

Pohybové ústrojí

Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii



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

ročník 12/2005 číslo 3-4



VÝROBA, SERVIS A PRODEJ ORTOPEDICKO-PROTETICKÝCH POMŮCEK

- protézy dolních a horních končetin
- končetinové a trupové ortézy
- měkké bandáže
- ortopedická a dia obuv
- ortopedické vložky
- ortopedické úpravy obuvi

Provozní doba
Po: 7.00 - 15.00
Út: 7.00 - 15.00
St: 7.00 - 16.00
Čt: 7.00 - 15.00
Pá: 7.00 - 14.00

CENTRUM TECHNICKÉ ORTOPEDIE s.r.o. **Riegrova 3, 370 01 České Budějovice**

tel: 387311727 - 8, fax: 387311729, e-mail: cto@technickaortopedie.cz
www.technickaortopedie.cz

smluvní partner zdravotních pojišťoven

V místě odborná ortopedická a ortopedicko-protetická ordinace

Sýkora a Malík s.r.o.
Technickoprotetická péče
Lidická 6a
Plzeň
tel.: 377 529 060-061

Sýkora a Malík s.r.o.
Technickoprotetická péče
Sokolovská 41
Karlovy Vary

Firma nabízí následující služby:

Zhotovení individuálních ortopedických pomůcek v celém rozsahu, a to:

protézy, ortézy, epitézy, ortopedickou a diabetickou obuv, měkké bandáže a další výrobky podle vašich individuálních požadavků.

Ve zdravotní prodejně nabízíme široký sortiment obuvi, hole, berle, vozíky, lékárníčky, vložky do obuvi i zdravotní kompresní punčochy, neoprenové ortézy, pomůcky při inkontinenci.

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 12, 2005, číslo 3+4

datum vydání 10. 10. 2006

REDAKČNÍ RADA

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

EDITORIAL BOARD

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

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.

ISSN 1212-4575

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

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,

Katedra antropologie a genetiky člověka, PřF UK v Praze

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

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

Návrh a grafická úprava obálky Rudolf Štorkán

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

Objednávky přijímá Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu,

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

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

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

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

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

LOCOMOTOR SYSTEM

Advances in Research, Diagnostics and Therapy

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

Call for papers

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

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

Editorial board

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

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

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

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

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ,

12, 2005, č. 3+4

Pokroky ve výzkumu, diagnostice
a terapii

Dvojčíslo věnované životnímu
jubileu pana *profesora MUDr. Eugena
Strouhala, DrSc.*, světově známého
egyptologa.

OBSAH

SOUBORNÉ REFERÁTY

KUKLÍK M.
Vývoj filozofického myšlení v biologii
a jeho odkaz pro dnešek.....144

MASOPUST J.
Metabolický syndrom148

KASUISTIKY

KOZŁOWSKI K.
Frontometafyzární dysplazie:
kasuistika.....183

STROUHAL E., NĚMEČKOVÁ A.
Osteosarkom femuru muže z Anglie,
7. století189

LOCOMOTOR SYSTEM

12, 2005, No. 3+4

Advances in Research, Diagnostics
and Therapy

This number is devoted to the
anniversary of *Professor Eugen
Strouhal, MD, DSc.*, well known
Egyptologist.

CONTENT

REVIEWS

KUKLÍK M.
A development of philosophic
thought in biology – past and
contemporary situation144

MASOPUST J.
Metabolic syndrome 148

CASE REPORTS

KOZŁOWSKI K.
Frontometaphyseal dysplasia:
a case report.....183

STROUHAL E., NĚMEČKOVÁ A.
Osteosarcoma of femur of a man
from United Kingdom, dated
7th century A.D.....189

PŮVODNÍ PRÁCE

FILA L., MUSIL J., PIPKOVÁ R., ZEMKOVÁ D.
Faktory ovlivňující kostní denzitu
u dospělých nemocných s cystickou
fibrózou..... 197

KONFERENCE

KUKLÍK M.
Osteologie 2004: Knochenheilung –
Heile Knochen a 53. Jahrestagung
NOV, Lipsko, 1.–7. 3. 2004204

PETRTÝL M.
The interaction of mechanics and
biology in knee joint restoration
a regeneration – Berlín 2006222

Oznámení

3. Setkání Spinálních jednotek České
republiky, datum: 9.–10. listopadu 2006
v Brně (hotel SANTON u přehrady).
Téma: Neurorehabilitace –
Neuroplasticita – Neuroregenerace....245

ZPRÁVY

KALISKÁ R.
Krátká historie Edinburské
Královské University chirurgů
(založené 1505).....248

ORIGINAL PAPERS

FILA L., MUSIL J., PIPKOVÁ R., ZEMKOVÁ D.
Factors affecting bone mineral density
in adults with cystic fibrosis 197

CONFERENCES

KUKLÍK M.
Osteologie 2004: Knochenheilung –
Heile Knochen und 53. Jahrestagung
NOV, Leipzig, 1.–7. 3. 2004204

PETRTÝL M.
The interaction of mechanics and
biology in knee joint restoration
a regeneration – Berlin 2006222

Announcement

The 3rd Meeting of Spinal Units
of Czech Republic, date: 9th–10th
November 2006 in Brno (the hotel
SANTON near the artificial lake).
Theme: Neurorehabilitation –
Neuroplasticity – Neuroregeneration .245

NEWS

KALISKÁ R.
A brief history of the Royal College
of Surgeons of Edinburg
(founded 1505).....248

Recenze

FREYSCHMIDT J.
Handbuch diagnostische Radiologie.
Stäbler A.: Muskuloskeletales System 1–3.
Berlin, Springer, 2005, I: 487 s.,
1058 obr, II: 418 s., 952 obr., III: 495 s.,
941 obr.254

Životní jubilea

Profesor MUDr. Eugen Strouhal, DrSc. 256

SMĚRNICE AUTORŮM260

OBSAH ROČNÍKU 2004264

OBSAH ROČNÍKU 2005268

Příhláška řádného člena SPT.....273

Informace o Společnosti pro pojivové
tkáně (SPT) ČLS JEP.....274

Reviews

FREYSCHMIDT J.
Handbuch diagnostische Radiologie.
Stäbler A.: Muskuloskeletales System 1–3.
Berlin, Springer, 2005, I: 487 p.,
1058 figures, II: 418 p., 952 figures,
III: 495 p., 941 figures.254

Annivesaries

Professor MUDr. Eugen Strouhal, DSc. 256

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS262

CONTENTS OF VOLUME 2004266

CONTENTS OF VOLUME 2005270

Membership application of The Society
for Connective Tissue, Czech Medical
Society J. E. Purkyně, Prague, CZ.....273

Information on The Society
for Connective Tissue, Czech Medical
Society J. E. Purkyně, Prague, CZ274

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ ČASOPISU DEMONSTRUJE

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

Na obrázku jsou **typické radiografické dysplastické změny** pozorované **na ruce, páteři, kyčlích a bérce** u pacientů s Hychp v různém věku, kteří jsou sledováni a léčeni v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze.

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

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

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

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

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



REKLAMNÍ AGENTURA

Rudolf Štorkán
Budyňská 14, 160 00 Praha 6
tel. 220 920 127
e-mail: storud@volny.cz



sazba
grafika
retuš

Pavel Lorenc
Podkovářská 6, 190 00 Praha 9
tel./fax 266 036 067
e-mail: pavel.lorenc@volny.cz

VÝVOJ FILOZOFICKÉHO MYŠLENÍ V BIOLOGII A JEHO ODKAZ PRO DNEŠEK

THE DEVELOPMENT OF PHILOSOPHIC THOUGHT IN THE BIOLOGY – PAST AND CONTEMPORARY SITUATION

KUKLÍK M.

Genetic department Praha 3 Olšanská 7

1st, 2nd a 3rd Medical faculty, Charles University, Prague

Faculty of Science, Prague

SOUHRN

Práce podává stručný přehled filozofických názorů v biologii z hlediska gnoseologie ve starověku, středověku, novověku a současné době.

Klíčová slova: vznik a vývoj života – základní ideje - vitalismus – induktivní metoda – vývojové teorie – holismus

SUMMARY

The paper concerns a short review of philosophical knowledges and opinions from the gnoseologic point of view, in past and contemporary age.

Key words: beginning and development of life – basic ideas – vitalismus – inductive methods - holismus

ÚVOD

Otázka po podstatě života je filozofickou, nikoliv empirickou. Biologie ale řeší její empirické přídomky.

Řešení jednotlivých přídomků se týká problematiky **vzniku** života, zachování **stejnosti** v následujících generacích, **vývoje** ontogenetického a fylogenetického a zařazení biologie v systému věd.

Aristoteles upozornil, že určitý druh zase plodí určitý druh. Jev nazýval určitou přirozeností. Všimá si variability v rámci určitého druhu a mezidruhových hybridů. Staří řečtí filozofové nekriticky zdůrazňují vždy jednotlivý element nezbytný pro vznik a existenci života. Co je podstatné vyzdvihuje tzv. přírodní filozofie a filozofové jako Thales Milétský, zdůrazňující význam vzduchu, evoluční pohled na vznik organismů vidíme u Anaximandra, který tvrdil, že člověk pochází z živočichů.

Podstata a vývoj života jsou dialektické u Herakleita. V poznání jsme omezeni nedostatečností smyslových vjemů. Příroda však zůstává pravdivou (Empedokles). Pojetí přírody a života ve starém Řecku však zůstává nutně mechanistické, popř. idealistické.

Člověk do přírody patří ale zároveň se z ní vyčlenil. Je tvor společenský a živočich státní (Aristoteles). Je schopen řeči, rozlišení dobra a zla, práva a bezpráví. Aristoteles si všimá i komunikace a emocí u zvířat.

Středověk

Řecká filozofie ovlivnila celý středověk, především pak Aristoteles.

Od doby sv. Tomáše Akvinského je uznáváno hierarchické členění organismu, jeho různé stupně uspořádání. Většinou se počítá se třemi stupni uspořádání: Tomáš Akvinský rozlišuje rostliny, živočichy a člověka. V této souvislosti je vhodné připomenout, že později Goethe v 3 hierarchiích rozlišuje nerosty, rostliny a živočichy, zahrnuje sem i rozdíl mezi živou a neživou přírodou: „Nerosty rostou, rostliny rostou, žijí a cítí.“

Základní biologicko-filozofické názory v průběhu staletí se opakují, vývoj poznání nastává vždy na vyšší technické a gnoseologické úrovni, jde ve spirále.

Opakují se zvláště ideje spadající do vitalistického pojetí včetně neovitalismu, racionalistický dualismus, empirismus, pozitivismus včetně neopozitivismu.

K moderním představitelům vitalismu patří H. Bergson. Tvrdí, že rozum není schopen poznání teoretické pravdy. Život je redukován při rozboru na mechanismus.

Vitalismus a neovitalismus se rozvíjel hlavně v 19. století, přežívá v určité podobě dodnes. Staví se proti strojovému pojetí organismu. Pracuje s termíny vis vitalis, entelechie, u Bergsona je to **elan vital** jako zdroj vývoje. Vývoj druhů podle něj neprobíhá cílevědomě, ale není ani určován náhodou. Organické formy života, které známe, nejsou nutné, ale možné v daných podmínkách. Vždy existuje několik možností řešení – např. z biomechanického hlediska. Instinkt a intelekt dosahují vrcholu v člověku. Vitalista Hans Driesch při experimentech s mořskými ježovkami objevil regulační vajíčka a vznik dvojčat. Přiblížil pojem účelnosti a celkovosti, organismy se projevují jako homogenní, když z části vajíčka vznikne celý organismus (rovnocennost blastomér). Experimenty na vajíčkách mořských ježovek se staly nepřímo základem technik asistované reprodukce. I u člověka existuje tzv. regulační typ vajíček. U Driesche je důležitý princip konečnosti, cíle živého organismu. Teleologie doplňuje lineární kauzalitu přírodovědy. Život má konečný účel – princip finality. Vztahuje se k určitému cíli, je určen plánem zárodku jedince v podobě informace. Poznatky o informačních molekulách

doplňují nyní představu Drieschovy „nehmotné“ vrozené informace.

Racionalistický dualismus nezávislosti těla a duše je mechanistickým pohledem na svět včetně biologie, zvířata pokládá za stroje, objevuje u nich reflexy (R. Descartes). Experimentální přístup zavádí Francis Bacon jako **induktivní** metodu, způsob zobecnění. Analogie vyplývající z indukce je velmi plodnou metodou zkoumání.

Klasifikace v biologii je chápána tak, že pojmenovat znamená mnohdy pochopit. Je spojena s Ch. Linnéem, autorem dodnes užívané podvojně klasifikace. S klasifikací souvisí pozitivismus: A. Comte tvrdí že pouhým pozorováním a zjišťováním dat lze poznat **přírodní zákony** tzv. „pozitivní filozofii“. Řeší poznání zákonitosti přírodních jevů pozorováním a experimentem. Všímá si exaktnosti jednotlivých oborů i biologie, jejího vztahu ke společnosti - v díle „Kurz pozitivní filozofie“. Otázka **vývoje** je řešena Darwinem, vývoj živé přírody nelze oddělovat od vývoje geologického. Fylogeneze je spojována s **ochranným** zbarvením, **pohlavním výběrem** (řada konkrétních poznatků vývoje tvarových variant listů rostlin, vzniku lebky z obratlů, ale i omylů v tzv. dědičnosti získaných znaků u Lamarcka, dědění instinktů jako zmechanizovaných činností).

Evoluce je spojována s darwinismem (a neodarwinismem) s potravinovými zdroji a ekonomikou, s **přírodním výběrem** a bojem o život, který neznamena pouze boj jedince proti jedinci. Neodarwinismus je doplněn poznatky z ekologie o vnitrodruhové a mezidruhové konkurenci, mluví se o infekci jako regulátoru nadprodukce potomstva. Vznik nových druhů nelze vysvětlit **přírodním** či **umělým** výběrem.

Evolucionismus je spojen s E. Haeckelem, který experimentoval s gastrulami obrat-

lovců a formuloval biogenetický zákon, kdy ontogeneze je zkrácenou a urychlenou formou fylogeneze. Spojuje evoluci s ekologií, je zakladatel ekologie.

Buněčná teorie, dogma současné biologie, vzniká s technickým pokrokem a s mikroskopickou technikou (A. van Leeuwenhoek, 17. stol.), souvisí se jmény T. Schwanna, R. Virchowa a J. E. Purkyněho. Buněčná forma života nemůže v současnosti vznikat z formy nebuněčné, tkáně jsou soubory dělicích se buněk stejné anatomie a funkce. Doplnuje ji mendelismus. J. G. Mendel, poznal dědičnost pomocí statistiky, později bylo objeveno jádro (A. Weismann), chromozomy a geny, jako jejich podjednotky (T. Morgan). **Mendelismus** se doplňuje **chromozomální** teorií dědičnosti. Morgan u drosofil poznal lineární pořadí genů na chromozomech, ale i to může doznat změny (tzv. skákavé geny Barbary Mc Clintockové), na některých místech více - v mutacích hemofiliků na X chromozomu.

Současnost

Holistické pojetí je protiklad redukcionismu, vychází z **neopozitivismu** a **vitalismu**. **Biokybernetické pojetí organismu se významně uplatňuje ve fyziologii**.

Lékařská genetika vychází ze základů obecné genetiky s aplikací na člověka, má rysy eugeniky aplikované pro konkrétní rodiny. Stav současné biologie připomíná stav fyziky před 100 lety. Chemická anatomie molekulární biologie a genetiky představuje nebezpečí **redukcionismu**.

LITERATURA

1. ANZENBACHER, A.: Úvod do filozofie, Praha, Státní pedagogické nakladatelství, n.p., 304 s.
2. ČÍŽEK, F.: Filozofie a biologická teorie, Praha, Svoboda, 1981, 388 s.
3. CHARVÁT, J.: Život, adaptace a stress, Praha, Avicenum, Zdravotnické nakladatelství, 1973, 156 s.
4. CHARVÁT, J.: Člověk a jeho svět, Praha, Avicenum, Zdravotnické nakladatelství, 1974, 160 s.
5. KUNZMANN, P., BURKARD, F. P., WIEDMANN, F., WEISS, A.: Encyklopedický atlas filozofie, Praha, Nakladatelství Lidové noviny, 2001, 265 s.
6. MAREK, F., ZAPLETAL, Š.: Filosofická čítanka, Praha, Svoboda, 1971, 385 s.
7. NEFF, V.: Filosofický slovník, Praha, Družstevní práce, 1948, 520 s.
8. STOERING, H. J.: Malé dějiny filozofie, Praha, Zvon, české katolické nakladatelství, 1991, 510 s.
9. Kol. autorů: Stručný filosofický slovník, Praha, Svoboda, 1966, 535 s.
10. VŠETIČKA, J.: Přehled názorů na počátek života, Pohybové ústrojí 12, 2005, 1-2, s. 19-22.

Adresa autora:

MUDr. Miloslav Kuklík
genetická ambulance
Praha 3, Olšanská 7 130 00

METABOLICKÝ SYNDROM

METABOLIC SYNDROME

MASOPUST J.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta,
Ústav klinické biochemie a patobiochemie

„Tloustnout znamená stárnout“
(a ze života provázeného nemocemi odejít dříve)

SOUHRN

Metabolický syndrom je podkladem řady civilizačních chorob jako jsou onemocnění kardiovaskulární, diabetes mellitus, obezita, některá nádorová, autoimunitní nebo metabolická onemocnění; výčet nebude konečný. Příčiny jsou genetické, epigenetické a enviromentální (životní styl). Současný (moderní) člověk je potomkem dávných předků, kteří přežívali díky tomu, že se dokázali adaptovat na měnící se (především na nepříznivé) podmínky životního prostředí, zejména pak na dlouhodobý nedostatek potravy. Výhodu měli ti, kteří v době dostatku potravy dokázali tvořit zásoby metabolické energie zejména ve formě tuku a naopak v době delšího strádání (zimní období, dlouhodobé cesty za hledáním nového životního prostoru po mořích nebo nehostinnou krajinou) dokázali výrazně šetřit metabolickou energií. Tato adaptace energetického metabolismu byla postupně zakotvena do genomu. Jsme proto (jako jejich potomci) relativně dobře adaptováni na překonání i delšího hladovění, ale náš organismus nedokáže beztravně zvládat chronický přebytek metabolické energie způsobený nadměrným přívodem potravy (neodpovídajícím fyzické aktivitě), která se tak stává zátěží (z patofyziologického hlediska stresorem). Přebytek metabolické energie zvyšuje množství reaktivních forem kyslíku a dusíku, které nestačí zneškodnit běžná hladina antioxidantů, a tyto vysoce reaktivní látky navozují oxidační stres. Odpovědí na jakýkoli závažný stres je aktivace mechanismů první obranné linie tj. systému přirozené imunity, začínající tzv. reakcí akutní fáze. Její součástí je mobilizace buněčné komponenty jako jsou monocyty/makrofágy, ale také adipocyty a endotelové buňky, které začnou vylučovat prozánětlivé cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α) působící zvýšenou produkci proteinů akutní fáze (C-reaktivní protein) v játrech. Důležitou roli hraje tuková tkáň, především viscerální, která při zvýšené lokální produkci TNF α dostává hypertroficko-hyperplastickou stimulaci a začne expandovat. Preadipocyty se mění také v makrofágy, které jsou zdrojem dalších prozánětlivých cytokinů. Rychlou

Republikováno se souhlasem redakční rady časopisu Labor Aktuell (<http://www.roche-diagnostics.cz/la/>),
vydáváného společností Roche s.r.o. Diagnostics Division, Karlovo náměstí 17, 120 00 Praha 2

expanzí se stává tuková tkáň hypoxickou, což navodí tvorbu angiogenetických faktorů. V intermediárním metabolismu buňky zahlcované nadbytkem krevní glukosy se začnou bránit rezistencí na insulin. Všechny tyto i další doprovodné mechanismy, mající původně neutralizovat „stresora“ a napravit jeho škodlivé účinky. Při neustávající zátěži nadbytku přijímané energie potravou, se tento allostatický systém nakonec zhroutí a obrátí proti vlastnímu organismu se všemi klinickými důsledky. Celý proces je velmi složitý a jeho studium především z hlediska molekulové patologie je teprve v počátcích. Souvislost mezi insulinovou rezistencí a chronickou prozánětlivou situací se hledá v určitých společných signálních drahách a v aktivaci stejných transkripčních faktorů (NFκB a AP-1) a jejich klíčových enzymech jako je IκB-kinasa (IKK) a c-Jun-N-terminální kinasa (JNK). Některé adipokiny potlačují insulinovou signalizaci fosforylací (na serinu/threoninu) insulin-responzivního substrátu-1 (IRS-1), takže signál pro glukosový transportér (GLUT4) se neuplatní. Neesterifikované mastné kyseliny (FFA) prostřednictvím proteinkinasy C (PKC) mohou také aktivovat IKK a JNK. Aktivace tukové perivaskulární tkáně se podílí nejenom na systémovém mírném chronickém zánětu, ale autokrinním/parakrinním účinkem působí na sousedící endotelové buňky i na hladkou svalovinu a přispívá tak ke vzniku endotelové dysfunkce vedoucí k aterosogenezi. U obézních jedinců hladina adiponektinu (protizánětlivého adipokinu) klesá, což vede nejen k oslabení protizánětlivých mechanismů, ale též ke snížení jeho příznivého účinku na metabolismus glukosy a mastných kyselin (pro jeho efekt AMP-aktivované proteinkinasy).

Ozdravné zákroky jsou velmi jednoduché tj. zabránit rozvinutí metabolického syndromu prevencí. Znamená to dodržovat správnou rovnováhu mezi příjmem hodnotných živin a energetickým výdejem; začít však je třeba nejlépe ještě před porodem. Ale i tam, kde se metabolický syndrom rozvíjí nebo už dokonce má klinické projevy, je možno leccos zachránit (nebo alespoň nezhoršovat) – změnit dosavadní škodlivý životní styl a vzniklé patologické situace léčit nově se objevujícími léky vyvíjenými na základě nových poznatků molekulové patobiochemie a farmakogenetiky vycházející z hledání klíčových molekul buněčné signalizace rozvíjejícího se metabolického syndromu. Terapie začíná opouštět empirický charakter, jde přímo na hlavní komponenty mechanismu patologických stavů, tzv. Mechanism-Based-Medicine.

Klíčová slova: metabolický syndrom, systém přirozené imunity, životní styl

ÚVOD

Živé tvory odlišuje od neživé hmoty především to, že vytvářejí a udržují pořádek ve světě (vesmíru), který spěje k čím dál tím větší neuspořádanosti – **chaosu**. Všeobecná snaha věcí směřujících k chaosu je vyjádřena v *druhé větě termodynamiky*, která tvrdí, že **ve vesmíru** nebo v **jakékoli izolované soustavě může neuspořáda-**

nost jen vzrůstat. Pohyb soustavy směrem k větší neuspořádanosti je samovolný děj (bez jakéhokoli úsilí). Naproti tomu k jeho obrácení (tj. pohyb k větší uspořádanosti) je spojen s úsilím. Množství nepořádku v soustavě je možno měřit jako **entropii soustavy**. Samovolně se tedy soustavy mění směrem k vyšší entropii. *První věta termodynamiky* říká, že **energie může přecházet z jedné formy do druhé, ale**

nelze ji zrušit ani vytvořit; to znamená, že celkové množství energie musí být stále stejné. Konečnou formou energie je teplo.

Při tvorbě pořádku (uspořádanosti = snižování entropie) musí buňky v živém organismu provádět nikdy nekončící proud chemických reakcí. V některých se mění malé organické molekuly (cukry, aminokyseliny, lipidy) na jiné, které buňka potřebuje k výstavbě makromolekul (proteiny, nukleové kyseliny) a k řadě dalších molekul nezbytných pro budování strukturních elementů a udržování životních funkcí. *K provádění chemických reakcí, udržujících život buňky, je naprosto nutný přísun energie.* Tu čerpají živočišné buňky z malých organických molekul jako je glukosa a mastné kyseliny, (někdy také aminokyseliny a ketolátky), a to jejich metabolizací, kdy v konečné fázi vzniká oxid uhličitý a voda. Vzniká přitom **chemická energie** (oxidační fosforylaci) ve formě **adenosintrifosfátu** (= ATP – *centrální přenašeč energie*) a dále určité množství **tepelné energie**. ATP je labilní molekula, z níž se energie velmi snadno uvolňuje za vzniku adenosindifosfátu (= ADP) a 1 molekuly anorganického fosfátu (= P). *Buňky respektive živé organismy potřebují neustále obnovovat určité množství (pool) ATP.* Živočiškové však mají k potravě (živinám), z kterých po trávení dostávají potřebné organické molekuly poskytující onu chemickou energii, jen občasný přístup. *K překlenutí období půstu si živočiškové ukládají látky (molekuly), z nichž mohou čerpat energii uvnitř buněk nebo též ve specializovaných buňkách (tkáni).* Mastné kyseliny jsou ukládány jako mikrokapénky z triacylglycerolů především v **adipocytech** (tukové buňky), glukosa se ukládá jako glukosové jednotky ve vysokomolekulovém rozvětveném polysacharidu – *glykogenu*, umístě-

ném v malých granulích v cytoplasmě hlavně jaterních a svalových buněk. Syntéza a odbourávání těchto zásobních molekul jsou velmi pečlivě regulovány podle potřeb organismu. *Skládování triacylglycerolů (neutrální tuk) je výhodnější než zásoby glykogenu*, protože 1 gram tuku uvolní při úplné oxidaci dvakrát tolik energie než je tomu u glykogenu. Kromě toho glykogen váže šestkrát více vody než tuk. Dospělý člověk má v průměru zásobu glykogenu asi na 24 hodin, zatímco jeho zásoby tuku vystačí obvykle až na 1 měsíc. Kdyby člověk ukládal zásobní energii pouze ve formě glykogenu, vážil by asi o 30 kg více.

Co z toho, co bylo výše řečeno, potřebujeme k vysvětlení vzniku tzv. metabolického syndromu? V průběhu evoluce se prehistorický člověk ve spotřebě energie při shánění potravy, nutné pro udržování všech životních funkcí, včetně rozmnožování a udržování potomstva, nelišil od ostatních živočichů. To znamená, že období půstu a někdy i velmi dlouhého hladovění přežívali jen ti jedinci, kteří se dovedli adaptovat jednak na značnou restrikcii energetického metabolismu a jednak na vytvoření dostatečných energetických zásob v době „hojnosti“. *Tato adaptace na restrikcii energetického metabolismu a na tvorbu zásob především ve formě tuku se zakotvila do lidského genomu.* Dnešní člověk v prosperujících zemích jednak není ve způsobu svého života tak fyzicky aktivní a hlavně má snadný přístup k potravě, která je pro něho nejen potřebou ale i potěšením; také jeho jídelníček je nabitý kaloricky vydatnými složkami. Jednoduše řečeno jeho *energetický příjem neodpovídá energetickému výdeji a jeho energetické tukové zásoby se postupně neúměrně zvyšují* (To je ten zákon o zachování hmoty a energie). *Organismus zvyklý dříve spíše na chronické hladovění*

nebo na vyváženost příjmu a výdeje se nyní dostává do chronického přejídání a nadbytečná metabolická energie začíná škodit. Člověk je dobře vybaven na překonání nedostatečného příjmu potravin, ale je takřka bezbranný proti nadměrnému a neužitečnému příjmu. Klinicky se to projevuje jako **metabolický syndrom**.

DEFINICE METABOLICKÉHO SYNDROMU

Termín *metabolický syndrom X* použil poprvé Reaven (1988), který později (1993) revidoval definici takto: Jde o syndrom zahrnující:

- insulinorezistenci (jako primární projev)
- arteriální hypertenzi, hypertriacylglycerolemii a diabetes (jako poměrně pevně sdružený nález)
- mikrovaskulární anginu pectoris, poruchy koagulace a fibrinolýzy (jako volně sdružený nález)
- ischemickou chorobu srdeční a androidní obezitu (jako ještě volněji sdružený nález)

V roce 1999 byla uvedena *definice WHO*:

- (1) Základní podmínkou je nález jedné ze 3 základních komponent:

diabetes typu 2 nebo *snížená tolerance glukosy* nebo prokazatelná *rezistence na insulin* (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle insulinemie na lačno)

- (2) Nález alespoň 2 ze 4 následujících stavů:

- abdominální obezita (poměr pas/boky [WHR]: nad 0,85 u žen a nad 0,90 u mužů nebo BMI nad 30 kg/m²)
- arteriální hypertenze nad 160/90 mmHg

- mikroalbuminurie nad 20 µg/min (30 mg/g kreatininu)
- dyslipidemie: triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l a HDL-cholesterol pod 0,9 mmol/l u mužů a pod 1,0 mmol/l u žen

Podle dnes více užívané a praktičtější ale přísnější definice ATP III Amerického národního cholesterolového programu má pacient splňovat alespoň 3 z následujících 5 kritérií:

- obvod pasu u žen nad 88 cm, u mužů nad 102 cm
- krevní tlak nad 130/85 mmHg
- glykemie na lačno nad 6,0 mmol/l
- triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l
- HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žen a pod 1,0 mmol/l u mužů

Tato kritéria byla v září 2005 upravena takto:

- obvod pasu (limitní hodnoty upraveny dle etnika)
- glykémie na lačno (zprísňena): nad 5,6 mmol/l

Metabolický syndrom ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukci i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné. U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vyskytovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět; s postupujícím věkem jich obvykle přibývá.

V **mezinárodní klasifikaci chorob, 9. revize**, Klinická modifikace (2002 ICD-9-CM) byl zařazen metabolický syndrom pod kódem 277 (Jiné metabolické a nutriční choroby - 277.7 **Dysmetabolický syndrom X**); přidružené klinické projevy mají následující kódy:

- Kardiovaskulární choroby: 414.00 - 414.05

- Diabetes: 250.01
- Dyslipidemie: 272.0
- Morbidní obezita pro chirurgické léčeni: 278.01

FYZIOLOGIE INTERME- DIÁRNÍHO A ENERGETIC- KÉHO METABOLISMU

Intermediárním metabolismem rozumíme vzájemnou přeměnu hlavních složek organismu: sacharidů (glukosa), lipidů (glycerol a mastné kyseliny), proteinů (amino-kyseliny) a nepřímo i nukleových kyselin (puriny), při níž buňka využívá energie organických sloučenin a používá ji k výstavbě svých struktur. Na vzájemnou podmíněnost a vazby metabolických drah těchto jednotlivých komponent ukazuje často též současný výskyt poruch: hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperurikemie, i když klinické projevy základního onemocnění jsou různé (diabetes, ateroskleróza, dna).

Také jednotlivé působky (hormony) regulující intermediární metabolismus ovlivňují všechny složky. Tak např. **insulin** působí nejen na metabolismus glukosy, ale je též důležitý pro syntézu proteinů z aminokyselin a brání lipolýze (uvolňování mastných kyselin a glycerolu z triacylglycerolů) v tukové tkáni. **Katecholaminy** ovlivňují intermediární metabolismus potlačováním sekrece insulinu v β -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu pravděpodobně prostřednictvím adrenergických α -receptorů. **Glukagon** uvolňovaný α_2 -buňkami Langerhansových ostrůvků působí v jistém směru opačně než insulin; podněcuje uvolnění glukosy z glykogenu (= glykogenolýza) a podporuje glukoneogenezu. **Růstový hormon** respektive jím regulovaný a v játrech produkovaný **insulinupo-**

dobný růstový faktor 1 (IGF-1) zvyšuje hypoglykémii navozenou insulinem. Naopak podání glukosy podněcuje **gastrointestinální hormony** (gastrin, sekretin, cholecystokinín-pankreozymin, vasoaktivní intestinální peptid [VIP], gastrický inhibiční polypeptid [GIP]) ke stimulaci β -buňek inzulárního aparátu. Velice důležitou úlohu v regulaci intermediárního metabolismu má též *vegetativní nervový systém*.

Souhra všech těchto regulačních mechanismů je nutná pro udržení toku energie potřebné pro životní pochody organismu. Nejdůležitějšími bezprostředními zdroji energie jsou **glukosa** a **vyšší mastné kyseliny** (v neesterifikované formě). Proto jejich plynulá dodávka do buněk a možnost využití (utilizace) je základním předpokladem udržení životních pochodů. Utilizace těchto látek tkáněmi je relativně velmi rychlá a pohybuje se řádově v minutách (poločas katabolismu u neesterifikovaných mastných kyselin je 1–3 minuty, u glukosy v průměru 20–30 minut). Z toho je zřejmé, že bezprostřední zásoba glukosy a neesterifikovaných mastných kyselin je velmi malá a vystačila by na krytí energie jen na krátkou dobu.

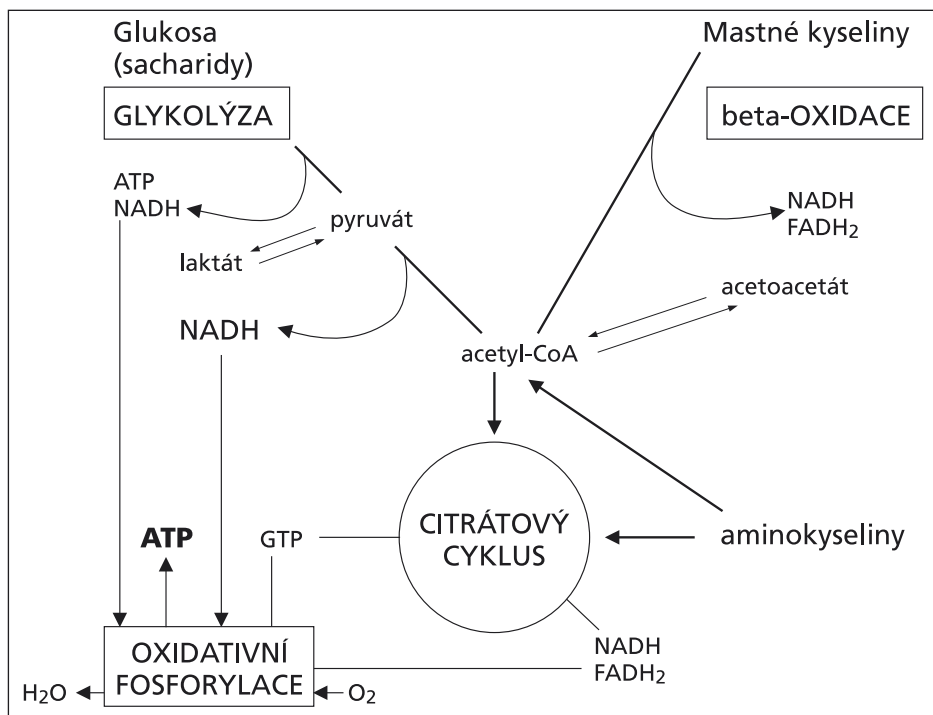
Zásoby metabolické energie jsou uloženy jednak *v glykogenu* (v jaterním asi na 24–48 hodin), jednak, a to především, *v triacylglycerolech* tukové tkáně (asi na 1 měsíc). V nouzových případech se využívají jako zdroj energie též proteiny (glukogenní aminokyseliny), zejména z kosterního svalstva, které však nejsou skladovou formou energie ve smyslu glykogenu nebo triacylglycerolů. *Glukosa je klíčovým energetickým metabolitem*, který potřebují všechny buňky (Některé mohou využívat energii pouze z glukosy, kupř. erytrocyty) Za nedostatku glukosy v organismu dochází k jejímu uvolňování z glykogenu

(*glykogenolýza*) a poté k její tvorbě (*glukoneogeneze*) z nesacharidových prekursorů: z glykogenních aminokyselin (především alaninu), z laktátu a glycerolu (uhlíkový skelet), nikoliv však z acetyl CoA. Potřebná energie pro tuto syntézu se bere z β -oxidace mastných kyselin končící produkcí ketoláték. Vzájemné vztahy mezi sacharidovými a nesacharidovými zdroji energie jsou dány tzv. **Coriho laktátovým cyklem**, při němž laktát vznikající především v kosterním svalstvu a v červených krvinkách je v játrech metabolizován přes pyruvát na glukosu; dále je to **glukosa – alaninový cyklus** v němž se alanin uvolňovaný z bílkovinného metabolismu ve svalectech opět přeměňuje v játrech přes pyruvát na glukosu.

su. Dodávání a uvolňování energie se děje oxidoredukci v enzymových systémech s difosfopyridin-nukleotidy ($\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$) a přenosem makroergického fosfátu v systému ATP-ADP (**obr. 1**).

Tvorba a spotřeba glukosy (mezi příjmem potravy)

Kvantitativní vztahy vypadají tak, že z jater se uvolňuje za hodinu asi 10 g (55,5 mmol) glukosy v době nočního hladovění. Z toho 7 % pochází z nesacharidových zdrojů; z laktátu uvolněného z erytrocytů se v Coriho cyklu produkuje 10–15 % a z alaninu 5–10 %. Z toho plyne, že 70–75 % glukosy pochází za těchto okolností z glykogenu



Obr. 1. Schéma energetického metabolismu

(glykogenolýzou). Přitom 50–60 % uvolněné glukosy je spotřebováno u člověka mozkem, kde glukosa je hlavním energetickým substrátem (výjimečně též acetoacetát), v erythrocytech pak jediným. Naproti tomu ve svalech jsou zdrojem energie jak glukosa tak neesterifikované mastné kyseliny. V době protrahovaného hladovění (po vyčerpání svalového a jaterního glykogenu) je podíl energie čerpané z glukosy na celkové spotřebě organismu pouze 20 %, větší část energie (80 %) se získává oxidací mastných kyselin.

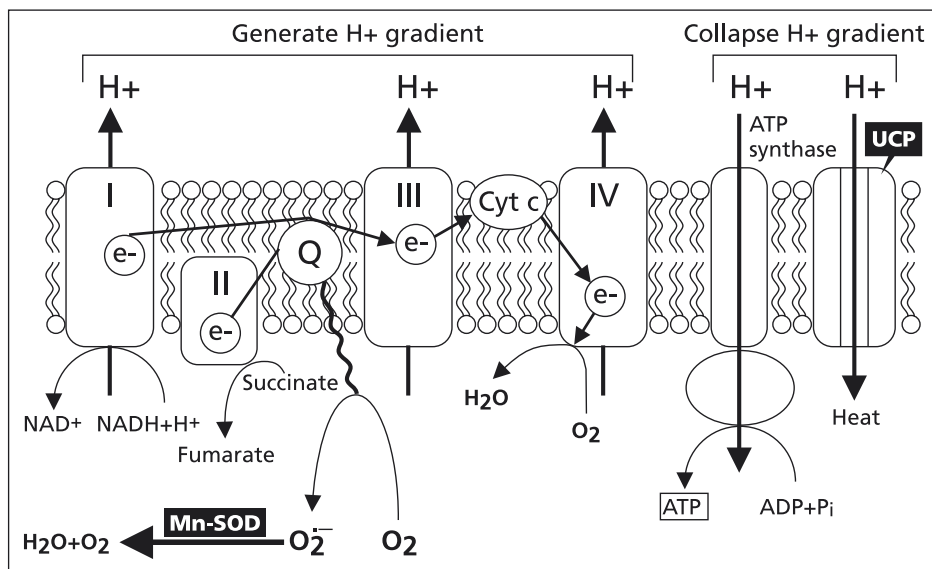
Energetický metabolismus a tvorba tepla

Tvorba energie spojená s oxidací živin má dvě hlavní složky:

- (1) produkce ATP a
- (2) tvorba tepla (zvýšení tělesné teploty = termogeneze).

Úplná oxidace energetických substrátů (glukosa, mastné kyseliny) za vzniku konečných metabolitů – oxidu uhličitého a vody – se odehrává na *vnitřní mitochondriální membráně* v *procesu buněčné respirace* (obr. 2).

Děje se tak transportem elektronů (e^-) kaskádou přes 4 proteinové komplexy dýchacího řetězce katalyzující redukci kyslíku. Důsledkem je vznik protonového (H^+) gradientu (gradient elektrochemického potenciálu) napříč vnitřní mitochondriální membránou. Proton-motorická síla takto vzniklá je zachycena pátým komplexem, kterým je **ATP-synthasa** a je použita k syntéze ADP a anorganického fosfátu na **ATP** (= **oxidační fosforylace**) jako centrálního zdroje energie pro metabolické pochody energií spotřebovávající. Nedojde-li k zachycení protonů při přechodu mitochondriální membránou proteinovým komplexem ATP-synthasy,



Obr. 2. Mitochondriální komplexy buněčné respirace

uniklá energie se mění v teplo, které zvyšuje tělesnou teplotu (termogeneze) a je vyzařováno do okolí. Říká se tomu *rozpojení (uncoupling proces)* fosforylace od oxidace. Regulace rozpojovacího procesu se děje pomocí rodiny tzv. „*uncoupling proteinů*“ (UCP) (= *rozpojovací proteiny*). Vodíkové ionty, přenesené a zachycené v průběhu oxidoredukce (při glykolýze, β -oxidaci a v Krebsově citrátovém cyklu) katalyzované dehydrogenasami na jejich kofaktory ve formě **NADH** a **FADH₂**, reagují s **aniontem kyslíku** ($1/2\text{O}_2^-$) za vzniku molekul vody ($2\text{H}^+ + 1/2\text{O}_2^- = \text{H}_2\text{O}$). Při úplné oxidaci 1 mol glukosy se v respiračním řetězci transportuje 12 párů elektronů, vznikne 10 mol NADH a 2 FADH₂ a vytvoří se 38 mol ATP. Podle novějších údajů je čistý zisk z oxidační fosforylace nižší – v průměru asi 31,5–29,5 ATP. Část ATP se totiž spotřebovává na transport z mitochondriální matrice do cytoplasmu buňky, a to v různých tkáních různě. V průběhu buněčné respirace vzniká také určité množství reaktivních forem kyslíku (superoxidový radikál), který je za normálních okolností „zneškodněn“ Mn-superoxiddismutasou za vzniku molekul kyslíku a vody ($\text{O}_2^- + \text{O}_2^- = \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$).

Množství ATP, které vznikne a spotřebuje se za 24 hodin je úctyhodné. Člověk, který spotřebuje a vydá 6,3–7,5 MJ metabolické energie denně, má obrát asi 200 mol ATP, což odpovídá dennímu obrátu asi 100 kg ATP (bezprostřední zásoba je jen 0,1 mol = 5 g).

Rozpojovací proteiny

Nejlépe je zatím charakterizován **rozpojovací protein-1 (UCP-1)**, vyskytující se ve velkém množství v tzv. **hnědé tukové tkáni**, což je klasický termogenní

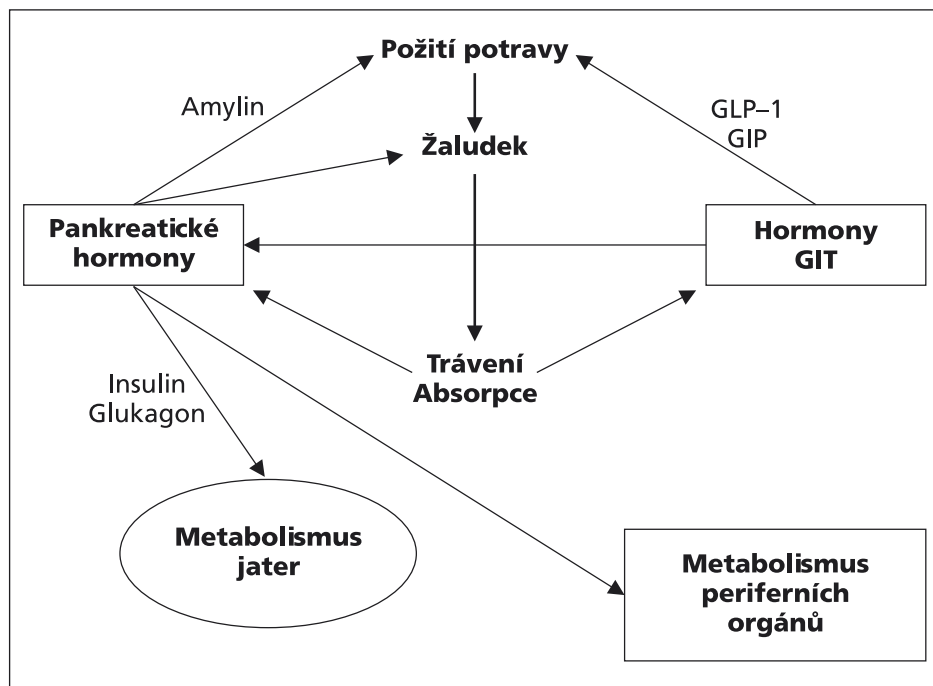
orgán primárně u menších savců a také lidských kojenců. Mechanismus účinku spočívá v tom, že na zvýšenou aktivitu sympatiku, navozenou kupř. chladem, reaguje hnědá tuková tkáň vzestupem lipolýzy a tím uvolněním neesterifikovaných kyselin, které následně stimulují tvorbu UCP-1. Důsledkem je větší únik protonů vnitřní mitochondriální membránou a zvýšený výdej energie ve formě termogeneze. Většina tělesného tepla se však získává u dospělých rozpojením oxidace od fosforylace při metabolizaci substrátu v játrech a v kosterním svalstvu; dospělí jedinci nemají dostatek hnědé tukové tkáně na rozdíl od novorozenců, u nichž vzniká tzv. netřesová termogeneze. Stimulace termogeneze v játrech a ve svalcích se děje účinkem hormonů štítné žlázy.

Bylo prokázáno, že homozygotní myši s chybějící aktivitou UCP-1 genu přežívají v teplém prostředí normálně, ale jsou-li vystaveny chladu, umírají dříve. U dospělého člověka bylo nalezeno jen velmi malé množství hnědé tukové tkáně. Musí zde být tedy ještě jiné rozpojovací proteiny než UCP-1. Bylo prokázáno že „UCP-like“ proteiny jsou evolučně velmi staré a pro život nezbytné; vyskytují se v určité formě už u rostlin, protozoí a pak v evoluci dále až po člověka. U dospělých lidí byly objeveny dva proteiny s označením **UCP-2 a UCP-3**. Jejich distribuce v organismu je široká. UCP-2 se nachází nejvíce v adipocytech (bílá tuková tkáň), UCP-3 je specificky exprimována v kosterním svalstvu a v hnědé tukové tkáni. Specifické funkce a mechanismy v regulaci výdeje tepelné energie nejsou dosud zcela objasněny. Oba proteiny jsou lokalizovány v mitochondriích. Jejich zvýšená exprese koreluje s množstvím tuku v potravě, s hladinou hormonů štítné žlázy a leptinu, zatímco snížená

exprese provází zvýšenou tělesnou aktivitu. Klinické studie u Pima Indiánů ukázaly, že množství UCP-2 mRNA (v bílé tukové tkáni) a UCP-3 mRNA (v kosterním svalstvu) nepřímo koreluje s BMI a že UCP-3 mRNA koreluje přímo s výdejem energie v průběhu spánku. Ale další experimenty neprokázaly jednoznačně přímou regulační funkci při termogenezi. Kupř. exprese UCP-2 byla u hladovějících pokusných zvířat snížena, ač by to mělo být naopak. Je zřejmé, že UCP-2 a UCP-3 mají ještě další fyziologické funkce. Prokázalo se, že UCP-2 se vyskytuje též v Langerhansových ostrůvcích a že u potkanů je hyperinsulinemie spojena s vyšší expresí UCP-2 mRNA v těchto buň-

kách. Znamená to, že rozpojovací aktivitu v mitochondriích a únik protonů ovlivňuje též hormony. Proteiny UCP-2 i UCP-3 také pravděpodobně ochraňují buňku před oxidačním stresem tím, že snižují obsah reaktivních forem kyslíku. Co se týče vlivu UCP na patogenezi obezity a diabetu typu 2, bylo u Pima Indiánů prokázáno, že UCP-2 gen je silně vázán na jejich bazální metabolismus, zatímco u skandinávské populace nebyla prokázána žádná vazba. Je potřeba dalšího studia pro objasnění vztahu UCP k obezitě, insulinové rezistenci a termogenezi u člověka.

Do metabolismu po příjmu potravy zasahuje řada hormonálních regulací (**obr. 3**).



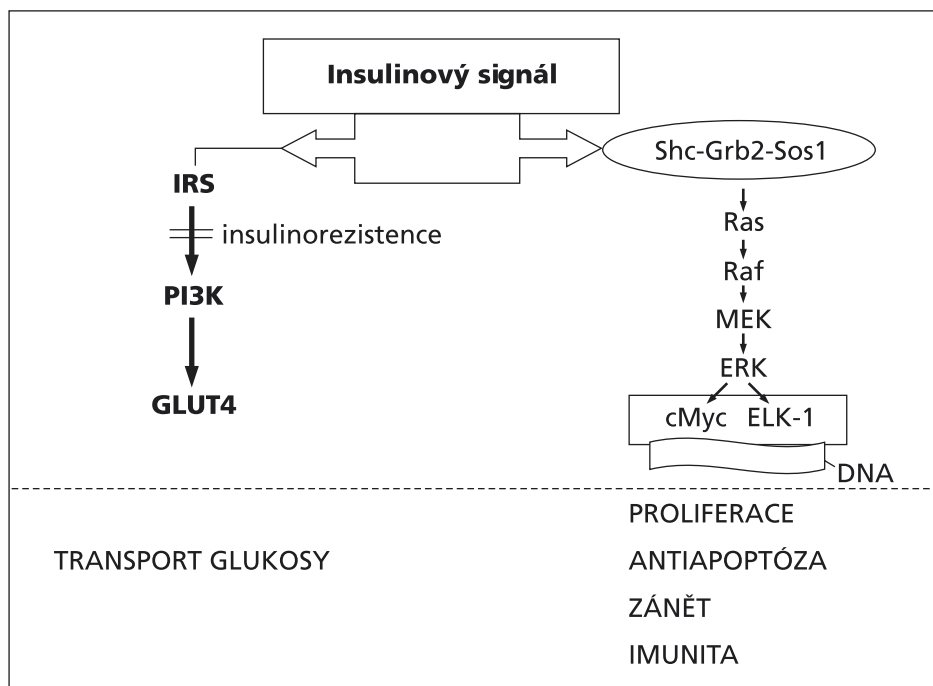
Obr. 3. Sled metabolických událostí po požití potravy

PATOBIOCHEMIE

INSULINOVÉ REZISTENCE

Viscerální tuk (také zvaný centrální nebo abdominální) je metabolicky odlišný od tuku podkožního. Je totiž rezistentní vůči antilipolytickému účinku insulinu, což umožňuje, aby z něho bylo uvolňováno za určité situace velké množství volných mastných kyselin, jejichž zvýšená hladina v krevní cirkulaci pak způsobuje insulinorezistenci též v játrech a kosterním svalstvu. V játrech dochází dále ke zvýšené glukoneogenezi a ve svalech pak ke sníženému vychytávání glukosy z cirkulace zprostředkované insulinem. Nadbytek tuku sám o sobě se podílí na vzniku insuli-

nové rezistence v adipocytech. Když se tukové buňky příliš zvětší, nejsou schopny dále ukládat triacylglyceroly, které se ve větší míře ukládají v kosterním svalstvu, játrech a β -buňkách pankreatických ostrůvků. To přispívá k rozvoji insulinové rezistence v těchto orgánech. „Obezitogenní“ prostředí (nadbytek příjmu kalorií a nedostatek pohybu s dalšími škodlivými civilizačními faktory) navozuje chronický stres, na který odpovídá přirozený imunitní systém chronickou zánětlivou reakcí, která přeroste z původně opravných mechanismů do účinků organismu škodlivých a působících v bludném kruhu. Stupeň a závažnost následků podmiňuje genetická predispozice.

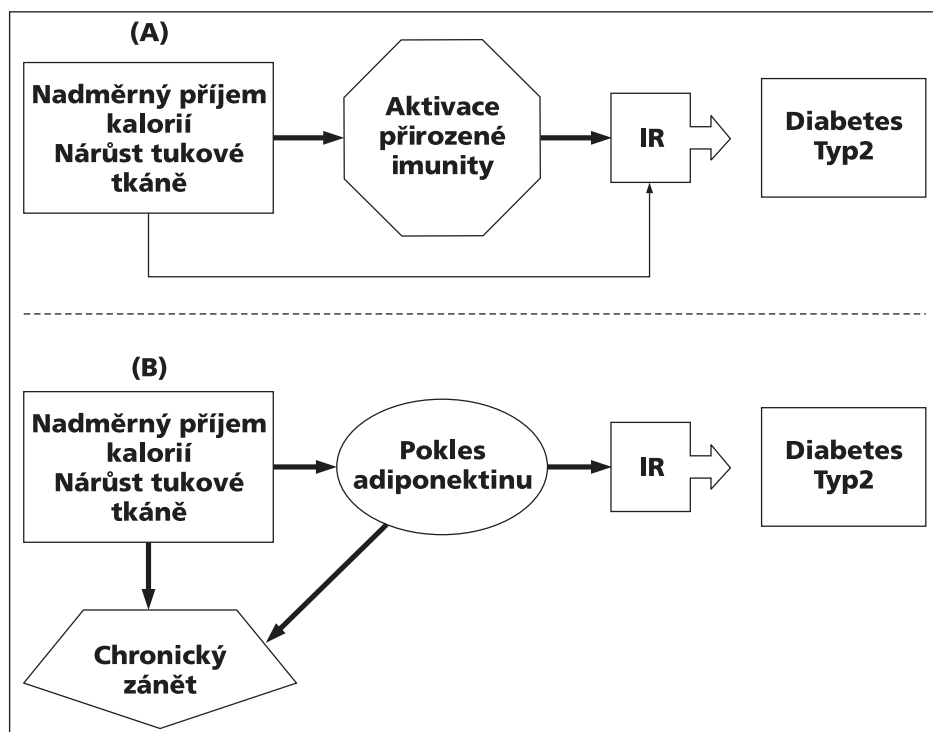


Obr. 4. Vznik insulinové rezistence potlačením transportu glukosy z krevní cirkulace (inhibice přenosu GLUT 4 k buněčné membráně).

Insulinová rezistence je vlastně z počátku mechanismus, kterým se buňky brání přebytečnému množství glukosy. Tato obrana je navozena zablokováním insulinové signalizace vedené aktivací dráhy přes IRS, PI3K a Akt, která realizuje přesun glukosového transportéru (GLUT 4) z intracelulárních vakuol k povrchu buněčné membrány a tím umožňuje facilitovaný transport glukosy z krevní cirkulace do buněk. Signalizace, vedená druhou větví přes adaptorové proteiny komplexu Shc a dále za účasti Ras, Raf, MEK, ERK a aktivace transkripčních faktorů c-myc a ELK-1,

zůstává nepotlačena a je spíše potencována. Důsledkem pak mohou být některé nepříznivé účinky (viz dále).

Centrální adipozita tj. hromadění viscerálního tuku je přisuzována *lipotoxicita*. Zvýšený přísun neesterifikovaných mastných kyselin do svalové tkáně navozuje pokles utilizace glukosy pro inhibici klíčového enzymu glykolýzy – **fruktokinasy** – následkem zvýšené koncentrace citrátu. Zároveň je potlačena **aktivita pyruvátdehydrogenasového komplexu** zvýšenou koncentrací acetyl CoA. **Úloha mastných kyselin a poruchy metabolis-**

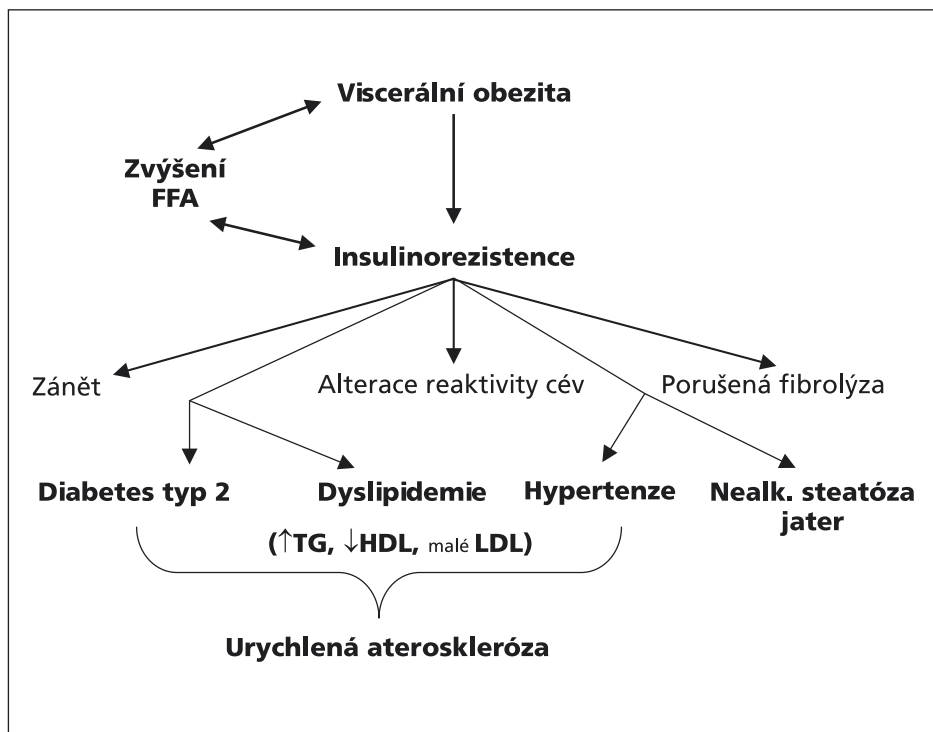


Obr. 5. Patogeneze insulinové rezistence a diabetu typu 2 jako odpověď přirozené imunitní obrany na chronickou zátěž nadměrným kalorickým příjmem

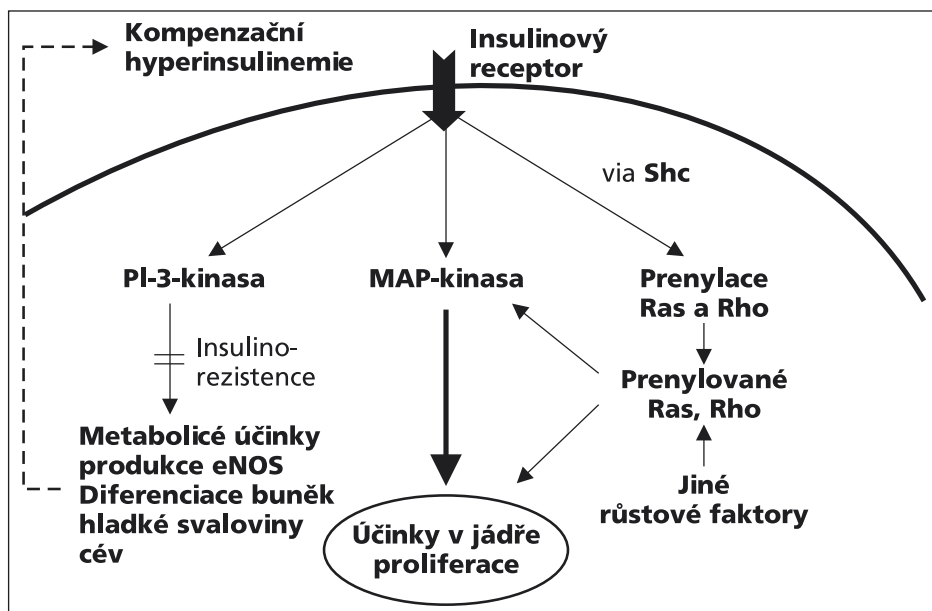
mu lipidů (ukládání ve formě triacylglycerolů v β -buňkách, v kosterním svalstvu, v játrech) se považují v patogenezi insulinové rezistence za zásadní. Viscerální tuk také produkuje nadbytek 11 β -hydroxysteroiddehydrogenasy 1 (11 β -HSD1), což je enzym, který katalyzuje přeměnu inaktivního kortisonu na aktivní kortisol. Glukokortikoidy, jak známo, regulují distribuci a metabolismus tuku v těle a intracelulární regenerace kortisonu ve viscerálním tuku vytváří cyklický proces, podporující centrální adipozitu a zvyšující insulinorezistenci.

Níže uvedené schéma (obr. 5) shrnuje vztah insulinové rezistence k metabolickému syndromu.

Inhibice signalizace fosfatidylinositol-3-kinasy (PI-3-kinasa) insulinorezistencí a kompenzační hyperinsulinemie stimuluje signalizaci MAP-kinasy a zvyšuje tak prenylaci proteinů i Ras a Rho, což za spolupůsobení jiných růstových faktorů zvyšuje expresi genů kódujících proliferaci (obr. 6).



Obr. 6. Účast insulinorezistence v metabolickém syndromu



Obr. 7. Schéma hypotézy vlivu insulinorezistence a kompenzační hyperinsulinemie na pro-aterogenní mechanismy ve stěně cév

Rizikový faktor	Hranice abnormality
Nadváha/obezita	BMI ≥ 25 kg/m ²
Zvýšení triacylglycerolů	$\geq 1,70$ mmol/l
Snížení HDL-cholesterolu - muži - ženy	$< 1,04$ mmol/l $< 1,30$ mmol/l
Zvýšený krevní tlak	$\geq 130/85$ mm Hg
Zátěž glukosou za 2 hod	$> 7,8$ mmol/l
Glykemie na lačno	6,1 až 6,9 mmol/l
Další rizikové faktory	V rodině: diabetes typ 2 hypertenze nebo ischemická choroba srdeční syndrom polycystických ovaríí sedavý způsob života pokročilý věk etnická skupina s vysokým rizikem diabetu typu 2 nebo kardiovaskulární choroby

Tab. 1. Kritéria AACE pro diagnózu insulinové rezistence

VLIV METABOLICKÉHO SYNDROMU NA FUNKCE ORGÁNŮ A JEHO KLINICKÉ PROJEVY

Obezita

Obezita je patologický stav nadměrného zmnožení tukové tkáně. Bývá často definována jak nárůst tělesné hmoty nad fyziologické limity jako důsledek nahromadění tukových zásob. Na tělesné hmotnosti se však z velké části projevuje hmota kostí a kosterního svalstva a tělesnou hmotnost je nutno porovnávat s velikostí povrchu těla. Toto kritérium obsahuje tzv. „body mass index“ – **BMI = kg tělesné hmotnosti/m² tělesné výšky v cm**. Za rizikovou hodnotu se považuje zvýšení BMI nad fyziologickou hodnotu o 20 % tj. BMI >27,8 kg/m². Podle kritérií WHO (r. 1985) je obezita definována jako zvýšení BMI nad 30,0 (u mužů) a nad 28,6 (u žen); definice byla dále zpřesněna tak, že hodnota nad 25 je označována jako nadváha, hodnota nad 30 jako obezita. Dalším kritériem je **poměr obvodu těla v pase a kolem boku**: normální hodnoty u mužů < 0,95 a u žen < 0,85 (lepší prognostický indikátor než BMI při BMI < 35). V současné době se za validnější indikátor metabolického rizika považuje **pouze obvod pasu** (u mužů > 94 cm, u žen < 80 cm = mírné riziko, respektive < 102 cm a > 94 cm = výrazné riziko; limity jsou však různé u různých etnických skupin).

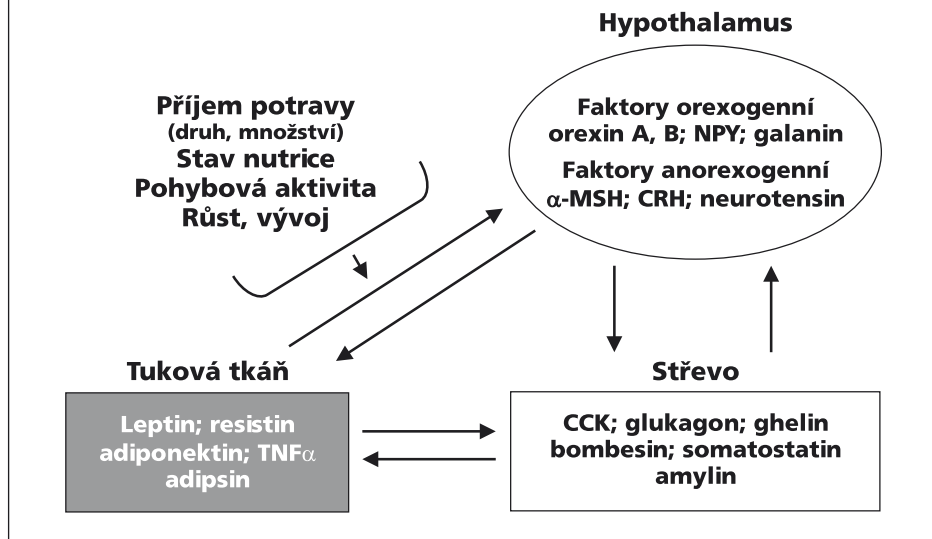
Myšlenka, že někteří lidé se rodí s tendencí k tloustnutí, není nová. Zatím však populační genetické studie kandidátní geny zkoumají. Nejslibnější jsou locus **1p36** (gen pro receptor TNF α , *DIS468*), dále **2q14** (gen sdružený s vysokou hladinou

triacylglycerolů – *D2S410*) a **6q27** (locus sdružený s transientním neonatálním diabetes mellitus). Mutace v leptinovém systému (leptin, jeho receptor, POMC a α MSH receptor) jsou vzácné. Obezitu neprovází nedostatek leptinu (jak se dříve myslelo) ale spíše zvýšená hladina; jeho nedostatečný účinek nutno hledat v rezistenci vůči leptinu. Mutace (Trp64Arg) genu pro β_3 -adrenergní receptor v tukové tkáni, který reguluje metabolismus lipidů a termogenezi, se vyskytuje ve vysoké frekvenci u Pima Indiánů a též u obézních v jiných populacích. Signalizace působí přes G-proteiny, které jsou společné pro signalizaci řady jiných receptorů. Mutace (Pro12Ala) nukleárního receptoru PPAR γ (jde o receptor důležitý pro adipogenezi a insulinovou signalizaci) ovlivňuje pravděpodobně BMI u lidí s predispozicí k obezitě.

Obezita se objevuje jako důsledek kombinace genetických, metabolických, environmentálních a psychologických faktorů. Je charakterizována nepoměrem mezi energetickým příjmem a výdejem. Tato nerovnováha narušuje energetickou bilanci regulovanou řadou faktorů (obr. 8).

Tuková tkáň je složena nejen z tukových buněk (zralých adipocytů), ale též z buněk stromatu zahrnujících makrofágy, lymfocyty, endotelové buňky a preadipocyty. Všechny tyto buňky mají velmi aktivní endokrinní (parakrinní i autokrinní) aktivitu a podílejí se na regulaci energetické homeostázy a na remodelaci tkáně. Tvoří a secernují **adipokiny**: jako jsou hormony (leptin, resistin, angiotensinogen), cytokiny (TNF α , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, MPC-1), enzymy (cytochrom P450 aromatasa, triacylglycerolová lipasa, 17 β -hydroxybutyrátdehydrogenasa typ 1 a 2, PAI-1, ACE, CETP, adiposin), prostacykliny (PGE₂), růstové faktory (VEGF,

Schéma homeostázy energetického metabolismu

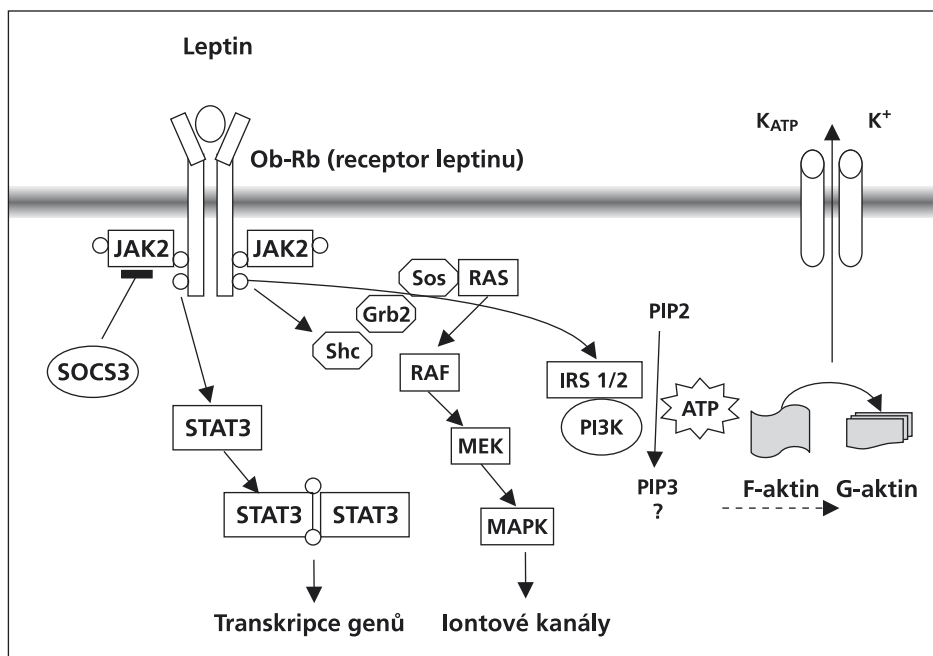


Obr. 8. Schéma regulace energetické homeostázy

HGF), faktory komplementu (komplementový faktor 3b, adiponektin, properdin), které spolupůsobí při regulaci chuti k jídlu, výdeji tělesné energie (termogeneze) a citlivosti na insulin, ovlivňují zánět a imunitu, působí na cévní endotel a na metabolismu steroidních hormonů, ovlivňují růst a proliferaci buněk nebo podporují jejich přežívání.

Leptin je produkt „obézního genu“ (*ob*), produkovaný především bílou tukovou tkání. Jeho účinek je realizován prostřednictvím membránového receptoru. Je regulátor energetické homeostázy, informuje hypothalamové centrum o stavu energetických tukových zásob. Pravděpodobně spouští komplexní adaptační reakce organismu při dlouhodobém nedostatku potravy. Je senzorem energetické nerovnováhy.

Receptor pro leptin (ObR) je kódovaný diabetickým genem (*db*; alternativní sestřihy *db-genu* vytvářejí 6 isoform (*ObRa* až *ObRf*). Dlouhá varianta *ObRb* má hlavní vliv na regulaci obezity; velké množství se nalézá v *hypothalamu*, v hlavním místě účinku leptinu. Leptinový receptor patří do nadrodiny cytokinových receptorů třídy I. Jeho aktivace stimuluje fosorylaci tyrosinu na STAT-proteinech (STAT3) v buňce, které jsou součástí signální dráhy JAK/STAT. Signalizace leptinu je blokována supresorem cytokinové signalizace 3 (SOCS-3) a defosorylací prostřednictvím proteinfosfatasy 1B (PTP-1B). Aktivace leptinového receptoru stimuluje signální dráhy fosfatidylinositol-3-kinasy (PI3K) a Ras-mitogenem aktivovanou protein kinasu – MAPK.



Obr. 9. Signalizace leptinového recepturu

Nucleus arcuatus (ARC) v *hypothalamu* je leptinovým signalizačním centrem. Leptin zde ovlivňuje 2 signální dráhy: (a) orexigenní (podporující chuť k jídlu) působící přes neuropeptid Y (NPY) a přes „agouti-related“protein (AgRP) a (b) anorexigenní (potlačující chuť k potravě) působící přes proopiomelanokortin (POMC) a „kokainem a amfetaminem“ regulovaný transkript (CART) prostřednictvím Ob-Rb formy leptinového recepturu.

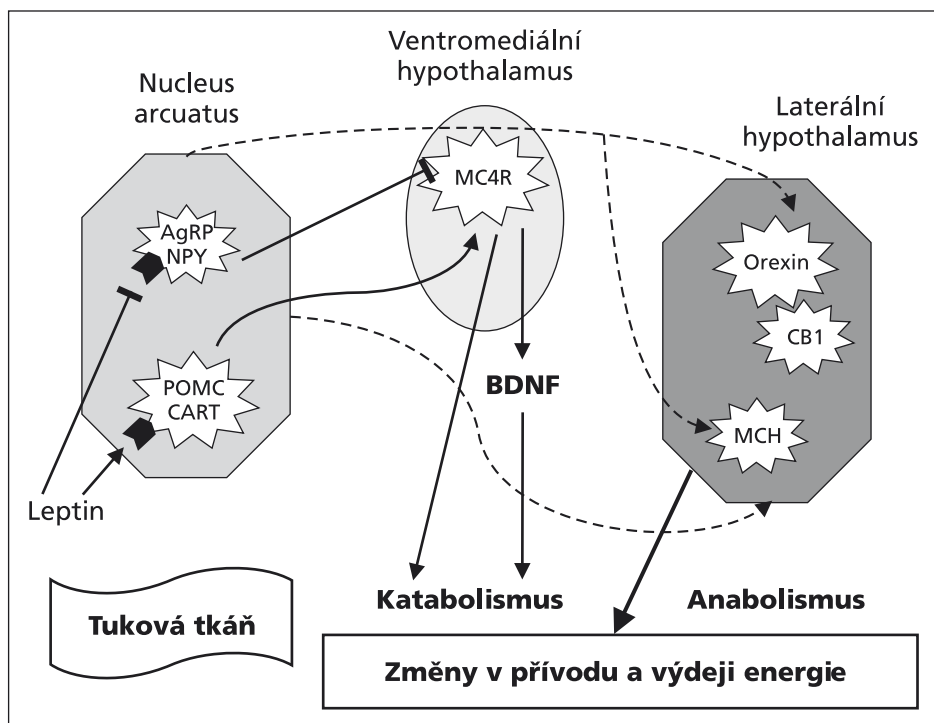
Adiponektin je protein specifický pro tukovou tkáň; má strukturální homologii s kolagenem VI a X a s komplementovým faktorem C1q. Je kvantitativně nejobsažnějším peptidem produkovaným adipocyty. Na rozdíl od leptinu s rostoucím množstvím tukové tkáně jeho koncentrace v plasmě klesá. *Jeho sekrece/exprese se zvyšuje*

působením IGF-1 nebo aktivátory PPAR_γ a snižuje se glukokortikoidy a β-adrenergními agonisty. Má silný protizánětlivý a antiaterosklerotický účinek včetně inhibice exprese TNFα. Hypoadiponektinémie koreluje s insulinovou rezistencí a hyperinsulinemií.

Adipsin je serinová proteasa secernovaná adipocyty; patří ke složkám alternativní dráhy komplementu (komplement D).

Rezistin má pravděpodobně *prodiabetogenní vlastnosti*. Jeho hladina sice koreluje se stupněm adipozity nikoliv s insulinovou rezistencí.

Inhibitor-1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1) se podílí na tvorbě trombu a tím ovlivňuje klinický průběh akutních i chronických kardiovaskulárních onemocnění. Plasmatická hladina je značně ovliv-



Obr. 10. Schéma působení leptinu na centrální regulaci příjmu potravy (účinek na nucleus arcuatus a oblasti hypothalamu)

něna množstvím viscerální tukové tkáně. Zatímco adiponektin má antiaterogenní efekt, PAI-1 podporuje rozvoj aterosklerózy. Zvýšená hladina je důležitým rysem insulinové rezistence; prozánětlivé cytokiny hrají důležitou úlohu při jeho nadměrné expresi. PAI-1 má pravděpodobně přímou kauzální úlohu při rozvoji obezity a insulinové rezistence.

Nízká porodní hmotnost resp. nízký ponderální index (porodní hmotnost/porodní délka) predikuje zvýšené riziko rozvoje metabolického syndromu (insulinové rezistence) a výskytu kardiovaskulárních onemocnění v pozdějším období. Hovoří se (*Barkerova hypotéza*) o *prena-*

tálním naprogramování šetrčího energetického metabolismu.

Obezita mění buněčné složení i funkci tuku v tukové tkáni. Obézní jedinci mají vyšší podíl makrofágů (pocházejících pravděpodobně z kostní dřene), které jsou hlavním zdrojem prozánětlivých cytokinů. Těž zralé adipocyty produkují cytokiny (jako TNF α , IL-6), preadipocyty tvoří však více TGF- β , monocyty chemoatraktivujícího proteinu 1 (MCP-1) a inhibitoru plasminogenového aktivátoru 1 (PAI-1).

Viscerální obezita vykazuje mnohem více faktorů ancestrálního imunitního systému jako jsou NKT-buňky, které mají přímý cytotoxický účinek. To znamená, že

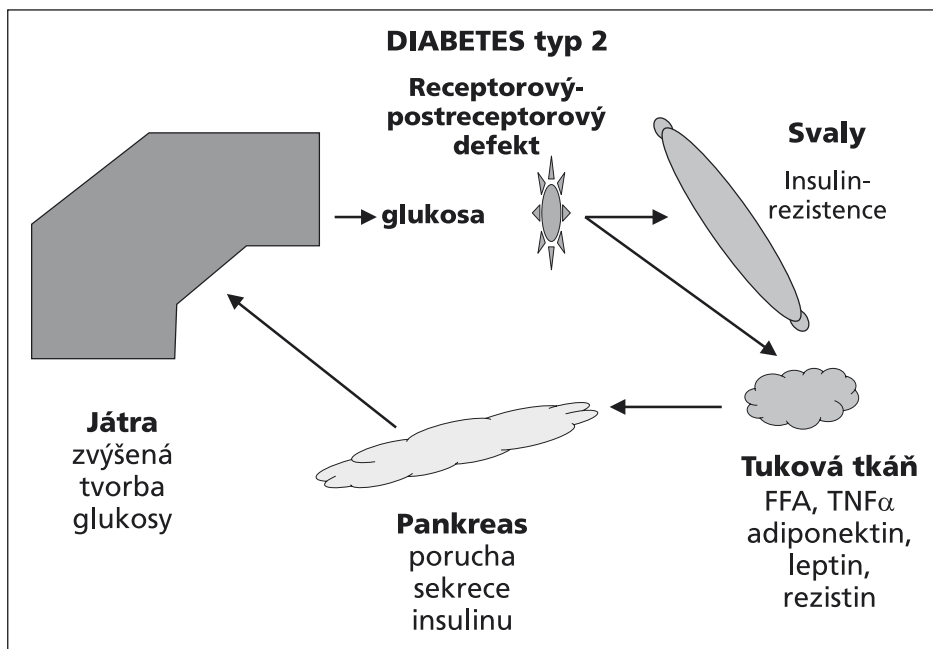
viscerální tuková tkáň tvoří více škodlivých adipokinů a méně příznivých (adiponektin) než podkožní tuk.

Diabetes typ 2

Je to geneticky heterogenní choroba provázená především rezistencí na insulin v periferních orgánech (jako kosterní svalstvo, tuková tkáň) i pozměněnou (nejprve nepřiměřeně zvýšenou, pak postupně se snižující) sekrecí insulinu β -buňkami pankreatických ostrůvků. Příčinou deficitu β -buněk může být geneticky programovaná apoptóza, chronická hyperglykemie, lipotoxicita, rezistence na insulin (dlouhodobá hypersekrece insulinu, účinek na metabolismus β -buněk), depozity amyloidu v ostrůvcích. Patří jako stálá složka do

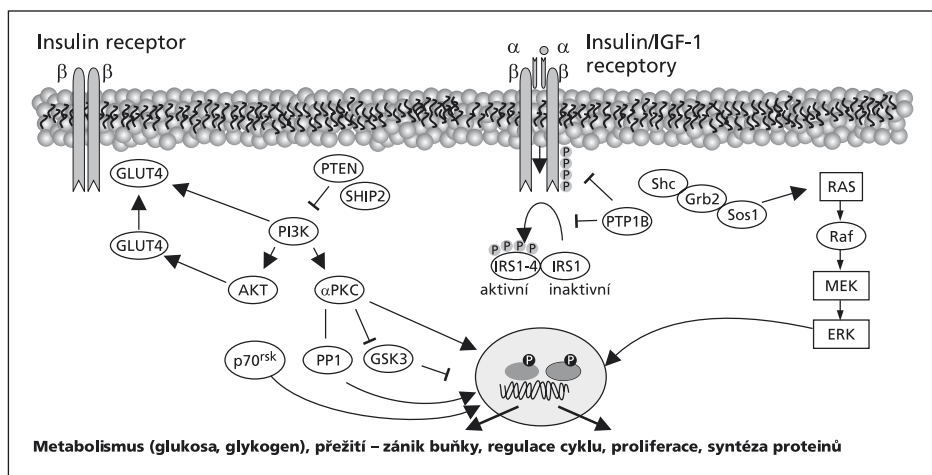
metabolického syndromu. Patogeneze je ve velmi zjednodušené formě znázorněna na obrázku (obr. 11).

Insulin patří mezi klíčové regulátory intermediárního a energetického metabolismu: (a) *Reguluje zachycování, utilizaci a ukládání glukosy, mastných kyselin i aminokyselin buňkami*, (b) *potlačuje rozpad glykogenu, katabolismus proteinů a lipolýzu zásobních triacylglycerolů*. Jeho β -řetězec je substrátem pro karboxypeptidasy Y. Hlavní a nejvíce studovaný je jeho význam při homeostáze intracelulární a cirkulující glukosy. Glukosa je primárním energetickým substrátem pro každou buňku, může být využita pro metabolickou energii i bez přístupu kyslíku (pro červené krvinky je to jediná cesta, pro kosterní svalstvo realizovaná krátkodobě těž); bez



Obr. 11. Schéma rozvoje diabetu typu 2

Insulinový receptor (IR) je součástí podrodiny tyrosinkinasových receptorů (RTK), která zahrnuje **receptory pro IGF-1 (=IRR)**. Jde o proteinkinasu s 2 podjednotkami α a 2 podjednotkami β . Insulin



Obr. 13. Schéma signalizace receptoru pro insulinu podobný růstový faktor (IGF-1) a insulin

kinasy-3 glykogensynthasy = **GSK-3**) a na metabolismu lipidů. Prostřednictvím inositol-3,4,5-trisfosfátu jako druhého posla se aktivuje signalizační kaskáda označovaná jako **PDK1-PKB/Akt-p70 S6 kinasa**.

PKB/Akt-proteinkinasa kromě účinku na glukosový transportér GLUT 4, reguluje též isoformy proteinkinasy C (**PKC**), dále **kinasu p70 S6**, která je klíčovým faktorem regulace růstového účinku aktivace insulinového receptoru.

PTEN je proteinfosfatasa a homolog tebainu (odvozeného od chromosomu 10); *defosforyluje* fosfotyrosylové a fosfothreonylové substráty, především PIP₃, a tím negativně reguluje insulinovou signalizaci.

Proteinkinasa C (PKC) a její isoformy (skupiny: α , β , γ , nověji též: δ , ϵ , η ; ξ , τ , θ , μ , ν) jsou enzymy nezávislé na AMP a GMP. Podílejí se na diferenciaci buněk, proliferaci, kancerogeneze a dalších aktivitách buňky. *Fosforylují* receptor pro insulin (potlačují jeho autofosforylaci); inhibují insulinovou signalizaci fosforylací specifického místa (serin-307) molekuly IRS-1.

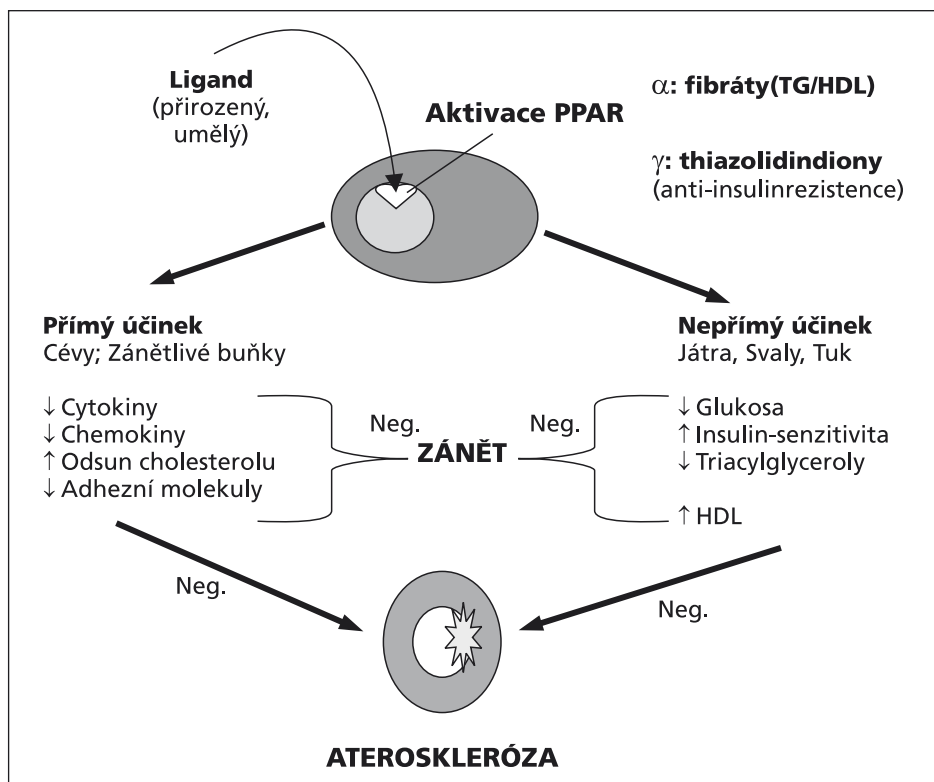
Protein-tyrosinfosfatasy (PTP) jsou negativními regulátory insulinové signalizace. Na myších bylo prokázáno, že chybějící PTP-1 β podporuje vznik insulinové rezistence a obezity.

GSK-3 (kinasa-3 glykogensynthasy) je serin/threonin-proteinkinasa (existují 2 isoformy), která je hlavním fyziologickým substrátem pro PKB/Akt; tato signalizace navozená insulinem a dalšími růstovými faktory (NGF, GDNF) vedoucí k inaktivaci GSK-3 (při odpovědi na stimulaci růstovým faktorem), reguluje syntézu glykogenu v kosterním svalstvu, přežívání nervových buněk a ovlivňuje hyperglykemii prostřednictvím zvýšené tvorby glykogenu i v insulinrezistentních buňkách.

Receptory aktivovaného proliferátoru peroxisomů (PPAR) jsou členy velké rodiny nukleárních receptorů pro steroidní hormony (dalšími členy jsou receptory hormonů štítné žlázy nebo estrogenů). Na rozdíl od membránových receptorů jsou umístěny přímo v jádře. Mezi jejich přirozené ligandy, navozující jejich aktivaci, patří

Tkáň	Mechanismus
Tuková	- remodelace a diferenciacie nových adipocytů (převaha „malých“ nad „velkými“) - ovlivnění genové exprese v adipocytech - ovlivnění sekrece adipocytových hormonů s následnou modulací insulinové senzitivity v jaterní a svalové tkáni - snížení cirkulujících mastných kyselin v důsledku zvýšeného ukládání lipidů v tukové tkáni
Svalová	- přímý vliv neinsulinovou senzitivitu aktivací PPARγ - zvýšení insulinové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce svalových lipidů do tukové tkáně
	- přímý vliv na insulinovou senzitivitu aktivací PPARγ - regulace ukládání lipidů (úloha při vzniku steatózy) - zvýšení insulinové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce lipidů z jater do tukové tkáně

Tab. 2. Mechanismy účinku PPAR γ na insulinovou senzitivitu (dle Haluzka a Svačiny)



Obr. 14. Schéma účinku PPAR

neesterifikované mastné kyseliny (FFA) a jejich deriváty; umělými agonisty jsou některé významné léky – *fibráty*, *gemfibrozil* a především *thiazolidindiony* (*pioglitazon*, *rosiglitazon*, *troglitazon*). Byly identifikovány tři podtypy (PPAR α , δ , γ 1, 2; PPAR δ je označován též jako β). Mechanismus aktivace začíná interakcí s jiným nukleárním receptorem – RXR (retinoid nuclear receptor) s vlastním ligandem: retinovou kyselinou). Heterodimer PPAR-RXR, který má 2 různé receptory, aktivuje specifickou oblast promotoru různých genů. Aktivita tohoto komplexu je regulována ještě koaktivátory a korepresory.

PPAR α aktivuje geny ovlivňující oxidaci a transport mastných kyselin působením na expresi acyl-CoA oxidasy a acyl-CoA synthetasy; indukuje tvorbu ApoA-I. Je produkován v kosterním svalstvu a játrech, též v cévním endotelu a v monocitech/makrofázích. Reguluje aktivitu genů podílejících se na zánětlivých reakcích a ateroskleróze. Agonisty jsou fenofibrát a gemfibrozil; přirozeným inhibítorem je lipoproteinová lipasa – ApoC-III.

PPAR β/δ je zatím nejméně probádaná isoforma. Má pravděpodobně důležitou úlohu v diferenciaci buněk a tkání v embryonálním vývoji, dále při utilizaci tuku a rozvoji nádorů.

PPAR γ je tvořen hlavně tukovou tkání; ovlivňuje adipogenezi, lipidový metabolismus, kontrolu hladinu glukosy, dále lipoproteinovou lipasu a expresi glukosového transportéru GLUT4. Jeho syntetickými agonisty jsou *thiazolidindiony* (*pioglitazon*, *rosiglitazon*), léky zvyšující citlivost buněk na insulin (působí proti insulinorezistenci).

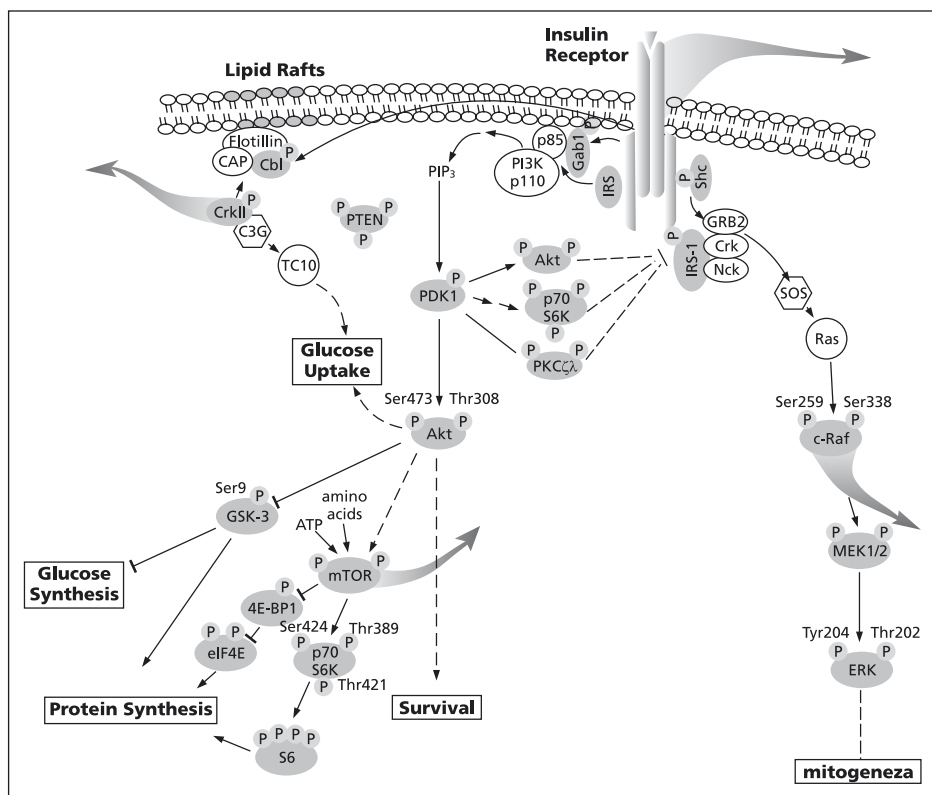
JNK-kinasa (Jun N-terminální kinasa) je stresem aktivovaná proteinkinasa, patří do rodiny MAPK. Aktivačním sig-

nálem mohou být mastné kyseliny, různé cytokiny, mitogeny, osmotický stres nebo UV-záření. JNK pak fosforyluje transkripční faktory genů pro buněčné proteiny, které se podílejí na regulaci proliferace, odpovědi na stres nebo na zániku buněk cestou apoptózy. JNK hraje roli při vzniku a komplikacích diabetu typu 2, insulinové rezistenci a obezity (potlačuje insulinovou signalizaci fosforylací specifického místa na insulinovém receptoru a na proteinu IRS-1).

Aktivace insulinového receptoru může mít v konečném důsledku různý buněčný efekt, někdy i protichůdný (respektive pro buňku nebo organismus škodlivý). Je to způsobeno různým odbočením (odchýlením) na „křižovatkách“ signálních drah (**obr. 15**).

Rozpojovací proteiny (UCP) tvoří komplex proteinů (UCP 1 až UCP 5), které regulují utilizaci metabolické energie tím, že rozpojí fosforylaci od oxidace, a sniží tak tvorbu ATP. Přebytkovou energii (nezachycenou ATP-synthasovým komplexem) rozptýlí ve formě tepla. Současně dochází ke snížení doprovodné produkce reaktivních forem kyslíku (ROS), což snižuje možnost oxidačního stresu a poškozování buněk. Polymorfismus komponenty *UCP2*, způsobený záměnou C/T v exonu 4 na pozici 164, vede k záměně alaninu za valin v isoformě *UCP2* (Ala55Val), která vykazuje sníženou „rozpojovací“ aktivitu a tím vyšší tvorbu ATP a také ROS a nižší oxidaci mastných kyselin. Bylo zjištěno, že jedinci s genotypem VV vykazují vyšší riziko vzniku diabetu typu 2. Vysvětluje se to poškozováním (účinkem ROS) β -buněk pankreatu a zvýšením insulinorezistence zvláště v kosterním svalu.

Patobiochemický podklad komplikací diabetu jako je *diabetická oftalmopatie* nebo *nefropatie*, podmíněné



Obr. 15. Schéma možné kombinace signálních drah po aktivaci insulinového receptoru

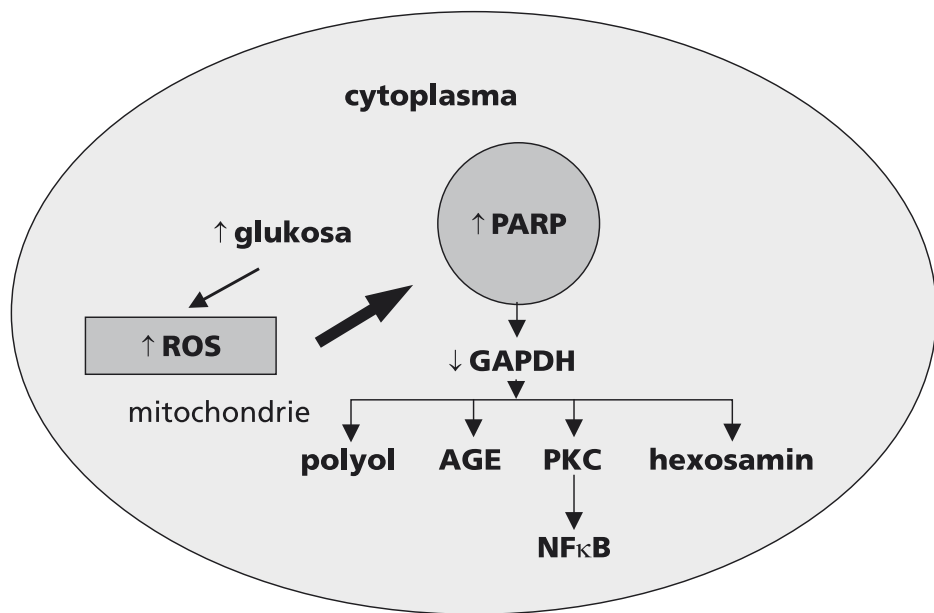
poškozováním endotelu kapilár v sítnici nebo mezangiálních buněk ledvinových glomerulů, a *neuropatie*, vznikající poškozováním neuronů a Schwannových buněk periferních nervů, spočívá v *chronické hyperglykemii* a v následných patologických mechanismech. Tyto buňky nemají dostatečnou schopnost odolávat zvýšenému intracelulárnímu obsahu glukosy, a proto jsou velmi citlivé na hyperglykemii. *Volný poloacetálový hydroxyl glukosy (nespojený s fosfátovou skupinou ve formě glukosa-6-fosfátu začínajícího normální glykolýzu) je metabolizován alternativními drahami*

jako je polyolová dráha spotřebovávající NADPH nutného pro udržování hladiny nitro-buněčného glutathionu – důležitého antioxidantu. Poloacetálový hydroxyl reaguje také s volnou aminoskupinou proteinů neenzymovou glykací za tvorby konečných produktů pokročilé glykace (AGE) nebo indukuje aktivaci isoformem proteinkinasy C. Důsledkem může být potlačena produkce NO-synthasy a tím vazodilatační účinek NO-radikálu a naopak stimulována syntéza endothelinu-1 s vazokonstričním efektem. Další škodlivý vliv hyperglykemie spočívá

v podpoře hexosaminové dráhy (GlcNAc) s následnou škodlivou modifikací proteinů vlivem N-acetylhexosaminu; dochází pak kupř. k nadměrné expresi transformačního růstového faktoru $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) a inhibitoru-1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1).

Společným jmenovatelem škodlivého účinku hyperglykemie u buněk postižených orgánů je zvýšená tvorba reaktivních forem kyslíku. Za normálních okolností (= normální glykemie) glukosa metabolizovaná aerobní glykolytickou dráhou a v cyklu kyseliny citronové generuje proud elektronů postupujících respiračním řetězcem (mitochondriální elektronový transportní řetězec), při němž část uvolněné metabolické energie je využita k syntéze ATP, další část je přeměna prostřednictvím UCP-1 na teplo. Při nad-

měrném obsahu glukosy v buňce a její úplné oxidaci proudí více elektronových donorů (NADH a FADH_2) do elektronového transportního řetězce. To způsobí, že *elektrochemický napěťový gradient* napříč mitochondriální membránou *dosáhne hraniční hodnoty*, což má za následek blokování transportu elektronů v komplexu III; ty se tak vrací zpět ke koenzymu Q, odkud jsou přeneseny na molekulový kyslík za vzniku superoxidu (O_2^-). Superoxid se za normálních okolností (vyrovnaná metabolická bilance) mění prostřednictvím Mn-superoxiddismutasy (Mn-SOD) na $\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$; není-li takto zneškodněn (pro nedostatek Mn-SOD), přispívá to k rozvoji oxidačního stresu. Vysvětluje se to tak, že hyperglykemií navozená mitochondriální produkce superoxidu vede k aktivaci



Obr. 16. Schéma mechanismu škodlivého účinku hyperglykemie

patologické metabolizace glukosy, a to *inhibicí klíčového enzymu normální glykolýzy – glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenasy (GAPDH) (obr. 16)*. Následná akumulace glyceraldehyd-3-fosfátu pak aktivuje polyolovou, AGE a hesosaminovou dráhu, stejně jako signalizaci proteinkinasy C a NFκB s nepříznivými účinky na řadu tkání. *Inhibice GAPDH superoxidem se děje pravděpodobně nepřímo, a to modifikací enzymu, který polymeruje ADP-ribosu (PARP)*. Podobný účinek může mít trvalé zvýšení neesterifikovaných mastných kyselin (FFA) uvolňovaných z adipocytů.

Příčiny a důsledky oxidačního stresu u diabetes mellitus

Při buněčné oxidaci vzniká nejen metabolická energie a teplo ale též vysoce reaktivní formy kyslíku (superoxidový anion, hydroxylový radikál, hydrogenperoxid, dále pak peroxidové deriváty polynenasycených mastných kyselin jako konjugované dieny, lipoperoxidy a malondialdehyd. Jejich škodlivý účinek je za normálních okolností neutralizován antioxidačním systémem. Diabetes mellitus nepříznivě ovlivňuje tuto rovnováhu jednak chronickou hyperglykemií, jednak snížením aktivity insulinu (relativní nebo absolutní deficit).

Snížená aktivita insulinu ovlivňuje jak *dráhu glykolytickou, tak pentosový cyklus; chronická hyperglykemie navenozuje alternativní cesty* metabolismu glukosy (viz předchozí odstavec).

Porušený pentosový cyklus způsobuje sníženou tvorbu **NADPH**, což negativně ovlivňuje antioxidační systém (snížené množství glutathionu a katalasy). Dva hlavní enzymy pentosového cyklu – glukosa-6-fosfátdehydrogenasa a 6-fosfoglukonátdehydrogenasa jsou insulin-dependentní.

Hyperglykemií navozené zvýšení rekativních forem kyslíku je založeno na autooxidaci Amadoriho produktů vázaných na proteiny za katalysy přechodnými kovy. Oxidační stres pak *modifikuje profil plasmatických lipoproteinů* (oxidace a glykace LDL), *koagulační parametry* (snížená tvorba prostacyklinu, aktivace trombinu), *endotelu* (snížení poměru NO/ROS pro zvýšenou tvorbu nitroargininu – kompetitivní inhibitor argininu při syntéze NO) a *buněčné membrány* (snížení fluidity a membránové laterální mobility proteinů a tím ovlivnění distribuce receptorů na povrchu membrány).

Dyslipidemie

Typické změny v lipoproteinovém spektru u metabolického syndromu se projevují *zvýšením VLDL* (transportují více endogenních triacylglycerolů) a *snížením HDL* (snížení zpětného transportu cholesterolu z endotelu periferních tkání do jater) a vznikem *malých denzních LDL* (snadněji pronikají intimou arterií, podléhají snadno glykaci a oxidaci a nejsou proto rozpoznávány a vychytávány cestou normálních regulovaných LDL-receptorů ale „scavengerovými“ receptory makrofágů). Tyto změny představují vysoké riziko pro rozvoj předčasné aterosklerózy. Změny koncentrace *neesterifikovaných mastných kyselin (FFA)* v plasmě uvolňované lipolýzou tukové tkáně (obvykle v rozmezí 0,1 až 1,0 mmol/l) se bezpochyby významně podílejí na rozvoji metabolického syndromu a někteří autoři (M. Piro, A. Fagot-Campagna) zvýšení hladiny považují za zvýšené riziko kardiovaskulárních nemocí. Měření hladiny nalačno je však nesnadno hodnotitelné (velký rozptyl den ze dne); daleko *větší význam má postprandiální hodnota*.

nedostatečné snížení FFA účinkem insulinu nebo po zátěži glukosou (K. N. Frayn).

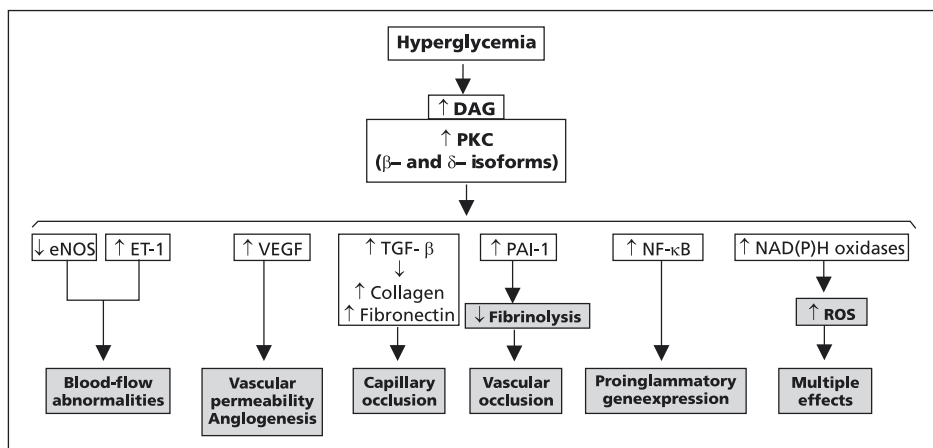
Předčasná (urychlená) aterosogeneze

Často provází insulinovou rezistenci; je způsobena poškozováním endotelu velkých a středních (muskulárních) arterií chronickým subklinickým zánětem v kombinaci s hyperlipoproteinemií a pronikáním lipoproteinových částic do subintimy za tvorby ateromu, provázená nadměrnou srážlivostí krve (hyperkoagulabilitou), dále porušenou fibrinolýzou, oxidačním stresem a hyperglykemií. Abdominální tuková tkáň k tomu přispívá tím, že tvoří a vylučuje adipocytokiny kupř. PAI-1, TNF α , IL-6, rezistin, angiotensinogen, které podporují zánět, dysfunkci endotelu nebo trombogenezi. Rezistence na insulin zablokuje totiž metabolický efekt insulinu realizovaný signalizací PI3-kinasy (inaktivace glukosového transportéru GLUT 4); naopak posílením (při kompenzační hyperinsulinemii) signální dráhy Shc-Ras-MAP-kinas (*Erk* MAP) navozuje buněčné reakce, které negativně

ovlivňují cévní systém jako je dysfunkce endotelu, inhibice eNO-syntasy, tvorba prozánětlivých cytokinů a adhezních molekul, diferenciace buněk hladké svaloviny. Jedním z důležitých pochodů časného stádia aterosogeneze je *diferenciace monocytů na makrofágy*, které se vyznačují schopností pohlcovat (zametací mechanismus) především malé denzní event. oxidované LDL-částice pomocí CD36 receptoru (třída B scavengerových receptorů). Tak vznikají *pěnové buňky* tvořící základ ateromu.

Hypertenze

Hypertenze patří do hlavních rysů metabolického syndromu. U obézních jedinců se vyskytuje až v 70 %. Vliv tukové tkáně (respektive abnormální hromadění viscerálního tuku) na zvýšení arteriálního krevního tlaku má základ ve společných mechanismech vedoucích k rozvoji metabolického syndromu. S hypertenzí úzce souvisí zvýšená aktivita sympatiku, která bývá provázena hyperinsulinemií, zvýšeným intrarenálním tlakem, zvýšením FFA



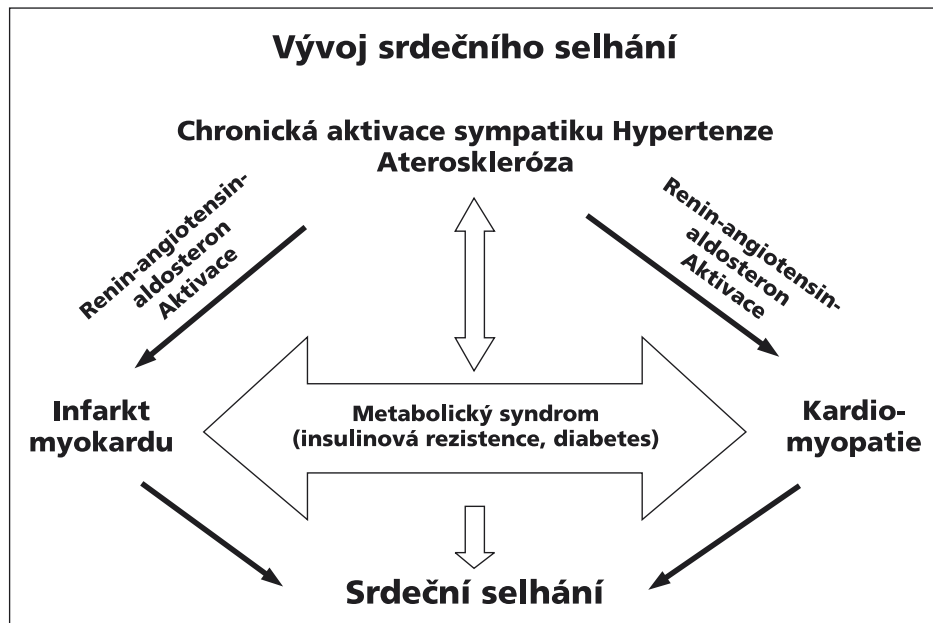
Obr. 17. Schéma mechanismu dysfunkce cévního endotelu při chronické hyperglykémii)

v játrech, zvýšenou tvorbu angiotensinu II (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron), sekreci leptinu (leptin stimuluje sympatikus i systém renin-angiotensin-aldosteron), vyšší senzitivitou centrálních chemoreceptorů a porušením baroreceptorového reflexu. V renálních tubulech dochází k retenci Na^+ a vody, je zhoršena schopnost vazodilatace (snížená produkce NO pro inhibici endotelové NO-syntasy), je zvýšena pohotovost k vazokonstrikci. Při zvýšeném přívodu Na^+ dochází ke zmožnění intracelulárního Na^+ a Ca^{++} pro poruchu transmembránového transportu. Bylo prokázáno, že cévní endotel u diabetiků produkuje více superoxidu než NO (snížený poměr NO/ROS). Tento nepříznivý efekt se vysvětluje paradoxním rozdělením účinku endotelové NO-syntasy, při němž je zvýšena produkce nitroargininu, který je

kompetitivním inhibitorem (soutěží s normálním substrátem – L-argininem) eNOS. Hyperglykemie a peroxynitridy mají podobný nepříznivý účinek na eNOS.

Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění končící srdečním selháním patří mezi nejzávažnější důsledky metabolického syndromu (**obr. 18**). *Insulinová rezistence vede k odklonu normální insulinové signalizace cestou PI-3-kinasy*, která kromě účinku na glukosový transportér GLUT 4, také podporuje tvorbu NO a působí proti nepříznivému účinku VEGF (růstový faktor cévního endotelu) i PDGF (růstový faktor odvozený od destiček) a udržuje vaskulární hladké svalové buňky v diferencovaném stavu, což má významný antiaterogenní efekt.



Obr. 18. Vývoj srdečního selhání při metabolickém syndromu

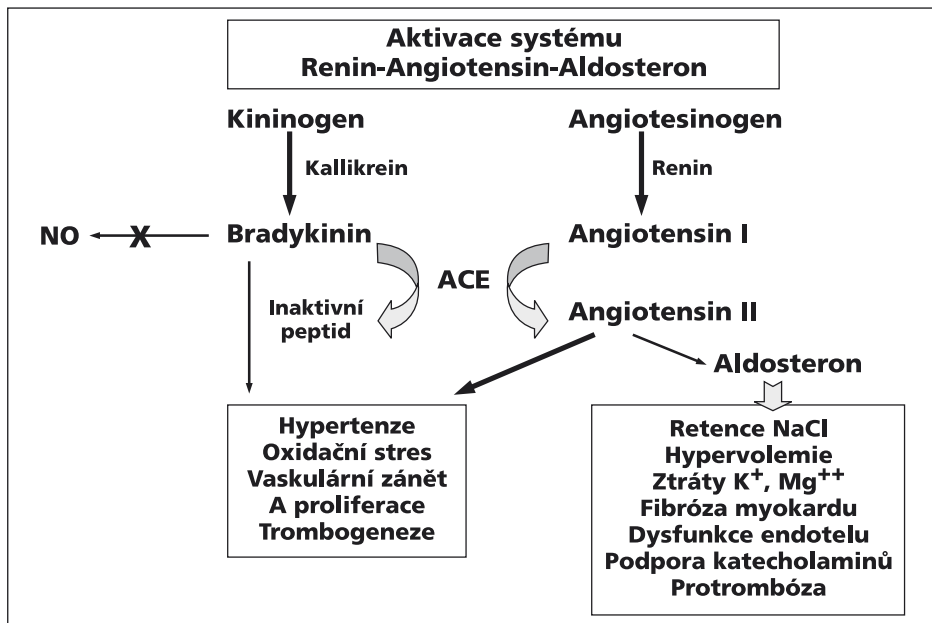
Kompenzační hyperinsulinemie vede ke stimulaci cestou MAP-kinasy a excesivní prenylaci Ras a Rho-proteinů vyvolávajících proaterogenní a proliferační účinky.

Další nepříznivý účinek na kardiovaskulární systém má *aktivace renin-angiotensin-aldosteronového systému* navozená a udržovaná rozvinutým metabolickým syndromem (**obr. 19**). Nepřiměřená aktivace aldosteronu způsobuje retenci Na^+ a ztráty K^+ a Mg^{2+} , podporuje aktivaci katecholaminů a navozuje centrální hypertenzi. Děje se tak potlačením příznivého účinku bradykininu na produkci NO, navozujícího vasodilataci. To pak vede k podpoře vazokonstrikce a potencování nepříznivého prozánětlivého efektu na stěnu cév a k trombogenezi.

Aplikace farmak potlačujících škodlivý efekt renin-angiotensin-aldosteronového systému jako jsou inhibitory angiotensin-

-konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru angiotensinu nebo aldosteronu patří do základní terapie rizika progresu kardiovaskulárních onemocnění.

Stav ateromového plátu (respektive kompaktnost fibrózní čepičky na jeho luminální straně) je důležitým faktorem progresu aterogeneze (**obr 20**). Ztenčování fibrózního krytu způsobené proteolýzou *matrix-metaloproteinásami* (kolagenasy: MMP-1, MMP-13, gelatinasy: MMP-2, MMP-9, stromelysin: MMP-3, elastolytické kathepsiny: kathepsin S) a sníženou tlumící aktivitou jejich inhibitorů (TIMP-1 a TIMP-2) vede ke stádiu *nestabilního plátu*, kdy hrozí penetrace krve do nitra plátu a nakonec *ruptura* a vyplavení obsahu (spolu s tkáňovým trombogenním faktorem) do lumen cévy, což končí *vznikem trombu*. Dochází tak k náhlému uzávěru postižené



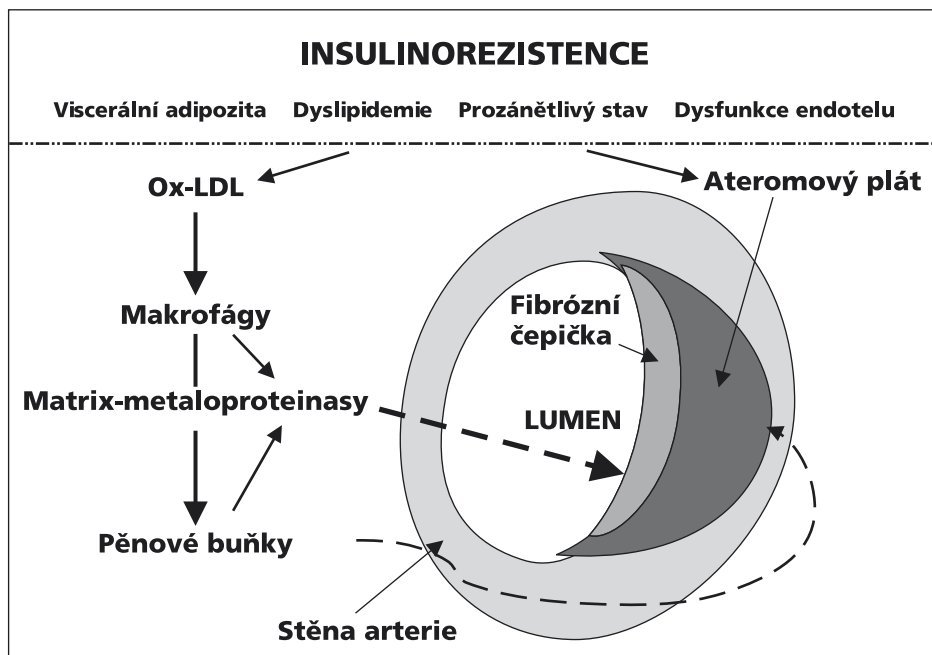
Obr. 19. Nepříznivý efekt angiotensinu II a aldosteronu na kardiovaskulární systém

arterie a k akutní ischemii, projevující se jako *akutní infarkt myokardu* nebo *ischemická mozková mrtvice*.

Na komplexním procesu se podílejí cytokiny (MCP-1, TNF α), adhezní molekuly (VCAM-1) a faktor stimulujiící kolonie makrofágů (M-CSF) secernované monocyty a dalšími prozánětlivými buňkami. Aktivované lymfocyty interakcí svého membránového antigenu CD40 s ligandem (CD40L, CD154) na povrchu vaskulárních endotelových buněk, makrofágů a buněk cévní hladké svaloviny navodí expresi výše uvedených proaterogéních a protrombotických molekul.

V poslední době se začíná přičítat významná úloha **endokanabinoidnímu systému** jako možného cíle pro terapeutický zásah při léčení rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Endokanabinoidní

systém (EC) je fyziologický systém, který tvoří kanabinoidní receptory, kanabinoid typu 1 (CB 1) a typu 2 (CB 2) a jejich přírodní ligandy – *anadamid* a *2-arachidonylglycerol* (2-AG). Systém hraje důležitou úlohu v udržování energetické rovnováhy tím, že ovlivňuje centrální i periferní faktory působící na příjem potravy, lipidový a glukosový metabolismus a na akumulaci tuku; kromě toho ovlivňuje závislost na nikotinu. *Chronicky zvýšená aktivita EC-systému bývá sdružena s obezitou a s chronickým tabakismem*. To pak vede ke zvýšení hladiny endogenních endokanabinoidů, k narušení zpětnovazebního mechanismu a tím i udržování homeostáze. *Rimonabant* je prvním selektivním blokátorem CB₁-receptoru, který *normalizuje EC-systém, snižuje příjem potravy (chuť k jídlu) a tělesnou hmotnost*,



Obr. 20. Zvýšená vulnerabilita ateromového plátu (narušení fibrózní čepičky) při insulinorezistenci

zlepšuje lipidový a glukosový metabolismus, citlivost na insulin, usnadňuje odvykání na nikotin (snižuje tak riziko kardiovaskulárních onemocnění).

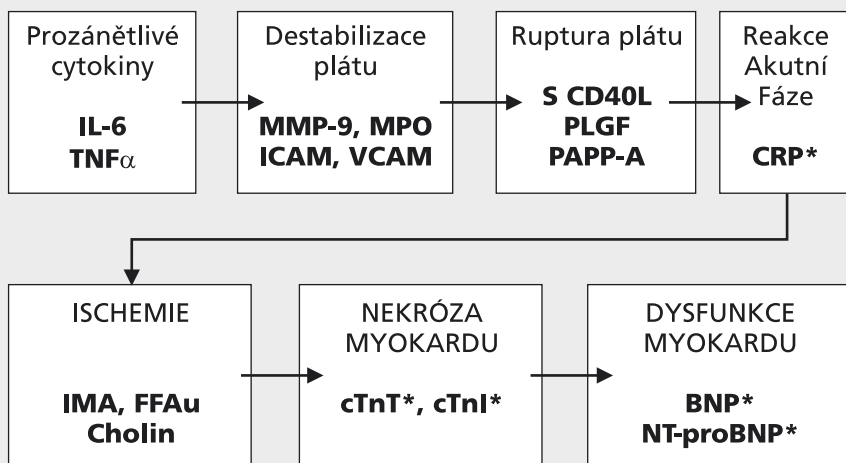
DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ NEBO ABNORMALITY SPOJENÉ S ROZVOJEM METABOLICKÉHO SYNDROMU

Nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD)

Považuje se za jaterní komponentu metabolického syndromu. Vyskytuje se u převážné většiny obézních jedinců

s metabolickým syndromem. Těžká forma – **nealkoholová steatohepatitis (NASH)** – může končit úplným jaterním selháním. Je třeba na ní myslet při současném výskytu obezity ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) a zvýšení ALT. Její vznik nemusí na počátku provázet viscerální obezita, ale jsou přítomny některé rysy insulinové rezistence (*zvýšená tvorba VLDL a vysoký obrát triacylglycerolů v játrech*). Dochází k nedostatečné β -oxidaci FFA v jaterních mitochondriích, což přispívá k lipoperoxidaci, mitochondriální dysfunkci a zvýšené tvorbě cytokinů. Je zvýšen leptin, TNF α a rezistin, ale snížen adiponektin. Nealkoholová steatohepatitis je kombinace steatózy, zánětu a nekrózy. Jedna z hypotéz předpokládá působení dvou mechanismů: (1) akumulaci tuku v játrech, (2) zvýšenou tvorbu reaktivních

Markery progresu dysfunkce endotelu přes aterom, nestabilitu a rupturu plátu k ischemii, nekróze a dysfunkci myokardu



Obr. 21. Biomarkery progresu dysfunkce endotelu, nestability plátu, ischemie a dysfunkce myokardu

forem kyslíku (ROS) a z toho rezultuje zvýšená peroxidace lipidů v játrech (snížená antioxidační obrana) s následným poškozením hepatocytů (zánět, apoptóza, nekróza). Prozápětlivé mediátory z jater i tukové tkáně spolupůsobí v patogenezi NASH. Chronický zánětlivý proces navodí tvorbu cytokinů, chemokinů a dalších signálních molekul, což vede k aktivaci hvězdčovitých buněk bohatých na tuk (Ito-ovy buňky) a k jejich transformaci na myofibroblasty, které jsou zodpovědné za nadměrnou produkci extracelulární matrix, fibrogenezi a fibrózu. Rozdíly mezi skupinou pacientů postižených těžkou formou steatohepatitidy a skupinou s rozvíjející se fibrózou spo-

čívá pravděpodobně v rozdílné nadměrné genové expresi; u steatohepatitidy jsou to prozápětlivé a proapoptózní geny, kdežto u fibrózy se uplatňují geny podporující tvorbu kolagenu. Léčení spočívá v redukci tělesné hmotnosti (dieta, pohyb), v podávání orlistatu (inhibice absorpce tuku) a pioglitazonu (má protizánětlivý a insulin-senzitivující účinek).

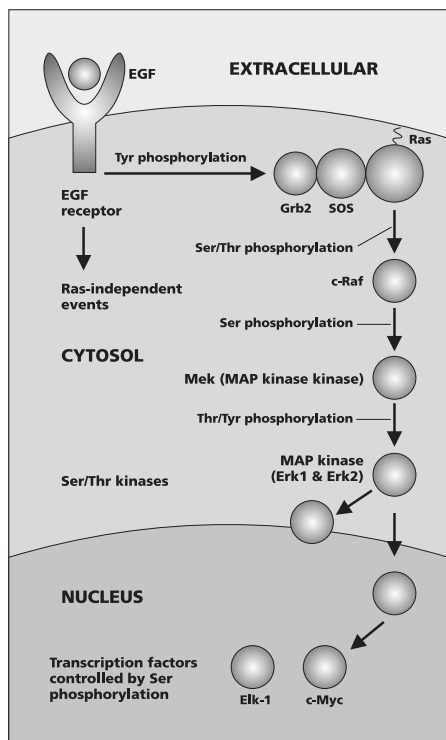
Nádorová onemocnění

Je známo, že u metabolického syndromu bývá zvýšený výskyt některých nádorových onemocnění (kolorektální karcinom, nádory mléčné žlázy apod.). Může to souviset s trvalou aktivací růstových faktorů, jejichž signální dráhy mají stejné transdukční molekuly jaké jsou u signalizace insulinového receptoru (obr. 22).

Onkogenní PI3K

Fosfatidylinositol-3-kinasa fosforyluje za normálních okolností fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2) za vzniku fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfátu (PIP_3) a jeho derivátů, které působí jako druhý posel navozující signalizaci řady buněčných aktivit jako je proliferace, přežívání, motilita nebo diferenciace (obr. 22). Mutace PI3K znamenají narušení těchto procesů. Tak byla popsána onkogenní mutace *PI3KCA*, což je gen, který kóduje katalytickou podjednotku kiny PI3K - $p110\alpha$, která má vysoký onkogenní potenciál; stává se tak vhodnou cílovou molekulou antikancerogenního zásahu.

V klidové fázi buňky stabilizuje a inaktivuje kinasovou aktivitu $p110\alpha$ vazba s regulační podjednotkou $p85$. Stimulací navozenou signalizací růstového faktoru se inhibiční vazba uvolní a katalytická



Obr. 22. Schéma signalizace růstových faktorů

podjednotka PI3K se tak může připojit k plasmatické membráně, fosforylovat PIP₂ na PIP₃, který přitáhne proteiny homologní s doménou PLECKSTRINU. Patří mezi ně serin/threonin-proteinkinasa Akt nebo PDK1 event. PDK2. PIP₃ aktivuje Akt fosforylací na T308 a S473. Aktivovaná Akt je hlavní a nezbytný mediátor regulace signalizace růstového a proliferačního efektu PI3K-dráhy. Stimuluje syntézu proteinů aktivací ribosomového proteinu S6 a translačního iniciačního faktoru 4E. Mechanismus signalizace je velmi složitý a obsahuje řadu signálních molekul. Jednou z nich je rodina transkripčních faktorů FOXO a NF-κB. Zatímco FOXO proteiny mají inhibiční efekt (zvyšují expresi inhibitoru cyklin-dependentních kinas p27^{kip1} a p21^{cip1}), NF-κB naopak tuto expresi potlačuje. Genetické alterace p110α i p85 mohou navodit konstitutivní aktivaci PI3K-Akt signalizace a přispět tak k rozvoji nádorového onemocnění.

Syndrom polycystických ovarií

Tento syndrom je označován za „zlo-děje ženskosti“; je totiž obvykle sdružen s oligomenorheou a hirsutismem (pro hyperandrogenismus). *Hyperinsulinémie způsobuje zvýšené vylučování androgenů vaječníky*. S metabolickým syndromem ho pojí insulinorezistence a obezita. U 30 % je porušená glukosová tolerance, v menším počtu se objevuje diabetes typ 2. Hladina globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) je nízká; je zvýšena hladina volného testosteronu. Je zvýšena pulzní frekvence a amplituda secernovaného luteinizačního hormonu (LH). Poměr LH/FSH je vyšší než 2,5 (normálně < 2,0).

Koagulopatie

Je charakterizovaná zvýšenou protrombotickou a sníženou fibrinolytickou aktivitou. Projevuje se to *aktivací trombocytů, zvýšenými plasmatickými koncentracemi fibrinogenu, zvýšenou expresí inhibitoru-1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1)*.

Astma

Některé klinické studie ukazují *souvislost výskytu astmatu s obezitou* (zvýšení BMI) nezávisle na přítomnosti atopie (není kupř. eosinofilie). Leptin, člen IL-6 rodiny, produkován ve zvýšené míře adipocyty při obezitě podporuje uvolnění IL-6 z makrofágů a lymfocytů. IL-6 pak zvyšuje tvorbu prostaglandinu E2 (PGE2) a stimuluje tak imunitní systém a indukuje produkci dalších cytokinů jako je IL-4, IL-5, IL-13, aktivuje Th2-lymfocyty. Vztah mezi obezitou a astmatem naznačuje též určitá genetická propojenost (kupř. Glu27 varianta β₂-adrenergního receptoru).

Syndrom obstrukční spánkové apnoe

Spánková apnoe je charakterizována opakujícími se epizodami okluze horních cest dýchacích vedoucích k těžké hypoxii a k přerušením spánku. Epidemiologické studie ukázaly, že tyto stavy bývají spojeny s nadváhou, predispozicí ke kardiovaskulárním chorobám, dále k hypertenzi, diabetu typu 2 a dyslipidemii. Předpokládá se, že apnoe nebo hypopnoe a snížená saturace O₂ je nezávislou příčinou rezistence na insulin. Dochází při tom ke zvýšení mozkové aktivity a k vyplavování katecholaminů, což je stresovým signálem pro navození insulinorezistence.

DODATEK

Hypotéza o vlivu prehistorického rozvoje zemědělství na výskyt diabetu typu 2 v populaci (vliv konzumace „Phase 2 Protein Inducers“) [dle B.H.J. Juurlinka]

V této hypotéze se předpokládá, že populace živící se po tisíciletí jako pastevci a zemědělci, na rozdíl od populace lovců a sběračů, se adaptovala na mnohem méně pestroutu potravu, která u ní v průběhu generací navodila rezistenci vůči vzniku diabetu typu 2. Vysvětluje se to genetickým selekčním tlakem, při němž přežívali především jedinci, u nichž se zvýšila odolnost vůči oxidačnímu stresu (i při omezeném výběru stravy obsahujícím méně přirozených antioxidantů) zvýšenou expresí *genů pro proteiny fáze 2*. Jde o proteiny (enzymy) antioxidačního obranného systému, což jsou antioxydanty a metabolické dráhy dependentní na redukovaném glutathionu (GSH) jako je: *cystein/glutamát-antiporter*, *L-γ-glutamyl/ L-cysteinilgasa* (klíčový enzym pro syntézu GSH), *NAD(P)H-chinon-oxireduktasa*, *glutathionreduktasa* a *glukosa-6-fosfátreduktasa*, dále *glutathion-S-transferasy (A, M, P)*; kromě toho sem patří též *H a L-ferritinové řetězce* (poutající volné Fe přispívající k oxidačnímu stresu), *peroxiredoxin* (ovlivňující thioredoxin-dependentní peroxidasu), *thioredoxin-reduktasy*, *hemoxigenasa 1*, *metalothioneiny* a další. Koordinovaná zvýšená exprese genů pro tyto *proteiny fáze 2* snižuje oxidační stres v tkáních a tedy zlepšuje obranu organismu proti vzniku patologických stavů spojených s rozvojem metabolického syndromu (vznikající škodlivým účinkem životního stylu – přemíra přívodu metabolické energie, nevhodná strava a nedostatek pohybu – u jedinců dnešní populace

v civilizovaných zemích) jako je diabetes typu 2, ateroskleróza, hypertenze apod.

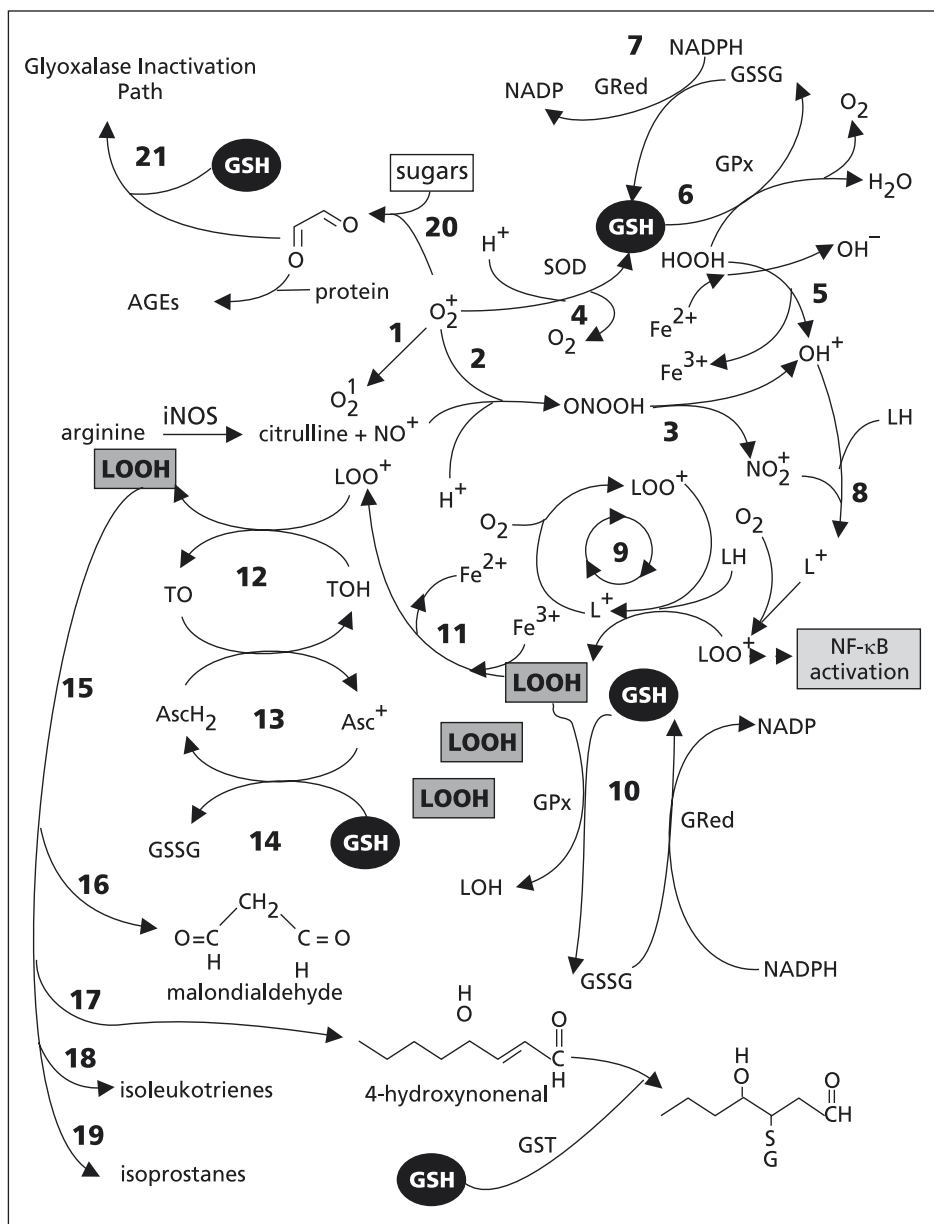
Navození odpovědi proteinů fáze 2 na oxidační a elektrofilní stres spočívá v alteraci triady signálních proteinů tj. *komplexu aktin-Keap 1 a transkripčního faktoru Nrf2*. Stresový signál uvolní Keap1 z vazby na aktin a Keap1 se tak může navázat a *aktivovat antioxidační responzivní element (ARE)* promotorové části genů kodujících proteiny (enzymy) fáze 2.

Mechanismus tvorby a odstraňování silných oxidantů

Oxidační stres vzniká, když produkce oxidantů převažuje nad obranným antioxidačním mechanismem. Superoxidový radikál umožňuje vznik velmi reaktivního singletového kyslíku (reakce 1 na schématu), který pokračuje vznikem peroxinitritu (reakce 2) a dále NO-radikálu (reakce 3); superoxid se může také metabolizovat na hydrogenperoxid (reakce 4) a dále v přítomnosti přechodného kovu (Fe, Cu) na hydroxylový radikál (reakce 5), který může iniciovat peroxidační kaskádu (reakce 8 a 9). Peroxidy lipidů mohou poskytovat další silné oxidanty jako jsou peroxy-lipidy, alkoxylové radikály nebo dikarbonyly jako je malondialdehyd (reakce 16), α a β-nenasycené aldehydy (kupř. 4-hydroxynonenal) (reakce 17). Lipidové peroxidy stimulují tvorbu prozánětlivých isoleukotrienů (reakce 18) nebo isoprostanoidů (reakce 19).

Vůči tomu působí **GSH-dependentní obranný systém**, který

- (1) likviduje hydrogenperoxid za katalýzy *glutathionperoxidasy (GPx)* (reakce 6) i peroxidy lipidů (reakce 10),
- (2) redukuje oxidovaný askorbát nutný pro regeneraci vitamínu E z tokoperoxylového radikálu,



Obr. 23. Schéma oxidačních a antioxidačních metabolických reakcí navožených obranou proti oxidačnímu stresu (význam udržování dostatečné hladiny GSH)

- (3) neutralizuje 4-hydroxynonenal za přítomnosti *glutathion-S-transferas* (*GST*); je také
- (4) kofaktorem podílejícím se na odstraňování glyoxalu a methylglyoxalu (reakce 21).

Intracelulární koncentrace GSH se pohybuje v rozmezí 2–10 mmol/l. Při antioxidačních reakcích se GSH oxiduje na GSSG; pro regeneraci na GSH je nutná přítomnost *glutathion-reduktasy*, která potřebuje donor elektronů, kterým je NADPH. Ten je poskytován při reakcích katalyzovaných *glukosa-6-fosfátdehydrogenasou* (*G6PDH*).

Vznik zemědělství znamenal značný zásah do vývoje lidstva ve starší době kamenné. Týkalo se to především několika menších oblastí v Africe, Eurasii i Americe, kde lidé opustili tradiční způsob potulujících se skupin lovců a sběračů, živících se převážně pestrou rostlinnou stravou bohatou na „proteiny indukující fázi 2“ (phase 2 protein inducers) jako jsou různé kořínky, cibuloviny, ovocné plody nebo bobule. Populace zemědělců/pastevců živící se stravou s daleko nižším obsahem antioxidantů (převážně cereálie) se musela na tuto změnu postupně adaptovat posílením odpovědi na oxidační stres zvýšenou produkcí proteinů fáze 2. Přežívali tak především jedinci, kteří se dokázali takto přizpůsobit zvýšenou expresí příslušných genů.

Tato hypotéza konvenuje s hypotézou o šetření energie v době nedostatku a tvorbou energetických zásob v organismu v období hojnosti. Minulost životního stylu prehistorických lidí a přizpůsobení se různým podmínkám v průběhu vývoje zůstává uložena v genomu buněk potomků dvou velkých odlišných skupin: primitivních zemědělců a sběračů-lovců. Dnešní civilizovaná a civilizující se společnost reaguje proto

s různým úspěchem udržet si dobré zdraví v podmínkách zvyšujícího se oxidačního stresu navozujícího tzv. civilizační choroby.

Mezi antioxidanty (podporující anti-oxidační obranu), které jsou obsažené v poměrně vysokém množství v zeleninové stravě současných lidí, patří kupř. *kaempferol*, flavonoid nalézající se v kedlubnách, kvěťáku, pórků nebo křenu, také v bobulích angreštu a v jahodách, *další flavonoid* je obsažený v borůvkách a brusinkách, *ellagová kyselina* v ostružinách a v jahodách, flavolignan *silibin* v plodu některých bodláků (mléč zelinný), *kurkumin*, což je polyfenolová kyselina v kurkumě, *sulforafan* v brokolici, *diallylsulfid* v česneku. Jiné fyto-sloučeniny, jako je flavonoid *quercetin*, navozují antioxidační reakci až při vyšší koncentraci; se nalézají v cibuli a dále v ostružinách a v borůvkách, trnkách, méně pak v jablkách, třešních nebo rybízu.

Stejně antioxidanty jsou dnes využívány jako dietní doplňky při chemoprevenci nádorového onemocnění snižují incidenci poškození DNA a tedy i počet mutací podporujících nádorovou proliferaci.

LITERATURA

http://www.medscapape.com/viewprogram/5724_pnt

http://www.medscapape.com/viewprogram/5920_pnt

<http://www.medscapape.com/viewprogram/>
HALUZÍK M. A SVAČINA Š.: Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR, Grada Publishing, Praha 2005

Adresa autora:

Prof. MUDr. Jaroslav Masopust, DrSc.

V Úvalu 84, 150 18 Praha 5

e-mail: jaromasopust@seznam.cz

FRONTOMETAPHYSEAL DYSPLASIA

K. KOZLOWSKI

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

ABSTRACT

FMD is an uncommon X-linked bone dysplasia with full expression in males and variable expressivity in females. A 20 year-old man is reported who has been observed since the age of 9 years

Key words: Frontometaphyseal dysplasia, bone dysplasias, dentinogenesis imperfecta, dysmorphic features

INTRODUCTION

FMD is a part of continuous phenotype spectrum that includes Melnick-Needles osteodysplasia and oto-palato-digital syndrome. The disorder presents characteristic phenotype and diagnostic radiographic findings in males. The clinical and radiographic abnormalities in females are very versatile (1–6).

CASE REPORT

This 9 year-old boy arrived for consultation because of dysmorphic face, deformity of the elbow joints and long fingers. His height and weight were around 50 %. His mental development was normal. No skeletal disorders were present in the family.

His face was characterized by prominent supraorbital ridge, broad nose, pointed chin and dentinogenesis imperfecta. There was generalized hypotonia with radial head dislocation at the elbow joints. The hands and feet were long with flexion deformity of fingers and wrists. Radiographic examination documented changes characteristic for FMD (**Fig 1A–G**)

DISCUSSION

Diagnosis of FMD is usually easy in males (1–4). Difficulties occur in infants and children of preschool age but the disease can be diagnosed even in infants when the mother is affected (5, 6). As the mother of our patient was normal he presented a new mutation.



Fig. 1A

The diagnostic radiographic findings in our patient were torus-like supraorbital ridge of the frontal bone, sclerotic base of the skull, increased mandibular angle, pointed antero-inferior end of the mandible, metaphyseal underdevelopment of the long tubular bones and long undertubulated short tubular bones of the hands and feet (**Fig. 1A–G**). The differential diagnosis of FMD is with the bone dysplasias affecting the skull and the metaphyses. In cranio-metaphyseal dysplasia, there is hyperostosis of the whole skull without torus-like supraorbital ridge and the fingers are of normal length. In cranio-diaphyseal dysplasia the hyperostotic involvement is even more

marked than in cranio-metaphyseal dysplasia, the metaphyses are normal and the fingers are of normal length. In metaphyseal dysplasias the skull is not involved and the fingers are shortened. Diagnostic difficulties are present in the newborns whose bony abnormalities are slight and uncharacteristic (**5, 6**). Prominent torus-like supraorbital ridge appears to be the first early diagnostic clinical and radiographic sign. Other skull, metaphyseal and hand changes develop during the first few years of life. In females all the radiographic signs, including the supraorbital ridge, are less evident and therefore the diagnosis is more difficult.



FIGURES

Fig 1 A–G. Fronto-metaphyseal dysplasia. Fig A–E 9year-old. **A&B Skull.** Note frontal torus and pointed mandible (arrowed). Sclerotic cranial base. Poor development of the paranasal sinuses. Dentinogenesis imperfecta. **C Lumbar spine.** Hypoplastic/dysplastic L1. Concave posterior aspect of the vertebral bodies. **D Legs.** Metaphyseal flaring with lateral bowing of the tibiae. **E. Elbow.** Dislocation of the radial head. **F. 12 year-old. Hand.** Long poorly mod led

short tubular bones. Hypoplastic/dysplastic carpal bones. **G. 28 year-old. Pelvis.** Small pelvis. Coxa valga. Wide femoral necks. A mild protrusio acetabuli. A little shortened sacro-iliac notches. Deformed lesser pelvis.



Fig. 1C

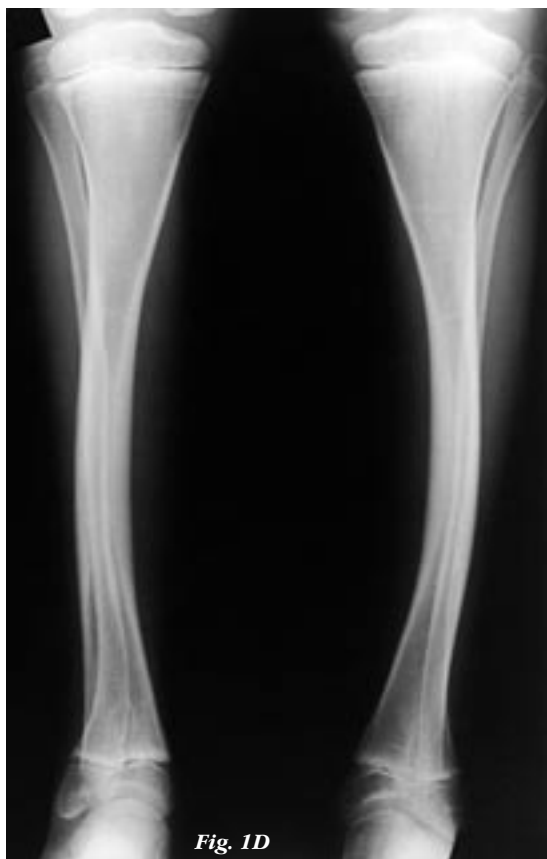


Fig. 1D

REFERENCES

1. DANKS D., MAYNE V., HALL R. E., MCKINNON M. C. (1972): Fronto-metaphyseal dysplasia. A progressive disease of bone and connective tissue. *Am J Dis Child* 123:254-258
2. GORLIN R. J., COHEN M. M. (1969): Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome. *Am J Dis Child* 118:487-494
3. GORLIN R. J., WINTER R. B. (1980): Fronto-metaphyseal dysplasia - evidence for X-linked inheritance. *AJMG* 5:81-84
4. HOLT J. F., THOMPSON G. R., ARENBERG I. K. (1972): Frontometaphyseal dysplasia. *Rad Clin North Amer* 10:225-243
5. MARIK I., KOZŁOWSKI K.: Frontometaphyseal dysplasia (FMD) in 3 and 5/12 year old girl and in the "unaffected" mother (in Polish). *Nowa Pediatria*, 6, 2002, No. 2, p. 58-62
6. ULLRICH E., WITKOWSKI R., KOZŁOWSKI K. (1979): Fronto-metaphyseal dysplasia. Report of two familial cases, *Aust Radiol* 23:265-271



Fig. 1G



OSTEOSARKOM FEMURU MUŽE Z ANGLIE, 7. STOLETÍ

STROUHAL E.¹⁾, NĚMEČKOVÁ A.²⁾

¹⁾ Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK Praha

²⁾ Ústav histologie a embryologie LF UK Plzeň

SOUHRN

V Britském muzeu přírodních věd v Londýně je deponován zajímavý paleopatologický případ z hrobu č. 2 anglosaského pohřebiště (7. století n.l.) ve Standlake, Oxon. Zmínku o něm obsahuje nepublikovaná zpráva D. F. Robertse, citovaná v monografii D. R. Brothwell – A. T. Sandison (1967: 331). V roce 1995 se nám podařilo tento případ získat k podrobnému makroskopickému, radiografickému a histologickému vyšetření.

Klíčová slova: archeologický výzkum, osteosarkom, Anglosaské období (7. stol. n.l.), radiografie, histologie

SUMMARY

In the British Museum of Natural History there is an interesting paleopathological case from tomb number two of an Anglo - Saxon burial ground, dated 7th century A. D. in Standlake (Oxon). It is mentioned in a nonpublished report by D. F. Roberts and quoted by D. R. Brothwell in Brothwell – Sandison. (1967: 331). In 1995 we succeeded in obtaining this case for macroscopic, radiographic and histological examination.

Key words: archaeological research, osteosarcoma, Anglo – Saxon burial (7th century A. D.), X ray, histology

ÚVOD

Případ osteosarkomu na stehenní kosti pochází ze Standlake, Oxon, Oxfordshire z Anglie a je datován do anglosaského období ze (7. století n. l.). V literatuře je tento

případ uveden v monografii Brothwella a Sandisona (1967: 331, obr. 6d, 11b).

Při archeologických vykopávkách odkryl H. W. Catling v roce 1954 šest kostrových hrobů opatřených kruhovými příkopy, které byly součástí většího pohřebiště o cca

100 hrobech. V jednom z nich ležela natažená na zádech kostra, jejíž dolní polovinu levé stehenní kosti nahrazovala kulovitá masa obrovského kostního nádoru (**obr. 1**). Z kostry se zachovala kalva, mandibula, levý humerus, oba femury tibie a pravá patela. Tyto pozůstatky jsou uloženy v Britském muzeu přírodních věd, Londýn, Spojené království.



Obr. 1. Hrob s kostrou ležící in situ. V dolní polovině levé stehenní kosti je patrný obrovský kostní nádor.

VÝSLEDKY

Stáří

Podle úplného trvalého chrupu včetně M 3, jehož kořenu dosud chybí distální třetina, nepatrného obroušení chrupu (počínající odhalování dentinu na M 1), uzavřené sfenooccipitální synchrondrózy, oboustranně otevřených lebních švů, srostlých hlavic femorů s dosud patrnými žlábkami po růstových štěrbinách a nepřítomnosti artrózy zemřel tento jedinec v 19–20 letech.

Pohlaví

Lebka má dosud vytvořeny jen některé mužské sekundární pohlavní znaky jako vyklenutou glabelu a prostornou fossa mandibularis (zachovanou vpravo). Na mandibule je patrna everze úhlů a vyčnívající brada s vysokou protuberancí a nízkými valovitými tubercula mentalia. Postkranální kosti jsou středně robustní, pravý femur je 421 mm dlouhý, hlavice femorů mají obvod 140 mm. Jde s největší pravděpodobností o pozůstatky muže.

Vedlejší nálezy

Zubní kámen 2. stupně (Brothwell 1972), stav po oboustranném zánětu skalní kosti (mastoiditis) s perforací bází obou bradavkovitých výběžků a hypoplázie levého humeru (vrozená nebo po obrně – spíše než dětské – Erbsově paralýze nebo obrně zaviněné porodním traumatem brachiálního plexu).

Makroskopie

Levý femur je v pohledu zepředu 28,5 cm distálně a v pohledu zezadu 21 cm od proximálního okraje hlavičky „amputován“ obrovským kulovitým nádorem o průměru cca 25 cm předozadně, 20 cm mediolaterálně a 20 cm shora dolů. V současné době je z něho v původní poloze zachována jen část, ostatní hmota je ve zlomcích. Nepravidelné hranice nádoru probíhají po mediální i laterální straně diafýzy shora dolů v šikmých obloucích. Na přední straně masa nádorové kosti nasedá přímo na mírně popraskanou kompaktu a vyklenuje se všemi směry. Na zadní straně se pokračování valovitě ztlustěného pilastru obloukovitě stáčí dorzo-mediálně a přitom narůstá jeho prominence – je nadzdvížen masou tumoru,

která je odlomena a lomem je patrna hrubě trámčitá struktura tumoru s řadou drobných i větších dutin i areálem homogenní stavby nádoru, rostoucího laterálně a původně i dorzálně (**obr. 2**). Z tumoru se volně zachovalo asi 70 dalších zlomků (od 12 x 9 x 6,5 cm po zcela drobné). Na nich je patrná variabilní stavba nádorové hmoty.



Obr. 2. Na levém femuru se v současné době nachází jen část nádoru, ostatní hmota je zachována ve zlomcích.

Na povrchu je vytvořena jakási skořápka (o tloušťce 10–15 mm) z téměř rovnoběžně naskládaných rovných hrubých trámců (připomínajících geologické zvrstvení), uspořádaných různými směry, zakončených radiálními výrůstky (spikuly), místy v podobě „slunečních výbuchů“. Vnitřní části tumoru mají hrbolatou houbovitou strukturu s drobnými až velkými dutinami.

Radiografie

Na distálním okraji nedestruované diafýzy femuru je laterálně patrný stín periostózy, který se splývá s kostí a distálním směrem od ní diverguje tak, že vzniká obraz Codmanova trojúhelníku. Je to důkazem, že patologický proces zasahuje proximálněji než je dáno masivními osifikáty. V dřevěné dutině zůstala příměs hlíny a písku. Struktura nádoru se jeví v centru chaotická, skvrnitá, nehomogenní až homogenní, na periférii vytvářející zřetelné spikuly (**obr. 3**).

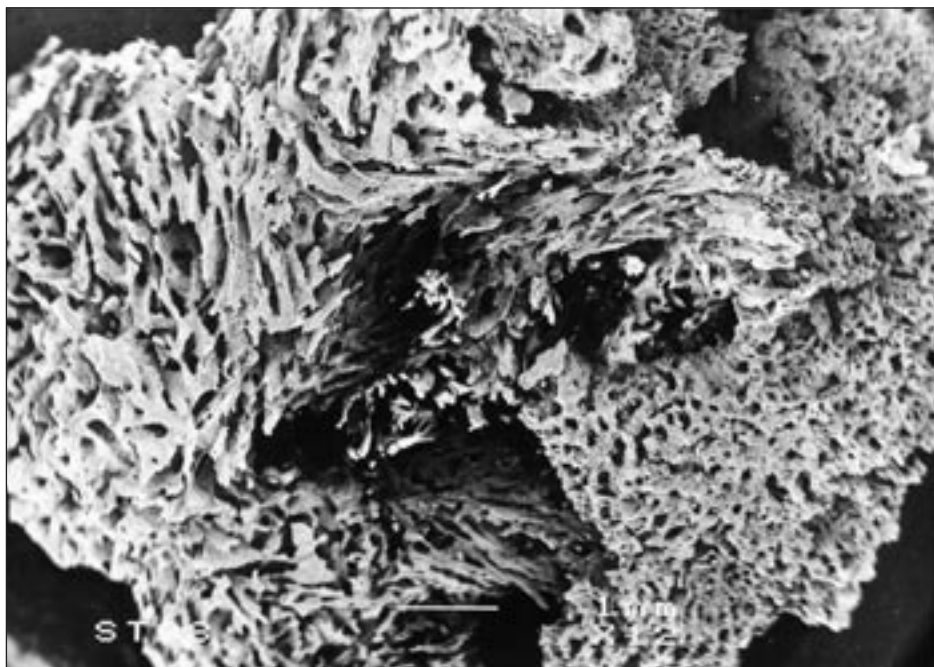


které splývají s kostí a distálním směrem od ní divergují tak, že vzniká obraz Codmanova trojúhelníku. Je to důkazem, že patologický proces zasahuje proximálněji než je dáno masivními osifikáty. V dřevěné dutině zůstala příměs hlíny a písku. Struktura nádoru se jeví v centru chaotická, skvrnitá, nehomogenní až homogenní, na periférii vytvářející zřetelné spikuly (**obr. 3**).

Mikroskopie

Morfologický obraz tkáně odebrané pro histologické vyšetření ukázal nádoro-

Obr. 3. Radiografie: Na distálním okraji nedestruované diafýzy femuru je laterálně patrný stín periostózy, který se splývá s kostí a tím vzniká obraz Codmanova trojúhelníku. Struktura nádoru je v centru chaotická, na periférii vytváří zřetelné spikuly.



Obr. 4. SEM (řádovací elektronová mikroskopie): Nádorová kostní tkáň převážně osteoplastického typu s různosměrným uspořádáním trámčů nádoru. x12

vou kostní tkáň převážně osteoplastického typu. V SEM (řádovací elektronový mikroskop) jsme sledovali trámečky nově vytvořené osteoplastické kosti. Jednotlivé části nádoru se vyznačují různosměrně uspořádanými trámci (**obr. 4**). Na novotvořených nádorových trámečkách jsme zaznamenali lytický a zároveň také plastický proces (**obr. 5, 6**). U *histologických řezů* nádorovými trámci bylo třeba vyšetřit větší počet odběrů, než se nám podařilo zachytit struktury s osteoidem. Nádorová kostní tkáň ukázala na *odvápňených řezech* různě silné a různě tvarované trámečky eozinofilní a bazofilní tkáně. Na těchto řezech lze také prokázat kolagenní vlákna, která tvoří specifickou složku organické kostní hmoty.

Na *neodvápňených řezech* zalitých do Eponu jsme nacházeli ložiskovitě nepravidelně vyznačená mineralizovaná místa nádorového osteoidu, který se barví modře. Některé trámečky splývají místy v kompaktní hmotu s výskytem cév. Další typy trámeček měly řídkou morfológickou stavbu s bazofilními silně mineralizovanými okraji. Nejtypičtější obraz trámeček na řezech se vyznačuje kombinací osteolytické destrukce na povrchu trámčů s atypickými lakunami po osteoklastech nebo po nádorových buňkách a zároveň tvorbou nepravidelně mineralizovaného osteoidu (**obr. 7**). Lakuny po buňkách typu osteocytů jsou patrné na polosilných řezech, v SEM a také při vyšetření nádorové kostní tkáně v LCSM (laserová řádovací elektronová mikrosko-

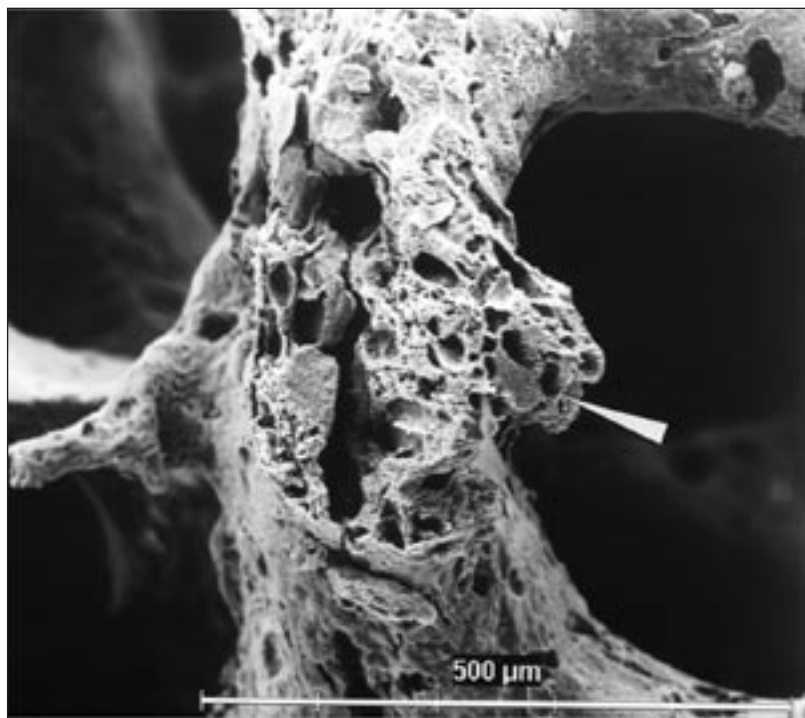
pie). Při vyšetření v LCSM jsme na jednotlivých optických řezech našli kombinaci osteolytické destrukce, místa s výskytem komůrek po osteocytech a náznak tvorby Haverského systému.

Diagnóza

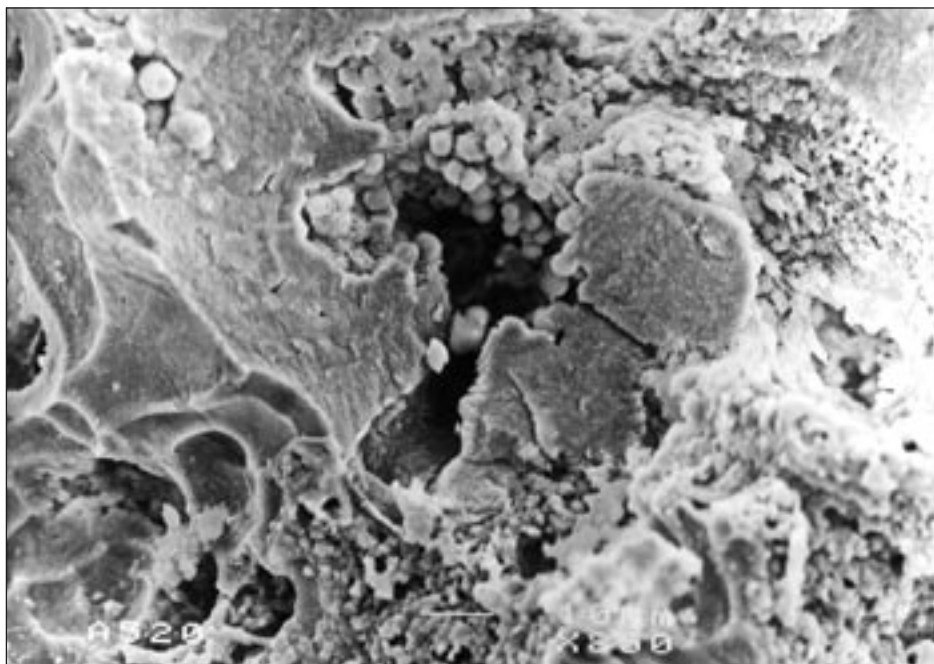
Jde o klasický případ osteogenního sarkomu. Nádor postihuje mladé jedince do cca 30 let věku a nejčastěji se vyskytuje na dlouhých kostech končetin, kde vyrůstá z metafýzy (růstové chrupavky). Jeho vzácnější lokalizaci na povrchu kalvy jsme našli u jedince středověkého až novověkého hřbitova v Kyjově o. Uherské Hradiště (Strouhal a sp. 1997).

Klinický průběh

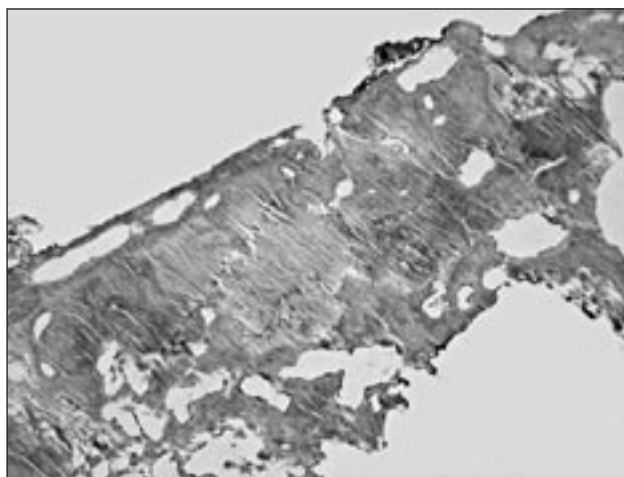
Nádor rostl pacientovi několik měsíců až let. Přes svůj obrovský objem nezpůsobil ztrátu levého bérce. Pacient se pohyboval těžce s nohou v koleni ztuhlou. Byla držena pohromadě tkání tumoru, v níž se „rozpustila“ distální polovina femuru, patela a proximální konce levých bérceových kostí. Přitom se zřejmě opíral o hůl, s jejíž pomocí mohl poskakovat po zdravé pravé noze. Nakonec byl nucen ulehnout a spolehnout se na pomoc svých blízkých. Jeho smrt způsobila asi nepřímá komplikace (hypostatické pneumonie).



Obr. 5. SEM: Zvětšený trámeček nádorové kosti s osteoplastickým procesem. x 200



Obr. 6. SEM: Detail nádorového trámečku s lytickým procesem a zbytky zachovalých buněk. x 850



Obr. 7. Polosilný neodvápňený řez barvený toluidinovou modří: Nepravidelně mineralizovaná místa nádorového osteoidu (tmavší zabarvení). Na povrchu trámečků je patrná osteolytická destrukce s lakunami různého typu. x 150

LITERATURA

1. BROTHWELL D. R.: Digging up Bones. London: British Museum (Natural History) 1972.
2. BROTHWELL D., SANDISON A. T. (eds.): Diseases in Antiquity. Springfield, Illinois: C.C. Thomas 1967.
3. STROUHAL E., VYHNÁNEK L., HORÁČKOVÁ L., BENEŠOVÁ L., NĚMEČKOVÁ A.: A case of osteosarcoma in a Medieval – Early Modern skull from Kyjov (Czech Republic). *Internat. J. of Osteoarcheology* 7: 82–90 (1997).

Adresa autora:

Prof. MUDr. PhDr. Eugen Strouhal, DrSc.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK

Kateřinská 32, Praha 2

e-mail: eugen.strouhal@lf1.cuni.cz

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ KOSTNÍ DENZITU U DOSPĚLÝCH NEMOCNÝCH S CYSTICKOU FIBRÓZOU

FACTORS AFFECTING BONE MINERAL DENSITY IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS

FILA L.¹⁾, MUSIL J.¹⁾, PIPKOVÁ R.²⁾, ZEMKOVÁ D.³⁾

¹⁾ Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol

²⁾ Klinika zobrazovacích metod UK 2. LF a FN Motol

³⁾ Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol

ABSTRAKT

Východisko

Nemocní s cystickou fibrózou jsou v riziku rozvoje osteopatie. V této práci jsme hodnotili vztah kostní denzity a běžně sledovaných klinických parametrů.

Metody a výsledky

Vztah kostní denzity a stavu výživy, stavu plicních funkcí a bakteriální kolonizace dýchacích cest byl retrospektivně hodnocen na souboru 50 dospělých nemocných s cystickou fibrózou (26 žen a 24 mužů, průměrný věk $24,9 \pm 3,9$ roku), vztah kostní denzity a zánětlivých parametrů ve stabilní fázi onemocnění pak na podsouboru 39 nemocných (21 žen a 18 mužů, průměrný věk $24,6 \pm 3,6$ roku). Prevalence osteopatie činila 36 %. Byla prokázána signifikantní korelace stavu výživy (body mass index, $p=0,0015$) a parametru zánětu (koncentrace C-reaktivního proteinu, $p=0,0091$) s kostní denzitou v oblasti bederní páteře (T-skóre) a tendence ke korelaci u stavu plicních funkcí (usilovně vydechnutý objem za první vteřinu, $p=0,0552$). Nebyla zjištěna korelace kostní denzity s bakteriální kolonizací dýchacích cest a dalšími parametry zánětu (počet neutrofilů a koncentrace imunoglobulinu G).

Závěry

Z běžně sledovaných klinických parametrů u dospělých nemocných s cystickou fibrózou svědčí pro riziko rozvoje osteopatie horší stav výživy, horší plicní funkce a výraznější

systemová zánětlivá odezva na bronchopulmonální infekci hodnocená pomocí koncentrace C-reaktivního proteinu.

Klíčová slova: cystická fibróza – osteopatie – epidemiologie – dospělý věk.

ABSTRACT

Background

Patients with cystic fibrosis are at risk of development of bone disease. In this paper we evaluate relationship between bone mineral density and routinely monitored clinical parameters.

Methods and Results

We retrospectively evaluated relationships between bone mineral density and nutritional status, pulmonary function and bacterial colonization of airways in 50 adults with cystic fibrosis (26 females and 24 males, aged $24,9 \pm 3,9$ years), relationships between lumbar spine bone mineral density and inflammatory markers in stable disease were evaluated in subgroup of 39 patients (21 females and 18 males, aged $24,6 \pm 3,6$ years). Prevalence of bone disease reached 36 %. We found significant correlation between bone mineral density (T-score) and nutritional status (body mass index, $p=0,0015$) and concentration of C-reactive protein ($p=0,0091$). Pulmonary function tends to correlate with bone mineral density (forced expiratory volume in 1 sec. % predicted, $p=0,0552$). We did not reveal any significant correlation between bone mineral density and bacterial colonization of airway and further inflammatory markers (neutrophil cell count and concentration of immunoglobulin G).

Conclusion

Among routinely monitored clinical parameters in adults with cystic fibrosis, worse nutritional status, worse pulmonary function and prominent systemic inflammatory response to bronchopulmonary infection expressed as concentration of C-reactive protein, give evidence for risk of development of bone disease.

Key words: cystic fibrosis – bone disease – epidemiology – adulthood.

V posledních desetiletích se u nemocných s cystickou fibrózou (CF) setkáváme díky prodlužujícímu se věku s dříve nepozorovanými projevy tohoto onemocnění. Jedním z nich je i osteopatie. V registru

americké Cystic Fibrosis Foundation (CFF) je osteopatie uváděna u 9 % dospělých s CF (4).

Histomorfometricky jde o unikátní typ kostního postižení s redukcí kortikální

i trabekulární složky a na celulární úrovni se sníženou osteoblastickou a vystupňova-
nou osteoklastickou aktivitou (8).

Mezi potenciální příčiny osteopatie u nemocných s CF patří malnutrice, malab-
sorpce vitamínu D, hypogonadizmus, opožděná puberta, fyzická inaktivita, léčba
kortikosteroidy a chronická plicní infekce s opakovanými exacerbacemi (10).

V této práci jsme sledovali závislost kost-
ní denzity dospělých nemocných s CF a běž-
ně vyšetřovaných klinických parametrů.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Retrospektivně jsme analyzovali soubor
dospělých nemocných s CF sledovaných na
Pneumologické klinice UK 2. LF a FN Motol
v období 1/03–6/04. Hodnocenými para-
metry byly bakteriální kolonizace dýchacích
cest, stav plicních funkcí (usilovně vydech-
nutý objem za první vteřinu v % náležitých
hodnot, [FEV1 % nál. hodn.]), stav výživy
(body mass index [BMI]), zánětlivé para-
metry (koncentrace C-reaktivního proteinu
[CRP] a imunoglobulinu G [IgG] a počet
neutrofilů) a kostní denzita. Kostní denzita
byla stanovena kvantitativní denzitomet-
rií v oblasti L páteře na přístroji CT-Twin
(Elscent, Izrael). Zaznamenána byla rovněž

tělesná výška pacientů. Statistické hodno-
cení bylo provedeno pomocí Pearsonova
korelačního koeficientu (vliv stavu plicních
funkcí, stavu výživy a zánětlivých parame-
trů na kostní denzitu) a analýzy rozptylu
(vliv bakteriální kolonizace na kostní denzi-
tu) s využitím statistického software Primer
of Biostatistics 6th ed., McGraw-Hill, 2005.

VÝSLEDKY

V období 1/03–6/04 bylo denzitomet-
ricky vyšetřeno 50 dospělých nemocných
s CF (26 žen a 24 mužů) s průměrným
věkem $24,9 \pm 3,9$ roku a průměrnou těles-
nou výškou $1,70 \pm 0,10$ m (z-skóre $-0,4 \pm 0,9$),
u kterých byl hodnocen vliv bakteriální

Parametr (n = 50)	Průměr ± sm. odch.
FEV1 (% nál. hodn.)	59 ± 24
BMI (kg/m ²)	$20,3 \pm 2,1$
Kostní denzita (T-skóre)	$-0,71 \pm 1,16$

Tab. 1. Hodnoty stavu plicních funkcí, stavu
výživy a kostní denzity v souboru dospělých
nemocných s cystickou fibrózou

Sm. odch. – směrodatná odchylka

FEV1 – usilovně vydechnutý objem
za první vteřinu

BMI – body mass index

Bakteriální kolonizace (počet pacientů)	Kostní denzita (T-skóre) průměr ± sm. odch.
Nekolonizovaní (n = 7)	$-0,69 \pm 0,70$
Kolonizace P. aeruginosa (n = 11)	$-1,15 \pm 1,27$
Kolonizace B. cenocepacia (n = 29)	$-0,57 \pm 1,17$

Tab. 2. Hodnoty kostní denzity u dospělých nemocných s cystickou fibrózou s ohledem na bakteri-
ální kolonizaci dýchacích cest

Sm. odch. – směrodatná odchylka

P. aeruginosa – Pseudomonas aeruginosa

B. cenocepacia – Burkholderia cenocepacia

kolonizace, stavu plicních funkcí a stavu výživy na kostní denzitu. Data jsou uvedena v **tabulkách 1 a 2**. Pro nízký počet nebyli do hodnocení vlivu bakteriální kolonizace zařazeni pacienti kolonizova-

ní *Stenotrophomonas maltophilia* (1 pacientka), *Burkholderia* (B.) *multivorans* (1 pacientka) a *B. stabilis* (1 pacientka). V podsouboru 39 nemocných (21 žen a 18 mužů) s průměrným věkem 24,6±3,6 roku

Parametr (n = 39)	Průměr ± sm. odch.
CRP (mg/l)	15,7±12,5
Neutrofily (počet x 10 ⁹ /l)	7,7±3,2
IgG (g/l)	19,0±4,5
Kostní denzita (T-skóre)	-0,65±1,09

Tab. 3. Hodnoty parametrů zánětu u dospělých nemocných s cystickou fibrózou ve stabilní fázi onemocnění

Sm. odch. – směrodatná odchylka

CRP – C-reaktivní protein

IgG – imunoglobulin G

Parametr	r	p
Stav plicních funkcí (FEV1 % nál. hodn.)	0,273	0,0552
Stav výživy (BMI)	0,436	0,0015
C-reaktivní protein	-0,412	0,0091
Neutrofily	-0,046	0,6849
Imunoglobulin G	-0,168	0,3079

Tab. 4. Korelace kostní denzity se sledovanými klinickými parametry

FEV1 – usilovně vydechnutý objem za první vteřinu

BMI – body mass index

Parametr	Test	Testová charakteristika	p
Bakteriální kolonizace	ANOVA	F = 0,96; v1 = 2; v2 = 44	0,389

Tab. 5. Vliv bakteriální kolonizace dýchacích cest na kostní denzitu

ANOVA – analýza rozptylu

Seznam použitých zkratk:

BMI – body mass index

CF – cystická fibróza

CFF – Cystic Fibrosis Foundation

CRP – C-reaktivní protein

CT – výpočetní tomografie

DEXA – dvouenergieová rentgenová absorpciometrie

FEV1 – usilovně vydechnutý objem za první vteřinu

IgG – imunoglobulin G

IL – interleukin

Nál. hodn. – náležitá hodnota

Sm. odch. – směrodatná odchylka

byl hodnocen rovněž vliv parametrů zánětu ve stabilní fázi onemocnění (u zbylých 11 pacientů nebyla potřebná data dostupná). Data jsou uvedena v **tabulce 3**.

Celkově činila prevalence osteopatie v našem souboru 36 %. Normální kostní denzita (T-skóre $\geq -1,0$) byla zjištěna u 32 pacientů (64 %), kostní denzita v pásmu osteopénie ($-1,0 > \text{T-skóre} > -2,5$) u 14 pacientů (28 %) a v pásmu osteoporózy (T-skóre $\leq -2,5$) u 4 pacientů (8 %).

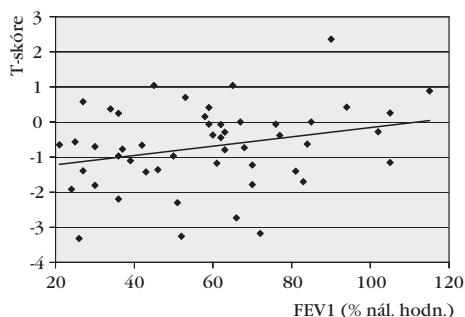
Výsledky korelace kostní denzity s věkem, stavem plicních funkcí, stavem výživy a zánětlivými parametry jsou uvedeny v **tabulce 4**, hodnocení vlivu bakteriální kolonizace je uvedeno v **tabulce 5**.

Signifikantní vztahy byly nalezeny při korelaci kostní denzity se stavem výživy a koncentrací CRP. Rovněž byla zjištěna tendence ke korelaci kostní denzity se stavem plicních funkcí. Nálezy jsou uspořádány do **grafů 1, 2 a 3**. Použité zkratky viz text.

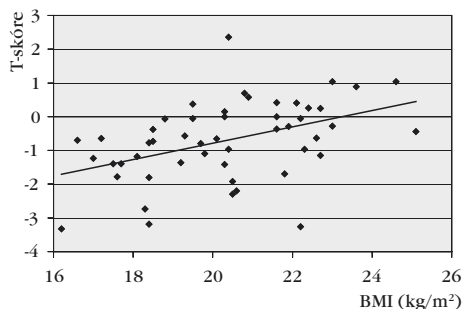
DISKUZE

Řada publikovaných prací svědčí pro skutečnost, že osteopatie je běžnou komplikací onemocnění u dospělých pacientů s CF. Prevalence osteopatie v našem souboru (36 %) je obdobná studii Elkina, ve které činila 38 %, a je tedy vyšší než údaje z výše zmíněného registru americké CFF (5). Nicméně, další autoři uvádějí prevalence ještě vyšší, např. Conway 66 % (3).

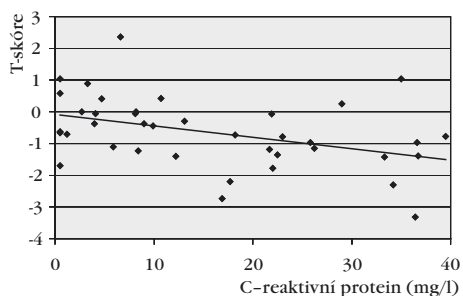
Námi zjištěná korelace kostní denzity se stavem výživy (BMI) a systémovými zánětlivými parametry (CRP) a tendence ke korelaci se stavem plicních funkcí (FEV1 v % nál. hodn.) je v souladu s prací Hawortha, kde byla pozitivní korelace zjištěna rovněž u míry fyzické aktivity (7). Obdobné výsledky referují i další autoři. Např. Ionescu proká-



Graf 1. Závislost kostní denzity na stavu plicních funkcí
($r = 0,273$; $p = 0,0552$)



Graf 2. Závislost kostní denzity na stavu výživy
($r = 0,436$, $p = 0,0015$)



Graf 3. Závislost kostní denzity na koncentraci C-reaktivního proteinu
($r = -0,412$, $p = 0,0091$)

zal korelaci kostní denzity již se ztrátou beztukové tělesné hmoty (fat-free mass), a to i tam, kde ještě nedošlo k poklesu BMI (11).

Vliv tělesné výšky, která je u pacientů s CF v takřka 30 % případů nižší než u obecné populace (6), v naší studii hodnocen nebyl, a to vzhledem k použité metodě kvantitativní CT denzitometrie, která vyšetřuje objemovou denzitu kostního minerálu. Zde oproti vyšetření plošné denzity metodou dvouenergií rentgenové absorpciometrie (DEXA) odpadá problém různé velikosti obrátle. Kvantitativní CT denzitometrie má však vyšší radiační zátěž než metoda DEXA (2).

Korelace se stavem plicních funkcí a s koncentrací CRP je výrazem systémových zánětlivých projevů chronické plicní infekce a vlivu cytokinů na kostní remodelaci. Produkce zánětlivých cytokinů (interleukin [IL] -1 β , IL-6 a faktor nekrotizující nádory) vede ke zmenšení kostní tvorby a zvýšení kostní resorbce (1). Haworth prokázal vztah vývoje obsahu kostního minerálu s koncentrací IL-6 a CRP, přičemž nezávislými prediktory vývoje množství kostního minerálu byly koncentrace IL-6, kolonizace B. cepacia a vývoj BMI (12). Skutečnost, že kostní denzita koreluje s koncentracemi IL-6 i CRP současně, je nejspíše dána tím, že IL-6 je hlavním induktorem syntézy CRP (13). Vztah kolonizace B. cepacia a kostní denzity pravděpodobně odráží větší prozánětlivý potenciál endotoxinu této bakterie (9).

Sami jsme však korelaci kostní denzity s bakteriální kolonizací nezjistili. Dále jsme neprokázali korelaci kostní denzity s dalšími parametry zánětu (počet neutrofilních leukocytů a koncentrace IgG). Vcelku lze říci, že přítomnost osteopatie u dospělých nemocných s CF je odrazem pokročilosti klinického stavu jako celku, daného přede-

vším stavem výživy a tíží bronchopulmonálního onemocnění.

ZÁVĚR

Prevalence osteopatie v našem souboru dospělých nemocných s CF činila 36 %. Z běžně sledovaných klinických parametrů korelovala kostní denzita (T-skóre) se stavem výživy (BMI) a koncentrací CRP a zaznamenali jsme tendenci ke korelaci se stavem plicních funkcí (FEV1 % nál. hodn.). Neprokázali jsme korelaci kostní denzity s bakteriální kolonizací dýchacích cest a ze zánětlivých parametrů s počtem neutrofilních leukocytů a koncentrací IgG.

Poděkování

Podpořeno VZ MZ CR 000 00064203

LITERATURA

1. ARIS, R. M., STEPHENS, A. R., ONTJES, D. A. et al.: Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Nov;162(5):1674-8.
2. BAIM S., WILSON C. R., LEWIECKI E. M. et al.: Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2005 Winter; 8(4):371-8.
3. CONWAY, S. P., MORTON, A. M., OLDROYD, B. et al.: Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000 Sep;55(9):798-804.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Patients Registry 2002 Annual Report, Bethesda, Maryland.

-
5. ELKIN, S. L., FAIRNEY, A., BURNETT, S. et al.: Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2001;12(5):366-72.
 6. HARDIN D. S.: GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis – a review of published studies. *Eur J Endocrinol*. 2004 Aug; 151 Suppl 1:S81-5.
 7. HAWORTH, C. S., SELBY, P. L., WEBB, A. K. et al.: Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1999 Nov; 54(11):961-7.
 8. HAWORTH, C. S., WEBB, A. K., EGAN, J. J. et al.: Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000 Aug;118(2):434-9.
 9. HAWORTH, C. S., SELBY, P. L., WEBB, A. K. et al.: Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004 Jul; 59(7):613-7.
 10. HECKER, T. M., ARIS, R. M.: Management of osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *Drugs* 2004; 64(2):133-47.
 11. IONESCU, A. A., EVANS, W. D., PETTIT, R. J. et al.: Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2003 Dec; 124(6):2220-8.
 12. VOLANAKIS, J. E.: Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001 Aug;38(2-3):189-97.
 13. ZUGHAIER, S. M., RYLEY, H. C., JACKSON, S. K.: Lipopolysaccharide (LPS) from *Burkholderia cepacia* is more active than LPS from *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* in stimulating tumor necrosis factor alpha from human monocytes. *Infect Immun*. 1999 Mar; 67(3):1505-7.

Adresa autora:

MUDr. Libor Fila

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Tel.: +420 224 436 601

Fax: +420 224 436 620

e-mail: libor_fila@seznam.cz

**OSTEOLOGIE 2004: KNOCHENHEILUNG – HEILE
KNOCHEN A 53. JAHRESTAGUNG NOV, LIPSKO,
1.–7. 3. 2004**

**OSTEOLOGIE 2004: KNOCHENHEILUNG – HEILE
KNOCHEN UND 53. JAHRESTAGUNG NOV,
LEIPZIG, 1.–7. 3. 2004**

KUKLÍK M.

Genetic department Praha 3 Olšanská 7

1st, 2nd a 3rd Medical faculty, Charles University, Prague

Faculty of Science, Prague

Ve dnech 1. až 7. 3. 2004 se konal v Lipsku tradiční kongres společného zasedání německých, rakouských a švýcarských osteologických společností OSTEOLOGIE 2004 s tematikou Knochenheilung – Heile Knochen a 53. Jahrestagung NOV (severoněmecká osteologická společnost).

Zasedání bylo rozděleno do několika tématických celků:

Experimentální fórum, zabývající se endoprotetikou a hojením implantátů, osteoblastem a osteoklastem, komplikacemi spojenými s endoprotetikou, metabolickými osteopatiemi. V sekci **volných přednášek** byla diskutována **problematika aktuální osteologie**. **Hlavním tématem kongresu byly fraktury ve stáří, stejně tak osteoporóza a sekundární osteoporóza a otok kostní dřeně, léčba osteoporózy, záněty a osteoporóza.**

Rozsáhlá byla posterová sekce (26 posterů). Dále proběhly workshopy na následující témata: pády, zobrazovací diagnostika a magnetoterapie.

NOV prezentovala 33 posterů. Ve 4 sekcích experimentálního fora zaznělo celkem 42 přednášek. Ve dvou sekcích volných přednášek, kam byl zařazen i náš příspěvek, bylo 18 příspěvků. V 9 sekcích hlavní tematiky bylo 48 přednášek. V sekci posterů bylo 26 plakátových sdělení. Vzhledem k rozsahu jednotlivých sdělení není možné je prezentovat in extenso, ale uvádíme jednotlivé vybrané přednášky v rozsahu většinou 1 až 2 z každé sekce, výjimečně více. Přednášky i postery byly buď v němčině nebo v angličtině, preferujeme především anglické.

Kongres proběhl v příjemném prostředí Lipska, s bohatým společenským a kulturním programem, včetně návštěvy radnice a koncertů hudby J.S Bacha v jeho působišti – Lipsku.

MINIMAL MATERIAL OSTEOSYNTHESIS (MMO) IN CRANIOMAXILO-FACIAL SURGERY BY LAG SCREW ONLY FIXATION – A COST-EFFECTIVE AND TIME-SPARING ALTERNATIVE

R. Verheggen¹, H.A. Merten²

¹ Department of Neurosurgery,

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
University of Göttingen, Germany

Introduction

Rigid fixation of bony fragments with miniplates has dramatically changed the treatment of isolated skull fractures and combined fractures of the skull, periorbit and /or midface as well as orbital surgery. The osteosynthesis with miniplates or microplates facilitates an exactly anatomical and correctly three-dimensional cranial and orbital reconstruction. In an attempt to evolve an inexpensive and simple technique of osteosynthesis and to minimise metal artefacts in computed tomography and magnetic resonance imaging we started using a single lag screw only fixation.

Material and Methods

Patients: In the last 32 months, 28 patients suffering either from an intraorbital process (12), a sphenoorbital meningioma (4), a comminuted fracture of the frontal bone (7) or complex reconstructive craniofacial procedures (5) underwent surgery. The bony fragments and flaps were fastened using a lag screw only fixation with the Mondeal® Titanium System (Tuttlingen, Germany).

Results

Clinical observations demonstrated a solid internal fixation and stability of the bony fragments without any evidence of displacement. Metal artefacts did not impair the radiographic diagnosis. In this series, no side effects e.g. loosening of screws, inflammation and unpredictable osseous resorptional process were obtained.

Conclusion

The technique of lag screw only fixation can replace a miniplate or microplate osteosynthesis because this method is simple, economical, allows a rigid fixation and reduces radiological artefacts and the amount of metallic implants. Concerning osteosynthetic techniques, not the plates but the screw fixation is decisive.

Keywords

osteosynthesis, lag screw only fixation, metallic implants

Corresponding author

PD. Dr Raphaela Verheggen, Department of
Neurosurgery, University of Göttingen
Robert-Koch Str. 40

37075 Göttingen

Germany

Telefon: 0049 – (0)551 39 8745

Fax: 0049 – (0)551 39 8794

E-mail: raphaela.verheggen@med.uni-goettingen.de

CLINICAL OUTCOME OF RECONSTRUCTIVE CRANIOMAXILLOFACIAL PROCEDURES IN ELDERLY PATIENTS

R. Verheggen¹, H.A. Merten²

¹ Department of Neurosurgery,

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
University of Göttingen, Germany

Introduction

Recent studies demonstrating a remarkable decline of perioperative mortality rates in elderly patients, encourage us to direct even complex reconstructive cranio-maxillofacial procedures. Several risk factors have been identified including high co-morbidity, reduced general condition and emergency operations. Despite controversies, we recommend osteoplastic surgical techniques (e.g. split calvarian techniques, osteotomies and osteosynthesis) due to a limitless and preserved osseous regenerative capacity even at an advanced age.

Material and Methods

Patients: In the last two years, 11 patients (6 males and 5 females) suffering either from an anterior fossa fracture combined with a rhinorrhea (5), a complex comminuted depressed fracture of the frontal bone (4) or a fronto-orbito-naso-ethmoidal fracture (1) underwent surgery. Surgical reconstruction of the cranial vault combined with split calvarian techniques or osteosynthetic procedures were performed in 10 patients. With the exception of one patient sustaining a fronto-orbito-naso-ethmoidal fracture without signs of rhinorrhea but reduced general condition (ASA IV) all patient were treated surgically.

Results

Surgery was performed using conventional bone plating systems or the so-called minimal material osteosynthesis (MMO) a lag-screw only fixation technique developed in our departments. With the exception of one patient, whose treatment was complicated on the basis of skin flap necrosis, healing was uneventful (n = 8). No patient developed a CSF fistula postoperatively. Follow-up investigations imply CT scanning and plain roentgenograms 6 months after surgery. CT scans revealed unchanged position of the osteosynthetic hardware and the bony flaps or fragments. No side effects e.g. loosening of screws, inflammation, and unpredictable osseous resorptional processes were observed.

Conclusion

Unlike bones formed by endochondral ossification, osteoporotic phenomena can be neglected in bones developed by intramembraneous ossification (neuro-/viscerocranium). Bone quality, structure, density and even increase of firmness by eburnification do not suffer dramatical changes even late in life. Therefore, age is not a limit for reconstructive cranio-maxillofacial surgery. In experienced hands and under consideration of basic principles of osteosynthesis and bone grafting and osteosynthetic techniques are safe and have a relatively modest risk.

Keywords

Minimal material osteosynthesis, lag screw only fixation, split calvarian technique, cranio-maxillofacial surgery

Corresponding author

PD. Dr. Raphaela Verheggen, Department of
Neurosurgery, University of Göttingen
Robert-Koch Str. 40
37075 Göttingen
Germany
Telefon: 0049 – (0)551 39 8745
Fax: 0049 – (0)551 39 8794
E-mail: raphaela.verheggen@med.uni-goettingen.de

MECHANISCHE REGULATION DER EXPRESSION VON HB-GAM (HEPARIN-BINDING GROWTH- ASSOCIATED MOLECULE) IN HUMANEN OSTEOBLASTÄREN ZELLEN

A. Liedert¹, P. Augat¹, A. Ignatius¹, H.-J. Hausser²
und L. Claes¹

¹ Institut für Unfallchirurgische Forschung und
Biomechanik, Universität Ulm

² Sektion Biochemie der Gelenks- und
Bindegewbserkrankungen, Universität Ulm

Einleitung

Mechanische Belastung ist nicht nur eine Voraussetzung für den Erhalt von Knochenmasse, sondern auch wichtig im Zusammenhang von Heilungs- und Adaptionsprozessen von Knochengewebe. Sie führt in den Knochenzellen u.a. zu einer veränderten Synthese von z.B. Wachstumsfaktoren, die das Knochenwachstum und den Umbau des Knochens beeinflussen. Die molekularen Mechanismen der Mechanorezeption durch Knochenzellen und der sich anschließenden zellulären Signalwege sind noch weitgehend unbekannt. In dieser Studie sollten am Beispiel der mechanisch induzierten Expressionerniedrigung von HB-GAM, einem an der

Regulation der Knochenbildung beteiligten Wachstumsfaktor, in osteoblastären Zellen die Mechanismen der Mechano-rezeption und die sich anschließenden Signalwege untersucht werden, die zu einer veränderten Expression von Genen durch mechanische Belastung führen.

Material und Methoden

Monolayer-Kulturen der Zelllinie SaOs-2 in Silikon-Schalen wurden zyklisch, uniaxial durch Vier-Punkt-Biegung gedehnt. Die Dehnung erfolgte im physiologischen Bereich (0,1 %) mit einer Frequenz von 1 Hz für 30 min. Die Expression von HB-GAM wurde durch semiquantitative RT-PCR über die integrierten optischen Dichten der Banden der Amplifikationsprodukte nach Agarosegelelektrophorese bestimmt und auf die Expression von GAPDH normiert. Zur Untersuchung der Beteiligung von Signaltransduktionswegen wurden spezifische Inhibitoren sowohl zu den Stimulationsansätzen als auch zu den nicht stimulierten Kontrollen zugefügt. Statistik: Student-t-Test.

Ergebnisse

Mechanische Stimulation führte zu einer Expressionserniedrigung von HB-GAM um $28 \pm 4\%$ ($p < 0,001$) unmittelbar nach Beendigung der Stimulation. Bei den Inhibitions-Experimenten führten die verwendeten Inhibitoren zu keinem signifikanten Unterschied zwischen der HB-GAM-Expression der Inhibitor-enthaltenden stimulierten Probe und der Inhibitor-enthaltenden nicht-stimulierten Kontrolle. Interessanterweise führte das Peptid GRGDSP auch ohne mechanische Stimulation bereits zu einer Erniedri-

gung der HB-GAM-Expression um $45 \pm 10\%$ ($p < 0,05$).

Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass mechanische Stimulation osteoblastärer Zellen zu einer raschen Erniedrigung der Expression von HB-GAM führt. Aus den Inhibitorexperimenten folgt, dass für den

expressionserniedrigenden Effekt der mechanischen Stimulation die Integrität des Aktin-Cytoskeletts, Ca^{2+} -Ionenkanäle vom mechanosensitiven und vom Spannungs-sensitiven Typ sowie eine ungestörte Zell-Zell-Kommunikation über "gap-junctions" erforderlich sind. Die Expressionserniedrigung durch Inhibitoren der Zell-Matrix-Wechselwirkung ohne mechanische Stimulation deutet darauf hin, daß diese Wechselwirkungen an der Regulation der Basalexpression von HB-GAM beteiligt sind.

Keywords

Heparin-Binding Growth-Associated Molecule, Osteoblasten, Mechanische Belastung, Signaltransduktion, Mechanotransduktion

Korrespondenzadresse

Dr. Astrid Liedert
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm
Helmholtzstraße 14, 89081 Ulm
Tel. 0731-50023494
Fax: 0731-50023498
e-mail: astrid.liedert@medizin.uni-ulm.de

ZYKLISCHE MECHANISCHE BELASTUNG VON UNDIFFERENZIIERTEN HUMANEN MESENCHYMALEN STAMMZELLEN (hMSCs) STIMULIERT DIE OSTEOCHONDRALE DIFFERENZIERUNG IM IN-VITRO MODELL.

Friedl G.¹, Windhager R.¹, Rehak I.¹, Schmid H.², Schauenstein K.³

¹ Universitätsklinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie Karl-Franzens-Universität Graz (KFUG)

² Institut für Medizinische Biochemie und Medizinische Molekularbiologie, KFUG, Österreich

³ Institut für Pathophysiologie, KFUG, Österreich

Der Einfluß mechanischer Kräfte auf den Knochenaufbau ist seit 135 Jahren bekannt (Wolff). Mesenchymalen Stammzellen nehmen dabei eine zentrale Position ein: einerseits stellen sie den Mutterzellpool osteochondraler Zelllinien dar, andererseits sind sie maßgeblich an der Regulation der Osteoklastogenese beteiligt. Die Mechanotransduktion an humanen mesenchymalen Stammzellen wurde in einem in-vitro Modell evaluiert.

Aus unserer umfangreichen Stammzellbank wurden konsekutiv (Probandenalter 39 bis 83 Jahre) humane mesenchymale Stammzellen (hMSCs) entnommen, ex-vivo expandiert und schließlich für insgesamt 4 Tage mechanisch gestresst (3000 microstrain, 20 min / 4 Stden). Als Vergleichsgruppen dienten unstimulierte hMSCs-Proben.

Die mechanische Stimulation der hMSCs-Proben führte zu einer signifikanten Verminderung der Zellgesamtzahl (-17 %). Die Bestimmung der ALP-Aktivität in der Leergruppe ergab eine erwartete hohe interindividuelle Varianz (Bereich von 7,5 bis 350 ng pNPP/min/XTT), wobei die hMSCs

männlicher Probanden eine um 40% höhere ALP aufwiesen als die weiblicher. Nach mechanischer Stimulation kam es bei den männlichen Samples zu einer Steigerung der ALP um weitere 123%, während sich bei den weiblichen Probanden nur gering wechselnde Aktivitätsänderungen zeigten (+14%, von -41% bis +37%). Die Bestimmung der Kalziumkonzentration in der ECM ergab ein vergleichbares Bild mit +169% für stimulierte hMSCs männlicher Probanden versus +7,9% weiblicher (range -22,4% bis +40,6%). Die Genexpressionsanalyse osteo- und chondroblastärer Markergene ergab ebenfalls erwartungsgemäß eine hohe interindividuelle Variabilität, wobei in den unstimulierten Leergruppen alle frühen Markergene bereits detektierbar waren. Interessanterweise zeigten jene hMSCs-Samples mit niedriger ALP Grundaktivität nach mechanischer Stimulation eine signifikante Steigerung der Genexpression für Marker der frühen Chondrogenese (insges. durchschnittlich +329%), während solche mit hoher ALP mit keiner bzw. sogar einer deutlichen Herunterregulierung der Genexpression reagierten. Die osteoblastären Markergene zeigten hingegen ein umgekehrtes Expressionsmuster nach mechanischer Stimulation (insges. durchschnittlich +76% versus -3% bei hMSCs-Samples mit niedrigen versus hohen ALP-Aktivitäten).

Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept von A.Caplan, wonach sich die Population der hMSCs aus individuell unterschiedlich prädiffenzierten Subpopulation zusammensetzt, deren Detektion aufgrund fehlender spezifischer Marker bislang unmöglich ist. Interessant erscheint uns der gefundene Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Ausgangs-ALP-Aktivität der individuellen hMSCs-Population

und der Differenzierungsneigung durch mechanische Stimulation. Die Evaluierung physiologischer Einflußgrößen auf die unterschiedliche Zusammensetzung der hMSCs-Population könnte daher von großer klinischer Bedeutung sein.

Korrespondenzadresse:

Universitätsklinik für Orthopädie
und orthopädische Chirurgie
Karl-Franzens-Universität Graz (KFUG),
Auenbruggerplatz 9-11, A-08036 GRAZ /
Österreich

DER EINFLUSS LÖSLICHER ZYTOKINREZEPTOREN AUF OSTEOKLASTEN UND ODONTOKLASTEN IM RAHMEN EXPERIMENTELLER ZAHNBEWEGUNG

W. Götz¹, D. Zhang², A. Kavarizadeh¹ und A. Jäger¹

¹ Oralbiologische Grundlagenforschung, Poliklinik
für Kieferorthopädie, Universität Bonn

² Dental School, Department of Orthodontics, Jilin
University, PR China

Einleitung

Während Osteoklasten im Rahmen physiologischer und induzierter Zahnbewegungen Alveolarknochen abbauen, treten Zahnhartsubstanz resorbierende Odontoklasten bei Zahnwurzelresorptionen auf. Wurzelresorptionen bei kieferorthopädisch induzierter Zahnbewegung stellen unerwünschte Nebenwirkungen dar. Die proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1- α (IL-1 α) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) spielen eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung beider Zellarten. Eine gezielte Beeinflussung der Zytokinaktivität kann durch die Applikation löslicher Zytokinre-

zeptoren erreicht werden. Bereits früher konnten wir zeigen, dass eine derartige Behandlung in einem mechanisch induzierten Wurzelresorptionsmodell zu einer Hemmung der Resorptionsvorgänge führt.

Material und Methoden

Bei 80 männlichen Ratten wurden die rechten oberen ersten Molaren mit Hilfe einer Zugfeder nach mesial bewegt. Beginnend einen Tag vor Einsetzen der Apparatur erfolgte bei 3 Gruppen mit jeweils 20 Tieren eine tägliche intraperitoneale Injektion von 2 ml des löslichen Rezeptors für IL-1, des löslichen Rezeptors für TNF α und eine Kombination aus beiden. 20 Tiere dienten als Kontrolle. In jeder Gruppe wurden jeweils 5 Tiere nach 3, 6, 9 und 12 Tagen getötet, Zahnbewegungen gemessen und die Oberkieferhälften für histologische und histomorphometrische Analysen aufgearbeitet. Zur Identifikation von klastischen Zellen wurden TRAP-Färbung und Immunhistochemie für den Makrophagenmarker ED1 durchgeführt. Die Serumkonzentrationen für IL-1 α und TNF- α wurden mit Hilfe von ELISAs gemessen. Zur Analyse lokaler Effekte wurde das Auftreten von IL-1 α , TNF- α und ihrer Rezeptoren, sowie von weiteren Komponenten (Interleukin-6 (IL-6), induzierbare Stickoxid-Synthase (iNOS), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)) immunhistochemisch, sowie die Expression von IL-1 α , TNF- α , IL-6 und iNOS mit Hilfe der in-situ Hybridisierung untersucht.

Ergebnisse

Bei allen pharmakologisch behandelten Tieren war das Ausmaß der Zahnbewegung um ca. 50% reduziert. Die Anzahl der

Osteoklasten auf den Knochenoberflächen in diesen Gruppen war nach 9 bzw. 12 Tagen signifikant vermindert. Gleiches galt für die Anzahl der Odontoklasten auf den Wurzeloberflächen. Es zeigten sich zwar systemische Effekte bzgl. der Serumlevel von IL-1 α und TNF- α , aber keine lokalen Unterschiede hinsichtlich der Expression und des Auftretens der untersuchten Zytokine und verwandter Faktoren. Unterschiede im immunreaktiven Muster für ED1 zwischen unbehandelten und behandelten Tieren lassen jedoch funktionelle Auswirkungen auf den Zellstoffwechsel von Osteo- und Odontoklasten vermuten.

Diskussion

Die systemische Applikation von löslichen Rezeptoren proinflammatorischer Zytokine bestätigte deren Rolle im Rahmen der Umbauvorgänge bei orthodontischen Zahnbewegungen. Eine Beeinflussung erfolgte jedoch bezüglich der Osteoklasten und Odontoklasten in gleicher Weise und verhindert daher eine gezielte Vermeidung der Wurzelresorptionen. Auf der Gewebesebene scheint es zu keinen Einflüssen auf das Netzwerk der untersuchten Zytokine innerhalb der untersuchten Zeitfenster nach induzierter Zahnbewegung zu kommen.

Keywords

Osteoklasten, Odontoklasten, lösliche Zytokinrezeptoren, Zahnbewegung, Wurzelresorption

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Werner Götz, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Zentrum

für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
Poliklinik für Kieferorthopädie,
Oralbiologische Grundlagenforschung,
Welschnonnenstr. 17, D-53111 Bonn,
Tel.: 0228-287-2116, Fax: 0228-287-2588,
e-mail: wgoetz@uni-bonn.de

RESORPTION VON KNOCHENERSATZMATERIALIEN DURCH HUMANE OSTEOKLASTEN

A. F. Schilling, S. Filke, S. Brink, M. Gebauer,
T. Schinke, M. Amling

Einleitung

Biomaterialien der dritten Generation werden mit dem Ziel entwickelt, dass ihre Implantation dem Körper hilft sich selbst zu heilen. Eine erwünschte Eigenschaft für Knochenersatzmaterialien ist daher die Fähigkeit am physiologischen Remodeling-prozeß des Knochens teilzunehmen. Sie müssen von Osteoklasten resorbiert werden können, um nachfolgend von Osteoblasten durch neuen Knochen ersetzt zu werden. Bisher ist die einzige Möglichkeit, diese Eigenschaft zu testen der Tierversuch mit all seinen Problemen wie Ethik, speziesspezifischen Merkmalen, Kosten und begrenzter Übertragbarkeit auf den Menschen. Um diese Probleme zu lösen, haben wir einen in vitro Assay designed, entwickelt, charakterisiert und standardisiert, der die Kultivierung humaner Osteoklasten direkt auf Biomaterialien erlaubt.

Material und Methoden

Osteoklasten-Vorläuferzellen wurden über eine Dichtegradienten-Zentrifugation aus humanem Knochenmark und peripherem Blut aufgereinigt und unter Anwesenheit der Cytokine M-CSF und RANKL über 4

Wochen auf PMMA und Calcium-Phosphat Zement kultiviert. Zeitgleiche Kulturen auf Dentin dienten als interner Standard. Die Kulturen wurden morphologisch, über ein molekulares Expressionsprofil und funktionell im Pit Assay charakterisiert. Eine Quantifizierung der Resorptionsleistung erfolgte über Rasterelektronenmikroskopie der resorbierten Oberfläche mit anschließender Computer-unterstützter Bildanalyse.

Ergebnisse

Der hier vorgestellte Assay liefert homogene Kulturen multinucleärer Zellen, die die spezifischen Marker von Osteoklasten exprimieren (Carboanhydrase II (CA2), Calcitonin-Rezeptor (CTR), Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP9), Tartratesistente saure Phosphatase (TRAP)), und Knochen resorbieren. Die Verwendung von Dentin als internem Standard erlaubt eine relative Quantifizierung der Resorption eines beliebigen Biomaterials im Verhältnis zu normaler Osteoklastenaktivität auf Knochen. Dieses wird demonstriert durch eine „Iso-Knochen“ Resorbierbarkeit eines klinisch genutzten Calcium-Phosphat Zementes im Vergleich zu unresorbierbarem PMMA.

Diskussion

Wir stellen hier ein Modell-System vor, dass eine standardisierte Messung der Resorbabilität von Biomaterialien durch humane Osteoklasten erlaubt. Dieses System vermindert die Anzahl notwendiger Versuchstiere im Laufe der Entwicklung neuer Knochenersatzmaterialien und ermöglicht bereits vor der klinischen Verwendung eine Testung des Biomaterials im humanen System. Molekular auf spezifische zelluläre Reaktionen und individuelle

Besonderheiten des einzelnen Patienten maßgeschneiderte Biomaterialien versprechen große Fortschritte für die Zukunft der Implantatologie. Der klinisch tätige Unfallchirurg, der Ingenieur in der biomedizinischen Forschung und vor allem der Patient könnten von der Verfügbarkeit und Nutzung eines präklinischen Testsystems für die Beurteilung der Resorptionsqualität profitieren. Der hier vorgestellte Assay erlaubt, diese Beurteilung und ermöglicht damit die Auswahl der besten Knochenersatzmaterialien für ihren Einsatz im menschlichen Körper.

Keywords

Biomaterialien, humane Osteoklasten, Resorption, Zellkultur

Korrespondenzadresse

PD. Dr. Michael Amling
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf,
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
Tel: 040-42803-6083,
Fax: 040-42803-8010,
e-mail: m.amling@uke.uni-hamburg.de

HUMANE SPONGIOSA ALS NATÜRLICHES VORBILD IN DER ENTWICKLUNG NEUER KNOCHENERSATZMATERIALIEN

Gerhard Herr und Edgar Soldner*
Science Consulting in Biomedicine, Wetzlar
*BG Unfallklinik Frankfurt a.M.

Die Transplantation von autogenem spongiossem Knochen, von Matti 1931 eingeführt, stellt das Verfahren der Wahl in der Behandlung von Knochendefekten

und Frakturen dar. Deren überragende biologische Wirksamkeit erklärt sich aus ihrer sehr komplexen Zusammensetzung und Gewebearchitektur. Die Extrazellulärmatrix dieses hoch porösen Knochens weist neben seinen strukturellen Hauptanteilen Kollagen und Mineral u.a. zahlreiche endogene Wachstums- und Differenzierungsfaktoren (GDFs) auf; die zellulären Komponenten umfassen die verschiedenen Arten von Knochenzellen sowie die multiplen Zellformen des Knochenmarks einschließlich stromaler Gewebestrukturen und ernährender Gefäße. Alle diese Anteile wirken im Rahmen des physiologischen Umbaus sowie bei Fraktur- und Defektheilung zusammen. Die biologische Wertigkeit eines Transplantates für die Knochenregeneration lässt sich anhand von 5 Kriterien erfassen: i) osteogene Aktivität durch übertragene Zellen, ii) osteoinduktive Aktivität durch BMPs und andere GDFs, iii) osteokonduktive Eigenschaften durch geeignete Oberflächenstruktur, Zusammensetzung und Porosität, iv) Vaskularität durch Anwesenheit von funktionellen Blutgefäßen und v) biomechanische Stabilität [4]. Humane Spongiosa weist u.a. folgende strukturellen Parameter auf: volumetrische Dichte: $22,8 \pm 4,29\%$, mittlere Trabekeldurchmesser: $136,6 \pm 4,5 \mu\text{m}$, mittlere Porenweite: $529,6 \pm 22,9 \mu\text{m}$, spezif. Oberfläche/Volumen $17,3 \pm 2,11 \text{ mm}^2/\text{mm}^3$, Druckfestigkeit: 2–12 MPa, Zugfestigkeit 10–20 MPa [1–3]. Diese Eigenschaften und Struktur bieten mehrere biologische Vorteile. Die große Makroporosität und hohe spez. Oberfläche ermöglichen eine große Zahl und hohe Dichte an osteoblastären Zellen und ausreichend Volumen für Knochenmark bei gleichzeitig geringer Knochenmasse, was auch ein schnelles Remodeling erlaubt. Ferner steht aufgrund der hohen Porosi-

tät für den sich neu bildenden Knochen ausreichend Volumen zur Verfügung. Die geringen Trabekel-durchmesser machen keine zentralen Havers-Gefäße mehr erforderlich, sondern die Knochenzellen werden durch Blutgefäße und Sinusoide im Knochenmark ausreichend ernährt. In der Knochenregeneration durch autogene Spongiosa-Transplantate spielt die osteogene Aktivität durch transplantierte überlebende Zellen vor allem in der Frühphase die entscheidende Rolle, die sich polytop auf den alten Transplantattrabekeln entwickelt. Die biologischen Wirkungen der endogenen GDFs wie BMPs, TGFs, IGFs u.a. kommen aufgrund des vollen Mineralgehaltes der Spongiosa nur verzögert im Rahmen des späteren Remodelings des Regeneratknochens zur Entfaltung und tragen hiermit zu einer nachhaltigen Osteoneogenese bei. Die Osteokonduktion ist in ihrer Wirkung grundsätzlich begrenzt und den osteogenen und osteoinduktiven Aktivitäten nachgeordnet und kommt nur ergänzend zur osteogenen Transplantataktivität hinzu. Die biomechanische Stabilität von Spongiosa ist 10-20 geringer als die corticaler Transplantate, was aber durch den Einsatz von osteosynthetischen Verfahren leicht kompensiert werden kann, sodass in der Gesamtgewichtung die Vorteile klar überwiegen. Die osteogene Aktivität der Spongiosa stellt sich als komplexes multizelluläres Geschehen dar, da neben den endostalen Osteoblasten und Osteocyten auch große Volumina an Blutmark einschließlich darin vorhandener Osteoprogenitor- und stromaler Stammzellen übertragen werden. Insbesondere die verschiedenen hämatogenen Zellen des Knochenmarks sezernieren nach Transplantation und Gerinnung eine Vielzahl von biologischen Faktoren mit synergistischer

Wirkung (TGFs, PDGFs, VEGF u.a.), die osteostimulativ und angiogenetisch wirksam sind. Hierdurch wird das Überleben von Spongiosa-Transplantaten sowie deren Anschluss an das Gefäßbett erleichtert, was wesentlich zu ihrer besonderen osteogenen Wirksamkeit beiträgt. Die autogene Spongiosa erfüllt somit die meisten der oben genannten 5 Kriterien der biologischen Wertigkeit eines Transplantates. In der Entwicklung neuer Materialien für den Knochenersatz sollte die entscheidende Rolle osteogener Zellen sowie Struktur und Eigenschaften der Spongiosa ausreichend berücksichtigt werden, was mittels Tissue Engineering oder in-situ-Beimpfung von prozessierter allogener Spongiosa mit autogenem Knochenmark erreicht werden könnte.

Literatur

1. MERZ, W. UND SCHENK, R. (1970) Quantitative structural analysis of human cancellous bone. *Acta anat.* 75:54-66
2. RECKER, R. (1990) (ed.) Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation. CRC Press, Boca Raton, USA
3. SHORS, E. AND HOLMES, R. (1993) Porous Hydroxyapatite. In: Hench, L., Wilson, J.(eds.) *An Introduction to Bioceramics*, Vol.1, World Scientific Publishing, Singapore, pp 181-198
4. SOLDNER, E. UND HERR, G. (2001). Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma Berufskrankh* 3:256-269

INFLUENCE OF HEPARIN-INDUCED EXTRACORPORAL LDL PRECIPITATION ON VITAMIN D AND BONE METABOLISM

K. Reinhardt¹, A. Schrameyer-Wernecke¹,
F. U. Beil¹, R. Jung² und H.-P. Kruse³

-
- ¹ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik I
² Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Klinisch-Theoretische Medizin I, Institut für Klinische Chemie/Zentrallaboratorien
³ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik IV

Introduction

In patients with severe familial hypercholesterolemia and coronary heart disease sometimes no sufficient decrease of serum concentrations of LDL cholesterol can be achieved by diet and medical treatment. In these cases a heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P. apheresis) can be performed. Until now only few data about the possible influence of H.E.L.P. on vitamin D and bone metabolism have been published. The aim of this study was to evaluate the influence of H.E.L.P. performed once weekly over a longer time of observation.

Patients

Investigated were 10 patients (7 men and 3 women), mean age 49 years. All patients had heterozygous familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. Three patients had arterial hypertension and eight patients Lp(a) levels above 25 mg/dl.

Methods

H.E.L.P. apheresis was performed once a week. At the beginning and after 2 years of treatment the following laboratory parameters have been determined: Serum: 25(OH)D₃ (normal range: 7–35 µg/l), 1,25(OH)₂D₃ (20–67 ng/l), osteocalcin (3.5–11.8 µg/l), bone specific alkaline phos-

phatase (8.0–16.8 µg/l), calcium (2.13–2.63 mmol/l), inorganic phosphate (0.77–1.50 mmol/l). Urine: Deoxypyridinium crosslinks (2.5–5.5 nmol/mmol creatinin). Besides these parameters of vitamin D and bone metabolism parameters of lipid metabolism and blood coagulation were under control.

Results

The 25(OH)D₃ decreased significantly by –23% (23.7, after 2 years 17.4, $p=0.037$) and 1,25(OH)₂D₃ by –42% (51.3 vs. 28.7, $p=0.005$). Osteocalcin also decreased by –36% (13.1 vs. 6.3, $p=0.037$) whereas bone specific alkaline phosphatase remained unchanged. Deoxypyridinium crosslinks were after 2 years of LDL apheresis within the normal range. Serum calcium and inorganic phosphate showed no variations. Concerning hypercholesterolemia H.E.L.P. apheresis led to a nearly normalization of the parameters of lipid metabolism.

Discussion

H.E.L.P. apheresis once weekly over a longer period of two years leads to a significant decrease of vitamin D metabolites, possibly caused by elimination during apheresis. It remains unknown whether the reduction of osteocalcin concentration is due to the same mechanism or due to an inhibition of osteoblast activity. Normal values of deoxypyridinium crosslinks argue against a significant influence of heparin that may increase bone resorption under certain circumstances.

It is concluded that in intermittent long term LDL apheresis 25(OH)D₃ levels should be monitored every six months. If low levels (<16 µg/l) occur vitamin D supplementation

is indicated to prevent bone loss and development of osteoporosis.

Keywords

Vitamin D, bone metabolism, H.E.L.P. apheresis, hypercholesterolemia.

Corresponding address

Prof. Dr. med. H. P. Kruse, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Tel: 040/42803-3942, Fax: 040/42803-5466
e-mail: h.kruse@uke.uni-hamburg.de

MULTIPLE CARTILAGINEOUS EXOSTOSES AND ENCHONDROMATOSES

M. Kuklík, Ivo Mařík, I. Julišová, R. Štědrý
Genet. Dept., 2. LF UK, Prague

We studied a group of 27 patients with hereditary multiple exostoses, which have a loss of heterozygosity for EXT. Loss of the normal allele give rise clonal osteochondroma. Long-term follow up of patients is necessary. Growing bony lumps and bumps are indicated to surgical intervention. Histological investigation differentiates grading of malignancy (chondrosarcoma). The markers with tendency to malignancy were examined in a group of our patients, too. Enchondromatosis and other atypical forms (e.g. Maffucci syndrome) we determined as fresh (postzygotic) autosomal dominant mutation (blastopathy) in our 14 patients without genetic risk for siblings. Biochemical investigation proved high bone turnover. Both markers of bone resorption (serum acid phosphatase, urine pyridinoline and deoxypyridinoline)

and osteosynthesis (calcitonine and bone isoenzyme of alkaline phosphatase) were elevated. Tissue cultures of patients with exostoses and enchondromatoses have been studied, too. We suppose similar cell changes in tissue cultures with abnormal shape and division. It could be a result of defect regulation of cell proliferation due to mutations of oncogenes, antioncogenes and other regulatory genes. Their products were monitored and some were elevated, Ca 19-9, Ca 72-4 and NSE, the expression is variable. Genetic counselling is based on the mode of AD inheritance.

Key words

Multiple exostoses, enchondromatoses, genetics, management

Korrespondenzadresse

Genet. Dept., 2nd Med.Fac., Charles Univ., Prague Herrn MD. PhD. Kuklík Olsanská 7 CZ 130 00 Prague 3
Telefon: +420603841137, Fax: +420272764787,
E-mail: honza.kuklik@volny.cz

THREE DIMENSIONAL BONE MICROARCHITECTURE ASSESSMENT IN VIVO: STRUCTURES AND MECHANISM OF BONE LOSS

M. Neff¹, M. A. Dambacher², L. Qin³

¹ Center for Osteoporosis Zurich, Switzerland

² Dept. of Rheumatology and Rehabilitation, University Clinic Balgrist, Zurich, Switzerland

³ Chinese University of Hongkong (PR of China)

According to the definition of osteoporosis bone mass and bone structures play an important role in the skeletal resistance to fracture. Bone strength, stiffness and

elastic modulus are positively related to bone "quantity" and bone "quality". The mechanical strength e.g. depends on the integrity of trabecular bone as well as on the integrity of cortical bone.

A new developed pQCT which allows direct 3D examinations non invasively in vivo in humans is presented. Apart from the volumetric density of trabecular and cortical bone, microarchitectural features like trabecular number, trabecular thickness, trabecular separation, bone surface, cortical thickness and relative bone volume can be quantified. With FE-analysis even the individual fracture risk can be calculated.

The authors show results from measurements in osteoporotic subjects, but also results from cases of osteomalacia, beta-thalassaemia, primary and secondary hyperparathyroidism, in osteogenesis imperfecta and in anorexia nervosa. In addition therapeutic effects on the microarchitecture are shown.

Keywords

Bone structures, Bone structures in vivo, Osteoporosis

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.A. Dambacher, Universitätsklinik
Balgrist, Abt. Physikalische Medizin u.
Rheumatologie, Forchstrasse 340, CH-8008
Zürich
Tel. 0041/1/386-1660, Fax. 0041/1/386-
1659
e-mail: maximilian.dambacher@balgrist.ch

PREDICTION OF NON VERTEBRAL OSTEOPOROTIC FRACTURE RISK BY HIGH RESOLUTION PERIPHERAL QUANTITATIVE COMPUTERIZED TOMOGRAPHY (HRPQCT) OF THE DISTAL RADI- US OR TIBIA IN A SAMPLE OF 953 ELDERLY AMBULATORY SWISS WOMEN

M.A. Dambacher¹, M. Neff², P. Pancaldi³,
M.A. Krieg⁴, P. Burckhardt⁴, J. Cronuz⁴

¹ Dept. of Rheumatology and Rehabilitation,

University Clinic Balgrist, Zürich, Switzerland

² Center for Osteoporosis Zürich, Switzerland

³ Osteoporosis Center, Locarno, Switzerland

⁴ CHUV, Lausanne, Switzerland, SEMOF study

As a part of the SEMOF study, 1'046 women aged 75.5 ± 3.2 years (mean $\pm$ SD) has been measured by (hrpQCT, Densican 1000, Scanco Medical, Zürich, Switzerland). The above mentioned 4 centers have participated at this study.

From the 1'046 women included in the study, 953 women, age 75.4 ± 3.2 yrs, weight 65.0 ± 11.1 (mean $\pm$ SD) have been prospectively followed by 6 monthly questionnaires during a mean follow-up of 2.9 years, which represents a global follow-up of 2'730 women-years.

The measurement site was the non dominant distal radius (n=942). In complement, the 2 centers of Zürich also measured the non dominant distal tibia (n=723). 3 regions of interest were considered: D50 (trabecular bone, central area), D100 (total area); D100-50 (cortical bone, peripheral area), with $D100-50 = D100 - 2 \times (D50)$.

During the follow-up, non vertebral osteoporotic fractures were recorded. Were considered: low trauma hip fractures, and fractures of the forearm or of the humerus. Each reported fracture was confirmed by

	No incident fracture group		Incident fracture group	
	n	Mean $\pm$ SD	n	Mean $\pm$ SD
Radius				
D50 (g/cm ³)	898	195.3 $\pm$ 75.5	44	155.0 $\pm$ 63.3**
D100 (g/cm ³)	898	427.3 $\pm$ 98.0	44	378.2 $\pm$ 77.7**
D100-50 (g/cm ³)	898	659.2 $\pm$ 143.8	44	601.4 $\pm$ 114.0**
Tibia				
D50 (g/cm ³)	689	225.4 $\pm$ 75.6	34	177.8 $\pm$ 66.1**
D100 (g/cm ³)	689	418.9 $\pm$ 85.1	34	365.6 $\pm$ 77.1**
D100-50 (g/cm ³)	689	614.0 $\pm$ 119.2	34	553.5 $\pm$ 97.9**

Table 1. Mean baseline values. Comparison between non fractured and fractured women (Student's t-test). ** $p < 0.01$ compared to non incident fracture group, $p < 0.05$ compared to D100-50 radius, * $p < 0.05$ compared to D100-50 tibia

the family physician or the hospital in charge of the patient. During the whole follow-up, 44 low trauma non vertebral fractures were recorded (34 for the distal tibia measurements). Statistical analysis were performed on Stata 7.0 software.

Summary

For the whole variables, the mean absolute values were significantly lower ($p < 0.01$) in the group of women who reported an incident low trauma non vertebral fracture than in the group of women without any fracture. All variables were predictive of low trauma non vertebral fracture risk.

The prediction value was lower when measuring cortical site (D100-50) at the radius or at the tibia compared with the prediction value of D100 ($p < 0.05$). There was no significant difference between the two measured sites (radius or tibia).

Keywords

SEMOF study, hrpQCT, prophylaxis of non vertebra fractures

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.A. Dambacher, Universitätsklinik
Balgrist, Abt. Physikalische Medizin
u. Rheumatologie,
Forchstrasse 340, CH-8008 Zürich
Tel. 0041/1/386-1660, Fax. 0041/1/386-1659,
e-mail: maximilian.dambacher@balgrist.ch

INCREASE IN BONE MINERAL DENSITY OF MALE PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS TREATED WITH ALENDRONATE

Mülich C.
Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim

Background

It is well known, that substantial bone loss occurs with advancing in men, such up to 20% of symptomatic vertebral fractures occur in men¹.

Aim of the study

To determine the changes in bone metabolism (increases in bone mineral

density by DXA measurement of the proximal femur and lumbar spine, changes in markers of bone metabolism [bone-AP, deoxypyridinoline] and reduction in fracture incidence) during a follow-up of one year under alendronate therapy (10 mg/day) in 26 male patients with osteoporosis (age 60.1 ± 10.6 years). Fracture benefit was determined by questionnaire and X-ray. Patient reported adverse events were performed at entry and at regular intervals during the study period. Endoscopy was performed in patients reporting upper gastrointestinal adverse events. Statistical analysis: Correlations are presented as Spearman's correlation coefficient (r_s), to compare parameters between the different study times, the Friedman-test and Wilcoxon-Wilcox-test was used.

Results

The BMD of the spine and femur increased significantly during the follow up (T-Score and ZScore), the bone-AP increased significantly, the deoxypyridinoline decreased significantly during the study period. No new osteoporotic fracture (vertebral/non-vertebral) were observed. Adverse drug effects were mild, generally infrequent. 4/26 patients presented nausea, only 1 patient a gastritis by endoscopy (HPpositive).

Conclusion

These data suggest a benefit of alendronate therapy on BMD and bone metabolism in male patients with osteoporosis and is an effective and well tolerable treatment.

Literature

- 1 PANDE I., FRANCIS R. M.: Osteoporosis in men. Best Practise & Research Clinical Rheumatology (2001) Vol 15, No 3, pp 415-427

Korrespondenzadresse

Kerckhoff-Klinik GmbH Rheumatologie
Frau Dr. Müllich Sprudelhof 11 D 61231
Bad Nauheim
Telefon: 06032/996-2101
Fax: 06032/996-2185

ANTI-TUMOUR NECROSIS FACTOR ALPHA THERAPY AND BONE MINERAL DENSITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS – A PROSPECTIVE STUDY

Lange, U.
Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim

Objective

To determine the changes in bone mineral density (BMD) in patients with rheumatoid arthritis (without osteoporosis) treated with infliximab.

Methods

18 patients (14 women, 4 men) aged 58,3 years (range 27-75), with persistently active rheumatoid arthritis despite a high dose of non-steroidal anti-inflammatory drug and/or treatment with methotrexate or leflunomide, were studied. Median duration of disease was 10.5 years. The patients were treated with 5 mg/kg of infliximab at weeks 0, 2, 6 and then every 6-8 weeks. Lumbar and femoral BMD was measured by dual energy X ray absorptiometry at baseline and six months later. Serum osteocalcin

and urinary deoxypyridinoline were measured at baseline (week 0) and after 12 months. Patients receiving or having ever received bisphosphonates or hormone replacement therapy were excluded. Eleven patients were taking calcium (1g/day) and vitamin D (800 IU/Day). All the patients had received methotrexate (mean dose 10 mg/day) and 6 were still receiving corticosteroids at a mean daily dose of 10 mg.

Results

In 12 months there was a significant increase in BMD at the spine (BMD $p < 0.01$; T-Score $p < 0.01$; Z-Score $p < 0.01$), and at the femoral neck (BMD $p < 0.01$; T-Score $p < 0.01$; Z-Score $p < 0.05$). There was a significant increase in osteocalcin between baseline and after 12 months ($p < 0.01$), but there was no change in marker of bone resorption and of serum-calcium in the same time.

Conclusion

These data suggest that a benefit of anti-tumour necrosis factor alpha on BMD in patients with rheumatoid arthritis may be through an uncoupling effect on bone cells.

Korrespondenzadresse

Kerckhoff-Klinik GmbH Rheumatologie
Herrn Priv.-Doz. Lange Sprudelhof 11 D 61231
Bad Nauheim
Telefon: 06032/996-2101, Fax: 06032/996-2185,
E-mail: uwe.lange@kerckhoff.med

GROWTH HORMONE AND BONE MINERAL DENSITY IN HIV-1-INFECTED MALE SUBJECTS

J. Teichmann^{1,2}, D. Leicht², Th. Discher²,
Hilmar Stracke², R. G. Bretzel² and U. Lange³

¹ Medizinische Klinik C, Klinikum der Stadt
Ludwigshafen am Rhein

² Medizinische Klinik III und Poliklinik der Justus-
Liebig-Universität Giessen

³ Klinik für Rheumatologie und Physikalische
Therapie, Kerckhoff-Stiftung Bad Nauheim
- Universität Giessen

The aim of this study was to characterize the GH-IGFI axis of patients with HIV-1-infection without any symptoms of AIDS-associated wasting. A special emphasis was placed on determining bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone metabolism. Therefore 42 male fasting HIV-1-infected outpatients were included and estimation of serum GH, IGF-I, IGFBP-1 and 3, osteocalcin, 1,25dihydroxycholecalciferol, and endocrine markers of the gonadal function by commercially available RIA's performed. DEXA-measurements of the lumbar spine and Ward's triangle of the left hip were done. The GH, IGF-1, IGFBP 1 and 3 serum levels were within the normal range. Performing spearman-correlation-test, we established significance between IGF-1-levels and BMD in lumbar spine and Ward's triangle ($p < 0.01$, $p < 0.05$), CD4 cell-count ($p < 0.05$), 1,25dihydroxycholecalciferol ($p < 0.05$) and total testosterone ($p < 0.01$). IGFBP-1 correlates both inversely significantly with CD4cell count ($p < 0.05$) and serum calcium ($p < 0.05$). Correlation both with markers of bone metabolism and vitamin D metabolites showed the important role of GH/IGF-1 axis in modulating the availability of calcium in chronic conditions. The axis may be in a part responsible

for the manifestation of the HIV-associated osteopenia.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Joachim Teichmann,
Medizinische Klinik C, Klinikum der Stadt
Ludwigshafen am Rhein, Bremserstraße 79,
D-67063 Ludwigshafen
Tel 0621-503-4100
e-mail: Teichmaj@klilu.de
Adjuvant chemotherapy with taxanes does not

AFFECT OVARIAN FUNCTION AND BONE MASS

A. Müller¹, C. Scheepers³, R. Bug², M. Kaufmann¹,
A. A. Kurth³

¹ Zentrum f. Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Klinikum J.W.Goethe Universität Frankfurt/Main

² Zentrum für Pathologie, Klinikum J.W.Goethe
Universität Frankfurt/Main

³ Orthopädische Universitätsklinik, Stiftung
Fridrichsheim, Sektion Orthopädische Onkologie
und Knochenstoffwechselerkrankungen,
Frankfurt/Main

Introduction

More young women survive breast cancer than ever before and as far as the management in breast cancer therapy improves we have to face the long term side effects of the regimens. After almost 40 years of adjuvant trials, little attention has been paid to the consequences of chemotherapy on bone and the ovarian function. Since many women get amenorrhoeic during or after chemotherapy, it is assumed that the impaired ovarian function causes osteopenia. The purpose of this animal study was to investigate the effects of Docetaxel on ovarian function and bone mass.

Methods

50 female SD rats underwent an ovariectomy (OVX) or a sham-operation (SHAM). One group (n=15) was treated with 6 cycles of Docetaxel (SHAM/DOC). Two other groups received a placebo treatment (OVX/placebo n=20), (SHAM/placebo n=15). 12 weeks after ovx and 12 weeks after chemotherapy BMD of the lumbar vertebrae was determined using DXA. The ovarian function was investigated by taking a vaginal smear and the estrogen serum level. Histology of the ovaries was done to determine the changes after chemotherapy.

Results

Neither a significant decrease of BMD after Docetaxel treatment nor any sign of ovarian failure was found (SHAM/DOC). The ovarian function caused hormonal effects in the vagina. The estrogen level was significant higher in the treatment-group (SHAM/DOC) than in the OVX-control-group. The histology showed no changes of the ovaries after chemotherapy.

Conclusion

The assumed cause for an osteopenia after chemotherapy is a negative effect on the ovarian function. The lack of estrogen leads subsequently to an osteoporosis. The present study shows clearly that a taxane-containing chemotherapy has no negative effect on the ovarian function and subsequently on bone mass in hormone competent animals. One possible reason for the development of an osteopenia after chemotherapy could be a direct cytotoxic effect of bone cells which is under investigation.

Korrespondenzadresse

Klinikum der J. W. Goethe Universität
Zentrum für Frauenheilkunde und geburtshil-
fe Frau Dr. med. Müller Theodor Stern Kai D
60590 Frankfurt/Main
Telefon: 069 6301 1, Fax: 069 6301 6317
E-mail: anjamueller1972@yahoo.de

Kongres proběhl v příjemném prostře-
dí Lipska, s bohatým společenským a kul-
turním programem, včetně návštěvy rad-
nice a koncertů hudby J.S Bacha v jeho
působišti – Lipsku.

Adresa autora:

MUDr. Miloslav Kuklík
genetická ambulance
Praha 3, Olšanská 7 130 00

THE INTERACTION OF MECHANICS AND BIOLOGY IN KNEE JOINT RESTORATION AND REGENERATION – BERLIN 2006

PETRTÝL M.

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta stavební,
Laboratoř biomechaniky a biomateriálového inženýrství,
Thákurova 7, Praha 6

Výše uvedeným nadpisem bylo pojmenováno berlínské symposium zaměřené na klinicky velmi aktuální a s tradiční německou přesností cílená témata, jejichž obsahové spektrum bylo vyjádřeno v podnadpisu: „**From cells to limbs – multi-scale approaches for clinical applications**“. Hlavním organizátorem symposia a velkorysým hostitelem ortopedů, biomechaniků a biochemiků z celého světa bylo Centrum svalověkosterní chirurgie – CHARITÉ v Berlíně (The Center for Musculoskeletal Surgery – Charité). Přednášky probíhaly v sekcích Musculoskeletal Loading of the Lower Limb, Mechano-biology to Mechano-transduction, Tissue Regeneration, The Clinical View-European-wide perspectives of Musculoskeletal Research, Musculoskeletal Biomechanics and Mechanobiology.

Symposium mělo několik charakteristických rysů mezi které lze zařadit **velmi precísní propojenost biologie-mechaniky-chemie, a to od makro-úrovně až k nano-úrovni**. Velká pozornost byla věnována mechanosensorům buněk pro aplikace v regenerativní medicíně, mechanotransdukci, mezibuněčným signálním komunikacím (na příklad mezi chondrocyty), vztahu kostní mikrostruktury a probíhající mechanotransdukce, mezibuněčným signálním sítím při mechanických stimulacích, rolím svalů při regeneraci kloubů. V oblasti klinické praxe byly prezentovány přednášky zaměřené na účinky ohybových momentů a posouvajících sil (smykových napětí) po provedení totální kolení artroplastiky, aplikace fluoroskopie a radiostereometrie pro exaktní a objektivní vyhodnocení totálních kolenních náhrad, svalověkosterní interakce v kyčelním a v kolenním kloubu, na klinická hodnocení geometrické stability totálních kolenních náhrad kinematickými metodami, na efektivnost aplikací kinematiky u totálních náhrad kloubů a na mnoho dalších klinických problémů.

Neméně aktuální a velmi přínosné byly přednášky zaměřené na **osteogenní progenitorní buňky**, na vliv mechanických přetvoření (deformací) na diferenciaci buněk a na **role kmenových buněk při kostní regeneraci**.

Obsahová náplň symposia predeterminovala **strategii dalšího vývoje** vědeckého poznávání a důslednou aplikaci v klinické praxi. Zřetelné jsou snahy **minimalizace užívání invazivních implantátů, minimalizace operačních traumat a stimulace tkání**

k urychlení léčení a regenerace. Nové přístupy „pracovně“ nazývané „**biological therapies**“ budou velmi cíleně a komplexně ovlivňovat hormony, proteiny a peptidy, které jsou přirozenými nástroji regeneračních procesů. Velmi významným nástrojem pro regenerace tkání jsou budou *bioreaktory*, které umožňují pěstovat tkáně, kultivovat osteogenní progenitorní buňky a akcelarovat jejich proliferaci a diferenciaci v podmínkách mechanického namáhání do predeterminovaných regionů v těle člověka.

Porovnáváme-li vědecké přístupy, poznatky a experimentální klinické praxe v oblasti ortopedické, traumatologické a stomatologické biomechanochemie *české obce odborníků – nejsme pozadu a v řadě záměrů postupujeme v přední linii s našimi přáteli v zahraničí.* Naším (českým) nedostatkem je v jistých směrech víceméně absence investiční přístrojové vybavenosti, která je pro adekvátní zahraniční pracoviště naprostou samozřejmostí. Nicméně, symposium v berlínské Charité přispělo k prohloubení nejnovějších poznatků a ke tvůrčí propojenosti vědeckých a klinických pracovišť v Evropě a zejména v regionu střední Evropy (zaměřené na problematiku „Interactions of biology and mechanics in joint restoration and regeneration“). Symposium probíhalo v atmosféře přirozeného přátelství, upřímné kolegiality a intelektuální pohody.

Ze symposia vyjímáme některá nepřehlédnutelná sdělení.

IN VIVO KNEE MOMENTS AND SHEAR AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

DD D'Lima, S Patil, S Chien, CW Colwell Shlley
Center for Orthopaedic Research and Education at
Scripps Clinic, La Jolla, CA, USA

Introduction

Component survivorship, implant wear, and integrity of the bone-implant interface has been shown to be dependent on tibiofemoral forces in total knee arthroplasty. We have previously reported the axial knee forces in vivo. In this study a second generation force-sensing device that measured all six components of tibial forces was tested.

Methods

A six-degree-of-freedom force-sensing tibial prosthesis was implanted in an 74 kg, 80-year-old male. Video moti-

on analysis, ground reaction forces, and knee forces were measured during walking, stair climbing, chair rise, and squatting.

Results

Peak total force was 2.1 xBW (times body weight) during walking, 2.5 xBW during chair rise, 3.1 xBW during stair climbing, and 2.2 xBW during squatting. Peak anterior shear force was 0.37 xBW during walking, 0.25 xBW during chair rise, 0.37 xBW during stair climbing, and 0.18 xBW during squatting. Overall the axial component of force averaged 86 % of the total knee force and greater than 98 % of the forces during stance phase of gait. Peak internal adduction moment was 0.53 %BWxH (percent body weight x height) during walking, 0.35 %BWxH during chair rise, 0.53 %BWxH during stair climbing, and 0.26 %BW*H during squatting. External adduction moment

was substantially greater than internal adduction moment and correlated weakly with internal adduction moment ($r^2 = 0.28$).

Discussion

The axial component of forces predominated especially during the stance phase of walking. Shear forces were very modest compared to total knee forces. One reason could be that the soft tissues around the knee absorbed most of the external shear forces. External moments did not correlate well with internal moments. These results highlight the importance of direct measurements of knee forces.

ACCURATE AND OBJECTIVE ASSESSMENT OF TOTAL KNEE PROSTHESES USING FLUOROSCOPY AND RADIOSTEREOMETRY (RSA)

ER Valstar, EH Carling, BL Kaptein, RCHH Nelissen
Department of Orthopaedics, Leiden University
Medical Center, The Netherlands, Department
of Biomechanical Engineering, Delft University
of Technology

Knee function is frequently assessed using external motion capturing systems. Most motion capture systems rely on tracking skin-mounted markers. During gait analysis these markers will displace relative to the underlying bony structures, thus introducing large measurement errors.

An alternative assessment technique that does not have this drawback is fluoroscopy. With this technique, joint kinematics are assessed directly by monitoring the bony structures and the implant in dynamic X-ray images. In one

of our studies, it was shown that the rotating platform of a mobile bearing knee expressed no or far less rotation than the femoral component during a step-up task. Therefore, some of the theoretical advantages of this specific rotating platform knee prosthesis can be questioned. Furthermore, we used fluoroscopy to assess soft tissue artifacts that occur in gait. The large soft tissue artefacts observed (displacements up to 17 mm and 12 degrees) question the usefulness of parameters found with external movement registration. In order to assess the micromotion of implants after joint arthroplasty a measurement technique with a much higher accuracy than fluoroscopy is needed: radiostereometry (RSA). Recently, a new RSA technique has been developed that does not rely on the attachment of artificial markers on the implant but uses CAD models of the implant instead. In one of our clinical RSA studies, we have shown that a calciumphosphate coating improves fixation of tibial components, thus preventing mechanical loosening and subsequent long-term revision. In another clinical RSA study, it was found that mobile bearing knees are more predictable and forgiving with respect to micromotion compared to posterior stabilized tibial components. Fluoroscopy and RSA are two accurate assessment techniques for total knee prostheses. The outcome of clinical studies using these techniques can play an important role in the improvement of knee prostheses.

THE ROLE OF MUSCLES IN JOINT REGENERATION

W Herzog University of Calgary

The purpose of this work was to establish a controlled and reversible muscle weakness model for studying the effects of weakness on joint degeneration leading to osteoarthritis. The knee extensor muscles of rabbits were injected with single or repeat doses of Botulinum type-A toxin (BTX-A) to partially inhibit acetylcholine release at the neuromuscular junction. BTX-A injected muscles atrophied, they became weaker and push off forces during hopping were reduced compared to control. BTX-A injections had the greatest effect at short muscle length and low stimulation frequencies. Superimposing BTX-A injections on anterior cruciate ligament transection did not cause greater muscle atrophy or weakness than BTX-A injections alone. Monthly repeat injections could be used to keep muscles weak for half a year without any obvious adverse effects to the animals. Cross morphology of the knees and histology of articular cartilage suggested that, in some animals, four weeks of muscle weakness resulted in initial signs of joint degeneration, indicating that weakness may be an independent risk factor for joint degeneration leading to osteoarthritis.

MUSCULOSKELETAL INTERACTIONS OF THE HIP AND KNEE JOINT

MO Heller, WR Taylor, J Schröder, C. König,
A Sharenkov, A Speirs, C Perka, GN Duda
Center for Musculoskeletal Surgery, Charité-
Universitätsmedizin Berlin, Germany

Although a number of factors are known to contribute to both the onset and progression of osteoarthritis, the mechanical interactions are considered to play a crucial role. It has recently been suggested that both proximal femoral anatomy, as well as the external loading conditions at the hip, might be mediating factors in the development and progression of medial tibiofemoral OA. Clinical data further suggests that abductor weakness could lead to a redistribution of the muscle activity at the proximal femur. It therefore seems possible that musculoskeletal conditions at the hip might directly or indirectly affect the loads at the knee. The exact mechanisms through which crosstalk between the hip and knee occurs, however, remain unclear. We hypothesized that abductor muscle weakness, whether by adaptation to the anatomical configuration (natural hip geometry) or abrupt surgical change, affects not only the forces at the hip, but can also considerably change the loads transferred through the tibiofemoral joint. By using validated musculoskeletal models, this study aims to investigate the influence that relative abductor weakness has on the internal forces at both joints. Whilst abductor weakness had a direct impact on the forces at the hip, where increased muscle weakness led to increased loads, the changes in joint contact forces were more pronounced at the knee than at the hip. Whilst a severe impairment (75% loss) of the gluteus medius and minimus resulted in an increase of hip contact forces of about 20 %, the tibio-femoral contact forces increased by over 40 %. This effect was mediated through an increased demand on the

two joint muscles, resulting in a large increase in forces in the medial structures of the knee. Whilst a healthy balanced musculoskeletal system seems to allow function with a minimum of effort at multiple joints, a muscular weakness at the hip seems to produce an instability that requires a redistribution of the muscular activity. In this study, hip abductor weakness resulted in an increase in the forces at the knee, triggered by additional activation of the two-joint structures. Whilst this data alludes to a mechanism that could explain how muscle weakness that primarily affects the hip could influence the development and progression of knee osteoarthritis, clinical studies are required to confirm these findings.

INTRACELLULAR SIGNALLING PATHWAYS OF CHONDROCYTES IN 3D CONSTRUCTS SUBJECTED TO PHYSIOLOGICAL LOADING

DL Bader, B Pingguan-Murphy, V Van de Logt, M Knight
Department of Engineering, Queen Mary
University of London, Mile End Road, London E1
4NS, UK

Normal physiological joint loading is critical in the development and maintenance of functional articular cartilage, regulating the ability of chondrocytes to synthesise and catabolise extracellular matrix (ECM). We have previously shown that cyclic compression can induce both frequency- and duty cycle-dependent effects influencing the metabolic parameters in an uncoupled manner [1, 2]. However, the specific mechanotransduction pathways, which enable chondrocytes to differentiate between loading conditions and acti-

vate different metabolic events, have yet to be elucidated. Various intracellular pathways have been implicated, such as those involving the cytoskeleton [3], nucleus distortion, the activation of membrane ion channels, such as Ca^{2+} [4] and the integrin signaling cascade [5]. The paper concentrates on intracellular Ca^{2+} , a ubiquitous second messenger, and its role in mechanotransduction. A well-established model system was used, in which primary chondrocytes seeded in 3% agarose gel remain phenotypically stable. Gross compression of cell-agarose constructs results in deformation of the cells from a spherical to an oblate ellipsoid morphology, similar to that which occurs in intact tissue. The agarose constructs were located into a novel mechanical loading system which enables, microscopic visualization of living chondrocytes, during or immediately after a period of static or dynamic compressive strain. Static loading yields a Ca^{2+} response which is dependent on a balance between strain magnitude and biochemical stimulation provided in the culture medium. Cyclic compression was found to modulate temporal and populational Ca^{2+} signaling characteristics [6], with possible involvement of purigenic ATP-release. Such a pathway involving Ca^{2+} signalling may be critical to chondrocyte populations modulating their metabolic activity in response to changing mechanical stimuli. This understanding could lead to the development of novel pharmaceutical pathways and/or tissue engineered repair strategies for articular cartilage.

References

1. LEE, D. A. AND BADER, D. L.: (1997) *J. Orthopaedic Res.* 15: 181–88
2. CHOWDHURY T. T., BADER D. L., SHELTON, J. C. AND LEE D. A.: (2003) *Arch. Biochem. Biophys.* 417: 105–11
3. KNIGHT M. M., BOMZON Z., KIMMEL E., SHARMA A. M., LEE D. A. AND BADER D. L. (2006), *Biomechanics and Modelling in Mechanobiology*
4. ROBERTS S. R., KNIGHT, M. M., LEE D. A. AND BADER D. L.: (2001) *Journal of Applied Physiology* 90:1385
5. CHOWDHURY T. T., BADER D. L., SALTER D. M. AND LEE D. A.: (2004) *Biochemical Biophysical. Research Communications*, 318, 873–881.
6. B PINGGUAN-MURPHY B., DA LEE, BADER D. L. AND KNIGHT, M. M.: (2005) *Archives of Biochem. Biophys.*, 444, 45–51.

TAGGING MECHANOSENSORS FOR CONDITIONING OF CELLS IN REGENERATIVE MEDICINE

Aj El Haj, S Hughes, SH Cartmell, I Dobson
Institute of Science and Technology in Medicine,
University of Keele

We have developed a novel method for remotely influencing cell differentiation and cell signalling in monolayer cultures and 3D tissue engineering applications. The technique, using magnetic particles, allows forces to be applied directly to targeted regions of cells enabling specific mechano-sensitive receptors to be activated resulting in downstream cell processes.

RCD-coated and mechano-sensitive ion channel magnetic particles were adhered to primary human osteoblasts. Cells were cultured either in monolayer

or porous PLLA scaffolds and shown to be viable following particle binding for 1-3 weeks. A time course of responses to magnetic particle activation which includes short term calcium activation and membrane hyperpolarisation followed by downstream analysis of matrix protein upregulation was carried out. The samples were exposed to a daily short-term 1 Hz oscillating magnetic field via a moving permanent NdFeB magnet – the magnetic force bioreactor. In this manner, membrane mechanosensors are exposed to forces in the region of 10–100 pN. Magnetic targeted activation of RCD related mechano-sensors in single cells resulted in 3 fold elevation in calcium signalling within a 2 mins post application. Multicellular activation within monolayer culture following 3 weeks magnetic tagged stimulation demonstrated an upregulation of osteopontin from the experimental group in comparison to control groups. These results demonstrate the capability for remotely regulating mechano-sensors in cells in monolayer or in cell seeded scaffolds for tissue engineering applications. This technique has potential for mechanically conditioning cells within soft scaffold materials, irregular shaped constructs and monolayer cultures by directly manipulating cell receptors through specific surface modified magnetic particles for applications in orthopaedic regenerative medicine.

THE SIGNIFICANCE OF BONE MICROSTRUCTURE IN MECHANOTRANSDUCTION

SC Cowin

The New York Center for Biomedical Engineering
and the Departments of Biomedical and
Mechanical Engineering, New York, USA

Recent developments in modeling the relationship between bone microstructure and mechanotransduction are reviewed. The focus is on the relationship between the bone microstructure and the mechanosensation mechanism by which osteocytes sense the bone fluid motion propelled by the mechanical loading of the whole bone.

INTERCELLULAR SIGNALLING IN OSTEOCYTES AFTER MECHANICAL STIMULATION

A Vatsa¹, D Mizuno², TH Smit³, CF Schmidt², FC MacKintosh⁴, J Klein-Nulend¹

¹ Oral Cell Biology, ACTA-Vrije Universiteit;

² Biophysics and Complex Systems, Vrije Universiteit;

³ Clinical Physics and Engineering, VU-University Medical Center;

⁴ Theoretical Physics, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Introduction

Intercellular signalling is an important physiological phenomenon involved in maintaining homeostasis in all tissues including skeletal, cardiovascular, respiratory, nervous, and renal tissues¹. In bone, intercellular communication via chemical signals like nitric oxide (NO) plays a critical role in the dynamic process of bone remodelling. It is believed that osteocytes are the mechano-

sensors in bone². If bones are mechanically loaded, the resulting shear stress caused by strain-derived interstitial fluid flow can activate them. Activated osteocytes produce signalling molecules like nitric oxide (NO), which modulate the activity of the bone forming osteoblasts, and the bone resorbing osteoclasts, thereby orchestrating bone adaptation to mechanical loading. This single-cell level mechanosensing and intercellular signalling is essential for bone adaptation to mechanical loading³.

NO is essential for loading-induced bone formation *in vivo*^{4,5}. Several studies have shown that NO production is rapidly increased in response to mechanical stress in bone cells, including isolated osteocytes⁶⁻⁹. The precise mechanism of action of NO in bone mechano-transduction is not fully elucidated, but NO production has been used as a marker for studying activation of osteocytes¹⁰.

We studied how a mechanically-stimulated single osteocyte functions in a social context via intercellular communication, by monitoring changes in intra-cellular NO production, using DAR-4M AM chromophore¹¹, in the surrounding osteocytes. This may contribute to the uncovering of the complexities and the function of direct and/or indirect osteocyte-to-osteocyte interactions.

Materials and Methods

Osteocyte culture: MLO-Y4 osteocyte-like cells (kindly donated by Dr Bonewald) were seeded at 2×10^3 cells/mm² and incubated overnight in D-MEM with 10% serum at 37 °C at 5% CO₂ in air. **Nitric Oxide:** MLO-Y4 cells were loaded

with 10 μ M DAR-4M AM chromophore in D-MEM for 2 h at RT. Then medium was changed to D-MEM w/o chromophore. DAR-4M AM is membrane-permeable and reacts with NO to form a stable, fluorescent compound intracellularly.

Mechanical stimulation: A single MLO-Y4 osteocyte-like cell was subjected to a localized oscillatory mechanical stimulus of 10-20 nN using an Eppendorf mi-cromanipulator.

Imaging: Fluorescence images were recorded before and after mechanical stimulation using rhodamine filter (excitation λ = 554 nm; emission λ = 572 nm) at one frame per 5 sec. Fluorescence was quantified using Scion Image software.

Results

MLO-Y4 osteocyte-like cells showed different basal levels of intracellular NO production prior to mechanical stimulation, as observed microscopically by the diversity in fluorescence intensity between the various single cells. Mechanical stimulation of a single osteocyte by micromanipulator increased the fluorescence intensity in the surrounding osteocytes as compared to their basal level fluorescence intensity.

Quantification of the fluorescence intensity in four individual osteocytes in the vicinity of a single mechanically-stimulated osteocyte indicates a rapid (within 2 min) fluorescence increase of 14 to 24%, indicating upregulation of NO production in cells surrounding a single mechanically-stimulated osteocyte (**Fig 1**).

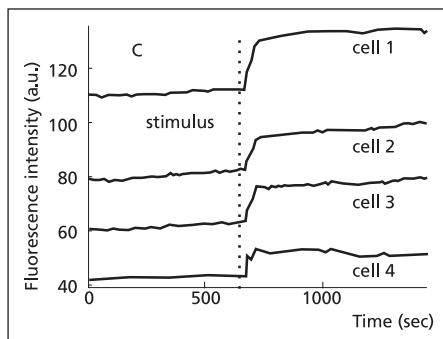


Figure 1. Fluorescence intensity of four individual osteocytes in the vicinity of a single mechanically-stimulated osteocyte. Fluorescence intensity was increased by 14–24% in surrounding cells following mechanical stimulation (dashed line) of a single osteocyte by micromanipulator. Fluorescence intensity increased in individual cell 1:18%; cell 2:14%; cell 3:19%; cell 4:24%.

Discussion

NO production is essential for mechanical loading-induced bone formation *in vivo*^{4,5}. Hence, NO production in response to mechanical stimulation is a meaningful parameter for measuring bone cell activation. Our technique allows real-time monitoring of chemical signalling at the single osteocyte level by measuring upregulation of intracellular NO production. Here we show that a single mechanically-stimulated osteocyte activates its surrounding osteocytes via direct and/or indirect intercellular signalling, as indicated by the upregulation of intracellular NO production in these cells. This likely contributes to the dynamic processes involved in bone adaptation to mechanical loading.

References

1. Ko KS BBRC 285:1077, 2001;
2. Burger EH Faseb J 13:S101, 1999;
3. Burger EH J Biomech 36:1453, 2003;
4. ChowJWJBMR 13:1039, 1998;
5. Turner CH Am J Physiol 270:E634, 1996;
6. Bacabac RC BBRC 315:823, 2004;
7. Klein-Nulend J FASEB J 9:441,1995;
8. Klein-Nulend J BBRC 250:108, 1998;
9. Pitsillides AA Faseb J 9:1614, 1995;
10. Klein-Nulend J BBRC 217:640, 1995;
11. Kojima H Anal Chem 73:1967, 2003.

Acknowledgements

This study was supported by ALW/FOM project no. 01FB28/2.

NANOSCALE STRUCTURE AND MECHANICAL PROPERTIES OF BONE

P Fratzl¹, HS Gupta¹, W Wagermaier¹, P Roschger²

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

² Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, Wien,
Austria

Most biological tissues, including bone, are hierarchically structured and dynamically remodelled, and as a consequence, are heterogeneous in space and time. For a better understanding of the mechanical properties of these tissues, as well as for the characterization of bone diseases or regeneration, it is essential to cover many length scales in structural investigation. X-ray diffraction and/or small angle scattering can be used to study the orientation and size of mineral particles as well as the spacing and orientation of collagen fibrils. When the specimen is scanned across a narrow

X-ray beam, the micron and the nanometer scales

are covered simultaneously. Such structural mapping can be combined with nanoindentation experiments to reveal structure-mechanical property relations at the local level, e.g. in lamellar bone. Moreover, position-resolved fracture toughness measurements show that the fracture energy of compact bone varies by two orders of magnitude, depending on the local collagen fibril orientation. Recently, nanoscale deformation mechanisms in bone and in similar biomineralized tissues were studied using time-resolved synchrotron x-ray diffraction measurements. It appears that only about half the tensile deformation (in fibre direction) of compact bone is due to stretching of the mineralized collagen fibrils, while the rest is due to shearing of a thin „glue“ layer between fibrils. This is pointing towards the importance of the organic matrix and, in particular, of its non-collagenous components for the mechanical performance of bone.

GEOMETRY OF TOTAL KNEE REPLACEMENTS DETERMINES IN VIVO KINEMATICS

L Dürselen, O Kessler, S Banks, H Mannel, F Marin
Institute for Orthopaedic Research and
Biomechanics, Ulm, Germany Scientific Affairs,
Stryker Europe, Thalwil, Switzerland Dept. of
Mechanical & Aerospace Engineering, University
of Florida Gainesville, Florida, USA Biomécanique
et genie Biomedical, Universite de technologie de
Compiègne, France

Introduction

It is known that in vivo kinematics after total knee arthroplasty (TKA) is

influenced by the design of the implant. The goal of this study was to show that the sagittal curvature of two different knee prostheses differing in geometric design predicts their in vivo motion behaviour. Methods Three-dimensional relative tibio-femoral motion of two prosthesis designs (6 patients with single radius (Scorpio, Stryker) vs. 7 patients with dual radius design (Series 7000, Stryker) were measured during knee extension under weight bearing conditions by in vivo video fluoroscopy (1). Finite helical axes (FHA) were computed and angular deviation γ and spatial localization deviation δ were used to characterize the motion. Angular deviation is the angle between each incremental FHA and the mediolateral axis of the femoral component. The spatial localization deviation is the distance between each FHA and the centre of the femoral component. Statistical comparisons were performed using the median and the interquartile range of the angular deviation and the spatial localization deviation. Results The single-radius design showed FHAs concentrated hinge-like at a single axis close to the mediolateral axis of the femoral component. The angular and spatial localization deviation of the dual radius design ($\gamma=5.0^\circ-12.4^\circ$, $\delta=1.4-2.1$ cm) were larger compared to the deviations of the single radius design ($\gamma=2.6^\circ-6.5^\circ$, $\delta=0.06-0.62$ cm). The dual radius TKA exhibited FHAs moving between two axes. Discussion The results suggest that in vivo kinematics of TKAs is related to their geometric design. Video fluoroscopy in combination with FHA analysis proved to be suitable methods to evaluate the in vivo kinematical behaviour of TKA, which can be useful for implant

designers. Knowledge of in vivo kinematics can also assist surgeons in selecting appropriate TKA models.

1. Banks 1996 IEEE TransBiomedEng 43, 638-649

KNEE MODEL SENSITIVITY TO YOUNG MODULUS OF THE CRUCIATE LIGAMENTS DURING ANTERIOR-POSTERIOR DRAWER TEST

L Bertozzi, R. Stagni, S Fantozzi, A. Cappello
Department of Electronics, Informatics,
and Computer Science University of Bologna

Introduction

The modelling approach is the only possible way to estimate the biomechanical function of the different anatomical sub-structures of the knee joint in physiological conditions. The aim of this study was the evaluation of the sensitivity of the devised subject-specific knee model to Young Modulus values assumed for the cruciate ligaments. In order to evaluate the mechanical behaviour of the model, a comparison with experimental results reported in literature during in-vitro and in-vivo Anterior-Posterior drawer test was performed [Markolf et al. 1976, 1978, 1981, 1984; Kochan 1984].

Materials and methods

Subject-specific bony geometries and in-vivo kinematic data were the foundations of the 3D quasi-static model developed. Each cruciate ligament was modeled using 25 elastic-linear elements and taking the anatomical twist of the fibres into account. The ligaments model was

characterized by subject-specific geometrical and mechanical parameters obtained from nuclear magnetic resonance and video-fluoroscopic acquisitions. The two anatomical bundles of both ligaments were defined evaluating the position of the insertion point of each fibre [Harner et.al 1999]. The Young Modulus of each bundle was taken from literature and a sensitivity analysis with respect to the Young Modulus parameter was also performed regarding each possible combination among the mean value and, plus and minus one standard deviation of the values reported by authors [Butler et al. 1992, Race and Amis 1994]. The Anterior-Posterior force component was elaborated in order to estimate the parameters defined by Markolf: the Anterior and the Posterior Stiffness [Markolf et al. 1976] and the Laxity [Markolf et al. 1978]. The mechanical model was implemented in ADAMS/View 2005 and the drawer test consisted into a tibial Anterior-Posterior translation of ± 20 mm, at different knee flexion angles.

Results

Regarding the Laxity calculated at 200 Newton, the estimated values of the parameter, 10.5 ± 0.4 and 5.7 ± 0.6 mm at 20° and 90° of flexion respectively, were very close to the experimental measurements, 9.6 ± 2.1 and 7.4 ± 1.9 mm respectively [Markolf et. al 1984]. At full extension, the estimated Laxity, 12.1 ± 0.5 mm, was a little bigger than the experimental one, 7.7 ± 2.3 mm [Markolf et. al 1984], At 90° of flexion considering the 95% confidence interval, the estimated values of the Anterior Stiffness (112 ± 21 N/mm) and

the Posterior Stiffness (93 ± 11 N/mm) were quite close to the experimental measurements, 62 ± 21 and 65 ± 20 N/mm respectively [Markolf et. al 1978]. Furthermore, regarding the values of both parameters at small flexion angles, they were always included, exception made only for the Anterior Stiffness at 20° of flexion, into the two experimental standard deviations reported by Markolf [Markolf et. al 1976].

Discussion and conclusion

The comparison of the mechanical parameters considered was very good especially at large flexion angles. At full extension, differences observed are imputable to the lack in the model of secondary structures, which are the one operating in-vivo when the cruciate ligaments are not recruited. Indeed these provide a not negligible restraint contribution against an Anterior-Posterior tibial translation at small flexion angles [Amis et.al 2002]. In conclusion, the mechanical behaviour of the devised model reproduced well the experimental results during the drawer test and it showed to be not too sensitive with respect to the Young Modulus parameter.

TIBIAL STEM SIZING IN REVISION TKA

A Henderson, J Schmidt, H Ploeg, KJ Deluzio,
M Dunbar Dalhousie University, School of
Biomedical Engineering; University of Wisconsin-
Madison, Department of Mechanical Engineering

Background

Despite the success of Total Knee Replacement (TKR) surgery, failure does

occur in 7–10 % of cases within 10 years, often resulting in revision surgery. Most revision TKR designs use modular intra-medullary stems to improve stability and transfer stress from the damaged metaphysis to the diaphysis. However, no evidence-based surgical guide is available to help surgeons decide what length of tibial stem to use based on tibial defect size. The purpose of this study was to investigate the effect of stem length on stress and micro-motion patterns in intact and defective tibias using finite element (FE) analysis.

Methods

A three-dimensional tibia model was created from a computed tomography (CT) scan of a composite bone. Virtual surgery was performed on the model using standard surgical procedure and four models were created with different stem lengths (125, 145, 175 & 200 mm). The effect of uncontained minor and major defects, consisting of 15 & 30% of the bone-implant interface, was investigated separately with two stem lengths (145 & 200 mm). All cases were analyzed by comparing the stress distributions and implant micromotion using a frictional contact algorithm at the stem-bone interface in the FE package ABAQUS.

Results

Increasing stem length resulted in higher stresses at the stem tip and lower stresses below the tray. The peak micromotion, which occurred at the stem tip, also increased with a longer stem. However, the effect of stem length

was more significant than the effect of defect size on micromotion and stress.

Conclusion

These results suggest a shorter stem is more stable than a longer stem and that varying stem length has an effect on stress shielding. These findings have clinical implications for optimization of tibial stem length selection for revision TKR surgeries.

TISSUE ENGINEERING OF JOINT SURFACES IN A MECHANO BIOREACTOR SYSTEM

M Jagodzinski, C Haasper, A Breitbart, R Meister, J Zeichen, C Krettek
Trauma Department Hannover Medical School (MHH)

Purpose

Up to the present point, the treatment of joint surface deterioration is limited in size and becomes difficult if the subchondral bone is involved. This study investigates the possibility of growing bone marrow stromal cells or a custom made, 3-dimensional scaffold, in order to provide an osteochondral construct with viable, autologous cells.

Material and Methods

Bone marrow stromal cells (BMSC) of 6 patients were harvested from young, healthy donors (18–45 years) during routine spine surgery involving exposure of the iliac crest. Cells were purified and amplified in vitro. In between 2nd and 3rd passage, cells were harvested with a density of 8×10^6 cells and transferred into a collagen I gel (ArsArthro AG,

Esslingen) The gel was compressed on a bovine, cancellous

bone scaffold that was manufactured according to CAT scans of a joint surface (Tutobone Medical GmbH, Neunkirchen a. Br.). Culture was continued either using a static, a perfusion or a mechano-bioreactor system for 3 weeks. Cell proliferation (MTS assay), morphology (H&E) and biomechanical properties of the constructs were assessed.

Results

Cell proliferation was enhanced both under mechanical stimulation and perfusion (0.23 ± 0.09) (0.21 ± 0.06) compared with static controls (0.08 ± 0.04 ; $p < 0.01$). This was evident after 2 (P: 0.24 ± 0.09 ; M: 0.24 ± 0.05) and 3 weeks (P: 0.26 ± 0.07 ; M: 0.24 ± 0.06). Mechanical properties were only enhanced under cyclic stimulation after the first week (from 44.0 ± 10.3 kPa to 54.0 ± 18.4 kPa; $20.6 \pm 13.7\%$, RM-ANOVA, $p = 0.04$). Cells were very evenly spread throughout the scaffold.

Discussion

Tissue engineering of custom-made joint surface replacements has promise when a hybrid scaffold and mechano-bioreactor systems are used. Continuous perfusion fosters cell proliferation. Mechanical properties are increased by cyclic mechanical loading. Further studies have to focus on cell differentiation and in vivo outcome experiments.

OSTEOGENIC PROGENITOR CELL RESPONSES TO MECHANICAL STRAIN DEPEND ON THE DIFFERENTIATION STATUS

A Ignatius, A Thiel, L Kreja, B Friemert,

C Bergenthal, L Claes

Institute of Orthopaedic Research
and Biomechanics, University of Ulm,
Helmholtzstraße 14, 89081 Ulm, Germany

Introduction

Mechanical loading might be useful for improving the functionality of in vitro generated bone tissue. In a previous study the effect of mechanical strain on osteoblastic precursor cells (hFOB1.19) in three-dimensional type I collagen matrices was investigated. It was shown that osteogenic differentiation was slightly promoted by mechanical load (1). The aim of this study was to investigate the effect of strain on human mesenchymal progenitor cells (hMPC) seeded in type I collagen matrices. Precursor cells and more differentiated cells were compared to evaluate, if the effect depends on the differentiation status of the cells. The expression of several osteogenic marker and matrix turnover genes was investigated.

Materials and Methods

hMPC were isolated from human bone marrow aspirates ($n = 7$) by density gradient centrifugation and plastic adherence. The hMPC were seeded in type I collagen (1.5×10^5 cells/ml, ArsArthro AG, Esslingen, Germany). During the first 7 days, the cell-seeded scaffolds were cultured either in expansion medium (EM; 2% FCS) representing an early osteogenic differentiation state or in medium conta-

ining supplements for osteogenic differentiation (DM, 2%FCS, 10 mM β -glycerol phosphate, 0.2 mM ascorbate-2-phosphate, 0.1 μ M dexamethasone) representing more differentiated cells. During the 2nd week of cultivation, cell seeded scaffolds underwent daily mechanical stimulation by a special stretching apparatus (cyclic strain, 30 min, frequency 1 Hz, amplitude 1 %). At day 14 cells were harvested and the expression of core binding factor 1 (cbfal), alkaline phosphatase (AP), osteopontin (OP), osteocalcin (OC), and matrix metalloproteinases (MMP 1, 2, 3, 13) was investigated by real-time PCR. Gene expression was normalized to the expression of the house-keeping gene GAP-DH. Normalized values of mechanically stimulated samples were compared to unstimulated controls. Wilcoxon signed-rank test: comparison of stimulated and unstimulated samples. Wilcoxon rank sum test (2-sample test): comparison of differentiation status (level of significance $p < 0.05$). Results Mechanical stimulation led to a 1.6-fold upregulation of cbfal under both normal and osteogenic cultivation conditions. AP expression was increased only under osteogenic conditions (2.5-fold, $p < 0.05$). OP expression was slightly reduced in both groups. OC expression was not influenced. MMP 1 expression was mechanically induced under osteogenic conditions (3.5-fold, $p < 0.05$). MMP2 expression was slightly reduced in progenitor cells but not influenced in more differentiated cells. MMP13 expression was significantly reduced in expansion medium (50%, $p < 0.05$) and under osteogenic conditions (80%, $p < 0.05$). MMP3 expression was not influenced. Discussion The mechanically induced increase of osteogenic markers (cbfal, AP) suggested that osteogenic differentiation was influenced by

mechanical stimuli. The increase in MMP1 and decrease in MMP13 expression indicated that matrix turnover might also be mechanically modulated. Furthermore, the reaction upon mechanical stimuli was related to the differentiation status of the cells. Acknowledgements We wish to thank the Ars Arthro AG (Esslingen) for providing the collagen gels and the Landesstiftung Baden-Württemberg (Network of Excellence for Biomaterials) for funding the study.

References

1. IGNATIUS A. et al.: Biomaterials 26 (2005) 311–318

STEM CELLS AND THEIR ROLE IN BONE REGENERATION

F Jakob

Orthopedic Center for Musculoskeletal Research,
University of Würzburg

Mesenchymal stem cells can give rise to the formation of mesenchymal tissues like bone, cartilage, muscle, ligaments and adeps. By asymmetric cell division MSC produce a transient amplifying pool of precursor cells, which can be differentiated into mesenchymal tissues. The stem cell niche(s) of mesenchymal stem cells (MSC) in bone has / have not yet been characterized in detail. Mesenchymal stem cell like cells can be harvested from various locations in the bone microenvironment, e.g. bone marrow stroma, bone chips of trabecular bone and periost. In addition pericytes from the vessel walls display a remarkable MSC-like phenotype and differentiation capacity. Moreover, MSC like populations can also be cultured from

ligaments, synovia and fat pads. Thus it appears that MSC are scattered all over the musculoskeletal system as a source of regeneration, as they are also in other organs of the body for regeneration of the organ accompanying mesenchymal tissue. Various MSC populations in bone may take over different tasks in bone healing or bone formation and regeneration. While one pool of stem cells is needed to produce callus in case of injury a different pool may be responsible for the phase of remodelling in bone healing or in constant bone regeneration, which according to the molecular mechanisms is almost identical with constant remodelling throughout life.

The basal transcription factor RUNX2 is essential for the osteoblast phenotype. The early fate decision of a mesenchymal stem cell is influenced by a series of receptors and their ligands, e.g. parathyroid hormone receptors, fibroblast growth factor receptors, BMP receptors and the LRP5 / wnt / frizzled receptor system. Early fate decision for osteogenic differentiation is fostered by the expression of a characteristic extracellular matrix, the main constituent of which is collagen type 1. These principles of induction and maintenance of osteogenic differentiation are putative targets of therapeutic interventions. The molecular mechanisms of recruitment and stimulation of MSC to initiate regeneration or healing are still elusive. MSC proliferation and differentiation capacity is altered in various diseases like osteoporosis and osteoarthritis leading to altered fracture healing and tissue regeneration. In order to enhance these processes MSC and precursors derived there from can be used as tools and targets to direct

bone regeneration in vivo and in vitro. Recombinant factors like PTH and BMP are local and systemic enhancers of bone formation and various scaffold preparations like for example based on hydroxyapatite are preclinically and clinically used as osteoinductive or osteoconductive materials. Proof of principle for successful enhancement of bone healing by the use of recombinant factors and MSC has already been demonstrated. This is being done in Clinical Trials using tissue engineering constructs but also using systemic teriparatide therapy. If a cell based procedure to enhance bone healing and regeneration will be routinely used in future it has to be cheap, customizable and effective. We are not yet sure if we do have to expand MSC like cells ex vivo under CMP conditions to retransplant them into a bone defect. Still a tempting possibility would be to develop minimal invasive strategies of in vivo guided tissue regeneration, which may render costly GMP construct fabrication ex vivo dispensable. Both strategies are probably useful in different clinical settings. MSC based strategies of bone healing and regeneration can be expected to be very common and important means of therapy in the near future.

LOCALISED BIOLOGICAL STIMULATION OF BONE REGENERATION

C Schmidmaier¹, M Lucke¹, P Schwabe¹

M Raschke², B Wildemann¹, NP Haas¹

¹ Center for Musculoskeletal Surgery, Charité, University Medicine, Berlin, Germany;

² Dept. Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, University Hospital, Muenster, Germany

Demographic data reveal that due to the increasing aging of the population,

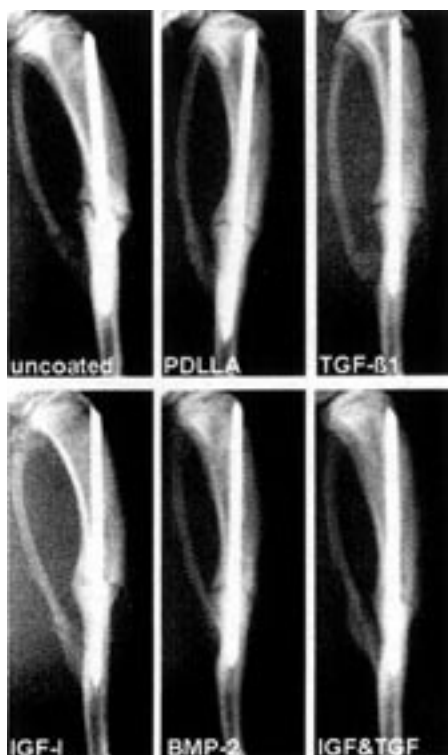


Fig. 1 Radiographs 28 days after fracture and intramedullary stabilization with growth factor coated k-wires. In the control group the fracture gap is clearly detectable. The fractures treated with locally released growth factors showed an enhanced consolidation.

complications with the musculoskeletal system will increase in the next years. One major problem in orthopedic and trauma surgery are the delayed healing or

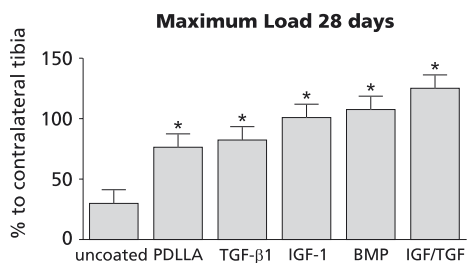


Fig. 2 Results of the biomechanical test 28 days after fracture. The values represent the percentage of maximum load of the fractured tibiae in comparison to the unfractured tibiae of each group. In comparison to the control group displayed all groups an significantly enhanced maximum load. * $p < 0.05$ compared to uncoated group (ANOVA, Bonferroni)

non-unions of long bone fractures. The exogenous application of growth factors can stimulate the bone healing to reduce this complications. Beside the choice of the optimal growth factor the application system is important. Therefore, we developed a new bioactive coating method for implants which is based on a biodegradable poly(D,L-lactide) (coating thickness: 10 μm). This coating allows the incorporation of growth factors and the controlled release of these factors during the healing process without the need of further devices. The effect of different growth factors (IGF-I, TGF- β 1 and BMP-2) locally released from coated intramedullary implants on fracture healing was investigated with biomechanical and histological analysis in rats.

	Uncoated	PDLLA	TGF	IGF	BMP	IGF&TGF
Density cortex %	93	92	92	92	96*	91
Cartilage %	14	12	10	9	6*	7*
Density Callus %	51	58*	52	50	70*	58*

* $p < 0.05$ compared to uncoated group (ANOVA, Bonferroni)

All investigated growth factors stimulated the fracture healing as assessed with biomechanical tests and histological analysis. The local application of combined ICF-I and TGF- β 1 had the most stimulating effect on fracture healing followed by the effect of BMP-2, ICF-I and than TGF- β 1 alone. Bioactive coating of biomechanical well established implants can on the one hand stabilize the fracture and on the other hand stimulate healing processes to increase healing and to reduce rate of complications.

FUTURE CONCEPTS IN HEALING STIMULATION

MJ Raschke, T Fuchs, R Stange Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Münster University Hospital

Complications in musculoskeletal surgery still occur despite improvements in operating techniques and „high-tech“ implants. Problems include delayed fracture healing, non-unions, extensive osseous infections and degenerative tissue pathologies. This may be explained by more complex patterns of injuries, the demographic shift of the population pyramid bringing increased frequencies of complex fractures linked to osteoporosis and more intricate operating procedures.

The leading strategies in treating these challenging problems are to minimize the operative trauma by minimal invasive procedures and to stimulate tissue healing and regeneration. Operative approaches are becoming smaller and smaller to prevent surrounding tissue damage and therewith helping the organism to restore itself. Examples for these new techniques are minimal invasive

implanted prosthesis, percutaneous stabilization of vertebrae or percutaneous laser guided and CT assisted pelvic fracture fixation.

Current and future concepts are based on a better understanding of local mechanisms of osseous healing, tissue regeneration and prophylaxis. In numerous studies the influence of hormones, proteins and peptides which might stimulate healing processes has been investigated. The findings of these studies will help to develop „biological therapies“ for future treatments. In a double-blinded, randomised and placebo-controlled clinical trial investigating the effect of systemic recombinant human growth hormone (rhGH) treatment on the healing of tibial fractures a significant stimulation in closed fractures was seen.

Local application of growth factors (BMP-2, BMP-7) is investigated in a clinical trial and seems to have great potential in treating non-unions and bone defects.

The reason for a limited acceptance in clinical use may be that these proteins are expensive and of limited availability and considerable quantities have to be implanted locally.

Therefore a biodegradable coating for medical devices has been developed by our working group for local application of therapeutic pharmaceutical. Coated implants incorporating active ingredients serve as a drug carrier and generate a high local concentration in the area of interest avoiding systemic side effects.

Compounds that could be used in this way include growth factors for the improvement of fracture healing or antibiotics for prophylaxis of implant related infections.

The promising findings from different animal studies justified the transfer of this technology into clinical settings. In a preliminary clinical study gentamicin coated intramedullary tibial nails were implanted in patients exhibiting fractures with severe soft tissue damage. The preliminary findings do not allow conclusions to be drawn in respect of therapy of fractures with severe soft tissue damage or revision surgery. However the coating seems to be suitable as a „key technology“ for the incorporation of active ingredients. This antibiotic coating technology could be helpful for example for protection of prosthesis in revision arthroplasty. The padding of large tissue defects in order to stimulate further healing is another demanding problem in musculoskeletal surgery. Stem cell therapy is a new innovative technique to treat those patients. Autologous stem cells taken out, cultivated and re-transplanted can be used for healing stimulation in different tissues. In a preliminary clinical study, stem cell treatment for nonunions is currently being investigated. For treatment of large cartilage defects tissue engineering can provide cultivated autologous cartilage cells seeded on different matrices which can be sutured on arthritic cartilage to help to recover cartilage defects in the joint. Emerging technologies e.g. nano technology or intelligent materials might bring further options in healing stimulation.

All those „biological therapies“ will play an important role in the future in the stimulation of healing in musculoskeletal surgery.

A NEW APPROACH FOR THE DETERMINATION OF JOINT AXES

WR Taylor, RM Ehrig, GN Duda,
MO Heller

¹ CMSC, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Germany

² Zuse Institute Berlin, Berlin, Germany

The determination of an accurate axis of rotation (AoR) is essential for the identification of joint axes during clinical gait analysis and surgical navigation. Current methods to describe joint motion must transform of one segment into the coordinate system of the other, which magnifies any artefacts associated with the motion of the first. We hypothesize that by considering the movement of two dynamic body segments simultaneously, it is possible to determine a unique AoR more accurately than currently available methods. The goal of the study was to develop and evaluate a new technique against a number of previously proposed approaches.

Distributed Gaussian noise (SD 0.1 cm) was applied to each segment of a virtual hinge joint. Additionally, a moving joint axis was simulated by allowing the complete joint configuration to randomly translate in space. The Algebraic Axis Fit [1], the Mean Helical Axis [2] and the Schwartz approach [3] were employed to determine the AoR. These were then directly compared against the Symmetrical AoR Approach (SARA), a new approach developed in this study, which is based upon the assumption that the axis parameters must remain constant in local coordinates on both segments, and is therefore capable of simultaneously considering two dynamic body segments.

In general, the RMS error of the calculated AoR decreased for each approach with increasing range of movement. The SARA and Schwartz approaches together produced the smallest errors for all ranges of motion, but when additional simulated noise conditions were applied to each marker, the SARA alone determined the best AoR for two dynamic bodies. Whilst initial results using the SARA are promising using numerically generated datasets and are fast enough to be determined 'on-line', the technique must now be further developed and proven in a clinical environment.

References

1. Carnage and Lasenby, 2002, J Biomech
2. Woltring, 1990, Berlec Corporation
3. Schwartz and Rozumalski, 2005, J Biomech

BIORHEOMETRY OF KNEE-JOINT

M Riha¹, M Prokesova¹, M Eisenreich², S Otahal¹

¹ Faculty of Physical Education and Sport,
Department of Anatomy and Biomechanics,
Charles University, Prague

² Department of Cybernetics, Faculty of Electrical
Engineering, Czech Technical University, Prague

Experimental measurement of rheology of knee-joint as the alternative method to visual-imaging methods. All the joint components (bone, cartilage, synovial fluid, tendons, meniscus, muscles and skin) contain specific mechanical-rheological qualities. Biorheology of joint, *in vivo*, is composed of physical status, stress history, status of individual, joint status incl. pathology, fatigue, bio-feedback, neuro-physiology etc.

In vivo measuring principle: using a experimental appliance (BIORHEOMETER)

to measure of general resistance in flexion and extension, making three cycles of flexion at 90 degrees, subtraction by resistance-tensometers, analog-digital conversion and PC analysis. Hypothesis: Influence of specific joint pathology confirmed by specific biorheogram.

Findings

Evidence of different BIORHEOGRAM curves of normal and pathological knee-joints.

Acknowledgements

Grant of Czech Science Foundation 6030958, Walter Medica a.s.

References

1. Journal of Biomechanics (2005), Vol. 38, No 2, pp. 195–334, ISSN: 0021–92
2. Katedra A+B FTVS UK Praha, Compendium biomechaniky, online: <http://biomech.ftvs.cuni.cz/pbpk/compendium/biomechanika/index.php>
3. Havránek, A.: (2003), *Klasická mechanika II.*, s. 41–67, ISBN 80–246–0627–5

BIO-PHYSICAL SUSPENSIONS OF KNEE REPLACEMENTS IN THE TIBIAL CAVITY

M Petrtyl¹, Z Kruliš², Z Bastl³, Z Horák², M Adam⁴,
H Hulejová⁴, Danesová¹, A Jíra¹, Z Starý²

¹ CTU in Prague, F.C.Eng., Laboratory
of Biomechanics and Biomaterial Engineering;

² Academy of Science, Institute of Macromolecular
Chemistry, Prague;

³ Academy of Science, Institute of Physical
Chemistry, Prague;

⁴ Charles University, Institute of Rheumatology,
Prague Czech Republic

Biological materials differ from non-biological materials in mechanical/bio-mechanical, physical/biophysical and chemical/biochemical properties; their mechanical, physical and chemical properties are on various structural levels very different. The presented paper is focused on mechanical properties of implant stems, on the regulations of cell orientation, and on the creation of collagen suspended fibres (transferring principal dominant tensile stresses) located between the stem surface and the live tissue (corticalis). Special attention has been focused on the creation of physical bond fields among the N/O atoms (on the surface of stems) and atoms of connective tissue linking the stem with the corticalis. The elastic properties of the surface of the implant (its surface layer) has been designed with the identical modulus of elasticity as a cortical bone. This layer was developed from a polymer matrix COC (i.e. the copolymer of norbornen: bicyklo[2.2.1]hept-2-en and ethylen), that is reinforced by glass/carbon fibres with a resultant modulus of elasticity $E=20$ GPa. In order to provide physical bonds between the COC surface layers of an artificial stem replacements and the atoms of collagen, the surfaces of the Topas COC (cycloolefin) 8007 polymer matrix were plasmatically modified by the action of oxygen and nitrogen plasma. When the plasmatic modification was conducted in the microwave oven, the surfaces with the highest hydrophilicity were obtained when the oxygen or nitrogen pressure was 1 Pa, with a double exposure taking place always for 5 seconds. After optimizing conditions for the surface modification with regard to achieving

the maximum hydrophilicity of the COC surface, the samples were examined by the XPS method with the aim of identifying their chemistry and population of chemical groups presented on the surface layers. The measured C 1s spectra of electrons showed, with the exception of the mother line, at 284.8 eV, the presence of other three components with binding energies higher by 1.5, 2.9 and 4.3 eV. These components can be included in groups C-O, C=O and O-C=O. For examining the collagen adsorption, stable samples whose surface composition did not change in time were used. The occurrence of adsorbed collagen was identified as a line of N 1s electrons in the spectrum (the groups N-C=O). The orientation (sequencing) of fibroblasts in the assumed directions of the dominant principal stresses/strains was carried out by means of SRCO® method (Structural Regulation of Cell Orientations) patented by Petrtyl @ Adam. Collagen molecular chains at ligaments have tendency to be oriented in the directions of principal stresses. Applications of mediator films made up of CPH (i.e. from collagen, proteoglycans and growth hormones) on the COC surfaces accelerated the cell proliferation and cell differentiation in the interfaces between the COC composite stem and corticalis. The histological verifications of interfaces between the plasmatically modified COC material and bone tissue demonstrated the continuum with the end-osteum/mineralized osteoid. Presented suspension ligament biophysical systems create the similar function system as are the sloping suspension ligaments between the tooth root and mandibula bone. The stems of replacements (from the biomechanical

point of view) are the suspended bearing (plasmatically modified) elements on collagen connective tissue.

Acknowledgements

This paper has been supported by the grant of GACR No. 106/06/0761

A POTENTIAL LINK BETWEEN MECHANICAL BOUNDARY CONDITIONS AND STEM CELL BEHAVIOUR: MATRIX METALLOPROTEASES

C Kasper, J Tiedemann, J Tuischer, C Matziolis, C Perka, GN Duda Musculoskeletal Research Center Berlin, Charite, Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Mechanical boundary conditions as well as the function of mesenchymal stem cells (MSCs) play a pivotal role during bone regeneration. However, the molecular mechanisms underlying the dependency of the regeneration process on mechanical boundary conditions remain unclear. Therefore we investigated the involvement of MMPs in the functional behaviour of human MSCs (hM-SCs) and the influence of mechanical loading on the expression pattern of MMPs.

hMSCs were isolated from bone marrow aspirates and consequently characterized. For functional analysis, the MMP inhibitors TIMP-2, GM6001 and minocyclin were used. Proliferation was assessed photometrically by an MTS assay. Migrated cells were counted after Hoechst staining. The influence of mechanical stimulation was analyzed in a bioreactor system (compression of 2.5 kPa, 1 Hz, 3 days) using a fibrin/ trabecular bone

construct. Gene chips were used for mRNA expression analysis. Gelatinolytic activity of MMPs was detected by zymography. Protein expression was detected by ELISA. The inhibitors minocyclin and TIMP-2 decreased migration of hMSCs. TIMP-2 resulted in a significant inhibition of migration on collagen, but not on matrigel. Furthermore, TIMP-2 and minocyclin diminished the proliferative capacity of hMSCs, whereas GM6001 showed no effect. Mechanical loading of hMSCs did not change the expression levels of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 mRNA. However, gelatinolytic activity in cell culture supernatants of mechanically stimulated cells was significantly increased (MMP-9: $p=0.012$, MMP-2: $p=0.036$). These results were confirmed by ELISA showing a significant increase of MMP-2 ($p=0.007$). The observed independency of mRNA and protein expression levels indicates the involvement of post transcriptional processes for MMP regulation. In summary, this study shows that MMPs appear to have a relevant influence on the function of hMSCs and that protein levels of MMPs are induced by mechanical loading. Thus, MMPs could represent a link between mechanical loading conditions and mesenchymal stem cell behaviour during regeneration processes.

MECHANICAL BENDING INFLUENCES ENDOCHONDRAL OSSIFICATION IN VITRO DURING THE DEVELOPMENT OF LONG BONES

B Trepczik¹, H Schell¹, J Lienau¹, DR Epari¹,
A Kadow-Romacker¹, S Mundlos², GN Duda¹

¹ Center for Musculoskeletal Surgery,

² Institute for Medical Genetics, Charite –
Universitätsmedizin Berlin, Germany

Introduction

Bone development is influenced by the mechanical environment of the involved cells and tissues. Experimental evidence suggests that an altered loading regime can change cell proliferation and differentiation in chondro- and osteogenesis during endochondral ossification. This study investigated the effects of a direct mechanical stimulation of murine fetal metatarsal bone anlagen in vitro on bone cell activity, cartilage differentiation and mineralisation. This is of special interest because endochondral ossification is also an important mechanism in bone healing and regeneration.

Materials and methods

Organ cultures of metatarsal preparations were obtained from 15 C57Bl/6 mice fetuses stage E17.5. The cartilaginous bone anlagen II to V were dissected en bloc and cultured for 7 days under cell culture conditions. After 3 days pre-culture they were stimulated 4 days for 20 minutes twice daily. Loading was carried out by a controlled three point bending of about 1000 microstrain along the long axis of the bones with a frequency of 1 Hz. For every fetal pre-

paration the animals other foot served as a control. The paraffin embedded bone sections were stained with Hematoxylin Eosin (HE) and Safranin Orange/von Kossa (SO/vK) and analysed using histological and histomorphometrical techniques.

Results

The HE stained sections showed a healthy appearance of all specimens with no differences in the general histological outcome between stimulated and control group. The histomorphometrical analysis of the SO/vK stained sections revealed for the stimulated group an elongated periosteal bone collar. The region of interest (ROI), comprising the two hypertrophic zones and the intermediate calcifying diaphyseal zone, was significantly greater compared to controls. The mineralised fraction of tissue in the ROI was significantly smaller for the stimulated group, while the absolute amount of mineralised area was not different. In the total bone length as well as in lengths, widths or areas of the three distinct zones of the ROI no significant differences between stimulated and control group were determined.

Discussion/conclusion

The results confirm the influence of the mechanical conditions on endochondral bone development. To our knowledge, this is the first study that shows the effects of a direct mechanical bending load on murine fetal metatarsal bone anlagen in vitro. According to results of studies applying other forms of loading like intermittent compressive force or ultrasound, the stimulation

led to an enhanced bone cell activity and a therefore longer periosteal bone collar. The percentage decrease of mineralisation in the ROI of stimulated bones was contrary to our expectations and to results of other studies. The fact that the total amount of mineralised area was not significantly different, may explain in combination with the greater ROI the resulting smaller percentage of the mineralised tissue fraction. The enhanced

ROI could not be attributed to one of the three distinct zones the ROI consists of.

The results corroborate the influence of mechanical loading on bone cell activity during endochondral ossification in development. Further experiments with an altered loading regime may reveal effects on the calcification process itself.

Poděkování

Účast na symposiu a presentace byla podpořena VZ č. 6840770012.

OZNÁMENÍ

ANNOUNCEMENT

**3. SETKÁNÍ SPINÁLNÍCH JEDNOTEK ČESKÉ REPUBLIKY,
DATUM: 9.–10. LISTOPADU 2006 V BRNĚ (HOTEL SANTON
U PŘEHRADY).**

**TÉMA: NEUROREHABILITACE – NEUROPLASTICITA –
NEUROREGENERACE**

**THE 3RD MEETING OF SPINAL UNITS OF CZECH REPUBLIC,
DATE: 9TH–10TH NOVEMBER 2006 IN BRNO (THE HOTEL SANTON
NEAR THE ARTIFICIAL LAKE).**

**THEME: NEUROREHABILITATION – NEUROPLASTICITY –
NEUROREGENERATION**

WENDSCHE P.

Ve dnech 9.–10. listopadu 2006 se koná v Brně (hotel SANTON u přehrady)
3. Setkání Spinálních jednotek České republiky.

Témata konference jsou:

NEUROREHABILITACE – NEUROPLASTICITA –NEUROREGENERACE

Vědecký sekretář:

prof. MUDr. Peter Wendsche, CSc.

Klinika traumatologie LFMU se Spinální jednotkou

V Úrazové nemocnici Brno

Přihlášení k aktivní a pasivní účasti na adresu:

IKARIA CZ a.s.

Lidická 51, 602 00 Brno

tel.: 531010911, fax: 531010919

email: ikaria@ikaria.cz

nebo elektronicky (včetně poslání abstrakt)

www.tretisetkani.cz

Vážení distributoři a výrobci zdravotnického materiálu a farmaceutických výrobků, vážené dámy a pánové

Klinika traumatologie LFMU v Úrazové nemocnici v Brně je **Paraplegiologickým fórem** pověřená organizovat **3. Setkání Spinálních jednotek** České republiky. Od 90ti let se úsilně snažíme vyvinout tzv. Spinální program, který má zajistit kontinuální ucelenou péči pro tetra- a paraplegiky. Od roku 2002 konečně máme síť spinálních jednotek integrovaných do Traumacenter, síť rehabilitačních spinálních jednotek, a zlepšila se podstatně i ambulantní péče o postižené díky různých neziskových organizací a sdružení.

Docílená úroveň nelze udržovat a vylepšit bez vzájemného předání informací a bez kontinuálního vzdělávání. Proto se sejdeme lékaři, odborní pracovníci a střední zdravotní personál všech účastněných oborů na ročních konferencích. Nyní už po třetí v Brně.

Ve dvou dnech, 9. a 10. listopadu 2006 chystáme velmi zajímavý program pro všechny terapeutické skupiny a také pro vozíčkáře. Sejdou se v Brně všichni, co léčí tyto pacienty. Jedinečná možnost i pro Vás s námi mluvit, nám představit Vaše nové nabídky, obnovit a potvrdit tradiční obchod a koneckonců s námi i ze společenské strany komunikovat. Všichni víme, že organizace takové události bez Vás, bez Vaší účast jako sponzora nebo vystavovatel ani nejde. Proto Vás srdečně zveme se této konferenci aktivně zúčastnit. Pozvali jsme významné domácí a zahraniční přednášející, kteří účast slíbili:

- Dr. Gerhard Exner, primář ze Spinálního Centra Hamburg, Německo (*Neuroplasticity and Neuroregeneration in spinal cord injury*)
- prof. MUDr. Vladimír Beneš st, Praha, (*Správná definice je předpokladem správného úsudku*)
- prof. MUDr. Petr Dobový, Brno, *Cellular and molecular programmes for renewal and neuropathic pain following the nervous system injury*
- prof. MUDr. Eva Syková, Praha *Kmenové buňky, nanotechnologie a biomateriály v léčbě míšního poranění*
- Prof. Dr. H. Millesi, Vídeň, *A modern concept in plexus brachialis surgery*
- Dr. R. Schmidhammer, Vídeň *Intention triggered myofeedback therapy in neuro-rehabilitation after brachial plexus lesion*

-
- Dr. Fadel Derry, Stoke Mandeville *Botulotoxin- Therapy in spastic patiens*
 - Dr. Antje Büttner, Herne, Německo *EEG triggered movement therapy*
 - Dr. Karin Gstadtner, Klosterneuburg, Rakousko *Lokomat Therapy*
 - Dr. B. Brucker, Miami, FL, U.S.A. *Biofeedback effect on electromyography responses in patients with spinal cord injury*

A samozřejmě očekáváme příspěvky našich českých odborníků. Věřím, že tento program přitahuje větší počet účastníků, než jsme doposud měli. Právě v tomto spočívá naše výzva na Vás sejít se v Brně.

Prosím, podpořte nás. Přijďte do Brna.

Se srdečným pozdravem

prof. MUDr. Peter Wendsche, CSc.

přednosta Kliniky traumatologie LFMU se Spinální jednotkou
v Úrazové nemocnici v Brně

za Výbor

Paraplegiologického fóra

V Brně, 20. 6. 2006

KRÁTKÁ HISTORIE EDINBURGSKÉ KRÁLOVSKÉ UNIVERSITY CHIRURGŮ

A BRIEF HISTORY OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF EDINBURG

KALISKÁ R.

Královská Universita edinburgských chirurgů se těší nepřetržité existenci jako korporace od roku 1505. Oprávněně by se mohla prohlašovat za jednu z nejstarších chirurgických korporací na světě. Edinburgští holiči-chirurgové byli formálně začlenění jako městský Řemeslný spolek a toto uznání existence je zahrnuto v listině „The Seal of cause“ nebo-li Listině práv, která byla udělena holičům-chirurgům městskou radou Edinburgu dne 1. července 1505. Listina „The Seal of Cause“ je pozoruhodný dokument. Je v ní jasně stanovena role začlenění holičů-chirurgů jako Společenství zabývajícího se udržováním a vývojem nejvyšších standardů chirurgické praxe a to zůstává hlavním záměrem velké Mezinárodní chirurgické organizace Královské university, která se vyvinula z tohoto Společenství. Listina „The Seal of Cause“ tomuto Společenství udělila různá privilegia, včetně exkluzivního práva jejích členů k výkonu praxe v Edinburgu a okolních krajích, ale na oplátku za tato práva zavedla jisté kriticky důležité povinnosti a závazky.



Od nejstarších počátků byla Universita kontrolním orgánem usilujícím zejména o stanovení a udržování profesionálních standardů. Další životně důležitá povinnost spojená s holiči-chirurgy byla v zajištění toho, aby všichni, kdo praktikovali řemeslo, uměli číst a psát. Tento požadavek gramotnosti se objevil v tomto Společenství jako v prvním ze všech srovnatelných profesionálních společenství.

Listina „The Seal of Cause“ uznávala důležitost řádné znalosti anatomie pro chirurgickou praxi. Aby Společenství mohlo udržovat vysoký standard anatomických znalostí jejích členů, bylo mu uděleno právo obdržet jedno tělo popraveného kriminálního ročně pro účely anatomické pitvy. S ohledem na velmi silné náboženské, kulturní a společenské předsudky ohledně pitvy lidského těla to bylo skutečně mimořádné povolení. Listina The Seal of Cause byla potvrzena 13. října 1506 Královskou listinou vydanou skotským králem Jakubem (James) IV., který byl pravděpodobně nejzajímavější a nejpritažlivější



postavou celé Stuartovské dynastie. Dlouhá a stabilní vláda tohoto muže rozmanitých schopností byla pro Skotsko krátkým zlatým věkem. Král Jakub byl zejména fascinován medicínskou vědou a máme jasné důkazy, že byl nadšeným praktickým chirurgem a zubařem.

Během 16. století se Společenství setkávalo v domě svého diákonu, ale rovněž docházelo ke schůzkám na jednom z ostrovů St. Giles' Kirk. Z tohoto důvodu byl diákon občas nazýván „Kirk Maister“. Rané záznamy Společenství jsou poněkud útržkovité, ale jména většiny z nejstarších držitelů úřadu jsou zaznamenána v zápisech Městské rady. Od roku 1581 dále jsou záznamy kompletní. Jedním z nejdůležitějších mezníků nejstarší historie holičů-chirurgů je Osvobozující listina, která jim byla udělena skotskou královnou Marií (Mary), vnučkou Jakuba IV. 11. května 1567. Tento významný dokument oficiálně osvobozoval členy Společenství od povinnosti nosit zbraně za účelem obrany království, ale zároveň je zavazoval léčit nemocné a raněné vojáky královniny armády. Jako takový je prvním formálním dokladem civilní role armádních lékařů kdekoli na světě.

Gilbert Primrose, který byl zvolen diákonem holičů-chirurgů celkem třikrát, byl jmenován chirurgem skotského krále

Jakuba VI. a když král v roce 1603 nastoupil na anglický trůn, Primrose se vydal s ním na jih a stal se Vrchním chirurgem královské domácnosti v Londýně. Vzhledem k věhlasu a síle osobnosti Primroseho se prestiž Společenství holičů-chirurgů postupně zvyšovala a roku 1583 byla formálně uznána Městskou radou za přední řemeslné Společenství. Několik členů Společenství získalo velké zkušenosti ve vojenské chirurgii ve službě pro různé evropské armády během třicetileté války





a mnoho dalších později sloužilo ve skotské armádě ve čtyřicátých letech 17. století.

Do konce 16. století se vyvinula odlišnost mezi holiči, kteří pouze stříhali vlasy a holili a holiči-chirurgy, kteří rovněž praktikovali odbornější řemeslo jako bylo pouštění žilou a jiné způsoby chirurgie. Chirurgové sice postupně zanechali stříhání vlasů a holení, ale vyvstaly časté spory mezi dvěma odvětvími Společenství ohledně oprávněného rozsahu jejich práce.

Společenství chirurgů během prvních dvou století existence přijímalo za členy ty učedníky, kteří se 6 let vzdělávali u mistra chirurga, a kteří prokázali dostatečnou dovednost. Musel se zaplatit Statutární poplatek a žádající chirurg byl vyzván, aby vytvořil svoji navštívenku jako měšťan hlavního města Edinburgh. Nejdůležitější podmínkou přijetí však bylo složení zkoušky, kterou vedli starší členové Společenství.

V roce 1647 Společenství poprvé získalo stálé místo pro schůzky pronájmem tří místností obytného domu v Dickson's Close. Později po sloučení s lékárníky se Společenství usadilo na jejich pozemcích v Curriehillu, první edinburské lékařské zahradě. Zde byly pěstovány všechny druhy medicínských bylin, které umožnily chirurgům lékárníkům školit své učedníky v rozpoznávání rostlin, jež v té době tvořily základy Materie Medici.

Do konce 17. století získal vzrůstající počet Edinburských chirurgů formální

akademické vzdělání v oboru medicíny a někteří lékaři začali rovněž provozovat chirurgii. Nejvýznačnějším z nich byl Archibald Pitcairne, který se stal profesorem Leidenské university, kde bylo mezi jeho studenty mnoho Skotů. V roce 1693 se vrátil do Edinburgu a v roce 1701 se připojil ke Společenství holičů-chirurgů. Přijetí Pitcairnea a dalších lékařů do Společenství hodně zvýšilo jeho prestiž a jasně stanovilo chirurgii jako uznávaný obor medicíny.

V roce 1695 byla Společenství udělena nová listina králem Williamem III. a královnou Marií, která potvrzovala soudní pravomoci chirurgů-lékárníků ohledně praxe chirurgie v Edinburgu a jihovýchodním Skotsku. Listina rovněž potvrzovala zodpovědnost Společenství za vyučování anatomie a to ji podnítilo, aby žádala od Městské rady více těl pro pitvy. Žádost byla schválena za podmínky, že Společenství bude zajišťovat anatomické „divadlo“. Do roku 1697 byla dokončena „Old Surgeons's Hall“ na High School Yards a první veřejná pitva se konala v roce 1703.

Fakulta medicíny na Edinburské universitě byla založena v roce 1726 díky Johnovi Monro který byl diákonem Společenství chirurgů v letech 1712–1713. Monroův syn, Alexander Monro (Primus), se stal profesorem anatomie na universitě v roce 1719 a jeho učitelská genialita přitáhla studenty z celých Britských ostrovů a dokonce i ze Severoamerických kolonií. Monro hrál rovněž významnou roli v založení Edinburské královské nemocnice. Díky universitní fakultě medicíny a Královské



nemocnici došlo k rychlému rozvoji systematického vyučování medicíny v Edinburgu na řádných vědeckých základech. Chirurgie však trpěla následky přetrvávajících předsudků, kdy byla chápána spíše jako manuální řemeslo než intelektuální disciplína. Formální chirurgické vyučování se skládalo pouze z několika lekcí přidáných k universitnímu kurzu anatomie. Tyto chirurgické lekce byly vedeny dvěma úspěšnými profesory anatomie, Alexandrem Monro (Secundus) a Alexanderem Monro (Tertius), synem a vnukem Alexandra Monro (Primus), kteří byli lékaři bez jakéhokoliv chirurgického výcviku. To vyvolávalo silný odpor Společenství chirurgů a podnítilo některé jeho členy k uplatnění jejich historického práva vyučovat chirurgii nezávisle v rámci města. Díky energii a nadšení těchto učitelů, spíše než odškodnění za nedostatky chirurgie v universitním kurzu medicíny, někteří z nich, nejznámější Benjamin Bell a bratři John a Charles Bell (se kterými nebyl v příbuzenském vztahu), udělali mnoho pro pověst Edinburgu jako centra vyučování chirurgie.

22. května 1778 král Jiří (George) III. vydal novou listinu, podle níž byli chirurgové nově vedeni pod titulem „Královská Universita Chirurgů města Edinburgh“. Další listina, vydaná královnou Viktorií v roce 1851 dokončila oddělení University od Městské rady a změnila její titul na dnes používaný.

Na počátku 19. století se stala „Old Surgeons' Hall“ pro univerzitu nepostačující. William Henry Playfair, nejřednější skotský architekt té doby, byl vybrán, aby navrhl budovu, kde by byla místnost pro shromáždění, muzeum, učebna a knihovna. Originální plány jsou uchovány v archívech University a krásný nábytek, který navrhnul, se užívá dodnes.

V roce 1884 byla po 33 letech znovu zavedena Členská zkouška (Fellowship Examination). Od počátku byla tato zkouška úspěšná a nábor kandidátů plynule vzrůstal. Značný počet z nich byl ze zámoří a brzy bylo mnoho členů University na seniorských pozicích v Austrálii, Kanadě, na Novém Zélandu, v Jihoafrické Republice, Indii a ve všech dalších částech tehdejšího Britského impéria.



V červenci 1905 Universita oslavila čtyři sta let Společenství a nejdůležitější událostí bylo udělení hodnosti čestného členství 36 nejvýznačnějším světovým chirurgům. Mezi nimi byl rovněž Lord Lister, všeobecně uznávaný jako „Otec moderní chirurgie“, který se stal členem v roce 1855 a byl jediným členem university, který byl oceněn jejím čestným členstvím. Rok 1955 byl počátkem vydávání Časopisu Královské university edinburghských chirurgů, který pod vedením Sira Johna Bruce rychle dosáhl světového uznání. K první schůzi university mimo Edinburgh došlo v roce 1960. Od té doby se konala každý rok. O několik let později vysoce postavení egyptští členové pozvali Universitu k návštěvě Egypta a v roce 1976 došlo k první celo-universitní schůzce mimo Britské ostrovy, a to v Káhiře a Alexandrii. Další zámořské schůze byly vedeny po celém světě. Její Veličenstvo královna Elizabeth II. s potěšením udělila Universitě její šestou Královskou listinu.

Forma a obsah Členské zkoušky byly postupně upraveny podle změn chirurgické vědy a praxe a v souladu s měnícími se modely chirurgické výuky, aniž by došlo ke snížení standardů.

V posledních padesáti letech počet kandidátů na Členské zkoušky neustále vzrůstá. V roce 1999 bylo prozkoušeno okolo 7 tisíc kandidátů z velkého počtu zemí. Je jasné, že diplom Společenství je ceněn po celém světě jako mezinárodně uznávané kritérium řádné chirurgické výuky. Narůstající počet kandidátů z evropských zemí je toho důkazem. Od doby, kdy byla první zkouška University mimo Edinburgh vedena v Hong Kongu v roce 1965, byly Členské zkoušky vedeny rovněž v Singapuru, Kuala Lumpuru, Kathmandu, Yangonu (Rangoonu), Bombaji, Madrasu, Kuvajtu a Riyadhu.

Dnes má Universita přes 14.000 členů, z nichž 6.000 žije v UK, plníce přední účel University – udržování a rozvoj nejvyšších standardů chirurgické praxe a výuky.

Během posledních 25 let se Univerzita zapojila do poskytování chirurgické výuky a rozvoje chirurgického výzkumu.

Dnes Universita organizuje výukové kurzy, semináře chirurgických dovedností, snaží se vyvinout výzkum v klinické chirurgii orientovaný na pacienty a řídí vědecké schůze doma i v zámoří. Vyvinula SELECT, program výuky na dálku pro posluchače základů chirurgie. Současné založení Fakulty medicínské informatiky nepochybně usnadní následnou rychlou expanzi jeho výukové role.

S blížícím se pětistým výročím v roce 2005 se může Universita těšit z faktu, že mimo stanovování standardů oceněním svými diplomy nyní rovněž usiluje o poskytování výukových prostředků, jejichž pomocí mohou být tyto standardy dosahovány

a udržovány. Na oslavu tohoto pětisetletého výročí píše Dr. Helen Dingwall novou Historii University. Bude záznamem toho, jak se místní řemeslný spolek v hlavním městě malého chudého národa na okraji Evropy vyvinul během 500 let na velkou mezinárodní organizaci věhlasné reputace s věhlasem a vlivem, který přesahuje všechny politické, ideologické a etnické bariéry.

Bude to záznam význačné služby Lidstvu, na kterou mohou být všichni výzkumníci University oprávněně hrdí.

The Royal College of Surgeons of Edinburgh
Nicolson Street,
Edinburgh, EH8 9DW
e-mail: library@rcsed.ac.uk,
museum@rcsed.ac.uk

Překlad Radka Kaliská

Adresa:

PMV 617, Holýšov, 345 62

THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF EDINBURGH

AN EXHIBITION OF

THE HISTORY OF SURGERY



Wellcome Institute Library, London

Open daily noon - 4pm

NEW Displays and Exhibitions to mark

Royal College of Surgeons of Edinburgh's 500th anniversary

Scotland's oldest and most fascinating museum

RECENZE

REVIEWS

FREYSCHMIDT J.

HANDBUCH DIAGNOSTISCHE RADIOLOGIE.

STÄBLER A.: MUSKULOSKELETALES SYSTEM 1-3.

Berlin, Springer, 2005

I: 487 s., 1058 obr./II: 418 s., 952 obr./III: 495 s., 941 obr.

Handbuch diagnostische Radiologie. Stäbler A.: Muskuloskeletales System 1-3. (Příručka diagnostické radiologie; A.Stäbler, kostně-svalový systém 1-3). Berlin, Springer, 2005. I: str. 487, obr. 1058; II: str. 418, obr. 952; III: str. 495, obr. 941. Cena: EUR 199,- (za každý díl)

Po delší době se radiodiagnostici střeďoevropského prostoru – a spolu s nimi zainteresovaní odborníci jiných klinických oborů – dočkávají kompletní vydání nové souborné radiodiagnostické příručky pod taktovkou prof. Freyschmidta (Bremen) a s konkrétním edičním vedením prof. Stäblera (München). Celé dílo, dotýkající se současného stavu zobrazovací diagnostiky na skutečné „vyšší doby“ je oroponováno na 11 svazků, z nichž vyšly už všechny, kromě závěrečných dvou, které se netýkají zájmu čtenářů našeho časopisu. Zájem naopak vyvolává skutečnost, že se během jediného roku podařilo pořadateli vydat vyvážené pojednání o radiodiagnostice pohybového ústrojí, ve středoformátových svazcích, o celkovém rozsahu 1400 stran, s úhrnem takřka 3000 obrazů, za cenu na evropském knižním

trhu více než přijatelnou. První díl je věnován převážně vyšetřovacím technikám a to včetně kostní scintigrafie především celé oblasti traumatologie kostí, kloubů, svalů a měkkotkáňových složek, se speciální subkapitolou o rozsahu cca 60 stran, věnovanou traumatologii dětského věku. Učebnice je obecně zvláště cenná, že představuje ucelený soubor nejmodernějších vyšetřovacích postupů, včetně již osvědčené scintigrafie, především však stále více se prosazující MRT a ultrazvuku; vše je doprovázeno řadou tabelárních souhrnů, reprodukcí, vynikající tiskové kvality. Tento díl signalizoval již počátkem roku to, co bylo dodrženo i v dalších dvou: podání látky vyvážené, s přihlédnutím k praktické potřebě oborů, jejichž se dotýká bezprostředně – především tedy radiodiagnostiky, s úspornou a věcnou dikcí a bohatostí obrazové dokumentace doplněné i početnými vysvětlujícími schémata perokreseb. Ve II. díle jsou hlavními náměty procesy zánětlivé, m. Paget a kostní i kloubní nádory, členěné podle klasifikace WHO (tedy převážně s přihlédnutím k histologické skladbě). V tomto rámci jsou pojednány

také nádorům podobná onemocnění pohybového ústrojí. V díle III. najdeme pestrý soubor ostatních kapitol a subkapitol osteologické radiologie: především objemnou a moderně koncipovanou kapitolu systémových (zvl. geneticky vázaných) onemocnění, onemocnění metabolicky podmíněná, reaktivní a stresové změny, kostní nekrózy, onemocnění krve tvořících orgánů, revmatoidní artritidu a juvenilní zánětlivé afekce, krystalické arropatie, hormonálně vázané afekce, degenerativní onemocnění periferních kloubů i zvláště vyzvednutá páteřní, neuropaticky podmíněná onemocnění a užitečnou kapitolu o současném stavu umělých kloubních náhrad. Onemocněním měkkých tkání (neuromuskulárním, nádorovým a zánětlivým) je věnována závěrečná kapitola svazku a tím i celého, osteologicky zaměřeného souboru. Každý oddíl a samostatnější kapitola v něm je provázen(a) seznamem písemnictví, především moderního, se zdůrazněním čelných oborových monografií – včetně některých klasických. Je pochopitelné, že písemnictví, které je v dnešní době nejen nepřehledné, ale horečně se s novými vyšetřovacími postupy rozvíjející, nebylo možno věnovat mnoho prostoru, na úkor výkladového textu. Prof. Stäbler a řada spolupracovníků na osteologickém oddíle „Handbuchu“, jež takto vyňat z kontextu s ostatními, představuje ucelenou příručku osteologické radiodiagnostiky, dokázali přinést podložený materiál, zpracovaný v klasické a přitom zmodernizované koncepci a doložený především bohatým materiálem ilustračním. Podařilo se skloubit informace výkladové, obrazové i literární odkazy do uceleného souboru středního rozsahu (v porovnání se známou mnohadílnou učebnicí Skolnica a Niwayamy, která bude solidní oporou nejméně jedné generaci radiologů a klinických

zájmových oborů, se zaměřením na jejich denní praktickou potřebu. Freyschmidtovi, vysoce aktivnímu odborníkovi především na poli osteologie a uznávanému členovi International Skeletal Society, se podařilo překlenout mezeru mezi posledním vydáním známé obsáhlé monografie Schinzovy, od něhož uplyne několik desetiletí; v mezidobí sám vydal stručnější jednosvazkovou kostní radiodiagnostiku a další monografii o kostních nádorech, tvůrčím způsobem se podílel na novém zpracování jedné ze základních „biblí“ oboru, monografie Köhker-Zimmerovy „Grenzen des Normálem und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbilde se Skeletts“ a další publikační počiny. Autor se zdá takřka neúnavný a každé jeho dílo je užitečným přínosem. Publikace tohoto souboru, která v mimokostních oddílech nárokuje více let práce, je dokladem jeho tvůrčí činnosti a zásluh o radiologii, které se věnuje celou duší. Po této stručné charakteristice recenzovaných kostních svazků snad není vůbec třeba doporučit jejich obstarání každému, kdo se hlouběji tomuto pracovnímu směru (představujícímu v praxi takřka třetinu radiodiagnostiky denních služeb) věnuje. Ocení kvalitu pojednání, dokumentace i tisku osvědčeného nakladatelství.

professor MUDr. Jaromír Kolář, DSc

ŽIVOTNÍ JUBILEA

ANNIVERSARIES

PROFESOR MUDr. PhDr. EUGEN STROUHAL, DrSc,
základařící člen paleopatologické asociace – pětasedmdesátiletý



Eugen Strouhal se narodil v Praze 24. ledna 1931, promoval na LF UK v roce 1956 a na FF UK v roce 1959. Jako kandidátskou práci obhájil téma „Antropologické problémy skupiny X v Nubii“ na Komenského univerzitě v Bratislavě. Další jeho akademický postup byl zmrazen z politických důvodů. Po sametové revoluci mohl obhájit DrSc v roce 1991 na Karlově univerzitě a knihou „Wadi Qitna and Kalabsha South“ na Varšavské univerzitě (1991, Dr. habil.) Habilitoval sborem článků z paleopatologie v roce 1992 a v roce 1995 byl jmenován profesorem historie lékařství na Karlově univerzitě.

Eugen Strouhal v roce 1957–1960 pracoval jako asistent Ústavu lékařské Biologie LF UK v Plzni, v letech 1961–1968 jako vědecký pracovník Československého egyptologického ústavu KU v Praze. Od roku 1969 do 1992 zastával funkci vedoucího oddělení prehistorie a starověku v Náprstkově muzeu.

Od roku 1990 pracoval simultánně v Ústavu historie lékařství KU jako jeho vedoucí (1992–1999) a později jako vědecký pracovník.

Jako důchodce pracoval od 1. 1. 1999 do 30. 6. 2004 na poloviční úvazek na svém pracovišti (přejmenovaným na Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK). Dále pokračoval v dosavadní pedagogické činnosti svým podílem v „Úvodu do studia lékařství“ a „Přehledu dějin lékařství“. Každoročně konal přednášky vlastního kurzu „Základy paleopatologie“ pro mediky i posluchače antropologie Přírodovědecké fakulty UK. Tentýž kurs vyučuje dodnes v angličtině pro studenty anglické paralelky 1. LF UK. Od roku 2005 přednáší pouze anglickou verzi a pokračuje v přednáškách pro oba ročníky Univerzity 3. věku 1. LF UK.

Na Západočeské univerzitě se podílel na výuce fyzické antropologie (přednášky a praktická cvičení) a dále přednášel vlastní kurs „Antropologické aspekty staroegyptské civilizace“ do roku 2002.

V oboru paleopatologie pokračoval především ve zpracování a publikování nových případů nádorů, mj. prvního nálezu metastáz karcinomu z území Slovenska a nálezu benigního neurilemmomu ze starého Egypta, jehož diagnózu bylo možno - v paleopatologii poprvé - stanovit jednoznačně nejen morfologicky, ale i histologicky a histochemicky.

Publikoval okolo 330 vědeckých článků a kapitol v monografiích, okolo 200 populárních vědeckých článků, 250 vědeckých zpráv. Nejúspěšnější se stala jeho kniha „Život starých Egyptanů“, která dosáhla 17 vydání v 8 jazycích v roce 1989-1997 a byla oceněna „Knihou roku“ na Oklahomské univerzitě.

Dále zpracoval heslo „deformity“ pro Oxfordskou encyklopedii starého Egypta, nemoci a léčení ve Starém Egyptě, trauma krční páteře, popsané ve Smithově chirurgickém papýru, a doklady výskytu lepry v Českém království.

Ve spolupráci s Ladislavou Horáčkovou a Lenkou Vargovou napsal první českou monografii o novém oboru, který spoluzaložil v únoru 1973 v americkém Detroitu, „Základy paleopatologie“. Vyšla v monografické řadě Panoráma biologické a sociokulturní antropologie v edici Scientia nadace Universitas Masarykiana v Brně 2004.



Prof. E. Strouhal se svým přítelem MUDr. B. Nepustilem na rodinné oslavě.

V oboru historie medicíny a příbuzných oborů se zabýval zahájením samostatných čs. archeologických výzkumů v Egyptě v roce 1961 a čs.-egyptskými expedicemi do Núbie v letech 1965 a 1967. Z významných osobností pojednal o Čeňku Strouhalovi, T.G.Masarykovi, Luboši Vyhnaníkovi a Milanu Dokládovi.

V oboru antropologie Starého Egypta leželo těžiště práce na identifikaci historických osobností – králů Džosera, Džedkare Isesiho, Menkaurea a Neferra, dále kněze Iufay a členů jeho rodiny, řady velmožů z doby krále Tetiho (Nikauisesi, Merinebti, Hefi, Iries, Šepsiputah) a nálezů princezen a dalších osob z mastab 5. dynastie v Abusíru. Věnoval se i studiu mumie neznámé královny z pyramidy 5. dynastie v Abusíru a egyptské mumifikované hlavy nalezené nedávno na Slovensku. Zpracoval antropologické nálezy z německých výzkumů v Dahšúru a Lištu, mezi nimi dvou královen 12. dynastie.

Vedle toho přispěl svými kapitolami do tří mezinárodních monografií o hromadných nálezech kosterních pozůstatků z hrobů vysokých úředníků Nové říše - Ramoseho, Chaje a Pabese, Maji a Merejety a Paje z anglo-nizozemských výkopů v Sakkáře. Jiné kapitoly napsal pro tři monografie z českých výzkumů v Abusíru.

Pokračoval také v psaní zpráv z vědeckého života, kongresových abstrakt, recenzí a populárně vědeckých článků.

Nadále se zúčastňoval vědeckých kongresů a sympozií u nás i v zahraničí (Egypt, Portugalsko, Německo, 2 x Anglie, 2 x Itálie, 2 x Francie) a připravil pro každý z nich abstrakt. Konal i přednášky pro pražskou i mimopražskou odbornou i laickou veřejnost a poskytl řadu interview pro tisk a rozhlas.

V roce 2005 začal psát populární knížku o historii a paleopatologii nádorů, zvláště zhoubných.

Uskutečnil 29 cest do Egypta. V letech 2000–2 spolupracoval na výzkumech expedice Muzea a Univerzity v Leidenu (Nizozemí) v Sakkáře, v letech 2001–2 na vyšetřování historických osobností z výkopů australské expedice v Sakkáře, v letech 2000–2 na expedicích Českého egyptologického ústavu v Abusíru. V roce 2002 podnikl studijní cestu do muzeí New Yorku a do archeologických lokalit v Mexiku, v roce 2005 do Maroka.

Členství v redakční radě „Internat. J. of Osteoarchaeology“ ukončil k roku 1999. Pokračuje jeho členství v redakční radě v Brně vydávaného mezinárodního časopisu „Anthropologie“.

V letech 1999 až 2003 byl členem Vědecké rady Pedagogické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Od roku 1999 podnes je členem vědecké rady Fakulty humanitních studií (nyní Fakulty Filozofické) Západočeské univerzity v Plzni. Od roku 1999 podnes je členem oborové rady egyptologie na Filozofické fakultě a oboru antropologie na Přírodovědecké fakultě UK v Praze. Na 1. LF UK a Pedagogické fakultě PU byl předsedou nebo členem několika habilitačních a jmenovacích komisí.

V roce 2000 byl zvolen – již po sedmé – členem rady Evropské antropologické asociace na období 2001–2.

V roce 1999 byl na návrh 1. LF UK kolegiem rektora a vědeckou radou UK nominován na mezinárodní Balzanovu cenu. V roce 2001 obdržel stříbrnou pamětní medaili Lékařské fakulty v Hradci Králové a medaili Bernarda Bolzana za dlouholetou činnost ve Společnosti pro dějiny věd a techniky v Praze. Její plzeňská pobočka mu udělila čestné členství (1996).

V roce 2005 byl jmenován na návrh 1. LF rektorem UK Ing. Ivanem Wilhelmem, CSc. profesorem-emeritem Karlovy Univerzity v Praze.

V roce 2006 bylo našemu milému kolegovi a příteli uděleno čestné členství Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP a při příležitosti The 7th Prague-Sydney-Lublin Symposia v Lékařském domě, které se koná 11. 10. 2006, je nominován výborem Společnosti ČLS JEP na držitele medaile za zásluhy o rozvoj vědy.

U Prof. Strouhala není možno se dívat na biologický věk, jeho vědecká aktivita, jak jsme se pokusili ukázat, se znásobuje. Přejeme mu to hlavní, zdraví. Vše ostatní si naplánuje sám.

Za výbor Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP a redakční radu časopisu Pohybové ústrojí

Doc. MUDr. Václav Smrčka, CSc.

a

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.



TÉMATIKA PŘÍSPĚVKŮ

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

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

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

ÚPRAVA RUKOPISŮ

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

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

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

TABULKY A OBRÁZKY

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

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

LITERATURA

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

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

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

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

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

KOREKTURY

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

ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ

Rukopisy zasílejte na adresu:

Doc. MUDr. Ivo Mařík, Csc.

Ambulantní centrum pro vady

pohybového aparátu

Olšanská 7, 130 00 Praha 3

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

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

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

Adresa:

Ambulantní centrum pro vady

pohybového aparátu

Olšanská 7, 130 00 Praha 3

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

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

SUBJECT MATTER OF CONTRIBUTIONS

The journal *Locomotor System* will publish the papers from the field of locomotor apparatus of man which are above all concerned with the function, physiological and pathological state of the skeletal and muscular system on all levels of knowledge, 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*.

MANUSCRIPT REQUIREMENTS

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

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

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

ILLUSTRATIONS AND TABLES

Authors should supply illustrations and tables on separate sheets but indicate the desired location in the text. The figures should include the relevant details and be produced on a laser printer or professionally drawn in black ink on transparent or plain white paper. Drawings should be in the final size required and lettering must be clear and sufficiently large to permit the necessary reduction of size. Photographs must be of high professional quality. Figure legends should be provided for all 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 H. M.: The Laws of Bone Structure. 4. ed. Springfield: Thomas C. C., 1964, 167 p.

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

The references of papers published in special volumes (in a book) should be arranged in the following order: names and initials of the first three authors, title of paper, editor(s), title of special volume (a book), place of publication, publisher, year of publication, first and last page numbers, for instance: Mařík I., Kuklík M., Brůžek J.: Evaluation of growth and development in bone dysplasias. In: Hajniš K.: ed. Growth and Ontogenetic Development in Man. Prague: Charles University, 1986:391–403.

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

Assoc. Prof. Ivo Mařík, M.D., Ph.D.

Ambulant Centre for Defects of

Locomotor Apparatus

Olšanská 7

130 00 Prague 3

Czech Republic

Phone/fax: (+420) 222 582 214

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

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

Address:

Ambulant Centre for Defects of

Locomotor Apparatus

Olšanská 7

130 00 Prague 3

Czech Republic

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

OBSAH ROČNÍKU 2004

SLOVO ČTENÁŘŮM.....	1+2/04, s. 5
---------------------	--------------

SOUBORNÉ REFERÁTY

STANITSKI C. L. – Spondylolýza a spondylolistéza u atletů	1+2/04, s. 7
VYKLIČKÝ L., SUŠÁNKOVÁ K., TOUŠOVÁ K., VLACHOVÁ V. – Vaniloidní receptor TRPV1: aktivace, modulace a úloha v mechanizmech nocicepce	1+2/04, s. 17
KOLÁŘ J. – Hemofilická arthropatie	1+2/04, s. 33
BAŘEŠOVÁ V., MAZURA I. – Faktory dědičnosti vad pohybového ústrojí	1+2/04, s. 45
STANITSKI D. F.– Strategie prodlužování končetin	3+4/04, s. 137

PŮVODNÍ PRÁCE

ČULÍK J. – Simulace medicínských úloh na počítači	1+2/04, s. 53
MARÍKOVÁ O., MARÍK I., MAZUROVÁ F., ZEMKOVÁ D., KUKLÍK M., VIKTOROVÁ T., MARVAN R. – Syndrom osteogenesis imperfecta: Mutace v exonu 27 COL1A1 genu u českých pacientů	1+2/04, s. 68
KUKLÍK M., MARÍK I., FIRST T. – Syndromy spojené s poruchou rotace orgánů – situs viscerum inversus.	1+2/04, s. 78
MARÍK I., STRAUS J., SOCHR T. – Biomechanické a kriminalistické aspekty podogramů dětí s kostními dysplaziemi a vrozenými končetinovými defekty	3+4/04, s. 141
PETRTÝL M. ET AL. – Některé základní aspekty zabezpečující účinnou a dlouhodobou satbilitu kompozitních kyčelních implantátů	3+4/04, s. 153
ČERNÝ P., PALLOVÁ I., MARÍK I. – Grafická metoda určení rotace obratlů. Prospektivní studie	3+4/04, s. 163
P. ČERNÝ, I. MARÍK – Ramenní ortéza pro léčení poranění akromioklavikulárního kloubu.	3+4/04, s. 171
LINHARTOVÁ J. – Neintervenční prospektivní studie hodnotící míru bolesti zad u pacientek s diagnostikovanou osteoporózou bederní páteře	3+4/04, s. 184

KONFERENCE

ČULÍK J. – 4th International Workshop on Musculoskeletal and Neuronal Interaction, hotel Meliton Beach, Chalkidiki, 26.–31. května 2004.	3+4/04, s. 195
ADAM M. – XIXth FECTS Meeting, Taormina Giardini Naxos, Sicílie, 9. – 13. července 2004	3+4/04, s. 206

ZPRÁVY

Informace o Mezinárodní společnosti muskuloskeletálních a neuronálních interakcí (ISMNI) a jejím oficiálním časopisu „Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions“	3+4/04, s. 220
---	----------------

Životní jubilea

MUDr. Vlastislav Mareček	1+2/04, s. 91
Doc. MUDr. Ivan Hadraba	1+2/04, s. 93
MUDr. Vladimír Mikyška, CSc.	3+4/04, s. 223
Profesor MUDr. L. G. Farkas, DrSc., FRCSC	3+4/04, s. 225

Tiskové chyby	1+2/04, s. 95
----------------------------	---------------

SMĚRNICE AUTORŮM	3+4/04, s. 228
------------------------	----------------

OBSAH ROČNÍKU 2003	3+4/04, s. 232
--------------------------	----------------

OBSAH ROČNÍKU 2004	3+4/04, s. 236
--------------------------	----------------

SUPPLEMENTUM

10. Kubátův podologický den, Lékařský dům v Praze, 2. 4. 2005	1+2/04, s. 101
The 6th Prague-Sydney Symposium, Diagnostics and Treatment of Congenital and/or Acquired Locomotor Apparatus Defects	3+4/04, s. 241

CONTENTS OF VOLUME 2004

A WORD TO READERS.....	1+2/04, s. 5
------------------------	--------------

REVIEWS

STANITSKI C. L. – Spondylolysis and spondylolisthesis in athletes	1+2/04, s. 7
VYKLIČKÝ L., SUŠÁNKOVÁ K., TOUŠOVÁ K., VLACHOVÁ V. – Vanilloid receptor TRPV1: activation, modulation and role in mechanisms of nociception.....	1+2/04, s. 17
KOLÁŘ J. – Haemophilic osteoarthropathy	1+2/04, s. 33
BAREŠOVÁ V., MAZURA I. – Heredity factors of locomotor apparatus defects.....	1+2/04, s. 45
STANITSKI D. F. – Strategies of limb length equalization	3+4/04, s. 137

ORIGINAL PAPERS

ČULÍK J. – Simulation of medicine problems on computer.....	1+2/04, s. 53
MARÍKOVÁ O., MARÍK I., MAZUROVÁ F., ZEMKOVÁ D., KUKLÍK M., VIKTOROVÁ T., MARVAN R. – Osteogenesis Imperfecta Syndrome: Mutation of Exon 27 COL1A1 gene in Czech patients.....	1+2/04, s. 68
KUKLÍK M., MARÍK I., FIRST T. – Syndromes connected with situs viscerum inversus	1+2/04, s. 78
MARÍK I., STRAUS J., SOCHR T. – Biomechanical and criminalistic aspects of podograms in children suffering from some bone dysplasias and congenital limb defects	3+4/04, s. 141
PETRTÝL M. ET AL. – Some fundamental aspects securing the effective long-term stability of composite hip replacement	3+4/04, s. 153
ČERNÝ P., PALLOVÁ I., MARÍK I. – Graphical method of axial vertebral rotation assessment. A prospective study	3+4/04, s. 163
P. ČERNÝ, I. MARÍK – Shoulder orthosis for treatment of injury of the acromioclavicular joint	3+4/04, s. 171
LINHARTOVÁ J. – Nonintervention prospective study evaluating the degree of low back pains at female patients with diagnosed osteoporosis	3+4/04, s. 184

CONFERENCES

ČULÍK J. – 4th International Workshop on Musculoskeletal and Neuronal Interaction, hotel Meliton Beach, Chalkidiki, May 26.–31, 2004	3+4/04, s. 195
ADAM M. – XIXth FECTS Meeting, Taormina Giardini Naxos, Sicilia, July 9 – 13, 2004	3+4/04, s. 206

NEWS

Information on the International Society of Musculoskeletal
and Neuronal Interactions (ISMNI) and its official journal
the Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions 3+4/04, s. 220

Anniversaries

MUDr. Vlastislav Mareček..... 1+2/04, s. 91
Doc. MUDr. Ivan Hadraba 1+2/04, s. 93
MUDr. Vladimír Mikyška, PhD..... 3+4/04, s. 223
Profesor MUDr. L. G. Farkas, DrSc., FRCSC..... 3+4/04, s. 225

Errata 1+2/04, s. 95

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 3+4/04, s. 230

CONTENTS OF VOLUME 2003 3+4/04, s. 234

CONTENTS OF VOLUME 2004 3+4/04, s. 238

SUPPLEMENTUM

The 10th Kubat's day on podiatry, Medical House, Prague,
April 2nd, 2005 1+2/04, s. 114
The 6th Prague-Sydney Symposium, Diagnostics and Treatment
of Congenital and/or Acquired Locomotor Apparatus Defects 3+4/04, s. 241

OBSAH ROČNÍKU 2005

SLOVO ČTENÁŘŮM.....	1+2/05, s. 13
---------------------	---------------

SOUBORNÉ REFERÁTY

BLAHOŠ J. – Vitamin D	1+2/05, s. 14
VŠETIČKA J. – Přehled názorů na počátek života.....	1+2/05, s. 19
KUKLÍK M. – Vývoj filozofického myšlení v biologii a jeho odkaz pro dnešek	3+4/05, s. 144
MASOPUST J. – Metabolický syndrom	3+4/05, s. 148

KASUISTIKY

KOZŁOWSKI K. – Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia: diagnostika založená na rentgenologické charakteristice.....	1+2/05, s. 23
MAŘÍK I., HYÁNKOVÁ E., MAŘÍKOVÁ A. – Floridní vitamin D deficitní křivice u batolete mulata: diagnostika, průběh a léčení	1+2/05, s. 34
KOZŁOWSKI K. – Frontometafyzární dysplazie: kasuistika.....	3+4/05, s. 183
STROUHAL E., NĚMEČKOVÁ A. – Osteosarkom femuru muže z Anglie, 7. století ..	3+4/05, s. 189

PŮVODNÍ PRÁCE

MARŠÍK F., MAŘÍK I., KLIKA V. – Chemické procesy kostní remodelace	1+2/05, s. 51
HULEJOVÁ H., MAŘÍK I., MAŘÍKOVÁ O. – Biochemické monitorování kostních onemocnění v klinické praxi: průměrné hodnoty kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu a 25 OH-vitaminu D u dětí v České republice	1+2/05, s. 62
PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J., MAŘÍK I., LISAL J., WOHLMUTHOVÁ A., JANDEKOVÁ D. – Remodelace fibrózní tkáně a modelace lamelární kosti v interfragmentálním prostoru: Kauzální vztahy mezi jejich komponentami	1+2/05, s. 77
JELEN K., TĚTKOVÁ Z., HALOUNOVÁ L., PAVELKA K., KOUELKA T., RŮŽIČKA P. – Otisk nohy: Dynamika tvarové charakteristiky v průběhu těhotenství ...	1+2/05, s. 92
FILA L., MUSIL J., PÍPKOVÁ R., ZEMKOVÁ D. – Faktory ovlivňující kostní denzitu u dospělých nemocných s cystickou fibrózou.....	3+4/05, s. 197

KONFERENCE

ADAM M., PETRTÝL M. – 2nd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society and the International Bone and Mineral Society, Geneva, June 25–29, 2005	1+2/05, s. 100
---	----------------

KUKLÍK M. – Osteologie 2004: Knochenheilung – Heile Knochen a 53. Jahrestagung NOV, Lipsko, 1.–7. 3. 2004	3+4/05, s. 204
PETRTÝL M. – The interaction of mechanics and biology in knee joint restoration a regeneration – Berlín 2006	3+4/05, s. 222

Oznámení

3. Setkání Spinálních jednotek České republiky, datum: 9.–10. listopadu 2006 v Brně (hotel SANTON u přehrady). Téma: Neurorehabilitace – Neuroplasticita – Neuroregenerace	3+4/05, s. 245
--	----------------

ZPRÁVY

KALISKÁ R. – Krátká historie Edinburské Královské University chirurgů (založené 1505).....	3+4/05, s. 248
Příhláška řádného člena SPT	3+4/05, s. 273
Informace o Společnosti pro pojivové tkáně (SPT) ČLS JEP.....	3+4/05, s. 274

Recenze

SMRČKA V. – Trace Elements in Bone Tissue. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2005, 213 s.	1+2/05, s. 124
HORÁČKOVÁ L., STROUHAL E., VARGOVÁ L. – Základy paleopatologie. Brno, Nadace Universita Masarykiana, Edice Scientia, 2005, 263 s.	1+2/05, s. 127
FREYSCHMIDT J. – Handbuch diagnostische Radiologie. Stäbler A.: Muskuloskeletales System 1–3. Berlin, Springer, 2005, I: 487 s., 1058 obr, II: 418 s., 952 obr., III: 495 s., 941 obr.	3+4/05, s. 254

Životní jubilea

Profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.	1+2/05, s. 129
Profesor MUDr. Eugen Strouhal, DrSc.	3+4/05, s. 256

SMĚRNICE AUTORŮM	1+2/05, s. 120
.....	3+4/05, s. 260

OBSAH ROČNÍKU 2004	3+4/05, s. 264
--------------------------	----------------

OBSAH ROČNÍKU 2005	3+4/05, s. 268
--------------------------	----------------

CONTENTS OF VOLUME 2005

A WORD TO READERS.....	1+2/05, s. 13
------------------------	---------------

REVIEWS

BLAHOŠ J. – Vitamin D	1+2/05, s. 14
VŠETÍČKA J. – Review of Opinions about Beginning of Life	1+2/05, s. 19
KUKLÍK M. – A development of philosophic thought in biology – past and contemporary situation.....	3+4/05, s. 144
MASOPUST J. – Metabolic syndrome	3+4/05, s. 148

CASE REPORTS

KOZŁOWSKI K. – Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia: diagnostics based on radiographic features	1+2/05, s. 23
MAŘÍK I., HYÁNKOVÁ E., MAŘÍKOVÁ A. – Florid vitamin D deficiency rickets at a toddler mulatto: diagnostics, course and treatment	1+2/05, s. 34
KOZŁOWSKI K. – Frontometaphyseal dysplasia: a case report	3+4/05, s. 183
STROUHAL E., NĚMEČKOVÁ A. – Osteosarcoma of femur of a man from United Kingdom, dated 7th century A.D.	3+4/05, s. 189

ORIGINAL PAPERS

MARŠÍK F., MAŘÍK I., KLIKA V. – Chemistry of bone remodelling processes	1+2/05, s. 51
HULEJOVÁ H., MAŘÍK I., MAŘÍKOVÁ O. – Biochemical monitoring of bone diseases in clinical praxis: average values of bone alkaline phosphatase, osteocalcine and 25 OH-vitamin D at children in Czech Republic	1+2/05, s. 62
PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J., MAŘÍK I., LÍŠAL J., WOHLMUTHOVÁ A., JANDEKOVÁ D. – Remodelling of fibre tissue and modelling of lamelar bone: The causal relations among theirs components.....	1+2/05, s. 77
JELEN K., TĚTKOVÁ Z., HALOUNOVÁ L., PAVELKA K., KOUDELKA T., RŮŽICKÁ P. – Footprint: Dynamic of shape characteristics during pregnancy	1+2/05, s. 92
FILA L., MUSIL J., PÍPKOVÁ R., ZEMKOVÁ D. – Factors affecting bone mineral density in adults with cystic fibrosis	3+4/05, s. 197

CONFERENCES

ADAM M., PETRTÝL M. – 2nd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society and the International Bone and Mineral Society, Geneve, June 25-29, 2005.....	1+2/05, s. 100
--	----------------

KUKLÍK M. – Osteologie 2004: Knochenheilung – Heile Knochen und 53. Jahrestagung NOV, Leipzig, 1.-7. 3. 2004	3+4/05, s. 204
PETRTÝL M. – The interaction of mechanics and biology in knee joint restoration a regeneration – Berlin 2006	3+4/05, s. 222

Announcement

The 3rd Meeting of Spinal Units of Czech Republic, date: 9th–10th November 2006 in Brno (the hotel SANTON near the artificial lake). Theme: Neurorehabilitation – Neuroplasticity – Neuroregeneration ...	3+4/05, s. 245
---	----------------

NEWS

KALISKÁ R. – A brief history of the Royal College of Surgeons of Edinburg (founded 1505)	3+4/05, s. 248
---	----------------

Reviews

SMRČKA V. – <i>Trace Elements in Bone Tissue</i> . (Praha, Charles University in Prague, The Karolinum Press, 2005, 213 p.	1+2/05, s. 124
HORÁČKOVÁ L., STROUHAL E., VARGOVÁ L. – <i>The grounds of paleopathology</i> . Brno, Nadace Universita Masarykiana, Edice Scientia, 2005, 263 s.	1+2/05, s. 127
FREYSCHMIDT J. – Handbuch diagnostische Radiologie. Stäbler A.: Muskuloskeletales System 1–3. Berlin, Springer, 2005, I: 487 p., 1058 figures, II: 418 p., 952 figures, III: 495 p., 941 figures.	3+4/05, s. 254

Anniversaries

Professor Jaroslav Blahoš, M.D., D.Sc.	1+2/05, s. 129
Professor MUDr. Eugen Strouhal, DSc.	3+4/05, s. 256

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	1+2/05, s. 122
.....	1+2/05, s. 262

CONTENTS OF VOLUME 2004	3+4/05, s. 266
-------------------------------	----------------

CONTENTS OF VOLUME 2005	3+4/05, s. 270
-------------------------------	----------------

Membership application of The Society for Connective Tissue, Czech Medical Society J. E. Purkyně, Prague, CZ	3+4/05, s. 273
---	----------------

Information on The Society for Connective Tissue, Czech Medical Society J. E. Purkyně, Prague, CZ	3+4/05, s. 274
--	----------------

PŘIHLÁŠKA

řádného člena

Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP

Příjmení Jméno

Titul(y)

Datum narození Rodné číslo

Adresa pracoviště

..... PSČ

--	--	--

--	--

Telefon Fax

Adresa bydliště

..... PSČ

--	--	--

--	--

Telefon Mobil

E-mail

Přihlašuji se za řádného člena Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP (odborná společnost 1200) a souhlasím s posláním a cíli České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Datum Podpis

Stanovisko organizační složky:

Přijat dne Podpis

Přihlášku do společnosti doručte na adresu:

Společnost pro pojivové tkáně ČLS JEP, Olšanská 7,

130 00 Praha 3, ČR, tel./fax: 222 582 214, e-mail: ambul_centrum@volny.cz

Informace uvedené na tomto formuláři jsou přísně důvěrné a nebudou poskytnuty žádné další osobě ani organizaci.



INFORMACE O SPOLEČNOSTI PRO POJIVOVÉ TKÁŇ ČLS J. E. PURKYNĚ (SPT)

Vážená paní kolegyně, vážený pane kolego,

dovoluji si Vás informovat o možnosti stát se členem **Společnosti pro pojivové tkáň (SPT)**, která v roce 2004 navázala na plodnou desetiletou činnost Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání vedenou panem prof. MUDr. M. Adamem, DrSc. Posláním *SPT* je podpora rozvoje výzkumu pojivových tkání, šíření nových poznatků týkajících se všestranných analýz tkání z obecného pohledu, moderních klinických přístupů k diagnostice a léčbě. Dalším posláním *SPT* je usnadnění styků mezi jednotlivými odborníky navázáním spolupráce s různými vědeckými, odbornými, výrobními a farmaceutickými společnostmi.

Vědecké poznání a aplikace nejnovějších poznatků v klinické praxi nabyly v posledních letech nebyvalého zrychlení, a to nejenom v zahraničí, ale i u nás. Tato skutečnost bezprostředně souvisí s kvalitativním rozvojem poznání i v nebiologických vědách a v moderních inženýrských přístupech. Stále více se prokazuje, že vše se vším souvisí – není náhodou, že nové poznatky a objevy vznikají na rozhraní oborů a různých vědních disciplín. Lidská společnost v posledních desetiletích dosáhla nové civilizační kvality - ve vědě a v jejích aplikacích zcela jistě, avšak v morálce a etice ne tak příliš. Biomedicína je v současné době rozsáhlou interdisciplinární vědou, která bez kooperace s jinými vědními obory by byla odsouzena ke stagnaci. Proto cílem *SPT* je nejenom integrovat odborníky v biomedicíně, ale i v technických sférách.

Prioritní snahou *SPT* je prezentovat odborné veřejnosti a specialistům v klinické praxi nejnovější poznatky v oblasti pojivových tkání. *SPT* je i společenskou organizací klinických pracovníků, vědců, pedagogů, která si klade za cíl společensky sblížit nejenom pracovníky v aktivní službě, ale i kolegyně a kolegy v důchodovém věku a v neposlední řadě i studenty a mladé doktorandy z vysokých škol, universit a akademických ústavů.

SPT bude organizovat během každého roku alespoň dvě odborná a společenská setkání, kde vedle odborných přínosů bude kladen důraz také na společenské – přátelské diskuse všech vás, kteří nechťejí stagnovat, a kteří nechťejí přemýšlet o nových poznatcích izolovaně a osamoceně. Pro uhrazení nejzákladnějších nákladů na korespondenci se členy společnosti, jejich informovanost a pořádání odborných kolokvií, symposií a společenských odborných setkání byl stanoven **roční členský příspěvek pro aktivní kolegyně a kolegy 200 Kč a pro studenty a důchodce 100 Kč.**

SPT vydává časopis *Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii*, do kterého se i vy můžete aktivně zapojit odbornými články, vašimi zkušenostmi a slunečnou pohodou. **Předplatné časopisu zůstává 240 Kč ročně, pro zahraniční odběratele 12 Euro.**

Milí kolegové, nestůjte (pro katastrofální nedostatek času) opodál a připojte se k české inteligenci – v oblasti pojivových tkání, ke které i Vy zcela jistě patříte. V naší krásné české zemi je třeba, aby prameny poznání byly stále živé a permanentně udržované. Poslání každého z nás není náhodné. Jsme velice zavázáni našim předkům, kteří rozvíjeli kvalitu odbornosti v naší zemi. Nepřipusťme útlum vědy u nás. Nenechme se zmanipulovat programovanou lhostejností, vyrůstající z neodbornosti, závislosti a z patologického prosazování ekonomicko-mocenských zájmů. Těšíme se na Vás a na Vaše zkušenosti – přijďte mezi nás!

Za výbor společnosti:

Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc. – předseda

Prof. Ing. Miroslav Petrtyl, DrSc. – místopředseda

Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc. – místopředseda

Ing. Hana Hulejová – jednatel

As. MUDr. Miloslav Kuklík, CSc. – pokladník





Fig. 1. X-ray of the right foot at the age of 28 years – hypoplastic/dysplastic 3rd and 4th metatarsals.



Fig. 2. X-ray of the right hip, 28 years. The lower portion of the ilia is short and broad. Marked narrowing of all joint spaces. Flattened, slightly irregular femoral head.

Na rtg. snímcích je demonstrována nová nosologická jednotka nazvaná Česká kostní dysplazie s charakteristickým RTG nálezem (viz obr. 1–4): hypoplazie několika metatarzů, platyspondylie s obdélníkovitým tvarem páteřního kanálu lumbální páteře a progresivní zužování kloubních štěrbin (předčasně vznikající osteoartróza).



Fig. 3. X-ray of thoracic spine - lateral projection, 30 years. Flattened thoracic vertebral bodies with irregular vertebral plates.



Fig. 4. X-ray of lumbar spine - AP projection, 30 years. Rectangular lumbar spine canal.



ORTOTIKA-PROTETIKA s.r.o.

401 13 Ústí nad Labem, Sociální péče č. 3316/12A
tel.: 472 775 741, 477 114 466, fax: 472 771 857

Výroba a aplikace individuálně zhotovovaných ortopedických pomůcek

- protézy dolních a horních končetin
- ortézy dolních a horních končetin
- ortézy trupové
- měkké bandáže
- ortopedická obuv a ortopedické vložky

Zdravotní prodejna nabízí:

hole, berle, diaobuv, adjuvatiku, sériové pomůcky, ortopedické vložky

**Komplexní ortopedicko
protetická péče.
Konzultační a poradenská
činnost pro zdravotnická
zařízení i pacienty.**



SÍDLO FIRMY / INFORMACE

U Parku 2, 702 00 Ostrava
tel.: 596 139 259, 596 139 295, 596 139 297
e-mail: ostrava@too.cz

PROVOZOVNA OLOMOUC

Mošnerova 1, 779 00 Olomouc
tel.: 585 414 776, 585 414 823
e-mail: olomouc@too.cz

Více informací na
www.too.cz



TECHNICKÁ ORTOPEDIE OSTRAVA - PROTEOR spol. s r.o.