

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Periprotetická osteolýza

MUDr. David Veigl

2011

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Živný,
DrSc.

Školící pracoviště: Ortopedická klinika, 1. lékařská
fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice
v Motole

Školitel: doc. MUDr. Pavel Vavřík, CSc., MBA

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před
konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti
v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a
zahraniční styky děkanátu 1. lékařské fakulty.

Souhrn

Hlavní komplikací náhrady kyčelního kloubu je periprotetická osteolýza. Patří mezi nejčastější příčiny jejího selhání, které vyžadují revizní operaci. Hlavním důvodem vzniku aseptické osteolýzy je reakce organismu na otěrové částice. Nejdůležitějším cílem pro otěrové částice je makrofág, který se po fagocytóze aktivuje a produkuje prozánětlivé faktory, vedoucí v konečném důsledku ke zvýšené kostní resorpci. Patofyziologickým podkladem je pravděpodobně změna rovnováhy systému RANKL/RANK/OPG v mikroprostředí kosti, který ovlivňuje její metabolismus. Dochází ke zvýšení nabídky RANK ligandu, což vede ke zvýšené osteolýze s následkem uvolnění implantátu. V této práci jsme se pokusili ověřit hypotézu, že existuje vztah mezi velikostí osteolýzy, množstvím otěrových částic a expresí RANK ligandu v tkáních obklopujících uvolněnou cementovanou a necementovanou náhradu kyčelního kloubu. Odebrali jsme tkáň 59 pacientů s aseptickým uvolněním náhrady kyčelního kloubu, kteří podstoupili revizní výkon. U 23 pacientů jsme našli RANKL pozitivní buňky. Tyto buňky byly nalezeny převážně u pacientů se selhanými cementovanými náhradami, a to v případech přítomnosti lakunárního typu osteolýzy a u případů, kdy bylo v otěrovém granulomu přítomno enormní množství otěrových částic.

Klíčová slova: periprotetická osteolýza, RANKL, otěr, otěrový granulom

Summary

Periprosthetic osteolysis remains the leading complication of total hip arthroplasty. It often results in aseptic loosening of the implant with a requirement for a revision surgery. Wear-generated particulate debris is the main cause of initiating this destructive process. The most important cellular target for wear debris is a macrophage, which responds to particle challenge by activating proinflammatory signals, which contribute to increased bone resorption. The activation of the RANKL/RANK/OPG system is considered to be a likely cause of periprosthetic osteolysis leading to implant failure. The aim of this study was to examine the possible correlation between the clinical extent of osteolysis, the number of wear particles and the expression of the osteoclastic mediator RANKL in the tissues around aseptically loosened cemented and non-cemented total hip replacements. Periprosthetic tissues were harvested from 59 patients undergoing revision hip replacement for aseptic loosening. We had observed RANKL-positive cells in 23 of our 59 patients, their presence was noted predominantly in tissues with a loosened cemented endoprosthesis. We have shown that RANKL is present only in the tissues with a large amount of wear debris and predominantly in the cases involving lacunar type of osteolysis.

Key words: periprosthetic osteolysis, RANKL, wear debris, granuloma

Kapitoly:

1. Úvod
2. Hypotézy a cíle práce
3. Materiál a metodika
4. Výsledky
5. Diskuse
6. Závěry
7. Použitá literatura

1. Úvod

Hlavní komplikací náhrady kyčelního kloubu je periprotetická osteolýza. Patří mezi nejčastější příčiny jejího selhání, které vyžadují revizní operaci. Hlavním důvodem selhání je reakce organismu na otěrové částice. Ačkoliv je pravděpodobné, že na osteolýze kosti se účastní více mechanismů, většina literárních údajů, které se touto problematikou zabývají, dává za hlavní příčinu inicializace osteolýzy biologickou reakci na otěr. Makrofágy fagocytují otěrové částice, poté se aktivují a produkují zánětlivé mediátory vyvolávající celou kaskádu procesů. Jejím výsledkem je změna poměru novotvorba – resorpce kosti směrem k převaze jejího odbourávání. Klinickým projevem tohoto procesu je tvorba otěrového granulomu a periprotetická osteolýza vedoucí k uvolnění a selhání kloubní náhrady.

Během posledních 10 let došlo k několika významným objevům v oblasti membránových receptorů a ligandů buněk účastnících se kostní přeměny, prostřednictvím kterých byly objasněny některé fyziologické a patologické stavy související s odbouráváním a novotvorbou kostí. Patologická osteolýza je považována za následek narušení rovnováhy remodelace kosti. Za patologických podmínek převládá osteoresorpce nad novotvorbou.

Klíčový mechanismus koordinující osteoblastogenezi a osteoklastogenezi je založen na interakci tří recentně objevených molekul z rodiny TNF ligandů a receptorů. Jejich doporučené názvosloví je receptor aktivující nukleární faktor kapa B (RANK), RANK ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG) (1).

2. Hypotézy a cíle práce

Aktivace systému RANKL/RANK/OPG je považována za pravděpodobnou příčinu periprotetické osteolýzy kosti vedoucí k selhání kloubní protézy. Přesný patofyziologický mechanismus včetně spouštěcího momentu, kdy převáží osteoresorpce nad novotvorbou kosti, je dosud nejasný. Cílem naší práce bylo přispět k objasnění tohoto problému.

Na klinicky definovaném souboru nemocných s asepticky uvolněnými kloubními náhradami kyčelního kloubu jsme chtěli zjistit možnou korelaci mezi klinicky zjištěným rozsahem osteolytických změn, typem zjištěných otěrových částic a expresí osteoklastického mediátoru RANKL v otěrovém granulomu. Za předpokladu, že systém RANK/RANKL/OPG hraje klíčovou roli v osteoklastogenezi, a potažmo i patogenezi uvolnění kloubní náhrady, jsme očekávali zvýšený výskyt RANKL pozitivních buněk u případů rozsáhlých periprotetických osteolýz.

3. Materiál a metoda

Periprotetická tkáň byla získána od 59 pacientů, kteří podstoupili revizní operaci náhrady kyčelního kloubu pro uvolnění implantátu. Ve všech případech klinické a radiologické nálezy svědčily pro aseptické uvolnění s periprotetickou osteolýzou. Případný infektní kloubní náhrady byl ve všech případech dle současných kritérií vyloučen

klinickým vyšetřením, laboratorním vyšetřením (FW, CRP) a negativním výsledkem peroperačně odebrané aerobní a anaerobní kultivace z rány. Průměrný věk pacientů v době revize byl 71 let (rozsah 52 – 84 let) a průměrná doba od primoimplantace byla 87 měsíců (rozsah 35-260 měsíců). V 51 případech byla původní diagnosou k náhradě kyčelního kloubu osteoartróza a v 8 případech revmatoidní artritida.

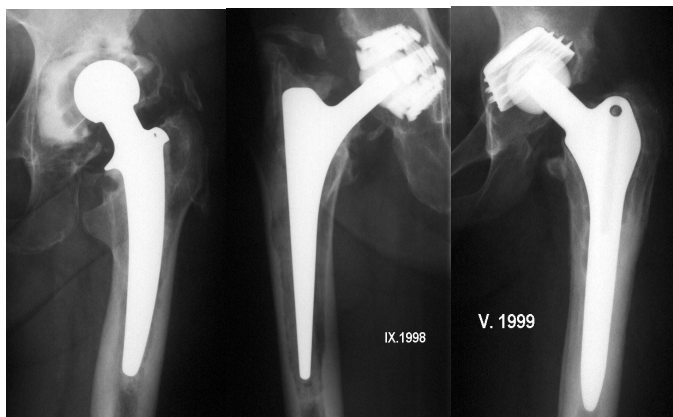
V celkovém souboru 59 operovaných kyčelních kloubů se ve 14 případech jednalo o uvolnění obou komponent, ve 27 případech o uvolnění acetabulární komponenty a v 18 případech o uvolnění femorální komponenty (tab.1) (Obr. 1).

komponenta	výrobce	počet	prům. doba od op.
acetabulární cementovaná	Poldi	23	140 měsíců
acetabulární necementovaná	Walter	18	70 měsíců
femorální cementovaná	Poldi	11	140 měsíců
	CF30	14	58 měsíců
femorální necementovaná	Walter	7	70

Tab. 1. Soubor uvolněných náhrad kyčelního kloubu

Tkáně byly odebírány při revizních operacích z oblasti kost-cement s použitím kyrety. V případě osteolytických změn, byly vzorky získány z oblasti kostní destrukce. U každého vzorku byla vyznačena orientace ke kosti. Vzorky otěrového granulomu byly standartně odebírány v oblastech, které odpovídají zónám na rtg snímku dle Gruena a DeLee I, II, III, 2., 4. a 7.

Po zamražení byly tkáně dále zpracovávány imunohistochemicky s použitím protilátek proti lidským antigenům: RANKL, CD3, CD45, CD68, CD14.



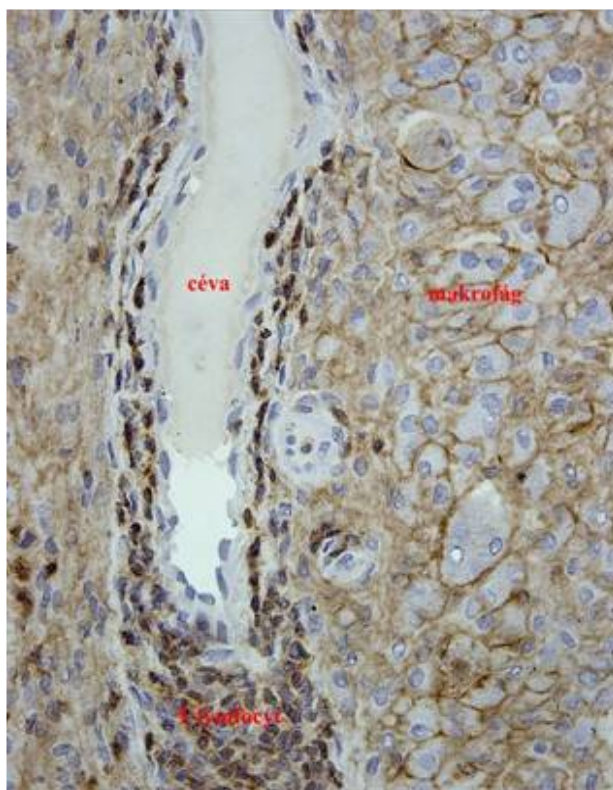
Obr. 1. Uvolnění cementované acetabulární komponenty Poldi, cementované femorální komponenty CF30 a obou komponent necementované náhrady Walter

4. Výsledky

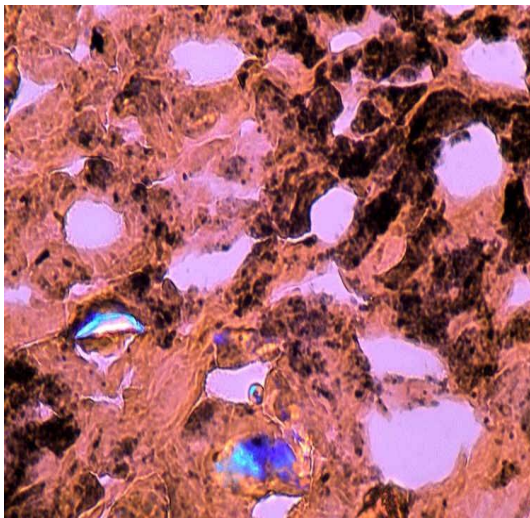
Histologické vyšetření prokázalo, že fibrózní membrána ve všech případech obsahuje množství vazivové tkáně s variabilním počtem makrofágů, otěrových částic, T-lymfocytů a velkých mnohojaderných buněk (obr. 2). Typ otěrových částic v periprotetické membráně závisel na použitém materiálu jednotlivých komponent náhrady kyčelního kloubu. V zásadě všechny vzorky obsahovaly identifikovatelné množství polyethylenu a otěrových kovových částic (obr. 3), popřípadě částice polymethylmetakrylátu v případě cementovaných implantátů. Byly zaznamenány rozdíly v rozsahu deposit otěrových částic

a reaktivního makrofágového infiltrátu mezi jednotlivými odebranými tkáněmi, ale také mezi různými částmi téhož vzorku.

V celkovém počtu 41 uvolněných acetabulárních komponent a 32 uvolněných femorálních komponent nebyly zjištěny signifikantní rozdíly při srovnání histologického hodnocení vzorků získaných z oblasti acetabula a femuru.

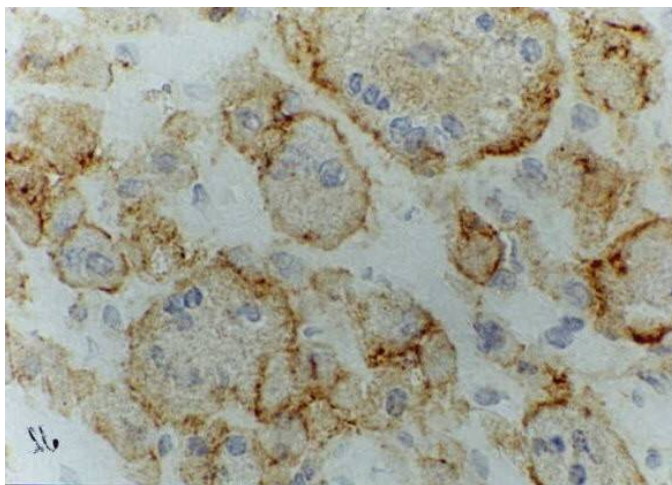


Obr. 2. Otěrový granulom v mikroskopickém obraze



Obr. 3. Otěrové částice polyetylenu i kovu v polarizovaném světle

V souboru 73 uvolněných komponent bylo nalezeno celkem 30 vzorků s RANKL pozitivními buňkami u 23 pacientů z celkového počtu 59 (obr. 4). Z tohoto počtu se jednalo v 15 případech o uvolněnou jamku Poldi, v 8 případech o uvolněnou cementovanou femorální komponentu CF 30, v 5 případech o uvolněnou cementovanou femorální komponentu Poldi a ve dvou případech o uvolněnou jamku Walter. Přítomnost RANKL buněk v jednotlivých zónách ukazuje tabulka č. 2 a č. 3, přičemž mezi jednotlivými zónami byl statistický rozdíl v jejich výskytu na hladině spolehlivosti $p < 0,05$ (u cementovaných implantátů byl rozdíl v přítomnosti RANKL buněk první a druhé skupiny na hladině významnosti $p = 0,0001$, druhé a třetí skupiny $p = 0,01$, v případě necementovaných implantátů byl rozdíl mezi první a druhou skupinou $p = 0,038$).



Obr. 4. RANKL pozitivní buňky

V našem souboru byla výrazná převaha přítomnosti RANKL pozitivních buněk v tkáních pacientů s uvolněnou cementovanou endoprotézou. Při hodnocení korelace délky doby od primoimplantace do revizní operace kyčelního kloubu byly identifikovány dvě skupiny pacientů s RANKL pozitivními buňkami. První s uvolněným cementovaným femorálním implantátem CF30 měla průměrnou dobu do uvolnění 58 měsíců. Pro tyto tkáně byla charakteristická výrazná buněčnost s enormním množstvím kovového otěrového materiálu. Druhou skupinou pacientů s RANKL buňkami byli pacienti s uvolněnými cementovanými implantáty Poldi a ve dvou případech s uvolněnou necementovanou jamkou, kdy průměrná doba od primoimplantace byla 140 měsíců. Naopak pro tyto tkáně byla dominující přítomnost polyetylenových otěrových částic. Korelace mezi radiologickou přítomností osteolýzy a histologickým nálezem ve tkáni byla zřejmá. V případě cementovaných implantátů byly prakticky všechny nálezy s RANKL buňkami u pacientů s lakunární osteolýzou a

osteolýzou na rtg snímku o šíři více než 2 mm (tab. 2). V případě necementovaných implantátů byly tyto buňky zachyceny pouze u dvou pacientů s lakunární osteolýzou v oblasti acetabula. V oblasti dřívku nebyla u těchto pacientů zachycena osteolýza větší než 2 mm a ani RANKL pozitivní buňky (tab. 3).

Rtg obraz osteolýzy	Lakunární	Více jak 2 mm	1-2 mm	Do 1 mm	Žádná linie
Počet vzorků	21	36	44	28	15
RANKL pozit.	17	10	1	0	0
%RANKL pozit.	80%	36%	1%	0%	0%

Tab. 2. Cementované implantáty – počet RANKL pozitivních vzorků

Rtg obraz osteolýzy	Lakunární	Více jak 2 mm	1-2 mm	Do 1 mm	Žádná linie
Počet vzorků	4	15	35	21	0
RANKL pozit.	2	0	0	0	0
%RANKL pozit.	50%	0%	0%	0%	0%

Tab.3. Necementované implantáty – počet RANKL pozitivních vzorků

5. Diskuse

Při průkazu funkce systému RANKL – OPG v patogenezi uvolnění kloubní náhrady lze v literatuře najít poměrně značné množství prací. Převážná většina z nich se pohybuje na úrovni in vitro pokusů, a ty které se zabývají klinickými soubory hodnotí malé soubory pacientů (2, 3, 4). Koncept chronicky probíhající reakce na cizí těleso se současnou osteoklastickou kostní resorpcí je považován za průkazný (5).

Horiki našel v otěrovém granulomu u 5 pacientů tři typy RANKL pozitivních buněk. Jednalo se o buňky fibroblastové řady, CD68 pozitivní buňky a TRAP pozitivní (tartarát rezistentní kyselá fosfátaza) mononukleární a multinukleární buňky monocytomakrofágové řady (2). Sabokbar izoloval fibroblasty z granulomu, získaného od pacientů s uvolněnou náhradou kyčelního kloubu, a tyto fibroblasty byly schopny vyvolat tvorbu osteoklastů z buněk lidských monocytů (6). Vzhledem k tomu, že fibroblasty jsou ve tkáních obalujících kloubní náhrady všudypřítomné, je možné, že jsou hlavním zdrojem RANKLu nezbytného pro osteoklastogenezi.

Naše zjištění odpovídá i práci Pokorného (7), který sledoval množství otěrových částic v jednotlivých zónách kolem uvolněných náhrad kyčelních kloubů. Jednoznačně prokázal, že nejvíce částic velikosti 0,1-10 μm se zpravidla hromadí v acetabulární zóně III a femorální zóně 7, což je v souladu s přítomností akcentované osteolýzy v našem souboru pacientů. V oblasti III a 7 byla nejčastěji zastížena lakunární periprotetická osteolýza a také přítomnost RANKL pozitivních buněk u dvou již zmíněných skupin pacientů, u kterých bylo značné množství otěrových částic v tkáni. První skupinou byli pacienti s uvolněnou cementovanou acetabulární komponentou a dobou od

implantace v průměru 12 let. Druhou skupinou byli pacienti s uvolněnou femorální komponentou a s enormně velkým množstvím chrom-kobaltového otěru ve tkáni. Tento nálezn je v souladu s teorií částicemi vyvolané osteolýzy. Na druhou stranu nepřítomnost těchto buněk u pacientů s minimálními osteolytickými změnami je suspektní z eventuální jiné možné příčiny iniciace procesu uvolnění kloubní náhrady. V úvahu přichází například reakce na otěrový materiál v kombinaci s jeho mechanickým působením (nevhodná konstrukce závitu jamky Walter, vedoucí ke kumulaci lokálního napětí a resorpci kosti v důsledku jejího mechanického přetížení). Jiným vysvětlením může být i empiricky vysledovaný fakt, kdy periprotetická kostní resorpce může probíhat různými rychlostmi u pacientů se stejným typem endoprotézy. Různorodost odpovědi pacienta k otěrovému materiálu je tedy zřejmě multifaktoriální, na čemž se pravděpodobně podílí geneticky daná buněčná reaktivita (8).

Haynes v roce 2001 prokázal, že částice z titanových slitin (TiAlV), kobalt-chromu (CoCr) a nerezové slitiny (SS) působí na produkci RANKL, RANK a OPG mRNA (9). Polyetylenové částice, které mají největší klinický význam, v této práci nevyšetřil. Prováděl mRNA analýzu buněk získaných z periprotetických tkání obsahujících otěrové částice. Osteoklasty vznikaly z této tkáně jak v přítomnosti, tak i v nepřítomnosti osteoblastů. V případě, že osteoblasty nebyly přítomny, RANKL mRNA byla vytvářena ve vyšším množství nežli OPG mRNA. Ze svých pozorování usoudil, že otěrový materiál stimuluje k diferenciaci v osteoklasty prostřednictvím RANKL mRNA. Baumann v roce 2004 publikoval práci, ve které měřil hladinu TNF α , a zjišťoval přítomnost RANK mRNA, OPG mRNA v buněčné kultuře lidské leukemické monocytické linie (THP-1) po vystavení otěrovým částicím TiAlV a polyetylenu (10). Rozšířil tak poznatek Haynese, že ne pouze TiAlV, SS a CrCo částice, ale také polyetylenové částice mohou indukovat

osteoklastogenezi prostřednictvím OPG/RANKL/RANK mechanismu. Sledoval významnou upregulaci RANK mRNA po expozici jak TiAlV tak i polyetylenovým částicím. Současně ve své studii zaznamenal i zvýšení OPG mRNA, které bylo však jen přechodné. Lokální dysbalance přítomnosti RANKL/OPG tedy pravděpodobně vede k nastartování periprotetické osteoklastogeneze. Poměrem hladiny RANKL/OPG se u pacientů se selhávající kloubní náhradou v naší literatuře zabýval Gallo. V souboru 36 selhávajících kloubních náhrad kolenního a kyčelního kloubu hodnotil RANKL/OPG index. Nejvyšší zaznamenal u selhávajících endoprotéz se závěrem, že poměr RANKL/OPG v kloubním punktátu je možné považovat za biochemický korelát pokročilé fáze aseptického uvolnění (11).

Znalost mechanismu biologické reakce na cizí těleso a metabolismu kosti nám umožňuje testovat nová farmakologická řešení. Zastavení, nebo alespoň utlumení zánětlivé reakce (antagonisté TNF – etanercept, pentoxyphyllin, COX2 inhibitory) jsou zkoušeny v rámci ojedinělých klinických studií. Blokátory osteoklastů (bifosfonáty) neprokázaly příznivý efekt ohledně utlumení periprotetické osteolýzy (12). Poslední vývoj představuje snaha ovlivnit destrukci kostní hmoty selektivní inhibicí osteoklastogeneze protilátkou proti RANKL denosumabem. Studie probíhají v současnosti u revmatoidní artritidy (13).

6. Závěry

Osteolýza indukovaná otěrovými částicemi z implantovaných materiálů je v současné době považována za hlavní příčinu uvolňování kloubních náhrad v dlouhodobém časovém horizontu. Pravděpodobným mechanismem vzniku nežádoucí periprotetické osteolýzy je ovlivnění poměru RANKL/OPG v mikroprostředí kosti, s následnou převahou

osteoresorpce nad osteoprodukcí, která vede k uvolnění kloubní náhrady.

Naše zjištění této hypotéze odpovídají. Podařilo se nám prokázat:

1. RANKL pozitivní buňky v otěrovém granulomu u případů rozsáhlé periprotické osteolýzy
2. RANKL pozitivní buňky v otěrovém granulomu, kde bylo přítomno excesivní množství otěrového materiálu
3. nepřítomnost RANKL pozitivních buněk v případech minimální osteolýzy (osteolýza menší jak 1 mm)

Naše závěry ověřují hypotézu, že přítomnost otěrového materiálu vyvolává zvýšenou expresi RANKL pozitivních buněk, a že mechanismus RANK/RANKL/OPG hraje důležitou roli při vzniku periprotetické osteolýzy.

Lze vyjít z předpokladu, že kostní ztráta u aseptického uvolnění není nevratný proces a v budoucnu některé formy zásahu, ať již mechanické nebo farmakologické, nám umožní naklonit rovnováhu spíše k novotvorbě kostí nežli k její resorpci. Pochopení kostního metabolismu zahrnující jak fyziologické, tak patologické stavy, je proto rozhodující pro vývoj preventivních opatření, které by mohly minimalizovat nepříznivý klinický dopad periprotetické osteolýzy.

7.Literatura

1. Kong Y.Y., Boyle W.J., Penninger J.M.: Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology, *Immunology Today*, 10: 495-502, 2000.

2. Horiki M., Nakase T., Myoui A., Sugano N., Nishii T., Tomita T., Miyaji T., Yoshikawa H.: Localisation of RANKL in osteolytic tissue around a loosened joint prosthesis, *J Bone Miner Metab* 22:346-351, 2004.
3. Masui T., Sakano S., Hasegawa Y., Warashina H., Ishiguro N.: Expression of inflammatory cytokines, RANKL and OPG induced by titanium, cobalt-chromium and polyethylene particles, *Biomaterials* 26:1695-1702, 2005.
4. Ramage S.C., Urban N.H., Jiranek W.A., Maiti A., Beckman M.J.: Expression of RANKL in osteolytic membranes: association with fibroblastic cell markers, *89(4):841-8*, 2007.
5. Goodman S.B., Gómez Barrera E., Takagi M., Konttinen Y.T.: Biocompatibility of total joint replacements: A review, *J Biomed Mater Res A*, 90(2):603-18, 2009.
6. Sabokbar A., Itonaga I., Sun S.G., Kudo O., Athanasou N.A.: Arthroplasty membrane-derived fibroblasts directly induce osteoclast formation and osteolysis in aseptic loosening, *J Orthop Res*, 23(3):511-9, 2005.
7. Pokorný D., Šlouf M., Veselý F., Fulín P., Jahoda D., Landor I., Popelka S., Běláček J., Zolotarerová E., Sosna A.: Distribuce oterovych castic UHMWPE v periprotetických tkanich u TEP kyčelního kloubu, *Acta Chir. Orthop. Traumat. Čech.*, 77: 87-92, 2010.
8. Gallo J, Mrázek F, Petrek M.: Involvement of immunogenetic factors in the development of periprosthetic osteolysis, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 74(4):247-52, 2007.

9. Haynes D.R., Crotti T.N., Potter A.E., Loric M., Atkins G.J., Howie D.W., Findlay D.M.: The osteoclastogenic molecules RANKL and RANK are associated with periprosthetic osteolysis, *J Bone Joint Surg Br*, 83(6):902-11, 2001.
10. Baumann B., Rader C.P., Seufert J., Nöth U., Rolf O., Eulert J., Jakob F.: Effects of polyethylene and TiAlV wear particles on expression of RANK, RANKL and OPG mRNA, *Acta Orthop Scand*, 75(3):295-302, 2004.
11. Gallo J., Zdařilová A., Rajnochová Svobodová A., Ulrichová J., Radová L., Smižanský M.: Výpotky asepticky selhávajících TEP kyčlí a kolen nejsou toxické pro osteoblasty, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 77: 416-424, 2010.
12. Eberhardt C., Habermann B., Kurth A.A.: The use of bisphosphonates in arthroplasty, *Orthopade*, 36(2):141-5, 2007.
13. Lewiecki E.M.: Denosumab for joints and bones, *Curr Rheumatol Rep*, 11(3):196-201, 2009.

Seznam publikací:

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Veigl D, Niederlova J, Krystufkova O: Periprosthetic osteolysis and its association with RANKL expression, *Physiological Research*, 56(4): 455-462, 2007. IF 1,430

Veigl D, Vavřík P, Pokorný D, Šlouf M, Pavlova E, Landor I, Fulín P: Srovnání otěrových charakteristik polyetylénu in vivo u náhrady kolena s kovovou a keramickou femorální komponentou, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 2010. IF 1,628

b) bez IF

Vavřík P, Veigl D: Uvolnění a periprostetická osteolýza kloubních náhrad, *Česká Revmatologie*, 4, 2002.

Sosna A, Radonský T, Pokorný D, Veigl D, Horák Z, Jahoda D: Polyethylene disease, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*,70(1):6-16, 2003.

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

Pokorný D, Jahoda D, Veigl D, et al.: Topographic variations of the relationship of the sciatic nerve and the piriformis muscle and its relevance to palsy after total hip arthroplasty, *Surgical and Radiologic Anatomy*, 28(1): 88-91, 2006. IF 0,443

Senolt L, Housa D, Vernerova Z, Svobodova R, Veigl D, Anderlova K, Pavelka K, Haluzik M: Resistin is up-regulated at local sites of inflammation and elevated serum resistin reflects disease activity of rheumatoid arthritis, *Annals of the rheumatic diseases*, 65: 465-465, 2006. IF 5,767

Senolt L, Housa D, Vernerova Z, Jirasek T, Svobodova R, Veigl D, Anderlova K, Muller-Ladner U, Pavelka K, Haluzik M: Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum, *Annals of the rheumatic diseases*, 66(4): 458-463, 2007. IF 6,411

Hromadnikova I, Nguyen TTH, Zlacka D, Sedlackova L, Popelka S, Veigl D, Pech J, Vavrincova P, Sosna A: Expression of heat shock protein receptors on fibroblast-like synovial cells derived from rheumatoid arthritis-affected joints, *Rheumatology international*, 28(9): 837-844, 2008. IF 1,327

Bartak V, Pech J, Veigl D, et al.: Os Pisiforme Transposition in the Treatment of Kienbock's Disease - Long Term Results, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 76(4): 314-318, 2009. IF 1,628

Polanská M, Hulejová H, Petrtýl M, Bastl Z, Spirovová I, Krulis Z, Horák Z, Veigl D, Senolt L: Surface modification of cyclic olefin copolymers for osteochondral defect repair can increase pro-destructive potential of human chondrocytes in vitro, *Physiol Res*, 59(2):247-53, 2010. IF 1,430

b) bez IF

Pokorný D, Sosna A, Veigl P, Jahoda D: Anatomic variability of the relation of pelvitrochanteric muscles and sciatic nerve, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 65(6):336-9,1998.

Sosna A, Pokorný D, Veigl D, Jahoda D: Postoperative sciatic nerve palsy after hip joint surgery, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.*, 65(6):331-5, 1998.

Popelka S, Vavřík P, Pech J, Veigl D: Deformities of the forefoot in patients with rheumatoid arthritis-results of surgical treatment, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 70(6):336-42, 2003.

Veigl D, Pech J, Popelka S, Vavřík P: Rekonstrukce zápěstí u pacientů s revmatoidní artritidou, *Česká revmatologie*, 2, 2005.

Pech J, Veigl D, Dobias J, et al.: First experience with total wrist replacement using an implant of our design, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 75(4): 282-287, 2008.

Polanská M, Hulejová H, Petrtýl M, Bastl Z, Kruliš Z, Horák Z, Veigl D, Šenolt L: Vliv modifikace implantátů pro náhrady osteochondrálních defektů na genovou expresi chondrocytů, *Česká revmatologie*, 1, 2009.