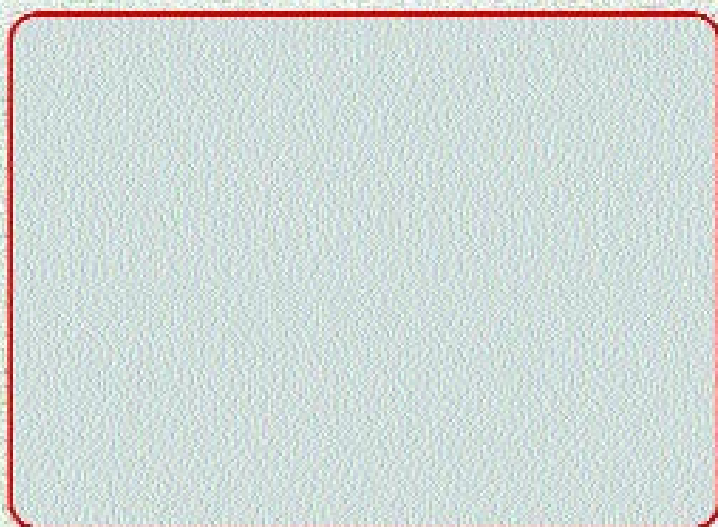


Pohybové ústrojí



POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 11, 2004, číslo 3+4

datum vydání 10. 10. 2005

REDAKČNÍ RADA

VEDOUcí REDAKTOR: Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA: Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc.

VĚDECKÝ SEKRETÁŘ: MUDr. Miroslav Kuklík, CSc.

ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: Ing. Pavel Lorenc

Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc. Doc. MUDr. Petr Korbelář, CSc.

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. Doc. MUDr. Vladimír Kříž

Doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc. Prof. Ing. František Maršík, DrSc.

Prof. Ing. Jan Čulík, DrSc. Doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.

Doc. MUDr. Ivan Hadraba, CSc. Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

Prof. RNDr. Karel Hajniš, CSc. Doc. MUDr. Milan Roth, DrSc.

Ing. Hana Hulejová Doc. MUDr. Václav Smrčka, CSc.

Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc. Prof. PhDr. Jiří Straus, DrSc.

Prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc. MUDr. Jan Všeticka

RNDr. Otto Zajíček, CSc.

EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Ing. Romuald Bedzinski, Politechnika Doc. Dr. Med. Kazimierz S. Kozlowski,

Wroclawska, Poland M.R.A.C.R., Westmead NSW 2145, Sydney

Dr. Michael Bellemore, F.R.A.C.S., Prof. František Makai, MD, DSc., Bratislava, Slovakia

Westmead NSW 2145, Sydney Prof. Dr. Med. Zoran Vukasinovic, Belgrade,

Ass. Prof. Jacques Cheneau, MD, Saint Orens, France Yugoslavia

Prof. Tomasz Karski, MD, PhD, Lublin, Poland

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.

ISSN 1212-4575

Vydává Společnost pro pojivové tkáně,

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 obálky Rudolf Štorkán

Časopis vychází 4krát ročně, nebo jako dojísclo 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

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

invite you for

THE 6TH PRAGUE-SYDNEY SYMPOSIUM

“DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CONGENITAL AND/OR ACQUIRED LOCOMOTOR APPARATUS DEFECTS“,

which will be held on Wednesday 12th October 2005 from 9 a.m.
at The Medical House, Sokolská 31, Prague 2, Czech Republic

with guest of honour

Doc. Dr. Med. Kazimierz S. Kozłowski, M.R.A.C.R.
**from Royal Alexandra Hospital for Children, Parramatta New South
Wales 2124, Sydney, Australia**

Registration of participants from 8.30 a.m.

Conference fee 200 Czech crowns contains both Supplement with
summaries and the journal “Locomotor system”

The Symposium is launched within the framework Bone and Joint Decade
2000–2010 and belongs to education actions of The Czech Medical Chamber



PROGRAMME

OPENNING 9.00 A.M.

Chairmen: J. KOLÁŘ, J. HYÁNEK, I. MAŘÍK

M. ADAM

Historie výzkumu pojiva v Čechách

K. KOZLOWSKI

Spondylocarpotarsal synostosis syndrome

I. MAŘÍK, A. MAŘÍKOVÁ, E. HYÁNKOVÁ, K. KOZLOWSKI

Osteolytické syndromy

C. POVÝŠIL

Některé nové aspekty histologie kloubní chrupavky

P. BROULÍK

Kvalita kostí a její ovlivnění léčbou

J. HYÁNEK

Hyperhomocysteinemie a osteoporóza

J. KOLÁŘ

Pagetova choroba – mysteria a pravdy

M. KUKLÍK ET AL.

Syndrom bazocelulárního névu – diagnostika, genetické poradenství

E. STROUHAL

Paleopatologie nádorů

RECESS 12.00 – 13.00 P.M.

Chairmen: F. MARŠÍK, E. STROUHAL, V. SMRČKA

H. HULEJOVÁ, V. BAREŠOVÁ, M. ADAM

Lokalizace a produkce vybraných apoptotických molekul ve vztahu k cytokinům v osteoartrotickém kloubu.

M. BRAUN

Stanovení příčně vazebných elementů jako ukazatelů odbourávání kolagenu
u revmatických pacientů

M. PETRÝL, J. DANEŠOVÁ

The Basic Role of Biomechanical Effects on/in the Connective Tissue -
the Principles of Tissue Modelling and Tissue Remodelling

F. MARŠÍK, I. MAŘÍK, V. KLIKA

Chemical kinetics of bone remodeling based on RANK - RANKL - OPG biology

S. OTÁHAL

Laděná mezikloubní kinematika aneb funkční centrace v kloubech

J. ČULÍK, I. MAŘÍK

Computer aid treatment of children scoliosis

P. ČERNÝ

Grafická metoda pro určení rotace hrudních a bederních obratlů z AP projekce
RTG snímků

V. SMRČKA, I. DYLEVSKÝ, I. MAŘÍK

Vrozené šlachové deformity

D. ŽEMKOVÁ , Š. PETRÁŠOVÁ, S. DIRBÁKOVÁ, J. ČULÍK, I. MAŘÍK

Tibiofemorální úhel: metody měření u předškolních dětí

Lectures in Czech 20 minutes with discussion, text slides in English

HISTORIE VÝZKUMU POJIVA V ČECHÁCH

Milan Adam

Revmatologický ústav, Praha, CZ

E-mail: adam@revma.cz

Již před válkou potomní akademik Wolf sledoval v elektronovém mikroskopu pojivové tkáně. Koncem padesátých let se začal u nás rozvíjet intenzivní zájem o pojivo resp. o jeho jednotlivé komponenty. V tomto ohledu to byl Miloš Chvapil, který spolu se svými již zesnulými spolupracovníky Dr. Koberle, Dr. Hurychem a Dr. Miřejovskou se věnoval výzkumu tvorby kolagenu na půdě Ústavu chorob z povolání prof. Teisingera, jehož jedním z hlavních výzkumných úkolů byla silikosa jako významná choroba z povolání v řadě profesních oborů. Jejich práce byly světově velmi ceněny a Chvapil byl za ně vyznamenán r. 1967 Státní cenou. Zapatentoval výrobu kolagenní houbičky na stavění krvácení vedle dalších. V r.1968 pak přes Mnichov emigroval do USA, kde nyní žije v Tucsonu v Texasu.

Pracovníci Ústředního výzkumného ústavu potravinářského průmyslu (ÚVÚPP) měli za výzkumný úkol vylepšit umělá párková střívka vyráběná v Cutisinu v Kořenově resp. Jilemnici. Jejich zájem byl proto pochopitelně soustředěn na kolagen.. Jednalo se o poměrně velkou skupinu vedenou později zesnulým Ing. Kotkem. Pracovali v ní Ing. Rosmus (tragicky zesnulý v r. 1972), Ing. Šimůnek, Ing. Vančíková, Ing. Podrazký, a nedávno zesnulý potomní prof. Ing. Zdeněk Deyl, DrSc., který následně přešel do Fysiologického ústavu ČSAV, kde s ním spolupracovala Milada Juřicová-Horáková a v posledních letech i Doc. Mikšík. Kolagenem se zabývali dále na plastické chirurgii v Brně (Doc. Samohýl,

Dr. Pospíšilová) a také v Kožedělném ústavu v Otrokovicích. (Ing. Smejkal, Ing. Galatík). V Hradci Králové na Farmaceutické fakultě se věnovali studiu elastinu docenti Bartoš a Ledvina se svými spolupracovníky Dr. Wimmerovou, Dr.Benešovou, Dr.Velebným a potomním doc. Kantou. Hlavní náplní skupiny v Oftalmologické laboratoři ČSAV (Ing. Praus, Dr. Brettschneider, Dr. Miková. a Dr. Šulcová.) byla biochemie proteoglykanů.

Postupně se vytvořila poměrně velká skupina ve Výzkumném ústavu chorob revmatických, jež sledovala elektronmikroskopicky vazbu těžkých kovů na kolagen za podmínek in vivo, a také zjišťovala vliv této vazby na jeho fyzikálně-chemické vlastnosti. Výsledky takto získané byly podkladem pro doktorskou práci Adama. Ke skupině v Revmatologickém ústavu se později připojili nedávno zesnulý spolupracovník akademika Wichterle Ing. Štol, který sledoval biotoleranci kompositu kolagen-polyHEMA a vynikající HPLC odborník Dr. J. Macek. Do Revmatologického ústavu začátkem 90.let přešel z Ústavu makromolekulární chemie ČSAV výborný chromatografista Ing.vŠpaček, který vypracoval jako jeden z prvních na světě HPLC metodu stanovení pyridinolinů a následně pentsidinu.

V roce 1969 popsali Ted Miller a Matukas z university v Birminghamu v Alabamě existenci kolagenu typu II v hyalinní chrupavce a následně Adam s Dylem zjistili, že při osteoartritidě dochází ke změně exprese genu kodujícího syntézu kolagenu II a v OA hyalinní chrupavce se pak tvoří kolageny typů I a III. Kromě toho Adam ve spolupráci s Dylem sledoval změny syntézy kolagenu během stárnutí a za patologických stavů. Tyto práce byly odměněny Státní cenou.

Pracovníci ÚVÚPP zorganizovali v Har-rachově 1962 prvé pojivové symposium. Ta se následně pak konala více méně pravidel-ně každý rok. Další symposium r. 1963 uspo-řádali ve Velkých Karlovicích pracovníci otrokovického ústavu., kterého se zúčast-nila řada badatelů ze zahraničí - z USA, Japonska, NSR, Francie, Velké Britanie. Na jaře 1964 se konalo další setkání českých pojivářů tentokrát na Hluboké n. Vltavou opět se zahraniční účastí. V r. 1967 pojiváři se sešli v Třeboni. Následující léta pak se scházivali každoročně na různých místech.

Čeští pojiváři v šedesátých a sedm-desátých letech byli často na dlouhodo-bých stážích na zahraničních pracovištích - Miloš Chvapil , Roman Praus, dále pak Jan Rosmus a Zdeněk Deyl v USA, tam pobývali dlouhodobě i Miroslav Ledvina a Ivo Brettschneider, který kromě toho byl dlouhodobě i v Indii a Alžíru. V SRN byli na dlouhodobé stáži Hurych a Adam, který opětovně pracoval v Max Planck Institut für Eiweissforschung v Mnichově a také v M.P.I. für Biochemie v Martinsri-edu u Mnichova. Zeno Šimůnek pobýval v Anglii. Velebný byl na dlouhodobém stu-dijním pobytu v Paříži. Další spolupracov-níci z VÚCHRu byli na kratších studijních pobytech, které se konaly v SSSR (Miterová, Pešáková, Adam), ve Velké Britanii (Adam), ve Finsku (Štol, Novotná, Hulejová, Tesařová, Pešáková, Krajičková, Adam), ve Francii (Adam, Miterová, Štol), Japonsko (Adam), v Maďarsku (Krajičková, Adam) .

Odborná činnost českých pojivářů byla známa z publikací v zahraničních žurná-lech a také z účasti na odborných konferen-cích. To vedlo k tomu, že čeští pojiváři byli pověřeni uspořádat v r. 1980 (za předsed-nictví Adama s jednatelem Deylem) v Praze celoevropské symposium pojiva za účasti cca 500 pojivářů z celé Evropy i ze zámoří.

Na něm byla založena FECTS (Federation of European Connective Tissue Societies) přijetím jejích stanov na slavnostním zase-dání v aule Karolina. Odborná zasedání probíhala v posluchárnách ČVUT v Praze-Dejvicích. Tzv. Wellcome Party se kona-la v Rytířském sále Valdštejnského paláce a slavnostní večere v hotelu Internacional. Odborná i společenská stránka (Beer party) pražského zasedání byly vysoce hod-noceny a dodnes jeho účastníci jej pova-žují za jedno z nejzdařilejších a rádi na něj vzpomínají.

Nutno konstatovat, že až do sametové revoluce činnost pojivářů se odehrávala v sekci pojiva, jež byla součástí Společnosti pro klinickou biochemii. Teprve po r.1989 byla vzhledem k novým politickým pomě-rům umožněna její samostatná činnost pod názvem „*Společnost pro výzkum a vy-užití pojivových tkání*“. Se Společností spolupracovala fa. ORLING s.r.o., jež pro-dukuje Geladrink obsahující kolagenní hydolysát a je nutraceutikem pro nemoci pojiva nejmě osteoartritidu a osteoporosu. V užším výboru Společnosti od počátku byli Prof. Adam jako předseda, doc. Macek a doc. Brettschneider coby místopředsed-ové, Dr. Zajíček jako jednatel a o finance se starala Ing. Malá.

Tato Společnost potom pořádala sym-posia zaměřená převážně na patologické změny pojiva resp. na jejich terapii. Prvá konference se zabývala osteoporosou a ko-nala se za účasti více nežli 600 posluchačů v Paláci kultury a v době jeho rekonstrukce pak konference probíhaly v kongresovém sálu hotelu Ambassador, kde se pak pořádaly i nadále. Zúčastňovalo se jich několik set posluchačů a kromě českých odborníků na nich přednášeli i pracovníci z ciziny - z Ně-mecka, Francie, Itálie, Maďarska, Polska a Švýcarska. Kromě konferencí o účasti

několika set posluchačů velkých zasedání Společnost pořádala i menší zasedání s prezentací vlastních výsledků jednotlivých autorů. Ty se týkaly většinou základních změn pojiva a konávaly se v posluchárně Policejního musea obvykle také jednou ročně. Zúčastňovalo se jich kolem 100 posluchačů. Ivo Mařík spolu s genetikem Kuklíkem na těchto konferencích prezentovali svá pozorování vrozených vad pohybové soustavy. Hulejová spolu s Řihoškovou sledovaly hladiny cytokinů a metaloproteinů v séru nemocných revmatickými chorobami. Kromě toho Řihošková-Barešová v rámci své disertační doktorské práce se zabývala kodováním chrupavkového kolagenu II v kloubech pacientů postižených osteoartritidou.

V posledních letech pracovníci RÚ se účastní sledování biokompatibility materiálů vyvinutých v ústavech AV ČR eventuelně ČVUT (Prof. Petrtyl, ing Balík). Pešáková při tom zjišťuje vliv těchto materiálů na adhesivní proteiny. Braun se věnuje výskytu pentosidinu u diabetiků a u nemocných s pokročilou osteoartritidou a revmatoidní artritidou. Kromě toho jej stanovuje i u černých myší (Black mice C 57/6), které spontánně vyvíjejí osteoartritidu. Zároveň sleduje vliv podávání C vitamínu resp. Boswellinu, což je extrakt z kůry stromu *Boswellia serrata* rostoucího v Indii na rozvoj patologických změn u uvedených myšek.

Můj čas se nachýlil a tak jsem štafetu v pořádání pojivových konferencí předal Ivo Maříkovi a já jemu i jeho spolupracovníkům přeji v této činnosti mnoho úspěchů.

SPONDYLOCARPOTARSAL SYNSTOSIS SYNDROME

Kazimierz Kozlowski
The Children's Hospital, Wesmead NSW 2145,
Sydney
E-mail: KazimieK@chw.edu.au

Spondylocarpotarsal synostosis syndrome (SSS) – a rarely recognised entity – is characterised by malsegmentation of the spine and carpal/tarsal fusions. SSS is an autosomal recessive disorder with location of the gene in chromosome 3p14.

The main reason for its rarity is that radiographs of the hands and feet are not routinely performed in children with scoliosis and/or kyphoscoliosis, and fusion of the carpal/tarsal bones may not be evident in preschool children.

We report three patients with spondylo-carpal/tarsal syndrome in whom the diagnosis was not made until radiographs of the hands were performed.

Congenital scoliosis – a common abnormality – is usually due to malsegmentation and/or malformation of the spine. It occurs as an isolated anomaly or as a major component of a syndromic association. The latter includes spondylocostal dysplasia (SCD), spondylothoracic dysplasia (STD), ischio-vertebral dysplasia (IVD), cerebrofaciothoracic dysplasia (CFTD), Robinow syndrome (RS), and other rare private syndromes. Scoliosis develops usually later in life and is less severe than in SSS.

In SSS scoliosis is malignantly progressive early in life and steadily during the growth. SSS should be suspected in children of short stature due to congenital progressive scoliosis. This probability is enhanced if a unilateral, bilateral or rarely posterior unsegmented bar is present. Rib abnormalities in SSS are not primary but secondary

to scoliosis. Therefore the ribs are less affected in SSS than in SCD, STD, IVD, CFTD and RS. Fusion of the ribs is not a feature of SSS. There are usually 12 slightly deformed and dysplastic ribs. Uncharacteristic slightly dysmorphic face, cleft palate and hearing defects may be present.

Radiographs of the hands and feet establish the diagnosis.

Key words: Spondylarpotarsal
synostosis syndrome



Fig. 1. Left Hand. Synostosis between capitate-hamate and trapezium-trapezoidum



Fig. 2. Left foot. Multiple fusions - talo-calcaneal, talo-navicular, naviculo-calcaneal.



Fig. 3. 3D reconstruction. Scoliosis convex to the right. Note unsegmented spinal bar T7-T11. Slightly hypoplastic/dysplastic ribs. Block vertebrae T4/T5 and T6-T10.

OSTEOLYTICKÉ SYNDROMY

Ivo Mařík¹⁾, Alena Maříková¹⁾, Emilie Hynková¹⁾,
Kazimierz Kozłowski²⁾

¹⁾ Ambulantní centrum pro vady pohybového
aparátu, Olšanská 7, 130 00 Praha 3, CZ,
e-mail: ambul_centrum@volny.cz

²⁾ The Children's Hospital, Westmead NSW 2145,
Sydney,
e-mail: KazimieK@chw.edu.au

Osteolytické syndromy jsou uvedeny v Mezinárodní nosologii a klasifikaci konstitučních kostních chorob z roku 2001 mezi osteochondrodysplaziemi jako 32. skupina. Jedná se o zřídka se vyskytující nozologické jednotky, které se podle lokalizace postižení dělí na: **1.** multicentrické s postižením rukou a nohou (Multicentrická karpotarsální osteolýza s nebo bez nefropatie, Winchesterův a Torgův syndrom), **2.** postihující distální falangy (Hajdu-Cheney syndrom a Mandibuloakrální syndrom) a **3.** s postižením diafýz a metafýz (Familiální expansivní osteolýza, Juvenilní hyalinní fibromatóza – zahrnuje Systémovou juvenilní hyalinózu).

Autoři prezentují klinicko-radiologickou symptomatologii 3 osteolytických syndromů. *Hajdu Cheney syndrom (HCHSy)*, který se vyskytuje již ve 4. generaci, předek pocházel z Arménie. U vyšetřených 2 dospělých a 1 dítěte byly zjištěny typické příznaky – falangeální akroosteolýza rukou a nohou, dolichocefalická lebka s bazilární impresí a mnohočetnými wormianskými kůstkami, u dospělých se prokázaly kompresivní fraktury a osteoporóza bederní páteře při denzitometrickém vyšetření. U chlapce byla verifikována spondylololitéza L5/S1. Jako další raritní diagnóza je demonstrována *Familiální expansivní osteolýza (FEO)* s rozsáhlým postižením skeletu končetin a lebky s klinickými projevy již v dětství – první zlomeninu femuru

dívka utrpěla v 5 letech při uklouznutí doma. Jedná se o izolovaný případ v rodině. Dřeňová expanze končetinového skeletu se manifestovala po porodu syna ve 21 letech, vznikly deformity femurů tvaru pastýřské hole. Později po korekční osteotomii obou femurů (ve 24 a 28 letech) se vyvinulo ventrální zakřivení obou humerů, patologická fraktura levého humeru a biomechanicky závažná deformita tibie. Od 28 let je vozíčkářka. Kostní změny a expanze v okcipitální krajině vedly v 38 letech k zvětšení obvodu hlavy a jsou suspektní z osteosarkomu. FEO byla na světě prokázána pouze ve 3 různých rodinách, malé rodině v Německu a v USA a velké rodině v Irsku (postiženo 40 členů) a u 2 nepříbuzných Američanů. Onemocnění je charakterizováno časnou poruchou sluchu, bolestmi deformovaných kostí a postižením chrupu. U naší pacientky ve věku 43 let dosud nebyla zjištěna porucha sluchu ani dentice. *Thevenardův syndrom* (Akrodistrofická neuropatie, poprvé byla popsána v roce 1942) byl diagnostikován u dvou sourozenců, jde pravděpodobně o autosomálně dominantní přenos od matky. Choroba se manifestovala na dolních končetinách jako akroosteolýza s destrukcí metatarsofalangeálních kloubů. U mladšího sourozence (ženy) vznikla chronická osteomyelitida pravé nohy s následnou destrukcí hlezenního kloubu, jež byla řešena amputací v horní 1/3 bérce ve 25 letech. Analogické postižení levé nohy vedlo k amputaci ve 32 letech. Je vybavena protézami podkolenního typu, obtíže s DK již nemá, ale před rokem byla u ní diagnostikována roztroušená skleróza. U staršího sourozence (muže) se choroba projevila ve 34 letech patologickou frakturou krčků 2.–4. metatarsu levé nohy, hojící se hypertrofickými svalky, postupným zarakvením metatarsů, vývojem osteolýzy na bazi 1.

metatarsu a masivním svalkem s vývojem RTG obrazu „kost v kosti“. Vývoj patologických změn levé nohy je nebolestivý, noha je teplejší, začervenalá, potívá.

Pro demonstrované osteolytické syndromy je typický signifikantně zvýšený kostní obrat, opakovaně jsme prokázali zvýšení markerů osteosyntézy a osteoresorpce u všech demonstrovaných probandů. Osteoporóza byla prokázána densitometrickým vyšetřením u dospělých pacientů s HChSy, u chlapce (12 let) byla BMD bederní páteře na dolní hranici normy pro daný kalendářní věk a pohlaví. Pacientka s FEO měla BMD bederní páteře nad normou referenční skupiny žen ve věku 20–40 let. U pacientky Thevenardovým syndromem byla BMD bederní páteře v mezích normy jak pro daný věk, tak dle kritérií WHO. BMD proximálních femurů byla vzhledem k věku a váze na hranici mezi pásmem normy a osteopenie.

U FEO byla zjištěna molekulární patologie genu lokalizovaného na 18q22.1. Mutace v TNFRSF11A genu vede ke konstitutivní aktivaci peptidu RANK (receptor activator of NF-kappa B), který je podstatný pro osteoklastogenezi. Stejná mutace byla zjištěna u familiární formy Pagetovy choroby s časným začátkem a expansivní skeletální hyperphosphatasii.

Léčení zůstává symptomatické, u všech pacientů jsme zavedli monitorovanou léčbu alendronátem v dávkách doporučených pro Pagetovu chorobu (3x týdně 70 mg). U pacientky s FEO plánujeme korekční osteotomii levé tibie zajištěnou nitrodřevovým hřebem s cílem její vertikalizace. K stabilizaci levého bérce užívá při postavení ortézu. Pacient s Thevenardovým syndromem je vybaven speciálními vložkami do bot a ortopedickou obuví, prognóza postižení levé nohy je nejistá.

Literatura

1. CRONE M. D., WALLACE R. G. H.: The radiographic features of familial expansile osteolysis. *Skeletal Radiol* 1990; p. 245–250.
2. HUGHES A. E., RALSTON S. H., MARKEN J. et al.: Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Rev Genet* 2003; 4: p. 45–48.
3. JOHNSON-PAIS T. L., SINGER F. R., BONE H. G., MCMURRAY C. T., HANSEN M. F., LEACH R. J.: Identification of a novel tandem duplication in Exon 1 of the TNFRSF11A gene in two unrelated patients with familial expansile osteolysis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: p. 376–380.
4. OSTERBERG P. H., WALLACE R. G. H., ADAMS D. A. et al.: Familial expansile osteolysis. A new dysplasia. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988; 70B: p. 255–260.
5. SPRANGER J. W., BRILL P. W., POZNANSKI A.: Hajdu-Cheney Osteolysis. In: *Bone Dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*, 2nd Ed. Oxford, New York: Oxford University Press, 2002, p. 585 – 87.
6. TAYBI H., LACHMAN R. S.: Thevenard Syndrome. In: *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*, 4th ed., St. Louis, Baltimore: Mosby, 1996, p. 488.
7. WHYTE M. P., MUMM S.: Heritable disorders of the RANKL/OPG/RANK signaling pathway. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004;4(3): p. 254–267.

NĚKTERÉ NOVÉ ASPEKTY HISTOLOGIE A PATOMORFOLOGIE KLOUBNÍ CHRUPAVKY

Ctibor Povýšil

Patologicko-anatomický ústav, I. LF UK, Praha, CZ

E-mail: avach@lf1.cuni.cz

Histopatologická studie ukázala na přítomnost aktin pozitivních chondrocytů v povrchových vrstvách normální kloubní chrupavky a v různých vrstvách chrupavky patologicky změněné, konkrétně v artritických kloubech, posttraumatických kloubních defektech i v případě transplantace kultury autologních chondrocytů. Tyto nálezy ukazují, že skutečně existují chrupavkové buňky s neobvyklým fenotypem, pro které autor navrhl označení myochondrocyty. Nelze vyloučit, že se jedná o elementy blízké buňkám prekursorovým, které hrají zásadní roli při hojivých pochodech probíhajících v kloubní chrupavce.

Klíčová slova: kloubní chrupavka, myochondrocyty, prekursorové buňky

KVALITA KOSTÍ A JEJÍ OVLIVNĚNÍ LÉČBOU

P. Broulík

III. Interní klinika I. LF UK Praha

petr.broulik@lf1.cuni.cz

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE IN BONE DISORDERS

J. Hyánek, I. Mařík, V. Matoška, H. Pejznochová,

E. Hyánková, L. Dubská, H. Jenčová, V. Martiníková,

V. Hildebrandová,

Dept. Clin. Biochemistry – Metabolic Unit, Dept.

Molecular Genetics Hospital Homolka, Prague,

Czech Republic,

e-mail: Josef.Hyanek@homolka.cz

Ambulant Centre for Defects of Locomotor

Apparatus, Prague 3, Czech Republic,

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

Clinical picture of classical homocystinuria is characterized by skeletal, ocular, vascular abnormalities and mental retardation. To the most striking changes belong dolichostenomelia, arachnodactylia, osteoporosis, biconcave “fish” vertebrae, scoliosis, etc. Similar changes on skeletal bones are evident also in hyperhomocysteinemias (HHC) originated from different reasons.

The toxic effect of increased levels of homocysteine (Hcy) on the premature development not only on vascular wall with thickening of intima media in small arteries leading to premature coronary or periphery artery diseases. The toxic effect of elevated Hcy on the early development of connective tissue disorders has been proved also on collagen and elastin synthesis respectively on cross-linking of primary structures of collagen. Elevated Hcy interferes by its very active-SH groups with the normal crosslinking of collagen mediated by aldehydic groups. Since crosslinking of elastin is also mediated by aldehydic groups- this action of elevated Hcy might interfere with elastin structure, too. *The 4th conference about Hyperhomocysteinemia held in Saarbrücken 2005* devoted one symposium to topic of HHC and osteopo-

rosis and Hcy was not accepted as specific risk factor for osteoporotic fractures, only as common marker of disturbed metabolism of methionine and its related critical vitamins. Vitamin B-12 and folates are critical especially for elderly and can accent HHC present in other degenerative status, renal insufficiency, etc.

Molecular and metabolic events are still controversial. S-adenosyl-homocysteine as precursor of Hcy is one of the possible mechanisms of toxicity as potent inhibitor of hundreds of methyltransferases and so important inhibitor of methylation not only of genomic DNA but also of neurotransmitters, phospholipids, etc. The aim of our present study was to assess the possible role of mHHC in children patients suffering from different bone disorders. The most evident increase was observed in different types of osteoporosis in young as well as in adults with osteoporotic fractures. Case reports of typical patients, their treatment, metabolic and radioclinical findings are discussed in details.

Key words: hyperhomocysteinemia, bone disorders

Supported by Grant Project NA-7542-3 of IGA MZCR.

PAGETOVA CHROBA – MYSTERIA A PRAVDY

J. Kolář

Radiodiagnostická klinika IPVZ a 1. LF UK FNB Praha

Morbus Paget (ostitis deformans, OD) je zánětlivá kostní choroba virového původu, mající plíživý průběh, patřící mezi „slow-virus diseases“. Okamžik infekce nelze

stanovit, potvrzen je však i přenos diaplacentární. Nové poznatky *RANK/RANKL/OPG biologie* v posledních 8 letech vedly k objasnění biologické aktivity těchto molekul i u extrémně vzácných dědičných chorob. Např. u *familiární formy Pagetovy choroby s časným začátkem*, diagnostikované v Japonsku, byla identifikována 27-bp duplikace v genu kódujícím RANK (TNFRSF11A), která vyvolává jeho aktivaci a tím zrychluje osteoresorpci (Hughes et al. 2000). Homozygotní kompletní delec genu kódujícího OPG (TNFRSF11B) byla dokumentována jako první molekulární vysvětlení *idiopatické hyperphosphatasie*, nazývané *juvenilní Pagetova choroba* (Whyte et al. 2002).

Epidemiologicky je potvrzen zvýšený výskyt OD u *Anglosasů* a to i v oblastech, které kolonizovali (Austrálie, Nový Zéland, východní pobřeží USA). U Skandinávců, Afričanů a Asiátů je výskyt řídký.

OD bývá nesprávně označována za nemoc vyššího věku, což navozuje mylný dojem, že až v něm začíná. Ve skutečnosti se však klinicky manifestuje *lokální osteoporózou*, která začíná už ve 2. deceniu. S rostoucím věkem frekvence roste, takže v 9. deceniu dosahuje až 10 % výskytu v populaci.

Choroba má 3 vývojová stadia kostních změn: *osteoporotické, nepravidelně poroticko-sklerotická přestavba, konečné pokročilé sklerotické stadium s deformacemi*.

K pestrosti rentgenového obrazu přispívá, že v těžce kosti mohou souběžně probíhat všechna 3 stadia, tedy kromě konečného, nová počáteční v sousedství. Nemoc může v dalším průběhu nově postihovat i další kosti do té doby rentgenologicky „zdravé“. O rozsahu postižení skeletu nej přesněji informuje kostní scintigrafie. *Rentgenové snímkování k orientaci je bezúčelné a radiačně zatěžující*.

Hlavními projevy OD jsou *kostní bolesti, vyvolané značným překrvením, deformace kostí (zakřivení, zvětšení objemu) a patologické zlomeniny*. Prokazatelně je vyšší riziko vývoje maligních kostních novotvarů (*podporované vaskularizací*) a současně je i vyšší tendence k ukládání metastáz maligních nádorů v kostech s OD. K potvrzení *Paget – sarkomu* je proto nezbytná biopsie!

Kauzální léčba OD neexistuje. Symptomaticky lze tlumit kostní bolesti difosfonáty, kalcitoninem, fluorovými preparáty. Vzácně se nemoc zastaví sama. Pacienty je vhodné dispenzarizovat ve střediscích pro kostní nádory a pravidelně kontrolovat. Operační léčba deformit nemívá dlouhodobý úspěch, protože kosti jsou příliš poddajné.

Sdělení je bohatě dokumentováno rentgenovými obrazy Pagetovy choroby v různých vývojových stádiích a lokalizacích.

Klíčová slova: Pagetova choroba, ostitis deformans, etiopatogeneze, rentgenová diagnostika

Literatura:

1. HUGHES A. E., RALSTON S. H., MARKEN J. et al.: Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet*, 24, 2000, p. 45–48.
2. WHYTE M. P., OBRECHT S. E., FINNEGAN P. M. et al.: Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med*, 347, 2002, p. 174–184.

SYNDROM BASOCELULÁRNÍHO NĚVU – DIAGNOSTIKA, GENETICKÉ PORADENSTVÍ

M. Kuklík et al.

Genetická ambulance, Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Olšanská 7, 130 00 Praha 3, CZ
E-mail: miloslav.kuklik@volny.cz

Syndrom bazocelulárního něvu (SyBN) byl v plném rozsahu popsán poprvé Gorlinem a Goltzem v r. 1960. SyBN se vyznačuje typickou facies s rozšířenou kalvou, antropometrickými a antropogenetickými znaky a je spojen s malignitami. Patologické změny postihují oční, kosterní, kožní, nervové ústrojí, zejména centrální nervový systém a endokrinní soustavu. Jako hlavní se popisují kraniofaciální abnormality (klenuté čelo, široký kořen nosu, výrazné nadočnicové oblouky, husté často srostlé obočí, mírný hypertelorismus, prognathie, hyperpneumatizace paranasálních sinusů, kostní přemostění sella turcica, odontogenní keratocysty čelistí, pokřivené nebo kariesní zuby). Typické jsou krátké metakarpy zvláště 4. Dále se prokazují synostózy nebo částečné chybění žeber, skolióza, úzká ramena, anomálie hrudních nebo krčních obratlů. Na kůži krku, horních končetin, trupu a obličeje se objevují nevoidní bazocelulární karcinomy, epidermální cysty, milia na obličeji. Zjišťují se ektopické kalcifikace falx cerebri a cerebelli, petroklinooidních ligament, v tvrdé a měkké plně a chorioidním plexu. Někdy vznikají kalcifikované fibromy ovarií.

V minulosti jsme referovali o lokalizaci genu na dlouhém raménku chromozomu 9 (9q). Bylo vyloučeno několik lokusů a možných kandidátských regionů: APO-B, D8S88, D 17S30, D17S250, D21S120, D21S156, D21S167. Gen byl nejdříve zařa-

zen pomocí vazebné analýzy a pak lokalizován na 9q23.1-q31. Nejpravděpodobnější funkcí tohoto genu je suprese tumorů. SyBN je autosomálně dominantní onemocnění, které vykazuje vysoký stupeň penetrance s variabilní expresivitou. U případů vzniklých jako čerstvé mutace se popisuje vyšší věk otců.

Soubor pacientů

Zachytili a popsali jsme 10 rodin s bazocelulárním névem, celkem 23 nemocných osob, z toho 20 žijících. 50 % našich pacientů mělo první projevy v orofaciální oblasti, stejný počet měl *kalcifikace falx cerebri*.

Hlavním projevem byly *mnohočetné bazocelulární karcinomy* obličeje, krku a horních částí trupu. Většina symptomů byla variabilní a zahrnuje recidivující *keratocysty čelistí* (recidivy keratocyst se objevují v literatuře ve 40 % a v 50 % u našich pacientů), často vyžadují chirurgický zákrok. Ze skeletálních malformací jsou rozšířeny *fúze žeber* a dále jsou velmi charakteristické *palmární a plantární dyskeratózy – jizvičky, důlky (pits)*. Tyto dyskeratózy jsme pozorovali u 60 % našich pacientů, avšak jejich manifestace může v průběhu života vzrůstat. *Kryptorchismus* byl zaznamenán u 1/3 pacientů.

Početné skeletální anomálie jsme zjistili klinickým anebo radiologickým vyšetřením, a to: *anomálie žeber* včetně jejich bifurkací, rozštěpů, synostóz, parciálních agenezí, výskytu rudimentárních krčních žeber. U pacientů se vesměs vyskytuje *skolióza*. *Fúze několika krčních* nebo několika *hrudních obratlů* představuje specifickou formu Klippelovy – Feilovy sekvence v rámci tohoto syndromu (sekvence či asociace). Na bazocelulární névus je proto nutno pomyslet v rámci diferenciální diagnostiky

stavů provázejících Klippelovu – Feilovu sekvensi nebo i u izolovaného výskytu Klippelovy Feilovy sekvence, kdy je nutno pátrat po event. další symptomatologii.

Konstantně jsme pozorovali *přemostění selly*, lamelárního typu, kdy je rozsah změn rozhodně závislý na věku. *Spina bifida s enuresis nocturna* byla diagnostikována v dětském věku. Na rukou byla pozorována *arachnodaktylie, krátký čtvrtý metakarp, cysty falang, defekt mediální části klavikuly, pectus excavatum* či *carinatum*.

Z dále uváděné zvýšené frekvence *malignit* jsme zaznamenali následující: medulloblastom a sarkom, ovariální karcinom a meningiom. U všech ženských pacientů byly ultrasonografickým vyšetřením prokázány cysty ovarií a laparoskopicky ovariální fibromy. Z dalších tumorů byly diagnostikovány srdeční nádory, leiomyomy a hamartomy.

Genealogické nálezy

Rodina 1: Probandem byla žena s bazocelulárním névem, kde zároveň byla zana menána koincidence s diabetes mellitus typ 1. Její matka a babička z této mateřské strany byly postiženy též a u všech osob byla zaznamenána koincidence s diabetes mellitus 1. typu. Jedná se tedy o tři případy s přenosem od mutační události ve 3 generacích.

Rodina 2: Čerstvá mutace, žena, izolovaný výskyt v rodině. Teoreticky možno předpokládat gonadální mozaicismus u její matky, což je krajně nepravděpodobné.

Rodina 3: Třigenerační přenos od mutační události a celkem 4 nemocné osoby v rodině, tj. probandka a její bratr, jejich matka a matka matky.

Rodina 4: Probandka – žena, její sestra a matka jsou postiženy. Zaznamenán dvou-

generační přenos od mutační události, celkem 3 nemocné osoby.

Rodina 5: Mužský proband, jeho sestra a jeho otec jsou též postiženi. Zaznamenán opět dvougenerační přenos od mutační události, celkem 3 nemocné osoby.

Rodina 6: Ženská probandka, čerstvá mutace v rodině a v rodokmenu, teoreticky možno předpokládat gonadální mozaicismus u její matky, což je krajně nepravděpodobné.

Rodina 7: Ženská probandka, čerstvá mutace v rodině a v rodokmenu, stejně jako v předchozí rodině možno předpokládat gonadální mozaicismus u její matky.

Rodina 8: Ženská probandka, její matka a matka její matky jsou postiženy, jedná se o třígenerační přenos od mutační události. Tři nemocné ženy v rodině.

Rodina 9: Ženská probandka a její dvě dcery z různých manželství byly též postiženy syndromem bazocelulárního névu. Celkem 3 nemocné, dvougenerační přenos.

Rodina 10: Ženská probandka, čerstvá mutace nebo gonadální mozaicismus ze strany její matky.

Závěr

Autoři podávají zkušenosti se souborem 23 nemocných se SyBN. V souboru byla zjištěna predilekce ženského pohlaví – 20 nemocných žen a 3 nemocní muži, což je u autozomálně dominantního přenosu neobvyklé. Je možné, že tento jev je způsoben chybou malých čísel. V rodokmenech se jedná ve 4 případech o čerstvou mutaci v rodině, v 6 rodinách byl zaznamenán genetický přenos přes zárodečnou linii od relativně nedávné mutační události před dvěma nebo třemi generacemi. Přenos ve 3 generacích byl zaznamenán 3x, dvougenerační přenos byl zjištěn 3x.

U všech izolovaných čerstvých mutací se jednalo o nemocné ženy, v rodokmenových vícečetných přenosech byl pouze v jednom případě zakladatelem nemocného rodu muž.

PALEOPATOLOGIE NÁDORŮ

Eugen Strouhal¹⁾, Alena Němečková²⁾

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

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

²⁾ Ústav histologie a embryologie LF UK Plzeň

Problematikou existence nádorů, především zhoubných, v minulosti se zabýváme systematicky od roku 1992 (do roku 1998 spolu s radiologem L. Vyhnánkem) podnes. Patří do sféry paleopatologie, moderního oboru konstituovaného v roce 1973, který se zabývá nemocemi dávných lidských i zvířecích populací. Mimo zmínky v historických pramenech spočívá především na přímém svědectví, zachyceném v kostní tkáni, zcela výjimečně v mumifikovaných měkkých tkáních.

Cílem výzkumu je shromáždit rozptýlené paleopatologické doklady jednak z dobře dokumentovaných případů v literatuře, jednak vyhledáváním případů z nových kostrových sérií z archeologických výzkumů nebo z muzejních sbírek, a na jejich základě získat poznatky o historickém vývoji frekvence zhoubných nádorů. Sbíráme případy ze Starého světa s důrazem na tři modelové oblasti – starý Egypt (dnešní Egypt a severní Súdán), střední Evropu a Velkou Británii.

Metodicky vedle makroskopického a radiologického vyšetření, které mají dlouhou tradici, používáme mikroskopický rozbor vzorků z jednotlivých případů pomocí kla-

sické světelné histologie s využitím polosilných řezů, rádkovací elektronové mikroskopie (SEM) a nejnověji i laserové konfokální rastrovací mikroskopie.

Příklady výsledků pro toto sdělení pocházejí z různých míst a období Starého Egypta. První se týká 40–50 letého muže z hrobu S 151 na západním pohřebišti pod pyramidami v Gíze (4.–5.dynastie, 2600–2400 př.n.l.). Zachovala se pouze lební klenba, na jejímž temeni se nalézá rozsáhlý polycyklický otvor, jevící známky osteolytického procesu. Ten je patrný v díplce, místy se slabou vitální reakcí, místy sekundárně narušené. Podle histologického vyšetření jde o metastázu karcinomu nebo průnik některého z agresivních intrakraniálních tumorů. Osteolytické metastázy karcinomu patří i ve starém Egyptě k nejčastějším nálezům zhoubných nádorů.

Druhý případ pochází z pohřebiště v okolí chrámu v Semně v nejsevernější části súdánské Núbie. Postihl 35–45 letou ženu z hrobu M071 z křesťanského období Núbie (6.–11.stol.n.l.) Axiální skelet, skapula, klavikula a proximální konce humerů i femurů jsou prostoupeny drobnými otvůrkami do 2 mm v průměru. Jeden z hrudních obratlů potvrdil histologicky diagnózu mnohotného myelomu, případně jiného nádoru hematopoetické tkáně, spíše než metastázu karcinomu.

Třetí případ pochází z pohřebiště Nové říše v Sakkáře, hrobky Maje a Merejety, ze šachty datované do Pozdní až Ptolemaiovské doby (664–332 př.n.l.), a zachoval se na izolovaném distálním fragmentu radia pravděpodobného mladého muže. V místě metafázy vyvěřela z rozpraskané kompakty masa chaoticky uspořádaných kostních trámčů, od níž se proximálně vytvořil ostrůvek reaktivní periostózy. Jde o typický případ osteosarkomu.

V současné době z celkové počtu cca 200 zachycených případů zhoubných nádorů jich 70 (=35 %) pochází z různých tisíciletí existence staroegyptské civilizace. Jeví překvapivě stálou frekvenci od 3.tisíciletí př.n.l. do 1.tisíciletí n.l. na rozdíl od výrazně stoupajících křivek frekvence zachycených ve střední Evropě nebo Velké Británii.

Klíčová slova: paleopatologie, onkologie, zhoubné tumory

LOKALIZACE A PRODUKCE VYBRANÝCH APOPTOTICKÝCH MOLEKUL VE VZTAHU K CYTOKINŮM V OSTEOARTROTICKÉM KLOUBU

Hana Hulejová, Veronika Barešová, Milan Adam
Revmatologický ústav, Praha, CZ
E-mail: hule@revma.cz

Osteoartróza (OA) je multifaktoriální onemocnění, u něž rozlišujeme tři formy: nejlehčí je chrupavková, druhá je tzv. aktivovaná či synoviální a nejtěžší je „kostní“ forma, charakterizovaná postižením subchondrální kosti a tvorbou granulační tkáně. Obě posledně jmenované formy jsou bolestivé. Podstatou vzniku OA jsou biochemické a morfologické změny v těchto tkáních. Význam apoptózy v OA chrupavce, synoviální membráně a granulační tkáni není zatím zcela objasněn, a proto se sledování exprese vybraných apoptotických molekul a jejich srovnání s expresí pro- a proti- zánětlivých cytokinů jeví jako důležitý krok k vysvětlení patogeneze OA.

Materiál a metody

Kloubní tkáň (synovie, chrupavka a granulární tkáň) a synoviální tekutina (ST) byly odebrány 25 pacientům s pokročilou OA při aplikaci kloubní náhrady. Tkáň byly rozmělněny v tekutém dusíku a extrahovány v 50 mmol/l Tris pufru s 10 mmol/l CaCl₂, 150 mmol/l NaCl, 0,02 % Brij 35 a 0,02 % NaN₃. V extraktech z jednotlivých tkání a v ST byly metodou ELISA stanoveny hladiny anti-apoptotické molekuly Bcl-2, pro-apoptotických molekul (bax a p53), molekuly TRAIL a cytokinů TNF α , IL-1 α , IL-8, IL-10 a byla provedena jejich vzájemná korelace.

Výsledky

V synoviální tekutině, membráně a granulární tkáni byly zjištěny četné korelace ($r > 0,6$) mezi sledovanými cytokiny a apoptotickými molekulami.

V chrupavce byla pozorována korelace mezi IL-8 a Bax ($r > 0,7$) a IL-10 vs. Bcl-2 ($r > 0,58$), což ukazuje na pravděpodobný podíl těchto molekul při odbourávání chrupavky v OA kloubu. Významné korelace byly zjištěny v synoviální tekutině mezi zánětlivými cytokiny TNF α , IL-1 α a apoptotickými proteiny. Pro zjištění vzájemného působení jednotlivých tkání byla provedena také jejich vzájemná korelace a po srovnání byla zjištěna korelace mezi chrupavkou vs. synoviální tekutinou ($r > 0,5$) u cytokinů IL-10, IL-8 a u synovie vs. synoviální tekutinu a u apoptotických molekul p53 a TRAIL.

Závěr

Apoptóza chondrocytů při osteoartróze může být způsobena extracelulárními stimuly jako jsou výše uvedené cytokiny

a apoptotické molekuly, které mohou být produkovány OA synoviální membránou, kostí nebo samotnými chondrocyty. Degradace nebo absence extracelulární matrix může způsobit větší senzitivitu chondrocytů k apoptotickým stimulům.

Klíčová slova: osteoartróza, apoptotické molekuly, cytokiny

Podporováno grantem IGA MZ ČR, reg. č. NR/7907-3

STANOVENÍ PŘÍČNĚ-VAZEBNÝCH ELEMENTŮ JAKO UKAZATELŮ ODBOURÁVÁNÍ KOLAGENU U REVMATICKÝCH PACIENTŮ

Martin Braun, Pavel Špaček, Milan Adam
Revmatologický ústav, Praha, CZ
E-mail: braun@revma.cz

Úvod

U řady revmatických onemocnění lze včasnou diagnostikou a zahájením léčby předejít rozvoji choroby do těžších stádií. Proto se stále větší důraz přikládá laboratorní diagnostice a vývoji citlivých metod umožňujících odhalení patologických stavů často již v iniciačním stádiu. Kvantitativním hodnocením významných příčně-vazebných elementů nacházejících se v proteinech pojivových tkání, zejména v kolagenu, lze poukázat na aktivitu a dynamiku patologických metabolických procesů probíhajících v kloubním kompartmentu. Mezi nejvýznamnější síťující elementy považované za molekulární indikátory odrážející katabolismus kosti a chrupavky patří pyridinolin (PD), deoxypyridinolin (DPD) a pentosidin (PEN). Jejich

stanovení v tělních tekutinách a extraktech z tkání pojiva pomocí citlivých analytických metod doplňuje a zpřesňuje komplexní klinický obraz o pacientovi a může přispět i k předjímání dalšího vývoje onemocnění. V této práci jsou shrnuty chromatografické metody umožňující stanovení hladin příčně-vazebných elementů indikujících rozpad kolagenních struktur v pojivových tkáních a ilustrovány jsou příklady aplikací na reálných vzorcích tělních tekutin a tkání pacientů s chronickými kloubními onemocněními s odlišnou etiopatogenezi.

Studované analyty

PD a DPD patří mezi stabilní, nereduovatelné, enzymaticky vznikající příčné vazby specificky vázané na kolagen. Oba jsou fluoreskujícími síťujícími elementy, tvořeny jsou zbytky hydroxylysinu a lysinu. U chronických kloubních chorob jsou při rozpadu kolagenních struktur secernovány do krve a dále do moči, kde slouží jako ukazatele kinetiky osteoklastické činnosti a indikátory resorpce kosti a chrupavky. PEN vzniká neenzymatickou cestou spojením zbytků lysinu a argininu v proteinech s pentózou (Maillardovou reakcí) a je jedním z nejlépe definovaných reprezentantů tzv. konečných produktů pokročilé glykace (AGEs). Vyskytuje se zejména v proteinech s dlouhým biologickým poločasem, kde síťuje jejich modifikované řetězce. Přirozeně fluoreskuje, což umožňuje jeho velmi citlivé stanovení a patří mezi nadějně indikátory celkového rozpadu kolagenu a glykoxydační zátěže organismu (významné je jeho zvýšení zejména v souvislosti se zánětlivými procesy a oxidačním stresem).

Sítující elementy (crosslinks) způsobují zpevnění struktur tkáňových proteinů. Významným důsledkem zesíťování kolage-

nu u revmatických pacientů je pokles elasticity chrupavek (větší tuhost a křehkost kolagenní struktury) i následně snadnější podléhání proteázám. Při degenerativním revmatickém onemocnění dochází k uvolnění příčných vazeb pyridinolinového typu, což má za následek výrazné změny fyzikálních, chemických a funkčních vlastností pojivových proteinů vedoucí k rozpadu kolagenních struktur. Při klinických stavech kde dochází k neenzymatické glykaci a oxidaci je pozorováno zvýšení tvorby PEN *in vivo* a jeho akumulace v organismu.

Metodická část

Při předběžné úpravě vzorků se uplatňuje kyselá hydrolyza (16 hod/105 °C v alikvotu 6M HCl), dále purifikace a prekoncentrace pomocí extrakce na tuhé fázi (SPE na celulózových kolonkách v systému n-butyl alkohol - kyselina octová - voda), vakuové odpaření rozpouštědel (6 hod -SpeedVac) a konečné převedení do mobilní fáze před vlastním HPLC stanovením. Metoda pro současné stanovení PD a DPD je založena na iontové výměnné chromatografické separaci. Izokratická HPLC separace hydrolyzátů tělních tekutin či tkáňových extraktů probíhá na skleněné koloně typu CGC Separon HEMA-BIO 1000 plněné silným katexem (sulfobutyl). Mobilní fází je 0,3M CH₃COOH (pH=3,0) s 0,45 mol/l Na₂SO₄ ; fluorescenční detekce: $\lambda_{excitace}/\epsilon_{emisní} = 297/400$ nm. Pro stanovení PEN byla na našem pracovišti vyvinuta citlivá metoda založená na gradientové HPLC v reverzní fázi s fluorescenční detekcí. K separaci dochází na skleněné koloně typu CGC Separon SGX C18, plněné sférickými částicemi silikage-lu s navázaným oktadecylsilanem, mobilní fáze je složena z 0,02 M heptafluoromáselné kyseliny, 0,01M (NH₄)₂SO₄, lineární gra-

dient acetonitrilu = 12,5–25 %; fluorescenční detekce: $\lambda_{\text{excitace}}/\lambda_{\text{emisní}} = 335/385 \text{ nm}$.

Výsledky a diskuze

V této práci jsme se zaměřili na porovnání hladin příčně-vazebných elementů u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) a osteoartrózou (OA), které patří k nejvýznamnějším chronickým revmatickým onemocněním. Z naměřených výsledků vyplývá, že koncentrace pentosidinu ve vzorcích pacientů s RA i OA jsou významně zvýšeny oproti hodnotám naměřeným u zdravé kontrolní skupiny. U pacientů s revmatoidní artritidou byly zjištěny jak v případě séra, tak u synoviální tekutiny vyšší hodnoty koncentrace PEN oproti pacientům s diagnostikovanou osteoartrózou. Zjištěné rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,05$). U RA vs. OA existuje i velmi dobrá korelace mezi hladinou PEN v séru a synoviální tekutině. Patrný je vliv zánětu a jeho intenzity na zvýšení produkce glykoxydačních produktů typu AGEs (PEN). Zatímco u RA, jako primárně zánětlivého onemocnění, je postižení organismu systémové, u OA se projevuje spíše degenerativní postižení kloubního aparátu s možným sekundárně vznikajícím lokálním zánětem (synovie) v důsledku primárního poškození chrupavky a subchondrální kosti. U souboru OA pacientů čítajícího 106 jedinců (věk: $67,5 \pm 9,5$ let), byla provedena i pooperační vyšetření po instalaci TEP. Při porovnání předoperačních vs. pooperačních výsledků PEN v moči ($7,14 \pm 6,65$ vs. $5,57 \pm 4,04$ nmol/mmol kreatininu) byl nalezen statisticky významný rozdíl ($p = 0,05$), rovněž tak i při porovnání předoperačních vzorků se zdravými kontrolami ($5,01 \pm 3,34$ nmol/mmol kreatininu; $p = 0,025$). Nárůst PEN oproti kontrolám byl zaznamenán i u ex-

traktů z kloubních tkání (chrupavka, synoviální a granulační tkáň). I všechny močové hodnoty PD a DPD byly vztaženy k hladině močového kreatininu paralelně stanoveného v analyzovaných vzorcích a jejich koncentrace byly vyjádřeny v jednotkách (nmol/mmol kreatininu). U pacientů s OA byly předoperační hodnoty PD ($57,5 \pm 34,8$ nmol/mmol) i DPD ($11,0 \pm 5,7$ nmol/mmol) v porovnání s hodnotami kontrolními (PD: $33,9 \pm 17,6$ a DPD: $7,0 \pm 3,5$ nmol/mmol) statisticky významně zvýšeny ($p < 0,001$). Vyšší hladiny byly zaznamenány zejména u těžší „kostní“ formy OA. Pokles hodnot PD a DPD u pooperačních výsledků již statistickou signifikaci nevykazoval.

Závěr: Citlivé HPLC metody vyvinuté za účelem kvantitativního stanovení ukazatelů osteoklastické aktivity i vlivu glykoxydačních procesů aplikované na vzorky pacientů s OA a RA umožnily stanovení příčně-vazebných elementů v řadě typů vzorků a výsledky ukázaly, že pyridinoly jsou užitečnými markery resorpce kosti a chrupavky a hodnoty PEN potvrzují hypotézu o závislosti jeho hladiny na míře chronického zánětu a ukazují na negativní vliv glykoxydačních procesů na tkáňové proteiny pojiva.

Klíčová slova: příčně-vazebné elementy, revmatismus

Podpořeno MZ ČR (Výzkumné záměry reg. č. 000 23728 a grant č. NR/7895-3)

NĚKTERÉ ZÁKLADNÍ PRINCIPY A TEORÉMY REKONSTRUKCE KOSTÍ

SOME BASIC PRINCIPLES AND THEOREMS OF BONE REKONSTRUCTION

M. Petrtyl, J. Danešová

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

Mechanická namáhání pojivových tkání a následné biochemické procesy s nimi spojené, patří mezi základní podpůrné pilíře existence živé hmoty. V posledních desetiletích se stále více objevují zřetelné snahy řady badatelů exaktně formulovat poznatky, týkající se biomechanochemických procesů. V biomedicinském inženýrství se objevuje fenomén tvoření exaktních obrazů přírody. Jsou vytvářeny *exaktní komplexní „matematické obrazy“*, které umožňují objevovat nové přírodní zákonitosti. Pomocí nich jsou poté nalezeny velice přesní diagnostické a prognostické obrazy stavů biologických systémů, jejichž hlavním cílem je jejich racionální využití v klinické praxi.

Živá hmota má snahu přenášet vnější zatížení vždy takovým způsobem, aby akumulovaná **potenciální energie deformace v ní dosahovala optimálních hodnot vzhledem ke geneticky předeterminovaným podmínkám**. To znamená, že tkáň, dlouhodobě adaptovaná na určité soubory dominantních (nejfrekventovanějších) namáhání se rekonstruuje, tj. remodelují nebo modelují v předurčených intervalech (limitech). Na příklad, dle Frosta [1], dojde-li k překročení horního nebo dolního remodelačního ekvilibria v někte-

ré lokalitě kosti, kostní hmota resorbuje. Pokud je kostní tkáň namáhána v těchto intervalech (limitech), potom je zachován stav její dynamické rovnováhy a tkáň plní predeterminované funkce. Akumulovaná potenciální energie deformace v nich poté dosahuje optimálních hodnot.

Živé tkáně (což jsou ve své podstatě koncentrované energie) mají „snahu“ akumulovat jen minimální množství mechanické energie, aby při přestavbových (a metabolických) procesech nedocházelo k jejímu „plýtvání“ a k nadbytečnému namáhání strukturálních prvků. Je všeobecně známo, že při větších zátěžích (energiích) může dojít k porušení biologického materiálu nebo je-li narušen stav dynamické rovnováhy ve tkáni a nedojde-li bezprostředně k porušení materiálu, materiál se rekonstruuje, tj. vytváří se nové (adaptované) tkáňové struktury, schopné přenášet větší (nebo směrově jiná) zatížení. Přesněji řečeno, akumulované potenciální energie jsou na všech úrovních biologické hmoty (tj. makroúrovni, mezourovni, mikroúrovni, ultraúrovni, molekulární úrovni a atomární úrovni) klíčovými „*účelovými funkcemi*“. Účelové funkce (minimalizované nebo v některých případech maximalizované) v predeterminovaných podmínkách (ohraňování, limitech) iniciují za běžných (nepatologických) podmínek tvorbu a udržování optimálních biologických struktur. Tyto biologické struktury mají optimální materiálové charakteristiky. V nich probíhají optimální biochemické (metabolické) procesy, zajišťující fyziologicky přirozenou funkci příslušného biologického systému nebo jeho části.

V následujících odstavcích se souhrnně zaměříme na *některé principy, zákonitosti a teoremy*, které komplexně charakterizují struktury kostních tkání a v nich probíhají-

cí metabolické procesy z biomechanického (resp. biomechanochemického) pohledu.

Princip dynamického remodelačního ekvilibria (Petrtyl, 1988, 1992; [8], [3]):

Modelační a remodelační procesy v kostní tkáni vždy vedou k dosažení stavu dynamického remodelačního ekvilibria. Toto remodelační ekvilibrium je charakterizováno na makrourovni a mezourovni koincencí hlavních směrů materiálu (tj. podélných os osteonů, podélných os trámečků ve spongiózní kosti), se směrem první hlavní osy anizotropie a se směrem prvního dominantního hlavního napětí.

Formulace energetická (Petrtyl, 2005):

Ve stavu dynamického remodelačního ekvilibria, kdy na makrourovni a mezourovni je dosahována koincidence hlavních směrů materiálu (tj. na příklad podélných os osteonů, nebo podélných os trámečků ve spongiózní kosti) se směrem první hlavní osy anizotropie a se směrem prvního dominantního hlavního napětí, nabývá potenciální energie deformace své minimální hodnoty.

Pozn.: - dominantní namáhání je zde uvažováno jako namáhání *dlouhodobě* působící a současně *dlouhodobě* největší (tj. hlavní); jednorázově se sice mohou objevit hlavní napětí extrémní (dokonce podstatně větší než jsou soubory hlavních napětí dlouhodobě vznikajících), ale tato napětí, pokud nevyvedí poruchu (lom), neovlivňují při diskretním (občasném) působení stav remodelačního ekvilibria.

Princip dynamického remodelačního ekvilibria autor precizoval na základě experimentálně verifikovaných prvních hlavních směrů anizotropie v kortikalis femurů (1983–1985), v nichž moduly pružnosti v tlaku dosahují v příslušné lokalitě stěny femuru maximálních hodnot. *Koincidence směrů prvních hlavních napětí s hlavními směry trámečků ve spongióze* si poprvé povšiml Culman (1903), a to na základě studia isostat (tj. křivek konstantních směrů hlavních napětí), které odvodil u konzoly zatížené osamělým břemenem na jejím konci. Je zajímavé, že na přelomu 19. a 20. století talentovaný Wolf formuloval axiom (tj. tvrzení, které obecně platí a nemusí se dokazovat), který lze zkráceně uvést takto: *Kost se adaptuje na základě vnějších účinků a v souhlase s matematickými vztahy.* V této souvislosti je třeba poznamenat, že jde vysloveně o axiomatické tvrzení, které není zákonem, za který je presentováno. Wolf po bohatých klinických zkušenostech formuloval obdivuhodný přírodní jev adaptace biologického systému na vnější účinky (a to s přihlédnutím k jeho obecnosti, nejenom k vnějším účinkům mechanickým). Dr. Wolf, zhruba před sto lety, neměl k dispozici matematický aparát a experimentální zázemí, které máme my dnes. Není pochyb, že by publikovaný axiom precizoval již tenkrát.

Teorém o změnách dynamického namáhání tkání (Petrtyl, Danešová, 2003; [18], [19]):

Dlouhodobé změny napětí/deformací ve tkáních jsou dominantním prostředkem a nástrojem pro **řízení** a pro **udržení** biologických funkcí kostní tkáně.

Formulace energetická:

Dlouhodobé změny potenciální energie deformace v kostní tkáni (na všech jejich strukturálních úrovních) jsou prostředkem a nástrojem pro **řízení** a pro **udržení** všech biologických funkcí kostní tkáně.

Každá biochemická reakce v živém systému probíhá určitou rychlostí. Rychlosti metabolických procesů jsou v kostní tkáni ovlivňovány nejenom chemickými vlivy, ale i vlivy mechanickými. Chemické vlivy a procesy mohou být iniciovány na příklad geneticky, změnou genové exprese při „zapnutí“ genomového mechanismu, nebo při „obejití“ genomového mechanismu funkční změnou proteinů, vlivem hormonů, vitaminů atp.. V posledních letech byl dokázán vliv i centrální nervové soustavy na iniciaci metabolických procesů v kosti. Mechanické vlivy na rekonstrukční procesy v kostech mají nepřehlédnutelné postavení. Na každé strukturální úrovni se projevují odlišně a tomu i odpovídají velmi rozdílné struktury a jejich mechanické/bio-mechanické vlastnosti. Tyto strukturální úrovně vytvářejí dokonalý funkční celek.

Mechanické účinky (změny zatížení, resp. změny potenciálních energií deformací) mohou urychlovat nebo zpomalovat metabolické procesy houstnutí nebo řídnutí tkáně. Tyto **procesy jsou závislé na signum (znaménku) změn napětí**, resp. **na hodnotě a polaritě (znaménku) aktuálního mechanického napětí** (v dané lokalitě) vzhledem k napětí při „ideálním“ stacionárním stavu (resp. stavu „dokonalé“ rovnováhy). Změnami polaritě napětí lze v příslušné lokalitě kosti proces houstnutí některé struktury (na příklad osteoidu, nebo mineralizovaného osteoidu) urych-

lovat nebo zpomalovat. Podobně i proces řídnutí některé remodelační fáze struktury (na příklad staré kosti při resorpční aktivitě osteoklastů) lze urychlit nebo zpomalit. Tyto variace změn polaritě příroda dokonale ovládá prostřednictvím zákona o houstnutí a o řídnutí kostní tkáně.

Zákon houstnutí a řídnutí kostní tkáně (Petrtyl, Danešová, 2003, 2004; [21],[22],[23]):

Proces houstnutí nebo řídnutí kostní tkáně je dán exponenciální funkcí **objemových změn** molekulárních směsí a **změn napětí** molekulární směsi při probíhající biochemické reakci.

Exponenciální funkce určující rychlostní koeficienty biochemických reakcí remodelace kostní tkáně je dána vztahem:

$$k_j = A_j e^{-\eta_j \cdot \Delta p}$$

kde η_j jsou objemové změny molekulárních směsí a Δp jsou změny napětí v uvažovaném elementu kostní tkáně.

Biochemickou reakcí, tj. reakcí, která probíhá v jisté fázi (etapě) rekonstrukce kosti je zde uvažován biochemický proces na příklad vznik osteoidu, biochemický proces vzniku mineralizovaného osteoidu, nebo proces vzniku osteoklastů a jeho resorpční aktivita. Tyto biochemické procesy jsou definované stechiometrickými rovnicemi [11], [13], [14].

Změnou mechanického napětí lze metabolické procesy urychlit nebo zpomalit. **Polarita (signum) změn mechanického napětí Δp je nástrojem pro akceleraci nebo retardaci biochemických procesů.** Při absenci kladné polaritě

mechanického napětí (tj. $\Delta p < 0$), vzhledem k napětí za „ideálního“ stavu rovnováhy, bude aplikace hormonů, vitaminů nebo jiných chemických látek víceméně neúčinná. Naopak při namáhání tkáňové substance, při němž změny napětí budou kladné (tj. $\Delta p > 0$), bude aplikace látek iniciujících houstnutí vysoce efektivní.

Teorém o akceleraci houstnutí kortikalis (Petrtyl, Danešová, 2003; [21], [22]):

Akcelerace houstnutí molekulární směsi ve kterékoliv remodelační fázi kosti je podmíněna zápornými objemovými změnami příslušné molekulární směsi (v uvažované lokalitě) a kladnými změnami aktuálního napětí.

Teorém o akceleraci řídnutí kortikalis (Petrtyl, Danešová, 2004; [22], [23]):

Akcelerace řídnutí molekulární směsi ve kterékoliv remodelační fázi kosti je podmíněna kladnými objemovými změnami příslušné molekulární směsi (v uvažované lokalitě) a zápornými změnami aktuálního napětí.

Teorém o retardaci houstnutí kortikalis (Petrtyl, Danešová, 2003; [21], [22]):

Retardace houstnutí molekulární směsi ve kterékoliv remodelační fázi kosti je podmíněna zápornými objemovými změnami příslušné molekulární směsi (v uvažované lokalitě) a zápornými změnami aktuálního napětí.

Teorém o retardaci řídnutí kortikalis (Petrtyl, Danešová, 2004; [22], [23]):

Retardace řídnutí molekulární směsi ve kterékoliv remodelační fázi kosti je podmíněna kladnými objemovými změnami příslušné molekulární směsi (v uvažované lokalitě) a kladnými změnami aktuálního napětí.

Teorém o regulátoru tvaru kostí (Petrtyl, 1985; [7], [17]):

Smyková napětí jsou dominantním nástrojem regulace tvaru kosti.

Existence smykového napětí v kostní tkáni a jeho racionální využívání v biologickém systému je zdánlivě velmi kontraverzní. Příroda přišli „nenalezla zalíbení“ ve smykovém napětí, přesto ho velmi účinně využívá. Její „nelibost“ zejména k extrémním smykovým napětím však zohlednila a naprogramovala velmi prozíravým způsobem, tj. vytvořila takové osteogenní podmínky, aby *vznikající smyková napětí za běžných pohybů a zátěží byla velmi malá, avšak ve své „malosti“ byla plně biologicky využitelná.*

Smyková napětí jsou velmi významným biomechanickým nástrojem – regulátorem tvaru kostní tkáně a iniciátorem („startérem“) biochemických procesů (na příklad resorbce kortikalis nebo resorbce spongiosní kosti). Na příklad kruhový (nebo oválný) tvar pseudocyst [7] (do rovinné projekce) v hlavici femuru je predeterminován spojnici meznic konstantních hodnot smykových napětí, které vznikly v kosti, po jejím zatěžení, a to dlouho před vznikem pseudocysty. I když v rovině je těchto křivek (resp. v prostoru ploch) několik, tak jen „předurčené

křivky“ (v prostoru „předurčené plochy“) v nichž smyková napětí překračují horní mez remodelačního ekvilibria ohraničující rovinnou oblast (resp. ve 3D určitou prostoro-ovou oblast), kde dojde k degradaci tkáně, ke vzniku granulované tkáně, případně ke vzniku jiných, ne dostatečně únosných struktur. Naopak v lokalitách kostí, v nichž smyková napětí jsou menší než je dolní hladina (hranice, limit) remodelačního ekvilibria, dochází k odbourávání (k repositici) kosti. *Smykové napětí je oním „umělcem kreslícím“ budoucí tvar kosti.*

Smykové účinky kostní tkáň téměř vyloučila budováním takových struktur, které jsou schopné dominantně (převážně a dlouhodobě) přenášet hlavní tlaková a hlavní tahová napětí. Jinak řečeno, příroda adaptovala a při rekonstrukcích tkáně adaptuje svoji strukturu vždy tak, aby **v dominantních směrech byla přenášena dominantní hlavní tahová a dominantní hlavní tlaková napětí.** Diafýzy dolních končetin nejsou přírodou konstruovány na přenos velkých torzních momentů a tudíž na vznik velkých smykových napětí. „Příroda příliš nepočítá“ na příklad s lyžaři, kteří při pádech namáhají dolní končetiny velkými torzními momenty. Proto zlomeniny diafýz dolních končetin od kroutících momentů jsou komplikované, segmentované (tříštivé), ve srovnání s klasickými zlomeninami, které jsou vyvolané ohybovými momenty.

Teorém o změnách smykového napětí jako nástroji iniciujícím rekonstrukční procesy ve tkáni (Petrtýl, Danešová, 2000; [14]; [19]):

Změny smykového napětí (změny deviatoru tenzoru napětí) **iniciují** rekonstrukční procesy v kostní tkáni.

Teorém o normálovém napětí udržujícím stav dynamické rovnováhy (Petrtýl, Danešová, 2000; [14]; [19]):

Změny normálového napětí (kulový tenzor napětí) **udržují** stav dynamické rovnováhy.

Změny velikostí smykového napětí jsou velice významným **mechanickým iniciátorem** („startérem“) remodelačních procesů. Smyková napětí vyvolávají přetvoření elementů kostní tkáně, které si lze představit na mezo/mikroúrovni zkosením tkáňové mezo/mikrokrychličky. Zkosením extracelulární matrice se laguny osteocytů přetvářejí. Důsledkem změn přetvoření (pulsního zkosování krychliček kompakty, na příklad při chůzi) vzniká v lagunách osteocytů pulsni smykový tok extracelulární kapaliny. Smykové toky (Klain-Nulend J., Burge E., [4], Cowin S.C. [2]) v osteoreceptorových polích (integrinů α a β) iniciují biochemické procesy (na příklad vznik prostaglandinu PG_2) a následně resorpční aktivity osteoklastů. Pulsni smykové toky však iniciují i jiné biochemické procesy (na příklad aposici tkáně atp.).

Změny normálového napětí udržují dynamiku metabolických procesů. Na molekulární úrovni akcelerují nebo retardují procesy řídnutí a houstnutí molekulárních směsí určujících jednotlivé etapy (fáze) rekonstrukčních procesů, popsaných stechiometrickými rovnicemi [18], [19], [20], [22].

Poděkování

Presentovaná práce je komplexní a má souhrnný charakter. Vznikla za podpory grantu MŠM VZ č. 6840770012. Některé

části publikace byly podpořeny i granty GAČR č. 106/03/0255 a č. 106/03/0464.

Literatura

1. FROST H. M.: 'The Utah paradigm of skeletal physiology', Vol.I. and II, *Published by ISMNI, Greece, 2004*
2. COWIN S. C., MOSS-SALENTIJN L., MOSS M. L.: 'Candidates for the mechanosensory system in bone', *Journal of Biomechanical Engineering*, 113, May 1991, pp. 191-196
3. HEŘT J., FIALA P., PETRTÝL M.: 'Osteon Orientation of the Diaphysis of the Long Bones in Man', *Bone*, Vol.15, No.3, 1993, pp.269-277
4. KLEIN-NULEND J., A. VAN DER PLAS., SEMEINS C. M., BURGER E. H.: 'Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro', *The FASEB Journal*, 9, March 1995, pp.441-445
5. KVASNICA J.: 'Termodynamika', *SNTL, Praha, 1965*
6. MARŠÍK F.: 'Biotermodynamika', monografie, *Academia, Praha, 1998*
7. Petrtýl M., Milbauer M., Ondrouch V.: 'Experimentální biomechanika tuhé fáze lidského skeletu', *ACADEMLIA*, monografie, Praha, 1985
8. PETRTÝL M.: 'Křivočaré anizotropní vlastnosti kompakty femuru', *Sborník ze 2. Celostátní konference biomechaniky člověka*, 1988: 123-126
9. PETRTÝL M.: 'Stav dynamického remodelačního ekvilibria v kortikální kosti', *Pohybové ústrojí* 1995; 2;3: 112-123
10. PETRTÝL M.: 'Odezva zdravé a osteoporotické kostní tkáně na mechanické zatížení', *Compedium osteoporozy - chirurgie osteoporotické kosti, soubor přednášek*, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, Praha, 1997, 17-39
11. PETRTÝL M.: 'Remodelling of femoral cortical bone due to the dominant principal stresses', *Biomechanical Modelling and Numerical Simulation*, Institute of Termomechanics, Prague, AV ČR 1997: 74-84
12. PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'Biomechanical and biochemical mechanism of stress/strain adaptive bone remodelling', *Proc. from 5th Conference of the European Society for Engineering and Medicine, ESSEM99, Barcelona 1999: 67-68*
13. PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'Bone Remodelling and Bone Adaptation', *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 1, pp. 108-115
14. PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'Weakly stationary states during the bone remodeling', *Proceedings from 12th Conference of the European Society of Biomechanics*, Trinity College, Dublin, 28-30 August 2000, p. 342
15. PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J.: Biomechanical and biochemical mechanisms of stress/strain adaptive bone remodelling. *Proc. from 5th Conference of the European Society for Engineering and Medicine, ESSEM99, Barcelona 1999: 67-68*
16. PETRTÝL M.: Stav dynamického remodelačního ekvilibria v kortikální kosti. *Pohybové ústrojí* 1995; 2; 3: 112-123
17. PETRTÝL M.: Odezva zdravé a osteoporotické kostní tkáně na mechanické zatížení, *Sborník: Compedium osteoporozy - chirurgie osteoporotické kosti*, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, Praha, 1997, 17-39
18. PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J.: Principles of Bone Remodelling - the Limit Cycles of Bone Remodelling, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 3(1), 2001, 75-91
19. PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'Bone modelling and bone remodelling', *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 3(Sup.2), 2001, 409-414
20. PETRTÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'The Basic Regulators of Bone Reconstruction', *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 4, No. 2, June 2004, pp.216-217

-
21. PETRÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'Dynamika houstnutí kortikalis', *Pohybové ústrojí*, 10, č. 1-2, 2003, str. 49-60
 22. PETRÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'Bio-Molecular Dynamics of Bone Thickening', *Proc. of CSIMTA Intern.Conf., Cherbourg, Lusac,SEE,LTME/ECE*, 2004, pp. 481-487
 23. PETRÝL M., DANEŠOVÁ J.: 'Biochemical Processes in the Cortical Bone during the Stress/Strain Changes', *Proc. of XIXth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies*, Messina, Lisciotto Viaggy s.n.c., 2004, pp. 142-143
 24. PETRÝL M., MAŘÍK I., MELZEROVÁ L., SOBOTKA Z.: 'Reologické vlastnosti kostní tkáně dlouhých kostí', *Sborník z konference SKELET 2000*, Karl.universita, FTVS, 2000, str. 43-44

CHEMICAL KINETICS OF BONE REMODELING BASED ON RANK – RANKL – OPG BIOLOGY. PRELIMINARY STUDY

František Mařík¹⁾, Ivo Mařík²⁾, Václav Klika¹⁾

1) Ústav termomechaniky AVČR, Praha,
Dolejškova 5, 182 00 Praha 8, marsik@it.cas.cz,
handle@email.cz

2) Ambulant Centre for Patients with Defects of
Locomotor Apparatus, Olšanská 7,
130 00 Prague 3, Czech Republic,
ambul_centrum@volny.cz

1. Bone metabolism– RANK/RANKL/OPG concept

The aspects of RANK/RANKL/OPG biology were delineated during the past 8 years that are ushered in a totally new era of understanding of bone resorption. A number of labs using different methods and biological systems uncovered the

new molecules (essential cytokines, receptors and ligands) in the Tumor Necrosis Factor family members and their biologic activities involved in the regulation of bone resorption. (**Martin 2004**).

The molecular and physiological mechanisms of control of osteoclast formation and activity have been explained with the discovery of three members of the TNF superfamily. Receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL) is the type II membrane protein (cytokine) in cells of the osteoblastic lineage (committed preosteoblastic cells) which interacts with its receptor, receptor activator of NF-kappa B (RANK), on hemopoietic precursors (osteoclast progenitors) to promote osteoclast formation and maintain their viability and activity. The process is further negatively regulated by the decoy receptor, osteoprotegerin (OPG), osteoclast inhibitory factor (OCIF) respectively, that is also produced by stromal/osteoblastic cells, and which binds to RANKL to prevent RANKL stimulation of osteoclast formation binding to RANK (**Simonet et al. 1997**).

The discovery of the protein OPG was followed by a lot of reports that have shown in numerous animal models and in early clinical trials that RANKL plays a central role in a wide variety of pathologic bone resorptive processes and provided a crucial approach to unravelling the molecular mechanisms of control of osteoclast formation, schematically, see **Fig. 1**.

The RANK-RANKL-OPG pathway is coupled to the dual action of tumour growth factor beta (TGF-beta) on osteoblasts. TGF-beta, as well as other growth factors and specific components embedded in the bone matrix, are released by osteoclasts during bone resorption (**Bonewald and Dallas 1994**). On one hand, TGF-beta

has the potential to stimulate osteoblast recruitment, migration and proliferation of osteoblast precursors (responding osteoblasts). On the other, TGF-beta inhibits terminal osteoblastic differentiation into active osteoblasts (**Alliston et al. 2001**). TGF beta is also known to induce osteoclast apoptosis.

The genetic basis of the several human extremely rare heritable disorders of the RANK/RANKL/OPG pathway was uncovered following the elucidation of the biological activity and significance of the

pathway members (**Whyte and Mumm**). These remarkable skeletal disorders were found to reflect gene defects leading to constitutive activation of RANK or to deficiency of OPG. Hughes et al. (**2000**) investigated familial expansile osteolysis (FEO) and identified an activating 18-bp tandem in the gene encoding RANK (TNFRSF11A) in three affected kindred, and similar 27-bp duplication in an unusual, familial form of early-onset Paget disease of bone (PDB) in Japan. Whyte and Hughes (**2002**) reported that a seemingly

Fig. 1. Schematic representation of the bone remodeling model
OF ... denotes substance outflow, (+), (-) indicate stimulatory or inhibitory action. The **zigzag arrows** represent cellular signaling pathway leading to an increase or to a decrease of production of the indicated agent.

unique disorder designated expansile skeletal hyperphosphatasia (ESH) was allelic to FEO and involved 15-bp tandem duplication in RANK. Whyte et al. (2002) documented homozygous complete deletion of the gene encoding OPG (TNFRSF11B) as the first molecular explanation for idiopathic hyperphosphatasia, called juvenile Paget disease (JPD).

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

There are published a few papers that define from mathematical point of view the dynamics of bone remodelling at the cellular level. The model predicts that combinations of anti-resorptive and anabolic therapies provide significant benefits compared with monotherapy, especially for certain type of skeletal disease (Lemaire et al. 2004).

2. Conclusion

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

cal kinetic equations are the first attempt how to reach this goal.

Key words: RANK – RANKL – OPG biology, bone remodeling, chemical kinetics

References

1. ALLISTON T., CHOY I. et al. TGF-beta-induced repression of CBFA 1 by Smad3 decreases cbfa 1 and osteocalcin expression and inhibits osteoblast differentiation. *Embo J*, 20, 2001, No. 9, p. 2254–2272.
2. BONEWALD L. F., DALLAS S. L.: Role of active and latent transforming growth factor beta in bone formation. *J Cell Biochem*, 55, 1994, No. 3, p. 350–357.
3. HUGHES A. E., RALSTON S. H., MARKEN J. et al.: Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet*, 24, 2000, p. 45–48.
4. LEMAIRE V., TOBIN F. L., GRELLER L. D. et al.: Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *J Theoret Biol*, 229, 2004, p. 293–309.
5. MARTIN T. J. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: Milestones in discovery. *J Musculoskel Neuron Interact*, 4, 2004, No. 3, p. 243–253.
6. SIMONET W. S., LACEY D. L., DUNSTAN C. R. et al.: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 1997, p. 309–319.
7. WHYTE M. P., HUGHES A. E.: Expansile skeletal hyperphosphatasia is caused by a 15-base pair tandem duplication in TNFRSF11A encoding RANK and is allelic to familial expansile osteolysis. *J Bone Miner Res*, 17, 2002, p. 26–29.
8. WHYTE M. P., OBRECHT S. E., FINNEGAN P. M. et al.: Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med*, 347, 2002, p. 174–184.

9. WHYTE M. P., MUMMS.: Heritable disorders of the RANKL/OPG/RANK signaling pathway. *J Musculoskel Neuron Interact*, 4, 2004, No. 3, p. 254 - 267.

LADĚNÁ KLOUBNÍ KINEMATIKA ANEB „FUNKČNÍ CENTRACE KLOUBU“

TUNED JOINT KINEMATICS, OR ELSE: „THE FUNCTIONAL JOINT CENTRING“

Stanislav Otáhal¹⁾, Martin Otáhal²⁾

1) Charles University, Prague, Czech Republic
E-mail: otahal@ftvs.cuni.cz

2) Czech Technical University, City, Prague, Czech Republic

Key words: joint stability, multijoint stability, preferred kinematics, tuned kinematics, intervertebral stability, optimizing conditions

Kloubní stabilita je pro současnou biomechaniku mimořádně obtížný problém. V samotné definici fenoménu je mnoho neurčitosti. Všeobecně je tendence chápat tento pojem jako tvarovou resistenci, respektive schopnost návratu po odeznění zátěže do původního tvaru. Tato vlastnost je však závislá na tvarové podstatě “kostní” intervertebrální kinematiky, a dále na poddajnosti a charakteru spoluúčasti měkkých tkání, zejména svalového systému. Právě ta svalová komponenta v sobě skrývá stabilizační vlastnosti celého řídicího systému, který v sobě zahrnuje samozřejmě CNS i celou periferní síť.

Neurčitost v pohyblivosti kloubní vazby je známa a je diskutována v českém prostředí pod pojmem “funkční centrace kloubu”.

Tento jev je možné vidět v zorném úhlu biomechaniky jako problém preferované kinematiky (dané tvarem artikulujících ploch) a simultánně působící laděné kinematiky, která kompenzuje tvarové neurčitosti a nesouhlasnosti artikulujících ploch včetně efektu poddajnosti artikulujících komponent, např. chrupavky.

U soustav formy “mnohočlenný kinematický řetězec”, např. páteře, je problém odhalení “strategie doladování preferované kinematiky” současnými prostředky zvláště obtížný. Laděná kinematika je výrazně závislá na kompenzační roli svalů a vazů, které aktivně “vystřeďují” a vymezují intervertebrální polohu dosud neznámým mechanismem a podle neznámých optimalizačních kritérií. Jedním z prvních, který lze adoptovat je skryt ve sloganu: v jakékoliv pohybové situaci vše pro ochranu míchy před jejím mechanickým přetížením. Z mechanického hlediska, v prvním přiblížení, lze toto zjednodušit u páteře na direktivu “centrace míchy” do neutrální osy namáhání páteřního kanálu. Další možné pak odráží např. potřebu zajištění průchodnosti transportních cest mozkomíšního likvoru, tzn. minimalizovat riziko dlouhodobé obstrukce likvorových cest a zajišťovat jejich případné uvolnění, atd. Variabilita řešení je mimořádná, což odpovídá chování biologického vzoru jak v normálních, tak patologických situacích, včetně jeho vývojových stadií.

Literatura:

1. WITE A. A., PANJABI M. M.: *Clinical Biomechanics of the Spine*, Lippincott Williams & Wilkins, London, 1990
2. OTÁHAL, S., OTÁHAL J.: Subarachnoidal interspace and cerebrospinal fluid transportation, In: *Complexity of biomaterials and tissue*

structures, Charles University, Prague 2002, 125 – 134,

3. HULBORN H., BROWSTONE R. B., TOTHT., GOSSARD J. P.: Key mechanisms for setting the input-output gain across the motoneuron pool, Progress in Brain Research, Vol.143, Elsevier 2004, ISSN 0079-6123, 77–95
4. OTÁHAL J., OTÁHAL S. et al.: Simulation of cerebrospinal fluid transportation, In: Proceedings of 7th International Conference on Computational Structures Technology, Lisbon 2004, pp8, Civil-Comp Press, Stirling, Scotland 2004
5. OTÁHAL M., OTÁHAL S., SOCHOR M.: Intervertebral kinetics modelling and its simulated biological control, In: Proceedings of 7th International Conference on Computational Structures Technology, Lisbon 2004, pp5, Civil-Comp Press, Stirling, Scotland 2004
6. OTÁHAL S.: Adaptive control of intervertebral kinematics, Proceedings of BMO4, 2004

Acknowledgement

Sponsored by Czech Grant Agency, GAČR 106/03/0956

COMPUTER AID TREATMENT OF CHILDREN SCOLIOSIS

Jan Čulík¹⁾, Ivo Mařík²⁾

1) Czech Technical University of Prague, Faculty of Biomedical Engineering, Czech Republic

E-mail: culik@ubmi.cvut.cz

2) Ambulant Centre for Defects of Locomotor Systems, Prague, Czech Republic

1. Introduction

Spinal corrective braces (see **Fig. 1**) are used for treatment of spine scoliosis of children (pathologic deformation of the chest

curve). The X-ray of the patient from **Fig. 1** without and with the brace is shown at **Fig. 2**. The dynamic corrective braces of type Cheneau or according to Cerny (patent No. 281800CZ – see **Fig. 1**) are usually used in the Czech Republic. The thoracic curves can be classified according to King (6). According to our experience, the brace of type Cheneau (2) is recommended for the spinal curve of type King I, II, and IV and the brace of type Cerny for the spinal curve of type King II, III a V (7).

The brace pushes the child trunk and makes a stress state in the patient's spine. The brace changes the spinal curve; it means that the spinal pathologic form is corrected. After a long-term use of the brace, the part of spinal correction is permanent.

The brace is made in the following manner: first, a plaster negative form and then a positive form of the child trunk are made. The orthopaedist's assistant according to his experience and the orthopaedist's recommendation deepens the plaster positive form in the place where the brace has to push on the child's trunk. The plastic brace is then made according to this plaster form. After its application on the child trunk the brace pushes at the places where the form has been deepened (the tight shoe principle). The remodelling of the spine pathologic curve depends on the type of spinal defect, spine stress state, time and manner of the brace application.

Vložít!!!

Fig. 1. Patient without and with the dynamic corrective brace according to Cerny (patent No. 281800CZ)

If a computer search is not used, the brace force effect is the result of the orthopaedist and his assistant's experience only and it does not ensure that the designed brace form and the manner of treatment are optimal. The computer aid design of brace form can be used. The spine stress state and spinal curve correction under brace force effect is calculated with help finite element method for the concrete brace applications. The aim of the research is the determination of an ideal brace form and a treatment course prediction with help a computer (3).

2. Computer aid brace design

The finite element method supposes that inter-vertebrae discs are elastic and vertebrae are stiff relative to discs. The potential energy is calculated for inter-vertebrae parts of spine only and that's why inertia moment has to be determined for an inter-vertebrae disc and lignums cross-section area. The algorithm of calculation of stress state and spine correction is at (4, 5). If the ideal form of spinal curve after brace force effect is set to algorithm, the ideal brace form can be calculated.

The stiffness matrix for the spine part between centers of neighboring vertebrae (length l) is given by formulas (analogical formulas are valid for y and z axes direction)

A. Influence of spine stiffness

$$K^1 = \begin{bmatrix} I & -I \\ -I & I \end{bmatrix}$$

where $I = (GI_T)/l$, G is shear elasticity modulus, I_T is torsion stiffness.

$$K^2 = [K_{i,j}]^t \quad (1)$$

where $k = (2EI)/l$, E, I are the module of elasticity and the moment of inertia of

a cross-section at the inter-vertebrae disc and lignums place. Sub-matrix $K_{ij} = K_{ji}$ are give

$$K_{2,3} = K_{3,4} = -K_{1,2} = -K_{1,4} = \frac{3k}{l} \left(\frac{2a}{l} + 1 \right)$$

$$K_2^2 = \frac{26}{l} \begin{bmatrix} 6 & 1 & 6 & 1 \\ 5 & 0 & 5 & 0 \\ 1 & 2l^2 & 1 & -l^2 \\ 0 & 5 & 0 & 8 \\ 6 & 1 & 6 & 1 \\ 5 & 0 & 5 & 0 \\ 1 & -l^2 & 1 & 2l^2 \\ 0 & 8 & 0 & 5 \end{bmatrix}$$

where E_p, h, b are module of elasticity,

$$C_1 C_2^3 = \frac{1}{3} C_1 b^2 + C_2 + b \sqrt{C_1 C_2} \sqrt{\frac{C_2^3}{C_1}}$$

If the stiffness matrix of elements are calculated then can be composed the equations for whole spine (finite element method - 1)

$$K \cdot r = R$$

Vložit!!!

Fig. 2. X-ray of spine in standing (anteroposterior view) of the patient without and with the corrective brace, thoracic and lumbar curves are highlighted in degrees

The brace pushes a child trunk at the place, where the plaster positive form has been deepened; it means that the trunk surface (soft tissue) has at these places the non-zero prescribed displacements w_0 . The compression of the soft tissue part up the

spine of laying patient is $w_{0,above} - w$ and below it is $w + w_{0,below}$, where w is a spine displacement and w_0 are prescribed trunk surface displacement above and below of the patient trunk. The functions w, w_0 are determined by parameters of joint deformations $r; r_0$. Let the matrixes K_{above}, K_{below} be calculated according to formulas (1). The variation of potential energy of soft tissue part is

$$\begin{aligned} \delta E_p &= \delta r^T [K_{above}(r_{0,above} - r) \text{ and/or } K_{below}(r + r_{0,below})] = \\ &= \delta r^T [K_{below}r_{0,below} - K_{above}r_{0,above} + (K_{below} + K_{above})r] \end{aligned}$$

The term $K_{below}r_{0,below} - K_{above}r_{0,above}$ can be calculated and its negative form can be considered as a load vector R . In the way, the potential energy can be considered in compress parts of soft tissue only; it means that the terms $K_{above}(r_{0,above} - r)$ and/or $K_{below}(r + r_{0,below})$ are considered if they are positive only.

3. Treatment course prognoses

The spinal curve can be measured on X-ray. If the difference between measured curve and ideal curve is put at algorithm as spinal correction (deformation w) then the trunk surface displacements w_0 can be interpreted as ideal brace form.

A spinal defect is judged according to thoracic and lumbar angles (tangent angles at point with zero curvatures - 8) see Fig.2. Let us suppose that the angles correction (angles increasing) is percentage constant at a time unit and it is convergent to the final value α_f . The treatment course prognosis is determined by

$$\alpha(t) = \alpha_f + ak^t \quad (3)$$

where a is final correction ($a > 0$) or increasing of defect ($a < 0$), t is time and $k < 0$ is parameter depending on speed of treatment. The prognosis algorithm depends on number of X-ray controls. Let us show

algorithms for number of X-ray controls 1, 2, $n > 3$.

1. If we have spinal angles measured from one X-ray only at beginning of treatment then it can be judged on treatment course prognosis only according to results of previous cases. The treatment course depends on type of thoracic deformity according to King, size of scoliosis, age, treatment intensity and sex.

2. If we have spinal angles measured from two X-rays at time points $t_1 = 0$ and $t_2 > 0$, it can be judged on a final thoracic and/or lumbar angles α_f , for example $\alpha_f = \alpha(0) - (\alpha(0) - \alpha(t_2))/2$. From (3) can be calculate for $t = 0$

$$a = \alpha(0) - \alpha_r$$

$$k = \left(\frac{\alpha(t_2) - \alpha_f}{\alpha_f} \right)^{\frac{1}{t_2}}$$

3. If we have spinal angles measured from n X-rays at time points t_1, t_2, \dots, t_n , the parameters a, k and b can be solved to be the quadratic error $\varepsilon = \sum_{i=1}^n [k t_i - \alpha(t_i)]^2$ minimal. The quadratic error

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^n [k t_i - \alpha(t_i)]^2 \quad (4)$$

where α_i are measured values and $\alpha(t)$

$$\text{are } \frac{\partial \varepsilon}{\partial a} = \sum_{i=1}^n (2\alpha_f - 2\alpha_i + 2b_i) = 0$$

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial b} = \sum_{i=1}^n (\alpha_i - \alpha_c) b_i + 2\alpha_f b_i = 0$$

$$(6) \quad a = \frac{\sum_{i=1}^n (\alpha_i - \alpha_c) b_i}{n}$$

$$b_i = k^t \quad (i = 1, 2, \dots, n) \quad \alpha_c = \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{n}, \quad b_c = \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{n}$$

(9)

If it is given k then b_i, α_c, b_c can be calculated from (9), a from (8), α_f from (7) and finally quadratic error ε from (3) and (4). The parameter k will be searched to be error ε minimal according to follow

algorithm (k_0 is result from algorithm for two X-ray controls):

1. $k_1 = k_0$, $step = 0,1$, k_1 , $\varepsilon_1 = \varepsilon(k_1)$, $B = true$
2. $k_2 = k_1 + step$, $\varepsilon_2 = \varepsilon(k_2)$
3. if $\varepsilon_2 < \varepsilon_1$ then ($k_1 = k_2$, $\varepsilon_1 = \varepsilon_2$ and continue from 2)
4. if B then ($step = -step$, $B = false$ and continue from 2)
5. $step = step/2$, $B = true$
6. if $step > step_{min}$ then continue from 2

The result of algorithm is $k = (k_1 + k_2)/2$. Now the treatment course can be provided according to formula 3.

4. Conclusion

The algorithms were verified with data base of cured patients at Ambulant Centre for Defects of Locomotor Aparatus (Assoc. Prof. Ivo A. Mařík, M.D., Ph.D., F.A.B.I.) and ORTOTIKA a.s. (Eng. Pavel Černý).

Key words: idiopathic scoliosis, computer aid treatment, finite element method

References

1. BITTNAR Z., SEJNOHAJ.: (1992) *Numerical Method in Mechanics* (in Czech). 1.Ed. CTU, Prague.
2. CHÊNEAU J.: (1998) Bracing Scoliosis, 1997. *Locomotor Systems*, 5, No. 1 + 2, pp. 60-73.
3. ČULÍK J.: Spine (2004) Stress State under Brace Effect and Scoliosis Treatment Computer Simulation. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interaction*, v. 4, n. 2, June 2004. ISMNI Greece
4. ČULÍK J.: (2003) Simulation of Scoliosis Treatment by Brace. Conference „*Advanced Engineering Design*“, poř. CTU Prague,

University of Glasgow, Engineering Union of CZ, Prague.

5. ČULÍK J.: (2003) Simulation of Scoliosis Treatment. *International Anthropology Congress 'Anthropology and Society'*, European Anthropology Association, Charles University, Czech Anthropology Association, National Museum Prague, Prague
6. KING H. A., MOE J. H., BRADFORD D. S., WINTER R. B.: (1985) The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *JBone Joint Surg*, 65-A, No. 9, pp. 1302-13.
7. MAŘÍK I., ČERNÝ P., ZUBINA P., SOBOTKA Z., KORBELÁŘ P.: Comparison of Effectivity of the Cheneau-Brace and Dynamic Corrective Spinal Brace According to Černý. *Locomotor System*, 4, 1997, No. 3-4, pp. 56-61.
8. PALLOVÁ I., ŠORFOVÁ M., RYŠÁVKOVÁ A.: (2003) Measurement of Axial Vertebrae Rotation from X-Ray Image (Měření rotace obratlů z RTG snímku]. *Locomotor System*, 10, No. 3-4, pp. 161-171.

Acknowledgement

The research is supported by grant n. MSM - 0000012 'Trans-disciplinary research at biomedical engineering area'.

GRAFICKÁ METODA PRO URČENÍ ROTACE HRUDNÍCH A BEDERNÍCH OBRATLŮ Z AP PROJEKCE RTG SNÍMKŮ

Pavel Černý

Ortotika s.r.o., V Úvalu 84, 150 18 Praha 5, Motol
E-mail: pavel@ortotika.cz

Rotace obratlů je součástí idiopatické skoliózy páteře a dodnes se hodnotí jen orientačně 5 stupni (0 - 4) podle Nashe a Moea z RTG snímku páteře v předozadní

projekci, zhotoveném ve stoje. V práci je předkládána nová grafická metoda, která umožňuje pomocí několika grafických prvků jednoduše a v porovnání s ostatními metodami velmi přesně určit úhel axiální rotace zvoleného hrudního anebo bederního obratle na standardním snímku páteře.

Metoda využívá vztahu geometrických rozměrů skutečných obratlů a čitelných údajů z rentgenových snímků páteře v AP projekci. Míra rotace ze snímku je získávána z polohy pediklů a z dalších tvarových parametrů rentgenového obrazu obratlů (**obr.1**). Nová metoda kvantifikace axiální rotace obratle se jeví jako perspektivní pro využití v klinické praxi.

Klíčová slova: axiální rotace obratle, grafická metoda, RTG páteře, skolióza

VROZENÉ ŠLACHOVÉ DEFORMITY

Václav Smrčka^{1) 2)}, Ivan Dylevský³⁾, Ivo Mařík²⁾

¹⁾ Klinika plastické chirurgie I. LF UK a IPVZ, Praha, CZ,

E-mail: smrcka.v@quick.cz

²⁾ Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Praha, CZ

E-mail: ambul_centrum@volny.cz

³⁾ Katedra anatomie 2. LF UK a FTVS UK, Praha

Vrozené defekty končetin se v populaci vyskytují v poměru 1:1000, z toho horní končetina reprezentuje 20–80 %.

Materiál a metoda

V našem souboru 310 pacientů s vrozenými vadami ruky se nachází i skupina 28 šlachových deformit. Vrozené defekty flexorového komplexu se projevují kontrakturami prstů, hlavně v proximálním

interfalangeálním kloubu (PIP) či kontrakturami zápěstí. Tyto kontraktury se ozřejmí v období růstového zrychlení okolo 7. či 12. roku dítěte.

Vrozené flexorové kontraktury jsou zpravidla zařazovány do kemptodaktylií.

Výsledky a diskuse

Klasifikace vrozených deformit flexorového komplexu.

Vytvořili jsme klasifikační schéma založené na dostupných operačních nálezech flexorového komplexu a jeho embryologickém vývoji. Vrozené deformity povrchového flexoru jsou odlišeny jedna od druhé podle počtu neuromuskulárních jednotek a rozděleny do skupin S1, S2, S3. Skupina S1 zahrnuje subjednotky, které jsou rozlišeny podle struktur, ke kterým je fixován aberantní povrchový flexor. Může to být šlachová pochva (S1S), palmární aponeuróza (SIP) či vnitřní část karpálního tunelu (SIC). Skupina S2 zahrnuje všechny deformity s fixací mezi karpálním ligamentem a mediálním epikondylem. Skupina S3 je charakterizována normálně vyvinutým povrchovým flexorem, ale subjednotkami s chyběním svalového břicha m. palmaris longus (PL1) či jeho šlachy (PL2).

Deformity extenzorového komplexu.

Vrozené deformity labutí šíje u 12 prstů šesti pacientů byly léčeny transpozicí krúr povrchového flexoru s jejich propojením šlachovým transplantátem přes dorzální část středního článku, kde je transplantát fixovaný k aponeuróze extenzoru prstu. Šlachový transplantát je chráněn po téměř 2 měsíce modifikovanou Murphyho dlahou.

Závěr

Aby bylo možné jednotně zhodnotit operační nálezy vrozně malformovaného flexorového komplexu, navrhuje rozdělení deformit na základě embryonálního vývoje flexorového aparátu. Pro vrozně deformity labutí šíje popisujeme novou techniku vytvářející pouze minimální flekční postavení v PIP kloubu.

Klíčová slova: vrozně šlachové deformity, flexorový komplex, extensorový komplex, klasifikace

Literatura

1. SMRČKA V., DYLEVSKÝ I.: 2001: Treatment of congenital swan neck deformity with elastic tenodesis of proximal interphalangeal joint. *The Journal of Hand Surgery/British and European/* Volume 26B, 2: 165-167
2. SMRČKA V., DYLEVSKÝ I., MAŘÍK I.: 2001: The care of congenital tendon deformities. *Proceedings of the 8th congress of the international federation of societies for surgery of the hand, Istanbul, Turkey June 10-14, 2001, pp 708-713*

TIBIOFEMORÁLNÍ ÚHEL – METODY MĚŘENÍ U PŘEDŠKOLNÍCH DĚTÍ.

Zemková D.¹⁾²⁾³⁾, Petrášová Š.³⁾, Dirbáková S.³⁾, Čulík J.⁴⁾, Mařík I.¹⁾³⁾

¹⁾ Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Olšanská 7, 130 00 Praha 3, CZ,
e-mail: ambul_centrum@volny.cz

²⁾ Pediatrická klinika FN Motol, V Úvalu 84, 150 18 Praha 5,
e-mail: dana.zemkova@lfmotol.cuni.cz

³⁾ Katedra antropologie a genetiky člověka, PFF UK v Praze, Viničná 7, 128 00 Praha 2

⁴⁾ ČVUT, Ústav biomedicínského inženýrství, Sítňá 3105, Kladno
e-mail: culik@ubmi.cvut.cz

Úvod

Poruchy osy dolních končetin jsou v dětském věku poměrně častou vadou. Jsou známy tzv. fyziologické varózní (do prvního roku života) a valgózní (od 18 měsíců do 3 let) deformity kolenních kloubů, které se v 95 % případů spontánně korigují. Těžší abnormality, zejména valgózní deformity u dospívajících, vyžadují konzervativní (ortotické), někdy i operační léčení. Indikace k léčení je založena na určení tibio-femorálního (T-F) úhlu. Během sledování vývoje deformity a při kontrole ortotické léčby není podle zásad radiční hygieny možno používat opakovaně snímky dolních končetin. Klinické měření T-F úhlu pomocí ručního goniometru je zatíženo signifikantní chybou. Proto byla v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu vypracována vlastní klinická metoda měření T-F úhlu (Čulík, Mařík 2002). Hlavním cílem této studie bylo ověřit praktickou využitelnost této metody na souboru předškolních dětí, zdokumentovat vývoj T-F úhlu u českých dětí a rozdíly mezi chlapci a dívkami od 4 do 6

let. Dalším cílem bylo srovnat měření T-F úhlu metodou Čulíka a Maříka s měřením ze speciální fotografické dokumentace. Vedlejším cílem bylo zjistit korelace T-F úhlu s dalšími antropometrickými parametry se zaměřením na využití v ortopedických ambulancích.

Materiál a metodika

Sběr dat probíhal v roce 2005 ve vybraných mateřských školách v Praze. Souhrn zahrnuje 120 probandů. Z toho 60 probandů mužského a 60 probandů ženského pohlaví. Na základě jejich chronologického věku byli rozděleni do tří věkových kategorií, podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO). Do skupiny 4letých bylo zařazeno 15 chlapců a 16 dívek, do skupiny 5letých 24 chlapců a 29 dívek a do skupiny 6letých 21 chlapců a 15 dívek. U každého z nich bylo zjišťováno 20 somatických znaků, ze kterých byly sledovány převážně znaky související a vypovídající o obrazu tibiofemorálního úhlu a o případných odchylkách osy dolní končetiny. T-F úhel byl vypočítán podle vzorce

$$\alpha = \arctg \frac{0.865 \cdot a - b}{2l_1} + \arctg \frac{c - b}{2l_2}$$

(viz obr. 1 *prosím vložit obrázek z článku Čulík, Mařík 2002*).

Dále byl změřen T-F úhel podle speciální fotografické dokumentace. Na probandovi byly barevně vyznačeny 3 antropometrické body: iliospinale anterius (IS), apex pately a bod ležící ve středu mezi malleolus medialis a lateralis. Po protnutí těchto bodů byla zjištěna velikost T - F úhlu ručním goniometrem (nebo úhломěrem). Ke zpracování digitálních fotografií byl zvolen program Adobe Photoshop 7.0.

Naměřená a vypočítaná data byla zpracována pomocí programu Microsoft Excel a Statistica 6.0.

Výsledky a diskuse

T-F úhel změřený podle Čulíka a Maříka velmi těsně koreluje s úhlem změřeným ze speciální fotografické dokumentace ($p < 0,001$). U celé skupiny chlapců T-F úhel vypočtený činil $6,26 \pm 2,46$, naměřený z fotografie $6,25 \pm 2,36$ ($r = 0,98$), u dívek $7,04 \pm 2,49$, respektive $7,1 + 2,37$ ($r = 0,97$). Rozdíl mezi chlapci a děvčaty není statisticky významný.

U chlapců se T-F úhel s věkem mírně snižuje ze 7 na 5,1 stupně ($p < 0,05$). V souboru dívek tato závislost nebyla prokázána. Zatímco ve věkových kategoriích 4 a 5 letých nejsou intersexuální rozdíly významné, u 6 letých chlapců je T-F úhel o $1,92^\circ$ menší než je tomu u dívek, což je významné na 5% hladině významnosti. To poukazuje u našeho souboru chlapců na možnou rychlejší dynamiku vývoje T-F úhlu během fáze vyrovnávání osy dolních končetin v tomto věkovém období.

Závislost T-F úhlu na tělesné hmotnosti byla jen nízká, větší statistické významnosti dosahovaly hodnoty BMI (u chlapců i dívek $r = 0,37$ $p = 0,003$). To potvrzuje z praxe známé pozorování, že nadváha přispívá k rozvoji valgózní deformity kolenních kloubů.

V ortopedických ambulancích se nejčastěji užívá měření intermaleolární a interkondylární vzdálenosti. Intermaleolární vzdálenost významně koreluje s T-F úhlem (u chlapců $r = 0,42$ $p < 0,001$), podobně i vzdálenost interkondylární (u chlapců $r = -0,46$), tato závislost však je pro aproximaci T-F úhlu zcela nedostatečná.

Na druhé straně byla zjištěna vysoká korelace ($r = -0,87$ u chlapců, $-0,9$ u dívek) mezi T-F úhlem a parametrem b-c, což je hodnota rozdílu vzdálenosti mezi apexy patel a vzdálenosti mezi středy kotníků. Ve všech věkových kategoriích je záporná hodnota korelace významná na 0,1% hladině významnosti a tento rozměr lze použít k aproximaci T-F úhlu. Čím větší je hodnota b-c, tím menší je hodnota T-F úhlu.

Závěr

Ověřili jsme měření T-F úhlu metodou Čulíka a Maříka na předškolních dětech. Toto měření je v praxi proveditelné. Pro praxi v ortopedických ambulancích a ambulancích praktických lékařů pro děti a dorost však je zatěžující, vyžaduje znalost antropometrických bodů a dobrou spolupráci pacienta. Proto hledáme pro orientaci snadněji měřitelné parametry. Ukazuje se, že nejčastěji používaná hodnota intermaleolární a interkondylární vzdálenosti pro stanovení T-F úhlu není vhodným rozměrem. Lépe koreluje rozdíl mezi vzdáleností apexů patel a středů kotníků. Jako vhodnou metodu lze rovněž zařadit měření úhlu z fotografií. Práce na této problematice bude nadále probíhat a cílem bude vytvořit novou antropometrickou metodu vhodnou pro klinickou praxi.

Literatura

1. ČULÍK, J., MAŘÍK I.: Nomogramy pro určení tibiofemorálního úhlu, *Pohybové ústrojí*, 9, 2002, č. 3/4, s. 81-89.
2. SALENIUS, P., VANKKA, E.: The development of the tibiofemoral angle in children, *J Bone Joint Surg.*, 57, 1975, s. 259-61.
3. SALENIUS, P., VANKKA, E.: Spontaneous correction of severe tibiofemoral deformity in

growing children, *Acta orthop. Scand.*, 53, 1982, s. 567-70.

4. ARAZI, M., OGUN, T. C., MEMIK, R.: Normal Development of the tibiofemoral angle in children: a clinical study of 590 normal subjects from 3 to 17 years of age, *J. Pediatr. Orthop.*, 21, 2001, s. 264-7.
5. SASS, P., HASSAN, G.: Lower Extremity Abnormalities in Children, *American Family Physician*, 68, 2003, s. 461-68.
6. STRICKER, S. J., SAMA A. A.: Assessment of Angulation and Torsion of Lower Limbs in Children, *International Pediatrics*, 16, 2001, s. 138-43.
