

CIJELJENJE KOŠTANOGA TKIVA

Healing of bone tissue

Ozren Smolec, Petar Džaja, Nika Brkljača Bottegaro, Mario Kreszinger, Marko Pećin, Krešimir Severin, Josip Kos



Sažetak

Koštano cijeljenje složeni je fiziološki proces koji podrazumijeva koordinirano djelovanje većega broja stanica i njihovih prekuzora kao odgovor na ozljedu, a posljedica je potpuna obnova jednakovrijednoga koštanog tkiva te preuzimanje fiziološke funkcije tog tkiva. Tijekom cijeljenja dolazi do reakcije četiriju različitih čimbenika: periosta, kosti, koštane srži i okolnoga mekog tkiva. Osim spomenutih čimbenika optimalno cijeljenje kosti ovisi i o prisutnosti čimbenika rasta, hormona, nutrijenata, opskrbi kisikom, pH te mehaničkoj stabilnosti na mjestu ozljede. Koštanu reakciju, histološki gledano, možemo podijeliti na primarno i sekundarno koštano cijeljenje.

Ključne riječi: proces cijeljena koštanog tkiva, čimbenici optimalnog cijeljenja kosti.

Abstract

Bone healing is characterized by a series of molecular, cellular, and tissue transformations consisting of resorption and formation of hard and soft tissues. Mineralized tissue remodeling in fracture repair involves the activity of various cells and tissues such as periost, bone marrow, bone and soft tissues. In addition to these factors optimal bone healing depends on presence of growth factors, hormones, oxygen supply, pH and mechanical stability on bone fracture site. Bone healing process can be divided in primary and secondary bone healing.

Key words: bone healing process, optimal bone healing factors

Primarno (angiogeno) koštano cijeljenje

Primarno koštano cijeljenje moguće je samo u uvjetima gotovo potpunoga mirovanja ulomaka, što podrazumijeva odgovarajuću operacijsku tehniku i metodu koja će ostvariti anatomsku repoziciju i stabilnu osteosintezu s infragmentarnom kompresijom. S obzirom na razmaknutost lomne pukotine, primarno koštano cijeljenje podijelili smo na kontaktno i pukotina-sto cijeljenje. Pri kontaktnomu cijeljenju mezenhimalni elementi ne urastaju ni od strane periosta ni od strane endosta, a rendgenološki se u prva četiri tjedna ne uočavaju nikakve promjene u području prijeloma. Nakon četvrtoga tjedna osteon izravno urašćuje iz jednoga koštanog ulomka u drugi, pri čemu je usmjeren aksijalno na uzdužnu osovinu kosti. Na rubovima osteona pojavljuju se osteoblasti i deponiraju osteoid stvarajući na taj način lamelarnu kost. Opisani proces nazivamo Haversovom pregradnjom, a ona podrazumijeva istodobno spajanje i rekonstrukciju kosti. Ako na mjestu izravnoga kontakta zaostaju pukotine, govorimo o pu-

kotinskom cijeljenju, gdje osteoblasti deponiraju osteoid unutar pukotine tijekom prvih osam dana. U istom razdoblju u pukotinu urastaju krvne žile, a lamelarna se kost stvara okomito na uzdužnu osovinu kosti. Zatim se popriječno postavljene lamele pregrađuju aksijalno usmjerenim osteonima po načelu Haversove pregradnje istim procesom kao i prilikom kontaktnoga primarnog cijeljenja, što objašnjava znatno duže trajanje pukotina-stoga cijeljenja. Značajka je pukotina-stoga i kontaktnoga primarnoga koštanog cijeljenja odsutnost stvaranja kalusa i primarna osifikacija bez stvaranja hrskavice i veziva, a brzina koštanoga cijeljenja u tom slučaju ovisit će o odnosu između površine kontakta i širine pukotine između ulomaka (Šišljagić, 2000.).

Sekundarno koštano cijeljenje

Sekundarno koštano cijeljenje zasniva se na reakciji kosti, okolnoga mekog tkiva te periosta kao vjerojato najvažnijega čimbenika tog procesa (Oni, 1997., Iwaki i sur., 1997.).

Dr. sc. Ozren SMOLEC, dr. med. vet., viši asistent, dr. sc. Petar DŽAJA, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Nika BRKLJAČA BOTTEGARO, dr. med. vet., znanstveni novak, dr. sc. Mario KRESZINGER, dr. med. vet., izvanredni profesor, Marko PEĆIN, dr. med. vet., asistent, dr. sc. Krešimir SEVERIN, dr. med. vet., docent, dr. sc. Josip KOS, dr. med. vet., redoviti profesor

Međudjelovanje spomenutih struktura podloga je za urastanje kapilara i fibroblasta iz periosta, koštane srži i okolnoga mekog tkiva. Tada započinje fibroblastična reparacija oko mjesta prijeloma. U nastavku dolazi do migracije hondroblasta i osteoblasta iz periosta i endosta, ali i fibroblasta, koji se pod utjecajem raznih čimbenika rasta mogu diferencirati u hondroblaste i osteoblaste. Krajem prvoga tjedna novoumnožene stanice stvaraju privremenu koštanu vezu između ulomaka koju nazivamo hrskavični kalus ili prokalus (Šišljagić, 2000.). Taj mekani kalus nastao je enhondralnom osifikacijom i nalazimo ga unutar prijelomne pukotine, za razliku od tvrdoga kalusa koji je nastao intramembranoznom osifikacijom i nalazi se u perifernom dijelu prijeloma (Einhorn, 1998.). Sekundarno koštano cijeljenje traje znatno duže od primarnoga. Stvaranje kalusa kod konzervativnoga liječenja poželjna je pojava jer djeluje s jedne strane kao biološka udloga, a s druge je strane biološki potencijal za regeneraciju koštanoga tkiva (Šišljagić, 2000.).

Stadiji cijeljenja kosti

Neposredno nakon prijeloma dolazi do znatnoga krvarenja iz traumatski prekinutih krvnih žila unutar kosti, oštećenoga periosta i okolnoga mekanog tkiva, a krvni ugrušak okružuje frakturirano koštano tkivo i okolne dijelove mekanoga tkiva (Šišljagić, 2000.). Inicijalni stadij krvarenja dovodi do stvaranja fibrinskoga ugruška između prijelomnih ulomaka uz uspostavljanje slabe početne mehaničke stabilnosti. U prva dva dana dolazi do progresivnoga raspadanja eritrocita, što osigurava trajan sterilni upalni podražaj, koji dovodi do vazodilatacije okolnih krvnih žila (hiperemija), edema i infiltracije leukocitima (uglavnom neutrofilima). Nakon dva dana neutrofilima se pridružuje veliki broj makrofaga, koji započinju fagocitozu nekrotičnoga i devitaliziranoga tkiva (Šišljagić, 2000.). Novostvoreni fibrinski ugrušak izvor je molekula koje dovode do kaskade staničnih promjena važnih u cijeljenju koštanih prijeloma. Glavnu ulogu u početnoj fazi cijeljenja imaju citokini (IL-1, IL-6), trombociti, koštani morfogenetski proteini i mezenhimalne zametne stanice. Upalne stanice secerniraju IL-1, IL-6 i TNF-alfa, koji djeluju kemotaksijski na druge upalne stanice i aktivaciju zametnih stanica (Kon, 2003.). Cho i sur. (2002.) utvrdili su da je najveća koncentracija IL-1 i IL-6 prvoga dana nakon prijeloma, dok je treći dan gotovo neznatna. Istodobno, trombociti aktivirani trombinom i subendotelijalnim kolagenom secerniraju signalne molekule PDGF i TGF- β , koje su važne u regulaciji stanične proliferacije i diferencijacije te potiču procese kemotaksije i angiogeneze putem kojih se stvaraju nove krvne žile i uspostavlja cirkulacija kao osnovni preduvjet koštanoga cijeljenja (Alini i sur., 1996., Glowacki, 1998.). Osim toga, urastanje

novih krvnih žila u formirajući kalus regulirano je FGF, VEGF i angiopoetinom 1 i 2 (Gerstenfeld i sur., 2003., Lieberman, 2002.). Sljedeći čimbenik važan kod cijeljenja kosti mezenhimske su zametne stanice koje se nalaze u kambijskom sloju periosta. Naime, pod utjecajem BMP-ova počinje diferencijacija zametnih u osteoprogenitorske stanice. Dokazano je da BMP 2, 6 i 9 imaju važnu ulogu pri diferencijaciji mezenhimalnih zametnih stanica u osteoprogenitorske stanice. U sljedećoj fazi osteoprogenitorske stanice pod utjecajem BMP 2, 4, 7 i 9 postaju osteoblasti te konačno osteociti (Einhorn, 1998.).

Auxhasen je 1907. godine utvrdio da se cijeljenje kosti odvija u pet faza:

1. faza upale
2. faza stvaranja granulacijskoga tkiva
3. faza stvaranja kalusa
4. faza preoblikovanja
5. faza oblikovanja.

Kalus

Proces stvaranja kalusa karakteriziran je daljnjom diferencijacijom i proliferacijom osteogenih i hrskavičnih stanica, koje sintetiziraju ekstracelularni organski matriks koštanoga i hrskavičnoga tkiva (Nadinć, 2000.). Osteoblasti koji se pojavljuju u procesu cijeljenja potječu iz dvaju različitih izvora. Jedan su izvor determinirane koštane stanice (*Determined Osteogenic Precursor Cells – DOPC*), koje su sposobne stvarati koštano tkivo bez dodatnoga stimulansa, a potječu iz periosta, endosta i koštane srži. Druga su vrsta stanica nediferencirane mezenhimalne stanice koje nazivamo induktibilne koštane stanice (*Inducible Osteogenic Precursor Cells – IUPC*). Posjeduju sposobnost diferenciranja u koštane stanice pod utjecajem hormonskih ili mehaničkih faktora, a potječu iz okolnih mišića i mišićnih ovojnica (Huth, 1989.). Tako sredinom drugoga tjedna hrskavični kalus premošćuje lomnu pukotinu. Oko devetoga dana nakon prijeloma nalazimo veći broj hondrocita u stanju mitoze, a krajem drugoga tjedna stanična je proliferacija znatno smanjena. Sada hipertrofični hondrociti s formiranim vezikulama postaju dominantan stanični tip u hrskavičnom kalusu. Stanične vezikule sadrže u sebi enzime, čiji sadržaj ubacuju u ekstracelularni matriks pripremajući ga za kalcifikaciju (Anderson, 1995.). Najzastupljeniji proteolitički enzimi koji pripremaju kalus za kalcifikaciju jesu kolagenaze, gelatinize, stromelizini i alkalna fosfataza. Kod štakora u vrijeme mineralizacije kalusa zapažen je znatan porast aktivnosti alkalne fosfataze i neutralne proteaze. Mineralizacija kalusa rezultat je specifične aktivnosti stanica koje izlučuju matriks s velikom količinom kolagena tipa I, koji ima u

pravilnim razmacima raspoređene rupičaste zone. Te zone između niti kolagena mjesta su odlaganja kristala kalcijeva hidroksiapatita (Einhorn, 1991.). Početnim mjestom kalcifikacije unutar kalusa smatraju se kolageni fibrile, matriksne vezikule ili dezintegrirani proteoglikani. Histokemijski je utvrđeno da mitohondriji hondrocita služe kao spremište kalcija, što implicira njihovu važnu ulogu u kalcifikaciji matriksa hrskavičnoga kalusa (Iannotti i sur., 1989). Tijekom enhondralnoga koštanog cijeljenja u ekstracelularnom matriksu kalusa nalazimo dva tipa proteoglikana. U ranom razvojnem kalusu fibroblasti izlučuju dermatan sulfat, dok u drugom tjednu kao produkt hondrocita nalazimo kondroitin-4-sulfat (Mandracchia i sur., 2001.). U koštanom cijeljenju važnu ulogu imaju kolageni. Tijekom početnih faza cijeljenja tip I kolagena zastupljen je u malim količinama, no već četrnaestoga dana od prijeloma postaje dominantan tip kolagena. Kolagen tipa II značajno je zastupljen u mekom kalusu i periostu do devetoga dana nakon prijeloma. Tip III kolagena nalazimo na periostu, a služi kao sredstvo za migraciju osteoprogenitorskih stanica i uspostavljanje kapilarne krvožilne opskrbe (Knight, 2000.). Uočeno je da kolageni tipa V i IX reguliraju rast i orijentaciju tipa I i II kolagenih vlakana u hrskavičnim i nehrskavičnim tkivima. Kolagen tipa X izlučuju hipertrofirani hondrociti prije početka kalcifikacije te on ne pripada skupini vlaknatih kolagena (Sutmuller, 1997.). Važnu ulogu u mineralizaciji kalusa imaju i nekolageni proteini ekstracelularnoga matriksa: osteokalcin, osteopontin, osteonektin i fibronektin.

Osteokalcin je specifični koštani protein koji sintetiziraju osteoblastične stanice u subperiostalnoj kosti nastaloj intramembranoznom osifikacijom. Njegova je uloga omogućiti spajanje kalcijevih iona i hidroksiapatitne površine. Pojavljuje se od 9 do 11 dana, a najvišu razinu postiže 15 dana od dana prijeloma (Stafford, 1994., Giachelli, 2000.).

Osteopontin je protein ekstracelularnoga matriksa koji ima važnu ulogu u staničnom povezivanju. On sudjeluje u interakciji s CD 44 multifunkcionalnim glikoproteinima površine stanica na koji se vežu fibronektin, hijaluronska kiselina i kolagen tipa I (Nakamura i sur., 1995.). Metodom *in situ* hibridizacije osteopontin je dokazan subperiostalno u osteocitima i osteoprogenitorskim stanicama (Hirakawa i sur., 1994., Yamazaki i sur., 1997.).

Osteonektin nalazimo u proliferiranim i hipertrofiranim hondrocitima početkom intramembranozne i hondralne osifikacije. Ne nalazimo ga u hrskavičnom matriksu, što upućuje da više utječe na staničnu funkciju negoli na stabilizaciju matriksa. Osteonektin doseže najvišu razinu u kalusu devetoga dana od dana prijeloma (Nakase, 1998., Yamazaki i sur., 1997.).

Fibronektin posreduje u povezivanju i migraciji sta-

nica te je važan čimbenik u procesima tkivnoga rasta i reparacije. Izlučuju ga različiti tipovi stanica kalusa kao što su fibroblasti, hondrociti i osteoblasti. Nalazimo ga u frakturnom hematomu unutar tri dana nakon prijeloma, a smatra se da je njegova uloga važna pri ulaganju vlakana u hrskavični matriks (Bourghol i sur., 1996.).

Opisanim djelovanjem između staničnih i elementarnata ekstracelularnoga matriksa konačno dolazi do kalcifikacije hrskavice. Kalcifikaciji hrskavice prethodi programirana stanična smrt (apoptoza) hondroblasti. U takvo tkivo urastaju nove krvne žile, koje sa sobom donose osteoprogenitorske stanice. U sljedećem stadiju dolazi do resorpcije kalcificirane hrskavice s pomoću hondroklasta i osteoklasta te se ona zamijeni kosti koja je gotovo identična sekundarnoj spongiozi u zoni rasta. Sada je došlo do zacjeljenja prijeloma te slijedi proces remodeliranja.

Osobitosti modeliranja i remodeliranja koštanoga tkiva

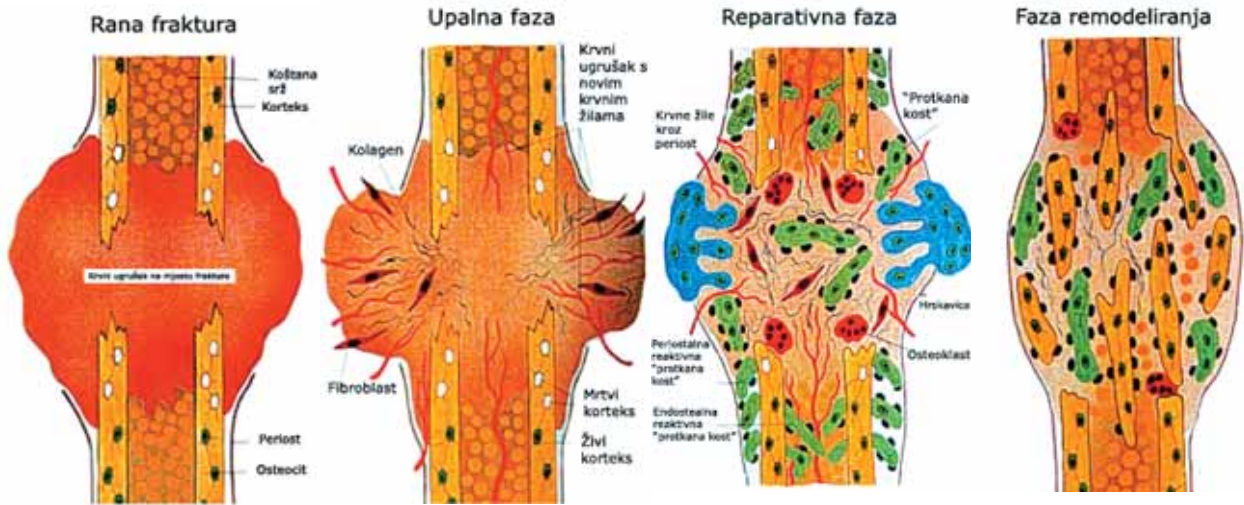
Ta faza cijeljenja karakterizirana je sljedećim procesima:

- zamjena mineralizirane hrskavice nezrelim koštanim tkivom
- zamjena nezreloga koštanog tkiva zrelim (lamelarnim) koštanim tkivom
- pregradnja lamelarne kosti u smjeru opterećenja
- stvaranje medularnih šupljina u kosti
- potpuna zamjena kalusa odgovarajućom lamelarnom kosti.

Kost se pregradnjom neprestano obnavlja, a modeliranje ili oblikovanje jest proces stvaranja određenoga oblika kosti. Remodeliranje ili pregradnja odnosi se na promjene unutarnje strukture kosti bez promjene vanjskoga oblika. Formiranje i razgradnja kosti ne odvija se proizvoljno, nego se izgradnja kosti odvija samo na mjestu gdje je prethodno nastupila razgradnja kosti. Pregradnja kosti uključuje brojne stanične funkcije koje podrazumijevaju razgradnju i stvaranje nove kosti. Najčešće započine nakon mikroostećenja nastaloga mehaničkim djelovanjem ili djelovanjem estrogena, prostaglandina, PTH ili drugih čimbenika. Tada dolazi da stvaranja tzv. temeljne višestanične jedinice (engl. *Basic multicellular unit, BMU*) koju čine preteče osteoblasta, osteoklasta, osteociti, osteoklasti, osteoblasti i druge koštane stanice radi usklađene pregradnje koštanoga tkiva. Razgradnju kosti obavljaju osteoklasti, a osteoblasti poslije dolaze na njihovo mjesto i izlučuju osteiod koji mineralizira u završnom dijelu procesa pregradnje. U početnoj fazi pregradnje dolazi do retrakcije rubnih koštanih stanica, a nakon uklanjanja osteoida osteoklasti započinjaju razgradnju mineralizira-

noga koštanog tkiva. Prilikom razgradnje prvo dolazi do pomicanja osteoklasta na mjesto razgradnje, a poslije dolazi do kontakta osteoklasta i koštanoga tkiva. Potom osteoklast svojom nazubljenom zonom, koja je bogata enzimima, razgrađuje organski dio koštanoga tkiva. U fiziološkim uvjetima osteoklasti odumiru zbog apoptoze te toliko traje i pregradnja kosti (Vaananen,

1995., Avioli, 1990., Russell i sur., 2001.). Ako je aktivnost osteoblasta i osteoklasta usklađena, govori-mo o fiziološkom procesu pregradnje kosti. Fiziološko remodeliranje kosti služi zamjeni koštanoga matriksa kod normalnih svakodnevnih oštećenja te se na taj način sprječavaju prijelomi zamora i održava homeostaza kalcija i fosfora u tijelu (Martin, 2000.).

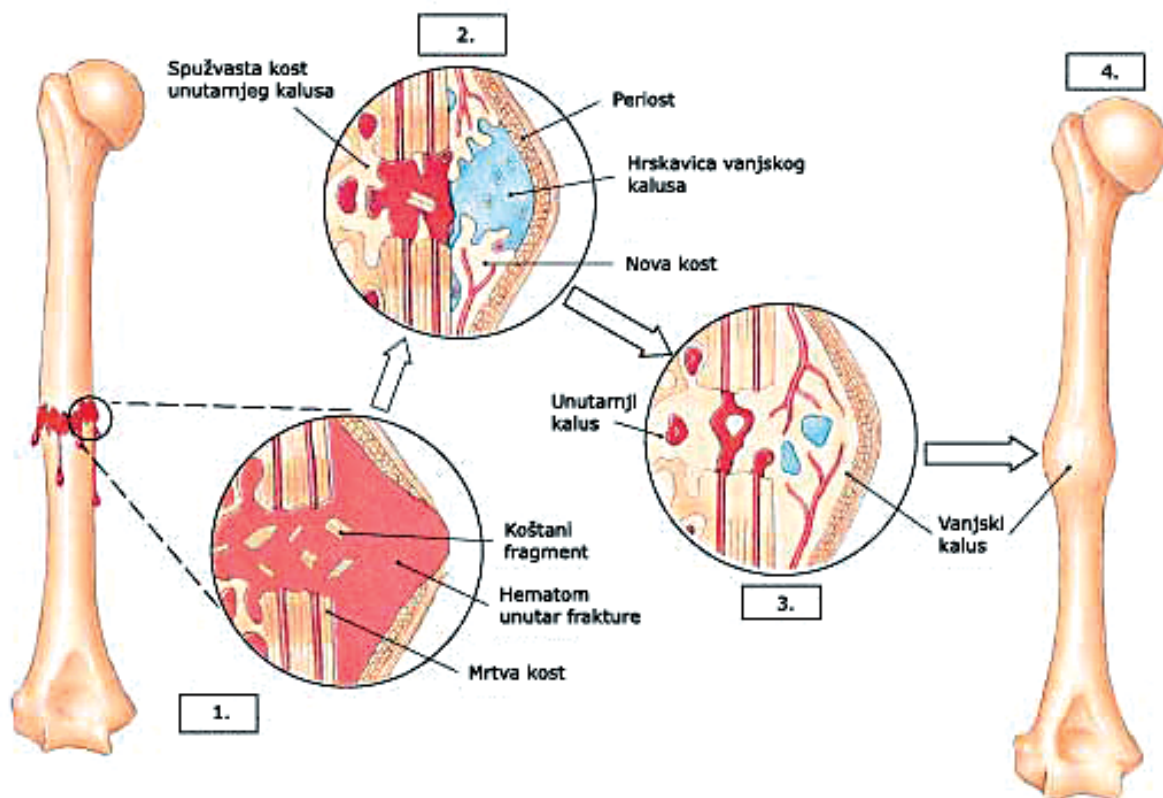


Slika 1. Prijelomni hematom i početak upalne faze

Slika 2. Početak faze stvaranja granulacijskoga tkiva

Slika 3. Faza stvaranja kalusa

Slika 4. Faza preoblikovanja i oblikovanja



Slika 5. Shematski prikaz faza koštanoga cijeljenja

Rendgenografsko praćenje cijeljenja koštanih prijeloma

Rendgenografski znakovi cijeljenja koštanoga prijeloma uvelike su promjenjivi i ovise o različitostima u procjeni stvaranja kalusa i njegovu oblikovanju. Čimbenici o kojima ovisi proces cijeljenja jesu mjesto prijeloma kosti, jačina stupnja dislokacije, krvotok, opskrba, dob i metabolički status pacijenta. Kod mladih pasa i mačaka lomne pukotine mogu se popuniti dva tjedna nakon rendgenografije. No kod starijih pacijenata lomne pukotine mogu se pratiti čak dvanaest tjedana nakon ozljede. Prva je zamjetljiva rendgenografska promjena kod cijeljenja prijeloma resorpcija kosti duž prijelomnih rubova, a zamjećuje se unutar prvih pet do deset dana nakon prijeloma. Osteoidni kalus ili nekalcificirana hrskavica nisu rendgenografski vidljivi. Vidljivost kalkificiranoga periostalnog kalusa bolje je naglašena u samom početku cijeljenja prijeloma. Prvotno se kalus pojavljuje kao slabo mrljasto područje povećane gustoće sjene, koje se razvilo od susjednih okrajaka prijelomnih površina. Količina vidljivog periostalnoga kalusa vrlo je promjenjiva i on se prostire u području prijeloma, gdje su veoma dislocirani fragmenti. Konkvasatni prijelomi također uzrokuju stvaranje obilnijega periostalnog kalusa. Znatno veću količinu periostalnoga kalusa nalazimo u slučajevima kada nije nastala potpuna resorpcija, a najveće je bujanje kod nemira fragmenata i kod infekcije u vrijeme cijeljenja kosti. Stoga je posljedica čvrste stabilizacije i kompresije fragmenata primarno koštano cijeljenje bez rendgenografski vidljivoga periostalnoga koštanog kalusa. Endostalni koštani kalus vrlo je važan kod normalnoga cijeljenja koštanih prijeloma. Obično je obuhvaćen periostalnim kalusom i zbog toga nije rendgenografski uočljiv. Rendgenografski endostalni i intermedijalni kalus sudjeluju kod nestanka lomne pukotine uzrokujući pritom sve manje i manje vidljivu i konačno rendgenografski nestalu lomnu pukotinu. Intermedijalni kalus spaja kompaktnu, odnosno kortikalnu fragmenata. U kasnijoj fazi cijeljenja rendgenografski znakovi spajanja koštanih fragmenata pokazuju sliku normalne trabekularne građe uz nestanak lomne pukotine i preoblikovanje kompakte i medularnog kanala (Šehić, 2000.).

LITERATURA

- ALINI, M., A. MARRIOTT, T. CHEN (1996): A novel angiogenic molecule produced at the time of chondrocyte hypertrophy during endochondral bone formation. *Dev. Biol.* 176, 124-132.
- ANDERSON, H.C. (1995): Molecular biology of matrix vesicles. *Clin. Orthop.* 314, 266-280.
- AVIOLI, L. V., R. LINSLEY: The female osteoporotic syndrome(s). In *metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Philadelphia:WB Saunders, 1990, p.p. 397-451
- BLAND, Y. S., M. A. CRITCHLOW, D. E. ASHHURST (1999): The expression of fibrillar collagen genes during fracture healing: heterogeneity of the matrices and differentiation of the osteoprogenitor cells. *Histochem J.* 31(12), 797-809.
- CARTER, D. R., M. C. Van der Meulen, G. S. Beaupre (1996): Mechanical factors in bone growth and development. *Bone.* 185, 5-10.
- CHO, T. J., L. C. GERSTENFELD, T. A. EINHORN (2002): Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J. Bone Miner. Res.* 17, 513-520.
- GIACHELLI, C. M., S. SEITZ (2000): Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol.* 19(7), 615-622.
- GERSTENFELD, L. C., D. M. CULLINANE, G. L. BARNES i sur. (2003): Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular spatial, and temporal aspects of its regulation. *J. Cell Biochem.* 88, 873-884.
- GLOWACKI, J. (1998): Angiogenesis in fracture repair. *Clin. Orthop.* 355, 82-89.
- HIRAKAWA, K., S. HIROTA, T. IKEDA i sur. (1994): Localization of the mRNA for bone matrix proteins during fracture healing as determined by in situ hybridization. *J. Bone Miner. Res.* 9, 1551-1557.
- IANOTTI, J.P., C.T. BRINGTON, J.E. STAMBOUGH (1989): Subcellular regulation of the ionized calcium pool in isolated growth-plate chondrocytes. *Clin. Orthop.* 242, 285-293.
- IWAKI, A., S. JINGUSHI, Y. ODA i sur. (1997): Localization and quantification of proliferating cells during rat fracture repair: detection of proliferating cell nuclear antigen by immunohistochemistry. *J. Bone Miner. Res.* 12(1), 96-102.
- KNIGHT, D. P. (2000): Unconventional Collagens. *J. Cell. Sci.* 113(pt23), 4141-4142.
- KON, T., T. CHO, T. AIZAWA i sur. (2001): Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF- κ B ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J. Bone Miner. Res.* 16, 1004-1014.
- KURDY, N. M., S. BOWELS, D. R. MARSH, A. DAVIES, M. FRANCE (1998): Serology of collagen Type I and III in normal healing of tibial shaft fractures. *J. Orthop. Trauma* 12(2), 122-126.

- LIEBERMAN, J. R., A. DALUISKI, S. STEVENSON i sur. (2002): The role of growth factors in the repair of bone. *Biology and clinical applications. J. Bone Joint Surg(Am)*. 81, 1032-1044.
- MANDRACCHIA, V. J., S. C. NELSON, E. A. BARP (2001): Current concepts of bone healing. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 18(1), 55-77.
- MARTIN, R. B. (2000): Toward a unifying theory of bone remodeling. *J. Bone Joint Surg.* 26(1), 1-6.
- MCKIBBIN, B. (1978): The biology of fracture healing in long bones. *J. Bone Joint Surg.* 60B, 150-162.
- NAKASE, T., M. SUGIMOTO, M. SATO i sur. (1998): Switch of osteonectin and osteopontin mRNA expression in the process of cartilage to transition during fracture repair. *Acta Histochem.* 100(3), 287-295.
- NAKAMURA, H., K. SHIN-CHI, H. SAKAI i sur. (1995): Localization of CD44, the hyaluronate receptor, on the plasma membrane of osteocytes and osteoclasts in rabbit tibia. *Cell Tissue Res.* 280, 225-233.
- ONI, O. O. (1997): The early stages of the repair of adult human diaphyseal fractures. *J. Orthop. Res.* 28(8), 521-525.
- ROCKWOOD, Jr., C. A., D. P. GREEN, R. W. BUCHOLZ, J. D. HECKMAN (1996): *Fractures in adults. 4th Edition.* Philadelphia, Lippincott.
- RUSSELL, G., G. MUELLER, C. SHIPMAN, P. CROUCHER (2001): *Clinical disorders of bone resorption.* Novartis. Foun. Symp. 232, 251-267.
- SUTMULLER, M., J. A. BRUIJN, E. de Heer (1997): Collagen Types VIII and X, two non fibrillar, short-chain collagens. Structure homologies, functions and involvement in pathology. *Histol. Histopathol.* 12(2), 557-566.
- STAFFORD, H. J., M. T. ROBERTS, O. O. ONI, P. GREGG (1994): Localisation of bone-forming cells during fracture healing by osteocalcin immunocytochemistry: an experimental study of rabbit tibia. *J. Orthop. Res.* 12(1), 29-39.
- ŠIŠLJAGIĆ, V. (2000): Cijeljenje kosti. *Med. vjesn.* 32(1-4), 105-109.
- VAANANEN, K. H., M. HORTON (1995): The osteoclasts clear zone in a specialized cell-extracellular matrix adhesion structure. *J. Orthop. Res.* 13, 2729-2732.
- YAMAZAKI, M., R. J. MAJESKA, H. YOSHIOKA i sur. (1997). Spati and temporal expression of fibril-forming minor collagen genes (Type V and IX) during fracture healing. *J. Orthop. Res.* 15, 757-764.

13TH WEVA CONGRESS

3-5 October, 2013
Budapest, Hungary

Please save the date!

Abstract submission is now open.

Please spread the information among your colleagues!

www.weva2013budapest.com

"There is something about the outside of a horse that is good for the inside of a man."

– Winston Churchill