

Pohybové ústrojí

Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii



Vydává Společnost pro pojivové tkáně ČLS J. E. Purkyně
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
Katedra antropologie a genetiky člověka PŘF UK v Praze
Odborná společnost ortopedicko-protetická ČLS J. E. Purkyně

ročník 12/2005 číslo 1-2

Trupové ortézy pro skoliózu



00949, 00957, 23412

Reklinační trupové ortézy



00949, 00957, 23412

Reklin. bandáž



00949, 00957

Hlavokrční ortézy, nákrčníky



00949, 00957, 23412

Korekční ortézy



00949, 00954

Stabilizace trupu, lumbostaty, ...



00949, 00957, 23412

Derotační ortézy DK



00949, 00954, 23412

Přístroje pro kyč. klouby



00949, 00954, 23412

Speciální ortézy



00949, 00954, 23412

Hyperkorekční ortézy DK



00949, 00954, 23412

Abdukční přístroje



00949, 00954, 23412

Dynamické i klasické ort. vložky



05240, 00960, 00969, 00971

Jsmе smluvními partnery
všech zdravotních pojišťoven.



Prodejna zdravotnických potřeb
Eliášova 31, 160 00 Praha 6
tel./fax: 233 342 275
Po - Pá: 9⁰⁰ - 18⁰⁰
Velký výběr zdravotní obuvi

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 12, 2005, číslo 1+2

datum vydání 10. 03. 2006

REDAKČNÍ RADA

VEDOUcí REDAKTOR:	Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA:	Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc.
VĚDECKÝ SEKRETÁŘ:	MUDr. Miloslav Kuklík, CSc.
ODPOVĚDNÝ REDAKTOR:	Ing. Pavel Lorenc
Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc.	Doc. MUDr. Petr Korbelář, CSc.
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.	Doc. MUDr. Vladimír Kříž
Doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc.	Prof. Ing. František Maršík, DrSc.
Prof. Ing. Jan Čulík, DrSc.	Doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Hadraba, CSc.	Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.
Prof. RNDr. Karel Hajniš, CSc.	Doc. MUDr. Milan Roth, DrSc.
Ing. Hana Hulejová	Doc. MUDr. Václav Smrčka, CSc.
Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.	Prof. PhDr. Jiří Straus, DrSc.
Prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.	MUDr. Jan Všeticka
	RNDr. Otto Zajíček, CSc.

EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Ing. Romuald Bedzinski, Politechnika Wroclawska, Poland	Doc. Dr. Med. Kazimierz S. Kozlowski, M.R.A.C.R., Westmead NSW 2145, Sydney
Dr. Michael Bellemore, F.R.A.C.S., Westmead NSW 2145, Sydney	Prof. František Makai, MD, DSc., Bratislava, Slovakia
Ass. Prof. Jacques Cheneau, MD, Saint Orens, France	Prof. Dr. Med. Zoran Vukasinovic, Belgrade, Yugoslavia
Prof. Tomasz Karski, MD, PhD, Lublin, Poland	

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.

ISSN 1212-4575

Vydává Společnost pro pojivové tkáně ČLS J.E. Purkyně,

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,

Katedra antropologie a genetiky člověka, PĚF UK v Praze

& Odborná společnost ortopedicko – protetická ČLS J. E. Purkyně

Excerptováno v Excerpta Medica. Tiskne PeMa, Nad Primaskou 45, Praha 10

Návrh obálky Rudolf Štorkán

Časopis vychází 4krát ročně, nebo jako dočíslo 2krát ročně. Každá práce je recenzována.

Objednávky přijímá Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,

Olšanská 7, 130 00 Praha 3, tel./fax: (+420) 222 582 214,

http://www.volny.cz/ambul_centrum.

Rukopisy zasílejte na adresu *Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc., Olšanská 7, 130 00 Praha 3,*

(ambul_centrum@volny.cz) ve formátu doc, rtf. Vydavatel

upozorňuje, že za obsah inzerce odpovídá výhradně inzerent. Časopis jakožto
nevýdělečný neposkytuje honoráře za otištěné příspěvky

LOCOMOTOR SYSTEM

Advances in Research, Diagnostics and Therapy

Published by The Society for Connective Tissues, Czech Medical Society of J. E. Purkyně, Prague, Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus Prague, Dept. of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science Charles University in Prague & Society for Prosthetics and Orthotics, Czech Medical Society of J. E. Purkyně, Prague, Czech Republic

Call for papers

Support this journal by sending in your best and most interesting papers. Publication will normally be within six months of acceptance. The journal appears four times in a year.

Chief editor:	Ivo Mařík
Associate Editor:	Miroslav Petrář
Scientific Secretary:	Miloslav Kuklík
Responsible Editor:	Pavel Lorenc

Editorial board

Milan Adam	Petr Korbelař
Romuald Bedzinski	Kazimierz Kozłowski
Michael Bellemore	Vladimír Kříž
Jaroslav Blahoš	František Makai
Pavel Bláha	František Maršík
Jacques Cheneau	Ivan Mazura
Jan Čulík	Ctibor Povýšil
Ivan Hadraba	Milan Roth
Karel Hajniš	Václav Smrčka
Hana Hulejová	Jiří Straus
Josef Hyánek	Zoran Vukasinovic
Tomasz Karski	Jan Všeticka
Jaromír Kolář	Otto Zajíček

Submitted papers: Locomotor System will review for publication manuscripts concerned with progress in research of connective tissue diagnostics, medical and surgical therapy mainly in the fields of orthopaedic surgery, dysmorphology (multiple congenital abnormalities of skeleton) and plastic surgery, biomechanics and biorheology, clinical anthropology and paleopathology.

The journal has an interdisciplinary character which gives possibilities for complex approach to the problematics of locomotor system. The journal belongs to clinical, preclinical and theoretical medical branches which connect various up-to-date results and discoveries concerned with locomotor system.

Papers published in the journal are excerpted in EMBASE / Excerpta Medica. We prefer the manuscripts to be prepared according to Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Declaration, Brit med J 1988; 296, pp. 401–405).

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ,

12, 2005, č. 1+2

Pokroky ve výzkumu, diagnostice
a terapii

Dvojčíslo věnované životnímu jubileu
pana *profesora MUDr. Jaroslava Blahoše*,
DrSc., prezidenta České lékařské
společnosti J. E. Purkyně.

OBSAH

SLOVO ČTENÁŘŮM 13

SOUBORNÉ REFERÁTY

BLAHOŠ J.
Vitamin D 14

VŠETIČKA J.
Přehled názorů na počátek života 19

KASUISTIKY

KOZŁOWSKI K.
Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia:
diagnostika založená na rentgenologické
charakteristice 23

MAŘÍK I., HYÁNKOVÁ E., MAŘÍKOVÁ A.
Floridní vitamin D deficitní krivice
u batolete mulata: diagnostika,
průběh a léčení 34

LOCOMOTOR SYSTEM

12, 2005, No. 1+2

Advances in Research, Diagnostics
and Therapy

This number is devoted to the
anniversary of *Professor Jaroslav Blahoš*,
M.D., D.Sc., president of the Czech
Medical Society of J. E. Purkyně.

CONTENT

A WORD TO READERS. 13

REVIEWS

BLAHOŠ J.
Vitamin D 14

VŠETIČKA J.
Review of Opinions about Beginning
of Life 19

CASE REPORTS

KOZŁOWSKI K.
Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia:
diagnostics based on radiographic
features 23

MAŘÍK I., HYÁNKOVÁ E., MAŘÍKOVÁ A.
Florid vitamin D deficiency rickets
at a toddler mulatto: diagnostics,
course and treatment 34

PŮVODNÍ PRÁCE

MARŠÍK F., MAŘÍK I., KLIKA V.
Chemické procesy kostní
remodelace 51

HULEJOVÁ H., MAŘÍK I., MAŘÍKOVÁ O.
Biochemické monitorování kostních
onemocnění v klinické praxi: průměrné
hodnoty kostní alkalické fosfatázy,
osteokalcinu a 25 OH-vitaminu D
u dětí v České republice 62

PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J., MAŘÍK I., LÍŠAL J.,
WOHLMUTHOVÁ A., JANDEKOVÁ D.
Remodelace fibrózní tkáně a modelace
lamelární kosti v interfragmentálním
prostoru: Kauzální vztahy mezi jejich
komponentami 77

JELÉN K., TĚTKOVÁ Z., HALOUNOVÁ L.,
PAVELKA K., KOUDELKA T., RŮŽIČKA P.
Otisk nohy: Dynamika tvarové
charakteristiky v průběhu
těhotenství 92

KONFERENCE

ADAM M., PETRTÝL M.
2nd Joint Meeting of the European
Calcified Tissue Society and the Inter-
national Bone and Mineral Society,
Geneve, June 25–29, 2005 100

SMĚRNICE AUTORŮM 120

ORIGINAL PAPERS

MARŠÍK F., MAŘÍK I., KLIKA V.
Chemistry of bone remodelling
processes 51

HULEJOVÁ H., MAŘÍK I., MAŘÍKOVÁ O.
Biochemical monitoring of bone diseases
in clinical praxis: average values of bone
alkaline phosphatase, osteocalcine
and 25 OH-vitamin D at children
in Czech Republic 62

PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J., MAŘÍK I., LÍŠAL J.,
WOHLMUTHOVÁ A., JANDEKOVÁ D.
Remodelling of fibre tissue and
modelling of lamelar bone:
The causal relations among theirs
components 77

JELÉN K., TĚTKOVÁ Z., HALOUNOVÁ L.,
PAVELKA K., KOUDELKA T., RŮŽIČKA P.
Footprint: Dynamic of shape
characteristics during pregnancy 92

CONFERENCES

ADAM M., PETRTÝL M.
2nd Joint Meeting of the European
Calcified Tissue Society and the
International Bone and Mineral Society,
Geneve, June 25–29, 2005 100

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 122

ZPRÁVY

Recenze

SMRČKA V.

Trace Elements in Bone Tissue. Praha:
Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství
Karolinum, 2005, 213 s. 124

HORÁČKOVÁ L., STROUHAL E., VARGOVÁ L.
Základy paleopatologie. Brno, Nadace
Universita Masarykiana, Edice Scientia,
2005, 263 s. 127

Životní jubilea

Profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. 129

NEWS

Reviews

SMRČKA V.

Trace Elements in Bone Tissue.
(Praha, Charles University in Prague,
The Karolinum Press, 2005, 213 p. ... 124

HORÁČKOVÁ L., STROUHAL E., VARGOVÁ L.
The grounds of paleopathology. Brno,
Nadace Universita Masarykiana, Edice
Scientia, 2005, 263 s. 127

Annivesaries

Professor Jaroslav Blahoš, M.D., D.Sc.. 129

pf 2006

Do roku 2006 zdraví, štěstí a osobní úspěchy
Let 2006 bring you happiness, love and success!

přeje
Sincerely

redakční rada
Editorial Board

Společnost pro pojivové tkáně ČLS J. E. Purkyně
&
Odborná společnost ortopedicko-protetická ČLS J. E. Purkyně
&
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

Vás srdečně zvou k účasti na odborných akcích v roce 2006

11. KUBÁTŮV PODOLOGICKÝ DEN „VLIV ŽIVOTNÍHO STYLU NA VÝVOJ POHYBOVÉHO APARÁTU“

sobota 1. dubna 2006, Lékařský dům, Sokolská 31, 120 26 Praha

THE 7TH PRAGUE-SYDNEY SYMPOSIUM “NEWS IN COMPREHENSIVE CARE ON LOCOMOTOR DEFECTS”

středa 11. října 2006, Lékařský dům, Sokolská 31, 120 26 Praha

Přihlášky k aktivní účasti (včetně souhrnu práce v elektronické podobě) zašlete nejpozději 2 měsíce před datem plánovaného symposia na adresu organizátora:

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

Olšanská 7, 130 00 Praha 3

e-mail: ambul_centrum@volny.cz, tel./fax: 222 582 214



Society for Connective Tissue J. E. Purkyně
&
Czech Society for Prosthetics and Orthotics J. E. Purkyně
&
Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus

invite you for

THE 11TH KUBÁT'S PODIATRIC DAY
“INFLUENCE OF LIFE STYLE ON DEVELOPMENT
OF LOCOMOTOR APPARATUS”

The Symposium will be held in April 1, 2006 from 9 a.m.
Venue: The Medical House, Sokolská 31, 120 26 Prague 2, Czech Republic

THE 7TH PRAGUE-SYDNEY SYMPOSIUM
“NEWS IN COMPREHENSIVE CARE
ON LOCOMOTOR DEFECTS”

The Symposium will be held in October 11, 2006 from 9 a.m.
Venue: The Medical House, Sokolská 31, 120 26 Prague 2, Czech Republic

Note: Application for active participation (including summary of lecture with key words) is welcome not late than 2 months before date of Symposium

Address of organiser:
Assoc. Prof. Ivo Mařík, PhD
Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus
Olšanská 7, 130 00 Prague 3, Czech Republic
e-mail: ambul_centrum@volny.cz, tel./fax: +420 222 582 214



OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ ČASOPISU DEMONSTRUJE

Obrázek na titulní straně časopisu demonstruje charakteristické RTG příznaky **Hypochondroplazie**. **Hychp** patří mezi častěji se vyskytující kostní dysplazie, vyznačující se malou postavou, relativně dlouhým trupem a krátkými končetinami. Dědičnost je autosomálně dominantní. Molekulárně genetickým vyšetřením se zjišťuje genetická heterogenita. U přibližně 50 % pacientů s typickým klinicko-radiologickým obrazem Hychp se prokazuje mutace (transverse) C1620A v nukleotidu 1620 FGFR3 genu, jejímž následkem je substituce ASN540Lys (N540K) v proximální doméně tyrosin kinázy fibroblastového růstového faktoru receptoru 3. Byly popsány i jiné mutace. Diagnostika Hychp je obtížná u kojenců. Někdy se pozoruje mírná makrocefalie. V dětství se objevuje varozita dolních končetin, která se růstem může spontánně částečně korigovat. Podobně jako u Achondroplazie se zjišťuje různé omezení extenze loketních kloubů a supinace předloktí. U postižených je častější mírná mentální retardace. Výška dospělých bývá mezi 132–147 cm. Životní prognóza není zkrácená. RTG změny na dlouhých kostech mohou být podobné Metafyzární dysplazii, typ Schmid, pro kterou jsou patognomonické biomechanicky závažné genua et crura vara.

Na obrázku jsou typické radiografické dysplastické změny pozorované na ruce, páteři, kyčlích a bérce u pacientů s Hychp v různém věku.

Ruka – krátké široké články prstů zvláště proximální a střední falangy. Distální konce radia a ulny jsou nálevkovitě rozšířeny (nalevo obrázku pod sebou RTG levé ruky 1 rok, 5 let /iregulární osifikace, pseudoepifyza 2. metakarpu/ a 8 roků, vpravo nahoře 48 let), u starších dětí a dospělých prominuje processus styloides ulnae.

Páteř – na bederní (L) páteři v AP projekci se zobrazuje mírné zúžení interpedikulární vzdálenosti (vlevo dole na obrázku je zobrazena L páteř 1 ročního dítě, vpravo dole 58 leté ženy), v bočné projekci se prokazuje předozadní zkrácení pediklů a zvětšení dorsální konkavity obratlů (vlevo dole L páteř 8 letého dítěte). U zdravých osob se interpedikulární vzdálenost kaudálním směrem mírně zvětšuje, vzácněji zůstává konstantní.

Kyčle a pánev: u kojenců a batolat jsou kyčelní kosti mírně hranaté (kvadratické), křížové zářezy malé (vlevo nahoře obrázku pravá kyčel, 1 rok věku). U malých dětí jsou dolní části kyčelních kostí široké a acetabula horizontální (vlevo nahoře levá kyčel, 14 let). Krčky femurů u dětí i dospělých jsou krátké, široké a valgusní. U dospělých se často prokazuje koxartróza v mladším věku (vpravo nahoře levá kyčel, 48 let).

Bérce: Disproporcionálně delší distální konec fibuly bývá příčinou různě vyjádřené varozity bérců a hlezenních kloubů (levá tibie, 14 let), tibie a ostatní dlouhé kosti dolních i horních končetin jsou krátké a hranaté s mírným rozšířením metafyz.

Je třeba mít na paměti, že hodnocení dysplastických změn epifýz, metafýz a obratlů je diagnosticky cenné pouze v období růstu a že někteří pacienti s tzv. idiopatickou, konstituční nebo familiární krátkou postavou mohou mít nepoznanou Hypochondroplazii.





MALÍK a spol.s.r.o.

Technicko-protetická péče

Na Otrouškův 1681

500 02 Hradec Králové

Zajišťujeme celkovou protetickou péči

včetně její výroby, poradenství, výroby zdravotnických prostředků

Základní výrobky:

Protetizace horních končetin
Protetizace dolních končetin
Ortýzy končetinové
Ortýzy trupové
Mléčné bandáže
Ortopedická obuv
Kompenzační pomůcky
Ortopedické vložky
Vložky

Telefon:

úřední
495 212 621
495 214 632
495 214 634

fax 495 214 694

vedení společnosti
495 212 262



WWW.TECHNICKO-PROTETICKAPECZ.CZ

Vážení čtenáři, autoři a inzerenti,

rádi bychom Vám všem poděkovali za Vaši pomoc při tvorbě mezioborového odborného časopisu „*Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii*“.

Předkládáme Vám opožděně vydávané dvojčíslo časopisu 1 + 2/2005 věnované životnímu jubileu pana *profesora MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc.*, prezidentovi České lékařské společnosti J. E. Purkyně. V roce 2006 plánujeme vydání dalších dvojčísel 3+4/2005 a 1+2/2006, která budou obsahovat i Supplementa z plánovaných akcí Společnosti pro pojirové tkáně, a to „11. Kubátův podologický den“ (sobota 1. dubna 2006, Lékařský dům, Sokolská 31, 120 26 Praha 2) a „The 7th Prague-Sydney Symposium“ (středa 11. října 2006, Lékařský dům, Sokolská 31, 120 26 Praha 2). V roce 2003 se vydavatelem časopisu stala Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, která ve své činnosti pokračuje od roku 2004 pod názvem Společnost pro pojivové tkáně. Koncem roku 2005 byla SPT včleněna do prestižní a společensky vysoce uznávané České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Dalším významným spoluvydavatelem PÚ je Odborná společnost ortopedicko-protetická ČLS J. E. Purkyně, která odborně i finančně podporuje zpožděné vydávání dvojčísel časopisu. Od roku 2003 převzal funkci odpovědného redaktora časopisu pan Ing. Pavel Lorenc.

Předmětem a posláním časopisu je publikování prací vycházejících z výzkumu pojivových tkání, práce o biochemické, morfologické, genetické a molekulární diagnostice, kostním metabolismu u vrozených poruch i získaných vad. Dále klinické práce, týkající se symptomatické léčby primárních i sekundárních metabolických kostních chorob, osteoporózy, osteo(spondylo)artrózy, kostních dysplazií, končetinových anomálií, kombinovaných (dismorfických) vad pohybového aparátu a genetických syndromů, ale i jiných chorob pojiva. Zvláštní pozornost je věnována pracím z oblasti biomechaniky, a to neuroadaptivním změnám skeletu, řízené remodelaci pojivových tkání v závislosti na léčebných metodách (rehabilitace, ortoticko-protetické a operační léčení), dále muskuloskeletálním a neuronálním interakcím, sdělením antropologickým a paleopatologickým. Ceníme si především interdisciplinárně zaměřených příspěvků. Publikujeme práce zahraničních autorů. Cenným doplněním náplně časopisu jsou zprávy ze sjezdů a konferencí. V rubrice zprávy zveřejňujeme oznámení o životním výročí členů RR aj.

Jako každoročně uvádíme směrnice pro autory příspěvků. Původní práce a kasuistiky doporučujeme publikovat v angličtině s cílem zvýšit zájem o náš časopis i ve státech EU.

Souhrny prací publikovaných v časopisu jsou excerpovány v EMBASE/Excerpta Medica, a proto doporučujeme autorům, aby využili této příležitosti a psali co nejvýstižněji souhrny s klíčovými slovy.

Redakční rada

VITAMIN D

BLAHOŠ J.

profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.,
prezident České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Nezapomenutelnou vzpomínkou na dětství je odporná chuť rybího tuku, který dávali svým dětem rodiče v přesvědčení, že tím přispějí k tvorbě pevných kostí a zabrání rachitidě. Dnes víme, že i bez znalostí, (které ovšem ani dnes nejsou úplné) měli správnou představu, a že tím možná přispěli i k prevenci různých chronických chorob, nejen kostních.

O vitaminu D je již dlouho známo, že jeho významným zdrojem je sluneční světlo, tedy ultrafialové záření v pásmu 290–315 nm.

Vitamin D, podobně jako kalcitonin a mnohem mladší parathormon, patří k významným kalciotropním hormonům a má v této své roli nezastupitelný životadárný význam. Z poznatků srovnávací endokrinologie je známo, že jde o látku ubikviterní a jeho fotosyntéza i jeho receptory se sledují již u fytoplanktonu a zooplanktonu před 500 miliony lety. U obratlovců se studoval vliv vitaminu D nejen na skelet, nýbrž i na svalstvo a další tkáně. Mnohé studie např. na koních ukázaly, že při jeho nedostatku nemůže kůň běhat nebo dokonce stát. Životodárná role slunce přešla i do lidového mudrosloví a i dnešní lékař, který „chodí tam, kam nechodí slunce“ ví, že

podstatou blahodárného vlivu slunečního záření jsou mimo teplo a světlo i jiné účinky včetně podpory tvorby vitaminu D.

Životadárný vliv slunce byl znám již v prehistorii, jak o tom svědčí jeskynní malby dávných vnímavých umělců.

První vědecké poznatky o významu slunečního záření se datují od začátku 19. století, kdy v průmyslových oblastech v Evropě a v Severní Americe byl nápadný vzestup rachitis a byla popisována určitá souvislost se zamořením ovzduší kouřem ze spalování uhlí a dřeva. Začátkem 20. století se začalo s fortifikací potravin vitaminem D. Fortifikováno bylo leccos: mléko a mléčné výrobky, chléb a dokonce hot dogs a pivo (100/U na konzervu). Tato preventivní opatření, která zahrnovala i doporučení přirozeného nebo umělého UV záření nepochybně způsobily ústup rachitis a osteomalacie. Nicméně po 2. světové válce se začaly objevovat práce, poukazující na toxické, hyperkalcemické působení nadměrného přívodu vitaminu D u dětí a fortifikace byly buď zcela zakázány nebo značně omezeny.

Provitaminy D, ergosterol (u rostlin) nebo 7-dehydrocholesterol (u živočichů a u člověka), které jsou tvořeny 4 prstenci,

jsou relativně stálé. Po ozáření UV světlem se otevře prstenec B, čímž vzniká ergokalciferol (D_2) nebo cholekalciferol (D_3), které činí buněčnou membránu prostupnější pro různé ionty včetně kalcia. Tento krok je pravděpodobně vitálně důležitý v evoluci a při vzniku endoskeletu. V játrech u člověka pak dochází k hydroxylaci na 25. uhlíku a vzniká 25-hydroxychole-kalciferol ($25(OH)D_3$), který se extracelulárně váže na vitamin D vázající protein (DBP) a krevní cestou se pak dostává ke tkáním, zejména do ledvin, kde se konvertuje vlivem 1-hydroxylázy na 1,25-dihydroxychole-kalciferol ($1,25(OH)_2D_3$) (9 – Kodicek 1974).

Biologická dostupnost a účinnost vitaminu D jsou ovlivněny na úrovni kožní, jaterní, ledvinové, na transportu krví (DBP) a na vybavení tkání receptory pro vitamin D (VDR).

Na úrovni kožní se uplatňují faktory, které mají vliv na průnik fotonů a na množství provitaminu D (7-dehydrochole-kalciferolu) v epidermis v dvojitukové vrstvě membrány keratocytů a fibroblastů. Toto množství je relativně stálé, nicméně ve vyšším věku klesá (13 – MacLaughlin et al. 1985). V 70 letech věku je pokles o 25 % v porovnání se stejným účinkem ozáření u 20letých (12 – Lund at al. 1979).

Více než 90 % vitaminu D se získává slunečním ozářením. U mužů nebo žen v plavkách, vystavených UV záření tak, aby bylo dosaženo dávky 1 MED (minimální erythémová dávka), stoupá krevní koncentrace vitaminu D jako po přijetí dávky 10 000 až 20 000 IU. Dosahuje se tak krevních hodnot vyšších než 250 nmol/l (100 ng/ml) $25(OH)D$. Jedna MED je tedy 10 až 50krát větší, než jsou doporučované dávky (200 u dětí, 400 ve středním věku a 600 až 800 IU u starších 70 let). Opalování UV lampami je vhodným zdrojem vitaminu

D zejména u starších nemocných (např. v domovech důchodců). Fyziologickým protektivem je **melanin**, který absorbuje UV fotony. Závisí na množství melaninu zda UV záření způsobí erytém nebo opálení. Přírodním faktorem je rovněž **množství tukové tkáně v kůži** a jinde v organismu. Vitamin D je rozpustný v tucích a u obézních osob může toto tukové depot znamenat nemetabolizovatelnou část a přispívat tak k hypovitaminóze D.

Vliv na množství vitaminu D mají dále **denní doba** (nejvíce mezi 10. a 15. hodinou), **roční období** (vlivem ostrého úhlu zenitu v zimě) a **zeměpisné šířky** (zejména nad 37°), kdy se vitamin D tvoří málo nebo se netvoří vůbec (ČR je kolem 50° s.š.). Ochranné prostředky, mající **sluneční protekční faktor** (SPF) např. 8, snižuje průnik UV záření o 95 %. Při SPF 15 je snížení 98 %. Při rozumném slunění, jež je doporučitelné, není riziko vzniku melanomu nebo skvamocelulárního karcinomu (s výjimkou osob s predispozičními znaky jakými jsou rudovlasost a pihovitost).

K potravinám, obsahujícím vitamin D patří zejména rybí tuky. Olej z jater tresky je nejbohatším zdrojem. Méně ho obsahuje tuk z lososa, makrely a sardinek. Vitamin D je rovněž ve žloutku, který je však nevhodným zdrojem vzhledem k obsahu cholesterolu.

Při normální dodávce vitaminu D je sérová koncentrace alespoň 80 nmol/l (30 ng/ml). Udržení normálních hodnot je nezbytné k jeho správné funkci, jež je, jak ukazují poslední výzkumy, mnohotvárná.

Ukázalo se především, že $1,25(OH)_2D_3$ se váže na specifický nukleární receptor (VDR) podobně jako jiné steroidní hormony. VDR tvoří heterodimerický komplex s receptorem X kyseliny retinové (RXR), který se naváže na tzv. vitamin D responzivní element (VDRE), který je

specifickou částí v sekvenci DNA. Celý tento složitý komplex se může navázat na řadu transkripčních faktorů. Transkripční faktory aktivují nebo inhibují transkripci tzv. vitamínu D – responzivních genů pro CaBP, epiteliální kalciový kanál, ligand receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL), alkalickou fosfatázu (AP), prostatický specifický antigen (PSA), parathormon (PTH).

VDR byl identifikován v mnohých tkáních, zejména v kůži, kosti (osteoblastech), svalu, v aktivovaných T a B lymfocytech i v buňkách některých maligních nádorů aj. Aktuálně se zkoumá, kterých účinků vitamínu D lze využít v praxi.

Kromě genomického účinku byl zjištěn i rychlý negenomický účinek (podobně i jako u jiných steroidních hormonů) např. ve střevě, osteoblastech, příštítných tělískách).

Hlavní funkcí vitamínu D je udržení kalciové a fosfátové rovnováhy. Dosahuje se jí jednak přímým účinkem na střevní absorpci kalcia a na kost a jednak prostřednictvím změn v sekreci PTH.

Na úrovni tenkého střeva se projevuje účinek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zvýšenou tvorbou CaBP. Při normální koncentraci Ca^{2+} v krvi činí střevní absorpce Ca^{2+} kolem 40 %. Při hypokalcémii, způsobené nízkým příjmem kalcia či jeho zvýšenými ztrátami se aktivuje adaptační systém, spočívající ve zvýšené sekreci PTH s následným zvýšením tvorby $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, zvýšenou tvorbou CaBP a zvýšením absorpce až na dvojnásobek. Rozhodující roli v adaptačním systému je tvorba $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. U mladých osob je vysoce funkční (při růstu, laktaci i při nedostatečném přívodu kalcia) ale během stárnutí se tvorba $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ snižuje a adaptace je méně účinná, až eventuálně mizí zcela.

Dalším klíčovým pochodem je sekrece PTH. Při sníženém přívodu kalcia se stimuluje kalciové senzory v buňkách příštítných tělísek a dochází k vzestupu sekrece PTH, který kromě stimulačního vlivu na tvorbu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ působí přímo na kost a zvyšuje osteoklastickou kostní resorpci. Mezi koncentracemi $25(\text{OH})\text{D}_3$ a PTH je reciproční vztah (11 – Lips 2001).

Oba mechanismy, PTH i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mají za cíl udržet stálost kalciové rovnováhy. Vitamin D patří mezi základní léky rachitis a osteomalacie, ale také dalších metabolických kostních chorob, charakterizovaných zvýšenou kostní resorpcí s poruchami mineralizace, tedy i osteoporózy.

Vitamin D, resp. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ působí však při nedostatku kalcia i přímo na kost. Zvyšuje expresi RANKLu, který s následnou rychlejší přeměnou preosteoklastů na osteoklasty, urychluje jejich dozrávání s následným zvýšením kostní resorpce.

Chronický nedostatečný přívod vitamínu D působí u dětí rachitis, u dospělých osteomalacií a ve skrytější formě podporuje vznik a rozvoj osteoporózy.

Vitamin D patří k základní léčbě osteoporózy spolu s dostatečným příjmem kalcia, tělesnou aktivitou přiměřenou věku a stavu nemocného, prevencí pádů a eliminací nebo snížením vlivu toxických a jiných rizikových faktorů. (14 – Porthouse 2005, 11 – Lips 2001).

Podle Armasové a spol. (1 – 2004) je přitom účinnější podávat vitamin D_3 než vitamin D_2 , jehož účinek je asi o třetinu menší.

V poslední době se stále častěji upozorňuje na nedostatek vitamínu D a jeho důsledky. Především se ukázalo, že nejpostiženější skupinou obyvatel jsou starší lidé (2 – Bischoff-Ferrari et al. 2005, Blahoš et al. 1986), zejména jsou-li nedostatečně vystaveni slunečnímu záření (v domovech

důchodců, léčebných dlouhodobě nemocných apod.). Později se ale ukázalo, že nedostatkem vitamínu D jsou postiženi i mladší jedinci. Toto zjištění pak bylo potvrzeno v mnoha epidemiologických studiích v různých částech světa. Nejvyšší procento bylo zjištěno u geriatrických pacientů ve Velké Británii (90 %) a ve Švýcarsku (86 %), v Irsku v domovech důchodců (84 %), v Itálii u neurologických pacientů (82 %) a v Japonsku u nemocných Alzheimerovou chorobou (80 %). (přehled viz 11 – Lips 2001). Gaugris a spol. (5 – 2005) zjistili v 50–70 % nedostatek vitamínu D u postmenopauzálních žen, zejména u těch, které trpěly osteoporózou a měly v anamnéze osteoporotickou zlomeninu. LeBoff a spol. (10 – 1999) nacházeli nedostatek vitamínu D u postmenopauzálních žen s akutní zlomeninou krčku. Zajímavý byl nálezn u 18–29letých mediků v Boston Medical Center, kteří na konci zimy měli v 38 % nedostatek vitamínu D.

Ke zjišťování krevních hodnot vitamínu D se běžně užívá stanovení jaterního metabolitu $25(\text{OH})\text{D}_3$, nikoli $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, který i při nízké hodnotě $25(\text{OH})\text{D}_3$ může zůstat v normálním rozmezí. Je to důsledek zvýšené sekrece PTH při poklesu absorpce kalcia ve střevě, přičemž PTH zvýší tvorbu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Kromě toho může zvýšená koncentrace PTH zvýšit kostní resorpci a snížit BMD (bone mineral density). Dochází i ke snížené mineralizaci matrix a to vše zvyšuje náchylnost ke zlomeninám. Nedostatečně mineralizovaná kolagenní matrix je zvýšeně hydratovaná a tlakem na periost působí bolest (6 – Gloth et al. 1991).

Receptory pro $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jsou i ve svalu. Při nedostatku vitamínu D bývá svalová slabost a bolest ve svalstvu, jejíž příčina bývá neznámá nepoznána. Zjišťoval se

i vztah mezi hypovitaminózou D a pády (2 – Bischoff-Ferrari 2004).

Receptory pro vitamín D se však zjišťují i v dalších tkáních: ve střevě (tenkém i tlustém), v osteoblastech, v aktivovaných T a B lymfocytech, beta buňkách pankreatu, v mozku, srdci, kůži, gonádách, prostatě, prsu a v mononukleárních buňkách. Hormon $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ působí antiproliferačně a podporuje zrání (maturační efekt).

Antiproliferační účinek při léčbě nádorů se sice nepotvrdil, ale $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ výrazně zlepšil psoriázu. Tento metabolit působil dále stimulaci sekrece insulinu, zlepšil zánětlivé změny tlustého střeva a zvýšil sekreci TSH.

Prokázalo se dále, že při dlouhodobě snížené koncentraci $25(\text{OH})\text{D}_3$ pod 50 nmol/l (20 ng/ml) se zdvojnásobilo riziko rakoviny tlustého střeva (4 – Garland et al. 1989). Podobný etiologický faktor se předpokládá dnes u rakoviny prostaty. Je-li koncentrace $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 50$ nmol/l, snižuje se údajně vznik této rakoviny až o 50 %, (16 – Tuohimaa et al. 2004). Předpokládá se i příznivý vliv vitamínu D na prevenci rakoviny prsu a chronických chorob (revmatoidní artritidy a diabetu 1. typu a sclerosis multiplex).

Vitamin D v nadměrném množství byl nejčastěji důsledkem dlouhodobého příjmu fortifikovaných potravin. Nadměrný přívod vitamínu D v těhotenství může působit podle Seeligové (15 – 1969) kardiovaskulární, renální a mozkové změny. Chronické nadměrné slunění může vést ke změnám v kůži (melanom a jiné nádory, vrásky).

Za toxickou lze považovat koncentraci $25(\text{OH})\text{D} > 325$ nmol/l (150 ng/ml) doprovázenou hyperkalcémií.

LITERATURA

1. ARMAS L. A. G., HOLLIS B. W., HEANEY R. P.: Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans, JCEM 89, 2004, č. 11, s. 5387 – 5391
2. BISCHOFF-FERRARI H. A., DAWSON-HUGHES B., WILLETT W. C. et al.: Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis, 291, 2004, s. 1999–2006
3. BLAHOŠ J., JUSTOVÁ V., PORŠOVÁ I., PACOVSKÝ V.: Hypocalcemia and hypovitaminosis D in the elderly. Acta Univ. Carol. Med. 32, 1986, č. 5/6, s. 333–338
4. GARLAND C. F., GARLAND F. C., SHAW E. K. et al.: Serum 25 – hydroxivitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. Lancet 18, 1989, s. 1176–1178
5. GAUGRIS S., HEANEY R. P., BOONEN S. et al.: Vitamin D inadequacy among postmenopausal women: a systematic review Q J Med 2005 v tisku
6. GLOTH F. M. III, LINDSAY J. M., ZELESNICK L. B. et al.: Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrom? Arch. int. Med. 151, 1991, s. 1662–1664
7. HOLICK M. F.: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular diseases. Am J Clin Nutr, 80, 2004: č. 6, s. 1678 S–1688 S
8. HOLICK M. F.: Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. Am J Clin Nutr, 79, 2004, s. 962–371
9. KODICEK E.: The story of vitamin D. From vitamin to hormone. Lancet, 1974, I, s. 325–329
10. LEBOFF M. S., KOHLMEIER L., HURWITZ S. et al.: Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA 181, 1999, č. 16, s. 1505–1511
11. LIPS P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 22, 2001, č. 4, s. 477–501
12. LUND B., SORENSEN O. H.: Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the Danish population. Scand J clin lab invest, 39, 1979, s. 23–30
13. MACLAUGHLIN J., HOLICK M. F.: Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. J clin Invest, 76, 1985, s. 1536–1538
14. PORTHOUSE J., COCKAYNE S., KING V. et al.: Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. BMJ 339, 2005, s. 1–6
15. SEELIG M.: Vitamin D and cardiovascular, renal, and brain damage in infancy and childhood. Ann NY Acad Sci, 147, 1969, č. 15, s. 537–582
16. TUOHIMAA P., TENKANEN L., AHONEN M. et al.: Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a high prostate cancer risk. Int J Cancer, 108, 2004, s. 104–108

Adresa autora:

profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
prezident ČLS JEP
Sokolská 31
120 26 Praha 2
e-mail: cle@cls.cz

PŘEHLED NÁZORŮ NA POČÁTEK ŽIVOTA REVIEW OF OPINIONS ABOUT BEGINNING OF LIFE

VŠETIČKA, J.

Soukromá genetická ambulance, Kafkova 8, Ostrava 1

Private Genetic Department, Kafkova 8, Ostrava 1

SOUHRN

Práce podává stručný přehled názorů na počátek života z hlediska tří hlavních náboženství (křesťanství, islámu a judaizmu) a vývojové biologie.

Klíčová slova: počátek života, křesťanství, islám, judaismus, vývojová biologie

SUMMARY

The paper gives a brief review of opinions about life beginning from point of view of three main religions (Christianity, Islam and Judaism) and developmental biology.

Key words: beginning of life, Christianity, Islam, Judaism, developmental biology

ÚVOD

V souvislosti s prudkým rozvojem biotechnologií se více než kdy jindy diskutuje o počátku života. Nové vědecké poznatky umožňují včasnou diagnostiku (včetně prenatalní a preimplantační), hlavně jsou ale příslibem pro léčbu mnoha závažných nemocí. Často jsou ale spojeny s negativními jevy jako je umělé ukončení těhotenství

nebo zničení embryí používaných jako zdroj kmenových buněk. Problematika počátku života a statutu embrya a plodu je velmi rozsáhlá, zasahuje do filozofie, sociologie, etiky, práva a náboženství. Tato práce podává základní přehled názorů na počátek života z hlediska hlavních náboženství (křesťanství, islám, judaismus) a vývojové biologie.

KŘESŤANSTVÍ

Z hlediska křesťanství začíná život oplozením. Je to život nového lidského stvoření, které je jedinečnou bytostí, i když rozvinutí všech jeho možností vyžaduje čas. Od oplození má embryo i jedinečnou genetickou výbavu, odlišnou od matky i otce. Respekt k životu a zachování integrity embrya spolu s jeho právní ochranou vychází ze dvou předpokladů:

1. Totální nevinности embrya (bible a teologické spisy uznávají právo na život nevinného lidského stvoření jako univerzální princip).
2. Embryo má vlastní osobní lidský život.

Zatímco první předpoklad je obecně uznávaný, u druhého se vedou diskuse a názory se rozcházejí.

Člověk je jediný tvor na zemi, kterého Bůh stvořil k obrazu svému. Život je dar od Boha, kterým každý sdílí něco z něho samotného. Platí to pro každého od oplození, včetně těch, kteří jsou nemocní nebo postižení již od prenatální doby. Z tohoto důvodu je nepřijatelné umělé ukončení těhotenství.

Dnes je zvlášť důležité prosazovat právo na život, integritu a vývoj embrya, protože prudce stoupají hrozby. Kromě klasických ohrožení (bída, hlad, nemoci) jsou to umělá ukončení těhotenství a v současné době hlavně biotechnologie. Ve společnosti, ve které je čím dál obtížnější akceptovat stárnutí a utrpení, je velkým lákadlem řešení pomocí kmenových buněk získaných z embryí. Křesťanské církve nejsou proti výzkumu kmenových buněk, ale pouze těch, které jsou získány z jiných zdrojů než jsou embrya.

ISLÁM

V islámu jsou primárními zdroji práva a etiky Korán a Sunna (souhrn slov, zvyků, činů a příkazů proroka Muhammada, který se napřed předával ústní tradicí a asi po dvou stech letech byl kodifikován). Sekundárními zdroji jsou pak všechny ty, které ukazují možnost veřejného prospěchu, službě spravedlnosti apod. a o kterých primární zdroje mlčí. Většina moderních technologií a lékařská léčba jsou akceptovány a legalizovány cestou sekundárních zdrojů. Existují rozdíly mezi právním systémem sunnitů (90 % muslimů) a šiitů. V sunnitském systému jsou 4 hlavní právnické školy, které se liší v míře akceptace sekundárních zdrojů. Z nich nejflexibilnější v přijímání nových podnětů je škola Hanafi, ke které se hlásí asi polovina sunnitů.

Prvním stvořením podle islámu je stvoření Adama, z hlíny přímo Alláhem. Eva byla stvořena z jeho žebra. Od stvoření Adama jsou všichni lidé stvořeni v ženské děloze, kde procházejí třemi formativními stádii, a nakonec čtvrtým – nejdůležitějším – stádiem vdechnutí duše. První tři stádia trvají každé 40 dnů (celkem 120 dnů). Po nich pošle Alláh anděla, který do lidského těla vdechne duši (ruh). Tím se stane pravou lidskou bytostí.

V islámském právu a etice není umělé ukončení těhotenství ani totálně zakázáno, ani zcela povoleno. Pravidla se velmi liší podle různých právních škol. Některé (např. Hanafi) umožňují potrat do 120. dne, podle jiných je ale zakázán od oplození, protože embryo je potenciální člověk. Podle dalších škol je abort možný jen do 40 dnů. Když je ale ohrožen život matky, je potrat povinný i po 120 dnech, protože plod má nižší statut než matka. Stejně tak se

musí potratit plod, pokud matka ještě kojí předchozí dítě – žijící dítě má vyšší statut než plod, který by mohl ohrozit výživu dítěte. Potrat postiženého plodu je většinou umožněn do 120 dnů, postižení ale musí být vážné, neléčitelné a důvěryhodný lékařský výbor musí tato fakta stvrdit. Potrat postiženého plodu po 120. dnu je možný jen při ohrožení života matky, protože člověk by neměl být nikdy zabit jen proto, že je postižen.

Adopce je v islámu nezákonná. Inseminace a umělé oplození jsou možné jen u manželů, musí jít o vlastní vajíčko ženy a sperma manžela. Zbývající reprodukční materiál musí být zničen, proto jsou zakázány i spermiabanky (k vyloučení náhodného použití cizích spermií při oplození, což se rovná nevěře, podle Koránu jednomu z nejvážnějších zločinů). V případě klonování se názory různí, většina učenců je proti. Výzkum na embryích je přísně zakázán. Po spontánním abortu do 120 dnů mohou být ale části embrya věnovány na výzkum se souhlasem obou rodičů. Výzkum kmenových buněk získaných z přebytečných embryí po IVF je podle většiny právníků možný, jsou stejně určena k zániku.

JUDAIZMUS

Právním systémem judaizmu je tzv. halacha. Je to systém všech židovských zákonů, zvyků a praxe. „Halachický“ znamená řádné a správné chování. Halacha má dvě součásti – psaný zákon (613 pozitivních a negativních příkazů, která jsou obsažena v Pentateuch – tóře, prvních pěti knihách Bible) a ústní zákon, který obsahuje interpretace psaného zákona. Halacha se postupně vyvíjela. Nejdůležitějším zdrojem je Bible. Ke konci 2. stol. n. l. vznikla tzv.

Mišna – soubor židovských zákonů, která spolu s pozdější Gemarou tvoří Talmud (doslova učení či studium). V dalším vývoji přibývaly nové interpretace a filozofické názory, např. velkého rabína, filozofa a lékaře Maimonida (1135–1204).

Židovská etika se řídí některými základními principy: Není zásadního rozdílu mezi zákony a regulacemi a morálkou, protože obojí je integrální součástí Tóry a tím božského zjevení. Tato etika obsahuje návody na správné chování člověka k člověku, ale současně i člověka k Bohu. Nesmí se nejen páchat zlo, ale je nutné činit dobro. Jsou vyžadovány nejen správné činy, ale rovněž správné myšlenky a úmysly.

Halachický konstrukt lékařské etiky má podobu tripartity: pacient (a/nebo jeho rodina), lékař, rabín. Rozhodnutí rabína je závazné pro pacienta i lékaře. Judaismus upřednostňuje kazuistický přístup – bere v úvahu všechny okolnosti individuálního případu. (Tím se zásadně liší od západní sekulární etiky, která užívá několik principů a aplikuje je na všechny případy).

Cena lidského života je nade vše. Ten, kdo ničí lidský život, ničí celý svět. Ten, kdo život zachrání, zachrání celý svět. Definice života ale v podstatě není možná, protože zahrnuje aspekty náboženské, etické, právní a sociální. I v judaizmu existují ale situace, kdy cena lidského života není absolutní a některé jiné hodnoty ji mohou přesáhnout. Názory učenců od raných dob do dneška se hodně liší. Podle některých má embryo vlastní práva a jedinečnost od oplození, podle jiných není vůbec samostatným lidským stvořením. Převažuje ale názor, že hodnota života stoupá s velikostí těhotenství, přičemž plná lidská práva jsou dosažena až po porodu. Z tohoto hlediska si preimplantační embryo zasluhuje důstojnost a respekt, ale není považováno

za život. Je možné provádět preimplantační diagnostiku, ničit nadbytečná embrya nebo je používat jako zdroj kmenových buněk. Potenciální užitek záchrany života při léčbě kmenovými buňkami převažuje nad důstojností embrya. Embryo do 40 dnů je podle Talmudu pouhou tekutinou, nemá statut lidské bytosti. Někteří rabíni dodržují biblické přikázání a zakazují abort i do 40 dnů vývoje, podle většiny rabínů je potrat v této době možný. Po 40. dnu je ale obecný negativní názor na aborty. Život matky je ale nadřazen životu plodu. Proto když nastane ohrožení života matky nebo jejího zdraví, je abort nejen dovolen, ale vyžadován.

POČÁTEK ŽIVOTA Z HLEDISKA EVOLUČNÍ GENETIKY

Podle evoluční genetiky začal život asi před 3,5 miliardami let a od té doby trvá kontinuálně. Oplození není počátkem života, je jen jednou fází. Buňky se mohou reprodukovat třemi základními cestami:

1. Mitozou – buňka (diploidní nebo haploidní) produkuje dvě geneticky identické dceřinné buňky.
2. Meiozou – diploidní buňka produkuje 4 geneticky odlišné haploidní buňky.
3. Oplozením – dvě haploidní buňky fuzují a vytvářejí jednu diploidní buňku.

Tyto tři způsoby reprodukce se různě kombinují a životní cykly různých organizmů mohou být velmi odlišné. Např. u plísňe rodu *Penicillium* je většina životního cyklu tvořená haploidní fází, diploidní je velmi krátká. Mořské řasy rodu *Ulva* mají cyklus diploidní a haploidní zhruba vyrovnaný. U živočichů a člověka je absolutní převaha diploidní fáze, proto je o ni mno-

hem větší zájem a je víc vážená. Přitom je jasné, že všechna stádia života – diploidní i haploidní – jsou biologicky rovnocenná a plně „živá“. Existují tak 4 druhy lidských bytostí: 2 typy diploidních lidí (ženy a muži) a 2 typy haploidních lidí (vajíčka a spermie). Život je kontinuální proces a oplození je jen přechodem z jedné fáze do druhé. Biologie tak neposkytuje žádnou jasnou odpověď na otázku, kam položit etický práh začátku života.

LITERATURA

1. BLAZER S., ZIMMER E.Z.: The Embryo: Scientific Discovery and Medical Ethics. Basel, Karger, 2005, 408 s.
2. DENNY F. M.: Islám. Praha, Prostor, 1999, 200 s.
3. DOUGLAS J. D. (ed.): Nový biblický slovník. Praha, Návrat domů, 1996, 1243 s.
4. FISHBANE M. A.: Judaismus. Praha, Prostor, 1999, 200 s.
5. FRANKIELOVÁ S. S.: Křesťanství. Praha, Prostor, 1999, 192 s.
6. MAHOWALD M. B.: Genes, Women, Equality. Oxford, Oxford University Press, 2000, 314 s.
7. THOMASMA D. C., KUSHNEROVÁ T.: Od narození do smrti (Etické problémy v lékařství). Praha, Mladá fronta, 2000, 389 s.

Adresa:

MUDr. Jan Všeticka

soukromá genetická ambulance
Kafkova 8

702 00 Ostrava 1

DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN

K. KOZLOWSKI

Department of Medical Imaging, New Children's Hospital, Sydney, NSW, Australia, e-mail: KazimieK@chw.edu.au

SUMMARY

Sometimes a precise diagnosis of bone dysplasia can be attained even with scanty clinical data. This is illustrated with 3 reported cases. Conclusion of X-ray consultation was: 1st patient suffered from Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia. Patients 2 and 3 had a variant of Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia called Smith-McCort dysplasia.

Key-words: Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia, Smith-McCort dysplasia, dwarfism, platyspondyly.

INTRODUCTION

Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) dysplasia is a rare short trunk type of dwarfism with protrusion of sternum and accentuated lordosis and scoliosis. Microcephaly is associated with mental retardation. Adult patients are markedly retarded and measure between 82 and 128 cm.

Diagnostic radiographic features include platyspondyly with notches at the superior and inferior end plates. These changes regress with age. The iliac crests have lace-like appearance. There is hypoplasia of the bodies of the iliac bones and the proximal femora show a medial spur like elongation. There is shortening of the metacarpals, the first metacarpal being most severely affected.

The differential diagnosis is with other spondyloepimetaphyseal dysplasias namely with mucopolysaccharidosis IV

(Morquio disease) and spondyloepiphyseal dysplasia tarda. The appearances of the vertebral bodies and of the pelvis present the diagnostic features of DMC dysplasia. Diagnostic difficulties may appear later in life when the vertebral bodies and the pelvis lose their characteristics.

Patients with radiographic features of DMC dysplasia and normal mental development are known as Smith-McCort (SMC) dysplasia. They are similarly affected and they may be slightly taller than patients with the DMC (see Fig. 2&3). *Major complications* of DMC and SMC dysplasias are spinal cord compression due to atlantoaxial instability and early osteoarthritic changes.

CASE REPORTS

Only X-ray documentation was sent for consultation because of generalised



Fig. 1A

Fig. 1A-B. (Girl. Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia.)

A. 3 years, minor epimetaphyseal changes. **B.** 4 years, moderate epi-metaphyseal changes, short tubular bones. The 1st metacarpal is most severely affected. Hypoplastic/dysplastic carpal bones.



Fig. 1C



Fig. 1C-D. (Girl. Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia.)

C. 8 years, platyspondyly, notches in the end plates. **D.** 11 years, short, broad iliac bones with irregular (lace-like) iliac crests. Short femoral necks with medial spur-like extensions. Absent capital femoral epiphyses.



Fig. 1D

bone changes. One patient was mentally retarded, two patients were mentally normal. The patients were presented with features of distinctive spondyloepimetaphyseal dysplasia.

Conclusion of consultation was: 1st patient suffered from Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) dysplasia. Patients 2 and 3 had a variant of Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia called Smith-McCort dysplasia.

Patient 1

Girl. Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia. **Fig. 1A-D.**

Patient 2

Girl. Smith-McCort dysplasia. **Fig. 2 A-D.**

Patient 3

Boy. Smith-McCort dysplasia. **Fig. 3 A-D,** 9 years.

DISCUSSION

Sometimes a precise diagnosis of bone dysplasia can be attained even with scanty clinical data. This is illustrated with 3 reported cases.

Consultation of the patients with bone dysplasias or syndromic associations, send for **consultation**, should include a photograph of the patient, detailed clinical history including clinical examination with measurement, and radiographs. There are at least needed 5 basic X-rays: lateral skull,



Fig. 2A



Fig. 2C

Fig. 2A-D. (Girl. Smith-McCort dysplasia.)

A. 4 years, platyspondyly, notches in the end plates. **B.** 5 years, short, broad iliac bones with irregular (lacelike) iliac crests. Coxa valga. Hypoplastic/dysplastic lower part of ischium. **C.** 8 years, shortening of the metacarpals. The 1st metacarpal is most severely affected. Hypoplastic/dysplastic carpal bones. **D.** 8 years, grossly normal knees.

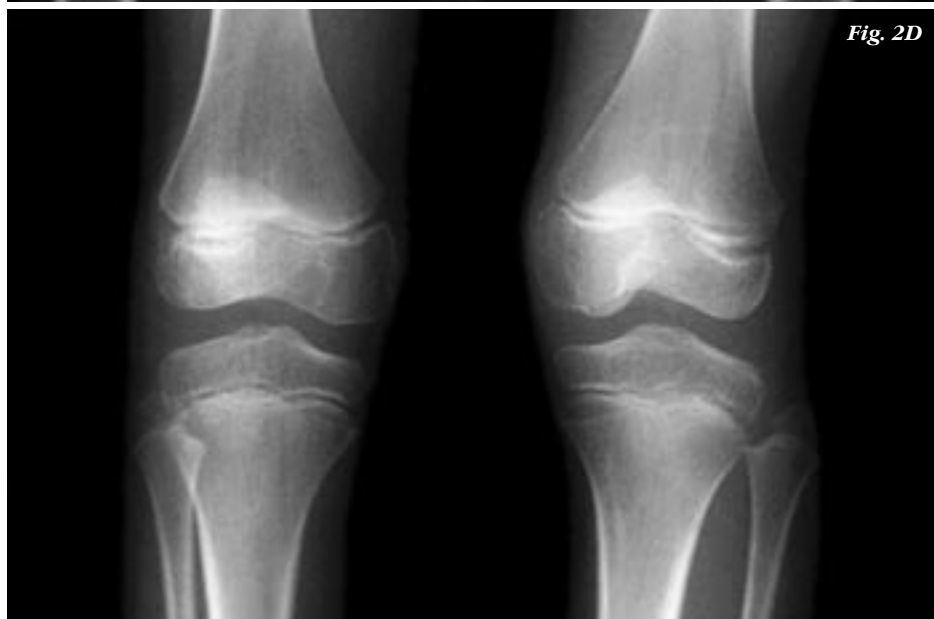




Fig. 3A-B. (Boy. Smith-McCort dysplasia. Fig. 3 A-D, 9 years.)

A. Slightly dysplastic vertebral bodies. Narrow intervertebral disc spaces. **B.** Short 1st metacarpal. hypoplastic/dysplastic carpal bones.



Fig. 3B



Fig. 3C-D. (Boy. Smith-McCort dysplasia. Fig. 3 A-D, 9 years.)

C. Similar appearance to Fig. 1D and 2B. **D.** Grossly normal long bones.

lateral spine, a-p pelvis, one a-p hand, a-p knees. In complex bone dysplasias full skeletal survey is needed. In some bone dysplasias, rarely performed X-rays, eg. lateral foot (in the first year of life) or lateral knee (after ossification centre of the patella appears) may be decisive for the diagnosis.

REFERENCES

1. KOPPERS B.: Smith-McCort syndrome. Fortsch Rontgenstr, 130, 1979, p. 213-222.
2. NAFFAH J., TALEB N.: Deux nouveaux cas de syndrome de Dyggve, Melchior, Clausen avec hypoplasia de l'apophyse odontoide et compression spinal. Arch Franc Ped, 34, 1974, p. 985-992.
3. SPRANGER J., MAROTEAUX P.: Der Kaloustian VM. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Radiology, 114, 1975, p. 415-422.
4. SPRANGER J. W., BIERBAUM B., HERRMANN J.: Heterogeneity of Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Human Genet, 33, 1976, p. 279-287.
5. SPRANGER J. W., BRILL P. W., POZNANSKIA.: Dyggve-Melchior-Clausen Dysplasia, In: Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development, 2nd Ed., München, Jena, New York, Urban & Fischer Verlag, Oxford University Press, 2002, p. 219-222.

Corresponding address:

Doc. Dr. Med. K. Kozłowski, M.R.A.C.R.
The Children's Hospital at Westmead
NSW 2145, Sydney, Australia



FLORIDNÍ VITAMIN D DEFICITNÍ KŘIVICE U BATOLETE MULATA: DIAGNOSTIKA, PRŮBĚH A LÉČENÍ

FLORID VITAMIN D DEFICIENCY RICKETS AT A TODDLER MULATTO: DIAGNOSTICS, COURSE AND TREATMENT

MAŘÍK I., HYÁNKOVÁ E., MAŘÍKOVÁ A.

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Olšanská 7,
130 00 Praha 3

SOUHRN

Práce shrnuje současné zásadní znalosti o křivici a osteomalacii – věkově odlišné, ale patogeneticky příbuzné poruše udržování homeostázy kalcia způsobené deficitem vitamínu D a kalcia v potravě při nedostatečné expozici slunečnímu záření. V kasuistice je demonstrován klinicko-rentgenologický obraz akutní vitamin D deficitní křivice na případu chlapce – mulata 2,5 roku starého, který se narodil ve smíšeném manželství v České republice. Příznivý klinicko-rentgenologický vývoj a kostní remodelace a modelace během substituční léčby vitaminem D₃ (cholecalciferolem) a suplementace kalcia jsou monitorovány biochemickými markery kostního metabolismu (ionisované kalcium, anorganický fosfor, celková alkalická fosfatáza a její kostní izoenzym, osteokalcin, močový pyridinolin a deoxypyridinolin). Autoři poukazují na rizikovou skupinu Rómů a imigrantů Afričanů, ale i Asiatů či jejich dětí žijících v České republice či okolních státech a zvláště na severu Evropy. Ve světle prací evropských i našich autorů, které shodně referují o sezónním kolísání a deficienci vitamínu D, doporučujeme preventivní podávání vitamínu D (ergocalciferol nebo cholecalciferol) nejen kojencům, ale v zimním období a na jaře i všem batolatům, předškolním a školním dětem.

Klíčová slova: křivice, osteomalacie, vitamin D, prevence

SUMMARY

The paper summarizes recent substantial knowledge on both rickets and osteomalacia – pathogenetic congeneric disturbance of calcium homeostasis maintenance caused by deficiency of vitamin D and calcium in food at insufficiency of sun shine. The case report demonstrates radio-clinical findings of acute (florid) vitamin D deficiency rickets at a toddler mulatto aged 2.5 years which comes from Caucasian mother (Czech) and negro father (Senegal). Convenient radio-clinical development and bone remodelling during supplementation by vitamin D3 (cholecalciferol) and calcium are monitored by biochemical markers of bone metabolism (ionized calcium, inorganic phosphorus, total alkaline phosphatase and its isoenzyme, osteocalcin, urine pyridinoline and deoxypyridinoline). The authors point out the risk group of immigrants like gipsies, Africans, Asians and their children living in Czech Republic or in neighbouring states and especially in the north of Europe. In the light of recent studies of European and also Czech authors referring on seasonal hypovitaminosis D the authors recommend preventive administration of vitamin D (ergocalciferol or cholecalciferol) not only to infants but in winter and in spring to all

ÚVOD (1, 2, 3, 9, 11, 17)

Křivice a osteomalacie jsou věkově odlišně se vyskytující, avšak patogeneticky příbuzné poruchy udržování homeostázy kalcia způsobené deficitem vitaminu D a kalcia v potravě při nedostatečné expozici slunečnímu záření. Důsledkem vzniklé poruchy kalciofosfátového metabolismu je u dětí porucha mineralizace a dezorganizace normálně utvářeného osteoidu v růstových zónách celé kostry, která se projevuje v období růstu biomechanicky závažnými deformitami skeletu. Osteomalacie je nedostatečná mineralizace spongiózy a kompakty, která se vyskytuje po skončení růstu v adolescentním věku a dospělosti. V roce 1650 Francis Glisson odlišil jako první křivici od kurdějí. Výskyt křivice (rachitis) v dalších 3 stoletích nebyl ničím výjimečným. Koncem 19. století v rozvinutých průmyslových oblastech byly známky křivice pozorovány až u 80 % dětí do 2 let věku. Ještě v 1. polovině 20. století vedla neléčená křivice k poruše růstu (rachitické

trpaslictví), vzniku deformit páteře (kyfoslóza) a pánve (osteomalatická pánev). U dospělých žen byl příčinou osteomalacie nedostatek proteinů, kalcia a karence vitaminu D při zvýšené metabolické zátěži v těhotenství, kdy vznikaly osteomalatické deformity páteře a pánve (srdcovitá pánev s hluboce vpáčenými acetabuly do malé pánve, tzv. Chrobakova pánev), které byly překážkou porodu (22). S osteomalacií jako průvodní poruchou kostního metabolismu u jiných onemocnění (choroby ledvin, chronické onemocnění střev, jater aj.) se setkáváme i v dnešní době. U dospělých pokročilejšího věku se osteomalacie zcela nepochybně skrývá ve vysokém procentu pod obrazem postmenopauzální nebo senilní osteoporózy (10). I u některých případů idiopatické juvenilní osteoporózy byla zjištěna v akutní fázi deficiencie vitaminu D (21).

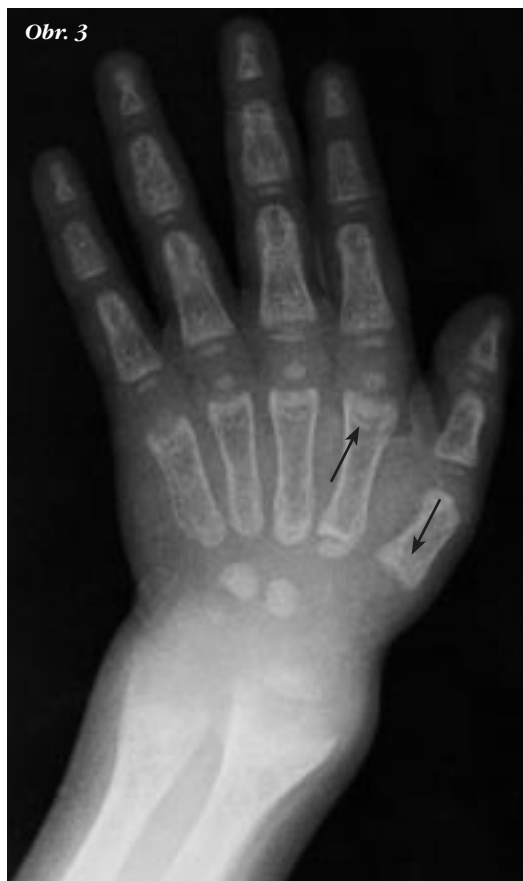
Osteomalacie se projevuje celkovou dráždivostí, bolestmi v kostech při chůzi, kašli, pohmatu a poklepu. Rentgenologicky se prokazuje zvonovitý hrudník, srdcovitá



pánvev, kyfaskolióza páteře s rybími obratli, varosní či valgusní deformity končetin. Demineralizace kostry postihuje na rozdíl od osteoporózy i končetinový skelet. Malatická kost je pro rentgenové záření prostupnější a její transparence je zvýšená. Na rozdíl od osteoporózy je ohraničení prořídilých trámčků spongiózy a endostální plochy kortikalis neostře, prokazuje se smazaná kresba trámčiny s rozvlákněním kortikalis, u pokročilé formy osteomalacie se objevují *Looserovy zóny přestavby* (pseudofrakturny či fraktury z únavy na patologicky změněné kosti ve stadiu hojení osteoidním svalkem), lokalizované predilekčně symetricky v kostech sedacích, styd-



kých, na dolních žebrech, metatarzech, ale i na dlouhých kostech končetin v oblastech nejvíce namáhaných tlakem a tahem, např. v subtrochanterické oblasti femurů, kde se projeví ohnutím. Zobrazují se jako proužkovitá projasnění napříč kostí bez projevů reparační reakce. Mnohočetná symetrická lokalizace idiopatických pseudofrakturn byla popsána u případu 43leté ženy v roce 1934 Milkmanem. Jednalo se Looserovy zóny přestavby v typické a symetrické lokalizaci (3). Označení *Milkmanův syndrom* má své oprávnění proto, že se vyskytuje na různém podkladě. Kromě hypovitaminózy D se vyskytuje u vrozených a získaných chorob, které vedou k atrofii a snížení pevnosti



Obr. 3 a 4. RTG vyšetření: levá ruka a zápěstí v AP projekci – 2 roky a 5 měsíců: značně rozšířená zóna provizorního zvápenatění distálního radia a ulny s výrazným pohárkovitým rozšířením metafýz, jádro pro distální epifýzu radia je zanořeno do široké zóny provizorního zvápenatění. Rachitické pohárky na distálních koncích 2.–5. metakarpu, kde proximálněji jsou nepřesně ohraničené příčné proužky zvýšené kostní hustoty (Harrisovy linie), pseudoepifýza na 2. metakarpu, značné prořidnutí kostní trámčiny skeletu celé ruky, velmi ztenčená kortikalis metakarpů i falang, nepravidelná osifikace karpálních kůstek. Osifikace karpálních kůstek, distálního předloktí a ruky je opožděná přibližně o 6 měsíců. Obdobný nález je na RTG předloktí a zápěstí v šikmé projekci (**obr. 4**), kde je patrný jemný periostální lem na radiu laterálně, na ulně mediálně.

skeletu, např. u osteogenesis imperfecta, renální osteodystrofie, cystinóza, otrava kadmím aj.

V současnosti v klinické praxi diagnostikujeme jen vzácně těžší formy geneticky nepodmíněné *vitamin D deficitní křivice*



Obr. 5a



Obr. 5b



Obr. 6a

Obr. 5 a 6. RTG vyšetření: Bérce v AP a bočné projekci – 2 roky a 5 měsíců: nápadné rozšíření zóny provizorního zvápenatění distálních femurů, proximálních i distálních konců tibií a výrazné pohárkovitě rozšířené metafýzy. Distální diametafýzy tibií jsou zakřiveny anterolaterálně, rozšířené diafýzy fibuly jsou prohnuty tibiálně, distální diametafýzy femurů se vybočují laterálně. Zřetelné je ztenčení kortikalis a tubulární tvar obou tibií.

Závěr: rentgenologický obraz ruky, předloktí a bérců prokázal u dítěte ve věku 2 roky a 5 měsíců floridní křivici.



Obr. 6b

(VDR), lehčí formy jsou stále běžné a často unikají diagnóze. Skrývají se nepochybně pod označením genua (crura) vara nebo genua valga idiopathica (10). Jedná se o nejčastější formu křivice, s kterou se setkáváme hlavně u rizikových či nedono-

šených dětí, dětí z rómských rodin a dětí s malabsorpčními syndromy (např. cystická fibróza, coeliakie, u které může VDR být prvním projevem, Crohnova choroba, chronické onemocnění jater a ledvin aj.). VDR u kojence se projevuje kromě nespecifických příznaků (dráždivost, poruchy spánku, nadměrné pocení zvláště v záhlaví, hypotonie, časté infekty dolních cest dýchacích) a možných projevů v souvislosti s hypokalcemií (tetanické křeče, apnoické pauly, stridor) ohraničeným změknutím záhlaví (craniotabes, později se vyvíjí caput quadratum či natiforme, opožděně se uzavírá velká fontanela), zvonovitou deformací hrudníku se zduřením kostochondrálních junkcí (typický rachitický růženec, pectus carinatum) a někdy vpáčením žeberních oblouků s tzv. Harrisonovou rýhou, vznikající tahem bránice v místě úponu. U těžkých případů dochází k retardaci růstu. Následkem změknutí kostí se rozvíjejí výše uvedené tvarové změny na lebce, hrudníku a typické deformity končetin, páteře a pánve (zakřivení a rozšíření v krajině metafýz tibie, distálního konce femuru, proximálního konce humeru, kyfoslóza páteře a srdcovitá pánve). Na *radiogramech dlouhých kostí* bývají typické změny na metafýzách blízkých kolenu a vzdálených lokti. V těchto krajinách se prokazuje významně rozšířená zóna provizorního zvápenatění, její ohraničení je na diafyzární straně neostře a nepravidelné, posléze dochází ke ztrátě až úplnému vymizení této zóny. (U zdravých dětí je zóna provizorního zvápenatění homogenní a ostře ohraničená). Trámce sousední spongiózy v pohárkovitě rozšířených metafýzách jsou prořídlelé, hrubé – prokazuje se nedostatečná mineralizace bez poklesu celkového množství kostní hmoty. S růstem se manifestují

výše zmíněné typické deformity kostry. V oblasti metafýz či diamefáfýz lze u větších dětí (i u dospělých) prokázat intermitentní relapsy křivice jako transversální proužky zvýšené a snížené denzity, tzv. *růstové čáry* či Harrisovy linie (**obr. 1, 3**). Jsou výrazem přerušovaného růstu kosti do délky (**3, 11**).

V sousedním Německu se odhaduje vysoká incidence vitamin D deficitní křivice (VDR) u dětí, a to 400 nových případů ročně i přes tradičně pediatrii prováděnou profylaxií vitaminem D3 v prvních 2 letech života. Kromě křivice u zdravých dětí byla VDR diagnostikována u dětí léčených antiepileptiky, dětí s motorickým či mentálním onemocněním a dětí imigrantů. Manifestace onemocnění byla převážně v lednu až červnu. U souboru 115 pacientů 50 % mělo hypokalcemii, ve 20 % prvním projevem byly hypokalcemické křeče. Pouze 63 % mělo hypofosfatémii, ve 100 % byla sekundární hyperparatyreóza. Aktivita celkové ALP byla zvýšená u 107 dětí, sérové hladiny kalcidiolu (25/OH/D3) u 106 dětí ze 115 pacientů (**13**).

Je známo, že kožní pigmentace, vlivy sezónní, zeměpisná šířka, ozónová vrstva v atmosféře, okenice, vitríny, oblečení (např. zahalené islámské ženy v zemích středního východu (**19**)), ale i opalovací krémy mající sluneční ochranný faktor aj. omezují množství ultrafialových B fotonů, působících produkci cholekalciferolu v kůži.

Případy osteomalacie jsou popisovány u emigrantů či skupin lidí, kteří se přestěhovali za prací do jiné zeměpisné šířky, např. týmy výzkumníků působících 1 rok v Antarktidě (**20**) nebo lidé žijící za severním polárním kruhem. Zejména u starých lidí nebo lidí chronicky nemocných se sníženou pohybovou aktivitou se prohlubuje insuficience vitaminu D (**5**).

V *patogenezi* manifestní deficitní křivice se uplatňuje jak nedostatek kalcia ve stravě, tak vyčerpání zásob 25-hydroxyvitaminu D. Dochází k aktivaci receptorů parathormonu (PTH) na osteoblastech a stimulaci exprese RANKL. PTH současně inhibuje produkci osteoprotegerinu (OPG) osteoblasty. Nerovnováha těchto dvou faktorů (cytokinů vznikajících v osteoblastech) ve smyslu zvýšení poměru RANKL/OPG podporuje diferenciaci osteoklastů (osteoklastogenezi) a tak aktivuje a podporuje kostní resorpci (**15**). Mobilizací vápníku ze skeletu se normalizuje kalcemie. Přetrvávající zvýšená sekrece parathormonu je příčinou hyperfosfaturie a poklesu fosfatemie. Stoupá tvorba kalcitriolu, který se spolu s PTH uplatňuje při další degradaci kosti a rozvíjí se klinické a RTG příznaky rachitidy. Zvýšení hladiny kalcitriolu vede k vyčerpání zásob 25-hydroxyvitaminu D, zkrácení jeho poločasů, výsledkem je deficit kalcitriolu. Kalcitriol je nezbytný k parathormonem zprostředkované resorpci kosti, a proto další mobilizace vápníku ze skeletu je již nedostatečná. Parathormon dále stimuluje hyperfosfaturii. V konečném stadiu dominuje těžká křivice, provázená hypokalcemií a hypofosfatemií (podle **12**).

V kasuistice demonstrujeme klinicko-rentgenologický obraz akutní vitamin D deficitní křivice na případu chlapce – mulata 2,5 roku starého, který se narodil ve smíšeném manželství v České republice.

KASUISTIKA

NO: Chlapec mulat byl poprvé vyšetřen ve 2 letech a 5 měsících na doporučení dětského lékaře pro atypický stereotyp chůze a deformity dolních končetin (DK). Matka

udávala, že si chlapec stěžuje na bolesti nohou při chůzi, v noci se zvýšeně potí na hlavě a na krku.

OA: Dítě pochází ze 3. fyziologické gravidity zdravé matky, porod v termínu, záhlavím, nebyl kříšen, p.h. přibližně 3 000 g, p.d. 48 cm. V 1. roce věku dostával AD vitamin v preventivní dávce. Preventivní USG vyšetření kyčelních kloubů bylo v mezích normy. Psychomotorický vývoj se mírně opožďoval. Chodit začal samostatně až v 16 měsících života.

Z RA: matka Češka, výška 158 cm, kavkazská rasa, otec Senegalec, negroidní rasa, zdravý, žije v Londýně. O 1 rok mladší sestra mulatka (dítě stejného otce) je zdravá, bez deformit DK.

Status praesens – 2 roky a 5 měsíců (**obr. 2**): Eutrofický snědý chlapec, normální tvar lebky, černé kudrnaté vlasy, černé oči, deformity dolních končetin (DK), stehenní kosti a bérce v distální $\frac{1}{4}$ jsou antero-laterálně zakřiveny, výrazné je rozšíření skeletu distálního předloktí a distálních bérců, hrudník je soudkovitý s rachitickým růžencem a Harrisonovou rýhou. VF je uzavřená, záhlaví pevné. Chabé držení těla, větší břicho, chůze antalgická s mírně pokrčenými a zevně rotovanými DK o široké bázi, plochonoží 3. stupně, výrazná valgozita pat. Výška 75 cm (pod 3. P), váha 10,5 kg (odpovídá výšce). Na RTG snímcích levé ruky a zápěstí, levého předloktí a obou bérců bylo prokázáno významné rozšíření a neostře nepravidelné ohraničení zóny provizorního zvzpenatění (**obr. 3, 4, 5 a 6**).

Průběh: Po stanovení diagnózy byl chlapec parenterálně aplikován cholekalciferol (Vigantol 100 000 UI), doporučena mléčná strava s obohacením o kalcium (Maxi-Kalz tbl. efferv. 500 mg) a matce bylo doporučeno, aby chlapec co nejméně zatěžoval DK chůzí a stáním (používat

kočárek). Podání cholekalciferolu v dávce 100 000 UI se opakovalo za 1 měsíc. Za další 2 měsíce aplikace 50 000 UI cholekalciferolu, tato dávka byla opakována ještě za další 2 měsíce. Přes zimu a na jaře užíval cholekalciferol perorálně (Vigantol sol oel 2 kapky po dobu 2 týdnů, pak 1 týden pauza). V létě a na podzim vitamin D nedostával, ale byla doporučena přiměřená insolace. RTG obraz za 5 měsíců po zahájení léčení prokázal typické známky hojení – **obr. 7**.

Na RTG snímcích levé ruky, P bérce a kyčlí za 2 roky a 3 měsíce po zahájení terapie (4 roky a 8 měsíců) byla prokázána dosud neúplná modelace deformit obou femurů a tibí – **obr. 8, 9a,b, 10**.

Účinnost zavedené léčby byla hodnocena biochemickým stanovením markerů osteosyntézy v krevním séru (ALP, OK, KAP) a osteoresorpce v moči (UPD a UDPD). Po 3 měsících došlo k významnému snížení ALP, UPD a UDPD, normalizaci kalcemie a hodnoty anorganického fosforu v séru. Po 2 letech a 3 měsících byly hodnoty sledovaných markerů osteosyntézy (KAP, OK) jen mírně nad normou věkových kontrol českých dětí. Ukazatelé osteoresorpce byly v referenčním rozmezí českých dětí (**10**).

Čtyři měsíce po zahájení léčení jsme zaznamenali urychlení růstu, výškou 80 cm byl ale stále hluboko pod 3. P, váha 11,5 kg odpovídala výšce. Ve 4 letech a 8 měsících byla výška 98 cm, což je těsně pod 3. percentilem, hmotnost 16 kg je přiměřená výšce chlapce. Za 2 roky a 3 měsíce došlo k neúplné korekci zakřivených bérců a femurů – **obr. 11 a, b**. Chlapec je dispenzarizován obvodním pediatrem, nestůně, v zimním období a na jaře užívá cholekalciferol v kapkách. V 7 letech měl výšku 119 cm (25. P), hmotnost 24,5 kg (90.–97. P), chůze



Obr. 7. RTG levé (L) ruky v AP projekci – 2 roky a 10 měsíců: Zóny provizorního zvápenatění distálního radia a ulny, ale i metakarpů a falang jsou již ostře ohraničené, na skeletu ruky je patrně prořídnutí kostní trámčiny a ztenčení kortikalis metakarpů, jejichž distální metafýzy dosud ukazují mírně pohárkovitý tvar. Kostní věk odpovídá kalendářnímu věku. **Závěr:** Velmi dobré hojení křivice při léčbě.



Obr. 8

Obr. 8. RTG L ruky v AP projekci – 4 roky a 8 měsíců: snímek celé ruky a zápěstí prokázal normální tvar, strukturu trámčiny i šíři kortikalis 2. – 5. metakarpu. Kostní věk odpovídá kalendářnímu.

Závěr: Normální RTG obraz skeletu ruky, vyhojení křivice.



Obr. 9. RTG L bérce v AP a bočné projekci – 4 roky a 8 měsíců: zóny provizorního zvápenatění v krajině distálních femurů a proximálních i distálních konců tibií jsou již ostře ohraničené, ale nápadně hutné. Dosud je patrné mírné ventrolaterální zakřivení v distální 1/3 bérce a tubulární tvar tibie i fibuly. **Závěr:** Zakřivení se posunulo – odrostlo kraniálně.

normálním stereotypm, osy DK přímé, přetrvává plochonoží a valgózita pat.

Z laboratorních vyšetření vyjímáme sledované markery kostního metabolismu – **tabulka 1:**

DISKUSE

Floridní vitamin D deficitní křivice (VDR) byla diagnostikována u mulata až v batolečném věku, i když první symptomy matka pozorovala v 1. roce života (chlapec špatně spal, nadměrně se potil v záhlaví a na krku, trpěl častými infekcemi dýchacích cest, hůře prospíval – v 1 roce vážil 9 kg). Na závažné poruše kalcifosfátového metabolismu a růstové retardaci se nepochybně jako rizikový faktor uplatnila genetická předurčenost negroidní rasy k nedostatku slunečního svitu. Relativně pomalá normalizace sledovaných biochemických markerů kostního obratu a RTG průkaz neúplné modelace skeletu dolních končetin za 2 roky a 3 měsíce po zahájení léčení svědčí o nedostatečné důslednosti vedení léčby. Matka samoživitelka

nerespektovala pozvání ke kontrolním vyšetřením a zřejmě nedůsledně podávala vitamin D a kalcium. Vymizení bolestí DK a klinických příznaků během 2 měsíců po zavedení léčení vysokými dávkami D vitamínu a kalcie, přesvědčivé známky hojení na RTG skeletu ruky za 5 měsíců, úplné rentgenologické vyhojení křivice za 2 roky a 3 měsíce po zavedení léčby a signifikantní urychlení růstu včetně úplné modelace dlouhých kostí DK v dalších letech života potvrzují diagnózu VDR.

Je třeba mít na paměti, že většina dětí kavkazské rasy, žijících v mírném pásmu, je ohrožena během zimních a jarních měsíců jak nedostatkem slunečního záření, tak nedostatečným příjmem vápníku při hraniční saturaci organismu vitamínem D. Na sezónní nedostatek vitamínu D u dětí v Evropě (např. Finsko, Velká Británie, Španělsko, Francie, Česká republika aj.) upozornilo v posledních letech několik autorů (14, 4, 6, 7, 10). Méně známé jsou případy osteomalacie u starší populace Afričanů žijících v USA, Kanadě nebo Evropě. Velmi nízké hladiny vitamínu

Věk roky/měs.	Ca ion. mmol/l	P anorg. mmol/l	ALP μkat/l	KAP	OK μg/l	UPD nmol/mmol	UDPD kreat.
2/5	1,02	0,67	55,43	70,3	2061,8	468,3	
2/6						1592,3	327,6
2/8	1,11	1,86	9,79	100,0	807,6	189,9	
3/2	1,04	1,67	8,19	77,9	527,5	129,9	
3/11	1,03	1,78	8,65	2,12	32,6	399,2	80,1
4/8	1,19	1,34	7,46	3,04	93,1	225,6	58,1
referenční hodnoty	1,10–1,30	1,16–1,90	2,35–8,0	0,74–2,69	15,0–63,5	≥250	≥60

Tabulka 1. Vývoj markerů kostního obratu po zavedení medikamentosního léčení

Vysvětlivky: Ca ion. – ionizované kalcium, P anorg. – anorganický fosfor, ALP – celková alkalická fosfatáza, KAP – kostní isoenzym ALP, OK – osteokalcin, UPD – močový pyridinolin, UDPD – močový deoxypyridinolin

Komentář: Z ostatních vyšetřovaných markerů krevního séra bylo opakovaně zjištěno signifikantní zvýšení celkové kyselé fosfatázy (ACP) a cholesterolu. Hodnoty parathormonu a vitamínu D (S-kalcidiol) nebyly stanoveny.

Obr. 10



Obr. 10. RTG kyčlí v AP projekci – 4 roky a 8 měsíců: Dobře formovaná acetabula jsou mírně vpáčena do pánve, krčky a proximální konce femurů jsou varosní, vykazují tubulární tvar, mediálně v subtrochanterické krajině je hutná rozšířená kortikalis (v důsledku reziduální varosity). Kostní trámčina jeví přiměřenou sytost, trajektorie proximálních femurů jsou zřetelné a mají typický průběh. Bilaterálně je opožděná osifikace velkých trochanterů, ypsilonových chrupavek a ischiopubické synchondrózy
Závěr: jedná se o dosud neúplnou remodelaci deformit obou femurů a tibií.

D (méně než 25 nmol/l) byly prokázány u 21 % černochů, kteří se zúčastnili bostonské studie (308 účastníků mužů a žen ve věku 64–100 let), kde byl hodnocen D vitamin a parathormon v zimním období (8). Boston leží na 42,5° severní zeměpisné šířky, o 7,5° jižněji než Praha.

Je jisté, že frustrní formy křivice většinou unikají diagnóze, jak bylo potvrzeno v publikované studii (10). Ve vzorcích odebraných českým dětem během

zimních měsíců se prokázaly překvapivě nízké hodnoty, které vypovídají o deficitu vitaminu D anebo jsou považovány za limit pro křivici či osteomalicii (méně než 12,5 nmol/l).

Diferenciálně diagnosticky je třeba od VDR odlišit především různé formy geneticky podmíněné *hypofosfatemické křivice* (hypofosfatemická rezistentní křivice vázaná na X-chromosom (17), hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalcérií,



hypofosfatemická křivice dospělých, autosomálně dominantní hypofosfatemická křivice, renální tubulární acidóza aj.) a geneticky podmíněné *hypokalcemické křivice* (vitamin D dependentní křivice I. a II. typ, magnezium dependentní křivice aj.) (2).

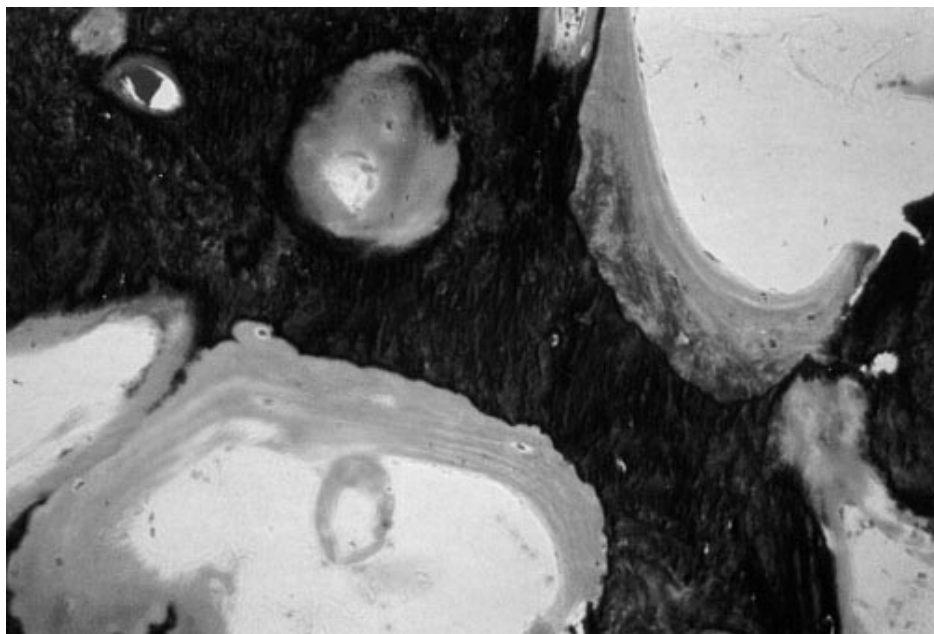
Upozorňujeme, že hypofosfatemické a hypokalcemické (geneticky podmíněné



a nepodmíněné) křivice nelze rozlišit histologickým a histochemickým vyšetřením (obr. 12).

Ve všech případech se pozoruje různě vyjádřená porucha enchondrální osifikace se zánikem zóny provizorního zvápenatění a silným zduřením osifikační zóny. Porucha periostální a endostální osifikace se projevuje tvorbou osteoidních lemů a rachitických osteofytů.

Existují i další vrozené a získané stavy, které v laboratorním (16) nebo radiologickém nálezu připomínají křivici, např. *hypofosfatazie*, *metafyzární chondrodysplazie*,



Obr. 12. Histologické vyšetření kostní tkáně proximální metafýzy tibie 9letého chlapce s hypofosfatemickou rezistentní křivicí (byla zjištěna XLD dědičnost): neosifikované široké osteoidní lemy na trámečcích spongiózy prokázaly osteomalacii (díky laskavosti prof. C. Povýšila, cit. 17).

typ Schmid, renální osteodystrofie u dětí s chronickou renální insuficiencí aj. (2).

Pediatry pozorované varozní a valgózní deformity dolních končetin u dětí předškolního věku jsou často sledovány dětským ortopedem jako tzv. idiopatické deformity (*crura et genua vara seu valga idiopathica*). Z etiopatogenetického pohledu mají tyto deformity kromě nadváhy, obezity a kloubní hypermobility ve vysokém procentu příčinu v porušeném kostním metabolismu. U souboru dětí předškolního věku s idiopatickými deformitami jsme prokázali signifikantní zvýšení markerů osteoresorpce (močový pyridinolin a deoxypyridinolin) a osteosyntézy (celková ALP a její kostní isoenzym, osteokalcin). Nepochybně se

jedná o důsledek deficitu vitamínu D a kalcia ve stravě, nebo-li o frustní formy vitamínu D deficitní křivice. Adekvátní léčení kalciotropními léky (nejčastěji suplementace D vitamínu (kalcitriolu) a ionizovaného kalcia nebo i stopových prvků Zn, Cu, Mg), kombinované u biomechanicky závažných deformit s ortotickým léčením, vedlo ve většině případů k vyrovnaní osy dolních končetin (18).

ZÁVĚR

I v dnešní době v klinické praxi diagnostikujeme těžší formy geneticky nepodmíněné *vitamín D deficitní křivice (VDR)*.

Lehčí formy jsou stále běžné, mohou se skrývat pod popisnou diagnózou genua (crura) vara nebo genua valga idiopathica. Autoři poukazují na rizikovou skupinu imigrantů Afričanů, Asiátů či jejich dětí žijících v České republice a okolních státech zvláště na severu Evropy. Další rizikovou skupinou jsou Rómové a jejich děti, ale i bezdomovci. Adekvátní zásobení D vitamínem, který má povahu hormonu s mnoha funkcemi, během růstového období je podstatné pro normální kostní homeostázu, ale i pro nezastupitelnou funkci při modulaci produkce hormonů, cytokinů a při regulaci buněčné proliferace a diferenciace. Dostatečná suplementace vitamínu D je předpokladem pro zdravý vývoj dětí z aspektů jeho širšího terapeutického využití (např. u autoimunních chorob) a pro optimální vývoj skeletu dosažením maximálního (individuálně geneticky předurčeného) vrcholu kostní hmoty v dospělosti (s nezanedbatelným aspektem prodlužujícího se lidského věku). Proto ve světle výše diskutovaným prací evropských (14, 4, 6, 7, 10) i našich (10) autorů doporučujeme preventivní podávání vitamínu D (ergokalciferol nebo cholekalciferol) nejen kojencům, ale v zimním období a na jaře i všem batolatům, předškolním a školním dětem, dospělým zvláště v pokročilém věku (5), jakož i výše zmíněným rizikovým skupinám žijícím v České republice.

LITERATURA

1. BAYER M., KUTÍLEK Š., CHVOJKOVÁ E., NOVÁK J.: Nezapomínejte na vitamín D. Čs. Pediat., 51, 1996, č. 1, s. 38–41.
2. BAYER M.: Křivice. In: Metabolická onemocnění skeletu u dětí. Ed. M. Bayer et al., Grada Publishing a.s., Praha, 2002, s. 195–215.
3. BLÁHA R.: Kostní změny u poruch výživy. In: Rentgenologie kostí a kloubů, 2. díl. Ed. R. Bláha, Státní zdravotnické nakladatelství, Praha 1963, s. 572–590.
4. DAVIES P. S., BATES C. J., COLE T. J. et al.: Vitamin D: seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain. Eur J Clin Nutr, 53, 1999, 3, p. 195–8.
5. DAWSON HUGHES B., HARRIS S. S., DALLAL G. E.: Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. Am J Clin Nutr, 65, 1997, 1, p. 67–71.
6. DOCIO S., RIANCHO J. A., PEREZ A. et al.: Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis – preventing strategies? J Bone Miner Res, 13, 1998, 4, p. 544–8.
7. GUILLEMANT J., TAUPIN P., LE H. T., TARIGHT N.: Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. Osteoporos Int, 10, 1999, 3, p. 222–5.
8. HARRIS S. S., SOTERIADES E., COOLIDGE J. A. S., MUDGAL S., DAWSON HUGHES B.: Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. J Clin Endocrinol Metab, 85, 2000, 11, p. 4125–4130.
9. HOUŠTEK J., RUBÍN A., ŠNOBL O.: Roentgenový obraz kostních změn při některých onemocněních dětského věku. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha 1956, 110 s.
10. HULEJOVÁ H., MAŘÍK I., MAŘÍKOVÁ O.: Biochemické monitorování kostních onemocnění v klinické praxi: průměrné hodnoty kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu a 25 OH-vitamínu D u dětí v České republice. Pohybové ústrojí, 12, 2005, č. 1–2, v tisku, s. 62–76
11. KOLÁŘ J.: Metabolické osteopatie. In: Klinická radiodiagnostika, Ed. O. Blažek, Avicenum, Praha 1980, s. 104–109.

12. KRUSEK.: Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr*, 126, 1995, p. 736-741.

13. KRUSE K.: Actual aspects of vitamin D deficiency rickets. *Monatsschr. Kinderheilkd*, 148, 2000, 6, p. 588-595

14. LEHTONEN VEROMAA M., MOTTONEN T., IRJALA K. et al.: Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9 to 15 years old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr*, 53, 1999, 9, p. 746-51.

15. LEE S. K., LORENZO J. A.: Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: Correlation with osteoclast-like cell formation.. *Endocrinology*, 140, 1999, p. 3552-3561.

16. MAŘÍK I., HULEJOVÁ H., ŠPAČEK P., HYÁNEK J., ADAM M., HYÁNKOVÁ E., MAZUROVÁ F., ZEMKOVÁ D.: Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čs Pediatr*, 55, 2000, č. 1, s. 9-15.

17. MAŘÍK I.: Hypofosfatemická křivice. In: I. Mařík. Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 2. část: vybraná kasuistická sdělení. *Pohybové ústrojí*, 8, 2001, č. 3-4, s. 163-170.

18. MAŘÍK I., ČULÍK J., CERNÝ P., ZEMKOVÁ D., ZUBINA P., HYÁNKOVÁ E.: New Limb Orthoses with High Bending Pre-Stressing. *Orthopädie-Technik Quarterly, English edition III/2003*, p. 7-12.

19. MISHAL A. A.: Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporosis Int*, 12, 2001, 11, p. 931-935.

20. OLIVERI B., ZENI S., LORENZETTI M. P., AGUILAR G., MAUTALEN C.: Effect of one year residence in Antarctica on bone mineral metabolism and body composition. *Eur J Clin Nutr*, 53, 1999, 2, p. 88-91.

21. SAGGESE G., BERTELLONI S., BARONCELLI G. I. et al.: Mineral metabolism and calcitriol the-

rapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Amer J Dis Chil*, 145, 1991, č. 4, s. 457-62..

22. WEIBEL W.: *Lehrbuch der Frauenheilkunde*. 7th Ed. Urban & Schwarzenberg, Berlin, Wien, 1944, 1044 p.

Adresa autora:

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

Olšanská 7,

130 00 Praha 3,

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

CHEMISTRY OF BONE REMODELING PROCESSES

MARŠÍK F.¹⁾, MAŘÍK I.²⁾, KLIKA V.¹⁾

- ¹⁾ Ústav termomechaniky AVČR, Praha, Dolejškova 5, 182 00 Praha 8, marsik@it.cas.cz, handle@email.cz
- ²⁾ Ambulant Centre for Patients with Defects of Locomotor Apparatus, Olšanská 7, 130 00 Prague 3, Czech Republic, ambul_centrum@volny.cz

SUMMARY

Despite of the complexity of bone remodelling processes the clinical and biochemical experiments give pieces of knowledge, which are essential in the process understanding. The well known tight coupling between osteoblasts (OB) and osteoclasts (OC) is now enriched by the new destructive mechanism of the imbalance of the RANKL/OPG ratio. Remodelling disorder starts with the uncontrolled activity of OC caused by the two the following genetic defects in RANKL/RANK/OPG chain. The first is a gene defects in the receptor activator RANK resulting in the diseases like familial expansile osteolysis (FEO) or Paget disease of bone (PDB) and expansile skeletal hyperphosphatasia (ESH). The second defect is deficiency of osteoprotegerin (OPG), which is the origin of the juvenile Paget disease (JPD).

Key words: bone remodeling, RANK/RANKL/OPG cytokine system, RANKL/RANK/OPG pathway, RANKL/OPG balance, mechanical stimuli

SOUHRN

Navzdory složitosti remodelačních procesů vedou klinické a biochemické experimenty k základním poznatkům pro jejich pochopení. Velmi dobře známá úzká vazba mezi osteoblasty a osteoclasty je nyní obohacena o nový destrukční mechanismus, kterým je nesprávná hodnota poměru RANKL/OPG. Patologická remodelace začíná nekontrolovatelnou aktivitou osteoklastů (OC), která je v zásadě způsobena dvěma následujícími defekty v řetězu RANKL/RANK/OPG, mající původ v jeho genetickém poškození. První je genetická chyba receptorového aktivátoru RANK mající za následek takové nemoci jako familiální expansivní osteolýza (FEO) nebo Pageotova nemoc kostí (PDB) a expansivní skeletální hyperphosphatasia (ESH). Druhý genetický defekt způsobuje nedostatečnou aktivitu osteoprotegerinu (OPG), jehož důsledkem je juvenilní Pagetova choroba (JPD).

Klíčová slova: kostní remodelace, RANK/RANKL/OPG cytokinový systém, RANKL/RANK/OPG cesta, RANKL/OPG rovnováha, mechanické dráždění

INTRODUCTION

Remodelling of skeleton is a complex process performed by the coordinated activities of osteoblasts and osteoclasts. Osteoblasts are of mesenchymal origin and are the cells responsible for the synthesis of the bone matrix. Osteoclasts are hematopoietic in origin and are the only cells capable of resorbing mineralized bone. The interactions between osteoblasts and osteoclasts, which guarantee a proper balance between bone gain and loss, is known as coupling (25). Remodeling is a fundamental property of bone that permits adaptation to a changing mechanical environment. The newer Utah paradigm of bone physiology by H. M. Frost (8) includes in part the skeleton's tissue-level "nephron equivalents" (the tissue-level multicellular units that provide special skeletal activities and functions, e.g. modeling drifts, remodeling), precursor cells (osteoblasts and osteoclasts in bone), mechanical effects, microdamage physiology, a marrow mediator mechanism, creep physiology (6), mechanostats, maintenance activities that tend to preserve the mechanical competence of skeletal organs and the related feedback. The skeleton's tissue-level functions and biomechanical influences on them were unknown before 1964. H.M. Frost has defined the minimum effective strain (6). The alternating strains above that threshold level affect modeling and remodeling activities in ways that change the size and configuration of growing bones, tendons, ligaments and fascia to their new mechanical usage and return their strains to the threshold level (i.e. feedback). As for osteogenesis imperfecta (OI), the author emphasizes the negative importance of too high threshold level from the birth, which

involves thin fibrous tissue structures, slender, osteopenic diaphyses and spongiosa as well as increased fragility of bones. In this manner, the elevated minimum effective strain may be a hitherto unrecognized basic pathogenic factor in OI. Nowadays, the most part of authors distinguishes the modeling of bones as a form of sculpting which determines the shape, size and proportions of long bones by locally modifying their directions and speed of growth, from remodeling, signifying a quantized turnover of hard tissue in packets called "multicellular units" which couple an initial resorption process to formation processes in the same place of the bone surface. In a simplified way, modeling of bones can be described like this: packets of bone are removed where the mechanical demand of the skeleton is low and new bone is formed at those sites where mechanical strains are repeatedly detected. In the Utah paradigm the biologic mechanisms that determine skeletal health and disorders still need „nonmechanical things“ in order to work. „Nonmechanical things (agents)“ include sex, age, diet, vitamins, hormones, other humoral agents, genes, cytokines, membrane receptors and ligands, biochemical reactions, apoptosis, pinocytosis, etc. Mechanostat is the combination of biologic mechanisms that adapts skeletal strength and architecture to the needs of voluntary physical activities (7). In load-bearing skeletal organs mechanical factors guide those mechanisms and cells in time and anatomical space, including their effects on skeletal strength and architecture. Nonmechanical factors can help or modulate that guidance but cannot replace it, so they cannot normalize skeletal organs in paralyzed limbs.

Because of the organic components such as collagen, proteoglycans, elastine

and intercellular fluid, the bone tissue has viscoelastic properties which are manifested by long-term viscoelastic deformation changes occurring in contradiction of elastic behavior even under constant loading and after unloading. These long-term strain changes continue much longer than those nearly instantaneous ones and depending on the moment of loading and unloading. Starting from the foregoing facts and considerations, Z. Sobotka and I. Mařík (27) arrived at the deformational-rheological theory of remodeling of bone tissue according to which the stimulating mechanical effects depend not only on the amount but also on the duration of deformation changes. The elastic after-effect then involves a relatively long continuation of deformation changes under non-varying loading. In this manner, the existence of remodeling effects even at rest can be explained. These effects are used at orthotic treatment and physiotherapy for many years.

BONE METABOLISM – RANK/RANKL/OPG CONCEPT

The aspects of RANK/RANKL/OPG biology were delineated during the past 8 years that are ushered in a totally new era of understanding of bone resorption. A number of labs using different methods and biological systems uncovered the new molecules (essential cytokines, receptors and ligands) in the Tumor Necrosis Factor family members and their biologic activities involved in the regulation of bone resorption (19).

From the historical point of view the cells responsible for bone resorption were identified by Kölliker in 1873 (13)

who named the multinucleated cells he observed on bone surface as „osteoclasts“, and suggested that they were responsible for bone resorption. Ultimately known as osteoclasts, they were recognized to possess unique ultrastructural characteristics which both distinguished them from other cell types and enabled them to be motile and efficiently resorb bone (10, 21). A lot of experiments showed evidence that osteoclasts are derived from the fusion of mononucleated precursors of hemopoietic stem cells. Many hormones and cytokines are involved in their development. Mature osteoclasts express tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and, alone among the monocyte/macrophage series, possess numerous calcitonin receptors (CTRs) (23). The discovery in the late 1990s of the crucial physiological roles of Tumour Necrosis Factor (TNF) ligand and receptor family members in the physiological control of osteoclast formation and activity found its origin in concepts developed a little over 20 years ago, with the hypothesis that cells of the osteoblast lineage (stromal cells) are responsible for directing the process. It means that stromal cells produce stimulators of osteoclast activity. The molecular and physiological mechanisms of control of osteoclast formation and activity have been explained with the discovery of three members of the TNF superfamily. Receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL) is the type II membrane protein (cytokine) in cells of the osteoblastic lineage (committed preosteoblastic cells) which interacts with its receptor, receptor activator of NF-kappa B (RANK), on hemopoietic precursors (osteoclast progenitors) to promote osteoclast formation and maintain their viability and activity. The process is further negatively

regulated by the decoy receptor, osteoprotegerin (OPG), osteoclast inhibitory factor (OCIF) respectively, that is also produced by stromal/osteoblastic cells, and which binds to RANKL to prevent RANKL stimulation of osteoclast formation binding to RANK (26, 32, 2). The discovery of the protein OPG was followed by a lot of reports that have shown in numerous animal models and in early clinical trials that RANKL plays a central role in a wide variety of pathologic bone resorptive processes

and provided a crucial approach to unraveling the molecular mechanisms of control of osteoclast formation, schematically, see **Fig. 1**. The RANK-RANKL-OPG pathway is coupled to the dual action of tumor growth factor beta ($TGF-\beta$) on osteoblasts. $TGF-\beta$, as well as other growth factors and specific components embedded in the bone matrix are released by osteoclasts during bone resorption (3). On one hand, $TGF-\beta$ has the potential to stimulate osteoblast recruitment, migration and proliferation

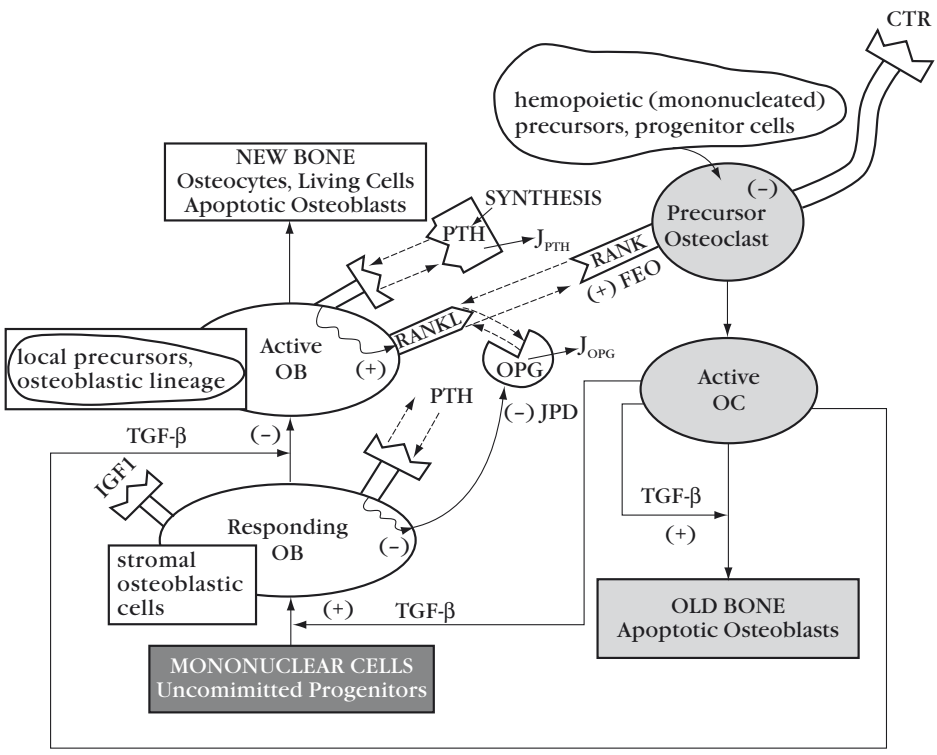


Fig. 1. Schematic representation of the bone remodeling model
 J(g) ... denotes substance outflow, (+), (-) indicate stimulatory or inhibitory action. The zigzag arrows represent cellular signaling pathway leading to an increase or to a decrease of production of the indicated agent.
 - - - -> receptor/ligand binding
 < - - - ->

of osteoblast precursors (responding osteoblasts). On the other, TGF- β inhibits terminal osteoblastic differentiation into active osteoblasts (1). TGF beta is also known to induce osteoclast apoptosis.

The evidence of all came from the validation studies in genetically manipulated mice or other rodent models that uncovered physiologic roles for these molecules. Over expression of OPG resulted in mice with osteopetrosis because of failure to form osteoclasts (26) whereas genetic ablation of OPG led to severe osteoporosis (4, 20). Genetic ablation of RANKL resulted in osteopetrosis because RANKL is necessary for normal osteoclast formation (15). Genetic ablation of RANK led to osteopetrosis also because it is the receptor for RANKL (5). Finally, the link to the immune system expressed itself both in the RANKL – and in the RANK-null mice, each of which have severe abnormalities in that system, with failure of lymph node development and impaired immune responses. Other links may emerge of course, since RANKL is produced in many tissues during development and after birth (12).

The genetic basis of the several human extremely rare heritable disorders of the RANK/RANKL/OPG pathway was uncovered following the elucidation of the biological activity and significance of the pathway members (31). These remarkable skeletal disorders were found to reflect gene defects leading to constitutive activation of RANK or to deficiency of OPG. Hughes et al. (11) investigated familial expansile osteolysis (FEO) and identified an activating 18-bp tandem in the gene encoding RANK (TNFRSF11A) in three affected kindred, and similar 27-bp duplication in an unusual, familial form of early-onset Paget disease of bone (PDB) in Japan. Whyte

and Hughes (29) reported that a seemingly unique disorder designated expansile skeletal hyperphosphatasia (ESH) was allelic to FEO and involved 15-bp tandem duplication in RANK. Whyte et al. (29) documented homozygous complete deletion of the gene encoding OPG (TNFRSF11B) as the first molecular explanation for idiopathic hyperphosphatasia, called juvenile Paget disease (JPD).

The majority of human metabolic bone diseases are caused by excessive extent of bone resorption exceeds the rate of bone formation, resulting in loss of bone mass. With accumulating evidence of the role of the OPG/RANKL/RANK cytokine system for normal osteoclast biology, it became clear that many clinically relevant metabolic disease in humans, including inflammatory bone diseases (e.g. rheumatoid arthritis), malignant bone tumours (e.g. myeloma or osteolytic metastases) and different forms of osteoporoses are caused by alterations of the OPG/RANKL/RANK system (28). Skeletal estrogen agonists (including 17 beta-estradiol, raloxifene and genistein) induce osteoblastic OPG production through estrogen receptor- α activation in vitro, while immune cells appear to over-express RANKL in estrogen deficiency in vivo. OPG administration can prevent bone loss associated with estrogen deficiency as observed in both animal models and a small clinical study (2). Glucocorticoids and immunosuppressants concurrently up-regulate RANKL and suppress OPG in osteoblastic cells in vitro, and glucocorticoids are among the most powerful drugs to suppress OPG serum levels in vivo. As for mechanisms of immobilization-induced bone loss, it appears that mechanical strain inhibits RANKL production and up-regulates OPG production in vitro. Hence, lack of

mechanical strain during immobilization may favour an enhanced RANKL-to-OPG ratio leading to increase bone loss. As for hyperparathyroidism, chronic PTH exposure concurrently enhances RANKL production and suppresses OPG secretion through activation of osteoblastic protein kinase A *in vitro* which would favour increased osteoclastic activity. PTH receptors are largely expressed on the osteoblast surface. While continuous PTH exposure (binding these receptors) stimulates the production of RANKL and inhibits the production of OPG by osteoblasts. This mechanism enhanced the RANKL-to-OPG ratio by up to 25-fold and stimulated osteoclastogenesis. Later was proved that intermittent (pulsatile) PTH administration stimulated IGF-1 mRNA, an anabolic skeletal growth factor. PTH is currently involved in numerous clinical trials as an anabolic agent for the treatment of low bone mass in osteoporosis (22, 18). In sum, an RANKL/OPG imbalance is the likely etiology of metabolic bone diseases (9).

These data point to the promise that targeted RANKL antagonist therapy could bring the new concept to the many clinical settings where excessive bone loss leads directly to increased morbidity and mortality. There is a few years experience with bisphosphonates and raloxifene in treatment of different forms of osteoporosis and heritable disorders of the RANK/RANKL/OPG pathway, too. At present, clinical trials of osteoporosis with recombinant OPG and anti-RANKL provide additional support for innovative treatment strategy.

There are published a few papers that define from mathematical point of view the dynamics of bone remodelling at the cellular level. Two of them propose a mathematical model accounting for the

differential activity of PTH administration on bone accumulation (16, 24). The third paper proposes a mathematical model of autocrine and paracrine interactions among osteoblasts and osteoclasts (14). The next model incorporates the RANK-RANKL-OPG pathway, which is essential for the regulation of osteoclast formation. According to this model, it is possible to simulate skeletal diseases by inserting dysfunctional connections in the coupling network to explore different disease hypotheses. The model is able to simulate metabolic bone diseases such as estrogen deficiency, vitamin D deficiency, senescence and glucocorticoid excess. Vice versa, potential routes for putative therapeutic intervention have been determined. The model predicts that combinations of anti-resorptive and anabolic therapies provide significant benefits compared with monotherapy, especially for certain type of skeletal disease (17).

MATHEMATICAL FORMULATION OF BONE REMODELLING PROCESSES

The whole remodelling process is divided into three stages:

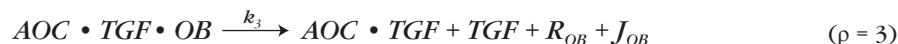
1. Bone resorption based on the osteoclast activity.
2. Bone deposition based on the osteoblast activity.
3. Bone growth control established on RANKL/RANK/OPG pathway - RANKL/OPG balance.

The structure of the corresponding chemical reactions follows from the **Fig. 1**.

<i>PTH</i>	parathyroid hormone
<i>TGF-β</i>	transforming growth factor β
<i>AOB</i>	active osteoblast
<i>AOC</i>	active osteoclast
<i>AOC • TGF • OB</i>	active osteoclast in transient state
<i>E1, E2</i>	mediators for inhibitory activity of TGF and PTH
<i>ARO</i>	intermediate complex
<i>POC</i>	precursor osteoclast
<i>ROB</i>	responding osteoblast
<i>MNCELL</i>	mononuclear cell
<i>NF-βB</i>	nuclear factor playing a crucial role in cellular immune response
<i>OPG</i>	osteoprotegerin
<i>RANK</i>	receptor activator of NF-βB
<i>RANKL</i>	ligand of RANK
<i>AOB • RANKL • OPG</i>	inactivated ligand RANKL
<i>AOB • RANKL, POC • RANK</i>	activated cell contacts
<i>ROB</i>	remain product of bone resorption
<i>JOB</i>	outflowing remains of bone resorption
<i>J_{OPG}, J_{PTH}</i>	corresponding external fluxes (possible medical treatment)

Table 1. The list of the biochemical components relevant for bone remodeling.

Bone resorption



Reaction $\rho = 3$, decay of the transient complex $AOC \cdot TGF \cdot OB$, is far from equilibrium and is running only in one direction. The total concentrations of the active osteoclasts AOC both free and bounded is almost constant and is given as the sum

$$AOC_0 = AOC + AOC \cdot OB + AOC \cdot TGF = const \quad (1)$$

Bone deposition

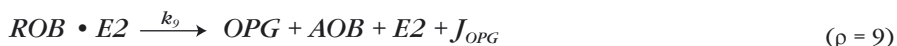


Equations $\rho = 5, 6, 7$ express the inhibitory activity of TGF with respect of the production of AOB from ROB. The equation $\rho = 7$ is much faster in comparison with the other equations and can be taken in equilibrium with the equilibrium constant

$$K_7 = \frac{k_{+7}}{k_{-7}} = \frac{E1gTGF}{E1 \cdot TGF} \quad (2)$$

The enzyme E1 is needed like a mediator of the TGF activity.

The following three equations $\rho = 8, 9, 10$ represent the inhibition of the production OPG from ROB controlled by PTH

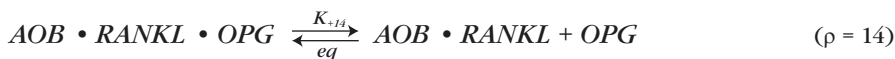
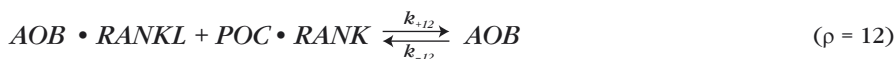


Analogously to the equilibrium constant (2), which is needed for attenuation of AOB production, the equilibrium constant

$$K_{10} = \frac{k_{+10}}{k_{-10}} = \frac{E2gPTH}{E2 \cdot PTH} \quad (3)$$

is important for the inhibition of OPG production from ROB. The enzyme E2 has the same role like the enzyme E1. The fluxes J_{OPG} , J_{PTH} express the external administration of corresponding substances.

Bone growth control



Reaction $\rho = 14$ is in equilibrium, with equilibrium constant

$$K_{14} = \frac{k_{+14}}{k_{-14}} = \frac{AOB \cdot RANKLgOPG}{AOB \cdot RANKL \cdot OPG} \quad (4)$$

Analogously to the AOC concentration (1) can be assumed that the total ligand concentration as free as bounded is constant

$$AOB \cdot RANKL_0 = AOB \cdot RANKL + AOB \cdot RANKL = const \quad (5)$$

Their concentration is given by the equilibrium constant (4).

The above 14 chemical reaction for 18 chemical substances is starting point for mathematical simulation. The actual form of these differential equations is behind the intention of this paper just like the implementation of a mechanical loading. The qualitative properties of the solutions of these equations and concrete numerical solution will be published later.

CONCLUSION

The main goal, but very far up to now, is the control of a bone remodeling based on mesenchymal stem cells. Virtually, bone tissue can be amenable to cellular therapy and only preclinical models and subsequent clinical treatment can identify the susceptibility of a given disease to such therapy. The bone-remodelling concept mentioned above and the following chemical kinetic equations are the first attempt how to reach this goal.

Acknowledgement

The results of this study were achieved in frame and due to support of grant of the GACR No. 106/03/1073.

REFERENCES

1. ALLISTON T., CHOY I. et al.: TGF-beta-induced repression of CBFA 1 by Smad3 decreases cbfa 1 and osteocalcin expression and inhibits osteoblast differentiation. *Embo J*, 20, 2001, No. 9, p. 2254-2272.
2. BEKKER P. J., HOLLOWAY D., NAKANISHI A. et al.: The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 16, 2001, p. 348-360.
3. BONEWALD L. F., DALLAS S. L.: Role of active and latent transforming growth factor beta in bone formation. *J Cell Biochem*, 55, 1994, No. 3, p. 350-357.
4. BUCAY N., SAROSI I., DUNSTAN C. R. et al.: Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 12, 1998, p. 1260-1268.
5. DOUGALL W. C., GLACCUM M., CHARRIER K. et al.: RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev*, 13, 1999, p. 2412-2424.
6. FROST H. M.: Osteogenesis imperfecta. The set point proposal. *Clin Orthop Rel Res*, 216, 1987, p. 180-297.
7. FROST H. M.: The mechanostat: A proposed pathogenetic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone and Min*, 2, 1987, p. 73-85.
8. FROST H. M.: The Utah paradigm of skeletal physiology: An overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab*, 18, 2000, p. 305-316.
9. HOFBAUER L. C., KUHNE C. A., VIERECK V.: The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskel Neuron Interact*, 4, 2004, No. 3, p. 268-275.
10. HOLTROP M. E., KING G. J.: The ultrastructure of the osteoclast and its functional implications. *Clin Orth Rel Res*, 123, 1977, p. 177-196.
11. HUGHES A. E., RALSTON S. H., MARKEN J. et al.: Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet*, 24, 2000, p. 45-48.
12. KARTSOGIANNIS V., ZHOU H., HORWOOD N. J. et al.: Localization of RANKL (receptor activator of NFkappaB ligand) mRNA and protein in skeletal and extraskelatal tissues. *Bone*, 25, 1999, p. 525-534.
13. KÖLLIKER A.: Die Normal Resorption des Knochengewebes und ihre Bedeutung die Entstehung der Typischen Knochenformen. FCW Vogel, Leipzig, 1873.
14. KOMAROVA S. V., SMITH R. J. et al.: Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33, 2003, No. 2, p. 206-215.
15. KONG Y. Y., YOSHIDA H., SAROSI I. et al.: OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 397, 1999, p. 315-323.

-
16. KROLL M. H.: Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. *Bull Math Biol.* 62, 2000, No. 1, p. 163–188.
17. LEMAIRE V., TOBIN F. L., GRELLER L. D. et al.: Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *J Theoret Biol.* 229, 2004, p. 293–309.
18. LOCKING R. M., KHOSLA S., TURNER R. T., RIGGS B. L.: Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem.* 89, 2003, p. 180–190.
19. MARTIN T. J.: Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: Milestones in discovery. *J Musculoskel Neuron Interact.* 4, 2004, No. 3, p. 243–253.
20. MIZUNO A., AMIZUKA N., IRIE K. et al.: Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun.* 247, 1998, p. 610–615.
21. MUNDY G. R., ROODMAN G. D.: Osteoclast ontogeny and function. In: Peck WA (ed). *Bone and Mineral Research.* Elsevier, Amsterdam, 5, 1987, p. 209–279.
22. NEER R. M., ARNAUD C. D. et al.: Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 344, 2001, No. 19, p. 1434–1441.
23. NICHOLSON G. C., MOSELEY J. M., SEXTON P. M., MENDELSON F. A., MARTIN T. J.: Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts. *Biochemical and autoradiographic characterization.* *J Clin Invest.* 78, 1986, p. 355–360.
24. RATTANAKUL C., LENBURY Y. et al.: Modeling of bone formation and resorption mediated by parathyroid hormone: response to estrogen/PTH therapy. *Biosystems.* 70, 2003, No. 1, p. 55–72.
25. RODAN G. A., MARTIN T. J.: Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption – a hypothesis. *Calc Tissue Int.* 33, 1981, No. 4, p. 349–351.
26. SIMONET W. S., LACEY D. L., DUNSTAN C. R. et al.: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 89, 1997, p. 309–319.
27. SOBOTKA Z., MAŘÍK I.: Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Locomotor System.* 2, 1995, No. 1, p. 15–24.
28. TEITELBAUM S. L.: Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 289, 2000, p. 1504–1508.
29. WHYTE M. P., HUGHES A. E.: Expansile skeletal hyperphosphatasia is caused by a 15-base pair tandem duplication in TNFRSF11A encoding RANK and is allelic to familial expansile osteolysis. *J Bone Miner Res.* 17, 2002, p. 26–29.
30. WHYTE M. P., OBRECHT S. E., FINNEGAN P. M. et al.: Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget’s disease. *N Engl J Med.* 347, 2002, p. 174–184.
31. WHYTE M. P., MUMMS S.: Heritable disorders of the RANKL/OPG/RANK signaling pathway. *J Musculoskel Neuron Interact.* 4, 2004, No. 3, p. 254–267.
32. YASUDA H., SHIMA N., NAKAGAWA N. et al.: Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology.* 139, 1998, p. 1329–1337.
- Author’s address:
Prof. Ing. František Maršík, DrSc.
Institute of Thermomechanics AS CR
Dolejškova 5
182 00 Praha 8, CZ
tel.: +420 26605 3322, +420 28658 8448
fax: +420 286584695
marsik@it.cas.cz, handle@email.cz
-

**BIOCHEMICKÉ MONITOROVÁNÍ KOSTNÍCH
ONEMOCNĚNÍ V KLINICKÉ PRAXI: PRŮMĚRNÉ
HODNOTY KOSTNÍ ALKALICKÉ FOSFATÁZY,
OSTEOKALCINU A 25 OH-VITAMINU D U DĚTÍ
V ČESKÉ REPUBLICE**

**BIOCHEMICAL MONITORING OF BONE
DISEASES IN CLINICAL PRACTICE: AVERAGE
VALUES OF BONE ALKALINE PHOSPHATASE,
OSTEOCALCINE AND 25 OH-VITAMIN D
AT CHILDREN IN CZECH REPUBLIC**

HULEJOVÁ H.¹⁾, MAŘÍK I.^{2, 3)}, MAŘÍKOVÁ O.^{2, 3)}

¹⁾ Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

²⁾ Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,
Olšanská 7, 130 00 Praha 3

³⁾ Katedra antropologie a genetiky člověka, PŘF UK Praha,
Viničná 7, 128 43 Praha 2

SOUHRN

Sledování biochemických markerů kostní resorpce a novotvorby je důležité při posuzování růstu skeletu a kostních onemocnění u dětí i dospělých. Cílem práce bylo vytvořit referenční hodnoty markerů osteosyntézy (kostní alkalická fosfatáza, osteokalcin) a 25 OH-vitaminu D (S-kalcidiol) pro dětskou populaci v České republice. U skupiny zdravých dětí v období růstu bylo sledováno také sezónní kolísání koncentrace S-kalcidiolu v krevním séru. Ve vzorcích odebraných během zimních měsíců se prokázaly překvapivě nízké hodnoty, které vypovídají o deficitu vitaminu D nebo jsou považovány za limit pro osteomalicii (méně než 12,5 nmol/l). Vytvoření vlastních referenčních hodnot najde využití v diagnostice osteomalacie a jejích frustních forem a dále při léčení metabolických osteopatií u dětí různého věku s ohledem na roční období. Autoři navrhuji preventivní podávání vitaminu D (ergokalciferol nebo cholekalciferol) nejen kojencům, ale v zimním období a na jaře i všem

batolatům, předškolním, školním dětem i dospělým pokročilejšího věku, žijícím dlouhodobě v České republice včetně dalších profylaktických opatření (dostatečný přísun kalcia, stopových kovových prvků ve stravě, motivace k dostatečnému pohybu, přiměřená insolace).

Klíčová slova: kostní alkalická fosfatáza, osteocalcin, 25 OH vitamín D (kalcidiol), křivice a osteomalacie, osteopatie, profylaxe

SUMMARY

The monitoring of biochemical markers of bone resorption and synthesis is important for evaluation of skeletal growth and bone disorders in children and adults as well. Aim of the study was to determine the reference values of osteosynthetic markers (bone alkaline phosphatase, osteocalcin) and 25 OH vitamin D for child population in Czech Republic. The seasonal fluctuations of vitamin D in the group of healthy children during the growth in blood serum were studied. There were proved surprisingly low values giving evidence of vitamin D deficiency and/or that are counted as a limit of osteomalacia (below 12,5 nmol/l) in the samples taken during winter. We prepared our own reference values which will be used for diagnostics of osteomalacia and the treatment of metabolic osteopathies in children of different age during the seasonal fluctuations. The authors propose preventive administration of vitamin D (ergocalciferol or cholecalciferol) not only to infants but in winter and in spring to all healthy children of preschool and school age and to adults of advanced age living in Czech Republic with other prophylactic precautions (abundant supplementation of calcium, trace metal elements, motivation to adequate movement, appropriate insolation, etc.).

Key words: Bone alkaline phosphatase, osteocalcin, 25 OH vitamin D (calcidiol), rickets and osteomalacia, metabolic osteopathies, prophylaxis

ÚVOD

V současné době se stalo rutinním vyšetřením stanovení markerů osteosyntézy a osteoresorpce u žen v postmenopauzálním věku spolu s vyšetřováním kostní denzity (DEXA -dual energy X-ray absorptiometry). Vyšetřování markerů kostního obratu je cíleně indikováno po fraktuře v predilekční lokalitě (páteř, krček femuru, distální předloktí) u starší generace a při suspekci na různě vrozené a získané poruchy meta-

bolismu skeletu (tzv. metabolické osteopatie), které se vyskytují i v dětském věku. Snížené hodnoty kalcidiolu v plasmě a současné zvýšení koncentrace parathormonu spolu s urychlenou osteoresorpčí v zimním období byly v posledních letech referovány několika autory u postmenopauzálních žen, např. Dawson et al. (12). Referenční hodnoty markerů kostního obratu jsou dostupné pro dospělou populaci.

Stanovení vlastních referenčních hodnot markerů osteoresorpce v moči u dětí

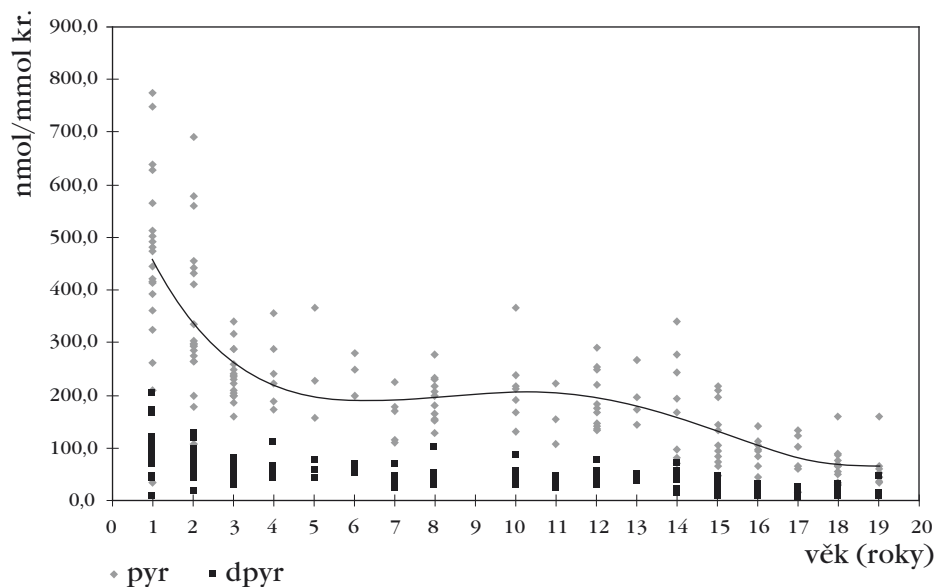
bylo součástí studie, hodnotící kostní metabolismus u některých kostních dysplasií (25). Ve shodě s některými zahraničními výzkumy dřívějšími i pozdějšími (16, 29, 24, 10, 38) naše studie potvrdila, že hodnoty močového pyridinolinu (UPD) a deoxy-

pyridinolinu (UDP) odpovídají pozitivně růstové rychlosti v dětském věku – **obr. 1 a tabulka 1, obr. 2**. Soubor pacientů tvořilo 166 dětí ve věku od 1–19 let, z toho 82 chlapců a 84 dívek. Děti byly rozděleny do skupin po 1 roce věku, v každé skupině bylo

Věk	UPD [nmol/mmol kr.]	UDP [nmol/mmol kr.]
1	462±170	98±45
2	351±143	77±27
3	237±46	52±13
4	245±62	61±23
5	251±87	58±13
6	242±33	58±7
7	159±43	42±15
8	194±42	46±19
10	218±68	51±17

Věk	UPD [nmol/mmol kr.]	UDP [nmol/mmol kr.]
11	162±47	35±10
12	190±52	43±14
13	195±46	45±6
14	183±92	38±19
15	124±58	27±13
16	93±27	20±8
17	83±40	18±8
18	68±33	13±7
19	62±38	15±12

Hladiny **pyr** a **dpvr** u zdravých dětí ve věku 1–19 let



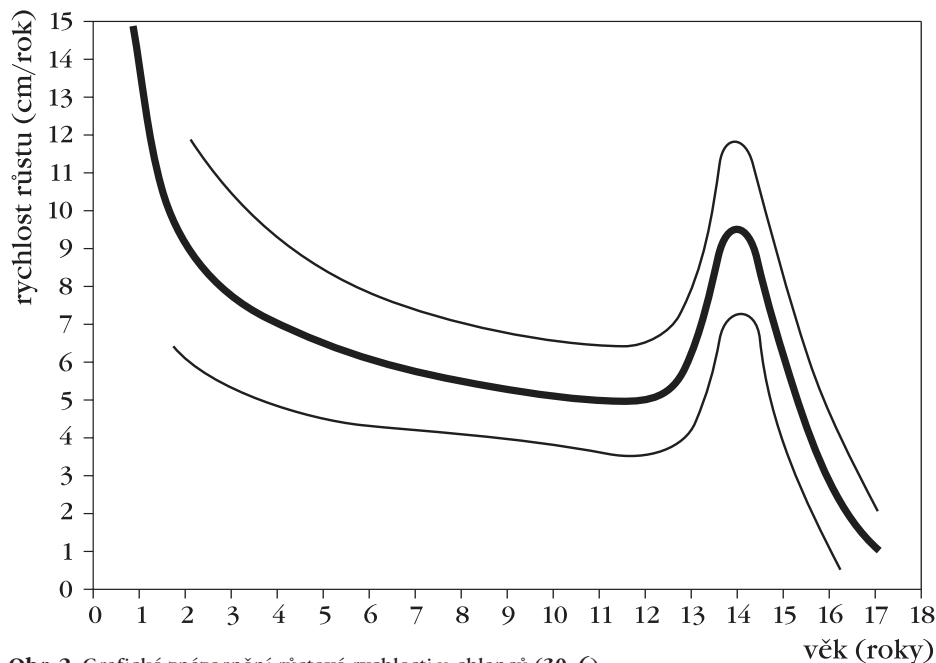
Obr. 1 a tabulka 1. Hladiny močového pyridinolinu a deoxypyridinolinu u zdravých dětí ve věku 1–19 let (25).

cca 7 jedinců. Naměřené hladiny UPD a UDPD byly nejvyšší u nejmladších dětí, potom mírně klesaly a k dalšímu, ale již menšímu vzestupu, došlo po 12. roce života. V době dospívání se hodnoty pomalu blíží kontrolním hodnotám zdravých dospělých jedinců (UPD: $41 \pm 10,6$ nmol/mmol kreatininu, UDPD: $8,1 \pm 2,8$ nmol/mmol kreatininu).

Poruchy kostního metabolismu u dětí se prokazují mimo jiné stanovením ukazatelů osteosyntézy a osteoresorpce, např. u deficitní křivice, vitamin D rezistentní křivice, onkogenní křivice, hypofosfatazie, osteogenesis imperfecta, juvenilní idiopatické osteoporózy, idiopatických osteolýz, mírné homocystinemie, homocystinurie, pseudoachondroplazie, mukopolysacharidóz a oligosacharidóz a některých jiných kost-

ních dysplazií. Do klinické praxe zavedené metody určování markerů kostního obratu našly své aplikace jak v diagnostice (27), tak i při monitorování léčby kalciotropními léky (např. vitamin D, kalcium, kalcitonin, bifosfonáty, raloxifen, parathormon a jiné).

Při léčení metabolických osteopatií u českých dětí jsme postrádali vlastní referenční hodnoty, které definují fázi osteosyntézy (osteoblastickou aktivitu). Cílem práce bylo vytvořit referenční hodnoty jednak markerů osteosyntézy (kostního isoenzymu alkalické fosfatázy – KAP a osteokalcinu – OK) a jednak 25 OH-vitaminu D (S-kalcidiol) pro dětskou populaci v České republice a srovnat s dostupnými zahraničními ukazateli. Cílem bylo i ověřit sezónní kolísání koncentrace S-kalcidiolu u skupi-



Obr. 2. Grafické znázornění růstové rychlosti u chlapců (30, 6).

ny zdravých českých dětí v období růstu. Vlastní referenční hodnoty pro S-kalcidiol najdou využití pro diagnostiku *vitamin D deficitní křivice a jejích frustních forem*, které ve většině případů unikají etiopatogenetické diagnóze (u dětí se často projevují jako tzv. *genua et crura vara* nebo *genua valga*), *osteomalacie* u dospělých a zejména starší generace, kde se osteomalacie často skrývá pod diagnózou osteoporóza (pozn. autorů) a u *metabolických osteopatií* (např. hypofosfatázie, hypofosfatemická a jiné vitamin D rezistentní křivice – viz. výše) u dětí různého věku.

Charakteristika sledovaných markerů osteosyntézy

Biochemické markery osteoresorpce a kostní novotvorby přispívají ke správnému posuzování růstu skeletu a kostních onemocnění u dětí i v dospělosti. Markery kostní novotvorby jsou přímými nebo nepřímými produkty aktivních osteoblastů v různých fázích jejich vývoje. Specifickými a nejčastěji užívanými markery jsou kostní alkalická fosfatáza nebo osteokalcin (18, 22, 1, 9).

Kostní alkalická fosfatáza (KAP) je sialoglykoprotein o mol. hm. 120000–200000, nachází se na povrchu buněk osteoblastů. Hladinu tohoto enzymu v séru je možno považovat za ukazatel aktivity osteoblastů.

Osteokalcin (OK) je také označován jako kostní Gla-bílkovina či BGP (bone Gla-protein). Je syntetizován převážně osteoblasty a má mol. hm. 5800. Tato bílkovina byla izolována z kostní tkáně (8). Její syntéza závisí jednak na přítomnosti 1,25-dihydroxy-vitaminu D, není-li tato forma D-vitaminu přítomna je syntéza OK zanedbatelná a dále na vitaminu K, který (podobně jako u prothrombinu) postrans-

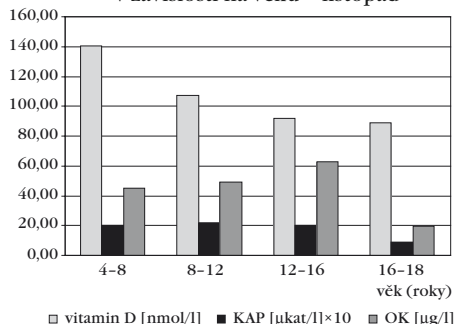
lačně zasahuje v peptidovém řetězci do přeměny zbytků glutamové kyseliny na zbytky kyseliny gama-karboxy-glutamové (Glu na Gla). Právě tato přeměna dává osteokalcinu vazebné vlastnosti pro vápník. Osteokalcin se nachází pouze v kostech, kde je zřejmě syntetizován osteoblasty. Za fyziologických poměrů organismu se nachází ve velmi nízké koncentraci i v cirkulující krvi. Zvýšení jeho hladiny signalizuje patologickou situaci v metabolismu kostní tkáně nebo vážné snížení filtrace v ledvinách. Je proto uznáván jako vhodný biochemický klinický marker. Hladina OK v krvi kolísá během dne, v noci se jeho hladina zvyšuje. Koncentrace OK je vyšší u dětí.

Vitamin D. Pojmem vitamin D označujeme skupinu sloučenin, která je nezbytná pro minerální rovnováhu v organismu. Patří sem zejména vitamin D2 – ergokalciferol, který se vyskytuje v rostlinách, a vitamin D3 – cholekalciferol, vyskytující se v živočišných tkáních, který tvoří cca 80 % z celkové aktivity vitamínu D. Díky tomu, že cholekalciferol se syntetizuje v kůži působením UV světla (ultrafialové B fotony/290–315 nm/ pronikají do kůže, kde způsobují fotolýzu 7-dehydrocholesterolu na precholecalciferol, z něhož se formuje cholekalciferol), nesplňuje zcela definici vitamínů. Protože však jeho tvorbu v kůži ovlivňuje řada faktorů (např. zeměpisná šířka, sezónní změny, znečištění vzduchu, ozónová vrstva a také plocha oslněné kůže) a protože v některých případech není množství vitamínu D, získaného touto cestou, postačující, byl vitamin D mezi esenciálními (nepostradatelnými) nutrienty zařazen. Vitamin D obsažený v potravě se absorbuje v horní části tenkého střeva a je dále přeměňován na aktivní formy vitamínu D (převážně kalcitriol).

Kalcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol – 1,25-dihydroxyvitamin D – 1,25/OH/2D3) je biologicky nejaktivnějším metabolitem vitaminu D. Jeho koncentrace v krvi se zvyšují v důsledku účinku parathormonu (PTH), hypokalcemie a hypofosfatemie na α 1-hydroxylázu 25-hydroxyvitaminu D v ledvinách (vzniká hydroxylaci v ledvinách). Podobně jako PTH má také kalcitriol receptory na osteoblastech a stimuluje v nich tvorbu RANKL (receptor activator of NF-kappaB ligand nebo ligand receptoru aktivátor jaderného faktoru kappaB) a tím rekrutování nových osteoklastů z prekursorů. Tvorba kalcitriolu je regulována, mimo jiné, aktuální potřebou vápníku v organismu. Hladina kalcitriolu s věkem stoupá až do adolescence. Vitamin D má povahu hormonu s mnoha funkcemi. Receptory pro vitamin D byly kromě osteoblastů zjištěny i v endokrinních buňkách různých tkání, keratinocytech, svalových buňkách, neuronech, buňkách hematopoetického a imunitního systému, střevní sliznici, ledvinách a příštítné žláze. Kalcitriol vstupuje do cílové buňky a váže se na intranukleární receptorový protein. Vytvořený komplex působí na regulační sekvence chromozomální DNA a dochází k transkripci různých genů s následnou biologickou odpovědí. Postupná hydroxylace nutná ke vzniku aktivního metabolitu a způsob účinku v cílové tkáni odpovídá vzniku a funkci ostatních steroidních hormonů. Kromě udržování homeostázy kalcia se vitamin D uplatňuje v modulaci a produkci hormonů a cytokinů a při regulaci buněčné proliferace a diferenciaci (2). Podobně jako ostatní vitaminy rozpustné v tucích se i vitamin D ukládá v těle, hlavně v tukových tkáních a svalech. Zásoba vitaminu D stačí na 2–4 měsíce.

Kalcidiol (25-hydroxycholecalciferol – 25/OH/D3) nejlépe vypovídá o zásobě vitamínem D, a proto se využívá pro diagnostiku vitaminu D deficitní křivice. Naopak sérové hladiny kalcitriolu (1,25-dihydroxycholecalciferol – 1,25/OH/2D3) bývají u *vitamin D deficitní křivice (VDR)* normální nebo dokonce zvýšené (19). Při intoxikaci vitaminem D se zjišťuje vedle hyperkalcemie také zvýšení S-kalcidiolu na 500 nmol/l. Koncentrace kalcidiolu nižší než dolní hranice normálních hodnot (20 nmol/l) vypovídají o deficitu vitaminu D. Koncentrace nižší než 12,5 nmol/l jsou považovány jako limit pro osteomalacii. Vzhledem k sezónnímu kolísání expozice slunečního záření se během roku periodicky mění sérové koncentrace kalcidiolu (11, 14). U 16 % žen s revmatoidní artritidou byly hodnoty kalcidiolu v séru krevním v pásmu osteomalacie. Nejnižší hodnoty byly zjištěny u pacientů s vysokou aktivitou revmatismu. Revmatoidní artritida zřejmě působí poruchu metabolismu D vitamínu, což hraje roli při vývoji osteoporózy sdružené s RA (17). Nověji bylo zjištěno, že fibroblasty vykultivované z revmatické synoviální tkáně účinně indukují osteoklastogenesi za přítomnosti vitaminu D cestou zvýšené regulace RANKL a snížené exprese osteoprotegerinu (OPG). Osteoklastogenese byla inhibována podáváním OPG. Zvýšení poměru RANKL k OPG je ovlivňováno především tumor nekrosis faktorem (TNF), který stimuluje přímo produkci cytokinu RANKL stromálními buňkami, T lymfocyty, B lymfocyty a endoteliálními buňkami. TNF také indukuje expresi makrofág – kolonie stimulujícího faktoru (M-CSF) stromálními buňkami, což je jeden z dalších obligatorních signálů pro osteoklastogenesi (32).

Sérové hladiny **vitaminu D, KAP a OK**
v závislosti na věku – listopad



Obr. 3

Věk	vitamin D (nmol/l)	KAP (μkat/l)×10	OK (μg/l)
4-8	140,6±60,2	20,2±6,7	44,8±18,7
8-12	107,0±65,1	22,0±4,4	49,2±13,5
12-16	91,7±60,6	20,2±7,8	62,8±32,3
16-18	91,2±75,0	8,9±7,1	19,8±10,8

Tabulka 2

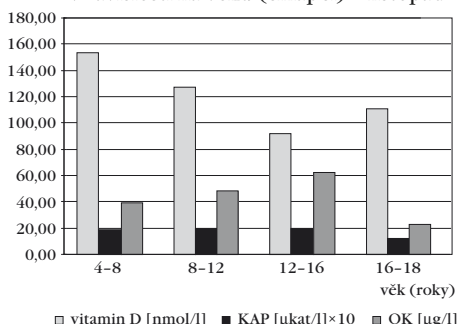
Obr. 3 a tabulka 2. Sérové hladiny vzorků 64 dětí ve věku 4-19 let odebraných během jara a léta.

METODY

Kostní izoenzym alkalické fosfatázy (KAP) byl stanoven v sérech imunochemicky metodou ELISA za použití specifických protilátek (Metra Biosystems, CA, USA). Enzymová aktivita navázané KAP byla detekována pomocí pNPP (p-nitrofenylfosfatáza) a intenzita zbarvení byla měřena při 405 nm (31).

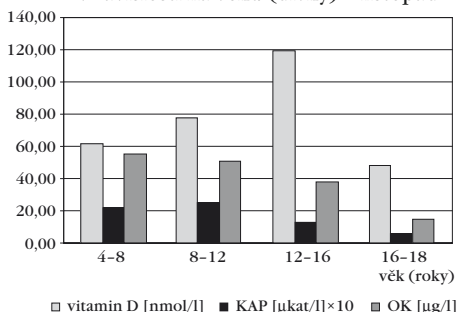
Osteokalcin (OK) byl měřen chemiluminiscenční analýsou na přístroji Immulite (DPC, USA). Vznikající emise světla je v lu-

Sérové hladiny **vitaminu D, KAP a OK**
v závislosti na věku (chlapci) – listopad



Obr. 3a

Sérové hladiny **vitaminu D, KAP a OK**
v závislosti na věku (dívky) – listopad



Obr. 3b

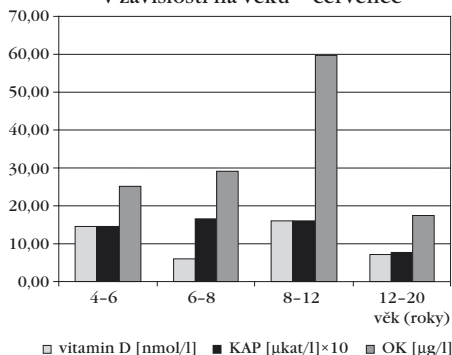
minometru zesílena fotonásobičem a je přímo úměrná množství analytu.

Vitamin D (S-kalcidiol) byl stanoven imunochemicky, kompetitivní ELISA metodou (Immunodiagnostik, Bensheim and Biomedica, Vídeň, Rakousko).

SOUBOR PACIENTŮ

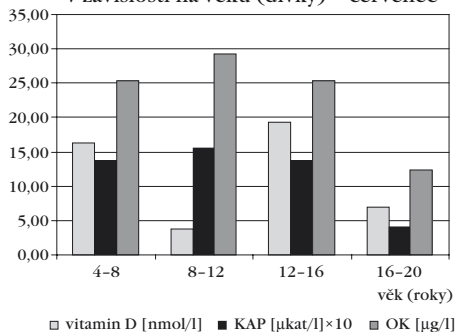
Krevní vzorky pro vyšetření KAP, OK a S-kalcidiolu byly získávány od zdravých dětí dlouhodobě sledovaných v alergolo-

Sérové hladiny **vitaminu D, KAP a OK**
v závislosti na věku – červenec



Obr. 4

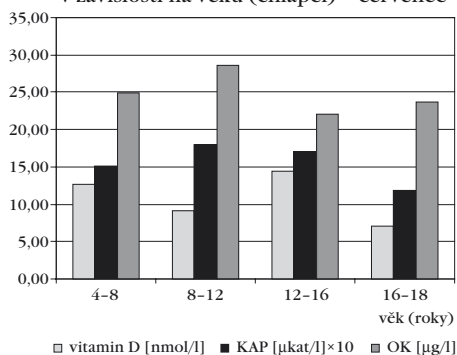
Sérové hladiny **vitaminu D, KAP a OK**
v závislosti na věku (dívky) – červenec



Obr. 4b

gické poradně v Nemocnici Milosrdných sester sv. Karla Boromejského v Praze 1 (Nemocnice Pod Petřínem). První skupina vzorků zahrnovala 64 dětí (23 dívek, průměrný věk: 11,04 ± 4,1 (5-18) a 41 chlapců, průměrný věk: 11,46 ± 4,5 (4-19)). Vzorky byly odebrány v období květen – září 2001. Druhá skupina krevních vzorků byla shromážděna v období od listopadu 2001 do března 2002. V této skupině bylo 79 dětí (39 dívek, průměrný věk: 11,87 ± 5,45 (4-20) a 40 chlapců, průměrný věk:

Sérové hladiny **vitaminu D, KAP a OK**
v závislosti na věku (chlapci) – červenec



Obr. 4a

Věk	vitamin D (nmol/l)	KAP (μkat/l)×10	OK (μg/l)
4-8	14,5±12,5	14,5±7,1	25,1±10,1
8-12	5,9±6,2	16,7±3,7	29,0±9,0
12-16	16,0±15,0	16,1±5,3	59,8±14,2
16-18	7,0±6,8	7,6±5,1	17,5±7,0

Tabulka 3

Obr. 4 a tabulka 3. Sérové hladiny vzorků 79 dětí ve věku 4-20 let odebíraných během zimních měsíců.

Použité zkratky: *vitamin D* – S-kalcidiol (25 OH-vitamin D, 25-hydroxycholecalciferol, 25/OH/D3), *KAP* – kostní isoenzym alkalické fosfatázy, *OK* – osteokalcin

12,35 ± 4,36 (4-18)). Většina dětí užívala antihistaminika. Děti dlouhodobě léčené inhalačními kortikoidy a děti s abnormálními biochemickými hodnotami v krevním séru (včetně zánětlivých reaktantů) a krevním obraze nebyly do studie zařazeny.

VÝSLEDKY

Stanovená množství KAP a OK vykazují zvýšené hladiny v krevním séru v období puberty, kdy dochází k aktivaci růstu a kostního metabolismu vlivem růstového hormonu podobně jako tomu je v případě UPD a UDPD. Tyto nálezy se shodují i s výše uvedenou růstovou křivkou (**obr. 2**). Hladiny vitamínu D (S-kalcidiol) se výrazně lišily mezi soubory zdravých dětí podle toho v jakém ročním období jim byl odebrán vzorek krevního séra. Vzorky sbírané během jara a léta 2001 (laboratorní stanovení provedené v listopadu, **obr. 3**) měly hladiny vitamínu D výrazně vyšší (6,72–295,64 nmol/l) než u souboru dětí, kde byly vzorky odebírané během zimních měsíců roku 2002 (0,1–42,6 nmol/l) – **obr. 4**. Vyšší obsah vitamínu D byl naměřen u obou skupin dětí, a to ve věkovém rozmezí 4–8 let a dále pak především u dívek okolo 12 let. U každé skupiny dětí bylo provedeno samostatné hodnocení pro chlapce a pro dívky – **obr. 3a, 3b a obr. 4a, 4b**.

DISKUSE

Studie provedená na reprezentativním souboru českých dětí ověřila charakteristické pozitivní kolísání markerů kostní syntézy a resorpce v závislosti na období růstu (zvýšené hladiny KAP, OK, vitamínu D v séru, UPD a UDPD v moči /20/) a ročním období ve shodě s jinými studiemi. Např. Heidelbergská studie (39) prokázala, že specifické markery kostního obratu ukazují významný cirkadiální rytmus v přímém vztahu k změnám hormonální regulace kostní homestázy. Bylo potvrzeno sezónní kolísání koncentrace kalcidiolu v krevním séru citované i v jiných lokalitách Evropy

(viz dále). Ve vzorcích odebraných českým dětem ve věkovém rozmezí 4–20 let během zimních měsíců se prokázaly překvapivě nízké hodnoty, které vypovídají o deficitu vitamínu D anebo jsou považovány za limit pro křivici či osteomalacii (méně než 12,5 nmol/l). Současně bylo ve stejných vzorcích séra prokázáno signifikantní kolísání markerů osteosyntézy (zvýšení hladiny KAP a OK v zimních měsících).

V sousedním Německu se odhaduje vysoká incidence vitamínu D deficitní křivice (VDR) u dětí, a to 400 nových případů ročně i přes tradičně pediatrii prováděnou profylaxi vitamínem D₃ v prvních 2 letech života. Kromě křivice u zdravých dětí byla VDR diagnostikována u dětí léčených antiepileptiky, dětí s motorickým či mentálním onemocněním a dětí imigrantů. Manifestace onemocnění byla převážně v lednu až červnu. U souboru 115 pacientů 50 % mělo hypokalcemii, ve 20 % prvním projevem byly hypokalcemické křeče. Pouze 63 % mělo hypofosfatemii, ve 100 % byl sekundární hyperparathyreoidismus. Aktivita celkové ALP byla zvýšená u 107 dětí, sérové hladiny kalcidiolu (25/OH/D₃) u 106 dětí ze 115 pacientů (19).

Případy osteomalacie nebo křivice jsou popisovány u emigrantů či skupin lidí, kteří se přestěhovali za prací do jiné zeměpisné šířky, např. za severní polární kruh. Méně známe jsou případy osteomalacie u Afričanů žijících v Kanadě, USA nebo Evropě. V klinické praxi se stále setkáváme s VDR u rizikových dětí, dětí z romských rodin a u dětí s malabsorpčními syndromy (VDR může být prvním projevem coeliakie), kde je indikována parenterální aplikace vitamínu D₃ (kalcitriolu).

Je známo, že kožní pigmentace, vlivy sezónní, zeměpisná šířka, ozónová vrstva v atmosféře, okenice, vitríny, oblečení

(náboženské zvyky, zahalené tváře), opalovací krémy mající sluneční ochranný faktor aj. významnou měrou omezují množství ultrafialových B fotonů, které pronikají do kůže a působí produkci cholekalciferolu. Zejména u starých lidí nebo lidí chronicky nemocných se sníženou pohybovou aktivitou se prohlubuje insuficience vitamínu D se všemi nežádoucími důsledky pro skelet (osteoporóza, osteomalacie, fraktury v predilekčních krajínách), kardiiovaskulární aparát, regulaci krevního tlaku, sacharidový metabolismus a další systémy. Je třeba varovat i před hypervitaminózou D, s kterou se můžeme setkat zejména u dívek a mladých žen, které z módních důvodů využívají horské sluníčko ve „fit“ centrech nebo při pobytu u moře používají různé opalovací „elixíry“ (které neobsahují sluneční ochranný faktor). Rostand (33) upozornil na pozorování vyššího tlaku v souvislosti se změnami hladin vitamínu D, kalcia, parathormonu (PTH) v závislosti na zeměpisné šířce a ročním období. Uvedl hypotézu, že utlumení fotosyntézy vitamínu D v kůži je sdruženo s vysokým obsahem melaninu a zvýšenou sekrecí PTH. Tyto změny mohou stimulovat růst hladkých svalů cévní stěny a posilovat její kontraktilitu. Hypertenze se zlepšuje léčením D vitamínem. Nedostatek vitamínu D progresivně redukuje sekreci insulinu a vzniká glukózová intolerance, která se stává ireversibilní (hyperinsulinemie). Defekt vitamínu D může být odvrátitelný rizikový faktor pro *syndrom X* (5), který se manifestuje zpravidla u neobéznicích mužů anginou pectoris, ischemickými projevy po tělesném zatížení, koronarografie bývá normální („mikrovaskulární angina“), rozvíjí se hypertenze, kardiomyopatie, valvulární choroba. V séru je vysoká koncentrace triglyceridů a nízké hladiny HDL cholesterolu.

Přiměřené zásobení vitamínem D je nezbytné pro normální kostní homeostázu. Významné sezónní kolísání zjistili Davies et al. (11) ve Velké Británii u předškolních dětí, suplementace D vitamínu je nutná v zimě, aby se minimalizovalo riziko křivice zejména u rizikových dětí. Lethonen et al. (20) prokázali hypovitaminózu D u finských dívek ve věku 9–15 let v zimním období. Suplementace 10 ug (= 400 IU) D vitamínu za den po dobu 3 měsíců nezabrnila hypovitaminóze. Španělští autoři Docio et al. (13) zjistili sezónní deficienci vitamínu D u dětí. Nejnižší limit sérových hladin kalcidiolu (25/OH/D3) u normálních dětí vyšetřených v létě byl mezi 12–20 ng/ml. Avšak 31 % z 51 zdravých dětí odebraných v zimě mělo hladiny pod 12 ng/ml a 80 % mělo hladiny nižší než 20 ng/ml. Tyto děti mají pravděpodobně suboptimální míru (stupeň) absorpce vitamínu D, jež by mohla bránit dosažení adekvátního peak bone mass. V závěru studie, která prokázala omezenou syntézu vitamínu D v zimě, doporučují ke zvážení perorální podávání vitamínu D3. Francouzští autoři Guillemant et al. (14) hodnotili hodnoty vitamínu D u 175 chlapců ve věku 13–17 let vyšetřených v září–říjnu (koncentrace 25/OH/D3 byla 58,5 +18,0 nmol/l) a v březnu–dubnu (hladiny 25/OH/D3 20,6+6,9 nmol/l). Průměrná hladina parathormonu (PTH) byla v tomto období 4,97 pmol/l, což odpovídalo dvojnásobku průměrné hodnoty. Nízké koncentrace 25(OH)D3 byly sdruženy se zvýšením PTH a snížením sérového kalcia. Obdobné nálezy snížení hodnot kalcidiolu v plasmě a současně zvýšení koncentrace PTH spolu s urychlenou osteoresorpcí v zimním období byly zjištěny u postmenopauzálních žen a mužů pokročilejšího věku (12). V těchto případech u dětí i dospělých se na vzniku osteomalacie (která se u dospělých skrývá

v obrazu osteoporózy verifikované denzitometrickým vyšetřením) uplatňuje aktivace receptorů parathormonu na osteoblastech a stimulace exprese RANKL. PTH současně inhibuje produkci osteoprotegerinu (OPG) osteoblasty. Nerovnováha těchto dvou faktorů (cytokinů vznikajících v osteoblastech) ve smyslu zvýšení poměru RANKL/OPG odporuje diferenciaci osteoklastů (osteoklastogenezi) a tak aktivuje a podporuje kostní resorpci (21). K systémovým faktorům, které zvyšují poměr RANKL/OPG patří glukokortikoidy, imunosupresiva, deficiencie estrogenů a trvalé vystavení účinkům PTH. Naopak intermitentní podávání PTH stimuluje IGF-1 (insulin like growth factor 1) mRNA, což je anabolický kostní růstový faktor (23). V současnosti se již PTH úspěšně využívá k léčení nejtěžších případů osteoporózy, kde byla verifikována utlumená osteosyntéza. (markery kostní formace, histomorfometrické vyšetření). Obnovení rovnováhy poměru RANKL/OPG úpravou endogenní produkce RANKL a OPG anebo blokádou RANKL protilátkami proti RANKL či pomocí OPG-like molekul se ukazuje jako strategie léčení a prevence patologické osteoresorpce v blízké budoucnosti (15).

Růst skeletu je charakterizován také změnami v anorganické složce, např. zvýšením koncentrací kovových stopových prvků (Zn, Sr, Pb, Cu, Co a dalších včetně vzácných zemin). Tyto prvky působí v koncových částech dlouhých kostí pravděpodobně ve formě metaloenzymů (34, 35). Pro proximální část femurů jsou zřejmé tyto fáze urychlení a stabilizace růstu projevující se změnami obsahu stopových prvků: 1. do 2 let věku urychlení, 2. 2.–10. rok stabilizace, 3. 10.–15. rok urychlení a 4. 15.–20. rok věku stabilizace. Zvýšení koncentrací kovových stopových prvků v dlouhých kostech vztažených vzhledem

k věku připomíná antropometricky určené růstové křivky (30, 4, 5) (viz též obr. 2). Na růstu se tak podílí organické a anorganické složky kostní tkáně včetně vzácných zemin (36). Přírůstky výšky dětí, na kterých se významně uplatňují stopové kovové prvky (Zn, Fe, Cu), jsou dle antropometrických zjištění největší na jaře (6). Suplementace vitamínu D v zimě a jarním období je z výše uvedených důvodů pro správné formování kostí nezastupitelná.

Pediatry pozorované varozní a valgózní deformity dolních končetin u dětí předškolního věku jsou často sledovány dětským ortopedem jako tzv. idiopatické deformity (crura et genua vara seu valga idiopathica). Tyto deformity mají kromě nadváhy, obezity a kloubní hypermobility ve vysokém procentu příčinu v porušeném kostním metabolismu. U souboru dětí s idiopatickými deformitami (25) jsme prokázali signifikantní zvýšení markerů osteoresorpce (močový pyridinolin a deoxypyridinolin) a osteosyntézy (celková ALP a její kostní isoenzym, osteokalcin). Velmi pravděpodobně se jedná o důsledky deficitu vitamínu D (frustní formy vitamin D deficitní křivice). Adekvátní léčení kalciotropními léky (nejčastěji suplementace D vitamínu a ionizovaného kalcia nebo i stopových prvků Zn, Cu, Mg), kombinované u biomechanicky závažných deformit s ortotickým léčením, vede ve většině případů k vyrovnaní osy dolních končetin (27, 28).

Deformity páteře a končetin u dětí s metabolickými osteopatiemi, kam řadíme např. syndrom vrožené lomivosti kostní (osteogenesis imperfecta), juvenilní idiopatickou osteoporózu, hypofosfatazii, hyperhomocysteinemii, homocystinurii a další méně známé nosologické jednotky, které se řadí mezi sekundární osteoporotické syndromy, jsou další skupinou pacientů, kde je

nezbytné zjišťovat zvýšený kostní obrát případně deficit D vitamínu a včas zavést komplexní monitorované léčení kalciotropními léky spolu s rehabilitací a ortotickým léčením (26). Je třeba mít na paměti obecně známou poučku: „bez růstu není křivice“, kterou lze z aspektu komplexního léčení formulovat takto: „křivice v období růstu je léčitelná“, pokud známe včas její příčinu a máme dost času na ovlivnění růstu (růstových epifýz) medikamentosní, ortotickou či chirurgickou léčbou. Analogicky zjišťování kostního obrátu najde využití i u všech kostních dysplazií, které jsou charakterizované patognomicky disproportionálně zkrácenou postavou a deformitami končetin, páteře, hrudníku (i lebky), protože včasným léčením poruchy kalciofosfátového metabolismu lze příznivě ovlivnit geneticky predeterminovanou poruchu růstu včetně vývoje deformit skeletu.

ZÁVĚR

Určování markerů kostního obrátu využíváme v současnosti v klinické praxi u dětí s vrozenými i získanými deformitami končetin a páteře, kde předpokládáme na základě klinicko-antropologického a rentgenologického vyšetření poruchu kostního metabolismu. Vytvoření vlastních referenčních hodnot najde využití v diagnostice osteomalacie a jejích frustních forem a dále při monitorování léčení tzv. metabolických osteopatií u dětí různého věku s ohledem na roční období.

Přiměřené zásobení vitaminem D po celý lidský život je podstatné pro zachování optimální kostní homeostázy. Cílem profylaxe je příznivě ovlivnit jednak individuálně naprogramovaný (geneticky predeterminovaný) růst dětí a nárůst vrcholu kostní hmoty

v dospělosti a jednak zpomalit úbytek kostní hmoty v období involuce jedince (z aspektu prodlužujícího se lidského věku).

Preventivní aplikace D vitamínu kojencům pediatri má v České republice tradici již od padesátých let 20. století. U skupiny zdravých českých dětí ve věku od 4 do 20 jsme zjistili významné sezónní kolísání hladin vitamínu D (kalcidiolu, 25/OH/D3), a proto ve světle výše diskutovaným prací evropských (11, 13, 14, 19, 20) i našich (2, 3) autorů doporučujeme preventivní podávání vitamínu D (ergokalciferol nebo cholekalciferol) nejen kojencům, ale v zimním období a na jaře i všem batolatům, předškolním a školním dětem. Preventivní podávání vitamínu D je oprávněno z aspektu jeho podílu na udržování homeostázy kalcia, dále z aspektu jeho funkce při modulaci produkce hormonů a cytokinů a funkce při regulaci buněčné proliferace a diferenciace, ale i z aspektů jeho širšího terapeutického využití např. u autoimunních chorob. Otázkou zůstává analogicky prosadit profylaxi vitamínu D u dospělých pokročilejšího věku, kde se osteomalacie zcela nepochybně skrývá ve vysokém procentu pod obrazem postmenopauzální nebo senilní osteoporózy. Dnes již rutinně prováděné denzitometrické vyšetření nerozliší úbytek minerálů u primární osteoporózy od osteomalacie. I v těchto případech je vyšetření markerů kostního obrátu včetně zjištění vitamínu D (a parathormonu) rozhodující pro indikaci léčení kalciotropními léky. K racionální profylaxi křivice resp. osteomalacie patří kromě suplementace vitamínu D přes zimu (20 µg = 800 IU/den) a dostatečného přísunu kalcia (včetně stopových kovových prvků Zn, Fe, Cu) ve stravě motivace dětí i dospělých k dostatečnému pohybu (se zohledněním věku a zdravotního stavu), a přiměřené insolaci v letních měsících s vědomím rizika

solárního karcinomu kůže. Jako alternativní řešení je nutno zvážit obohacení potravin vitamínem D.

Poděkování

Autoři děkují Dětskému oddělení Nemocnice milosrdných sester sv. Karla Boromejského, zvláště paní primářce MUDr. H. Maršálkové za umožnění získat krevní vzorky pro studii a firmě BioVendor (www.biovendor.cz) za poskytnutí setu pro stanovení hladin kalcidiolu v krevním séru ELISA metodou (Immunodiagnostik, Bensheim and Biomedica, Vídeň, Rakousko).

LITERATURA

1. BERTHOLD H. K., UNVERDORFEN S., ZITTERMANN A., DEGENHARDT R., BAUMEISTER B., UNVERDORFEN M., KRONE W., VETTER H., GOUNI-BERTHOLD I.: Age-dependent effects of atorvastatin on biochemical bone turnover markers: a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*, 15, 2004 Jun; 6, p. 459–67.
2. BAYER M., KUTÍLEK Š., CHVOJKOVÁ E., NOVÁK J.: Nezapomínejte na vitamin D. *Čs. Pediat.*, 51, 1996, č. 1, s. 38–41.
3. BAYER M.: Křivice. In: *Metabolická onemocnění skeletu u dětí*. Ed. M. Bayer et al., Grada Publishing a.s., Praha, 2002, s. 195–215.
4. BLÁHA P. et al.: Antropometrie československé populace od 6 do 55 let. 1986, Díl I, část 1, 288 s., Díl I, část 2, s. 337.
5. BLÁHA P. et al.: Antropometrie československé populace od 6 do 55 let (Čs spartakiáda 1985) 1987, Díl II, část I, 185 s., Díl II, část 2, s. 244.
6. BOUCHALOVÁ M.: Vývoj během dětství a jeho ovlivnění. *Avicenum Praha* 1987, 384 s.
7. BOUCHER B. J.: Inadequate vitamin D status: Does it contribute to the disorders comprising syndrome X? *British Journal of Nutrition*, 79, 1998, 4, p. 315–327.
8. BOUILLON R., VAN ASSCHE F. A., VAN BAELAN H.: Influence of the vitamin D binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J. clin. Invest.*, 67, 1981, p. 589–596.
9. BRAGA V., GATTI D., ROSSINI M., COLAPIETRO F., BATTAGLIA E., VIAPIANA O., ADAMI S.: Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone*, 34, 2004 Jun; 6, p. 1013–6.
10. CONTI A., FERRERO S., GIAMBONA S., SARTORIO A.: Urinary free deoxypyridinoline levels during childhood. *J Endocrinol Invest*, 21, 1998, 5, p. 318–22.
11. DAVIES P. S., BATES C. J., COLE T. J. et al.: Vitamin D: seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain. *Eur J Clin Nutr*, 53, 1999, 3, p. 195–8.
12. DAWSON HUGHES B., HARRIS S. S., DALLAL G. E.: Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr*, 65, 1997, 1, p. 67–71.
13. DOCIO S., RIANCHO J. A., PEREZ A. et al.: Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis – preventing strategies? *J Bone Miner Res*, 13, 1998, 4, p. 544–8.
14. GUILLEMANT J., TAUPIN P., LE H. T., TARTAGLIA N.: Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int*, 10, 1999, 3, p. 222–5.
15. HOFBAUER L. C., KÜHNE C. A., VIERECK V.: The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskel Neuron Interact*, 4, 2004, 3, p. 268–275.
16. HUSAIN S. M., MUGHAL Z., WILLIAMS G., WARD K., SMITH C. S., DUTTON J., FRASER W. D.: Urinary excretion of pyridinium crosslinks

- in healthy 4–10 year olds. *Arch Dis Child*, 80, 1999 Apr; 4, p. 370–3.
17. KROGER H., PENTTILA I. M., ALHAVA E. M.: Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 22, 1993, 4, p. 172–7.
18. KRUPA B., MIAZGOWSKI T.: Bone mineral density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 2005 May; 5 p. 2828–30. Epub 2005 Feb 1.
19. KRUSE K.: Actual aspects of vitamin D deficiency rickets. *Monatsschr. Kinderheilkd*, 148, 2000, 6, p. 588–595
20. LEHTONEN VEROMAA M., MOTTONEN T., IRJALA K. et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9 to 15 years old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr*, 53, 1999, 9, p. 746–51.
21. LEE S. K., LORENZO J. A.: Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: Correlation with osteoclast-like cell formation.. *Endocrinology*, 140, 1999, p. 3552–3561.
22. LELLO S., PAOLETTI A. M., MIGLIACCIO S., MELIS G. B.: Bone markers: biochemical and clinical significance. *Aging Clin Exp Res*, 16, 2004 Jun; Suppl 3, p. 33–6.
23. LOCKLIN R. M., KHOLA S., TURNER R. T., RIGGS B. L.: Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem*, 89, 2003, p. 180–190.
24. MAROWSKA J., KOBYLINSKA M., LUKASZ-KIEWICZ J., TALAJKO A., RYMKIEWICZ-KLUCZYNSKA B., LORENC R. S.: Pyridinium cross-links of collagen as a marker of bone resorption rates in children and adolescents: normal values and clinical application. *Bone*, 19, 1996 Dec; 6, p. 669–77.
25. MAŘÍK I., HULEJOVÁ H., ŠPAČEK P., HYÁNEK J., ADAM M., HYÁNKOVÁ E., MAZUROVÁ F., ZEMKOVÁ D.: Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čs Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9–15.
26. MAŘÍK I.: Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 2. část: kasuistická sdělení. Monografie. In: *Pohybové ústrojí*, 8, 2001, č. 3+4, s. 102–256.
27. MAŘÍK I., CULÍK J., CERNÝ P., ZEMKOVÁ D., ZUBINA P., HYÁNKOVÁ E.: New Limb Orthoses with High Bending Pre-Stressing. *Orthopädie-Technik Quarterly, English edition III/2003*, p. 7–12.
28. MAŘÍK I.: Řízená remodelace u systémových vad skeletu v období růstu: metoda volby konzervativního léčení deformit dlouhých kostí. *Iatrike Techné*, č. 2/2003, s. 73–77.
29. MORA S., PRINSTER C., PROVERBIO M. C., BELLINI A., DE POLI S. C., WEBER G., ABBIATI G., CHIUMELLO G.: Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int*, 63, 1998 Nov; 5, p. 369–74.
30. NOVÁKOVÁ M., HLOUŠKOVÁ.: *Klinická antropologie*, Praha, Avicenum, 1984.
31. PRICE C. P., THOMPSON P. W.: The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann. Clin. Biochem.*, 32, 1995, p. 244–260.
32. RITCHLIN C. T., SCHWARZ E. M., O'KEEFE R. J., LOONEY R. J.: RANK, RANKL and OPG in inflammatory arthritis and periprosthetic osteolysis. *J Musculoskel Neuron Interact*, 4, 2004, 3, p. 276–284.
33. ROSTAND S. G.: Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*, 30, 1997, 2, p. 150–156.
34. SMRČKA V., JAMBOR J., SALAŠ M.: Diet in the 1st-2nd Centuries along the Northern Border of the Roman Empire (a Reconstruction on the Basis of an Analysis of Chemical Elements found

in Skeletal Remains). *Anthropologie* XXVI/1, 1988, p. 39–54.

35. SMRČKA V., JAMBOR J.: Trace Elements and the European Skeleton through 5000 Years In: Smrčka V, Tattersall I. Proceedings of the Symposium „European Dietary Trends from Past to Present“ from the IVth International Congress of Aleš Hrdlička, August 31–September 4, Prague and Humpolec 1999, *Acta Universitatis Carolinae Medica* 41/1–4, 2000, p. 59–68

36. SMRČKA V.: Trace Elements in Bone Tissue. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2005, 213 s.

37. TANNER J. M., WHITEHOUSE R. H., MARUBINI E., AND RESELE L: (1976) The adolescent growth spurt of the boys and girls of the Harpenden Growth Study. *Annals of Human Biology*, 3, 109–126.

38. VAN COEVEDEN SCCM., NETELENBOS J. C., DE RIDDER C. M. et al.: Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57, 2002 Jul, 1, p. 107–16.

39. WOITGE H. W., KNOTHE A., WITTE K., SCHMIDT GAYK H., ZIEGLER R., LEMMER B., SEIBEL M. J.: Circaannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormone, and biochemical markers of skeletal homeostasis: a prospective study. *J Bone Miner Res*, 15, 2000 Dec, 12, p. 2443–50.

Adresa autorky:

Ing. Hana Hulejová

Revmatologický ústav

Na Slupi 4

128 50 Praha 2

e-mail: hule@revma.cz

REMODELACE FIBRÓZNÍ TKÁNĚ A MODELACE LAMELÁRNÍ KOSTI V INTERFRAGMENTÁLNÍM PROSTORU: KAUZÁLNÍ VZTAHY MEZI JEJICH KOMPONENTAMI

REMODELLING OF FIBRE TISSUE AND MODEL- LING OF LAMELAR BONE: THE CAUSAL RELATIONS AMONG THEIRS COMPONENTS

PETRTÝL M.¹⁾, DANEŠOVÁ J.¹⁾, MAŘÍK I.²⁾, LÍŠAL J.¹⁾,
WOHLMUTHOVÁ A.¹⁾, JANDEKOVÁ D.¹⁾

¹⁾ ČVUT, Fakulta stavební, Laboratoř biomechaniky a biomateriálového
inženýrství, Praha

²⁾ Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Praha

SOUHRN

Předložená práce je zaměřena na exaktní formulace rychlostí biomechanochemických procesů při indirektním hojení svalkem a na kauzální vztahy mezi látkami, které iniciují metabolické procesy mezi buňkami, několika generacemi kolagenního pojiva a odpadními substráty. Pozornost je soustředěna na prostor mezi dvěma kostními fragmenty, například po zlomení diafýzy lidského femuru nebo po korekční či distrakční osteotomii. Fundamentální stechiometrické rovnice a další vztahy jsou presentovány v komplexních tvarech a jako první přiblížení k velmi komplikovaným metabolickým procesům. Napjatostní pole v modelovaných tkáních mezi kostními fragmenty při indirektním hojení je uvažováno jako tahové, t.zn., že v každém bodu příčného řezu tkání budeme uvažovat normálové tahové napětí. Systém OPG/RANKL/RANK hraje důležitou roli jak pro diferenciaci osteoklastů, tak pro jejich aktivaci. Osteoklastická aktivita vyvolaná převážně účinky smykových napětí na rozhraní kostních fragmentů má za následek rozšíření linie lomu či osteotomie. Při hojení svalkem fibroblasty 1. generace produkují jemné a nahodile rozmístěné kolagenní fibrily, fibroblasty 2. generace produkují orientovanou kolagenní vlákna, která mají výrazně vyšší hustotu (ve směrech hlavních napětí, respektive ve směrech hlavních deformací).

Klíčová slova: kost, dynamika hojení svalkem, fibroblasty, osteoblasty, stechiometrické rovnice, molekulární směsi

SUMMARY

This paper is focused on the formulations of metabolic processes during the indirect healing between the ends of bone fragments for instance after a fracture of femoral diaphysis or corrective and/or distraction osteotomy. There are presented the fundamental causal relations among the molecular mixtures of cells, molecular mixtures of collagen fibres, molecular mixtures of substances (that initiate the metabolic processes) and molecular mixtures of waste materials. The stress/strain fields in the connective tissue between two bone fragments are assumed in a tension. The connective tissues in the interfragmental space are formed by a delicate interplay of fibroblasts (of the 1st and the 2nd generations), osteoblasts, osteoclasts and osteocytes. The system OPG/RANKL/RANK plays important role for both the osteoclast differentiation and activation. Osteoclast activities are dominantly located on the fragmental surfaces shortly after the fracture or osteotomy. The fibroblasts of the 1st generation product the thin and stochastically distributed collagen fibres, the fibroblasts of the 2nd generation product the oriented collagen fibres having the high density (in the directions of the principal stresses or the principal strains).

Key words: bone, dynamics of callus healing, fibroblasts, osteoblasts, stoichiometric equations, molecular mixtures

ÚVOD

Indirektní (nepřímé) hojení svalkem (obr. 1a) je nejběžnější způsob hojení konzervativně léčené zlomeniny. V klinické praxi se tento způsob hojení podporuje například sádrouvou fixací, závěsem nebo operací s aplikováním nestabilní (adaptační) osteosyntézy, nitrodřeňového hřebu nebo zevního fixátoru. Průvodním znakem léčení je vznik hypertrofického svalku. Jeho význam nespočívá jenom ve vytváření základních podmínek pro hojení kosti z čistě biologického pohledu, ale má i význam biomechanický. Ten spočívá převážně v zajištění stability kostních fragmentů a ve vyvození hlavních směrů mechanického namáhání pro strukturální orientace biologických komponent tkání (jako na příklad vazivové tkáně, podélných os fibroblastů, střednic drobných cév atp.). Zvětšováním tuhosti svalku jsou částečně

nebo zcela eliminovány laterální posuny (od účinku posouvajících sil, které jsou orientovány kolmo ke střednicím diafýz, a které vyvolávají v příčných řezech svalkem nežádoucí smyková napětí). Zvětšováním **objemu** svalku se regulují i účinky ohybových momentů, a to adekvátním snížením zejména tahových normálových napětí v povrchových vláknech svalku. Postupně a relativně rychle se **ve svalku zvětšuje tahová pevnost, modul pružnosti v tahu a do jisté fáze hypertrofie svalku narůstá i moment setrvačnosti příčného řezu** (kolmo k ose diafýz). **Příroda má tak snahu snižovat tahová normálová napětí v jeho povrchových lokalitách.** Na růst tuhosti ve svalcích při jejich diferencování upozornili na příklad *Frost* [5], *Heřt* [6], *Čech* [3] a jiní.

Eliminace zatěžování kostních fragmentů během I. fáze hojení svalkem, tj. zajištění biomechanického klidu, je základní

podmínkou pro vyloučení posunů a rotací. Biomechanický klid je v této fázi rozhodujícím faktorem a podmínkou pro intenzivní proliferaci buněk a pro jejich diferenciaci, Frost [5]. V těch případech, kdy je sval ek vystaven mechanickému dlouhodobému namáhání, které iniciuje pohyby (tj. posuny, rotace nebo obojí současně), dochází ke **zpomalení jak proliferace buněk, tak i ke zpomalení jejich diferenciacce a k nežádoucímu prodloužení doby hojení**. Při extrémně velkých mechanických zatíženích nebo v případech, při nichž živý systém nedokáže fixační sval ek vytvořit, dochází k přerušování hojení a vzniká **pakloub (pseudoartróza)**.

Hojení kosti je řízeno velice složitými procesy, jejichž časové a kauzální příčiny, jakož i vzájemné návaznosti nejsou v řadě proliferačních, diferenciacních a osifikačních subfází dosud exaktně popsány, Frost [5].

V souvislosti s výše uvedeným indirektním hojením sval kem je třeba pro úplnost poznamenat, že též existuje **kontaktní**

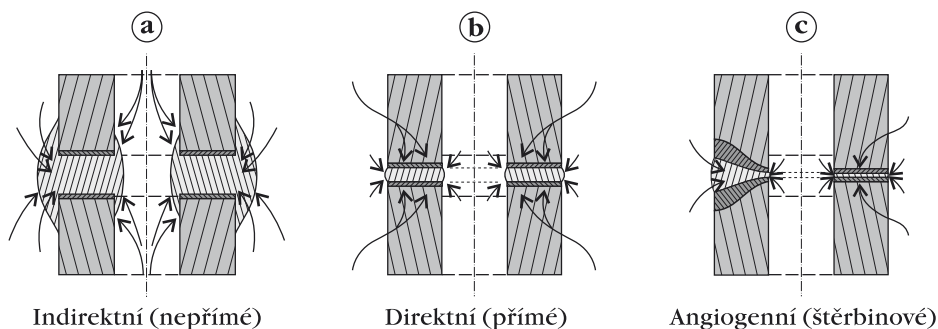
hojení sval kem (přímé, primární hojení), **obr. 1b**, kterým se kost hojí po kompresivní osteosyntéze dlahou. Dlahu přispívá k dosažení tzv. velké stability (tj. nepohyblivosti kostních fragmentů). Kromě kontaktního hojení sval kem existuje **hojení štěrbinové** (primárně angiogenní osteogeneze), které probíhá při aplikaci stabilní dlahové osteosyntézy v místech neúplného kontaktu mezi fragmenty (**obr. 1c**).

V této stati se pozastavíme u **indirektního (sekundárního, nepřímého) hojení sval kem**. Pozornost bude věnována kauzálním vztahům mezi jednotlivými komponentami metabolických procesů **přeměny** a **nahrazení** fibrózní tkáně vláknitou a lamelární (haverskou) kostí.

Procesy indirektního hojení sval kem mezi dvěma kostními fragmenty lze rozdělit do tří hlavních fází: **1. proliferační, 2. diferenciacní a 3. osifikační**.

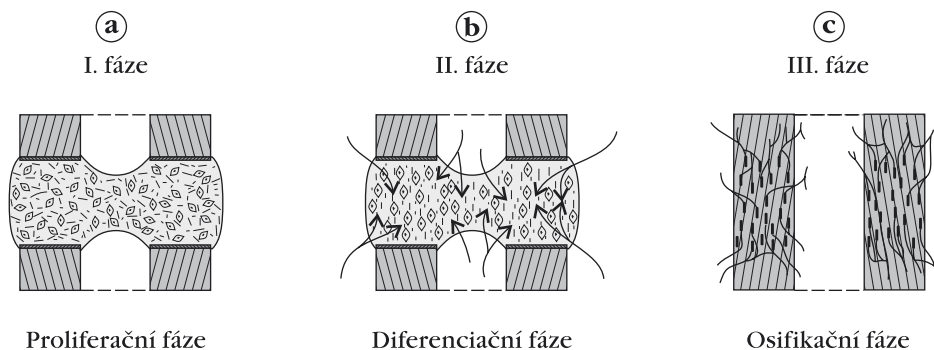
Tyto fáze nejsou striktně odděleny; jsou vzájemně „jemně“ provázány a jejich procesní algoritmus je geneticky predeterminován. Biomechanické

Klasifikace tří základních druhů hojení sval kem



Obr. 1. Schémata indirektního, direktního a angiogenního hojení sval kem. Šipky naznačují směry krevního zásobení.

Tři fáze indirektního hojení svalkem



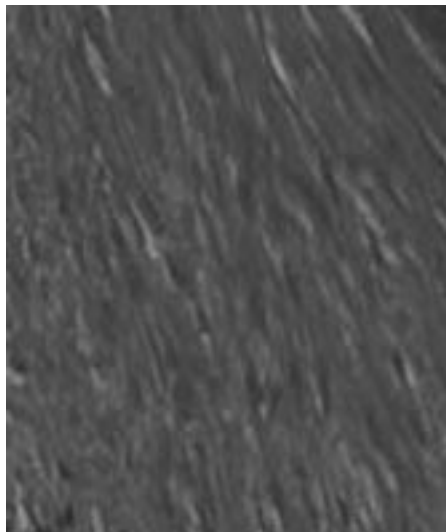
Obr. 2. Schémata proliferační, diferenciační a osifikační fáze hojení svalkem. Šipky u diferenciační fáze naznačují směry krevního zásobení tkáně. Jemné cévy u osifikační fáze vstupují do osteonů (tmavé obdélníčky).

vlivy, jako na příklad vzniklá pole napětí (resp. deformací) ve tkáních, přispívají k iniciaci (k „nastartování“) příslušných metabolických procesů.

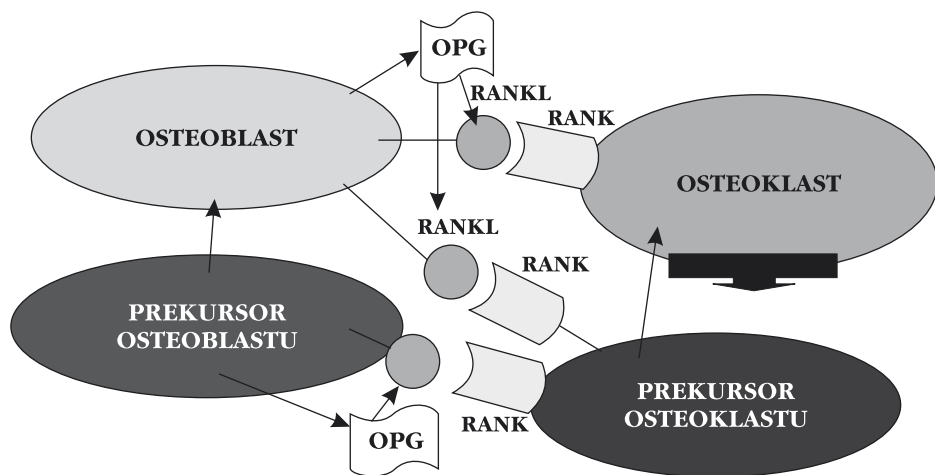
První fáze indirektního hojení svalkem v interfragmentálním prostoru (proliferační fáze)

Po vzniku zlomeniny (na příklad diafýzy femuru) se mezi kostními fragmenty a v jejich okolí vytvoří hematoma. V hematoma jsou obsaženy osteoprogenitorní buňky a první populační vlna fibroblastů. Tato první generace fibroblastů „kolonizuje“ interfragmentální prostor. Fibroblasty (první generace) v hematoma produkují velmi jemná vazivová vlákénka (tj. kolagen první generace), která ve vzniklé měkké a křehké granulační tkáni jsou nahodile orientována, *Frost [5]*. V této fázi lze velmi přibližně na makro/mezo úrovni pokládat vzniklý svalek za homogenní. Ve skutečnosti jde o pseudohomogenní materiál, jehož „stejnorodost“ je narušena intenzivně do

svalku vrůstajícím a ve svalku rostoucím cévním systémem s počínající kolaterální strukturou. Do svalku v 1. týdnu prorůstají



Obr. 3. Orientovaná kolagenní vlákna druhé generace ve svalku (díky laskavosti pana Prof. MUDr. C. Povýšila, DrSc.)



Obr. 4. Systém OPG/RANKL/RANK, který se uplatňuje při indirektním hojení svalkem. Po zlomenině či osteotomii na okrajích fragmentů kostí probíhá remodelace kostní tkáně, která začíná aktivitou a diferenciací preosteoklastů a následně vznikem osteoklastů.

cévy z periostu, od 3.–4. dne se na cévním zásobení začne podílet endost a sval je stále více zásoben krví z nitrodřeňového oběhu, který má schopnost značné regenerace. Cévní systém je napojen i na okolní svaly a roste souhlasně s objemem svalku. Již od 6. dne se začínají ukládat vápenaté soli do osteoidu, který se mění v kostní sval, Čech [3].

Fibroblasty první generace velmi intenzivně proliferují. Jejich cílem je urychleně vyprodukovat novou – druhou generaci fibroblastů (tj. již „domestikovanou populaci“ fibroblastů), která bude produkovat novou vazivovou tkáň. Tato nová tkáň bude mít z biomechanického hlediska vyšší mez pevnosti v tahu, vyšší moduly pružnosti v tahu, aby zajistila výrazně vyšší stabilitu kostních fragmentů. V první proliferační fázi také dochází k velmi **intenzivní genové expresi**, která zásadním způsobem (mj.) ovlivní procesy zejména třetí – osifikační fáze indirektního hojení svalkem.

Souhrnně řečeno, v I. fázi novotvorby tkáně sehrávají dominantní roli **fibroblasty první generace, které produkují neorientovaná vlákna kolagenu první generace**. Z hematomu se vytvoří granulační tkáň, která je bohatě cévnatá. V první fázi novotvorby tkáně také dochází k velmi intenzivní proliferaci fibroblastů nové (tj. druhé) generace.

Neméně významnou roli sehrávají i **dospělé („dozralé“) osteoprogenitorní buňky, které se diferencují na preosteoblasty**. Nepřehlédnutelnou roli mají i vzniklé chondroblasty, které nejintenzivněji proliferují v tlakových napjatostních polích, pokud tato pole vznikají.

K výše uvedeným hlavním procesům modelace svalku je třeba poznamenat, že na okrajích proximálního i distálního fragmentu kosti **dochází i k osteoklastickým aktivitám, tj. k resorpci kortikalis**, která se projeví rozšířením šterbiny linie lomu na RTG snímku zhotoveném 10 dnů po

fraktuře či osteotomii (pozn. autorů). Intenzivní lokální remodelace původní kostní tkáně je zahájena diferenciací preosteoklastů na osteoklasty a jejich resorbční aktivitou. Osteoklastická geneze je dominantně ovlivněna polypeptidem (cytokinem) **RANKL (ligand pro osteoprotegerin, OPG-L)**, sestávajícím z 317 aminokyselin *Teitelbaum*, [16], **obr. 4**, který je exprimován na osteoblastech přítomných v interfragmentálním kompartmentu. Zmíněné osteoblasty vznikly v období před lomovou poruchou diafýzy. **RANKL** má schopnost aktivovat svůj receptor **RANK** – transmembránový protein sestávající z 616 aminokyselin, který je exprimován na prekursorech osteoklastů a následně na osteoklastech *Hsu et al.* [7]. Cytokin **RANKL** však může být exprimován i na prekursorech osteoblastů v první i ve druhé fázi modelace svalku, tedy na osteoblastech nové (postfragmentální) generace. **RANKL** je polypeptid, který patří do rodiny TNF. Velmi důležitou roli, spočívající v **blokaci účinků RANKL**, sehrává sekreční polypeptid o 380 aminokyselinách **osteoprotegerin (OPG, synonymum osteoklastogenezi inhibující faktor – OCIF)**, který je pro **RANKL** klamným receptorem, tj. působí jako jeho antagonist, *Lacey et al.* [9]. OPG je produkován osteoblasty a buňkami stromatu. Rovnováha mezi OPG a **RANKL** je citlivě řízena cytokiny a hormony. Tvorbu OPG zvyšují estrogeny a transformující růstový faktor. Naopak glukokortikoidy, parathormon a prostaglandiny jeho produkci inhibují. Při remodelaci svalku jsou integrovány i další vlivy a signály, které působí nezávisle na **RANKL** a OPG (jako na příklad TNF-alfa, IL-1, IL-6 a jiné).

Metabolické procesy při **I. fázi modelace (obr. 2a)** lze popsat stechiometrickou rovnicí:



kde **D₁** je molekulární směs krevních komponent, multipotentních kmenových buněk, směsí zralých **osteoprogenitorních buněk** a směsí **fibroblastů I. generace**;

D₂ je molekulární směs látek **iniciujících** metabolické procesy vzniku kolagenních vláken (1. generace) a začínající diferenciaci preosteoblastů (z dospělých osteoprogenitorních buněk);

D₃ je molekulární směs nově vzniklého hematomu, směsí **fibrózního kolagenu 1. generace, směsí fibroblastů 2. generace a směsí diferencovaných preosteoblastů z osteoprogenitorních buněk**;

D₄ je molekulární směs odpadních látek vzniklých v důsledku probíhajících metabolických procesů. Z enzymů je to na příklad alkalická fosfatáza, z proteinů osteopontin a kostní sialoprotein, *Nilsson* [11]. V této molekulární směsi se mohou též objevit růstové faktory a receptory (PTH, PDGF-Rα a jiné, *Bilezikian et al* [2]).

Druhá fáze indirektního hojení svalkem v interfragmentálním prostoru (diferenciační fáze)

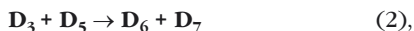
Druhá fáze indirektního hojení svalkem (**obr. 2b**) je z biochemického hlediska analogická vývoji pojivových tkání v embryonálním období a je charakteristická **vznikem kolagenních vláken druhé generace** *Anderson a Kissane*, [1], *Frank et al.* [4], *Frost* [5], která jsou z biomechanického hlediska **orientovaná** *Frost* [5]. Vlákna jsou orientována do směrů dominantních hlavních napětí resp. deformací, *Petrýl* [14]. V této fázi jsou střednice drobných cév ve svalku zřetelně koincidentní se střednicemi kolagenních vláken druhé generace. I v této fázi pokračuje velmi

intenzivně genová exprese. Preosteoblasty se diferencují na osteoblasty. Dále pokračuje proliferace buněk, která však již není tak intenzivní jako u I. fáze.

V této souvislosti je třeba poznamenat, že v centrální části svalku (i při tahovém namáhání), dochází k nevelké diferenciaci dospělých osteoprogenitorových buněk na chondroblasty, *Mařík a Sobotka* [10]. Ty se ve vzniklém ložisku chrupavčité hmoty stávají chondrocyty, *Weinman a Sicher* [17]. V prostoru svalku pokračuje intenzivní prorůstání cévního systému, který je převážně orientován do směrů budoucích kanálků osteonů, tj. přibližně rovnoběžně se střednicí diafýzy.

Obecně řečeno, **diferenciace buněk ve II. fázi indirektního hojení svalkem je velmi závislá na signum hlavních napětí. Při tahovém namáhání se diferencuje vazivová tkáň, při namáhání tlakovém se diferencuje tkáň chrupavčitá.** Tyto druhy tkáně však nejsou striktně separované, ale vždy jde o jejich vzájemné prostoupení a výraznou dominanci jedné z nich, dle signum namáhání. Při prolon-gaci, kdy jsou fragmenty oddáleny a kdy dominantně vznikají **tahová namáhání**, je diferenciace chrupavky minimalizována, *Mařík a Sobotka* [10].

Metabolické procesy ve **II. fázi modelace svalku** lze popsat následující stechiometrickou rovnicí:



kde **D₃** je molekulární směs kolagenu I. generace, fibroblastů 2. generace, preosteoblastů a krevních komponent;

D₅ je molekulární směs **iniciující** vznik orientované populace kolagenních vláken 2. generace a osteoblastů;

D₆ je molekulární směs orientovaných kolagenních vláken 2. generace a osteoblastů;

D₇ je molekulární směs odpadních látek vznikajících při metabolických procesech tvorby svalku (z enzymů je to na příklad alkalická fosfatáza, z proteinů osteopontin a kostní sialoprotein). V této molekulární směsi se mohou objevit faktory a receptory (na příklad PTH, PDGF-Ra a jiné). V odpadních produktech se objevují též adhezní molekuly (Galectin-3), *Anderson a Kissane* [1]. Odpadním produktem jsou i molekuly kolagenu (1. generace), který vznikl aktivitou 1. generace fibroblastů během I. fáze hojení svalkem. Ve II. fázi dochází k nahrazení kolagenních vláken 1. generace kolagenními vlákny 2. generace.

Třetí fáze indirektního hojení svalkem v interfragmentálním prostoru (osifikační fáze)

Třetí fáze hojení v oblasti mezi diafyzárními fragmenty je charakteristická vznikem osteoidu, jeho mineralizací a vznikem lamelární kosti (kortikalis). Osteoid (organická složka základní kostní hmoty) obsahuje převážně kolagen I. typu, z dalších typů kolagenu se zde prokazuje typ V, VI, VIII a XII. Součástí osteoidu jsou i nekolagen-ní proteiny, např. osteokalcin, osteonektin, osteopontin, trombopondin, fibronektin, vitronektin, fibrillin a další). Populace osteonů se orientují v modelované kortikalis ve svalku do směrů dominantních hlavních napětí, které jsou identické se **směry prvních hlavních os anizotropie**, *Petrýl* [13, 14]. Svalék na svém vnějším povrchu není zpočátku ohraničen a vrůstá do přilehlé svalové tkáně, *Heřt* [6]. Periost se na povrchu svalku vytvoří až po jeho osifikaci. Svalék má poté zřetelné ohraničení.

V důsledku subperiostální resorpce se svalek zužuje a postupně se obnovuje dřevná dutina, Frost [5], Heřt [6], (obr. 2c). Zřetelně se zde uplatňuje princip remodelačního (modelačního) ekvilibria, Petrýl [13, 14].

Pozn.: Ve výše uvedených souvislostech je nutné poznamenat (dle Heřta), že při přestavbě mineralizované chrupavky v centru svalku dochází ke vrůstání cévních pupenů s chondroblasty. Na stěnách resorbovaných dutin se vytvářejí kostní lamely a trámce.

III. fázi indirektního hojení lze popsat následující stechiometrickou rovnicí:



kde D_6 je molekulární směs osteoblastů s molekulární směsí kolagenní tkáně 2. generace;

D_8 molekulární směs iniciující vznik osteoidu;

D_9 je molekulární směs kolagenu 3. generace (kolagen **I. typu** – osteoid) s molekulární směsí osteocytů, minerálů a krevních komponent,

D_{10} je molekulární směs odpadních látek vznikajících při mineralizaci osteoidu a při diferenciaci osteoblastů na osteocyty, zejména to jsou kolagenní tkáně 2. generace.

Pro časové analýzy metabolických procesů a pro určení vzájemných interakcí molekulárních směsí je třeba vycházet z koncentrací n_i ($i = 1-10$) **jednotlivých substrátů D_i** .

Určení časových změn koncentrací jednotlivých molekulárních směsí vychází ze **zákona zachování hmotnosti atomů** při probíhajících chemických reakcích. Základní chemické reakce jsou v globální formě popsány kinetickými změnami hmot prostřednictvím stechiometrických rovnic (1), (2), (3).

Matematické a biomechanochemické řešení problému vychází ze **zákona zachování hmotnosti atomů (viz dále (4)) během reakcí (1), (2), (3):**

$$\sum_{i=1}^{10} \{M_i\} \cdot \left\{ \frac{dn_i}{dt} \right\} = 0 \dots\dots\dots (4),$$

Maticový zápis (4) je:

$$\{M_1, M_2, \dots, M_{10}\} \cdot \{\dot{n}_1, \dot{n}_2, \dots, \dot{n}_{10}\}^T = \{M\} \{\dot{n}\}^T = 0 \dots\dots\dots (5),$$

a v kompaktním tvaru: $\{M\} \{\dot{n}\}^T = 0 \dots\dots\dots (6),$

kde $\{M\}$ je aritmetický vektor molárních hmotností (matematicky uvažovaný jako matice typu (1, 10)),

$\{\dot{n}\}$ je vektor časových změn koncentrací jednotlivých sloučenin (směsí) (matice typu (1, 10)),

$\{\dot{n}\}^T$ je transponovaná matice časových změn koncentrací molekulárních směsí.

Časové změny koncentrací sloučenin (tj. jejich přírůstky a úbytky) plynou ze soustavy diferenciálních rovnic:

$$\dot{n}_i = \sum_{p=1}^2 (g'_{pi} - g_{pi}) w_p \dots\dots\dots (7),$$

kde $i = 1, 2, \dots, 10$ jsou indexy korespondující příslušné molekulární směsi (tj. chemické substancí $D_1, D_2, \dots, D_{10}$,

w_p je rychlost p -té chemické reakce ($p = (1, 2, 3)$),

g_{pi} jsou prvky matice $[g]$,

g'_{pi} jsou prvky matice $[g']$, kde

$$[g] = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \dots\dots\dots (8)$$

je matice stechiometrických koeficientů vstupujících substancí v rovnicích (1), (2) a (3),

$$[g'] = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \dots\dots\dots (9)$$

je matice stechiometrických koeficientů produktů v rovnicích (1), (2) a (3).

Matice

$$[g' - g] = \begin{bmatrix} -1 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & -1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \dots\dots\dots (10)$$

vyjadřuje rozdíl výše uvedených matic stechiometrických koeficientů rovnic (1), (2) a (3).

Soustavu diferenciálních rovnic (7) lze zapsat v kompaktním tvaru jedinou maticovou rovnicí

$$\{\dot{n}\} = \{w_1, w_2, w_3\} \cdot [g' - g] \quad \text{tj.}$$

$$\{\dot{n}_1, \dot{n}_2, \dots, \dot{n}_{10}\}_{(1,10)} = \{w_1, w_2, w_3\}_{(1,3)} \cdot \begin{bmatrix} -1 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & -1 & 1 & 1 \end{bmatrix}_{(3,10)} \quad (11),$$

$$\text{resp. } \{\dot{n}_1, \dot{n}_2, \dots, \dot{n}_{10}\} = \{-w_1, -w_1, w_1 - w_2, w_1, -w_2, w_2 - w_3, w_2, -w_3, w_3, w_3\} \quad (12).$$

Pro časové změny koncentrací jednotlivých molekulárních směsí tudíž platí:

$$\dot{n}_1 = -w_1 \dots \quad (13),$$

$$\dot{n}_2 = -w_1 \dots \quad (14),$$

$$\dot{n}_3 = w_1 - w_2 \dots \quad (15),$$

$$\dot{n}_4 = w_1 \dots \quad (16),$$

$$\dot{n}_5 = -w_2 \dots \quad (17),$$

$$\dot{n}_6 = w_2 - w_3 \dots \quad (18),$$

$$\dot{n}_7 = w_2 \dots \quad (19),$$

$$\dot{n}_8 = -w_3 \dots \quad (20),$$

$$\dot{n}_9 = w_3 \dots \quad (21),$$

$$\dot{n}_{10} = w_3 \dots \quad (22).$$

Rovnice (13) až (22) popisují **závislost časových změn koncentrací jednotlivých molekulárních směsí** (uvedených v rovnici (7)) **na rychlostech globálních biochemických reakcí** (viz stechiometrické rovnice (1) – (3)).

Mezi časovými změnami koncentrací jednotlivých sloučenin platí následující vztahy:

$$\dot{n}_3 = -\dot{n}_1 + \dot{n}_5$$

$$\dot{n}_6 = -\dot{n}_5 + \dot{n}_8$$

$$\dot{n}_3 = -\dot{n}_1 - \dot{n}_7$$

$$-\dot{n}_6 = \dot{n}_5 + \dot{n}_9$$

$$\dot{n}_3 = -\dot{n}_2 + \dot{n}_5$$

$$-\dot{n}_6 = \dot{n}_5 + \dot{n}_{10}$$

$$\dot{n}_3 = -\dot{n}_2 - \dot{n}_7$$

$$\dot{n}_6 = \dot{n}_7 + \dot{n}_8$$

$$\dot{n}_3 = \dot{n}_4 + \dot{n}_5$$

$$-\dot{n}_6 = -\dot{n}_7 + \dot{n}_9$$

$$\dot{n}_9 = -\dot{n}_8$$

$$\dot{n}_3 = \dot{n}_4 - \dot{n}_7 \quad (23),$$

$$-\dot{n}_6 = -\dot{n}_7 + \dot{n}_{10} \quad (24),$$

$$\dot{n}_9 = \dot{n}_{10} \quad (25)$$

Ze vztahů (23), (24) a (25) plynou dále uvedené **kauzální vztahy, z nichž lze formulovat nejdůležitější závěry, korespondující reálným metabolickým procesům přeměny fibrózní tkáně ve vláknitou a lamelární kost.**

Důsledky **přírůstků molekulárních směsí kolagenních vláken** 1. generace (produkovaných fibroblasty) a **molekulárních směsí preosteoblastů** na úbytek (nebo přírůstek) ostatních komponent metabolických procesů při přeměně fibrózní tkáně ve vláknitou a lamelární kost lze shrnout do následujících nejdůležitějších závěrů:

1. **S nárůstem kolagenních vláken**
1. generace a s nárůstem fibroblastů 2. generace dochází k úbytku zralých osteoprogenitorních buněk, k úbytku zbývajících multipotentních kmenových buněk krevního původu a fibroblastů 1. generace a **současně k nárůstu (směs D₂) látek iniciujících vznik kolagenních vláken 2. generace a osteoblastů.**
2. S nárůstem kolagenních vláken 1. generace a s nárůstem fibroblastů 2. generace dochází k úbytku zralých osteoprogenitorních buněk, k úbytku zbývajících multipotentních kmenových buněk krevního původu a fibroblastů 1. generace a současně k budoucímu ovlivnění i procesů II. fáze modelace, projevující se tím, že dojde k regulaci některých vylučovaných enzymů a proteinů, například relativním snížením množství enzymů (na příklad Phex) a proteinů (osteopontinu, kostního sialoproteinu aj.).
3. S nárůstem kolagenních vláken 1. generace a s nárůstem fibroblastů 2. genera-

ce dochází k úbytku látek, které iniciují tvorbu kolagenních vláken 1. generace a současně dochází k přírůstku molekulárních směsí, které iniciují diferenciací a produkční procesy ve II. fázi tvorby svalu, tj. diferenciaci osteoblastů a vznik kolagenu 2. generace.

4. S nárůstem kolagenních vláken 1. generace a s nárůstem fibroblastů 2. generace dochází k úbytku látek, které iniciují tvorbu kolagenních vláken 1. generace a současně dochází k úbytku odpadních produktů ve II. fázi tvorby svalu, jako jsou na příklad kostní sialoprotein, osteokalcin, osteopontin, nebo enzymy (alkalická fosfatáza).
5. S nárůstem kolagenních vláken 1. generace a s nárůstem fibroblastů 2. generace dochází k přírůstku odpadních produktů z I. fáze vzniku svalu, jako je fibrózní kolagen 1. generace, proteiny, enzymy aj. a k přírůstku molekulárních směsí, které iniciují diferenciací a produkční procesy ve II. fázi tvorby svalu, jako jsou na příklad kostní sialoprotein, osteokalcin, osteopontin, nebo enzymy (alkalická fosfatáza).
6. S nárůstem kolagenních vláken (1. generace) a s nárůstem fibroblastů 2. generace dochází k přírůstku odpadních produktů z I. fáze modelace svalu, jako je fibrózní kolagen 1. generace, některé proteiny, enzymy a k úbytku odpadních produktů ze II. fáze vzniku svalu.

Dílčí závěry I.

Z předchozích teorémů lze zdůraznit (na základě vztahů (23)) následující kauzální souvislosti:

- S nárůstem koncentrace molekulárních směsí kolagenních vláken**
1. generace a fibroblastů 2. generace

dochází k úbytku zralých osteoprogenitor-
ních buněk, k úbytku zbývajících multi-
potentních kmenových buněk krevního
původu a fibroblastů 1. generace. Zároveň
dochází k **nárůstu látek iniciujících
vznik kolagenních vláken 2. generace
a osteoblastů**. Tyto procesy jsou dopro-
vázeny nárůstem odpadních látek vznika-
jících při procesech diferenciaci kolagenu
první generace.

**Důsledky přírůstků molekulárních
směsí kolagenních vláken 2. genera-
ce (produkovaných osteoblasty) a mole-
kulárních směsí osteoblastů** na úbytek
nebo přírůstek ostatních komponent meta-
bolických procesů při přeměně fibrózní
tkáně v lamelární kost lze shrnout do násle-
dujících závěrů:

7. S nárůstem kolagenu 2. generace a oste-
oblastů dochází k úbytku látek, které ini-
ciují vznik diferencovaných osteoblastů,
kolagenních vláken 2. generace a k pří-
růstku látek iniciujících vznik osteoidu.
8. S úbytkem kolagenu 2. generace a oste-
oblastů dochází k přírůstu látek, které
iniciují vznik diferencovaných osteo-
blastů, kolagenních vláken 2. generace
a současně k relativnímu zvýšení mole-
kulárních směsí osteoidu a osteocytů
v následné III. fázi.
9. S úbytkem kolagenu 2. generace
a s úbytkem osteoblastů dochází k pří-
růstku látek, které **iniciují** jejich vznik
a současně dochází ke zvyšování odpad-
ních produktů ve III. fázi modelace.
10. S nárůstem kolagenu 2. generace a s ná-
růstem osteoblastů dochází k přírůstku
odpadních produktů vzniklých ve II.
fázi svalku a k přírůstku směsí **iniciují-
cích** vznik osteoidu.

11. S úbytkem kolagenu 2. generace
a s úbytkem osteoblastů dochází k úbyt-
ku odpadních produktů vzniklých ve
II. fázi modelace svalku a k přírůstku
molekulárních směsí osteoidu a osteo-
cytů v následné III. fázi.

12. S úbytkem kolagenu 2. generace
a s úbytkem osteoblastů dochází k úbyt-
ku odpadních produktů vzniklých ve
II. fázi modelace svalku a k přírůstku
molekulárních směsí odpadních pro-
duktů ve III. fázi.

Dílčí závěry II.

Z předchozích teorémů lze zdůraznit
(na základě souboru vztahů (24)) následu-
jící kauzální souvislosti:

S nárůstem kolagenu 2. generace
a s nárůstem osteoblastů dochází k úbytku
látek, které iniciují vznik diferencovaných
osteoblastů, kolagenních vláken 2. genera-
ce a k **přírůstku látek iniciujících vznik
osteoidu**. Tyto procesy jsou doprovázeny
nárůstem odpadních látek vznikajících při
procesech diferenciaci kolagenu 2. genera-
ce. **Při snížení koncentrace molekulár-
ní směsi kolagenu 2. generace** a úbytku
osteoblastů dochází k nárůstu látek, které
iniciují opět tvorbu kolagenu 2. generace.
Zároveň **se tvoří již počáteční moleku-
lární směsi pro diferenciaci kolagenu
3. generace**.

Závěry v následujících dvou větách
(13) a (14) formulují **důsledky přírůstků
molekulárních směsí mineralizované
(vláknité a lamelární) kosti a moleku-
lárních směsí osteocytů** na úbytek nebo
přírůstek komponent metabolických pro-
cesů při přeměně fibrózní tkáně ve vlákní-
tou a lamelární kost:

13. S přírůstkem mineralizované vláknité a lamelární tkáně a s přírůstkem v ní vázaných osteocytů dochází k úbytku molekulárních směsí iniciujících mineralizaci kolagenu 3. generace (osteoidu) a ke snížení intenzity diferenciaci osteoblastů (na osteocyty).
14. S přírůstkem mineralizované vláknité a lamelární tkáně a s přírůstkem v ní vázaných osteocytů dochází k přírůstku odpadních produktů, na příklad enzymů Phex, nekolagenních proteinů (osteopontin, kostní sialoprotein), adhezních molekul (Galectin 3) aj.

Dílčí závěry III.

Z předchozích teorémů lze zdůraznit (na základě vztahů (25)) následující kauzální souvislosti:

S přírůstkem koncentrace mineralizované vláknité a lamelární tkáně a s přírůstkem koncentrace v ní vázaných osteocytů dochází ke snížení koncentrací molekulárních směsí iniciujících mineralizaci kolagenu 3. generace. Zároveň dochází k **přírůstku koncentrací odpadních produktů** (na příklad některých markerů).

Složitost a obdivuhodná provázanost metabolických procesů je zřejmá i z následujících kauzálních vztahů:

$$-\frac{dn_1}{dt} = \frac{dn_3}{dt} + \frac{dn_6}{dt} + \frac{dn_9}{dt} \quad (26)$$

$$-\frac{dn_2}{dt} = \frac{dn_3}{dt} + \frac{dn_6}{dt} + \frac{dn_9}{dt} \quad (27)$$

$$\frac{dn_4}{dt} = \frac{dn_3}{dt} + \frac{dn_6}{dt} + \frac{dn_9}{dt} \quad (28)$$

Z těchto vztahů je zřejmé, že s **nárůstem fibrozních tkání v I. a ve II. fázi, spolu s nárůstem osteoidu**, jeho minerálními komponentami a osteocyty **dochází ke snížení proliferace osteoprogenitorních buněk**. Zároveň **dochází ke snížení koncentrace látek, které iniciují tvorbu kolagenu 1. generace a diferenciaci proosteogenních buněk**. *Současně se zvyšuje koncentrace molekulárních směsí odpadních látek z biochemických procesů I. fáze remodelace svalku.*

Dále platí:

$$-\frac{dn_5}{dt} = \frac{dn_6}{dt} + \frac{dn_9}{dt} \quad (29)$$

$$\frac{dn_7}{dt} = \frac{dn_6}{dt} + \frac{dn_9}{dt} \quad (30)$$

Z těchto vztahů je patrné, že s **přírůstkem orientovaných kolagenních vláken 2. generace a nárůstem koncentrace osteoidu a osteoblastů** (osteocytů) (ve 2. fázi hojení svalkem) **dochází k úbytku látek iniciujících produkci kolagenních vláken 2. generace** a osteoblastů (osteocytů). Zároveň **dochází k nárůstu odpadních produktů**, zejména ve II. fázi remodelace svalku.

Nelze přehlédnouti i vztahy:

$$-\frac{dn_8}{dt} = \frac{dn_9}{dt} \quad (31)$$

$$\frac{dn_{10}}{dt} = \frac{dn_9}{dt} \quad (32),$$

z nichž vyplývá, že s **rostoucí koncentrací molekulární směsi mineralizovaného osteoidu** (kolagen 3. generace a I. typu) **dochází k úbytku koncentrace molekulárních směsí látek, které iniciují vznik osteoidu.** A zároveň se **zvyšují odpadní produkty osifikačních procesů.**

ZÁVĚR

Z uvedeného vyplývá, že pro normální hojení zlomeniny svalkem jsou rozhodující faktory jak biochemické tak biomechanické, které se různou měrou uplatňují ve všech třech fázích indirektního hojení svalkem. Význam mechanických faktorů při diferenciaci svalu prokázal v 60-tých letech na klinických pozorováních a v experimentech *F. Pauwels* [12] a *B. Kummer* [8]. Funkční (dynamický) vliv na remodelační a modelační fázi hojení zlomeniny nebo osteotomie v osmdesátých letech 20. století publikoval *A. Sarmiento* [15].

V klinické praxi jsou biochemicky (na příklad pomocí *markerů*) spolehlivě identifikovány mnohé produkty hlavních metabolických procesů a metabolických subprocesů [11], [2], aniž by byly vždy dostatečně známé nebo vysvětlené příčiny jejich vzniku a dalšího vývoje. **Presentované výsledky podávají v řadě aspektů nové pohledy na příčiny i na důsledky řady biochemických (metabolických) procesů, týkajících se vzniku orientovaných vazivových tkání a lamelární kosti ve svalu.** Z presentovaných výsledků je zřejmé a velmi zajímavé, jak *citlivě jsou regulovány a provázány* metabolické procesy, které probíhají tak, že *nemůže dojít k nadbytečné produkci látek iniciujících biochemické procesy, a které souvisejí se*

vznikem kolagenů 1., 2. a 3. generace při indirektním hojení svalkem.

Poděkování

Předložená práce vznikla za podpory VZ MSM 6840770012. Velmi děkujeme za tvůrčí pomoc a konsultace panu *Prof. MUDr. J. Masopustovi, DrSc.* a panu *Prof. MUDr. C. Povýšilovi, DrSc.*

LITERATURA

1. ANDERSON J., KISSANE N.: Pathology (7th Edition), (Eds) CV MOSBY Co., St.Luis, USA, 1977.
2. BILEZIKIAN J. P., RAISZ L. G., RODAN G. A.: Principles of Bone Biology, Academic Press, San Diego, 2002., 1696 p.
3. ČECH O.: Hojení zlomenin. In: Čech O et al. Stabilní osteosyntéza v traumatologii a ortopedii. 2. vydání, Avicenum, Praha, 1982, s. 19–25.
4. FRANK C., AMIEL S., WOOSL. Z.: Normal Ligament Properties and Ligament Healing, Clin Orthop Rel Res, 196,1985, p. 15–25.
5. FROST H. M.: Micro and Macrohealing Processes and IO-Biomechanics. In: H. M. Frost. The Utah Paradigma of Skeletal Physiology, Vol II, Intern Soc Musculoskel Neuron Interact, Greece, 2004, p. 223–233.
6. HERT J.: Význam mechanických faktorů pro vývoj, růst a hojení kosti. In: Bartoníček J, Heřt J: Základy klinické anatomie pohybového aparátu, Maxdorf, Praha, 2004, s. 65–82.
7. HSU H., LACEY D. L. et al.: Tumor Necrosis Factor Receptor Family Member RANK..., Proceedings. Nat Acad Sci, USA, 96, 1999, p.3540-3545.
8. KUMMER B.: Funktioneller Bau und Funktionelle Anpassung des Knochens. Anat Anz 111, 1962, p. 261–93.

-
9. LACEY D. L., TIMMSE. et al.: Osteoprotegerin Ligand is a Cytokine that Regulates Osteoblastic Differentiation and Activation. *Cell*, 93, 1998, p. 165–176.
 10. MAŘÍK I., SOBOTKA Z.: Biomechanické spolupůsobení zevních fixátorů při komplikacích během prodloužení dolních končetin. In: *Biomechanika člověka '98*, Ed. Jelen K., Pejšová J. Praha: FTVS UK Praha, 1998, s. 58–60.
 11. NILSSON A.: Bone Growth and Metabolism in Health and Disease, In: monography Lerou Z., Romano C., Editor: Freund Publishing House, Ltd., London, 1995, 254 p.
 12. PAUWELS F.: Eine neue Theorie über den Einfluss mechanischer Reize auf die Differenzierung der Stützgewebe. *Z Anat Entw-Gesch* 121, 1960, p. 478–515.
 13. PETRTÝL M.: Křivočaré anizotropní vlastnosti kompakty femuru. Celostátní konference biomechaniky člověka, 1988, s. 123–126.
 14. PETRTÝL M.: Stav dynamického remodelačního ekvilibria v kortikální kosti. *Pohybové ústrojí*, 1995;2;3:112–123.
 15. SARMINETO A., GERSTEN L. M., SOBOL P. A.: Tibial shaft fractures treated with functional braces: experience with 780 fractures. *J. Bone Surg.* 71-B, 1989, p. 620–629.
 16. TEITELBAUM S. L.: Bone Resorption by Osteoclasts. *Science*, 289, 2000, p. 1504–1508.
 17. WEINMAN J. P., SICHER H.: *Bone and Bones* (2nd Edition), CV MOSBY Co., St. Luis, USA, 1955.

Adresa autora:

Prof. ing. Miroslav Petrtyl, DrSc.

České vysoké učení technické v Praze,
Fakulta stavební, Laboratoř biomechaniky
a biomateriálového inženýrství, Thákurova 7,
Praha 6, Czech Republic
e-mail: petrtyl@fsv.cvut.cz

**OTISK NOHY: DYNAMIKA TVAROVÉ
CHARAKTERISTIKY V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ
FOOTPRINT: DYNAMIC OF SHAPE
CHARACTERISTICS DURING PREGNANCY**

**JELEN K.¹⁾, TĚTKOVÁ Z.¹⁾, HALOUNOVÁ L.²⁾, PAVELKA K.²⁾,
KOUDELKA T.²⁾**

- ¹⁾ Univerzita Karlova, Fakulta tělesné výchovy a sportu, Katedra anatomie a biomechaniky, Laboratoř biomechaniky extrémních zátěží
Charles University, Faculty of Physical Education and Sport, Department of Anatomy and Biomechanics, Laboratory of Extreme Loads Biomechanics
- ²⁾ ČVUT Praha, Fakulta stavební
Czech Technical University in Prague, Faculty of Civil Engineering

SOUHRN

Klasifikace tvarových charakteristik nohy ve 3D je založena na numerickém popisu povrchu otisku nohy ve 3D – DMR – digitální model reliéfu. Pro získání diskretních bodů o hustotě 250 – 400 na jeden otisk bylo využito stereofotogrammetrické metody. Detailní DMR byl zkonstruován pomocí trojúhelníkové sítě včetně vrstevnicového obrazu. Zpřesněná vygenerovaná síť má charakter trojúhelníků o straně cca 1 mm v počtu až 4500 prvků na jeden model otisku nohy. Výsledky umožňují odvozovat tvarové charakteristiky DMR – tvar interakčního rozhraní noha – podložka, řešit namáhání nožní klenby, řešit otázky dyskomfortu a distribuce tlaku na rozhraní noha – podložka, bota apod. Rozdíl úbytku objemů prostorů pod klenbou nohy charakterizuje úroveň „plochosti“ klenby. Toto kritérium je nezávislé na velikosti nohy, je ve 3D a je lokálně využitelné.

Na základě definovaného kritéria byly vypočteny tvarové charakteristiky otisků chodidel žen v průběhu gravidity a v období po porodu. Je ukázáno, na testovaném souboru čtyř žen ve třech obdobích, že není jednoznačný trend závislosti poklesu klenby nožní – progresse její „plochosti“ na období těhotenství.

Získané poznatky jsou interpretovatelné v oblasti prevence, terapie, podologie a umožňují navrhovat doporučení pro ortopedickou praxi a průmyslové využití při výrobě obuvi apod.

Klíčová slova: otisk nohy, těhotenství, DMR model, dynamika změn tvaru.

ABSTRACT

The aim is data detection and finding some load consequences generated by various mechanical or physiological changes in the interaction of the end segment of the body – the foot – and the environment. Shape instability of the foot caused by e.g. loading of the foot by long-term frequency loads – walking, by extreme loads – sport, by hormonal changes – pregnancy, by aging, by pathologies, etc. The footprint surface was numerically described in 3D by means of stereo-photo-gram-metrical method – DMR digital relief model. Density of discrete points – 250-400 per one print. Detailed DMR was constructed by means of triangular web including contour picture with the use of Atlas program. The specified generated web is characterized by triangles with a cca 1mm side in the number of up to 4.500 elements per one footprint model.

The results enable us to deduce shape characteristics of DMR – the shape of the interactive boundary of the foot – the rest surface, to solve foot arch straining, to solve issues of discomfort and distribution of the pressure at the boundary of the foot – the rest surface, the shoe, etc. The gained findings can be interpreted in the field of prevention, therapy, orthopedics, podology, and enable us to come up with recommendations for the orthopedic practice and industrial use in the footwear production, etc. The difference between volume reductions of the space under the foot arch characterizes the level of “fall” of the arch. This criterion is independent of the foot size, and is in 3D. Shape characteristics of footprints in pregnant women and in the period after childbirth were calculated on the basis of the defined criterion. The group of four women tested in three periods shows the fact that there is not a clear trend of the dependence of the foot arch falling – increasing of the foot arch “fall” of the pregnancy period.

Key words: foot print, pregnancy, DMR model, dynamic of modification of shape.

ÚVOD

Koncový opěrný článek těla – noha je komplexním segmentem s opěrnou, lokomoční i propriocepční funkcí. Jedním z důležitých fenoménů je změna tvaru nohy. Tu lze klasifikovat jako okamžitou – v důsledku dynamiky – např. při chůzi, obutí obuvi, úrazu apod. Druhým typem je pak dlouhodobě se měnící tvar nohy např. v důsledku růstu, genetických faktorů, dlouhodobého zatěžování apod. (11). Změna tvaru nohy nebo jejích částí působí často velké problémy jak bolestivostí, změnou funkce, tak např. i nutností hledat vhodnou obuv.

Nelze vynechat důležitou oblast ortopedických řešení těchto změn, protetiku apod.

Interakce nohy (obuté či neobuté) s okolím generuje rozsáhlý okruh problémů. Problémy: **fyzilogické** – studující obecně lokomoci, **zdravotní** – patologie nohy např. valgus hallux, destrukce stavby klenby nožní - změna jejího tvaru (úrazy, hormonální změny např. při graviditě, pooperační stavy, dekalifikace kosti, změna trofiky chrupavky, změny tlaku a povrchu interartikulárních ploch (3, 15), poruchy v řízení distribuce tlaku u hemiparéz, diabetu apod., **lokomoční** – krátkodobé

konfrontace nohy s podložkou nebo s obuví s tlaky např. 1900 kPa (**2, 5**) apod., **forenzni** – detekce stop a jejich identifikace, útočné a obrané využití dolní končetiny – nohy apod., **konstrukční** (vlastnosti kostí, chrupavek, šlach, vazů a svalů a ostatních měkkých částí např. tukového polštáře, intersticiálního vaziva apod.) a jejich prostorové uspořádání včetně vazeb (**16, 18**), **tvarové** při kvazistatických i dynamických situacích (**10**), interakční s různými povrchy – rozložení tlaků a napětí (**4**) a s nimi souvisejícími jevy jako např. změny tvaru a vlastností koincidujících elementů (**12, 15**) traumata apod.

Důležité poznatky o napjatosti materiálů na rozhraní implantát-kost (**7, 17**) a vlastností jednotlivých tkání a tkáňových struktur (**8, 9**) umožňují zpřesňování modelů mechanických vlastností nejen samotných tkání, ale i vlastností složitějších, funkčně komplementárních celků, jako je např. i koncový článek těla – noha (**15**).

Změny tvaru nohy ve 3D mohou být při jejich identifikaci vodítkem pro modelové a inverzní dynamické úlohy. Mohou přispět k objasnění příčin biomechanických reakcí konstrukčních prvků nohy (např. kostních a kloubních změn). Zejména pak k objasnění mechanických faktorů a dominance jejich vlivu nad biologickými mechanismy dohlížejíci nad změnami kostí a pojiva (**6**).

Vývoj 3D detekce tvaru nohy povede k možnosti neinvazivního záznamu dat, popisujícího změny polohy jednotlivých stavebních prvků koncového článku těla – nohy.

Zastřešující workflow tvoří numerické zpracování dat a tvorba matematických, digitálních a fyzických modelů umožňujících široké využití naměřených dat. Jejich zpracování umožňuje simulaci reálného

sledovaného stavu nebo děje. Tím lze řešit úlohy, které by prakticky bez použití virtuálních matematických a fyzických modelů řešit nebylo možné.

MATERIÁL A METODA

Otisky nohou byly sejmuty těhotným ženám v období na začátku těhotenství, před porodem a v období po skončení šestinedělí. Otisk byl získán zanořením obou chodidel do plastické hmoty Phase plus chromatic v klidovém stoju. Positivní sádrový odlitek upnutý do vlíčovacího rámu byl snímkován digitálním fotoaparátem. Snímky jsou zpracovány programem PhoTopoL. Detekce dat popisujících povrch otisku ve 3D je provedena stereofotogrammetrickou metodou (**13**).

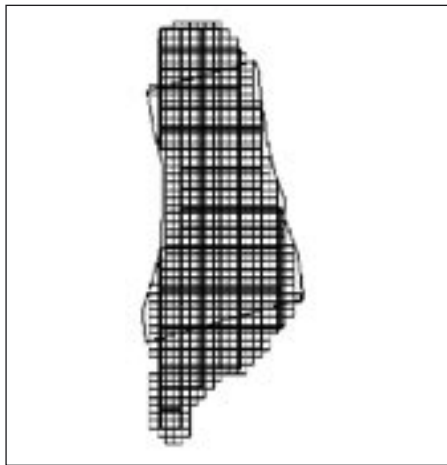
Hustota získaných diskrétních bodů je 250–400 na jeden otisk. Vzniklý seznam podrobných bodů – jejich souřadnic – je zpracován programem Atlas. Vygenerovaná trojúhelníková síť bodů otisku – trojúhelníky s délkou stran cca 1 mm – (**obr. 3**) je upravena procedurou „hoblování“. Úkolem procedury je dosáhnout u modelovaného povrchu plynulosti, hladkosti. Její jemnost je možné matematicky předem parametrizovat.

Oblast zájmu

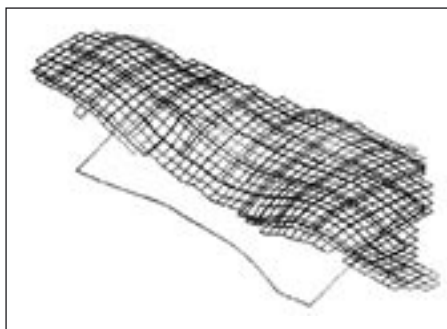
„Oblast zájmu“ – AI (area of interest) – oblast klenby nohy, kterou budeme posuzovat z hlediska tvaru a jeho změn. Je definována geometricky vymezením prostoru:

- hranicí otisku – v půdorysu uzavřenou křivkou (**obr 1**),
- kolmou rovinou k půdorysu obsahující přední příčnou klenbu,

- rovnoběžnou rovinou s výše definovanou rovinou v oblasti paty,
- plochou klenby,
- rovinou vymezenou třemi nejnižší položenými body otisku - tečná rovina α .



Obr. 1: DMR ve formátu GRID - půdorys AI - obecně.



Obr. 2: Perspektivní zobrazení oblasti zájmu - AI - obecně.

V definovaném prostoru budeme sledovat hlavní parametr - gradient poklesu rozdílů objemů AI. Je definován jako rozdíl objemů nad rovinami rovnoběžnými s tečnou rovinou α postupně se zvyšují-

cích po dvou mm až do nejvyššího bodu klenby.

AI_0 - objem sledovaného prostoru nad tečnou rovinou α ,

AI_{0+1} - objem sledovaného prostoru nad rovinou rovnoběžnou s tečnou rovinou položenou o 1 mm výše,

$AI_0 - AI_{0+1}$ - rozdíl sousedních objemů AI omezených rovinou α a $\alpha + 1$.

Rychlejší pokles rozdílů objemů znamená „ploší klenbu“ nohy než v případě pozvolnějšího poklesu těchto rozdílů.

Citlivost metody konstrukce DMR (digitální model reliéfu) vhloubené stopy na změny vertikálních souřadnic např. při změně jedné z-ové souřadnice o 1 mm v prostoru pod klenbou nožní v AI je 0,1 ‰.

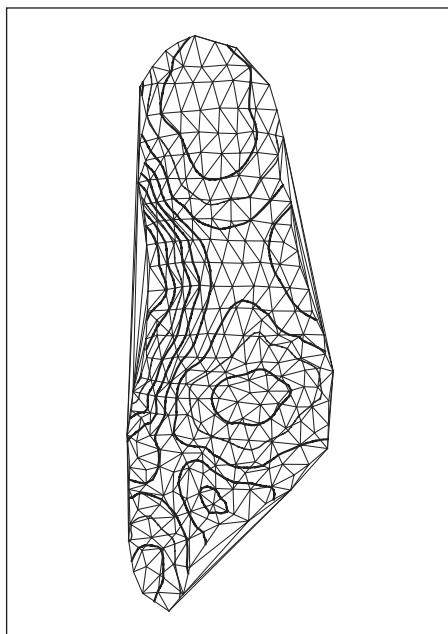
VÝSLEDKY

Výsledným produktem fotogrammetrického vyhodnocení vhloubeného otisku stopy je realistický popis tohoto útvaru ve 3D (**obr 3 a 4**). Parametry digitálního modelu reliéfu umožňují posuzovat dynamiku změn tvaru otisku nohy ve sledované oblasti zájmu AI.

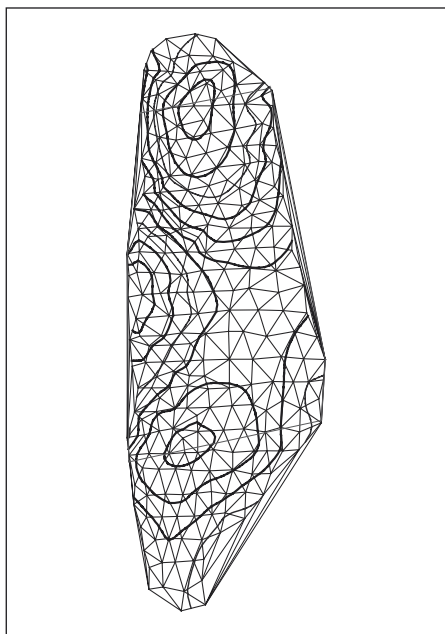
Výpočty objemů (á 2 mm - viz. výše AI) jsou v tab. 1 shrnuty do dvou úrovní. Kategorie 0-4 mm a 4-max. (22 mm). Maximální hodnota vztažné roviny je u každého případu individuální. Tato skutečnost je zřejmá z grafů na **obr. 6**. U klenby vysoké je zpočátku rychlost úbytku objemu nižší než u klenby ploché (**obr 5**).

DISKUSE

Z tabulky 1 vyplývá, že změny tvaru klenby nohy v těhotenství jsou natolik indi-



Obr. 3: Vygenerovaný 3D model tvaru otisku trojúhelníkovou sítí – konkrétně.



Obr. 4: Vymezení oblasti AI – konkrétně.

viduální, že nebude pravděpodobně možné ani na statisticky významném vzorku obecně určit zda převažuje v průběhu těhotenství trend jejího snížení či zvýšení.

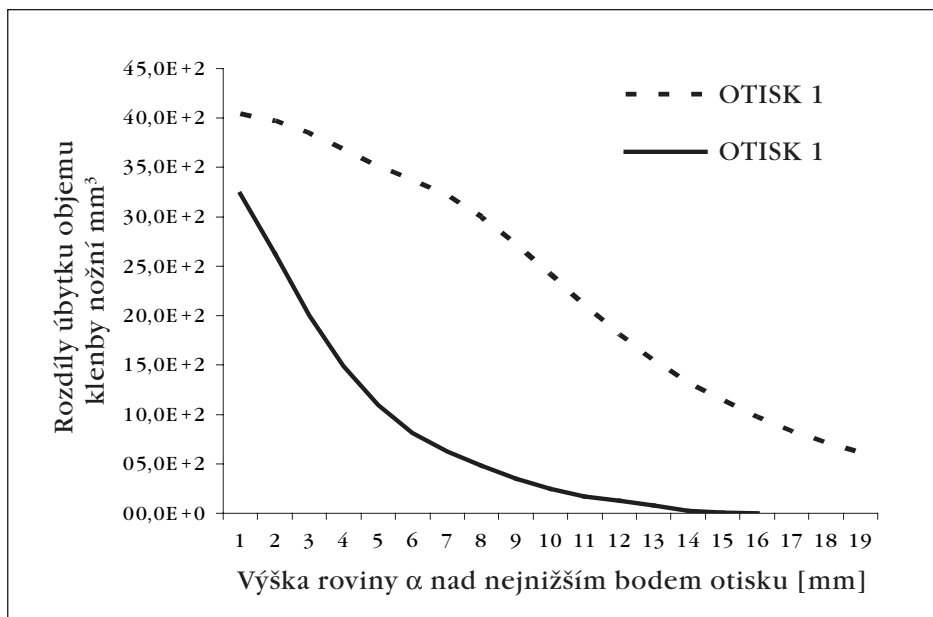
Obecně je možné říci, že z DMT lze stanovit libovolný řez, aproximovat jej ve 2D vhodnou funkcí $A(x)$. $A'(x)$ pak je

derivace aproximační funkce a vyjadřuje spojitě v místě řezu velikost směrnice tečny k povrchu plátu (k povrchu klenby nohy) a tedy její sklon. Tím je rovněž možné analyticky posuzovat „plochost“ klenby nohy.

Podle vztahu o velikosti podpěrné síly oblouku při jeho daném vzepjetí (14) vznikne

h [mm]	Her1	Her2	Her3	Hom1	Hom2	Hom3	Jav1	Jav2	Jav3	Ls1	Ls2	Ls3
0–4	13,29	20,08	27,47	15,46	22,53	18,48	22,64	20,01	23,24	20,94	21,19	21,67
4–22 (max)	9,32	9,22	29,13	4,27	9,65	7,32	15,77	7,68	11,06	14,59	10,00	7,08
Celkový V [cm ³]	22,61	29,30	56,60	19,73	32,18	25,79	38,41	27,70	34,30	35,53	31,19	28,75

Tab. 1: Souhrn vypočtených hodnot – objemy pod klenbou v AI – levá noha [cm³]. Testované probandky – Her, Hom, Jav a Ls. 1 – začátek těhotenství, 2 – konec těhotenství, 3 – konec šestinedělí.



Obr. 5: Rozdíl úbytku objemu klenby nohy – porovnání dvou otisků – obecně. Závislost na vzdálenosti paralelní roviny od roviny tečné.

kají při ploši nožní klenbě větší nároky na podpěrné síly a tedy i na síly působící na jednotlivé stavební prvky nohy. Lze odvodit, že se zvětšují jednotlivé momenty sil (svalových, vazivových) k jednotlivým kostem nohy. Rovněž se zvětšují i intraartikulární napětí – síly v kloubních spojeních nohy (15).

Mechanické faktory mají dominantní kontrolu nad biologickými mechanismy, které dohlížejí na změny kostí a pojiva – Utahské paradigma (6). Tyto změny jsou výsledkem namáhání nejen ve statických a kvazistatických režimech, ale i v režimech dynamického namáhání kostní tkáně (1).

Vytvořený model má předpoklady využití nejen v oblasti ortopedie, chirurgie, traumatologie, fyzioterapie, protetiky, ale i v oblastech průmyslových – výroba obuvi.

Bude možné využít DMT nohy pro rekonstrukci tvaru – fyzický model, např. technologií RAPID PROTOTYPING. Rovněž bude možné dále použít data pro tvorbu lineárního výpočtového modelu normálových a tangenciálních napětí mezi nohou a podložkou při jejich vzájemné interakci. Inverzně pak bude možné studovat forenzní problematiku dekodování hmotnosti osoby podle vzniku stopy.

Hlavním přínosem DMT je otevření možnosti pro studia otisku nohy ve 3D na rozdíl od ortopedické letité praxe posuzování otisku nohy ve 2D (3). Otisk nohy ve 2D však natolik významně redukuje informace o „nositeli“, že velmi často jsou tyto redukované informace nepoužitelné.

PODĚKOVÁNÍ

Práce byla podpořena projekty MŠMT:
č. SD 233 312 0024 a SD 233 313 0003.

LITERATURA

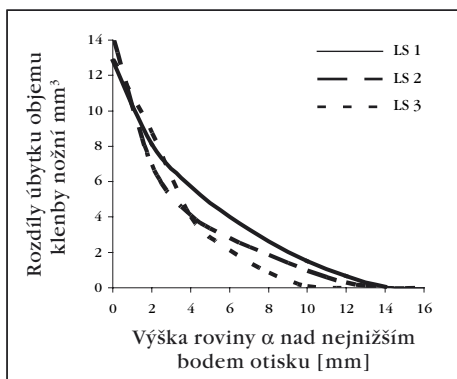
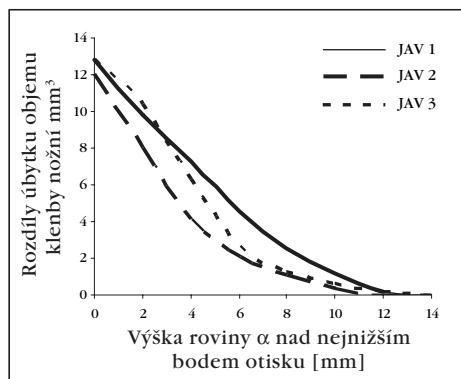
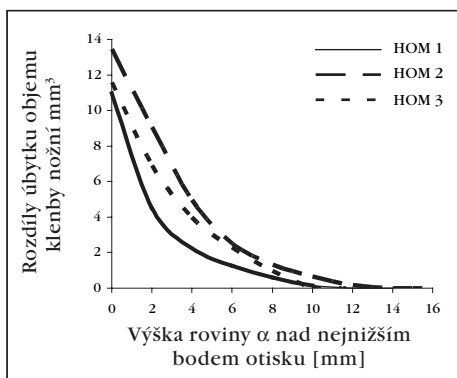
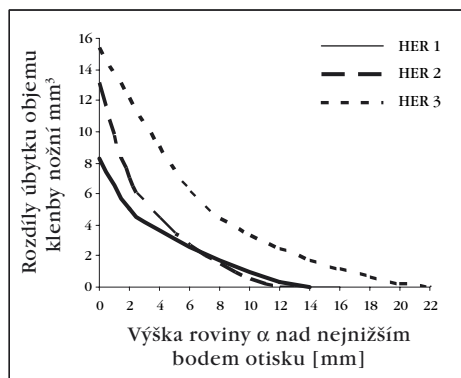
1. BOBRO, V., MARŠÍK, F., MARŠÍK, I.: Vliv dynamické zátěže na remodelaci kosti. Abstrakta 4. mezinárodní konference Skelet 2002. Praha: CBMI ČVUT; 2002. s. 2–4.

2. DINGWELL, J., OVAERT, T., LEMMON, D. et al.: Analytical approaches to the determination of pressure distribution under a plantar prominence. Clin Biomech, vol. 12, no. 3, 1997.

3. DUNGL, P.: Ortopedie a traumatologie nohy. Avicenum Praha, 1989, 285 s.

4. DVOŘÁK, R., KRAINOVÁ, Z., JANURA, M. et al.: Standardizace metodiky klinického vyšetření stoje na dvou vahách. Rehabilitace a fyzikální lékařství, 7, č. 3, 2000, s. 102–105.

5. CHEN, H., NIGG, B.M., HULLIGER, M. et al.: Influence of sensory input on plantar pressure



Obr. 6: Rozdíl úbytku objemu klenby nohy. Závislost na vzdálenosti paralelní roviny od roviny tečné. Skupina čtyř gravidních žen dtto **tab 1**.

distribution. Clin Biomech, vol. 10, no. 5, 1995, pp. 271–274.

6. JEE, W. S. S.: Principles of bone physiology. Musculoskel Neuron Interact, vol. 1, no. 1, 2000, pp. 11–13.

7. KONVIČKOVÁ, S., RŮŽIČKA, P., PETROVIC-KÝ, P.: Rekonstrukce tvaru orgánových struktur s využitím technologie Rapid Prototyping. In Jelen et al. Komplexita biomateriálů a tkáňových struktur. UK FTVS Praha, 2002, s. 144–189.

8. KRŠEK, P.: Praxe automatické tvorby MKP modelů lidských tkání. Abstrakta 4. mezinárodní konference SKELET 2002. CBMI ČVUT Praha, 2002, s. 34–35.

9. LEMMON, D. R., CAVANAGH, P. R.: Finit element modelling of plantar pressure beneath the second ray with flexor muscle loading. Clin Biomech, vol. 12, no. 3, 1997.

10. MANDATO, M. G., NESTER, E.: The effect of increasing heel height on forefoot peak pressure. J Am Pod Med Ass, vol. 89, no. 2, 1999, pp. 75–80.

11. MAŘÍK, I.: Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 2. část: kasuistická sdělení. In: Pohybové ústrojí, 8, č. 3+4, 2001, s. 102–256.

12. NYSKA, M. et al.: The adaptation of the foot to heavy loads: plantar foot pressure study. Clin Biomech, vol. 12, no. 3, 1970.

13. PAVELKA, K.: Fotogrammetrie 20, ČVUT Praha, 2004.

14. RAUBER, KOPSCH: Anatomie des Menschen, Band I, George Thieme Verlag Stuttgart – New York, 1987.

15. ROSENBAUM, D., BERTSCH, C., CLAES, L. E.: Tenodeses do not fully restore ankle joint loading characteristics: a biomechanical in vitro investigation in the hind foot. Clin Biomech, vol. 12, no. 3, 1996, pp. 202–209.

16. SOBOTKA, Z.: Biomechanické funkce dolních končetin a chodidel. Pohybové ústrojí, 3, č. 1, 1996, s. 28–37.

17. SOCHOR, M., TICHÝ, P., BALÍK., K. et al.: Studie implantátů pro osteosyntézu bederní

páteře. Abstrakta 4. mezinárodní konference SKELET 2002. CBMI ČVUT Praha, 2002, s. 70–71.

18. VĚREKA, I.: Dynamický model „tříbodové“ opory nohy. Pohybové ústrojí, 10, č. 3+4, 2003, s. 193–198.

Adresa pro korespondenci:

Doc. Dr. Karel Jelen, Csc.

Karlova Univerzita v Praze

Fakulta tělesné výchovy a sportu

Katedra anatomie a biomechaniky

Josef Martího 31, 162 52, Prague 6

Czech Republic

E-mail: jelen@ftvs.cuni.cz

Tel.: +420 220 172 319

2ND JOINT MEETING OF THE EUROPEAN CALCIFIED TISSUE SOCIETY AND THE INTER- NATIONAL BONE AND MINERAL SOCIETY, GENOVA, JUNE 25–29, 2005

ADAM M., PETRTÝL M.

Ve dnech 25.–29. června 2005 se v Ženevě uskutečnil *2nd Point Meeting of the European Calcified Tissue Society and the International Bone and Mineral Society* za účasti několika tisíc specialistů v osteologii, v molekulární biologii, v biologii buněk, v ortopedii, v revmatologii a v dalších oborech. Den před zahájením integrovaného kongresu proběhly satelitní symposia a workshopy. Úvodní a znamenitě připravený workshop byl zaměřen na komparativní endokrinologii kalciové regulace. Speciální polohu měly workshopy, zaměřené na dynamiku kostní tkáně, na transporty buněčnými membránami a metabolické procesy s tím spojené, na měřicí systémy a měřicí zařízení, na homocysteiny, na význam kalcia a vitamínu D. Mimořádně velkou návštěvnost měla satelitní setkání se zaměřením na osteoporotické vertebrální fraktury, na křehké lomy při osteoporóze, na fyzické aktivity, na problematiku poruch při pádech a na terapeutické metody při osteoporóze.

Slavnostní přivítání se uskutečnilo v reprezentativním ženevském kongresovém sále Palexpo, nedaleko letiště. Předsedou programového výboru byl p. R. Eastel, president ISBM p. G. Mundy a president ECTS p. S. Ralston.

Velmi rozsáhlý počet posterů (přes 700 prezentací), které byly přístupné po celou dobu trvání kongresu, byly důkazem širokospektré fronty vědeckého poznávání, podmíněné vynikajícími technickými pomůckami (včetně dokonalého digitálního zpracování) a ve většině prací s poukázáním na reálná klinická využití. I přesto, že přednášky byly většinou velmi úzce zaměřené (díky neformálním programovým kolektivům) byly tématicky velmi citlivě propojeny. Posluchárny byly téměř vždy (a i v pozdních večerních hodinách) zaplněny.

V následujících částech našeho časopisu prezentujeme vyjmutá abstrakta některých prezentací, které ve Švýcarsku zaujaly návštěvníky kongresu, a které mohou zaujmout i vás – české odborníky-specialisty.

THE ASSESSMENT OF FRACTURE RISK: A GLOBAL PERSPECTIVE

C. E. De Laet

Epidemiology Unit, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium

For many years, the assessment of fracture risk and osteoporosis has been considered almost synonymous with bone mineral density (BMD) measurement. Indeed, diagnostic criteria for osteoporosis, based on absolute or relative BMD, were in practice often used as therapeutic thresholds. Whereas this had the merit of simplicity, we have now more knowledge about other risk factors associated with fracture risk and how these can be incorporated into an overall assessment of fracture risk.

When integrating risk factors, one has first to consider the expression of risk. A single and easy to use metric is useful. The *T* score has served this purpose in the past, but there is a growing consensus that the assessment should concentrate on fracture risk rather than on a biological variable, a similar evolution as, for example, in the field of cardiology, where CVD risk is the outcome of interest rather than blood pressure, although it remains an important intermediate. Fracture risk can be expressed as a risk relative to other individuals of the same age, gender, ethnicity, or location in the world. For most purposes, the value of interest will not be the remaining lifetime risk but the absolute risk in the foreseeable future, i.e., the absolute risk in the 5 to 10 years ahead, as this is the timeframe for which an intervention will be considered. There are many potential clinical indicators for assessing this risk, but to be of practical value, they should be important risk factors, at least partially independent from each other, and sufficiently preva-

lent in the population considered. Several examples will be discussed, including body weight, previous fracture, family history, and lifestyle parameters. Finally, the integration of these risk factors with the assessment of bone (BMD, ultrasound or other) will be discussed.

These abstracts are published exactly as received from the submitting authors. The opinions and views expressed are those of the authors and have not been verified by the Publisher or by the European Calcified Tissue Society or International Bone and Mineral Society, who accept no responsibility for the statements made or the accuracy of the data presented.

8756-3282/\$ - see front matter © 2005 Published by Elsevier Inc. doi:10.1016/j.bone.2005.04.001

BONE DYNAMICS AND VESICULAR TRAFFICKING

G. Stenbeck

Bone and Mineral Centre, University College London, London, UK

Throughout life, the skeleton is continuously remodelled. Bone formation by osteoblasts and bone resorption by osteoclasts are processes that are completely dependent on vesicular trafficking. Signals, generated at the plasma membrane by growth factors, cell-cell and cell-extracellular matrix adhesion, converge to modulate their intracellular trafficking machinery to ensure correct and timely delivery of cargo and proteins.

In vivo, bone-depositing osteoblasts form a continuous cell layer on top of the newly deposited matrix. Here, extracellular-matrix proteins are secreted in a polarized fashion, i.e., away from neighbouring capillaries and towards the existing bone surface. Enzymes involved in mineralization, specifically alkaline phosphatase, are localized to the basolateral plasma membrane highlighting polarized protein delivery.

The exact mechanism responsible for this polarized delivery in osteoblasts has not been elucidated. Since polarized trafficking depends on targeting information present both on the transport vesicle and the target membrane, the establishment of cell-cell junctions and their spatial arrangement provide important cues for the organization of polarized trafficking. In this light, we have shown that osteoblastic cells form functional tight junction-like structures in culture. Moreover, these cells contain a selected repertoire of proteins known to be essential for secretion. Via means of high-resolution immunolocalization studies, we provide evidence that in migratory osteoblasts, tSNAREs and secreted matrix proteins are preferentially accumulated at the leading edge. A similar localization was also observed for lysosomal-associated proteins, linking for the first time lysosomes and their enzymatic content with the process of bone formation. Understanding the vectorial nature of the specific functions undertaken by osteoblasts and their regulation will be essential if stem cell maturation and function is to be controlled for therapy of osteoporosis and other bone diseases or for optimising tissue engineering.

CALCIUM, VITAMIN D AND BONE

R. M. Francis

Department of Geriatric Medicine, University of
Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, UK

There is no clear consensus on the optimal calcium intake or vitamin D status for bone health in adults. The role of calcium and vitamin D supplementation in the prevention and treatment of osteoporosis also remains uncertain. Chapuy's study shows that calcium and vitamin D decreases hip fractures in elderly institutionalized

women, whereas the work of Dawson-Hughes and Larsen suggests that it may also reduce non-vertebral fractures in community-dwelling older people. The results of the anti-fracture studies of vitamin D alone are equivocal, with fracture reduction reported by Heikinheimo and Trivedi, but no decrease observed by Lips or Meyer. Nevertheless, vitamin D may decrease the risk of falls in older people.

The results of other large studies of calcium and/or vitamin D supplementation in the UK are now emerging, which challenge existing views on the prevention of falls and fractures in older people. The Wessex Fracture Prevention Trial compared the effect of annual TM vitamin D 300,000 IU or placebo in 9440 community-dwelling men and women aged over 75 [Anderson et al., *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (Suppl 1): S57]. This showed no reduction in either falls or fractures with IM vitamin D over 3 years. The MRC RECORD Study is a randomized trial of oral calcium (1000 mg daily), vitamin D (800 IU daily), both or placebo on the secondary prevention of low trauma fractures in 5292 men and women aged over 70. During the 24 to 62 months' follow-up, there was no difference between the treatment groups in all reported fractures, radiologically confirmed fractures, hip fractures, or falls. The Northern and Yorkshire Region Study is a pragmatic 'open' trial in 3314 women aged over 70 with a risk factor for hip fracture (any prior fracture, body weight < 58 kg, smoker, family history of hip fracture, fair or poor self-reported health). Participants were randomized to receive oral calcium (1000 mg daily) and vitamin D (800 TU daily), together with an information leaflet on diet and falls prevention, whereas the control group received the

leaflet alone. After a median follow-up of 25 months, there was no reduction in fracture or falls in women randomized to receive calcium and vitamin D. Although calcium and vitamin D may decrease the risk of fractures in institutionalized elderly women, the results of these studies suggest that supplementation does not reduce fracture risk in older people living in the community, where vitamin D deficiency is less common.

THYROID AND BONE

G. R. Williams

Molecular Endocrinology Group, Imperial College
London, London, UK

Thyroid hormone (T₃) plays a key role in skeletal development and bone maintenance. Both hypothyroidism and thyrotoxicosis in childhood result in disorders of bone maturation and cause short stature, while adult thyrotoxicosis accelerates bone turnover and is associated with a 2-to 3-fold increased fracture risk. T₃ receptors (TR) α and β are both expressed in osteoblasts and chondrocytes but TR α is expressed at 12-fold higher concentrations. To investigate mechanisms of T₃ action in bone, we analyzed TR-mutant mice. TR α -null (TR α 0/0) mice are euthyroid but display growth retardation resulting from delayed endochondral ossification. Reduced mineralized bone deposition is seen in young animals. In contrast, TR β -null (TR β -/-) mice have resistance to thyroid hormone (RTH) with increased circulating thyroid hormones. These mice also display short stature but this is due to advanced ossification with accelerated narrowing of the growth plate and increased mineralized bone deposition in young animals.

The phenotypes were verified by examining TR α PV and TR β PV mutant mice, which harbor a point mutation (PV) resulting in a frame-shift in the TR coding region. PV-mutant TRs cannot bind T₃ or transactivate TR-target genes and they act as potent dominant-negative inhibitors of wild-type TR function. TR α 1PV mice are severely growth retarded with grossly delayed ossification despite normal circulating T₄ and T₃ levels, while TR β PV mice have severe RTH with 12- to 15-fold elevated thyroid hormone concentrations and display advanced ossification with increased bone mineralization. Thus, young TR α 0/0 and TR α PV mice exhibit a typical hypothyroid phenotype in bone, whereas TR β -/- and TR β PV mice display skeletal thyrotoxicosis. The skeletal effects of TR α mutation result from disruption of TR α action in bone, whereas effects of TR β mutation result from thyrotoxicosis (induced by disruption of TR β action in the pituitary) and are mediated by over-stimulation of TR α in bone. Preliminary analysis of bone structure in TR α and TR β mutant mice has revealed that adult TR α mutants have increased bone mass with an increased trabecular number and thickness relative to wild-type. In contrast, adult TR β mutants display osteoporosis with reduced trabecular number and thickness. These studies indicate that normal TR α function is essential for skeletal development and growth and for normal bone turnover and preservation of bone mass in adulthood.

ROLE OF PROGRESSIVE ANKYLOSIS GENE (ANK) IN CARTILAGE MINERALIZATION

T. Kirsch, J. Xu, W. Wang
Orthopaedics, University of Maryland School
of Medicine, Baltimore, USA

Physiological mineralization of growth plate cartilage is highly regulated and restricted to a zone close to the chondro-osseous junction. Uncontrolled (pathological) mineralization of articular cartilage leads to its destruction. Recently, the progressive ankylosis gene (ank) was identified to be a transporter of intracellular pyrophosphate (PPi) to the extracellular milieu. PPi has been shown to inhibit hydroxyapatite growth. However, high amounts of PPi can lead to calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystal deposition in articular cartilage. In this study, we demonstrate that growth plate chondrocytes undergoing mineralization express high amounts of Ank and alkaline phosphatase (APase). Suppression of Ank expression in these cells using siRNA resulted in inhibition of APase expression and activity and mineralization. On the other hand, overexpression of Ank in non-mineralizing hypertrophic growth plate chondrocytes using a retroviral expression system led to an increase of APase expression and activity and mineralization. Enhanced Ank expression also led to upregulation of type III Na⁺/Pi co-transporters Pit-1 and Pit-2. Influx of extracellular phosphate (Pi) was enhanced in Ank-overexpressing growth plate chondrocytes and reduced in Ank expression suppressed cells. Transport of extracellular Pi through Pit-1 and Pit-2 resulted in upregulation of APase, MMP-13 and osteocalcin gene expression, APase activity, and mineralization of Ank-expressing, mineralization-

-competent growth plate chondrocytes. In conclusion, our findings demonstrate that Ank is an important regulator of mineralization in growth plate cartilage. High expression of Ank by mineralization-competent growth plate chondrocytes leads to an increased transport of intracellular PPi to the extracellular milieu. Extracellular PPi is then being hydrolyzed by APase removing the mineralization inhibitor PPi and generating Pi, which is being transported into the cell through Pit-1 and Pit-2. Pi then acts as a signalling molecule, which further stimulates APase and other mineralization-related gene expression and ultimately mineralization. Interestingly, Ank expression was also upregulated in osteoarthritic (OA) cartilage. In areas of OA cartilage with high Ank expression APase expression was also detected, suggesting that high expression of Ank in OA cartilage may lead to basic calcium phosphate crystal formation in the presence of APase or to CPPD crystal formation in the absence of APase.

BONE FORMATION – DOMINANT ROLE OF STRESS CHANGES

M. Petrtyl, J. Danesova
Laboratory of Biomechanics and Biomaterials,
Czech Technical University, Faculty of Civil
Engineering, Prague 6, Czech Republic

The thickening/thinning of bone are regulated biomechanically and biochemically (genetically). The speeds of biochemical reactions (i.e., the speeds of intense metabolic processes) depend on the volume changes of molecular mixtures and on the stress changes in a bone element. Processes of bone thickening depend on both the dominant volume changes of molecular mixtures and stress changes.

Resultant speed k_j of the j^{th} biochemical reaction (for example, a reaction concerning the mineralization of osteoid) is the exponential function of dominant volume changes (of molecular mixtures) and stress changes. The resultant speed of the j^{th} biochemical reaction, which forms part of biochemical (metabolic) processes in the bone tissue (for example, in the remodelling limit cycle), is dependent on the product of speeds of the biochemical reaction initiated biochemically (resp. genetically) and on the speeds of chemical reaction initiated biomechanically. The j^{th} biochemical reaction is influenced by the internal-primary chemical (genetical) effects and the external-biomechanical effects, i.e., the stress changes Δp . The actual process of the tissue substance thickening is "determined" by stress change $\Delta p = p - p_c$. The resultant speed of the j^{th} reaction according to derived (and proof) exponential function is influenced by signs (signum) of stress changes $\Delta p = p - p_c$. The density of bone can be increasing when the stress changes in bone have the positive signum. AXIOM I (a Theorem of the Bone Thickening Retardation): Provided that the changes of mechanical stress in the tissue are negative, then the thickening in the tissue is retarded. AXIOM II (a Theorem of the Bone Thickening Acceleration): Provided that the changes of mechanical stress in the tissue are positive, then thickening in the tissue is accelerated.

Acknowledgment: This paper has been supported by grant of GACR: No. 106/03/0255.

PHYSIOLOGICAL DEATH OF HYPERTROPHIC CHONDROCYTES

E. J. Mackie¹, Y. Ahmed¹, L. Tatarczuch¹,
K. Alkhodair¹, C. N. Pagel¹, H. M. S. Davies²,
M. Mirams¹

¹ School of Veterinary Science, University of Melbourne, Parkville

² School of Veterinary Science, University of Melbourne, Werribee, Australia

During endochondral ossification, chondrocytes in growth cartilage undergo hypertrophy then die by a process that is morphologically distinct from classical apoptosis but has not been well characterized. The aims of the current study were to document the morphology of dying hypertrophic chondrocytes throughout fetal and postnatal growth, and to develop a culture system for studying the molecular mechanisms of physiological death of these cells. Specimens of equine articular-epiphyseal and physeal growth cartilage (AEGC and PGC, respectively) were collected from the distal femur and distal tibia during foetal and postnatal growth, and examined by transmission electron microscopy. Two types of dying chondrocyte were observed, 'dark' and 'light' chondrocytes. Dark chondrocytes were characterized by a dark nucleus with small, irregular patches of condensed chromatin; their electron-dense cytoplasm was gradually being extruded into the extracellular space. Light chondrocytes also contained a condensed nucleus but their cytoplasm and organelles appeared to be undergoing gradual disintegration within a preserved cellular membrane. The proportion of light chondrocytes was higher in fetal than postnatal specimens and greater in AEGC than in PGC. Chondrocytes were isolated by collagenase digestion

from epiphyseal cartilage excised from fetal horses. These cells were centrifuged and grown as pellets for up to 28 days under a variety of conditions, then analyzed by light and electron microscopy. By day 7, pellets cultured in 0.1 % or 10 % fetal calf serum (FCS) were organized into a cartilage-like tissue surrounded by a perichondrium-like layer of flattened cells, and contained hypertrophic chondrocytes resembling those seen *in vivo*. Some light chondrocytes were present at days 7 and 14; dark chondrocytes and a small number of apoptotic cells were present at all stages of culture. The addition of transforming growth factor- β to the culture medium resulted in an increase in the proportion of cells dying as dark chondrocytes. Triiodothyronine added to medium containing 0.1 % FCS caused an increase in the proportion of cells dying as light chondrocytes, but had no effect in the presence of 10 % FCS. This culture system will provide a useful model for studies on the mechanism of physiological death of hypertrophic chondrocytes. This work was supported by a grant from the Australian Research Council and Racing Victoria.

ESTROGEN RECEPTOR-RELATED RECEPTOR ALPHA, ERR α , INHIBITS THE PROLIFERATIVE TO HYPERTROPHIC CHONDROCYTE TRANSITION IN VITRO AND IS DYSREGULATED IN INFLAMMATORY ARTHRITIS

E. Bonnelye¹, N. Laurin², P. Jurdic¹, D. Hart³, J. E. Aubin²

¹ Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS5161 ENS Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France

² Department of Molecular and Medical Genetics, University of Toronto, Toronto

³ Department of Surgery, McCaig Center for Joint Injury and Arthritis Research, University of Calgary, Calgary, Canada

Estrogen receptor-related receptor alpha, ERR α , is expressed by osteoblasts and plays a functional role in bone formation. We now report a new potential function of ERR α in cartilage. We found that ERR α is highly expressed in fetal and adult rat chondrocytes in growth plate and articular cartilage and the rat chondrogenic cell line C5.18 cells *in vitro*. ERR α mRNA and protein were expressed from proliferating chondrocytes to mature chondrocytes with the exception of fetal hypertrophic chondrocytes. To assess a functional role for ERR α in chondrocyte proliferation and differentiation, we blocked its expression by antisense oligonucleotides in C5.18 cell cultures and found significant inhibition of cell growth with concomitant downregulation of Sox9 and Ihh (Indian Hedgehog), both master genes in cartilage formation and cyclinD1, a cell cycle regulator. We also found a proliferation-independent inhibition of cartilage formation, concomitant with a dramatic decrease in Sox9, Ihh, Aggrecan, Link, and Col2a1 expression compared to control cultures. Consistent with the decrease of Sox9 and Ihh, the hypertrophic chondrocyte markers Col10a1 and PTHrP receptor increased and the anti-apoptotic marker Bcl2 decreased, suggesting that ERR α is involved in the acceleration of maturation of proliferating chondrocytes into hypertrophic chondrocytes *in vitro*. We therefore next asked whether ERR α dysregulation may play a role in conditions in which cartilage integrity is lost such as in inflammatory arthritis. Erosive arthritis was induced by injection of type II collagen into the joints of DBA-1 mice. Semi-quantitative

RT-PCR of RNA from joints 7 weeks after injection revealed a dramatic decrease in expression of ERRA and mature chondrocyte markers; the decreases were even more striking when mice were boosted 5 weeks after the first injection. Notably, expression of ERRA and markers of bone formation was also decreased in the subchondral bone of the same treated mice. Taken together, these results suggest that ERRA plays a role both in regulation of cartilage formation and the proliferating to hypertrophic chondrocyte transition, and in the destruction of joints in erosive arthritis. They also suggest that agonists and antagonists of ERRA may be useful as therapeutic agents in skeletal diseases affecting bone and cartilage.

DIFFERENTIAL GENE EXPRESSION OF BONE ANABOLIC FACTORS AND TRABECULAR BONE ARCHITECTURAL CHANGES AT A DISTAL SKELETAL SITE IN PRIMARY HIP OSTEOARTHRITIS

J. S. Kuliwaba^{1, 2, 3}, L. Truong^{1, 2, 3}, H. Tsangari^{1, 2}, D. M. Findlay⁴, N. L. Fazzalari^{1, 2, 3}

¹ Division of Tissue Pathology, Institute of Medical and Veterinary Science

² Bone and Joint Research Laboratory, Hanson Institute

³ Department of Pathology

⁴ Department of Orthopaedics and Trauma, The University of Adelaide, Adelaide, Australia

Evidence is accumulating for the role of bone in the pathogenesis of osteoarthritis (OA). Human OA subchondral bone is sclerotic, yet mechanically weak due to hypomineralization, increased collagen metabolism and the presence of collagen type I homotrimer. This study examined whether gene expression of bone anabolic

factors and trabecular bone architecture and turnover are altered at a skeletal site distal to subchondral bone, the intertrochanteric (IT) region of the femur, in primary hip OA patients compared to age- and sex-matched controls. IT trabecular bone cores were obtained from 16 primary OA patients at total hip arthroplasty surgery (8f, 8m, mean age 65 [48–85] years) and 16 non-OA controls at autopsy (8f, 8m, 64 [44–85] years). RNA isolated from each bone sample was used for semi-quantitative RT-PCR analysis of alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OCN), osteopontin (OPN), IGF-I, IGF-II, TGF- β 1 and the collagen type I genes COL1A1 and COL1A2 mRNA. For 9 OA and 11 control cases, undecalcified bone histology was prepared for histomorphometry. Expression of ALP ($P < 0.004$), OCN ($P < 0.004$), COL1A1 ($P < 0.0001$) and COL1A2 ($P < 0.002$) mRNA were all significantly elevated in OA bone, suggesting increased osteoblastic biosynthetic activity and/or bone turnover at the IT region in OA. However, static indices of bone turnover did not differ between OA and controls. Interestingly, the ratio of COL1A1:COL1A2 mRNA was 2-fold greater in OA bone compared to control ($P < 0.0001$), suggesting the possible presence of collagen type I homotrimer in IT OA bone. Analysis of the collagen type I α 1: α 2 protein ratio is required to confirm these mRNA data. Levels of OPN, IGF-I, IGF-II and TGF- β 1 mRNA were similar between OA and control bone. Although bone volume fraction and trabecular thickness were not different between the groups, OA bone had significantly increased surface density of bone ($P < 0.004$), decreased trabecular separation ($P < 0.004$) and increased trabecular number ($P < 0.004$). This architectural distinction between OA and control

IT trabecular bone is consistent with our previous studies. The differential gene expression and trabecular architectural changes observed at a distal skeletal site in OA implicate the generalized involvement of bone in the pathogenesis of OA. If OA is caused or exacerbated by altered bone structure, treatment strategies may be identified to prevent the bone changes and thus delay joint degeneration.

FAT CONTENT AND FATTY ACID PROFILE OF OSTEOARTHRITIC AND OSTEOPOROTIC BONE

R. M. Aspden, M. S. Plumb
Orthopaedics, University of Aberdeen, Aberdeen, UK

Osteoarthritis (OA) is linked with obesity and anecdotal evidence from surgery and the laboratory indicated a high fat content in femoral heads. It has also been hypothesized, however, that osteoporosis may result from a switch by osteoblasts to an adipocytic phenotype. This should result in a high fat content in the more porous bone. Measuring the total lipid content and fatty acid profiles of OA and OP femoral heads might be expected to yield interesting information, and that was the aim of this study. Lipid content was measured from 5 femoral heads from patients undergoing total hip replacement for OA and 5 following osteoporotic fracture of the femoral neck. Bone tissue, containing

marrow, was powdered in a liquid nitrogen freezer mill and weighed. Lipids were extracted using chloroform-methanol and weighed. The remaining (hydrated) bone powder was also weighed. Lipid was then converted to fatty acid methyl esters (FAMES) and the fatty acid profile determined using a Varian 3800 Gas Chromato-graph with a J and W Scientific DB-225 Column. The mass of lipid per unit mass of bone tissue, mean (SD), was 0.24 (0.04) g/g in the OA group and 0.21 (0.05) g/g in the OP group. Because the apparent density of OA bone is greater (0.71 g cm⁻³) than OP bone (0.38 g cm⁻³) the fractional volume available for the fat is considerably smaller, porosity 59 % in OA, 80 % in OR Expressed as mass of lipid per unit volume of bone tissue (by dividing bone mass by apparent density) resulted in 0.22 g cm⁻³ in OA, 0.10 g cm⁻³ in OP (*P* = 0.002, *t* test). There were also significant differences in the fatty acids present in OA and OP, expressed a percentage of the total lipid mass (**Table 1**). Despite having a lower porosity OA bone contains twice as much lipid as OP bone per volume of bone tissue. There are also significant differences in fatty acid profiles. Notable is arachidonic acid, a major pro-inflammatory mediator. This comprised twice the fraction of lipid in OA compared with OP. These data support the hypothesis of altered lipid metabolism in OA. The relative lack of lipid in OP was unexpected.

Fatty acids	OP % mass ± SD	OA % mass ± SD	P
C16:1 Palmiloleic	4.1 ± 1.1	7.0 ± 1.2	0.005
C18:0 Stearic	4.67 ± 0.30	3.26 ± 0.48	< 0.001
C20:2n6 Eicosadienoic	0.102 ± 0.023	0.151 ± 0.023	0.011
C20:4n6 Arachidonic	0.245 ± 0.029	0.479 ± 0.067	< 0.001
C20:3n6 Dihomogamma-Linolenic	0.117 ± 0.028	0.166 ± 0.019	0.012
C22:4n6 Docosatetraenoic	0.119 ± 0.017	0.178 ± 0.020	0.001

Table 1: Significantly different fatly acids in OA and OP bone

BIOTOLERATION OF CYCLOOLEFIN COPOLYMER AND ITS BLENDS IN VIVO

H. Hulejová¹, M. Adam¹, V. Barešová¹, S. Ružičková²,
Z. Basil³, Z. Krulis⁴, Z. Horák⁴, M. Pettrýl⁵

¹ Department of Bone and Cartilage Metabolism

² Department of Molecular Biology and
Immunogenetics, Institute of Rheumatology

³ Institute of Physical Chemistry, Academy of
Sciences

⁴ Institute of Macromolecular Chemistry, Academy
of Sciences

⁵ Czech Technical University, Faculty of Civil
Engineering, Prague, Czech Republic

Introduction: Cycloolefin copolymer (COC) has similar mechanical features to biomechanical characteristics of organic tissues. Previously we have shown its toleration by synovial fibroblasts and osteoblasts in vitro. In this study we monitored the biotoleration of this material in vivo in rats belonging to the stem Wistar.

Materials and methods: COC coated with collagen type I or without surface treatment and high density polyethylene (HDPE) as control material were implanted under skin of rats. For better adhesion of collagen, the surface of COC was modified with N and O ions. After incubation period (1, 4 and 12 weeks), rats were sacrificed and newly generated pellicle was frozen in TissueTec. Later immunohistochemistry for macrophages, adhesive molecule (ICAM) and interleukine (IL-1 beta) were performed. To establish the cell types in extracted pellicle FACS analysis for the inflammatory cells (T and B lymphocytes) was done.

Results: Macrophage production was the lowest in the newly generated tissue on COC coated with collagen (15 %) which was much lower than on HDPE (50 %),

detection of IL-1 beta was again lower on COC coated with collagen (30 %) in comparison to HDPE (70 %). The number of cells positive for ICAM molecules was on all types of COC materials higher (15 %) than in HDPE (5 %). Using FACS analysis we determined the highest frequency of T lymphocytes in newly generated tissues grown on COC with ions modified surface and the lowest in COC material; however, the inflammatory response was not very dramatic.

Conclusion: All abovementioned tests in vivo showed high biotoleration of COC material. From performed experiments we conclude that cycloolefin copolymer is a material very well tolerated by living organisms. Furthermore, coating with collagen type I helps to increase the biotolerant of this material.

Acknowledgment: This work was supported by The Grant Agency of the Czech Republic, project No. 106/03/0255.

PERIODONTAL TISSUE REGENERATION BY THE APPLICATION OF

PHOSPHORYN/COHAGEN COMPOSITE

T. Fujii¹, Y. Terada¹, F. Kobayashi², T. Koike²,
T. Saito², T. Uemura³

¹ Institute of Medical Science

² Department of Operative Dentistry, Health
Sciences University of Hokkaido, Sapporo

³ Age Dimension Team, National Institute of
Advanced Industrial Science and Technology,
Tokyo, Japan

Objective: The aim of this study was to examine the regeneration of periodontal tissue after the application of phosphoryn/collagen composite to horizontal

defects in vivo. **Methods:** Thirty-six mandibular premolars in 6 adult beagle dogs were subjected to experimental periodontal breakdown created by a round bur under the flap surgery. The exposed root surface was curetted by a hand scalar to remove the cementum and then treated by citric acid for 1 min. The distance between the bone crest and cemento-enamel junction (CEJ) was approximately 5 mm. In the test group phosphophoryn/collagen composite was placed onto the defect area in order to cover the root surface. In the control group, collagen sponge without phosphophoryn was placed in the same manner. At 4, 8 and 12 weeks after surgery, the animals were sacrificed and sections were prepared in a bucco-lingual direction. **Results:** At 4 weeks post-surgery, calcified tissue formation was observed in the healing connective tissue of the test sites. At 12 weeks in the test sites, new cementum with Sharpey's fibers was observed on the treated root surface. Histometrical analysis revealed that the amount of new bone was significantly higher in the test sites than in the control sites at 12 weeks post-surgery ($P < 0.05$).

Conclusions: These results suggest that phosphophoryn/collagen composite has potent roles in promoting periodontal tissue regeneration during the healing process and could readily achievable methods of treatment for periodontal disease.

CHANGES IN THE COLLAGENOUS MATRIX OF THE BONES FROM TARTRATE-RESISTANT ACID PHOSPHATASE KNOCKOUT MICE

H. C. Roberts¹, I. Knott¹, N. C. Avery¹, T. M. Cox², M. J. Evans³, A. R. Hayman¹

¹ Department of Clinical Veterinary Science, University of Bristol, Bristol

² Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge

³ School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, UK

Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) is an iron containing protein expressed by osteoclasts, macrophages and dendritic cells. The enzyme is secreted by osteoclasts during bone resorption and serum TRAP activity correlates with the level of resorptive activity in certain diseases of bone metabolism. Although its precise role is unknown we have shown that mice lacking TRAP have developmental deformities of the limbs and axial skeleton. Bones from these mice were wider and shorter than normal with thickened cortices and disorganized, enlarged growth plates. Osteoclasts from knockout animals demonstrate defective bone resorption in vitro. These mice also have defective osteoblast function leading to increased mineralization contributing to the observed increased mineral density. Type I collagen, the major structural protein of bone provides its high tensile strength. Changes in the collagenous structure in mice lacking TRAP could result in bone abnormalities.

Aims: To investigate the biomechanical and biochemical properties of bones lacking TRAP with particular reference to the collagenous matrix.

Methods: Femurs from 8-week-old TRAP knockout and wild type mice were investigated for their mechanical strength by the 3-point bending technique. Powdered bone samples were analysed for their collagen cross-link content and matrix metalloproteinase (MMP) activity.

Results: The bones from the TRAP knockout mice required greater ultimate stress (MPa) ($P < 0.05$) to break, contained more ($P < 0.05$) total immature and mature

collagen cross links and MMP2 expression (pro and active), as a percentage of the standard, compared to the bones from wild type animals.

Discussion: The observed increased mechanical strength of TRAP knockout mice bones may be related to both the increase in mineral density and intermolecular collagen cross-linking. The latter plus increased MMP2 activities are also consistent with enhanced matrix metabolism. This suggests a previously unconsidered role of TRAP in bone collagen synthesis as well as degradation.

COLLAGEN FIBRIL DIAMETER AT DIFFERENT CORTICAL BONE SITES

M. Tzaphlidou, R Berillis
1 Medical Physics, Medical School, Ioannina
University, Ioannina, Greece

Bone is a specialized form of connective tissue made up of hydroxyapatite crystals within a matrix of collagen. The protein in the bone matrix is mostly type I collagen. Connective tissue greatly contributes to the strength of the bone. There is evidence that bone loss and bone collagen abnormalities are seen frequently in association with osteoporosis.

The mechanical role of collagen in bone is important. This importance is becoming increasingly more clear as evidence mounts on the detrimental effects of altered collagen on the mechanical properties of bone. Collagen fibril diameter is one of the parameters that influence these properties. It has been shown that Ca/P ratio values, which provide a sensitive measure of bone mineral content, between different bone sites are highly significant ($P < 10^{-3}$) demonstrating a dependence upon lifestyle and bone use. Hence, the collagen

fibril diameter at different bone sites was measured.

For this study, 4 male Wistar rats 17 months old were used and cortical right femoral as well as front and rear tibia samples were analyzed. Samples were prepared for electron microscopy and were examined on a JEOL JEM-100 CX-TI. Measurements of the diameter of collagen fibrils were performed on areas of cross-sectional collagen by the use of an algorithm developed in the laboratory. Mean diameter values of collagen fibrils ($M \pm SD$) for cortical femoral, front and rear tibias are: 51.4 ± 11.8 nm, 47.1 ± 11.6 nm and 49.5 ± 13.0 nm, respectively. Differences between different bone sites are highly significant ($0.05 < P < 10^{-3}$). Different bone use for each bone site exerts differing pressure conditions to each site and as a consequence at least their strength has to be, respectively adapted. Collagen fibrillar parameters could easily be one of these adaptations. These results are in agreement with the Ca/P ratio values obtained for the same bone sites.

COLLAGEN BONE AND SKIN STRUCTURE IN HEALTH AND DISEASE. IMAGE PROCESSING AND QUANTITATIVE ULTRASTRUCTURAL STUDIES

M. Tzaphlidou
Medical Physics, Medical School, Ioannina
University, Ioannina, Greece

The non-mineral portion of bone is mainly collagen and most of the body's collagen is found in the bone and skin. The predominant collagen of bone is type I. Dermal skin is also largely composed of type I collagen, although type III is also present. Connective tissue greatly contributes to the strength of the bone. Bone

without collagen is brittle. It has been demonstrated that structural abnormalities in type I collagen may explain some cases of severe osteoporosis. We reasoned that factors that affect type I collagen might affect both the skeleton and the skin. Thus, we studied the structural changes in the bone and skin in response to inflammation-mediated osteoporosis and ovariectomy. Collagen structural changes (fibril architecture and diameter) were detected, at the ultrastructural level, in bone (trabecular and cortical) and skin specimens from inflamed rabbits and ovariectomized rats. In treated animals the arrangement of fibrils was anarchic. The overall collagen fibril architecture was disturbed compared to normal. Treated collagen fibrils' mean diameter values were significantly altered man those from controls, in all tissues examined. The banding patterns of fibrils were normal in all cases; however, measurements by a computerized method of measuring axial periodicity of fibrils indicated significantly lower values for treated than untreated samples pointing to an alteration of tissue mechanical properties upon osteoporosis. Results show a correlation between the effects induced either by inflammation or ovariectomy in bone and skin collagen. The question of whether these changes play a role in the pathogenesis of osteoporosis remains to be demonstrated.

BONE CHANGES DEPEND ON BONE DENSITY IN MURINE OSTEOARTHRITIS

S. M. Botter¹, G. J. V. van Osch², J. Day²,
E. Waarsing², N. Kops², J. A. N. Verhaar² H. A. R.
Pol¹, H. Weinans², J. P. T. van Leeuwen

¹ Department of Internal Medicine

² Department of Orthopaedics, Erasmus Medical
Centre, Rotterdam, The Netherlands

Osteoarthritis (OA) is characterized by cartilage damage and bone changes such as subchondral sclerosis and formation of bony outgrowths (osteophytosis). Although these changes increase the amount of bone in the affected joint at the end-stage of OA, it is not known whether this has negative consequences for disease progression. The cause of increased bone formation should lie in increased trabecular bone remodelling, but little is known about this process. We therefore took a dual approach to study the OA process:

- (1) to establish how trabecular bone changes after induction of OA; and
- (2) to discover whether bone density has a role in this process.

As models, we used the low bone density mouse strain (LBM) C57B1/6 and the high bone density mouse strain (HBM) C3H/HeJ (male, both $n = 6$). OA was induced with an intra-articular injection of bacterial collagenase into the right knee, destabilizing the knee joint. The left knee served as a saline-injected control. After 4 weeks, the animals were sacrificed and the bone structure of the knee joints was digitized using a micro-CT scanner. We only analyzed the tibial epiphysis, calculating the following parameters: bone density (BV/TV), trabecular connectivity, the degree of plate-like structure and trabecular thickness. Next, 8–10 sections spaced 100 μm apart were histologically analyzed for cartilage damage and osteophyte formation.

The collagenase injection induced cartilage damage, which was 2.7-fold higher in HBM. Osteophytosis was found to be similar in both mouse strains. Micro-CT analysis of the saline-injected knee joints demonstrated the basal difference in bone structure between LBM and HBM. Compared to sali-

ne-injected knees, induction of OA in HBM led to a higher (+17%) trabecular connectivity and to a less plate-like structure in the epiphysis. In addition, significant decreases in bone density (-6%) and trabecular thickness (-22%) were found. In LBM the bone structure also became less plate-like, but not as pronounced as in HBM, and decreases in bone density and trabecular thickness were not observed.

Induction of OA in murine knee joints caused trabecular bone remodelling in the tibial epiphysis in both high and low bone density mice. Bone density plays a role in this process, as the observed bone changes were more pronounced in mice with a high bone density. This may explain the more severe cartilage damage in these mice, thereby substantiating the mutual interaction of bone and cartilage in OA.

CORRELATION OF NANOMECHANICAL PROPERTIES AND BONE ORGANIC/INORGANIC COMPONENTS IN OSTEOLATHYRITIC TREATED RAT BONES

I. Manjubala¹, P. Roschger², E. Paschalis²,

R. Zochrer³, H. S. Gupta¹, K. Klaushofen², P. Fratzl¹

¹ Department of Biomaterials, Max-Planck Institute for Colloids and Interfaces, Potsdam, Germany

² 4th Medical Department, LBIO, Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, Vienna, Austria

Osteolathyrism is a generalized tissue defect, causing a defective collagen crosslink in bone and tendons. Beta-aminopropionitrile (BAPN) is the most active lathyritic agent, which irreversibly inhibits lysyl oxidase. The basic unit of the bone material is the mineralized collagen fibril, which combines two materials at the nanometer scale: Collagen, which is

a soft and tough material and carbonated apatite, which is a stiff and brittle material. The changes in mechanical properties of tendon collagen due to BAPN treatment has been reported (1). The aim of this study is to investigate the correlation of the effect of lysyl-oxidase-cross-link-deficient collagen on mechanical properties of bone. The bone sections from vertebral bone of rats, treated with BAPN for 4 weeks, were used for this study. The measurements were performed on regions consisting of both normal bone before treatment and affected newly formed bone after treatment. The variations of local properties were investigated by two complementary methods, back-scattered electron imaging (qBEI) and scanning nanoindentation. Bone mineral density distribution (BMDD) measured by back scattered electron imaging (2) indicated a reduced mineral content within the newly formed bone matrix. The nanoindentation results suggest that the reduced indentation modulus E_r and hardness of the normal bone before treatment remains unchanged, whereas the newly formed bone in treated rats have low values of E_r (7 to 9 GPa) and hardness compared to untreated bone at the same mineral content. This reveals that the local mechanical properties of bone depend significantly on collagen-cross-links, in addition to the influence of mineral density and mineral particle size distribution.

[1] Puxkandl R, et al: Phil Trans R Soc London (2002) B357: 191-7.

[2] Roschger P, et al: Bone (1998) 23: 319-26.

Anatomic site	Sensitivity (%)	Specificity (%)	+pred value abnormal T	- pred value of normal T
A-P spine	30.1	69.2	65.7	34.2
Lateral spine	80.8	26.5	62.7	47.4
Femoral neck	46.7	63.4	70.0	46.4
Total hip	34.7	85.4	81.3	41.7
Total forearm	54.1	64.1	74.1	42.4

Relationship to significant vertebral deformities. Bone mineral density at anatomic sites.

BONE MINERAL DENSITY FAILS TO PREDICT THE PRESENCE OF SIGNIFICANT VERTEBRAL DEFORMITIES IN TYPE 2 DIABETIC WOMEN

J. P. Sheehan, M. M. Ulchaker

Osteoporosis Diagnostic Center, North Coast
Institute of Diabetes and Endocrinology, Inc.,
Westlake, USA

Background: Type 2 diabetics tend to have higher bone mineral density than non-diabetics; however, non-vertebral fracture risk is increased in diabetic patients. We previously demonstrated that unsuspected significant vertebral deformities are highly prevalent in type 2 diabetic women, yet over 65% of those affected had normal antero-posterior spine and total hip T-scores.

Objectives: To determine the bone mineral density site that best predicts the presence of significant vertebral deformities in type 2 diabetic women at our center.

Methods: We retrospectively identified 116 type 2 diabetic women (median: age 67, BMT 32.27) having multi-site Dual X-ray Absorptiometry scans and a single energy lateral Instant Vertebral Assessment scan performed in 2003. A single team performed, analyzed and interpreted scans. Quantitative morphometry of vertebral height defined a significant deformity as > 20 % reduction in height. Patients' bone mine-

ral density scans were classified at each anatomic site as normal (T-score > -0.99) or abnormal (T-score < -1.00).

Results: 75 (64.7 %) had significant deformities (median: age 68, BMI 32.35); 41 (35.3 %) had none (median: age 64, BMI 32.18). See table for relationship of bone mineral density/deformities.

Conclusions: No anatomic site had sufficient sensitivity or specificity to assist in ruling in/out the presence of significant vertebral deformities. Of all anatomic sites, an abnormal bone mineral density scan at the total hip had the greatest positive predictive value for a patient to have a significant vertebral deformity. No anatomic site had adequate negative predictive value, such that a normal bone mineral density scan did not rule out the presence of a significant vertebral deformity. Instant vertebral assessment is vital to rule in/out the presence of vertebral deformities in type 2 diabetic women.

FOUR MOLECULAR MARKERS FOR ASSESSMENT OF BONE METABOLISM

A. Tamm¹, S. Leedo², K. Rohtla¹, M. Keps²

¹ Laboratory Medicine, University of Tartu

² United Labs, Clinicum of the University

³ Lab. Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Aims of the study: (i) To compare the reference limits of the bone markers in

an Estonian population sample with those recommended by the manufacturers of the reagents (kits), (ii) to examine the behavior of two bone resorption markers and two formation markers in patients with postmenopausal osteoporosis.

Material and methods: 23 healthy women, aged 31–48, mean 37 with normal lumbar DXA finding served as the controls. The study group consisted of 17 patients with postmenopausal osteoporosis (48–65, mean 56 years). Eight of them had received risedronate therapy for 6 months. Bone resorption was assessed by collagen type I C-terminal telopeptide in serum, S-CTX-I (Roche, Elecsys), and by urinary free Dpd (Pyrilinks-D, DPC, Immulite), expressed per mmol creatinine. Bone formation was assessed by serum procollagen type 1 amino-terminal propeptide, S-P1NP, and osteocalcin, Oc, levels (Roche, Elecsys). Spearman's rank correlation and regression analysis were used for data processing.

Results: Several differences were revealed between the upper limits of the normal (ULN) levels in the controls and those recommended by the manufacturers were observed: observed ULN for CTx-I was 48 % and Oc 14 % lower, Dpd/crea 35 %, and P1NP 22 % higher of that given by manufacturers.

In most ($3/4$) cases, women with osteoporosis had elevated resorption as well as increased ($2/3$ of cases) formation of bone collagen. Nevertheless, in an appreciable proportion of osteoporosis cases ($1/4$), bone resorption did not differ from normal. Before risedronate therapy, the two resorption markers showed weak correlation ($\rho = 0.370$). Much stronger was the correlation between the formation markers ($\rho = 0.574$, $P = 0.02$). Surprisingly strong correlation was found between S-CTX-I

and S-P1NP before ($\rho = 0.541$, $P = 0.03$) and during the therapy (0.726 , $P = 0.000$). Regression models including S-P1NP or Oc allowed predicting 25% or more of the variability of S-CTX-I.

Conclusions: (1) Check-up of the reference limits for a population might be helpful in finding valid diagnostic levels, (2) Bone metabolism in women with postmenopausal osteoporosis is heterogeneous, including cases with normal resorption levels. (3) Changes of S-CTX-I are accompanied by synthetic processes in bones.

BONE ALP LEVEL IS ASSOCIATED WITH AORTIC CALCIFICATION

K. Iba, J. Takada, N. Hatakeyama, T. Yamashita
Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University
School of Medicine, Sapporo, Japan

Osteoporosis and atherosclerosis are two major chronic causes of morbidity. Although they tend to be regarded as two independent, age-related processes, in women the prevalence of both disorders increases dramatically after menopause. It has been suggested that there were several possible linkages between vascular calcification and osteoporosis. In addition, the processes of vascular calcification might have a common etiology with bone. According to these observations, we hypothesized that the serum levels of bone metabolic markers were different between osteoporosis patients with and without vascular calcification. In the present study, we examined in a group of postmenopausal women with osteoporosis whether the presence of calcifications in the abdominal aorta was associated with the serum or urine levels of bone metabolic markers. We showed that the serum level of bone-specific alkaline phosphatase activity in osteoporosis patients

with abdominal aortic calcification was of higher value than those without the calcification. On the other hand, there was no significant difference of urine level of NTX and serum level of OC, Ca, and P. Bone-specific alkaline phosphatase was the most important marker for osteoblast differentiation; furthermore, the serum level of its activity might reflect the process of calcification of aorta in osteoporosis patients.

RELATIONSHIPS BETWEEN BODY WEIGHT AND VERTEBRAL BONE ARCHITECTURE IN PRIMATES THAT EXHIBIT A 48-FOLD RANGE IN BODY WEIGHT

R. J. Fajardo¹, J. M. De Silva², L. M. MacLachy²,
M. L. Bonxsein¹

¹ Orthopedic Biomechanics Laboratory, Beth Israel
Deaconess Medical Center, Boston Anthropology,

² University of Michigan, Ann Arbor, USA

Species of larger body weight must modify their behavior, adapt their skeleton to support the load, or risk fracture, an event that may severely impact the animal's Darwinian fitness. To better understand the structural origins of vertebral fragility and gain insight into the mechanisms that govern adaptation of a bone to load, we investigated the relationship between lumbar vertebral body bone structure and body weight (BW) in 30 lumbar vertebrae from ten closely related primate species. Species ranged in BW from 42 g (*Microcebus rufus*) to 2050 g (*Eulemur fulvus*). Intact last lumbar vertebrae were scanned with micro-CT and all parameters quantified in 3D. Regressions between BW and architecture were compared to predictions we developed for the geometric scaling of trabecular bone architecture in lumbar vertebrae, assuming axial com-

pression as the dominant loading regime (Fajardo, 2004). The bone volume fraction and degree of anisotropy were independent of BW. Regression slopes between the remaining cancellous bone features and BW were consistent with predictions for geometric similarity. Trabecular thickness increased (slope = 0.33, $P < 0.0005$, $r^2 = 0.88$) whereas trabecular number (slope = -0.28, $P < 0.013$, $r^2 = 0.66$) decreased with increasing BW. The thickness and volume of the anterior vertebral cortex increased isometrically with BW ($r = 0.68$, $P = 0.003$ and $r^2 = 0.71$, $P = 0.02$). The cross-sectional area of the vertebral body positively correlated with BW, with the slope approximating a value nearly greater than isometry (slope = 0.90, $P = 0.005$, $r^2 = 0.65$). In summary, this cross-species analysis of closely related primates shows that cancellous bone structural variables are either unchanging with BW or maintaining geometric similarity. These results imply either that lumbar vertebral cancellous bone in larger species is under-built for its BW or that in smaller species it is over-built. Clearly, the vertebral body functions as a composite structure with a combination of cancellous and cortical bone providing structural competence. Our findings imply that the vertebral body cancellous bone does not adapt to the greater load, incurred by increasing body weight and therefore suggest that it serves primarily to distribute the load to the cortical shell.

BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER IN DOGS

M. Belic¹, V. Kusec², A. Svetina¹, R. Turk¹

¹ Department of Pathophysiology, Faculty of
Veterinary Medicine, University of Zagreb Clinical

² Institute of Laboratory Diagnosis, Clinical
Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia.

Measurement of bone markers for assessment of bone metabolism in clinical veterinary practice is not fully established. The aim of this study was investigation of standard bone markers in dogs treated in outpatient clinic and their relationship to clinical data. Blood samples were obtained during routine diagnostic procedures in 89 dogs and the following bone markers measured in sera by commercial kits: bone alkaline phosphatase, osteocalcin, and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen. Clinical data included age, body weight, sex, neutered or no-neutered status, and diagnosis. The results showed a statistically significant and positive correlation between the measured bone markers osteocalcin and telopeptide ($r = 0.408$; $P = 0.0005$), osteocalcin and bone alkaline phosphatase ($r = 0.291$; $P = 0.006$), and telopeptide and bone alkaline phosphatase ($r = 0.249$; $P = 0.02$). Correlation between osteocalcin and age was statistically significant and negative ($r = -0.315$; $P = 0.003$), and positive between telopeptide and body weight ($r = 0.325$; $P = 0.002$). No difference for bone markers existed between sexes or diagnosis groups, i.e., between control animals, bone-related diseases, and other conditions. The observed association between bone formation and resorption markers confirmed coupling of bone cell actions. Osteocalcin decrease with age revealed changes of skeletal growth, and the positive relationship of telopeptide with body weight indicated the impact of muscle mass on bone turnover. Utilization of bone marker measurement in veterinary medicine could be considered for evaluation of bone turnover and study of bone metabolism. Determination of bone

markers for diagnostic purpose in dogs requires further investigation.

ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISMS WITH BONE MINERAL DENSITY AND FRACTURE RISK IN OSTEOPOROTIC WOMEN

S. Clausmeyer, C. Haag, E. Schulze, K. Frank-Raue, F. Raue

Endocrine Practice, Prof. Raue, Heidelberg, Germany

Osteoporosis is a multifactorial disorder, influenced by both environmental factors and a complex genetic background. In recent years, a growing number of possible candidate genes have been identified. We evaluated the role of several polymorphisms for bone mineral density (BMD) and fracture risk in a cohort of osteoporotic patients from our endocrine practice.

Twelve polymorphisms in nine candidate genes were studied, including vitamin D receptor (VDR; *BsmI* in Intron 8), collagen type1a1 (COL1A1; G1546T, *Spl* estrogen receptor α (ESR1; *XbaI* in Intron 1), osteoprotegerin (OPG; A163G, G209A, T245G in the promoter), interleukin-6 (IL-6, G-174C), transforming growth factor β (TGFB; C-509T, Leu10Pro), lactase (T-13910C), bone morphogenetic protein 2 (BMP2, Ser37Ala), and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR; Ala222Val). In 101 women with osteoporosis aged 65 ± 11 years, BMD was measured at the lumbar spine by DXA. 58 patients 68 ± 10 years, mean T -score -2.5) with one or more osteoporotic fractures were compared with 43 patients (age 61 ± 12 years, mean T -score -2.15) without reported fractures. Genotyping was performed after PCR amplification of genomic DNA by direct sequencing or by melting curve

analysis using sequence-specific hybridization probes (Light Cycler). Distribution of the respective genotypes was found to be in accordance with published data for European populations.

None of the analyzed polymorphisms was found to be more or less frequent in the group of patients with osteoporotic fractures, and there was no significant association of one of the polymorphisms with BMD in the patients with or without fractures, although BMD in fracture patients was significantly lower (0.799 g/cm^2 vs. 0.897 g/cm^2 , $P = 0.007$). Furthermore, there was no enrichment of combinations of certain genetic risk factors in the fracture group compared to the non-fracture group. In conclusion, at present, our data do not support the idea that a patient's individual risk for loss of BMD or osteoporotic fractures in the clinical practice can be predicted based on molecular genetic testing. Environmental factors, such as lifestyle and concomitant diseases in elderly patients, may be much more relevant for development of osteoporosis.

THE ROLE OF COLLAGEN I ALPHA1 SP1 POLYMORPHISM AND ULTRASOUND TRANSMISSION VELOCITY IN COLLES' FRACTURE PREDICTION DEPENDS ON BODY WEIGHT

M. Weichetova, J. J. Stepan, D. Michahka, T. Haas
Department of Internal Medicine 3, Charles
University, Faculty of Medicine, Prague, Prague,
Czech Republic

To compare the ability of the BMD at distal forearm, COLIA1 polymorphism, and ultrasound stiffness to identify individuals with increased risk of wrist fracture, we studied 183 postmenopausal Czech women

with a wrist fracture and 178 postmenopausal controls aged 45–70 years. The genotypes 'Ss' and 'ss' were significantly overrepresented among fracture cases. The BMD measurements at the femoral neck, total femur, and distal forearm as well as ultrasound stiffness of the heel, BUA, and SOS were significantly lower in the fracture cohort. BMD of the distal forearm was the main determinant of susceptibility to the wrist fracture. Weight, the COLIA1 genotype, and ultrasound SOS further strengthened predictive value of BMD. However, we found an interaction between weight and both the COLIA1 Sp1 polymorphism and ultrasound parameters. Presence of the 's' allele as well as low SOS acted as significant predictors of wrist fracture only in heavier women but not in women with body weight lower than 62 kg. In heavier women, both the COLIA1 Sp1 polymorphism and ultrasound parameters acted as independent markers that contributed to BMD to enhance fracture prediction. However, the COLIA1 enabled a higher specificity (specificity 72.4 %, sensitivity 44.2 %) while SOS enabled a higher sensitivity (sensitivity 73.9 %, specificity, 45.7 %). We conclude that BMD at total forearm, the COLIA1 polymorphism, and ultrasound SOS are independent predictors of wrist fracture in postmenopausal women. The effect of the COLIA1 Sp1 polymorphism and SOS on wrist fracture risk is more pronounced in patients with a higher body weight.

THE OSTEOGENIC POTENTIAL OF SULFATED GLYCOSAMINOGLYCANS

L. Ling¹, M. Sadasivam¹, V. Nurcombe^{1,2}, S. Cool^{1,3}

¹ Laboratory of Stem Cells and Tissue Repair,
Institute of Molecular and Cell Biology Proteos,
Singapore, Singapore

² Department of Anatomy, National University of Singapore, Singapore, Singapore

³ Department of Orthopaedic Surgery, National University of Singapore, Singapore, Singapore

Background: During osteogenesis, osteoblast progenitors are recruited and progressively differentiate into osteoblasts that produce a mineralized extracellular matrix (ECM). Although most of the organic components of ECM are comprised of collagen, growing evidence suggests that the most bioactive element of the developing ECM is its heparan sulfate (HS) glycosaminoglycan complement. These linear, unbranched sugars contain protein-binding domains that regulate the flow of adhesive, mitogenic and differentiative influences that coordinate osteoblast development. Among the HS-binding factors known to be important to this process are FGF-2 and BMP-2. The aim of this study was to compare the osteogenic effects of HS with heparin, rhFGF-2 and rhBMP-2 and heparin together with rhFGF-2 and rhBMP-2.

Method: Varying doses of HS, heparin, rhFGF-2 and rhBMP-2 were applied to rat calvarial osteoblast progenitor cells (RC) and the effects on cell cycle, proliferation and differentiation analyzed. Cell cycle was determined by propidium iodide incorporation, proliferation by cell number and differentiation by a combination of alkaline phosphatase, alizarin red, sirius red and von-Kossa staining and real-time PCR for the following mRNA transcripts: *cbfa-1*, alkaline phosphatase, osteopontin and osteocalcin.

Results: We show that HS and heparin have significant effects on osteoblast growth and development, albeit at varying levels. Cultures exposed to high dose HS showed significant inhibition of both proliferation and differentiation, while low

dose HS had no effect. In contrast, cultures were not responsive to varying doses of heparin, however, when combined with FGF-2 or BMP-2, varying effects were observed. Notably, heparin/FGF-2 significantly increased proliferation compared to FGF-2 alone. Furthermore, FGF-2 and heparin/FGF-2 were shown to reduce the expression of alkaline phosphatase and collagen and completely block mineralization. When combined with BMP-2, heparin increased the differentiative effects of BMP-2.

Conclusion: Sulfated glycosaminoglycans are important regulators of osteogenesis whose effects are determined by growth factor interactions.

Adresa autora:

Prof. ing. Miroslav Petrtyl, DrSc.

České vysoké učení technické v Praze,
Fakulta stavební, Laboratoř biomechaniky
a biomateriálového inženýrství, Thákurova 7,
Praha 6, Czech Republic
e-mail: petrtyl@fsv.cvut.cz

TÉMATIKA PŘÍSPĚVKŮ

K uveřejnění v časopise *Pohybové ústrojí* se přijímají rukopisy prací z oblasti pohybového ústrojí člověka, které se týkají především funkce, fyziologického i patologického stavu kosterního a svalového systému na všech úrovních poznání, diagnostických metod, ortopedických a traumatologických problémů, příslušné rehabilitace a léčebné i preventivní péče. Předmětem zájmu jsou týmové práce z oboru dětské ortopedie a osteologie, dále problémy z oboru biomechaniky, patobiomechaniky a bioreologie. Časopis má zájem otiskovat články kvalitní, vysoké odborné úrovně, které přinášejí něco nového a jsou zajímavé z hlediska aplikací a nebyly dosud nikde uveřejněny s výjimkou ve zkrácené formě.

Redakce přijímá původní práce a kasuistiky, souborné články, které informují o současném stavu v příslušných oblastech souvisejících s pohybovým ústrojím a abstrakty příspěvků z národních a mezinárodních konferencí, věnovaných hlavně pohybovému ústrojí. Původní práce a kasuistiky doporučuje publikovat v anglickém jazyce. Rukopisy jsou posuzovány dvěma (někdy i třemi) oponenty redakční rady.

Příspěvky, uveřejňované v časopise, jsou excerpovány v periodických přehledech *EMBASE/Excerpta Medica*, vydávaných nakladatelstvím Elsevier. Při výběru příspěvků k uveřejnění dáváme přednost rukopisům, zpracovaným podle jednotlivých požadavků pro rukopisy, zasílané do biomechanických časopisů – *Uniform Requirements Submitted to Biomedical Journals* (Vancouver Declaration, *Brit. med. J.*, 1988, 296, pp. 401-405).

ÚPRAVA RUKOPISŮ

Rukopis se píše v textovém editoru ve formátu doc, rtf. Na přiloženém výtisku vyznačte zařazení obrázků a tabulek do textu.

Na titulní straně uveďte název článku pod ním jméno autora, případně autorů, úřední název jejich pracoviště a konečně adresu prvního autora. U českých rukopisů uvádějte název článku a pracoviště také v angličtině. Na další straně uveďte stručný souhrn (do 100 slov), který má informovat o cílech, metodách, výsledcích a závěrech práce, doplněný překladem do angličtiny. Za ním připojte nejvýše šest klíčových slov v češtině resp. angličtině.

Vlastní text je u původních prací obvykle rozdělen na úvod, materiál a metodiku, výsledky, diskusi, závěr a případné poděkování. Souborné referáty, diskuse, zprávy z konferencí apod. jsou bez souhrnu a jejich členění je dáno charakterem sdělení. Před začátky jednotlivých odstavců vynechávejte pět volných mezer. Jednotlivé odstavce by měly mít alespoň čtyři strojové řádky. Slova, která mají být vytištěna proloženě podtrhněte přerušovanou čarou nebo uvádějte v proložené úpravě.

TABULKY A OBRÁZKY

Tabulky předkládejte každou na zvláštním listě s příslušným označením nahoře. Obrázky kreslete černou tuší (fixem) na pauzovací papír. Fotografie musí být profesionální kvality. Vyobrazení se číslují v pořadí, v jakém jdou za sebou v následujícím v textu. Na levé straně rukopisu vyznačujte jejich předpokládané umístění v tištěném

textu. Na zadní straně dole uveďte číslo, jméno autora a jasné označení, kde bude horní a dolní část obrázku. Texty k obrázkům se píší na zvláštní list. U českých rukopisů uvádějte texty k obrázkům i v angličtině. Vítanou pomocí jsou obrázky kvalitně naskenované (rozlišení 300 dpi) a uložené jako typ TIFF File (*.tif) nebo JPEG Bitmap File (*.jpg) na CD-R, který bude vrácen autorovi, tabulky, grafy uložené ve formátech Microsoft Excell (*.xls) nebo jako vektorové obrázky ve formátech (*.eps, *.cdr, příp. Autocadové *.dwg nebo *.dxf).

LITERATURA

Seznam odkazů na literaturu se připojí v abecedním pořadí na konci textu. Odvolání na literaturu uvádějte ve vlastním textu příslušnými čísly v závorkách ().

V seznamu citované literatury uvádějte údaje o knihách v pořadí: příjmení a iniciály prvních tří autorů s případným dodatkem „et al.“, název knihy, pořadí vydání, místo vydání, nakladatel, rok vydání, počet stran: Frost H. M.: The Laws of Bone Structure. 4 ed. Springfield: C.C.Thomas, 1964, 167 s.

Časopiseckou literaturu uvádějte tímto způsobem: příjmení a iniciály prvních tří autorů (u více autorů píše za jménem třetího autora et al.), název článku, název časopisu nebo jeho uznávaná zkratka, ročník, rok vydání, číslo, strany: Sobotka Z., Mařík I.: Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at some Bone Dysplasias. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 1, s. 15–24.

Příspěvky ve sbornících (v knize) se uvádějí v pořadí: příjmení a iniciály prvních tří autorů, název článku, editor, název sborníku, díl, místo, nakladatelství a rok vydání, strany ve sborníku (knize): Mařík I.,

Kuklík M., Brůžek J.: Evaluation of growth and development in bone dysplasias. In: Hajniš K.: ed. Growth and Ontogenetic Development in Man. Prague: Charles University, 1986, s. 391–403.

KOREKTURY

Redakce považuje dodaný rukopis za konečné znění práce. Větší změny při korekturách nejsou přípustné. Prosíme abyste pečlivě zkontrolovali text, tabulky a legendy k obrázkům. Pro zkrácení publikační lhůty tiskárny je možno připojit prohlášení, že autor netrvá na autorské korektuře.

ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ

Rukopisy zasílejte na adresu:

Doc. MUDr. Ivo Mařík, Csc.

Ambulantní centrum pro vady

pohybového aparátu

Olšanská 7, 130 00 Praha 3

Tel./fax: (+420) 222 582 214

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

Jeden výtisk časopisu Pohybové ústrojí bude zaslán bezplatně prvnímu autorovi příspěvku. Další časopisy je možno objednat u vydavatele.

Adresa:

Ambulantní centrum pro vady

pohybového aparátu

Olšanská 7, 130 00 Praha 3

Tel./fax: (+420) 222 582 214

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

SUBJECT MATTER OF CONTRIBUTIONS

The journal *Locomotor System* will publish the papers from the field of locomotor apparatus of man which are above all concerned with the function, physiological and pathological state of the skeletal and muscular system on all levels of knowledge, diagnostic methods, orthopaedic and traumatological problems, rehabilitation as well as the medical treatment and preventive care of skeletal diseases. The object of interest are interdisciplinary papers of paediatric orthopaedics and osteology, further object of interest are problems of biomechanics, pathobiomechanics and biorheology. The journal will accept the original papers of high professional level which were not published elsewhere with exception of those which appeared in an abbreviated form.

The editorial board will also accept the review articles, case reports and abstracts of contributions presented at national and international meetings devoted largely to locomotor system. The papers published in the journal are excerpted in *EMBASE / Excerpta Medica*.

MANUSCRIPT REQUIREMENTS

Manuscripts should be submitted in original (we recommend to the authors to keep one copy for eventual corrections), printed double-spaced on one side of the page of size A4 with wide margins. The contributions (including Illustrations and

Tables) has to be submitted in the well-known computer programs on disk.

While no maximum length of contributions is prescribed, the authors are encouraged to write concisely. The first page of paper should be headed by the title followed by the name(s) of author(s) and his/her (their) affiliations. Furthermore, the address of the author should be indicated who is to receive correspondence and proofs for correction. Papers are reviewed by two (and/or three) opponents.

The second page should contain a short abstract about 100 words followed by the key words no more than 6. The proper text of original paper is laid out into introduction, material and methods, results, discussion and if need be acknowledgement. The reviews, discussions and news from conferences are without summaries and their lay-out depends on the character of communication. The paragraphs should begin five free spaces from the left margin and contain at least four rows.

ILLUSTRATIONS AND TABLES

Authors should supply illustrations and tables on separate sheets but indicate the desired location in the text. The figures should include the relevant details and be produced on a laser printer or professionally drawn in black ink on transparent or plain white paper. Drawings should be in the final size required and lettering must be clear and sufficiently large to permit the necessary reduction of size. Photographs must be of high professional quality. Figure legends should be provided for all illustra-

tions on a separate page and grouped in numerical order of appearance. On the back of figures, their number and name of the author should be indicated.

REFERENCES

References must be presented in a numerical style. They should be quoted in the text in parentheses, i.e. (1), (2), (3, 4), etc. and grouped at the end of the paper in alphabetical order.

The references of books should contain the names and initials of the first three authors, with eventual supplement „et al.“, title of book, number of edition, place of publishing, name of publisher, year of appearance and number of pages, for instance: Frost H. M.: The Laws of Bone Structure. 4. ed. Springfield: Thomas C. C., 1964, 167 p.

The references of papers published in journals should be arranged as follows: the names and initials of the first three authors (eventually after the name of the third author introduce et al.), title of the paper, journal name or its abbreviation, year, volume, number and page numbers, for instance: Sobotka Z., Mařík I.: Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at Some Bone Dysplasias. Locomotor System 1995: 2, No.1:15–24.

The references of papers published in special volumes (in a book) should be arranged in the following order: names and initials of the first three authors, title of paper, editor(s), title of special volume (a book), place of publication, publisher, year of publication, first and last page numbers, for instance: Mařík I., Kuklík M., Brůžek J.: Evaluation of growth and development in bone dysplasias. In: Hajniš K.: ed. Growth

and Ontogenetic Development in Man. Prague: Charles University, 1986:391–403.

Manuscripts and contributions should be sent to the Editor-in-chief:

Assoc. Prof. Ivo Mařík, M.D., Ph.D.

Ambulant Centre for Defects of

Locomotor Apparatus

Olšanská 7

130 00 Prague 3

Czech Republic

Phone/fax: (+420) 222 582 214

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

One journal Locomotor System will be supplied free of charge to the first named author. Additional journals may be ordered from the publishers at time of acceptance.

Address:

Ambulant Centre for Defects of

Locomotor Apparatus

Olšanská 7

130 00 Prague 3

Czech Republic

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

RECENZE

REVIEWS

SMRČKA VÁCLAV

TRACE ELEMENTS IN BONE TISSUE.

Praha: Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2005, 213 s.
(ISBN 80-246-1033-7)

„...prvky kostní tkáně jsou sice jen částí mikrosvěta prvků, ale právě pro svou úzkou návaznost na stavbu kostí mají značný význam v antropologii i v medicíně. Přes jejich poznání se můžeme dostat k vysvětlení podstaty celé řady chorob. Jestliže se dokážeme orientovat ve světě prvků, umožní nám to vyčíst mnoho ze života člověka a okolní přírody,“ tak končí autor publikaci, která si zaslouží pozornosti i čtenářů našeho časopisu.

V lidském těle je obsaženo přes 80 chemických prvků, z toho více než tři desítky v kostním systému. Podle současných poznatků jsou za životně důležité považovány tyto prvky: uhlík, vodík, kyslík, dusík, vápník, hořčík, fosfor, sodík, draslík, chlór, síra. Tyto prvky označujeme jako hlavní prvky či makroprvky. Železo, mangan, měď, zinek, molybden, kobalt, selen, jód, fluor, nikl, chrom, cín, křemík, vanad a olovo označujeme jako mikroprvky, mikroelementy.

Mikroelementy, též označované jako stopové prvky, jsou na rozdíl od makroelementů v tkáních obsaženy ve velmi malém množství (10^{-6} až 10^{-9} mg.kg⁻¹). Jejich název je pozůstatek zájmu prvních badatelů, kteří

je studovali. Dnes je možné tyto prvky detekovat kvantitativně a s velkou citlivostí.

V první části sdělení se autor zaměřil na pohyb prvků mezi půdou, rostlinami a člověkem. Člověk je součástí přírody a nelze ho studovat bez znalosti jeho zapojení do geografického regionu. Charakteristika základních stavebních součástí kosti a metabolismu prvků v kosti je náplní dalších kapitol. Podstatnou část práce autor věnuje způsobu ukládání stopových prvků do kostní tkáně. Otázku řešil modelově. Za modelový prvek zvolil cín. Na základě klinických pokusů prokázal dvě základní cesty cínu do kostního systému. Především se tak děje potravou, z níž nejčastějším zdrojem cínu jsou ovocné šťávy v konzervách. Ty agresivně působí na kovový obal. Značnou roli při vstřebávání cínu v trávicím traktu hraje bílkovinná strava. Druhým zdrojem je prostředí, ve kterém se jedinec pohybuje. Autor prokázal, že zvýšený obsah cínu se vyskytoval zejména u lidí, kteří přišli do styku s pájením, při němž se páry cínu uvolňují do okolí. Dosud se nepředpokládala žádná forma hromadění cínu v organismu. Předložené výsledky v práci však ukazují, že tento předpoklad není oprávně-

ný. Tím by se měly podstatně změnit naše poznatky o úloze tohoto prvku v lidském organismu. Cín představoval modelový příklad, není tedy vyloučeno, že způsob vstřebávání ostatních stopových prvků se může do určité míry lišit a mít vlastní zákonitosti. Z dosud známých poznatků se ukázalo, že například u kadmia a zinku se mnohem více při pronikání do kostního systému uplatňuje mléčná strava a některé odchylné mechanismy v metabolismu prvků. Vyplývá z toho jeden z podstatných úkolů do budoucna. Je nezbytné, aby detailní výzkum byl proveden pro všechny stopové prvky v kostní tkáni.

Při zkoumání vztahu stopových prvků a kostní tkáně je základní otázkou místo a forma jejich uložení. Zde autor prokázal rozdíl mezi výskytem těchto prvků u fétu a dospělého organismu.

U fétu se neprojevovaly statisticky významnější odchylky mezi středem diafýzy a koncovými částmi femuru i středem kostí a chrupavkou, kryjící distální hlavici femuru. Naopak se projevovaly rozdíly mezi středem a chrupavkou kryjící proximální hlavici. U dospělých jedinců se stopové prvky, ve zkoumaném případě cín, ukládají v kostní tkáni jinak. Rozdíl mezi proximální částí a středem diafýz femuru je zde značný, naopak koncentrace prvků ve středu femuru v porovnání s distální částí je nižší. Stejně tak rozdíl středu tibí proti jejich hlavicím je nižší. Cín, stejně jako řada dalších kovových prvků, je rozmístěn v dlouhých kostech lidského organismu podle určitého schématu. Největší koncentrace těchto prvků je v koncových částech dlouhých kostí, v kompaktní střední části je koncentrace nižší. Formu výskytu autor nestudoval, ale předpokládá jejich aktivní úlohu v komplexu metaloenzymů, protože řada z nich se uplatňuje při růstu. Zejména to

platí o zinku, chromu, vanadu a některých dalších.

Nemalou roli mají stopové prvky při růstu organismu. Na základě studia kosterního materiálu autor prokázal, že fáze urychlení i stabilizace růstu známé z antropologických měření dětí se projevují i v koncentraci anorganických prvků. Není možné v plné míře souhlasit, že růst obou dolních končetin si odpovídá. U kostrového materiálu se ukazují rozdíly koncentrace stopových prvků v kostech dolních končetin, což souvisí s předpokladem, že tělo neroste symetricky. Nezávisle na těchto poznatcích, došel k obdobným závěrům německý pediater Hermanussen.

Lze jen litovat, že nejsme v poznání stopových prvků dále a proto nedokážeme vysvětlit příčinu řady nemocí, které se odráží ve stavu kostního systému. Důkladná znalost stopových prvků v kostním systému může v budoucnosti značně obohatit diagnostiku, zejména osteopatii. Zatím u nás chybí kostní referenční vzorky a nejsou vytvořeny normy koncentrací stopových prvků v kostní tkáni pro různá věková období.

Nelze opomenout skutečnost, že právě u cínu se velice zřetelně ukazuje negativní vliv prostředí za poslední desetiletí pro koncentraci kovových prvků v kostní tkáni. Ještě v šedesátých letech 20. století se u mrtvě narozených dětí tento prvek v kostní tkáni nevyskytoval. Přibližně po dvaceti letech se však vyskytoval ve femurech nedonošenců stejně jako u dospělých. Neméně pronikavá fakta pak vyplývají ze srovnání současné populace s populací z počátku letopočtu. I zdravý člověk má v současnosti desetkrát větší hladinu kostního cínu, proti člověku žijícímu přibližně před dvěma tisíci lety. Z toho vyplývá závěr, že cín patří mezi civilizační kontaminátory

naší doby. Jestliže na počátku letopočtu hrálo negativní roli olovo, pak cín je v současnosti přinejmenším stejně nebezpečný. Mimo jiné má vliv na metabolismus vápníku a pravděpodobně i dalších prvků. Zřejmě právě tak lze vysvětlit i větší výskyt osteopatií v současnosti. Ohrožené skupiny jsou zejména lidé s přísunem 50 až 250 mg cínu denně, osoby staré a děti, které nemají dostatečný zdroj zinku, mědi a vápníku, a přesto konzumují stravu z plechových konzerv.

V kapitole – význam sledování stopových prvků v antropologii je rozvinuta metoda rekonstrukce výživy a predikce sociálních vztahů pomocí chemických prvků v kosterních zbytcích, kterou u nás autor s dr. Jamborem a dr. Salašem zavedl. Jestliže v antropologické části práce ke studiu využil prehistorických skeletů, tak v části klinické použil převážně materiálů z klinických pacientů a lidských kadaverů. Vzorky téměř 700 prehistorických skeletů pomohly řešit i problémy rázu čistě klinického.

Koloběh prvků v návaznosti na potravinový řetězec je nutné zkoumat nejen v současnosti, nejen podle místa, ale rovněž podle časové posloupnosti. I to je jeden z podstatných závěrů, ke kterým autor v práci došel. Jedině takto získaná informace má vyšší kvalitu, umožňuje srovnání a nabízí pohled do vývoje. Znamená to samozřejmě orientovat se v archeologii, historických disciplínách a pracovat s materiálem, který poskytují. Přednost takového pojetí názorně ukázalo srovnání koncentrace olova v kostní tkáni u populací žijících v Evropě na počátku letopočtu se současnými. Vyšší koncentrace prvku přesahující 80 mg olova na gram kosti se vykytovala na počátku letopočtu v římských městech a vojenských táborech. Na základě terénního výzkumu autor prokázal, že nej-

nižší byla v místech vzdálených od civilizačních center, například v severní Africe, egyptské Nubii, Pobaltí a v hraničních oblastech Římské říše se Sarmaty. Není přitom bez zajímavosti právě srovnání s výskytem olova u současné populace. Z výzkumu provedeného v letech 1987 – 1988 vyplynulo, že olovo se například u obyvatel Brna v průměru vyskytovalo v množství 11 µg, tedy podstatně méně než u skupin obyvatelstva žijících zde v době Římské říše.

Závěr

Kniha Václava Smrčky „*Stopové prvky v kostní tkáni*“, která vznikla z více než dvacetileté nadšené a nesmírně pilné práce, přináší originální poznatky a náměty pro další experimentální práce teoretických, preklinických a klinických odborníků, zabývajících se výzkumem pojivové tkáně na různých úrovních poznání mikrostruktury a makrostruktury skeletu, ale i odborníkům a výzkumným pracovníkům v potravinářském průmyslu.

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

Olšanská 7

130 00 Praha 3

RECENZE

REVIEWS

HORÁČKOVÁ L., STROUHAL E., VARGOVÁ L.

ZÁKLADY PALEOPATOLOGIE

Panorama biologické a sociokulturní antropologie 15 (editor J. Malina)
Brno: Nadace Universitas Masarykiana, Edice Scientia 2004

Pokud nejste studentem 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy nebo Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, nebudete asi vědět, že existuje obor paleopatologie. Byl založen u příležitosti pitvy staroegyptské mumie v americkém Detroitu v roce 1973. V celosvětovém měřítku jej pěstují a propagují členové Paleopatologické asociace se sídlem v Lexingtonu, stát Kentucky, USA. Jde o komplexní obor navazující na archeologii, antropologii a medicínu, který se zabývá patologickými změnami na kostrách a mumiích dávných populací lidí i zvířat. Tím rekonstruuje podstatnou část jejich nemocnosti.

Autoři knihy pracují v tomto oboru desítky let, takže monografii napsali převážně z vlastní zkušenosti. Použili přitom jednak naše domácí prameny, jednak nálezy získané při čs. a českých výzkumech na pohřebištích Starého Egypta. Doplnili je údaji z naší i světové literatury.

Na téměř 200 stranách předkládají čtenáři přehledné kapitoly o postavení paleopatologie v soustavě věd, jejích pramenech a přínosu příbuzným vědám. Následuje stručná historie, dnešní stav paleopatologie i metody používané při výzkumu.

V odborných kapitolách probírají autoři vrozené anomálie a dysplázie, těžkou fyzickou námahou vyvolávané degenerativně produktivní choroby, druhy úrazů a záměrné zásahy jako deformace lebek, trepanace, skalpování, kauterizace, amputace a násilný výkon práva.

Na kostech je možno rozpoznat i záněty, jednak hnisavé (septické) komplikující úrazy nebo vznikající šířením infekce krevní cestou z ložisek dřímajících v organismu, jednak aseptické vyvolané fyzikálními, chemickými i dosud neúplně známými vlivy.

Vedle těchto nespecifických zánětů působených směsí různých mikroorganismů, lze odlišit záněty specifické, působené jedním druhem mikroorganismů, vyvolávajících typickou imunitní odpověď. Dnes je lze detekovat i pomocí DNA mikroorganismu, pokud se v kosti zachová. Mezi nimi jsou obávané nemoci jako tuberkulóza, lepra, syfilis, ale i mor, cholera, neštovice nebo dětská obrna, které kdysi kosily nebo mrzačily spousty nemocných. Některých z nich se obáváme podnes.

Rozsáhlá kapitola o nádorech uvádí jejich benigní druhy, které nemocné obtě-

žují nebo poškozují, bezprostředně však nevedou k smrti. Jsou známy z nejrůznějších zkoumaných populačních vzorků a člověk je zřejmě zdědil od svých živočišných předků.

Zhoubné čili maligní nádory zatím neznáme ze starší a střední doby kamenné, kdy lovci a sběrači převážně kočovali. Nejstarší nálezy pocházejí z dob, kdy se skupiny lidí usadily na jednom místě, což se dalo zvláště ve vesnicích zemědělců mladší doby kamenné. Zhoubné nádory škodí nejen bezprostředně svým invazivním růstem, rozrušujícím okolní tkáň, ale i následným vytvářením vzdálených dceřinných ložisek (metastáz). Kapitola uvádí druhy dosud rozpoznáných nádorů i relativní frekvenci jejich výskytu.

Další kapitoly obsahují kostní změny prozrazující chudokrevnost, poruchy metabolismu i endokrinní nemoci (např. hypofýzy, příštítných tělísek či pankreatu).

Kostní projevy indikují i přítomnost zatím nezařazených nemocí jako mykóz, Pagetovy, Scheuermannovy a Legg-Calvé-Perthes-Maydlovy choroby.

Zvláštní kapitola je věnovaná mumiím a jejich významu pro paleopatologii, zvláště pro detekci některých vnitřních a parazitárních chorob. Poskytují představu o přírodním prostředí a způsobu života starých Egyptanů.

Další kapitola pojednává o metodice a historii kazivosti chrupu, obrušování zubů, výskytu kořenových ložisek, paradentóze, horizontální hypoplázie skloviny vyvíjejících se zubů a ortodontických anomálií.

Text uzavírá historický souhrn uvádějící počátky, kulminaci, pokles i vymýcení různých nemocí.

Jako „zaostření problému“ je zařazen nálezný hromadného hrobu z bitvy u Slavko-

va jako výstižný příklad paleopatologického rozboru.

Jako „rozvolnění problému“ přidal editor výňatek ze své knížky „Amor: Počítačový systém k automatickému generování milostných scén“ (Brno 1993).

Kniha je opatřena daty o autorech, dále citovanou, použitou a doporučenou literaturou, výkladovým slovníkem důležitějších pojmů a orientaci usnadňujícím rejstříkem.

Tato první česká monografie o dosud málo známém oboru je napsána srozumitelně a čtivě. Může být vhodnou pomůckou nejen pro studenty a pracovníky příbuzných oborů (archeology, antropology a lékaře různých specializací), ale i zájemce o život, nemoc a smrt v minulosti z řad nejširší veřejnosti.

Doc. MUDr. Václav Smrčka, CSc.

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

Olšanská 7

130 00 Praha 3

ŽIVOTNÍ JUBILEA

ANNIVERSARIES

PROFESOR MUDr. JAROSLAV BLAHOŠ, DRSc. 75 LET

23. června 2005 oslavil pan prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc své 75. narozeniny v kruhu své rodiny, svých přátel a kolegů na půdě Lékařského domu v Praze. Výjimečnou osobnost profesora Blahoše všem přítomným přiblížil jeho kolega a přítel, vynikající řečník Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., děkan Lékařské fakulty JEP v Hradci Králové a předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. Následoval zástup gratulantů a hojné občerstvení doprovázené cimbálkou do pozdních večerních hodin.

Internista-endokrinolog, pedagog, dlouholetý prezident České lékařské společnosti J. E. Purkyně, emeritní prezident Světové lékařské asociace (1999–2002), člen korespondent



prof. Blahoš ve své pracovně v Lékařském domě

francouzské Národní lékařské akademie, člen Královské lékařské společnosti Velké Británie, zahraniční člen Ruské lékařské akademie, zakládající člen České lékařské akademie, člen Učené společnosti ČR. Prezident Havel mu udělil Státní vyznamenání za zásluhy (2000) a prezident Chirac ho jmenoval Rytířem Čestné legie (2002). Čestný občan svého rodiště – Horažďovice a měst Miami a Manily. Člen zahraničních odborných společností, nositel Ceny J. E. Purkyně, zlaté medaile 2. LF UK, Zlaté medaile Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, Univerzity J. A. Komenského v Bratislavě a dalších poct.

30. června roku 2005 se dožil významného životního jubilea předseda České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, pan prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. I když při pohledu na jeho úspěchy se zdá, že vše muselo být vždy ideální a bezproblémové, každý život má své jednoduché i složitější stránky. Jaroslav Blahoš se narodil v Horažďovicích, kde byl jeho otec významným a oblíbeným právníkem. Tedy až do roku 1948, kdy mu byla advokátní kancelář zavřena a majetek zabaven. Přesto se Jaroslavu Blahošovi podařilo úspěšně vystudovat gymnasium a následně Lékařskou fakultu UK v Plzni, kterou ukončil – jak jinak než sub auspiciis v roce 1955. Už začátek odborné kariéry ve Františkových lázních jej začal směřovat k zájmu o metabolismus, endokrinologii a minerální hospodářství. Klíčovým však byl nepochybně jeho desetiletý pracovní poměr v Endokrinologickém ústavu. Tady by se daly najít nejen důvody jeho endokrinologické atestace a specializace, ale především jeho celoživotní fascinace metabolismem, endokrinními regulacemi, hormony a – naštěstí pro něj osobně, ale i pro medicínu celou – metabolismem vápníku a dalších minerálních látek, nutricí a metabolismem kostí a celým vnitřním lékařstvím. Jistě by stálo za to sledovat kolik špičkových odborníků vyrostlo z lůžně Endokrinologického ústavu, to by ale byla jiná kapitola. Skutečností je, že Jaroslav Blahoš se naučil internu, endokrinologii a osteologii opravdu dobře. Stal se nejen jedním ze špičkových odborníků u nás, ale zcela samozřejmě se prosadil i v zahraničí. Jeho jméno se stalo pojmem v Evropě i ve světě, především díky publikacím a odborným článkům, ale i díky jeho osobnímu šarmu a komunikačním schopnostem v mnoha jazycích. Spolu s přáteli a kolegy organizoval semináře o metabolismu kostí, semináře, které svůj původní rozměr v Revmatologickém ústavu dalece přerostly a které položily základ dnešní Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu.

Po listopadu 1989 přišel k růstu odbornému i růst funkcí a povinností. Ihned jakmile bylo možno uspořádat svobodné volby v České lékařské společnosti JEP, byl jednoznačně zvolen jejím předsedou a od té doby je v této funkci volbami opakovaně potvrzován. Myslím si, že si nikdo ani nedovede představit lepšího předsedu a je jaksi „samozřejmě“ znovu a znovu volen, protože výsledky jeho práce jsou nepopíratelné. Natolik nepopíratelné, že ho vynesly do dalších mimořádných funkcí, mnohdy u nás ani nedoceněných. Profesor Blahoš byl v roce 1998 zvolen předsedou World Medical Association, společnosti, která sdružuje lékaře celého světa. Stal se (po Janu Evangelistovi Purkyněm jako druhý Čech) korespondujícím členem Francouzské lékařské akademie. Nelze vypočítat čestná členství v tuzemských i zahraničních odborných společnostech a jiná vyznamenání. Tak alespoň dvě – již tři roky je nositelem českého státního vyznamenání (Medaile za zásluhy I. stupně), v roce 2002 byl jmenován Rytířem Řádu francouzské legie.

Kdo jej nezná osobně (pokud takoví jsou), ale možná právě ten, kdo jej zná dobře, je vždy fascinován jeho neutuchající aktivitou. Je zcela neúnavný tělesně i duševně. Po dlou-

hých mezinárodních letech z kongresů, kdy většina ostatních usíná únavou a změnou časových pásem, baví prof. Blahoš ty, kteří vzdorují únavě jako výtečný vypravěč, a až odpadnou i tito, tak si v hlavě sumarizuje nové poznatky a dojmy. To co si jiní složitě zapisují si on drží v hlavě a dokáže s tím pracovat. Jeho schopnost vyhmátnout to opravdu nové a dát to do souvislostí mne uvádí do nekončícího úžasu. Je skvělý vypravěč v tom nejlepším slova smyslu. Dokáže podat odborné téma jako detektivní příběh, zaujmout pro ně posluchače a současně je pobavit. Dokáže bavit společnost svými zážitky, ale i přehledem o umění a hudbě. Je renesanční osobností v pravém slova smyslu.

Nelze mu přát nic jiného, než aby si všechny své schopnosti ponechal, aby nám byl ještě dlouho skvělým učitelem a rádcem a aby nám dopřál s ním strávit ještě mnohá léta.

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Děkan Lékařské fakulty JEP v Hradci Králové

Předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu

Při příležitosti takto významného životního jubilea bychom rádi připomněli pana profesora z doby jeho pedagogického působení na FDL UK v Praze.

Otevřený dopis šéfredaktorovi Pohybového ústrojí:

Několik vzpomínek k jubileu Prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc.

Vážený pane šéfredaktore, milý Ivo Maříku.

K úvahám o odborné dráze a životě pana profesora Blahoše, se necítím povoláný ani po Tvém oslovení. Mohu si však živě vybavit vzpomínky na asistenta Blahoše, který nás oba společně učil prvním krůčkům ve vnitřním lékařství na půdě Interní kliniky Pod Petřínem, Fakulty dětského lékařství v Praze.

Oba dobře víme, že se pan profesor Blahoš za uplynulých 35 let, pokud neporovnáváme právě barvu jeho vlasů, nezměnil. Jiskrný pohled byl současně receptorem i efektozem jiskrného ducha již u mladého asistenta Blahoše. Svoji lásku k životu a kráse neměl uzamčenu ve svém nitru, ale dokázal ji přenášet na okolí. Vnitřní pohotovost k veselí a nakažlivý úsměv byly výrazem jeho osobnosti. Tyto charakteristické rysy asistenta Blahoše nevedly ke snížení jeho učitelských nároků, ale spíše naopak. Prověřování znalostí studenta nespočívalo nikdy v náhodných sondách do jeho namemorovaných informací, položená otázka byla jenom úvodem k diskuzi o podstatě problému a souvislostech. Následoval rozbor kaskády medicínských asociací, odpovídající vzájemné provázanosti všech orgánů a systémů. Vše

vycházelo z téměř pansofistických znalostí našeho učitele. Požadavky asistenta Blahoše byly ovšem podloženy jeho vynikající schopností naučit. Dovedl informace vpravit do našich myslí tak, aby je bylo možno snadno vybavit nejen v situacích rigorózní zkoušky, ale i za náročných okolností medicínské praxe. Tak mohu při své práci využívat poznatky, které nám asistent Blahoš před více než třetinou století předával. Při oprášení starého sešitu s poznámkami z jeho endokrinologických přednášek ještě dnes s údivem zjišťuji, že vlastně nebylo třeba nic zapisovat – vše je zapsáno v paměti.

Odebrání pacientovy anamnézy v podání asistenta Blahoše velkoryse přesahovalo běžný pracovní rámec sběru informací o nemoci a předchorobí. V rámci třeba i stručného pohovoru se stal lékař spojencem pacienta a pacient spojencem lékaře ve smyslu po letech vytvořeného pojmu – vzájemné partnerství. U takto vyšetřeného pacienta by se lékař vskutku nemusel obávat jeho právníků a jistit se rafinovanými forensními opatřeními před případnou stížností. „...a paní, jak vám drží účes?“ byla například doporučená a více než odborně vytříbená úvodní otázka na funkci štítné žlázy. Větší počty endokrinologických příznaků v komplexu hůře zapamatovatelných klinických obrazů máme dodnes zvýrazněny mnemotechnickými pomůckami, které jsme si z přednášky odnesli. Klinická pozorování byla bližší životu než suché vědě. Tak nám as. Blahoš navrhoval, abychom se více věnovali českým pohádkám, ovšemže z endokrinologického aspektu. „Baba Jaga není nic jiného, než pěkně vykreslený případ arachnodaktylie. Také pacienti Dlouhý, Široký a Bystrozraký zasluhovali urgentní doporučení na endokrinologii. Jejich diagnózy gigantismus, diabetes insipidus a exophthalmus byly velmi suspektní. Přednáška se neomezovala jenom na českou literaturu, ale byla i pobídkou k cestám po vlasti za poznáním. „...a až budete mít chuť na cestování, tak si zajedte, prosím, na výlet do Českého Krumlova. Na tamním zámku je maskarní sál, kde jsou na zdi vyobrazení překrásní endemičtí kretění“. Po létech jsem je vyhledal. Schola ludus.

Ze vzpomínek na Interní kliniku Pod Petřínem s asistentem Blahošem mně vyvstávají další zážitky. Jedním z nich byly diskuze mezi tehdejším přednostou profesorem Otou Gregorem a oponujícím asistentem Blahošem. Například otázka optimálních gramatických tvarů u řeckých či latinských pojmů nemohla ani při velké vizitě nechat tyto dva lékaře chladnými. Po urputném, ale rytířském souboji na chodbě oddělení potom udiveným studentům prof. Gregor vysvětloval: My máme s panem asistentem společnou velkou lásku – jsou to nejrůznější jazyky, živé i mrtvé. Nezůstávalo však jen u akademických problémů. Asistent Blahoš, který byl také naším kroužkovým učitelem, se naší skupině studentů věnoval i po práci v rámci společných setkání a zejména při oslavách „státnic“ v útulné malostranské hospůdce „U Schnellů“. Kouzlo společného posezení, okoušeného zážitku, vypravěčským nadáním a pouhou blízkostí asistenta Blahoše za stolem s plzeňským ilustrují příznivou atmosféru našich prvních kontaktů s medicínou.

Prim. MUDr. Jiří Novák
přednosta dětského oddělení
Nemocnice Litomyšl.

I další vzpomínka patří do doby, kdy pan profesor Blahoš byl asistentem na interní klinice Nemocnice Pod Petřínem a měli jsme to štěstí, že byl naším kroužkovým učitelem.

S nostalgií vzpomínám na jeho vědecké bádání v oblasti kalcitoninu v začátku sedmdesátých let, kdy nám bylo o více než 30 křížků méně. Pan asistent své „oblíbené“ studenty vyznamenal aktivní účastí na klinické studii, jejímž cílem bylo zjistit účinky syntetického lososího kalcitoninu na základní a vybrané biochemické markery krevního séra a moče u nemocných, ale i zdravých jedinců. Byl jsem jedním z vyvolených studentů. V té době jsem aktivně vesloval, a proto byl považován za vhodnou osobu do kontrolní skupiny. Experiment spočíval v ranním odběru krve a moče na lačno, aplikaci kalcitoninu, vypití 1,5 litru neslazeného čaje a opakování odběru krve a moče v časovém odstupu 3-4 hod. Bylo horké léto, trénoval jsem každý den, někdy i dvoufázově. Výsledky mých laboratorních vyšetření se dosti odlišovaly od ostatních z kontrolní skupiny (zřejmě v důsledku dehydratace), a tak jsem jako kontrolní jedinec zklamal očekávání a byl z této prioritní studie vyřazen. Přesto jsem však státní závěrečnou zkoušku z interny s úspěchem složil.

Později jsem využil zkušeností pana profesora Blahoše při léčení osteoporózy z inaktivity u svých pacientů s osteogenesis imperfecta. Na základě vlastních zkušeností s velmi dobrými účinky kalciotropních léků (kombinace kalcitoninu, kalcia a tachystinu) na hojení zlomenin, paklobů a korekčních osteotomií u dětí se syndromem vrozené kostní lomiivosti se medikamentosní léčení stalo nepostradatelnou součástí chirurgických výkonů na Dětské ortopedické klinice FN v Motole již koncem osmdesátých let. Až o 10 let později se v literatuře objevily práce s příznivým působením bifosfonátů u této velmi závažné vrozené vady skeletu. I v dalších letech mi byl profesor Blahoš rádcem při metabolickém léčení některých raritních kostních dysplazií a nejednou jsem ocenil jeho taktní podporu v profesním životě.

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

vedoucí Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu
Praha 3

Kromě v záhlaví uvedeného výčtu nejvýznamnějších ocenění a poct, kterých se panu profesorovi Blahošovi dostalo doma i v zahraničí si málokdo vzpomene, že pan prof. Blahoš začátkem devadesátých let nepřijal nominaci na funkci děkana 2. LF UK v Praze (k velké škodě celé FN v Motole). Rádi bychom uvedli, že pan profesor stál v roce 1994 při založení odborného časopisu „Pohybové ústrojí, pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii“ a je členem redakční rady časopisu. Při příležitosti životního jubilea před 5 lety byl profesor Blahoš jmenován čestným členem „Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání“, založenou a velmi úspěšně vedenou více než 10 let panem prof. MUDr. Milanem Adamem, DrSc. Profesor Adam v časopisu PÚ přiblížil čtenářům osobnost profesora Blahoše jako jednoho z nejvýznamnějších žijících lékařů. Pokračující „Společnost pro pojivové tkáně“ udělila panu profesorovi Blahošovi při příležitosti 75. narozenin medaili za zásluhy o rozvoj vědy.

Členové redakční rady časopisu Pohybové ústrojí a výboru Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP přejí jubilantovi zdraví, spokojenost, mnoho sil, aby mohl předávat své životní zkušenosti mladším kolegům a další významné úspěchy ve vědecké a celospolečenské práci, které si všichni nesmírně vážíme.

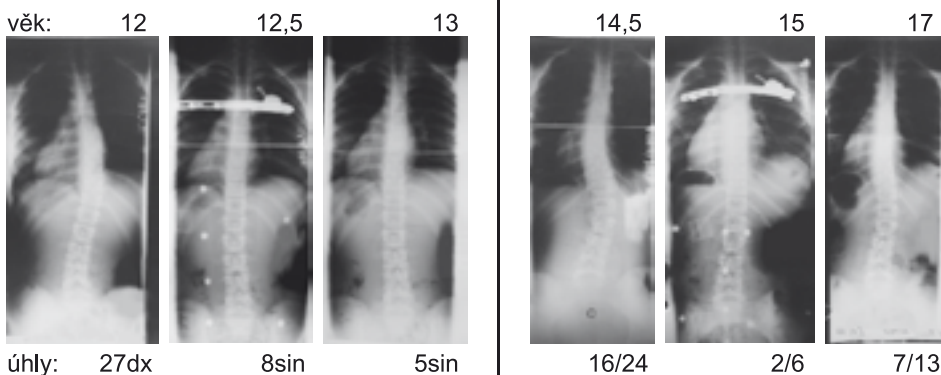
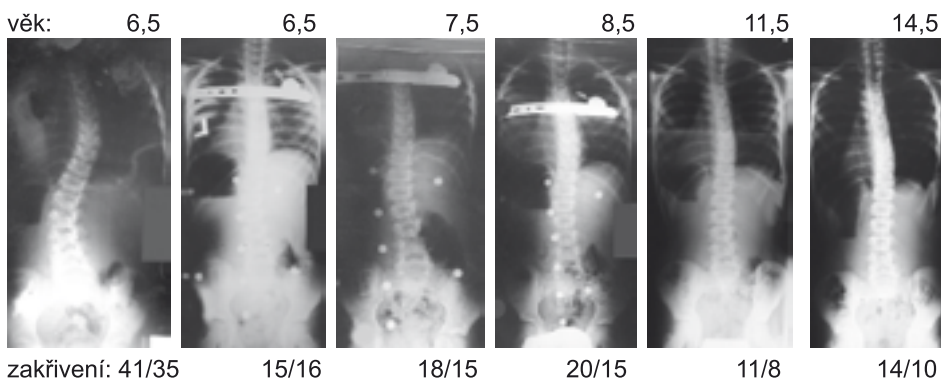
Za redakční radu časopisu Pohybové ústrojí
a výbor Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP
Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.



prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. s MUDr. Jiřím Novákem primářem dětského oddělení v Litomyšli při oslavě narozenin jubilanta

Firma **ortotika s.r.o.** se proslavila kvalitními trupovými ortézami, které zajišťují vysokou úspěšnost léčby skoliózy korzetoterapií. Náš velmi bohatý archiv prokazuje, že při svědomitém používání dochází díky výraznému korekčnímu efektu ortéz v infantilním, juvenilním a časně adolescentním období k často zásadnímu trvalému snížení skoliotických křivek. V několika případech máme zdokumentovánu velmi úspěšnou léčbu i křivek "beznadějných" v pozdějším adolescentním věku, kdy bývají pozitivní trvalé změny křivek méně výrazné, standardně však ortézy zabrání typické pomalejší progresi v období před dovršením kostní zralosti.

... několik příkladů korzetoterapie ...



www.ortotika.cz



Skenování odrazových předloh a reálných předmětů do formátu 305 × 457 mm a tloušťky 20 mm, transparentních předloh (pozitivů i negativů) do formátu 250 × 457 mm na skenerech Heidelberg TOPAZ II a Imacon FLEXTIGHT 848. Retuš a barevné úpravy skenovaných i dodaných obrazů na monitoru EIZO CG220. Sazba, zalomení textu a následné operace. Grafické návrhy. Zprostředkování digitálního i ofsetového tisku.



Ortopedická protetika Praha s.r.o.

**Výrobce individuálních
ortopedicko-protetických pomůcek**

zajišťuje:

- Lékařské vyšetření pacienta a předpis pomůcky
- Zhotovení všech individuálních ortopedických pomůcek (protézy HK a DK, končetinové a trupové ortézy, měkké bandáže, ortopedickou obuv, ortopedické vložky apod.

provozní doba:

po 7.30–17.00; út–čt 7.30–16.00; pá 7.30–15.00

Ortopedická Protetika Praha s.r.o., Kloknerova 1/1245, 148 00 Praha 4
tel.: 272 932 241–6, l. 131, tel./fax: 272 937 386, e-mail: protetika@seznam.cz
Metro C stanice Chodov, dále autobus č. 118 stanice Dědinova – budova MEDICENTRUM

Partner všech zdravotních pojišťoven v ČR

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA PORUCH KOSTNÍ REMODELACE

PYRILINKS™



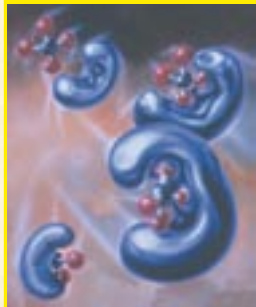
RESORPCE
Pyrilinks
Pyrilinks-D

PROLAGEN-C™



FORMACE
Prolagen - C

ALPKHASE-B™



FORMACE
Alkphase - B

NOVOCALCIN™



FORMACE
NovoCalcin



Laboratorní medicína a. s.

BioVendor - Laboratorní medicína a.s.
Central Trade Park, Evropská 873,
664 42 Modřice, Česká republika

Tel: +420 549 124 111, Fax: +420 549 211 465
e-mail: info@biovendor.cz
www.biovendor.cz, www.biovendor.com