

ANTHROPOLOGIA INTEGRALIS

SERIES MONOGRAPHICA

SVAZEK 4

MODELOVÁNÍ LIDSKÉHO RŮSTU.
DYNAMICKÝ FENOTYP

MARTIN ČUTA



AKADEMICKÉ NAKLADATELSTVÍ CERM



ANTHROPOLOGIA INTEGRÁ – SERIES MONOGRAPHICA

Edice monografií přiřazená k časopisu *Anthropologia integra* – viz https://journals.muni.cz/anthropologia_integra. Edice přináší původní odborné publikace z oblasti obecné antropologie a „příbuzných“ disciplín.

- 1) Edice je otevřena českým i zahraničním autorům.
- 2) ISBN (a číslo DOI pro vstup do Crossref databáze) udílí Akademické nakladatelství CERM a Vydavatelství Masarykovy univerzity.
- 3) Text v českém jazyce (s anglickým nebo německým resumé) nebo v anglickém či německém jazyce (s českým resumé).
- 4) Každá z monografií prochází recenzním řízením.
- 5) Edice vychází elektronicky, pouze výjimečně i papírově.
- 6) Monografie edice zachovávají zpravidla stejný formát i grafiku jako časopis *Anthropologia integra* (případně se může změnit barva přebalu apod.); dává to také možnost uvádět na konci časopisu (případně přebalu) postupný sled monografií (volumes), což je zároveň dobrá propagace.
- 7) Formální pokyny pro autory monografií jsou stejné jako pro autory časopisu *Anthropologia integra*.
- 8) Edici spravuje stejný kolektiv jako časopis *Anthropologia integra* (šéfredaktor Jaroslav Malina, výkonný redaktor Tomáš Mořkovský).

ANTHROPOLOGIA INTEGRÁ – SERIES MONOGRAPHICA

For the monograph series associated with the journal *Anthropologia integra*, see https://journals.muni.cz/anthropologia_integra. This series offers original scholarly publications from the field of general anthropology and related disciplines.

- 1) The series is open both to Czech and foreign authors.

- 2) The ISBN (and DOI number for access to the Crossref database) is issued by CERM Academic Publishing House and Masaryk University Publishing House.
- 3) The text is in Czech (with an English or German abstract), or in English or German (with a Czech abstract).
- 4) Each of the monographs undergoes a peer review.
- 5) The series is issued electronically; only occasionally in a paper version.
- 6) The monographs of the series will maintain the same format and graphic style as the journal *Anthropologia integra* (with possible changes in cover colour etc.); this provides the opportunity to present the list of consecutive monographs (volumes) at the end of the journal (or on the cover), which would also serve as good promotion.
- 7) The formal instructions for authors of the monographs are the same as those for the authors of the journal *Anthropologia integra*.
- 8) The series is administered by the same editorial team as that of the journal *Anthropologia integra* (Editor-in-chief Jaroslav Malina, Managing Editor Tomáš Mořkovský).

ANTHROPOLOGIA INTEGRA – SERIES MONOGRAPHICA

Die Edition Monographien ist der Zeitschrift *Anthropologia integra* – siehe https://journals.muni.cz/anthropologia_integra – angefügt. Die genannte Edition soll ursprüngliche Fachpublikationen aus den Bereichen der allgemeinen Anthropologie und der „verwandten“ Wissenschaftszweigen bringen.

- 1) Die Edition steht sowie den tschechischen als auch den ausländischen Autoren offen.
- 2) Die ISBN (samt der DOI-Nummer für CrossRef Databasis) vergeben der Akademische Verlag CERM (Akademické nakladatelství CERM) und der Masaryk-Universität-Verlag (Vydavatelství Masarykovy univerzity).
- 3) Die Texte sollen in tschechischer Sprache mit englischer oder deutscher Zusammenfassung oder in englischer, bzw. deutscher Sprache mit tschechischer Zusammenfassung verfasst werden.
- 4) Alle Monographien unterliegen dem Rezensionsverfahren.
- 5) Die in der Edition herausgegebenen Monographien werden in elektronischer Form veröf-

fentlicht, nur ausnahmsweise könnten ihre Titel auch in Papierform erscheinen.

6) Die Edition Monographien behält das gleiche Format und die gleiche Grafik wie die Zeitschrift *Anthropologia integra* bei. (Eventuell kann die Umschlagfarbe geändert werden o. ä.); dies bietet ebenfalls die Möglichkeit, am Ende des Heftes (bzw. auf der Rückseite des Umschlags) die veröffentlichten Monographien in Reihenfolge (volumes) anzugeben, was zugleich für einen Leseanreiz und anhaltendes Interesse des Lesers sorgt.

7) Für die Autoren von Monographien gelten dieselben Hinweise wie für die Autoren der Zeitschrift *Anthropologia integra*.

8) Die Edition Monographien wird von demselben Gestalterteam geleitet wie die Zeitschrift *Anthropologia integra* (Chefredakteur Jaroslav Malina, verantwortlicher Redakteur Tomáš Mořkovský).

Kontakt: Prof. PhDr. Jaroslav Malina, DrSc., Ústav antropologie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Vlnařská 5, 603 00 Brno, e-mail: jmalina@sci.muni.cz

Text © Martin Čuta

Editor © Jaroslav Malina,

Obálka, grafická úprava © Stáňa Bártořá, Tomáš Mořkovský, Martin Čuta

Sazba, typografická úprava Martin Čuta, 2014

Vyřlal © Akademické nakladatelství CERM v Brně, 2014; 1. vydání

Recenzovala: doc. Mgr. Martina Cichá, Ph. D.

Tato kniha ani jakákoli její část nesmí být přetiskována, kopířována či jiným způsobem rozširořována bez výřlovného povolení vydavatele.

ISBN 978-80-7204-893-9

Věnováno památce prof. MUDr. Ludvíka Nováka, DrSc., duchovního otce Dynamického fenotypu

OBSAH

1. ÚVOD	9
2. TEORETICKÝ VHLED DO PROBLEMATIKY	12
2.1. Historie růstových studií	12
2.2. Současné longitudinální studie	14
2.3. Evropská longitudinální studie těhotenství a dětství (ELSPAC)	16
2.4. Individuální přístup v hodnocení růstu a vývoje	18
2.4.1. Současný stav poznání	18
2.4.2. Důvody pro individuální přístup v longitudinálním výzkumu	20
2.5. Metody modelování lidského růstu	23
2.5.1. Karlbergův ICP model	25
2.5.2. Další parametrické modely růstu a vývoje	27
3. DYNAMICKÝ FENOTYP – TEORETICKÉ ZÁKLADY	31
4. DYNAMICKÝ FENOTYP – METODA A JEJÍ VÝVOJ	39
4.1. Výpočet a implementace dědičného růstového potenciálu	43
4.2. Aplikace dynamického fenotypu na individuální data	45
4.2.1. Specifické využití Dynamického fenotypu	52
5. DISKUZE	66
5.1. Dynamický fenotyp a ostatní matematické modely	66
5.2. Dědičný růstový potenciál	67
5.3. Dynamický fenotyp jako metoda predikce růstu	69
5.4. Inflexní bod P komponenty růstové křivky	70
5.5. Funkce změny limitní hodnoty křivky ΔDX	75
5.6. Individuální růstové vzorce v Dynamickém fenotypu	77

6. ZÁVĚR	83
7. SLOVNÍK DŮLEŽITĚJŠÍCH JMEN A POJMŮ	87
8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	95
SUMMARY	104

Klíčová slova

modelování lidského růstu, Dynamický fenotyp, parametrické modely, individuální přístup, biologický jedinec, růstová křivka

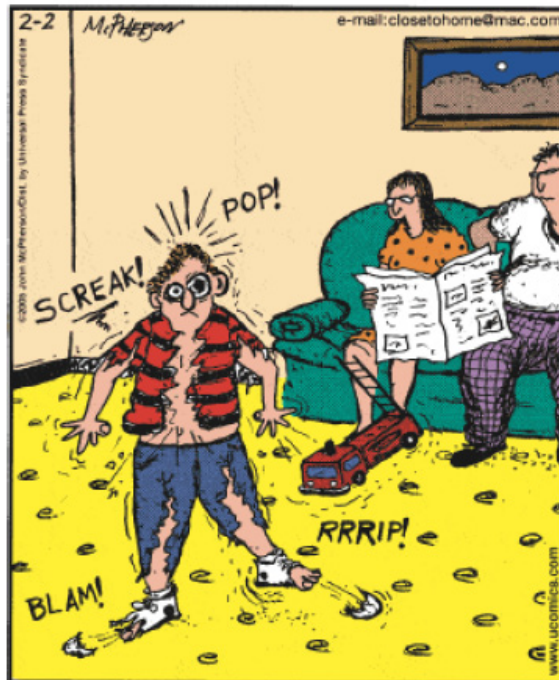
1. ÚVOD

Snad již od doby, kdy si člověk začal uvědomovat sama sebe a začal si všimnout tvaru a velikosti svého těla, je v centru zájmu jednotlivce i společnosti tělesná výška. Tělesný růst, nejčastěji charakterizovaný právě výškou postavy, je ovlivněn velmi širokou škálou biologických, socio-ekonomických i psychologických faktorů. Má proto velkou vypovídající hodnotu nejen o biologii jednotlivce i populace, ale i o podmínkách životního prostředí, ve kterém se jedinec nachází.

Můžeme se domnívat, že prvním, kdo definoval růst, byl Aristoteles. Růst popsal jako zvětšování rozměru (Novák, Kukla, Čuta, 2007; Bogin, 1999). Uvědomoval si důležitost délkových rozměrů, když prohlásil, že pokud odejmeme věcem rozměr, co z nich zbude...

Proč by nás vlastně mělo zajímat, jak děti rostou? Velmi nápaditým způsobem to znázorňuje následující ilustrace (použitá s dovolením autora, McPherson; 2005, www.gocomics.com):

Generace a generace rodičů si uvědomovaly a uvědomují, že v některých obdobích



"Oh, for heaven's sake. Ethan's having another growth spurt."

je růst jejich dětí rychlejší než v jiných obdobích. Období určité stagnace jsou střídána obdobími zrychlení růstu (teorie *saltation and stasis*, Lampl, Veldhuis, Johnson, 1992). Právě ve fázích zrychleného růstu dochází k tomu, že dítě opravdu roste rodičům před očima a „je lepší je živit, než šatit“. Nastávají však i okamžiky, kdy se nám zdá, že všichni vrstevníci už našeho potomka přerostli a on pořád ne a ne vyrůst. Mohli bychom se nechat inspirovat příkladem starších zkušených generací a nechat je, však ono je dožene. Tato období zpomaleného růstu jsou běžná (a ono je nakonec opravdu dožene...). I v případě problémů a zpomalení růstu, které je odpovědí na zhoršení podmínek pro růst, ve většině případů následuje tzv. catch-up growth – dočasné zrychlení růstu a dohnání deficitu, pokud to dovolují podmínky (Prader, Tanner, von Harnack, 1963). Právě při zkoumání zrychleného růstu došlo k významným posunům při tvorbě matematických modelů lidského růstu.

Modelování růstu má velký význam při pochopení principů, které lidský růst řídí. Má také velký význam i v praxi, v každodenním životě. Snad nejvýznamnější praktické uplatnění matematických modelů a jejich predikčních výstupů můžeme hledat v klinické auxologii. Přestože jsou poruchy růstu obecně vzácné, výrazně ovlivní život konkrétního dítěte. Při onemocněních způsobených nedostatečnou sekrecí růstového hormonu je léčba při včasné diagnóze velmi účinná. Informace o růstu nemocného dítěte jsou nezbytnou součástí komplexního diferenciálního diagnostického procesu a vhodný matematický model může ke správné diagnóze významně přispět doplněním informací poskytnutých rodiči, i z vyšetření a srovnání provedených lékařem (Lejarraga, 2002, Sedlak, Bláha, 2007). Úspěšná terapie je podmíněna včasnou diagnózou (Parks, 2002, Krásničanová, 1998).

Když odhlédneme od těchto nepříjemných konotací, informace o dětském růstu a jeho predikce nacházejí odbyt v celé řadě veřejných institucí i komerčních odvětví. Jednou z nejdůležitějších disciplín, čerpajících údaje z růstových studií je ergonomie, primárně ve vztahu ke školství. U vyvíjejícího se organismu je zásadní, aby kostra trupu nebyla vystavována neadekvátní zátěži nesprávným sezením v rozměrově neodpovídajících školních lavicích. Dobře řešené pracovní místo žáka vyžaduje, aby rozměrově odpovídalo jeho tělesné velikosti a proporcím (Šteigl, Komenda, Klementa, 1976). Různé stupně školní docházky a vybavení učeben pro tyto stupně vyžadují znalost těles-

ných rozměrů odpovídajících věkových skupin a nábytek by měl být vyráběn „na míru“ příslušným věkovým kategoriím. Podobné zásady platí pro komerční výrobce oblečení, sportovního náčiní, hraček, vybavení dětských hřišť a třeba také zábavních parků. U některých atrakcí, vyžadujících použití zádržných zabezpečovacích zařízení, se často u vchodu setkáme s cedulkou označující minimální tělesnou výšku dítěte, jejíž dosažení je podmínkou využití atrakce. Jednoduchá cedulka, ovšem vyžadující poměrně hlubokou antropologickou analýzu vztahu tělesné výšky, výšky vsedě, hloubky hrudníku, výšky stehna, délky stehna a bérce a dalších parametrů, to vše samozřejmě u dětí.

Údaje nutné pro výše zmíněné aplikace jsou v naprosté většině přebírané z populačních průřezových studií, v naší zemi reprezentované opakujícími se Celostátními antropometrickými výzkumy (Lhotská, Bláha et al., 1993, Bláha, Vignerová et al., 2005). Růst a vývoj v období dětství a dospívání je velmi variabilní a každý jedinec roste podle jiného růstového vzorce a jiným způsobem naplňuje svůj genetický – dědičný růstový potenciál (Krásničanová, Lesný, 2000, Sedlak, Bláha, 2007). Z toho plynou problémy u jedinců, jejichž biologický věk (pokud bychom použili tzv. růstový věk pro odhad biologického věku) je vyšší nebo naopak nižší, než je věk jejich vrstevníků (hodnoceno dle kalendářního věku). Zvláště u těchto jedinců je velmi vhodné využívat místo populačních průměrů modelovaných dat konkrétního dítěte. Ideálním zdrojem informací pro tvorbu matematických modelů (a v podstatě jediným) pro zkoumání individuálního růstu a vývoje a jsou longitudinální studie.

Tato práce se věnuje popisu jednotlivých metod modelování lidského růstu, zvláště se pak zaměřuje na nový modelový přístup, který má centru zájmu biologického jedince (tedy jednoho konkrétního člověka) a je založen na fyziologických principech růstu. Tento model se nazývá Dynamický fenotyp a jeho autorem je profesor Ludvík Novák.

2. TEORETICKÝ VHLED DO PROBLEMATIKY

2.1. HISTORIE RŮSTOVÝCH STUDIÍ

První známou růstovou normou v dějinách lidstva byla vojenská míra; Tanner (1962, 1981) uvádí, že v roce 1708 byla v Anglii stanovena na 5 stop a 5 palců, což je asi 165 cm. Z vojenského zdroje pocházejí i první údaje o tělesných rozměrech během růstu. V období 1772 – 1794 probíhala na vojenské akademii Carlschule ve Stuttgartu pravidelná měření.

Prvenství publikovaných opravdu růstových dat mají údaje o výšce syna F. G. Montbeillarda, pravidelně měřeného od narození do 18 let v období 1759 – 1777. Data publikoval Georges-Louis Leclerc de Buffon ve formě tabulky v *l'Historie Naturelle* v r. 1777 (Hrdlička, 1918).

Počátky socio-biologické subdiscipliny antropologie položil Villermé v roce 1828 a 1829, když zjišťoval výšku pařížských odvedenců a zjistil, že je odlišná u odvedenců z chudých a bohatých čtvrtí. Zjistil též, že rozdíly v úmrtnosti pařížského obyvatelstva se liší podle životní úrovně jednotlivých čtvrtí. Později tyto rozdíly zjistil i v různých částech tehdejší Francie společně s rozdílným výskytem nemocí, pro které armáda odmítala brance. Jednalo se vlastně o epidemiologickou auxologii – sledování růstu populace (Bouchalová, 1987).

Studie zkoumající biologickou stránku lidského růstu, pohybující se už spíše v teoretické než praktické rovině, se odvozují od Queteleta, z třicátých let 19. stol. Ten se po určitou dobu zabýval měřením bruselských dětí, k analýze dat už přistupoval z pozice matematika. Jako první ukázal na různorodost tělesných rozměrů, studoval jejich vzájemné vztahy v podobě indexů, některé z nichž se dodnes nazývají podle něho. Variabilitu jako obecnou vlastnost biologických znaků rozpoznal při hodnocení růstových dat jako první až Roberts. Galton s Pearsonem poté vypracovali směrodatnou odchylku a vynesli tak konečné slovo k měření variability. Sir Francis Galton byl pravým polyhistorem antropologie; od statistiky se dostal k antropometrii a ve své laboratoři od roku 1874 až do konce století prováděl mimo jiné výzkumy růstu a vývoje. Nejvíce se však proslavil svou prací v oblasti dermatoglyfiky (Howell, 2010). Boas přispěl ke studiu růstových dat tím, že se zaměřil na zkoumání tempa růs-

tu. Odhalil tak dynamickou stránku růstových procesů. Zjistil, že růstové tempo se u rozličných skupin liší a je ovlivněno jak genetickými činiteli, tak vlivy vnějšího prostředí. Boasovy práce iniciovaly velký rozmach longitudinálních šetření ve 20. – 30. letech dvacátého století, kdy se americká růstová škola orientovala na růst jedinců.

V Evropě byl v té době růst dětí longitudinálně sledován v Aberdeenu a ve Frankfurtu; Matiegka v roce 1927 píše, že podobnou studii provádí v Praze Lukášová (Bouchalová, 1987).

V oblasti zkoumání růstu a vývoje dětí bylo dosud provedeno mnoho studií v širokém záběru tematických okruhů. Doc. Bouchalová (Bouchalová, 1987), na kterou navazuje studie ELSPAC, v roce 1961 začala sledováním velkého počtu různých, hlavně však sociálních, charakteristik rodičů dítěte, pokračuje přes údaje o průběhu těhotenství matku, sleduje rozdíly ve vývoji dětí podle péče, kterou jsou jim rodiče schopni a ochotni poskytnout v raném věku. Sleduje růst v závislosti na sociálních poměrech v rodinách, na vzdělání rodičů atd. Zajímá se o růst a vývoj dětí podle pořadí, ve kterém se narodily, podle tělesných charakteristik rodičů, provádí odhady dalšího růstu. Zajímá se o růstovou dynamiku i v dalších, z určitého pohledu pomocných, antropometrických mírách. Srovnává s daty z celostátního výzkumu provedeného v roce 1981 a s daty z Mezinárodního biologického programu. Marie Bouchalová zjistila, že sekulární růstové urychlení bylo přítomno, a to ve větší míře u chlapců než u dívek a silněji u dětí z horších socioekonomických poměrů, z větších rodin a u dětí malých rodičů. Dále zjistila, že socioekonomické faktory životního prostředí ovlivňovaly růst více před pubertou než po ní a že sociální rozdíly v dospělé výšce jsou nepatrné – na rozdíl od generace rodičů.

Existují další rozsáhlé i méně rozsáhlé práce zkoumající růst a vývoj dětí v naší zemi z jiných pohledů. Práce Lebla a Krásničanové (Lebl, Krásničanová, 1996) sledují růst a jeho poruchy spíše z endokrinologického hlediska. Pavel Bláha se spolupracovníky (1993, 2005) se ve svých pracích zaměřuje hlavně na průřezové populační antropometrické studie s následnou tvorbou norem a standardů, novější práce jeho a jeho kolegů (Bláha, P., Vignerová, J., 1999, Vignerová, J., Bláha, P., 2001) se zabývají nadváhou a obezitou, růstovými předpověďmi a možnostmi korekce hmotnosti a tím i snížení rizik spojených s nadváhou a nezdravým životním stylem obecně.

Dalším okruhem zájmu výzkumů růstu a vývoje je oblast sportu. Bláha se zabýval antropometrií českých sportovců nejen dospělých, ale i dětí (plavci, gymnastky, basketbalisté) a spolu s dalšími českými i zahraničními studii sledoval možnosti předpovídání výkonnosti budoucích vrcholových sportovců. Kolektiv antropologů z Univerzity Palackého v Olomouci zase sledoval vliv opakované, často jednostranné zátěže na tělesnou stavbu a též na růst a vývoj.

Při rekapitulaci historie růstových studií nelze nezmínit britskou Harpendenovu studii a hlavně První Curyšskou longitudinální studii, v níž se angažoval známý pediatr a antropolog Andea Prader. Jedná se o klasický příklad rozsáhlé longitudinální studie, jejíž účastníci byli sledováni od 4. týdne po narození až do 18., resp. 20. roku věku. Tato studie se uvádí jako jedna z nejkvalitněji provedených růstových studií, pokud ne celosvětového, tak alespoň celoevropského významu. Celé období dětství a adolescence je rozděleno do významných milníků, korespondujících s obdobími významných přechodů v procesu růstu (Prader et al., 1989). Stejně jako u Brněnské longitudinální studie, výsledky Curyšské studie byly zpracovány metodami pokročilé statistické analýzy a autoři vytvořili velké množství souhrnných růstových a rychlostních křivek pro množství sledovaných antropometrických parametrů. Pro vyhlazení křivek bylo použito řady matematických postupů – viz níže (Prader et al., 1989). Avšak ani tato studie se nezabývala hodnocením individuálního růstu.

2.2. SOUČASNÉ LONGITUDINÁLNÍ STUDIE

Po celém světě probíhá v současnosti řada longitudinálních výzkumů dětí a dospívajících. V Tabulce 1 je uveden přehled (zcela jistě neúplný, jedná se o studie známé autorovi předkládané práce).

Většina těchto studií se alespoň v nějakém rozsahu zabývá sledováním růstu a vývoje výzkumného vzorku dětí. Longitudinální typ výzkumu je pro taková zkoumání nejvhodnější – sleduje totiž jednu skupinu probandů v daných časových intervalech po celou dobu trvání studie. Má jednu velkou výhodu proti běžnějším transverzálním studiím, které probíhají v krátkém časovém úseku a sbírají data pro každou věkovou skupinu samostatně (zaznamenávají tedy údaje statické povahy). Získané růstové údaje poté skládají do kompozitních růstových křivek, kdy každé z období zís-

Tabulka 1 Přehled současných longitudinálních studií

Název longitudinální studie	Země
ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parenthood and Childhood) – autonomní součást studie ELSPAC	Velká Británie
Birth to Twenty (BT20)	Jižní Afrika
Born in Bradford Study	Velká Británie
Child Development Supplement to the Panel Study of Income Dynamics	USA
Children and Young Adults of the 1979 National Longitudinal Survey of Youth	USA
Danish Longitudinal Survey of Children	Dánsko
Danish National Birth Cohort	Dánsko
Early Childhood Longitudinal Study, Birth Cohort of 2001	USA
ELFE (Growing up in France)	Francie
European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood	ČR, SR, VB, Rusko, Ukrajina, Isle of Man
Fragile Families and Child Wellbeing Study, Princeton	USA
Gateshead Millennium Study	Velká Británie
Generation R	Nizozemí
GINI/LISA (výzkum faktorů podílejících se na vzniku alergií u dětí)	Německo
Growing Up in Australia	Austrálie
Growing Up in Ireland	Irsko
Growing Up in New Zealand	Nový Zéland
Growing Up in Scotland	Skotsko
International Childhood Cancer Cohort Consortium	USA
Isle of Wight Birth Cohort Study	Velká Británie
Korea Youth Panel Survey	Korejská republika
Millenium Cohort Study	Velká Británie

MoBa – Norwegian Mother and Child Study	Norsko
National Children's Study	USA
The National Longitudinal Survey of Children & Youth	Kanada
NEPS – National Education Panel Study	Německo
Quebec Longitudinal Study of Child Development	Kanada

Zdroj: Centre for Longitudinal Research (www.cls.ioe.ac.uk), EUCCONET (www.eucconet.com)

kává údaje od odpovídající věkové skupiny. Longitudinální studie naopak umožňují tvorbu pravých růstových křivek založených na růstových řadách jedné skupiny dětí sledované po celou dobu (umožňují sledovat dynamiku růstu). Longitudinální studie jsou z hlediska vývojové antropologie zdaleka nejvhodnější typem výzkumu. Jsou však zatíženy velkou „úmrtností“ (response rate drop) – určitá část účastníků z různých důvodů již dále nemůže nebo není ochotna účastnit se výzkumu, čímž dochází ke ztrátě cenných údajů a v neposlední míře také časových a finančních investic (Bergman, Eklund, Magnusson, 1991, Bouchalová, 1987).

2.3. EVROPSKÁ LONGITUDINÁLNÍ STUDIE TĚHOTENSTVÍ A DĚTSTVÍ - ELSPAC

Na Výzkumném pracovišti preventivní a sociální pediatrie LF MU probíhal dlouhodobý projekt nazvaný ELSPAC – European Longitudinal Study of Pregnancy (Parenthood) and Childhood. V současnosti probíhá v poněkud pozměněné podobě v centru RECETOX Masarykovy univerzity. V rámci tohoto projektu získáváme data o růstu a vývoji brněnských dětí. Kromě údajů popisujících biologický rozvoj a zdravotní stav dítěte byla sbírána pomocí dotazníků velice široká škála údajů sociálního, psychologického a ekonomického rázu. Získávané informace tvoří velmi obsáhlou a na cenné údaje bohatou databázi. Jedná se o informace o individuálním longitudinálním vývoji od narození až do dospělosti vzorku probandů, který je bezkonkurenční svou velikostí i záběrem výzkumu. Vývoj a růst lidského organismu až do dospělosti je složitým multifaktoriálním procesem, ve kterém je děděná složka, zakódovaná v genotypu jedince, komplexním způsobem ovlivňována faktory vnějšího prostředí. V rámci studie ELSPAC jsme prozatím sice neměli možnost hodnotit vlivy dědičnosti na růst tělesných parametrů, ale široká škála sledovaných veličin ze života rodin dětí

tohoto velkého projektu umožňuje hodnocení vlivů vnějšího prostředí. Takový byl (a stále zůstává) jeden z ultimátních cílů a nosná hypotéza studie ELSPAC – najít ty faktory socioekonomického prostředí rodinného prostředí a bezprostředního okolí dítěte, které buď pozitivně, nebo negativně ovlivňují jeho růst a vývoj.

Projekt ELSPAC je unikátním příspěvkem k poznání současného stavu populace mladých dospělých. Unikátnost projektu spočívá v několika charakteristikách – je to první studie, která začala již v období těhotenství a sleduje vývoj dětí přes celé dětství a dospívání; zahrnuje do výzkumu nejen matku, ale i otce (téměř rovnocenně), jejich osobnost, chování, postoje, zdravotní stav apod., dílem i prarodiče; zcela výjimečná je i v tom, že je mezinárodním projektem se společnou metodologií a shromažďováním údajů a tím umožňuje srovnávání výsledků mezi jednotlivými zeměmi. Šíře záběru napříč časem a prostorem je obrovská a bohatství sebraných údajů zůstává z velké části poněkud opomíjeno vědeckou veřejností.

Pro zpracování longitudinálních datových řad popisujících růst tělesné výšky a hmotnosti probandů brněnské části studie (zahrnující přes pět tisíc dětí) jsme se pustili také unikátní cestou – individuálním zpracováním růstových trajektorií.

Naprostá většina dnes dostupných zpracovaných růstových studií je totiž zpracována buďto pomocí statistických metod, nebo matematickým modelováním souhrnných růstových křivek. Gasser dokonce doporučuje postup hodnocení souhrnných dat (ač pokročilými statistickými či matematickými procesy), individuální přístup je doporučen spíše v případech klinicky „zajímavých“ skupin (*pubertas praecox* etc.) (Gasser, Gervini, Molinari, 2004). V rámci hodnocení růstových dat studie ELSPAC jsme však téměř od počátku chtěli postupovat cestou hodnocení individuálních dat. Jedním z mála výzkumníků, který se zabýval individuálním růstem a vývojem byl zakladatel longitudinálních růstových studií hrabě Philibert Guéneau de Montbeillard, který na radu svého přítele Georgese-Louise Leclerca hraběte de Buffon hodnotil růst tělesné výšky od jeho narození do věku osmnácti let (1759 – 1777) (Hrdlička, 1918). Poté, co Roberts a posléze Galton zavedli do hodnocení biologické variability statistické metody, se mnoho změnilo (Novák, osobní sdělení, 2007). Statistika sice umožňuje provádět odhady na základě předchozích sledování, ale na druhou stranu dochází ke „komprimaci“ originálních individuálních údajů na „virtuální jedince“, reprezentanty celého výběru, kteří se však jako konkrétní jedinci v souboru vůbec nemusí vyskytovat.

2.4. INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP V HODNOCENÍ RŮSTU A VÝVOJE

2.4.1. SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ

Stav současného poznání v oblasti mechanismů růstu je na velmi vysokém stupni. Na úrovni genetické došlo v posledních letech k obrovskému pokroku při odhalování genetických základů růstu. Růst a vývoj není přímo řízen vlivem jednoho nebo několika málo genů; jedná se o výsledek souhry většího množství genů malého účinku (jde tedy o polygenně děděný znak) (Relichová, 2000). Růst a vývoj dokonce nejsou podmíněny přímým účinkováním genů; jedinec spíše od rodičů zdědí růstový vzor a ten je poté regulován pomocí tvorby široké škály proteinů kódovaných v jednotlivých genech (Bogin, 1999). Tato složitá souhra exprese genetické informace v čase a fyziologické regulace je velmi dobře ilustrována na příkladu homeobox genů a Hox genů. Jedná se o velmi konzervativní sekvence DNA (v případě homeobox genů), které jsou zodpovědné za produkci proteinů, jež regulují expresi dalších genů a řídí různé aspekty morfogeneze a buněčné diferenciaci (Mark et al, 1997). Hox geny jsou speciální kategorie homeobox genů, které kódují transkripční faktory – tedy proteiny iniciující a regulují konverzi kódu DNA na sekvence RNA a následný transport a produkci aminokyselin a polypeptidových řetězců (Holland, Garcia-Fernández, 1996).

Homeobox geny mají jeden zásadní úkol – určovat relativní pozice jednotlivých částí těla vůči sobě a u obratlovců celkový tělesný plán a morfologii končetin. Tyto geny mají největší vliv v raných stádiích vývoje (Bogin, 1999). DNA ovlivněná homeobox geny dále produkuje další proteiny, které zprostředkovávají buněčnou diferenciaci, růst a vývoj.

Výzkum genetického pozadí růstu a vývoje je však mnohem širší – širě záběru je ohromující. Na jedné straně máme studie, které pomocí genových sond a celogenomových skenování vyhledávají specifické genomické oblasti spojené s růstem (Rao, Majumder, 2001), na druhé straně populační studie hodnotící genetiku tělesných proporcí v postnatálním období (Bogin et al., 2001).

Růst v postnatálním období je také ovlivněn genovým působením, ovšem s nutnou podporou endokrinního systému, který zaručuje odpovídající biochemické

podmínky. Například pro nástup pubertálního růstového spurtu jsou nutné odpovídající hladiny dvou hormonů, růstového hormonu a u chlapců testosteronu, u dívek estradiolu (Bogin, 1999, Hindmarsh, 2002).

Můžeme tedy shrnout, že procesy, působící na molekulární úrovni, jsou velmi dobře prozkoumány. Přesto je o exaktní dědičnosti lidského růstu, podílu genetické složky a složky prostředí na úrovni individua známo poměrně málo. Z etických důvodů samozřejmě není možné na člověku provádět genetické studie tak, jako třeba na drozofilách či myších. Člověk se nikdy nesmí stát objektem vědeckého bádání, vždy musí být subjektem; antropolog (a výzkumník jakéhokoli oboru, který zkoumá člověka), musí mít neustále na paměti že zkoumá myslící a cítící bytost a s tímto předpokladem vždy přistupovat k jakémukoli výzkumu prováděnému na člověku.

Existuje proto jiný přístup výzkumu dědičnosti růstu. Jedná se o výzkum dědičného růstového potenciálu. Ten se nejčastěji vyjadřuje jakožto tzv. mid-parentální výška. Významně se o výzkum v této oblasti zasadil Bock v rámci Fellova longitudinálního výzkumu (Bock, 1986). V našich zemích to byl Prokopec s Lhotskou (1989). Výsledkem obou studií bylo zjištění, že na základě výšky rodičů bylo možno predikovat tělesnou výšku potomstva. Metoda mid-parentální výšky byla inovována v tzv. adjustovanou mid-parentální výšku (Vignerová, Bláha, 2001). Další výzkumy dědičnosti růstu se také provádějí na dvojčatech.

Co se týče dědičného růstového potenciálu, tento výzkumný přístup byl podroben kritice například kvůli generačním změnám pozorovaným na tradičních japonských či mayských populacích (Bogin, 1999) či kvůli tzv. sekulárnímu trendu – zvětšování průměrné výšky evropských populací o cca 1 cm za deset let. Tyto fenomény jsou vysvětlovány komplexním vlivem výživy a dalších environmentálních faktorů ovlivňujících růst a vývoj (Bogin, 1999, Eveleth, Tanner, 1990). I přesto se však zdá, že genetický růstový potenciál je s určitou opatrností možné používat jako jeden z ukazatelů cílové výšky jedince. Ukazuje se totiž, že v populacích s vysokou socio-ekonomickou úrovní dochází k zastavení sekulárního trendu růstu tělesné výšky, nebo dokonce už došlo k jeho zastavení (Bogin, 1999). Zdá se, že náš druh má ve svém genomu zakódovánu limitní tělesnou výšku a v případě ideálních podmínek k této výšce populace začne směřovat. Veliká interpopulač-

ní a intrapopulační variabilita v tomto parametru je přičítána adaptačním mechanismům, které působí na úrovni individuální i populační a pomocí kterých dochází k vyrovnávání se s působícími podmínkami prostředí (Bogin, 1999). Na příkladu dětí imigrantů asijského původu v USA lze demonstrovat následující fenomén: rodiče pocházející z prostředí se složitými socio-ekonomickými podmínkami mají po přesídlení do podmínek relativního blahobytu potomky, kteří dosahují vyšší tělesné výšky (IBNMMRR, 1995). Sekulární trendy pozorované v 17 evropských zemích a také v Japonsku, na Kubě, v Severní Americe, v Brazílii a na Taiwanu jsou popsány v přehledu vypracovaném R.C. Hauspiem a kolegy (Hauspie et al, 1996).

Na populační úrovni bylo objeveno velké množství faktorů, které mají vliv na tělesnou výšku v dospělosti: od výživy přes nadmořskou výšku až po různé typy onemocnění. Na úrovni inter-individuální však vliv těchto faktorů zkoumán nebyl. Hlavní důvod je nejspíše ten, že statistické metody vyžadují určité množství probandů (N) pro správnou funkci a tím pádem případné individuální studie doposud neměly odpovídající metodologický přístup pro hodnocení faktorů ovlivňujících lidský růst.

2.4.2. DŮVODY PRO INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP V LONGITUDINÁLNÍM VÝZKUMU

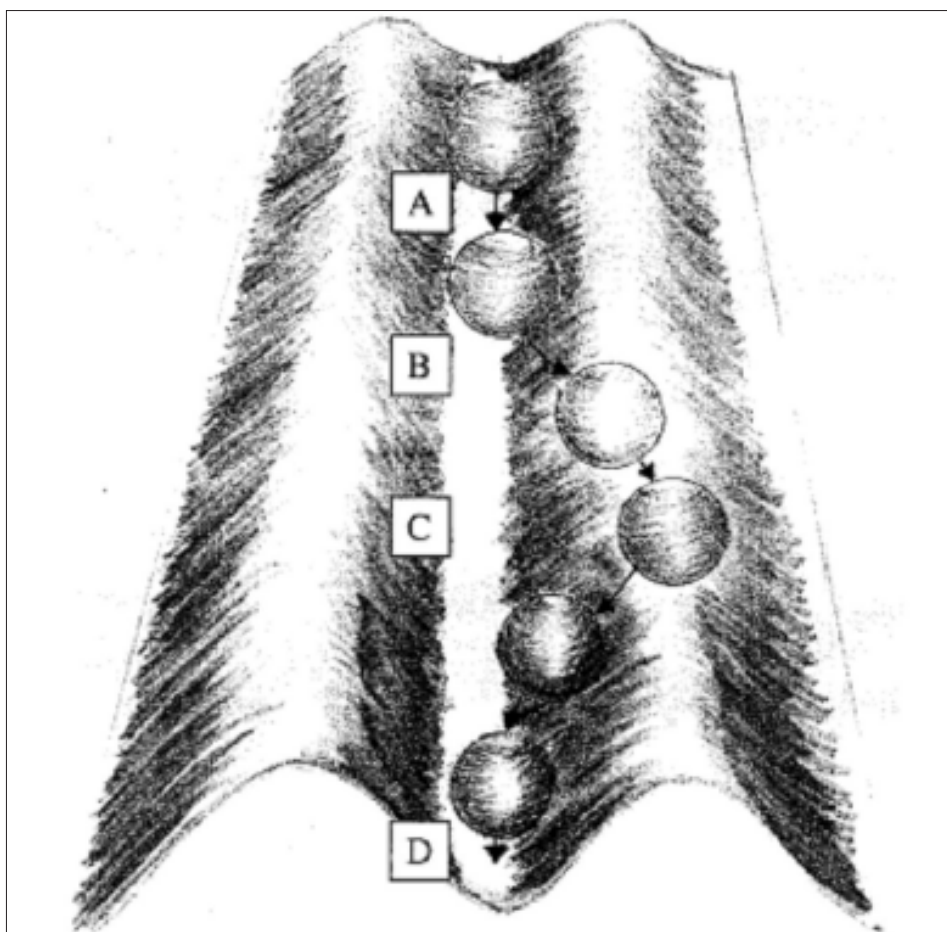
V předchozí sekci jsme velmi stručně rekapitulovali stav poznání růstu a vývoje člověka. Na úrovni buněčné jsme schopni popsat mechanismy diferenciacce a hypertrofie a hyperplázie jakožto základních principů růstu (Thompson, 1971) a definovat molekulární podstatu těchto dějů. Všechny tyto procesy jsou popsány u biologických individuí. Jakmile sledujeme procesy pozorované na makroskopické úrovni a v období postnatálního vývoje, přichází ke slovu populační, průměrné přístupy. Takové přístupy však operují, jak už bylo zmíněno, se zástupci, reprezentanty dané skupiny, takzvanými virtuálními jedinci. Tudíž je nutné provádět aproximace a zjednodušování pozorovaných jevů tak, aby bylo možné je popsat na těchto zástupcích. Přitom vznik jedince splynutím vajíčka a spermie (vznik zygoty), rýhování vajíčka, stádia moruly, blastuly a další embryonální fáze ontogeneze (Hopwood, 2007, dělí embryonální vývoj na 43 stádií) jsou popsány na množství individuálních pozorování.

vání. Biologický jedinec se svým kompletním genomem vzniká v okamžiku splnutí vajíčka a spermie a genetická informace získaná od rodičů, regulující mimo jiné růst a vývoj, je jedinci dána v okamžiku jeho vzniku. Všechny informace nutné pro vznik a vývoj dospělého jedince jsou už obsaženy v DNA jádra nově vzniklé zygoty. Již od okamžiku vzniku biologického jedince tedy sledujeme vývoj, který je přísně individuální, daný souhrou zděděných vlastností a prostředím, které ovlivňuje jejich projev ve fenotypu. Waddington (1957) a jeho následovníci tvrdí, že již v okamžiku vzniku genomu jedince splnutím spermie a vajíčka vzniká plán budoucího růstu a vývoje, růst je „kanalizován“, jedná se o samoregulační autonomně se rozvíjející proces (Waddington, 1957, Tanner, Whitehouse, 1980). V případě ideálních podmínek jedinec roste ve svém růstovém kanálu a jeho hodnoty nevybočují z naprogramované cesty. V případě jakéhokoli „inzultu“, výrazného zhoršení podmínek pro růst (nedostatečné množství energie přijímané v potravě, závažné onemocnění, dlouhodobé vystavení stresovým faktorům) se odrazí vybočením růstové křivky z nastartovaného kanálu (viz Obrázek 1). Waddingtonův princip tendence systému vracet se k naprogramované dráze - „homeorhesis“ představuje výsledek činnosti řady homeostatických mechanismů, kterými organismus udržuje dynamickou rovnováhu dílčích biochemických reakcí i regulačních fyziologických procesů (Waddington, 1957). Tato homeostatická činnost není výrazem náhodnosti, nýbrž je výsledkem činnosti specifických regulačních mechanismů.

Tyto regulační mechanismy se fenotypově projevují ve fenoménu *catch-up growth*. Růst, který byl z důvodu násilného vstupu zbržděn, je po odeznění a návratu příznivých podmínek urychlen až do okamžiku, kdy se organismus navrátí zpět do svého růstového kanálu (toto dočasné zrychlení většinou následováno obdobím návratu k normálnímu růstovému tempu, relativním zpomalením – *lag-down growth*) (Prader, Tanner, von Harnack, 1963, Tanner, Whitehouse, 1980).

Případy patologicky nízkého tempa růstu v endokrinologické a auxologické praxi jsou jedinými (snad ještě také specifické případy z oblasti sportovní antropologie), kdy je růst jedince longitudinálně sledován a hodnocen. I v tomto případě se však sleduje pozice následujících měření v percentilovém grafu vytvořeném na referenčním populačním vzorku (Krásničanová, Lesný, 2000, Bláha, Vignerová, 1999, Vignerová,

Obrázek 1 Schematické zobrazení ilustrující kanalizaci lidského růstu. Bod A znázorňuje normální kanalizovaný růst; v bodě B došlo k vychýlení, které způsobilo posun subjektu na stěnu kanálu a tím zpomalení růstu; v bodě C dochází k pominutí omezujícího faktoru a návratu subjektu zpět do naprogramovaného kanálu; bod D znázorňuje opětovný normální kanalizovaný růst (zdroj: Cameron, 2002)



Bláha, 2001). V případě modelování růstu či tvorby růstových křivek je zcela převažující populační statistický přístup. Hodnocení lidského růstu by podle našeho názoru mělo být prováděno pomocí individuálního přístupu. Již jsme zmínili, že od okamžiku vzniku lidského jedince je jeho růst striktně individuální, sledující zděděný růstový program, který je modifikován prostředím. Již od okamžiku svého vzniku je růst lidského jedince autonomní samoregulační systém (Čuta, Kukla, Novák, 2010). V parametrech lidského růstu a v chronologii nástupu jeho fází existuje velká variabilita.

Jedinec by tedy neměl být posuzován na základě sumárních dat množství dalších jedinců; důsledkem hromadného zpracování je nevyhnutelně ztráta určité části této biologické variability.

Ať už je hodnocení růstu prováděno za účelem vědeckého výzkumu či za účelem diagnostickým (pro potřeby praktického či specializovaného lékaře), pozornost by měla být upřena na individuum. Lékař ve své ordinaci neléčí populaci – jeho přístup musí být ze své podstaty striktně individuální. Jedinec roste podle svého individuálního programu a také faktory, které ovlivňují jeho růst, působí na konkrétního jedince v jeho konkrétní situaci. Ideální matematický model by měl být využitelný pro modelování individuálního růstu.

2.5. METODY MODELOVÁNÍ LIDSKÉHO RŮSTU

Existuje celá řada metod pro modelování či popis lidské růstové křivky. Byly vyvinuty mimořádně přesné metody (knemometrie s přesností 0,1 mm – krátkodobý přírůstek není zamaskován chybou měření) umožňující provádět a analyzovat měření růstu v týdenních či dokonce denních intervalech, které ukazují, že lidský růst není procesem plynule kontinuálním (Hermanussen, 1998, Lampl, 1999); pokud však měříme v běžných půlročních až ročních intervalech, můžeme růst považovat za kontinuální proces. Abychom byli schopni proložit diskrétní data měřená v půlročních a delších intervalech vyhlazenou křivkou, byla navržena řada matematických modelů. Hlavní cíle matematického modelování longitudinálních růstových dat jsou následující:

- Odhadnout kontinuální růstový proces ze sady diskrétních měření růstu a získat tak vyhlazenou grafickou reprezentaci růstové křivky
- Odhadnout růst mezi jednotlivými měřeními (v tomto smyslu prokládání křivky slouží jako extrapoláčnická technika)
- Sumarizovat růstová data pomocí omezeného množství konstant nebo parametrů funkce (v tomto smyslu slouží prokládání křivky jako postup redukce objemu dat)
- Odhadnout konkrétní milníky (nástup jednotlivých fází) růstového procesu

su (tedy biologické parametry) jako jsou finální hodnota rozměru, rozměr v době nástupu komponenty či v době nejvyšší rychlosti růstu, které popisují tvar růstové křivky a většinou vstupují do dalších analýz

- Odhadnout vyhlazenou rychlostní křivku, která reprezentuje okamžitou rychlost růstu (přírůstek) – tedy matematickou derivaci prvního stupně proložené růstové křivky
- Odhadnout „typickou průměrnou“ růstovou křivku v populaci (Hauspie, Molinari, 2004)
- Pro dosažení těchto cílů byla navržena celá řada matematických modelů. Je možné rozdělit je do dvou kategorií – jedná se o parametrické (strukturální) a neparametrické (nestrukturální) modely (Bock, Thissen, 1980).

Neparametrické modely jsou nevhodné pro individuální hodnocení růstu a vývoje, protože neslouží k vytvoření konkrétní podoby růstové křivky. Jejich význam tkví v tom, že slouží k vyhlazování souhrnných růstových křivek (zmenšují odchylky způsobené chybou měření a krátkodobými variacemi růstu). Typickým příkladem těchto modelů jsou polynomy a spline-funkce (Hauspie, Molinari, 2004). Pro neparametrické modely obecně platí:

- Neslouží k vytvoření konkrétní podoby růstové křivky
- Obvykle mají velké množství parametrů neumožňujících biologickou interpretaci
- Nesměřují k limitní (asymptotické) hodnotě
- Obvykle jsou nestabilní v okrajových oblastech datového rozpětí
- Jednoduše se prokládají změřenými daty

Mezi neparametrické modely dále patří např. metoda jádrového odhadu (*kernel estimation*). Jedná se o matematický postup používaný ve statistice k odhadu hustoty dat. Při modelování růstových dat slouží k vyhlazování růstové křivky (Gasser, Ger-vini, Molinari, 2004). Matematický aparát je velmi složitý; model jádrového odhadu má sice tu výhodu, že velmi dobře vyhladí křivky tvořené na základě silně variabilních dat – která dávají vzniknout velkému množství šumu (noisy data), nevýhodou ovšem je, že podobně jako další metody vyhlazování růstových křivek potlačuje biologickou variabilitu. Podobným způsobem jako jádrový odhad fungují metody využí-

vající k vyhlazení křivky spline funkcí nebo lokálních polynomů (Gasser et al, 1993).

Další neparametrické metody, které jen krátce zmíníme, jsou ještě náročnější na statistický aparát. Jedná se o metodu tvarově nezávislého modelování (*SIM – Shape Invariant Modelling*) a metodu strukturální analýzy, která se většinou používá na datech již upravených metodou jádrového odhadu (či jiného neparametrického modelu). Metoda strukturální analýzy umožňuje lépe graficky reprezentovat růst s co nejmenším potlačením variability (na rozdíl od klasické průměrné křivky z transverzálního výzkumu) tím, že pomocí matematického postupu koriguje rozdíly v časování nástupu jednotlivých růstových „milníků“ (Gasser, Gervini, Molinari, 2004).

Parametrické (strukturální) modely se vyznačují následujícími vlastnostmi:

- Zahrnují základní funkční podobu růstového modelu
- Obvykle mají méně parametrů, umožňujících alespoň nějakou funkční/biologickou interpretaci
- Obvykle směřují k limitní (asymptotické) hodnotě (finální hodnotě rozměru)

Existuje řada parametrických modelů; některé z nich popisují pouze určitá období dospívání (například logistická funkce se ukázala jako adekvátní pro proložení křivky obdobím pubertálního spurtu (Marubini et al, 1972); některé popisují vývoj od raného dětství do dospělosti – jejich vytvoření se však ukázalo jako složitý problém. Poměrně úspěšný byl například Karlberg (1987, 1987a, 1989). Parametrické modely se z tvaru křivky, reprezentující růstový proces, pokouší nalézt odpovídající matematickou funkci či jejich kombinace. V závislosti na druhu vyžaduje každý model větší či menší množství parametrů. Doposud známé parametrické modely (kromě níže popsaného modelu Dynamického fenotypu) jsou čistě deskriptivní a jejich parametry mají nízkou biologickou relevanci. Smysluplné biologické parametry musejí být extrahovány z modelované křivky (Gasser, Gervini, Molinari, 2004).

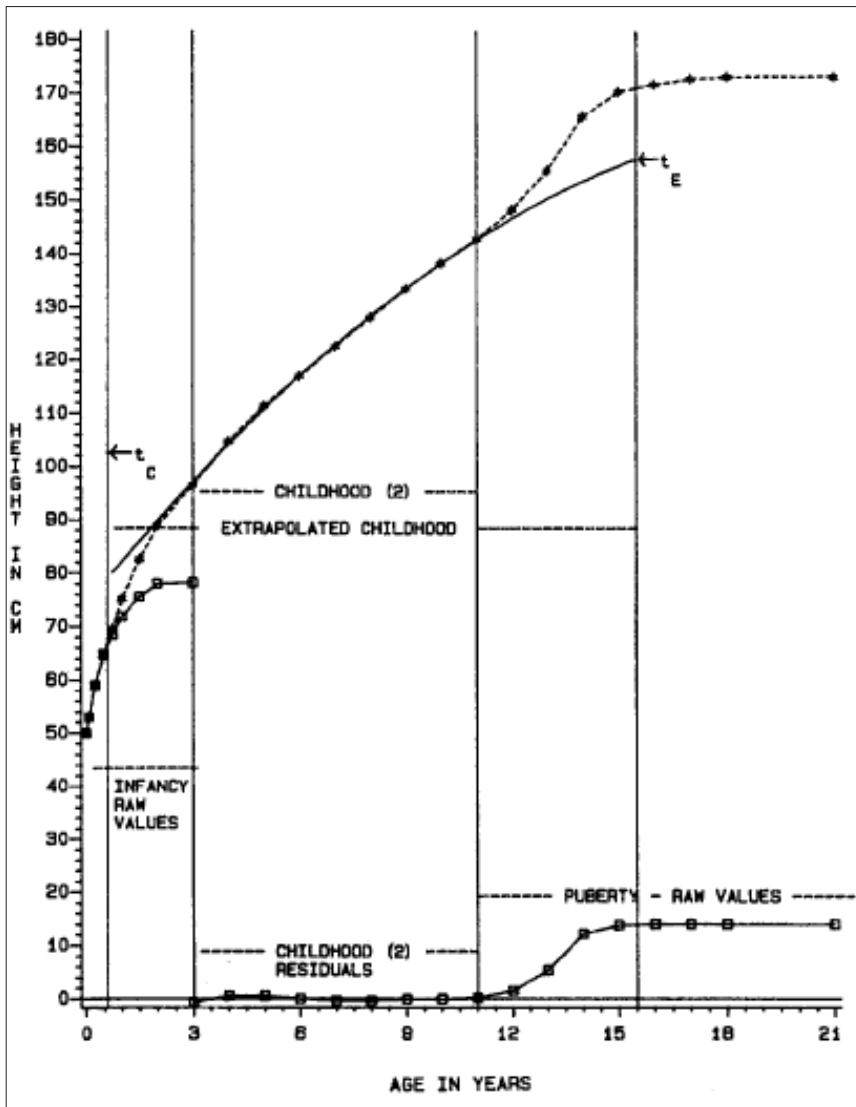
Pro úspěšné modelování lidského růstu je třeba operovat s kategoriemi lidského růstu, založenými na arbitrárních a/nebo v lepším případě biologických parametrech.

2.5.1. KARLBERGŮV ICP MODEL

Karlbergův model je v současnosti antropology nejběžněji používaným parametrickým modelem pro interpretaci lidského růstu a vývoje. Jedná se o matematic-

ký model lidského růstu, který je založen na dělení lidské růstové křivky na tři komponenty – I, C, P – v závislosti na biologických fázích růstového procesu a na jejich fyziologických zákonitostech (viz Graf 1). Infantilní fáze (*Infancy* - výrazně závislá na fetálních působilcích), fáze dětská (*Childhood* - závislá na růstovém hormonu) a pubertální fáze (*Puberty* - výrazně závislá na pohlavních hormonech a na růstovém hormonu) (Karlberg, 1989).

Graf 1 Modelová růstová křivka Karlbergova ICP modelu (zdroj: Karlberg, 1989)



1. Infantilní komponenta růstové křivky (*I – Infancy*) je Karlbergem popsána jako konstantně zpomalující, s počátkem před narozením a vymizením okolo 3-4 roku věku. Matematicky je vyčerpávajícím způsobem popsána pomocí exponenciální funkce:

$$Y=a_1+b_1(1-\exp(-c_1t))$$

2. Dětská komponenta růstové křivky (*C – Childhood*) nastupuje okolo prvního roku věku v čase t_c , postupně zpomaluje a pokračuje až do dosažení dospělosti ve věku t_e . Odpovídající matematický model je vyjádřen jednoduchým polynomem druhého stupně:

$$Y=a_c+b_c t+c_c t^2$$

3. Pubertální komponenta růstové křivky (*P – Puberty*) představuje „nadstavbový“ růst v rámci pubertálního stadia a akceleruje až do okamžiku věku dosažení *peak velocity* (největší růstové rychlosti) - t_v . Poté dochází ke zpomalování až do ukončení růstu. Tato komponenta může být modelována pomocí logistické funkce:

$$Y=a_p/11+\exp(-b_p(t-t_v))$$

(Karlberg, 1987).

2.5.2. DALŠÍ PARAMETRICKÉ MODELÝ RŮSTU A VÝVOJE

Další parametrické modely růstu a vývoje, které poskytují matematickou reprezentaci růstového procesu, je možno rozdělit do dvou kategorií. První kategorie modeluje jen některé(á) z období vývoje, druhá kategorie modeluje celý vývoj od narození do dospělosti (mezi ně patří i Karlbergův ICP model a model Dynamického fenotypu – viz níže).

1. Kategorie:

– parametrické modely pro období infantilní (rámcově korespondující s fází *I – Infancy* dle Karlberga a Nováka) a dětské (rámcově korespondující s fází *C – Childhood* dle Karlberga a Nováka):

- Model Jenss-Bayley z roku 1937, modelující období od narození do 8 let po-

mocí čtyř parametrů. Je vhodný pro období infantilní a období dětské, pro modelování růstu v tomto období byl úspěšně používán dalšími autory (Hauspie, Molinari, 2004)

- Další z modelů, který poměrně dobře modeluje růst v raném dětství je model Countův z roku 1942, který využívá tři parametrů. Model byl modifikován Livshitem v roce 2000, aby bylo možno zahrnout i porodní údaje (Hauspie, Molinari, 2004). Kromě toho byl model modifikován Berkeyem a Reedem v roce 1973, kteří přidali další parametry pro lepší proložení křivky oblastmi decelerujícího růstu (s touto modifikací je model schopen operovat se dvěma inflexními body).
- parametrické modely pro období adolescence:
 - Modely pro období adolescence využívají převážně logistické a Gompertzovy matematické funkce pro modelování růstové křivky této vývojové fáze.
 - První pokusy s generalizovanými logistickými a Gompertzovými funkcemi provedl Nelder (1961).
 - Zmíněné funkce používala řada dalších autorů (i pro modelování růstu jiných tělesných rozměrů než tělesné výšky) - (Deming, 1957; Marubini et al., 1971, 1972; Tanner et al., 1976). V longitudinální studii 35 belgických dívek Hauspie zjistil, že pro modelování adolescentní fáze růstu jsou vhodné obě matematické funkce (hodnoceno pomocí rozptylu reziduí modelové křivky oproti původním datům). Další statistické vyhodnocení prokázalo, že logistická křivka je pro hodnocení adolescentní fáze růstu vhodnější (Hauspie et al., 1980).
 - Model PB1 – Preece-Baines (1978) je násobný exponenciální-logistický model s pěti parametry funkce. Je vytvořen pro modelování adolescentní fáze růstu s počátkem v dětském období. Jeho úspěšnost závisí mimo jiné na objemu dostupných dat z dětského období (Hauspie, Molinari, 2004).

2. Kategorie:

– Modely pro období růstu a vývoje od narození do dospělosti

- Mezi prvními pokusy o modelování kompletní růstové křivky člověka od na-

rození do dospělosti zmiňme Bockův šesti-parametrový model používající dvou logistických funkcí (Bock et al., 1973). Později přišel Thissen s dvou-parametrovým modelem využívajícím kombinaci logistických a Gompertzových funkcí. Došel k závěru, že nevhodnější je využití dvou logistických funkcí oproti modelu využívajícím kombinaci tří funkcí (Thissen et al, 1976). Následoval Hauspie (1980) se svým modelem a také konstatoval, že zvláště s ohledem na údaje z nižších věkových období je vhodnější model se dvěma logistickými funkcemi.

- V roce 1980 Bock a Thissen vyvinuli devíti-parametrový troj-logistický model, založený na koncepci, že rozměr v dospělosti vychází ze sumarizace tří procesů popsaných logistickou funkcí. Autoři pro svůj model navrhli možnou fyziologickou interpretaci – první období růstu (infantilní) přiřazovali období ustávajícího působení plodových adrenálních faktorů, druhé období nástupu vyzrálé funkce nadledvin a třetí nástupu funkce gonád v období adolescence (Hauspie, Molinari, 2004).
- Úpravou troj-logistického modelu vznikl BTT model (Bock et al, 1994), logistická funkce v každé z komponent byla nahrazena obecnou logistickou funkcí, celkový počet parametrů modelu je osm. Model je navržen pro růst v období od narození do dospělosti, ale funguje lépe při vynechání porodní délky.
- Shohoji a Sasaki experimentovali s kombinací Gompertzovy a Countovy funkce a v roce 1987 navrhli šesti-parametrový Count-Gompertzův růstový model. Dětská komponenta růstové křivky je popsána Countovou funkcí a adolescentní komponenta je popsána Gompertzovou funkcí. Shohoji a Sumiya navrhli v roce 2000 inovovaný model, který obsahuje 8 parametrů a popisuje úspěšněji dětskou komponentu růstové křivky (Hauspie, Molinari, 2004).
- JPA-2 model a jeho předchůdci JPPS a JPA-1 navržené Jolicoueuem a jeho spolupracovníky (1988, 1992) jsou asymptotické modely pracující se sedmi, resp. osmi parametry. Na rozdíl od již uvedených modelů pracují s kompletním životním cyklem jedince, dle průměrné délky těhotenství prodlouženým až do početí. Jedná se o model, který velmi dobře prokládá křivku prenatalními daty (pokud jsou k dispozici) a hlavně postnatálními daty až do dospělosti.

Jedním ze základních cílů parametrických modelů je odhad biologických parametrů z křivky proložené empirickými daty. Tyto biologické parametry jsou u výše popsáných modelů znaky, které popisují tvar křivky – věk, velikost a rychlost růstu při nástupu pubertálního spurtu nebo věk v okamžiku dosažení maximální rychlosti růstu (Hauspie, Molinari, 2004). Dalším parametrem u asymptotických modelů je cílová (limitní) výška. Pokud není známa výška po ukončení tělesného růstu (a odhad, zda již k ukončení růstu došlo, je na křivce často dosti individuální), výše uvedené modely často dávají poměrně neadekvátní údaje. Pokud nebereme v potaz odhad pomocí Bayesiánských estimačních technik, jsou tyto modely deskriptivní a nemožňují predikci mimo rozsah empirických dat. Dále parametrické modely nedokážou popsat specifické rysy individuálního růstu – například neobvyklé variace způsobené vážnými změnami environmentálních podmínek (Hauspie, Molinari, 2004).

3. DYNAMICKÝ FENOTYP – TEORETICKÉ ZÁKLADY

Mezi parametrické modely řadíme také model vytvořený Ludvíkem Novákem, který se od ostatních parametrických modelů v některých ohledech významně liší. Dynamický fenotyp je parametrický model, který je založen na obecných fyziologických základech růstu – na procesech anabolismu a katabolismu. Model vychází z několika základních předpokladů: z Waddingtonovy premisy, že již v okamžiku splynutí vajíčka a spermie jsou dány základy růstové trajektorie jedince (Waddington, 1957). Jeho růst je poté autonomním samoregulačním systémem, který udržují homeostatické, nebo v tomto případě „homeorhetické“ regulační fyziologické mechanismy. Tyto mechanismy jsou zakódovány v genetické informaci každé buňky (Bogin, 1999). Dalším principem je Ludwigova premisa, že každý model musí vycházet z principu fyziologických dějů, které tvoří jeho základ. Simulování růstové křivky nemůže být pouze matematickým cvičením, ve kterém se snažíme najít jednoduchou formální shodu mezi reálnou a matematicky modelovanou růstovou křivkou (Ludwig, 1929). Winsor (1932) dále uvádí, že každá růstová křivka je definována třemi parametry.

Model Dynamického fenotypu, podobně jako Karlbergův ICP model, dělí lidskou růstovou křivku na tři komponenty. Ludvík Novák, autor modelu, přišel s dělením růstu na tři fyziologicky podložené fáze nezávisle na Karlbergových zjištěních (Novák, osobní sdělení, 2005). Jeho první publikované práce o modelování růstu teplokrevných živočichů i se zmínkou o zvlátnostech lidského růstu (Novák, 1996) přišly jen s několikaletým posunem oproti Karlbergovým objevům, dalo by se tedy říci, že vznikaly takřka současně. Po zjištění, že Karlbergův systém dělení křivky je stejný, převzali jsme i názvy jeho komponent růstové křivky – I (*Infancy*) pro *infantilní* část růstové křivky. Tato část křivky je Dynamickým fenotypem modelována pomocí Gompertzovy matematické funkce (Novák, Kukla, Čuta, 2008). Jedná se o období rapidního růstu, který však v postnatálním období plynule deceleruje až do období nahrazení následující komponentou. Tento rapidní růst je dozníváním prenatalního růstu, jehož hlavním regulátorem je IGF-1, ve spolupráci s přetrvávajícími fetálními hormony z prenatalní fáze (Sedlak, Bláha, 2007).

Navazující komponenta růstové křivky je ve shodě s Karlbergem nazvána C (*Chil-*

dhood) a postihuje *dětské* období růstu. Tato část křivky je Dynamickým fenotypem modelována pomocí logistické matematické funkce (Novák, Kukla, Čuta, 2008). Jedná se o období stabilního růstu, který je charakteristický graduální decelerací. Růstová rychlost je ve srovnání s ostatními komponentami poměrně nevýrazná. Období dětství je nejdelším obdobím lidského růstu a významně se podílí na dosažené výšce v dospělosti – u mužů je delší období dětství jedním z faktorů zodpovědných za vyšší dosaženou výšku (*attained height*) (Lejarraga, 2002). Prodlouženému období dětství u člověka se přisuzuje také evoluční a adaptační význam. Jako u většiny evolučních teorií i v případě prodlouženého dětství je problematika velmi komplexní s řadou často ne zcela si odpovídajících vysvětlení. Jen ve stručnosti proto použijme spíše učebnicového, všeobecně přijímaného modelu: prodloužené dětství je adaptačně výhodné z důvodu dlouhého časového období pro vývoj mozku; poskytuje dostatek času pro získání technických dovedností (např. tvorba nástrojů, příprava potravy); a poskytuje dostatek času pro socializaci, proces učení prostřednictvím hry a vývoj komplexních sociálních rolí a kulturního chování (Bogin, 1999). Převážně decelerující růst v tomto období je regulován primárně vlivem růstového hormonu (Sedlak, Bláha in Bláha et al., 2007).

Třetí a poslední, *pubertální* komponenta lidské růstové křivky, ve shodě s Karlbergem nazvaná P (*Puberty*), postihuje období růstu spojené s pohlavním dozráváním. Metoda Dynamického fenotypu toto období modeluje pomocí logistické funkce (Novák, Kukla, Čuta, 2008). V tomto období dochází k převrácení růstového poměru – decelerace je nahrazena akcelerací (Bogin, 1999, Novák, Kukla, Čuta, 2008). Toto období rapidního růstu je řízeno hormonálním komplexem GnRH, pohlavních hormonů a také růstového hormonu (Sedlak, Bláha, 2007). Rychlý růst, tzv. pubertální spurt, nastupuje po poměrně klidném dětském období, aby bylo v relativně krátké době (ve srovnání s ostatními živočichy se však jedná o velmi dlouhé období) možno dosáhnout pohlavní zralosti (Bogin, 1999).

V modelovém systému Dynamického fenotypu je každá z komponent popsána třemi parametry. Na rozdíl od výše popsaných modelů však výstupem Dynamického fenotypu jsou *biologicky přímo interpretovatelné* parametry. Jsou to parametry, které vycházejí z fyziologického základu růstu. Pro každou komponentu křivky jsou principiálně identické – jedná se o počáteční údaj (libovolný podle dostupných dat – např. porodní délka), údaj limitní (asymptotický, ke kterému křivka směřuje – např. výška po

ukončení růstu – *attained height* – nebo její zástupná hodnota) a posledním parametrem, který zároveň slouží k dotváření jejího tvaru, je maximální přírůstek v inflexním bodu křivky (viz kapitolu 4).

Metoda Dynamického fenotypu má proti výše uváděným modelovým přístupům řadu výhod a předností:

- Biologická podstata parametrů Dynamického fenotypu je jeho největší devizou a největší předností oproti dalším modelovým přístupům.
- Další velkou předností je individuální přístup k modelové křivce. Umožňuje modelovat (a poměrně robustně predikovat) individuální růst a tím garantuje nezávislost na populačních datech.
- Jeho další výhodou je možnost vypočítat z libovolného bodu křivky množství energie, které v daném okamžiku organismus jedince potřeboval ke svému konkrétnímu růstu. To umožňuje analyzovat místa na růstové křivce jedince, kdy došlo k nějaké významnější výchylce oproti ostatním hodnotám (vychýlení z růstového kanálu) a dávat je do souvislosti s environmentálními faktory.
- Model vychází z biologických principů růstu a na rozdíl od některých modelů využívajících k popisu křivky polynomů, funguje bez omezení na jakýchkoli empirických datech popisujících růst jakéhokoli rostoucího parametru lidského těla - v našem případě používaný nejvíce pro růst hmotnost a tělesné výšky.
- Umožňuje extrapolaci růstové křivky do prenatálního období (teoreticky až do okamžiku vzniku zygoty).
- Je nenáročný na matematický, výpočetní a grafický aparát. Jeho použití je jednoduché, s částečnou automatizací a s dobrým předpokladem pro plnou automatizaci iteračního postupu tvorby modelové křivky (automatizace celého procesu v programu R je v současnosti ve stadiu přípravy).

Růst je možno matematicky interpretovat pomocí sigmoidní, esovitě tvarované křivky. Průběh křivky pak lze jednoznačně charakterizovat třemi konstantami: asymptotou (A), konstantou specifického růstu (k) (tečna v inflexním bodě) a počátkem času (t_0). Průběh růstové křivky vyjadřují například rovnice logistické růstové funkce (Robertsonovy, Verhulstovy) a složené exponenciální (Gompertzovy) růstové funkce (Novák, Kukla, Zeman, 2007, Pospíšil, Novák, 2008), jejichž tvary jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2 Rovnice růstu hmotnosti podle logistické a složené exponenciální růstové funkce.

Růst hmotnosti v čase	Logistická křivka	Gompertzova křivka
Gt	$A/(1+c.exp(-k.t))$	$A.exp(-c.exp(-k.t))$

c- parametr měřítka (integrační konstanta)

Metoda Ludvíka Nováka integruje matematické principy růstu s jeho biologickými principy a fyziologickými předpoklady. Z biologického hlediska je růst řízen genetickou informací obsaženou v každé z buněk lidského organismu. Ve specializovaných buňkách jsou tyto informace transformovány do stavebních prvků (aminokyseliny), které jsou poté v přesně určeném pořadí sestavovány do funkčních celků (proteinů). Vnější projevem exprese genetické informace ve formě souhrnu proteinových stavebních celků (proteomu) je poté fenotyp – pozorovatelná forma komplexu tělesných znaků jedince (Novák, Kukla, Zeman, 2007). Novákova metoda hodnotí rozvoj fenotypových znaků tělesné hmotnosti a délky/výšky, které vyjadřují dynamiku proteomu hodnoceného biologického objektu. Růst těla, fenotypová exprese genetické informace, je ovlivněn množstvím energie získané z výživy a dalšími faktory vnějšího prostředí.

Nevyhnutelnou podmínkou růstu živočichů je příjem hmoty a energie ve formě metabolizovatelných složek potravy. V biochemických reakcích je hmota části živin transformována na biologicky využitelnou energii makroergických vazeb ATP a tepla. Tato makroergní energie u vyšších organismů primárně slouží jako zdroj energie pro svalovou činnost spojenou s chodem vitálních funkcí, reflexní i volní práce svalů při vyrovnávání vlivu různých zátěžových faktorů i pro chod všech biochemických reakcí spojených s procesy anabolismu a katabolismu. Anabolické děje jsou metabolické děje spojené uchováním energie - s přírůstkem tělesné hmoty. Katabolické děje jsou naopak spojeny s výdejem energie, tedy uvolňováním rezerv a při dlouhodobější námaze se projevují měřitelným úbytkem tělesné hmoty. Předpokladem růstu hmotnosti či délky/výšky těla je, aby hodnota anabolismu, ukládání proteinů, lipidů a glycidů v těle byla větší než současná hodnota katabolismu, odbourávání uvedených komponent (von Bertalanffy, 1957). Přírůstek hmotnosti (dG), případně délky

(dD) pak vyjadřuje jednoduchá diferenční rovnice (v následujícím popisu rovnic pro zjednodušení budeme používat příkladu tělesné hmotnosti, jejíž fenotypový projev pohotověji reaguje na změny v poměru anabolických a katabolických pochodů; rovnice pro tělesnou délku jsou analogické). Pro logistickou růstovou funkci má diferenční rovnice tvar:

$$dG = a.G - b.G.G = a.G - b.G^2 \text{ [kg/d]} \quad (1)$$

pro složenou exponenciální (Gompertzovu) růstovou funkci má diferenční rovnice tvar

$$dG = \alpha.G - B.G.\ln G \quad \text{[kg/d]} \quad (2)$$

Součinitelé anabolizmu (a , α) i součinitelé katabolizmu (b , B) mají jednoznačný vztah ke třem konstantám charakterizujícím růstovou křivku. Mezi hodnotami fenotypu hmotnosti vyjádřeném hmotností (G_0) na počátku, genetickou limitní hmotností (GL_i) totožnou s asymptotou (A), dále maximálním přírůstkem hmotnosti lokalizovaným do oblasti inflexního bodu růstové křivky (dG_{max}) a matematickými konstantami diferenčních rovnic existují jasné matematické vztahy. Z uvedeného důvodu fenotyp hmotnosti vyjádřený porodní hmotností ($G_p=G_0$), genetickou limitní hmotností (GL_i) odpovídající hmotnosti dospělých jedinců a maximálním přírůstkem hmotnosti (dG_{max}) dosaženým v inflexním bodu představují tři konstanty potřebné pro výpočet přírůstků (dG) podle rovnic (1) a (2) i pro výpočet zvoleného typu růstové křivky. Předností tohoto metodického přístupu k definici konstant růstové křivky je, že biolog či lékař může pracovat přímo se srozumitelnými hodnotami (G_0 , GL_i , dG_{max}) a jimi pak formovat průběh modelové růstové funkce při hledání minimálního rozdílu mezi modelovou růstovou křivkou a množinou experimentálních dat rostoucího organismu (Novák, 2005). Výpočet koeficientů logistické i složené exponenciální (Gompertzovy) růstové funkce z hodnot fenotypu hmotnosti hodnoceného organismu jsou uvedeny v Tabulce 3.

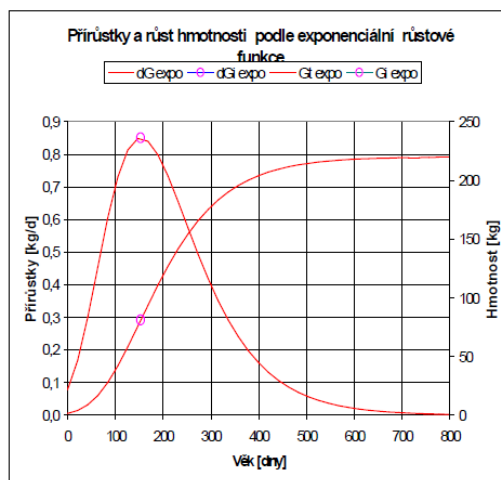
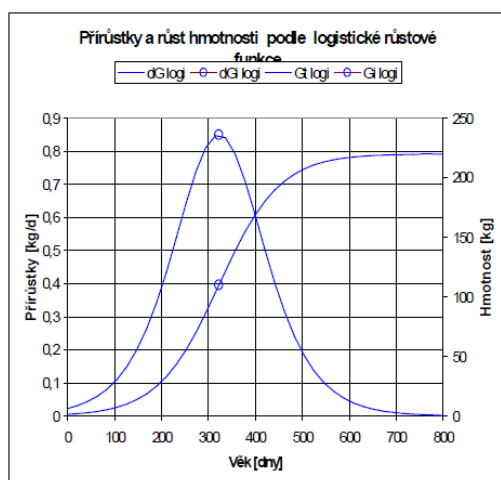
Tabulka 3 Vstupní hodnoty a vzorce pro výpočet koeficientů logistické a složené exponenciální (Gompertzovy) růstové funkce (a, b, c), nebo (α, B, C).

Biologické (fenotypové) vstupní parametry	G0 (počáteční hmotnost [kg])	GLi (genetická limitní hmotnost [kg])	dG max (maximální přírůstek v inflexním bodu [kg/d])	Gi (hmotnost v inflexi [kg])	ti (věk v inflexi [dny])
Koeficienty	a, α	b, B	c, C	Gi	ti
Logistické funkce	$a=4 \cdot dG \text{ max} / GLi$	$b = a / GLi$	$c = (a-b \cdot G0) / (b \cdot G0)$	$GLi / 2$	$\ln c / a$
Exponenciální (Gompertzova) funkce	$\alpha = B \cdot \ln(GLi)$	$B = dG \text{ mx} / GLi$	$C = \ln(GLi / G0)$	GLi / e	$\ln C / B$

Tabulka 4 Rovnice příslušné logistické a složené exponenciální (Gompertzovy) růstové funkce

Typ	Přírůstek hmotnosti	Růst hmotnosti	Integrační konstanta
Logistický	$dG/dt = a \cdot G \cdot b \cdot G^2$	$G_t = GLi / (1 + c \cdot \exp(-a \cdot t))$	$c = (a \cdot b \cdot G0) / (b \cdot G0)$
Exponenciální (Gompertzova)	$dG/dt = a \cdot G \cdot b \cdot G \cdot \ln(G)$	$G_t = GLi \cdot \exp(-C \cdot \exp(-B \cdot t))$	$C = \ln(GLi / G0)$

Graf 2



Na předchozím grafickém zobrazení (Graf 2) jsou znázorněny vztahy mezi inflexními body růstových (distančních) a rychlostních křivek (hodnotami maximálního přírůstku hmotnosti v čase) na příkladu modelového teplokrevného živočicha.

Na grafu vlevo vidíme růstovou a rychlostní křivku dle logistické růstové funkce se zaznačenými inflexními body. Inflexního bodu křivky je na logistické křivce modelového živočicha dosaženo za 342 dnů a má hodnotu 110 kg. Na grafu vpravo, vytvořeného dle složené exponenciální logistické funkce, dosahuje organismus inflexního bodu za 162 dní a jeho hodnota je 81 kg. Obě funkce mají zadané shodné parametry $G_0 = 1,5$ kg a $GL_i = 220$ kg. Modelový organismus by dle logistické funkce dosáhl inflexního bodu později než u složené exponenciální (Gompertzovy) funkce, růstová rychlost je tedy u obou růstových funkcí rozdílná. Tyto rozdíly jsou dány vlastnostmi matematických vztahů popisujících průběh anabolických a katabolických pochodů vyjádřených rovnicemi (1) a (2).

Je zřejmé, že přechod autoakcelerace růstu do období autoretardace, lokalizovaný v oblasti inflexního bodu (G_i) je u složené exponenciální (Gompertzovy) růstové funkce posunut do časnějšího období po porodu (162 dní), u logistické růstové funkce 342 dní po porodu. Přitom genetické limitní hmotnosti (GL_i) i dosahované maximální přírůstky (dG_{max}) jsou u obou růstových funkcí shodné (220 kg a 0,85 kg/d). Nelze ovšem přehlédnout, že přírůstky hmotnosti jsou sice dány rozdílem objemu anabolických a katabolických dějů, ovšem u složené exponenciální (Gompertzovy) růstové funkce v porovnání s logistickou funkcí je objem těchto dějů v oblasti asymptoty zhruba trojnásobný. To znamená, že katabolické i anabolické pochody probíhají u organismu rostoucího podle složené exponenciální růstové funkce mnohem rychleji, než při růstu podle logistické růstové funkce (Novák, Kukla, Zeman, 2007).

Jak již bylo zmíněno, definice růstové křivky vyžaduje tři konstanty. V případě Novákovy metody se jedná o biologicky srozumitelné konstanty, které charakterizují fenotyp modelovaného individua – jedná se o počáteční údaj (porodní hmotnost nebo délka), limitní (asymptotická) hodnota daná geneticky a hodnota maximálního přírůstku v oblasti inflexního bodu růstové křivky. Velkou výhodou tohoto metodického přístupu je možnost modelovat růst jakéhokoli individua, na rozdíl od běžněji používaných neparametrických (i parametrických) modelů není závislá na pů-

vodu dat či referenčního souboru použitého k vytvoření funkce. Další výhodou je schopnost metody vyjádřit vliv výživy a prostředí na průběh růstové křivky. Zjednodušeně se dá říci, že matematickou interpretací rovnováhy mezi anabolickými a katabolickými ději lze v každém bodu křivky spočítat množství metabolizovatelné energie, kterou musel organismus přijmout (k uskutečnění konkrétního pozorovaného růstového procesu).

Růstová křivka modelovaná pomocí představované metody není jen matematicky vyjádřenou formální shodou s experimentálními výsledky; matematické vzorce vycházejí z biologických principů růstu a proložením křivky konkrétními empirickými údaji jedince můžeme modelovat či popisovat a analyzovat jeho individuální růstový proces.

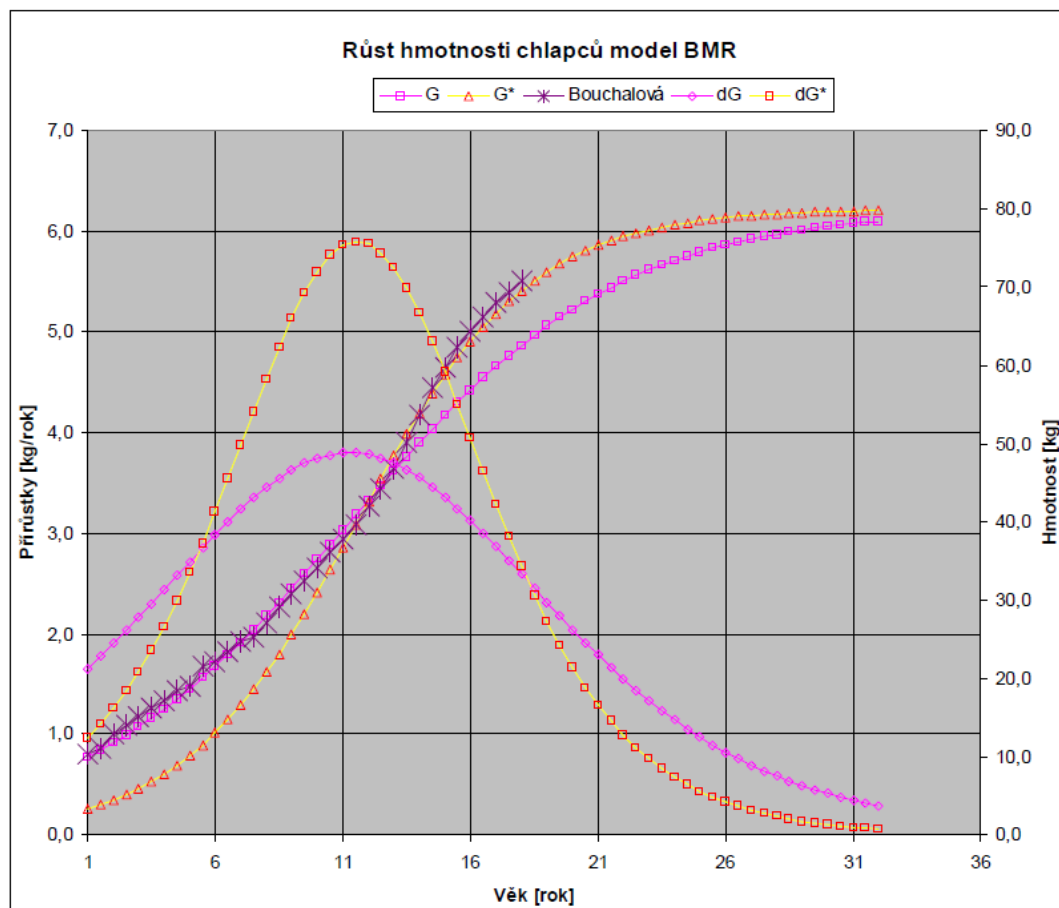
4. DYNAMICKÝ FENOTYP - METODA A JEJÍ VÝVOJ

Ludvík Novák, autor metody, se dlouhou dobu zabýval prací na metodě umožňující modelování růstové křivky pro všechny (nejen) biologické děje vyznačující se růstem. Metoda byla již před aplikací na lidský růst úspěšně testována a její funkčnost ověřena na růstu teplokrevných živočichů (na hospodářských zvířatech, ve spolupráci s Mendelovou Univerzitou v Brně – Novák, 1996). Profesor Novák měl velký zájem o využití metody pro modelování lidského růstu; jako první testovací vzorek posloužila data z Brněnské longitudinální studie Marie Bouchalové a dále byla metoda využita při zpracování individuálních longitudinálních dat účastníků studie ELSPAC.

Prvními pokusy na populačních průměrných datech zjistil autor metody, že lidská růstová křivka (na rozdíl od růstové křivky modelových živočichů – prasat) je rozdělena do tří komponent. První z komponent je řízena složenou exponenciální (Gompertzovou) růstovou funkcí, druhá a třetí komponenta jsou řízeny logistickou (též nazývanou Verhulstova) růstovou funkcí. Hned při první konzultaci o možnostech tvorby individuálních křivek jsme zaznamenali shodu mezi komponentami Novákova modelu a Karlbergovými I, C, P komponentami. Ukázalo se, že prof. Novák nebyl s Karlbergovým modelem seznámen.

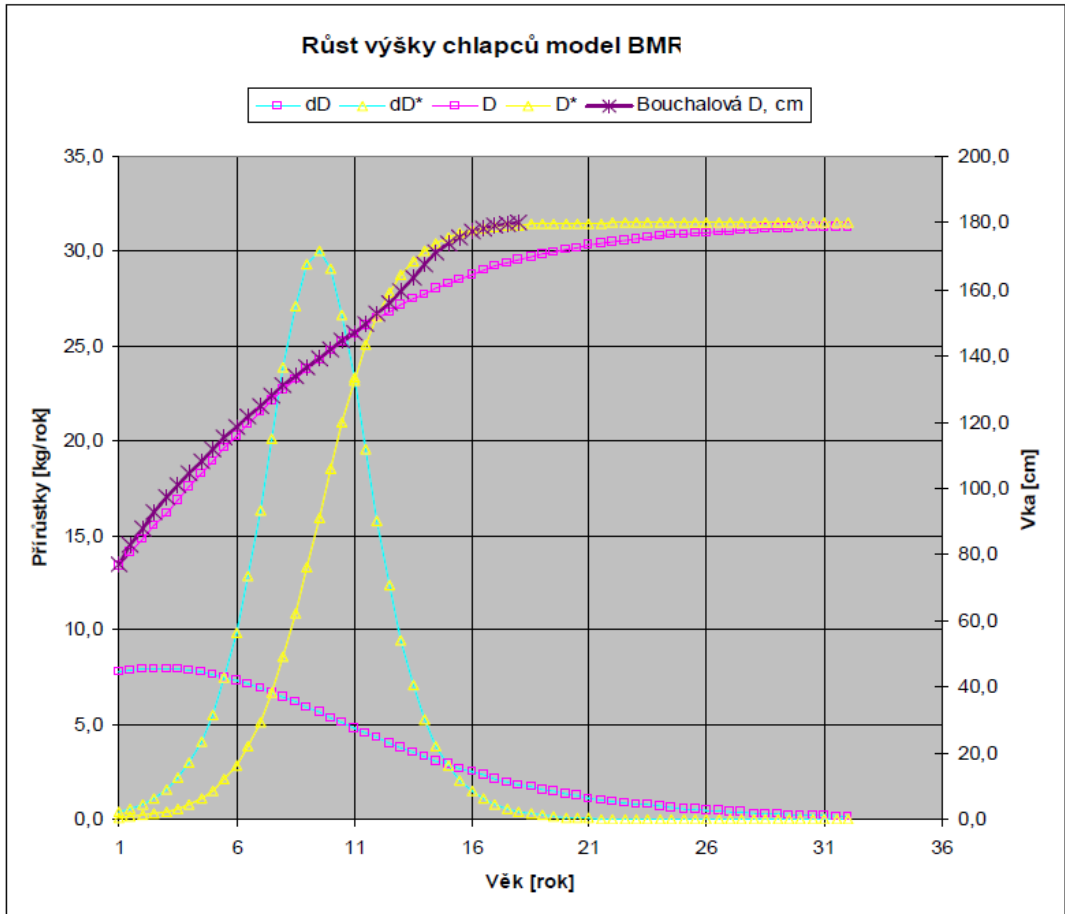
Jako první testovací soubor pro Dynamický fenotyp sloužila sada průměrných růstových dat chlapců a dívek z Brněnské longitudinální studie. Manipulace se systémem modelování růstové křivky v editoru MS Excel je po krátké praxi intuitivní a poměrně jednoduchá. Je tím jednodušší, čím kompletnější jsou empirické údaje, které jsou základem modelu. Složitější (z hlediska zkušenosti a rozhodování hodnotitele) se situace stává v případě modelování konkrétní růstové křivky jedince na základě jeho individuálních empirických měření; čím méně údajů, tím složitější. V teorii každá z komponent křivky vyžaduje pouze tři parametry, které jsou základní a rozhodující pro tvorbu křivky a vycházejí z biologických základů růstu – jedná se o údaj, ve kterém má křivka počátek, limitní hodnota, ke které křivka směřuje a hodnota maximálního přírůstku v inflexním bodu. V praxi záleží na typu a množství dostupných empirických dat; čím větší množství dat v každé ze tří komponent růstové křivky, tím jednodušší je úkol pro hodnotitele. Co se týče počáteční hodno-

Graf 3



ty křivky, ta je dána porodními parametry (výjimky a podrobnosti viz dále). Limitní hodnotu je jednoduché stanovit při modelování růstové křivky jedince s ukončeným růstem – „cílová“ hodnota (*target, attained height*) při dosažení dospělosti a ukončení růstu je stanovena jako asymptotická limitní hodnota. Třetí parametr, maximální přírůstek v inflexním bodu, je parametr, jehož stanovení vyžaduje cvik a zkušenost hodnotitele. První křivky modelované pomocí první verze Novákova modelu (tehdy ještě označovaného jako Biologický model růstu – BMR) na základě souhrnných dat Brněnské longitudinální studie vidíme v Grafu 3 a 4. Z technických důvodů první fáze testování probíhala pouze pro C a P fáze růstu. V uvedených grafických zobrazeních jsou empirická (průměrná) data Brněnské longitudinální studie vyzna-

Graf 4



čena fialovými křížky. Světle fialová linie propojující světle fialové čtverečky značí C komponentu modelové růstové křivky (je doprovázena rychlostní křivkou ve spodní části grafu). Žlutá linie propojující trojúhelníky značí komponentu P modelové růstové křivky a též je doprovázena rychlostní křivkou. Počáteční bod křivky G0 (D0 pro tělesnou délku/výšku) je položen do období dozívání Karlbergovy komponenty *Infancy*, v Novákově systému označované také jako I, křivka směřuje k limitní hodnotě GLi (DLi pro tělesnou délku/výšku) dané hodnotou průměrné tělesné hmotnosti (výšky) probandů Brněnské longitudinální studie ve věku osmnácti let – v době ukončení projektu. Těmito dvěma hodnotami jsou určeny dva ze tří zásadních parametrů růstové křivky. Třetím parametrem je maximální přírůstek dGmax

(dD_{max}). Parametr maximální přírůstek je tím parametrem, jehož pomocí se dotváří finální podoba modelové křivky. Aby matematický model vystihoval růstový proces jedince na základě jeho empirických dat a biologické popisné parametry odpovídaly těmto datům, musí růstová křivka modelu co nejlépe odpovídat, „nasednout“ na dostupné růstové údaje. V Dynamickém fenotypu je toto ošetřeno v programovém prostředí MS Excel na zvlášť vytvořené šabloně. Do buněk v pracovním listu jsou pomocí výrazů vneseny matematické rovnice popisující růstovou křivku. Další specifické buňky jsou provázané s těmito „výrazovými“ buňkami; do těchto buněk se zkopírují empirické růstové údaje tělesné hmotnosti nebo délky/výšky. V pracovním listu je zároveň vytvořeno grafické okno, které je pevně propojeno se zdrojovými daty dosazenými do pracovního listu. (Aktuální inovovaná verze vlastního nástroje pro zpracování empirických dat – viz dále – je pro zájemce dostupná u autora).

Do označených buněk pracovního listu (zadávací tabulky) zkopírujeme empirické růstové údaje doplněné o údaj přesně určující věk jedince v okamžiku měření. Systém si z první buňky zadávací tabulky automaticky převezme počáteční hodnotu křivky, limitní hodnota růstové křivky se zadává samostatně (v případě průměrných dat Brněnské růstové studie jsme zadali konkrétní hodnotu v osmnácti letech, pro data ELSPAC viz dále). Poté se iteračním postupem manipuluje (ve smyslu zvyšování nebo snižování v příslušné buňce) s hodnotou maximálního přírůstku v inflexním bodu – pro každou z komponent křivky – což je parametr ovládající podobu výsledné křivky. V kombinaci s věkovou hodnotou nástupu jednotlivých komponent křivky, která se též upravuje pomocí iteračního postupu, se modelová křivka upravuje tak dlouho, až s co největší přesností odpovídá změřeným konkrétním údajům (tedy jimi přesně prochází).

Postup optimalizace modelové křivky vůči experimentálním datům je poměrně jednoduchý v případě dostatečně kompletní datové řady. Novákova metoda se však dokáže „vypořádat“ i s individuálními daty, která jsou poměrně málo kompletní. Z podstaty metody by mohly pro tvorbu křivky stačit pouze tři údaje; to v praxi není dostačující vzhledem k tomu, že růstová křivka člověka se skládá ze tří komponent. Komponenta I je komponentou převážně prenatálního růstu a je řízena primárně IGF-1 faktorem (Hindmarsh, 2002), v postnatálním období dochází k doznívání této

fáze růstu, většinou je nahrazena následující fází do věku okolo jednoho roku dítěte. Komponenta I je řízena složenou exponenciální (Gompertzovou) růstovou funkcí.

Následuje dětská fáze C, řízená systémem růstového hormonu, je stejně jako pubertální komponenta P (řízenou systémem pohlavních hormonů) popsána logistickou růstovou funkcí.

Pro každou z těchto komponent vzniká samostatná růstová křivka a výslednicí jejich kombinace je potom kompletní individuální růstová křivka. Tato výsledná křivka musí být popsána pro každou její komponentu samostatnou růstovou funkcí – každá komponenta je tedy popsána třemi parametry růstové křivky. Výsledná modelová růstová křivka je popsána devíti parametry. Přestože tedy křivce teoreticky postačují tři údaje, v praxi platí, že čím je datová longitudinální řada růstových údajů kompletnější, tím lépe. Systém se dokáže velmi efektivně vypořádat i s poměrně nekompletními daty, ovšem čím je množství empirických dat nižší, tím více závisí tvar modelované křivky na zkušenosti operátora.

4.1. VÝPOČET A IMPLEMENTACE DĚDIČNÉHO RŮSTOVÉHO POTENCIÁLU

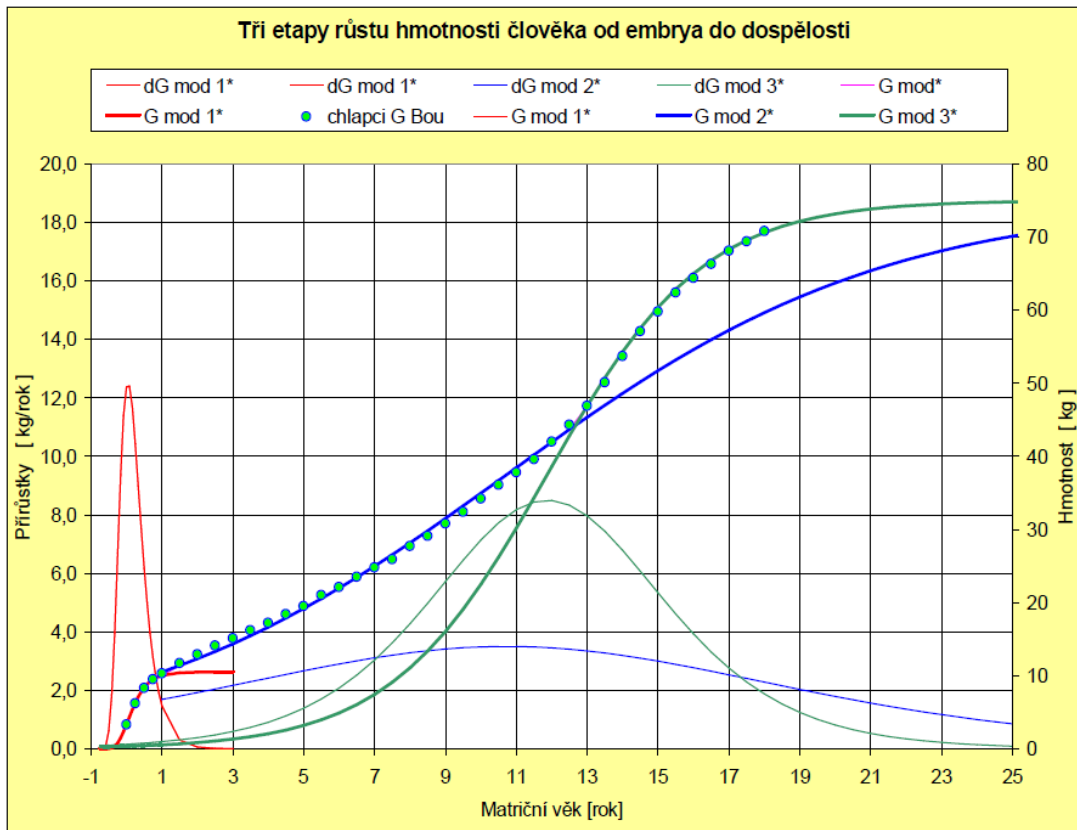
Jak bylo uvedeno, jedním z parametrů nezbytných pro modelování růstové křivky pomocí Novákovy metody je limitní hodnota křivky (asymptota matematické funkce). U jedinců, u kterých už můžeme předpokládat ukončený růst a dosažení „cílové“ tělesné výšky, lze jako limitní hodnotu jednoduše zadat dosaženou tělesnou výšku v době dospělosti. Podobně lze postupovat i u tělesné hmotnosti. (Tělesná hmotnost však může z důvodů nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie dále růst i v době po ukončení tělesného růstu). Tak jsme postupovali u hodnocení individuálních růstových křivek probandů Brněnské longitudinální studie.

U jedinců před ukončením růstu a dosažením dospělosti tak postupovat z pochopitelných důvodů nelze. Pro predikci tělesné výšky existuje řada metod založených na tzv. dědičném růstovém potenciálu. Nám se zdál nejvýhodnější postup adjustované midparentální výšky, která kalkuluje i se sexuálním dimorfismem v hodnotách dosažené tělesné výšky. Vzorec pro výpočet adjustované midparentální výšky:

$[(V_{matky} + V_{otce})/2] \pm 13$] (Vignerová, Bláha, 2001, Riegerová, Přidalová, Ulbrichová, 2006). Hodnota 13 cm se odečte v případě výpočtu cílové výšky pro dívku a přičte v případě výpočtu cílové výšky pro chlapce. Pro výpočet dědičného potenciálu tělesné hmotnosti jsme využili vztahu mezi cílovou tělesnou výškou jedince vypočtené pomocí midparentální adjustované výšky, jejího vztahu k BMI rodičů a sklonům k dědění Body mass indexu a vytvořili vlastní postup stanovení: $[(V_{limit}/100)^2 \times BMI]$. Do vzorce se dosadí BMI otce v případě výpočtu limitní hmotnosti pro chlapce a BMI matky v případě výpočtu limitní hmotnosti pro dívku.

I v této podobě jsou výpočty dědičného růstového potenciálu zatíženy chybou deklarovanou v metodě (± 10 cm) a vycházejí z populačních dat, ale i přesto se pro účely hodnocení individuálního růstu hodí z námi testovaných možností nejlépe.

Graf 5 Kompletní modelová (Dynamický fenotyp) růstová křivka člověka



Vypočtená hodnota dědičného růstového potenciálu se dosadí do příslušných buněk v pracovním listu, které odpovídají komponentě C a P růstové křivky. Další manipulace s modelovou růstovou křivkou je stejná jako v předchozí vývojové fázi pracovního prostředí.

4.2. APLIKACE DYNAMICKÉHO FENOTYPU NA INDIVIDUÁLNÍ DATA (RŮSTOVÉ ÚDAJE ÚČASTNÍKŮ STUDIE ELSPEC)

Pro modelování individuálního růstového procesu (Graf 5) bylo využito inovované formy pracovního prostředí implementujícího Dynamický fenotyp. Po úpravě určitých technických problémů se podařilo vyřešit plynulé napojení komponenty C na komponentu I. Stejně tak bylo vyřešeno napojení komponenty P na komponentu C. Toho jsme dosáhli tím, že do ovládacích prvků pracovního listu byly kromě tří základních parametrů pro komponentu C a komponentu P přidán věk, kdy tyto komponenty nastupují a navazují na komponentu předchozí. V praxi tedy výsledný průběh křivky není prokládán skrze empirická data pouze pomocí hodnoty maximálního přírůstku, průběh křivky je pod vizuální kontrolou ještě optimalizován pomocí manipulace s věkem, kdy komponenta C navazuje na komponentu I a věku, kdy komponenta P navazuje na komponentu C. Jedná se o iterační proces – podobně jako u hodnoty maximálního přírůstku, i u hodnot věku operujeme s hodnotou věku nástupu komponenty C a poté s hodnotou nástupu komponenty P. Celý proces vyžaduje určitý trénink, po získání zkušenosti s optimalizací modelové křivky dle empirických dat je postup poměrně časově nenáročný.

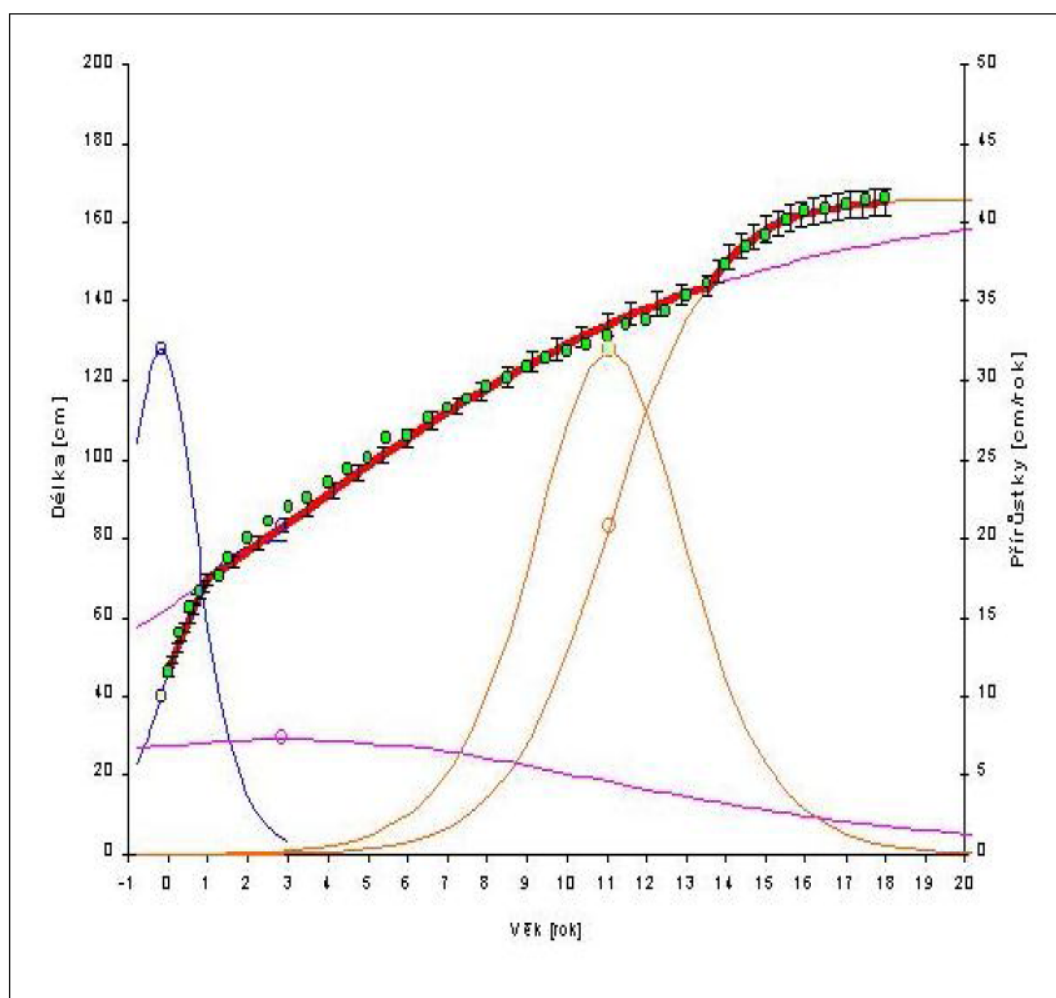
Při testování nového pracovního prostředí (i při jeho implementaci při tvorbě individuálních křivek) a i v některých z předchozích fází jsme pro kontrolu reliability modelové růstové křivky oproti empirickým datům přiřadili modelované křivce tříprocentní chybové úsečky; v naprosté většině případů se modelová křivka pohybovala ve vzdálenosti menší než 3 % od naměřené hodnoty. Tímto postupem jsme mimo jiné ověřovali, zda modelová křivka těsně a optimálně prochází změřenými daty (viz Graf 6).

Ze studia literatury zabývající se růstem a vývojem člověka jsme zjistili, že model

Dynamického fenotypu odpovídá Waddingtonovu teoretickému přístupu „kanaliza-
ce“ lidského růstu; tento princip nazývá *homeorhesis* (Waddington, 1957). Modelo-
vaná růstová křivka je schopna postihnout výkyvy v přírůstcích na růstové křivce, ať
v pozitivním či negativním smyslu. V bodu na růstové křivce, který se významně od-
lišuje od průběhu křivky ostatními naměřenými hodnotami, je model schopen vy-
počítat množství energie spotřebované k dosažení naměřené hodnoty (viz výše). Po
odeznění faktorů, které způsobily zvýšení (nebo snížení) energetické bilance systé-
mu rostoucího organismu, se jedinec navrácí do svého původního růstového kanálu.

Celý metodický přístup, zvláště způsob navázání jednotlivých komponent mode-

Graf 6



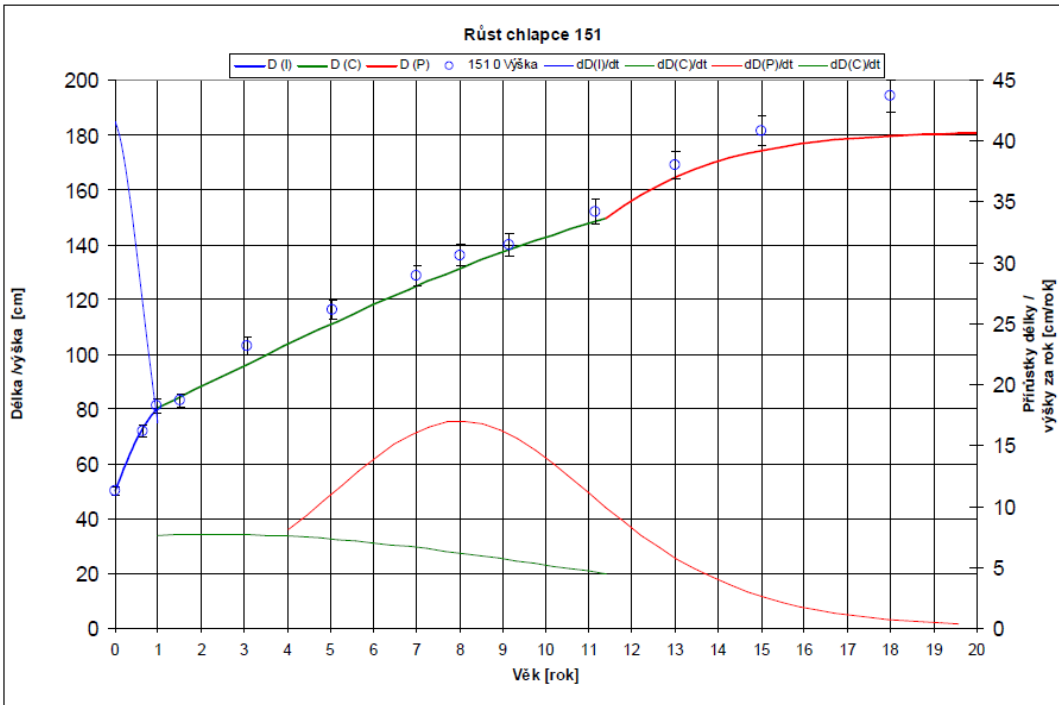
lové křivky a její těsné proložení empirickými daty byl ověřen matematickým postupem v programu R (Pospíšil, Novák, 2008).

Studie ELSPAC je longitudinální studie, jejíž účastníci v průběhu prací na metodě Dynamického fenotypu dosahovali dospělosti a ukončení růstu. Testováním spolehlivosti modelovaných křivek oproti skutečně naměřeným hodnotám tělesné výšky v dospělosti „*attained height*“ jsme dosáhli završení nového metodologického přístupu k individuálnímu hodnocení longitudinálních růstových řad. Údaje o hmotnosti a tělesné výšce 157 do té doby vyšetřených jedinců byly přeneseny do pracovního souboru obsahujícího kompletní růstové řady účastníků studie (dále se pro zjednodušení budeme věnovat pouze hodnocení růstu tělesné výšky). Růstové křivky osmnáctiletých mladých dospělých byly vytvořeny v pracovním listu MS Excel podle výše uvedeného postupu, pracovní list však byl poněkud upraven. Na základě zkušeností a z principu metody výpočtu dědičného růstového potenciálu jsme do novější verze pracovního sešitu zavedli funkci korigující limitní hodnotu křivky stanovenou dědičným růstovým potenciálem. Tato funkce, nazvaná ΔDx , umožňuje korekci limitní hodnoty růstové křivky (získanou výpočtem) k hodnotě naměřené v osmnácti letech, kdy jsme mohli předpokládat dokončení růstu. Číselná hodnota funkce ukazuje absolutní rozdíl finální výšky jedince oproti midparentální adjustované výšce. Matematický aparát, směřující křivku k pozmeněné limitě, je implementován do samostatné buňky v pracovním listě; společně pro komponenty C a P, a samostatně pro komponentu I, která směřuje k vlastní asymptotické hodnotě. Do příslušné buňky se dosadí rozdíl mezi hodnotou vypočtené limity křivky a reálně zjištěnou limitní hodnotou. Modelová křivka pozmení svůj průběh k nové asymptotě; hodnota ΔDx je dalším z prvků, který ovlivňuje optimální proložení modelové křivky naměřenými údaji. Jedná se také o faktor, který ukazuje numerickou shodu dědičného růstového potenciálu s reálnou hodnotou finální tělesné výšky jedince a bude využit při dalších analýzách.

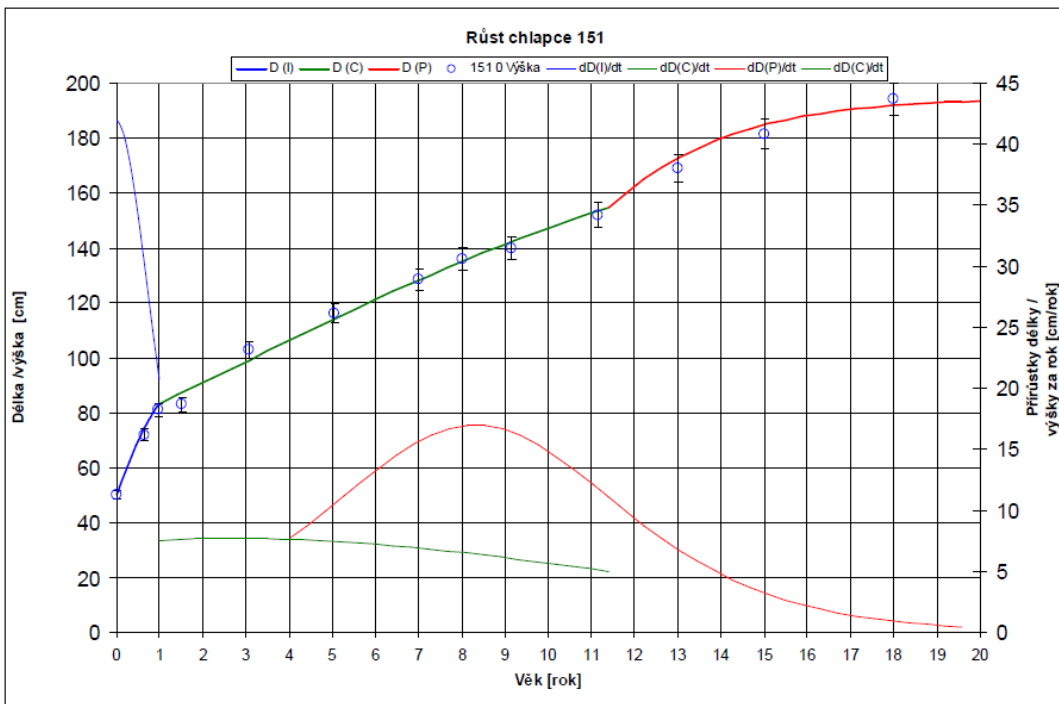
Parametry růstového modelu jsou uvedeny v tabulce 5 a jsou součástí každého individuálního protokolu růstové křivky modelované pomocí Dynamického fenotypu.

Na Grafu 7 je vidět situace, jak by růstová křivka vypadala bez korekce pomocí funkce ΔDx a na následujícím Grafu 8 je vidět křivka stejného jedince po korekci (ΔDx bylo v tomto případě rovno 13 cm). Bez této korekce by nebylo možné modelovou křivku proložit změřenými daty.

Graf 7



Graf 8

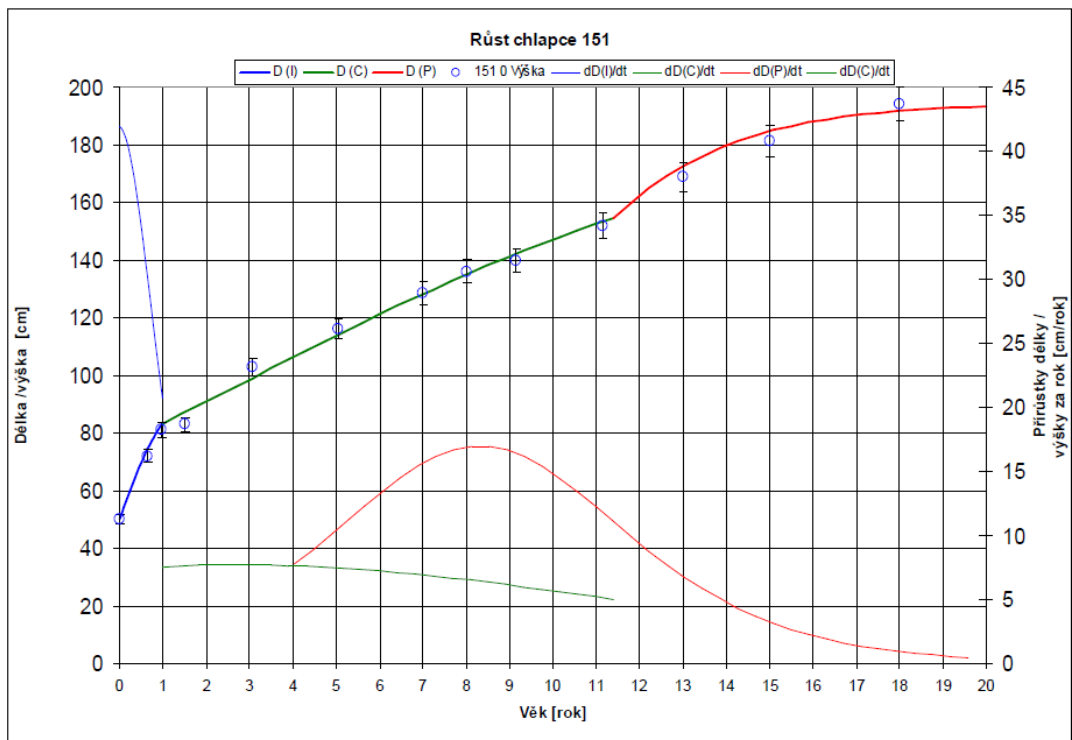


Tabulka 5 Parametry růstové křivky (s využitím funkce ΔD_x)

Kód rodiny: 151 (chlapec)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x
Infancy (I)	0	50,0	97,3	42,0	0
Childhood (C)	1,0	83,265	194,5	7,7	N/A
Puberty (P)	11,4	154,7	194,5	17,0	13

Zaznamenali jsme širokou fenotypovou (růstovou) variabilitu a také širokou variabilitu absolutních odchylek reálně pozorovaných hodnot dosažené výšky v dospělosti od dědičného růstového potenciálu. Jednalo se o: velmi výrazné odchylky v pozitivním smyslu (viz Graf 8, Tabulka 6).

Graf 9



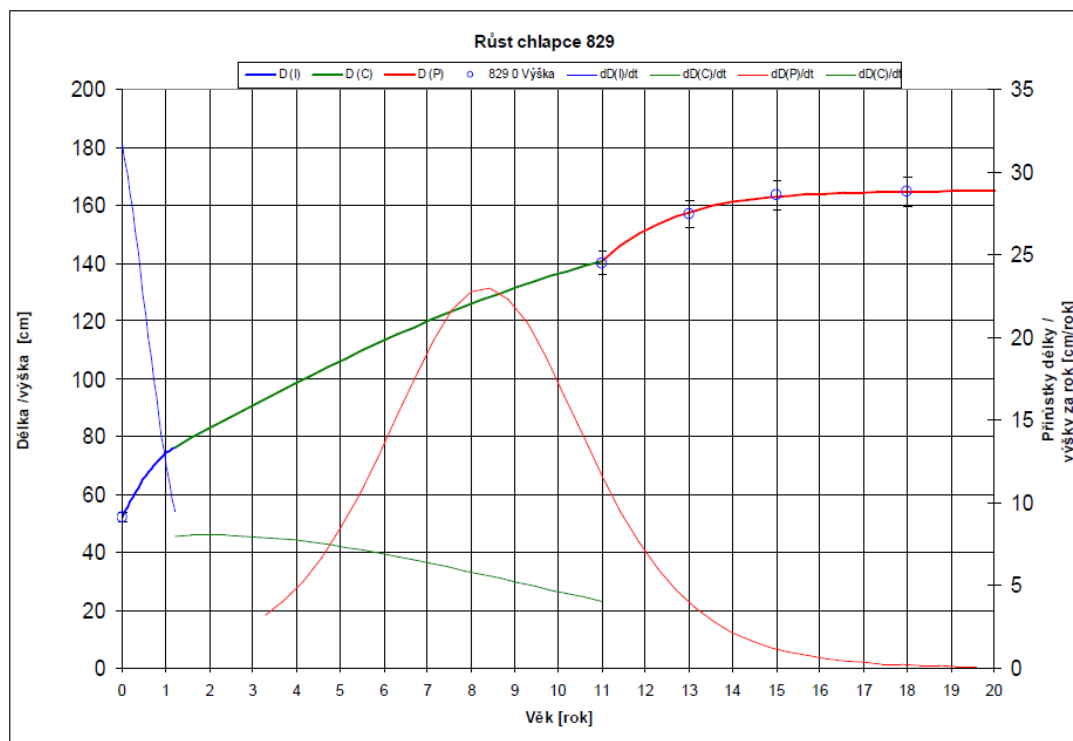
Tabulka 6

Kód rodiny: 151 (chlapec)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x
Infancy (I)	0	50,0	97,3	42,0	0
Childhood (C)	1,0	83,265	194,5	7,7	N/A
Puberty (P)	11,4	154,7	194,5	17,0	13

Tyto odchylky se projevily právě v číselné hodnotě ΔD_x . Ve většině případů se odchylka finální výšky od hodnoty dědičného růstového potenciálu reprezentovaného midparentální adjustovanou výškou projevila v hodnotě ΔD_x pro komponenty C a P, v minimu případů se odlišovaly i empirické hodnoty a hodnoty dědičného růstového potenciálu pro komponentu I; to se projevilo v hodnotě $\Delta D_x I$.

Dále se jednalo o výrazné odchylky v negativním smyslu (viz Graf 10 a Tab. 7).

Graf 10

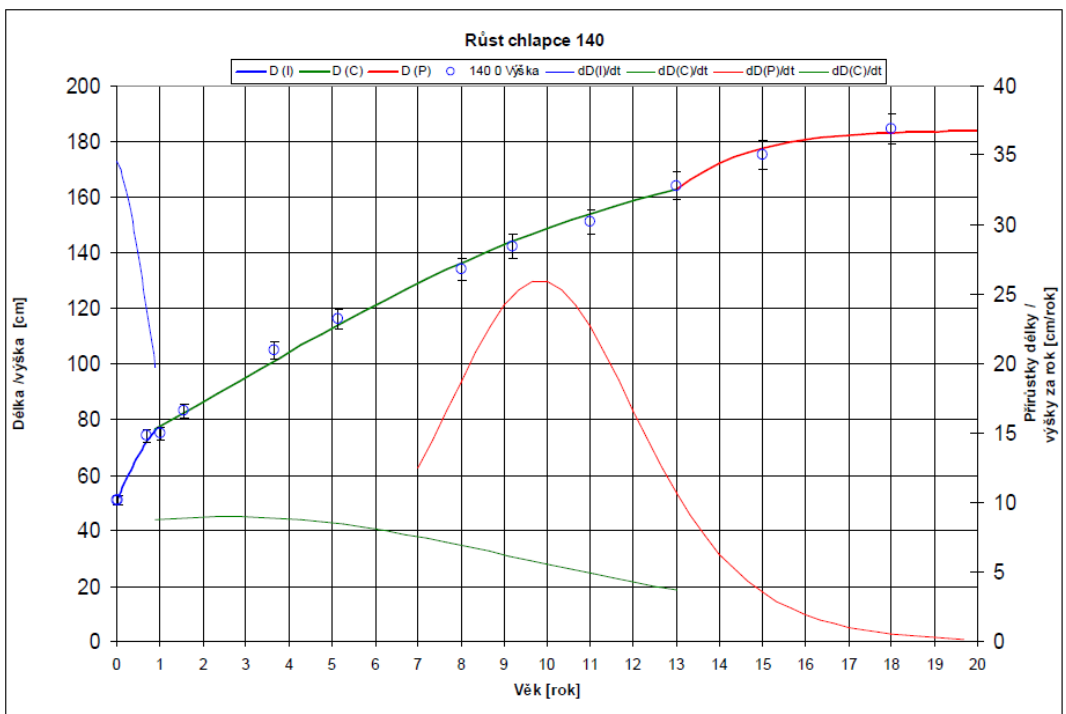


Tabulka 7

Kód rodiny: 829 (chlapec)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x
Infancy (I)	0	52,0	82,5	34,0	0
Childhood (C)	1,20	76,31	165,0	8,0	N/A
Puberty (P)	11,0	140,6	165,0	23,0	-11,5

Nejčastěji se však vyskytovaly případy, kdy odchylka finální výšky, tedy limitní hodnoty pro komponenty C a P růstové křivky odpovídala (s 3% chybou) limitní hodnotě stanovené na základě dědičného růstového potenciálu (midparentu) a křivku tedy nebylo třeba upravovat (nebo jen minimálně). Příklady viz Graf 11 a Tabulka 8).

Graf 11



Tabulka 8

Kód rodiny: 140 (chlapec)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x
Infancy (I)	0	51,0	92,0	35,0	0
Childhood (C)	0,90	76,39	184,0	9,0	N/A
Puberty (P)	13,0	162,5	184,0	26,0	0

Případy, kdy se hodnota ΔD_x rovnala nule, tedy finální výška jedince byla zcela shodná s dědičným růstovým potenciálem, byly výjimečné. Nejčastěji se vyskytovaly případy, kdy se odchylka (jak v pozitivním, tak negativním smyslu) pohybovala v řádu 0,5 – 3 %. Takové odchylky jsou zcela očekávatelné, růstový kanál jedince je do určité míry ovlivňován vlivy prostředí a i samotná metoda adjustované midparentální výšky deklaruje chybu – odchylku finální výšky až deset centimetrů v pozitivním či negativním smyslu.

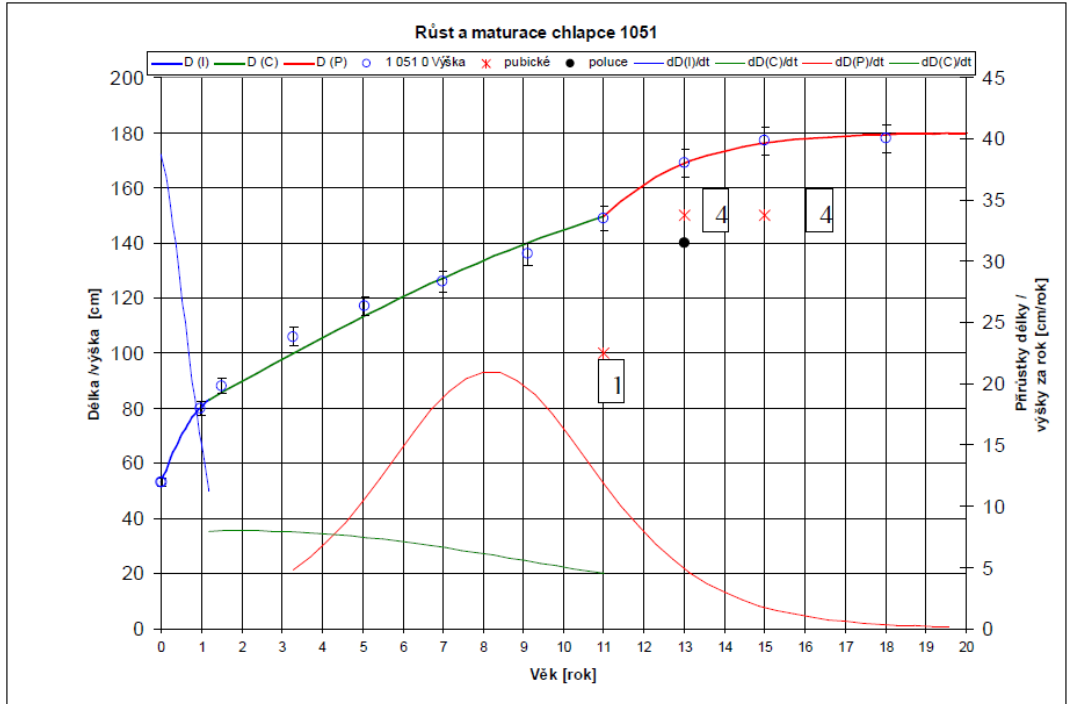
Tímto způsobem bylo celkem vytvořeno 157 individuálních růstových křivek probandů studie ELSPAC. Ty byly využity jako podklad pro publikaci, která měla za cíl přiblížit možnosti využití metody Dynamického fenotypu v pediatrické praxi (Čuta, Kukla, Novák, 2010).

4.2.1. SPECIFICKÉ VYUŽITÍ DYNAMICKÉHO FENOTYPU

4.2.1.1. Pohlavní dozrávání a jeho projev v Dynamickém fenotypu

P komponenta – fáze lidského růstu je regulována komplexem pohlavních hormonů. Růstová křivka modelovaná v Dynamickém fenotypu umožňuje tento vztah vizualizovat. Údaje o stádiu pohlavní maturace dle Tannerovy škály (Tanner, 1962) a o věku menarché u dívek a o věku první poluce u chlapců jsme získali z dat pediatricko-antropologického vyšetřování účastníků studie ELSPAC. Pro analýzu byly vybrány informace o rozvoji pubického ochlupení v jedenácti, třinácti a patnácti letech a věk první poluce u chlapců. U dívek jsme použili informace o rozvoji prsní žlázy a věk menarché. Informace o stádiu pohlavní maturace v 11, 13 a 15 letech jsou zaznamenány v Tabulce 10 a 12.

Graf 12



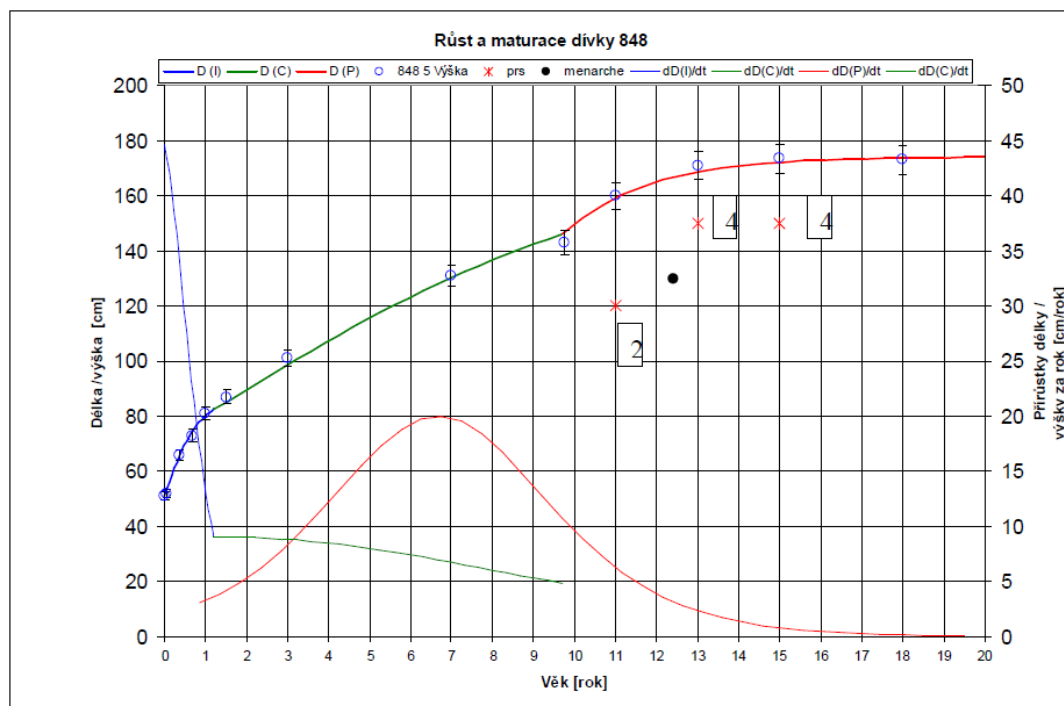
Tabulka 9

Kód rodiny: 1051 (chlapec)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x
Infancy (I)	0	53,0	90,0	40,0	0
Childhood (C)	1,20	83,13	180	8,0	N/A
Puberty (P)	11,0	149,5	180,0	21,0	0

Tabulka 10 (chlapec 1051)

Věk	11 let	13 let	15 let	Věk první poluce
Stádium vývoje pub. ochlupení (dle Tanner, 1962)	1	4	4	13,0 roků

Graf 13



Tabulka 11

Kód rodiny: 848 (dívka)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x
Infancy (I)	0	51,0	87,0	46,0	0
Childhood (C)	1,20	82,40	174,0	9,0	N/A
Puberty (P)	9,7	146,0	174,0	20,0	4

Tabulka 12 (dívka 848)

Věk	11 let	13 let	15 let	Věk menarché
Stádium vývoje prsní žlázy (dle Tanner, 1962)	2	4	4	12,4 roků

Z Grafů 12 a 13 je patrné, že ukazatele sexuální maturace korespondují s rozvojem komponenty P růstové křivky. To bylo i naším předpokladem, komponenta P je regulována komplexem pohlavních hormonů (Karlberg, 1987), které též řídí se-

xuální zrání, přípravu na reprodukci a tedy i rozvoj sekundárních pohlavních znaků. V růstových Grafech 12 a 13 jsou červenými hvězdičkami zaznamenána Tannerova stádia rozvoje sekundárních pohlavních znaků ve věkových obdobích 11, 13 a 15 let, černým bodem indikátory dosažení počátku reprodukčního věku – menarché a poluce.

Mezi nástupem P komponenty křivky a vyššími stádii rozvoje sekundárních pohlavních znaků a nástupem menarché či první poluce je zřejmý časový odstup. Tento odstup je individuálně variabilní, odpovídá však logickému zpoždění procesu sexuální maturace oproti nástupu komplexu pohlavních hormonů. Rozvoj pohlavních znaků (jejich „růst“) je procesem dlouhodobým, proto je zdržení očekávatelné, dá se s rezervou říci, že kopíruje P komponentu růstové křivky. Bohužel z podstaty projektu i Tannerovy škály není možné do grafu dosadit více než tři uvedená pozorování v daných věkových obdobích. Mnohem výhodnější pro náš účel by bylo spíše dosadit do grafu přesné věkové údaje, kdy došlo ke změně stádia rozvoje pohlavních znaků.

Diferenciace (dozrávání) vnitřních pohlavních orgánů je též postupný proces, který je řízen pohlavními hormony. Až v určitém okamžiku po začátku účinkování pohlavních hormonů je systém připraven k reprodukci, což se projeví u dívek menarché a u chlapců se může projevit první polucí.

4.2.1.2. Individuální růstové vzorce

Jedním z výstupů analýzy růstových křivek osmnáctiletých účastníků studie ELSPAC byla souhrnná tabulka, obsahující všechny zásadní parametry všech individuálních růstových křivek (každá z křivek může být na základě těchto parametrů rekonstruována bez nutnosti využití původních empirických dat). Na základě těchto parametrů jsme se pokusili rozřadit (alespoň orientačně) jednotlivé růstové křivky do skupin odpovídajících zařazení do růstových vzorců. Použili jsme definice růstových vzorců dle Lebla a Krásničanové (Lebl, Krásničanová, 1996):

Růstový vzorec 1 – představuje jedince průměrné výšky, jehož puberta začíná v průměrném věku a končí průměrnou dospělou výškou.

Růstový vzorec 2 – ukazuje jedince s časným pubertálním růstovým výšvihem. Tento jedinec je v době svého výšvihu vyšší než většina jeho vrstevníků, časně ukončení růstu však vede k podprůměrné dospělé výšce.

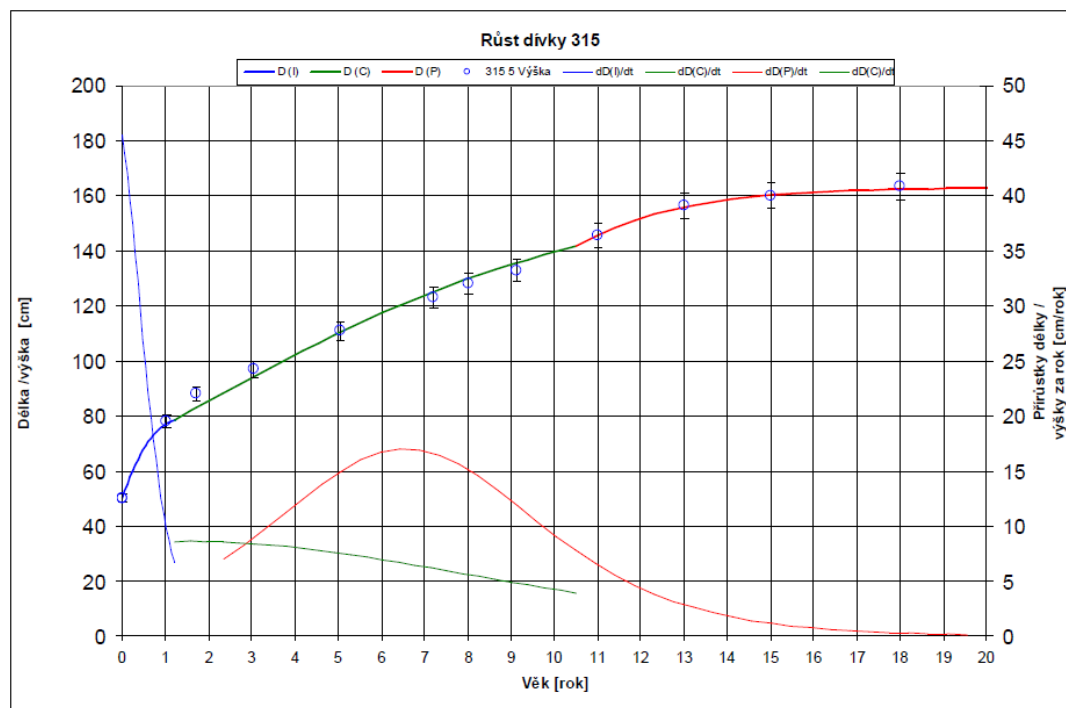
Růstový vzorec 3 – je typický pro jedince dospívajícího později, s delším dětským růstovým obdobím. Pozdější puberta i růstový výšvih vedou k průměrné či nadprůměrné dospělé výšce.

Růstový vzorec 4 – reprezentuje jedinec geneticky malý, sledující stabilní výškové pásmo pod průměrem, s pubertou nastupující v obvyklém věku.

Růstový vzorec 5 – reprezentuje jedinec geneticky velký, sledující stabilní výškové pásmo nad průměrem, s pubertou nastupující v obvyklém věku.

Vizuálním zhodnocením jednotlivých křivek a s pomocí parametrů determinu-

Graf 14



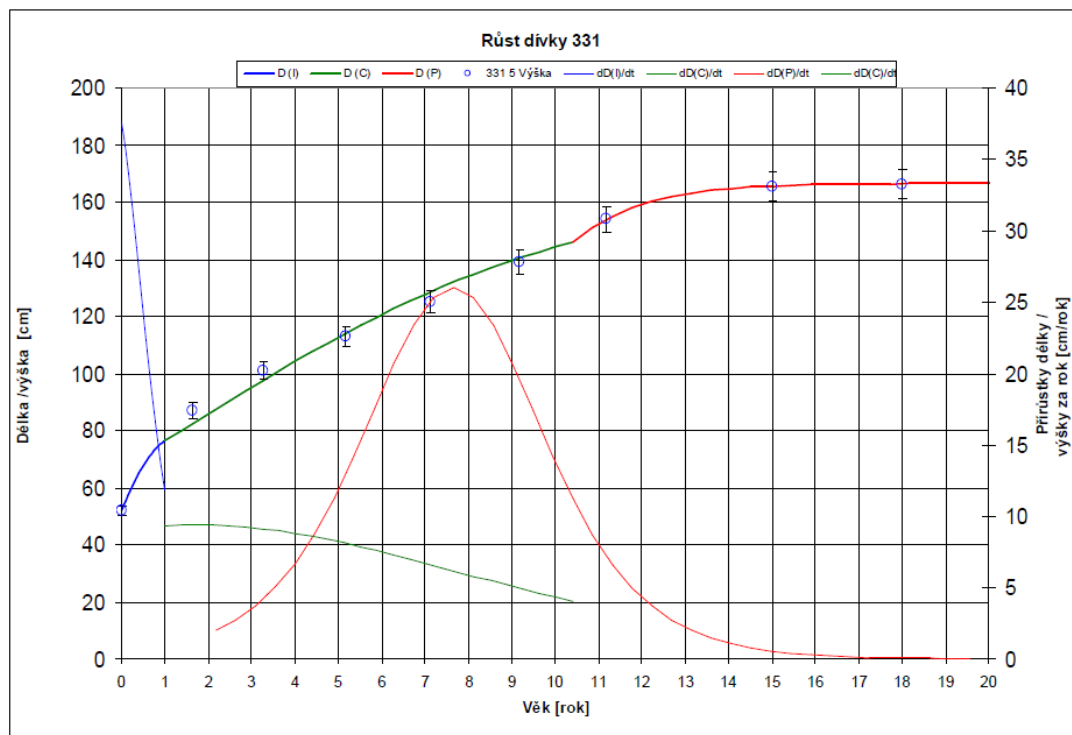
jících průběh křivek jsme se pokusili každé křivce přiřadit jeden konkrétní růstový vzorec. Ukázalo se, že uvedená klasifikace je v některých případech pro hodnocení růstových křivek tvořených individuálně pomocí Dynamického fenotypu nedostatečně detailní. Na základě podrobné prohlídky a případně porovnání jednotlivých křivek (vůči sobě) a na základě analýzy parametrů jednotlivých komponent křivky jsme zařadili každou z křivek do obecné číselné kategorie dané růstovým vzorcem dle Lebla a Krásničanové a dále jsme určení zpřesnili dodáním číselných kódů za desetinnou čárkou. Například u jedince, jehož růst se dal předběžně charakterizovat *Růstovým vzorcem 1* – tedy jako průměrný růst, jsme po prohlídce křivky a jejích parametrů zjistili, že v komponentě I růstové křivky se růstové parametry vy-
mykaly běžně pozorovaným hodnotám. Výsledný růstový vzorec jsme tedy zpřesnili kódem 1 značícím odchylku od průměrného růstu v komponentě I růstové křivky (viz Graf 14).

Tabulka 13

Kód rodiny: 315 (dívka)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x	Růstový vzorec
Infancy (I)	0	50,0	81,5	48,0	0	1,1
Childhood (C)	1,20	78,57	163,0	8,6	N/A	
Puberty (P)	10,5	141,6	163,0	17,0	-2	

V některých případech se dokonce vyskytly výraznější odchylky i ve více než v jedné komponentě, poté jsme za desetinnou čárku přidali další desetinná místa. Například u následující růstové křivky dívky byly zaznamenány odchylky v komponentě I a C, růstový vzorec byl tedy označen jako 1,12 (viz Graf 15 a Tabulka 14).

Graf 15

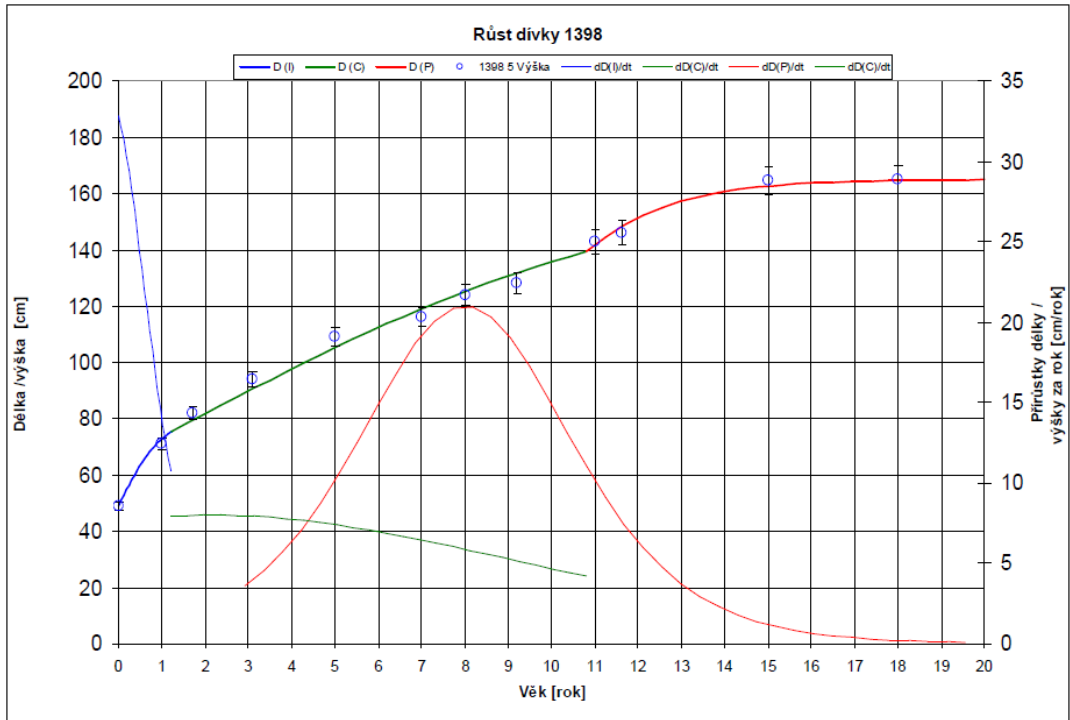


Tabulka 14

Kód rodiny: 331 (dívka)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x	Růstový vzorec
Infancy (I)	0	52,0	83,3	40,0	0	
Childhood (C)	1,00	76,52	166,5	9,4	N/A	
Puberty (P)	10,4	146,0	166,5	26,0	-2	1,12

Zachycena však byla řada případů, kdy dané dělení na 5 základních růstových vzorců bylo zcela dostačující. Pro názornost uvádíme příklady:

Graf 16

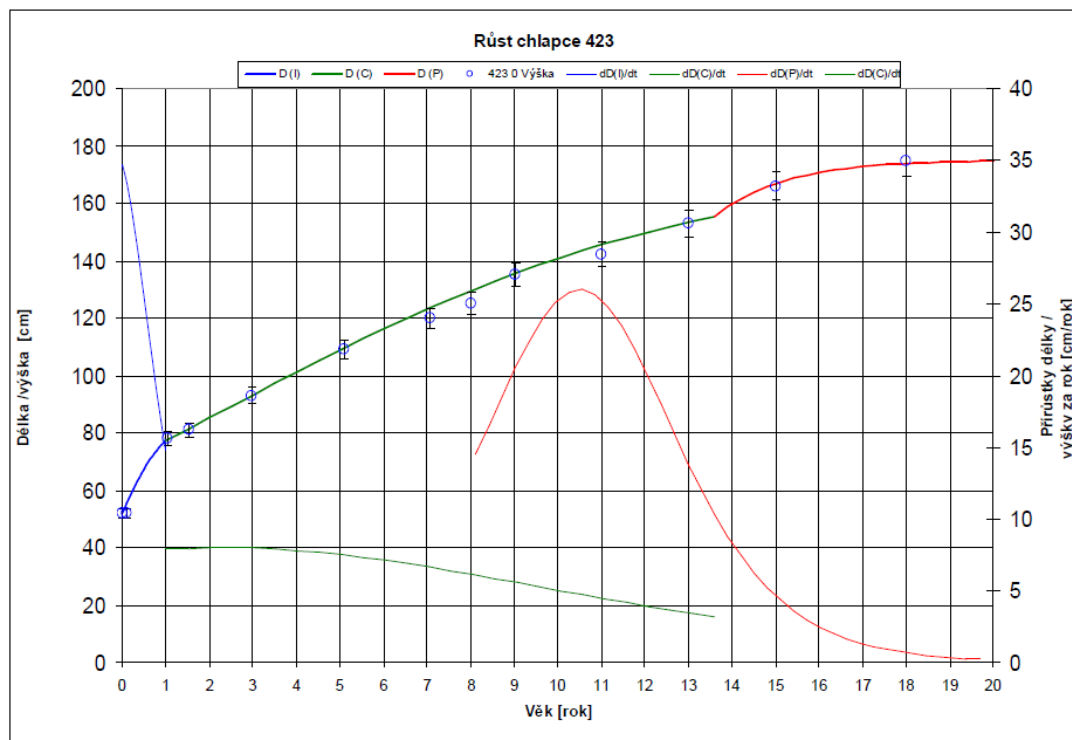


Tabulka 15

Kód rodiny: 1398 (dívka)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x	Růstový vzorec
Infancy (I)	0	49,0	82,5	34,0	0	1
Childhood (C)	1,20	75,37	165,0	8,0	N/A	
Puberty (P)	10,8	139,3	165,0	21,0	2,5	

Nepodařilo se nám zachytit příklad růstového vzorce 2 – jedince s časným pubertálním výšvihem. Příklady jedinců, u kterých nastupuje puberta časněji, jsou v našem souboru poměrně časté, ale jejich výška v dospělosti dosahuje průměrných či nadprůměrných hodnot.

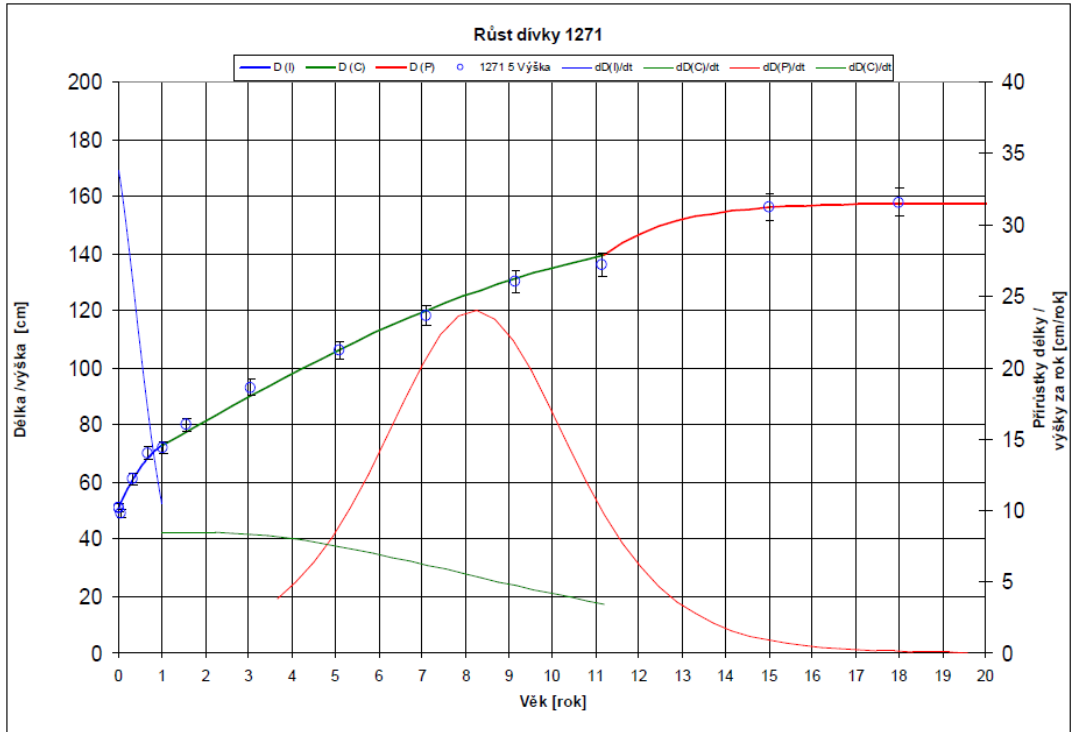
Graf 17



Tabulka 16

Kód rodiny: 423 (chlapec)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x	Růstový vzorec
Infancy (I)	0	52,0	87,5	36,0	0	3
Childhood (C)	1,00	77,32	175,0	8,0	N/A	
Puberty (P)	13,6	155,4	175,0	26,0	-3	

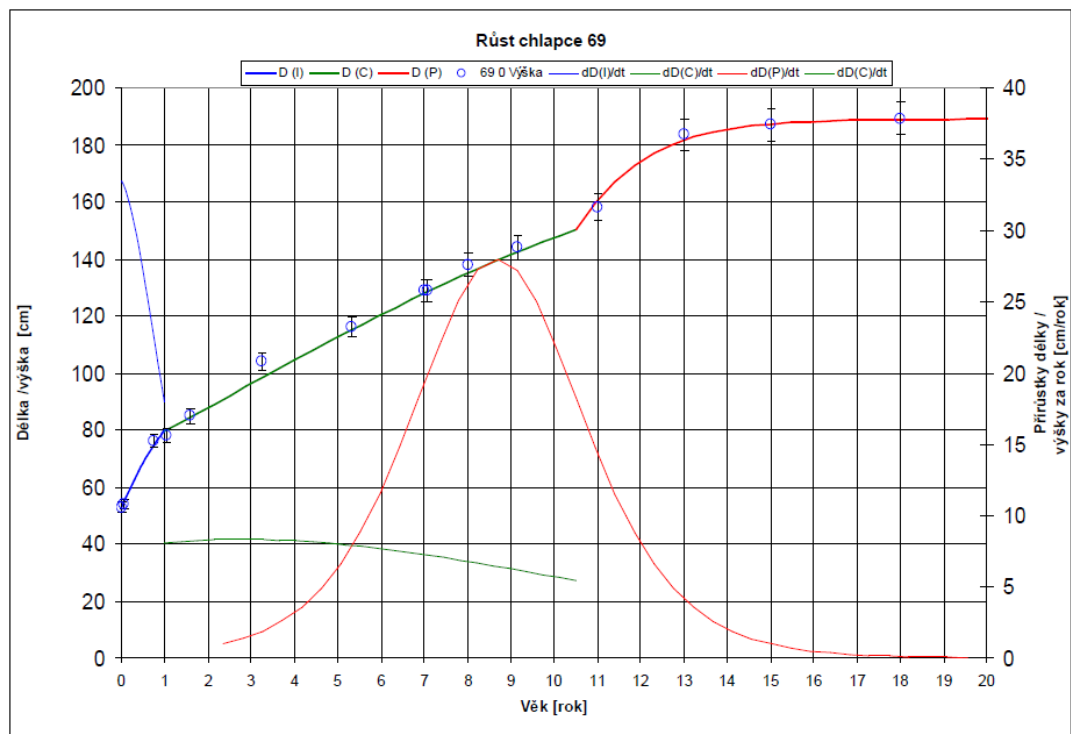
Graf 18



Tabulka 17

Kód rodiny: 1271 (dívka)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x	Růstový vzorec
Infancy (I)	0	51,0	78,8	37,0	0	4
Childhood (C)	1,0	72,71	157,5	8,5	N/A	
Puberty (P)	11,2	139,5	157,5	24,0	1	

Graf 19



Tabulka 18

Kód rodiny: 69 (chlapec)	Věk (roky)	D0	DLi	dDmax	ΔD_x	Růstový vzorec
Infancy (I)	0	53,0	94,5	34,0	0	5
Childhood (C)	1,0	79,7	189,0	8,3	N/A	
Puberty (P)	10,5	150,2	189,0	28,0	4	

Často nebylo snadné rozhodnout, do které skupiny jedince zařadit, nebo bylo nutné alespoň uvést doplňující údaje o komponentě, ve které se některý z parametrů ne zcela shoduje s požadavky stanovenými v definici daného růstového vzorce. Pro každou komponentu růstové křivky je třeba sledovat tři parametry, které určují věk nástupu a intenzitu růstu v dané komponentě růstové křivky a rozhodnout, jestli existuje shoda s definicí růstového vzorce.

Výsledky klasifikace růstových křivek dle růstových vzorců se ukázaly jako správný postup, který si však ještě zaslouhuje další pomocné zhodnocení; proto jsme přistoupili k vizuálnímu způsobu komparace individuálních růstových křivek.

4.2.1.3. Sumární grafické zobrazení individuálních růstových křivek

Jak je uvedeno výše, v některých případech klasifikace růstových křivek dle slovních kategorií ještě vyžaduje další grafické zobrazení. Z toho důvodu jsme se rozhodli vynášet křivky do jednoho grafu, což umožní hodnotit růstovou variabilitu (jednotlivých křivek) v interindividuálním srovnání. Takové srovnání je pro individuální hodnocení růstu vhodnější než komparace vůči kategoriím, které jsou určeny na základě populačních dat a z toho důvodu v některých případech nejsou dostatečně detailní při popisu individuality růstového procesu.

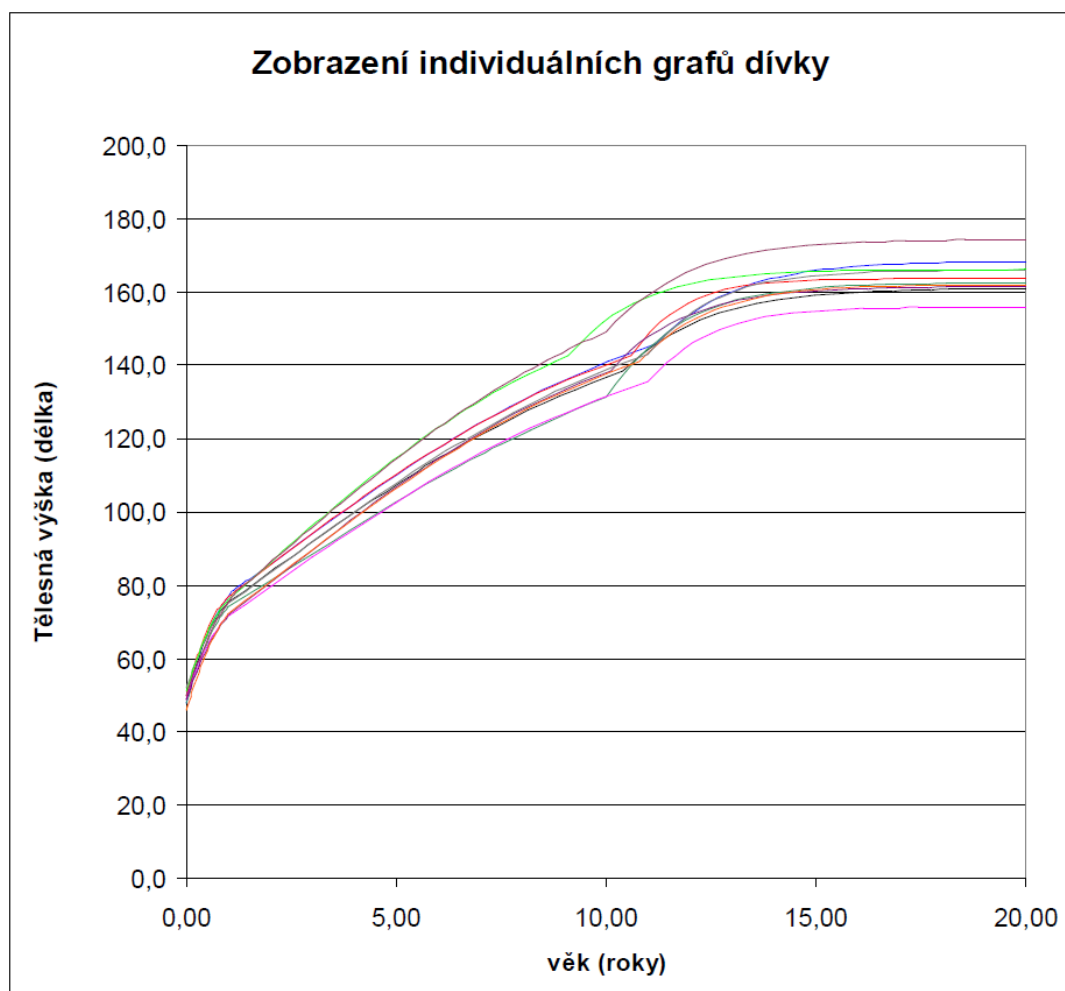
Následující grafická zobrazení, vyhotovená samostatně pro dívky a chlapce, slouží k ilustraci variability růstu, zachycené v souboru ELSPAC. Kvůli zachování alespoň minimální přehlednosti nebylo do jednoho grafu možné umístit více než 10 (resp. 11) individuálních křivek.

Ukázalo se, že tento zvolený způsob asi nejlépe graficky ilustruje individualitu růstové křivky každého jedince. V porovnání s ostatními křivkami je možno vidět rozdílné nástupy jednotlivých komponent růstové křivky, velikosti počátečních i limitních hodnot a maximálních přírůstků v jednotlivých komponentách. Také je možno hodnotit celkový průběh křivky. Jasně se ukazuje, že každý jedinec roste jinak a při srovnávání s „průměrným člověkem“ může často vzniknout dojem o „nesprávném, netabulkovém“ růstu. Individuální růstové programy, kanály, jsou nastaveny již od okamžiku vzniku jedince a v příhodných podmínkách dojde k „naplnění“ růstového programu u naprosté většiny lidí. Je velmi individuální, jakým způsobem a v jakém věku k tomu dojde, a pro hodnocení této variability je nejvhodnější záznam růstových parametrů – výstupů zpracování růstové křivky pomocí metody Dynamického fenotypu.

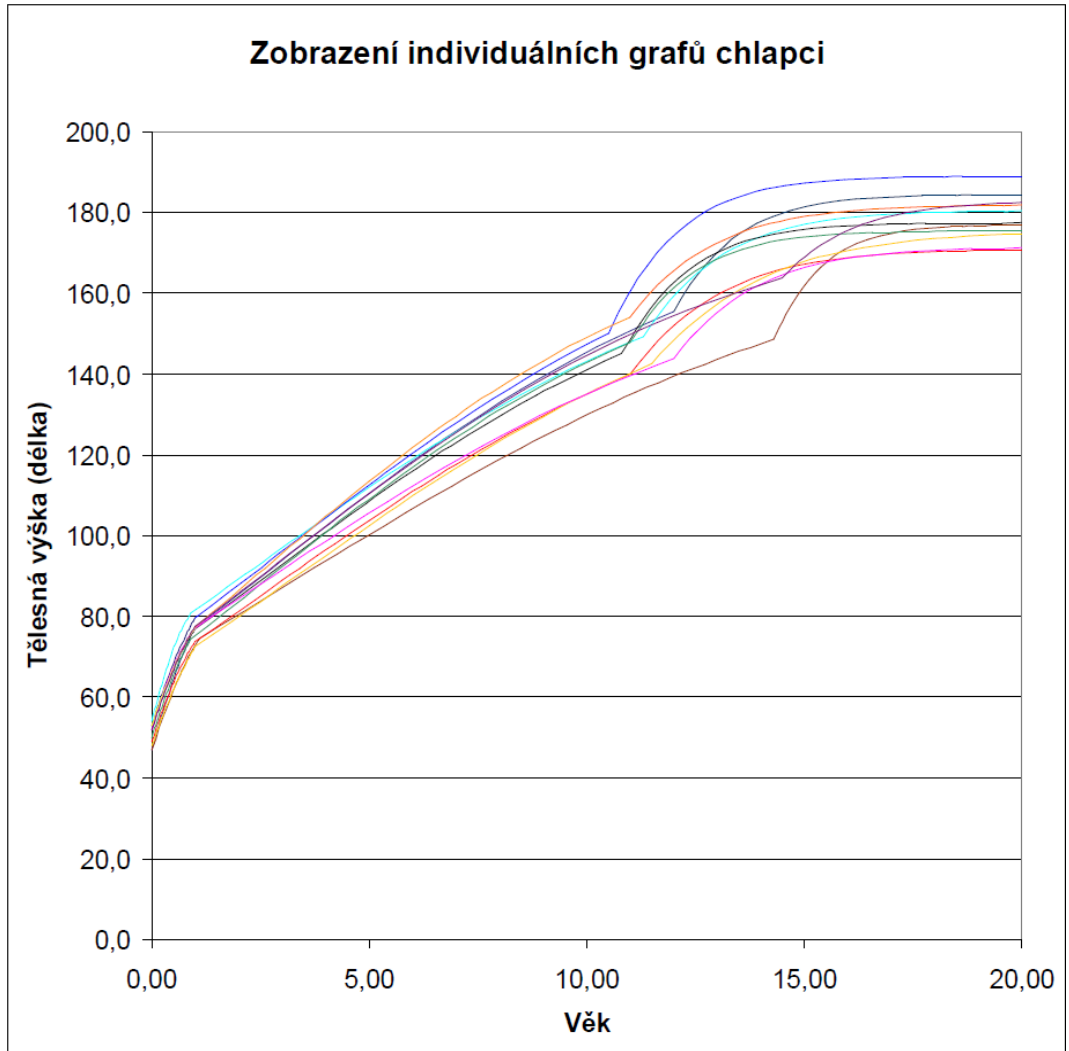
Dále se ukázala výrazně nižší variabilita průběhu růstových křivek u dívek. Menší variabilita u dospělé, finální výšky byla očekávaná. Překvapivé je však to, že u dívek je variabilita průběhu růstových kanálů výrazně nižší než u chlapců (viz Grafy 20 a 21).

Je možné, že menší rozptyl růstových kanálů u dívek je dán adaptací na reprodukční funkci ženy. Tato domněnka se zdá být podpořena poměrně konstantním věkem nástupu P – komponenty růstové křivky. Hodnoty věku menarché u dívek výzkumného vzorku vykazovaly vyšší rozptyl, avšak tento parametr je vysoce ovlivněn vlivy vnějšího prostředí. Růst do výšky je konzervativní a růstová křivka se od nastoupeného růstového kanálu odchyluje až po výraznější změně environmentálních faktorů. V průběhu fylogeneze se mohlo ukázat jako adaptačně výhodné, když dívky dosahovaly ukončení růstu poměrně konstantním způsobem. Jedná se však o spekulaci a bylo by potřeba většího vzorku a dalších analýz pro stanovení, případně ověření hypotézy.

Graf 20



Graf 21



5. DISKUZE

Tento text podává přehled dostupných matematických modelů využitelných pro hodnocení individuálních růstových dat, zvláště se ale zaměřuje na popis metody modelování založené na fyziologických procesech růstu – metody nazvané Dynamický fenotyp. Tvorba a vlastní využití modelu pro hodnocení individuálních longitudinálních růstových údajů (převážně účastníků studie ELSPAC) představovalo proces s řadou fází. V této kapitole se věnujeme diskuzi klíčových či problematických bodů s dostupnými informacemi z literatury.

5.1. DYNAMICKÝ FENOTYP A OSTATNÍ MATEMATICKÉ MODELKY

V současnosti existuje řada matematických přístupů k modelování lidského růstu; lze je rozdělit na modely parametrické a neparametrické (Hauspie, Molinari, 2004). Žádný z těchto modelů se však nevěnuje individuálnímu přístupu k modelování růstových dat. Vzhledem k velké individuální variabilitě lidského růstového procesu a nutnosti individuálního přístupu obzvláště v oblasti auxologické a obecně medicínské, Novákův model založený na modelování růstu biologického jedince je převratný a jeho přínos v pediatrii a antropologii neoddiskutovatelný.

Dynamický fenotyp je parametrický model růstu. Na rozdíl od ostatních parametrických modelů, jejichž parametry nemají biologickou relevanci (Gasser, Gervini, Molinari, 2004), Novákův přístup je založen právě na biologických (fyziologických) principech růstu a jeho parametry jsou plně interpretovatelné z biologického hlediska (Novák, Kukla, Zeman, 2007, Novák, Kukla, Čuta, 2008). V závislosti na rozdílných řídicích neuro-humorálních mechanismech dělí lidský růst na 3 samostatné komponenty korespondující s ICP komponentami, na které rozděluje lidský růst parametrický model Johana Karlberga (Karlberg, 1987).

5.2. DĚDIČNÝ RŮSTOVÝ POTENCIÁL

Do dynamického fenotypu byly postupně zaváděny některé funkce, specifické pro jeho využití při modelování lidského růstu. Jak již bylo uvedeno, jedním ze základních parametrů pro modelování růstu je limitní hodnota (asymptota), k níž křivka směřuje. V případě modelování růstu teplokrevných živočichů se pro stanovení asymptoty často používá hodnot, které odpovídají empiricky pozorovaným hodnotám pro daný druh, rasu, plemeno či hybridní kombinaci (Novák, 2005).

U člověka žádné takové standardy stanoveny být ze zřejmých důvodů nemohou – proto jsme v počátečních fázích používali jako asymptotickou hodnotu průměrné hodnoty zjištěné v rámci antropologických výzkumů (Bláha et al., 1987). To však bylo nepřijatelné z důvodu snahy o zachycení individuálního růstu a jeho modelování. Proto jsme se rozhodli využít metody aproximace růstového dědičného potenciálu. Dá se říci, že při početí získáme genetický „návod“ pro stavbu našeho organismu, který obsahuje také informace o rozměrech a podobě našeho těla v dospělosti – růstový potenciál (Cameron, 2002). Tato informace je modulována vnějšími i vnitřními vlivy, proto je velmi náročné odhadnout dospělou výšku jedince a stanovit nějaký standard pro populaci nelze. Existuje zřejmě limitní výška, růstový potenciál, pro lidský druh (Novák, osobní sdělení, 2007). Intenzivněji rostoucí evropské populace v posledních desetiletích (v období zlepšování socio-ekonomických podmínek) jsou důkazem lepšího naplňování tohoto „populačního“ potenciálu v rámci následujících generací.

Pro odhad dospělé tělesné výšky a tím dědičného růstového potenciálu existuje řada metod. Nejvíce rozšířenou metodou, která vychází z údajů rodičů a proto je zřejmě nejvhodnější pro kvalifikovaný odhad dospělé výšky alespoň částečně založený na dědičné informaci (a tím pádem vztahující se ke konkrétnímu jedinci), je metoda adjustované midparentální výšky (Vignerová, Bláha, 2001, Čuta, Kukla, Novák, 2010). Ani tato metoda není ideální – je v ní zakomponován prvek, vycházející z rozdílu mezi dospělou průměrnou výškou pro české muže a ženy (± 13 cm) a metoda je zatížena chybou – tolerancí (± 10 cm), do které by však mělo spadat 95 % české populace (Lebl, Krásničanová, 1996). Dále se vrátíme ke korekci této populační

i metodické odchylky – v pozdější fázi práce jsme měli k dispozici údaje osmnáctiletých účastníků studie ELSPAC s již téměř ze 100 % ukončeným růstem (Bayley, Pineau, 1952) a bylo možné korigovat limitní hodnotu křivky vypočtenou pomocí adjustované midparentální výšky.

V každém případě se jednalo o pokrok ve srovnání s doposud používanými parametrickými modely, jejichž asymptotická hodnota se musí složitě vypočítávat z růstové křivky a není použitelná jako výstup modelové křivky – na rozdíl od metody Dynamického fenotypu tedy ostatní parametrické modely nenabízejí možnost predikce a nefungují mimo rámec konkrétních empirických dat (Hauspie, Molinari, 2004).

Využití dědičného růstového potenciálu s sebou přináší i určité problematické body. Metoda výpočtu pomocí adjustované midparentální výšky nemůže ze své podstaty přesně predikovat dospělou tělesnou výšku jedince. I tak se jedná o nejvhodnější dostupný nástroj, který pracuje s údaji rodičů. Tělesná výška rodičů však je fenotypový znak a jen zprostředkovaně vypovídá o genetické informaci, kterou rodiče předávají svým potomkům. Nerozlišuje také mezi genetickou informací přijatou od matky a od otce (kromě kalkulace s populačním rozdílem mezi průměrnou tělesnou výškou žen a mužů), přitom při vzniku zygoty dochází k rekombinaci DNA a není možné určit, jakou část přijal potomek od matky a jakou od otce. Proto adjustovaná midparentální výška dvou bratrů je ve výpočtu stejná, avšak růstový fenotypový projev jejich genotypu může být rozdílný – Wilson (1976) a Kaur a Singh (1981) uvádějí, že až 92 % růstu tělesné výšky může být přičítáno vlivu genetické složky. Vzhledem k tomu, že neexistuje žádná přesnější metoda predikce dospělé výšky, využili jsme metodu adjustované midparentální výšky jako tu nejvhodnější.

V metodice studia „růstových“ genů malého účinku byl učiněn mohutný pokrok, jejich identifikace byla ještě donedávna takřka nesplnitelným úkolem. Pokrok v sekvenaci lidského genomu a v genetické statistice umožnil velký rozvoj poznání v oblasti genetiky lidského růstu (Towne, Demerath, Czerwinski, 2002). I přesto není možné v jednoduchosti označit jednotlivé geny, které jsou zodpovědné za konkrétní podobu individuálního růstu. Kombinace efektů řady genů malého účinku dává jakýsi růstový plán, vymezuje kanál, který je poté modulován vlivem faktorů pro-

středí (Bogin, 1999). Genetika v tomto případě není schopna podat jasnou odpověď a univerzální metodu, jak predikovat tělesný růst. Metoda adjustované midparentální výšky se ukazuje jako nejvhodnější metoda odhadu limitní hodnoty pro tělesnou výšku v dospělosti. Dynamický fenotyp je s jejím využitím schopen poskytnout relevantní predikci růstu konkrétního jedince.

5.3. DYNAMICKÝ FENOTYP JAKO METODA PREDIKCE RŮSTU

Metodický přístup Dynamického fenotypu vychází ze dvou základních předpokladů:

- každý model musí vycházet z principu fyziologických dějů, na kterých je založen. Simulování růstové křivky nemůže být pouze matematickým cvičením, ve kterém se snažíme najít jednoduchou formální shodu mezi reálnou a matematicky modelovanou růstovou křivkou (Ludwig, 1929)
- každá růstová křivka je definována třemi parametry (Winsor, 1932).

V případě Dynamického fenotypu se vlastně jedná o tři růstové křivky, každá pro jednu ze tří I, C a P komponent modelu. Celý model tedy vyžaduje 9 parametrů (avšak asymptota pro komponentu C a P je shodná, takže celkově je potřeba 8 parametrů). Pro modelování kompletního růstu jedince je tedy pro každou z komponent třeba znát tyto parametry. Není možné predikovat kompletní růstovou křivku pouze na základě údajů o komponentě I; o každé komponentě je potřeba znát alespoň tři body pro úspěšné proložení modelové křivky. Některé z parametrů modelu jsou zároveň empirickými změřenými body (např. počáteční bod I komponenty a ve většině případů i celé růstové křivky), takže je individuální, kolik empirických údajů je potřeba. Základní požadavek pro to, aby každá růstová křivka jedince mohla být modelována, je existence tří parametrů pro každou z jejích komponent (a empirický údaj k proložení křivky, který však v určitých případech může sloužit i jako parametr křivky). V případě, že jsou dostupné údaje pouze pro jednu nebo dvě komponenty křivky, modelový přístup Dynamického fenotypu může sloužit k predikci růstu do ukončení fáze růstu modelované funkcí příslušné komponenty.

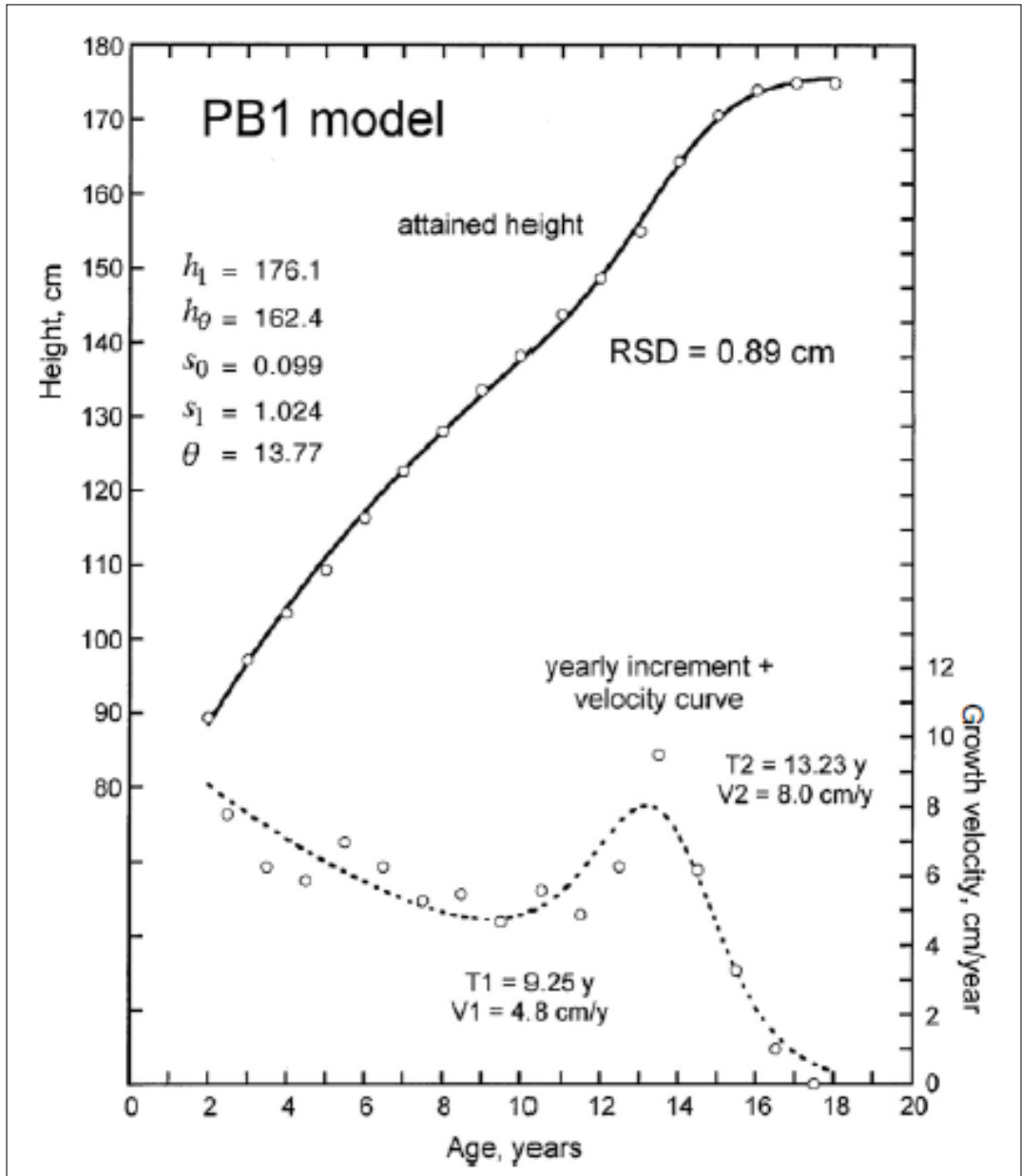
5.4. INFLEXNÍ BOD P KOMPONENTY RŮSTOVÉ KŘIVKY

Při modelování růstu na základě individuálních dat z Brněnské longitudinální studie (a později i při modelování růstových údajů z osmnáctileté fáze vyšetřování v rámci studie ELSPAC) jsme zaznamenali neočekávaný fenomén. Na křivkách růstu tělesné výšky (a v menší míře i na křivkách růstu tělesné hmotnosti) jsme zaznamenali předsazení inflexního bodu na růstové (distanční) i rychlostní křivce modelující komponentu P před vlastní, na empirických datech zaznamenanatelný, nástup komponenty P v růstovém grafu. Znamená to, že růstová rychlost (a maximální přírůstek) pubertální komponenty lidského růstu je metodou Dynamického fenotypu zaznamenána již před projevem této komponenty na empirických hodnotách růstu tělesné výšky či hmotnosti. S popisem tohoto jevu jsme se u žádného autora neseťkali; Bouchalová (1987) pouze uvádí věkový údaj nástupu pubertálního výšvihu na rychlostní křivce. Neparametrické metody modelování nejsou vhodné pro modelování individuálního růstu, hledali jsme proto vysvětlení u autorů zabývajících se parametrickým modelováním lidského růstu. Avšak ani Preece-Baines (1978) model, ani BTT (Bock, Thissen, 1980) model, ani Count-Gompertz (Shohoji-Sasaki, 1987) model žádný takový fenomén nezaznamenávají (viz Graf 22, 23 a 24).

Karlberg (1987) sice na individuálních příkladech uvádí variabilní nástup pubertální komponenty křivky – vztah inflexního bodu rychlostní křivky k růstové křivce P komponenty – u jedinců s raným dozráváním (early maturers) je inflexní bod – nejvyšší růstová rychlost – posunutá k počátku komponenty P, u jedinců s pozdním dozráváním (late maturers) je inflexní bod posunut ke středu či do decelerační fáze komponenty P (viz Graf 25).

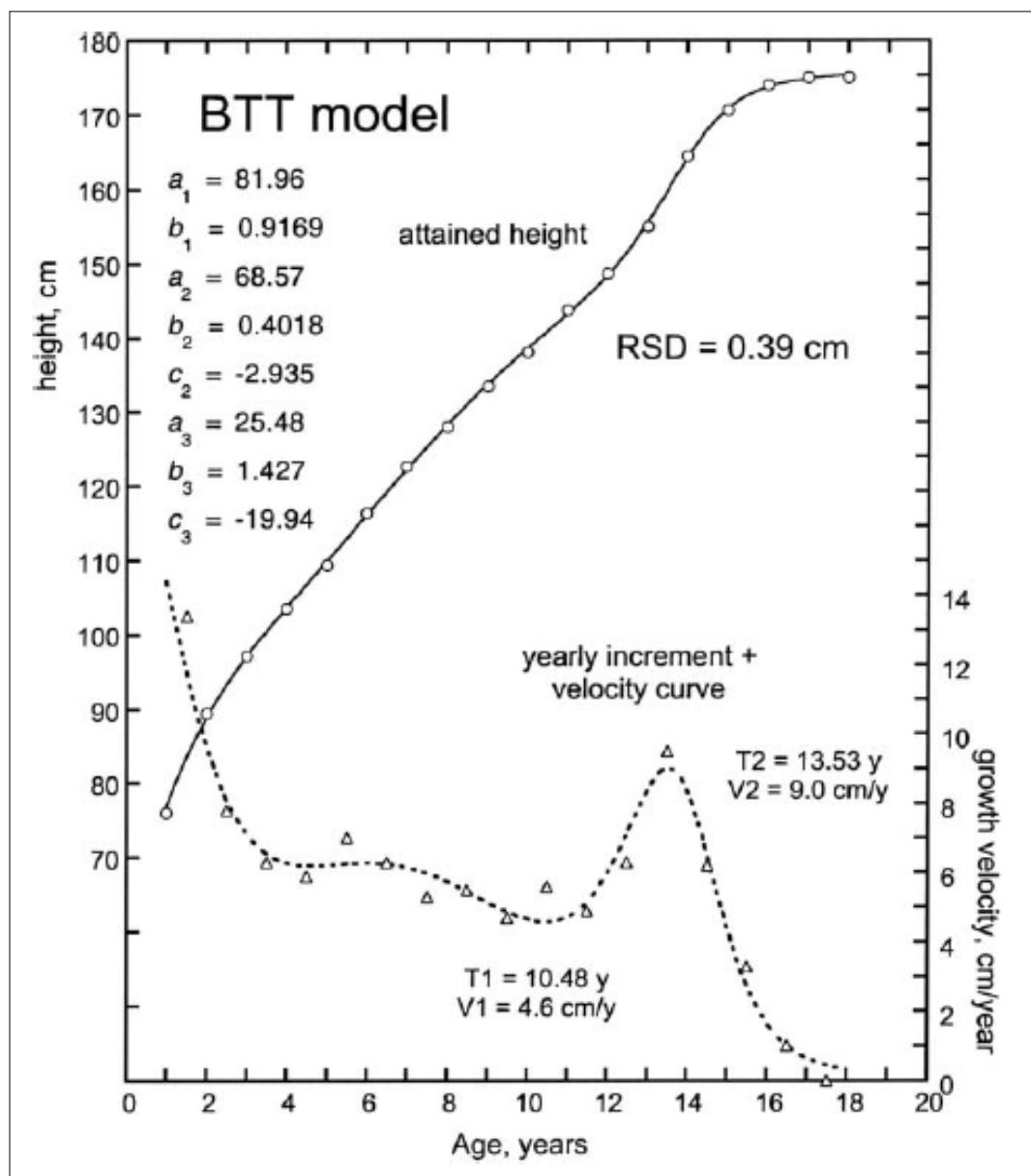
Ani u Karlberga se však nevyskytuje zmínka o maximálním přírůstku v inflexním bodu ještě před fenotypovým projevem komponenty P. Pokusili jsme se tento fenomén interpretovat: složitý proces lidského růstu reaguje na změny vnějšího i vnitřního prostředí s určitým zpožděním díky homeostatické funkci fyziologických řídicích organismů. To má za následek pozdější fenotypový projev nástupu P komponenty růstové křivky a na akceleraci růstové rychlosti. Tato teorie je podpořena i tím, že růst tělesné hmotnosti fenotypově odpovídá nástupu P komponenty a

Graf 22 (zdroj Hauspie, Molinari, 2004)



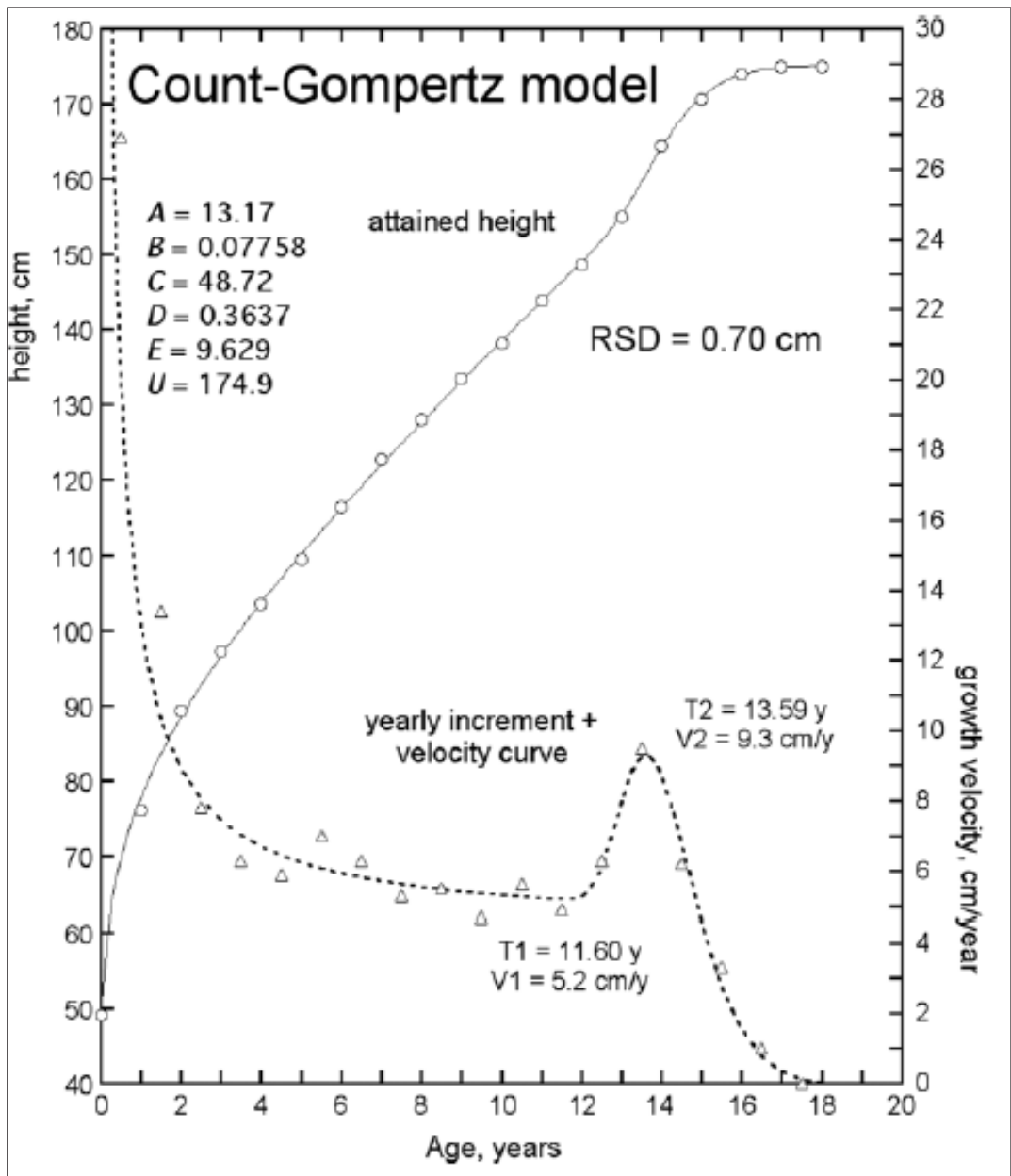
okamžiku nejrychlejšího růstu (maximálního přírůstku) pružněji než tělesná výška. Růst tělesné výšky je mnohem konzervativnější ve srovnání s reakcemi růstu tělesné hmotnosti. Tělesná hmotnost mnohem dynamičtěji reaguje na výkyvy v příjmu

Graf 23 (zdroj Hauspie, Molinari, 2004)



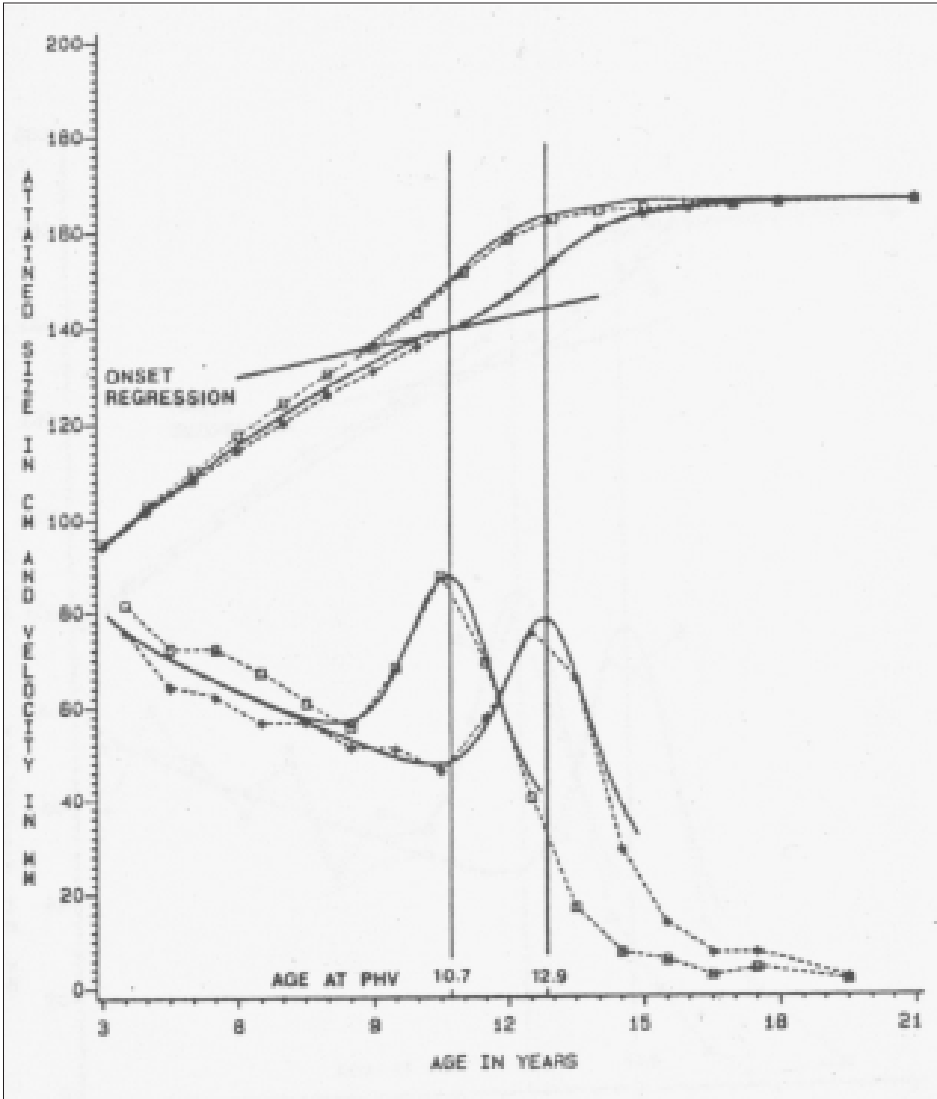
energie. Je to dáno výrazně vyšší komplexností růstu tělesné výšky (od genetického pozadí, přes fyziologické regulační procesy až po počet orgánových struktur, které se na růstu tělesné výšky podílejí). Proto se reakce na nástup pohlavních hormonů (jak ji zaznamenáme na rychlostní křivce – křivce výškových/hmotnostních přírůstků

Graf 24 (zdroj Hauspie, Molinari, 2004)



i na křivce růstové – distanční, odrážející fenotypový projev růstového „programu“) u růstu tělesné výšky objevuje se zpožděním oproti křivce hmotnostní. Systému růstu tělesné výšky jednoduše trvá déle, než zareaguje na dynamické změny v řízení růstového procesu (Novák, osobní sdělení, 2007).

Graf 25 růst dívek s raným nástupem puberty a s pozdním nástupem puberty (zdroj: Karlberg, 1987)



5.5. FUNKCE ZMĚNY LIMITNÍ HODNOTY KŘIVKY ΔD_X

Modelování individuálních růstových křivek probandů studie ELSPAC byl dlouhodobý proces, a tak v průběhu prací začali účastníci výzkumu dosahovat věku osmnácti let. To nám umožnilo porovnat vypočtenou hodnotu dědičného růstového potenciálu (metodou adjustované midparentální výšky) s reálnými hodnotami, kterých dosáhli účastníci studie ELSPAC v období předpokládaného ukončení tělesného růstu. Metoda adjustované midparentální výšky v sobě zahrnuje populační koeficient a deklaruje chybu ± 10 cm (Lebl, Krásničanová, 1996), takže jsme očekávali odchylky mezi predikovanými a pozorovanými hodnotami. Hodnota dědičného růstového potenciálu je použita v modelu Dynamického fenotypu jako asymptotická hodnota křivky, jeden ze základních biologických parametrů křivky. V případě, že máme k dispozici hodnotu tělesné výšky v dospělosti zjištěnou empiricky, je možné ji využít jako asymptotickou hodnotu pro modelovou křivku, jak tomu je u některých parametrických přístupů (Hauspie, Molinari, 2004). Funkce změny limitní hodnoty ΔD_X umožňuje uživatelům metody Dynamického fenotypu upravit průběh křivky *ad hoc* směrem k nové asymptotě, v případě, že odchylka vypočtené limitní hodnoty (dědičného růstového potenciálu) od skutečně pozorované je větší než vyžadovaná 3 %. Numerická hodnota ΔD_X je využitelná při hodnocení spolehlivosti výpočtu dědičného růstového potenciálu pro každého jedince a zároveň je možno ji použít při hodnocení faktorů ovlivňujících individuální růst či jako doplňující parametr růstové křivky. Mezi účastníky studie ELSPAC se našly ne zcela výjimečné případy, kdy se pozorované hodnoty tělesné výšky v osmnácti letech výrazně lišily od hodnot predikovaných pomocí adjustované midparentální výšky (max +13 cm, min -11,5 cm). Nejčastěji se však dle očekávání vyskytovaly případy, kdy odchylka finální výšky, tedy limitní hodnoty pro komponenty C a P růstové křivky odpovídala (s 3% chybou) limitní hodnotě vycházející z dědičného růstového potenciálu.

Již bylo uvedeno výše, že růstový kanál jedince je do určité míry ovlivňován vlivy prostředí a přestože homeorhetické fyziologické kontrolní mechanismy udržují jedince v rámci jeho růstového kanálu, malé výkyvy jsou běžné. Genetická informace získaná od rodičů v okamžiku vzniku zygoty (biologického jedince) je neměnná,

růstový kanál je nastartován a pro každého jedince daný; růst je od okamžiku vzniku jedince samoregulačním autonomně se rozvíjejícím procesem (Waddington, 1957). Až do momentu ukončení diferenciací jednotlivých orgánových soustav a embryonální fáze vývoje mají geny v individuální ontogenezi hlavní řídicí roli. Od tohoto období (období vzniku plodu) je růst řízen cestou exprese genetické informace do široké škály proteinů; jedná se o složitou posloupnost exprese genetické informace v přesně odpovídajícím okamžiku, produkce komplexu proteinů vytvářejících proteom a neurohumorálního řízení (Bogin, 1999, Novák, osobní sdělení 2007).

Výraznější odchylky od dědičného růstového potenciálu (větší než 3 %) mohou být vysvětleny následovně: v případě výrazných odchylek v negativním smyslu mohlo v průběhu vývoje dojít k tak závažné a dlouhodobě negativní změně podmínek pro růst, že u jedince došlo k vybočení z růstového kanálu a již se před ukončením růstu nestihne vrátit do svého „naprogramovaného“ kanálu. V případě výrazných odchylek v pozitivním smyslu se může jednat o projev zlepšení socio-ekonomických (environmentálních) podmínek oproti podmínkám pro růst rodičů pozorovaného jedince. Mohlo dojít k tomu, že jeden (nebo oba) z rodičů nemohli kvůli nevhodným podmínkám naplnit svůj růstový potenciál. Tento potenciál však předali svým potomkům a ti jej ve zlepšených podmínkách mohli naplnit.

Podobným způsobem je možné vysvětlovat působení sekulárních trendů (Bogin, 1999). Ještě komplikovanější se situace stává, pokud začneme brát v potaz mezipopulační variabilitu tělesné výšky. Existuje řada teorií, které tuto pozorovanou, geograficky „orientovanou“ variabilitu vysvětlují – ať už se jedná o adaptační mechanismy na nadmořskou výšku, termoregulační adaptace, adaptace na množství a kvalitu dostupné potravy (Bogin, 1999, Beneš, 1994). V průběhu mnoha a mnoha generací došlo u rozdílně adaptovaných populací k fixaci této výhodné adaptace a tím i dědičný růstový potenciál má každá z těchto rozmanitých populací rozdílný. I v tomto případě se však projevuje environmentální modulace genetické informace – například studie tělesného vzrůstu imigrantů z Jihoamerických vysokohorských oblastí či oblastí jihovýchodní Asie do USA prokázaly významné zvětšení tělesné výšky potomků narozených v prostředí výhodnějších socio-ekonomických podmínek (více viz Bogin, 1999, Malina, Bouchard, Bar-Or, 2004).

A ještě existuje jedno, méně populární, avšak plausibilní vysvětlení, které se dá

shrnout v lapidárním citátu: „Pater semper incertus est.“ Podle jednoho z výzkumu paternity se od 3 % dětí (a v závislosti na sociálním prostředí rodin až ke 30 % dětí) rodí z mimomanželských kontaktů (Gilding, 2009). V tomto případě je jasné, že jakékoli predikční metody založené na údajích rodičů selhávají, naopak poskytují zavádějící informace.

5.6. INDIVIDUÁLNÍ RŮSTOVÉ VZORCE V DYNAMICKÉM FENOTYPU

Z důvodů lépe srozumitelného popisu individuálního růstového procesu bylo vytvořeno několik typů kategorizace. V našich podmínkách je nejrozšířenější dělení do 5 růstových vzorců (Lebl, Krásničanová, 1996). Každý vzorec je definován slovním popisem základních charakteristik růstové křivky jedince. Podle nástupu jednotlivých fází vývoje a vztahu růstu jedince k tělesné výšce rodičů přiřazujeme hodnoceného jedince k odpovídajícímu růstovému vzorci. Podle našeho zjištění však časování nástupu jednotlivých fází růstu je natolik individuální, že pro určité procento jedinců není 5 základních vzorců dostačujících. Při hodnocení růstových křivek osmnáctiletých účastníků studie ELSPAC jsme rozšířili základní vzorce (*Růstový vzorec 1* – průměrná výška; *Růstový vzorec 2* – časný pubertální výšvih; *Růstový vzorec 3* – delší dětské období; *Růstový vzorec 4* – familiárně malý vzrůst; *Růstový vzorec 5* – familiárně velký vzrůst). Přestože jsme museli provést číselné rozšíření přidáním desetinných čísel za číslo značící kategorii danou obecnými růstovými vzorci, ukázalo se, že metoda Dynamického fenotypu je schopna modelováním růstového procesu konkrétního jedince popsat jeho autoregulační růstový program. Parametry Dynamického fenotypu jsou natolik citlivé, že zachytí i malé individuální variace v růstovém programu, a proto je v jednotlivých případech vhodné provést určité upřesnění stávajících růstových vzorců.

Gasser et al. (2001) i Karlberg (1987) používají též kategorizaci individuálních růstových vzorců, jejich kategorie jsou však stručnější: vyčleňují jen dvě skupiny, které si zasluhují bližšího zájmu – *early maturers* a *late maturers* – jedinci s raným a pozdním nástupem puberty (viz Graf 25). Kategorizaci na jedince s raným a pozdním nástupem puberty používá také Bouchalová (1987).

Výstupy z metodického přístupu modelování lidského růstu metodou Dynamického fenotypu ve formě biologicky interpretovatelných parametrů jsou použitelné pro kategorizaci lidského růstu podle libovolné metodiky. Parametry Dynamického fenotypu, určující nástup každé z komponent modelové růstové křivky, dávají přesný časový údaj počátku každé z křivek a proto slouží k detailní kategorizaci individuálního růstu.

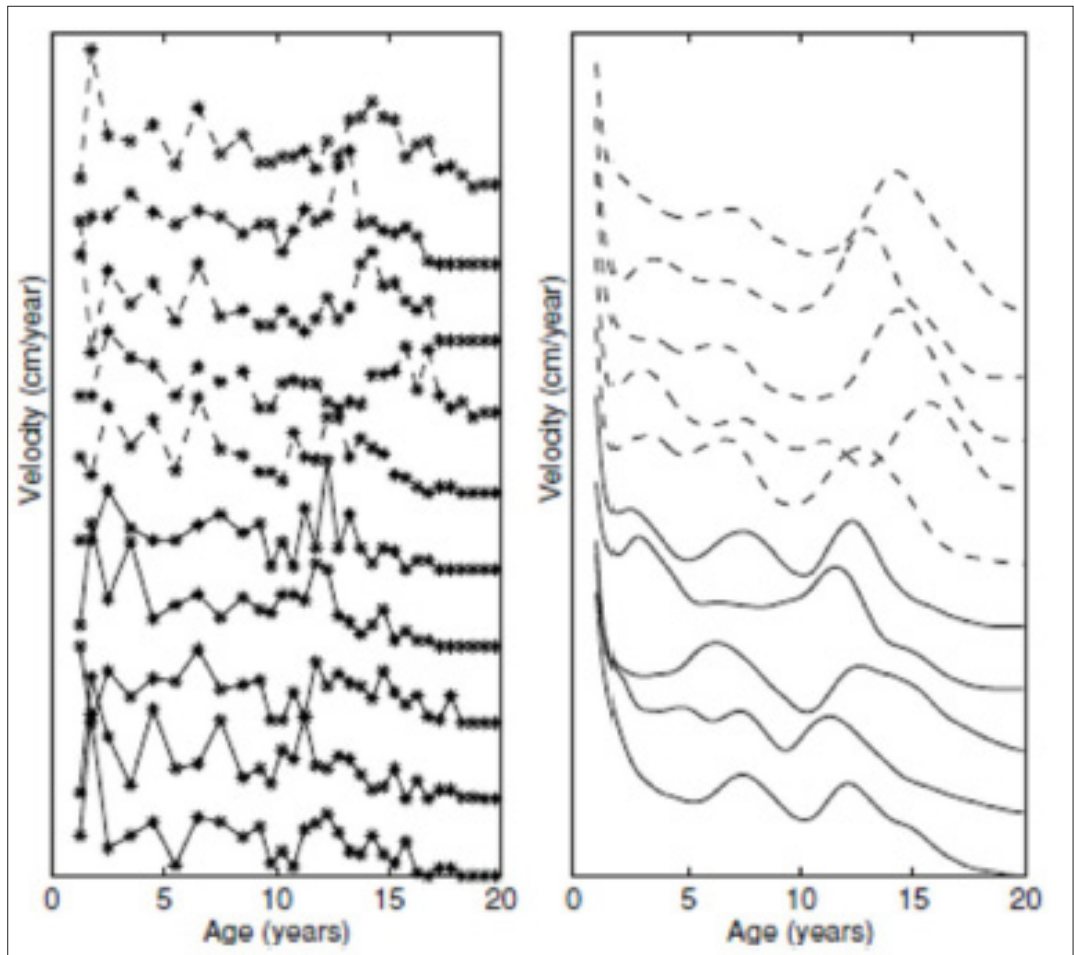
5.4.6. SUMÁRNÍ ZOBRAZENÍ INDIVIDUÁLNÍCH RŮSTOVÝCH KŘIVEK

Ukázalo se, že způsob vynášení individuálních křivek do sumárních grafů asi nejlépe ilustruje individualitu růstové křivky každého jedince. V porovnání s ostatními křivkami je možno vidět rozdílné nástupy jednotlivých komponent růstové křivky, velikosti počátečních i limitních hodnot a maximálních přírůstků v jednotlivých komponentách. Tento postup také umožňuje hodnotit celkový průběh růstové křivky.

Je to však postup, který nese určité nevýhody. Do jednoho grafu je možné z důvodu zachování přehlednosti vynést pouze omezené množství individuálních růstových křivek. Z toho důvodu tato metoda, ač má velkou vypovídací hodnotu, není použitelná pro komparaci větších výzkumných vzorků. Pracujeme však na způsobu automatizace vynášení křivek náhodně do řady souhrnných grafů v programu R, aby bylo možné provádět srovnání většího množství individuálních křivek.

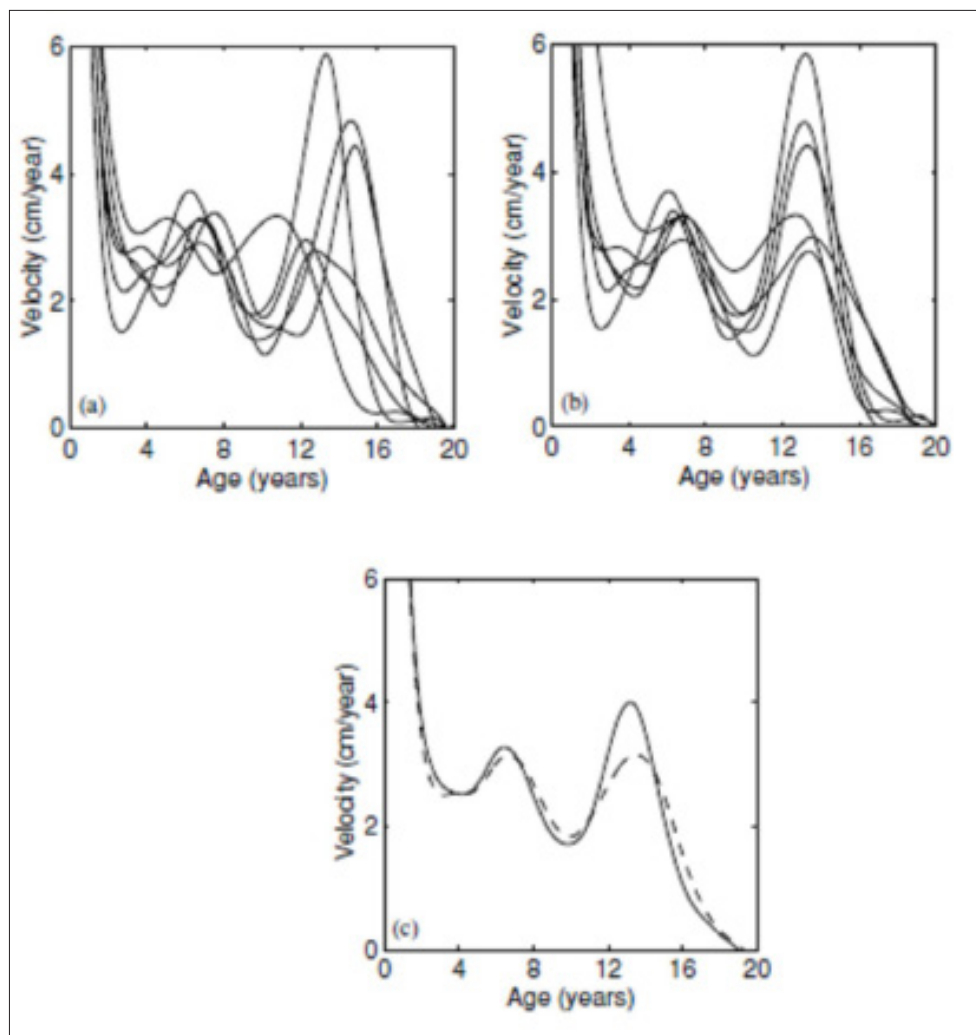
Postup sumárního zobrazení růstových křivek není nijak neobvyklý. Rozličné metodické přístupy jej využívají jako pomocnou metodu nebo jako mezistupeň v komplexním metodickém postupu: principem neparаметrického modelování je z dat obsahujících velké množství šumu – „noisy data“ – vyextrahovat společný matematický model, který leží v pozadí (Gasser, Gervini, Molinari, 2004). Metoda jádrového odhadu se využívá na vyhlazení souborné křivky reprezentující růst celého vzorku, lze ji však použít i k vyhlazení individuálních křivek, které lze sumárně zobrazit (viz Graf 26).

Graf 26 sumární zobrazení nevyhlazených a vyhlazených rychlostních křivek metodou jádrového odhadu (zdroj Gasser, Gervini, Molinari, 2004)



Podobně je sumární zobrazení růstových (či rychlostních) křivek využito jako mezistupeň v metodologii neparametrického modelování pomocí strukturální analýzy. Řada rychlostních křivek vyhlazených metodou jádrového odhadu je postupně „vyladěna“ a výsledkem je jedna reprezentativní průměrná strukturální křivka (viz Graf 27).

Graf 27 vyhlazené rychlostní křivky, jejich „vyladěné“ zobrazení a výsledná průměrná strukturální křivka (zdroj Gasser, Gervini, Molinari, 2004)



Tento metodický přístup je opačný oproti přístupu využívajícího zobrazení na základě modelových křivek Dynamického fenotypu. Neparametrické modely se pokoušejí z variabilních dat část variability odstranit a získat obecný model, který datům nejlépe odpovídá. Parametrický model Dynamického fenotypu vychází z fyziologických zákonitostí růstu, čímž je obecný model platný pro každého jedince; oproti ostatním modelům je na individuální variabilitě založen a vynesení individuálních křivek v souhrnném zobrazení slouží k vytvoření vizuální představy o průběhu každé z křivek v porovnání s ostatními jedinci.

Při zobrazení individuálních růstových křivek dívek (mladých žen) jsme se setkali s poměrně malou variabilitou jak u dosažené dospělé výšky, tak i u celkového průběhu jednotlivých růstových kanálů. Ještě výrazněji se to projevuje ve srovnání s křivkami chlapců (mladých mužů), kde je variabilita jak ve finální výšce, tak v nástupu jednotlivých komponent růstové křivky výrazně vyšší. Mohli bychom spekulovat o existenci vztahu pozorovaného fenoménu k teorii *life-history* a rozdílným přístupům muže a ženy k reprodukčním strategiím (Charnov, 1993); menší rozptyl růstových kanálů u dívek může být dán adaptací na co nejvyšší stabilitu v období dozrávání k reprodukčnímu věku u ženy. Pro ženu je reprodukce a následná péče o děti vysoce energeticky náročná (Charnov, 1993), a proto by mohl být stabilní vývoj v období puberty bez výrazných energetických výkyvů výhodný. Vzorek, který jsme tímto způsobem analyzovali, je však malý na vytváření dalekosáhlých hypotéz a navíc v něm zřejmě nejsou zastoupeny rovnoměrně všechny zdravotní kategorie populace mladých dospělých. Výzkumný vzorek, analyzovaný ve fázi hodnocení růstových řad pomocí Dynamického fenotypu v osmnácti letech, pochází totiž z pediatricko-antropologického vyšetření – bez doplněných údajů ze zdravotních dotazníků. Není tedy možné říci, že vzorek splňuje podmínky reprezentativního výběru – k pediatricko – antropologickému vyšetření se hlásili aktivní, interesovaní jedinci, kteří dlouhodobě aktivně spolupracovali s výzkumným týmem.

Proto vysvětlení rozdílné variability pomocí teorie *life-history* považujeme za příspěvek do diskuze o individuálním růstu a vývoji a za odrazový můstek pro další analýzy.

Na úplném počátku prací s longitudinálními růstovými daty studie ELSPAC jsme si stanovili jako primární a zároveň ultimátní cíl zhodnocení vlivu environmentálních faktorů, které jak negativně, tak pozitivně ovlivňují lidský růst. Takové analýzy vyžadují pokročilý statistický aparát. Nejběžněji se k provázání biologických proměnných ke genetickým, environmentálním a demografickým faktorům využívá vícenásobné regrese, analýzy hlavních komponent, faktorové analýzy a případně modelováním relevantních modelů pomocí SEM (Structural Equations Model) – modelování strukturálních rovnic (Verleye et al, 2004).

Tyto postupy jsou velmi náročné na zvládnutí složitého statistického aparátu a ve výsledku stejně neumožňují individuální zhodnocení faktorů, které mají vliv na růst. Pomocí metody Dynamického fenotypu můžeme přistupovat k hodnocení těchto faktorů individuálním způsobem. Jednou možností, kterou model DF nabízí, je hodnocení množství energie, kterou musel konkrétní jedinec v daném bodu své růstové křivky přijmout, a vztahení této energie k energetické hodnotě stravy, kterou jedinec přijímal. Tento přístup bohužel nebylo možné použít vzhledem povaze výživových dat sbíraných v rámci studie ELSPAC. V dotaznících byly zjišťovány spíše stravovací návyky a druhy běžně přijímaných pokrmů, než přesné složení a denní nutriční dávky.

Druhým přístupem, který je pro naše údaje vhodnější, je využití bohaté databáze zdravotních a environmentálních údajů o konkrétním jedinci k vyhodnocení bodů nebo úseků na jeho růstové křivce, kdy došlo k výraznému poklesu energie využitě k růstu. Vhodné by bylo sledovat, zda nízké (nebo naopak vysoké) hladiny energie využitě k růstu mají vztah k nějakým stresovým situacím (fyzického či psychologického) rázu.

6. ZÁVĚR

Doposud známé metody modelování lidského růstu lze zařadit do dvou kategorií - modely neparametrické a modely parametrické.

Dynamický fenotyp je nově vytvořený parametrický model, založený na hodnocení růstového procesu biologického jedince. Vychází z předpokladu, že růst člověka jako biologického individua se řídí programem, který je nastaven již v okamžiku vzniku zygoty. Růst je fenotypovým projevem tohoto programu, který logicky musí být řízen fyziologickými zákonitostmi organismu – anabolickými a katabolickými procesy. Protože Novákův modelový přístup vychází z biologických zákonitostí a růst modeluje na základě energetické bilance organismu, i jeho parametry jsou biologicky plně interpretovatelné. Model se řídí základní Winsorovou (1932) premisou, že každá růstová křivka (logistická i Gompertzova) je definována třemi parametry. U modelu Dynamického fenotypu modelovou křivku popisují tři parametry pro každou ze tří komponent křivky; parametry vycházejí z energetických předpokladů růstu. Jedná se o počáteční bod každé komponenty – bod jejího nástupu (*onset*) – X_0 , druhým parametrem je asymptotická (limitní) hodnota, ke které křivka směřuje – X_L a třetím, pro výsledný tvar křivky rozhodujícím parametrem je maximální přírůstek v inflexním bodu křivky (v místě největší růstové rychlosti, na hranici mezi autoakcelerační a autodecelerační fází) – dX_{max} . Model Dynamického fenotypu je možné použít pro modelování jakéhokoli rozměru lidského těla, který roste.

Každá ze tří komponent růstové křivky je modelována vlastní růstovou funkcí, která je řízena popsány třemi parametry. Parametrický model Dynamického fenotypu vychází z běžného dělení lidské růstové křivky na infantilní část – komponentu *Infancy* (I), na dětskou část – komponentu *Childhood* (C) a na pubertální část – komponentu *Puberty* (P). Toto dělení je založeno na systémech humorální regulace, které jsou pro každou komponentu jiné a jsou odděleny významnými vývojovými milníky. Komponenta I je řízena systémem intrauterinních hormonů, jejichž vliv postnatálním vývoji doznívá; na ni navazuje komponenta C, která je řízena primárně růstovým hormonem, jedná se o fázi nejpomalejšího růstu. Komponenta P

je odstartována počátkem dozrávání organismu k reprodukci a je řízena kombinací růstového hormonu a pohlavních hormonů.

Každá z komponent je modelována samostatnou růstovou funkcí. Komponenta I je modelována Gompertzovou funkcí, komponenta C a P jsou modelovány logistickými funkcemi. Tato kombinace matematických funkcí pro parametrické modelování růstu již byla dříve využita, ale s limitovaným úspěchem – model Dynamického fenotypu je převratný ve svém zaměření na biologické individuum, v biologické interpretovatelnosti a významu svých parametrů a v tom, že je založen na fyziologických zákonitostech růstu.

Další velmi významnou charakteristikou Dynamického fenotypu je jeho schopnost predikce růstového procesu, v příhodných podmínkách predikce až k dosažení dospělé výšky. Na rozdíl od ostatních deskriptivních parametrických modelů Dynamický fenotyp vychází z Waddingtonova (1957) principu kanalizovaného růstu a na základě individuálních dat modeluje konkrétní růst daného jedince a je schopen (v případě přítomnosti minimálního nutného množství empirických údajů pro každou z komponent křivky) predikovat růstový proces do dospělosti.

Model Dynamického fenotypu vyniká svou uživatelskou nenáročností. Současná verze funguje na bázi částečně automatizovaného pracovního listu MS Excel. Uživatel zadá růstová data probanda a údaje rodičů a pod vizuální kontrolou pomocí iteračního postupu manipuluje s parametry jednotlivých částí křivky tak, aby dosáhl perfektního proložení modelové křivky empirickými daty. To činí Dynamický fenotyp ideálním nástrojem pro monitorování a modelování růstových dat ve všech odvětvích, která se zabývají růstem konkrétního jedince – od antropologie přes praktickou pediatrii až po klinické medicínské obory. Dynamický fenotyp je však vhodný i pro modelování souhrnných dat jak z průřezových, tak longitudinálních studií a pro srovnávací vnitropopulační i mezipopulační analýzy.

Jak již bylo uvedeno, model Dynamického fenotypu je založen na principu energetické bilance organismu – na procesech anabolismu a katabolismu. Díky tomu umožňuje tento metodický přístup naprosto unikátní provázání růstových dat s údaji o přijaté energii z potravy a tím tedy i o vlivu stravy na tělesný vývoj jedince.

V průběhu ověřování modelu Dynamického fenotypu na longitudinálních datech

byl navržen postup stanovení asymptotické hodnoty lidské růstové křivky. Limitní hodnota je jedním z parametrů, který je pro konstrukci růstové křivky nezbytný. Při modelování růstu teplokrevných živočichů lze jako limitní hodnotu stanovit hodnotu očekávanou pro rasu, plemeno nebo hybridní kombinaci. Též u člověka lze použít hodnoty stanovené jako průměrné pro danou populaci. Při snaze o individuální přístup k modelování lidského růstu se nám tento přístup tvorby „virtuálních jedinců“ zdál neadekvátní. Pro stanovení asymptotické hodnoty jsme využili konceptu dědičného růstového potenciálu. Dědičný potenciál jsme vypočetli pomocí adjustované midparentální výšky, pro tělesnou hmotnost je výpočet odvozen od adjustované midparentální výšky, avšak je méně spolehlivý – tělesná hmotnost na rozdíl od tělesné výšky není omezena žádnou „finální“, „dospělou“ hmotností. Na vzorku dětí – adolescentů studie ELSPAC jsme ověřili vhodnost použití dědičného růstového potenciálu jako limitní hodnoty pro růstovou křivku. Dále jsme měli možnost ověřit spolehlivost vypočtené limitní hodnoty ve srovnání s dosaženou tělesnou výškou v období rané dospělosti – v osmnácti letech – kdy můžeme předpokládat dosažení takřka 100 % finální tělesné výšky. Navrhli jsme a ověřili vhodnost použití funkce ΔDx , která umožňuje korigovat průběh křivky s ohledem na rozdíl faktické dosažené finální výšky s ohledem na původně stanovenou limitní hodnotu růstové křivky.

Dalším výstupem naší práce je kategorizace růstových vzorů, „patternů“ dle obecně rozšířeného přístupu dělení růstových vzorců na 5 kategorií dle časování a amplitudy jednotlivých částí růstového procesu. Zjistili jsme, že růstové křivky modelované na základě individuálních longitudinálních dat pomocí metody Dynamického fenotypu lze úspěšně kategorizovat dle zmíněné metodiky. Parametry růstové křivky modelované pomocí Dynamického fenotypu však umožňují zpřesnění této poměrně hrubé kategorizace a lépe charakterizovat individuálně variabilní průběh růstové křivky.

Pro ještě lepší představu o variabilním průběhu jsme individuální růstové křivky vynesli do jednoho grafického listu a zobrazili je v sumárním grafu. Taková souhrnná zobrazení řady růstových křivek nám umožnila porovnat je vůči sobě a potvrdit následující:

- růstová křivka každého jedince sleduje růstový kanál, naprogramovaný už při splynutí vajíčka a spermií

- při vychýlení z růstového kanálu vlivem nevhodných podmínek dojde k návratu do původního růstového kanálu po odeznění podmínek nevhodných pro růst
- časování nástupu jednotlivých fází růstové křivky je individuálně silně variabilní, více u mužů než u žen
- pokud nedojde k rozvoji patologického procesu, nelze žádný vzorec růstu popisovat jako nesprávný; každá růstová křivka sleduje individuální růstový plán (modifikovaný prostředím), který ji po individuální trajektorii dovede k dospělé výšce

Metodický přístup Dynamického fenotypu kromě modelování lidského růstu také poskytuje parametry, které jsou biologicky interpretovatelné a slouží jako základ pro splnění zmíněného cíle – zhodnocení faktorů, které negativně či pozitivně ovlivňují lidský růst.

7. SLOVNÍK DŮLEŽITĚJŠÍCH JMEN A POJMŮ

biologický jedinec – individuum živočišného druhu; jeho vznik počítáme od vzniku jedné buňky jeho organismu s diploidním počtem chromozomů splynutím vajíčka a spermie. Od okamžiku svého vzniku má jedinec plnou genetickou výbavu, která se exprimuje v čase v podobě fenotypu. Každá z buněk jedince v sobě nese informace o růstu a vývoji celého budoucího organismu; tyto systémové informace jsou realizovány v proteomu, řízeny neurohumorálním fyziologickým aparátem a ovlivňovány faktory prostředí.

Bouchalová, Marie – zakladatelka a hlavní řešitelka Brněnské longitudinální studie a jedna z významných osobností studie ELSPAC. Publikovala řadu mezinárodních vědeckých prací v oboru sociálního lékařství.

Brněnská longitudinální studie – probíhala od r. 1961 do r. 1984 pod vedením Marie Bouchalové na Katedře sociálního lékařství LF UJEP. Sledovala vzorek 555 dětí od narození do 18 let. Studie začala sledováním velkého počtu různých, hlavně však sociálních, charakteristik rodičů dítěte, pokračovala přes informace podávané matkou o průběhu jejího těhotenství, sledovala rozdíly ve vývoji dětí podle péče, kterou jsou jim rodiče schopni a ochotni poskytnout v raném věku. Sledovala růst v závislosti na sociálních poměrech v rodinách, na vzdělání rodičů atd. Zajímala se o růst a vývoj dětí podle pořadí, ve kterém se narodily, podle tělesných charakteristik rodičů, prováděla odhady dalšího růstu. Zajímala se o růstovou dynamiku i v dalších, z určitého pohledu pomocných, antropometrických mírách. Srovnávala s daty z celostátního výzkumu provedeného v roce 1981 a s daty z Mezinárodního biologického programu. Zjistila, že sekulární růstové urychlení bylo přítomno, a to ve větší míře u chlapců než u dívek a silněji u dětí z horších socioekonomických poměrů, z větších rodin a u dětí malých rodičů. Dále zjistila, že socioekonomické faktory životního prostředí ovlivňovaly růst více před pubertou než po ní a že sociální rozdíly v dospělé výšce byly nepatrné – na rozdíl od generace rodičů účastníků studie.

catch-up growth – fáze dočasně zrychleného růstu (trvajících minimálně jeden rok) následující po dočasném zhoršení podmínek prostředí či onemocnění dostatečně závažných, že neumožňují normální růst. Zrychleným růstem jedinec ve většině případů dožene své vrstevníky, kteří mezitím dosáhli větší výšky. Jedná se o způsob, pomocí kterého se jedinec navrácí do svého růstového kanálu.

dědičný růstový potenciál – vloha pro celkovou tělesnou velikost jedince; od každého z rodičů získá jedinec polovinu genetické informace o tělesném růstovém procesu; výsledná kombinace je zapsána v jeho genotypu a organismus jedince se snaží o naplnění tohoto potenciálu. Exprese genotypu ve fenotyp (konkrétní růst) je multifaktoriální proces a jeho predikce je složitá. Jedním ze způsobů odhadu dědičného růstového potenciálu je metoda adjustované midparentální výšky.

dětská (C) komponenta růstové křivky – fáze růstu specifická pro člověka; období nejpomalejšího růstu. Tzv. období prodlouženého dětství umožňuje rozvoj sociálních a kulturních dovedností nutných pro život ve společnosti. V systému Dynamického fenotypu je to druhá fáze, navazující na období infantilní, a je modelována pomocí logistické funkce. Tato fáze růst je řízena primárně růstovým hormonem.

Dynamický fenotyp – parametrický model lidského růstu, vycházející z fyziologických zákonitostí anabolismu a katabolismu. Je založen na individuálním přístupu, modeluje růst biologického jedince od okamžiku vzniku zygoty až do dosažení dospělosti. Vychází z Waddingtonova principu kanalizace růstu; autonomní samoregulační růstový program je nastaven v okamžiku vzniku zygoty a v případě vhodných podmínek systémové homeorhetické řídicí mechanismy udržují organismus v nastoupeném růstovém kanálu. Dynamický fenotyp modeluje růstovou křivku člověka složenou ze tří komponent – infantilní (I), dětské (C) a pubertální (P) komponenty. Jedná se o parametrický modelový přístup, jehož parametry jsou biologicky interpretovatelné a nabízejí se pro další analýzu. Každá z komponent křivky je řízena třemi parametry – počátečním bodem, asymptotou a maximálním přírůstkem v inflexním bodu křivky.

ELSPAC – European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood – Evropská longitudinální studie těhotenství a dětství, prospektivní dlouhodobá studie, která probíhá v několika evropských zemích a sleduje vybrané soubory dětí a jejich rodiny od těhotenství matky, přes porod, šestinedělí a kojenecké období až do nejméně 19 let věku dítěte, případně i dále. Iniciátorem studie je Světová zdravotnická organizace (WHO), resp. její Evropská úřadovna v Kodani. Projektu se z Evropy účastní Velká Británie a samostatně ostrov Man, Česká republika, Slovenská republika, Rusko a Ukrajina. Brněnská část studie obsahuje širokou škálu zdravotních, antropometrických, socioekonomických, psychologických a dalších údajů o více jak 5000 jedinců a jejich rodin, mezinárodně nabízí ke srovnání údaje o více jak 40000 dětí.

homeorhesis – Waddingtonova teorie popisující řízení růstu principy podobnými systémem regulace vnitřního prostředí, homeostáze; jedná se o princip udržování přednastaveného plynutí procesu růstu, udržování jedince v mezích jeho růstového kanálu.

individuální hodnocení růstu – metodický přístup analyzující růst každého jedince samostatně. Hromadné, průměrující metody hodnocení růstu využívající statistických zástupců populace, komprimují populační variabilitu do jednoho „virtuálního“ jedince, který se však v populaci nemusí vůbec vyskytovat. Procesy lidského růstu jsou multifaktoriální a složité s velkou variabilitou časování nástupu a amplitudy jednotlivých fází, sumární hodnocení tuto variabilitu omezuje. Genotypické znaky (nejen růstu) člověka jsou zcela individuální, jak v intenzitě, tak v časování nástupu jejich fenotypového projevu.

infantilní (I) komponenta růstové křivky – komponenta růstové křivky, která je metodou Dynamického fenotypu modelována pomocí Gompertzovy růstové funkce. Je řízena systémem hormonů přetrvávajících z intrauterinního období, primárně IGF – 1. Jedná se o období rapidního růstu, který však v postnatálním období už deceleruje a je nahrazeno obdobím dětského růstu.

Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) – hormon, jehož molekulární struktura je podobná inzulinu. Hraje významnou roli v růstu dítěte, nese velkou část zodpovědnosti za řízení infantilní růstové komponenty. Je součástí tzv. osy růstového hormonu/IGF-1.

Karlberg, Johan – autor ICP parametrického modelu lidského růstu; jeho model se od dalších modelů vymezuje tím, že komponenty růstu dává do souvislosti s biologickými a endokrinologickými zákonitostmi růstu. ICP model je dělen na tři komponenty (I – infancy, C – childhood a P – puberty v závislosti na fyziologických mechanismech řízení. Komponenta I závisí na výživových faktorech a je řízena primárně IGF – 1, komponenta C závisí na růstovém hormonu a komponenta P je řízena kombinací růstového hormonu a hlavně pohlavních hormonů.

logistická (Verhulstova) růstová funkce – asymptotická sigmoidní růstová funkce, vyznačuje se pomalejším přírůstkem než exponenciální funkce. V systému Dynamického fenotypu je využita k modelování dětské (C) a pubertální (P) komponenty růstové křivky.

longitudinální studie – je typ výzkumu, založený na opakovaném sledování vybrané kohorty řadu let, někdy i desetiletí (u člověka). Je využívána v řadě vědeckých odvětví, její hlavní devizou je možnost sledování vývoje sledovaných parametrů u řady jedinců (kohorty). Zvláště v oblasti růstových studií poskytuje neocenitelné údaje, umožňující tvorbu individuálních růstových řad a růstových křivek a hodnocení faktorů ovlivňujících růst, v oblasti medicínského výzkumu umožňuje hodnocení environmentálních a dalších faktorů na zdravotní stav a rozvoj konkrétních onemocnění v průběhu času. Longitudinální studie jsou však organizačně a finančně náročné.

Montbeillard, Philibert Gueneau – autor historicky první longitudinální studie. Na základě nápadu svého přítele hraběte de Buffon hodnotil růst svého syna od narození až do osmnácti let. Tato dodnes citovaná data byla proložena distanční křivkou a doplněna křivkou rychlostní.

neparametrické modely růstu – slouží primárně k vyhlazování souhrnných růstových křivek (zmenšují odchylky způsobené chybou měření a krátkodobými variacemi růstu). Typickým příkladem těchto modelů jsou polynomy a spline-funkce, dále zahrnují např. metodu jádrového odhadu, tvarově nezávislého modelování a strukturální analýzy. Pro neparametrické modely obecně platí, že neslouží k vytvoření konkrétní podoby růstové křivky, obvykle mají velké množství parametrů neumožňujících biologickou interpretaci, nesměřují k limitní (asymptotické) hodnotě a jednoduše se prokládají změřenými daty.

Novák, Ludvík – autor parametrického modelu Dynamický fenotyp. Profesor fyziologie na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity, na Biofyzikálním ústavu Akademie věd. Zabýval se dlouhodobě problematikou růstu člověka a vyšších živočichů, dále hodnocením energetických procesů, rovnováhy mezi příjmem a výdejem energie a termoregulace, podílel se na programu kosmického výzkumu. Zemřel v roce 2014.

parametrické modely růstu – nebo také strukturální modely růstu; zahrnují základní funkční podobu růstového modelu. Obvykle jsou řízeny menším množstvím parametrů, umožňujících alespoň nějakou funkční/biologickou interpretaci a obvykle směřují k limitní (asymptotické) hodnotě (finální hodnotě rozměru). Patří mezi ně řada modelů, např. Karlbergův ICP model a Novákův model Dynamického fenotypu.

parametry růstové křivky – každá růstová křivka je určena minimálně třemi parametry; každý z parametrických modelů však má jiný počet parametrů, málokterý umožňuje biologickou interpretaci parametrů a ve většině případů nevychází z biologických zákonitostí. Metoda Dynamického fenotypu však z biologických zákonitostí růstu vychází, každý z parametrů má jasnou biologickou interpretaci. Jedná se o počáteční bod křivky, asymptotickou hodnotu X_L a hodnotu maximálního přírůstku dX_{max} .

percentilový graf – jedná se o růstové grafy konstruované statistickou metodou stanovení percentilových pásem na základě pozorování růstu velkého množství jedinců v průběhu času. Percentilové grafy jsou většinou tvořeny z dat průřezových studií.

pohlavní hormony – jsou hormony, které řídí pohlavní funkce a ovlivňují vývoj pohlavních znaků. Jsou také zodpovědné za řízení pubertální komponenty růstové křivky (u dívek zvláště estrogeny, u mužů testosteron).

průřezová studie – také transverzální studie; založená na pozorování vlastností nebo znaků u jedinců různých věkových skupin, přičemž tato pozorování jsou zaznamenávána ve stejném čase. Její použití při hodnocení růstu je velmi rozšířené, je používána jako podklad pro tvorbu převážně většiny růstových standardů. Slouží k tvorbě tzv. nepravých růstových křivek, kdy dochází ke skládání průměrných hodnot např. tělesné výšky u jednotlivých kategorií do sekvence dle věku a z výsledných řad jsou konstruovány křivky a percentilové grafy. Oproti longitudinální studii má výhodu v relativní organizační a finanční nenáročnosti, avšak ve výsledných percentilových grafických výstupech může docházet k částečnému maskování skutečné biologické variability v populaci.

pubertální (P) komponenta - komponenta růstové křivky, která je metodou Dynamického fenotypu modelována pomocí logistické růstové funkce. Je řízena kombinací systému pohlavních hormonů a růstového hormonu. Jedná se o období růstu charakterizované pubertálním spurtem, akcelerací, která plynule přechází v deceleraci fázi. Tato komponenta růstu aditivně navazuje na dětskou (C) komponentu a společně s ní směřuje k asymptotické hodnotě (u Dynamického fenotypu stanovené dospělou hodnotou modelovaného parametru či k jejímu zástupci v podobě dědičného růstového potenciálu).

růst – zvětšování rozměru; v biologii se jedná o zvětšování hmotnosti a rozměrů těla na principu hyperplázie a hypertrofie.

růstová křivka – grafický model růstu založený na empirickém pozorování. Lidská růstová křivka je sigmoidního tvaru, většinou autorů dělená na tři fáze – infantilní, dětskou a pubertální. Růstová křivka tvořená modelovou metodou Dynamického fenotypu je modelována třemi samostatnými růstovými funkcemi, z nichž každá je charakterizována třemi biologickými parametry.

růstové vzorce – popisují běžně se vyskytující typy růstu na základě časování nástupu a celkového rozvoje jednotlivých fází růstu; nejpoužívanější je dělení na 5 růstových vzorců: 1 Průměrný růst, 2 Časný pubertální výšvih, 3 Delší dětské období, 4 Familiárně malý vzrůst, 5 Familiárně velký vzrůst.

růstový hormon (lidský růstový hormon - HGH) – hormon stimuluje růst, buňčnou reprodukci a regeneraci, je produkován podvěskem mozkovým. Jeho sekrece je regulována dalšími hypofyzárními hormony (GHRH ad.) a modulována řadou faktorů. Jeho vliv na jednotlivé buňky je zprostředkován specifickými receptory. Má celkový anabolický vliv a zvláště v období dětství a dospívání se projevuje růstem do výšky. Ovlivňuje však celou řadu dalších tělesných pochodů – zvětšování svalové hmoty, zvyšuje mineralizaci kostí, podporuje štěpení tuků ad.

růstový kanál – již při vzniku zygoty získá každý jedinec plán budoucího růstu, individuální růstový program, který je realizován autoregulačními procesy. Tyto procesy, nazývané homeorhesis, udržují jedince uvnitř jeho růstového kanálu – jakési ideální růstové dráhy, z níž jedinec nevybočuje kromě případů velmi nepříznivých podmínek k růstu. Po odeznění nepříznivých vlivů prostředí se pomocí homeorhetických mechanismů organismus navrácí do původního růstového kanálu.

růstový spurt – dočasné zrychlení růstu, pozorované v období nástupu puberty, proto také nazývané pubertální spurt. Indikuje nástup pubertální fáze růstu, pod vlivem sekrece pohlavních hormonů se lidský organismus intenzivním růstem a dozráváním pohlavních orgánů připravuje k reprodukci. Poněkud méně jasný a nesnadno zachytitelný a tím pádem ne zcela obecně přijímaný je další příklad růstového spur-

tu – midgrowth spurt, menší zrychlení v období dětské komponenty růstu.

složená exponenciální (Gompertzova) růstová funkce – je asymptotická sigmoidní růstová funkce (nebo křivka), používaná při modelování rostoucích procesů. Metoda Dynamického fenotypu ji využívá k modelování infantilní komponenty růstové křivky. Je využívána i dalšími parametrickými modely.

Tanner, James Mourilyan – britský pediatr a endokrinolog. Je nejvíce znám pro výzkumy v oblasti hodnocení pohlavního dozrávání, jeho škály jsou obecně rozšířeny. Zabýval se však růstem a vývojem dětí z mnoha výzkumných stránek, podílel se také na vývoji metod pro odhad biologického věku a hodnocení tělesného růstu, byl průkopníkem endokrinologické léčby v auxologii.

vývoj – v biologickém smyslu proces dospívání ke zralosti, probíhající od sub-buněčné úrovně až po úroveň celého organismu. Od růstu se liší hlavně kvalitativním charakterem změny.

Waddington, Conrad Hal – vývojový biolog a genetik, významná osobnost pre-molekulárního období světové biologie. Zabýval se modulací projevu genetické informace vlivy prostředí, zavedl pojem kanalizace lidského růstu (v rámci genetického naprogramování celé ontogeneze biologického jedince už v okamžiku vzniku jeho genomu při splynutí vajíčka a spermie).

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Bayley, N., Pinneau, S.: *Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards*. Journal of Pediatrics, 40, 1952.

Beneš, J.: *Člověk*. Mladá fronta, Praha, 1994.

Bergman, L. R., Eklund, Magnusson, D.: Studying individual development: problems and methods. In Magnusson, B., Bergman, L. R., Rudinger, G. (eds.): *Problems and Methods in Longitudinal Research: Stability and Change (European Network on Longitudinal Studies on Individual Development)*. Cambridge University Press, 1991

Bláha, P. a kol.: *Antropometrie československé populace od 6 do 55 let (Československá spartakiáda 1985)*, ÚNZ VS, 1987.

Bláha, P., Vignerová, J.: *Vývoj tělesných parametrů českých dětí a mládeže se zaměřením na rozměry hlavy (0-16 let)*. Praha, 1999.

Bláha P., Vignerová J., Riedlová J., Kobzová J., Krejčovský L., Brabec M.: *6. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001, Česká republika – základní tělesné charakteristiky*. Karlova Univerzita v Praze, Přírodovědecká fakulta + SZÚ Praha, 2005

Bock, R. D., Wainer, H., Petersen, A., et al.: *A parameterization for individual human growth curves*. Human Biology, 45, 1973.

Bock, R. D., Thissen, D. M.: Statistical problems of fitting individual growth curves. In Johnston, F. E., Roche, A. F., Susanne, C.: *Human Physical Growth and Maturation*. Plenum Press, 1980.

Bock, R. D.: Unusual growth patterns in the Fels data. In Demirjian, A. (ed.): *Human Growth. A Multidisciplinary Review*. Taylor and Francis, 1986.

Bock, R. D., du Toit, S. H. C., Thissen, D. M.: *AUXAL: Auxological Analysis of Longitudinal Measurements of Human Stature*. Scientific Software International, 1994.

Bogin, B.: *Patterns of Human Growth*. Cambridge University Press, 1999.

Bogin, B., Kapell, M., Varela Silva, M. I., et al.: How genetic are human body proportions? In Dasgupta, P., Hauspie, R. (eds.): *Perspectives in Human Growth, Development and Maturation*, Kluwer Academic Publishers, 2001.

Bouchalová, M.: *Vývoj během dětství a jeho ovlivnění*. 1. vyd. Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1987.

Cameron, N.: Human growth curve, canalization and catch-up growth. In Cameron, N.: *Human Growth and Development*. Elsevier Science, 2002

Čuta, M., Kukla, L., Novák, L.: *Modelování vývoje tělesné délky a výšky dětí s pomocí údajů o výšce rodičů*. Československá Pediatrie, 65, 2010.

Čuta, M., Urbanová, P., Brunecký, P., Dvouletá, K., Králík, M., Mořkovský, T.: *Body measurements of Czech adult population: application in seating furniture design*; odesláno k recenzi.

Deming, J.: *Application of the Gompertz curve to the observed pattern of growth in length of 48 individual boys and girls during the adolescent cycle of growth*. Human Biology, 29, 1957.

Eveleth, P. B., Tanner, J. M.: *Worldwide variation in human growth*. Cambridge University Press, 1990.

Gasser, T., Engel, J., Seifert, B.: Nonparametric function estimation. In: Rao, C. (ed): *Handbook of Statistics*, Elsevier Science, 1993.

Gasser, T., Sheehy, A., Molinari, L., Largo, R.: *Growth of early and late maturers*. *Annals of Human Biology*, 28, 2001.

Gasser, T., Gervini, D., Molinari, L.: Kernel estimation, shape-invariant modelling and structural analysis. In Hauspie, R. C., Cameron, N., Molinari, L. (eds.): *Methods in Human Growth Research*. Cambridge University Press 2004.

Gilding, M.: *Paternity Uncertainty and Evolutionary Psychology: How a Seemingly Capricious Occurrence Fails to Follow Laws of Greater Generality*. *Sociology*, 43, 2009.

Hauspie, R. C., Wachholder, A., Baron, G., et al.: *A comparative study of the fit of four different functions to longitudinal data of growth in height of Belgian girls*. *Annals of Human Biology*, 7, 1980.

Hauspie, R. C., Vercauteren, M., Susanne, Ch.: *Secular changes in growth*. *Hormone Research* 45, supplement 2, 1996.

Hauspie, R. C., Molinari, L.: Parametric models for postnatal growth. In Hauspie, R. C., Cameron, N., Molinari, L. (eds.): *Methods in Human Growth Research*. Cambridge University Press, 2004.

Hermanussen, M.: *The analysis of short-term growth*. *Hormone Research*. 49, 1998.

Hindmarsh, C. P.: Endocrinology of growth. In Cameron, N.: *Human Growth and Development*. Elsevier Science, USA, 2002.

Holland, P. W., Garcia-Fernández, J.: *Hox genes and chordate evolution*. *Developmental Biology*, 173, 1996.

Hopwood, N.: *A history of normal plates, tables and stages in vertebrate embryology*. *International Journal of Developmental Biology*, 51, 2007.

Howell, B. M.: Human Growth and Development. In Birx, H. J. (ed.): *21st Century Anthropology. A reference Handbook*. SAGE Publications, 2010.

Hrdlička, A.: *Physical anthropology: Its scope and aims: Its history and present status in America*. American Journal of Physical Anthropology, 1 (1), 1918.

Charnov, E. L.: *Life history invariants*. Oxford University Press, 1993.

Jolicoeur, P., Pontier J., Abidi, H.: *Asymptotic models for the longitudinal growth of human stature*. American Journal of Human Biology, 4, 1992.

Karlberg J.: *Modelling of human growth with special reference to the assessment of longitudinal growth standards*. Göteborgs Universitet, 1987.

Karlberg, J. (a): *On the modelling of human growth*. Statistics in Medicine, 6, 1987.

Karlberg, J.: *A Biologically-Oriented Mathematical Model (ICP) for Human Growth*. Acta Paediatrica, 78, 1989.

Kaur, D. and Singh, R.: *Parent–adult offspring correlations and heritability of body measurements in a rural Indian population*. Annals of Human Biology, 8, 1981.

Krásničanová, H.: *Růstová diagnóza - auxologické minimum moderního pediatria*. Československá pediatrie 53, 1998.

Krásničanová H., Lesný, P.: *Kompendium pediatrické auxologie*, CD-ROM. Novo Nordisk, Galén, 2000.

Kuczmarski, R. J., Ogden, C. L., Grummer-Strawn, L. M., et al.: *CDC Growth Charts: United States*. Advance Data, 314, 2000.

Lampl, M., Veldhuis, J. D., Johnson, M. L.: *Saltation and stasis: a model of human growth*. Science, 258, 1992.

Lampl, M.: *Saltation and Stasis in Human Growth: Evidence, Methods and Theory*. Smith-Gordon, UK, 1999.

Lebl, J., Krásničanová, H.: *Růst dětí a jeho poruchy*. 1. vyd. Galén, 1996.

Lejarraga, H.: Growth in Infancy and Childhood: A Pediatric Approach. In Cameron, N.: *Human Growth and Development*. Elsevier Science, 2002.

Lhotská L., Bláha P., Vignerová J., Roth Z., Prokopec M.: *V. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 1991 (české země). Antropometrické charakteristiky*. SZÚ Praha, 1993.

Ludwig, W.: *Vergleichende Untersuchung über Wachstumsgesetze*. Biol. Zentralbl. 49, 1929.

Malina, R. M., Bouchard, C., Bar-Or, O.: *Growth, maturation and physical activity*. Human kinetics, USA, 2004.

Mark, M., Rijli, F. M., Chambon, P.: *Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis*. Pediatric Research, 42, 1997.

Marubini, E., Resele, L. F., Barghini, G.: *A comparative fit of the Gompertz and logistic function to longitudinal height data during adolescence in girls*. Human Biology, 43, 1971.

Marubini, E., Resele, L., Tanner, J. M., Whitehouse, R.: *The fit of Gompertz and logistic curves to longitudinal data during adolescence on height, sitting height and biacromial diameter in boys and girls of the Harpenden Growth Study*. Human Biology, 44, 1972.

Nelder, J. A.: *The fitting of a generalization of the logistic curve*. Biometrics, 17, 1961.

Novák, L.: *Self-regulating growth model in homoiotherms (SGM)*. Acta Vet. Brno 65, 1996.

Novák, L., osobní sdělení, 2005.

Novák, L., osobní sdělení, 2007.

Novák, L., Kukla, L., Zeman, L.: *Characteristic Differences between the Growth of Man and the other Animals*. Prague Medical Report, Vol. 108, 2007.

Novák, L., Kukla, L., Čuta, M.: *Child and Adolescent Longitudinal Growth Data Evaluation Using Logistic Curve Fitting with Use of the Dynamic Phenotype Method*. Scripta medica, 81, 2008.

Parks, J.S.: Endocrine Disorders of Growth. In Cameron, N.: *Human Growth and Development*. Elsevier Science, 2002.

Pospíšil, Z., Novák, L.: *Mathematical Model of Child and Adolescent Growth. Parameters Identification from Longitudinal Data*. Scripta Medica, 81, 2008.

Prader, A., Tanner, J. M., von Harnack, G-A.: *Catch-up growth following illness or starvation*. Pediatrics 62, 1963.

Prader, A., Largo, R. H., Molinari, L., Issler, C.: *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age*. Helvetica Paediatrica Acta, Suppl. 52, 1989.

Preece, M. A., Baines, M. K.: *A new family of mathematical models describing the human growth curve*. Annals of Human Biology, 5, 1978.

Prokopec, M., Lhotská, L.: *Growth analysis of marginal cases of normal variation*. *Anthrop. Közl.* 32, 1989.

Rao, D. C. and Majumder, P. P.: Genetics of complex traits with particular attention to fat patterning. In Dasgupta, P., Hauspie, R. (eds.): *Perspectives in Human Growth, Development and Maturation*, Kluwer Academic Publishers, 2001.

Relichová, J., Malina, J.: *Panoráma biologické a sociokulturní antropologie 2: Genetika*. Editor: Jaroslav Malina. Nauma, 2000.

Riegerová J., Přidalová M., Ulbrichová M.: *Aplikace fyzické antropologie v tělesné výchově a sportu*. Hanex, 2006.

Sedlak, P., Bláha, P.: Child Growth and Development. In Bláha, P., Susanne, Ch., Rebato, E. (eds.): *Essentials of Biological Anthropology (Selected Chapters)*. Karolinum, Praha, 2007.

Shohoji, T., Sasaki, T.: *Individual growth of Japanese*. *Growth*, 51, 1987.

Šteigl, J., Komenda, S., Klementa, J.: *Školní sedací nábytek, využívání a účelná volba velikostních stupňů*. Sborník prací pedagogické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, 1976.

Tanner, J. M.: *Growth at Adolescence*. Blackwell Scientific Publications, 1962.

Tanner, J. M., Whitehouse, R. H., Marubini, E., Resele, L.: *The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden Growth Study*. *Annals of Human Biology*, 3, 1976.

Tanner, J.M., Whitehouse, R. H.: *Human Growth and Development*. Academic Press, 1980.

Tanner, J.M.: *A History of the Study of Human Growth*. Cambridge University Press, 1981.

Thissen, D. M., Bock, R. D., Wainer, H., Roche, A.: *Individual growth in stature: a comparison of four growth studies in the USA*. *Annals of Human Biology*, 3, 1976.

Thompson, D' A. W.: *On Growth and Form*, Cambridge University Press, 1971.

Towne, B., Demerath, E. W., Czerwinski, A.: The genetic epidemiology of growth and development. In Cameron, N.: *Human Growth and Development*. Elsevier Science, USA, 2002.

Verleye, G., Ireton, M.-J., Carrillo, J., Hauspie, R. C.: Latent variables and structural equation models. In Hauspie, R. C., Cameron, N., Molinari, L. (eds.): *Methods in Human Growth Research*. Cambridge University Press 2004.

Vignerová, J., Bláha, P.: *Sledování růstu českých dětí a dospívajících*. Praha, 2001.

von Bertalanffy, L.: *Quantitative laws in metabolism and growth*. *Q. Rev. Biol.*, 32, 1957.

Waddington, C. H.: *The Strategy of the Genes*. Allen and Unwin, 1957.

Wilson, R.: *Concordance in physical growth for monozygotic and dizygotic twins*, *Annals of Human Biology*, 3, 1976.

Winsor, CH.: *The Gompertz curve as a growth curve*. *Proc. National Academy of Sciences* 18, 1932.

Elektronické zdroje:

Centre for longitudinal research <http://www.cls.ioe.ac.uk/text.asp?section=0001000100050009>
staženo dne 5.3.2011

Euconet

http://www.euconet.com/?page_id=6
staženo dne 5.3.2011

Úvodní ilustrace: <http://www.gocomics.com/closetohome/2005/02/02>
staženo dne 2.2.2005

SUMMARY

Human growth modelling has particular relevance in anthropological research while successful growth models can contribute in various areas of daily practical life. In order for a model to be successful, it should be based on an individual modelling and provide biologically understandable parameters.

This monograph brings an overview of currently available models used for human growth and introduces a new model which is unlike other models based on physiological principles of growth and provides biological output.

The presented model is called Dynamic Phenotype (since it models human growth as a phenotypic representation of the genotypic growth traits – a growth program acquired from the parents and modulated by the environmental factors). Dynamic Phenotype is based on the physiological principles of growth as the balance between anabolic and catabolic processes. The energy acquired from nutrition is processed to accommodate for the needs of basal metabolism, physical and non-physical activity and thermoregulation; the rest can be used for growth. Another important innovation with regard to the existing growth models is the fact that it is focused on the biological individual. Along with Waddington (1957), Ludvík Novák (author of the Dynamic Phenotype model) states that genetic program for growth until maturity (along with the overall genetic makeup) is created in the moment of origin of the biological individual – the creation of the zygote from the egg and the sperm. From this moment each individual has his/her own growth program set (which is modulated by nutrition and other environmental factors) and follows his/her own growth canal. The position in the canal is ensured by the action of physiological mechanisms called *homeorhesis*. Other model approaches do not regard the individual part of growth modeling. We feel that individual approach, especially to longitudinal data, is crucial. Each individual and its growth are different and in summarizing approaches the variability and its causes are inevitably lost.

Another important advantage of Dynamic Phenotype is its relative ease of use and interpretation for non-mathematicians – for biologists and physicians. The model is parametric and therefore the growth curve (the actual growth process and

its underlying mechanisms) is modeled from the available empirical data with use of mathematical functions; these functions are characterized by parameters. Unlike most other parametric growth models, Dynamic Phenotype allows full biological interpretation of its parameters. According to Winsor (1932), each growth curve is characterized by three parameters; the same is true for Dynamic Phenotype. The biological parameters are: the point of origin of the growth curve, the asymptote – or the limiting value of the curve and the value of the maximum gain in the inflexion point. In agreement with most model approaches, Dynamic Phenotype divides the human growth curve into three components. These components are identical to Karlberg's I, C and P component. Ludvík Novák, however, arrived to the division into three components based on different physiological mechanisms which control growth in each component independently of Karlberg based on his observations and profound knowledge of human physiology. In the system of Dynamic Phenotype, the components are each controlled by a separate mathematical growth function, which are all, unlike in Karlberg's model, completely adequate for individual modeling and can be used for any growth data. The I (infancy) component characterized by a rapid, nevertheless in the postnatal period already decelerating growth, is modeled by an exponential (Gompertz) function. This component depends mainly on the IGF -1 factor (in the postnatal period it still remains from the intrauterine period). This phase of growth is sometimes characterized as the remnant of the intrauterine growth in the postnatal life. The I component is aimed at a separate asymptote and at the age of about 1 year of age it is substituted by the C component. This component of the growth curve is in the Dynamic Phenotype system modeled by a logistic function and is characteristic by a slow, steady growth over long period of time. Childhood in man is a prolonged phase of mainly decelerating growth and is attributed to the need of man to learn the complex social and cultural norms and requirements necessary for survival in a superiorly integrated human society. This phase of growth is under control of the growth hormone.

The third component, P (puberty) takes over, or is superimposed on the C component at the time of the beginning of adolescence. This phase of growth is characterized by a period of quickly accelerating growth during pubertal spurt, which then

starts decelerating and levels as it nears the asymptote. It is controlled by the complex of sexual hormones and growth hormone. It is a phase of rapid growth superimposed on the childhood component; the organism under the influence of the sexual hormones grows rapidly in order to prepare for sexual maturity and reproduction. The asymptote for both C and P components is identical – the P component is an additive component which allows the individual to quickly arrive at the target value of the growing parameter.

During the practical phases of work we analyzed and modelled the growth of the children (and later adolescents) of the ELSPAC study and also arrived at some other important theoretical innovations which were also put to use in practical analyses.

The first of them was establishing the asymptote limiting value of the growth curve. Most models use an adult value of the parameter or an average population value to set the asymptote of the growth curve. This was also our primary approach; we aimed for individual analysis of the data and therefore tried to find a way which would fulfill this requirement along with Waddington postulates. The method we decided was the best was the method of genetic growth potential expressed as the adjusted midparent height. The method was tested and later re-tested when the participants of the study reached 18 years of age. To accommodate for the eventual differences between the predicted and factual asymptotes we devised the ΔD_x function, which allowed us to modify the modeled growth curve according to the real attained height. We could conclude that the use of genetic growth potential is valid and can be used to establish the asymptote of the growth curve.

There was another important contribution to the premise that growth needs to be analyzed individually. Each individual's growth curve is characterized by the set of three parameters for each of the three components. The growth curve function parameters can be analyzed in many ways. We tried to find an individual way to use these parameters and characterize them in a categorial way. To do so, we attributed each individual to a growth pattern, widely used by anthropologists and physicians. These five basic growth patterns are however in some cases not detailed enough to capture the individual variability in growth. Therefore, we opted for making the categorization more detailed to accommodate for the inter-individual variability by adding a de-

cimal digit after the code (1-5 for each of the growth patterns) to pinpoint the variety of the established pattern growth. The decimal digit corresponds with the growth curve component in which the individual somehow differs from the original growth pattern definition.

The last contribution to the concept of individual analysis of longitudinal growth data is the summary imaging of individual growth curves into one graphic spreadsheet. The set of individual growth curves enables us to see the variability of timing and extent of each of the growth curve components.

In conclusion, within this monograph the approaches used to model human growth were discussed both theoretically and practically - a novel physiologically based Dynamic phenotype growth model was introduced, tested and used in ELSPAC longitudinal individual data analyses.