

Współczesne poglądy patogenetyczne a biologia zaburzeń zrostu kości długich

Current Pathogenetic Opinions and Biology of Long Bone Healing Disorders

WOJCIECH MARCZYŃSKI

Ośrodek: Klinika Traumatologii i Ortopedii Wojskowego Instytutu Medycznego
Centralnego Szpitala MON w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Marczyński

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Marczyński

Klinika Ortopedii i Traumatologii Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 02-005 Warszawa
tel. (22) 68 16 514, tel./fax (22) 68 17 510, 810 21 66, e-mail: inst_ort@wim.mil.pl

Streszczenie

Celem prezentacji jest omówienie współczesnych poglądów patogenetycznych dotyczących biologii zaburzeń zrostu kości długich. Zaburzenia zrostu kości długich nadal stanowią istotny problem kliniczny mimo rozwoju badań podstawowych i stosowanych w tym zakresie. Rozwój zagadnień w dziedzinie inżynierii tkankowej i terapii genowej zwiększa szanse na możliwości leczenia omawianych problemów. Prowadzone od lat badania zagadnień podstawowych doprowadziły do szeregu odkryć na poziomie histochemii i stymulacji morfogenezy, szczególnie w zakresie cytokin, prostaglandyn i białek morfogenetycznych kości (BMP).

Niektóre z nich są obecnie syntetyzowane i możliwe do stosowania praktycznego, choć niestety kosztowne.

Badania odnoszą się do grup zagadnień istotnych w procesie leczenia zaburzeń zrostu kości. Jednym z zagadnień jest stymulacja „budulcowa” zrostu kości. Dotyczy ona gospodarki wapniowo-fosforanowej poprzez uwzględnienie niezwykle istotnej roli hormonów i witamin z grupy D.

Kolejnym zagadnieniem jest stymulacja „mechaniczna” zrostu kości. Dotyczy ona roli biomechaniki zrostu kości z uwzględnieniem efektu piezoelektrycznego, na drodze obciążeń dociskowych międzyodłamowych w obrębie szkieletu osiowego jak również działania sił rozciągających międzyodłamowych w obrębie szkieletu obwodowego.

Biologia zaburzeń zrostu kości długich to kolejny istotny element badawczy ułatwiający zrozumienie patologii zrostu. Warunki postępu zrostu kości długich zależą jak wiadomo od miejsca, typu i charakteru złamania, pierwotnych powikłań i potencjału biologicznego chorego, co jest wprawdzie powszechnie znane, a mimo tego nierzadko dochodzi do zaburzeń zrostu kości.

W prezentacji zestawiono w sposób praktyczny elementy teoretycznych podstaw zrostu kości długich i możliwości praktycznego ich zastosowania w bieżącej pracy klinicznej.

Abstract

The aim of the presentation is to discuss present pathogenetic opinions related to the biology of long bone healing disorders.

Despite the development of basic studies used in this range, long bone healing disorders still pose on essential clinical problem. The Development of tissue engineering and gene therapy has increased the possibilities of treatment of discussed problems.

Many years of basic research have resulted in a number of histochemical and of morphogenetic stimulation discoveries, especially in range of cytokines, prostaglandines and bone morphogenetic proteins (BMP).

Some of them are currently synthesized and available in practical use, but unfortunately expensive.

Research studies refer to groups of essential problems in process of long bone healing disorders treatment. One of the problems is a “substantial” stimulation of bone union. It concerns calcium-phosphorus balance including extremely essential function of hormones and group D vitamins.

Another problem is a “mechanical” stimulation of bone union. It refers to the function of bone healing biomechanics including the piezoelectric effect as it is caused by interfragmental compression within the axial skeleton as well as the effects of distraction forces in peripheral skeleton.

The biology of long bone healing disorders is a consecutive essential investigative element which facilitates understanding of bone union pathology. As it is well known conditions of long bone union progress depend on location, type and character of fracture, primary complications and biological potential of the patient. Despite this fact bone healing disorders are quite common.

The paper shows in a practical manner elements of theoretical bases of long bone union and possibilities of their practical use in current clinical work.

WSTĘP

Zaburzenia zrostu kości długich nadal stanowią istotny problem kliniczny mimo rozwoju badań podstawowych i stosowanych w tym zakresie.

Braki zrostu stanowią według piśmiennictwa 5-10% wszystkich złamań [7].

INTRODUCTION

Complications in the long bones healing still remain an important clinical problem, despite all the progress in the basic sciences applicable to this issue. Lack of regrowth is described in 5-10% of all the fractures [7].

Gojenie kości jest w znacznym stopniu procesem kompleksowym. Wiele biologicznych, anatomicznych i mechanicznych czynników przyczynia się do zaburzenia zrostu kości. Problematyka złamań wynikająca z ich umiejscowienia, unaczynienia kości, zakresu uszkodzenia tkanek miękkich, interpozycji międzyodłamowej, ubytków kości, kontaktu z powietrzem, zanieczyszczenia są czynnikami wklajającymi pożądany wynik. Brak zrostu kości długich zatem jest konsekwencją szeregu czynników pourazowych i nieurazowych, w tym powikłań wczesnych bądź późnych. Proces zrostu kości może być powolny, doprowadzający do wygojenia w różnym czasie lub zablokowany, którego konsekwencją jest brak zrostu lub staw rzekomy [7].

Zakażone zaburzenia zrostu kości stanowią sytuację wyzwania dla wszystkich jej składowych; gojenia, rekonstrukcji i zakażenia. Zaburzenia te cechuje szereg czynników dodatkowych; psychologiczny, ekonomiczny, socjalny, upośledzenie czynnościowe podczas długiego czasu gojenia, wielu operacji i długotrwałej antybiotykoterapii. Zaburzenia zrostu zakażone mogą być hematogenne oraz znacznie różniące się od nich następstwa wysokoenergetycznych złamań otwartych. Leczenie zwykle wymaga wykonania niekiedy kilku operacji do czasu uzyskania zrostu kości [8,15].

WSPÓŁCZESNE POGLĄDY PATOGENETYCZNE

■ **Histochemia.** Badania nad histochemicznymi inicjatorami zrostu kostnego na drodze stymulacji komórek, zwanych pluripotencjalnymi (poliwalentnymi), wniosły wiele nowych elementów w zakresie roli cytokin, prostaglandyn i białek morfogenetycznych kości (BMP). Na przełomie wieków udało się zróżnicować niektóre rodzaje interleukin i BMP oraz odnieść ich zróżnicowaną wartość do procesu gojenia kości. Niektóre z nich zostały wyprodukowane na drodze laboratoryjnej. Płytkowemu czynnikowi wzrostu przypisuje się istotne znaczenie w stymulacji komórek poliwalentnych zrostu kostnego. Jest on preparowany znacznie łatwiej niż poprzednie, w formie hemostatycznej żelatyny. Część z nich jest do nabycia z możliwością podania śródoperacyjnego w sposób wysublimowany wg wskazań. Pozostają one niestety kosztowne, co tym bardziej obciąża lekarza do weryfikacji wskazań; analizy doktryny leczenia ortopedycznego, pamiętając o kompleksowym, a nie jednostkowym postępowaniu leczniczym [9,10,20].

■ **Morfogeneza.** Stymulacja morfogenezy w zakresie progenitorów komórek kościotwórczych została szeroko zbadana na przełomie wieków. Badania podstawowe wniosły wiele nowych, istotnych klinicznie elementów. Badaniami potwierdzono istotne znaczenie dorosłych form komórek wywodzące się z komórek pnia i ich potencjał w reparacji tkanek i medycynie molekularnej. Wieloośrodkowe badania w zakresie medycyny molekularnej wykazały trzy kategorie komórek prekursorowych obecnych u dorosłych.

Healing of the bones is a complex process. It is under the influence of many biological, anatomical and mechanical factors, which may impair regrowth. The final effect may be complicated by problems like localization of a fracture, vascularisation of a bone, extent of the soft tissue damage, interfragmental interposition, bone decline, contact with the air and wound pollution. Complete healing process in the long bones is thus a result of post- and non-traumatic events including early and late complications. Regrowth of a fracture may be slow and lead to a recovery in various moments of time or stopped without any recovery creating even a false joint [7].

Microbes' colonization of a healing bone is challenging at each point of the process: recovery, reconstruction, inflammation. These disturbances are also influenced by other factors: psychogenic, socio-economic, prolonged handicap, multiple operations, long-term antibiotic therapy. Microbial colonization of a lesion may be either haematogenous or of high-energy open wound fractures. Complete healing in of all the fragments may then require few surgical operations [8,15].

CONTEMPORARY OPINIONS ON PATHOGENESIS

■ **Histochemistry.** New data are obtained on the role of cytokines, prostaglandins and bone morphogenetic proteins (BMP) in the studies on pluripotent cells' stimulation with the histochemical *initiators/promoters* of the bone regrowth. Some of the interleukins and BMP were distinguished at the break of the last century and their different inputs into the bone healing were traced. Few of them were then synthesized in laboratories. Platelet growth factor plays an important role as a stimulator of the pluripotent cells in bone regrowth. Its preparation is much easier than the previous ones, as a haemostatic gelatin. Part of these factors is available for application in *sublime* surgical indications. For such a treatment remains expensive indications for their use must be deeply considered in the treatment strategy, keeping in mind *complex instead of a singular therapeutic effect* [9,10,20].

■ **Morphogenesis.** Stimulation of morphogenesis in the osteoblastic progenitor cells was widely studied in the break of the century. Basic sciences gave many new clinically important information. The importance of the adult forms derived from the stem cells is proven as well as their potential in tissue repair and molecular medicine. In the multicenter studies on molecular medicine three categories of the precursors of the cells existing in adults were discovered.

In the first category of precursors epiblast-like stem cells are found. They are able to differentiate into cells derived from all three embryonic layers: ecto-, meso- and endoderm.

Pierwsza kategoria komórek prekursorowych to epiblasto-podobne komórki pnia, posiadające potencjał formowania komórek ze wszystkich trzech listków zarodkowych; ektodermy, mezodermy i endodermy.

Drugą kategorię komórek prekursorowych stanowią trzy wyodrębnione typy komórki. Każda z tych trzech typów komórek odnosi się do specyficznego listka zarodkowego; ektodermy, mezodermy lub endodermy.

Trzecia kategoria komórek prekursorowych, progenitorowych zawiera znaczną liczbę komórek w różnych tkankach organizmu.

Te trzy typy komórek mogą być izolowane z tkanek u dorosłych. Komórki te mogą być odróżniane wzajemnie w odniesieniu do ich rozmiarów, wielkości w kulturze komórkowej, ekspresji genowej, markerów powierzchni komórkowej i potencjałem do różnicowania [20].

Piśmiennictwo dyskutuje także nad nowym znaleziskiem. Znalezisko to zawiera kariotypową analizę komórek listków zarodkowych; pojawianie się neuronów po implantacji dorosłych pluripotencjalnych komórek pnia, stosowanie dorosłych form komórkowych jako mechanizm transportu dla zewnętrznego materiału genetycznego. Podsumowując autorzy dyskutują nad potencjalną rolę dorosłych prekursorów komórkowych w budowie bloków dla odbudowy tkanek tak przyrównując proces do samochodu dostawczego dla medycyny molekularnej [20].

Charakteryzując zagadnienie autorzy stwierdzają, że komórki prekursorowe egzystują w różnych tkankach u dorosłych jako „wspólnota komórkowa” rozprzecznięta w wielu tkankach. Komórki prekursorowe wywodzące się od dorosłych dzielą się na trzy kategorie w zależności od ich potencjału do różnicowania. Te trzy kategorie komórek prekursorowych to epiblasto-podobne komórki pnia (*epiblast-like stem cells*), pochodne komórek zarodkowych (*germ layer lineage stem cells*) i komórki progenitorowe (*progenitor cells*). Epiblasto-podobne komórki pnia mają tendencje do pobudzania unaczyniania tkanek, np. w leczeniu zawałów serca, jak również mogą przekształcać się w komórki wydzielnicze trzustki mogące produkować insulinę. Pochodne komórek zarodkowych: pochodne ektodermalnych komórek zarodkowych wykazują powinowactwo do odbudowy komórek nerwowych. Pochodne mezodermalnych komórek zarodkowych wykazują powinowactwo do odbudowy chrząstki stawowej, kości i mięśni szkieletowych, jako przeszczepy tkankowe w transplantacji szpiku kostnego oraz rewaskularyzacji ognisk niedokrwienia. Endodermalne komórki zarodkowe roją nadzieję w leczeniu cukrzycy typu I [20].

Komórki progenitorowe u dorosłych stanowią liczne formy: wielopotencjalne, trzypotencjalne, dwupotencjalne lub jednopotencjalne, jako trzecia kategoria komórek prekursorowych u dorosłych. Komórki progenitorowe są zaprogramowane do poszczególnych typów tkanek. Komórki progenitorowe jednopotencjalne mają powinowactwo tylko do poszczególnych typów tkanek; myoblasty tylko do mięśni, chondroblasty tylko do chrząstki, a osteoblasty tylko do kości [20].

Second category completes of three types of cells, each originating from a specific embryonic layer, as mentioned above.

Third category presents a set of numerous progenitor cells existing in different tissues.

Cells of all three categories are extractable from adult's tissues and are distinguishable due to different individual and cultured sizes, gene expression, surface cell markers and their differentiation potentials [20].

Another new finding is discussed by many authors. It involves analysis of the embryonic layers cariotype: appearance of neurons after implantation of the adult pluripotent stem cells, use of the adult forms of cells as a meaning of transportation for the *external genetic material/signaling gene expression material of external (i.e.neuronal) origin*. A potential role of the adult progenitors in the creation of *blocks/scaffolds* for tissue repair is discussed comparing the mechanism to a delivery truck of molecular medicine [20].

The authors conclude describing this issue, that precursor cells exists as a “commonwealth” disseminated to various tissues of an adult. These cells are divided into 3 categories depending on their differentiation potential. The three categories of precursor cells include epiblast-like stem cells derived from the germ layer lineage stem cells and progenitor cells. Epiblast-like stem cells are able to induce angiogenesis in heart infarction treatment as well as to differentiate into β -cells of the pancreas producing insulin. Cells of embryonic ectoderm origin tend to regenerate neurons, meanwhile cells derived from mesoderm act in cartilage, bone and muscular tissue repair, bone marrow transplants, infarcted tissue revascularisation. Endodermal embryonic cells give hope in the treatment of type I, i.e. insulin-dependent diabetes [20].

Progenitor cells exist in an adult organism in various forms: pluri-, tri-, bi- and unipotent cells, as a third category of precursors. They are already programmed to act in a certain type of tissue. Unipotent progenitor cells show affinity to a one tissue; myoblasts act in the muscular tissue, chondroblasts in cartilages, osteoblasts just in bones [20].

It seems almost possible to inject pluripotent cells intravenously. Administration of the embryonic cells into the affected brain, bone marrow stromal cells transplants with FGF-2 and 8 *currently show new perspectives in treatment* [20].

Innovative applications of the stem cells from the adults are being developed in tissue engineering and molecular medicine. At least 40 histochemical, immunological and molecular methods are known and applicable to pass a cellular preparation through all three primary categories of cells into a final type of cell in a tissue [14,20].

The potential sources for the pluripotent cells in a fracture hematoma are at least few: progenitor layer of periosteum, diploe, stroma of bone marrow, osteon canals, surface of the trabeculae in a trabeculated i.e.

Praktycznie staje się niemal możliwe infuzyjne podawanie komórek pluripotencjalnych do krwi. Podawanie komórek embrionalnych do tkanek upośledzonych, np. mózgu. Implantacja komórek stromalnych szpiku kostnego z fibroblastycznym czynnikiem wzrostu-2, fibroblastycznym czynnikiem wzrostu-8 [20].

Innowacyjne przesłanki stosowania dorosłych komórek pnia znajdują swoje miejsce w inżynierii tkankowej i medycynie molekularnej.

Aktualnie badacze posiadają obiektywne histochemiczne, immunologiczne i molekularne próby weryfikacji i identyfikacji powyżej 40 separowanych typów komórek przechodzących wszystkie trzy pierwotne linie i mogące być indukowane w komórki danej tkanki [14,20].

Praktycznie istnieje wiele źródeł komórek pluripotencjalnych w krwiaku miejscu złamania. Należą do nich: warstwa rozrodcza okostnej, warstwa śródkostna, jamy szpikowe, kanały odżywcze, kanały osteonów, powierzchnie beleczek kości gąbczastej i zrąb szpiku. Jeżeli śródoperacyjnie komórki te wraz z krwiakiem nie zostaną doszczętnie usunięte, stanowiąc będą istotny potencjał wyjściowy wzrostu kostnego. Istotne biologicznie staje się zatem leczenie operacyjne bez otwierania miejsca złamania w zapobieganiu powikłań wzrostu złamań kości długich [12].

Na uwagę zasługują doniesienia z piśmiennictwa dotyczące roli integrzyn w odniesieniu do czynności osteoblasta. Współoddziaływanie to skutkuje powstawaniem geometrycznej struktury macierzy zewnątrzkomórkowej. Zewnątrzkomórkowa macierz oddziałuje na architekturę wzrostu kości. Integryna szczególnie pośredniczy w biochemicznych i fizykalnych procesach. Badając zewnątrzkomórkową macierz odnoszono efekty czynności komórkowych w produkcji fibronektyny. Nowa koncepcja dotyczy systemu biologicznego rozwoju materiału peptydów macierzy zewnątrzkomórkowej zlokalizowanej w odległości 58-73 nm ludzkich osteoblastów z pęcherzyków kostnych w kulturach mikroskopii fluorescencyjnej. Kwantyfikację białek i ekspresję genową badano w RT=PCR [4].

W procesie stymulacji wzrostu kostnego istotną wydaje się również optymalna równowaga biologiczna komórek kościogubnych i kościotwórczych na co zwracają uwagę autorzy piśmiennictwa. Relacja osteoklastów a kalcytoniny staje się szczególnie ważką. Zbadano, że aktywność osteoklasta zależy od zmiany jego kodu przez kalcytoninę, która tym samym przerywa aktywację osteoklasta, zmniejszając lub blokując tempo zaniku kostnego [7,8,9].

Wobec znanego faktu resorpcji końców odłamów kostnych w pierwszych dobach po złamaniu, która następuje około 50 mikrometrów na dobę i dziesięciokrotnie wolniejszego tempa odbudowy tkanki kostnej około 5 mikrometrów na dobę, blokująca resorpcję rola kalcytoniny zasługuje na uwagę i zastosowanie kliniczne [7].

spongy bone. Pluripotent cells in the fracture hematoma will play an important role in bone regrowth unless they're completely evacuated intraoperatively. Operative techniques avoiding direct manipulations between the fragments of a fracture thus become important in the biological meaning in prevention of impaired healing of the long bones [12].

Publications on the influence of integrins on osteoblasts seem to be important. Their interactions are playing a role in the creation of geometrical structure of extracellular matrix, which finally acts on the young bone architecture. Integrin mediates in both chemical and physical processes. While studying the extracellular matrix some cellular effects in fibronectin secretion were obtained. A new conception of a biological system of the extracellular matrix peptides formation in 58-73nm distance from the osteoblasts is developed from the fluorescent microscopy studies of the cells cultured from human *bony vesicles*. Peptides are quantified and gene expression is performed in RT=PCR [4].

Various authors point at specific balance between osteoblasts and osteoclasts in the stimulation of bone regrowth. Even more important seems to be an interaction between the osteoclasts and calcitonin. Calcitonin affects coding in the osteoclast thus inhibiting cells activity and declining or completely stopping bone atrophy [7,8,9].

An unmatched bone atrophy in the fracture as fast as 50 $\mu\text{m/day}$ vs. 10 $\times$ slower (5 $\mu\text{m/day}$) bone creation in the first days after injury and inhibiting power of calcitonin seem to be interesting and are clinically applicable [7].

PIEZOELECTRIC STIMULATION – HYDROXYAPATITE CRYSTALS

Histochemical processes and morphogenesis form a basis for collagen type I formation in the microenvironment of regrowth initiation. Development of these fibers is crucial for bone healing due to their further staining with hydroxyapatite crystals. This process is clinically observed 6-8 weeks after the injury. Crystals possess a piezoelectric potential evoked by either tensile or compressive forces. Subsequent and countercurrent compressions and tensions of the crystals evoke ions' including calcium and phosphates migrations in the coming stages of healing [2].

The stabilization method of the fragmented bone parts is then important to facilitate compression in the axial skeleton (usually experiencing compression loads) and tensile stabilization in the appendicular skeleton (physiologically affected by weight tension while hanging). Tension and compression effects are genetically determined thus stand for genetic stimuli of the bone regrowth; these rules should be considered during planning of stabilization of the reset fragments. When these

STYMULACJA PIEZOELEKTRYCZNA – KRYSZTAŁY HYDROKSYAPATYTU

Procesy histochemiczne i morfogenezy stanowią podstawę formowania się włókien kolagenu typu pierwszego w środowisku inicjacji zrostu kostnego. Obecność tychże włókien jest podstawą odkładania się na ich łańcuchach kryształów hydroksyapatytu. Klinicznie proces ten występuje około 6-8 tygodni po złamaniu. Kryształy zgodnie z prawami fizyki posiadają właściwości piezoelektryczne w następstwie ich naprężeń; dociskania lub rozciągania. Możliwość naprzemiennych sił dociskania bądź rozciągania tychże kryształów stanowi podstawę wędrówki jonów, w tym wapnia i fosforu, w obrębie kolejnego okresu zrostu kostnego [2].

Istotnym jest zatem odpowiedni dobór stabilizacji odłamów kostnych szkieletu osiowego (obciążanego), by docisk odłamów w procesie leczenia był możliwy, a w obrębie szkieletu obwodowego (wiszącego) stabilizacja nie powinna blokować sił rozciągających związanych z ciężarem kończyny. Elementy docisku, czy rozciągania odłamów są genetycznie uwarunkowane i stanowią tym samym genetyczną stymulację zrostu kostnego, o czym winniśmy pamiętać w planowaniu stabilizacji odłamów kostnych. Pomijanie tego elementu może być przyczyną zaburzeń zrostu kości. Wspomniany proces stanowi element stymulacji mechanicznej zrostu kości.

Z wielu dotychczas opisanych na przestrzeni lat metod biofizycznych, stymulacji zrostu kości; pole magnetyczne i elektroterapia bazują na wprowadzaniu różnicy potencjałów w środowisku procesu zrostu kości co wydaje się nie w pełni naśladować efekt piezoelektryczny czy też prawo Basseta [2,3,6,16,17,19].

UNACZYNIENIE KOSTNINY

Badania wielośrodkowe potwierdzają istotną rolę unaczynienia, a tym samym utlenowania nowo tworzącej się kostniny, na tempo i jakość zrostu kostnego. Warunki postępu zrostu kości długich zależą jak wiadomo od miejsca, typu i charakteru złamania, pierwotnych powikłań i potencjału biologicznego chorego, co jest wprawdzie powszechnie znane, a mimo tego niedoceniane w procesie leczenia. Elementy te nierzadko stanowią przyczynę do zaburzeń zrostu kości, których zasadniczym powodem jest zaburzenie unaczynienia zarówno końców odłamów kostnych jak i nowopowstającej kostniny. W miejscu złamania występują zaburzenia unaczynienia miejscowe pierwotne końców odłamów wynikające z siły urazu powodującego różną rozległość urazowych uszkodzeń naczyń szpiku, śródkostnych i przykostnych, na których rozległość i stopień uszkodzenia nie mamy wpływu [18].

Nieodpowiednie nastawienie, niewłaściwa stabilizacja, diastaza odłamów, zakażenie pooperacyjne, powikłania zakrzepowo-zatorowe są przyczyną wtórnych

rules are disobeyed an impaired healing may develop. It is an element of mechanical stimulation of the bone healing.

Different biophysical methods described in the last years, like magnetic field and electrostimulation are based on introducing potential difference into the environment imitating piezoelectric phenomenon or Bassets law [2,3,6,16,17,19].

VASCULARISATION OF CALLUS

The role of vascularisation of a newly created callus and indirectly its oxygenation is proven in multicenter studies. Conditions of progress in long bone regrowth such as localization, character of a fracture, early complications, individual biological competence are commonly known, still being underestimated as important for correct healing. They may cause disturbances in bone healing through impaired vascularisation of the free surfaces of abrupted fragments and of a new callus. Local circulatory disorders develop in the fractured end elements of a bone as a result of the breaking forces' action; size of an injury determines the extent of the bone marrow, diploe and periosteal vessels lesions and stays beyond our influence [18].

Missed setting of a fracture, inadequate stabilization, diastasis of the fragments, postoperative wound infections, emboliae and thromboses in the affected extremity cause secondary complications, which can be controlled and prevented in various stages. Local osteoporosis can thus be avoided.

Another set of factors complicating local vascularisation in a fractured bone are the general conditions of an organism such as smoking and/or alcohol habit, atherosclerosis, diabetes, circulatory insufficiency. These factors can also be controlled, so impaired healing of a fracture can also be prevented. Influence of nicotine, a known risk factor, on impaired healing has been traced in a prospective multicenter study, including from the soft tissues up to bones. In the study, after tibial osteotomy until the external stabilization pins' evacuation complications like impaired wound healing, creation of a false joint, septic arthritis, thrombophlebitis, nerve lesion, infection of the stabilising pins were observed. Statistical analysis shown that, smokers require prolonged use of external stabilizers, general risk of complications is doubled when compared to non-smokers. Multivariate analysis gave results on significant rise of preoperative risk in smokers [5].

Another studies deal with a group of issues related to substantial stimulation of regrowth. Individual calcium-phosphate turnaround competence with a special consideration of the role of hormones and group D vitamins action. Such substantial stimulation is also a matter of vascularisation in the callus [18].

uszkodzeń miejscowego unaczynienia. Na te przyczyny uszkodzenia unaczynienia kości mamy wpływ, a zatem w różnym stopniu możemy im zapobiegać, zapobiegając jednocześnie zaburzeniom zrostu kości.

Kolejną przyczynę zaburzenia unaczynienia w miejscu złamania stanowią czynniki ogólnoustrojowe takie jak: nikotynizm, alkoholizm, miażdżyca, cukrzyca, niewydolność krążeniowo oddechowa.

Przeprowadzono badania prospektywne, wieloośrodkowe w zakresie wpływu nikotynizmu jako znanego czynnika ryzyka na powikłania pooperacyjne, od zaburzenia gojenia tkanek miękkich do zaburzeń zrostu kości.

Uwzględniano występujące powikłania od operacji – osteotomii kości piszczelowej, do usunięcia pinów w stabilizacji zewnętrznej goleni: zaburzenia gojenia rany pooperacyjnej, staw rzekomy, septyczne zapalenie stawu, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie nerwu, infekcja wokół pinów. Materiał badawczy został opracowany statystycznie. Chorzy palący mieli utrzymany stabilizator zewnętrzny dłużej, niż niepalący. U palących było dwa razy więcej powikłań niż u niepalących. Analiza wielowariantowa wykazała znaczne zwiększenie ryzyka przedoperacyjnego u palących [5].

Kolejne badania odnoszą się do grup zagadnień istotnych w procesie leczenia zaburzeń zrostu kości. Jednym z zagadnień jest stymulacja budulcowa zrostu kości. Dotyczy ona jakości osobniczej gospodarki wapniowo-fosforanowej z uwzględnieniem niezwykle istotnej roli hormonów i witamin z grupy D oraz optymalizacji diety. Te elementy stymulacji zrostu również wiążą się z jakością unaczynienia kostniny [18].

ZABURZENIA ZROSTU A KRWIAK POURAZOWY

Według piśmiennictwa, w procesie leczenia zaburzeń zrostu kości istotnym biologicznie jest spowodowanie obecności komórek pluripotencjalnych w miejscu zaburzenia zrostu z jednoczesnym przywróceniem warunków doktrynalnie zgodnych stymulacji zrostu kostnego. Autorzy proponują realizację tego celu na drodze mechanicznej lub biofizycznej. Osteosynteza śródszpikowa z rozwieraniem jamy szpikowej jest w istocie dekortykacją wewnętrzną, prowokującą krwiak zawierający komórki progenitorowe. Ten mechaniczny sposób postępowania winien być uzupełniony stymulacją zrostu poprzez docisk ołamów podczas chodu, co doprowadzić ma do metaplastji komórkowej w kierunku osteoblastów [9,11].

Biofizyczne sposoby prowokacji komórek progenitorowych w miejscu zaburzenia zrostu kostnego, to te które są w stanie wywołać krwiak w miejscu zaburzenia zrostu. Jednym z podstawowych zabiegów wydaje się być zastosowanie fal wstrząsowych w leczeniu zrostów opóźnionych i stawów rzekomych kości długich. Zastosowano fale wstrząsowe wyzwalane pozaustrojowo (litotrypsje) u chorych ze stawami rzekomymi i zrostami opóźnionymi złamań kości długich. Aplikowano jednocześnie 1500-3000

DISTEMPER OF REGROWTH AND POSTTRAUMATIC HEMATOMA

Bibliographic studies show, that existence of the pluripotent cells with other principles of healing in a fracture's fissure is an important biological condition of bone regrowth. Both mechanical and biophysical methods are postulated by those authors. *Endomedullary* osteosynthesis with medullary cavity drilling is in fact a form of internal decortication evoking a hematoma, which contains the progenitor cells. Such a mechanical method should be followed by another stimulant – fragments' compression during walking, which finally will result in metaplastic conversion of the cells to osteoblasts [9,11].

Biophysical stimulants of the progenitor cells are able to cause a hematoma in the place of a lesion. One of the basic methods is use of impulse waves. Applied as a single dose of extracorporeal (lithotripsy) 1500-3000 high energy waves in the patients affected by delayed regrowth or having a false joint showed no complications and 100% efficacy. No anesthesia was required and a regrowth developed in all patients [1,19].

Another way of stimulation is application of pulsate ultrasound waves of low frequency in non-operative treatment of false joints. A daily 20min dose of pulsate ultrasound (1,5Mhz, 30mW/cm²) is advised by some authors in different bones fractures. They performed clinical and radiological examinations after 4,8,12,16,20 and 24 weeks, until a recovery was diagnosed [13].

CONCLUSIONS

Biology of bone regrowth is expressed through cellular basics and principles of orthopedic management.

Contemporary pathogenetic conceptions brought many novelties in the cellular processes of bone regrowth physiology which allowed for deep understanding of pathology in healing of the bones.

Histomorphogenesis of the bone regrowth completes of two phases. First is histochemical stimulation phase, until hydroxyapatite crystal stain collagen type I in a callus; second is piezoelectric stimulation of the mentioned crystals, occurring 6-8 weeks after an injury and lasting to a complete restitution. Both histomorphogenetic phase and callus formation can be disturbed during bone recovery even iatrogenically.

Biologically shortening of natural repair duration in bone regrowth is impossible. Optimization of regrowth time means elimination of the possible harmful factors in the subsequent phases of bone repair.

Optimal time of bone recovery is an effect of compatibility of the biological and mechanical conditions in the fissure of the fracture. Mechanics in the treatment of bone fractures must support biology of the regrowth. Many factors facilitate bone regrowth in human organ-

fal o duże energii. Znieczulenie nie było potrzebne. Powikłań nie obserwowano. Zrost kości uzyskano u wszystkich chorych [1,19].

Kolejnym opisywanym zabiegiem są pulsacyjne ultradźwięki o niskiej częstotliwości w nieoperacyjnym leczeniu stawów rzekomych. Według piśmiennictwa, zastosowano 20 minutową codzienną aplikację pulsacyjnych ultradźwięków o niskiej częstotliwości (częstotliwość 1,5 MHz intensywność 30mW/cm²) z powodu stawów rzekomych różnych kości. U chorych wykonywano badania kliniczne i radiologiczne po 4,8,12,16,20 i 24 tygodniach, aż do wygojenia złamania [13].

PODSUMOWANIE

Biologia zaburzeń zrostu kości znajduje wyraz zarówno w podwalinach komórkowych jak i zasadach doktrynalnych postępowania ortopedycznego.

Współczesne poglądy patogenetyczne wniosły wiele nowego w zakresie istoty procesów komórkowych fizjologii zrostu kostnego, pozwalając na zrozumienie głębokich podstaw patologii zrostu.

Histomorfogeneza zrostu tkanki kostnej odnosi się do podstawowych dwóch faz; pierwsza to faza stymulacji histo-chemicznej, do czasu aplikacji kryształów hydroksyapatytu (kolagen I), trwająca około 4-6 tygodni oraz faza druga stymulacji piezoelektrycznej kryształów tegoż hydroksyapatytu po 6-8 tygodniach od złamania do czasu zrostu kości. Do zaburzeń zrostu kostnego dochodzić może zarówno w okresie histomorfogenezy jak i kształtowania kostniny również z powodów jatrogennych.

Biologicznie, skrócenie czasu trwania biologicznych procesów zrostu kostnego nie jest możliwe. Optymalizacja czasu zrostu, to eliminacja czynników uszkadzających procesy reparacyjne w kolejnych fazach zrostu kostnego.

Optymalny proces fizjologicznego rozwoju kostniny w szczelinie złamania jest wypadkową zgodności warunków biologicznych i mechanicznych. Mechanika leczenia złamań winna sprzyjać biologii zrostu kostnego. W organizmie człowieka istnieje wiele czynników ułatwiających wygojenie złamania nie należy im przeszkadzać, a pomagać i uzyska się sukces leczniczy.

W sytuacji zaburzeń zrostu kości koniecznym staje się logiczna weryfikacja czynników sprawczych, takich jak obiektywizacja zespoleń, weryfikacja chorób współistniejących, szczególnie zaburzeń hormonalnych (ch. tarczycy, cukrzyca), ocena niedoboru i uzupełnienie preparatów aktywnego biologicznie wapna i fosforu, dostarczenie komórek osteogennych na drodze mechanicznej, biofizycznej czy przeszczepów autogenicznego szpiku oraz w przypadku niedoborów „budulca” uzupełnienie przeszczepami kostnymi auto lub allogenicznymi.

Docelowy plan leczenia operacyjnego uwzględnić winien stan ogólny chorego, choroby współistniejące, możliwości rekonstrukcji, odpowiednią kwalifikację,

ism. They should be supported instead of disturbed to reach therapeutic success.

In a malfunction of regrowth a logic verification of the causes like objectification of osteosynthesis, concomitant diseases' analysis (especially hormonal disorders of thyroid or pancreas) is necessary. Biologically active forms of calcium and phosphate's deficiency and supplementation must be evaluated. Osteogenic cells and substrates delivery by means of mechanical and biophysical methods as well as autogenic bone marrow transplantation. In cases of substantial deficiency auto- and allogenic bone transplants should be performed.

In the total plan of patient's surgery, his general condition concomitant diseases, reconstruct ability must be considered. Proper qualification for surgery, instrumentation and skills as well as experience of surgical team are also important, as well as age, profession and foreseeable further mobility of a patient.

Following the biology of fracture healing allows for easier decision making in therapy.

Progress in tissue engineering and gene therapy rise the chances for new therapies in compound regrowth disturbances in long bones.

dostępność instrumentarium, doświadczenie zespołu leczącego, wiek i zawód chorego oraz domniemana przyszła wydolność ruchową.

Uwzględnianie biologii gojenia złamań, znacznie ułatwia wybór właściwej drogi postępowania leczniczego.

Rozwój zagadnień w dziedzinie inżynierii tkankowej i terapii genowej zwiększa szanse na możliwości leczenia złożonych problemów zaburzeń zrostu kości długich.

Piśmiennictwo:

1. Bara T., Synder M., Studniarek M.: Zastosowanie fal wstrząsowych w leczeniu zrostów opóźnionych i stawów rzekomych kości długich. *Ortop. Traumatol. Rehab.*, 2000;2(4), :54-57.
2. Bassett CA et al.: Augmentation of bone by inductively coupled electromagnetic fields. *Science*, 1974;184: 575-7.
3. Brighton CT. Pollach SR.: Treatment of recalcitrant nonunion with a capacitively coupled electrical field. *J Bone Joint Surg. (Am)*, 1983;67:577-85.
4. Cavalcanti A et al.: Geometric organization of the extracellular matrix in the integrin-mediated adhesion and cell function in osteoblast. *Prog. Orthod.*, 2005;6(2):232-7.
5. Dahl A.W., S. Toksving-Larsen: Cigarette smoking delays bone healing: A prospective study of 200 patients operated on by the hemicallotaxis technique. *Acta Orthopædica Scandinavica*, June 2004;347-351.
6. Dunn AW., Ruch GA.: Electrical stimulation in treatment of delayed union and none union of fractures and osteotomies. *South Med. J.*, 1984;77:1530-4.
7. Einhorn TA.: Current concepts revise: enhancement of fracture healing. *J Bone Joint Surg.*, 1995;77A:940-56.
8. Gaździk T.Sz.: Zakażenia w ortopedii. Urban&Perner, 2004.
9. Górecki A.: Czynniki wzrostu i tkanka kostna. Warszawa, 2004.
10. Miyamoto K. et al.: Anti-adhesion properties of a thrombin-based hemostatic gel laminectomy model: a biomechanical, biochemical and histomorphotical. *Spine*, 2006; Feb. 15;31(4):91-7.
11. Niedziółka Jerzy: Osteosynteza śródstypikowa w leczeniu zaburzeń zrostu kości długich. *Chir. Narz. Ruchu*, 2000; 65(4):427-430
12. Owen M.: Marrow stromal cells. *J. Cell Sci. Suppl.*, 1988;10:63-76.
13. Pigozzi F. et al.: Low-intensity pulsed ultrasound in the conservative treatment of pseudoarthrosis. *J. Sports Med Phys Fitness*, 2004; 44:173-8
14. Rayes M. et al.: Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109:337-46.
15. Sabri A. et al.: The treatment of infected tibial nonunion with aggressive debridement and internal bone transport. *Military Medicine*, 2002;167,12:978-981.
16. Scott G., King JB.: A prospective double blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of nonunion of long bone. *J Bone Joint Surg. (Am)*, 1984;76:820-6.
17. Sharrad WJW.: A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg. (Br)*, 1990;72:347-355.
18. Soucacos PN et al.: Vascularized bone grafts for the management of non-union. *Injury*, 2006; Apr., 37(suppl 1):41-50
19. Valchanou VD., Michallov P.: High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int. Orthop.*, 1991;15:181-4.
20. Young H.E. et al.: Adult-derived stem cells and their potential for use in tissue repair and molecular medicine. *J. Cell. Mol. Med.*. Vol.9, no 3, 2005 ;753-769.

References:

1. Bara T., Synder M., Studniarek M.: Zastosowanie fal wstrząsowych w leczeniu zrostów opóźnionych i stawów rzekomych kości długich. *Ortop. Traumatol. Rehab.*, 2000;2(4), :54-57.
2. Bassett CA et al.: Augmentation of bone by inductively coupled electromagnetic fields. *Science*, 1974;184: 575-7.
3. Brighton CT. Pollach SR.: Treatment of recalcitrant nonunion with a capacitively coupled electrical field. *J Bone Joint Surg. (Am)*, 1983;67:577-85.
4. Cavalcanti A et al.: Geometric organization of the extracellular matrix in the integrin-mediated adhesion and cell function in osteoblast. *Prog. Orthod.*, 2005;6(2):232-7.
5. Dahl A.W., S. Toksving-Larsen: Cigarette smoking delays bone healing: A prospective study of 200 patients operated on by the hemicallotaxis technique. *Acta Orthopædica Scandinavica*, June 2004;347-351.
6. Dunn AW., Ruch GA.: Electrical stimulation in treatment of delayed union and none union of fractures and osteotomies. *South Med. J.*, 1984;77:1530-4.
7. Einhorn TA.: Current concepts revise: enhancement of fracture healing. *J Bone Joint Surg.*, 1995;77A:940-56.
8. Gaździk T.Sz.: Zakażenia w ortopedii. Urban&Perner, 2004.
9. Górecki A.: Czynniki wzrostu i tkanka kostna. Warszawa, 2004.
10. Miyamoto K. et al.: Anti-adhesion properties of a thrombin-based hemostatic gel laminectomy model: a biomechanical, biochemical and histomorphotical. *Spine*, 2006; Feb. 15;31(4):91-7.
11. Niedziółka Jerzy: Osteosynteza śródstypikowa w leczeniu zaburzeń zrostu kości długich. *Chir. Narz. Ruchu*, 2000; 65(4):427-430
12. Owen M.: Marrow stromal cells. *J. Cell Sci. Suppl.*, 1988;10:63-76.
13. Pigozzi F. et al.: Low-intensity pulsed ultrasound in the conservative treatment of pseudoarthrosis. *J. Sports Med Phys Fitness*, 2004; 44:173-8
14. Rayes M. et al.: Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109:337-46.
15. Sabri A. et al.: The treatment of infected tibial nonunion with aggressive debridement and internal bone transport. *Military Medicine*, 2002;167,12:978-981.
16. Scott G., King JB.: A prospective double blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of nonunion of long bone. *J Bone Joint Surg. (Am)*, 1984;76:820-6.
17. Sharrad WJW.: A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg. (Br)*, 1990;72:347-355.
18. Soucacos PN et al.: Vascularized bone grafts for the management of non-union. *Injury*, 2006; Apr., 37(suppl 1):41-50
19. Valchanou VD., Michallov P.: High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int. Orthop.*, 1991;15:181-4.
20. Young H.E. et al.: Adult-derived stem cells and their potential for use in tissue repair and molecular medicine. *J. Cell. Mol. Med.*. Vol.9, no 3, 2005 ;753-769.

- ❑ Received: 17.07.2006
- ❑ Accepted: 04.09.2006
- ❑ Published: 06.09.2006