------|------------------------|-------------|-------------------|
| Hyalgan | 500–730 | 10 | NE | 2 |
| Ostenil | 1600 | 10 | NE | 2 |
| Synvisc ONE | 6000 | 8 | ANO | 6 |
| Hyruan ONE | více jak 6000 | 20 | ANO | 3 |

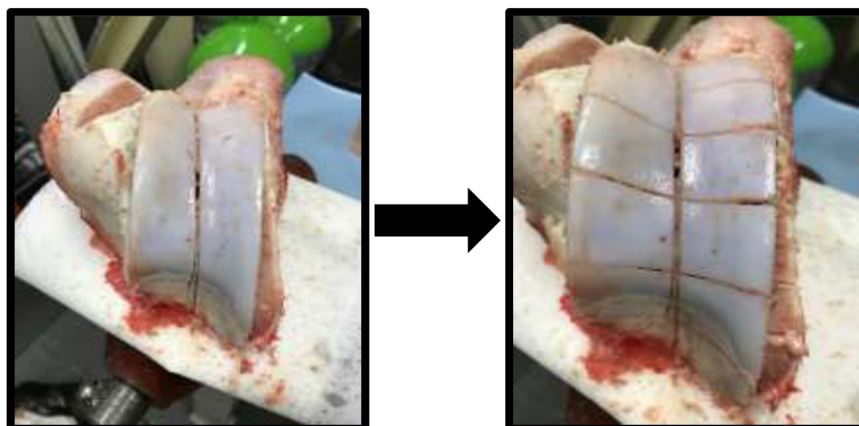
tab. 4-2 Testovací podmínky experimentů (*Dlouhodobá měření, **Krátkodobá měření, ***Profilometr)

| Zatížení | Rychlost | Dráha | Teplota | Počet recipročních cyklů | Délka měření |
|----------|------------------------|-------|---------|------------------------------------|---|
| 10 N | 10 mm/s, 2 mm/s *** | 15 mm | 37 °C | 600 + 400 * 5 x 100 ** 2 *** | 1800 s + 1200 s * 5 x 300 s ** 30 s *** |

4.4 Metody

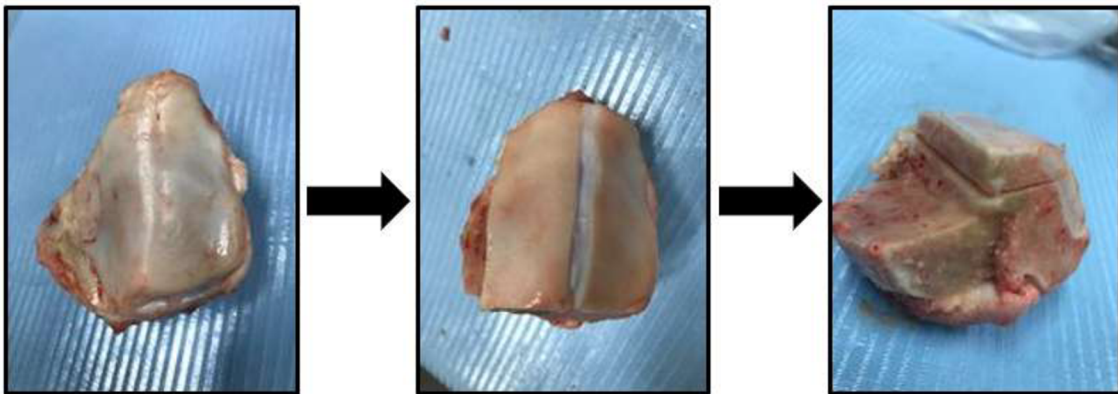
4.4.1 Metoda odběru vzorků

Jako model lidské tkáně byla využita tkáň z femuru a česky skotu starého přibližně 24 měsíců. Doba mezi porážkou a odebráním vzorků nepřesáhla 48 hodin, přičemž po celý tento čas byla tkáň uchovávána při teplotě maximálně 8 °C. V prvním kroku byly hovězí femury a česky očištěny od vazů, masa, tuku a podobně. Vrchní vzorek (pin) byl odebrán z hovězího femuru. V první fázi byl hovězí femur rozřezán pomocí oscilační pily na segmenty (obr. 4-5). Tyto segmenty byly v druhé fázi podříznuty, tak aby nebyla poškozena chrupavčitá tkáň. Z takto vzniklých kvádrů byly vylisovány piny se subchondrální kostí o průměru 9 mm. K odebrání pinů byl využíván ruční lis a děrovač kůže.



obr. 4-5 Odběr vrchník vzorků (pinů)

Spodní vzorek (plate) byl odebrán z česky. Česka byla pomocí oscilační pily rozdělena na dvě části. Následně byly tyto části podříznuty tak, aby vznikly dva vzorky. Tím vzniknou dva pláty chrupavky se subchondrální kostí.



obr. 4-6 Postup odběru spodního vzorku (desky)

Po odebrání byly vzorky propláchnuty v roztoku PBS, tak aby byly očištěny od zbytků tkáně. Následně byly vzorky uchovávány při teplotě $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$. v roztoku PBS. Pro testování byly využívány vzorky uchovávané maximálně po dobu 14 dní.

4.4.2 Metoda přípravy kapalin

Modelová synoviální tekutina

Modelová synoviální tekutina byla připravena dle práce p. Galandové [11]. Stejnou kapalinu využil ve své práci, na kterou tato diplomová práce navazuje, Rebenda [67]. Složení této modelové synoviální tekutiny bylo tedy zvoleno na základě výše zmíněných prací (tab. 4-3). Základem kapaliny je fyziologický roztok PBS, který byl rozdělen do tří nádob. V první nádobě byla rozmíchána kyselina hyaluronová a Phospholipidy. V druhé a třetí nádobě byly rozmíchány Albumin a γ -Globulin. Míchání v této fázi trvalo 6 hodin při teplotě $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. V další fázi byly všechny složky slity do jedné nádoby a následně byly míchány 6 hodin při teplotě $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto připravená kapalina byla uchovávána při teplotě $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$.

tab. 4-3 Složení modelové synoviální tekutiny kolenního kloubu odpovídající třetí fázi osteoartrózy

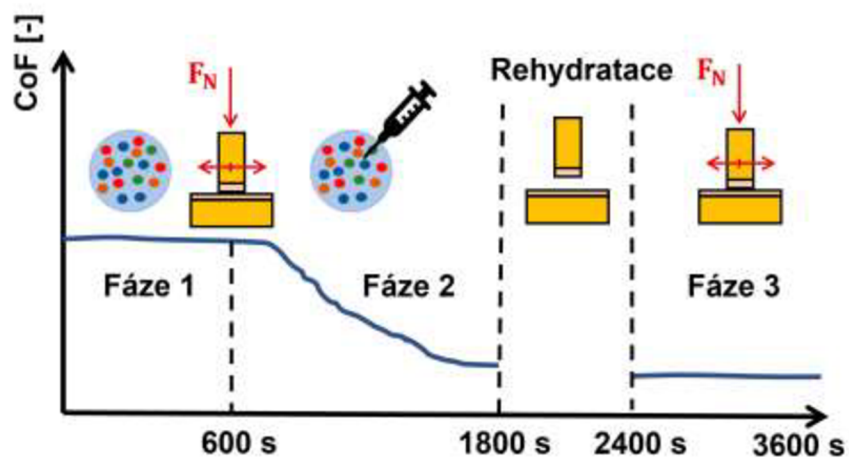
| Kyselina hyaluronová | Albumin | γ - Globulin | Phospholipidy |
|----------------------|---------------|---------------------|---------------|
| 1,49 mg/mL | 24,9 mg/mL | 6,1 mg/mL | 0,34 mg/mL |

4.4.3 Metoda experimentu

Celkově byly navrženy dva experimenty označené jako dlouhodobá měření a krátkodobá měření. Dlouhodobá měření byla navržena tak, aby simulovala aplikaci viskosuplementačního přípravku mezi kloubní povrchy. Oproti tomu krátkodobá měření měla simulovat stav kdy, již došlo k promíchání SF a viskosuplementačního přípravku.

Dlouhodobá měření

Před testováním byly vzorky rozmrazovány za pokojové teploty po dobu 1 hodiny. Po rozmražení byly upnuty do testovacího přípravku a společně s přípravkem byly za vakuovány tak, aby došlo k odčerpání PBS z chrupavky. Takto byly po dobu 1 hodiny uchovány v lednici při teplotě 8 °C. Po uplynutí této doby proběhlo samotné měření. Vzorek byl zcela zaplaven modelem osteoartritické synoviální tekutiny (12 ml). Po uplynutí 600 s byl do kontaktu aplikován viskosuplementační přípravek (6 ml) v poměru 2:1. První fáze měření pokračovala dalších 1200 s, tak aby byla zajištěna dostatečná doba pro promíchání tekutin. Následně byl kontakt odlehčen na 600 s, aby došlo k rehydrataci chrupavky. V druhé fázi měření pokračovalo dalších 1200 s. Stejný postup byl opakován pro obě testovací sady.

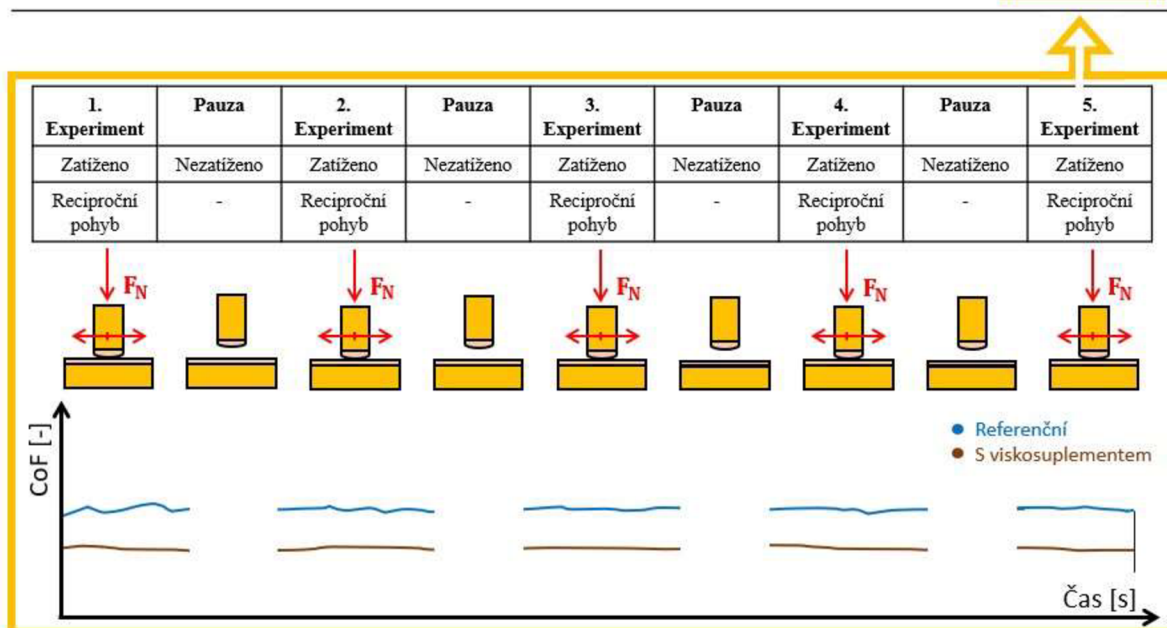


obr. 4-7 Schéma dlouhodobých testů

Krátkodobá měření

Celkově bylo provedeno pět sad měření vždy na třech různých párových dvojících. To bylo z důvodu zajištění dostatečně velkého souboru dat pro statistické zpracování. Každé měření se skládalo z referenčního a zájmového měření. Takto sesbíraná data byla dále vyhodnocena dle metodiky zpracování dat (4.4.4).

| | 1. Hyalgan | | 2. Ostenil | | 3. Synvisc ONE | | 4. Hyruan ONE | |
|-----------|------------|---|------------|---|----------------|---|---------------|---|
| 1. Vzorek | R | Z | R | Z | R | Z | R | Z |
| 2. Vzorek | R | Z | R | Z | R | Z | R | Z |
| 3. Vzorek | R | Z | R | Z | R | Z | R | Z |

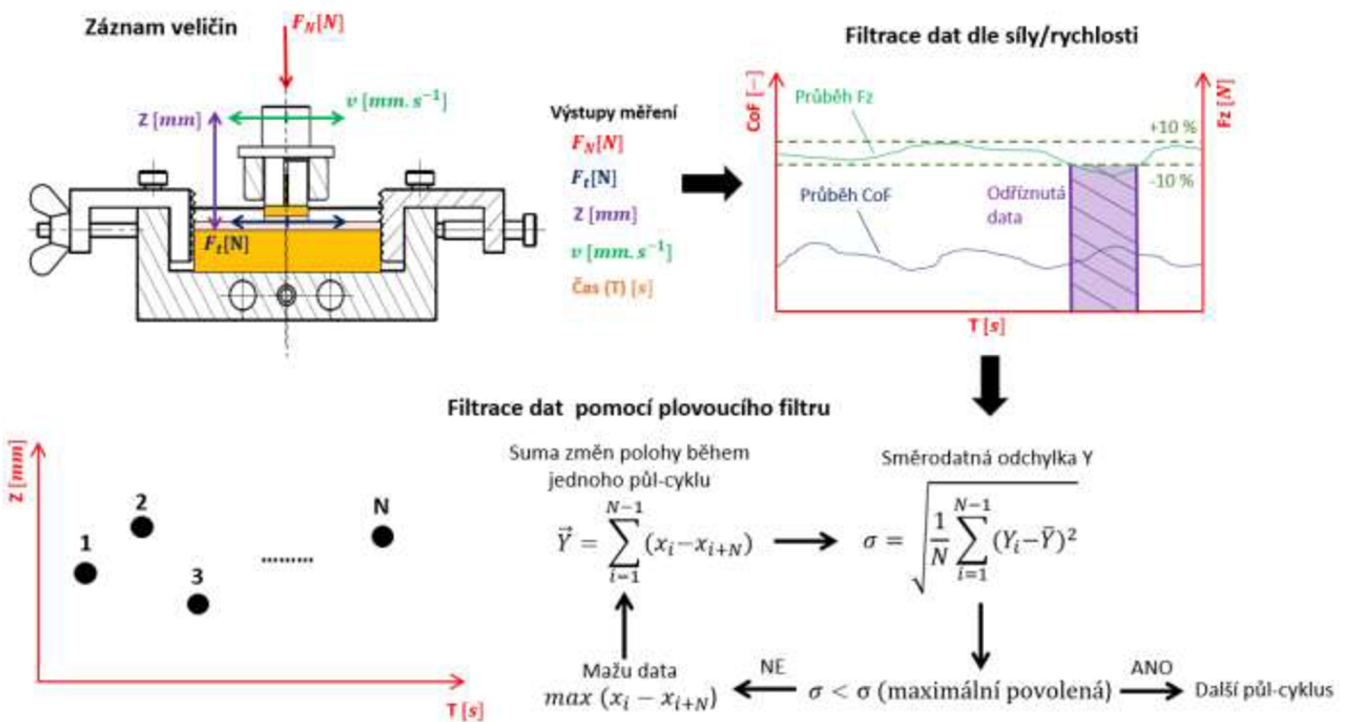


obr. 4-8 Schéma krátkodobých testů

Před testováním byly vzorky rozmrazovány za pokojové teploty po dobu 1 hodiny. Po rozmražení byly upnuty do testovacího přípravku a společně s přípravkem byly vakuovány tak, aby došlo k odčerpání PBS z chrupavky. Takto byly po dobu 1 hodiny uchovány v lednici při teplotě 8 °C. Po uplynutí této doby proběhlo referenční měření CoF. Chrupavka byla mazána modelovou synoviální kapalinou (4.4.2). Poté byl opět vzorek za vakuován na 1 hodinu, aby došlo k odčerpání synoviální tekutiny. Následovalo měření CoF se směsí modelové synoviální tekutiny a viskosuplementu mícháno v poměru 1:1.

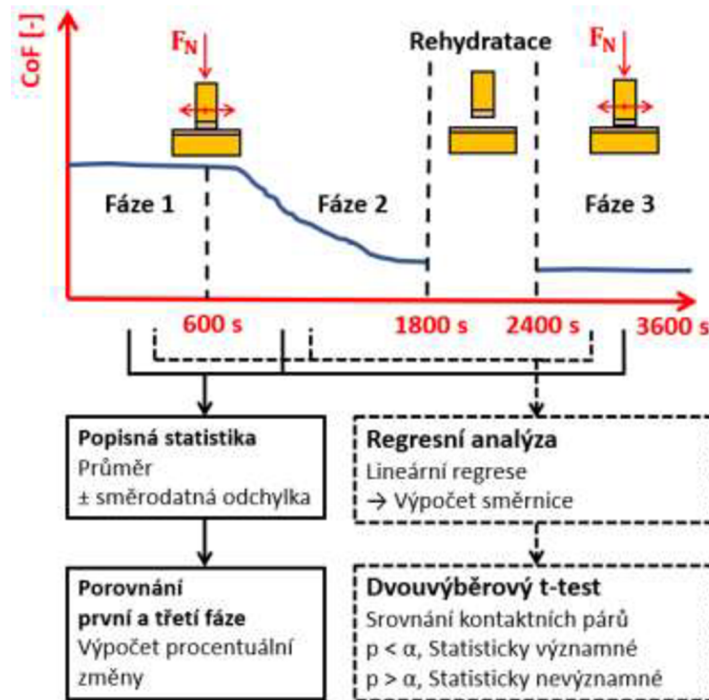
4.4.4 Metoda zpracování naměřených dat

V prvním kroku bylo nutné surová data filtrovat a očistit je tak o zkreslená data. Pro tyto účely byl vytvořen algoritmus v programu Matlab, který data zpracovává na základě několika pravidel. V první fázi jsou data očištěna o úvratě, kde nejsou dodrženy podmínky experimentu jako je například rychlost pohybu pinu a zatěžující síla. Maximální tolerovaná odchylka od testovací rychlosti byla nastavena na $\pm 5\%$ a od zatěžující síly $\pm 10\%$. Dalším krokem byl plovoucí filtr, který má za úkol vymazat data zatížená o zkreslení vlivem zásahů regulace tribometru. Zkreslení mohlo nastat v případě, že lokální křivost vzorků byla tak vysoká, že regulace tribometru nedokázala včas reagovat. Plovoucí filtr fungoval tak, že vypočítal změnu polohy mezi dvěma zaznamenanými hodnotami polohy. To provedl pro celý půl-cyklu pohybu pinu. Následně z tohoto souboru dat vypočítal směrodatnou odchylku a porovnal ji s maximální povolenou odchylkou souboru. Pokud byla vypočítaná směrodatná odchylka větší než nastavená, tak z tohoto souboru byla vybrána ta data, která vykazovala největší změnu polohy. Tyto data byla vymazána. Následně se celý proces výpočtu a porovnání směrodatné odchylky opakoval. Tento postup byl opakován i pro všechny ostatní půl-cykly testu.



Dlouhodobá měření

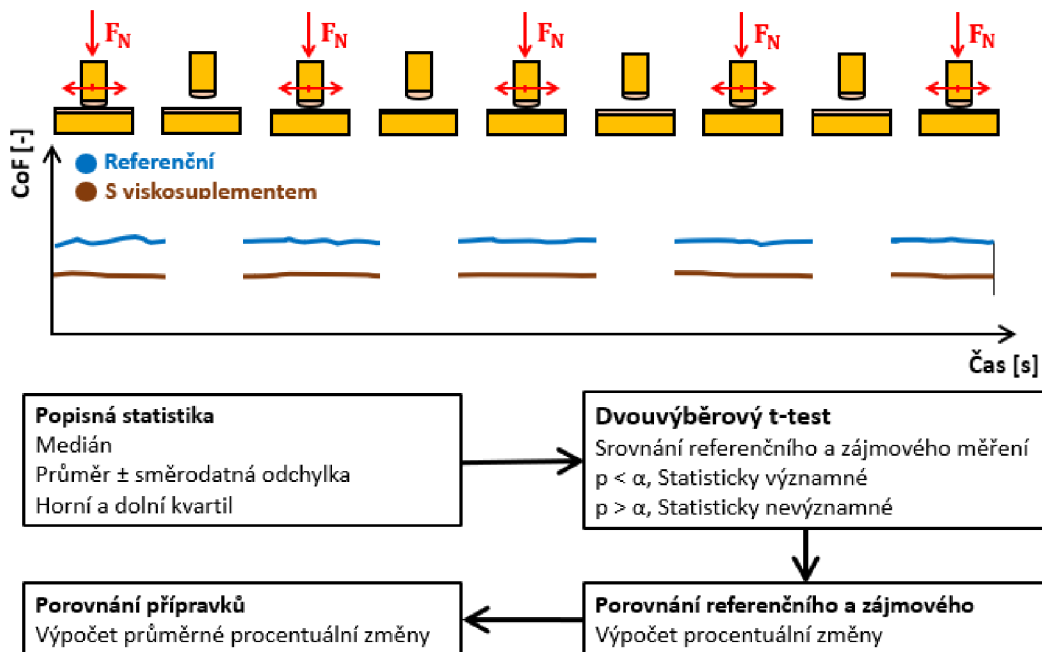
Jako první byly vypočítány základní veličiny popisné statistiky jako aritmetický průměr a směrodatná odchylka. Pro jednotlivá měření a fáze byla provedena lineární regresní analýza. Díky, které bylo možné zjistit směrnici přímky. Tyto směrnice sloužily k porovnání trendů během jednotlivých fází testu. V poslední části byly provedeny dvouvýběrové t-testy, které sloužily k porovnání jednotlivých měření.



obr. 4-9 Statistické zpracování dat dlouhodobého měření

Krátkodobá měření

V prvním kroku byly vypočítány základní veličiny popisné statistiky jako je medián, horní a dolní kvartil, aritmetický průměr a směrodatná odchylka. V dalším kroku byly provedeny dvouvýběrové t-testy, které sloužily k porovnání referenčních a zájmových měření. Dále byly vypočítány procentuální rozdíly CoF mezi referenčním a zájmovým měřením pro každý vzorek, který splňoval kritéria kvality. V posledním kroku byla vypočítána průměrná procentuální změna v CoF pro každý viskosuplementační přípravek.



obr. 4-10 Statistické zpracování dat krátkodobého měření

Analýza profilu vzorků

Vzhledem k omezeným schopnostem zpětnovazební regulace byl kladen velký důraz na kvalitu vzorků. Kvalita vzorků byla kvantifikována pomocí statistických veličin šikmost a špičatost (2.2.7). Výsledné skóre kvality vzorku bylo stanoveno jako součet hodnoty špičatosti a absolutní hodnoty šikmosti. Tyto statistické parametry byly vypočítány ze záznamu změny polohy pinu v ose Z během měření profilu (4.3). Jako kritická hodnota bylo zvoleno skóre 2. To bylo zvoleno na základě limitů zpětnovazební regulace tribometru UMT TriboLab Bruker.

4.5 Testované predikce

H1: Modifikací osteoartrické synoviální tekutiny viskosuplementem dojde ke snížení třecí síly, což při zachování konstantní normálové síly povede k poklesu součinitele tření.

Závislou proměnou v tomto případě je CoF a kontrolovaně proměnou je použité mazivo. Nezávislou proměnou je změna polohy pinu v ose zatěžování.

H2: Účinnost viskosuplementace roste se zvyšující se molekulovou hmotností viskosuplementačních přípravků, což se projeví statisticky významným snížením CoF.

Závislou proměnou v tomto případě je CoF a kontrolovaně proměnou je použitá molekulová hmotnost viskosuplementů.

H3: Při stlačování chrupavky dochází ke změně polohy pinu v ose Z, tato změna je rozdílná po aplikaci viskosuplementačního přípravku, což vede k ovlivnění režimu mazání.

Závislou proměnou je v tomto případě poloha pinu v ose Z a kontrolovaně proměnou je použitý viskosuplementační přípravek.

5 VÝSLEDKY

5.1 Vliv komerčních viskosuplementů na vývoj CoF

Vliv komerčních viskosuplementů na vývoj CoF byl pozorován ze dvou úhlů pohledu. První dlouhodobé testy byly koncipovány tak, aby simulovaly stav, kdy je pacientu aplikován viskosuplementační přípravek. Krátkodobé testy poté simulovaly stav, kdy došlo k plnému promíchání SF a viskosuplementačního přípravku.

5.1.1 Dlouhodobé testy – CoF

První fáze (0 až 600 s)

V prvních 600 sekundách došlo k nárustu CoF, a to pro kontaktní páry použité pro testy s Hyalganem, SynviscemONE a HyruanemONE. Největší nárůst CoF byl pozorován u Hyalganu se směrnicí lineární regresní přímky $2,58E-06$. U SynviscuONE a HyruanuONE byl nárůst CoF téměř dvakrát pomalejší. Směrnice lineární regresní přímky byla u SynviscuONE $1,76E-06$ a u HyruanuONE $1,61E-06$. U kontaktního páru použitého pro test s Ostenilem byl pozorován pokles CoF se směrnicí $-1,54E-07$. Pokles CoF byl, ale řádově pomalejší než nárůst CoF u ostatních kontaktních párů. Během první fáze byla pozorována rozdílná počáteční hodnota CoF, která se pohybovala v rozmezí od 0,01 až do 0,025. Průměrná hodnota CoF byla u Hyalganu $0,0128 \pm 0,0007$, u Ostenilu $0,0198 \pm 0,0003$, u SynviscuONE $0,0240 \pm 0,0006$ a u HyruanuONE $0,0169 \pm 0,0006$.

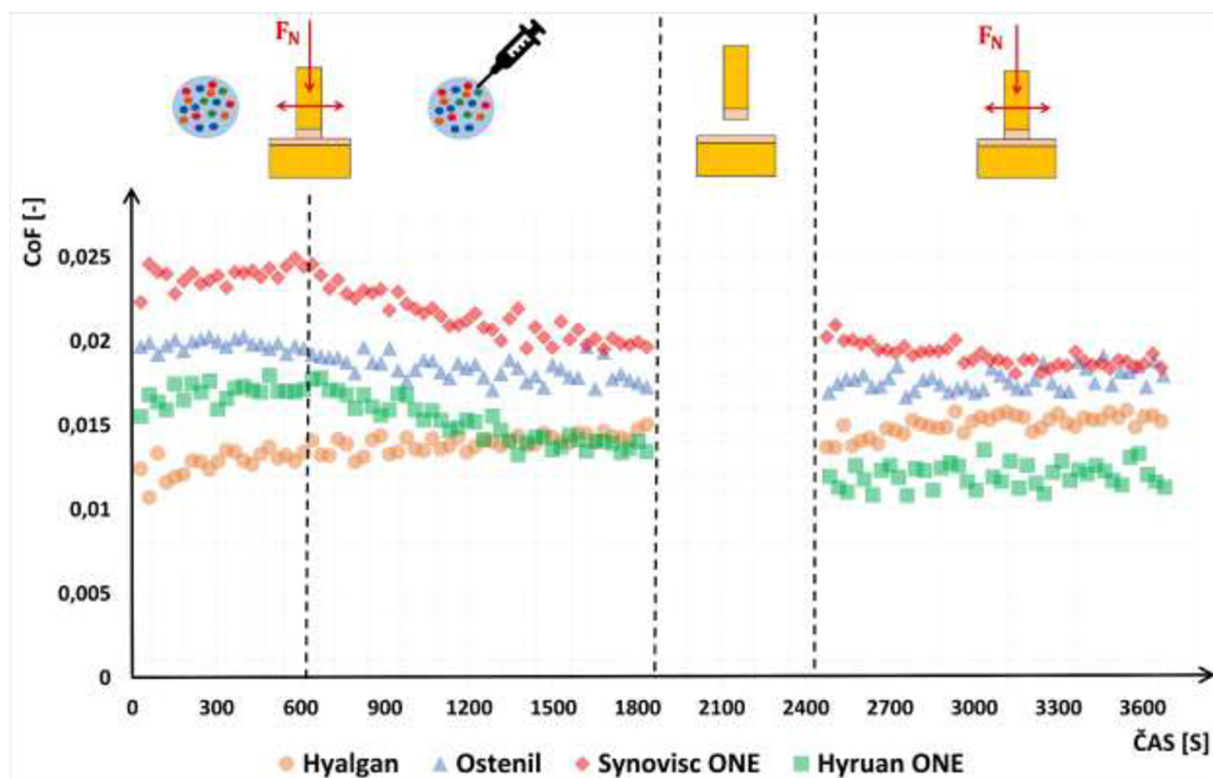
Druhá fáze (600 až 1800 s)

Během druhé fáze docházelo k promíchávání SF a viskosuplementačního přípravku. Ustálení CoF bylo považováno jako čas, kdy došlo k promíchání kapalin. Úsek od 600 s do času, kdy došlo k ustálení CoF, byl proložen lineární regresní přímkou. Pomocí které bylo možné stanovit míru ovlivnění CoF viskosuplementačním přípravkem. Z posledních 400 sekund druhé fáze byla vypočítána absolutní hodnota CoF tak, aby bylo možné stanovit velikost změny CoF mezi první a druhou fází.

U Hyalganu a Ostenilu nebylo možné stanovit čas, kdy došlo k ustálení CoF během druhé fáze. Naproti tomu k ustálení CoF během druhé fáze došlo u SynviscuONE v čase 1600 s a u HyruanuONE v čase 1300 s. Pokud bychom se podívaly na změnu CoF během celé druhé fáze u SynviscuONE a HyruanuONE, tak nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v účinnosti ($p = 0,092$, $\alpha = 0,05$). Oba přípravky dosahovali směrnice $3,4E-06$. Rozdíly lze pozorovat v rychlosti účinku. Při zohlednění rychlosti účinku směrnice nabývala hodnoty $-4,23E-06$ u HyruanuONE a $-3,94E-06$ u SynviscuONE. U Ostenilu byla směrnice $-1,39E-06$, což je přibližně dvakrát menší hodnota v porovnání se SynviscemONE a HyruanemONE. U Hyalganu byl pozorován nárůst CoF během druhé fáze. Směrnice lineární přímky byla kladná a nabývala hodnoty $8,56E-07$, což je řádově nižší číslo v porovnání s první fází. U Hyalganu byla vypočítána průměrná hodnota CoF $0,0143 \pm 0,0003$, což odpovídá relativní změně CoF $0,0023$. Průměrná hodnota CoF a relativní změna CoF byla $0,0180 \pm 0,0007$ a $0,0018$ u Ostenilu, $0,0200 \pm 0,0005$ a $0,0041$ u SynviscuONE, $0,0139 \pm 0,0003$ a $0,0030$ u HyruanuONE.

Třetí fáze (2400 až 3600 s)

V poslední fázi byly všechny kapaliny považovány za promíchané. Rehydratace chrupavky neměla vliv na vývoj CoF u Hyalganu, Ostenilu a SynviscuONE. Hodnoty CoF před i po rehydrataci zůstaly stejné. Vliv rehydratace byl pozorován u HyruanuONE. Zde byl pozorován pokles CoF z hodnoty $0,0139 \pm 0,0003$ na hodnotu $0,0120 \pm 0,0007$. Po proložení dat lineární regresní přímkou bylo zjištěno, že směrnice nabývá hodnot $1,18E-06$ u Hyalganu, $6,63E-07$ u Ostenilu, $-1,38E-06$ u SynviscuONE a $3,43E-07$ u HyruanuONE. U Ostenilu a HyruanuONE došlo k ustálení CoF i po rehydrataci a směrnice je řádově nižší v porovnání s Hyalganem a SynviscemONE. U Hyalganu pokračoval nárůst CoF i po rehydrataci. Nárůst CoF u Hyalganu pokračoval i po rehydrataci řádově rychleji ve srovnání s předešlou fází. U SynviscuONE byl pozorován stále klesající trend vývoje CoF i po rehydrataci. Při porovnání koncových hodnot CoF po první fázi a třetí fázi bylo zjištěno, že došlo k nárůstu CoF o $17,6\%$ u Hyalganu, k poklesu o 8% u Ostenilu, k poklesu o 23% u SynviscuONE a k poklesu u HyruanuONE o 28% . Na konci testu absolutní a relativní CoF nabýval hodnot $0,0151 \pm 0,0006$ a $0,0023$ u Hyalganu, $0,0177 \pm 0,0006$ a $0,0021$ u Ostenilu, $0,0189 \pm 0,0006$ a $0,0051$ u SynviscuONE a $0,0120 \pm 0,0007$ a $0,0049$ u HyruanuONE.



graf. 5-1 Vývoj CoF u dlouhodobých měření

5.1.2 Krátkodobé testy – CoF

Výsledky byly vyhodnocovány a porovnávány na celém souboru naměřených dat. U každého kontaktního páru bylo v první řadě provedeno referenční měření se SF. Poté byla SF odčerpána ze struktury chrupavky, aby mohlo být provedeno měření se směsí SF a viskosuplementačního přípravku míchané v poměru 1:1 (zájmové měření).

V prvním kroku byly vypočítány základní statistické veličiny jako průměrná hodnota a směrodatná odchylka. Výsledky shrnuje tabulka (tab. 5-2). Absolutní hodnota CoF se u referenčních měření pohybovala v rozmezí (0,0051 až 0,0163) s maximální směrodatnou odchylkou $\pm 0,0010$.

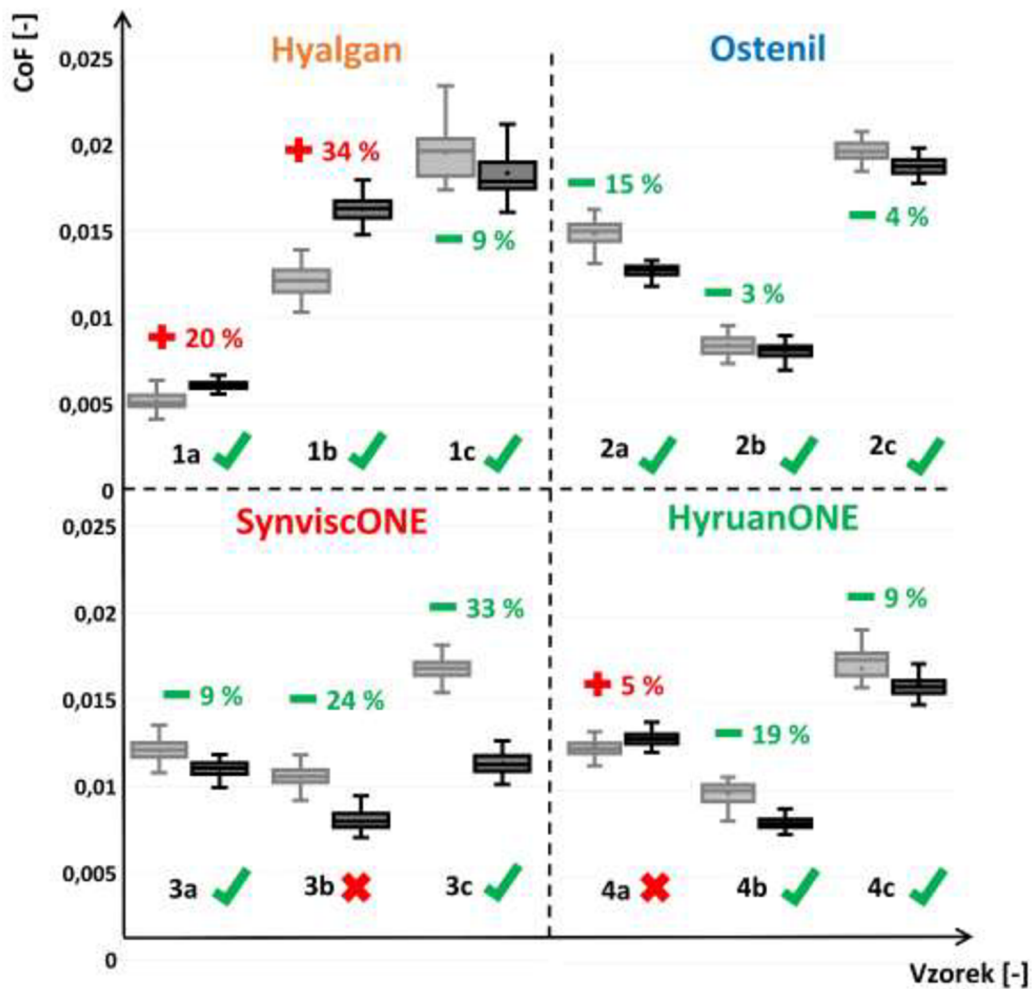
tab. 5-1 Průměrná hodnoty a směrodatné odchylky pro všechna měření

| Vzorek | Měření | Hyalgan (1) | Ostenil (2) | SynviscONE (3) | HyruanONE (4) |
|--------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| a | Referenční | 0,0051 ± 0,0005 | 0,0150 ± 0,0008 | 0,0121 ± 0,0007 | 0,0124 ± 0,0008 |
| | Zájmové | 0,0061 ± 0,0003 | 0,0127 ± 0,0005 | 0,0111 ± 0,0005 | 0,0129 ± 0,0005 |
| b | Referenční | 0,0122 ± 0,0008 | 0,0082 ± 0,0005 | 0,0106 ± 0,0005 | 0,0100 ± 0,0006 |
| | Zájmové | 0,0163 ± 0,0006 | 0,0080 ± 0,0005 | 0,0080 ± 0,0010 | 0,0081 ± 0,0003 |
| c | Referenční | 0,0197 ± 0,0014 | 0,0197 ± 0,0008 | 0,0168 ± 0,0007 | 0,0175 ± 0,0017 |
| | Zájmové | 0,0179 ± 0,0012 | 0,0189 ± 0,0008 | 0,0113 ± 0,0006 | 0,0159 ± 0,0007 |

tab. 5-2 Tabulka mediálních hodnot CoF pro krátkodobá měření

Všechny vzorky vykazovaly statisticky významnou změnu CoF mezi referenčním a zájmovým měřením ($p < 0,001$, $\alpha = 0,05$). U všech měření, kromě měření 1a, 1b a 4a, byl pozorován statisticky významný pokles CoF ($p < 0,001$, $\alpha = 0,05$). Při porovnání průměrných hodnot referenčních a zájmových měření byly zjištěny procentuální změny v CoF. U Hyalganu byl ve dvou případech pozorován nárůst CoF. První měření vykazovalo nárůst o 20 a druhé o 34 %. V posledním měření případě byl pozorován pokles CoF o 9 %. Měření s Ostenilem vykazovala ve všech případech pokles CoF. V prvním měření došlo k poklesu o 15 %, ve druhém o 3 % a ve třetím o 4 %. Stejně jako u Ostenilu byl i u SynviscuONE pozorován pokles v CoF u všech měření. V prvním měření o 9 %, v druhém o 24 % a ve třetím o 33 %. U HyruanuONE došlo k poklesu CoF ve dvou případech. U prvního měření byl pozorován nárůst CoF o 5 %. U druhého a třetího byl pozorován pokles o 19 % a 9 %.

Z takto vypočítaných procentuálních změn byla pro každý viskosuplementační přípravek vypočítána průměrná změna CoF. Hyalgan vykazoval průměrný nárůst CoF o 15 %. U Ostenilu došlo k průměrnému poklesu o 7 %. Nejvyšší průměrný pokles CoF o 21 % byl pozorován u SynviscuONE. Poslední přípravek HyruanONE vykazoval průměrný pokles o 14 %. Z výpočtu průměrných procentuálních změn CoF byly vynechány vzorky 3b a 4a, které nesplňovaly kritéria pro kvalitu vzorku (5.3).



graf. 5-2 Graf CoF pro krátkodobá měření

5.2 Vliv zatěžování chrupavky na polohu pinu v ose Z

Během testů byla zaznamenána poloha pinu v ose Z (osa zatěžování). Sledováním této polohy bylo možné pozorovat vytlačování lubrikantu z chrupavky. Kladná osa polohy Z je orientována ve směru zatěžování.

5.2.1 Dlouhodobé testy – poloha Z

První fáze (0 až 600 s)

V prvních 600 sekundách došlo ke změně v poloze pinu z 0 na 0,11 mm u Hyalganu, Ostenilu a SynviscuONE. Tyto kontaktní páry vykazovaly stejný logaritmický trend vývoje CoF. Nejvýraznější změna byla pozorována mezi prvními 400 s, kdy došlo ke změně v poloze pinu o 0,1 mm. Poté začalo docházet ke zplošťování trendu. Rozdíl mezi kontaktními páry Hyalganu a Ostenilu byl statisticky významný ($p = 0,013$, $\alpha = 0,05$), mezi kontaktními páry Hyalganu a SynviscuONE byl také statisticky významný ($p = 0,021$, $\alpha = 0,05$) a mezi kontaktními páry Ostenilu a SynviscuONE byl statisticky nevýznamný ($p = 0,591$, $\alpha = 0,05$). U kontaktního páru využitého pro test s Hyruanem došlo ke změně v poloze pinu z 0 na 0,025 mm během prvních 300 s. Poté došlo ke zploštění trendu a ustálení polohy v ose Z na hodnotě 0,03 mm. Ustálení polohy bylo pozorováno v první fázi pouze u tohoto vzorku.

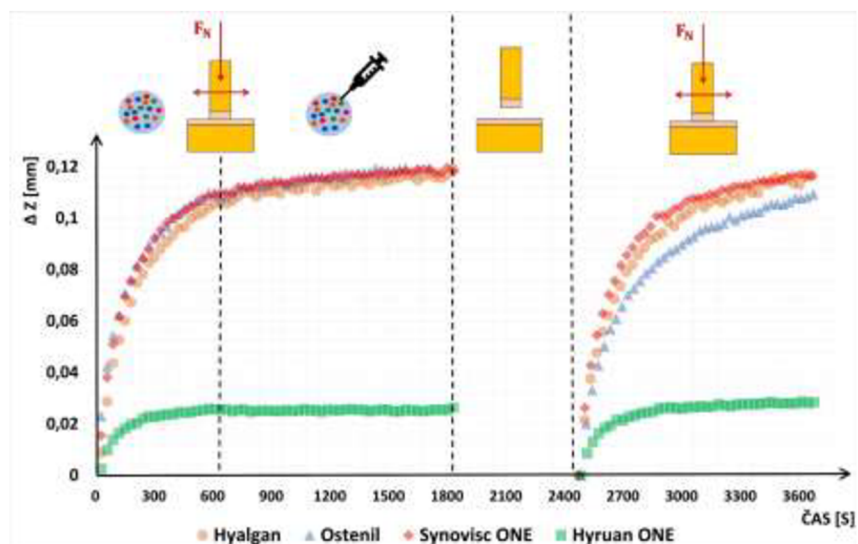
Druhá fáze (600 až 1800 s)

Aplikace viskosuplementačního přípravku neměla na vývoj polohy v ose Z žádný vliv. Nebyla pozorována žádná lokální změna. Trend vývoje polohy plynule navazoval na první fázi. Směrnice lineární regrese nabývala hodnot $3,31E-06$ u Hyalganu, $2,26E-06$ u Ostenilu a $2,66E-06$ u SynviscuONE. U HyruanuONE byla tato směrnice $1,27E-06$, což byla přibližně dvakrát menší hodnota než u Hyalganu a Ostenilu a téměř třikrát menší než u Hyalganu.

Třetí fáze (2400 až 3600 s)

Vliv rehydratace chrupavky na vývoj polohy osy Z je v grafu vidět na první pohled. Počáteční hodnoty polohy osy Z nabývaly nulových hodnot u všech viskosuplementačních přípravků. U HyruanuONE došlo k nejvýraznějšímu nárůstu polohy v ose Z v prvních 300 s. Po 600 s došlo ke zploštění, kde poloha v ose Z nabývala hodnoty 0,003. Stejně chování bylo pozorováno i v první fázi. Rozdílné chování bylo pozorováno po 600 s, kdy došlo k pozvolnému nárůstu polohy v ose Z se směrnici $1,27E-06$. U Hyalganu, Ostenilu a SynviscuONE byl pozorován stejný logaritmický trend vývoje polohy z. U Hyalganu a Ostenilu došlo k nejvýraznějšímu nárůstu v prvních 500 s, kdy poloha Z nabývala hodnot 0,1 mm. Během stejného časového úseku byl u Ostenilu pozorován nárůst polohy o 0,08 mm. V porovnání s první fází byl tento nárůst nižší a trval o 200 s déle. Ke zploštění vývoje polohy z ve třetí fázi nedošlo. Koncové hodnoty polohy nabývaly hodnot 0,113 mm u Hyalganu, 0,109 mm u Ostenilu, 0,116 mm u SynviscuONE a 0,028 mm u HyruanuONE.

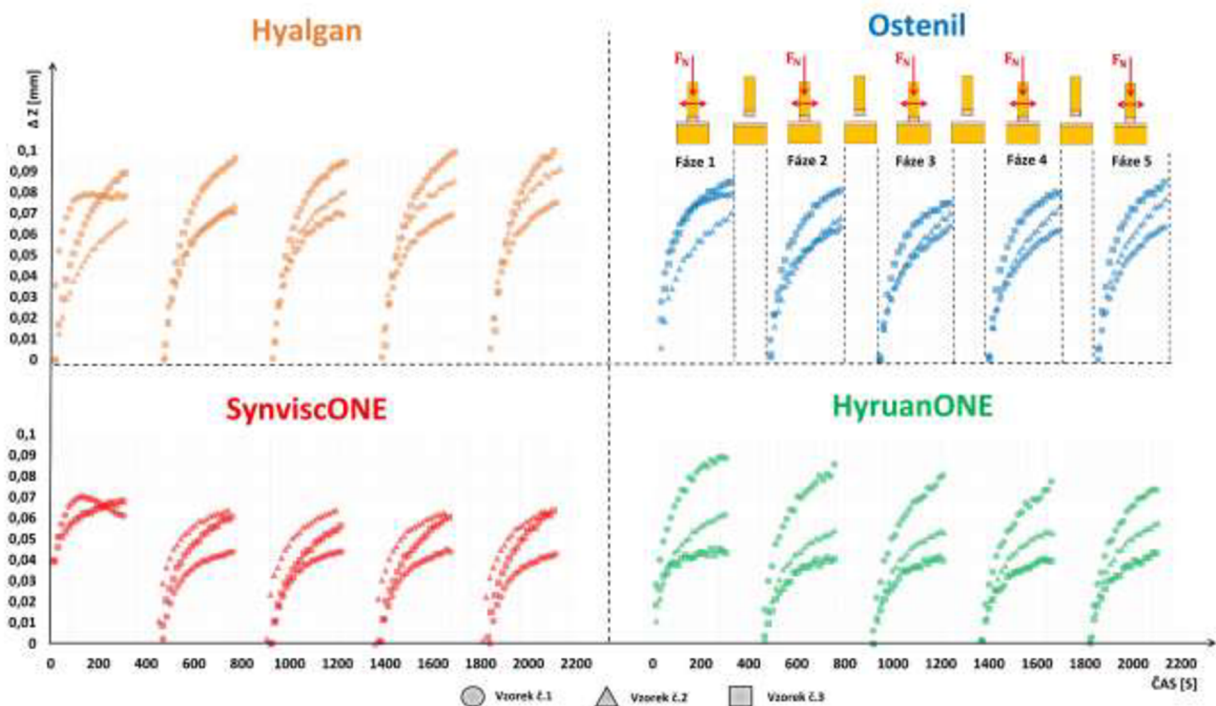
V prvních 600 sekundách také došlo ke změně v poloze pinu z 0 na 0,11 mm u Hyalganu, Ostenilu a SynviscuONE. Tyto kontaktní páry vykazovaly stejný logaritmický trend vývoje CoF. Nejvýraznější změna byla pozorována mezi prvními 400 s, kdy došlo ke změně v poloze pinu o 0,1 mm. Poté začalo docházet ke zplošťování trendu. Rozdíl mezi kontaktními páry Hyalganu a Ostenilu byl statisticky významný ($p = 0,011$, $\alpha = 0,05$), mezi kontaktními páry Hyalganu a SynviscuONE byl statisticky nevýznamný ($p = 0,274$, $\alpha = 0,05$) a mezi kontaktními páry Ostenilu a SynviscuONE byl statisticky významný ($p < 0,001$, $\alpha = 0,05$). U kontaktního páru využitého pro test s Hyruanem došlo ke změně v poloze pinu z 0 na 0,025 mm během prvních 300 s. Poté došlo ke zploštění trendu a ustálení polohy v ose Z na hodnotě 0,03 mm. Ustálení polohy bylo pozorováno ve třetí fázi pouze u tohoto vzorku.



graf. 5-3 Změna polohy pinu v ose Z pro dlouhodobá měření

5.2.2 Krátkodobé testy – poloha Z

Změna polohy u krátkodobých měření vykazovala stejný logaritmický trend jako u dlouhodobých měření. Změna polohy nabývala hodnot (0–0,1) mm. Maximální hodnoty polohy Z bylo dosaženo vždy na konci zatěžovací fáze, která trvala 300 s. Na první fázi bylo pohlíženo jako na zabíhací. Během této fáze docházelo k nasáknutí chrupavky mazivem. Z tohoto důvodu byla tato fáze z další analýzy vynechána. Z analýzy byly také vynechány vzorky 3b a 4a, které nesplňovaly kritéria kvality (5.3).



graf. 5-4 Změna polohy v ose Z pro krátkodobá záměrná měření

Změny koncové polohy pro jednotlivé fáze jsou uvedeny v tabulce (tab. 5-3) a v tabulce (tab. 5-4). Z tabulky (tab. 5-3) je patrné, že změna polohy Z se velmi lišila napříč testovanými vzorky. Nejmenší pozorovaná změna polohy Z byla 0,402 mm. Oproti tomu nejvyšší změna polohy Z byla 0,1119, což je téměř třikrát vyšší hodnota.

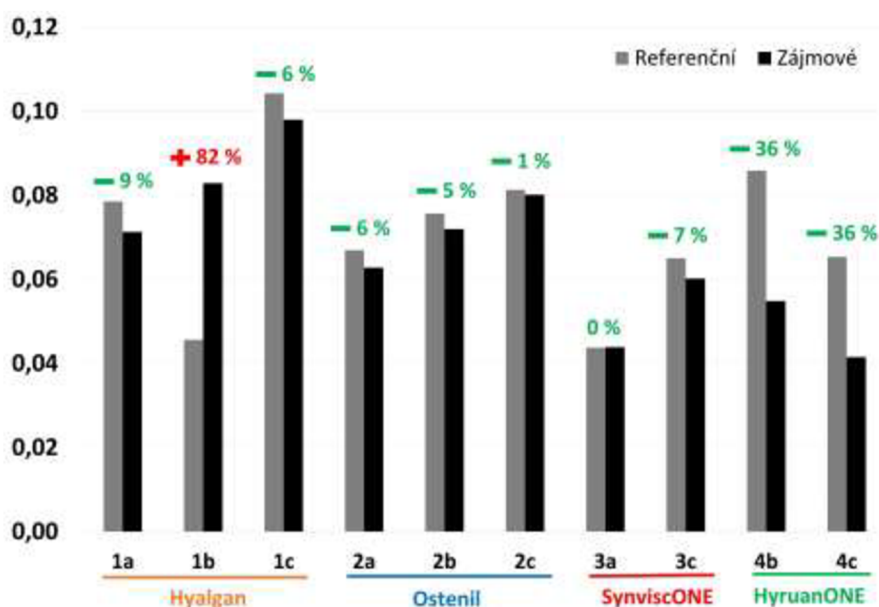
tab. 5-3 Změna polohy v ose Z [mm] pro krátkodobá referenční měření

| Fáze | Hyalgan | | | Ostenil | | | SynviscONE | | HyruanONE | |
|------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|------------|--------|-----------|--------|
| | 1a | 1b | 1c | 2a | 2b | 2c | 3a | 3c | 4b | 4c |
| 2 | 0,0702 | 0,0402 | 0,0962 | 0,0659 | 0,0722 | 0,0806 | 0,0443 | 0,0630 | 0,0834 | 0,0680 |
| 3 | 0,0762 | 0,0451 | 0,1034 | 0,0647 | 0,0724 | 0,0806 | 0,0435 | 0,0649 | 0,0846 | 0,0578 |
| 4 | 0,0823 | 0,0473 | 0,1056 | 0,0701 | 0,0780 | 0,0836 | 0,0429 | 0,0678 | 0,0891 | 0,0679 |
| 5 | 0,0856 | 0,0500 | 0,1119 | 0,0672 | 0,0802 | 0,0804 | 0,0443 | 0,0646 | 0,0864 | 0,0677 |

tab. 5-4 Změna polohy v ose Z [mm] pro krátkodobá zájmová měření

| Fáze | Hyalgan | | | Ostenil | | | SynviscONE | | HyruanONE | |
|------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|------------|--------|-----------|--------|
| | 1a | 1b | 1c | 2a | 2b | 2c | 3a | 3c | 4b | 4c |
| 2 | 0,0707 | 0,0739 | 0,0961 | 0,0630 | 0,0679 | 0,0809 | 0,0438 | 0,0605 | 0,0542 | 0,0412 |
| 3 | 0,0701 | 0,0806 | 0,0946 | 0,0635 | 0,0701 | 0,0748 | 0,0439 | 0,0564 | 0,0539 | 0,0413 |
| 4 | 0,0692 | 0,0857 | 0,0993 | 0,0615 | 0,0732 | 0,0801 | 0,0450 | 0,0604 | 0,0537 | 0,0402 |
| 5 | 0,0751 | 0,0915 | 0,1021 | 0,0632 | 0,0768 | 0,0849 | 0,0429 | 0,0636 | 0,0577 | 0,0433 |

Při porovnání průměrné hodnoty koncové polohy referenčního měření a zájmového měření bylo možné stanovit procentuální změnu. K nárůstu polohy U Hyalganu byl pozorován nárůst polohy Z u dvou vzorků. U vzorku 1b byla pozorována změna o 82 %, což je výrazně vyšší změna v porovnání s ostatními vzorky. U vzorku 1c byl naopak pozorován pokles o 9 %. Vzorky použité pro měření s Ostenilem vykazovaly pokles polohy Z ve všech případech. U vzorku 2a došlo k poklesu o 6 %, u vzorku 2b o 5 % a u vzorku 2c o 1 %. Vyhodnocení u SynviscONE probíhalo na dvou vzorcích, jelikož vzorek 3b nevyhovoval kritériu kvality. U vzorku 3a nebyla pozorována žádná změna polohy Z. U vzorku 3c došlo k poklesu o 7 %. Nejvyšší procentuální změna byla pozorována u obou vzorků využitých pro měření HyruanuONE. U vzorku 4b i 4c byl pozorován pokles o 36 %.



obr. 5-1 Procentuální rozdíl změny polohy mezi referenčním a zájmovým měřením

5.3 Analýza profilů vzorků

Analýze kvality vzorku byly podrobeny všechny kontaktní páry. Vzorky využitě pro dlouhodobé měření byly značeny písmenem d. Vzorky využitě pro krátkodobé měření byly označeny písmeny a–c. Tato analýza byla provedena z dat získaných z profilo-metrických měření, které bylo provedeno po každém měření CoF. Výsledky analýzy jsou shrnuty v tabulce (tab. 5-5). Kritériu kvality nevyhověly vzorky označené jako 3b a 4a. Profily jednotlivých vzorků jsou uvedeny v příloze této práce (12.1).

tab. 5-5 Analýza kvality vzorků

| Vzorek | Parametr | Hyalgan (1) | Ostenil (2) | SynviscONE (3) | HyruanONE |
|--------|----------------------------------|-------------|-------------|----------------|-----------|
| a | Šikmost (γ_1) | 0,5603 | - 0,9247 | - 0,8483 | 0,8036 |
| | Špičatost (γ_2) | - 0,8960 | 0,3120 | - 0,4081 | - 0,5815 |
| | Kvalita: $ \gamma_1 + \gamma_2$ | - 0,3357 | 1,2367 | 0,4402 | 0,2222 |
| b | Šikmost (γ_1) | - 0,0248 | - 0,7296 | - 0,6604 | 0,1403 |
| | Špičatost (γ_2) | - 0,9763 | 0,3688 | - 1,1676 | - 1,4347 |
| | Kvalita: $ \gamma_1 + \gamma_2$ | - 0,9515 | 1,0957 | - 0,5072 | - 1,2944 |
| c | Šikmost (γ_1) | - 1,1549 | 1,5777 | - 0,2800 | 0,1171 |
| | Špičatost (γ_2) | - 0,0145 | 1,5303 | - 1,2879 | - 1,0468 |
| | Kvalita: $ \gamma_1 + \gamma_2$ | 1,1404 | 3,1080 | - 1,0079 | - 0,9297 |
| d | Šikmost (γ_1) | 1,4424 | 0,1245 | 0,2142 | - 0,9364 |
| | Špičatost (γ_2) | 1,7876 | - 1,4790 | - 0,6559 | 0,4311 |
| | Kvalita: $ \gamma_1 + \gamma_2$ | 3,2300 | - 1,3545 | - 0,4416 | 1,3675 |

6 DISKUSE

6.1 Interpretace výsledků

Tato diplomová práce se zabývala hodnocením vlivu čtyř komerčně dostupných přípravků, na bázi HA, na tření a mazání kloubní chrupavky. Tyto přípravky mají za úkol modifikovat osteoartritickou SF, aby byly obnoveny viskoelastické a reologické vlastnosti SF. Výzkum byl proveden na univerzálním tribometru Bruker UMT TriboLab v konfiguraci pin-on-plate. CoF byl měřen mezi dvěma kloubními chrupavkami získaných z femuru a česky skotu. Během třecích testů byly vzorky plně zaplaveny mazivem. Pro získání relevantních dat byl každý viskosuplementační přípravek měřen na čtyřech kontaktních párech.

6.1.1 Dlouhodobá měření

Dlouhodobá měření měla za úkol simulovat aplikaci viskosuplementačního přípravku do osteoartritické SF. Hlavním cílem tohoto měření bylo získat představu o vývoji CoF bezprostředně po aplikaci přípravku a zjistit, zda existují rozdíly ve vývoji CoF u přípravků s nízkou molekulovou hmotností (Hyalgan, Ostenil) a přípravků s vysokou molekulovou hmotností (SynviscONE, HyruanONE).

První fáze (0 až 600 s)

Během první fáze byl u všech kontaktních párů nejprve měřen CoF s osteoartritickou SF. Absolutní hodnota CoF se pohybovala v rozmezí $(0,01-0,025) \pm 0,0007$. Velmi podobné hodnoty CoF $0,015 \pm 0,004$ pozoroval Caligaris [28]. Pozorovaný vývoj CoF byl konstantní po celou první fázi, což odpovídá předpokládanému vývoji CoF mezi dvěma kloubními povrchy jak popsal Caligaris a Ateshian [28].

Křivost vzorků umožnila vytvořit podmínky pro migrační kontaktní oblast (MCA), kde dochází jen k částečnému odtoku intersticiální kapaliny. Ke studiu kloubního kontaktu se často využívají náhradní materiály jako sklo, slída nebo hydrogel. Rebenda a kol. [67] pozorovaly počáteční CoF v rozmezí (0,05 až 0,065) při měření CoF mezi hydrogelem a skleněnou deskou maznou osteoartritickou SF. Vývoj CoF byl logaritmický, což odpovídá tomu, že zde byly vytvořeny podmínky se stacionární kontaktní oblastí (SCA). Furman [29] a Hilšer [68] pozorovali vývoj CoF mezi chrupavkou a sklem. Ve své práci dosáhly podobných výsledků jako Rebenda. Vývoj CoF vykazoval logaritmický trend s počátečními hodnotami CoF od 0,02 po 0,04. Hilšer také provedl měření CoF mezi chrupavkou a slídou [68]. Počáteční hodnoty CoF byly (0,06–0,07), avšak po 150 sekundách testu došlo k ustálení CoF na hodnotě 0,1. Tato konfigurace se trendově více blížila vývoji CoF mezi chrupavkou proti chrupavce, avšak pozorovaný CoF byl čtyřikrát vyšší. Porovnáním MCA a SCA se zabýval Caligaris a Ateshian [28], bylo zjištěno, že CoF pod MCA zůstává v podstatě konstantní po dobu alespoň jedné hodiny. Při konfiguraci chrupavka proti chrupavce byl pozorován CoF $0,015 \pm 0,004$ u MCA a $0,088 \pm 0,008$ u SCA. U konfigurace chrupavka proti sklu bylo dosaženo CoF $0,024 \pm 0,010$ u MCA a $0,214 \pm 0,039$ u SCA. Je tedy jasné, že výsledek nezávisel na použitých materiálech. U konfigurace MCA bylo dosaženo velmi podobných výsledků pro třecí páry chrupavka proti chrupavce a chrupavka proti sklu. Oproti tomu u SCA byl pozorován nárůst CoF v obou konfiguracích. Tento nárůst byl však výraznější u třecího páru chrupavka proti sklu. Je tedy jasné, že pozorovaný konstantní trend vývoje CoF spíše souvisí s geometrií vzorku, a ne se samotným materiálem, avšak absolutní hodnoty CoF v konfiguraci chrupavka proti chrupavce dosahovali nižších hodnot v porovnání s jinými konfiguracemi. To naznačuje, že struktura složení chrupavky společně se SF vede k nižším hodnotám CoF. Tyto výsledky podporují nutnost využití biologických vzorků k tribologickému modelování kontaktu dvou kloubních ploch.

Využívání biologických vzorků s sebou nese řadu výzev, zejména obtížnou opakovatelnost měření. CoF může ovlivňovat řada vlivů, jako místo odběru vzorků [30], struktura chrupavky a tloušťka chrupavky, která hraje významnou roli při mazání kloubní chrupavky [17, 20, 50, 55]. Je nutné si také uvědomit, že při artikulaci dvou nerovných povrchů dochází ke změně velikosti kontaktní oblasti, což je doprovázeno změnou kontaktního tlaku. Jak je známo kontaktní tlak má velký vliv na CoF [29], jelikož je hnací silou pro utváření mazacího filmu [17, 46, 50].

Při zatěžování chrupavky docházelo k její postupné deformaci, což bylo doprovázeno odtokem kapaliny ze struktury chrupavky. V prvních 600 s testu došlo k postupné deformaci chrupavky až o 0,11 mm u třech vzorků. U jednoho vzorku došlo k deformaci o 0,03 mm. Tento výrazný rozdíl byl patrně způsoben rozdílnou tloušťkou chrupavky. Odtok kapaliny neměl vliv na vývoj CoF, který zůstal konstantní. To pravděpodobně souviselo s vytvořením intersticiálního režimu mazání, kdy nalakována tekutina proudí skrz porézní strukturu chrupavky do oblasti s vysokým tlakem (režim weeping). Tento režim by vysvětloval zachování nízkých hodnot CoF i po odtoku kapaliny. Tyto výsledky naznačují, jak moc důležitou roli hraje struktura chrupavky v utváření mazacího filmu.

Druhá fáze (600 až 1800 s)

V počátku první fáze byl aplikován viskosuplementační přípravek do SF. V této fázi docházelo k promíchání viskosuplementačního přípravku a SF. U Hyalganu byl pozorován nárůst CoF i po aplikaci přípravku. Relativní změna CoF oproti první fázi byla 0,0023. Pokles CoF byl naopak pozorován u Ostenilu se směrnicí $-1,39E-06$ a průměrným poklesem o 0,0023. SynviscuONE a HyruanONE dosahovali až třikrát rychlejšího účinku v porovnání s Ostenilem. Směrnice u SynviscuONE byla $-3,94E-06$ s průměrným poklesem o 0,0041 a u HyruanuONE se směrnicí $-4,23E-06$ a průměrným poklesem o 0,0030. Z těchto výsledků je patrné, že existuje souvislost mezi molekulovou hmotností přípravku a účinností viskosuplementu. U vysoko-molekulových přípravků byla rychlost změny CoF výrazně vyšší než u nízko-viskózního Ostenilu. To patrně přímo souvisí se změnou režimu mazání.

Jak zjistil Rebenda [67], tak viskosuplementace SF výrazně mění její reologické vlastnosti. Tyto změny jsou výraznější u vysoko-viskózních přípravků. Tyto přípravky obsahují síťovanou HA, která nemůže proudit skrz strukturu chrupavky. Po odtoku vody ze SF dochází k vytvoření vysoce-viskózního mazacího filmu na povrchu chrupavky, což se projeví výrazným snížením CoF. Je tedy pravděpodobné, že po viskosuplementaci došlo ke změně režimu z režimu weeping na režim boosted [50]. V případě poškození kloubního povrchu vlivem OA chrupavka ztrácí svoje vlastnosti, což vede ke ztrátě její funkce. Režimy mazání, které využívají strukturu chrupavky v takovém případě ztrácí svoji účinnost.

Třetí fáze (2400 až 3600 s)

Ve třetí fázi bylo pohlíženo na všechny kapaliny jako na promíchané. Vliv rehydratace chrupavky nebyl pozorován u přípravků Hyalgan, Ostenil a SynviscONE. U těchto přípravků nebyly pozorovány změny v CoF před a po rehydrataci. Oproti tomu u HyruanuONE došlo po aplikaci viskosuplementačního přípravku k poklesu CoF z hodnoty $0,0139 \pm 0,0003$ na hodnotu $0,0120 \pm 0,0007$. Tento výrazný pokles byl pravděpodobně způsoben tím, že HyruanONE díky své vysoké viskozitě nemohl plně proniknout do kontaktu mezi chrupavkami.

Při porovnání první a třetí fáze byl pozorován nárůst CoF o 17,6 % u Hyalganu. Oproti tomu u Ostenilu došlo k poklesu o 8 %, u SynviscuONE o 23 % a u SynviscuONE o 28 %. U viskosuplementačních přípravků s nízkou molekulovou hmotností (Hyalgan a Ostenil) byly pozorovány velké rozdíly v účinnosti. Zatímco u Hyalganu, s nejnižší molekulovou hmotností, byl pozorován nárůst CoF, tak u Ostenilu, který má dvakrát vyšší molekulovou hmotnost v porovnání s Hyalganem, byl pozorován pokles CoF. V tomto případě vyšší molekulová hmotnost hraje roli při snižování CoF. To je pravděpodobně dáno tím, že odpor tkáně proti tečení tekutiny se zvyšuje se zvyšuje se molekulovou hmotností (viskozitou) [77]. To vede k většímu natlakování intersticiální tekutinou a k vyšší účinnosti mazání režimem weeping [17, 54]. Oproti tomu u vysoko-molekulárních viskosuplementačních přípravků nebyl pozorován výrazný rozdíl v účinnosti viskosuplementace v závislosti na jejich molekulové hmotnosti. V tomto případě pravděpodobně hraje podstatnou roli tvorba viskózního mazacího filmu na povrchu kloubní chrupavky, jelikož síťovaná HA nedokáže téct skrz strukturu chrupavky. Snižování tření je tak doprovázeno vznikem režimu mazání boosted. Z výsledků je však patrné, že přípravky se síťovanou HA mohou dosahovat lepších výsledků než přípravky, které síťovanou HA neobsahují.

Tyto výsledky podporují přehledové studie, které pozorovaly přínos viskosuplementace [43, 69, 72]. Řada prací však přínos viskosuplementace zpochybňuje [27, 70]. Tomuto rozporu odpovídají i velmi nejasné a zdrženlivé pokyny vědeckých společností ACR (2014) a OARSI (2014). Vědecké společnosti AAOS (2013) a NICE (2014) viskosuplementaci nedoporučují. EULAR (2003) jako jediná doporučuje viskosuplementaci jako léčbu s pomalým účinkem [76]. Závěry těchto společností vyplývají zejména z přehledových a klinických studií. Tyto práce jsou často zatíženy špatným přístupem k viskosuplementaci, kdy pacienty netřídí podle stádia OA. Charakteristiky OA se u jednotlivých pacientů mohou značně lišit a ovlivňovat tak účinnost viskosuplementace [76]. Například Caligaris a kol. [28] zpochybnil účinnost viskosuplementace, pokud již došlo k poškození chrupavky. To je v souladu i s teoretickými předpoklady o režimech mazání, kdy chrupavka hraje podstatnou roli. V takovém případě zlepšení viskoelastických a třecích vlastností SF nemůže nahradit vlastnosti poškozené chrupavky.

Vzhledem k tomu, že v současné době je viskosuplementace v České republice hrazena ze zdravotního pojištění ve třetím a čtvrtém stádiu osteoartrózy, tak závěry v účinnosti viskoplementace mohou být zaujatá výběrem pacientů. Na viskosuplementaci je nutné pohlížet jako na možnou prevenci vzniku pokročilé fáze OA, a ne jako na její léčbu. Výsledky této práce podporují nutnost využívání viskosuplementace i v počáteční fázi OA. Pozorované snížení CoF tření, především u přípravků s vysoko molekulovou hmotností, může vést ke snížení opotřebení, snížení bolesti a oddálení nutnosti operace.

6.1.2 Krátkodobá měření

Krátkodobá měření měla za úkol simulovat stav kdy, již došlo k promíchání SF s viskosuplementem. Hlavním cílem tohoto měření bylo porovnat osteoartritický stav a stav kdy již došlo k promíchání kapalin. Z tohoto důvodu na jednom vzorku probíhalo prvně měření se SF a po odčerpání SF probíhalo měření se směsí SF a viskosuplementu.

Účinnost viskosuplementačních přípravků se výrazně lišila podle použitého třetího páru. U Hyalganu byl pozorován pokles o 9 %, ale také nárůst o 20 % a 34 %. U Ostenilu byl pozorován pokles u všech tří vzorků o 15 %, o 3 % a o 4 %. SynviscONE vykazoval pokles o 9 % a o 33 %. U HyruanuONE byl pozorován pokles o 19 % a o 9 %. Tyto rozdíly mohou být způsobeny řadou faktorů. Nejpravděpodobnějším jsou rozdíly ve struktuře a tloušťce chrupavky. Tato domněnka je založena na tom, že vzorky s větší tloušťkou chrupavky umožňují natlakování intersticiální kapalinou ve větším objemu materiálu. U těchto vzorků viskosuplementace vykazuje větší účinnost, jelikož dochází ke zvýšení viskozity maziva. Viskóznější mazivo klade větší odpor při tečení skrz porézní strukturu chrupavky, což podporuje intersticiální mazání jako je weeping [17, 54] nebo boosted [50, 53]. Dalším faktorem by mohla být křivost vzorků. Díky křivosti vzorku nedochází ke kontaktu v celé ploše vzorku. Čím je tato kontaktní oblast menší, tím je větší kontaktní tlak, který je hnací silou intersticiálních režimů mazání [17, 50, 78]. Z toho vyplývá, že vyšší zatížení vede ke snížení CoF [30].

Výsledky krátkodobých měření podporují závěry z dlouhodobých měření. U Hyalganu byl pozorován u třech vzorků ze čtyřech nárůst CoF. U Ostenilu byl pozorován u všech čtyřech vzorků pokles CoF, který byl nižší ve srovnání se SynviscemONE a HyruanemONE. U SynviscuONE i HyruanuONE byl u všech třech vzorků pozorován pokles CoF, ale v tomto případě z výsledků není možné stanovit, který dosahoval lepších výsledků.

Rozdílná deformace kloubní chrupavky po aplikaci viskosuplementu byla pozorována u všech vzorků kromě jednoho. Tato deformace se pohybovala od 1 % do 9 % u Hyalganu, Ostenilu a SynviscuONE. U HyruanuONE byl pozorován pokles deformace o 36 % u dvou vzorků. Ke změně deformace u Hyalganu, Ostenilu a SynviscuONE patrně dochází díky změně viskozity maziva. To je způsobeno stejným mechanismem, který vede ke snížení CoF. Dochází k natlakování intersticiální tekutiny a zvětšení kapalné fáze kloubní chrupavky. To vede k přenesení větší zátěže pomocí intersticiální kapaliny, což se projeví snížením deformace kloubní chrupavky.

6.1.3 Omezení výzkumu a jeho pokračování

Je nutné poukázat na nedostatky provedených měření a následné analýzy. Vzorky byly získány od různých zvířat, která nepocházela ze stejného chovu. U odebraných vzorků nebyla měřena tloušťka chrupavky a mohla se mezi jednotlivými vzorky výrazně lišit. Poškození povrchu chrupavky bylo sledováno pouze pohledem a nebyla využita žádná biochemická analýza vzorku.

V první fázi byla křivost vzorků analyzována pohledově. Hlubší analýza profilu proběhla až po měření, a proto musely být některé vzorky z výsledků vyřazeny. Tato analýza však proběhla pouze pro spodní vzorek. Do budoucna by bylo vhodnější vybírat vzorky tak, aby jejich vlastnosti byly co nejbližší. V této práci byla křivost vzorku do jisté míry eliminována využitím naklápečího přípravku a měřením na zařízení umožňujícím zpětnovazebnou regulaci přitlačné síly. Výsledky ukázaly, že tento přístup je možný a funkční. Tento přístup, ale neumožňoval nakládání horního vzorku (pinu). To vedlo k tomu, že velikost kontaktní oblasti se během pohybu pinu mohla výrazně měnit. Do budoucna by bylo vhodnější jeden ze vzorků upevnit pružně tak, aby po celou dobu pohybu byl zajištěn kontakt horního vzorku v celé jeho ploše. Problémy se vzorky by mohly být také eliminovány dostatečným počtem opakování měření. V této práci byla zvolena poměrně malá opakovatelnost měření. Do budoucna by bylo vhodnější provést větší sadu měření a data statisticky zpracovat. Tímto způsobem by bylo možné eliminovat anomální měření.

Používaný model osteoartritické SF byl založen na vzorcích SF odebraným pacientům s pokročilou fází OA. V současné době neexistuje práce, která by popisoval charakteristiky osteoartritické SF v různých fázích OA.

Budoucí práce by tak mohly navázat na porovnání účinnosti viskosuplementace v různých fázích OA, což by mohlo zlepšit představu o vývoji účinnosti viskosuplementace. V této práci byly používány čtyři komerční viskosuplementační přípravky, které představují pouze omezený vzorek ze všech nabízených komerčních přípravků. Další práce by tak měly porovnat větší vzorek viskosuplementačních přípravků. Díky tomu bychom dostali lepší představu o účinnosti dostupných komerčních přípravků na CoF.

6.2 Verifikace hypotéz

H1: Viskosuplement aplikovaný v počáteční fázi osteoartrózy, simulované nepoškozenou chrupavkou a osteoartritickou synoviální tekutinou vede ke snížení CoF.

Výsledky této práce podporují tvrzení první hypotézy. Viskosuplementační přípravky na bázi HA mohou být účinné v počáteční fázi OA. Nepoškozená kloubní chrupavka v kombinaci s obnovenými reologickými vlastnostmi (viskozita) zvyšuje účinnost intersticiálního režimu mazání, což je doprovázeno snížením CoF.

H2: Vyšší molekulové hmotnosti u viskosuplementů zvyšují efektivitu mazání, dvou kloubních povrchů mazaných synoviální tekutinou, posuzované na základě statisticky významné změny CoF.

Výsledky této práce částečně podporují tvrzení druhé hypotézy. Vyšší molekulová hmotnost viskosuplementačních neobsahující síťovanou HA vedla ke zvýšení účinnosti intersticiálního režimu mazání. V takovém případě došlo ke zvýšení viskozity maziva, což vedlo ke zvýšení odporu tečení skrz strukturu chrupavky. Díky tomu mohlo dojít k většímu natlakování intersticiální tekutiny. Takový intersticiální režim nazýváme weeping. Oproti tomu velmi nízké molekulové hmotnosti viskosuplementačních přípravků mohou vést k negativnímu trendu vývoje CoF.

U viskosuplementačních přípravků se síťovanou HA nebyla pozorována silná závislost mezi molekulovou hmotností a zvýšením účinnosti viskosuplementace. To je dáno tím, že dochází k jinému principu mazání kloubní chrupavky. Síťovaná HA ulpívá na povrchu a vytváří viskózní mazací film, což vede k výraznému snížení CoF. Tento intersticiální režim se nazývá boosted.

Z tohoto důvodu byly navrženy dvě alternativní hypotézy:

H2a: Vyšší molekulová hmotnost u viskosuplementů s nesíťovanou HA zvyšuje efektivitu mazání režimem weeping mezi dvěma kloubními povrchy, což se projeví statisticky významným snížením CoF.

H2b: Zvýšení koncentrace HA u viskosuplementů se síťovanou HA povede ke zvýšení efektivitu režimu mazání boosted mezi dvěma kloubními povrchy, což povede na statisticky významné snížení CoF.

H3: Synoviální kapalina dopovaná viskosuplementem ovlivní míru deformace při stlačování povrchu chrupavky, což vede k ovlivnění předpokládaného režimu mazání.

Výsledky této práce podporují tvrzení třetí hypotézy. Po viskosuplementaci dochází ke zvýšení viskozity SF. Díky tomu dochází ke zvýšení odporu proti tečení skrz strukturu chrupavky. Jak již bylo zmíněno, díky tomu lze docílit většího natlakování intersticiální tekutinou. To se projeví právě poklesem deformace kloubní chrupavky, jelikož je ve struktuře ve větší míře zastoupená kapalná fáze. Toto natlakování podporuje účinnost intersticiálního režimu mazání.

7 ZÁVĚR

Tato práce se zabývala stanovením vlivu viskosuplementace na mazání kloubní chrupavky během první fáze osteoartrózy [41]. Vliv viskosuplementace byl posuzován na základě vývoje součinitele tření měřeného mezi dvěma kloubními chrupavkami na tribometru v konfiguraci pin-on-plane. V první etapě byl vliv posuzován bezprostředně po aplikaci viskosuplementačního přípravku. V druhé etapě byla předem promíchána synoviální kapalina s viskosuplementem tak, aby mohl být vliv stanoven s větším počtem vzorků.

Z provedených experimentů vyplývá:

- Viskosuplementace může být účinná v počínající fázi osteoartrózy. Účinnost se výrazně liší mezi jednotlivými přípravky. Tato účinnost závisí na molekulové hmotnosti (500-730 kDa, 1600 kDa, 6000 kDa, > 6000 kDa) a síťování HA.
- Účinnost nesíťovaných viskosuplementačních přípravků s nízkou molekulovou hmotností (do 1600 kDa) roste se zvyšující se molekulovou hmotností. To je dáno tím, že vyšší molekulové hmotnosti přípravku vedou ke zvýšení viskozity SF. To umožňuje vyšší natlakování intersticiální tekutiny [67], což zvyšuje účinnost režimu mazání weeping [17].
- Přípravky s velmi nízkou molekulovou (do 700 kDa) hmotností mohou vést ke zvýšení CoF. Zvýšení CoF, ale automaticky nemusí znamenat zhoršení funkce kloubu. Tyto přípravky mohou mít pozitivní vliv na snížení opotřebení kloubní chrupavky.
- Účinnost ve snižování CoF síťovaných viskosuplementačních přípravků s vysokou molekulovou hmotností (nad 6000 kDa) je přibližně třikrát vyšší v porovnání s nesíťovanými viskosuplementačními přípravky. To je dáno tím, že síťovaná HA ulpívá na povrchu chrupavky, což vede k tvorbě viskózního mazacího filmu. V takovém případě dochází k mazání chrupavky režimem boosted [50].
- U přípravků s vysokou molekulovou hmotností nebyla zjištěna závislost mezi účinností ve snižování CoF a molekulovou hmotností HA. U těchto přípravků by mohla hrát větší roli koncentrace HA.
- Bezprostředně po aplikaci viskosuplementačního přípravku nedochází ke změně deformace chrupavky. Změna deformace byla pozorována po promíchání SF s viskosuplementem. To je dáno změnou viskozity SF a zvýšením odporu proti proudění kapaliny skrz strukturu chrupavky. To by mohlo vést ke zlepšení účinnosti intersticiálního režimu mazání.

- Tření mezi dvěma kloubními povrchy může být několikanásobně nižší v porovnání s třením mezi chrupavkou a náhradním materiálem. To je dáno tím, že struktura chrupavky a interakce se SF hraje významnou roli při jejím mazání.

Výsledky této práce poukazují na to, že viskosuplementace může být účinná i v počínající fázi osteoartrózy. Dalším významným poznatkem je, že výrazně většího snížení CoF bylo dosaženo u síťovaných přípravků, které jsou charakteristické svojí vysokou molekulovou hmotností HA. Toto podporuje využívání těchto viskosuplementačních přípravků v první fázi OA, což by mohlo vést k oddálení k oddálení pokročilé fáze OA doprovázené operací TEP. V další navazující práci by bylo vhodné porovnat účinnost viskosuplementačních přípravků v různých fázích OA. To by mohlo vést k lepší volbě viskosuplementačních přípravků v klinické praxi. Další práce by také mohly navázat na stanovení vlivu molekulové hmotnosti a koncentrace HA u modelových viskosuplementačních přípravků založených na bázi HA. To by bylo vhodné, jelikož viskosuplementační přípravky nevykazují závislost mezi koncentrací HA a molekulovou hmotností. Posledním možným směrem rozšíření této práce je rozšíření škály testovaných viskosuplementačních přípravků.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- [1] LEES, Deborah a Paul PARTINGTON. Articular cartilage. *Orthopaedics and Trauma* [online]. 2016, **30**(3), 265–272 [vid. 2021-05-09]. ISSN 18771335. Dostupné z: doi:10.1016/j.mporth.2016.04.007
- [2] WOOLF, Anthony D. a Bruce PFLEGER. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003, **81**(9), 646–656. ISSN 00429686.
- [3] HOOTMAN, Jennifer M., Charles G. HELMICK, Kamil E. BARBOUR, Kristina A. THEIS a Michael A. BORING. Updated Projected Prevalence of Self-Reported Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation Among US Adults, 2015–2040. *Arthritis and Rheumatology* [online]. 2016, **68**(7), 1582–1587 [vid. 2021-05-09]. ISSN 23265205. Dostupné z: doi:10.1002/art.39692
- [4] MARTÍN-MILLÁN, Marta a Santos CASTAÑEDA. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine* [online]. 2013, **80**(4), 368–373. ISSN 17787254. Dostupné z: doi:10.1016/J.JBSPIN.2012.11.008
- [5] SILVERWOOD, V., M. BLAGOJEVIC-BUCKNALL, C. JINKS, J. L. JORDAN, J. PROTHEROE a K. P. JORDAN. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* [online]. 2014, **23**(4), 507–515. ISSN 1063-4584. Dostupné z: doi:10.1016/J.JOCA.2014.11.019
- [6] MESSIER, Stephen P., Richard F. LOESER, Michelle N. MITCHELL, Gianfranco VALLE, Timothy P. MORGAN, W. Jack REJESKI a Walter H. ETTINGER. Exercise and Weight Loss in Obese Older Adults with Knee Osteoarthritis: A Preliminary Study. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. 2000, **48**(9), 1062–1072 [vid. 2022-03-30]. ISSN 1532-5415. Dostupné z: doi:10.1111/J.1532-5415.2000.TB04781.X
- [7] GUILAK, Farshid. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2011, **25**(6), 815–823. ISSN 1521-6942. Dostupné z: doi:10.1016/J.BERH.2011.11.013
- [8] DOAK, C. M., T. M.A. WIJNHOVEN, D. F. SCHOKKER, T. L.S. VISSCHER a J. C. SEIDELL. Age standardization in mapping adult overweight and obesity trends in the WHO European Region. *Obesity Reviews* [online]. 2012, **13**(2), 174–191 [vid. 2022-03-30]. ISSN 1467-789X. Dostupné z: doi:10.1111/J.1467-789X.2011.00943.X
- [9] OGDEN, Cynthia L., Margaret D. CARROLL, Lester R. CURTIN, Margaret A. MCDOWELL, Carolyn J. TABAK a Katherine M. FLEGAL. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Journal of the American Medical Association* [online]. 2006, **295**(13), 1549–1555. ISSN 00987484. Dostupné z: doi:10.1001/JAMA.295.13.1549

- [10] XIA, Yang, Konstantin I. MOMOT, Zhe CHEN, Christopher T. CHEN, David KAHN a Farid BADAR. CHAPTER 1:Introduction to Cartilage. *New Developments in NMR* [online]. 2016, **2017-January**(8), 1–43 [vid. 2022-03-30]. ISSN 20442548. Dostupné z: doi:10.1039/9781782623663-00001
- [11] GALANDÁKOVÁ, Adéla, Jitka ULRICHOVÁ, Kateřina LANGOVÁ, Adéla HANÁKOVÁ, Martin VRBKA, Martin HARTL a Jiri GALLO. Characteristics of synovial fluid required for optimization of lubrication fluid for biotribological experiments. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* [online]. 2017, **105**(6), 1422–1431 [vid. 2022-01-06]. ISSN 15524981. Dostupné z: doi:10.1002/jbm.b.33663
- [12] BARBUCCI, R., S. LAMPONI, A. BORZACCHIELLO, L. AMBROSIO, M. FINI, P. TORRICELLI a R. GIARDINO. Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis. *Biomaterials* [online]. 2002, **23**(23), 4503–4513. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/S0142-9612(02)00194-1
- [13] KLEIN, Jacob. Molecular mechanisms of synovial joint lubrication. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J: Journal of Engineering Tribology* [online]. 2006, **220**(8), 691–710 [vid. 2021-05-09]. ISSN 13506501. Dostupné z: doi:10.1243/13506501JET143
- [14] MURAKAMI, T., H. HIGAKI, Y. SAWAE, N. OHTSUKI, S. MORIYAMA a Y. NAKANISHI. Adaptive multimode lubrication in natural synovial joints and artificial joints. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* [online]. 1998, **212**(1), 23–35 [vid. 2021-05-09]. ISSN 09544119. Dostupné z: doi:10.1243/0954411981533791
- [15] FORSTER, H. a J. FISHER. The influence of loading time and lubricant on the friction of articular cartilage. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* [online]. 1996, **210**(2), 109–118 [vid. 2021-05-09]. ISSN 09544119. Dostupné z: doi:10.1243/pime_proc_1996_210_399_02
- [16] ERMAKOV, Sergey, Alexandr BELETSKII, Oleg EISMONT a Vladimir NIKOLAEV. Modern Concepts of Friction, Wear and Lubrication of Joints. In: [online]. 2016, s. 99–121. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-20349-2_4
- [17] MCCUTCHEN, C. W. Physiological Lubrication. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Conference Proceedings* [online]. 1966, **181**(10), 55–62 [vid. 2021-05-09]. ISSN 0367-8849. Dostupné z: doi:doi.org/10.1243/PIME_CONF_1966_181_207_02
- [18] IKEUCHI, K. Origin and future of hydration lubrication. In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J: Journal of Engineering Tribology* [online]. B.m.: SAGE PublicationsSage UK: London, England, 2007, s. 301–305 [vid. 2021-05-09]. ISSN 13506501. Dostupné z: doi:10.1243/13506501JET214
- [19] LIN, Weifeng, Zhang LIU, Nir KAMPF a Jacob KLEIN. The Role of Hyaluronic Acid in Cartilage Boundary Lubrication. *Cells* [online]. 2020, **9**(7), E1606–E1606 [vid. 2022-05-20]. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/CELLS9071606

- [20] ATESHIAN, G. A. A theoretical formulation for boundary friction in articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering* [online]. 1997, **119**(1), 81–86. ISSN 15288951. Dostupné z: doi:10.1115/1.2796069
- [21] JAHN, Sabrina, Jasmine SEROR a Jacob KLEIN. Lubrication of Articular Cartilage. *Annual Review of Biomedical Engineering* [online]. 2016, **18**, 235–258 [vid. 2021-05-09]. ISSN 15454274. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-bioeng-081514-123305
- [22] NAKASHIMA, K., Y. SAWAE a T. MURAKAMI. Influence of protein conformation on frictional properties of poly (vinyl alcohol) hydrogel for artificial cartilage. *Tribology Letters* [online]. 2007, **26**(2), 145–151 [vid. 2021-05-09]. ISSN 10238883. Dostupné z: doi:10.1007/s11249-006-9185-6
- [23] LI, Feng, Anmin WANG a Chengtao WANG. Analysis of friction between articular cartilage and polyvinyl alcohol hydrogel artificial cartilage. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [online]. 2016, **27**(5), 1–8 [vid. 2021-05-09]. ISSN 15734838. Dostupné z: doi:10.1007/s10856-016-5700-y
- [24] SHI, Liu, Daniel B. BRUNSKI, Vassilios I. SIKAVITSAS, Matthew B. JOHNSON a Alberto STRIOLO. Friction coefficients for mechanically damaged bovine articular cartilage. *Biotechnology and Bioengineering* [online]. 2012, **109**(7), 1769–1778 [vid. 2021-05-09]. ISSN 00063592. Dostupné z: doi:10.1002/bit.24435
- [25] BALAZS, E. A. a J. L. DENLINGER. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. In: *Journal of Rheumatology* [online]. 1993, s. 3–9 [vid. 2021-05-09]. ISSN 0315162X. Dostupné z: <https://europepmc.org/article/med/8410881>
- [26] MAHEU, Emmanuel, François RANNOU a Jean Yves REGINSTER. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [online]. 2016, **45**(4), S28–S33. ISSN 1532866X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.008
- [27] JEVSEVAR, David, Patrick DONNELLY, Gregory A. BROWN a Deborah S. CUMMINS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A systematic review of the evidence. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* [online]. 2014, **97**(24), 2047–2060 [vid. 2021-05-09]. ISSN 15351386. Dostupné z: doi:10.2106/JBJS.N.00743
- [28] CALIGARIS, M. a G. A. ATESHIAN. Effects of sustained interstitial fluid pressurization under migrating contact area, and boundary lubrication by synovial fluid, on cartilage friction. *Osteoarthritis and Cartilage* [online]. 2008, **16**(10), 1220–1227. ISSN 10634584. Dostupné z: doi:10.1016/J.JOCA.2008.02.020
- [29] FURMANN, Denis, David NEČAS, David REBENDA, Pavel ČÍPEK, Martin VRBKA, Ivan KŘUPKA a Martin HARTL. The effect of synovial fluid composition, speed and load on frictional behaviour of articular cartilage. *Materials* [online]. 2020, **13**(6). ISSN 19961944. Dostupné z: doi:10.3390/ma13061334

- [30] CHAN, S. M.T., C. P. NEU, K. KOMVOPOULOS a A. H. REDDI. The role of lubricant entrapment at biological interfaces: Reduction of friction and adhesion in articular cartilage. *Journal of Biomechanics* [online]. 2011, **44**(11), 2015–2020. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/J.JBIOMECH.2011.04.015
- [31] *PRISMA Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses* [online]. [vid. 2022-05-06]. Dostupné z: <http://www.prisma-statement.org/>
- [32] PAGE, Matthew J., David MOHER, Patrick M. BOSSUYT, Isabelle BOUTRON, Tammy C. HOFFMANN, Cynthia D. MULROW, Larissa SHAMSEER, Jennifer M. TETZLAFF, Elie A. AKL, Sue E. BRENNAN, Roger CHOU, Julie GLANVILLE, Jeremy M. GRIMSHAW, Asbjørn HRÓBJARTSSON, Manoj M. LALU, Tianjing LI, Elizabeth W. LODER, Evan MAYO-WILSON, Steve MCDONALD, Luke A. MCGUINNESS, Lesley A. STEWART, James THOMAS, Andrea C. TRICCO, Vivian A. WELCH, Penny WHITING a Joanne E. MCKENZIE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* [online]. 2021, **372** [vid. 2022-05-06]. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/BMJ.N160
- [33] BERNACIKOVÁ, Martina, Miriam KALICHOVÁ a Lenka BERÁNKOVÁ. Základy sportovní kineziologie. *Fakulta sportovních studií Masarykovy univerzity* [online]. 2010 [vid. 2022-04-27]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/do/1451/e-learning/kineziologie/elportal/index.html>
- [34] HOŘEJŠÍ, Jaroslav a René PRAHL. *Lidské tělo*. 2. vyd. Bratislava: Gemini, spol. s.r.o., 1992. ISBN 80-85265-59-1.
- [35] WINSTON, Robert M. L. *Člověk*. B.m.: Euromedia Group k. s. / Knižní klub, 2005. ISBN 80-242-1455-5.
- [36] SOPHIA FOX, Alice J., Asheesh BEDI a Scott A. RODEO. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health* [online]. 2009, **1**(6), 461 [vid. 2022-04-27]. ISSN 19417381. Dostupné z: doi:10.1177/1941738109350438
- [37] BARBOUR, Kamil E., Charles G. HELMICK, Michael BORING a Teresa J. BRADY. Vital Signs: Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation - United States, 2013-2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* [online]. 2017, **66**(9), 246–253 [vid. 2022-05-05]. ISSN 1545-861X. Dostupné z: doi:10.15585/MMWR.MM6609E1
- [38] BITTON, Ryan. The economic burden of osteoarthritis. *The American journal of managed care* [online]. 2009, 230–235 [vid. 2022-05-05]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19817509/>
- [39] LOSINA, Elena, Rochelle P. WALENSKY, William M. REICHMANN, Holly L. HOLT, Hanna GERLOVIN, Daniel H. SOLOMON, Joanne M. JORDAN, David J. HUNTER, Lisa G. SUTER, Alexander M. WEINSTEIN, A. DAVID PALTIEL a Jeffrey N. KATZ. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Annals of internal medicine* [online]. 2011, **154**(4), 217–226 [vid. 2022-05-05]. ISSN 1539-3704. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00001

- [40] HORČIČKA, Vladko. Osteoartróza. *Interni Medicina pro Praxi* [online]. 2004, **5**, 238–243 [vid. 2022-04-27]. ISSN 1212-7299. Dostupné z: https://www.internimedica.cz/artkey/int-200405-0003_Osteoartroza.php
- [41] KNIPE, Henry a Vivek PAI. Kellgren and Lawrence system for classification of osteoarthritis. *Radiopaedia.org* [online]. 2014. Dostupné z: doi:10.53347/RID-27111
- [42] HABELKA, Filip. Artróza. *Jednotlivá stádia artrózy a jejich léčba* [online]. 2016 [vid. 2022-05-05]. Dostupné z: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.artrocentrum.cz/wp-content/uploads/2016/04/casopis_ARTROZA-I_2016-web.pdf
- [43] PECK, Jacquelin, Annabel SLOVEK, Paulo MIRO, Neeraj VIJ, Blake TRAUBE, Christopher LEE, Amnon A. BERGER, Hisham KASSEM, Alan D. KAYE, William F. SHERMAN a Alaa ABD-ELSAYED. A Comprehensive Review of Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Knee. *Orthopedic Reviews* [online]. 2021, **13**(2), 2021 [vid. 2022-05-05]. Dostupné z: doi:10.52965/001C.25549
- [44] GALLO, Jiří. *přednosta Ortopedické kliniky LF UP a FN Olomouc [ústní sdělení]*. 26. říjen 2021
- [45] MOORE, Axel C., Jordyn Lee SCHRADER, Jaclyn J. ULVILA a David L. BURRIS. A review of methods to study hydration effects on cartilage friction. <https://doi.org/10.1080/17515831.2017.1397329> [online]. 2017, **11**(4), 202–214 [vid. 2022-03-31]. ISSN 1751584X. Dostupné z: doi:10.1080/17515831.2017.1397329
- [46] DOWSON, D. a ZHONG-MIN JIN. Micro-elastohydrodynamic lubrication of synovial joints. *Engineering in Medicine* [online]. 1986, **15**(2), 63–65. ISSN 00462039. Dostupné z: doi:10.1243/EMED_JOUR_1986_015_019_02
- [47] CHAN, S. M.T., C. P. NEU, G. DURAINÉ, K. KOMVOPOULOS a A. H. REDDI. Atomic force microscope investigation of the boundary-lubricant layer in articular cartilage. *Osteoarthritis and cartilage* [online]. 2010, **18**(7), 956–963 [vid. 2022-03-31]. ISSN 1522-9653. Dostupné z: doi:10.1016/J.JOCA.2010.03.012
- [48] GLEGHORN, Jason P. a Lawrence J. BONASSAR. Lubrication mode analysis of articular cartilage using Stribeck surfaces. *Journal of biomechanics* [online]. 2008, **41**(9), 1910–1918 [vid. 2022-03-31]. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/J.JBIOMECH.2008.03.043
- [49] ATESHIAN, Gerard A. The role of interstitial fluid pressurization in articular cartilage lubrication. *Journal of biomechanics* [online]. 2009, **42**(9), 1163–1176 [vid. 2022-03-31]. ISSN 1873-2380. Dostupné z: doi:10.1016/J.JBIOMECH.2009.04.040
- [50] WALKER, P. S., D. DOWSON, M. D. LONGFIELD a V. WRIGHT. „Boosted lubrication“ in synovial joints by fluid entrapment and enrichment. *Annals of the rheumatic diseases* [online]. 1968, **27**(6), 512–520. ISSN 00034967. Dostupné z: doi:10.1136/ARD.27.6.512
- [51] MCCUTCHEN, C. W. The frictional properties of animal joints. *Wear* [online]. 1962, **5**(1), 1–17. ISSN 0043-1648. Dostupné z: doi:10.1016/0043-1648(62)90176-X

- [52] KLEIN, Jacob. Hydration lubrication. *Friction* [online]. 2013, **1**(1), 1–23. ISSN 22237704. Dostupné z: doi:10.1007/S40544-013-0001-7
- [53] WALKER, P. S., J. SIKORSKI, D. DOWSON, M. D. LONGFIELD, V. WRIGHT a T. BUCKLEY. Behaviour of synovial fluid on surfaces of articular cartilage. A scanning electron microscope study. *Annals of the rheumatic diseases* [online]. 1969, **28**(1), 1–14. ISSN 00034967. Dostupné z: doi:10.1136/ARD.28.1.1
- [54] MCCUTCHEN, C. W. Paper 1: Physiological Lubrication: http://dx.doi.org/10.1243/PIME_CONF_1966_181_207_02 [online]. 2006, **181**(10), 55–62 [vid. 2022-03-30]. ISSN 0367-8849. Dostupné z: doi:10.1243/PIME_CONF_1966_181_207_02
- [55] DOWSON, D. Elastohydrodynamic and micro-elastohydrodynamic lubrication. *Wear* [online]. 1995, **190**(2), 125–138. ISSN 0043-1648. Dostupné z: doi:10.1016/0043-1648(95)06660-8
- [56] ATESHIAN, G. A. a C. T. HUNG. The natural synovial joint: Properties of cartilage: <http://dx.doi.org/10.1243/13506501JET86> [online]. 2006, **220**(8), 657–670 [vid. 2022-03-30]. ISSN 13506501. Dostupné z: doi:10.1243/13506501JET86
- [57] INNOCENTI, Bernardo. Biomechanics of the knee joint. *Human Orthopaedic Biomechanics* [online]. 2022, 239–263 [vid. 2022-05-03]. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-824481-4.00004-4
- [58] ČIHÁK, Radomír. Anatomie 1 opr. a dopl.2 vyd. *Grada*. 2001.
- [59] ČECH, Oldřich, Jan BARTONÍČEK a Antonín SOSNA. *Poranění vazivového aparátu kolenního kloubu*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1986.
- [60] HUDÁK, Radovan. a David KACHLÍK. *Memorix anatomie*. B.m.: Triton, 2013. ISBN 9788073876746.
- [61] HANZLOVÁ, Jitka a Jan HEMZA. *Základy anatomie pohybového ústrojí | Fakulta sportovních studií Masarykovy univerzity* [online]. 2009 [vid. 2022-05-09]. ISBN 978-80-210-4937-6. Dostupné z: https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/zaklady_anatomie/zakl_anatomie_I/index.html
- [62] D’LIMA, Darryl D., Benjamin J. FREGLY, Shantanu PATIL, Nikolai STEKLOV a Clifford W. COLWELL. Knee joint forces: prediction, measurement, and significance. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine* [online]. 2012, **226**(2), 95 [vid. 2022-05-09]. ISSN 09544119. Dostupné z: doi:10.1177/0954411911433372
- [63] BINI, Rodrigo Rico. Patellofemoral and tibiofemoral forces during knee extension: simulations to strength training and rehabilitation exercises. *Fisioterapia em Movimento* [online]. 2017, **30**(suppl 1), 267–275 [vid. 2022-05-08]. ISSN 1980-5918. Dostupné z: doi:10.1590/1980-5918.030.S01.AO26

- [64] MOORE, A. C. a D. L. BURRIS. Tribological rehydration of cartilage and its potential role in preserving joint health. *Osteoarthritis and Cartilage* [online]. 2017, **25**(1), 99–107. ISSN 1063-4584. Dostupné z: doi:10.1016/J.JOCA.2016.09.018
- [65] TEMPLE, Duncan K., Anna A. CEDERLUND, Bernard M. LAWLESS, Richard M. ASPDEN a Daniel M. ESPINO. Viscoelastic properties of human and bovine articular cartilage: a comparison of frequency-dependent trends. *BMC Musculoskeletal Disorders* [online]. 2016, **17**(1), 1–8 [vid. 2022-03-31]. ISSN 14712474. Dostupné z: doi:10.1186/S12891-016-1279-1/TABLES/2
- [66] SZARKO, Matthew, Ken MULDREW a John Ea BERTRAM. Freeze-thaw treatment effects on the dynamic mechanical properties of articular cartilage. *BMC Musculoskeletal Disorders* [online]. 2010, **11**(1), 231 [vid. 2021-04-14]. ISSN 14712474. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2474-11-231
- [67] REBENDA, David, Martin VRBKA, David NEČAS, Evgeniy TOROPITSYN, Seido YARIMITSU, Pavel ČÍPEK, Martin PRAVDA a Martin HARTL. Rheological and frictional analysis of viscosupplements towards improved lubrication of human joints. *Tribology International* [online]. 2021, **160**, 107030. ISSN 0301-679X. Dostupné z: doi:10.1016/J.TRIBOINT.2021.107030
- [68] HILŠER, P., A. SUCHÁNKOVÁ, K. MENDOVA, K. Eleršič FILIPIČ, M. DANIEL a M. VRBKA. A new insight into more effective viscosupplementation based on the synergy of hyaluronic acid and phospholipids for cartilage friction reduction. *Biotribology* [online]. 2021, **25**, 100166. ISSN 23525738. Dostupné z: doi:10.1016/j.biotri.2021.100166
- [69] BELLAMY, N, J CAMPBELL, V ROBINSON, T GEE, R BOURNE a G WELLS. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews* [online]. 2006, **2006**(2), CD005321 [vid. 2022-05-06]. ISSN 1469-493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD005321.pub2
- [70] RUTJES, Anne W.S., Peter JÜNI, Bruno R. DA COSTA, Sven TRELLE, Eveline NÜESCH a Stephan REICHENBACH. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* [online]. 2012, **157**(3), 180–191 [vid. 2022-05-06]. ISSN 1539-3704. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473
- [71] RICHETTE, Pascal, Xavier CHEVALIER, Hang Korng EA, Florent EYMARD, Yves HENROTIN, Paul ORNETTI, Jérémie SELAM, Michel CUCHERAT a Marc MARTY. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD open* [online]. 2015, **1**(1) [vid. 2022-05-06]. ISSN 2056-5933. Dostupné z: doi:10.1136/RMDOPEN-2015-000071
- [72] XING, Dan, Bin WANG, Qiang LIU, Yan KE, Yuankun XU, Zhichang LI a Jianhao LIN. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. *Scientific reports* [online]. 2016, **6** [vid. 2022-05-06]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/SREP32790

- [73] CALIGARIS, M. a G. A. ATESHIAN. Effects of Sustained Interstitial Fluid Pressurization Under Migrating Contact Area, and Boundary Lubrication by Synovial Fluid, on Cartilage Friction. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* [online]. 2008, **16**(10), 1220 [vid. 2022-03-31]. ISSN 10634584. Dostupné z: doi:10.1016/J.JOCA.2008.02.020
- [74] HENDL, Jan. *Přehled statistických metod zpracování dat : analýza a metaanalýza dat*. B.m.: Portál, 2012. ISBN 978-80-262-0200-4.
- [75] LIKEŠ, Jiří a JJosef MACHEK. *Matematická statistika*. Praha: SNTL, 1983.
- [76] LEGRÉ-BOYER, V. *Viscosupplementation: Techniques, indications, results* [online]. B.m.: Elsevier Masson SAS. 1. únor 2015 [vid. 2021-05-09]. ISSN 18770568. Dostupné z: doi:10.1016/j.otsr.2014.07.027
- [77] AL-ATAWI, Nawal Odah, Daoud Suleiman MASHAT, Nawal Odah AL-ATAWI a Daoud Suleiman MASHAT. Synovial Joint Study. *American Journal of Computational Mathematics* [online]. 2022, **12**(1), 7–24 [vid. 2022-05-20]. ISSN 2161-1203. Dostupné z: doi:10.4236/AJCM.2022.121002
- [78] FAM, H., J. T. BRYANT a M. KONTOPOULOU. Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology*. 2007, **44**(2), 59–74. ISSN 0006355X.

9 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK, SYMBOLŮ A VELIČIN

9.1 Seznam použitých zkratek

| | |
|------------|---|
| SF | synoviální tekutina |
| HA | kyselina hyaluronová |
| ECM | extracelulární matrice |
| OA | osteoartróza |
| TEP | totální endoprotéza |
| MCA | migrační kontaktní plocha |
| SCA | stacionární kontaktní plocha |
| cSCA | konvergentní stacionární kontaktní plocha |
| OC | osteoartritický stav |
| PC | fyziologický stav |
| PH | fosfolipidy |
| BS | bovinní sérum |
| TJR | totální kloubní náhrada |
| LF UP | Lékařská fakulta Univerzity Palackého |
| FN Olomouc | Fakultní nemocnice Olomouc |
| ANOVA | analysis of variance (analýza rozptylu) |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| ACR | American College of Rheumatology |

AAOS

American Association of Orthopaedic Surgeons

NICE

National Institute for Health and Clinical Excellence

OARSI

Osteoarthritic Research Society international

9.2 Seznam použitých veličin

| | | |
|------------|-------------------------------------|-----------------------|
| CoF | součinitel tření | [-] |
| F_x | síla působící ve směru x | [N] |
| F_z | zatěžující síla působící ve směru Z | [N] |
| Z | poloha pinu v ose Z | [mm] |
| v | rychlost pohybu pinu | [mm.s ⁻¹] |
| T | čas | [s] |
| BW | síla od tělesné hmotnosti | [N] |
| b_1, b_2 | koeficienty lineární přímky | [-] |
| R^2 | R-kvadrát | [-] |
| N, n | počet prvků souboru dat | [-] |
| p | p-hodnota | [-] |
| α | hladina významnosti | [-] |

9.3 Seznam použitých symbolů

| | |
|-----------|-----------------------|
| \bar{x} | aritmetický průměr |
| Me | medián |
| σ | směrodatná odchylka |
| H_0 | nulová hypotéza |
| H_1 | alternativní hypotéza |

10 SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ

10.1 Seznam obrázků

| | |
|---|----|
| obr. 2-1 Typy synoviálních kloubů v lidském těle [33] | 5 |
| obr. 2-2 Struktura synoviálního kloubu [33] | 6 |
| obr. 2-3 Rentgenové snímky zdravého kolena a kolena v různých fázích OA | 8 |
| obr. 2-4 Schéma režimu mazání boosted [28] | 10 |
| obr. 2-5 Schéma režimu mazání weeping [28] | 11 |
| obr. 2-6 Složení kolenního kloubu [57] | 12 |
| obr. 2-7 Možné pohyby kolenního kloubu (rotace a translace) [59, 61] | 13 |
| obr. 2-8 Flexe (1-2-3) a extenze (3-2-1) kolenního kloubu [60] | 14 |
| obr. 2-9 Rozložení sil v tibio-femorálním kloubu a v patelo-femorálním kloubu [63] | 15 |
| obr. 2-10 (a) MCA – dva kloubní povrchy; (b) MCA – konvexní sklo proti kloubnímu povrchu [28] | 16 |
| obr. 2-11 (c-d) SCA – Kloubní povrch proti plochému sklu [28] | 17 |
| obr. 2-12 Pohled na kontaktní oblast pinu chrupavky a podložného sklíčka [64] | 17 |
| obr. 2-13 Frekvenční závislost úložného modulu chrupavky [65] | 19 |
| obr. 2-14 Závislost CoF na čase pro různá maziva g) fyziologická koncentrace, h) osteoartritická koncentrace [29] | 21 |
| obr. 2-15 Vliv rychlosti na CoF pro různá maziva g) fyziologická koncentrace, h) osteoartritická koncentrace [42] | 21 |
| obr. 2-16 Vliv zatížení na CoF pro různá maziva g) fyziologická koncentrace, h) osteoartritická koncentrace [42] | 22 |
| obr. 2-17 Tabulka používaných viskosupplementačních přípravků [67] | 23 |
| obr. 2-18 Reologické vlastnosti a) viskosupplementačních přípravků b) směsi viskosupplementačních přípravků a SF [67] | 24 |

| | |
|--|----|
| obr. 2-19 Vývoj CoF v závislosti na kluzné vzdálenosti [67]..... | 24 |
| obr. 2-20 Shrnující tabulka koncentrací složek obsažených v SF získaných od pacientů s TJP, s OA a bez TJP (OA) [11] | 26 |
| obr. 2-21 Testovaná maziva [68]..... | 28 |
| obr. 2-22 Vývoj CoF v závislosti na čase a) chrupavka – sklo b) chrupavka – slída [68] | 29 |
| obr. 2-23 Vývoj CoF v závislosti na čase pro konfiguraci chrupavka-slída a pro různá maziva [68] | 30 |
| obr. 2-24 a) Porovnání rozdělení podle velikosti koeficientu šikmosti b) Porovnání rozdělení podle velikosti koeficientu špičatosti (www. wikisofia.cz)..... | 32 |
| obr. 2-25 Různé příklady Pearsonova korelačního koeficientu (www. acera.cz) | 32 |
| obr. 2-26 Rozhodovací kritéria o přijetí/zamítnutí nulové hypotézy na základě p-hodnoty a hladině významnosti α | 33 |
| obr. 4-1 Schéma postupu řešení diplomové práce..... | 40 |
| obr. 4-2 Universální tribometr Bruker UMT Tribolab s dvouosým snímačem DFH-5.0 | 41 |
| obr. 4-3 Schéma přípravku | 43 |
| obr. 4-4 Schéma trilogického modelu kontaktu dvou chrupavek | 43 |
| obr. 4-5 Odběr vrchník vzorků (pinů) | 45 |
| obr. 4-6 Postup odběru spodního vzorku (desky) | 46 |
| obr. 4-7 Schéma dlouhodobých testů | 47 |
| obr. 4-8 Schéma krátkodobých testů..... | 48 |
| obr. 4-9 Statistické zpracování dat dlouhodobého měření | 50 |
| obr. 4-10 Statistické zpracování dat krátkodobého měření | 51 |
| obr. 5-1 Procentuální rozdíl změny polohy mezi referenčním a zájmovým měřením..... | 63 |

10.2 Seznam grafů

| | |
|---|----|
| graf. 5-1 Vývoj CoF u dlouhodobých měření | 55 |
| graf. 5-2 Graf CoF pro krátkodobá měření | 57 |
| graf. 5-3 Změna polohy pinu v ose Z pro dlouhodobá měření..... | 60 |
| graf. 5-4 Změna polohy v ose Z pro krátkodobá zájmová měření..... | 61 |

11 SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| tab. 2-1 Porovnání metod SCA a MCA..... | 18 |
| tab. 2-2 Porovnání metod SCA a cSCA [64]..... | 18 |
| tab. 4-1 Parametry komerčních viskosuplementačních přípravků..... | 44 |
| tab. 4-2 Testovací podmínky experimentů (*Dlouhodobá měření, **Krátkodobá měření, ***Profilometr) | 44 |
| tab. 4-3 Složení modelové synoviální tekutiny kolenního kloubu odpovídající třetí fázi osteoartrózy | 46 |
| tab. 5-1 Průměrná hodnoty a směrodatné odchylky pro všechna měření | 56 |
| tab. 5-2 Tabulka mediálních hodnot CoF pro krátkodobá měření | 56 |
| tab. 5-3 Změna polohy v ose Z [mm] pro krátkodobá referenční měření | 62 |
| tab. 5-4 Změna polohy v ose Z [mm] pro krátkodobá zájmová měření | 62 |
| tab. 5-5 Analýza kvality vzorků | 64 |

12 SEZNAM PŘÍLOH

12.1 Profily vzorků

