

---

# POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ro ník 6, 1999, íslo 1

## REDAK NÍ RADA

VEDOUCÍ REDAKTOR: MUDr. Ivo Ma ík, CSc.  
ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO REDAKTORA: Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc.  
V DECKÝ SEKRETÁ : MUDr. Miloslav Kuklík, CSc.

## LENOVÉ REDAK NÍ RADY

Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc.	Doc. MUDr. Vladimír K íž
Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, 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.
Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.	MUDr. Václav Smr ka, CSc.
Prof. PhDr. Vladimír Karas, DrSc.	Doc. PhDr. Ji í Straus, CSc.
Prof. MUDr. Jaromír Kolá , DrSc.	RNDr. Mgr. Miloš Votruba, CSc.
Doc. MUDr. Petr Korbelá , CSc.	Doc. MUDr. Radko Vrabec, CSc.
Doc. Dr. Med. Kazimierz S. Kozlowski, M.R.A.C.R.	MUDr. Jan Všetí ka RNDr. Otto Zají ek, CSc.

---

### **Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.**

ISSN 1212-4575

Vydává Ortotika s.r.o., Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Spole nost pro výzkum a využití pojivových tkání a Národní léka ská knihovna. Vychází 4x ro n . Ro ní p edplatné 240 K . Excerptováno v Excerpta Medica.

V roce 1998 vyjde jako dv dvoj ísla s p edplatným 120 K za rok.

Tiskne PeMa, Nad Primaskou 5, Praha 10. Po íta ová sazba Ortotika s.r.o.

Návrh obálky Rudolf Štorkán. Rozši uje Postservis, Pod bradská 39, Praha 9.

Objednávky p íjímá Ortotika s.r.o., U Invalidovny 7, 180 00 Praha 8,  
tel./fax/zázn.: (02) 2481 6481 nebo Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,  
Olšanská 7, 130 00 Praha 3, tel./fax: (02) 697 2214.

Rukopisy zasílejte na adresu: MUDr. Ivo Ma ík, CSc., Žitomírská 39, 110 00 Praha 10  
nejlépe v b žném textovém editoru na disket , nebo i jen v napsané form .

Vydavatel upozor uje, že za obsah inzerce odpovídá výhradn inzerent..

asopis jakožto nevýd le ný neposkytuje honorá e za otišt né p ísp vky.

Podávání novinových zásilek povoleno editelstvím poštovní p epravy Praha  
. j. 2980/97 ze dne 31. 7. 1997.

---

---

# LOCOMOTOR SYSTEM

## Advances in Research, Diagnostics and Therapy

Published by Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus affiliated to Dept. of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science Charles University in Prague, Ortotika s.r.o., National Medical Library and Society for Connective Tissue Research and Biological Use, 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 Petrtýl  
Scientific Secretary: Miloslav Kuklík

### Editorial Board:

Milan Adam	Ivan Mazura
Jaroslav Blahoš	Ctibor Povýšil
Ivan Hadraba	Miroslav Petrtýl
Karel Hajniš	Milan Roth
Josef Hyánek	Václav Smrčka
Jaromír Kolář	Jiří Straus
Petr Korbělá	Miloš Votruba
Kazimierz Kozłowski	Radko Vrabec
Vladimír Kříž	Jan Všetíček
	Otto Zajíček

Submitted papers: Locomotor System will review for publication manuscripts concerned with progress in research of connective tissue and biological use, 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. Contents of journals and summaries of papers are available at Internet: [www.ortotika.cz](http://www.ortotika.cz). 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

## 1 + 2/1999

Pokroky ve výzkumu, diagnostice  
a terapii

# LOCOMOTOR SYSTEM

## 1 + 2/1999

Advances in Research, Diagnostics  
and Therapy

### OBSAH

#### SOUBORNÉ REFERÁTY

- Mazurová F, Mazura I, Mařík I. Možnosti diagnostiky achondroplazie a neurofibromatózy (NF-1) molekulárně genetickými metodami.....6
- Strouhal E, Kuklík M. Paleopatologie - historie a současnost.....11
- Janíček P. Struktura a vymezení bioinženýrských oborů .....16
- Procházková J. Dentinogenesis imperfecta jako jeden ze symptomů osteogenesis imperfecta a vrozené vady dentinu.....24
- Petrtyl M. Biomechanické a biotermodynamické zákonitosti remodelace kostní tkáně .....28
- Adam M. Osteoporosa - diagnosa a léčba (dopis předsedy Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání ministry zdravotnictví).....73

#### PŘÍKLADNÉ PRÁCE

- Vukasinovic Z, Zajic L, Slavkovic S, Vukadin O, Milickovic S. První zkušenosti s trojitým pánevní osteotomií v Jugoslávii.....49

#### KASUISTIKY

- Hasegawa T, Kozlowski K, Nishimura G,

### CONTENTS

#### REVIEWS

- Mazurová F, Mazura I, Mařík I. The possibilities of diagnostics of achondroplasia and neurofibromatosis (NF-1) with the use of molecular genetic methods.....6
- Strouhal E. Paleopathology - history and present.....11
- Janíček P. The structure and delineation of bioengineering branches.....16
- Procházková J. Dentinogenesis imperfecta as a one symptom of osteogenesis imperfecta and an inborn errors of dentine.....24
- Petrtyl M. The biomechanical and biotermodynamical laws of bone tissue remodeling.....28
- Osteoporosis - diagnosis and treatment (a letter of head of the Society for Connective Tissue Research and Biological Use to Minister of Health).....73

#### ORIGINAL PAPERS

- Vukasinovic Z, Zajic L, Slavkovic S, Vukadin O, Milickovic S. The first experience with triple pelvic osteotomy in Yugoslavia.....49

#### CASE REPORTS

- Hasegawa T, Kozlowski K, Nishimura G,

Hara H, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Nagai T, Tsuchiya Y: Spondylo-metaphyseální dysplazie s regresivní platyspondylií.....53

#### KONFERENCE

XII. evropský sjezd paleopatologické společnosti, Praha - Plzeň, 26.-29. srpna 1998.....60

IV. setkání evropské skupiny pro denzitometrii v pediatrii, Praha, 25. září 1998.....62

#### ZPRÁVY

Slovo tená m.....5

Charta práv dětí v nemocnici.....59

Zpráva o innosti Spole nosti pro výzkum a využití pojivových tkání, (Praha, CZ) v roce 1998.....70

Zpráva o innosti Odborné společnosti ortopedicko-protetické eské lékařské společnosti J.E. Purkyn v roce 1998.....72

SM RNICEAUTOR M.....76

Hara H, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Nagai T, Tsuchiya Y: Spondylo-metaphyseal Dysplasia with Regressive Platyspondyly.....53

#### CONFERENCES

XIIth European Meeting of the Paleopathology Association, Prague - Pilsen, Czech Republic, August 26 - 29, 1998.....60

IVth Meeting European Group for Densitometry Measurement in Paediatrics, Prague, September 25, 1998.....62

#### NEWS

A word to readers.....5

The Charter of Children's Rights in Hospital.....59

Activities of the Society for Connective Tissue Research and Biological Use, (Prague, Czech Republic) in 1998.....70

Activities of the Czech Society for Prosthetics and Orthotics of the Czech Medical Society J. E. Purkyn in 1998.....72

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS....78

S p ísp íním váženého pana Rudolfa Štorkána byla upravena titulní strana obálky asopisu. Histologický obraz osteomalacie je nahrazen histologickým preparátem **renální osteopatie (osteodystrofie)**. Preparát byl op ít poskytnut laskavostí váženého pana profesora MUDr. C. Povýšila, DrSc.(II. patologicko-anatomický ústav, 1. LF UK v Praze).

#### Errata:

1. Pohybové ústrojí 3 + 4, 1998, strana 150, Obr. 6a,b. Varozita - chybn ě, správn ě - valgozita.

2. Pohybové ústrojí 3 + 4, 1998, strana 205 - dokon ění lánku "Seminá o podologii".

"...V íme, že se již osv ědí ený zp sob pé e o nohy, podporovaný firmou Ortotica s.r.o. rozší í mezi terénní ortopedy, ale i pediatriy v celé R."

Omlouváme se autor ěm za nedopat ění, která vznikla ve studiu pí kopírování souboru.

redakce

## Vážení tená i, auto i a inzerenti,

velmi nás těší Váš zájem o náš časopis. Doufáme, že Vás i v tomto roce zaujmou souborné referáty, periodické práce, kasuistiky, zprávy o výsledcích konferencí a symposiích s náplní, která souvisí s pohybovým ústrojím na všech úrovních poznání. I v roce 1999 chceme v našem časopise dát prostor pro nejlepší disertační práce a přehledné výtažky z odborných prací z oborů týkajících se pohybového ústrojí, které je nutno zpracovat do formy souborných referátů, periodických prací i kasuistik s přihlednutím ke směrnicím vydavatele pro autory periodického časopisu. Z hlediska tematiky si nejvíce ceníme interdisciplinárních zaměření periodického časopisu. Uveřejníme i práce zahraničních autorů.

Podmínkami našeho zájmu jsou práce vycházející z výzkumu a biologického využití pojivových tkání, biochemické, morfologické, genetické i molekulární diagnostiky, kostního metabolismu, medikamentózního a chirurgického léčení systémových kostních dysplazií, primárních i sekundárních metabolických kostních chorob, končetinových anomálií a kombinovaných vad pohybového aparátu. Ve větším rozsahu bychom chtěli publikovat periodické články z oblasti deské ortopedie a osteologie. Zvláštní pozornost vnujíme pracím z oblasti biomechaniky a neuroadaptivních změn skeletu, bioreologie, klinické antropologie a paleopatologie. Vítané jsou periodické články v nově etiotopogenezi, diagnostice a léčení osteoporózy a osteoartrózy.

V tomto čísle uvádíme směrnicí pro autory. Periodické práce i kasuistiky doporučíme publikovat v angličtině. Cílem uveřejnění periodického časopisu je splnění požadavků kladených na odborné časopisy z hlediska jejich využitelnosti v mezinárodní praxi. Oživením časopisu jsou oznámení o činnosti odborných v deských společnostech, inzercí našich i zahraničních firem apod.

Stále platí nabídka Prof. Zorana Vukašiniće, M.D., Ph.D., periodického oddělení deské ortopedie Speciální ortopedické nemocnice "Banjica" v Bělehradu a vedoucího redaktora Acta Orthopaedica Iugoslavica, který nás vybídl k publikování v tomto indexovaném časopise (EMBASE/Excerpta Medica, Biomedicina Serbica).

Omlouváme se za opožděné vydávání časopisu v roce 1998, kdy jsme vydaly dvě čísla z ekonomických důvodů. Od roku 1997 zajišťuje vydávání celého ročníku firma Ortotika s.r.o. a spoluvydavatelé Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání a Národní lékařská knihovna ve spolupráci s dalšími subjekty.

Vydavatel Ortotika s.r.o. umožní uveřejnění obsahu všech čísel vydaných v letech 1994 - 1999 na Internetu: [www.ortotika.cz](http://www.ortotika.cz). Budou uvedeny i souhrny periodických prací a kasuistik s klíčovými slovy. Doporučíme autorům, aby využili této příležitosti a **souhrn** i **summary** psali co nejvýstižněji.

Redakční rada

MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY ACHONDROPLAZIE  
A NEUROFIBROMATÓZY VON RECKLINGHAUSEN,  
TYP I METODAMI MOLEKULÁRNÍ GENETIKY

<sup>1)</sup>F. MAZUROVÁ, <sup>2)</sup>I. MAZURA, <sup>1)</sup>I. MA ÍK

<sup>1)</sup>Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu affiliované ke  
Katedře antropologie Přírodovědné fakulty Karlovy university,  
Olšanská 7, Praha 3

<sup>2)</sup>Katedra antropologie a genetiky Přírodovědné fakulty UK, Praha

Mazurová F, Mazura I, Ma ík I. The possibilities of diagnostics of achondroplasia and neurofibromatosis von Recklinghausen, type 1 with the use of molecular genetic methods

*Key words: achondroplasia, neurofibromatosis von Recklinghausen, NF 1, molecular genetic diagnostics.*

**Úvod:**

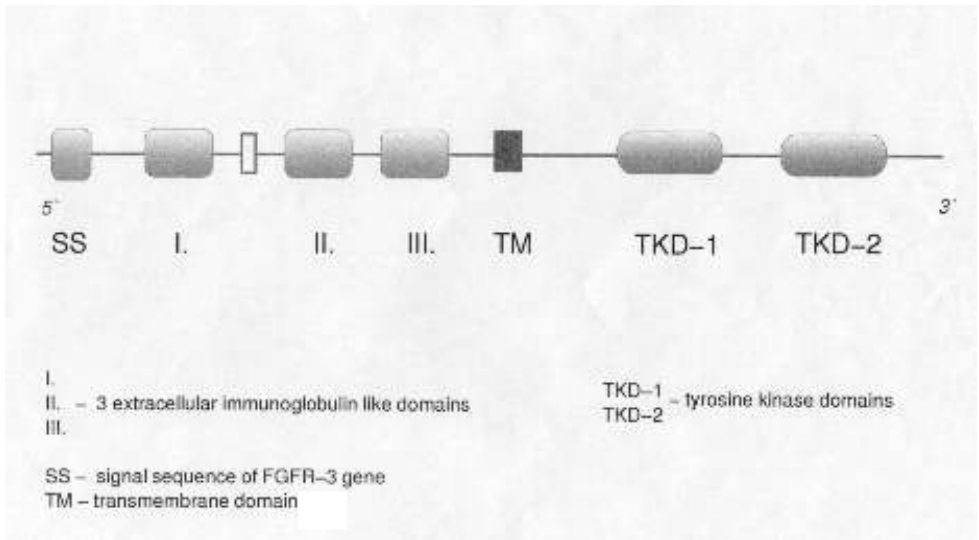
Souasně možnosti molekulární genetiké diagnostiky stále více ovlivují jak v asné vyhledávání genetikých determinant onemocnění, tak kontrolu lé by již klinicky manifestovaných příznaků. Dnes je známo již více než 3 000 definovaných lidských dědičně vázaných chorob, jejichž příčinou jsou mutace v jediném genetikém lokusu - monogenní onemocnění (3). Mezi taková dědičně vázaná onemocnění adíme i ob klinické jednotky, achondroplazii a neurofibromatózu von Recklinghausen. Zatímco první je výsledkem mutací ve fibroblastovém receptoru 3, lokalizovaném na chromozómu 4, druhá diagnóza NF 1 a 2 jsou výsledkem mutací v genech umístěných na chromozómech 17

resp. 22. Diagnostické postupy mohou být pestré a záleží na znalosti konkrétního případu, aby mohl být zvolen optimální diagnostický postup. Znalost rodinné anamnézy, případně možnost nahlédnout do již dříve prováděných genetikých analýz v rodokmenu, výrazně urychlí a zjednoduší další molekulární genetiké testování. A koliv se v obou případech, achondroplazie a neurofibromatózy, jedná vždy o monogenně vázaná onemocnění, postupy a volba diagnostických metod jsou různé.

**Charakteristika achondroplazie**

Klinický obraz onemocnění je charakterizován dlouhým trupem, krátkými končetinami, především v horních segmentech ramenní a stehenní kosti, relativní makrocephalií, lumbální lordózou, dalšími abnormalitami skeletu jako jsou například atlantookcipitální nestabilita a porucha mezielistních vztahů. Pozorovány jsou rovněž obtíže s vývojem motorických funkcí charakterizované kolébavou chůzí. Popisována je vyšší mortalita jedinců s achondroplazií v období asného dětství a

**Fig. 1. Transmembrane domain (TM) of FGFR-3 gene.**



ve 4. a 5. deceniu. Výrazn jší fenotyp se všemi uvedenými znaky je více patrný u homozygot (vysoká letalita) (5,6).

### **Genetika achondroplazie**

Achondroplazie je onemocnění, jehož příčinou je soubor mutací v genu pro FGFR-3 (fibroblast growth factor receptor 3), nacházející se na krátkých raménkách chromozomu 4 (p 16.3) distálně od genu pro Huntingtonovu choreu. Způsob dědičnosti je autosomálně dominantní se 100% penetrancí. Frekvence v populaci bývá odhadována na 1 : 15-45000. Pouze 10 % všech případů achondroplazie je familiárního původu, z čehož vyplývá, že asi 90 % jedinců s achondroplazií jsou nové mutace (vyšší věk otců). 25 % potomků

rodí – heterozygot je v riziku přenosu homozygotního stavu pro mutace v FGFR-3 genu (8).

FGFR-3 je protein o velikosti 115-150 kD patří do rodiny transmembránových glykoproteinů, vážících skupinu nejméně 9 polypeptidových molekul, fibroblastových růstových faktorů s pleiotropním efektem na neurální buněčnou linii a vývojová stadia tkání. Tyto membránové receptory se vyznačují vysokou afinitou a poměrně nízkou kapacitou. Kromě FGFR-3 patří do této rodiny také receptory FGF-1 a FGF-2 a celá tato skupina se vyznačuje vysokou homologií a také alternativním sestavením na úrovni mRNA v proximální imunoglobulinové doméně. Z těchto vlastností vyplývá rovněž tkáňová

---

specifická strukturální variace receptor a jejich alternativní vazba s fibroblastovými receptorovými faktory v závislosti na typu tkáně (8).

Gen pro FGFR-3 je složen ze 3 extracelulárních domén podobných imunoglobulinu, dále z transmembránové domény a ze 2 tyrosin kinázových domén. (obr. 1). Kromě těchto definovaných jednotek jsou v genu přítomny ještě signální sekvence pro zahájení transkripce a také exon mezi 1. a 2. imunoglobulinovou doménou nejasné etiologie. Významnou roli pravděpodobně sehrávají FGF receptory v embryogenezi, nebo jejich vysoké hladiny byly stanoveny jak v germinálním epitelu neurální trubice myši, tak v gliích adultního mozku a v buňkách ductus cochlearis. Pozorována byla také exprese v chrupavčitých rudimentech vyvíjející se kosti a v chrupavce a i enchondrální osifikaci.

### **Achondroplazie - molekulární genetická diagnostika**

Současné možnosti molekulární genetické diagnostiky se odvíjejí od znalosti přesné lokalizace nalezených mutací v transmembránové doméně FGFR-3 genu. Dostupné databankové zdroje hovoří o těchto typech mutací ve FGFR-3 genu, a to: a) v kodónu 375 GGC záměna 1 nukleotidu na TGC, vedoucí k výměně aminokyseliny glycinu za cystein. Další 2 popsané mutace byly nalezeny v kodónu 380, z nichž první b) je majoritní tranzice guaninu za adenin (GGG->AGG), vedoucí k záměně glycinu za arginin, c) a druhá je minoritní transverze guaninu za cytosin ve stejné pozici (GGG->CGG), v jejímž důsledku je glycin oproti záměně za arginin (9,8).

Z hlediska molekulární genetické

diagnostiky se jedná o poměrně jednoduchou genetickou analýzu, využívající polymerázovou a ligationovou reakci pro amplifikaci příslušné části genu a následnou restriktivní analýzu pomocí specificky štěpících restriktivních endonukleáz, rozlišujících jednonukleotidové záměny v pozici 1138 transmembránové domény FGFR-3 genu (Msp I, Sfc I). Za určitých okolností může být použita i sekvenční analýza, což ale předpokládá dostupnost náročně a poměrně ekonomicky nákladného sekvenčního zařízení (9,5,6).

Pro vlastní provedení diagnostiky mohou jako zdroje nukleové kyseliny posloužit leukocyty, lymfocyty, amniocyty, choriové klky, fixované tkáně v parafínu (případně již zemřelých osob) i střešní buňky sliznice. Rutinní diagnostika bývá provedena do 2-3 týdnů po odběru kompletního rodokmenu. Prenatální vyšetření je možné realizovat do 7-10 dnů od data odběru.

### **Neurofibromatóza von Recklinghausen, typ 1 a 2**

Neurofibromatózy jsou klinicky i geneticky odlišné, autosomálně dominantní dědičné choroby, predisponující postiženého jedince k expresi maligních nádorů nervového systému. Je známa celá řada nejznámějších forem neurofibromatózy, ale typ 1 a 2 jsou nejčastějšími a také nejzávažnějšími známými formami (7).

#### Neurofibromatosis, typ 1 (NF-1)

NF-1 je autosomálně dominantní dědičná choroba s frekvencí výskytu 1 : 3000 živě narozených a její klinický obraz je velmi variabilní s klasickými Lischovými uzlíky u více než 90 %



---

pacient . Dalšími klinickými znaky jsou tzv. skvrny bílé kávy (café-au-lait), jejichž počet a velikost závisí na stáří postiženého jedince, a také mnoho etně neurofibromy (více než 90 % pacient ). Popisovány jsou typické abnormality skeletu (skolióza u 30 % osob s NF-1 a pseudoarthróza tibie u 3 % pacient ). Vývoj maligních tumorů je pozorován u 3-5 % jedinců NF-1 (3).

NF-1 gen je lokalizován na dlouhém raménku chromozómu 17 a je rozložen na 350 kilobází na dlouhém úseku genomické DNA. Kóduje nejméně 56 exonů a také zde je pozorován alternativní sestavení v různých lidských tkáních tak, že výsledná molekula mRNA může mít velikost od 11 do 13 kb. Genovým produktem tohoto genu je protein zvaný neurofibromin o délce 2485 aminokyselin. Mezi 840. - 1200. aminokyselinou se nachází proteinová doména, korespondující s proteinem aktivujícím GTPázu a její homologie s genovým produktem kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* a IRA-1 (inhibitor of ras mutants) vede k domněnce, že mutace v NF-1 genu porušují signální cestu k ras onkogenu (10).

Diagnostika NF-1 molekulárně - genetickými technikami.

Možnosti diagnostiky jsou etně, počinaje vazebnou analýzou v rodinách (4), kde není znám konkrétní typ mutace, přes klasickou diagnostiku využívající polymerázové a zové reakce až k nejnovějším molekulárně genetickým testům, jakými jsou PT (protein truncation) test a sekvenční analýza.

Dva poslední jmenované testy jsou v zahraničí používány stále i pro svou přesnost a úplnost informace o jednom z nejvážnějších lidských genů, jakým je NF-1 gen. Právě PT-test, využívající

reverzní transkripce ze sestavené mRNA do sekvence nukleotidů tzv. cDNA (complementary DNA) je, zdá se, pro tento typ diagnostiky velmi vhodný a poskytuje kompletní informaci o celém genu.

### Neurofibromatóza, typ 2 (NF-2)

Tento typ neurofibromatózy je méně frekventován než typ NF-1 a je charakterizován postižením 8. hlavového nervu, nervus statoacusticus, z něhož v tšinou vyrůstají bilaterálně akustické neurinomy.

NF-2 gen je lokalizován na chromozómu 22 (q1,2) a kóduje 4,5 kb dlouhý transkript, zvaný schwannin (1).

Diagnostika NF-2 molekulárně - genetickými technikami.

Možnosti diagnostiky jsou především v klonování a následné sekvenční analýze exponované oblasti chromozómu 22, kde kromě genu-kandidáta, kterým se zdá být právě schwannin, se nacházejí další transkripty jako například EWS (Ewing sarcoma) gen, NEFM (neurofilament heavy chain) gen a také 4,5 kb dlouhý mRNA transkript neznámé exprese.

### **Literatura:**

1. MacCollin et al. Mutational analysis of patients with neurofibromatosis 2. *Am.J.Hum.Genet.*, 1994, 55, s. 314-320.
2. McKusick V. A. Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, 11th ed., Baltimore, John Hopkins, 1994.
3. Mařík I, Kuklík M. Generalizovaná forma neurofibromatózy von Reclinghausen 1. typu s lokalizovaným gigantizmem : souborný referát s kasuistikou. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, 4, s.150-162.

- 
4. Mazura I, Mazurová F, Korabná M, Petráková A. Diagnostika neurofibromatózy von Recklinghausen (NF-1) metodou polymerázové reakce (PCR). *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, .3, s. 118-123.
5. Mazurová F, Mazura I, Kuklík M, Mařík I. Možnosti prenatální diagnostiky achondroplazie molekulárními genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, .4, s. 145-149.
6. Mazurová F, Mazura I, Zeman J, Hoza J. Achondroplazie: Molekulární genetická diagnostika mutace FGFR 3 v genu pro receptor - 3 fibroblast . s. *Pediat*, 51, 1996, .5, s.296-299.
7. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. 2nd ed. Baltimore. Johns Hopkins University Press, 1992.
8. Rousseau F et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor 3 in achondroplasia. *Nature*, 1994, 371, s. 252-254.
9. Shiang R et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR-3 cause the most common form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*, 1994, 78, s.335-342.
10. Xu G et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell*, 1990, 62, s. 599-608.
- Adresa:**  
**Doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.**  
**Katedra antropologie a genetiky lovků a primátů**  
**Přírodovědecké fakulty UK**  
**Viničná 7**  
**128 43 Praha 2**

## PALEOPATOLOGIE - HISTORIE A SOUČASNOST

<sup>1)</sup>E. STROUHAL, <sup>2)</sup>M. KUKLÍK

<sup>1)</sup>Ústav dějin lékařství 1. LF UK, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2  
<sup>2)</sup>Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu afiliované ke Katedře antropologie a genetiky 1. LF UK Praha, Olšanská 7, 130 00 Praha 3

### Summary:

History and present of this newly defined discipline is outlined. The work of several authors has been mentioned. New methods were applied. The autopsies of Egyptian mummies are very important for medical purposes. Cockburn created the Paleopathological Club /Association/ in 1973. Specialized journals are published since 1974.

In Czech Republic, this discipline is recognised by anthropologists and medical doctors from 1988.

*Key words: paleopathology, mummies, DNA analysis, osteology*

### Úvod do problematiky

V srpnu 1998 se konala 12. konference členů Paleopatologické asociace v Praze a Plzni - a to v rámci oslav založení Karlovy univerzity v Praze.

Velký rozvoj paleopatologie v posledních 25 letech je výsledkem pohotovité aplikace moderních výzkumných metod medicíny a přírodních věd i organizátorského úsilí asociace zabývající se chorobami dávných lidských a zvířecích populací.

V počátcích této disciplíny u nás patřil zásluha J.N. Ermákovi v roce 1851, kdy zkoumal dvě egyptské mumie v etn

jejich histologie - popsal a nakreslil arteriosklerotické změny aorty padesátileté až sedmdesátileté ženy (5).

Základním pramenem zůstává studium chorobných změn u dávných lidí a zvířat z vykopaných kosterních pozůstatků, tedy zpravidla kostí a zubů. Ve zvláštních podmínkách se mohou zachovat i celá těla dávných lidí, například v dřevěném nebo umělé mumifikace jako výsledek zmrazení ve větrném ledu nebo vlivem ponoření do bahenních vod (6). Paleopatologie využívá též kresek, maleb, sošek a podobně - tzv. ikonografie.

Paleopatologie se stala samostatným vědním oborem od 70. let a představuje interdisciplinární přesek archeologie, fyzické antropologie a lékařských věd. Tyto obory spolupracují k odborné exhumaci koster a mumií lidí dávných populací a k jejich studiu moderními prostředky a lékařskými metodami.

### Metodologické postupy

Jde především o zevní ohledání, rozbalování a pitvu mumií. U vzácných musejních exponátů se postupuje šetrněji, například endoskopicky a odebírají se jen malé vzorky tkání k studiu. Používá se rentgenologických i CT metod. Jde zejména o určení pohlaví a stáří

---

zachovalých zbytků zemřelých osob i určení jejich patologických změn. Tyto postupy mohou být analogické s těmi, které jsou používány v kriminalistice.

Objev rentgenových paprsků umožnil první snímky mumií, u nichž jsou popsány i anomálie a patologické nálezy. U starých Egyptanů byl prokázán výskyt bilharziózy, arterioosklerózy, neštovic, tumorů, kostních lézí a dalších onemocnění. Neméně významné jsou histologické metody (5,6). Tkáň je nutno rehydratovat.

Často jsou studovány změny stavby kostní tkáně. Prokazuje se především osteolýza nebo osteoporóza, charakterizovaná ubýváním kostní trámy, ale i množením kostních trámů (periostóza) a další patologické procesy, například nádorové nebo hnisavé. Metodologicky se využívá různých typů elektronové mikroskopie (rádkovací, transmisní, analytické, skenovací).

Molekulární biologie a genetika jsou nejpřesnější v rozpoznávání různých parazitů. Lidé dávných dob stejně jako dnešní lidé trpěli etnými parazitárními chorobami. Průkaz parazitů je totiž silně limitován u vysušených mumií klasickými imunohistologickými metodami (2). Využívá se monoklonální protilátkový test (4).

Studium chorob, v etn infekcích, má v paleopatologii význam především z populačního hlediska. Růžnými autory (například Ruffer, cit. podle 5) byla prokázána u starých Egyptanů bilharzióza, neštovice a jiné choroby. Důležitá je především studium populačních celků z určitých lokalit s přesnějším datováním.

Využití molekulární biologické diagnostiky přispívá k poznání organismů pomocí specifických sekvencí DNA (využití je analogické jako v

kriminalistice). Malá množství se mohou pro diagnostické účely zmnožit technikou polymerázové řetězové reakce. DNA lze izolovat z kostí i mumií. Podrobná charakteristika těchto metodik by si vyžádala samostatné sdělení. Každá živá organizma jako jedinec i species má specifické sekvence DNA, které mohou sloužit k jeho identifikaci. Pomocí fragmentů DNA můžeme tak určit u dávných lidí i mykobakterie tuberkulózy (stejně jako u současníků), méně spolehlivě tyfus, mor a další mykotická, parazitární a virová onemocnění.

V Egyptě je sledován výskyt parazitárního onemocnění schistosomiózy po více než 5000 let - je srovnávána u současné situace s minulostí. Proměny dávných populací - epidemie, má význam i pro současnost, v kontextu s dalšími výšetřeními.

Cílem diagnostiky není jen samotná choroba, ale i její interpretace. Vznikly tak například významné mezinárodní týmy pro studium lepry a tuberkulózy.

Studium kosterního materiálu (kostí a zubů) je doplňováno RTG vyšetřeními v etn studiích patologie chrupu u starých Egyptanů. Byly zkoumány kostry mladopaleolitického lovce z Předmostí na Moravě, pozůstatky eských králů a jiných osobností, ale i trepanace a umělé deformace lebek. Důležitá je také patologie fosilních živočichů, nebo velkou část nemocí zděděných od těchto fosilních předků. Existuje sada analogických chorob i u současných obratlovců a lovců (3).

Studium mumií je především z hlediska molekulární biologie. Výsledky komplexních výzkumů zahrnujících i molekulární diagnostiku, jsou referovány v Paleopathology Newsletter a dalších periodických (5).

V souvislosti s paleopatologií je třeba připomenout organizaci "Paleopatologická asociace", dříve nazývaná Paleopatologický klub, což je víceméně neformální sdružení několika set až tisíc osob s tiskovým orgánem výše zmíněným (5). Asociace má i svou francouzskou a britskou sekci.

Evropští paleopatologové se setkávají každé dva roky v návaznosti na kongresy Evropské antropologické asociace od r. 1976 (Londýn), v r. 1978 (Toronto), Caen (1980), Middelburg (1982), atd. V srpnu 98 zasedal v Praze a Plzni. Setkání se zúčastnila stovka badatelů z 19 evropských zemí a 4 zámořských států. Sdělení byla zaměřena na problematiku infekcí, vrozených vad, metabolických poruch, zánětů, traumat a nádorů. Zasedání bylo doplněné výstavkou paleopatologických exponátů z Čech, Moravy, Rakouska, Itálie a Katalánie.

### **Přehled některých pracovišť a osobností zabývajících se paleopatologií.** (autor pracovišť – tématika charakteristiky)

V. Berný, Praha, ČR, Bordeaux, Francie, osteologická problematika

W. Heinrich, Wien, Krems, Rakousko, osteologické studie z kosterních pozůstatků středověkého Eggenburgu a jiných míst v Rakousku, studium mumie Oetztlalu

L. Horáková, ČR, paleopatologie nových moravských nálezů

V. Kuželka, Praha, ČR, kostní patologie

A. Němečková, ČR, paleohistologie

S. Pääbo, Lipsko, SRN, molekulární genetické studie mumií jako první na světě

J. Ramba, Praha, ČR, problematika asymetrií obličeje v souvislosti s temporomandibulárním kloubem, traumatologie, vrozené vady v materiálu prehistorického i středověkého

M. Schulz, Goettingen, paleopatologická histologická diagnostika SRN

M. Stloukal, Praha, ČR, paleodemografie, kloubní a artritická onemocnění asného středověku, zdravotní stav chrupu staroslovanských populací z Moravy, posttraumatické změny, amputace, kongenitální anomálie

E. Strouhal, Praha, ČR prehistorie zubního kazu, nádorová problematika koster, studium egyptských mumií

M. Thurzo, Bratislava, SR, ankylóza zápěstí v asného středověku

E. Vlček, Praha, ČR, studium významných osobností v historii například Pěmislavců, Habsburkové

L. Vyhnánek, Praha, ČR, spondylologie, patologie kraniálního a postkraniálního skeletu arteriosklerosa u egyptských mumií

## **HLAVNÍ OKRUHY CHOROB STUDOVANÉ PĀLEOPATOLOGY**

(diagnostický okruh, autor, rok, p. edmt)

### **Arterioskleróza**

J. Němeček, 1852, egyptská mumie

M. A. Ruffer 1921, egyptské mumie

L. Vyhnánek, 1975, egyptské mumie

---

E. Strouhal, 1975, egyptské mumie

### **Biparietální atrofie**

G.E. Smith, 1912, egyptské mumie

### **Abnormální po et sezamských k stek ruky**

F. J. Clendinnen, 1913, egyptská mumie

### **Infek ní onemocn ní**

- *parazitální bilharióza*, M. A. Ruffer, 1921, egyptské mumie

- *parazitální malárie*, R.A. Miller, 1993 - 1994

- *variola*, R.A. Miller, 1993 - 1994

E. Strouhal, 1997, egyptské mumie

- *syfilis*, E. Strouhal, 1994, egyptské mumie

L.C. Lortet, 1907, egyptské mumie

- *tuberkulóza*, E. Strouhal, 1976-90 egyptské mumie

M. Spigelman, 1993, prav ké skelety

K. Manchester, 1983, kosterní materiál

- *lepra*, K. Manchester, 1983

### **Mendelovský podmín ná onemocn ní**

- *osteogenesis imperfecta spojená s dentinogenesis imperfecta*, P. H. K. Gray, 1970, egyptské mumie

- *achondroplázie* W. Heinrich, 1992 Eggenburg, Dolní Rakousko, skeletální materiál

### **Dentální onemocn ní**

J. Pavlíková, 1959

E. Strouhal, 1961, skelety starší doby bronzové

M. Stloukal, 1965, skelety Velkomoravské íše, Mikul ice

### **Nádorová onemocn ní**

E. Strouhal, 1976-podnes, p edevším skelety a mumie Starého Egypta

W. Heinrich, 1992, Eggenburg, Dolní Rakousko

### **R stové poruchy**

E. Vl ek, 1971, prehistorické a historické skelety

### **Kongenitální anomálie pate e**

L. Vyhnánek, 1977, spondylolýza, anomálie atlasu, meningoencefalokéla, r zné archeologické nálezy

### **Shrnutí a záv r**

Paleopatologie je v sou asné dob již "dosp lým" oborem. T žišt problematiky se p esouvá od individuálních výzkum k popula nímu studiím. Problematikou studia význa ných osobností se u nás zabývá p edevším Vl ek (7) - s p ínosem p edevším k up esn ní n kterých historických fakt. Z hlediska poznání dynamiky vlastností jednotlivých chorob v pr b hu v k v závislosti na zp sobu života, a to nejen u infek ních chorob, má význam popula ní paleopatologie. Zjiš uje, které nemoci provázejí lov ka od jeho živo išných p edk a které získával s rozvojem civilizace (zm ny života v souvislosti s ekonomickým a kulturním vývojem lidstva). V této souvislosti je t eba p ípomenout studii Cohena a Armelagose (1), kde je prokázáno s p echodem lidských populací z lovecko-sb ra ského zp sobu života na zem d lský zhoršení zdravotního stavu se vzr stem po tu infek ních nemocí, chronické malnutrice a epizodického stresu i zkrácení pr m rného v ku populací, ale mén traumatism a degenerativních chorob.

### **Literatura:**

1. Cohen, M.N., Armelagos, G.J.: Paleopathology at the Origins of

---

Agriculture. Orlando Academic Press 1984.

2. Kuklík M., Heinrich W.: Biomechanické, kriminalistické, lékařské a antropogenetické aspekty nálezu mumie z Oetztadu. Pohybové ústrojí 1997, .4, s.19-35.

3. Mařík, I., Kuklík, M.: Historické aspekty kostních dysplazií. s. pediat., 42, 1987, . 5, s. 304-306.

4. Miller, R. A.: Predynastic Schistosomiasis. In: Davies, W.R., Walker, R. /Eds./: Biological Anthropology and the Study of Ancient Egypt. London, British Museum Press, 1993, s. 54-60.

5. Strouhal, E. Z historie paleopatologie ve sv tle a u nás. D jiny v d a techniky 31,1998, s. 81-98.

6. Strouhal, E.: Paleopatologie a medicina. as.lék. es. 137, 1998, . 15, s. 473-475.

7. Vl ek, E.: Rentgenologická studie kostrových poz statk krále Ladislava Pohrobka. s. Radiol., 40, 1986, s.394-405.

**Prof. MUDr. PhDr. Eugen Strouhal, DrSc.**

**Ústav d jinléka ství 1.LFUK  
Kate ínská 32  
121 08 Praha 2**

## STRUKTURA A VYMEZENÍ BIOINŽENÝRSKÝCH OBOR

P. JANÍ EK

Ústav mechaniky t les, strojn fakulta VUT v Brn

### 1. Obecn ov dních oborech

Rozvoj v dy je procesem vzniku, len n a seskupování v dních obor na r zných stupních spole enskho vvyoje. Na samém po tku vznikly tyto ty i základní v dn discipliny. **Fyzika** (cca 5. stol. p .n.l.), jako p vodní nauka o cel p rod , **filozofie** (cca 6. až 3. st. p .n.l.), jako nejobecn j nauka o vývoji p rody, spole nosti, lov ka a jeho mylen, **lka ství** (prvotn pospoln spole nost), jako nauka o t lesním a duševním zdrav i nemocech lov ka a **matematika** (Egypt, Mezopotnie, ecko, na, Indie), jako v da o prostorových a kvantitativních vztazích objekt reálného sv ta.

V další fázi dochází k len n t chto disciplin, zejména fyziky, z n se vy le už j samostatn v dn obory jako **chemie, geologie, biologie a astrologie**. len n fyziky vak pokra uje a vznikají samostatn v dn obory v podob **mechaniky, akustiky, optiky, nauky o elekt in a magnetizmu, kvantov nukleární fyziky**, atd. Tím ale "atomizace" v oblasti "fyzikálních v d" nekon . Z mechaniky se vy le uje **termodynamika, hydrodynamika, aerodynamika a mechanika t les**. Ta poslední se dlet p na statiku, kinematiku, dynamiku, pružnost a pevnost. V len n by bylo možno pokra ovat.

Daleko dříve, než se formulovaly

zmnn v dn discipliny, za al vývoj **techniky**. Do n se dnes zahrnuje ve, co se týká návrhu, vroby, vyuzvn a likvidace technických objekt . Jsou to objekty, které lov ku usnad už jho innosti, nebo ho od nich osvobozují, roz už jho p rozen schopnosti a uspokojují jeho osobn a spole ensk zájmy. Vechny tyto innosti pat  do tzv. **technick praxe**. S rozvojem v dy se z techniky vy le uje tzv. **technick v da**, kter má charakter systematického, organizovaného a objektivizovaného poznávání, kter souvisí s "technickm životem" technických objekt . Vznik technick v dy vedl k seskupení ur itch v dních obor do tzv. **technických v d**, tvo ench teoretickými disciplinami vech typ inženýrství (statika, kinematika, dynamika, pružnost, lomov mechanika, mezní stavy, hydraulika, termodynamika, aerodynamika, tribologie, robotika, informatika, teorie konstruování, slabo a silnoprud elektrotechnika, elektronika, atd.). Zcela obdobn se vymezují i skupiny v d p rodnch, exaktních, ekonomických, filozofických, lka ských, atd.

Specifickm obdobm ve vývoji v dy jsou padest a pozd j léta tohoto století, kdy v d sledku prudkého rozvoje v dy a techniky, iniciovanm a umocnnm nástupem a roz ovnm po ta dochází kt mto skute nostem [1]:



- ada v dních disciplin p echází z úrovn popisné na úrovn exaktní, nap . ekonomika, ekologie,  
 - u exaktních v d vznikají nové discipliny, jako je matematika inností,  
 - vedle klasických inženýrství (strojnío, elektrotechnického, chemického, stavebnío a zem d lsko-lesnického) vznikají nové typy inženýrství jako systémové, softwarové, jaderné, kosmické, materiálové, sociální, psychologické, organiza ní apod.  
 - vznikají nov v dní obory v podob teoretické kybernetiky, teorie systém , teorie automat , genetiky, informatiky, atd.,rodí se nové interdisciplinární v dní obory, a to kombinací nejzn jších existujících v dních obor .

Velké množství obor vzniklo a stále vzniká kombinací v d biologických, technických a léka ských. Tyto nové obory, které budeme ozna ovat jako "BIO-ING" obory, lze lenit do t chto t í základních skupin.

I. Do první se za azují ty obory, u nichž se aplikují poznatky z biologických v d v technice. Pat í sem zejména bionika, biorobotika, biokybernetika, biotechnologie, biochemické inženýrství, atd.

II. Druhou skupinu tvo í obory, u nichž se poznatky z technických v d aplikují ve v dách biologických a v medicín . Je to po etná skupina obor , tvo ená zejména bioinženýrstvím, dále inženýrstvím medicínským, klinickým, rehabilita ním, biomateriálovým, biomechanikou a biomechatronikou.

III. T etí, mén po etná skupina, je tvo ena biologickými obory, na nichž se aplikuje "inženýrství" v tom nejobecn jším významu. Latinské slovo "ingenium" totiž znamená vynalézání, nadání, tv r í

innost. Do této skupiny pat í genetické inženýrství, dnes len né na inženýrství genové a bun né.

## 2. První skupina BIO-ING obor

**BIONIKA** - slovo bionika vzniklo spojením slov biologie a technika na kongresu v Daytonu (USA) v roce 1960 a m lo p edstavovat pradávnoú snahu lidstva hledat p í návrhu technický ch objekt vzory v p írod . Proto je za praotce bioniky považován Leonardo da Vinci, který se v 15. století, na základ studia letu pták , zabýval návrhy létajících stroj smávajícími k ídly.

V sou asném pojetí je bionika oborem, který se zabývá využíváním poznatk o struktu e, vlastnostech, procesech a projevech bioobjekt v ešení r zných technických problém . Jedná se nap . o studium a využití orientace, navigace, zp sobu pohybu a inností nervových soustav zví at, pták a hmyzu, s cílem využít tyto poznatky v elektrotechnice, ve sd lovací a regula ní technice a v robotice. Taktéž se studují zákonitosti vývoje bioobjekt a zákonitosti proces probíhajících v lidském mozku p í zpracovávání informací a myšlení, s cílem využít je p í rozvoji metod um lé inteligence (neuronových sítí, znalostních a expertních systém ).

**BIOROBOTIKA** - tento obor lze považovat za jednu z aplika ních disciplín bioniky, protože se zabývá teoretickými aspekty využívání poznatk o vlastnostech, procesech a projevech lidského t la z hlediska jeho pohybu (kinematika a dynamika) v ROBOTICE. Je to technický obor, který se zabývá návrhy, výrobou a využíváním robot , zejména v technické praxi. Pod roboty pak chápeme elektronicko-mechanické soustavy, které

---

svými vlastnostmi a schopnostmi napodobují člověka. Podle toho, co z člověka napodobovaly, dělí se robotika na tyto historické etapy.

I. etapa - napodobují se pohybové schopnosti člověka patřící sem tzv. manipulátory (manipulují s různými materiálními objekty), dále pojízdné a kráječské roboty.

II. etapa - napodobují se vzájemné reakce lidského organismu na vnější podněty. Zástupci této etapy jsou tzv. adaptabilní, které rozpoznávají své okolí (scény) a roboty, které reagují na změny vlastností své struktury.

III. etapa - napodobují se procesy probíhající v lidském mozku. V této etapě vznikají tzv. kognitivní roboty, u nichž je zadáno jak se mají chovat (cílové chování), přičemž zpočátku, jak požadované chování dosáhnout, si v daných podmínkách určí robot sám. Využívají se při tomto procesu umělé inteligence, viz dále.

IV. etapa - patří sem tzv. konativní roboty, u nichž je zadáno cílové chování, kdy robot sám se tyto propracovávají procesem samoučení.

**BIOKYBERNETIKA.** Nejprve k pojmu kybernetika. Je to v dnešním oboru zabývající se strukturními a procesními zákonitostmi řízení, sdělování a kontroly samoregulujících se soustav. Za takovou soustavu je možno považovat každý strukturovaný objekt, který:

- řídí sám sebe v různých se podmínkách,
- udržuje stupeň své strukturovanosti a uspořádanosti,
- případně dokáže zajišťovat svůj vývoj.

Specifickými příklady samoregulujících se soustav jsou živé organismy a technické soustavy vytvořené člověkem. Základní práce z oblasti kybernetiky pochází od N. Wienera: "Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the

Machine", z roku 1948. Teorie kybernetiky vytvořil Wiener na základě poznatků o vlastnostech a chování živých organismů v podmínkách měnících se působením okolí na organismy. Kybernetika tedy vznikla využitím a zveřejněním poznatků o živých organismech, využívaných pak v jiných oborech (technika, kde je například teoretickým základem automatizace), tak i v samotných biooborech, v nichž se vytváří specifická odvětví, například v podobě biokybernetiky a neurokybernetiky.

Biokybernetika je tedy oborem, který se zabývá studiem živých organismů z hlediska teorie jejich řízení, teorie přenosu, teorie zpracování informací vycházejících z organismu, tzv. biosignálů. Jsou to zejména signály elektrokardiografické (EKG), magnetokardiografické (MKG), elektroencefalografické (EEG), elektromyografické (EMG), dále signály ze záření počítačové tomografie na různých fyzikálních bázích (absorpce rentgenového paprsku, emise radioaktivního záření, magnetické jadrové rezonance) a signály ze záření pro ultrazvukové vyšetřovací metody. Cíle, pro které se zpracovávají biosignály mohou být různé, od stanovení diagnózy až po jejich praktické využití v programových systémech numerických metod mechaniky kontinua.

**UMĚLÁ INTELIGENCE** - v modifikované interpretaci Minského [1], je v dnešním oborem, který se zabývá vytvářením technických soustav, které budou plnit své funkce postupovat tak, že kdyby tyto funkce zabezpečoval člověk, považovali bychom to za projev jeho inteligence. Obecně ji lze konstatovat, že je to v dnešním oboru, který využívá poznatků o vývoji člověka a o procesech probíhajících v jeho mozku k tomu, aby navrhoval takové technické soustavy, které

by se svými vlastnostmi a projevy přibližovaly k tomu a navrhoval takové výpočtové metody pro řešení problémů technické v díle a praxe, u nichž proces řešení problémů by byl obdobný, je tomu v lidském mozku. K takovým metodám patří expertní systémy, genetické algoritmy, umělé neuronové sítě a kombinace těchto metod.

**BIOTECHNOLOGIE** je obor, který se zabývá teoretickými a realizačními aspekty technologických procesů, které v technické, potravinářské i farmaceutické praxi využívají přirozené biologické (metabolické) procesy probíhající v buňkách. V tomto pojetí sahá historie biotechnologie již do období kolem roku 6.000 př. n. l., kdy kvasných schopností kvasinek využívali Sumerové a Babylóňané k výrobě piva. Za biotechnologické procesy lze považovat i kynutí chleba, kvašení mléka, výrobu alkoholu, octa, sýra, jogurtu apod. Produkty biotechnologií jsou různé enzymy, polysacharidy, aminokyseliny, antibiotika, steroidy, hormony, alkaloidy, vitamíny, atd. V dnešní době jsou biotechnologie úzce propojeny s genetickým inženýrstvím.

**MOLEKULOVÁ ELEKTRONIKA** se zabývá teoretickými a aplikačními aspekty využití biomolekulových prvků struktur elektronických soustav. Důvodem k využití biomolekulové snahy o další miniaturizaci v mikroelektronice pod hranici 1 mikrometru. Cílem pak je navrhovat elektronické soustavy (počítače, měřicí přístroje), jejichž prvky by měly rozměry velikosti jednotek a desítek nanometrů. V těchto úkonech by se na molekulové bázi pokračovalo, spínaly a ukládaly informace [2].

Přenos informací by se realizoval

molekulovými nosiči i signálů. Nejjemnějším elektrickým vodivým "drátem" je elektron, reprezentovaný například uhlíkovými atomy molekul polymerů. Využít lze například polyacetylen (CH)<sub>x</sub>, polydiacetylen a polysulfidnitrid (SN)<sub>x</sub>, které jsou se svými konjugovanými dvojitými vazbami polovodivé, resp. supravodivé. Takové konjugované soustavy pak vytvářejí skupiny organických vodičů a polovodičů.

Fyzikální principy molekulových spínačů na zapnutí a vypnutí toku informací mohou být různé - optické, elektrické, magnetické nebo tepelně reversibilní ovlivnitelné prvky. Jspínací prvek může být využit například hemoglobin, jehož molekula se vyskytuje ve dvou stavech - buď se váže s atomy kyslíku nebo je bez nich, což se podobá práci počítače v binárním jazyku.

Ukládání informací v molekulových soustavách se může realizovat z nových elektronických a geometrických struktur molekul při reversibilních termických reakcích.

### 3. Druhá skupina BIO-ING oboru

**BIOINŽENÝRSTVÍ** - v hierarchii druhé skupiny BIO-ING oboru je nejobecněji pojatým oborem. Lze pod ním chápat, v tom nejširším slova smyslu, využívání všeho z technických věd a z technické praxe při řešení problémů v biooborech, tedy v oblasti flóry, fauny a člověka.

V tomto pojetí by pak bylo možno hovořit o oborech typu: biochemické inženýrství, bioelektroinženýrství, biostrojní i biostavební inženýrství. Z těchto pojmů se vžilo pouze BIOCHEMICKÉ INŽENÝRSTVÍ. Běžnými se ale staly pojmy vzniklé spojením zkratky "BIO" s názvy

---

jednotlivých inženýrských disciplín, je mechanika (BIOMECHANIKA), mechatronika (BIOMECHATRONIKA) a materiálové inženýrství (BIOMATERIÁLOVÉ INŽENÝRSTVÍ). Není-li n jak výslovn uvedeno, pak pod "bio" se chápe bu biologie lov ka nebo medicína.

**MEDICÍNSKÉ INŽENÝRSTVÍ** je teoreticko-aplika ní v dní obor, který využívá inženýrských znalostí, p ístup , metod, teorií a technologií p i ešení problém medicíny. V sou asnosti se však ast ji používá pojem BIOMEDICÍNSKÉ INŽENÝRSTVÍ, p evzatý z anglosaské odborné terminologie. Pod tímto pojmem je pak možno chápat cokoliv, co z oboru inženýrství slouží j émukoliv biooboru, od biofyziky, biochemie, p es medicínu až ke genetice. Bývá sem asto azeno i to, co by m lo být náplní "medicínského elektroinženýrství", tedy inženýrské aspekty snímání, zpracování a telemetrického p enosu biologických signál z r zných orgán lidského t la. Tímto pojmem bývá zast ešena i biomechanika. Jeho používání je velmi módní, protože zní dostate n v decky, ale na druhé stran významn p íspívá k vágnosti terminologie.

**KLINICKÉ INŽENÝRSTVÍ** je oborem, v n mž se využívá vše z techniky v oblasti technického zabezpe ení klinické praxe. Konkrétními aplika ními sférami jsou:

a) Návrhy struktur technického a p ístrojového vybavení klinik, nemocnic a jiných zdravotnických a zdravotnicko-vzd lávacích center, spo ívajících:

ve výb ru diagnostických p ístroj , terapeutických a rehabilita ních za ízení, výpo etní techniky, databázových soustav apod.,

ve výb ru zp sob p enosu dat, ve vytvá ení po íta ových sítí, v zajiš ování kompatibility propojení sítí apod.

b) zajiš ování servisu p ístrojových a komunika ních za ízení, vypracovávání metodik odstra ování poruch v za ízeních a sítích, zálohování energetických za ízení (teplo, voda, vzduch, kyslík, elekt ina) v nemocnicích a zdravotnických za ízeních apod.

c) zajiš ování marketingu léka ské a zdravotnické techniky

d) ekologické a ergonomické problémy ve zdravotnických za ízeních.

**REHABILITA NÍ INŽENÝRSTVÍ** je oborem zabývajícím se návrhy, výrobou a testováním vlastností a chování rehabilita ních a protetických za ízení a pom cek, dále pak jejich praktickými aplikacemi. Pro rehabilita ní inženýrství je charakteristický pr ník znalostí z oblasti m e d i c í n y , b i o m e c h a n i k y , biomechatroniky a medicínského inženýrství. Rehabilita ní inženýrství lze podle aplika ní sféry lenit na klinické a sportovní.

**BIOMECHANIKA** bývá ozna ována j "mechanika pro biologii a medicínu", která uplat uje zákonitosti mechaniky na všechny procesy probíhající v živých objektech a na odezvy t chto soustav na mechanické vlivy jejich prost edí (modifikováno dle [2]).

Biomechaniku lze ovšem vymežit i takto:

Biomechanika je teoreticko-aplika ní v dní obor, který p íspívá k ešení t ch biologických a medicínských problém , jejichž sou ástí jsou i subproblémy mechanického charakteru. Tyto subproblémy lze pak ozna ovat j "**problémy biomechanické**", k jejichž ešení se využívají poznatky, p ístupy,

---

metody a teorie inženýrské mechaniky.

Biomechanický problém bývá ešen na tzv. biomechanickém objektu, kterým m že být prvek flóry (**biomechanika flóry**), i prvek fauny (**biomechanika fauny**). U biomechaniky lov ka m že mít biomechanický objekt charakter objektu technického, a to v r zné interakci s lidským organizmem (implantát, fixátor), nebo je to sám lidský organizmus j celek, i jeho neoddelená (in vivo) resp. oddlená ást (in vitro).

Biomechanické problémy lze lenit podle r zných kritérií. Podle toho, které od tví mechaniky se podílí na ešení biomechanického problému existuje **biohydrodynamika** (proud ní kapalin), **bioaerodynamika** (proud ní plyn ), **biotermodynamika** (problémy vedení, sdílení a konvence tepla) a dále biomechanika zabývající se deformacemi, pohybem a porušováním bioobjekt . Tuto ást biomechaniky lze lenit na:

**a) biostatiku**, která vyšet uje podmínky silové rovnováhy a ekvivalence na bioobjektech,

**b) biokinematiku**, vyšet ující posuvy, rychlosti a zrychlení vybraných bod bioobjekt ,

**c) biodynamiku**, zabývající se pohybem bioobjekt v závislosti na silovém sobení

**d) bioelasticitu**, jejíž náplní je ur ování a analýza deformací bioobjekt , dále vznik odpovídajících nap tí a porušování soudržnosti bioobjekt , a to pro jejich r zná chování (elastická, elastoplastická, vizkoelastická, pi malých i velkých deformacích) a pi jejich r zných strukturách (izotropních, ortotropních i anizotropních).

Podle toho, jaký typ biomechanického problému se eší, lze biomechaniku (BM) lenit na [3]:

**a) biomechaniku poznávací** (získávání v deckých poznatk o vlastnostech a chování biomechanických objekt na úrovních ultra, mikro, mezo a makrostruktury),

**b) biomechaniku klinickou** (bez-implanta ní a implanta ní), ešící problémy klinické praxe v etn problém ortopedických,

**c) biomechaniku konstruktivní** (návrhy technických objekt , které slouží klinické praxi a u nichž je nutné ešit problémy inženýrské mechaniky),

**d) biomechaniku interaktivní**, zabývající se problematikou interakci nebiologických objekt s lidským organizmem a interakci okolí lov ka s jeho organizmem,

**e) biomechaniku sportovní**, využívající poznatky mechaniky pi ešení problém souvisejících se sportovní inností lov ka (zvyšování výkon , vliv sportování na lidský organizmus, optimalizace rehabilita ních proces , návrhy technických objekt pro tréninkové a rehabilita níprocesy),

**f) biomechaniku kriminalistickou** (forezní), j soubor kriminalistických p ístup a metod využívajících poznatk mechaniky k získávání informací o p ínách trestních in a objektech podílejících se na jejich realizaci.

**BIOMECHATRONIKA**, je to inženýrská mechatronika "ve službách" medicíny. Nejprve je nutné vymezit pojem **MECHATRONIKA**. Je teoreticko-aplika ním oborem, který se zabývá návrhy, vývojem a zjiš ováním vlastností i chování tzv. biomechatronických výrobk . Jsou to funk ní technické soustavy s ur itým cílovým chováním, jejichž strukturu tvo í mechanické a elektronické prvky s takovými vlastnostmi a

vzájemnými vazbami, že chování soustavy vykazuje určitý stupeň inteligence (viz Umělé inteligence). K základnímu stupni inteligence patří programovatelnost a samoregulovatelnost, k vyššímu stupni pak schopnost diagnostikovat vlastní chyby, samoopravitelnost, schopnost získávat zkušenosti, vylepšovat vlastní chování, reorganizovat svou strukturu s ohledem na změny vlivy okolí a pod.

Biomechatronický výrobek je pak mechatronický výrobek s cílovým chováním určeným konkrétním požadavkem medicíny, a již klinické, rehabilitační i sportovní.

**BIOMATERIÁLOVÉ INŽENÝRSTVÍ**, tento obor řeší problémy s návrhy, výrobou a testováním biomateriál z hlediska jejich mechanických, tribologických (tření a opotřebení), biotolerančních a biokompatibilních vlastností a chování v interakci s lidským tělem. Jedná se o materiály aplikované v lékařských přístrojích, v podpůrných zařízeních, o materiály implantátů a fixátorů, chirurgických a ortopedických nástrojů a pomůcek. Z hlediska typu materiálu jde o materiály kovové, plasty, kompozita, lepidla pro chirurgickou praxi, o materiály pletené pro cévní náhrady, o materiály tvarovounpaměť apod.

**BIOCHEMICKÉ INŽENÝRSTVÍ** je obor, který využívá poznatky, metody, přístupy a teorie chemického inženýrství v oblasti biologie. Zabývá se například problematikou sterilace živých produktů, separací mikrobionálních buněk, fermentačními procesy (katalyzovaná chemická reakce, u níž jsou katalyzátory enzymy, jejichž nositelem je živá hmota), studiem rychlosti produkce buněk, což je tzv. fermentační kinetika, při němž výsledky se využívají například

pro myšlenkové fermentace, atd.

**4. Těto skupina BIO-ING obor GENETICKÉ INŽENÝRSTVÍ** je obor, který vznikl propojením genetiky s inženýrstvím. I když po obnovení genetiky, již v době disciplíny o dědičnosti a proměnlivosti organismů, lze datovat již od roku 1865, kdy G. Mendel formuloval v Brně první pravidla o dědičnosti, na skutečný rozvoj ekala genetika až do 40. let. V roce 1944 O.A. Avery prokázal význam kyseliny DNK jako nositelé genetické informace, v roce 1953 F.H.C. Crick a J.D. Watson zveřejnili hypotézu, že DNK má tvar prostorové šroubovice, což bylo v roce 1958 experimentálně potvrzeno. V roce 1970 pracovní skupina pod vedením nositele Nobelovy ceny H.G. Khorany publikovala umělé geny.

Genetické inženýrství cílevědomě vytváří (inženýrsky konstruuje) buňky, resp. organismy, s takovými kombinacemi genů v genomech, resp. v genotypech, jež by nemohly vzniknout přirozenými procesy, tj. genovými rekombinacemi a mutacemi. V současnosti se genetické inženýrství aplikuje na inženýrství genové buňky.

**GENOVÉ INŽENÝRSTVÍ** - je teoreticko-aplikačním oborem, jehož základní metodou je rekombinace molekul DNA do nových, pro přenos genů zcela nepřirozených hostitelů. Tímto způsobem lze manipulovat s jednotlivými úseky DNA s genovou, resp. regulační funkcí. Metody genového inženýrství se využívají zejména - v lékařství a zdravotnictví v podobě produkce rozmanitých organických látek, antibiotik, steroidů, hormonů, vitamínů, toxinů, dále se vyrábějí sondy DNA pro genovou diagnostiku, atd.

- v zemědělsko-potravinářské praxi například

---

produkcí o kováčích látek, biostimulátor, látek proti škůdcům, při zvyšování účinnosti fotosyntézy, při využívání atmosférického dusíku apod. Pro zlepšení účinnosti základu souasných odrůd kulturních rostlin se do rostlinných genomů implantují takové geny, které vyvolají odolnost rostlin proti nemocem, škůdcům a herbicidům. Například do genomu tabáku byl přenesen gen bakterie *Bacillus thuringiensis*, podmiňující syntézu bílkoviny, která je sice prudce jedovatá pro motýly a dvojitý hmyz, ale je zcela neškodná pro savce.

- v oblasti životního prostředí, například při likvidaci odpadků, čistění vod, atd.

**BUNĚNÉ INŽENÝRSTVÍ** - jeho základní metodou je umělé splývání (fúze) dvou buněk odlišných vlastností, tedy "konstrukce" buněk s novými genovými kombinacemi. Přirozenou cestou by toto splnutí nikdy nenastalo. Například se vytvářejí tzv. monoklonální protilátky (proti jedinému antigenu), vzniklé fúzí B lymfocytů s maligní buňkou myelomu. Tato nádorová buňka má stálou schopnost buněčného dělení, což zaručuje neustálou

tvorbu monoklonální protilátky v organizmu.

**TKÁŘOVÉ INŽENÝRSTVÍ** se adíkem nejnovějším BIO-ING oborem. Zabývá se teoretickými a technologickými problémy "výroby" buněk tkání zejména v podmínkách *in vitro*, pro nejrůznější typy náhrad lidských tkání a orgánů.

#### **Literatura:**

1. Ondráček E., Janíček P.: Výpočtové modely v technické praxi. SNTL, Praha 1990.
2. Ottová-Leitmannová A.: Základy biofyziky. ALFA, Bratislava 1993.
3. Ken J., Rosenberg J., Janíček P.: Biomechanika, skriptum. Západočeská univerzita Plzeň 1997.

#### **Adresa:**

**Prof. Ing. P. Emanuel Janíček, DrSc.**  
**Milénova 7,**  
**638 00 Brno**



**DENTINOGENESIS IMPERFECTA JAKO JEDEN  
ZE SYMPTOMŮ OSTEOGENESIS IMPERFECTA  
A VROZENÉ VADY DENTINU.**

**J. PROCHÁZKOVÁ**

**Výzkumný ústav stomatologický, Vinohradská 48, 120 60 Praha 2**

**Úvod**

Osteogenesis imperfecta je velmi závažné celkové onemocnění, které se odí mezi vrozené vady skeletu s příznaky postižení dalších ektodermálních derivátů. Podívejme-li se starší a jednodušší nomenklatury (Fin, 1961), pak osteogenesis imperfecta congenita je typem tohoto onemocnění, které má letální charakter. Osteogenesis imperfecta tarda je mírnější forma tohoto onemocnění, která má charakteristické příznaky: mnohočetné fraktury kostí, hyperextenzivní klouby, modré skléry, progresivní otosklerózu a dentinogenesis imperfecta (50 % případů).

**Embryologie a biochemie dentinu**

Normální vývoj zubu je podmíněn vzájemným působením ektodermových a mesenchymových buněk v alveolárních výžvičkách pro horní a dolníelisti. Podle Sperbera (1976) jsou již od 28. dne embryonálního vývoje patrné změny na ektodermu v těchto oblastech, které vedou ke vzniku orgánu skloviny, jako prekursoru zubního zárodku. Mesenchymové buňky, nacházející se uvnitř prohlubně orgánu skloviny (tzv. zubní pohárek), migrují a během 6. týdne embryonálního vývoje se

zahušou ve zetelnou zubní papilu, která je však smíšeného původu (Kollar 1975). Podle všeobecnějších teorií se na jejím utváření podílí část neuroektodermu gangliové lišty, která produkuje nervové buňky, uzavírající se v medulární trubici, vytváří základ pro vegetativní a spinální ganglia (Sperber 1976). Vnitřní epitel skloviny má schopnost indukovat v mesenchymu papily tvorbu vysoce diferencovaných buněk odontoblastů, které zasahují svými výběžky (Tomesovými vlákny) do praedentinu, který vytváří základ jeho mineralizaci. Dochází ke ztluštění bazální membrány mezi vnitřním epitelem skloviny a papilou, vzniká tzv. membrána praeformativa, ve které se objevují Korffova vlákna. Jejich struktura se mění z praekolagenní v kolagenní a utváří se tak organická matrix dentinu - praedentin, který obsahuje kolagen, fosfoproteiny a anorganickou složku - hydroxyapatit. Ukládání solí probíhá rytmicky. Místa, která zůstávají nemineralizována, obsahují tzv. interglobulární dentin. Tomesova vlákna tvoří v hotovém dentinu obsah dentinových tubul (Bixler 1976, Komínek a spol. 1966). Dentin se tvoří po celý život a



---

ukládá se apozicí na vnitřní straně, takže do ová dutina se neustále zmenšuje (Bixler 1976).

### **Vrozené vývojové vady dentinu**

Fyziologický vývoj zubu je podmíněn indukčními procesy, probíhajícími mezi orgánem skloviny, zubní papilou, zubním folikulem a okolní mesenchymovou tkání základu elistí, a je geneticky determinován. Porucha těchto procesů na různé úrovni vede ke vzniku vývojové vady. Vtřina defekt dentinu je podmíněna buď porušením primární struktury kolagenu nebo fosfoprotein. Může vzniknout i jako vzájemná kombinace obou výše uvedených příčin (Bixler 1976).

### **Dentinogenesis imperfecta**

Pod touto klinickou jednotkou se rozumí vrozená vývojová vada dentinu charakteristická stálou jantarovou translucencí obou dentin. Klinicky se dále dělí na typ I-III podle Shieldse.

**Shields v typ I** je v 50 % případů jedním ze symptomů osteogenesis imperfecta (Rao a Witkop 1971), **obr.1**. Barva zubů se mění od modravé po narůžovělou. Korunky zubů jsou soudkovité. Zuby jsou měkké, křehké, s nízkou konzistencí, zůstávají zachovány pokud zůstane neporušena vrstva skloviny, která zubovinu kryje. Obvykle však praská a odlupuje se (Gorlin a Pindborg 1964). Více postižena bývá dočasná dentice a dočasné zuby, které se zakládají dříve (Gorlin a Pindborg 1964, Rao a Witkop 1971, Witkop 1971). Na rentgenovém snímku je patrné, že krátké, stočené kořeny neobsahují ani dočasnou dutinu, ani kořenné kanálky (Rao a Witkop 1971). Histopatologicky je přítomná hladká až mírně vroubkovaná

dentinosklovinná hranice. Pod vrstvou periferního zdní normálního dentinu je dysplastický dentin, který často podléhá proliferaci, což ústí v obliteraci dočasných dutin a dentinových tubul (Hals 1962). Struktura dentinu je atubulární nebo s trvalou desorganizací v podobě smrukanálek. Dochází zde k interglobulárnímu typu kalcifikace (Fin 1962, Bixler 1976). Dědičnost je autosomálně dominantní s variabilní expresivitou (Bixler 1976).

**Shields v typ II** je izolovaná vývojová vada dentinu, uváděný též jako opalescentní dentin nebo Candepontovy zuby (Procházková 1984). Klinicky se projevuje stejně jako Shields v typ I. Frekvence této anamnie je 1 : 8000. Způsob dědičnosti je autosomálně dominantní s neúplnou penetrancí a konstantní expresivitou (Bixler 1976). Některé autoi uvádí až 100% penetranci (Rao a Witkop 1971, Sottner a kol. 1977, 1981).

**Shields v typ III**, též zvaný Brandywineho typ se liší od předchozích dvou typů v několika znacích: Má velkou variabilitu ve fenotypu, tvar zubů je zvonekovitý (Sottner a kol. 1981). Zuby mají naopak velkou dočasnou dutinu a široké kanálky, často dochází k frakturám kořenů s následnými resorpčními (Rao a Witkop 1971). Dentin je aplastického charakteru s praskající a olupující se sklovinou (Sottner a kol. 1977). Dědičnost je autosomálně dominantní s velkou variabilitou ve fenotypu, nejčastější formou jsou sklopkovité zuby, které se objevují u homozygotního fenotypu.

### **Další vrozené vady dentinu - izolované**

K dalším vrozeným vadám dentinu se řadí **dysplasie dentinu**, a to jak radikulární



**Obr. 1. Dentinogenesis imperfecta - Shields v typ I u dítěte s osteogenesis imperfecta (typ IB dle Sillence). Foto za jeno z archivu Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze 3.**

tak koronární, dále **pulpální dysplazie**, **odontodysplazie**, **vrozená dysplazie dentinu** a skloviny a **fibrózní dysplazie dentinu**. V tšina t chto vad se p enáší autosomáln dominantn , pouze u odontodysplazie a vrozené dysplazie dentinu a skloviny je penos nejasný (Witkap 1975).

#### **Další systémová onemocnění se symptomem vývojových vad dentinu**

Vrozené vady dentinu se mohou projevit u systémových onemocnění typu **ektodermálních dysplasií**, **metabolických poruch** a **endokrinopatií** (Procházková 1984). Krom **osteogenesis**

**imperfecta** jsou popisovány u **vitamín D resistantní rachitis** (nedochází k absorpci vápníku a fosforu ze st eva), **Albrightovy vrozené osteodystrofie** (neschopnost reakce cílových orgán na parathormon) i **branchioskeletogenitálního syndromu** (Bixler 1976).

#### **Literatura**

1. Bixler D.: Hereditary disorders affecting dentin. Stewart, R.E. Prescott, G.H.: Oral Facial Genetics. C.V.Mosby Comp., Saint Louis, 1976, s. 227-261.
2. Fin SB: Dentin and enamel anomalies. Witkop CJ: Genetics and dental health.

---

Proceedings an International Symposium, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, 4.- 6.dubna 1961. The Blakinston Division, McGraw-Hill Book Comp., Inc. New York, Toronto, London,1962, s. 219-245.

3. Gorlin RJ, Pindbarg JJ: Osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta, clear (blue) sclerae, otosclerosis and loose ligaments. Syndromes of head and neck. McGraw-Hill, Ney York,1964, s.447-454.

3. Hals E: Dentin and enamel anomalies: Histological observation. Witkop CJ: Genetics and dental health. Proceedings od an International Symposium, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, 4.- 6.dubna 1961. The Bla.kinstan Division, McGraw-Hill Book Camp.,Inc. New York, Toronto, London,1962, s.254-260.

4. Komínek J, Rozkvcová E, Toman J: D tská stomatalogie. SZdN, Praha,1975.

5. Kollar EJ: Gene - environment interactions during tooth development. Dent. Clin. N. Amer.19, 1975, . 1, s. 141-150.

6. Rao S, Witkop CJ: Inherited defects ín tooth structure. Bergsma, D.: Orafacial structures, Part XI. - Birth Defects: Original article series. The National Foundation,

March of Dimes, Wilhalms and Wilkins, Baltimore, Sv. VII. 1971, .7, s.153-184.

7. Procházková J.: Vrozené vady dentinu. s. stomat. 83,1984, .3, s.203-209

8. Sottner L., Racek J., Hvolková R., Sigmundová S.: K d di nosti dentinogenesis imperfecta. s. Stomat. 77, 1977, .1, s.46-49.

9. Sottner L. a kol.: Genetika pro studující stomatologie. SPN, Praha, 1981.

10. Sperber JH: Development of the dentition (Odontogenesis). Craniofacial Embryology. John Wright& Sons Ltd., Bristol, 1976, s. 150-160.

11. Witkop CJ: Manifestation of genetic diseases in the human pulp. Oral Surg., 32,1971, s. 278-316.

12. Witkop CJ: Hereditary defects of dentine. Dent. Clin. N. Amer.,19,1975, . 1, s.25-45.

**MUDr. J. Procházková, CSc.**  
**Výzkumný ústav stomatologický**  
**Vinohradská 48**  
**120 60 Praha 2**

## BIOMECHANICKÉ A BIOTERMODYNAMICKÉ ZÁKONITOSTI REMODELACE KOSTNÍ TKÁN

M. PETRŤÁL

eské vysoké učení technické v Praze, fakulta stavební,  
Laborato biomechaniky a biomateriálového inženýrství

*Kostní tkáň je z biomechanického pohledu kompozitní materiál s úzenými vlastnostmi a s úzenou dynamickou remodelací struktury. Studium osteoporotických procesů je neoddlitelné od fundamentálních znalostí biomechanických, biochemických a bioelektrických dějů na všech "dostupných" strukturálních úrovních. P esná formulace osteoporotických procesů je možná na základ znalostí zákonů a principů remodelace zdravé kostní tkáně. V této práci je pozornost zam ena na mechanické úinky ovlivující vlastnosti a strukturu kosti zdravé. V záv ru je sledován vliv lokálních perturbací napětí na strukturu osteoporotické a osteoartrótické tkáně.*

V roce 1892 publikoval Wolff v dečnou práci *Das Gesetz der Transformation der Knochen*, ve které, jak sám zd raznil, p edložil **obecnou teorii transformace** kostní tkáně. Jádrem teorie p esně formuloval takto: "*Každá změna ve .... funkci kosti .... je následována jistými změnami ve .... vnitřní struktuře ve shodě s vnějšími vlivy .... v souhlase s matematickými zákony.*" Jinak e eno: "...funkční adaptace kostní tkáně je podmíněna, vnitřními úinky (resp. je odezvou na vnější mechanické úinky)."

Porovnááme-li Wolffovu obecnou

teorii transformace se souasnými poznatky týkajícími se remodelace kostní tkáně, ukazuje se, že tato transformace je víceméně fenomenální. Nejenom, že dosud není dostatečně jasný mechanismus úinky mikronapětí, resp. mikrodeformací na buněčnou aktivitu, nebo vliv jistého stavu mikronapjatosti na receptorové pole, ale není též exaktně popsána následná biologická odezva na tyto napjatostní stimuly, jinými slovy - dosud **neexistuje exaktní popis těchto procesů**. Mechanismus transformace globálního zatížení a poté mikronapjatosti (mikrodeformace) do biochemických a bioelektrických procesů je vesměs ve sféře hypotéz a spekulací.

Wolff koncem minulého století prezentoval transformaci a teorii, nikoliv však zákon v pravém smyslu obsahu tohoto pojmu. Wolff v transformační výraz lze vyjádřit například takto:

$$S = A \cdot F,$$

kde **A** je transformační matice funkční adaptace,

**F** je vektor zatížení

**S** je vektor distribuce hustoty materiálu (kortikalis) ve třech hlavních směrech.

Transformační matice funkční

adaptace obsahuje prvky jimiž jsou definovány biomechanické, bioelektrické a biochemické procesy na buněné mikroúrovni. Ve Wolffov transformacní teorii však matice  $A$  (z novodobého pohledu) není přesně definována. Je sice pravda, že Wolff koncem minulého století neznal maticovou analýzu, a že měl nesporně ušlechtilou a ryzi v ní formulovat co nejobjektivněji výsledky svých nejméně čtyřtřicetiletých výzkumů. Každý zákon však musí být podpořen v daty a jejich důkazy, které v transformacní teorii nejsou uvedeny.

Remodelační rovnice musí vyjadřovat nejenom kvantitativní změny v kostní tkáni, ale i změny kvalitativní. Jádro těchto změn se děje na mikroúrovni buněk, a to se z etelem k mechanickým stimulům a jim korespondujícím sensorům. Soudobé modely stimulace se vesměs liší v předpokladech, například zda je signál mechanický nebo elektrický, ev. kombinovaný.

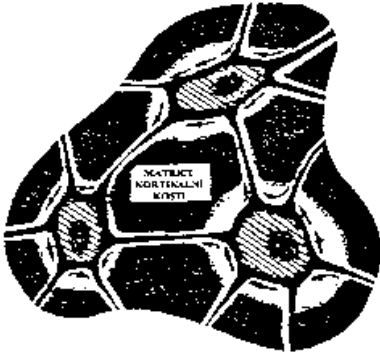
**Remodelaci zdravé kostní tkáně lze popsat soustavou globálních stechiometrických rovnic, charakterizujících kinetiku globálních biochemických reakcí, dále soustavou kinetických rovnic remodelace, vyjadřujících závislost časových změn jednotlivých substrátů (molekulárních směrů, například ukládání osteoidu v jednotkovém objemu, nebo mineralizované matrice kortikalis v jednotkovém objemu tkáně atd.) na koncentracích molekulárních směrů a na rychlostních konstantách, dále pak podmínkami vzniku stacionárních stavů (tj. stavů, při nichž dochází k dočasnému pozastavení biochemických reakcí). Dále je třeba k popisu znalost rychlostních konstant biochemických reakcí, sdružených remodelačních rovnovážných funkcí a**

**posléze konstitutivních rovnic remodelace. Uvedené nástroje exaktní formulace remodelace kostní tkáně nejsou nejjednodušší, ale v současné době jsou známa. Integrují biomechanické procesy s procesy biochemickými.**

*Biomechanické procesy remodelace kostní tkáně jsou v podmínkách remodelační nerovnováhy (tj. v nestabilních stavech remodelace tkáně, při nichž probíhají biochemické reakce) iniciovány složkami deviatoru tenzoru deformace. Tento deviator charakterizuje tvarové změny kostní tkáně, které na mikroúrovni vyvolávají tok extracelulární kapaliny v lakunách osteocytů. Pohyb kapaliny v lakunách (a v kanálcích) působí na membránové glykoproteiny - integriny  $\alpha$ ,  $\beta$ , které vystupují z plazmatické (cytoplasmatické membrány) osteocytů a propojují extracelulární prostor s vnitřním prostorem buňky. Podrážděním integrinů dochází k produkci například prostaglandinu E<sub>2</sub>, který iniciuje aktivitu osteoklastů, resp. startuje mj. i resorpci kostní tkáně (obr.1).*

Mezi makronapětím na makroúrovni tkáně a mikronapětím na její buněčné úrovni existuje vztah, který je třeba v blízké budoucnosti exaktně formulovat. Ukazuje se, že nutným podkladem pro další studie a analýzy jsou znalosti o distribuci smykových mikronapětí a jejich vlivu na osteoreceptorová pole kostních buněk.

Jak je zřejmé z předchozího textu, na mikroúrovni (tj. na úrovni buněk) vznikají v matici mikronapětí a mikrodeformace. Tyto mechanické faktory reprezentují mechanickou odezvu na globální zatížení nehomogenní kostní tkáně. V objemovém a materiálově nespojitém elementu makroúrovně existuje



Obr. 1 P etvo ení matrice kostní tkán p i zm n její mikronapjatosti (resp. p i mikrodeformacích) vyvolává toky tekutiny v prostoru lagun osteocyt a namáhání integrin (osteoreceptor ) na povrchu bun ných membrán.

kone ný po et mikroelement s rozdílnou mikronapjatostí (obr.2). **Makroelement tak obsahuje nehomogenní pole mikronapjatostí.** Vztah mezi tenzorem makronapjatosti elementárního makroobjemu V a polem mikronapjatostí v témže makroobjemu lze vyjád it pomocí tenzoru makronapjatosti rovnicí:

$$\sigma = \frac{\sigma_{\mu} dV}{V}$$

kde  $\sigma_{\mu}$  je tenzor lokální mikronapjatosti v mikroelementu  $dV$ , tj. prvku makroelementu o mikroobjemu  $V$ ,

$V$  je makroobjem,

$dV$  je objemový mikroelement,

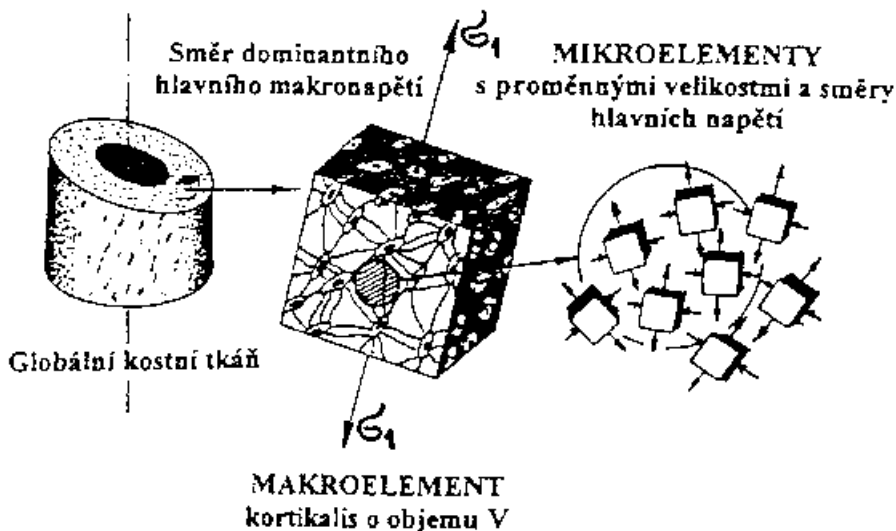
$\sigma$  je tenzor makronapjatosti .

Makronap tí dle výše uvedené rovnice je pr m rným nap tím. Tato rovnice

homogenizuje v makroobjemu V lokální mikronap tí. Snadno tak lze p i analýzách homogenizovat pole lokálních mikronap tí.

Hlavní mikronap tí na ploškách mikroelement  $dV$  jsou výchozími veli inami pro verifikaci vztahu mezi mechanickým stimulem a osteoreceptorovým polem. Exaktn však lokalizovat (ur it) velikosti a sm ry mikronap tí je zatím nesnadným úkolem, i když se o to n kte í badatelé pokoušeli. To je zp sobeno tím, že "in vivo" nelze funkce a parametry remodelace exaktn verifikovat. Poznamenejme, že lokalizace, ili ur ení mikronap tí v mikroobjemu  $dV$ , je vlastn inverzním procesem než je homogenizace. P esto existuje "nápo v da p írody", kterou lze využít. Je jí stávající stav konfigurace makrostruktury (a sou asn í mikrostruktury), jakož i elastické vlastnosti kostní tkán . Tento strukturální stav (ve sledovaném ase) koresponduje **dynamickému ekvilibriu remodelace tkán** . Projevuje se na úrovni finální makrostruktury platností **principu koincidence hlavního sm ru materiálu (struktury populace osteon )**, **první hlavní osy anizotropie a prvního dominantního hlavního makronap tí** (Petrtýl, 1988), **nebo remodelace kostní tkán (za p írozených fyziologických podmínek) vždy sp je do stavu remodela ního ekvilibria** (obr.3). Elipsoid hlavního makronap tí má první hlavní osu identickou s dominantním sm rem podélných os osteon , ve sledovaném makroobjemu  $V$ . Zde je t eba poznamenat, že **dominantní hlavní nap tí (makronap tí)** je definováno jako **relativn nejv tší a sou asn nejfrekventovan jší makronap tí**.

Z obecného pohledu nelze p ehlédnout



Obr. 2 Makroelement kortikalis se skládá z konečného počtu mikroprvků o mikroobjemech  $dV$  s mikronapjatostmi o různých velikostech a směrech lokálních hlavních mikronapětí.

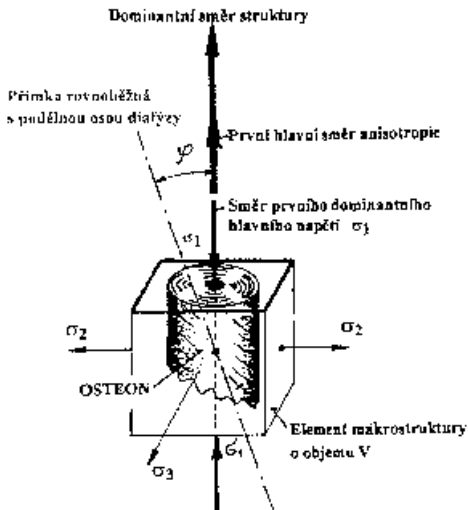
stav, při němž v daném bodě tkáně (makroelementu  $V$ ) vznikne jednorázově vyšší hlavní makronapětí, orientované do jiného směru než je dominantní hlavní makronapětí. Sensorový mechanismus jej registruje, ukládá do paměti a pokud neprobíhá dlouhodobě, z paměti je vyloučen. Tím při jednorázových nedominantních silových a nedominantních momentových vlnách (avšak ve fyziologických přípustných mezích) nedojde k podstatným změnám stavu remodelačního ekvilibria. Pokud nový mechanický impuls má dlouhodobé účinky, stav remodelačního ekvilibria předchozího stavu je narušen a proces remodelace spěje do nového stavu.

Stav remodelačního ekvilibria v makroobjemu  $V$  (podrobněji v další části této stati) se stává vhodným nástrojem pro verifikaci mikronapětí a mikrodeformací v

matrici kortikalis na buněčné mikroúrovni a umožňuje objektivně ji poznat, jakož i přesně ji formulovat jednotlivé fáze remodelace.

Proces dosažení relativního stavu remodelačního ekvilibria v kortikalis nebo ve spongióze probíhá jak ve zdravé kosti, tak i v kosti osteoporotické. Retardovat procesy osteoporózy (nebo v budoucnosti tyto procesy "pozastavit" nebo dokonce v některém období života jedince "zastavit"!) velmi úzce souvisí nejenom se řízením systému metabolismu, ale i se řízením biomechanických vlivů. Vzhledem k tomu, že vlnější silové a momentové účinky ovlivňují elastické vlastnosti kortikalis (resp. spongiózy), jakož i její strukturu, pozastavíme se u těchto dvou kategorií. Dokonalé poznání makrostruktury a mikrostruktury kostní





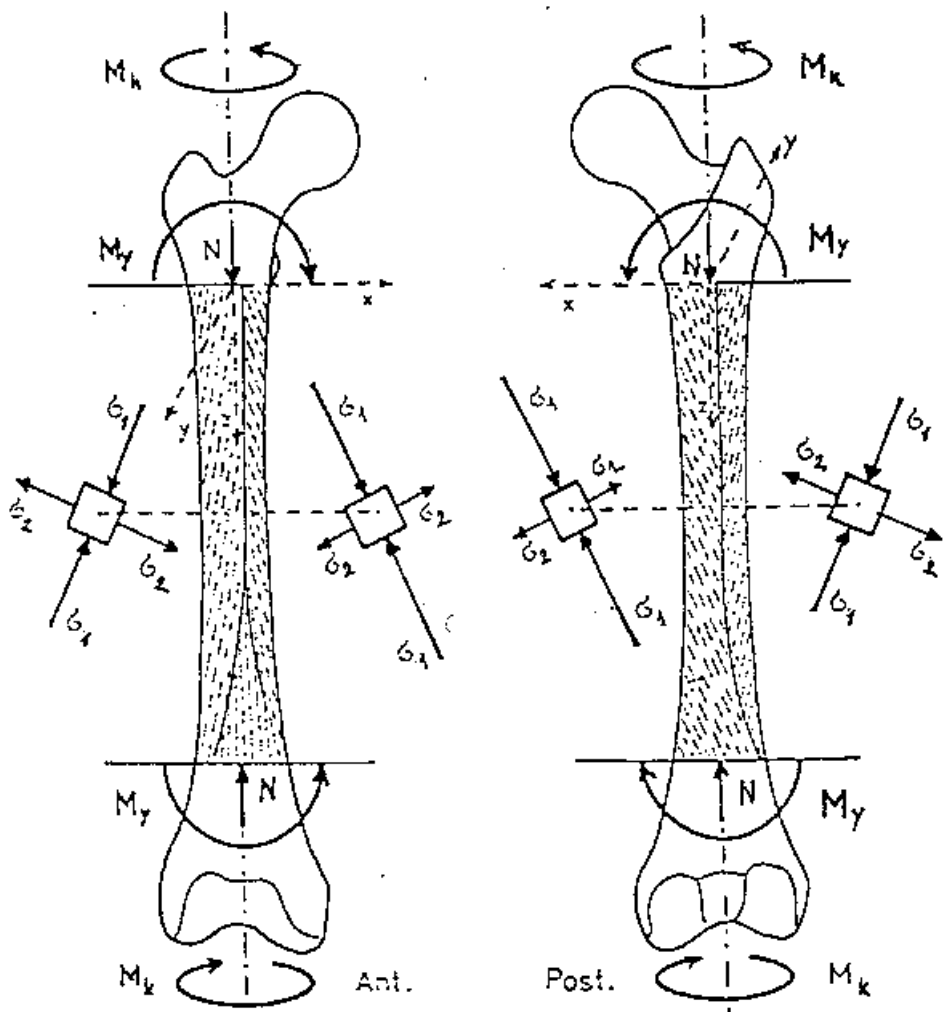
**Obr. 3 Remodela ní ekvilibrium v kostní tkáni nastává ve fázi koincidence hlavního sm ru makrostruktury (populací osteon ), sm ru prvního dominantního hlavního makronap tí a prvního dominantního sm ru anizotropie v makroelementu o objemu V.**

makroelasticity a mikroelasticity, se stává pro poznání proces restrukturalizace zdravé i osteoporotické kostní tkán velmi aktuální a závažné.

**Makrostruktura, mezostruktura a mikrostruktura dlouhých kostí** byla studována po etnoudou autor , a to z nejr z jších hledisek, r znými metodami a na r zných strukturálních úrovních. Jen vý et nejvýzna n jších p vodních prací dosahuje n kolika set. Jedním z prvních, kdo vyslovil n které myšlenky o stavb kosti, byl Galileo Galilei (viz Rauberovi práce z r. 1876). Pozoruhodná byla práce **Culmana**, který v polovin minulého

století charakterizoval vztah mezi strukturou spongiózní kosti a jejím zatížením. Mezi nejstarší práce, týkající se stavby kosti, pat í mj. výsledky výzkum **Weinmanna a Sichera, Evanse, Geisera a Truety, Basetta**, z našich autor **Iháka, He ta a Kol.Z** nov jších prací m žeme jmenovat práce **He ta, Petrtýla a Fialy** (viz dále). **Benninghoff** (1925) byl prvním badatelem, který studoval mezostrukturu haverské kosti. Došel k záv ru, že soubory osteon v dlouhých kostech jsou orientovány tak, že jejich kanálky jsou rovnob žné s podélnou osou (st ednicí) p íslušné diafýzy. Poté **Sin lnikov** (1937) popsal organizaci haverských kanálk u dlouhých kostí n kterých zví at. Zjistil z etelné deviace kanálk od rovnob žných sm r s podélnou (st ednicovou) osou diafýz. **Cohen a Harris** (1958) studovali diafýzu femuru psa a zjistili, že osteony vytvá ejí v diafýze jednosm rn orientovanou šroubovici. Vztah struktury k deformacím byl v roce 1979 studován **Lanyonem a Bournem**. Mnoho jiných autor , jako na p íklad **Schumacher** (1935), **Koltze** (1951) a **Tappen** (1977), nepotvrzovali nebo s výhradami (na základ svých experiment ) orientace osteon p edchozích autor . V roce 1993 **He t, Petrtýl, Fiala** publikovali d kazy o orientaci osteon v dlouhých kostech lov ka. Dokázali, že **dominantní orientace osteon u dlouhých kostí vytvá ejí dv antirota ní šroubovice, orientované v mediální st n (na p íklad v lidském pravém femuru) levoto iv** (p í pohledu z proximálního konce sm rem k distálnímu konci) **a v laterální st n pravoto iv (obr. 4)**. Potvrzené dominantní sm ry materiálu kortikalis (obr. 5 - hlavní sm ry podélných os osteon ) prokázaly **platnost**

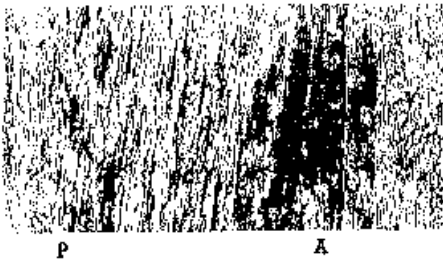




Obr. 4 Schéma orientace osteon u pravého femuru a vnější dominantní mechanické úinky (momenty a síly), které tuto orientaci iniciují.

**biomechanického principu remodelace kostní tkáně** (Petrtyl), popsaného v první části této stati.

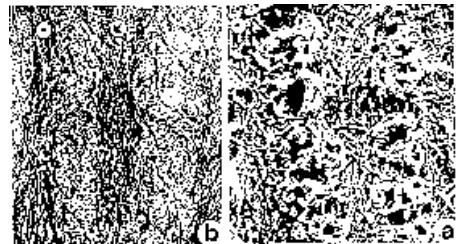
I když makrostruktura dlouhých kostí je v souhrnné době dostatečně "zmapovaná", nelze tak optimisticky hovořit o mikrostruktuře sekundární haverské kosti, resp. o struktuře lamel osteonu. Existuje několik teorií, charakterizujících strukturu lamel osteonu. V roce 1906 **Gebhardt** představoval teorii, podle níž jsou lamely (určité lamelární vrstvy) vytvářeny shodně orientovanými rovnoběžnými kolagenovými vlákny, majícími v každé sousední lamelě opačnou orientaci a odlišný sklon.



**Obr. 5** Rozvinutá síť na mediální části diafýzy lidského femuru se z etelnými haverskými kanálky, které jsou nerovnoběžné se střednicí diafýzy. Při pohledu na anteriorní stranu (A) jsou z etelné deviace podélných os osteonu levoto i v distálním směru (v mediální straně) a pravoto i v distálním směru (v laterální straně). Podobně při pohledu na posteriorní stranu (P) jsou dobře patrné deviace podélných os pravoto i v proximálním směru (v mediální straně) a levoto i v proximálním směru (v laterální straně).

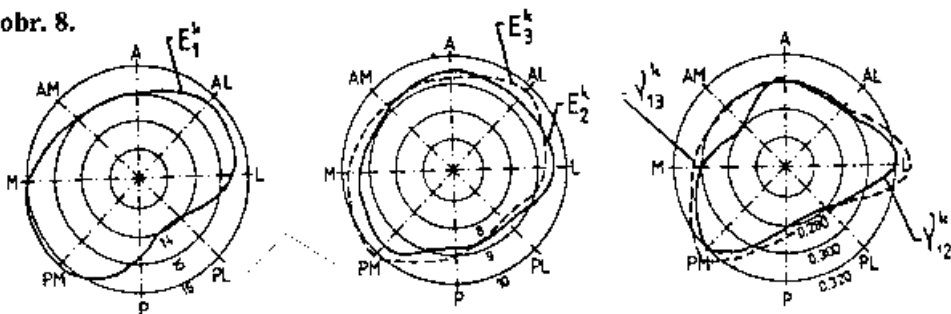
Jinou teorii publikoval v roce 1889 **Ranvier** a v r. 1906 **Ziegler**, kteří si jsou blízcí kvalitativním postupem. Uvedli, že dochází ke střídaní "hustých" lamel (z homogenního nevláknitého materiálu) s lamelami obsahujícími kolagenní vlákna. Na oba autory navázali se subteoriemi **Ruth** (1947), **Rouiller** (1952), **Frank** (1955), **Boyd** (1969) a jiní autoři, kteří se přiklánějí spíše k neorientovaným kolagenovým vláknům.

Průkopnickou práci v této oblasti představoval v roce 1993 **Marotti**, obr. 6. Na základě pozorování lamel a kolagenních vláken (ve scanovacím elektronovém mikroskopu) formuloval a dokázal, že lamelární mikrostruktura osteonu je taková, že dochází ke střídaní "hustých" mříží (sítí) kolagenových vláken v jedné lamelě s "řídkou" mřížovitou strukturou vláken v lamelě sousední. **Lamely s "hustými" a "řídkými" vlákny tvoří nepravidelné prostorové mřížky**, které prostupují všemi lamelami bez mezilamelárního pojiva. Problematická a nedořešená zůstává přesvědčivá charakteristika orientace kolagenových vláken, resp. jejich dominantní směry v prostorových "mřížkách".



**Obr. 6** Mikrostruktura lamel osteonu verifikovaná pomocí SEM Marottim

obr. 8.



**Obř. 7 Nelineární rozložení statisticky vyhodnocených materiálových charakteristik kortikális v mediálním řezu diafýzou lidského femuru, vyjád řené pomocí konstant pružnosti  $E_1^k$  (modul pružnosti v tlaku ve sm řu rovnob řžném s podélnou osou diafýzy femuru),  $E_2^k$  (modul pružnosti v tlaku ve sm řu tangenciálním, v rovin p ř í něho řezu),  $E_3^k$  (modul pružnosti v tlaku ve sm řu radiálním, v rovin p ř í něho řezu),  $\nu_{12}^k$  a  $\nu_{13}^k$  Poissonovy sou initelé.**

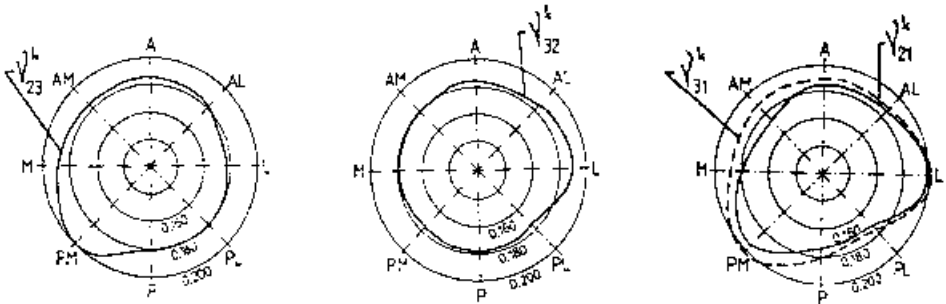
(1993).

Se studiem struktury kostní tkán (na všech strukturálních úrovních) je neoddlitěné *studium elastických vlastností*. Solidní výzkum elastických vlastností makrostruktury kortikális byl zapo at v minulém století **Rauberem**. Od té doby bylo uskute nno rozsáhlé množství experimentálních m ění biomechanických vlastností kostí suchých, vlhkých a balzamovaných. Skeletární prvky (zejména dlouhé kosti) byly namáhány tahem, tlakem, ohybem, kroucením a kombinacemi t chto ú ink .

V tšinou byly zkoumány kosti zdravé, mén říž osteoporotické a osteopetrotické. B hem experiment byly ur ovány moduly pružnosti v tahu, v tlaku, ve smyku a Poissonovy sou initelé, jakož i pevnosti v tlaku, v tahu za ohybu a p i kombinovaném namáhání. Výsledky publikovaných experiment jsou v n kterých p řípadech velmi odlišné. Rozdíly plynou z

biomechanické diferenciacie tkání a v nep ehlédnutelné mí e i z rozdílných podmínek experiment . Experimenty se od sebe lišily nejenom rozdílnou velikostí zkoumaných vzork , ale i jejich stavem, tj. situací, zda byl použit vzorek ervstvý nebo konservovaný (nap říklad zmrazením), suchý nebo vlhký. Výsledky experiment byly též ovlivn ny orientací skeletárních prvku v zat řovacím mechanismu a zp sobem jejich zat řování, rychlostí zat řování a nesporn i volbou vhodné experimentální metody.

V této souvislosti nelze p ehlédnout, že každý vzorek tkán vyjmutý ze stejné lokality r zných jedinc je jedine ný a originální. Struktura a vlastnosti tkán každého jedince (ve srovnání s jinými jedinci) jsou do jisté míry odlišné, mají jinou a b hem života prom nnu hmotnost, odlišné rozm řy a tvary orgán a orgánových struktur, mají jiný v k, pohlaví, existují jedinci zdraví a nemocní.



**Obr. 8** Nelineární rozložení statisticky vyhodnocených materiálových charakteristik kortikalis v mediálním ezu diafýzy lidského femuru, vyjádřené pomocí Poissonových souinitel  $\nu_{ij}^k$  ( $i, j = 1, 2, 3$ )

Není pochyb, že konstanty pružnosti materiálu kostní tkáň mají i u zdravých jedinců stochastickou povahu a jen v určitém smyslu mají shodné rysy. Vlastnosti a struktury velmi úzce souvisejí mj. s nahodilými a trvale působícími mechanickými vlivy v průběhu života. Mechanické silové a momentové úinky patří mezi primární faktory ovlivňující strukturu kompakty a její vlastnosti.

K přesnějšímu a výstižnějšímu **formulování biomechanických vlastností kostních tkání** přispěla práce **Evanse** (1957, 1964), **Knetze** (1984), **Katze a Yoon** (1980), **Yamady** (1970) a dalších autorů. **Distribuce elastických vlastností v mediální části kompakty lidského femuru** byly experimentálně prokázány **Petrtylem** (1985), který statisticky vyhodnotil velikosti nejvyšších modulů pružnosti v tlaku a orientaci hlavních směrů anizotropie vzhledem k podélné ose diafýzy femuru. Velikosti a směry nejvyšších modulů pružnosti v tlaku byly určeny pomocí drátových odporových snímačů, přilepených na krychlová nebo kvádřová tělíska vlhké kompakty,

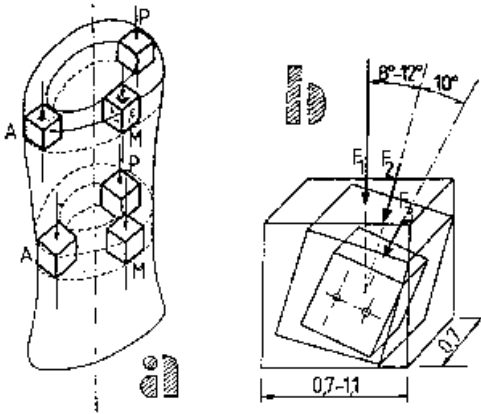
vyjmutých ze šesti lokalit (střednice a dva ednice) lidských diafýz. Z experimentálně zjištěných poměrných deformací byly určeny moduly pružnosti v tlaku a velikosti Poissonových souinitelů. Jejich rozložení v proužcích ezech jsou zřejmé z obr. 7 a z obr. 8.

Předpoklad o transversálně izotropních vlastnostech diafýzy lidského femuru, publikovaný **Katzem a Yoonem** (1980) se ukázal jako přibližný. Nejvyšší hodnoty modulů pružnosti v tlaku  $E_1$  (ve směru střednice diafýzy) jsou v tloušťce koncentrovány v mediální a v posteriomedialní části, nejmenší v posteriolaterální části (obr. 7). Výrazně vyšší hodnoty dosahují v mediální části diafýzy. Rozložení dalších materiálových charakteristik kortikální kosti - Poissonových souinitelů, je zřejmé z obr. 8.

Hodnoty modulů pružnosti v tlaku  $E_{k3}$  (v radiálním směru, tj. ve směru kolmém ke střednici diafýzy) nabývají nejvyšších hodnot ve střednici, posteriomedialní, mediální, laterální a v některých bodech střednice anteriorní (obr. 7).

Pr m rné velikosti t chto konstant pružnosti (materiálu kortikalis) se v jednotlivých bodech sm rem distálním zv tšují. Podobné závislosti byly shledány i u velikostí modul pružnosti v tlaku Ek2 ve sm ru tangenciálním.

Se z etelem k analýzám hlavních (dominantních) sm r anizotropie byly ve zvolených bodech (A, M, P) dvou levých a dvou pravých transversálních prstenc (obr. 9a) vy íznuty prvky, v nichž byly experimentáln zjiš ovány velikosti nejv tších modul pružnosti v tlaku.



**Obr. 9** Elementy kortikalis vyjmuté z prstenc ve st ední t etin diafýzy lidského femuru (a) a tvarov upravené "pooto ené" vzorky kortikalis z téže lokality st ny diafýzy (b).

Prstence byly vyjmuty ze šesti diafýz lidských femur (a to z centrální a z proximální ásti, ve vzdálenosti st ednicových rovin prstenc 40 mm). Místa vyjmutých prvku , u nichž byly zjiš ovány hodnoty absolutn nejv tších modul pružnosti v tlaku, jakož i jejich

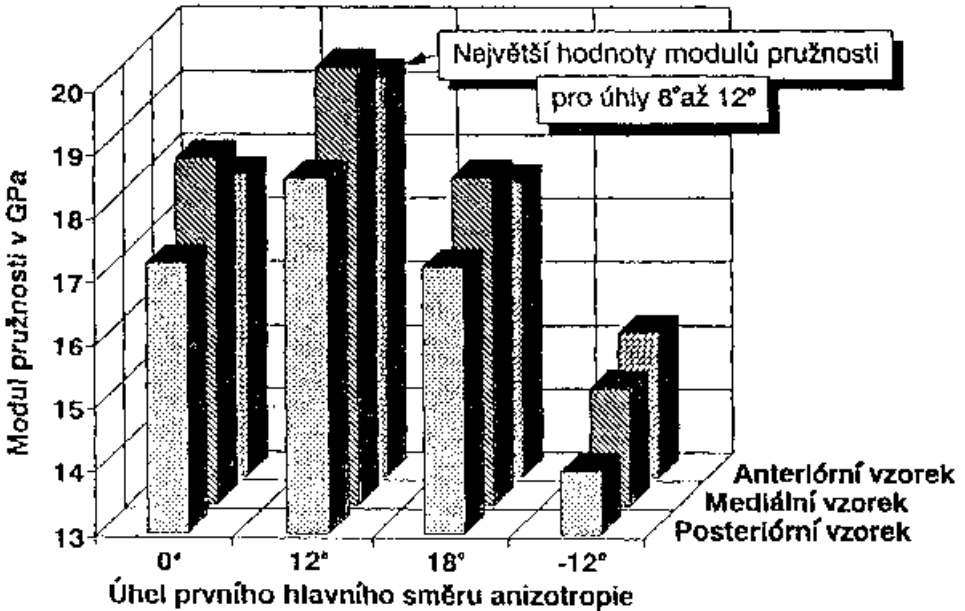
sm ry, jsou patrné z grafu na obr. 10. Ze zjiš ných hodnot modul pružnosti v tlaku je z ejmé, že nejv tší jejich hodnoty (v daném bod kompakty) nejsou ve sm ru rovnob žném s podélnou osou diafýzy femuru, ale nabývají nejv tších hodnot ve sklonu  $8^{\circ} - 12^{\circ}$  od rovnob žky (v daném bod ) s podélnou osou diafýzy, orientované u pravého femuru proti pohybu hodinových ru i ek, tj. p i pohledu z proximálního konce diafýzy ke konci distálnímu - levoto iv ). První hlavní osa anizotropie je v každém bod mediální st ny kompakty st ední t etiny diafýzy femuru odklon na od pr m tu st ednice do oskula ní roviny (procházející daným bodem) o úhel  $8^{\circ} - 12^{\circ}$ . Z výše popsaných a statisticky vyhodnocených experimentálních m ení (Petrtýl, 1985) je z ejmé, že **st ední t etinu diafýzy femuru nelze uvažovat jako t leso s ideáln transversální izotropií, ale jako t leso charakterisované k ivo arou anizotropií**. Velikosti nejv tších modul pružnosti v tlaku probíhají po strmé šroubovici, která z proximálního konce pravého femuru je orientována levoto iv , tj. proti pohybu hodinových ru i ek.

Z obr. 10 je též z ejmé, že **moduly pružnosti v tlaku jsou p evážn nejv tší v bodech mediální st ny centrálního a proximálního p í ného ezu**. Ve v tšín bod posteriorní st ny jsou hodnoty modul pružnosti v tlaku nejmenší.

Diafýzu lidského femuru lze pokládat jako t leso transversáln izotropní jen z hlediska prvního p íblížení. Pro p esn jší vyjád ení jejich elastických (pružnostních) vlastností je vhodné p i druhém p íblížení **uvažovat diafýzu femuru jako t leso se šroubovicovou anizotropií**.

Struktura kostní tkán , jakož i v ní vznikající variace polí nap tí, jsou ve

**Moduly pružnosti v tlaku, vzorek č.1**  
**Centrální prsteneček, pravý femur**



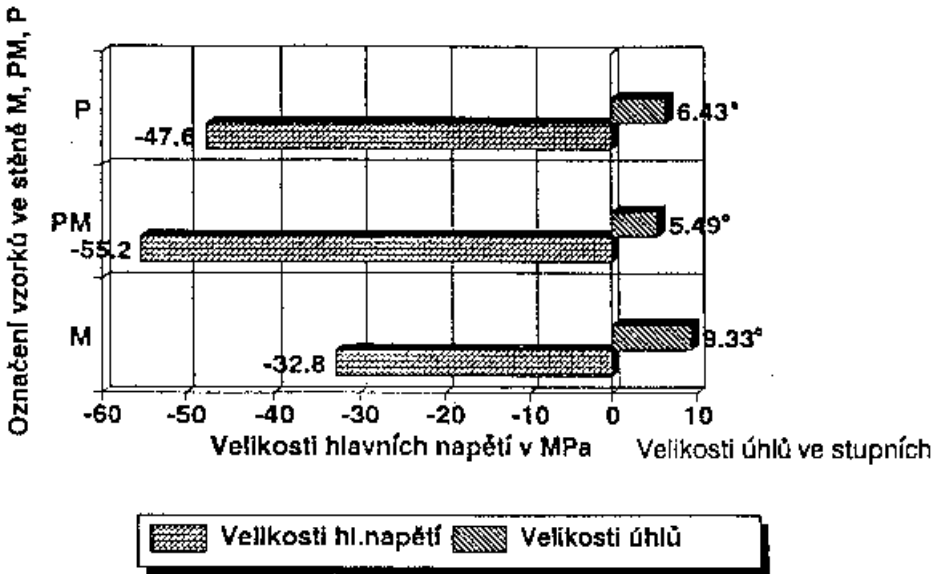
**Obr. 10** Velikosti modul pružnosti v tlaku ve směru střednice diafýzy lidského femuru u anteriórního, mediálního a posteriórního vzorku mediální střednice diafýzy.

vzájemné vazby. Z variací hlavních napětí v daném bodě kompakty (plynoucí z variací zatížení žilových úniků, například během kroku pohybujícího se jedince), nabývají na významu nejčastěji a jsou relativně nejvyšší napětí, tj. dominantní hlavní napětí, která působí v dominantních směrech. **Dominantní hlavní napětí budeme tudíž definovat jako nejčastěji a jsou relativně nejvyšší fyziologicky přípustná napětí ze všech možných hlavních napětí, vznikajících v daném bodě kompakty při pohybu (tj. od**

kombinací sumací výsledných vnitřních úniků, tj. normálových sil a momentů). Dlouhodobě působící nové dominantní hlavní napětí (v "nových" dominantních silových a momentových únicích) živý systém systémově registruje a strukturu přetváří - remodeluje.

Dokázat identitu dominantních směru hlavních napětí s hlavním směrem struktury je u kompakty, na rozdíl od spongiózní kosti, podstatně náročnější. Živé struktury jsou charakteristické tvarem a strukturální hierarchií a

## Velikosti prvních hlavních napětí a úhlu jejich směru od svislice



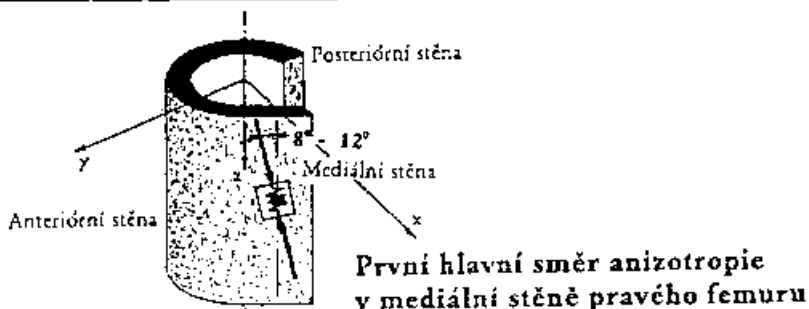
Obr. 11 Velikosti a směry hlavních napětí zjištěné analyticky v bodech posteriorní, posteriomediální a mediální strany.

nehomogenní elastičnosti. Pole zatížení, například u femuru, jsou u každého jedince místní a časové (b hem fázi kroku) proměnná a působí na plochách vyšších stupňů. Zatřívací úinky se při chůzi spojitě a trvale nabývají stochastických hodnot. V tšinou se po určité době stabilizují v okolí určitých optimálních silových a momentových hladin. Tyto hladiny se však při změně podmínek mohou dále měnit a opět stabilizovat na jiných úrovních.

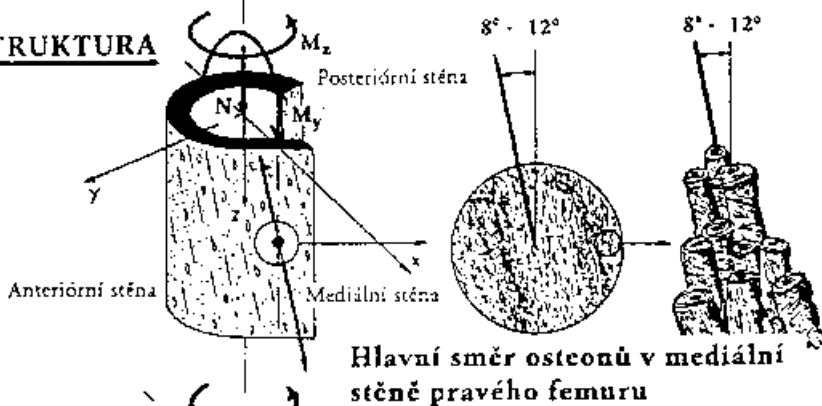
Se zřetelem k porovnání hlavních směrů struktury (materiálu kompaktní na její makroúrovni) se směry dominantních

hlavních napětí byl proveden výpočet směrů a velikostí hlavních napětí. Určení velikostí a směrů hlavních napětí v některých bodech posteriomediální strany pravého femuru vycházela z konstrukce skeletu dle **Fischera**. Silové úinky svalů m. gluteus medius, m. gluteus minimus a m. piriformis byly nahrazeny výslednicí protínající střed velkého trochanteru. Femur byl uvažován vetknutý v rovině kolmé ke střednici diafýzy v místě vzdáleném 6 cm proximálním směrem od chrupavky kolenního kloubu. Proximální část femuru byla zatížena prostorovou soustavou sil z nichž tíhová výslednice

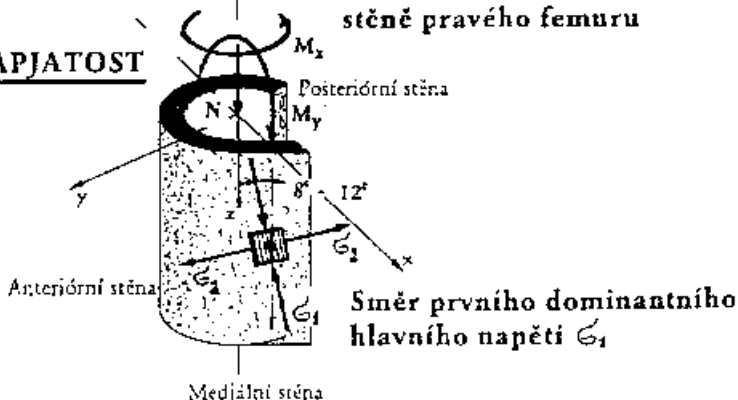
## ELASTICKÉ VLASTNOSTI



## STRUKTURA



## NAPJATOST



Obr. 12 První hlavní směr anizotropie, hlavní směr materiálu (resp. struktury, podélných os osteonů) a směr prvního dominantního hlavního napětí ve zvoleném bodě makrostruktury kortikalis v bodě střední části diafýzy lidského femuru.



protínala střed hlavice femuru a byla odvozena od hmotnosti pacienta 70 kg. Z podmínek rovnováhy všech vnějších sil působících na složenou soustavu sestávající z pánve zatížené tíhovou silou  $G = 700 \text{ kN}$  a z diafýzy spojené s pánví kyvným prutem (jehož osa byla identická s paprskem výslednice tíhového svalstva - m. gluteus medius, m. gluteus minimus a m. piriformis) a kyčelním kloubem byla vypočtena síla vnášená do caput femoris o velikosti 2767 N a tahová síla protínající střed velkého trochanteru o velikosti 1968 N. Směr a velikosti hlavních napětí byly vypočteny v bodech mediální, posteromediální a posteriórní strany, v rovině, která byla umístěna ve vzdálenosti 10 cm od středu caput femoris, viz graf na obr. 11. Z grafu je patrné, že algebraicky v těžištné hlavní normálové napětí není orientováno paralelně se střednicí femuru, ale je odchýleno o úhel cca  $6^\circ - 9^\circ$  od myšlené střednice diafýzy femuru. **Vektory hlavních napětí v každém bodě mediální strany diafýzy femuru vytvářejí levotočivě orientovaný "tok" napětí. První hlavní napětí (tj. napětí algebraicky nejvyšší) vytvářejí šroubovicovitě orientované pole.** Je zřejmé, že u levého femuru toto pole je symetrické, tzn. že z pohledu směrem distálně je šroubovicovité pole hlavních napětí orientováno pravotočivě.

Jak bylo uvedeno dříve v této stati, **bioelastické vlastnosti kortikální kosti střední třetiny diafýzy lidského femuru jsou charakteristické křivoarou anizotropií** (Petrtyl, 1985, 1988). To znamená, že na příklad u pravého femuru a ve zvoleném bodě mediální strany je první hlavní osa anizotropie totožná s tečnou ke šroubovici a svírá s přímkou (procházející uvažovaným bodem a rovnoběžnou se

střednicí diafýzy femuru) úhel  $8^\circ - 12^\circ$ . Šroubovice je u pravého femuru (v mediální straně) levotočivá, u levého femuru (též v mediální straně) pravotočivá, z pohledu z proximálního konce ke konci distálnímu.

Z předchozích poznatků je zřejmé, že je třeba rozlišovat tři kvalitativně odlišné směry, které velmi úzce souvisejí s definováním remodelace kostní tkáně, obr. 12.

**1. První hlavní směr anizotropie v daném bodě kompakty definuje směr, v němž modul pružnosti v tlaku (resp. v tahu) dosahuje algebraicky nejvyšších hodnot (tzn., že v kterémkoliv jiném směru má velikost vždy menší).**

**2. Hlavní (dominantní) směr materiálu (struktury) je v našem případě uvažován shodný se soustavou střednicí osteonu v daném bodě (oblasti) kompakty.**

**3. Hlavní směr dominantního hlavního napětí je směr, v němž první hlavní napětí (tj. algebraicky nejvyšší napětí) dosahuje dlouhodobě relativně nejvyšších hodnot.**

Z provedených experimentálních a numerických analýz je patrné, že během remodelace kostní tkáně vždy existuje velmi úzká vazba mezi mechanickým zatížením, dominantním hlavním napětím, orientací struktury a jejími elastickými vlastnostmi. **Makrostruktura (osteon) je orientována tak, aby přenášela vždy relativně nejvyšší současně nejmenší, avšak fyziologicky přípustná, tlaková nebo tahová dominantní napětí se záměrem k minimalizování, eventuální vyloučení smykových napětí na ploškách dominantních hlavních napětí.**

Dominantní hlavní napětí (v daném bod kompakty) je relativně nejvyšší a souasně nejčetnější hlavní napětí, a to ze všech možných a fyziologicky přípustných jeho variant.

**Remodelace kostní tkáně vždy spoje ke stavu koincidence tří hlavních směrů, tj. prvního hlavního směru anizotropie, hlavního směru struktury a směru dominantního hlavního napětí** (Petráš, 1985, 1988).

Makrostruktura (orientace osteonů) v obecném bodu makrostruktury kompakty je taková, aby v jejích hlavních směrech byla přednášena dominantní hlavní napětí, tzn., aby hlavní ploška prvního hlavního napětí v daném bodu kompakty na úrovni makrostruktury byla přednější a souasně relativně nejvyšší namáhání oproti ostatním směrům smykových napětí. Nutno zdůraznit skutečnost, že i když kompakta nenalezla "zálibení" v přednosti smykových napětí na hlavních ploškách napětí (na které působí pouze první hlavní dominantní normálové napětí), tato napětí na těchto ploškách mohou vzniknout. Objevují se během pohybu (chůze) od nedominantních zatížení, tj. od zatížení, která v uvažovaném bodu vyvolávají jiné hlavní napětí, orientované odlišně od směru předchozího dominantního hlavního napětí. Nová napětí, pokud jsou iniciována dlouhodobě opakovaným zatížením a jsou relativně nejvyšší, způsobují následnou remodelaci. Struktura se poté předstává tak, že její hlavní směry jsou koincidentní s novým dominantním hlavním směrem prvního hlavního napětí. Pokud vzniknou jednorázově extrémní, nebo krátkodobě působící (avšak fyziologicky přípustná) zatížení, na které je odezvou extrémní

hlavní napětí (s jiným směrem působení) k remodelaci nedojde. V případech dlouhodobého dominantního zatížení dochází k remodelaci kostní tkáně. Jejím produktem je nová struktura, s novými vlastnostmi, která se adaptovala novým podmínkám. Představová aktivita v kortikální kosti (primárně iniciovaná zatížením) postupně produkuje novou orientovanou strukturu s novými konformními bioelastickými vlastnostmi. Reaktivita kostní tkáně jako odezva na vyšší mechanické zatížení je charakterizována procesem, při němž dochází k nepřetržité její remodelaci, spočívající ve změnách konfigurace osteonů s novými elastickými vlastnostmi. **Biologickým cílem je dosažení relativně nejstabilnějšího biomechanického (biochemického a bioelektrického) systému kostní tkáně, v němž je dosaženo koincidence tří hlavních směrů, tj. prvního hlavního směru anizotropie, hlavního směru makrostruktury (seskupení osteonů) a dominantního směru prvního hlavního makronapětí.**

Z předchozích poznatků lze uinit tyto nejdůležitější závěry:

- 1. Struktura kostní tkáně se předstává tak, že v podmínkách remodelace ního ekvilibria zaujme hlavní osa anizotropie polohu, která odpovídá minimální potenciální energii deformace tkáně. Jinými slovy: Remodelace ního cyklus kostní tkáně je do souasně ukončen, když její vnitřní energie dosáhla minima. (poznáváme, že i Gibbs v termodynamický potenciál dosahuje za stavu remodelace ního ekvilibria (tj. před dokončením stavby) minima.*
- 2. Ze všech orientací hlavních os*

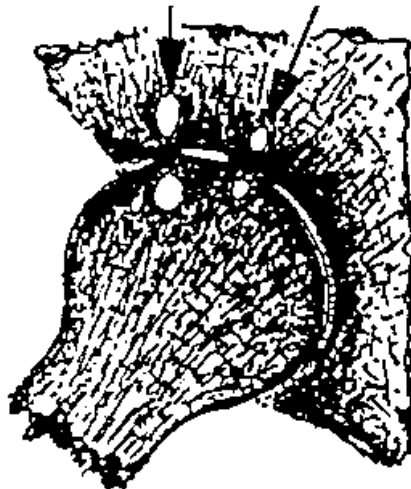
*anizotropie je pro tvorbu hlavních sm r struktury rozhodující a určující taková orientace, p i které je pro dominantní tenzor deformace potenciální energie deformace minimální.*

*3. Fyziologicky zat žovaná a zdravá kortikalis sp je vždy do stavu remodela ního ekvilibria, tj. do stavu, p i n mž dochází ke spln ní podmínky koincidence sm ru dominantního hlavního nap tí s prvním hlavním sm rem anizotropie a s hlavním sm rem struktury.*

*4. U nezat žované kosti cyklickým zat žováním dochází k její resorbci.*

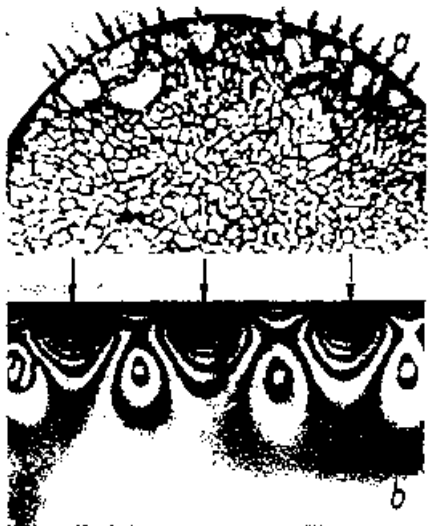
Vliv vn jších mechanických ú ink a napjatosti ve tkáni na strukturální její zm ny lze ukázat na následujícím p íkladu. V pokročilých stádiích osteoporózy se v n kterých p ípadech zvýšeného namáhání tkán objevují pod sko epinovou (lamelární) vrstvou hlavice femuru, ale i ky elní jamky, dutinky. Jejich tvar je v tšinou kulový nebo elipsoidový, p ípadn hruškový. Pozoruhodnou charakteristikou n kterých pseudocyst je jejich symetricky lokalizovaný párový výskyt. Velmi asto bývají umíst ny v lokalitách nejv tšších tlakových normálových nap tí, symetricky k t n v bod (ploše) lokálních perturbací nap tí (na sty ných plochách hlavice femuru a jamky, v místech, kde kloubní št rbina je výrazn zžuzena d sledkem zeslabení kloubní chrupavky nebo jejího vymizení (obr. 13).

V t ch p ípadech, kdy dochází ke vzniku shluk dutinek, nalézáme jejich tvary nepravidelné (obr. 14 a obr. 15). St ny dutin jsou tvo eny spongiózou, která bývá zesílena v d sledku její remodelace. Velikosti dutinek jsou velmi r zné, n kdy i n kolik milimetr . Jsou tím v tší, **ím více**



**Obr. 13 Dvojice cyst (symetricky uložená k t e n v bod zúžení kloubní št rbiny) v místech zvýšeného tlakového normálového nap tí.**

makroúrovni jsou viditelné na rentgenových snímcích až v terminálních stádiích osteoporózy. Objevují se v tšinou v kloubech dolních kon etin. Ve vyjime ných p ípadech je lze identifikovat u horních kon etin. Pseudocysty se vyskytují bu jednotliv v t sné blízkosti povrchové lamely nebo párov po obou stranách artikulární plochy. *Uvnit pseudocyst se vyskytuje tká vazivového charakteru, tekutiny s vazivovými vlákny a bu kami, ale i vazivová chrupavka, ojedinele i jiné tkán .* Vliv mechanických ú ink na degradovanou osteoartrotickou tká p i vzniku pseudocyst (resp. stav porušení ekvilibria mezi anabolickými a katabolickými procesy v subchondrální kosti) byl zohledn n též v prácích **Adama**.



Obr. 14. Shluky pseudocyst a jejich modelování pomocí fotoelasticimetrie.

mechanické namáhání kostní tkáně přispívá k její rezorpci v podobě kulových, elipsoidových nebo hruškových dutinek (vyplněných strukturálně odlišným biologickým materiálem, například vazivem o různé konzistenci, zbytky trámečků po nekroze atd.), zatím nebyl podán.

Hypotéza o vlivu fyziologických nepříznivých sil (napětí), působících při patologickém procesu inkongruence kloubních ploch, na vznik kostních pseudocyst, byla vyslovena v 80-tých letech Milbauerem, Ondrouchem a Petřtylem. Autoři předložili hypotézu o vlivu konstantních rozdílů hlavních napětí na vznik a tvar dutinek. Vzhledem k tomu, že rozdíl hlavních napětí v bodě je na makroúrovni tkáně roven dvojnásobku



Obr. 15 Pseudocysta vzniklá ze dvou sesterských cyst a jejich modelování pomocí fotoelasticimetrie.

výsledným homogenizovaným napětím tím smykových mikronapětí na mikroúrovni (resp. je funkcí mechanického úhynu toku tekutin v extracelulárních prostorech lagun buněk, jakož i v intercelulárních kanálcích matrice, biochemických procesů v blízkosti integrinů a vnitřních buněk), zaměřili jsme se nejdužně na vztah smykových makronapětí ke vzniku dutinek a k jejich tvaru.

Smykové makronapětí na makroúrovni můžeme pokládat za homogenizované, figurující jako "výsledné" napětí určitého pole smykových mikronapětí na mikroúrovni. Mikronapjatostní pole na buněčné úrovni tkáně ovlivňuje intenzitu toku tekutiny, která proudí mezi stěny lagun kostní matrice a osteocyty a ve směru

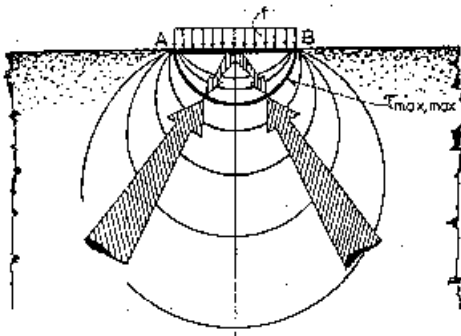
toku p sobí jako biomechanický a biochemický budi receptorového pole na membránách osteocyt . Tok tekutiny a biochemické procesy stimulují osteocyty k metabolické aktivit . V bu ce dochází k produkci prostaglandinu E2, který vyvolává rezorbci tkán . Jinými slovy, dojde-li k pohybu tekutiny v extracelulárním prostoru, zvyšuje se intenzita vázání ligand na integriny (t.j. na receptory vystupující z lipidní dvojvrstvé membrány osteocyt ), nastane produkce prostaglandinu a tká rezorbuje. Integriny jsou tvo eny dv mi podjednotkami (alfa a beta), které nejsou kovalentn vázané (**Adam, Pohunková**). Rozpozná-li integrin ve své blízkosti v ligandech ur ité sekvence aminokyselin naváže je na sebe a informaci p edává do bu ky. Poté následuje specifická odpov bu ky tak, že indukuje geny pro diferenciaci nebo jinou aktivitu .

Velikost rezorbce tkán je funkcí intenzity podrážd ní osteoreceptorového pole. **P i nízkých hodnotách smykových makronap tí dochází k p estavb kostní tkán podle d íve uvedeného principu remodelace. P i ur ité vyšší hodnot smykových nap tí  $\tau_{max} = konst.$  dochází k rezorbci kosti, a to v t ch lokalitách (bodech, nebo polích) v nichž maximální smyková nap tí p estoupila horní hladinu remodela ní rovnováhy.**

Pr b hy konstatních hodnot smykových nap tí jsou velmi dobe odvoditelné z výpo etního modelu. Uvažujme dále, pro v tší názornost, st nový rovinný prvek o jednotkové tlouš ce, **obr.16**. Bude-li prvek zatížen nap íklad krátkým spojitým rovnom rným zatížením mezi body A a B, lze analyticky dokázat, že každá ást kružnice protínající krajní body A, B zat žovacího pole a mající

st ed na ose úse ky AB je množina bod , v nichž smykové nap tí je konstantní, tj. platí:  $\tau_{max} = konst.$

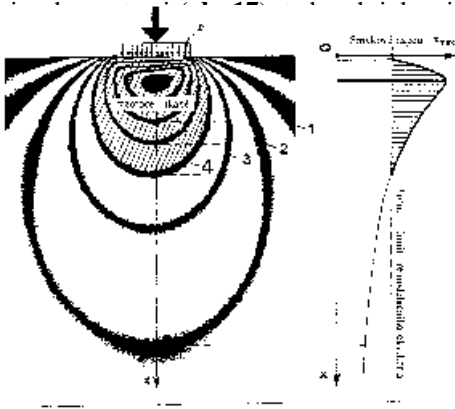
Na **obr.16** šipky ozna ují nár st smykových nap tí sm rem k polokružnici o polom ru  $r = 0,5 \cdot l$ , kde  $l$  je délka rovnom rného zatížení  $f$ . Je tedy z ejmé, že **bezprost edn pod spojitým normálovým zatížením je smykové nap tí nulové, sm rem k polokružnici se zv tšuje. V ásti lamelární kompakty hlavice diafýzy femuru proto nemusi dojít k rezorbci, pokud ovšem nenastane**



**Obr. 16** K ívky konstantních smykových nap tí. Siln ozna ená polokružnice definuje množinu bod , v nichž smyková nap tí jsou absolutn nejv tší, tj.  $\tau_{max, max}$ . Sm r šipek ukazuje postupný nár st konstantních maximálních smykových nap tí. V zat žovací spá e rovnom rného spojitého zatížení jsou smyková nap tí nulová.

S nár stem polom ru ( ástí) kružnic dostaneme soustavu kružnic (**obr.16**), definujících konstantní velikosti

maximálních smykových napětí  $\tau_{max}$ , resp. konstantní rozdíly hlavních napětí  $0,5 \cdot (\sigma_1 - \sigma_2)$ . Tyto veličiny jsou ve fotoelasticitě identické



**Obr. 17** Koncentrace izochromat pod krátkým rovnoměrným zatížením. Izochromaty vyšších řádů odpovídají i vyšším hodnotám smykových napětí a jsou tudíž v oblasti rezorbce. Na obrázku izochromaty 4. řádu ohraničují oblast rezorbované tkáně.

V této souvislosti je třeba zdůraznit rozdíl mezi teoretickým řešením a skutečností. V laboratorních podmínkách, jakož i "in vivo", vzniká extrémní smykové napětí  $\tau_{max, max}$  pod spojitým zatížením v podobě plošky, jak je patrné z obr. 17, v místě izochromaty nejvyššího řádu (viz. malá tmavá ploška). Z tohoto obrázku je též zřejmé, že se všechny izochromaty nad tmavou ploškou propojují (uzavírají), na rozdíl od předchozího (výše uvedeného)

ryze analytického - teoretického řešení, při němž dochází k propojení mimo zatíženou polovinu (poloprostor). Jestliže velikost smykového napětí v bodě, na kterém izochromaty (například tvrdého řádu) přestoupí horní hranici remodelačního ekvilibria, dochází uvnitř oblasti omezené touto izochromatou k rezorbci kostní tkáně. V bodech izochromaty nižšího řádu dojde u zdravé tkáně k jejímu zachování a jsou aspoň remodelaci. Jinými slovy, rezorbce kostní tkáně nastává jen při jisté velikosti smykového napětí  $\tau_{max}$ , která koresponduje hornímu limitu remodelačního ekvilibria.

### Podkování

*Předložená práce shrnuje dílčí část výzkumu, které byly provedeny v letech 1996 až 1998 na katedře stavební mechaniky FSv VUT, v Laboratoriu biomechaniky a biomateriálového inženýrství, za podpory grantu reg. 106/93/0938 GA R a grantu MŠVŠ 96045, int. 73396045 (Laboratoriu biomechaniky lovků).*

### Literatura

1. Adam M.: *Klinika a diagnosa osteoporosy, Compendium osteoporosy - chirurgie osteoporotické kosti, soubor přednášek, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, Praha, 1997, s. 9-14.*
2. Baron R et al.: *The significance of lacunar erosion without osteoclasts., In: WSS Jee and AM Parfitt: Bone Histomorphometry, Armour Montagu, Levallois, 1981, p. 35-40.*
3. Cowin SC: *Bone-stress adaptation models, In.: Transaction of the ASME, Journal of Biomechanical Engineering,*



---

Vol.115, November 1993, p. 528-534.

**4.** Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML: Candidates for the mechanosensory system in bone, *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 113, May 1991, p. 191-196.

**5.** Cowin SC et al.: Bone remodeling of diaphyseal surfaces by torsional loads, *Journal of Biomechanical*, 20, 1987, p. 1111-1120.

**6.** Cowin SC, Hegadus DH: Bone remodeling I: Theory of adaptive elasticity, *J. Elasticity*, Vol. 6, No. 3, 1976, p.313-326.

**7.** Cowin SC, Nachlinger RR: Bone remodeling III: uniqueness and stability elasticity theory, *J. Elasticity*, Vol. 8, No. 3, 1979, p.285-295.

**8.** Civitelli R: Cell-Cell Communication in Bone, *Calcified Tissue International*, 56, Suppl. 1, 1995, p. 29-31.

**9.** Currey JD: Can Strain give adequate information for adaptive bone remodeling?, *Calc. Tiss. Int.*, 35, 1984, p. 118-122.

**10.** Dvořák I, Maršík F, Andrej L.: *Biotermodynamika*, ACADEMIA, Praha, 1982.

**11.** Katz EP, Wachtel E: The structure of mineralized collagen fibrils, *Connect. Tissue Res.*, 1989, 21 (1-4), p. 129-154.

**12.** Klein-Nulend J, Van der Plas A, Semeins CM, Burger EH: Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro, *The FASEB Journal*, Vol. 9, March 1995, p.441-445.

**13.** Kvasnica J.: *Termodynamika*, SNTL, Praha, 1965.

**14.** Landis W et al.: Structural relations between collagen and mineral in bone as determined by high voltage electron microscope tomography, *M. Res. Tech.*, 1996, Feb., 33(2), p. 192-202.

**15.** Otsubo K, Katz EP et al.: *Biochemistry*,

1992, Jan., 31 (2), p. 396-402.

**16.** Maršík F.: Úinky chemických reakcí na remodelaci kortikalis p i mechanickém zat žování, Úvodní studie (interní zpráva), 1997.

**17.** Maršík F.: Analýza kinetiky remodelace kortikalis p i mechanickém zat žení ( ást 1.), Studie-zpráva, 1997.

**18.** Maršík F.: *Biotermodynamika*, monografie, Academia, 1998 (v tisku).

**19.** Nicolis, Prigogin: *Self-organization in nonequilibrium systems*, Wiley, New York, 1977.

**20.** Pali ka, V.: *Patobiochemie kostního metabolismu*, Compendium osteoporozy - chirurgie osteoporotické kosti, soubor p ednášek, Spole nost pro výzkum a využití pojivových tkání, Praha 1997, s. 41-44

**21.** Parfitt AM: The physiologie and clinical significance of bone histomorphometric data, In: RR Recker., *Bone Histomorphometry* CRC Press Inc. Boca Raton, 1983, p. 143-224.

**22.** Petrtýl M.: K ivo aré anizotropní vlastnosti kompakty femuru, In.: *Sborník ze 2. Celostátní konference biomechaniky* lov ka, 1988, s. 123-126.

**23.** Petrtýl M.: Stav dynamického remodela nño ekvilibria v kortikální kosti, *Pohybové ústrojí*, ro .2., .3, 1995, s. 112-123.

**24.** Petrtýl M., Danešová J.: První fáze remodelace kortikalis, *Pohybové ústrojí*, ro .5., 1998, .1+2, s. 27-37.

**25.** Petrtýl M., Danešová J.: Produkce osteoidu a kalcifikované matrice u zdravé a u osteoporotické kosti, *Pohybové ústrojí*, ro .5., .3+4 (v tisku), 1998.

**26.** Petrtýl M., He t J., M., Fiala P.: Spatial organization of the Haversian Bone, In.: *Journal of Biomechanics*, 29, No.2, 1996, p. 161-169.

- 
27. Petrůl M.: Remodeling of femoral cortical bone due to the dominant principal stresses, In.: Biomechanical Modelling and Numerical Simulation, Institute of Termomechanics, Prague, AV R, 1997, p. 74-84.
28. Rubin CT: Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive bone remodeling, J. of Ortopaed. Res. , 5, 1987, p. 300-310.
29. Shapiro F: Cortical bone repair. The relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junction to the repair process, Journal of Bone Joint Surg. Am., 1988, Aug. 70(7), p. 1067-1081.
30. Turner C et al.: The anisotropy of osteonal bone and ultrastructural implications, Bone, 1995, Jul. 17(1), p. 85-89.
31. Valenta J. a kol.: Biomechanika, monografie, ACADEMIA, 1985.
32. Valenta J., Konvi ková S.: Biomechanika lov ka, Svalov kosterní systém, Díl I., skriptum, Vydavatelství VUT, Praha, 1996.
33. Weinbaum S, Cowin SC, Yeng Z: A model for the excitacion of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses, Journal of Biomechanics, Vol. 27, 1994, No. 3, p. 339-360.
- Adresa:**  
**Prof. Ing. Miroslav Petrůl, DrSc.**  
**Katedra stavební mechaniky, Laborato**  
**stavební bioniky a biomechaniky,**  
**Fakulta stavební VUT**  
**Thákurova 7**



## THE FIRST EXPERIENCE WITH TRIPLE PELVIC OSTEOTOMY IN YUGOSLAVIA

Z. VUKASINOVIC, L. ZAJIC, S. SLAVKOVIC,  
O. VUKADIN, S. MILICKOVIC

Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica" Belgrade, Yugoslavia

### Summary

Authors have reviewed first experiences with triple osteotomy of the pelvis in Yugoslavia. Fifteen hips were operated using Vladimirov's method in thirteen patients of the average age of 16 years and 10/12. Preoperative CE angle of Wiberg was from -6 to 32 degrees ( $X=14,30$   $SD=10,18$ ), and final postoperative from 23 to 73 degrees ( $X=43,40$   $SD=13,36$ ). The achieved improvement has proved to be of high statistical significance ( $p<0,01$ ). Applied technique has proved to be ideal for management of acetabular dysplasia and hip incongruency in patients older than ten.

*Key words: triple osteotomy of the pelvis, acetabular dysplasia, adolescents*

### Introduction

Incongruency of the hip joint, manifested by insufficient covering of the femoral head by dysplastic acetabulum, is the characteristic feature of many diseases. Its consequence is early arthrosis of the hip with inevitable invalidity. During the development of the orthopaedic surgery in our country, hip dysplasia has been managed in various manners: by corrective centering osteotomies of the proximal femur, pelvic osteotomies according to

Salter and Chiari, and shelf acetabuloplasties (9,10). Many cases were, more or less successfully, treated by the above mentioned procedures. Yet, problem of acetabular dysplasia in adolescents could not be solved in this way.

Varus osteotomies of the proximal femur have resulted in leg shortening, positive Trendelenburg sign and waddling (7) could not result in good reorientation of dysplastic acetabulum in children older than 7-8 years, because of decreased elasticity of fibrocartilaginous junctions. More over, so-called anti-Salter effect was noticed because of the increased pressure against articular cartilage (which does not prevent arthrosis, but stimulates it), as well as leg lengthening, with insufficient covering of the femoral head. Chiari osteotomy of the pelvis provided some covering of the femoral head, but not congruency of the articular surfaces, with inevitable biomechanical disturbances, leg shortening, often positive Trendelenburg sign and waddling. Shelf acetabuloplasties, besides congruency of the articular surfaces, could not provide covering (sufficient to bear weight). After a number of decades that the above mentioned techniques were applied, research studies and careful study of other

---

authors reports, in 1996 we started with the use of triple pelvic osteotomy after Vladimirov (1) in adolescents with hip joint incongruency and acetabular dysplasia. This technique was chosen for all good principles of the osteotomy of Tonnis (2) applied, and for modified and very simple surgical approach.

### **Surgical technique**

Patient is lying supine with the femur in maximal abduction and 70-80 degrees of flexion of the hip. The knee is also flexed. First skin incision is made from the point that corresponds to the origin of m. adductor longus and extending it 10-12 cm laterally. Subcutaneous tissue and fascia are cut, and access is gained to the space between m. pectineus and m. adductor longus. M. pectineus is desinserted 1-2 cm away from m. adductor longus. The fascia and anterior neurovascular bundle over m. adductor brevis are exposed. M. adductor brevis is reflected in medial direction and the fascia overlying m. obturatorius externus is divided. Along its superior edge ramus ossis ischi is exposed between tuber ischiadicum and the acetabulum. After periosteal stripping of the bone, a trapezoid bone block 5-7 mm wide at its base is cut. The base of the graft is directed dorsally to incisura ischiadica minor. The same approach was used for the second osteotomy of the ramus superior ossis pubis (in the zone of desinserted m. pectineus) with resection of 2 mm of bone. To perform the third osteotomy of ala ossis ischi, a skin incision is made along anterior part of crista iliaca to continue for about 10 cm in the femoral region. Access is gained to the space between m. sartorius and m. tensor fascialatae. After subperiosteal approach to the incisura ischiadica maior procedure is

very similar to the Salter osteotomy. Dislocation is made anteriorly and laterally and then fixed with bone graft and two thick Kirschner wires. Sufficient dislocation is usually provided by bringing into relation of the inner distal and outer proximal fragment.

### **Material and method**

The stated operative technique has been used in 15 hips in 13 patients. In two patients triple pelvic osteotomy was performed bilaterally. We had twelve female and one male person patient, aged at the time of operation from 9 years and 10/12 to 23 years and 8/12 {average 16 years and 10/12}. None of the patients were immobilized postoperatively and they were all allowed full weight bearing after four months postoperatively. Rehabilitation started at the expiration of the first month after operation, until which time all the patients had been under skin traction. The first patient was operated on November 22, 1996, and all the patients have finished their treatment till now (concerning the healing of the osteotomy site, walking and functional recovery). Regarding the pathologic process that caused dysplasia and incongruency, in 12 hips it was developmental dysplasia of the hip, in two it was Perthes' disease and in one fibrous dysplasia in intertrochanteric region with pathologic fracture and consequent aseptic necrosis.

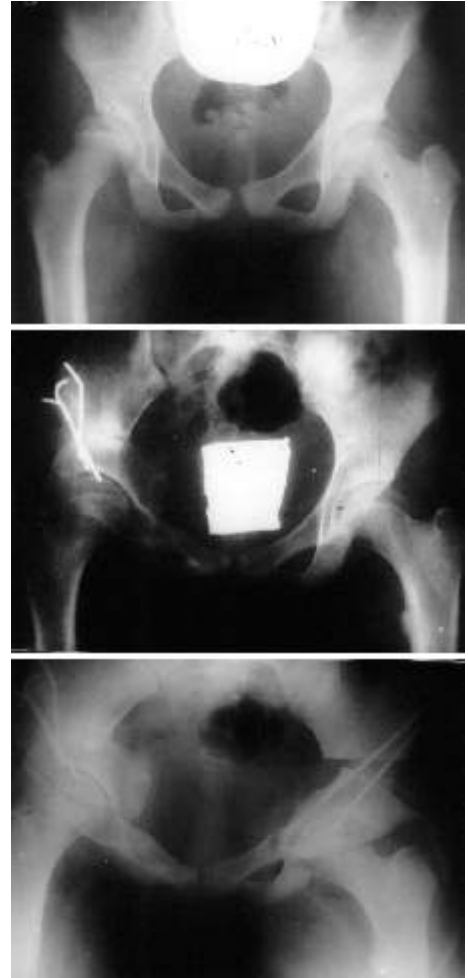
### **Results**

In all patients, improvement in coverage of the femoral head and very good congruency of articular surfaces were easily achieved (Figures 1,2). For the assessment of preoperative condition and postoperative correction, CE angle of



**Figure 1. Girl, developmental dysplasia of the hip not treated, 10 years old at the time of operation of the right hip. Anatomic and functional results excellent. 11 years old at the time of operation of the left hip anatomic and functional results excellent.**

Wiberg has been determined as the most sensitive method. Preoperative CE angle of Wiberg was from -6 to 32 degrees ( $X=14,30$   $SD=10,18$ ). The angle measured after operation was from 23 to 73 degrees ( $X=44,80$   $SD=12,89$ ), and at the last check-up it was from 23 to 73 degrees ( $X=43,40$   $SD=13,36$ ). Improvement in CE angle of Wiberg that was accomplished operatively in relation to preoperative, as well as the final in relation to preoperative, proved to



**Figure 2. Girl, developmental dysplasia of the hip, treated nonoperatively, 13 2/12 at the time of operation of the right hip. Anatomic and functional results excellent. 14 years old at the time of operation of the left hip.**

be of high statistical significance ( $p<0,01$ ).

---

Difference was assessed by student's t test for dependent samples, when  $n < 30$ . It is important to notice that all the patients achieved full functional recovery and normal gait during four months period after operation. We had only one case of deep infection which had been completely sanated with early debridement and it was the only complication found in this study.

### Conclusion

Presented technique has proved to be ideal for management of the acetabular dysplasia and hip incongruency in patients older than 10 years (when Salter osteotomy cannot achieve desired results). This procedure allows completely mobile acetabulum, suitable for reorientation even in adolescents, and femoral head does not suffer of excessive pressure, there is no discrepancy of the leg length, healing of the osteotomy site is good and functional recovery complete and rapid. We hope that in this manner conditions for prevention of the early arthrosis, in- general, are achieved and especially improved quality of the patient's life. Also, this way of treatment decreases the cost of the long and difficult treatment and working disability.

### References

1. Vladimirov B: Periacetabular triple osteotomy of the pelvis. Acta. Orthop. Jugosl., 1997, 28, p. 5-8.
2. Tönnis D: Eine neue Form der Hüftpfannen Schrenkung durc. Dreifach-osteotomie zur Ermöglichung spaterer Hüftprotheseversorgung. Orthop. Praxis., 1979, 15, p. 1003-1008.
3. Carliz H, Khouri N, Hulin P: Osteotomie triple juxtacotyloidienne. Rev. Chir. Orthop., 1982, 68, p. 497-450.
4. De Kleuver M, Kooijman M, Pavlov P,

et al.: Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia. J. Bone Joint Surg., 1997, 79B, p. 225-229..

5. Ganz R, Klaue K, Vinh T et al.: A new perl. acetabular osteotomy for the treatment of hip dysplasias. Technique and preliminary results. Clin. Orthop., 1988, 232, p. 26-36.
6. Padovani J.: La reorientation du cotyle par triple osteotomie du bassin. Technique de Pol Le Coeur. Nouv. Presse Med., 1976, 5, p. 921-923.
7. Salter R: Innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip. J. Bone Joint Surg., 1961, 43-B, p. 518-539.
8. Steel H.: Triple osteotomy of-the innominate bone. J. Bone Joint Surg., 1973, 55-A, p. 343-350.
9. Vukašinovi Z., Djoric I.: Razvojni poreme aj kuka. U Oboljenja de jeg kuka. Vukašinovi Z. Ed. 37-79. Specijalna ortopedsko-hirurška bolnica "Banjica", Beograd, 1994. Zlati M. Posledica oboljenja de ijeg kuka na stanje odraslog kuka. U Oboljenja de jeg kuka. Vukašinovi Z. Ed. 269-278. Specijalna ortopedsko-hirurška bolnica "Banjica", Beograd, 1994.

**The correspondence is to be sent to:**  
**Prof. Zoran Vukasinovic, MD, Ph.D.**  
**Institute for Orthopaedic Surgery**  
**"Banjica"**  
**28, Mihajla Avramovica 11041 Belgrade**  
**(Yugoslavia)**  
**Phone 381 11666-447**  
**Fax 381 11 667-321**

**SPONDYLO-METAPHYSEAL DYSPLASIA  
WITH REGRESSIVE PLATYSPONDYLY**

<sup>1</sup>Tomonobu Hasegawa, <sup>2</sup>Kazmierz Kozlowski, <sup>3</sup>Gen Nishimura,  
<sup>4</sup>Hiroko Hara, <sup>5</sup>Yukihiro Hasegawa, <sup>5</sup>Taiji Aso, <sup>5</sup>Shinobu Koto,  
<sup>6</sup>Toshiro Nagai, <sup>5</sup>Yutaka Tsuchiya

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo Japan,

<sup>2</sup>Department of Radiology, The New Children's Hospital, NSW, Australia,

<sup>3</sup>Department of Radiology, Tokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan

<sup>4</sup>Division of Radiology and

<sup>5</sup>Division of Endocrinology and Metabolism,

Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Tokyo, Japan,

<sup>6</sup>Department of Pediatrics, Koshigaya Hospital,  
Tokkyo University School of Medicine, Saitama, Japan

Abbreviated title; Spondylo-metaphyseal dysplasia

Author; Hasegawa et al.

### Summary

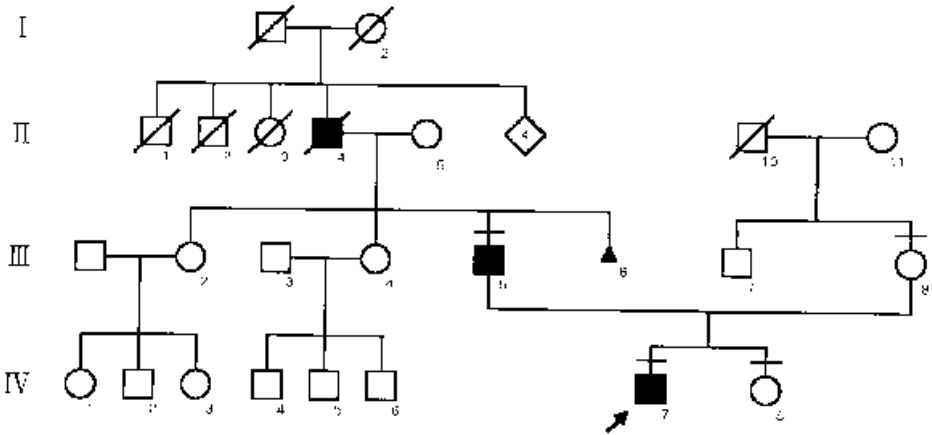
We report a "new" form of spondylo-metaphyseal dysplasia in a father and son. Another member of the family was probably also affected. The patients are normal in height with some shortening of the lower extremities. Characteristic skeletal abnormalities in the son were platyspondyly, minor metaphyseal changes affecting predominantly lower extremities and flaring iliac bones. In the father the vertebral bodies were normal in height but there was narrowing of the spinal canal, small sacrum and flaring iliac bones. This family presents another example of anadysplastic (regressive) bone dysplasia.

*Key words: spondylo-metaphyseal dysplasia, anadysplasia, new form of spondylo-metaphyseal dysplasia*

### Introduction

Spondylo-metaphyseal dysplasias (SMD) comprise a group of heterogeneous bone disorders characterised by spinal and metaphyseal involvement.

The clinical and radiographic investigations including mode of inheritance have categorised SMD in few types including most common Kozlowski type (1), Sutcliffe type (corner fracture type) (2), Algerian type (3), Japanese type (4), Sedaghatian type (5), Murdock type (5) and Richmond type (5). Most of the sporadic cases defy classification (6,7). Uncertainty of the clinical course and the mode of inheritance in the rare, unclassified cases makes accurate genetic counseling impossible. Therefore publication of the single cases and families with distinctive



**Fig.1. Family tree.**

clinical features and proper radiographic documentation is warranted.

We report a mild form of SMD with distinctive clinical and radiographic characteristics and autosomal dominant inheritance.

### **Case report**

#### Case 1 (IV-7 in family tree) (Fig.1)

The proband was a Japanese boy born after a normal pregnancy and delivery at 40 weeks gestation. Birth weight was 2.97 kg, length 49.4 cm. The mother (III-8) and the sister (IV-8) were normal. The father (III-5) and the paternal grandfather (II-4) are reported as case 2 and 3, respectively.

The boy was referred because of short lower extremities at the age of 3 years and 2 months. Weight was 13.7 kg (25th - 50th percentile), height 89.5 cm (10th - 25th percentile). He showed rhizomelic shortening of the extremities. No facial dysmorphism or bow legs were present (Fig 2A). Ophthalmologic examination was normal. Routine blood and urine studies

were normal. Karyotype was 46, XY. Skeletal survey documented mild platyspondyly with rectangular vertebral bodies, moderate metaphyseal irregularities in the femora and tibiae, minimal metaphyseal involvement of the proximal humeri and flared ilia. The metaphyses of the remaining long bones and of the short tubular bones were within normal limits (Fig. 2B-F).

#### Case 2 (III-5 in family tree) (Fig.3)

The 37-year-old man, father of case 1, was 167.0 cm in height (normal for Japanese male) and weighed 66.5 kg (normal). He showed minor shortening of the lower extremities (Fig 3A). Skeletal survey documented shortening of the femoral neck, stubby slightly dysplastic long bones of the lower extremities, and minor iliac flaring. The height of the vertebral bodies was within normal limits but the posterior edge of the vertebrae was convex and there was narrowing of the lumbar spinal canal. The sacrum was small



**Fig. 2a-f: Case 1: 3 years and 8 months old boy**

**a: Photograph of the patient.**

**b: Lumbar spine; Minor platyspondyly.**

**c: Minor metaphyseal irregularity, flared iliac bones.**

**d: The metaphyses are slightly irregular and widened. Minor lateral bowing of the tibiae.**



**Fig. 2a-f: Case 1: 3 years and 8 months old boy**

**e: Minimal irregularity of the proximal humeral metaphysis.**

**f: Minimal irregularity of the phalangeal metaphyses. Bone age corresponds to the chronological age of about 1 year and 6 months.**

(Fig 3B-E).

#### Case 3 (II-4 in family tree) (Fig.1)

The paternal grandfather who is no longer alive was normal in height but had short lower extremities. None of the other members of the family showed this feature.

#### **Discussion**

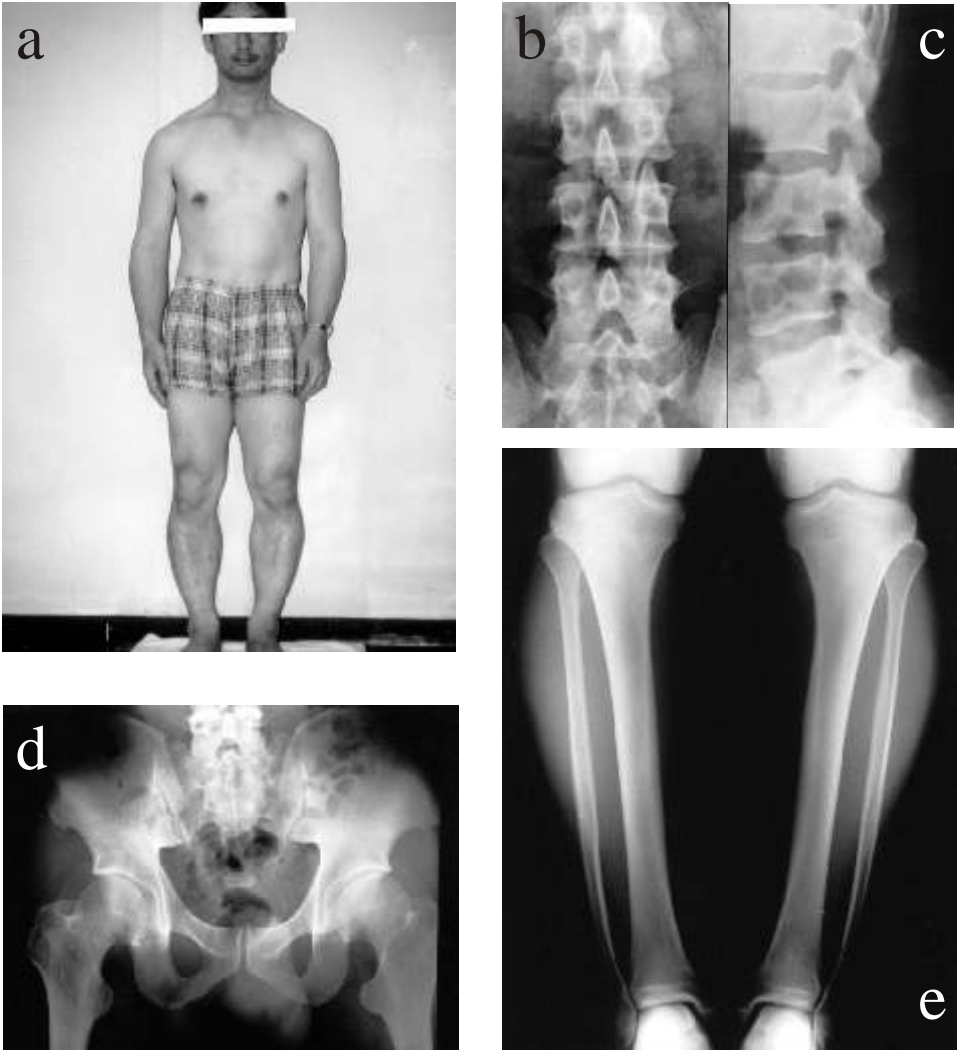
To the best of our knowledge, the described family represents a new, mild form of SMD. The phenotype observed in three generations is characterised by normal height and shortening of the lower extremities. There was only male to male transmission. Although the autosomal dominant inheritance is most likely, Y-linked transmission or gonadal mosaicism cannot be excluded with certainty. The

unique X-ray features are platyspondyly regressing with age, mild metaphyseal changes involving predominantly the lower extremities, iliac flaring, narrow lumbar spinal canal and small sacrum. (Fig 2 and 3).

The only type of SMD resembling our patients is the Japanese type of SMD (4). Those patients are, however, short in stature and show marked bowing of the lower extremities. Persistent platyspondyly in the males, marked lateral bowing of the long bones of the lower extremities, coxa vara, absence of spinal narrowing and iliac flaring are distinctive features in the Japanese type. All those features are absent in our cases.

All the other forms of SMD show persistent platyspondyly and the pattern of





**Fig. 3a-e: Case 2 (Father of case 1): A 37 years old.**

**a: Photograph of the patient.**

**b & c: Lumbar spine; Normal lumbar vertebral bodies, narrow lumbar spinal canal, large spinal processes. Small sacrum.**

**d: Short femoral necks, prominent large trochanters, flared iliac bones.**

**e: Slightly dysplastic ends of the shafts.**

---

metaphyseal changes is different from that in our patients (5,6,7).

SMD changes may be present in bone dysplasias with immunologic defect and blood dyscrasias such as Schwachmann syndrome (8) and McKusick metaphyseal dysplasia (9). Our patients were of normal stature, had normal hair, normal blood studies and did not show clinical signs of immune disorder. The skeletal changes in Schwachmann syndrome are variable among the patients. Nevertheless, in Schwachmann syndrome cupping of the anterior end of the ribs and irregular distal ulnar and radial metaphyses are usually present in the affected individuals with metaphyseal abnormalities in the lower extremities.

Regressive forms of metaphyseal dysplasia have been reported by Wiedemann and Spranger (10) and Maroteaux et al (11). Our patients present a partial anadysplasia - SMD with regressive spinal changes (platyspondyly).

**In summary**, we present a family with a mild form of SMD and autosomal dominant inheritance. The characteristic features of this family were normal stature with regressive platyspondyly in an adult male. Metaphyseal changes resulted in some shortening of the lower extremities.

### **Acknowledgements**

This work was supported in part by a grant from the Pharmacia-Upjohn Growth & Development Foundation.

### **References**

**1.** Kozłowski K, Brahimi L, Ilyina H, Lurie IW, Massen R: Spondylo-metaphyseal dysplasia: A report of two cases of common type and delineation of a new variety with

rectangular vertebral bodies. *Eur Radiol.*, 1993, 3, p. 474-478.

**2.** Kozłowski K, Robben S, Bellemore M, Sillence D, Zonderland H: Spondylometaphyseal dysplasia corner fracture type (a cautionary tale). *Radiol. Med.*, 1993, 85, p. 7-11.

**3.** Kozłowski K, Bacha L, Massen R, Ayati M, Sator S, Brahim, L: A new type of spondylo-metaphyseal dysplasia - Algerian type. Report of five cases. *Pediatr. Radiol.* 1988, 18, p. 221-226.

**4.** Hasegawa T, Kozłowski K, Nishimura G, Hara H, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Nagai T, Tsuchiya Y: Japanese type of spondylo-metaphyseal dysplasia. *Pediatr. Radiol.* 1994, 24, p. 194-197.

**5.** Taybi H, Lachman RS: Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias. Forth edition. Mosby, 1996, St Louis, p. 929.

**6.** Kozłowski K, Beemer FA, Benz G, Dijkstra PF, Iannaccone G, Emons D, Lopez-Ruiz P, Masel J, van Nieuwenhuizen O, Rodriguez-Barrionuevo C: Spondylo-metaphyseal dysplasia (Report of 7 cases and essay of classification). *Skeletal Dysplasias Liss, New York*, 1982, p. 89-101.

**7.** Maroteaux P, Spranger J: The spondylometaphyseal dysplasias. A tentative classification. *Pediatr. Radiol.* 1991, 21, p. 293-297.

**8.** Stanley P, Sutcliffe J: Metaphyseal dysplasia with dwarfism, pancreatic insufficiency and neutropenia. *Pediatr. Radiol.*, 1973, 1, p. 119-123.

**9.** McKusick VA, Eldridge R, Hostetler JA, Ruangwit U, Egeland JA: Dwarfism in the Amish. II Cartilage-hair hypoplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp.*, 1965, 116, p. 285-326.

**10.** Wiedemann HR, Spranger J.

---

Chondrodysplasia metaphysaria (dysostosis metaphysaria) - ein neuer Typ? Z Kinderheilkd, 1970, 108, s.171-186.

11. Maroteaux P, Verloes A, Stanescu V, Stanescu R: Metaphyseal anadysplasia: A metaphyseal dysplasia of early onset with radiological regression and benign course. Am. J. Med. Genet., 1991, 39, p. 4-10.

**Address:**

**Kazimierz Kozlowski, M.D.**  
**Department of Radiology The New Children's Hospital**  
**PO Box 3515 Parramatta NSW 2124 Australia**  
**FAX: 02-9845-3489**

---

## CHARTA PRÁV DÍTÍ V NEMOCNICI

1. Dítě má být do nemocnice přijímáno jen tehdy, pokud péče, kterou vyžadují, nemůže být stejně dobře poskytnuta v domácím ošetřování, nebo pokud i ambulantním docházením.
2. Dítě v nemocnici má právo mít neustálý kontakt se svými rodiči a sourozenci. Tam, kde je to možné, mělo by se rodičům dostat pomoci a povzbuzení k tomu, aby s dítětem v nemocnici zůstali. Aby se na péči o své dítě mohli podílet, mělo by rodiče být plně informováni o chodu oddělení a povzbuzováni k aktivní účasti na něm.
3. Dítě a nebo jejich rodiče mají právo na informace v takové podobě, jaká odpovídá jejich věku a chápání. Mějí mít zároveň možnost otevřeně vyjádřit o svých potřebách s personálem.
4. Dítě a nebo jejich rodiče mají právo podílet se na veškerém rozhodování ohledně zdravotní péče, která je jim poskytována. Každé dítě musí být chráněno před všemi zákroky, které pro jeho léčbu nejsou nezbytné, a před zbytečnými úkony podniknutými pro zmírnění jeho fyzického nebo emocionálního rozrušení.
5. S dětmi se musí zacházet s taktem a pochopením a neustále musí být respektováno jejich soukromí.
6. Dětem se musí dostávat péče náležitě školeného personálu, který si je plně vědom fyzických a emocionálních potřeb dítěte v každé věkové skupině.
7. Děti mají mít možnost nosit své vlastní oblečení a mít v nemocnici své věci.
8. O děti má být pečováno společně s jinými dětmi téže věkové skupiny.
9. Děti mají být v prostředí, které je zařízeno a vybaveno tak, aby odpovídalo jejich vývojovým potřebám a požadavkům, a aby zároveň vyhovovalo uznávaným bezpečnostním pravidlům a zásadám péče o dítě.
10. Děti mají mít plnou příležitost ke hře, odpočinku a vzdělání, případně soběsamostatnou jejich věk a zdravotnímu stavu.

*Tento dokument vychází z textu Charty práv dětí tiských pacientů organizace "National Association for the Welfare of Children in Hospital" (NAWCH) se sídlem v Londýně. Příklad zdrojového textu po úpravě Nadace Klíč se svolením této organizace. Materiál v tomto znění podpořila Centrální etická komise při Ministerstvu zdravotnictví ČR.*

---

## **XII. EVROPSKÝ MEETING PALEOPATOLOGICKÉ SPOLE NOSTI Praha - Plze**

### **E. STROUHAL**

Do rámce oslav 650. výročí založení UK v Praze bylo zařazeno i evropské setkání členů Paleopatologické asociace. Toto sdružení se sídlem v americkém Detroitu pořádá od svého založení tamním epidemiologem Dr. Aidanem Cockburnem v roce 1973 každoroční konference v USA, kde přebírá sobě nejvíce jeho členové, a každé dva roky v Evropě. Letošní evropské setkání bylo 12. v pořadí a první, které bylo uspořádáno v bývalé socialistické zemi Ústavem dějiny lékařství I. lékařské fakulty UK v Praze a Ústavem histologie a embryologie Lékařské fakulty UK v Plzni ve spolupráci s českou společností antropologickou, Společností pro dějiny vědy a techniky v Praze a Anatomickým ústavem lékařské fakulty MU v Brně. V čele sedmnáctičlenného národního organizačního výboru stál jako předseda prof. MUDr. PhDr. E. Strouhal, DrSc., místopředseda prof. MUDr. RNDr. J. Slíпка, DrSc. a tajemnice RNDr. A. Němečkové. Záštitu nad konferencí převzal rektor UK prof. JUDr. K. Malý, DrSc., děkan I. lékařské fakulty UK doc. MUDr. P. Hach, CSc. a děkan lékařské fakulty UK v Plzni doc. MUDr. B. Kreuzberg, CSc. Morální podporu poskytoval organizační 27členný mezinárodní vdecký výbor složený z významných členů Paleopatologické asociace.

Setkání se zúčastnila stovka badatelů a na 30 členů jejich doprovodu z 19

evropských zemí a 4 zámořských států - USA, Kanady, Egypta a Jordánska. Přítomnost 36 účastníků z bývalých socialistických zemí a 3 kolegů ze země tohoto světa umožnil velkorysý dar Bioantropologické nadace.

Konference byla slavnostně zahájena v pražském Karolinu 27.8.1998. Po projevech univerzitních hodnostářů a prezidentky Asociace paní Evy Cockburnové předal prorektor prof. MUDr. J. Koutecký jubilejní a pamětní medaile Univerzity tím významným zahraničním představitelům za zásluhy o rozvoj paleopatologie prof. Dr. D. J. Ortnerovi (Washington), prof. Dr. Dr. M. Schultzovi (Göttingen) a paní Evy Cockburnové (Detroit). Děkan I. lékařské fakulty UK doc. MUDr. P. Hach, CSc. udělil pamětní medaile fakulty tím našim paleopatologům - RNDr. A. Němečkové, CSc., prof. MUDr. E. Vlčkovi, DrSc., prof. MUDr. L. Vyhnančkovi, DrSc., a prof. MUDr. PhDr. E. Strouhalovi, DrSc. Po prohlídce výstavy k 650. výročí univerzity a historických sál Karolína odvezly účastníky autobusy do Plzně, kde probíhalo od 27. do 29. srpna 1998 vdecké zasedání v Šafránkově pavilonu tamní lékařské fakulty UK.

Paleopatologie, od 70. let samostatný vdecký obor, leží na interdisciplinárním pomezí archeologie, fyzické antropologie a lékařských věd. Tyto obory přispívají k odborné exhumaci materiálu -

koster a mumii lidí dávných populací - a k jejich studiu moderními přírodními a lékařskými metodami. Předmětem zkoumání paleopatologie jsou nemoci populací dávných lidí i zvířat.

Nejvíce ústních a posterových sdělení se zabývalo infekčními chorobami (22) a rznorodými tématy (19) dále populární paleopatologií (12), poruchami metabolismu (10), traumatickými zraněními (9), nádory (9), degenerativně - produktivními procesy (6) a vrozenými poruchami (6). Celkem odeznělo 46 ústních sdělení a 47 posterů, v souhrnu 93 sdělení. Navíc byl uspořádán metodický workshop s vědeckými přednáškami a představením elektronové mikroskopie nádorů a mezinárodní výstava zajímavých

paleopatologických nálezů z českých, moravských, rakouských, italských a katalánských nalezišť.

Společenský program účastníkům obohatila exkurze do Klatov, kde si prohlédli tamní mumie a hlavní památky. Pak byli přijati starostou města a v prostorách radnice na několika slavnostních vešerách.

**Adresa:**  
**Prof. MUDr. PhDr. E. Strouhal, DrSc.**  
**Ústav dědičného lékařství I. LF UK**  
**Kateřinská 32**  
**121 08 Praha 2**



**4TH MEETING EUROPEAN GROUP  
FOR DENSITOMETRY MEASUREMENT  
IN PAEDIATRICS**

tvrté setkání evropské skupiny pro pediatrickou denzitometrii se uskutečnilo 25. září 1998 v Praze pod záštitou české pediatrické společnosti a Pracovní skupiny pro dětskou nefrologii. Setkání se zúčastnili odborníci z Francie, Německa, Dánska, Itálie, Polska a české republiky. V celodenním zasedání bylo předneseno 15 odborných sdělení, jejichž souhrny uvádíme.

**ULTRASOUND DENSITOMETRY OF THE HEEL BONE IN THE HEALTHY CZECH PEDIATRIC POPULATION**

**M. Bayer, Š. Kutálek, C.M. Langton**  
Dept. of Pediatrics, Ist. Med. Faculty, Charles University Prague

Measurement of ultrasound transmission through the calcaneus is a promising technique when evaluating bone status. The main acoustic parameters measured in os calcis are velocity of sound VOS (depending on the density and elasticity of the bone) and broadband ultrasound attenuation BUA (depending on bone density, trabecular quality, spacing, and orientation). Normative data of the central European pediatric population have not been published yet. We performed 818 measurements in healthy caucasian Prague children and adolescents (412 in boys and 406 in girls, range of age 5-18 years) using pediatric version of Contact Ultrasound Bone Analyser CUBA Clinical McCue. None of them were taking any medication known to

influence bone mineral status nor had abnormality of the os calcis. All children with personal history of lower limb fracture or immobilisation were excluded. The results were expressed in terms of the mean and two standard deviation value in relation to sex and age. Both BUA and VOS are increased during childhood. We observed inappropriate gain of BUA for gain of VOS in pubertal boys. This observation may reflect the fact that growth of bone precedes mineral accrual. Acoustic parameters increased proportionally in girls. Our study provides standard normal values of VOS and BUA for Czech population of healthy children and teenagers in relation to sex and age. These data could present a useful tool for interpreting contact ultrasound results in central European pediatric population.

**CONTRIBUTION OF DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY TO THE FOLLOW-UP OF OSTEOGENESIS IN BONE LENGTHENING**

**P.M. Brailon, J. Berard**  
Hospital Debrousse, Lyon (France)

Purpose: To quantify the progress of the osteogenesis in Ilizarov type leg lengthening procedures.

Methods and materials: Seven adolescents (4 girls), aged between 10 and 17 y, and without any months by DXA (Norland XR36TM) during lengthening of their femur or femur and tibia. The distraction was conducted at a mean daily rate of 1mm. Suitable scanning conditions (pixels 1,5mm x 1,5mm, scan speed 50mm/s) were determined from phantom measurements. The bone mineral content (BMC in g) of the

---

distraction site, and a corrected volumetric bone mineral density (BMDc in g/cm<sup>3</sup>) of the distraction site and contiguous zones were compared to symmetrical zones on the opposite limb. Ultrasound examinations were also systematically performed.

Results: The osteogenesis process is highly dependent on the quality of the support in the treated leg, with changes in BMC and BMDc being positive or negative. In satisfactory conditions, the new bone formation within the distraction zone can correspond to a daily increase in BMC of at least 60-75 mg, eg 25-30 mg of CA (a value comparable to Ca deposit in the entire leg under normal growth for a 12 to 14 year old). BMDc increases at a mean daily rate of 3,5 mg/cm<sup>3</sup>.

Conclusions: Precise quantitative informations can be obtained with DXA during the follow-up of osteogenesis in bone lengthening. They could be of help in scheduling the ablation of the distraction equipment.

## **EFFECT OF DIETARY TREATMENT ON BONE DENSITY IN YOUNG PATIENTS WITH CELIAC DISEASE**

**S. Mora, G. Weber, G. Barera, G. Chiumello**  
Laboratory of Pediatric Endocrinology,  
Department of Pediatrics, Scientific Institute  
H.S. Raffaele, University of Milan, Italy

Celiac disease is associated with various degrees of osteoporosis. Reduced bone mineral density (BMD) is invariably present at diagnosis of the disease in both symptomatic and asymptomatic children. We repeatedly demonstrated that gluten-free diet (GFD) is able to restore bone density after nearly one year of treatment. However, to date it is not known whether the recovery of BMD persist after several years of dietary treatment. For this purpose we selected 30 adolescent and young adult celiac patients on GFD for at least 5 years. The mean age at diagnosis was 11.4±5.0 years, and the mean duration of GFD was 10.7±4.3 years. We compared the bone density measurements with those obtained in 240 healthy controls. Bone

density was measured in the lumbar spine and in the whole skeleton by dual energy x-ray absorptiometry (Lunar, DPX-L). Bone density measurements of celiac patients (lumbar spine: 1.131±0.121 g/cm<sup>3</sup>; total body: 1.145±0.184 g/cm<sup>3</sup>) did not differ from those of control subjects (lumbar spine: 1.131±0.184 g/cm<sup>3</sup>; total body: 1.159±0.118 g/cm<sup>3</sup>). Celiac patients were divided into two groups according to their age at the beginning of the diet. No differences were seen in BMD values between patients who started the treatment before puberty (spine: 1.100±0.131 g/cm<sup>3</sup>; total body: 1.123±0.128 g/cm<sup>3</sup>) and those who started during puberty (spine: 1.155±0.112 g/cm<sup>3</sup>; total body: 1.160±0.087 g/cm<sup>3</sup>), after correction for confounding variables.

Our data show that GFD not only is able to restore normal bone density in celiac patients, but also that long-term dietary treatment ensures normal mineralization and bone turnover. BMD measurements do reflect compliance to the dietary treatment in celiac patients.

## **BONE DENSITY CHANGES IN PATIENTS LONG-TERM TREATED WITH INHALED CORTICO-STEROIDS**

**V. Vysko il, A. Mocková**  
Department of Bone Disease, Department of  
Neonatology, Charles University Hospital  
Plze , Czech Republic

Authors investigated influence of inhaled corticosteroids in children with asthma bronchiale on bone density and bone markers.

They expected negative effect on peak bone mass of child skeleton.

Study was performed in 24 steroid-dependent patients /range 7-15 years/ treated with inhaled beclomethasone dipropionate or budesonide via Mdt. Authors considered the most important is dosage of inhaled corticosteroid expressed as dose hydrocortisone in mg per kg body weight/day.

First group /46%/ was treated with dosage of corticosteroids higher than 0,35 mg/kg/day



---

during 35 months. Bone mineral density of lumber spine was decreased on 89%, forearm on 85 % of normal range.

Despite second group /54%/ treated with dosage lower than 0,35 mg/kg/day showed decrease of bone density on 94% in lumber spine area and forearm on 91% of normal range, although duration of therapy was longer than in the first group.

In the group with increased dose of inhaled corticosteroids the higher values of cross-link as a marker of resorption was found. Difference between density of trabecular and cortical bone forearm was significantly higher /30%/ in the same patients in comparison to second group.

Authors concluded that for decrease of bone density is dose of inhaled corticosteroids more important than the duration of therapy. The highest bone resorption was observed in first three months of treatment.

### **BONE DENSITOMETRY IN CHILDREN WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE I**

**B. Behnke, M. Kemper, H.-P. Kruse\*, D.E. Müller-Wiefel**

**University Hospital Hamburg, Dept. of Pediatrics and Nephrology Osteology**

Primary hyperoxaluria type I is a rare but severe congenital disease which leads to terminal renal failure without liver transplantation.

To evaluate skeletal status in primary hyperoxaluria type I we measured bone mineral density (BMD) by pQCT in 7 children (3 on conservative treatment, 2 on dialysis, 2 after liver transplantation; mean age 8.1 years). All of them were growth retarded (height beneath the 3rd percentile, mean skeletal age 7.2 years), 3 patients had visible alterations in x-ray and skeletal pain.

Mean trabecular bone density (TBD) was distinctly increased (343.6 mg/ml) compared to healthy controls (N=10, mean age 10.9 yrs; mean TBD: 166.9 mg/ml), while cortical bone density (CBD) was only slightly elevated (424.3 mg/cm<sup>2</sup> vs. 341.2 mg/cm<sup>2</sup> in controls). The

highest TBD values were found under dialysis (mean: 668.4 mg/ml) followed by transplanted patients (mean: 618.9 mg/ml). Children still undergoing conservative treatment showed TBD values close to normal (mean: 224.9 mg/ml). No correlation of TBD or CBD with serological parameters of bone metabolism (total and skeletal alkaline phosphatase, PTH, serum calcium and phosphate) or renal function (serum creatinine) was found. However, there was a clear association between elevation of BMD and growth retardation, x-ray alterations, and presence of bone pain.

In conclusion, bone mineral metabolism in children with primary hyperoxaluria type I seems to be more influenced by oxalate deposition itself (especially into trabecular bone) than by changes due to renal osteodystrophy. It seems to progress during the course of disease and may be detected and followed non-invasively by measurement of BMD.

*University Hospital Eppendorf, Dept. of Pediatrics and Nephrology/Osteology\*, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany*

### **THE EFFECTS OF 1-37 PTH AND OF 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ON GROWTH AND BONE MINERAL DENSITY IN UREMIC RATS**

**C.P. Schmitt, S. Hessing, J. Oh, P. Ochlich, O. Mehls**

**Division of Pediatric Nephrology, University Children's Hospital of Heidelberg, Germany**

PTH stimulates the proliferation of growth cartilage cells and increases the osteoblast differentiation and activity. Bolus but not continuous administration of PTH has been shown to increase bone mass *in vivo* in the non-uremic state. To investigate the influence of both PTH on growth and bone mineral density (BMD) in uremic rats, 5/6 nephrectomized female SD rats (133 8,2 g, n=11 per group) were treated with either solvent, 30 µg 1-37 PTH/kg bid s. c., 0.01 ng 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/kg bid s. c., or both drugs, for two weeks. Snout-tail length and BMD (pQCT measurements at proximal tibia 6 and 12 mm distal of the epiphysis) were



performed at start and at end of the study. In addition, femur morphology (X-ray), volume (water emersion), ash weight (600°C for 24 h), and Ca<sup>++</sup> content (atomic absorption) were determined at end of the study.

Length gain was significantly higher in PTH treated rats (5.2 0.8 versus 4.4 0.8 cm, p < 0.05) and tended to further increase in rats treated with PTH plus 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (5.5 0.4 cm). X-ray studies revealed increased BMD primarily within the zone of proximal tibial and distal femoral metaphysis. This was paralleled by a significant increase in total BMD measured by pQCT (PTH 776 5.6 mg/ml, PTH+1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 785 65, solvent 505 31; p < 0.01). Supporting this view, the calcium content per bone volume was significantly increased with PTH (80 8.8 mg/ml versus control [64 0.8 mg/ml]; p < 0.01), whereas 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> alone or in combination did not induce a significant change.

It is concluded that in young growing uremic rats 1-37 PTH given two times per day s.c. improves growth and bone mineral density.

## **BONE MINERAL DENSITY (BMD) AND OSTEOCALCINE LEVELS IN CHILDHOOD NEPHROTIC SYNDROME (NS) TREATED WITH STEROIDS.**

**J. Fydryk, E. Kamie ska, P. Sielicki, T. Miazgowski, E. Jacobson, T. Uraši ski, A. Brodkiewicz**

**I Clinic of Paediatrics and Clinic of Endocrinology, Med. Acad. ul. Unii Lubelskiej 1, 71-344 Szczecin-Poland**

Prolonged therapy with steroids, the first line management in NS, can result in osteoporosis. Osteoporosis can also be a complication of NS itself due to albumin loss, decreased levels of Ca-binding protein and 1,25-OH D<sub>3</sub>. This study aimed to assess the frequency and stage of osteoporosis in NS children treated with steroids. It comprised the group of 39 children aged 5-15 (median 8.0) years diagnosed as having idiopathic NS and treated with steroids. The follow-up time was within the range of 4-136 (median 46) months. The cumulative

steroids dose ranged from 272 to 2334 (mean 730.5) mg/kg of body weight. Bone mineral density, reflected by total body bone mineral density (TB BMD) and L2-L4 section of vertebral column BMD was evaluated with LUNAR DPX densitometer employing double-beam radioabsorption method. This was correlated with osteocalcine levels and left wrist X-ray for the bone age evaluation.

Decreased values of BMD and/or L2-L4 BMD (below 1 SD) were found in 15/39 (e.g. 38.5%) of patients. The number of children with delayed bone age was significantly higher among patients with decreased BMD (p < 0.005). These patients were younger and characterized by significantly lower among children with decreased TB and/or L2-L4 BMD but the difference was not significant (p = 0.09). The duration of steroids administration seems to be among factors triggering osteoporosis.

## **EVALUATION OF WHOLE BODY BONE MINERAL CONTENT IN CHILDREN**

**CH. Molgaard, K. Nysom, M. Zak, J. Müller, K. Fleischer Michaelsen**  
**Res. Dept. Hum. Nutr. and LMC Centre for Advanced Food Studies**

**Aim:** To evaluate whole body bone mineral content in different groups of children using a three step evaluation method published earlier by our group.

**Subjects:** Fifty one (F: 32, M: 19) ballet dancers aged 7-17 years, 129 (F: 85, M: 44) with rheumatic disease (RD) aged 6-19 years and 62 (F: 24, M: 38) aged 6-19 years treated previously for acute lymphoblastic leukaemia (ALL).

**Method:** Whole body bone mineral content (BMD), bone area (BA), and bone mineral density (BMD=BMC/BA) were determined by a Hologic 1000/W DXA scanner (software version 5.61). Bone mineralisation was assessed in three steps: height for age, BA for height and BMC for BA. These three steps correspond to three different causes of reduced bone mass: short bones, narrow bones and light bones. The following sex specific Z.scores were calculated:

BMC for age, BMD for age, Height for age, BA for height, and BMC for BA using Danish reference data.

Results:

Ballet RD ALL  
BMC-age-0.95\*(0.71)-0.84\*(1.34)-0.09 (1.15)  
BMD-age-0.74\*(0.86)-1.07\*(1.50)-0.15 (1.11)  
Hgt-age -0.57\*(0.84)-0.80\*(1.37)-0.41\*(1.13)  
BA-hgt -1.01\*(0.78)-0.05(1.5) 0.44 \*(0.97)  
BMC-BA-0.04(1.04)-0.68\*(1.37)-0.02(1.19)

Figures are means (SD) of Z. scores.

\* significant different from zero

Conclusion:

The reduced BMC/BMD for age in ballet children was due to short and narrow bones with normal mineralisation, while the reduced BMC/BMD for age in JCA children was due to short and light bones with normal bone width. In ALL children BMC/BMD for age was normal in spite of short bones because bone width was high. Use of the three step method make it possible to evaluate causes of reduced bone mass.

*Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. Arch Dis Child 1997;76:9-15.*

*(Supported by FOTEK and the Danish Dairy Research Foundation).*

### **IMPAIRED GROWTH CAN BE PREDICTIVE OF DECREASED BONE DENSITY IN RHEUMATIC CHILDREN TREATED WITH GLUCOCORTICOIDS**

**Š. Kutílek, M. Bayer, D. N. mcová, J. Hoza**  
Department of Paediatrics, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Impaired growth and bone loss frequently occur in children with rheumatic diseases treated with corticosteroids. It was of our interest whether there is any correlation between basic anthropometric parameters and bone density

measured by means of ultrasound. Therefore, we measured height, body weight, broadband ultrasound attenuation (BUA) and velocity of sound (VOS) in 13 children (6 boys and 7 girls) aged 6-17 years (mean 11.2 +/- 3.7 SD) who were suffering either from systemic or polyarticular forms of juvenile chronic arthritis (JCA). All children were receiving prednisone in doses exceeding 0.3 mg/kg/day for more than 12 months. To eliminate the influence of age the obtained results were expressed as Z-scores. We found significantly decreased height, weight, BUA and VOS compared to healthy controls (p 0.0002, 0.0003, 0.0007 and 0.0002, respectively). There was a high correlation between height and BUA (r=0.65). The correlation between height and VOS was lower (r=0.51) and there were poor correlations between body weight and BUA (r=0.23) and body weight and VOS (r=0.1), respectively. BUA which is determined by bone density, trabecular quality, spacing and orientation is thus closely related to body height. Therefore, corticosteroid treated children with systemic or polyarticular JCA, where stunted growth is likely to develop, should be carefully monitored with respect to the risk of severe osteoporosis.

### **BONE MASS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

**M. L. Bianchi, M. L. Melzia, E. Galbiati, L. Enfissia, B.M. Assaela, S. Ortolani, A. Giuntaa**

**Istituto Auxologico Italiano IRCCS; Centro Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, Università di Milano; Milano, Italy**

Many factors may influence bone mineralization in patients affected by cystic fibrosis. We studied 62 patients (30 F, 32 M; mean age 17±8.6 years), measuring spine (S-BMD) and total body (TB-BMD) bone mineral density with DXA (Hologic QDR 2000).

Evaluation of Z-score with respect to our reference age-matched population revealed a reduction in BMD in about two thirds of our patients: osteopenia (Z-score between 1 and 2)

om 32% of cases and osteoporosis (Z-score <-2) in 33%. Only 35% of our patients had normal BMD (Z score between 0 and 1).

BMD was directly correlated with auxological indexes (growth velocity,  $p=0.03$ ; weight and height,  $p<0.01$  for both); FEV1 (as an index of respiratory impairment),  $p<0.003$ ; platelet count (as an index of portal hypertension),  $p<0.05$ .

A negative correlation was found between either spinal or total body BMD and the cumulative steroid dose ( $p<0.02$  for S-BMD;  $p<0.05$  for TB-BMD).

Among biohumoral indexes, only plasma PTH and urinary Ntx (N-terminal telopeptide of procollagen I) levels were negatively related to BMD (for both,  $p<0.02$ ), suggesting that increased bone reabsorption may be the mechanism underlying bone mineral imbalance in cystic fibrosis.

In conclusion, our data indicate that respiratory failure, steroid therapy and portal hypertension are risk factors for the development of osteoporosis in children and young patients with cystic fibrosis.

## **QUANTITATIVE ULTRASOUND OF THE FINGER PHALANGES OF CHILDREN**

**R. Barkmann, C.-C. Glüer**

**Osteoporosediagnostik Kiel, Klinik für Radiologische Diagnostik, CAU Kiel, Germany**

Quantitative Ultrasound (QUS) methods have been introduced for the assessment of skeletal status in adults. These radiation free techniques are also under investigation in pediatric applications. QUS measurements at finger phalanges are particularly interesting, because this site is known to be affected by growth disorders and is easily accessible. Using a DBM Sonic 1200 (IGEA, Italy) amplitude dependent speed of sound (AD-SoS) has been measured at the distal metaphysis of the second to fifth proximal phalanx of the right hand. Normal reference data of healthy children and first data of children with different pathological skeletal status have been collected.

1201 healthy subjects ranging from 3 to 17 years of age have been included in this study. Positive associations between age and AD-SoS were found for both sexes ( $r^2=0.74$  (0.67) for females (males),  $p<0.0001$ ). Compared to males of the same age, females at ages 4,9

and 11 to 15 had significantly higher AD-SoS at  $p<0.05$  and for ages 11-14 at  $p<0.0001$ . Gender differences are in agreement with earlier onset of puberty in girls. (Measurements by W. Rohrschneider et al., Heidelberg).

These reference data were used to study the impact of different growth disorders on AD-SoS. We calculated the differences between patient data and normative data relative to chronological age. Distinct differences could be found in "Short stature" (Z-score= -0.5, 21 patients), "Neurosecretory dysfunction" (Z-score= -1.1, 17 patients), and "Turner syndrome", (Z-score= -2.2, 5 patients). Deviations from normative data were smaller if Z-scores were based on skeletal age rather than chronological age.

These preliminary data indicate the usefulness of this method. If confirmed in larger patient studies, QUS measurements at finger phalanges may become a useful radiation free tool for the assessment of bone status in patients with disorders of growth and puberty.

## **BODY COMPOSITION BEFORE AND AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN INFANTS AND CHILDREN.**

**C. Rivet, P. Braillon, F. Villard, O. Boillot, A. Lachaux**

**(1) Unité de Transplantation Pédiatrique  
(2) Fédération de Radiologie, hôp. E. Herriot, Lyon, France**

Infants and children with an end stage liver disease (ESLD) display significant alteration in bone mineral density (BMD) and in body composition (BC).

The aim of this study was to assess changes in BMD and BC before and after orthotopic liver transplantation (OLT).

Patients and methods: 23 infants and children (aged 8 months to 16 years, mean grafted age: 6 years  $\pm$  4 months) with a ESLD were studied by dual energy X ray absorptiometry anteroposterieur views of the total body to determine bone mineral content (BMCt) and the lumbar spine to access BMD. The body fat mass and lean mass were also determined by DXA. Measurements were performed 6 months before OLT and each year after OLT. Combinational immunosuppressive therapy was given associating Prednisone, Azathioprine and Ciclosporine.

Results: lumbar BMD and BMC were expressed by the standard deviation score for a normal pediatric population. The BMD Z-score increased during the first 6 months after liver transplantation (mean: -1.9 to 0.55) to reach a mean value at 1 SD. Regarding the BMCt Z-score, an important increase was observed during the first six months after OLT. Finally, 3 years after OLT, the Z-score, in the transplanted population, were at the same level as in the normal pediatric population. Fat mass increased during the first year after liver transplantation (15% to 23%) and then became stable around 19% of the base line value. Lean mass grewed up progressively to catch up normal value 2 years after OLT.

Conclusion: Lean mass and BMD increased after OLT and were normalized in 2 and 3 years. Body fat mass increased according steroid treatment.

### **BODY COMPOSITION IN CHILDREN UNDER RHGH AFTER RENAL TRANSPLANTATION**

**J.Feber, P.Cochat, P.Braillon, J.LebI, H.Krásni anová, J.Janda (Czech Rep., France)**

Recombinant human growth hormone (rhGH) is an anabolic hormone with lipolytic effects. Therefore, changes of body composition during rhGH therapy can be expected.

We studied changes in body composition during 2 years of rhGH treatment in 21 children after at least one year with a functioning renal transplant. Mean ( $\pm$  SD) age was 12.9 ( $\pm$  2.5) years at the start of rhGH therapy. Whole body dual X-ray absorptiometry (DEXA) exam was performed before initiation of rhGH therapy (T0) and repeated at 1 and 2 years intervals (T1 and T2, respectively). Lean body mass increased from a median of -0.73 SDS at T0 to -0.13 SDS at T1 and -0.28 SDS at T2 ( $p = 0.02$  and  $0.06$ , respectively). Fat body mass decreased from +4.26 SDS (median) at T0 to -0.07 SDS at T1 ( $p=0.04$ ) and to -0.05 SDS at T2 ( $p=0.06$ ). Index FBM/LBM decreased by a median of 5.3% in T0-T1 ( $p < 0.001$ ), slower but still significant decrease by a median of 4.2% was noted at T2 ( $p < 0.05$ ). Bone mass content did not change significantly during rhGH treatment. Medians in caloric and protein intake were stable during rhGH treatment. In conclusion, a significant increase of lean body mass and a decrease of fat body mass was noted during rhGH therapy.

### **BONE DENSITY IN ADOLESCENT PATIENTS WITH CELIAC DISEASE**

**J. Nevoral, V. Valtrová, H. Krásni anová, R. Kotalová,**

**\*I. Kubíková, M. Hladíková**

**1<sup>st</sup> Dptm. of Pediatrics, University Hospital Motol,**

**\* Military Hospital , Radiology Dept., Prague**

Aims: Evaluation of bone mineral density (BMD) in adolescent patients with celiac disease (CD) and completed growth who were diagnosed according to ESPGAN criteria and received long-term gluten free diet.

Methods: We examined 71 patients ( 25 boys and 46 girls) aged  $18.3 \pm 2.2$  years (range 14.7-24.4 years). Mean age at the time of diagnosis was  $16.2 \pm 13.4$  months (median 12.0). Adherence to gluten free-diet, physical activity and intake of milk products were evaluated by questionnaire. Endomysial antibodies in the class IgA (EmA) were evaluated on human umbilical cord. BMD was measured using

---

Hologic QDR 2000 at the lumbar level L1-L4. Results: At the age of 11-18 years the diet was strictly followed by 59.2% of patients. At the time of our exam EmA were positive in 28.2%. Mean bone mineral density in girls was  $0.56 \pm 0.96$  SDS, in boys  $0.93 \pm 0.91$  SDS. These results are significantly lower than normal values ( $p < 0.001$ ). The difference between genders was not significant ( $p = 0.11$ ). There was no difference in BMD between patients who adhered to the diet during adolescence and those who did not ( $-0.600.95$ , vs.  $0.820.98$ , NS). Significantly higher bone density was observed in patients who practice active physical activity ( $p = 0.02$ ), furthermore in patients with regular intake of milk products ( $p = 0.044$ ). No correlation was found between positive values of EmA and bone mineral density. Conclusions: Bone mineral density was decreased in adolescents with CD and completed growth. Strict adherence to gluten-free diet before the end of growth period did not influence the actual BMD, nevertheless BMD was positive influenced in patients with higher physical activity and regular intake of dairy products.

Supported by the grant IGAMZCR No.3923/2.

## **ASSESSMENT OF OXALATE BONE DISEASE**

**P. Cochat**

**Department of Paediatrics Université Claude Bernard, Lyon, France**

Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is a rare recessive autosomal inborn error of glyoxylate metabolism leading to hyperoxaluria and

subsequent systemic oxalosis. The enzyme (alanine glyoxylate aminotransferase) defect is only located in the liver peroxisome. The gene encoding for the protein is located on chromosome 2q36-37. The main target organ is the kidney and, as the GFR drops below  $40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , oxalate (Ox) is stored throughout the body, mainly the skeleton. Two thirds of patients with end-stage renal failure got over bone disease. CaOx is 15 fold less soluble than normal CaPO<sub>4</sub>, that leads to progressive diffuse bone sclerosis and osteomalacia, responsible for pain and multiple fractures. Histopathological findings consist mainly of both CaOx deposits in the marrow and pericrystalline giant cell granulomata; osteomalacia and tophi may occur later. After combined liver-kidney Tx, Ox crystals are slowly cleared from the marrow, leading to delayed decline in plasma and urine Ox, decreased bone density and improved bone remodeling and growth. Assessment of Ox burden is therefore of major clinical interest in order to define the timing of transplantation (Tx) and to argue post Tx dialysis strategy. It includes clinical condition, repeated GFR measurement, repeated plasma Ox: creatinine ratio and bone assessment. Beside plain X-rays and bone biopsy, DEXA should provide helpful tools for PH1 management.

**Doc. MUDr. Janusz Feber, CSc.**

**I. d tská klinika FN v Motole**

**V Úvalu 84**

**150 18 Praha 5 - Motol**

### ZPRÁVA O INNOSTI SPOLE NOSTI PRO VÝZKUM A VYUŽITÍ POJIVOVÝCH TKÁNÍ V ROCE 1998



Dne 22. května 1998 uspořádala Společnost v hotelu Ambassador v centru Prahy již V. konferenci o osteoporóze a osteoartróze. Konference byla sponzorována mimo firmami:

Biovendor - Laboratorní medicína, s.r.o., Praha

Boehringer Ingelheim, s.r.o., Praha

DGF Stoess, GmbH, Ederbach

Merck Sharp and Dohme Idea Inc., Praha

Orling, s.r.o., Ústí n. O.

Rhone-Poulenc Rorer, s.r.o., Praha

Při slavnostním zahájení konference popřáli její účastníci panu prof. MUDr. M. Adamovi, DrSc. k jeho významnému životnímu jubileu.

Přední odborníci z České republiky i ze zahraničních pracovišť přednesli tyto přednášky:

Prof. Dr. I. Hána, IKEM, Praha: Cytokiny a změny jejich exprese za patologických stavů

Prof. F.X. Maquart, Universita Remeš, Francie: The molecular mechanism of wound repair in bone

Prof. K. Kühn, Max Planck Institut für Biochemie, Martinsried, SRN: Collagen as ligand for cells

Dr. Jiří Štolfa, Revmatologický ústav, Praha: Movalis - nové nesteroidní antirevmatikum

Prof. Dr. M. Adam, Revmatologický ústav,

Praha: Chondrex (YKL-40) ukazatel poškození chrupavky

Prof. Dr. J. Badurski, Dept. Med. Rheumatol., Sniadecki Hosp., Bialystock, Polsko: Inhibitors of bone resorption may have protective effect on articular cartilage

Prof. Dr. M. Adam, Revmatologický ústav, Praha: Vliv kolageních hydrolyzátů na průběh osteoartrózy a osteoporózy

Prof. Dr. P. Müller, Institut Med. Molekularbiologie, Med Universität zu Lübeck, SRN: Funktionelle und biochemische Untersuchungen an der extracellulären Domäne von rekombinanten Kollagen IV

Doc. Dr. T. Trnka: Ortopedická klinika dříve a nyní, 2. LF UK, Praha: Vliv kolagenního hydrolyzátu na kloubní chrupavku

Prof. Dr. P. Brückner, Institut Physiol. Chemie und Pathobiochemie der Westphalischen Wilhelms Universität, Münster, SRN: Structure of cartilage fibrils and environmental control of chondrocyte differentiation

Prof. Dr. P. Broulík, III. interní klinika 1. LF UK, Praha: Selektivní blokátory estrogenických receptorů

Doc. Dr. J. Hrbá, Revmatologický ústav, Praha: Bisfosfonát (alendronat) v léčbě sekundární osteoporózy

Symposia se zúčastnilo více než 350 lékařů

---

a pracovník výzkumu. Každý účastník symposia obdržel zdarma sice 1. úně 1998 "Compendium osteoporosy a osteoartrosy", které obsahovalo rozšířené souhrny všech přednášek. Compendium vydala Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání za laskavého sponzorování výše uvedených firem.

Dne 20. listopadu 1998 uspořádala Společnost ve spolupráci se Společností pro metabolická onemocnění skeletu v sále Muzea policie České republiky v Praze pracovní den s názvem "Osteogenesis imperfecta a jiné vrozené choroby pojiva". Základní přednášky o klasifikaci a diagnostice osteogenesis imperfecta přednesli J. Palička, I. Mazura a V. Vyskočil. M. Kuklík přednášel o genetice epifyzárních kostních dysplazií a osteoróze. Volnými radikály a jejich oxidativním vlivem na kolagen ve vztahu k osteoporóze se zabýval M. Votruba. Symptomy osteogenesis imperfecta v dutin ústní a diferencální diagnostiku vrozených vad dentinu přednesla J. Procházková.

V druhé části programu po poledním občerstvení a valné hromadě Společnosti byly prezentovány tyto přednášky:

M. Adam: Chorobné stavy dané vrozenými vadami kolagenu

J. Palička a kol.: Vylučování protein vazebných elementů u osteoporózy

H. Hulejová a kol.: Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií

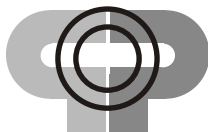
I. Mařík: Kostní dysplazie - definice, klasifikace, komplexní léčení

Široká diskuze po každé přednášce byla předivněm kazem zájmu lékařů a výzkumných pracovníků o danou problematiku a je také impulsem pro pořádající společnost v organizaci takovýchto setkání pokračovat.

**RNDr. Otto Zajíček, CSc.**  
**jednatel Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání**  
**Vinohradská 48**  
**120 60 Praha 2**



### ZPRÁVA O INNSTI ODBORNÉ SPOLE NOSTI ORTOPEDICKO-PROTETICKÉ ESKÉ LÉKA SKÉ SPOLE NOSTI J. E. PURKYN V ROCE 1998



V roce 1998 došlo v odborné společnosti Ortopedicko-protetické (OSOP) k určitým personálním změnám. Vzhledem ke skutečnosti, že pan doc. MUDr. Ivan Hadraba, CSc. odešel od konce 1998 do důchodu, byl zvolen novým předsedou Společnosti pan primář MUDr. Jiří Hrabák, který působí již dříve ve výboru Společnosti. Pan doc. MUDr. I. Hadraba, CSc. zůstává nadále členem výboru.

Společnost i v tomto roce pokračovala v plnění cílů a úkolů vytýčených za vedení pana docenta Hadraby. V září 1998 se Společnost zapojila do práce na standardech ve zdravotnictví. Byl vypracován standard "Protézování dolních končetin", který byl předán výboru České lékařské společnosti JEP.

I v roce 1998 probíhala jednání mezi MZP ČR, která se týkala hlavních zdravotnických informací a statistiky ČR. Souběžně probíhalo jednání mezi naší odborovou společností, FOPTem, COPem a VZP o smlouvu mezi těmito subjekty. V této záležitosti zatím nedošlo ke vzájemné shodě a podpisu smlouvy.

Naše Společnost nadále zpracovává odborné posudky na polosériové a sériové ortopedicko-protetické pomůcky. Pokračuje ve vzdělávání pracovníků v oboru ortopedická protetika, kde v minulosti osobnost pana Doc. MUDr. I. Hadraby, CSc. je zárukou odborné úrovně těchto rekvalifikačních školení.

Vzhledem ke skutečnosti, že v současné době tvoří naši Společnost pouze čtyřicet členů (to znamená, že existujeme na základě výjimky) vyzývám kolegy, kteří podepisují individuální protetické a ortopedické pomůcky, aby zvážili své členství v Odborné společnosti ortopedicko-protetické. Předsedkou základny odborné společnosti České lékařské společnosti J.E. Purkyně podle stanov tvoří alespoň padesát členů.

Za výbor OSOP LS J.E.P.

**Prim. MUDr. Jiří Hrabák**

**Oddělení ortopedické protetiky FN  
Plzeň**

**Lidická 6A  
301 66 Plzeň**



## OSTEOPORÓZA - DIAGNÓZA A LÉČBA

M. Adam

Revmatologický ústav, Praha

Panel mezinárodních expertů v roce 1991 definoval osteoporózu jako systémové onemocnění, charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně, jejichž důsledkem je zvýšená náchylnost kostí ke zlomeninám. Tato definice sice správně uvádí jako základní změnu úbytek kostní hmoty, avšak neuvádí, že úbytek kostní hmoty je způsoben zvýšeným odbouráváním kostního kolagenu. To znamená, že pro terapeutický zásah není rozhodující anatomický stav kostní tkáně, nýbrž zvýšené její odbourávání.

Bone mass density (BMD) u rozvinuté osteoporózy se snižuje o 3 - 5 i více SD (sm rodatných odchylek), což odpovídá snížení o cca 30 - 50 i více procent podílu kostní hmoty. Ve spongiózní kosti vymizí velké množství trabekul, které žádná léčba není schopna restituovat. V nejlepším případě při stimulaci osteoblastů může dojít k zesílení stávajících trabekul. Z toho vyplývá, že je nutné včas podchytit zintenzivnělou osteoklastickou činnost, v jejímž důsledku dochází k prořídnutí kostí. O ní jsme dříve informováni exkrečními i novazebnými elementy kostního a chrupavkového kolagenu, tj. pyridinolinu (PYR) resp. deoxypyridinolinu (DPYR) močí. Pro jejich stanovení existují dva metodické přístupy a to HPLC a ELISA. Metoda HPLC je podstatně přesnější a navíc umožňuje oba přímé novazebné elementy v jednom běhu (Špaček et al. 1994). Její provedení je i levnější, vyžaduje však nákladnou aparaturu. Některé autoři preferují určení DPYR, který je pro kostní kolagen poněkud specifitější, protože kostní kolagen obsahuje menší množství hydroxylysinu, který se účastní vzniku PYR. Uvážíme-li, že kostní kolagen představuje 50 % veškerého kolagenu organismu a kolagen chrupavek představuje jen několik procent

celkového kolagenu, potom je zřejmé, že změny v metabolismu chrupavkového kolagenu ovlivní hodnoty močových DPYR a PYR jen nepatrně. Skutečně koreluje níže koeficient těchto dvou elementů se u nemocných osteoporózou pohybuje kolem 0,95. Je tedy v podstatě jedno, který z těchto dvou elementů se určuje pomocí ELISA metody. V současné době, bohužel, jsou k dispozici jen kity pro určení DPYR, který tvoří jen asi 25 % PYR a možnost metodické chyby je tedy větší nežli při určení PYR. Imunologické metody jsou vždy oproti metodám chemickým samozřejmě zatíženy chybou vyplývající ze samotné podstaty metody - reakcí protilátek, které jsou obvykle připraveny jen proti části kolagenní molekuly, s antigenními determinantami kolagenních fragmentů přítomných v moči, a proto spolehlivost naměřených hodnot je menší a jejich kolísání větší (Adam 1995).

V době rozvíjející se osteoporózy, tj. při zintenzivněné osteoklastické aktivitě, kdy mámení BMD nevykazuje ještě podstatné odchylky od normy, hodnoty močových PYR a DPYR jsou zvýšeny na dvojnásobek až vícenásobek normálních hodnot. Osteoklastickou aktivitu v období vznikání osteoporózy je možno zklidnit v zásadě jen terapeutickým zásahem, tj. podáváním bu kalcitoninu, bisfosfonátů nebo HST (hormonální substituční terapie), a tím zabránit vzniku osteoporózy a nebo alespoň jejich těžších forem, které se projevují vznikem kostních zlomenin. Stejně tak stanovení močových PYR i DPYR odhalí podstatně dříve nežli osteodenzitometrie reaktivaci osteoklastického procesu předchodícím zklidněním nasazenou léčbou.

Uvádí se, že nejúčinnějším prostředkem prevence i léčby je u žen v postmenopauze estrogenní substituční terapie (HST). HST

p ináší maximální efekt v prevenci osteoporózy, když je zahájena v prvních letech po menopauze. Dále se uvádí, že u žen na HST je incidence fraktur o 50 - 60 % nižší. Krom toho HST má i adu dalších pozitivních efekt jako snížení mortality na ischemickou srde ní chorobu, zlepšení pam ti aj. Na druhé stran má HST i n které nežádoucí úinky jako je hyperplazie endometria a vznik adenokarcinomu, karcinomu prsu, zvýšení incidence tromboembolické choroby, dlouhodobé nepravidelné d ložní krvácení aj. Raloxifen - selektivní modulátor estrogenových receptor se schopností omezit kostní odbourávání, nemá na rozdíl od HST stimula ní vliv na karcinomu prsu i endometrium. Jeho vliv na ICHS zatím není znám.

Nejú inn jší alternativou pro lé bu osteoporózy p edstavují bisfosfonáty. V sou asné dob to je z ejm alendronát, jenž je v terapeutické efektivnosti srovnatelný s HST. Podobn jako jiné bisfosfonáty se špatn vst ebává z GIT, a proto je t eba jej brát na la no a po jeho užití již nezaujímat vodorovnou polohu (nelehat si). I bisfos-fonáty mají n které vedlejší úinky, které mohou mít i vážné d sledky. Velmi ú inným inhibitorem aktivity osteoklast je lososí kalcitonin, který se aplikuje bu injek n nebo jako nosní sprej, který je lépe snášen nežli injek ní forma. Po injek ní aplikaci se u n kterých pacient pozoruje zarudnutí v obli eji, nausea a zvracení. Kalcitonin má také pom rn význa ný analgetický efekt, takže pacientky po n m spontánn poci ují zlepšení svých zejména páte ních potíží. Adam a spol. (1995) publikovali prohloubení a prolongaci úinku kalcitoninu sou asným podáváním kolagenního hydrolyzátu, což verifikovali m ením mo ového PYR a DPYR. Podle hladin sérového osteokalcinu i sérové alkalické fosfatázy má kolagenní hydrolyzát i stimula ní vliv na osteoblasty.

Na podávání fluorid jsou protich dné názory. Uvádí se, že po jeho podávání sice vzr stá BMD, protože však jeho distribuce v kosti není rovnom rná, je jeho vliv na lomivost kostí spíše negativní. Podávání vápníku nem že p i nedostatku kostního kolagenu, na který se normáln váže, mnoho pomoci.

Pro ú innou diagnostiku a lé bu osteoporózy by m lo v každém okrese být z ízeno osteocentrum, vybavené jednak osteodenzitometrem a laborato í schopnou stanovovat n který p í novazebný element kostního kolagenu v mo i, sérovou kostní alkalickou fosfatázu, event. sérový osteokalcin a dále hladinu D vitamínu v séru. Tyto všechny markery je možno stanovovat pomocí metody ELISA.

Se sledováním osteoklastické aktivity, tj. hodnot PYR, resp. DPYR v mo i, by se u žen m lo zapo ít již v dob , kdy se u ženy objeví p íznaky po ínající menopauzy. A potom opakovat alespo jednou ro n , zvlášt u žen pat ících do rizikových skupin (po chirurgické menopauze, u nesportu-jících i astenických žen, nulipar, ku a ek, u žen holdujících kofeínu i alkoholu, p i lé b kortikosteroidy, heparinem, cyklosporinem, warfarinem), u ostatních pak alespo jednou za dva roky. B hem lé by zaktivované osteoklastické aktivity zopakovat za 3 - 6 m síc a dle vý sledku ídit další podávání antiprotických lék . Je t eba mít na pam ti, že poruchy GIT spíše nežli k osteoporóze vedou k osteomalacii vzhledem k špatnému vst ebávání D vitamínu, která je liposolubilní. Pomocí m ení BMD se ob choroby od sebe rozlišit prakticky nedají. M ení hladin D vitamínu v séru krevním je v tomto p ípad dobrým pomocníkem.

Statistiky uvád jí, že u žen v eské republice dochází ro n k více než 12 000 zlomeninám kr stehenní kosti, p i emž cca 2 500 pacientek postižených touto zlomeninou umírá do jendoho roku a asi 6 z 500 p eživších pacientek z stává trvale invalidních. Uvádí se, že v roce 1995 v USA bylo vydáno skoro 14 miliard US dolar na lé bu zlomenin v etn distální ásti p edloktí (Collesova fraktura), vzniklých ve spojitosti s osteoporózou. ada fraktur, hlavn obratlových t l, však unikne evidenci a p esto se jedná o bolestivé stavy vyžadující minimáln konzumaci analgetik.

Z toho, co tu bylo uvedeno, nepochybn vyplývá, že osteoporóza je velmi vážným problémem a to jak medicínsko-sociálním, tak ekonomickým, kterému je t eba se v novat s veškerou vážností.

---

## Literatura

1. Adam M., Špa ek P, Hulejová H., Galianová A., Blahoš J.: Postmenopausální osteoporóza. Lé ba kalcitoninem pi diet bohaté na kolagenní bílkoviny. as. Lék. es., 135, 1996, s.74-76.
2. Aloia JF, Miele G, Culleton J, Vaswani A. Treatment of osteoporosis with salmon calcitonin - clinical experience with 100 patients. Adv Ther, 8, 1991, s. 36-47.
3. Body J, Delmas P. Urinary pyridinium cross-links as markers of bone resorption in tumor-associated hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab, 74, 1992, s. 471 - 475.
4. Brown J, Malaval L, Chapuy M, Delmas P, Edouard C, Meunier P. Serum bone GLA-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet, 19, 1984, 1091 - 1093.
5. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocrine rev, 17, 1996, 333 - 368.
6. Cosman F, Nieves J, Shen V et al. 1,25-dihydroxyvitamin D administration in osteoporotic women: Effects of estrogen therapy, J Bone Min Res, 10, 1995, s. 694 - 600.
7. Delmas PD. Osteoporosis: Who should be treated?, Amer J Med, 98, 2A-88S, 1995.
8. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. Endocrin Rev, 14, 1993, s. 690 - 709.
9. Dempster DW, Lindsay R, Pathogenesis of osteoporosis. The Lancet, 341, 1993, s. 797-801.
10. Eyre DR. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation, Acta Orthop Scand, 66 [Suppl 266], 1995, s.166-170.
11. Hodsmann A, Fraher L, Ostbye T, Adachi J, Steer B. An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilizing cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis. J Clin Invest, 91, 1993, s. 1138-1148.
12. Lange S, Richter K, Ringe JD. Diagnostik des Osteoporoserisikos, Dtsch med Wschr, 120, 1995, s. 701-704.
13. Lau K-HW, Onishi T, Werdal JE, Singer FR, Baylink DJ. Characterization and assay of tartrate-resistant acid phosphatase activity in serum: potential use to assess bone resorption. Clin Chem, 33, 1987, s.458-462.
14. Lindsay R. Prevention of osteoporosis. Prev Med, 23, 1994, s. 722-726.
15. Papapoulos SE, Landman JO, Bijvoet OLM, Löwik WGM, Valkema R, Pauwel EKJ, Vermeij P. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Bone, 13, 1992, s. 41-49.
16. Robins SP. An enzyme-linked immunoassay for the collagen cross-link pyridinoline. Biochem J, 207, 1982, s.617-620.
17. Sartoris DJ. Osteoporosis, Diagnosis and Treatment. Marcel Dekker, Inc., pp.19-55, New York, 1995.
18. Simon L, Krane S, Wortan P, Krane I, Kovits S. Serum levels of Type I and III procollagen fragments In Paget s disease of Bone. J Clin Endocrinol Metab, 58, 1984, s. 110-120.
19. Steinberg K, Rogers T. Alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in serum of normal subjects. Ann Clin Lab Sci, 17, 1987, s. 241-250.
20. Špa ek P, Hulejová H, Adam M. Determination of pyridinium crosslinks in serum. An optimization of sample preparation. J Chrom Biomed Appl, 689, 1997, s.404 - 408.
21. Špa ek P, Hulejová H, Adam M. Ion exchange HPLC determination of pyridinium crosslinks in urine as markers of bone resorption. J Liq Chrom & Rel Technol, 201, 1997, s. 1921-1930.
22. Trivedi P, Risteli J, Hindmarsh PC, Brook CGD, Mowat AP. Serum concentrations of the type I and type III procollagen propeptides as biochemical markers of growth velocity in healthy infants and children, and in children with growth disorders. Pediatr Res, 30, 1991, s. 276.

## Adresa

**Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc.**  
**Revmatologický ústav**  
**Na slupi 4**  
**12850 Praha 2**

## Tematika p ísp vk

K uve ejn ní v asopise Pohybové ústrojí se p íjímají rukopisy prací z oblasti pohybového ústrojí lov ka, které se týkají p edevším funkce, fyziologického i patologického stavu kosterního a svalového systému na všech úrovních poznání, diagnostických metod, ortopedických a traumatologických problém , p íslušné rehabilitace a lé ebne i preventivní pé e. P edm tem zájmu jsou týmové práce z oboru d tské ortopedie a osteologie, dále problémy z oboru biomechaniky, patobiomechaniky a bioreologie. asopis má zájem otiskovat lánky kvalitní, vysoké odborné úrovn , které p ínášejí n co nového a jsou zajímavé z hlediska aplikací a nebyly dosud nikde uve ejn ny s výjimkou ve zkrácené form .

Redakce p íjímá p vodní práce a kasuistiky, souborné lánky, které informují o sou asném stavu v p íslušných oblastech souvisících s pohybovým ústrojím a abstrakty p ísp vk z národních a mezinárodních konferencí, v novaných hlavn pohybovému ústrojí.

P ísp vky, uve ej ované v asopise, jsou excerpovány v periodických p ehledech EMBASE/Excerpta Medica, vydávaných nakladatelstvím Elsevier. Obsahy asopis a souhrny prací jsou uve ejn ny na Internetu: [www.ortotika.cz](http://www.ortotika.cz). P í uve ej ování dáváme p ednost rukopis m, zpracovaným podle jednotlivých požadavk pro rukopisy, zasílané do biomechanických asopis - Uniform Requirements Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Slova, která mají být vytišt na proložen podtrhn te p erušovanou aro u nebo

uvád jte v proložené úprav .Declaration, Brit. med.J., 1988, 296, pp. 401-405).

## Úprava rukopis

Rukopis se píše v b žném textovém editoru na disket . Na p íloženém výtisku vyzna te za azení obrázk a tabulek do textu. Výjimn e p íjímáme p ísp vky v napsané form (na psacím stroji, normální typ písma, ob ádku po jedné stran papíru formátu A4).

Na titulní stran uve te název lánku pod ním jméno autora, p ípadn autor , ú ední název jejich pracovišt a kone n adresu prvního autora. U eských rukopis uvád jte název lánku a pracovišt také v angli tin . Na další stran uve te stru ný souhrn (do 100 slov), který má informovat o cílech, metodách, výsledcích a záv rech práce, dopln ný podle možností p ekladem do angli tiny nebo alespo anglickými termíny pro usnadn ní p ekladu. Za ním p ípojte nejvýše šest klí ových slov v angli tin a eštin .

Vlastní text je u p vodních prací obvykle rozd len na úvod, materiál a metodiku, výsledky, diskusi, záv r a p ípadné pod kování. Souborné referáty, diskuse, zprávy z konferencí apod. jsou bez souhrnu a jejich len ní je dáno charakterem sd lení. P ed za átky jednotlivých odstavc vynechávejte p t volných mezer. Jednotlivé odstavce by m ly mít alespo ty i strojové ádky. Slova, která mají být vytišt na proložen podtrhn te p erušovanou aro u nebo uvád jte v proložené úprav .

## Tabulky a obrázky

Tabulky p edkládejte každou na

být profesionální kvality. Vyobrazení se  
ísly v po adí, v jakém jdou za sebou v  
následujícím v textu. Na levé stran  
strojopisu vyzna ujte jejich p edpokládané  
umíst ní v tišt ném textu. Na zadní stran  
dole uve te íslo, jméno autora a jasné  
ozna ení, kde bude horní a dolní ást  
obrázku. Texty k obrázk m se pší na  
zvláštní list. U eských rukopis uvád jte  
texty k obrázk m i v angli tin .

## Literatura

Seznam odkaz na literaturu se p ipojí  
v abecedním po adí na konci textu.  
Odvolání na literaturu uvád jte ve  
vlastním textu p íslušnými ísly v  
závorkách ().

V seznamu citované literatury uvád jte  
údaje o knihách v po adí: p íjmení a  
iniciály prvních tí autor s p ípadným  
dodatkem "et al.", název knihy, po adí  
vydání, místo vydání, nakladatel, rok  
vydání, po et stran:

Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4  
ed. Springfield: C.C.Thomas, 1964, 167  
sincerely.

asopiseckou literaturu uvád jte tímto  
zp sobem: p íjmení a iniciály prvních tí  
autor (u více autor pište za jménem  
t etího autora et al.), název lánku, název  
asopisu nebo jeho uznávaná zkratka,  
ro ník, rok vydání, íslo, strany:

Sobotka Z, Ma ík I. Remodelation and  
Regeneration of Bone Tissue at some Bone  
Dysplasias. Pohybové ústrojí, 2, 1995, .1,  
s. 15-24.

P ísp vky ve sbornících (v knize) se  
uvád jí v po adí: p íjmení a iniciály  
prvních tí autor , název lánku, editor,  
název sborníku, díl, místo, nakladatelství a

rok vydání, strany ve sborníku (knize):

Ma ík I, Kuklík M, Br žek 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  
kone né zn ní práce. V tší zm ny p i  
korekturách nejsou p ípušné. Prosíme  
abyste pe liv zkontrolovali text, tabulky a  
legendy k obrázk m. Pro zkrácení  
publika ní lh ty tiskárny je možno p ipojit  
prohlášení, že autor netrvá na autorské  
korektu e.

## Adresa pro zasílání p ísp vk

Rukopisy zasílejte na adresu:

MUDr. Ivo Ma ík, Csc.

Ambulantní centrum pro vady pohybového  
aparátu

Olšanská 7

130 00 Praha 3.

Jeden výtisk asopisu Pohybové  
ústrojí bude zaslán bezplatn prvním  
autorovi p ísp vku. Další asopisy je  
možno objednat u vydavatele:

## Adresa:

ORTOTIKA S.R.O.

U Invalidovny 7

186 00 Praha 8

Tel./fax/zázn.: (02)24816481

nebo

Ambulantní centrum pro vady pohybového  
aparátu

Olšanská 7

130 00 Praha 3

Tel./fax: (02)697 22 14

---

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

---

### **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, diagnostical 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*. Contents and summaries of papers are available at Internet: [www.ortotika.cz](http://www.ortotika.cz).

### **Manuscript Requirements**

Manuscripts should be submitted in original (we recommend to the authors to keep one copy for eventual corrections), typed or printed double-spaced on one side of the page of size A4 with wide margins. The contributions submitted in the well-known computer programs on disk (3.5" microdisks) are welcome. The submitted disk will be returned.

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.

The second page should contain a short abstract about 100 words followed by the keywords 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 about twice 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 illustrations 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 parantheses, 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 HM. The Laws of Bone Structure. 4. ed. Springfield: C. C. Thomas, 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, Bržek 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:

**Ivo Mařík, M.D., Ph.D.**

**Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus**

**Olšanská 7**

**130 00 Prague 3**

**Czech Republic**

**tel./fax: (4202)697 22 14**

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:**

**ORTOTIKAS.R.O.**

U invalidoný 7

186 00 Praha 8

Czech Republic

Tel./fax: (004202) 24816481

or

Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus

Olšanská 7

130 00 Prague 3

Czech Republic

tel./fax (004202)697 22 14

**ortotika s.r.o.**



### A5 (188x120mm)

- zadní strana obálky barevn ... 10.000,- K
- vnit ní strana obálky barevn ... 8.000,- K
  
- ernobíle uvnit sešitu ... 5.000,- K
  
- dvojstránka ernobíle (A4) ... 8.000,- K

## PLACENÁ INZERCE "POHYBOVÉ ÚSTROJÍ"

P i více inzerátech a p i opakování  
možnost slevy po dohod s vydavatelem

### formát 120x90mm)

- vnit ní strana obálky  
barevn ... 5.000,- K
  
- ernobíle uvnit sešitu  
... 3.000,- K

### formát 60x90mm)

- vnit ní strana obálky  
barevn ... 3.000,- K
  
- ernobíle uvnit sešitu  
... 1.800,- K