

Tomasz Lekszycki

WYBRANE ZAGADNIENIA MODELOWANIA W BIOMECHANICE KOŚCI



INSTYTUT PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW TECHNIKI
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

WARSZAWA 2007

ISBN 978–83-89687-24-1
ISSN 0208-5058

Redaktor Naczelny:
doc. dr hab. Zbigniew Kotulski

Recenzent:
prof. dr hab. inż. Romuald Będziński

Praca wpłynęła do redakcji 19 kwietnia 2007 r.

Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN
Nakład 100 egz. Ark. wyd. 16.4
Oddano do druku w październiku 2007 r.

Druk i oprawa: Drukarnia Braci Grodzickich, ul. Geodetów 47A, Piaseczno

Podziękowania

Bardzo dziękuję mojej Rodzinie za nieskończoną cierpliwość i wyrozumiałość podczas długiego okresu prac nad rozprawą.

Wszystkim kolegom z Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN a szczególnie nieżyjącemu już profesorowi Joachimowi Teledze jestem wdzięczny za rzeczowe dyskusje, zaś przyjaciołom z Rzymu a szczególnie profesorowi Francesco dell'Isola za gościnność, wsparcie duchowe i mobilizowanie mnie do szybkiego ukończenia prac w ostatnim okresie edycji manuskryptu.

Niektóre z wyników przedstawionych w pracy, a szczególnie w rozdziale dotyczącym wpływu osteoporozy na procesy przebudowy kości, zostały uzyskane w czasie badań prowadzonych w ramach krajowego projektu badawczego Nr. 3T11F00727 finansowanego początkowo przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji, a potem przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Spis treści

1	Wstęp	9
1.1	Wprowadzenie	9
1.2	Cel i zakres pracy	12
2	Budowa i podstawowe funkcje kości	23
2.1	Wprowadzenie	23
2.2	Podstawowe funkcje kości	24
2.3	Makroskopowa budowa kości	26
2.3.1	Kości długie, płaskie i krótkie	26
2.3.2	Kość zbita i gąbczasta	27
2.3.3	Okostna i śródkostna	30
2.3.4	Chrzątka	30
2.3.5	Połączenia pomiędzy kośćmi	32
2.3.6	Połączenia kości z mięśniami	33
2.3.7	Szpik kostny	33
2.4	Tkanka kostna i jej mikrostruktura	34
2.4.1	Komórki tkanki kostnej	34
2.4.2	Substancja międzykomórkowa kości	40
2.4.3	Mikrostruktura tkanki kostnej	41
2.5	Podsumowanie	47
3	Procesy formowania, przebudowy i gojenia kości	49
3.1	Mechanizmy powstawania kości	50
3.2	Rola komórek w modelowaniu i przebudowie kości	53
3.3	Procesy remodelowania kości	60
3.3.1	Zasadnicze etapy procesu remodelowania tkanki kostnej	62
3.3.2	Formowanie osteonów	63

3.4	Funkcjonalna adaptacja kości, system odczuwania i przetwarzania sygnałów mechanicznych	66
3.4.1	Podstawowe mechanizmy odpowiedzialne za funkcjonalną adaptację	67
3.4.2	Mikrograwitacja	68
3.5	Procesy gojenia kości	69
3.6	Podsumowanie	70
4	Matematyczne i komputerowe modelowanie funkcjonalnej adaptacji kości, przegląd głównych metod	71
4.1	Wprowadzenie	71
4.2	Syntetyczny przegląd wybranych modeli adaptacji kości . .	76
4.2.1	Prawo Wolffa	76
4.2.2	Teoria Frosta	77
4.2.3	Teoria Pauwelsa i Kummera	80
4.2.4	Teoria adaptacyjnej sprężystości Cowina	82
4.2.5	Inne modele przebudowy tkanki kostnej	85
4.2.6	Modele oparte na metodach optymalizacji	88
4.3	Podsumowanie	91
5	Hipoteza optymalnej reakcji kości i jej konsekwencje	93
5.1	Wprowadzenie	93
5.2	Ogólne sformułowanie problemu	98
5.3	Przykłady wykorzystania hipotezy optymalnej reakcji do wprowadzenia szczególnych modeli adaptacji kości	117
5.3.1	Model ciągły	120
5.3.2	Model beleczkowy	126
5.3.3	Model oparty na mechanizmach oddziaływań międzykomórkowych	133
5.4	Problemy identyfikacji związane z modelowaniem adaptacji kości	146
5.5	Podsumowanie	147
6	Związki pomiędzy zadaniami optymalnego projektowania, modelami adaptacji kości i hipotezą optymalnej reakcji	149
6.1	Wprowadzenie	149
6.2	Związki pomiędzy optymalizacją a przebudową kości	150
6.3	Podsumowanie	169

7	Wpływ osteoporozy na procesy przebudowy kości	171
7.1	Wprowadzenie	172
7.2	Modelowanie procesów przebudowy kości w obecności osteoporozy	176
7.3	Komentarz dotyczący uwzględnienia efektów biologicznych .	177
7.4	Podsumowanie	182
8	Przykłady wykorzystania matematycznych modeli adaptacji kości w symulacjach komputerowych	185
8.1	Adaptacja kości przed i po wstawieniu endoprotezy. Model ciągły	187
8.2	Wybrane przykłady wykorzystania beczkowego modelu przebudowy kości	189
8.3	Obliczenia z użyciem modelu opartego na oddziaływaniach między komórkami	196
8.4	Sposoby oceny i porównywania wyników obliczeń numerycznych	200
8.5	Podsumowanie	205
9	Zakończenie, wnioski i perspektywy przyszłych badań	209
	Bibliografia	219
	DODATKI	240
A	Spis rysunków	243
B	Podstawowa notacja stosowana w tekście	247
C	Słownik wybranych terminów biologicznych	249
	Skorowidz	256
	Streszczenie	259
	Abstract	263

Rozdział 1

Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Modelowanie jest pojęciem bardzo szerokim i ma wiele znaczeń w zależności od kontekstu w jakim występuje. Mówiąc o modelu co innego będzie miał na myśli biolog, co innego malarz a jeszcze co innego architekt, matematyk czy inżynier. Niniejsza praca będąca rozprawą habilitacyjną stanowiącą podsumowanie pewnego etapu badań prowadzonych przez autora jest głównie poświęcona zagadnieniom związanym z poszukiwaniem matematycznych opisów procesów przebudowy kości związanych z jej funkcjonalną adaptacją oraz wykorzystaniem tych opisów do komputerowych symulacji badanych zjawisk. Po krótkim wprowadzeniu w następnej części tego rozdziału omówiono szczegółowo cel i zakres pracy.

Efektom funkcjonalnej adaptacji, zachodzącej przez całe życie człowieka, jest dopasowanie kształtu kości, jej wewnętrznej struktury oraz mikrostruktury tkanki kostnej do zmiennych w czasie warunków biomechanicznych, a w szczególności - do obciążeń mechanicznych. Jako przykłady procesów w których adaptacja kości i związana z tym przebudowa tkanki kostnej należą do najważniejszych (ale nie jedynych) czynników wpływających na przebieg zjawiska można wymienić między innymi zmiany po endoprotezoplastyce i współpraca z implantami, procesy obecne podczas pourazowego gojenia kości czy zmiany podczas braku aktywności fizycznej pacjenta. Nowym problemem niezwykle ważnym i niosącym wielkie perspektywy na przyszłość są hodowle tkankowe i idąca za tym konieczność opracowania odpowiednich modeli wzrostu, różnicowania się i przebudowy tkanek oraz ich współpracy ze scaffoldami, szczególnie biodegradowalnymi

mi, w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Prace nad modelowaniem wspomnianych procesów mają niezaprzeczalne znaczenie zarówno teoretyczne jak i praktyczne. Innym ważnym zagadnieniem jest problem rozwoju osteoporozy i związanych z tym zmian w strukturze kości. W takich sytuacjach procesy przebudowy tkanki kostnej zostają zaburzone w wyniku czego zwiększa się porowatość tkanki i zmniejsza wytrzymałość kości na obciążenia mechaniczne. Mówiąc o teoretycznych aspektach wystarczy nadmienić że modele takie przyczyniają się do lepszego zrozumienia badanych zjawisk, mogą posłużyć do planowania zazwyczaj kosztownych, czasochłonnych i pracochłonnych eksperymentów biologicznych czy medycznych dzięki możliwości wstępnych symulacji komputerowych w celu eliminacji mniej potrzebnych doświadczeń i optymalnego doboru warunków eksperymentu, czy wreszcie mogą służyć do weryfikacji pewnych hipotez i wyników badań eksperymentalnych. Jeśli chodzi o aspekty praktyczne, lista jest tak długa że nie sposób wszystkiego wymieniwać. Dla przykładu wspomnijmy jedynie o komputerowo wspomaganym planowaniu operacji ortopedycznych, o projektowaniu endoprotez i innych implantów w tym - biologicznych otrzymanych przy wykorzystaniu inżynierii tkankowej i hodowli tkankowych i o planowaniu terapii rehabilitacyjnych w tym - o sterowanym czynnikami fizycznymi i farmakologicznymi przyspieszonym procesie zrostu i gojenia się tkanek.

Badania o których mowa znajdują się na pograniczu kilku pozornie odległych od siebie dziedzin nauki, w szczególności mechaniki (lub ogólniej - fizyki), biologii, medycyny, chemii i informatyki. Wymagają więc ścisłej współpracy specjalistów mówiących nieraz innymi językami. W szczególności komunikacja pomiędzy inżynierami a przedstawicielami nauk medycznych i biologicznych może być na początku współpracy utrudniona. Podejmując się tej pracy autor w pełni zdawał sobie sprawę z możliwych zagrożeń. Z jednej strony, pozostając na poziomie dużej ogólności można się narazić ze strony specjalistów na zarzut o zbyt płytkim potraktowaniu tematu. Z drugiej strony, w dobie wielkiej specjalizacji trudno oczekiwać aby ktoś był specjalistą w kilku odrębnych dziedzinach nauki. Koncentrując się więc na jednej z dziedzin, narażamy się na niebezpieczeństwo że pozostałe, które również mają istotny wkład w istotę całego problemu, nie zostaną należycie potraktowane a więc uzyskane wyniki mogą posiadać ograniczoną wartość. Na dodatek postępując w ten sposób zawężamy w znacznym stopniu grupę potencjalnych czytelników - odbiorców którzy mogliby chcieć skorzystać w prezentowanym materiale. Wyniki przedstawione w tej pracy są efektem wieloletniej bliskiej współpracy

autora z licznymi lekarzami ortopedami, chirurgami przeprowadzającymi na co dzień operacje lecz równocześnie prowadzącymi badania medyczne, z badaczami pracującymi w dziedzinie inżynierii tkankowej oraz z producentami endoprotez i innego sprzętu medycznego wykorzystywanego w chirurgii ortopedycznej. Było to możliwe dzięki udziałowi lub koordynacji przez autora krajowych grantów badawczych w dziedzinie biomechaniki kości jak i dzięki udziałowi w grantach międzynarodowych co umożliwiło kontakt i współpracę z badaczami z czołowych ośrodków europejskich. Niniejsza praca jest napisana przez inżyniera głównie dla inżynierów zajmujących się zagadnieniami związanymi z biomechaniką kości nie wykluczając jednak takiej ewentualności że zainteresowany tą tematyką badacz o wykształceniu nie-inżynierskim zechce sięgnąć po lekturę. Przy pisaniu starano się więc zachować zdrowy rozsądek, tak aby zachowując ścisłość i przejrzystość sformułowań w ramach standardów powszechnie przyjętych w mechanice ośrodków ciągłych równocześnie w miarę możliwości utrzymać prostotę prezentacji materiału. Siłą rzeczy, autor mając wykształcenie techniczne, ciężar pracy przeniósł na mechanikę i symulacje komputerowe. Jednak równocześnie poświęcono wiele uwagi aspektom biologicznym i medycznym omawianych problemów i włożono znaczny wysiłek w to aby praca nie zakwalifikowała się do licznej grupy publikacji, w których teoretyczne rozważania matematyczne czy w zakresie mechaniki ośrodków ciągłych nazywane są biomechaniką mimo że mają niewiele wspólnego lub nic z biologią i rzeczywistymi procesami zachodzącymi w żywych organizmach. Stąd też obecność drugiego i trzeciego rozdziału w pracy. Rozdziały te mają spełnić dwie ważne role. Z jednej strony powinny pomóc czytelnikowi, który nie ma wiedzy w zakresie nauk biologicznych i medycznych, poznać i usystematyzować podstawowy materiał który zdaniem autora jest absolutnie niezbędny w pracy nad modelowaniem i analizą procesów zachodzących w żywych układach takich jak układ kostny. Z drugiej strony w tych rozdziałach - a szczególnie w trzecim - poza materiałem który można znaleźć w podręcznikach akademickich z histologii i fizjologii komórek zebrano również wyniki wybranych ostatnich badań publikowane w międzynarodowych czasopismach specjalistycznych. Dotyczy to szczególnie mechanizmów odpowiedzialnych za przebudowę tkanki kostnej, udziału i roli poszczególnych komórek oraz sposobów komunikowania się między nimi i przesyłania informacji w całym, bardzo złożonym układzie automatycznej regulacji, którego tylko niewielkim fragmentem się tu zajmujemy. Studiując literaturę niezbędną w tej pracy autor uczył się pokory uświadamiając sobie w miarę nauki jak niewiele wie i jak niezmiernie skomplikowane są

układy biologiczne w porównaniu do produktów wytworzonych przez człowieka, niezależnie od stopnia powiększenia użytego w czasie obserwacji. Być może specjaliści pracujący w zakresie nauk medycznych i biologii mogliby powiedzieć że materiał zawarty w rozdziałach drugim i trzecim jest niepełny, jednak należy sobie uświadomić że po pierwsze nie powiedziano jeszcze ostatniego słowa i wciąż prowadzone są intensywne badania w celu lepszego zrozumienia procesów odpowiedzialnych za adaptacyjną przebudowę tkanki kostnej a po drugie - nawet przy istniejącym stanie wiedzy trudno jest zaproponować takie modele, które by z jednej strony uwzględniały możliwie wiele efektów a z drugiej aby nadawały się do praktycznych obliczeń, zazwyczaj wymagających zaawansowanych komputerów i bardzo dużej mocy obliczeniowej.

1.2 Cel i zakres pracy

Niniejsza praca stanowi podsumowanie znaczącego etapu badań prowadzonych przez autora w zakresie modelowania procesu funkcjonalnej adaptacji kości. Badania te, zarówno teoretyczne jak i oparte na nich symulacje komputerowe, w dużym stopniu wynikały z jednej strony z potrzeb praktycznych formułowanych przez chirurgów ortopedów zaś z drugiej z braku, mimo dużej liczby publikacji na ten temat, zadowalających modeli które by spełniały szereg ważnych wymogów. Przebudowa tkanki kostnej jest procesem niezwykle złożonym, zależnym od wielu czynników natury biologicznej, fizycznej i innych zachodzącym bez przerwy w ciągu życia organizmu nawet w stanie równowagi biomechanicznej co prowadzi do ciągłego odnawiania tkanki. Jednak efekty mechaniczne odgrywają bardzo znaczącą rolę w sterowaniu tym procesem.

W ostatnich dziesięcioleciach pojawiło się w publikacjach wiele modeli matematycznych i komputerowych przeznaczonych do badania przebudowy kości w wyniku jej funkcjonalnej adaptacji. Jednak pomimo znacznej liczby i dużej różnorodności zaproponowanych modeli wciąż prowadzone są szerokie badania mające doprowadzić do satysfakcjonującego rozwiązania. Wynika to z dwóch ważnych przyczyn. Po pierwsze, zjawiska związane z przebudową tkanki kostnej nie są jeszcze do końca poznane, więc w miarę upływu czasu pojawiają się coraz to nowe informacje pogłębiające wiedzę dotyczącą tego zagadnienia. Po drugie istnieje dysproporcja pomiędzy złożonością rozpatrywanego zjawiska a co za tym idzie komplikacją ewentualnego modelu matematycznego opisującego badane procesy a możliwościami prowadzenia praktycznych obliczeń komputerowych

opartych na złożonych modelach teoretycznych. Po trzecie, dotychczasowe propozycje mają szereg istotnych wad wynikających po części z wymienionych tu wcześniej dwóch pierwszych powodów. Przytłaczająca większość zaproponowanych modeli należy do grupy modeli fenomenologicznych (do tej grupy można zaliczyć zarówno modele zapisane w rygorystyczny sposób z użyciem związków matematycznych jak i różne algorytmy numeryczne). Ponieważ nie uwzględniają one mechanizmów rzeczywistych procesów zachodzących w żywym organizmie a wynikają bardziej z naszej wiedzy opartej na obserwacji, mimo że nieraz niezłe odwzorowują odpowiedź układu na określone zaburzenia nie nadają się do badania natury procesów odpowiedzialnych za adaptację kości i nie przyczyniają się do lepszego zrozumienia problemu. Ponadto często takie modele stanowią zamkniętą całość i są mało przydatne do tego aby w miarę pogłębiania naszej wiedzy rozszerzać je o dodatkowe elementy uwzględniające nowe efekty. Nieliczna grupa modeli (też fenomenologicznych) oparta jest na założeniu że kość, jej kształt i struktura, reprezentuje pewne optymalne rozwiązanie. Pomijając już fakt dużej dowolności w wyborze kryterium optymalizacji i dodatkowych ograniczeń podejście to umożliwia jedynie zbadanie asymptotycznego rozwiązanie do którego dążył by układ (w tym przypadku - kość) gdyby pozostawał w ustalonych, niezmiennych się w czasie warunkach, co oczywiście nie jest realizowane w rzeczywistych sytuacjach. Ponadto traktuje się tu kość jako "element konstrukcji mechanicznej" nie biorąc pod uwagę żadnych aspektów biologicznych. Nie daje takie sformułowanie możliwości śledzenia w czasie procesu zmian w kości ani lepszego zrozumienia badanych zjawisk. Wreszcie bardzo nieliczne prace, w których podejmowane są próby stworzenia modeli uwzględniających nie tylko efekty mechaniczne lecz również procesy biochemiczne i innej natury na poziomie komórkowym i molekularnym, prowadzą do złożonego opisu matematycznego i związków, które w praktyce można rozwiązać jedynie przy bardzo upraszczających założeniach. Z drugiej strony w przypadku prób użycia metod przybliżonych trzeba mieć na uwadze fakt że ze względu na ograniczenia sprzętowe i koszty obliczeń numerycznych istnieje poważny konflikt pomiędzy dokładnością opisu i poziomem na którym jest on robiony (poziom molekularny, komórkowy, tkanka czy cała kość) a skalą w jakiej prowadzone są potem obliczenia numeryczne (nano, mikro, makro). Nietrudno wyobrazić sobie trudności w przypadku próby analizy całej kości przy uwzględnieniu zjawisk zachodzących w każdej komórce.

Jak widać istnieje istotna luka w sposobach formułowania opisu zjawisk związanych z funkcjonalną adaptacją kości. Wynika stąd potrzeba

stworzenia ogólnego, jednolitego podejścia spełniającego szereg wymagań które umożliwi, w przeciwieństwie do *postulowanych* modeli fenomenologicznych, *formalne wyprowadzenie* związków odpowiedzialnych za adaptacyjną przebudowę kości. Przede wszystkim podejście takie powinno prowadzić do opisu umożliwiającego analizę zmienności w czasie cech charakteryzujących badaną kość czy tkankę. Podejście to powinno być na tyle ogólne aby umożliwiać wyprowadzenie różnych modeli w zależności od potrzeb i wyboru badanych procesów, powinno umożliwić uwzględnienie różnorodnych efektów nie tylko natury mechanicznej, oraz powinno się nadawać do prostej rozbudowy istniejących już modeli poprzez uwzględnianie dodatkowych efektów w miarę pogłębiania naszej wiedzy.

Cel pracy

Zasadniczym celem niniejszej pracy jest próba wypełnienia istniejącej luki, opracowanie i przetestowanie na wybranych przykładach takiego podejścia w modelowaniu adaptacyjnych własności kości, które spełniało by wspomniane wyżej wymagania, a w szczególności posiadającego następujące cechy.

- **Ogólność** - algorytm umożliwiający formalne wyprowadzenie kompletu związków odpowiedzialnych za procesy przebudowy kości w ramach przyjętych założeń uwzględniających wybrane efekty. Jednym z niebezpieczeństw związanych z postulowanymi modelami jest możliwość pominięcia przy postulowaniu matematycznego opisu badanego zjawiska niektórych ze związków, które są aktywne tylko w pewnych szczególnych sytuacjach. Możliwość formalnego i systematycznego wyprowadzenia kompletu zależności wynikających z przyjętych założeń oraz z uwzględnionych w sformułowaniu efektów wyklucza taką ewentualność. To zagadnienie będzie szerzej dyskutowane w dalszych częściach pracy, m. in. przy okazji omawiania hipotezy optymalnej reakcji oraz w rozdziale dotyczącym związku postulowanych modeli z optymalizacją konstrukcji.
- **Możliwość uwzględnienia lub wyłączenia** w sformułowaniu różnych efektów natury mechanicznej, biologicznej i innych. W prowadzonych badaniach nad modelowaniem zjawiska przebudowy tkanki kostnej wynika potrzeba włączania w miarę pogłębiania naszej wiedzy o naturze zachodzących procesów coraz to nowych efektów. Mogą one mieć różną naturę, lub mówiąc bardziej precyzyjnie - mają zazwyczaj mieszaną naturę, gdzie efekty biochemiczne, fizycz-

ne i mechaniczne są od siebie nawzajem zależne. Budując model, który w odróżnieniu od modeli fenomenologicznych miałby uwzględniać rzeczywiste procesy zachodzące w żywym organizmie potrzebujemy narzędzia umożliwiającego w standardowy sposób włączenie do sformułowania odpowiednich związków matematycznych związanych z nowymi efektami (oczywiście musimy tu założyć że uwzględniane efekty dadzą się przedstawić przy użyciu związków matematycznych). Może również zaistnieć sytuacja odwrotna - gdy zachodzi potrzeba sprawdzenia jaka będzie reakcja układu gdy pominiemy wybrane efekty. Wtedy trzeba by mieć możliwość prostego usunięcia z modelu odpowiednich elementów.

- Możliwość stworzenia nie tylko opisu prowadzącego do asymptotycznych rozwiązań odpowiadających ustalonym w czasie warunkom lecz również takiego opisu który umożliwi śledzenie zmian zachodzących w czasie.

Procesy przebudowy tkanki zachodzą bardzo wolno w porównaniu do chwilowych obciążeń mechanicznych oddziałujących na organizm. Gojenie się czy zmiana wewnętrznej struktury kości i jej zewnętrzny kształt trwają nieraz tygodnie czy nawet miesiące. Dlatego wydaje się uzasadnione aby w rozważaniach nie śledzić szczegółowo chwilowych wartości sił mechanicznych i za obciążenie przyjąć pewien uśredniony poziom obciążeń chwilowych wolno zmienny w czasie (na przykład według cyklu dobowego, tygodniowego itp.) Z drugiej strony wiadomo z doświadczeń że periodyczne obciążenia zmienne w czasie mają większy wpływ na przebudowę kości aniżeli stałe. Badając proces przebudowy trwający tygodnie można to jednak uwzględnić w uproszczony sposób bez konieczności szczegółowej analizy dynamicznych zjawisk zachodzących w skali liczonej w ułamkach sekundy. Nowe podejście powinno zapewniać otrzymywanie opisu umożliwiającego analizę tych wolno-zmiennych w czasie procesów (liczonych w dniach i tygodniach).

- Przydatność i wygoda w przypadku wykorzystywania wyników do prowadzenia symulacji komputerowych.
Po wyprowadzeniu kompletu związków matematycznych opisujących zmienne w czasie procesy zachodzące w kościach zazwyczaj chcemy rozwiązać ten złożony układ równań i nierówności różniczkowych, całkowych i algebraicznych aby zbadać efekty przebudowy tkanki w różnych warunkach. Jednak analityczne rozwiązanie bez robienia

bardzo upraszczających założeń zazwyczaj jest niemożliwe. Dlatego trzeba się podeprzeć możliwościami jakie oferują techniki komputerowe i zadowolić się rozwiązaniami przybliżonymi. Sposób w jaki się doszło do ostatecznych związków które należy rozwiązać ma nieraz istotny wpływ na metodę implementacji komputerowej i rozwiązanie problemu. Ponieważ symulacje komputerowe procesów przebudowy kości związane są z koniecznością prowadzenia czasochłonnych i zasobochłonnych obliczeń jest sprawą istotną aby proponowane sformułowanie dawało możliwość wygodnej i efektywnej implementacji komputerowej.

- Wyprowadzone przy użyciu zaproponowanego podejścia przykładowe modele powinny dawać wyniki zbieżne z obserwacjami klinicznymi czy rezultatami badań eksperymentalnych.

Ponieważ zaproponowane podejście ma mieć charakter ogólny, a więc będzie się nadawać do wyprowadzenia dowolnej liczby różnych modeli zależnych od przyjętych ogólnych założeń i szczególnych efektów uwzględnionych w sformułowaniu. Dlatego też nie jest celem tej pracy zaproponowanie jakiegoś jednego szczególnego modelu, który ewentualnie miał by być lepszy od innych. Przydatność modelu zależy od tego do czego on ma służyć, dlatego są potrzebne różne modele wykorzystywane w zależności od potrzeb. Jednakże zaproponowane podejście powinno być jednak przetestowane na wybranych przykładach. Tak więc po wyprowadzeniu przykładowych modeli powinny być przeprowadzone symulacje komputerowe aby sprawdzić efekt przebudowy tkanki kostnej w niektórych warunkach. Wyniki tych symulacji powinny być porównane, w zależności od przypadku, z obserwacjami klinicznymi czy wynikami badań eksperymentalnych aby sprawdzić czy rezultaty obliczeń są zbliżone do efektów przebudowy tkanki w żywych kościach.

Zakres pracy

Jak już wcześniej wspomniano przedmiotem pracy jest zagadnienie modelowania procesów przebudowy i adaptacji kości a w szczególności - zaproponowane przez autora oryginalne, ogólne sformułowanie oparte na wprowadzonej hipotezie nazwanej "hipotezą optymalnej reakcji", umożliwiające formalne wyprowadzenie kompletu związków matematycznych definiujących różne modele. Różnorodność modeli jest absolutnie niezbędna, gdyż

w przypadku tak skomplikowanych układów jak układy biologiczne będące przedmiotem tych badań nie można liczyć na to że przy pomocy jednego uniwersalnego modelu uda się opisać wszystkie zjawiska mające udział w badanych procesach. Dlatego w zależności od przeznaczenia oraz efektów jakie zamierzamy uwzględnić próbujemy opracować różne, wyspecjalizowane modele przebudowy kości. Do obserwacji zjawisk związanych z remodelowaniem kości trzeba stosować różne skale czasu na przykład chwilowe obciążenia mechaniczne zmieniają się w ułamkach sekund, niektóre z procesów odbywających się na poziomie molekularnym czy komórkowym obserwowane są w przeciągu minut czy godzin, zauważalne procesy przebudowy tkanki trwają dni, tygodnie i miesiące. Dlatego w pracy przyjęto założenie że analizowane zjawiska remodelowania obserwujemy w skali czasowej liczonej w dniach i tygodniach, zaś efekty szybkich procesów są uwzględniane w postaci wolno-zmiennych w czasie ich wartości uśrednionych. W pracy świadomie pominięto efekty inercyjne, zakładając że w razie potrzeby można je w przybliżonej analizie uwzględnić w postaci dodatkowego udziału w wartościach uśrednionych obciążeń. Nie wyklucza to jednak możliwości rozszerzenia zaproponowanego sformułowania w przyszłości w celu ścisłego uwzględnienia zjawisk zachodzących szybko w czasie, choć aktualnie autor ma przekonanie że nie należy to do najważniejszych problemów na których należy skupić uwagę w najbliższych pracach.

Ze względu na i tak dosyć szeroki zakres materiału będącego przedmiotem pracy w zaproponowanym ogólnym sformułowaniu nie uwzględniono efektów związanych z przepływami cieczy przez porowate materiały i interakcji pomiędzy stałą "matrycą" a płynami wypełniającymi pory, więcej można na ten temat przeczytać np. w Cowin i Doty [44]. Jest to jeden z możliwych kierunków przyszłych badań tym bardziej że zarówno transport substancji niezbędnych do normalnej aktywności komórek jak i charakterystyki mechaniczne przepływów będące prawdopodobnie jednym z ważnych bodźców fizycznych pobudzających komórki do działania mogą być ważnymi elementami przyszłych, udoskonalonych modeli biomechanicznych. Ogólny schemat postępowania oparty na zaproponowanej w pracy hipotezie optymalnej reakcji i służący do wyprowadzenia związków definiujących nowy model adaptacji kości będzie w dalszym ciągu obowiązował, jest to jeden z przykładów ilustrujących zalety omawianej w dalszych rozdziałach metody.

Spośród wielu różnych odmian modelowania istotnych w biomechanice kości, w niniejszej pracy skupiono się jedynie na modelowaniu polegającym na poszukiwaniu matematycznego opisu zjawisk towarzyszących procesom

wi funkcjonalnej adaptacji i wykorzystaniu tego opisu w symulacjach komputerowych. A zatem tak ważne zagadnienia jak graficzne modelowanie i wizualizacja kości do komputerowo-wspomagane planowania operacji, tworzenie trójwymiarowych siatek dla obliczeń z wykorzystaniem metody elementów skończonych w oparciu o skany otrzymane przy użyciu tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego, poszukiwanie modeli zwierzęcych do badań nad przebudową tkanki kostnej, tworzenie modeli fizycznych kości przy użyciu metod szybkiego prototypingu (*rapid prototyping*) na potrzeby testów mechanicznych oraz projektowania endoprotez i inne nie zostały tu poruszone. Są to ważne zagadnienia lecz wykraczające poza ramy tego opracowania, patrz np. patrz np. [19], [22], [24], [45], [42], [70].

Modelowanie w takim znaczeniu jakie jest przedmiotem niniejszej pracy jest związane z problemem identyfikacji. Ponieważ jednym z głównych zastosowań tworzonych modeli są przyszłe obliczenia numeryczne ważnym zadaniem jest wyznaczenie wartości parametrów występujących w rozwiązanych modelach. W przypadku modelowania układów biologicznych takich jak kości, w celu określenia wartości potrzebnych parametrów niezbędne są eksperymenty biologiczne i medyczne. Przy olbrzymiej różnorodności metod eksperymentalnych stosowanych w badaniach biologicznych i metod diagnostycznych wykorzystywanych w medycynie identyfikacja jest bardzo szerokim zagadnieniem i zasługiwałaby na osobną pracę. Dlatego też zagadnienia związane z identyfikacją, mimo że ważne, nie są przedmiotem niniejszej pracy - autor nie prowadzi eksperymentalnych prac biologicznych i uważał że dyskusję tak ważnego tematu należy raczej pozostawić specjalistom pracującym w tej dziedzinie.

Cała praca składa się z dwóch zasadniczych części. W pierwszej, poza pierwszym rozdziałem zawierającym wstęp oraz określającym zakres i cel pracy znajdują się jeszcze rozdziały 2, 3 i 4. Te części mają raczej charakter przeglądowy i nie zawierają oryginalnych cech, poza kilkoma komentarzami dotyczącymi głównie związków znanych modeli z optymalizacją konstrukcji oraz ze sformułowaniem opartym na hipotezie optymalnej reakcji kości. W dalszych rozdziałach, a więc począwszy od rozdziału piątego, zamieszczono oryginalne wyniki uzyskane przez autora podczas prowadzonych badań w zakresie modelowania adaptacyjnych własności kości.

W rozdziale drugim zebrano podstawowe informacje na temat budowy i funkcji kości. Po syntetycznym omówieniu zasadniczych funkcji pełnionych przez układ kostny w organizmie skoncentrowano się na makroskopowej budowie kości, ich rodzajach i podstawowych elementach. Następna

część tego rozdziału poświęcona jest budowie tkanki kostnej, jej mikrostrukturze oraz komórkom mającym najważniejszy udział w formowaniu i przebudowie tkanki.

Następny, trzeci rozdział zawiera syntetyczne omówienie podstawowych procesów i mechanizmów odpowiedzialnych za formowanie, przebudowę i gojenie się kości. Omówiono zasadnicze etapy remodelowania się tkanki kostnej i tworzenia osteonów, rolę poszczególnych komórek w mechanizmach śledzenia stanu mechanicznego w kości, przekazywania sygnałów do komórek kościotwórczych i kościogubnych oraz procesy resorpcji i formowania nowej tkanki. Ponieważ wiedza zebrana w tych dwóch rozdziałach, to znaczy w drugim i trzecim, ma zasadnicze znaczenie w przypadku prac nad modelowaniem z uwzględnieniem efektów biomechanicznych zamieszczenie tego materiału w pracy było zdaniem autora koniecznością. Dlatego też poza podstawowymi informacjami, które można odnaleźć w podręcznikach akademickich specjalności biologicznych i medycznych, uwzględniono tu również wyniki badań publikowane w ostatnich latach w specjalistycznych czasopismach naukowych. Dotyczy to w szczególności informacji dotyczących mechanizmów przebudowy tkanki kostnej.

Rozdział czwarty zawiera syntetyczny przegląd najważniejszych modeli przebudowy kości, które znalazły najszerzą akceptację wśród badaczy w ciągu ostatnich kilku dziesiątków lat. Począwszy od tak zwanego prawa Wolffa, poprzez najbardziej znaczące modele fenomenologiczne oraz teorię adaptacyjnej sprężystości Cowina omówiono kolejno pojawiające się w publikacjach propozycje włączając modele oparte na wykorzystaniu metod optymalizacji konstrukcji oraz niektórych prób głębszego potraktowania problemu z uwzględnieniem wybranych efektów biologicznych.

Dalsze rozdziały zawierają materiał stanowiący oryginalny wkład autora w badaniach dotyczących modelowania efektów związanych z adaptacyjnymi procesami zachodzącymi w żywych kościach.

W rozdziale piątym sformułowano i przedstawiono hipotezę optymalnej reakcji kości zaproponowaną przez autora tej pracy. Ta hipoteza, według której przyjmuje się że kość nie musi w aktualnej chwili czasu reprezentować optymalnej struktury i kształtu lecz reaguje w taki sposób na zmieniające się w czasie warunki biomechaniczne aby ta reakcja w każdym momencie zapewniła, w zakresie aktywnych ograniczeń, najefektywniejsze zmiany prowadzące do najszybszej poprawy kryterium jakości, stanowi podstawę sformułowania umożliwiającego formalne wyprowadzenie kompletu związków matematycznych definiujących dany model przebudowy, a więc opisujących adaptacyjną reakcję kości. Następnie zaproponowano

ogólny schemat sformułowania wariacyjnego, który może być wykorzystany do wyprowadzenia opisu matematycznego szczególnych modeli przebudowy kości, zależnych od przyjętych ogólnych założeń i specyficznych efektów wybranych do analizy. W celu ilustracji wykorzystania zaproponowanego sformułowania do wyprowadzenia szczególnych modeli w dalszych częściach tego rozdziału zamieszczono trzy przykłady. Jeden to prosty model w którym zakłada się że niejednorodny, izotropowy materiał w efekcie procesów adaptacyjnych zmienia swą gęstość (lub moduł Younga). Jest to w pewnym sensie nieco uproszczonym odpowiednikiem jednego z modeli postulowanych przez Huiskesa i współautorów z tą zasadniczą różnicą że tu jest on formalnie wyprowadzony dzięki zastosowaniu zaproponowanego ogólnego sformułowania. Drugi z przytoczonych przykładów to model beleczkowy, w którym zakłada się że materiał jest zbudowany z wielkiej liczby beleczek, połączonych ze sobą i tworzących skomplikowaną "konstrukcję ramową" mówiąc językiem inżynierskim. Po przyłożeniu obciążeń mechanicznych, na skutek adaptacyjnych zmian w kości sztywności tych beleczek ulegają zmianom w czasie tworząc strukturę podobną do obserwowanych w prawdziwych kościach. Trzeci przykład modelowania przytoczony w tym rozdziale jest najbardziej zaawansowany i uwzględnia oddziaływania pomiędzy wyspecjalizowanymi komórkami odpowiedzialnymi za przebudowę tkanki. Jest to przykład modelu nielokalnego w którym własności materiału w wybranym punkcie przestrzeni podlegają ewolucji w czasie w odpowiedzi na sygnały dostarczane przez komórki z otoczenia tego punktu. Prowadzi on do powstania porowatych struktur w których kształt, wielkość i rozłożenie porów w przestrzeni są zależne od zmieniających się w czasie obciążeń mechanicznych i warunków brzegowych. Wyprowadzony tu formalnie model może być porównywany z jednym z modeli postulowanych przez Huiskesa i współpracowników. Niemożliwe jest, ze względu na różne założenia przyjęte w obu przypadkach, dokonanie ścisłego porównania, ale przyjmując pewne analogie można powiedzieć że wyprowadzony tu model jest uogólnieniem modelu postulowanego wcześniej przez wspomnianych powyżej badaczy.

Szósty rozdział pracy jest poświęcony związkom pomiędzy modelowaniem funkcjonalnej adaptacji kości a zadaniami optymalnego projektowania. Od wielu lat ciągnie się przy różnych okazjach dyskusja na temat ewentualnej optymalności struktury i kształtu kości. W niniejszym rozdziale pokazano że istnieje bliski związek pomiędzy postulowanymi modelami należącymi do szerokiej klasy modeli a zadaniami optymalnego projektowania. Rozpatrzono dwie klasy zadań adaptacji kości - remodelo-

wanie powierzchniowe i wewnętrzne a następnie wyprowadzono warunki optymalności dla dwóch klasycznych już problemów optymalizacji, optymalizacji kształtu i optymalizacji gęstości materiału. Przy tej okazji przedyskutowano również różnice pomiędzy modelami postulowanymi i opartymi na założeniu o optymalności konfiguracji kości z jednej strony a modelami wyprowadzonymi przy użyciu zaproponowanego tu sformułowania opartego na hipotezie optymalnej reakcji kości. Wskazano na szereg zalet sformułowania będącego przedmiotem tej pracy w porównaniu do modeli opartych na założeniu że struktura kości jest optymalna.

Siódmy rozdział pracy zawiera zwięzłą dyskusję dotyczącą modelowania procesów przebudowy kości w obecności osteoporozy, która jest w czasach starzejących się społeczeństwach jednym z głównych zagrożeń podeszłego wieku. Choroba ta, a raczej jej efekty objawiają się przede wszystkim zwiększeniem porowatości tkanki i pogorszeniem własności mechanicznych kości a w rezultacie dramatycznym wzrostem ryzyka urazów. Te efekty mogą być potraktowane jako szczególny przypadek ogólnego sformułowania będącego przedmiotem jednego z poprzednich rozdziałów. Ponieważ ogólne podejście polega na wariacyjnym sformułowaniu problemu, w którym do wybranego globalnego kryterium jakości kości dołącza się w miarę potrzeb dodatkowe związki opisujące efekty wybrane do rozważań, wpływ choroby można uwzględnić na wiele sposobów poczynając od najprostszego gdzie definiuje się funkcję opisującą zmiany w czasie całkowitej masy kości, po bardziej wyrafinowane w których dla przykładu można wykorzystać równania opisujące produkcję hormonów w organizmie, transport hormonów i wpływ ich stężenia na aktywność komórek kościotwórczych i kościogubnych. Dodatkowo można jeszcze na przykład uwzględnić wpływ czynników farmakologicznych. Aby zilustrować możliwości oferowane przez zaproponowaną metodę w obszernym komentarzu dotyczącym uwzględniania efektów biologicznych zamieszczonym w końcowej części rozdziału przedstawiono szkic wyprowadzenia przykładowego, nowego "prawa remodelowania" oraz przedyskutowano otrzymane wyniki wskazując równocześnie miejsca gdzie w miarę potrzeby można do sformułowania dołączyć opis dodatkowych efektów biologicznych.

Ósmy rozdział zawiera szereg wybranych przykładów - wyników symulacji komputerowych przeprowadzonych z wykorzystaniem dyskutowanych we wcześniejszych rozdziałach modeli wynikających z przyjęcia hipotezy optymalnej reakcji kości. Pokazano efekt remodelowania kości udowej pod stałym w czasie obciążeniem po wstawieniu endoprotezy stawu biodrowego dla symulacji prowadzonych z użyciem modelu ciągłego w którym

ewolucji podlega gęstość tkanki lub moduł Younga (patrz Rozdz. 5). Takie symulacje prowadzą do struktur o charakterze szachownicy, podobnych do tych jakie otrzymywane są w obliczeniach z użyciem analogicznych postulowanych modeli fenomenologicznych. "Efekt szachownicy" jest rezultatem zastosowanej w obliczeniach numerycznych dyskretyzacji i można się go pozbyć poprzez odpowiednią modyfikację algorytmu obliczeniowego. W następnej części zamieszczono szereg przykładów otrzymanych przy wykorzystaniu modelu beleczkowego, (patrz Rozdz. 5). Okazuje się, że mimo prostoty tego modelu prowadzi on do wyników przypominających prawdziwe struktury obserwowane w kościach. Dzięki temu może posłużyć do prostych obliczeń służących do oceny zmian wytrzymałości kości w miarę ewolucji jej mikrostruktury. Pokazano przypadki remodelowania kości w obecności osteoporozy oraz po wstawieniu różnych endoprotez. W trzeciej części wykorzystano do obliczeń model nielokalny, w którym uwzględnia się podstawowe mechanizmy oddziaływań między komórkami (patrz Rozdz. 5). Dzięki temu otrzymane w wyniku symulacji procesu przebudowy struktury tkankowe nie mają charakteru szachownicy. Otrzymywane w wyniku obliczeń struktury, rozkład, kształt i wielkość porów są uzależnione od przyłożonych obciążeń mechanicznych i ładząco przypominają obrazy tkanek w żywych kościach. Model ten może być przydatny do badań lokalnych zmian tkanki na skutek różnych efektów na przykład na interfejsie z implantem lub w przypadku rozwoju osteoporozy. Drugi z nich zilustrowano wynikami obliczeń numerycznych. Istotnym problemem przy tworzeniu modeli teoretycznych i ich weryfikacji jest sposób porównywania otrzymanych wyników z obserwacjami klinicznymi oraz rezultatami innych obliczeń. Problem ten poruszono w końcowej części tego rozdziału.

Dziewiąty rozdział zawiera podsumowanie całej pracy oraz dyskusję perspektyw dalszych badań w tym kierunku.

W Dodatku załączono krótki słownik najważniejszych terminów biologicznych związanych z tematyką diskutowaną w pracy, spis ilustracji oraz najważniejszą notację stosowaną w związkach matematycznych.

Praca zawiera skorowidz w którym zebrano kilkadziesiąt najważniejszych haseł występujących w tekście oraz spis literatury zawierający ponad dwieście pozycji cytowanych w niniejszym opracowaniu.

Rozdział 2

Budowa i podstawowe funkcje kości

2.1 Wprowadzenie

W rozdziale tym są omówione podstawowe funkcje kości oraz ich budowa makroskopowa i mikroskopowa. Ponieważ przy modelowaniu procesów związanych z remodelowaniem adaptacyjnym kości konieczne jest zrozumienie podstawowych mechanizmów odpowiedzialnych za rozpatrywane zjawiska włożono tu duży wysiłek aby zebrać najważniejsze informacje i przedstawić je w sposób zrozumiały dla inżyniera. Zebrany materiał pochodzi zarówno z akademickich podręczników z histologii i fizjologii komórek dla studiów specjalności medycznych i biologicznych jak i z najnowszych prac naukowych publikowanych w międzynarodowych czasopismach specjalistycznych. Wybrane informacje są istotne, jak się wydaje autorowi, z punktu widzenia badacza chcącego modelować procesy biomechaniczne zachodzące podczas przebudowy tkanki i adaptacji kości. Należy sobie jednak zdawać sprawę z tego że na wiele pytań nie ma jeszcze zadowalających odpowiedzi i zespoły naukowe w licznych laboratoriach wciąż pracują nad wyjaśnieniem jakie są mechanizmy kontroli procesów remodelowania kości, jak komórki odczuwają stan obciążeń mechanicznych w kości i w jaki sposób informacje przepływają od jednych do innych grup komórek i wiele innych. Dlatego to co teraz wydaje się nam pewnikiem może za dziesięć lat okazać się nieaktualne.

Aby zająć się modelowaniem adaptacji kości trzeba wcześniej poznać procesy zachodzące w tkance kostnej i zrozumieć mechanizmy odpowiedzialne za jej przebudowę. Dlatego też w tym rozdziale zostaną pokrótce

omówione zasadnicze cechy kości, ich budowa i funkcje. Następnie w dalszej części skupimy się na roli różnych komórek biorących udział w procesach przebudowy i adaptacji kości do zmiennych warunków mechanicznych. Niestety pomimo intensywnych badań jest jeszcze sporo pytań, na które nie znamy odpowiedzi, szczególnie związanych z mechanizmami rozpoznawania przez wyspecjalizowane komórki stanu mechanicznego kości, przekazywaniem informacji innym komórkom oraz całym łańcuchem oddziaływań prowadzącym do przebudowy mikrostruktury tkanki kostnej. Jedną z trudności w badaniach mających na celu wytłumaczenie jak kość reaguje na zmienne warunki zewnętrzne jest to, że procesy z tym związane są bardzo złożone i zależne od wielu czynników różnej natury, zarówno fizycznych jak i biochemicznych. Ponadto na proces przebudowy składają się efekty sterowane przez czynniki lokalne jak i przez sygnały pochodzące z centralnego układu nerwowego. Dlatego jest bardzo ważną rzeczą aby umiejętnie oddzielić różne efekty. W tej pracy skupimy się na efektach sterowanych sygnałami lokalnymi, głównie natury mechanicznej. Wyjątkiem będzie tu przypadek zmian osteoporotycznych, które są wywoływane głównie przez czynniki biochemiczne (nie wyklucza to jednak przypadku osteoporozy wywołanej brakiem, lub zbyt niskimi obciążeniami mechanicznymi takimi jak na przykład w sytuacji przebywania przez długi czas w stanie nieważkości lub podczas długiego okresu choroby gdy chory w bezruchu tygodniami leży w łóżku). Wydawać by się mogło że kość w porównaniu do oka czy serca jest organem bardzo prostym, są to jednak tylko pozory. Jak zobaczymy w dalszej części tego rozdziału tkankę kostną można rozpatrywać na różnych poziomach "powiększenia" i można w niej rozróżnić co najmniej 5 poziomów organizacji. Jeśli chodzi o najważniejsze funkcje, to kości spełniają kilka bardzo ważnych zadań w organizmie. Oczywiście podstawowym zadaniem układu kostnego jest funkcja podporowa. Mają one również duże znaczenie w zapewnieniu możliwości ruchowych organizmu. Ponadto kości ochraniają wewnętrzne organy przed urazami zewnętrznymi. Jednak poza tymi funkcjami mechanicznymi kości stanowią ważny magazyn soli mineralnych oraz odgrywają zasadniczą rolę w regulacji elektrolitów co jest niezbędne dla funkcjonowania organizmu.

2.2 Podstawowe funkcje kości

Kości są podstawowymi elementami układu kostnego. Są one zbudowane z tkanki twardej i określają kształt i wielkość ciała. Z jednej strony wiele z kości pełni funkcję podporową tak jak na przykład kości udowe, które

umożliwiają człowiekowi zachowanie pozycji pionowej i podtrzymują ciężar ciała. Z drugiej zaś, wiele z nich ochrania inne narządy przed urazami tak jak na przykład czaszka, która chroni mózgowie czy kręgi ochraniające rdzeń kręgowy. Inną funkcją mechaniczną wielu z kości połączonych ze sobą poprzez stawy jest umożliwienie organizmowi ruchu - wraz z mięśniami stanowią one złożony mechanizm zapewniający funkcje ruchowe organizmu. Aby kości wypełniały prawidłowo swą mechaniczną rolę w organizmie muszą spełniać szereg wymagań. Przede wszystkim muszą charakteryzować się odpowiednią wytrzymałością mechaniczną. Lokalne naprężenia w układzie kostnym jakie pojawiają się podczas normalnego funkcjonowania zdrowego człowieka osiągają często bardzo duże wartości. Dzięki swej budowie wewnętrznej i kształtom zewnętrznym oraz zdolności adaptacji do zmiennych warunków zewnętrznych kości, oglądane okiem inżyniera są bardzo efektywnymi konstrukcjami.

Poza funkcjami mechanicznymi kości pełnią ważne funkcje biologiczne. Wewnątrz wielu kości znajduje się tak zwana jama szpikowa. Jest ona zbiornikiem specjalnej tkanki - szpiku kostnego. Zadaniem szpiku jest m. in. wytwarzanie czerwonych krwinek, erytrocytów, pewnego rodzaju białych krwinek, granulocytów oraz płytek krwi.

Kości oprócz wspomnianych powyżej zadań pełnią jeszcze inną ważną funkcję w organizmie - odgrywają istotną rolę w regulacji stężenia elektrolitów a szczególnie w homeostazie wapnia. Sole wapnia będące składnikami substancji międzykomórkowej nie tylko determinują w znacznym stopniu własności mechaniczne kości lecz również sprawiają że kości są rezerwuarem ważnych do funkcjonowania organizmu jonów. To stąd są uwalniane w miarę potrzeby i wprowadzane do krwi i płynów tkankowych jony Ca^{2+} , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} i H^+ . Jony wapnia uczestniczą w regulacji wielu ważnych procesów oraz funkcji komórek i tkanek. Są niezbędne do aktywacji różnych systemów enzymatycznych, podziału i ruchu komórek, ich czynności wydzielniczych, skurczu mięśni i przenoszenia bodźców. Wraz z hormonami i cyklicznymi mononukleotydami stanowią trzy współpracujące ze sobą systemy regulujące funkcje komórek. Oddziałując wzajemnie na siebie mogą one wzmacniać lub osłabiać reakcje komórek na bodźce.

Homeostaza tkanki kostnej oraz jonów wapnia i innych elektrolitów są złożonymi procesami zależnymi od procesów budowy i resorpcji tkanki kostnej, a te są kontrolowane między innymi przez liczne hormony, z których najważniejsze to czynne metabolity witaminy D_3 działające jak hormony steroidowe, parathormon (PTH), kalcytonina, hormon wzrostu, hormony tarczycy, hormony płciowe i glikokortykoidy. Tak więc jest to skompliko-

wany układ w którym poszczególne składniki oddziałują na siebie.

2.3 Makroskopowa budowa kości

W dalszych częściach tego rozdziału zostały zebrane podstawowe informacje na temat makroskopowej budowy kości. Omówiono pokrótce podział kości ze względu na ich kształty (kości długie, krótkie i płaskie). Następnie omówiono podział tkanek kostnych ze względu na ich strukturę (kość zbita i gąbczasta). Pokrótce omówiono również inne tkanki, które biorą udział w formowaniu i przebudowie kości (okostna, śródkostna, chrząstka). Wreszcie omówiono połączenie pomiędzy kośćmi oraz połączenia kości z mięśniami gdyż mają one istotne znaczenie w przenoszeniu obciążeń mechanicznych na kości.

2.3.1 Kości długie, płaskie i krótkie

Ze względu na zewnętrzny kształt można kości podzielić na długie, płaskie i krótkie.

W typowej kości długiej, na przykład piszczelowej czy udowej wyróżnia się nasady (*epiphyses*) i części przynasadowe (*metaphyses*) oraz cylindryczny trzon (*diaphysis*), patrz Rys. 2.1 i 2.2. Nasady i części przynasadowe są zbudowane z kości gąbczastej otoczonej od zewnątrz cienką warstwą kości zbitej. W okresie wzrostu organizmu pomiędzy nasadą a częścią przynasadową znajduje się chrząstka wzrostowa (*cartilago crescens*), która wraz z przylegającymi do niej beleczkami części przynasadowej zapewnia wzrost kości. Trzon kości jest zbudowany z istoty zbitej, ma wydłużony cylindryczny kształt i zawiera wewnątrz jamę szpikową (*cavum medullare*) wypełnioną szpikiem. Zewnętrzne powierzchnie nasad kontaktujące się w stawach z innymi kośćmi są pokryte warstwą chrząstki niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania stawów działających jak "zawiasy".

Kości płaskie, jak na przykład kości pokrywy czaszki, są zbudowane z dwóch stosunkowo grubych warstw z istoty zbitej oddzielonych istotą gąbczastą, tzw. śródkościem. Taka budowa zapewnia znaczną wytrzymałość mechaniczną kości.

Kości krótkie, na przykład kręgi, pokryte są również tak jak i kości płaskie warstwami istoty zbitej i wypełnione są wewnątrz istotą gąbczastą.

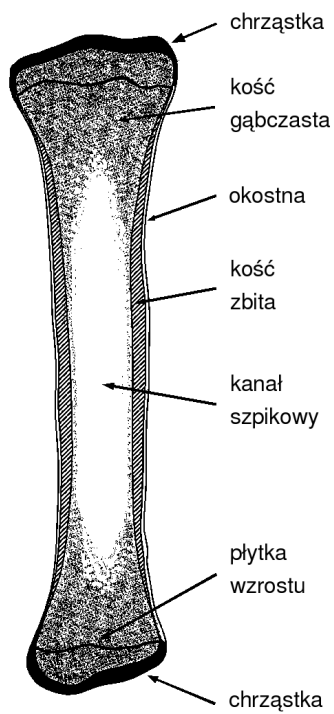


Rys. 2.1: Zdjęcie kości długiej (kość udowa).

2.3.2 Kość zbita i gąbczasta

Makroskopowa budowa kości jak i ich mikrostruktura są ściśle związane z funkcjami jakie spełniają one w organizmie. Już na pierwszy rzut oka daje się zauważyć duża różnorodność kształtów i rozmiarów kości. Również w przekrojach można z łatwością, nawet gołym okiem, wyróżnić dwa charakterystyczne typy tkanki: tzw. kość zbitą i gąbczastą, patrz Rys. 2.3. Istota zbita (*substantia compacta*) stanowi twardy i wytrzymały mechanicznie materiał. Ma on wysoce uporządkowaną mikrostrukturę widoczną na przykład podczas badań mikroskopowych, która w wyniku aktywności komórek kościogubnych i kościotwórczych ulega przebudowie.

Istota gąbczasta (*substantia spongiosa*) jest silnie porowatą strukturą zbudowaną z sieci połączonych ze sobą beleczek i płytek, patrz Rys. 2.4. Struktura kości gąbczastej, grubość, ułożenie i orientacja beleczek nie jest



Rys. 2.2: Schemat przedstawiający makroskopową budowę kości długiej.



Rys. 2.3: Struktura kości - “kość gąbczasta” widoczna wewnątrz od strony kanału szpikowego oraz “kość zbita” pokrywająca kość od zewnątrz.



Rys. 2.4: Kość gąbczasta. Rysunek przedstawia obszar o długości około 30 mm.

przypadkowa. Zależy ona między innymi od obciążeń mechanicznych jakie działają na kość i podlega zmianom w okresie życia organizmu - przebudowuje się w miarę zmieniających się w czasie oddziaływań fizycznych i biologicznych. Zagadnienie adaptacji kości do zmiennych warunków mechanicznych, a więc przebudowy jej struktury i kształtu, jest przedmiotem tej pracy i jest szerzej omówione w dalszych częściach.

2.3.3 Okostna i śródkostna

Zewnętrzne i wewnętrzne powierzchnie kości są pokryte warstwą tkanki łącznej zwanej odpowiednio okostną (*periosteum*) i śródkostną (*endosteum*). Okostna zbudowana jest z dwóch warstw, zewnętrznej warstwy włóknistej i przylegającej do kości warstwy rozrodczej w której zlokalizowane są komórki osteogenne. W sytuacji równowagi tzn. wtedy gdy nie zachodzi wzrost kości na grubość, warstwa wewnętrzna w której znajdują się "uśpione" komórki osteogenne jest cienka. Komórki osteogenne okostnej uważa się za komórki macierzyste mające różne możliwości różnicowania się w chondroblasty lub osteoblasty. Zależy to, jak się aktualnie uważa, od parcjalnego ciśnienia tlenu w środowisku. Są również hipotezy według których różnicowanie się komórek i tworzenie różnych tkanek (włóknista, chrząstka, kość) zależy od lokalnego ciśnienia i prędkości przepływu płynów w tkance [162]. W okresie wzrostu kości lub gojenia złamań można zaobserwować znaczny wzrost aktywności okostnej. Następuje wtedy wzmożona proliferacja komórek, młodsze lokalizują się w pobliżu włóknistej warstwy zewnętrznej, zaś starsze znajdujące się w pobliżu kości różnicują się w osteoblasty odpowiedzialne za budowę tkanki kostnej.

Śródkostna wyściełająca wewnętrzne powierzchnie kości (jamy szpikowe, kanały odżywcze, kanały osteonów i beleczki kości gąbczastej) jest zbudowana z ciągłej warstwy spłaszczonych komórek osteogennych. W sytuacji równowagi ich aktywność jest bardzo mała, jednak w czasie przebudowy lub gojenia się kości komórki te proliferują i różnicują się w osteoblasty, które są odpowiedzialne za budowę tkanki kostnej.

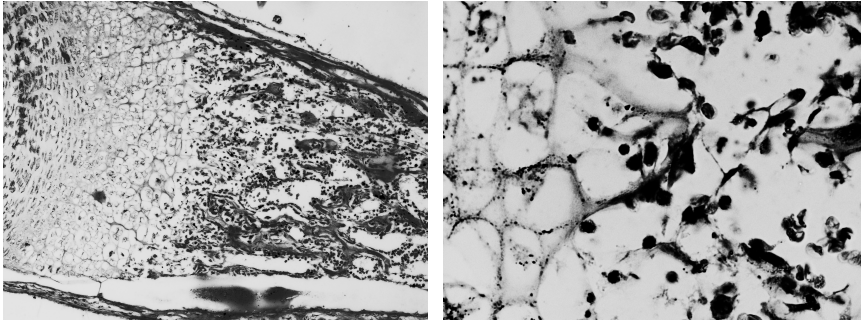
2.3.4 Chrząstka

Chrząstka (*cartilago*) jest tkanką z grupy tkanek łącznych oporowych. W przeciwieństwie do tkanki kostnej nie wykazuje się dużą wytrzymałością mechaniczną oraz nie posiada zdolności gojenia. W odróżnieniu do tkanki kostnej nie zawiera ona naczyń krwionośnych. Pomimo wielu cech dającym tkance kostnej przewagę nad tkanką chrzęstną ta ostatnia pełni

jednak dwie bardzo ważne role, bez których kości nie spełniały by swych zasadniczych zadań. Pierwsza bardzo ważna rola, jaką odgrywa chrząstka w układzie kostnym to udział w formowaniu się młodej kości a następnie w jej wzroście na długość. W największym uproszczeniu można to przedstawić następująco. Młoda, jeszcze nie całkiem wykształcona kość jest zbudowana z chrząstki szklistej. Dzięki rozwojowi i wrastaniu naczyń krwionośnych komórki osteogenne w zewnętrznej warstwie zaczynają się różnicować w osteoblasty, które wytwarzają tak zwany mankiet kostny okołochrzęstny wokół trzonu kości. W obrębie trzonu kości komórki chrząstki dojrzewają stają się hipertroficzne, zaś odkładane sole wapniowe powodują zaburzenie procesów dyfuzji substancji odżywczych co pociąga za sobą degenerację chrząstki i obumarcie chondrocytów (komórki budujące tkankę chrzęstną), patrz Rys. 2.5. Do wapniejącej chrząstki przenikają mniej więcej w połowie długości trzonu naczynia krwionośne dostarczając komórki osteogenne. Komórki te proliferują zaś część z nich różnicuje się w osteoblasty, które są odpowiedzialne za budowę tkanki kostnej. Powstają pierwotne beleczki, które następnie są przebudowywane wskutek działalności osteoblastów budujących tkankę oraz osteoklastów - komórek rozpuszczających tkankę. W wyniku działalności tych komórek w centralnym rejonie kości długiej powstaje jama szpikowa. Wzrost kości wzdłuż długości odbywa się głównie dzięki wzrostowi chrząstki nasadowej. W miarę przyrostu tej chrząstki jej warstwa graniczająca z kością sukcesywnie się degeneruje na wskutek hipertrofii komórek, naczynia krwionośne wnikają w nią i w rezultacie przekształca się ona w tkankę kostną. Pozostaje jedynie cienka warstwa chrząstki na powierzchni stawowej. W przypadku kości długich kostnienie nasad odbywa się w oddzielnych punktach w obrębie nasad do których przenikają przez okostną naczynia krwionośne.

Druga ważna rola jaką pełni chrząstka w kości to umożliwienie przesuwania się względem siebie elementów kości w stawach oraz zapewnienie możliwie równomiernego rozłożenia obciążeń mechanicznych na powierzchniach stawowych. Chrząstka charakteryzuje się bardzo małym współczynnikiem tarcia i idealnie nadaje się na powierzchnie trące. Zaś dzięki temu że jest stosunkowo podatnym materiałem porowatym w którym pory wypełnione są cieczą mogącą się przemieszczać, dopasowuje swój kształt do kształtu kontaktującego się elementu zapewniając korzystny rozkład naprężeń. Dodatkowo spełnia rolę "amortyzatorów" w przypadku gwałtownych obciążeń mechanicznych.

Jak więc widać zarówno udział chrząstki w procesie wzrostu kości jak i jej rola w połączeniach stawowych mogą być ważnymi elementami przy



Rys. 2.5: Chrząstka. Ilustracja z lewej strony przedstawia chrząstkę na granicy z formującą się tkanką kostną (pow. x100). Z prawej - ta sama granica w powiększeniu (pow. x600).

modelowaniu niektórych efektów w kościach.

2.3.5 Połączenia pomiędzy kośćmi

Połączenia pomiędzy kośćmi stanowią ważny element w sytuacjach gdy podczas matematycznego czy komputerowego modelowania zjawisk zachodzących w kościach trzeba wziąć pod uwagę mechaniczne obciążenia. Istotnie, ponieważ siły działające na kość pochodzą między innymi z oddziaływań pomiędzy kontaktującymi się kośćmi, typ połączenia w dużym stopniu determinuje rozkład i kierunek sił w obszarze kontaktu.

Rozróżnia się trzy podstawowe typy połączeń odróżniające się budową i ruchomością, a mianowicie: połączenia włókniste (*juncturae fibrosae*) do których zaliczane są szef (*sutura*), wklonowanie (*gomphosis*) i więzozrost (*syndesmosis*), połączenia chrząstkowe (*juncturae cartilagineae*), do których zalicza się chrząstkozrost (*sunchondrosis*) i spojenie (*symphysis*) oraz połączenia maziowe (*juncturae synoviales*) do których należą stawy maziowe (*articulationes synoviales*). Dwa pierwsze typy połączeń charakteryzują się słabą ruchomością, zaś trzecie umożliwia znaczny względny ruch pomiędzy kośćmi. Siły kontaktowe, szczególnie w stawach, zależą od wielu czynników.

Szczegółowa dyskusja tego zagadnienia wykracza poza ramy niniejszej pracy. W modelowaniu procesów przebudowy i funkcjonalnej adaptacji kości wystarczą uproszczone modele obciążeń w stawach odzwierciedlające uśrednione wartości sił. Zagadnienie to jest szerzej dyskutowane w roz-

dziale dotyczącym modeli funkcjonalnej adaptacji kości.

2.3.6 Połączenia kości z mięśniami

Połączenia kości z mięśniami stanowią ważny element modelowania wszędzie tam gdzie istotną rolę odgrywają mechaniczne obciążenia. Tak jak i połączenia między kośćmi determinują one kierunki i obszary oddziaływania zewnętrznych sił. Siły wytwarzane na skutek skurczu mięśni przenoszone są na kości za pośrednictwem ścięgien, których głównym składnikiem są równoległe do osi ścięgna ułożone włókna kolagenowe. Niektóre z nich z jednej strony wrastają w głąb mięśnia łącząc się z włóknami mięśniowymi, zaś z drugiej strony przymocowane są do kości. Modelowanie mięśni nie jest przedmiotem tej pracy, więc czytelnik zainteresowany zagadnieniami związanymi z budową i działaniem mięśni może pogłębić swoje wiadomości korzystając z licznych podręczników z histologii i anatomii.

Modelowanie sił wytwarzanych w mięśniach jest złożonym problemem, który mógłby być przedmiotem osobnej pracy. Dlatego tutaj modelowanie sił przekazywanych z mięśni do kości jest potraktowane w uproszczony sposób. Ważnymi elementami, które mają zasadniczy wpływ na procesy przebudowy i adaptacji kości są kierunki i wartości sił zewnętrznych. Problem zmienności sił w czasie jest omówiony w rozdziale poświęconym modelowaniu procesów przebudowy i funkcjonalnej adaptacji tkanki kostnej.

2.3.7 Szpik kostny

Szpik kostny stanowi ok. 5% masy ciała człowieka i jest magazynowany w kościach długich i kościach płaskich czaszki i miednicy. Znajduje się głównie w komorach szpikowych kości. Do głównych funkcji szpiku kostnego można zaliczyć, patrz np. [186]:

- wytwarzanie wszystkich komórek krwi oraz komórek tucznych i komórek dendrytycznych,
- odnowa komórek macierzystych,
- niszczenie zużytych, wadliwych i uszkodzonych erytrocytów,
- przechowywanie żelaza, reakcje immunologiczne.

Szpicik kostny zawiera dwie główne populacje komórek macierzystych: mezenchymalną (początek dla tkanki łącznej, kostnej, śródbłonna, skóry, również mięśni gładkich) oraz krwiotwórczą część zrębu, która generuje wszystkie linie komórek krwi.

2.4 Tkanka kostna i jej mikrostruktura

W rozdziale tym są zebrane najważniejsze z punktu widzenia modelowania wiadomości dotyczące budowy tkanki kostnej, jej najważniejszych elementów oraz jej mikrostruktury. Są to bardzo istotne informacje przy niezbędne przy modelowaniu własności mechanicznych kości oraz procesów wzrostu, przebudowy i gojenia. Dlatego, prócz podstawowych informacji dostępnych w podręcznikach akademickich starano się tu uwzględnić również wyniki ostatnich badań publikowanych w czasopismach naukowych.

2.4.1 Komórki tkanki kostnej

Jak już wcześniej wspomniano tkanka kostna jest tak zwaną tkanką twardą i stanowi szczególną odmianę tkanki łącznej. Jedną z jej charakterystycznych cech dzięki której może ona wypełniać swe funkcje mechaniczne jest jej szczególna budowa - komórki stanowiące niewielką część całkowitej masy kości otoczone są dużą ilością zmineralizowanej, silnie uporządkowanej substancji międzykomórkowej, której część organiczna zwana jest macierzą międzykomórkową. Mikrostruktura tej substancji podlegająca ciągłym zmianom jest kontrolowana przez wyspecjalizowane komórki z których niektóre pełnią rolę "czujników" monitorujących stan mechaniczny kości, inne są odpowiedzialne za tworzenie i mineralizację substancji międzykomórkowej zaś jeszcze inne za jej rozpuszczanie. Specjalizacja komórek sprawia że cały proces przebudowy lub inaczej remodelowania tkanki kostnej jest bardzo złożony lecz równocześnie doskonale zorganizowany. Pomimo że nie wyjaśniono jeszcze do końca wszystkich procesów odpowiedzialnych za remodelowanie kości istnieje wiele przesłanek umożliwiających zrozumienie, przynajmniej częściowo, najważniejszych mechanizmów. Mają one różny charakter, poza biochemicznymi czynniki mechaniczne odgrywają tu zasadniczą rolę. Będzie o tym mowa w dalszej części tego rozdziału.

W tkance kostnej występują trzy typy zróżnicowanych komórek spełniających różne role i współdziałających pomiędzy sobą. Są nimi osteoblasty, osteoklasty oraz osteocyty. Oprócz nich są również obecne pluripoten-

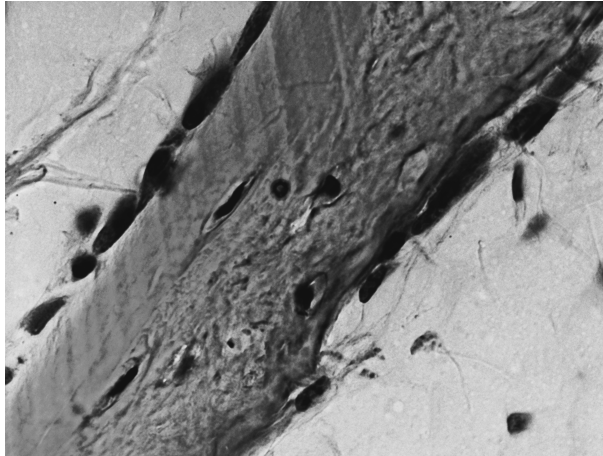
cialne komórki osteogenne będące źródłem zróżnicowanych komórek biorących udział w procesie budowy i remodelowania kości.

Komórki osteogenne

Komórki osteogenne mające zdolności intensywnego dzielenia się i różnicowania w osteoblasty lub chondroblasty są obecne zarówno w rozwijającej się jak i w dojrzałej tkance kostnej. Mają one nieco wydłużony, spłaszczony, nieregularny kształt i różnią się tylko nieznacznie od komórek mezenchymalnych, z których powstały. Komórki mezenchymalne dzielą się niesymetrycznie, to znaczy podczas podziału powstaje jedna komórka identyczna z macierzystą a druga zdolna do różnicowania staje się zdeterminowaną komórką progenitorową, z której po dalszych podziałach powstają w pełni wyspecjalizowane komórki. Dzięki takiemu schematowi podziału liczba komórek mezenchymalnych pozostaje stała, patrz. np. Muschler i Midure, [142], Sawicki [186]). W dojrzałej kości komórki osteogenne można znaleźć w wewnętrznej warstwie okostnej oraz w śródkostnej, która pokrywa jamy szpikowe, powierzchnie beleczek kości gąbczastej oraz kanały odżywcze i kanały osteonów. Są one również obecne w zrębie szpiku. W normalnym stanie w dojrzałej kości komórki osteogenne pozostają w spoczynku. Jednak mogą one być uaktywnione poprzez odpowiednie bodźce jak na przykład złamanie kości. Zaznacza się wtedy wzrost ich aktywności przejawiający się zwiększeniem syntezy RNA. Komórki zaczynają się dzielić co w rezultacie prowadzi do powstawania chondroblastów lub osteoblastów dzięki różnicowaniu się niektórych z nowo-powstałych komórek. Kierunek różnicowania się komórek osteogennych (osteoblasty lub chondroblasty) jest prawdopodobnie zależny od wielu czynników, nie jest to jeszcze całkowicie wyjaśnione. Według jednej z hipotez jednym z ważnych czynników może być ciśnienie parcjalne tlenu w otoczeniu komórek. Komórki, które znajdują się z dala od naczyń krwionośnych różnicują się w chondroblasty odpowiedzialne za tworzenie chrząstki zaś te do których naczynia krwionośne dostarczają niezbędne składniki różnicują się w osteoblasty tworzące tkankę kostną, patrz np. Ostrowski [147]. Z wyników najnowszych badań wynika że w różnicowaniu się komórek znaczącą rolę odgrywa tzw. GJIC (Gap Junctional Intracellular Communication), patrz np. Donahue, [55].

Osteoblasty

Jak już wspomniano wcześniej osteoblasty powstają w wyniku różnicowania się osteogennych komórek pochodzenia mezenchymalnego i nie mają



Rys. 2.6: Zdjęcie mikroskopowe ilustrujące ułożenie komórek osteogennych w śródkostnej. Widoczna jest tkanka kostna oraz warstwa spłaszczonych osteoblastów (pow. x600).

zdolności do dalszych podziałów. Są one owalnymi komórkami o średnicy 20 - 30 μm zlokalizowanymi zazwyczaj na powierzchniach tworzącej się tkanki kostnej. Osteoblasty są komórkami wydzielniczymi odpowiadającymi za ważne procesy zachodzące w tkance kostnej; za syntezę nowej organicznej macierzy międzykomórkowej, przebudowę istniejącej substancji międzykomórkowej oraz biorą udział w jej mineralizacji. Pokrywając powierzchnię nowo powstającej tkanki tworzą jednolitą warstwę “broniącą dostępu” przed znacznie większymi osteoklastami, które są odpowiedzialne za rozpuszczanie substancji międzykomórkowej, patrz Rys. 2.6. W stanie “uśpienia” gdy nie biorą udziału w tworzeniu nowej tkanki przyjmują płaskie kształty a ich jądra się wydłużają. W normalnym stanie aktywności mają okrągłe jądra i zasadochłonną cytoplazmę. Osteoblasty posiadają wypustki cytoplazmatyczne z pomocą których łączą się z sąsiadującymi osteoblastami oraz zagłębionymi w macierzy międzykomórkowej osteocytami. Te połączenia mogą służyć do komunikacji pomiędzy komórkami zapewniając transport jonów i związków chemicznych. Wraz z osteocytami i osteoklastami tworzą złożony system biomechaniczny, nie do końca jeszcze poznany, odpowiedzialny za wzrost i przebudowę kości i ich adaptację do zmieniających się warunków zewnętrznych i wewnętrznych.

Główną funkcją osteoblastów jest synteza i wydzielanie składników

macierzy międzykomórkowej kości: kolagenu typu I oraz proteoglikanów. Mają one wyraźną budowę biegunową - w części cytoplazmy znajdującej się w pobliżu kości znajduje się wiele pęcherzyków wydzielniczych, aparat Golgiego i szorstka siateczka śródplazmatyczna. Procesy budowy i przebudowy tkanki kostnej zachodzą przy współudziale innych komórek. Na powierzchniach osteoblastów jest obecna glikoproteina RANKL. Jest to być może ważny element złożonego systemu remodelowania kości gdyż glikoproteina RANKL z osteoblastów może się łączyć z glikoproteina RANKL obecną na powierzchniach prekursorów osteoklastów. Dzięki takiemu bezpośredniemu kontaktowi komórki prekursorów kościogubnych osteoklastów są pobudzane do różnicowania się. Tak więc osteoblasty z jednej strony wytwarzają macierz międzykomórkową. Z drugiej strony biorą udział w wymianie informacji pomiędzy nimi a prekursorami osteoklastów dzięki czemu może być regulowana produkcja osteoklastów. Dodatkowo osteoblasty wydzielają jeszcze białko osteoprotegerynę, które może się wiązać z ich glikoproteina RANKL blokując w ten sposób kontakt z prekursorami osteoklastów i pobudzanie ich do różnicowania się w osteoklasty.

Drugą ważną funkcją osteoblastów związaną z procesem tworzenia kości jest ich udział w mineralizacji tkanki kostnej. Wydzielają one białka osteonektyne i osteokalcynę oraz kolagenozę i inne hydrolazy, które są potrzebne do zainicjowania i regulacji procesu mineralizacji.

Aktywność osteoblastów jest między innymi regulowana przez witaminę D_3 oraz przez parathormon - hormon gruczołów przytarczycznych. Na powierzchni osteoblastów znajdują się receptory obu tych związków. W świetle ostatnich badań istnieją przesłanki aby sądzić że działalność osteoblastów jest również regulowana przez sygnały przesyłane z osteocytów, które mają zdolność odczuwania zmian stanu mechanicznego w tkance kostnej. Szersza dyskusja dotycząca tego problemu znajduje się w części dotyczącej remodelowania i funkcjonalnej adaptacji kości.

Osteoblasty są komórkami mało mobilnymi. Podczas normalnej aktywności osteoblastów znajdujących się na powierzchni tkanki kostnej jest produkowana macierz organiczna kości i może się zdarzyć że niektóre z osteoblastów zostaną otoczone ze wszystkich stron tą macierzą. Przekształcając się one wtedy w inne komórki biorące udział w przebudowie kości - osteocyty, które stanowią ważny element tzw. "mechanosensory system" - systemu śledzenia i reagowania na zmieniający się w czasie stan mechaniczny kości dzięki czemu ma ona zdolność adaptacji.

Osteocyty

Osteocyty są komórkami powstałymi z osteoblastów, które podczas wytwarzania tkanki zostały całkowicie “zakopane” w macierzy międzykomórkowej. Są najliczniejszą grupą komórek kostnych. W zdrowej dorosłej kości jest ich około dziesięciokrotnie więcej niż osteoblastów, patrz np. Cowin [45]. Młode osteocyty mają budowę podobną do osteoblastów, jednak w miarę starzenia zachodzą w nich poważne zmiany strukturalne i czynnościowe. Przyjmują one spłaszczony kształt zaś ich pęcherzyki wydzielnicze, aparat Golgiego i szorstka siateczka śródplazmatyczna są słabo rozwinięte. Tracą one również wiele z organelli zaś wytwarzają długie wypustki cytoplazmatyczne dzięki którym mogą się kontaktować z sąsiadującymi osteocytami, leżącymi na powierzchni kości osteoblastami oraz z systemem krwionośnym. Gdy osteoblasty wskutek swej działalności zostają otoczone macierzą międzykomórkową i przekształcają się w osteocyty macierz międzykomórkowa w ich sąsiedztwie nie ulega mineralizacji. Dzięki temu jamki kostne gdzie znajdują się osteocyty oraz kanaliki kostne w których ułożone są ich wypustki cytoplazmatyczne są wyścielone niezmineralizowaną macierzą międzykomórkową. Osteocyty łącząc się ze sobą poprzez wypustki cytoplazmatyczne tworzą trójwymiarową sieć. Dzięki temu mogą przekazywać informacje z głębi tkanki do jej powierzchni gdzie znajdują się osteoblasty i osteoklasty. Taka struktura umożliwia również transport substancji odżywczych i metabolitów z obszarów w pobliżu naczyń krwionośnych znajdujących się bliżej powierzchni tkanki do osteocytów położonych głębiej. Ten transport jest możliwy na głębokość kilkunastu osteocytów ułożonych w łańcuchu.

Trójwymiarowa sieć osteocytów spełnia jeszcze inną bardzo ważną dla przebudowy i adaptacji kości rolę. Osteocyty połączone w sieć mają zdolność “odczuwania” wielkości i rozkładu odkształceń. Istnieją również obserwacje przemawiające za tym że osteocyty wykorzystują informacje o prędkości przepływu płynów w kanalikach oraz o naprężeniach stycznych do “mierzenia” stanu mechanicznego w tkance i przekazują odpowiednie sygnały do komórek kościotwórczych i kościogubnych zlokalizowanych na powierzchni tkanki. Do tego celu są wykorzystywane połączenia pomiędzy wypustkami cytoplazmatycznymi (*ang.* gap junction). Te połączenia są kanalikami, w membranie na końcach wypustek, łączącymi cytoplazmę sąsiednich komórek. Dzięki temu mogą być wymieniane pomiędzy komórkami niewielkie molekuly jak na przykład małe jony czy międzykomórkowe cząsteczki sygnalizacyjne (np. wapń). Tak więc osteocyty spełniają w kości

rolę czujników mechanicznych. Mechanizm “odczuwania” przez osteocyty stanu mechanicznego nie jest jeszcze w pełni poznany. Również jeszcze nie do końca wyjaśniono jak działa system przekazywania informacji do osteoblastów i osteoklastów. Najważniejsze hipotezy próbujące wyjaśnić te zagadnienia są omówione w części tej pracy poświęconej remodelowaniu kości.

Osteoklasty

Osteoklasty czyli komórki kościogubne pochodzą, odmiennie niż osteoblasty i osteocyty, z pluripotencjalnych komórek szpiku. Są to duże, zazwyczaj owalne, wielojądrzaste komórki o średnicy 20 - 100 μm odpowiedzialne za resorpcję tkanki kostnej. Koncentrują się na powierzchniach kości w obszarach gdzie zachodzą intensywne procesy modelowania i przebudowy, np. w tak zwanych zatokach erozyjnych (*lacunae erosionis*). Osteoklasty powstają z jednojądrowych prekursorów przez ich fuzję (zazwyczaj 5 - 10 komórek prekursorowych). Jak już wspomniano wcześniej przy okazji omawiania osteoblastów, na powierzchniach prekursorów osteoklastów znajduje się glikoproteina RANKL mogąca się wiązać z glikoproteina RANKL obecną na powierzchniach osteoblastów. W wyniku takiego wiązania jest pobudzana synteza czynnika transkrypcji c-Fos, który indukuje transkrypcje genów niezbędnych do różnicowania prekursorów i aktywacji osteoklastów. Z drugiej strony c-Fos może czasem aktywować gen dla cytokiny - interferonu β , która z kolei hamuje różnicowanie prekursorów osteoklastów prowadząc do zmniejszenia intensywności procesów rozpuszczania tkanki, (patrz np. Sawicki [186], Jee [97], Moskalewski i Sawicki [134]). Według Jee [97], nie jest jasne czy osteoklasty posiadają receptory dla parathormonu, estrogenów i witaminy D. Według Sawickiego [186] osteoblasty nie posiadają receptorów dla parathormonu oraz witaminy D i dlatego resorpcja kości musi odbywać się przy współdziałaniu osteoblastów, które takie receptory posiadają. Wiadomo również że na zwiększenie aktywności osteoklastów wpływają też cytokiny wydzielane przez limfocyty T. Procesy przekazywania informacji i regulacji procesów przebudowy kości nie są jeszcze w pełni wyjaśnione. Wydaje się że istnieje wiele czynników różnego pochodzenia mających wpływ na kontrolę procesów przebudowy tkanki i są one nieraz od siebie zależne.

Według Jee (patrz Cowin) jeszcze niewiele wiadomo na temat cyklu życiowego osteoklastów *in vivo*. Wydaje się że długość ich życia nie przekracza 7 tygodni. Zatrzymanie procesu resorpcji kości jest związane z mi-

gracją osteoklastów z powierzchni kości do przestrzeni szpikowej gdzie następuje ich apoptoza.

Powierzchnie osteoklastów skierowane do kości mają szczególną budowę, znajduje się na nich dużo wypustek cytoplazmatycznych ułożonych w charakterystyczny rąbek szczoteczkowy (ang. - ruffled border). Zapewnia on z jednej strony zwiększenie powierzchni kontaktu komórki z tkanką kostną zaś z drugiej ułatwia utrzymanie dużego stężenia produktów wydzielanych przez osteoklasty niezbędnych do rozpuszczania kości, patrz Rys. 2.7



Rys. 2.7: Schematyczny obraz osteoklasta. Pokazano rąbek szczoteczkowy oraz zatokę erozyjną utworzoną w efekcie resorpcji zmineralizowanej tkanki.

2.4.2 Substancja międzykomórkowa kości

Komórki w tkance kostnej stanowią tylko jej niewielką część zaś pozostała przestrzeń jest wypełniona dużą ilością zmineralizowanej substancji międzykomórkowej, w której ok. jednej czwartej udziału masowego ma tzw. macierz kości - będąca substancją organiczną, jedną czwartą stanowi wo-

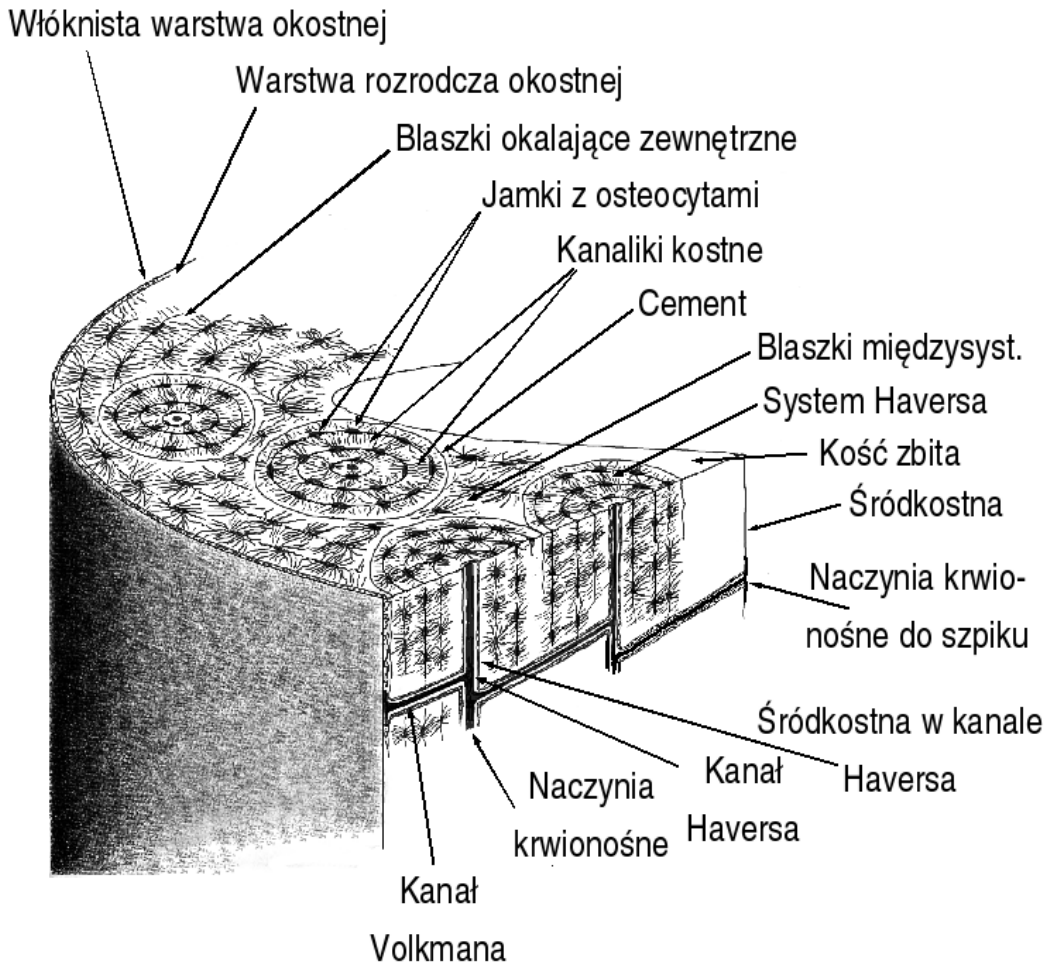
da, zaś pozostała połowa to sole wapniowe, patrz Rys. 2.8. Głównym składnikiem organicznej części tkanki jest kolagen typu I (ok. 90%) oraz białka niekolagenowe (ok. 10%). Produkcja kolagenu jest realizowana przez osteoblasty i przebiega dwuetapowo, najpierw zachodzi synteza cząsteczek prokolagenu w komórkach a następnie już pozakomórkowo - transformacja prokolagenu w tropokolagen, jego sieciowanie i tworzenie włókienek kolagenowych o średnicy ok. 80 nm, które łączą się w grubsze włókna o średnicy 2 - 8 μm . Część zmineralizowana stanowi większość substancji międzykomórkowej i determinuje w dużym stopniu jej własności mechaniczne. Powstaje ona w wyniku aktywności komórek kościotwórczych i składa się głównie z małych kryształków hydroksyapatytu ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o wymiarach kilkudziesięciu nanometrów. Grupy OH w hydroksyapatycie mogą być częściowo zastępowane grupami węglanowymi, cytrynianowymi magnezem i fluorem. Procesy związane z tworzeniem i transformacją składników tkanki kostnej są szerzej omówione w części dotyczącej remodelowania kości.

2.4.3 Mikrostruktura tkanki kostnej

W tkance kostnej rozróżnia się wiele poziomów organizacji od skali makro poprzez mikro do poziomu nano. W tej części pracy zostaną omówione jedynie wybrane elementy mikrostruktury które, jak się wydaje, mają podstawowe znaczenie w procesach przebudowy i funkcjonalnej adaptacji kości. Zanim jednak przejdziemy do rozważań na temat osteonów - podstawowych elementów strukturalnych i czynnościowych tkanki zbitnej, zostaną tu zebrane podstawowe informacje na temat rodzajów tkanki kostnej występującej w organizmie.

- Niedojrzała tkanka kostna (grubowłóknista)

Tkanka grubowłóknista jest tkanką występującą głównie w początkowych etapach życia organizmu, w życiu płodowym i we wczesnym okresie życia pozapłodowego. W okresie dorosłego życia występuje jedynie w miejscach połączenia ścięgien z kośćmi, w wyrostkach zębodołowych, w błędniku kostnym i w szwach czaszki. Pojawia się również w obszarach gojenia się kości po urazach, lecz po pewnym czasie zostaje zastąpiona przez dojrzałą tkankę drobnowłóknistą. Tkanka grubowłóknista ma budowę spłotowaną a jej nazwa jest związana z postacią kolagenu, występuje on w niej w odróżnieniu od dojrzałej tkanki drobnowłóknistej w grubych i nieregularnych pęczkach. W porównaniu do kości dojrzałej jest w niej więcej komórek a osteocyty, o dużych rozmiarach i nieregularnych kształtach są w



Rys. 2.8: Schemat wewnętrznej struktury kości zbitej.

niej rozmieszczone chaotycznie. Charakteryzuje się ona niższą wytrzymałością mechaniczną niż tkanka drobnowłóknista co jest związane z mniejszą krystalizacją minerałów oraz z nieregularnym ułożeniem włókien kolagenowych. Jej występowanie w nadmiernych ilościach w dorosłych organizmach może być związane ze zmianami chorobowymi takimi jak na przykład osteoporoza czy tzw. marmurkowatość kości.

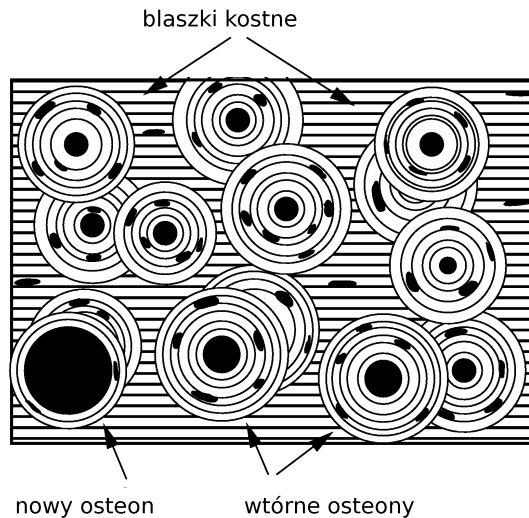
- Dojrzała tkanka (drobnowłóknista)

Tkanka drobnowłóknista jest dojrzałą tkanką występującą w kościach długich i płaskich. Powstaje z tkanki grubowłóknistej w wyniku remodelowania realizowanego przez komórki kościogubne i kościotwórcze. Więcej na temat tego procesu jest w części poświęconej remodelowaniu kości. Tkanka drobnowłóknista jest zbudowana z blaszek kostnych o grubości do $8\mu m$, w których równoległe, ułożone pojedynczo (a nie w pęczkach jak w kości grubowłóknistej) cienkie włókna kolagenowe o grubości 1 - $4\mu m$ splecione z włókienek kolagenu o średnicy ok. 75 nm są sklejone substancją podstawową i zaimpregnowane solami wapnia. Włókna w blaszce kostnej są ułożone równoległe do siebie zaś kierunek ułożenia włókien w sąsiednich blaszkach różni się o pewien kąt co wpływa na zwiększenie mechanicznej wytrzymałości tkanki. Blaszkowata tkanka drobnowłóknista jest podstawowym budulcem kości gąbczastej i kości zbitej.

- Kość gąbczasta

Kość gąbczasta ma strukturę porowatą, w której pory wypełnione są szpikiem zaś szkielet zbudowany jest z tkanki drobnowłóknistej. Można ją znaleźć w nasadach i przynasadach kości długich, w jamach szpikowych oraz wypełnia wnętrze kości płaskich. Struktura szkieletu kości gąbczastej składającego się z beleczek i płytek połączonych ze sobą i tworzących rusztowanie jest zdeterminowana przez proces remodelowania kości i ulega zmianom w ciągu życia organizmu - kształty i rozmiary porów w zdrowej kości zależą w dużej mierze od warunków mechanicznych w jakich pracuje kość. Dzięki adaptacyjnym zdolnościom porowata struktura kości gąbczastej "dopasowuje" się do obciążeń mechanicznych zapewniając znaczną wytrzymałość przy stosunkowo niewielkiej masie (więcej na ten temat można znaleźć w części dotyczącej funkcjonalnej adaptacji kości).

Jak wspomniano, szkielet kości gąbczastej jest zbudowany z tkanki drobnowłóknistej. Składa się ona z blaszek kostnych. Pomiedzy blaszkami, porozrzucane w pewnych odległościach od siebie, znajdują się jamki w których leżą osteocyty. Osteocyty te łączą się ze sobą oraz z innymi komórkami znajdującymi się na powierzchniach beleczek dzięki długim wypustkom cytoplazmatycznym ułożonym w kanalikach kostnych tworząc zło-



Rys. 2.9: Schematyczny obraz blaszkowej struktury kości zbitiej.

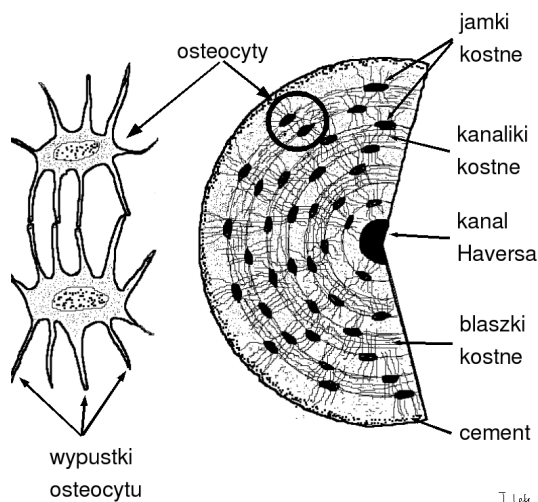
ną trójwymiarową sieć. Na powierzchniach beleczek wyścielonych śród-kostną mogą znajdować się osteoblasty i osteoklasty.

- Kość zbita

Podstawowym budulcem kości zbitiej są, tak jak i w przypadku kości gąbczastej, blaszki kostne powstałe w wyniku działalności komórek biorących udział w procesie remodelowania tkanki. Rozróżnia się cztery typy blaszek: a) blaszki podstawowe zewnętrzne tworzące zewnętrzną warstwę kości, b) blaszki podstawowe wewnętrzne zlokalizowane w wewnętrznej warstwie kości od strony jamy szpikowej, c) blaszki systemowe składające się na osteony zwane dawniej systemem Hawersa, d) blaszki międzysystemowe wypełniające przestrzeń pomiędzy osteonami i będące pozostałościami po poprzednich osteonach zniszczonych podczas przebudowy tkanki, patrz Rys. 2.9

Zasadniczymi elementami strukturalnymi kości zbitiej są osteony. Mają one złożoną budowę umożliwiającą wypełnianie wielu z biologicznych funkcji kości oraz, dzięki swej strukturze, zapewniają jej odpowiednią wytrzymałość mechaniczną. Osteon ma kształt walca, patrz Rys. 2.10

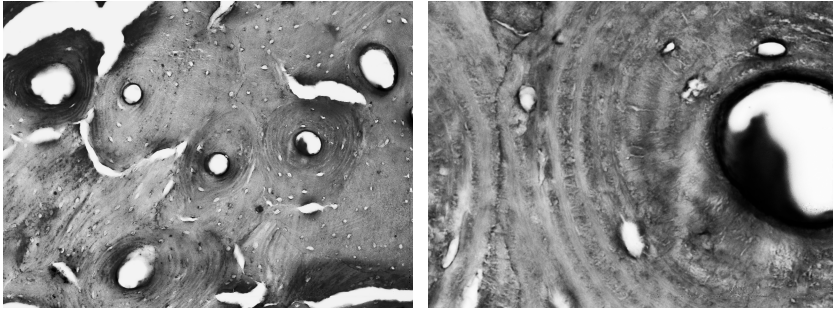
Zbudowany jest z kilku do kilkunastu, koncentrycznie położonych jedna w drugiej cylindrycznych blaszek kostnych oddzielonych warstwami cementu. Blaszki te są z tkanki drobnowłóknistej zaś włókna kolageno-



Rys. 2.10: Schemat ilustrujący budowę typowego osteonu - fragment przekroju poprzecznego (po prawej) oraz w powiększeniu osteocytu połączone wypustkami cytoplazmatycznymi (po lewej).

we w sąsiadujących ze sobą blaszkach są obrócone względem siebie o pewien kąt. Grubość pojedynczej blaszki waha się w granicach 3 - 8 μm . Po między blaszkami składającymi się na osteon znajdują się porozrzucane w pewnych odległościach od siebie jamki kostne w których zagnieźdzone są osteocyty. Osteocyty mają zazwyczaj po kilkadziesiąt długich wypustek cytoplazmatycznych dzięki którym łączą się ze sobą tworząc złożoną trójwymiarową sieć. Wypustki te ułożone są w cienkich kanałkach kostnych łączących ze sobą sąsiadujące jamki kostne.

Wewnątrz osteonu, centralnie położony w jego osi, znajduje się kanał osteonu, zwany też kanałem Haversa o średnicy w granicach 20 - 100 μm . Wyłożony jest on śródkostną. W kanale tym przebiegają nerwy i naczynia krwionośne otoczone tkanką łączną wiotką. Kanały Haversa są połączone z powierzchnią kości oraz z jamą szpikową dzięki kanałom odżywczym zwany też kanałami Volkmana, które są ułożone prostopadłe lub ukośnie do osi osteonu. Do kanałów tych od strony okostnej wnikają naczynia odżywcze. Cały ten system krążenia krwi i substancji odżywczych, na który składają się kanał osteonu z naczyniami krwionośnymi, jamki kostne w których znajdują się osteocyty, kanałki kostne z wypustkami cytopla-



Rys. 2.11: Osteony (z lewej powiększenie x100, z prawej x600). Widoczne są kanały Hawersa oraz pustki po osteocytach pomiędzy sąsiadującymi blaszkami.

zmatycznymi osteocytów oraz kanały odżywcze Volkmana stanowią skomplikowany i niezwykle wrażliwy system odżywczy osteocytów oraz system przekazywania informacji pomiędzy komórkami. Zasadę funkcjonowania tego systemu wykorzystuje jedna z hipotez próbująca tłumaczyć mechanizmy remodelowania kości. Według niej, na skutek cyklicznych obciążeń mechanicznych powstają w tkance kostnej mikrouszkodzenia. Część z nich zostaje naprawiona. Jednak pozostałe mikrouszkodzenia prowadzą do zniszczenia wzajemnych połączeń pomiędzy osteocytami oraz systemu odżywczego niezbędnego do ich funkcjonowania. W efekcie tego osteocyty umierają co powoduje w tym rejonie wzmożoną aktywność komórek kościogubnych oraz idących za nimi komórek kościotwórczych. W efekcie prowadzi do przebudowy tkanki kostnej. Szersza dyskusja na ten temat znajduje się w części poświęconej remodelowaniu kości.

Osteony są z jednej strony efektem remodelowania tkanki kostnej, a z drugiej strony determinują w dużej mierze lokalne anizotropowe własności tkanki, które z kolei mając wpływ na rozkład naprężeń i odkształceń w obciążonej mechanicznie kości wpływają na procesy remodelowania i funkcjonalnej adaptacji kości. Jak więc widać, z punktu widzenia inżyniera jest to układ ze sprzężeniem zwrotnym podobny do układu automatycznej regulacji.

2.5 Podsumowanie

W tym rozdziale zebrano podstawowe informacje na temat budowy i funkcji kości. Po syntetycznym omówieniu zasadniczych funkcji pełnionych przez układ kostny w organizmie skoncentrowano się na makroskopowej budowie kości, ich rodzajach i podstawowych elementach. Następna część tego rozdziału poświęcona jest budowie tkanki kostnej, jej mikrostrukturze oraz komórkom mającym najważniejszy udział w formowaniu i przebudowie tkanki - osteoblastom, osteoklastom i osteocytom. Omówiono też budowę osteonu - podstawowej struktury składowej tkanki kostnej determinującej w dużym stopniu jej własności anizotropowe. To właśnie osteony są efektem zorganizowanej działalności komórek kościogubnych (osteoklastów), kościotwórczych (osteoblastów) i sensorów (osteocytów) w odpowiedzi na stan obciążeń kości.

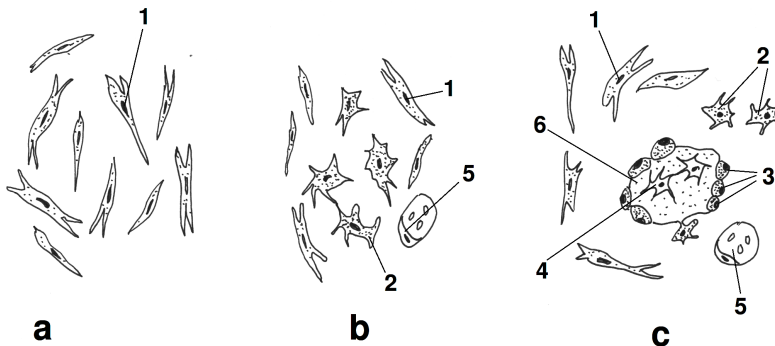
Rozdział 3

Procesy formowania, przebudowy i gojenia kości

W rozdziale tym zebrano najistotniejsze z punktu widzenia modelowania informacje dotyczące procesów formowania, przebudowy i gojenia się kości i roli komórek w tych procesach. Informacje tu zawarte pochodzą zarówno z podręczników akademickich wydziałów biologicznych i medycznych jak i z najnowszych publikacji naukowych w międzynarodowych czasopismach specjalistycznych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z tego że w momencie pisania tej pracy wciąż jeszcze wiele szczegółów dotyczących mechanizmów biorących udział w procesach adaptacji kości nie jest jasnych i nadal w wielu laboratoriach na świecie prowadzone są intensywne badania dotyczące układów lokalnego i centralnego sterowania procesami przebudowy tkanki kostnej, sposobu odczuwania przez komórki stanu obciążeń w kości i przekazywania informacji do komórek kościotwórczych i kościogubnych oraz wiele innych. Prace te umożliwią lepsze poznanie istoty procesów formowania, przebudowy i gojenia się kości a co za tym idzie otworzą w przyszłości nowe możliwości leczenia, operowania czy zapobiegania chorobom. W aktualnych i przyszłych badaniach modelowanie procesów zachodzących w kościach odgrywa istotną rolę. Z jednej strony pomaga ono zrozumieć mechanizmy różnej natury (np. biochemiczne biomechaniczne, biofizyczne) lub potwierdzić obserwacje eksperymentalne czy wyniki badań teoretycznych. Z drugiej mając do dyspozycji dobre modele można przewidzieć reakcje układów biologicznych na różnorakie wymuszenia a zatem ograniczyć liczbę trudnych, drogich i czasochłonnych a czasem niemożliwych eksperymentów.

3.1 Mechanizmy powstawania kości

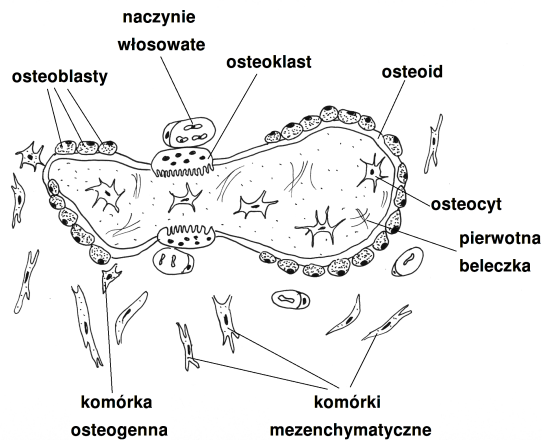
Można wyróżnić dwa zasadnicze mechanizmy powstawania kości. Pierwszy, prowadzący do powstania kości czaszki, twarzy i częściowo łopatki i obojczyka jest procesem zachodzącym na podłożu tkanki łącznej właściwej. Stąd pochodzi jego nazwa - kościotworzenie na podłożu błoniastym. Drugi odbywa się przy udziale chrząstki, nazywa się kościotworzeniem na podłożu chrzęstnym i prowadzi do tworzenia w szczególności kości długich.



Rys. 3.1: Wczesne etapy tworzenia kości na podłożu błoniastym. Komórki mezenchymatyczne (1) różnicują się w komórki osteogenne (2). Z nich powstają osteoblasty (3), które otoczone przez substancję międzykomórkową (6) przekształcają się z czasem w osteocyty (4). Widoczne są również naczynia włosowate (5).

Kościotworzenie na podłożu błoniastym odbywa się w błonie mezenchymatycznej, w której są obecne włókna kolagenu typu I i pojawiają się naczynia włosowate prowadząc do różnicowania się komórek osteogennych. Komórki te różnicują się w osteoblasty wydzielające macierz organiczną kości. Macierz ta ulega mineralizacji zaś te z osteoblastów które zostały całkowicie otoczone substancją międzykomórkową przekształcają się z czasem w osteocyty. Powstaje w ten sposób zaczątek beleczki kostnej. Na jej powierzchni lokalizują się komórki osteogenne, które różnicują się w osteoblasty tworzące na powierzchni beleczki szczelną błonkę. Te syntetyzując macierz międzykomórkową tworzą następną warstwę osteoidu. Pomędzy kolejnymi warstwami osteoidu znajdują się "zakopane" w jamkach

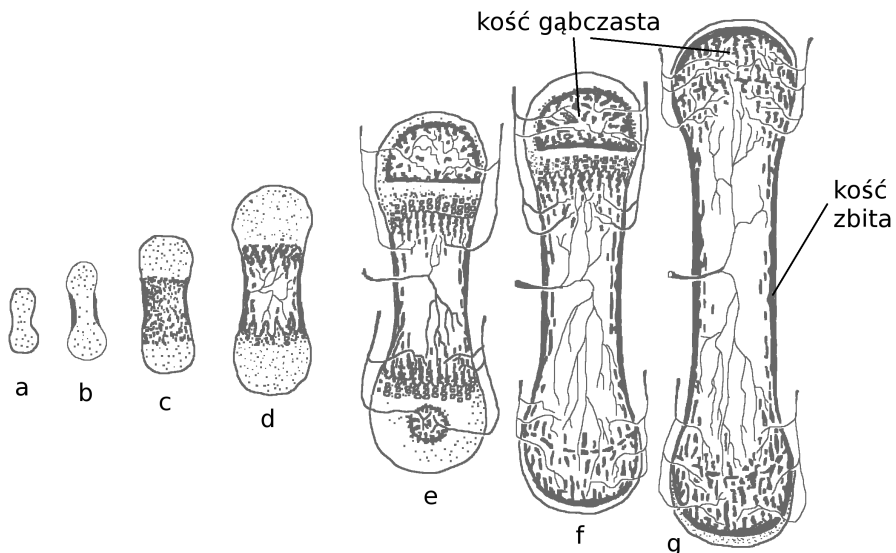
kostnych osteoblasty. Przekształcając się w osteocyty wytwarzają długie wypustki cytoplazmatyczne ułożone w kanalikach kostnych. Osteocyty łączą się ze sobą oraz z powierzchnią beleczki przy pomocy wypustek cytoplazmatycznych tworząc w ten sposób trójwymiarową sieć niezbędną do funkcjonowania systemu odżywiania oraz przekazywania informacji. Substancja międzykomórkowa w sąsiedztwie osteocytów i ich wypustek cytoplazmatycznych nie mineralizuje się, patrz rysunki Rys. 3.2 i Rys. 3.2. Ma to znaczenie przy rozpatrywaniu lokalnych własności mechanicznych tkanki. Ta informacja jest wykorzystywana w jednej z hipotez do częściowego wyjaśnienia w jaki sposób osteocyty “odczuwają” stan mechaniczny w kości. Jest to szerzej dyskutowane w części poświęconej remodelowaniu tkanki.



Rys. 3.2: Późniejsze etapy tworzenia kości na podłożu błoniastym. Pierwotna beleczka zbudowana jest z tkanki, grubowłknistej. Na jej powierzchni układają się osteoblasty produkując osteoid który ulega mineralizacji. Widoczne są również duże osteoklasty ułożone w zatokach erozyjnych.

Kośćotworzenie na podłożu chrzęstnym w uproszczeniu można przedstawić następująco. Proces kośćotworzenia rozpoczyna się w zawiązku chrzęstnym kości z chrząstki szklistej mającym podłużny, walcowaty kształt rozszerzony przy obu końcach. Te rozszerzenia na końcach odpowiadają przyszłym nasadom kości zaś środkowa cylindryczna część - trzonowi ko-

ści długiej. Pod chrząstną wyścielającą zawiązek kości od zewnątrz, w jego części trzonowej komórki mezenchymatyczne różnicują się w osteoblasty, które zaczynają wytwarzać tkankę grubowłóknistą uformowaną w pierwsze beleczki kostne. Powstaje tak zwany mankiet kostny wokół części trzonowej. W tym rejonie komórki chrząstki obumierają, istota podstawowa ulega częściowemu rozkładowi dzięki czemu powiększają się jamki chrzęstne. Następuje też proces wapnienia polegający na odkładaniu się soli wapnia. Bardzo ważnym etapem w tworzeniu kości na podłożu chrzęstnym jest proces unaczynienia. Chrząstka jest tkanką w której nie ma naczyń krwionośnych, z drugiej zaś strony do prawidłowego funkcjonowania tkanki kostnej ich obecność jest niezbędna. Poprzez otwory w mankiecie kostnym z chrząstki przedostają się do wnętrza zawiązka kostnego pęczki tkanki mezenchymalnej zawierające komórki macierzyste oraz krwionośne naczynia włosowate. Na skutek pojawiających się chondroklastów niszczących chrząstkę jest coraz więcej przestrzeni dla osteoblastów powstających z komórek macierzystych. Ich aktywność prowadzi do powstawania nowych beleczek kostnych. Dzięki szybko postępującemu procesowi kościotworzenia chrząstka zostaje przekształcona w tkankę kostną w ca-



Rys. 3.3: Schematycznie przedstawione główne etapy formowania się i wzrostu kości.

łym obrębie trzonu zbudowanego z licznych beleczek kostnych z tkanki grubowłóknistej oraz jamek wypełnionych szpikiem kostnym. Ochrzęstna, która pokrywała trzon kostny przekształca się w okostną. Równocześnie z tymi procesami pojawiają się liczne osteoklasty, które niszczą nowopowstałą tkankę, szczególnie w środkowej części trzonu, co prowadzi do powstania jamy szpikowej. Naczynia krwionośne wnikają coraz głębiej w kość wzdłuż jej osi ku końcom. Równocześnie w częściach przynasadowych, to znaczy w obszarach pomiędzy trzonem a nasadami, komórki chrząstki szklistej zaczynają się gwałtownie dzielić powodując wzrost zawiązka na długość. W obszarach wzrostu chrząstki powstają jamki chrzęstne ułożone w szeregach równoległe do osi zawiązka kości. Na końcach szeregów jamek chrzęstnych od strony trzonu chondrocyty ulegają hipertrofii, chrząstka degeneruje, wapnieje i jest rozpuszczana przez chondroklasy. W miejsce zniszczonej chrząstki osteoblasty wytwarzają macierz międzykomórkową dzięki czemu powstają nowe beleczki kostne. Jednocześnie ze wzrostem kości na długość następuje jej wzrost w kierunku promieniowym (poprzecznym do osi kości). Odbywa się to w ten sposób że osteoklasty znajdujące się od strony jamy szpikowej niszczą tkankę kostną powiększając porowatość kości w tym rejonie i zwiększając jamę szpikową zaś osteoblasty znajdujące się w okostnej na zewnętrznej powierzchni odkładają następne warstwy tkanki co prowadzi do zwiększenia promienia przekroju kości, patrz rysunek Rys. 3.3.

3.2 Rola komórek w modelowaniu i przebudowie kości

Tkanka kostna jest porowatym, niejednorodnym i silnie anizotropowym materiałem, który w czasie życia organizmu podlega ciągłym zmianom - złożone procesy biochemiczne prowadzą między innymi do modyfikacji zewnętrznego kształtu kości i jej wewnętrznej mikrostruktury. Przebudowa kości jest generalnie związana z dwoma równoległe ze sobą zachodzącymi procesami, syntezą tkanki kostnej oraz z jej resorpcją. Są one ze sobą ściśle związane w czasie i przestrzeni i odgrywają zasadniczą rolę zarówno w formowaniu kości jak i jej utrzymaniu, gojeniu oraz starzeniu. Jednym z najważniejszych czynników determinujących te procesy jest mechaniczne obciążenie kości i związane z nim pola odkształceń i naprężeń. Remodelowanie kości sterowane przez zmienne w czasie stany mechaniczne jest

określane terminem “funkcjonalna adaptacja kości”.

Co do tego że w procesach budowy kości, przebudowy jej mikrostruktury oraz zmiany zewnętrznego kształtu biorą udział głównie trzy rodziny komórek panuje wśród badaczy zgoda. Fakt że osteoklasty, osteoblasty i osteocyty są odpowiedzialne za te procesy zostało potwierdzone przez wiele obserwacji i badań. Równowaga pomiędzy ilością komórek, ich różnicowaniem, namnażaniem i obumieraniem (apoptozą) jest kontrolowana zarówno przez lokalne czynniki wzrostu jak i przez ogólnoustrojowe hormony i spełnia zasadniczą rolę w obrocie metabolicznym kości. Na podstawie znanych wyników badań można stwierdzić że osteocyty spełniają w systemie funkcjonalnej adaptacji kości rolę czujników mechanicznych zaś osteoblasty i osteoklasty są głównie “robotnikami” syntezującymi i resorbującymi tkankę, patrz np. [47, 184, 16, 106, 105]. Osteoblasty są komórkami kościotwórczymi, wytwarzają one macierz międzykomórkową w obszarach gdzie jest potrzebna lub tam gdzie w celu przebudowy została wcześniej zresorbowana przez osteoklasty. Z drugiej strony, osteoklasty są odpowiedzialne za usuwanie tkanki tam gdzie jest ona niepotrzebna lub tam gdzie powinna się przebudować. Balans pomiędzy tymi przeciwstawnymi efektami, kościotworzeniem i resorpcją, jest ściśle kontrolowany przez złożone i doskonale zorganizowane oddziaływania pomiędzy komórkami i macierzą międzykomórkową. W zależności od sytuacji synteza tkanki może być w równowadze, może przewyższać lub być wolniejsza niż resorpcja. Szybsze formowanie prowadzi do tworzenia grubszej i mocniejszej kości. Taka sytuacja może zaistnieć na przykład jako odpowiedź organizmu na zwiększone obciążenia mechaniczne. Z drugiej strony może się zdarzyć że szybkość resorpcji przewyższa proces kościotworzenia co może być wynikiem choroby, na przykład osteoporozy, lub zmniejszonej aktywności fizycznej i w efekcie mniejszych obciążeń mechanicznych. Zaobserwowano również takie zmiany w organizmach przebywających przez długi czas w stanie nieważkości co łatwo wyjaśnić wpływem zmniejszonych obciążeń mechanicznych.

Kontrola tych procesów jest możliwa dzięki bezpośredniemu kontaktowi pomiędzy komórkami jak i przez molekuly wysyłane z komórek sensorów (najprawdopodobniej osteocyty i komórki wyściółki, *ang. lining cells* znajdujące się na powierzchni tkanki/porów) do komórek kościogubnych (osteoklasty) i kościotwórczych (osteoblasty).

W przeglądowej pracy Sikavitsas et al. [191] dzieli substancje mające znaczący wpływ na rozwój kości na dwie grupy: cząsteczki związane z matrycą oraz składniki rozpuszczalne. Wśród tych należących do pierwszej grupy i mających największe znaczenie można wymienić następują-

ce. Osteokalcyna (*ang. osteocalcin*) - może hamować mineralizację oraz odgrywa rolę w resorpcji kości, patrz [169]; osteonektyna (*ang. osteonectin*) - służy jako nukleator mineralizacji matrycy, patrz [169]; zasadowe fosforany prawdopodobnie pomagają w tworzeniu kryształków w matrycy, patrz [169, 58]; fibronektyna (*ang. fibronectin*) - ma obszary wiązania (*ang. binding regions*) dla kolagenu, fibryny i komórek. Osteoblasty wykorzystują fibronektynę do połączeń między komórkami gdyż fibronektyna ma zdolność przylegania do podłoża komórek dzięki wiązaniu się z glikoproteinami błony komórkowej (jej synteza jest regulowana przez transformujący czynnik wzrostu β), patrz [169]; Transformujący czynnik wzrostu β reguluje również syntezę trombospondyny (*ang. thrombospondin*), która ma wpływ na organizację składników macierzy międzykomórkowej i może działać jako czynnik wzrostu, patrz [169]; proteoglikany I II (*ang. proteoglycans*) - mają wpływ na wzrost i średnicę włókien kolagenowych, patrz [169]; osteopontyna (*ang. osteopontin*) - jest wykorzystywana do połączeń między komórkami a materią międzykomórkową, patrz [169]; BSP (*ang. bone sialoprotein*) - odgrywa rolę podobną jak osteopontyna w łączeniu komórek ale na krótszy okres.

Sikavitsas *et al.* [191] do najważniejszych czynników rozpuszczalnych zalicza następujące.

Białka morfogenu kości (*ang. bone morphogenic proteins*) - stymulują proliferację chondrocytów i osteoblastów, mają wpływ na zwiększenie intensywności produkcji macierzy kostnej oraz wywołują różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych do osteoblastów, patrz [15, 175], biorą również udział w procesie wytwarzania włókien kolagenowych, patrz [186];

fibroblastyczne czynniki wzrostu (*ang. fibroblast growth factors*) - stymulują proliferację komórek mezenchymalnych, wpływają na rozwój przez angiogenezę, patrz [175, 25];

insulino-podobne czynniki wzrostu (*ang. insulin-like growth factors*) - stymulują proliferację osteoblastów i chondrocytów oraz indukują wydzielanie macierzy międzykomórkowej przez oba typy komórek [15, 175];

płytkowy czynnik wzrostu (*ang. platelet-derived growth factor*) - stymuluje proliferację chondrocytów i osteoblastów, zaś w innej koncentracji jest zaangażowany w procesy resorpcji kości, patrz [15, 175];

transformujący czynnik wzrostu powoduje różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych do chondrocytów. Może on wzbudzać wzrost populacji chondrocytów i osteoblastów. Podobnie jak płytkowe czynniki wzrostu może również w określonych warunkach (koncentracjach) wpływać na re-

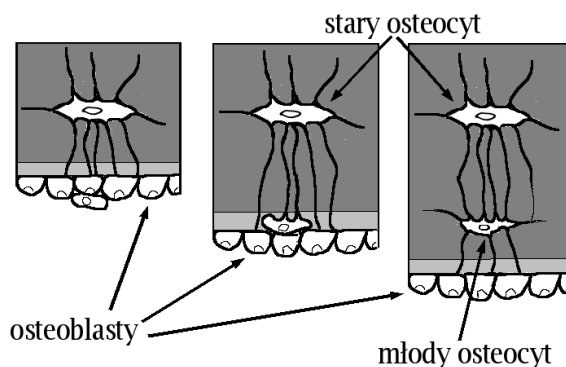
sorpcję kości. Być może odgrywa on rolę w powiązaniu ze sobą procesów resorpcji i formowania tkanki, patrz [15, 175, 25];
naskórkowy czynnik wzrostu (*ang.* epidermal growth factor) stymuluje proliferację chondrocytów, równocześnie zmniejszając zdolności tkanek do syntezy składników macierzy;
parathormon (*ang.* parathyroid hormone) - powoduje uwalnianie wapnia z macierzy kości oraz pobudza komórki prekursorowe do różnicowania w osteoklasty. Prawdopodobnie również hamuje działalność osteoblastów, patrz [15];
estrogen (*ang.* estrogen) jest hormonem spełniającym wiele funkcji, między innymi wpływa na zwiększenie resorpcji kości przez osteoklasty, patrz [15];
deksametazyna (*ang.* dexamethasone) jest zaangażowana we wczesne stadia różnicowania chondrocytów. Pobudza w pełni zróżnicowane chondrocyty do wydzielania zasadowych fosforanów co może sugerować że odgrywa znaczącą rolę w wapnieniu chrząstki, patrz [15];
tyroksyna (*ang.* thyroxin) pobudza resorpcję kości przez osteoklasty;
kalcytonina (*ang.* calcitonin) hamuje funkcje osteoklastów, patrz [15];
prostaglandyny (*ang.* prostaglandins) - na początku hamuje działalność osteoklastów, zaś po dłuższym czasie pobudza podział i różnicowanie tych komórek, patrz [15];
interleukina-1 - stymuluje podział prekursorów osteoklastów prowadzący do przyspieszania resorpcji kości, patrz [15];
witamina D - spełnia wiele funkcji, między innymi wpływa na formowanie tkanki kostnej, prawdopodobnie reguluje syntezę innych cząsteczek np. osteopontyny (*ang.* osteopontin) i osteonektyny (*ang.* osteonectin). Również ma wpływ na resorpcję kości oraz mineralizację matrycy, patrz. [15, 124].

Jak widać nawet z tej pobieżnej dyskusji remodelowanie tkanki kostnej jest bardzo złożonym procesem zależnym od wielu, często powiązanych ze sobą czynników. Homeostaza mineralna jest głównie zależna od sygnalizacji hormonalnej. Strukturalna integralność kości niezbędna do zapewnienia mechanicznej funkcjonalności szkieletu i odpowiedniej mechanicznej wytrzymałości kości jest zapewniona dzięki lokalnym procesom remodelowania tkanki, patrz np. [210]. Istnieje wiele wyników badań potwierdzających że mechaniczne obciążenia, w zakresie nie powodującym mechanicznego zniszczenia, prowadzą do wzrostu produkcji kolagenu, zwiększenia liczby osteoblastów, przyspieszenia gojenia złamań oraz lokalnego wydzielania prostoglandyny (*ang.* prostaglandin). Z drugiej strony w wyniku działania obciążeń mechanicznych maleje powierzchnia gdzie zachodzą

procesy resorpcji z udziałem osteoklastów, patrz np. [35].

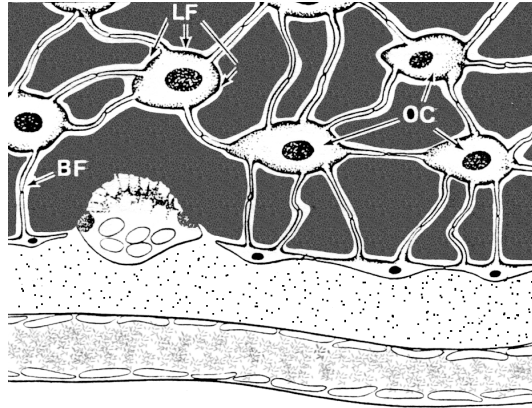
Osteocyty są kluczowym elementem systemu remodelowania (*ang.* mechanosensory system) i są najliczniejszymi komórkami w tkance kostnej. Stanowią one nawet do dziewięćdziesięciu procent wszystkich komórek, patrz np. [149]. Osteocyty nie dzielą się i mają stosunkowo długi czas życia. Wywodzą się one z osteoprogenitorów (*ang.* osteoprogenitors), z których część różnicuje się w osteoblasty. Te zaś z czasem, a przynajmniej - niektóre z nich, przekształcają się w osteocyty jak to jest opisane w dalszej części tego rozdziału.

Osteoblasty są komórkami kościotwórczymi budującymi kość poprzez syntezę kolagenu i następnie sterowanie jego kalcyfikacją (wapnieniem). Lokalizują się na wewnętrznej powierzchni kości (powierzchnie porów i kanału szpikowego) i po otrzymaniu sygnałów wytwarzają kolejne warstwy kolagenu i innych organicznych substancji będących składnikami macierzy międzykomórkowej i budują osteoidy. Mechanizm powstawania osteoidów jest opisany w dalszej części tego rozdziału. Kontynuując swą kościotwórczą działalność niektóre z osteoblastów, początkowo umiejscowione na wewnętrznych powierzchniach kości, zostają otoczone ze wszystkich stron wytwarzaną przez siebie substancją międzykomórkową i z czasem przekształcają się w osteocyty jak pokazano na schemacie Rys. 3.4, patrz np. [57, 5, 148].



Rys. 3.4: Schemat tworzenia warstwy tkanki kostnej oraz powstawanie nowego osteocyta z jednego z osteoblastów.

Podczas gwałtownego wzrostu czy przebudowy kości proliferacja komórek progenitorowych zapewnia konieczną liczbę nowych osteoblastów, które mogą zastąpić te które zostały pogrzebane w nowo-tworzonej tkance. Ale na pewnym etapie tego procesu odpowiednia sygnalizacja powoduje zmniejszenie liczby powstających z komórek progenitorowych osteoblastów zaś te, które dotychczas budowały osteoidy zaprzestają swojej działalności. W dalszym ciągu jednak postępuje mineralizacja wytworzonej macierzy. Część z osteoblastów, te które pozostały na powierzchni nowo utworzonej tkanki przekształcają się w komórki wyściółki (*ang.* lining cells), patrz Rys. 3.5.



Rys. 3.5: Sieć osteocytów (OC) w jamkach kostnych (LF), widoczne są też wypustki cytoplazmatyczne w kanalikach kostnych (BF). Na powierzchni kości osadzone w śródkostnej są widoczne wydłużone osteoblasty oraz duży osteoklast.

W przeciwieństwie do innych komórek osteocyty (powstałe z otoczonych substancją międzykomórkową osteoblastów) nie mają możliwości zmiany swych pozycji. To, jak również fakt że nie mają one zdolności do podziałów jest jednym z głównych powodów trudności na jakie napotykają badacze przy ich badaniu. Jednakże ostatnio zaistniała nowa możliwość prowadzenia studiów w tym zakresie. Jest to możliwe dzięki wykorzystaniu podobnych do osteocytów komórek z linii MLO-Y4, patrz [103]. Ta linia komórek jest izolowana z długich kości myszy transgenicznnych i jak się wydaje ma własności podstawowych pierwotnych osteocytów (*ang.* primary osteocytes). Dzięki temu odkryciu były możliwe bardziej zaawansowane badania

osteocytów, patrz np. [98, 199].

Gdy otoczone substancją międzykomórkową osteoblasty przekształcają się w osteocyty ich objętość maleje oraz zamiera synteza kolagenu, patrz np. [143]. Równocześnie zaczynają się formować długie wypustki cytoplazmatyczne zakończone połączeniami szczelinowymi (*ang.* gap junctions) dzięki którym sąsiadujące ze sobą komórki mogą się kontaktować, patrz [56]. Wypustki cytoplazmatyczne, których w komórce jest kilkadziesiąt (średnio ok. czterdziestu) ułożone są w kanalikach kostnych (*canaliculi*). W uformowanej już tkance kostnej osteocyty porozrzucane są w przestrzeni wypełnionej substancją międzykomórkową. Są one ze sobą połączone dzięki poprzez połączenia szczelinowe (gap junctions) na końcach wypustek cytoplazmatycznych. Dzięki temu tworzą złożoną, trójwymiarową sieć, patrz np. [56]. Niektóre z osteocytów pozostają również w kontakcie z innymi komórkami - osteoblastami i komórkami wyściółki oraz z wewnętrznymi powierzchniami kości. System kanalików (lacunocanicular system) stanowi drogę dla wymiany metabolicznej, patrz [5, 107, 108]. Z drugiej strony ta sieć stanowi prawdopodobnie zasadniczy element systemów mechanicznego rozpoznawania i przekazywania sygnałów (*ang.* mechanosensing, mechanotransduction) [16, 105, 47, 204, 50]. Macierz komórkowa wokół osteocytów i ich wypustek cytoplazmatycznych nie ulega kalcyfikacji dzięki czemu jest ona mechanicznie bardziej podatna niż sztywna zwapniona macierz w pozostałych rejonach. Ta obserwacja może mieć duże znaczenie przy próbach wyjaśnienia mechanizmów odpowiedzialnych za procesy odczuwania lokalnego stanu mechanicznego tkanki i przekazywania sygnałów z osteocytów do komórek kościotwórczych i kościogubnych.

Osteoklasty należące do trzeciej rodziny komórek biorących udział w remodelowaniu kości są odpowiedzialne za resorpcję tkanki. Zależność pomiędzy ich aktywnością a działalnością osteoblastów determinuje równowagę lub jej brak w remodelowaniu kości. Dlatego też można się spodziewać że te procesy, to znaczy synteza macierzy i jej resorpcja, nie są od siebie niezależne i muszą być jakoś kontrolowane. Czynniki wiążące resorpcję z syntezą (*ang.* coupling factor) dyskutowany w [69] ma zapewne naturę mechaniczną, patrz [170]. Badanie możliwych mechanizmów kontrolowania aktywności osteoklastów przez osteocyty zostało umożliwione dzięki wspomnianemu już poprzednio odkryciu osteo-podobnej linii komórek MLO-Y4. Zauważono że komórki MLO-Y4 wspierają powstawanie osteoklastów i ich aktywność resorpcyjną poprzez bezpośredni kontakt z komórkami perkursorowymi, patrz [211]. Według autorów RANKL działa

jako molekula powierzchniowa zaś czynniki rozpuszczalne OPG i M-CSF mają udział w kontrolowaniu procesu resorpcji kości.

Zgodnie z jedną z hipotez osteoklasty są aktywowane wskutek apoptozy osteocytów spowodowanej powstawaniem mikro-uszkodzeń w tkance kostnej, patrz [14, 144, 200]. Te mikro-uszkodzenia powstałe podczas mechanicznych obciążeń kości powodują zniszczenie kanalików, w których są ułożone wypustki cytoplazmatyczne osteocytów powodując z jednej strony przerwanie połączeń pomiędzy osteocytami tworzącymi w macierzy trójwymiarową sieć a z drugiej prowadzą do zaburzeń w odżywianiu osteocytów i ich umierania (kanaliki stanowią sieć służącą między innymi do transportu substancji odżywczych). Prowadzi to w efekcie do ustania działalności niektórych osteocytów blokujących aktywność osteoklastów, które mogą się zająć rozpuszczaniem tkanki w rejonach gdzie znajdują się obumarłe osteocyty.

Z drugiej strony na skutek resorpcyjnej działalności osteocytów powstają pustki w miejscach rozpuszczonej tkanki zwane karbami (*ang.* notch) w wyniku których pojawiają się koncentracje naprężeń w tych rejonach, patrz [132]. To z kolei powoduje wysyłanie biochemicznych sygnałów przez żywe osteocyty do osteoblastów, które pobudzone do działalności zaczynają wytwarzać substancje niezbędne do budowy macierzy, patrz [184].

I rzeczywiście, wyniki badań potwierdzają że długość życia osteoklastów i osteoblastów jest istotnym czynnikiem wpływającym na masę i wytrzymałość kości. Rezultaty badań mechanizmów i regulacji apoptozy komórek, w szczególności osteoblastów i osteoklastów zostały opisane w [208] zaś związek pomiędzy gęstością osteocytów i prędkością formowania w gąbczastej kości ludzkiej w [163]. W [133] przedstawiono analizę gęstości osteocytów w funkcji ich odległości od osi osteonu. Według zaproponowanej hipotezy gęstość osteocytów jest regulatorem grubości ścian osteonu i wielkości kanału Haversa. Wraz ze wzrostem grubości ścianek osteonu maleje możliwość transportu substancji odżywczych do osteocytów znajdujących się w dalszej odległości od osi osteonu co powoduje wysyłanie sygnałów wstrzymujących syntezę macierzy przez osteoblasty.

3.3 Procesy remodelowania kości

Jak już wcześniej wspomniano dojrzała kość jest zbudowana z tkanki drobnowłóknistej. Jednak w początkowych etapach tworzenia kości jej podstawowym budulcem jest tkanka grubowłóknista, która dopiero z czasem

w efekcie procesu remodelowania jest przebudowywana i przekształcana przez wyspecjalizowane komórki we właściwą tkankę o właściwościach zdefiniowanych w dużym stopniu przez mechaniczne obciążenia działające na kość. Ta zdolność kości do remodelowania - przystosowywania swego kształtu i mikrostruktury tkanki do wymagań mechanicznych jest zwana funkcjonalną adaptacją kości. U dorosłego człowieka w ciągu roku jest przeciętnie wymienianej około 10% masy kostnej, co oznacza że średnio w ciągu około dziesięciu lat są całkowicie wymieniane składniki kości. Dzięki funkcjonalnej adaptacji w czasie procesu remodelowania w niektórych obszarach, tam gdzie jest ona mniej obciążona, tkanka jest rozpuszczana przez osteoklasty co w efekcie prowadzi do tworzenia struktury porowatej lub zmiany kształtu kości. W innych regionach, tam gdzie jest potrzebny mocny materiał tkanka jest rozpuszczana przez osteoklasty lecz równocześnie postępujące za nimi osteoblasty prowadzą do jej odbudowy o zmienionej mikrostrukturze i zoptymalizowanych anizotropowych właściwościach mechanicznych. Pojęcia "zoptymalizowane właściwości" użyto tu nie w ścisłym znaczeniu optymalizacji matematycznej, lecz raczej mając na myśli poprawione lokalne właściwości materiału (to znaczy tkanki) dostosowane lepiej do rozkładu naprężeń mechanicznych (lub odkształceń). Zagadnienie czy kość jest optymalna, co to oznacza i jakie ew. może być kryterium optymalizacji jest wciąż tematem wielu dyskusji i sporów. Zagadnienie to jest dyskutowane szerzej w dalszych częściach pracy.

Należy pamiętać że w przeciwieństwie do tkanek miękkich, procesy wzrostu i przebudowy tkanki kostnej odbywają się zawsze na powierzchniach - granicach pomiędzy tkanką a otaczającą ją materią. Remodelowanie na powierzchniach zewnętrznych (zewnętrzna warstwa kości) związane jest ze wzrostem kości lub zmianą jej kształtu, remodelowanie na powierzchniach wewnętrznych (powierzchnie porów i powierzchnie kanału szpikowego) jest odpowiedzialne za zmianę porowatości tkanki gąbczastej, za zmiany mikrostruktury materiału - budulca tkanki zbitej lub gąbczastej oraz za zmiany kształtu kanału szpikowego. Taki scenariusz procesów przebudowy jest związany z tym że tkanka kostna jest materiałem stosunkowo sztywnym i do jej odkształcenia potrzebne są znaczne siły mechaniczne a zatem wzrost komórek i synteza macierzy międzykomórkowej gdzieś wewnątrz obszaru wypełnionego zwapnioną materią międzykomórkową wiązałyby się z koniecznością wprowadzenia znacznych sił niezbędnych do "rozepchnięcia" tkanki.

3.3.1 Zasadnicze etapy procesu remodelowania tkanki kostnej

Proces remodelowania kości można podzielić na kilka zasadniczych etapów, patrz [150].

1. Stan równowagi. W tym stanie powierzchnie kości są pokryte warstwą nieaktywnych komórek wyściełających (*ang.* lining cells), które bronią dostępu do powierzchni przed osteoklastami. Wewnątrz macierzy leżą zagnieżdżone osteocyty powstałe z osteoblastów.
2. Stan aktywacji. Sygnały hormonalne lub natury fizycznej pobudzają monocyty i makrofagi do migracji w rejony gdzie zachodzi remodelowanie. Różnicują się one w osteoklasty. Rejony szczególnie podatne na remodelowanie to obszary gdzie pojawia się znaczna liczba mikroszczelin w macierzy międzykomórkowej. Być może jest to związane z uszkodzeniem kanalików, w których są ułożone wypustki cytoplazmatyczne osteocytów i w efekcie zaburzeniem transportu substancji odżywczych do osteocytów lub/oraz zaburzeniem działania systemu przekazywania sygnałów w sieci osteocytów.
3. Resorpcja. Osteoklasty przytwierdzają się do powierzchni kości i zaczynają rozpuszczać organiczne i mineralne składniki tkanki. Odbywa się to w przypadku kości bełczkowej w tak zwanych zatokach Howshipa (*ang.* Howship's lacuna) zaś w kości zbitej w tak zwanych stożkach tnących (*ang.* cutting cone). Proces usuwania tkanki przez osteoklasty trwa do czasu gdy zagłębienie w tkance utworzone przez aktywne osteoklasty osiąga głębokość około 60 μm od powierzchni w przypadku kości bełczkowej i ok. 100 μm w przypadku kości korowej (*ang.* cortical bone). Od tego momentu aktywność osteoklastów zaczyna ustawać
4. Faza przejściowa. Osteoklasty znikają zaś jedno-jądrowe komórki makrofago-podobne wygładzają powierzchnię utworzonej jamki poprzez odkładanie na niej warstwy cementu która ułatwia związanie nowej warstwy tkanki ze starą. Na tym etapie zaczynają się również pojawiać pre-osteoblasty. Faza ta charakteryzuje się występowaniem czynników takich jak IGF-2 i TGF- β , które stymulują prekursorów osteoblastów do mnożenia.
5. Formowanie. Zróżnicowane osteoblasty pokrywają powierzchnię powstałego ubytku i zaczynają syntezę substancji tworzących macierz,

głównie kolagen typu I. Na tym etapie komórki są gęsto upakowane ściśle pokrywając powierzchnię kości. Początkowo proces syntezy przebiega bardzo gwałtownie i wytwarzana jest warstwa tkanki wypełniająca coraz bardziej kanał “wykopany” przez osteoklasty. Gdy średnica otworu dochodzi do ok 20 μm intensywność procesu syntezy zaczyna maleć zaś wzrasta proces mineralizacji nowo-wytworzonej tkanki. Proces ten trwa nawet po ustaniu syntezy prowadzonej przez osteoblasty aż macierz osiągnie własności dojrzałej, zmineralizowanej tkanki.

Tak można by opisać procesy remodelowania gdyby obserwator znajdował się w ustalonym punkcie przestrzeni i obserwował to co się lokalnie dzieje w kości. Można jednak popatrzeć na aktywność osteoblastów i osteoklastów z wyższego poziomu śledząc rozwój stożka tnącego. Dzięki temu łatwiej wyjaśnić proces tworzenia osteonu i jego struktury. Mając na uwadze to co było wcześniej powiedziane, w następnej części jest pokrótce opisany proces tworzenia osteonu.

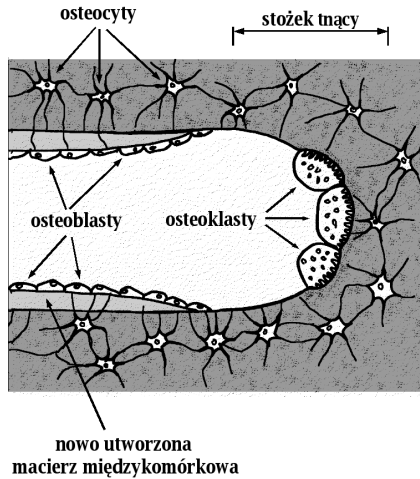
3.3.2 Formowanie osteonów

Tworzenie osteonów wewnątrz kości.

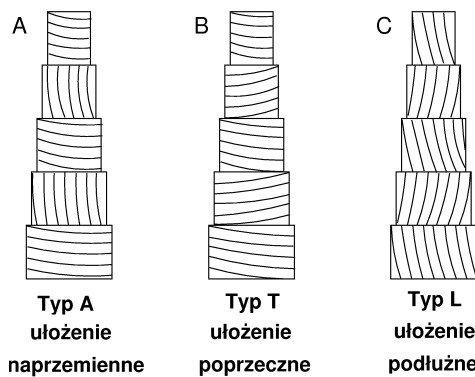
W obszarach gdzie sygnały mechaniczne przetworzone przez osteocyty na sygnały aktywizujące osteoklasty osiągają znaczny poziom zaczynają koncentrować się monocyty i makrofagi, które aktywowane przez osteocyty różnicują się w osteoklasty. Osteoklasty układają się na powierzchniach kości tam gdzie ma być ona zresorbowana. Osteoklasty mają szczególną budowę przystosowaną do funkcji jakie mają spełniać, dzięki temu że obszar przylegania jest otoczony przez tak zwany rąbek szczoteczkowy który ma znaczną powierzchnię.

Z drugiej strony rąbek szczoteczkowy szczelnie przylegając do powierzchni kości umożliwia utworzenie przez osteoklast czegoś na kształt namiotu nad rozpuszczaną tkanką co sprawia że produkty niezbędne do resorpcji kości wydzielane przez osteoklasty mają w tym obszarze duże stężenie. To ułatwia i przyspiesza proces resorpcji. Pod osteoklastem tworzy się w rozpuszczanej tkance tak zwana zatoka erozyjna. Proces resorpcji prowadzony przez sąsiadujące ze sobą osteoklasty prowadzi do powstania tunelu, patrz Rys. 3.6.

Na czole znajdują się osteoklasty, które przemieszczają się coraz bardziej w głąb tkanki w kierunku zależnym od stanu mechanicznego w kości i odpowiednich sygnałów wysyłanych przez osteocyty. W pewnym momen-

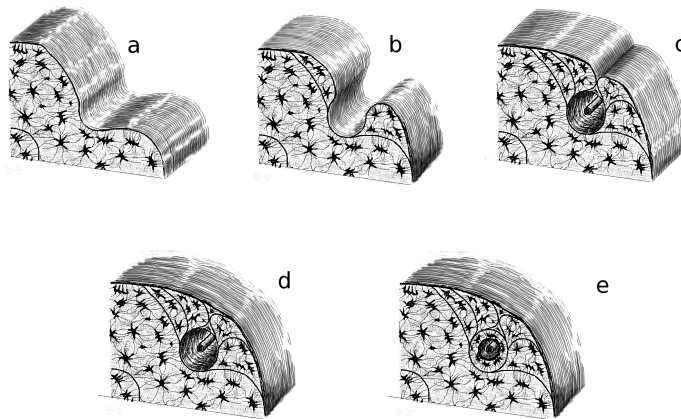


Rys. 3.6: Schemat tworzenia się osteonu w tkance. Na rysunku przedstawiono sieć osteocytów w macierzy międzykomórkowej, stożek tnący i osteoklasty rozpuszczające tkankę oraz osteoblasty postępujące za osteoklastami i tworzące nową warstwę tkanki.



Rys. 3.7: Schematycznie przedstawione typy ułożenia włókien kolagenu w warstwach tworzących osteon.

cie na skutek koncentracji naprężeń wywołanych przez tworzący stożek tnący do osteoklastów docierają sygnały powodujące spowolnienie procesu resorpcji. Równocześnie z procesem propagacji czoła stożka tnącego, w pewnej odległości za osteoklastami pojawiają się osteoblasty, które przyczepiają się do powierzchni nowo-utworzonego przez osteoklasty stożka tnącego i zaczynają syntezę substancji, szczególnie kolagenu typu I, będących składnikami macierzy międzykomórkowej. W ten sposób ściany kory-



Rys. 3.8: Schematycznie przedstawione główne etapy formowania się osteonu na powierzchni kości.

tarza wykopanego przez osteoklasty są pokrywane warstwą nowej tkanki. Niektóre z osteoblastów zostają otoczone wytworzoną przez siebie i sąsiadów materią i “zakopane” w świeżej warstwie tkanki. Ich aktywność kościotwórcza ustaje zaś po pewnym czasie wytwarzają one długie wypustki cytoplazmatyczne i przekształcają się w nowe osteocyty łącząc się z sąsiednimi komórkami z pomocą wypustek i tworząc trójwymiarową sieć. Gdy grubość wytworzonej warstwy osiągnie odpowiednią wartość aktywność osteoblastów znajdujących się na wewnętrznej powierzchni częściowo zabudowanego kanału zamiera. Tak więc na skutek działalności kościogubnej osteoklastów i kościotwórczej osteoblastów powstaje mikrostruktura tworząca osteon: wokół kanału Haversa w który wnikają naczynia krwionośne znajdują się naprzemiennie ułożone cylindryczne warstwy zmineralizowanego kolagenu i cementu, patrz rysunek Rys. 3.7. Między tymi warstwami porozrucane są osteocyty połączone ze sobą w sieć za pomocą

wypustek cytoplazmatycznych. Taka struktura osteonu zapewnia znaczną wytrzymałość tkanki zaś jego orientacja w przestrzeni jest zdeterminowana przez lokalny stan mechaniczny w kości w czasie powstawania osteonu. Osteoblasty biorące udział w syntezie warstw osteonu mają również udział w sterowaniu procesem mineralizacji wytworzonej tkanki.

Powstawanie osteonów na zewnętrznej powierzchni kości

Tworzenie osteonów na zewnętrznej powierzchni kości długich przebiega podobnie jak opisane powyżej powstawanie osteonów wewnątrz kości. Jednak ze względu na szczególną lokalizację omawianego tu procesu istnieje pewna różnica, patrz Rys. 3.8. Ponieważ mówimy teraz o procesach zachodzących na zewnętrznej powierzchni, a osteony chcą się w tym przypadku tworzyć równoległe do osi kości a nie penetrować tkankę w głąb, co jest związane ze szczególnym rozkładem naprężeń mechanicznych w tych obszarach, nie może powstać stożek tnący. Zamiast niego osteoklasty drążą na powierzchni kości rowki równoległe do jej osi. Do rowków tych od strony okostnej wrastają naczynia krwionośne i tkanka mezenchymalna, w której znajdują się komórki osteogenne. Różnicują się one w osteoblasty syntetyzujące na brzegach rowka, wokół ułożonych w nim naczyń krwionośnych nowe blaszki kostne. Na skutek intensywnej działalności osteoblastów powstają kolejne warstwy tkanki aż wreszcie rowek zostanie zasklepiony. Powstaje kanał z przebiegającymi w nim naczyniami krwionośnymi.

3.4 Funkcjonalna adaptacja kości, system odczuwania i przetwarzania sygnałów mechanicznych

Poprzez funkcjonalną adaptację kości utarło się uważać przebudowę struktury wewnętrznej oraz zewnętrznego kształtu kości wywołane zmieniającymi się w czasie obciążeniami mechanicznymi. Procesy te są możliwe dzięki złożonemu systemowi, w którym różne grupy komórek spełniają odpowiednie uzupełniające się nawzajem role. Cały system odczuwania, przetwarzania i przekazywania sygnałów nie jest jeszcze poznany do końca i niektóre z jego elementów są na etapie hipotez zaś są również i takie o których niewiele jeszcze można powiedzieć i które wciąż czekają na wyjaśnienie.

3.4.1 Podstawowe mechanizmy odpowiedzialne za funkcjonalną adaptację

Jak już było wspomniane przy innej okazji, najbliższe okolice osteocytów ukrytych w jamkach oraz ich wypustek cytoplazmatycznych ułożonych w kanalikach kostnych nie są zmineralizowane, przez co tkanka sąsiadująca z osteocytem ma znacznie większą podatność mechaniczną niż zmineralizowana tkanka w innych rejonach. Według jednej z hipotez lokalny stan mechaniczny jest charakteryzowany przez naprężenia ścinające w kanalikach gdzie ułożone są wypustki cytoplazmatyczne osteocytów i przez prędkości przepływu cieczy pomiędzy ściankami kanalików i wypustkami cytoplazmatycznymi. Mogą one być czynnikami stymulującymi osteocyty do wydzielania sygnałów, przede wszystkim - tlenku azotu NO, przekazywanych dalej do osteoblastów i osteoklastów. Kanaliki w których ułożone są wypustki cytoplazmatyczne są o dwa-trzy rzędy wielkości mniejsze niż kanały Haversa czy pory w kości gąbczastej gdzie płyny ustrojowe i szpik mają ciśnienie zbliżone do ciśnienia krwi w układzie krwionośnym.

Dla modelowania adaptacji kości poznanie działania systemów rozpoznawania i przekazywania sygnałów mechanicznych (*ang.* mechanosensing, mechanotransduction) i zrozumienie najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za te procesy ma podstawowe znaczenie. Pomimo licznych wyników badań eksperymentalnych nie jest jeszcze do końca wyjaśniony łańcuch mechano-biologicznych efektów odpowiedzialnych za sterowane odkształceniami mechanicznymi procesów metabolizmu (nie jest nawet pewne czy i jak zdefiniowane odkształcenia są bezpośrednim sygnałem rozpoznawanym przez osteocyty). W takiej sytuacji zaproponowane teorie próbujące wyjaśnić te zjawiska opierają się częściowo na hipotezach, patrz np. [184]. Jednakże niektóre z koncepcji zyskują sobie coraz większą popularność, zaś wyniki eksperymentalnych badań zdają się potwierdzać ich wartość. W pierwszej połowie lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku Cowin ze współpracownikami zaproponował hipotezę według której w zdrowej kości osteocyty są aktywowane mechanicznie poprzez przepływ przez system kanalików kostnych płynu tkankowego, patrz [47, 204, 50]. Gdyby ta koncepcja była prawdziwa głównym czynnikiem stymulującym komórki do ich aktywności kościogubnej i kościotwórczej byłby wywołany odkształceniami otoczenia przepływ płynu tkankowego (*ang.* interstitial fluid) przez kanaliki, który byłby odczuwany przez wypustki cytoplazmatyczne osteocytów przetwarzających te informacje na sygnały rozpoznawalne przez osteoblasty i osteoklasty. Z punktu widzenia mechanicznego

taka hipoteza być może ma uzasadnienie gdyż przepływ płynu tkankowego pomiędzy wypustkami cytoplazmatycznymi osteocytów a niezmineralizowanymi ściankami kanalików kostnych mógłby być pewną miarą gradientu lokalnych odkształceń. Trzeba pamiętać że przekroje kanalików o których mowa są nieraz około 1000 razy mniejsze od kanałów Volkmana czy Haversa w których ciśnienie płynu jest w przybliżeniu jednorodne w całym obszarze kości i zbliżone do ciśnienia krwi, patrz np. [49].

Jak wynika z badań przepływ płynów w kanalikach w warunkach fizjologicznych może zachodzić na odległość 4-5ciu warstw w głąb od osi osteonu, co oznacza że na taką głębokość mogą być transportowane substancje odżywcze do osteocytów zagnieżdżonych w tkance, patrz [110]. Te obserwacje przemawiają za przypuszczeniem że wywołany przez zewnętrzne obciążenia mechaniczne kości przepływ cieczy w kanalikach odgrywa istotną rolę zarówno w aktywności osteocytów jak i ich procesach życiowych. Z drugiej strony szereg prac poświęcono badaniu efektu naprężeń ścinających w płynie na różne czynniki, które mogą mieć udział w kontrolowaniu aktywności osteoblastów i osteoklastów, patrz [166, 165, 100, 104, 131, 130].

3.4.2 Mikrogravitacja

Wiadomo z obserwacji i badań że długie okresy braku aktywności fizycznej, na przykład pozostawanie chorego w łóżku powoduje znaczą redukcję masy układu kostnego. Zaobserwowano że w przeciągu 12 tygodni postępuje gwałtowny proces spadku masy po którym ustala się stan równowagi, patrz np. [18]. Jednak największe efekty braku obciążeń na masę kości zaobserwowano w warunkach mikrogravitacji, gdy kosmonauci przebywali przez wiele tygodni w przestrzeni kosmicznej. Najwidoczniejsze zmiany zachodziły w kościach dolnych kończyn. Po tych obserwacjach wysunięto hipotezę że w warunkach przestrzeni kosmicznej kończyny nie są poddawane impulsowym obciążeniom o wysokiej częstotliwości związanym z normalnym chodzeniem. Aby ją sprawdzić przeprowadzono eksperyment podczas misji Euromir 1995. Jeden z kosmonautów poddał się badaniom w których oddziaływano impulsami mechanicznymi o częstotliwości 0.5 Hz na jego piętę, 500 cykli w ciągu doby. Druga pięta nie była obciążana. Po sześciu miesiącach przebywania w przestrzeni kosmicznej zaobserwowano sześćo-procentowy spadek gęstości pięty nieobciążanej podczas gdy pięta stymulowana impulsami mechanicznymi pozostała nie zmieniona, patrz [76] skąd można wnioskować że nawet niewielka liczba krótkich impulsów mechanicznych może wydatnie pomóc w zapobieganiu utracie masy kości w warunkach

bardzo małej grawitacji.

3.5 Procesy gojenia kości

Gojenie się tkanki kostnej ma wiele wspólnego z adaptacją. Dokładniej mówiąc, przebudowa tkanki charakterystyczna dla procesów adaptacyjnych stanowi końcową fazę gojenia. W procesie gojenia się kości można wyróżnić trzy zasadnicze etapy a mianowicie, stan zapalny, naprawa oraz przebudowa, patrz np Ostrowski [147], Będziński i Filipiak [20].

Na skutek złamania kości dochodzi do przerwania ciągłości tkanki kostnej a czasem i okostnej i śródkostnej. Okostna i śródkostna odgrywają istotną rolę w procesach tworzenia i gojenia tkanki gdyż są siedliskiem komórek osteogennych mających zdolności do różnicowania się w chondroblasty i osteoblasty. Uraz kości powoduje uszkodzenie układu krążenia i odżywiania. Ponieważ system odżywiania osteocytów jest dosyć skomplikowany i zależny od systemu kanalików w których leżą wypustki osteocytów znajdujące się w odległości nie większej niż 0.2 mm od naczyń włosowatych ułożonych w kanałach osteonów przerwanie ciągłości tego systemu prowadzi do zaburzenia odżywiania komórek i obumarcia tkanki w stosunkowo dużych obszarach w porównaniu do obumarcia okostnej, śródkostnej czy szpiku. Obumarcie komórek w tkance kostnej powoduje powstanie pustych jamek lub jamek zawierających martwe osteocyty. Po przerwaniu krążenia w pierwszym etapie gojenia powstaje skrzep w szparze złamania i jej okolicach. W ciągu 2-3 dni zaczyna się formować tkanka. Ważnym elementem mechanizmu naprawczego prowadzącego do zagojenia się złamania jest budowanie nowej tkanki kostnej która pomostem łączy odłamy złamanej kości tworząc zgrubienia wokół uszkodzonych elementów. Nowo powstająca tkanka kostna nazywa się kostniną przy czym można wyróżnić dwa jej rodzaje: kostninę zewnętrzną tworzącą na zewnątrz złamania rodzaj obudowy oraz kostninę wewnętrzną powstającą od strony jamy szpikowej i pomiędzy odłami złamanej kości. Kostnina powstaje na wskutek proliferacji i różnicowania się komórek osteogennych. Po około trzech tygodniach w drugim etapie formuje się trzon zbudowany z osteoidów i chrząstki. Przekształca się on w twardą tkankę po około 6-12 tygodniach. Wreszcie w trzecim etapie gojenia następuje faza przebudowy tkanki prowadząca do przekształcenia tkanki pierwotnej w dojrzałą tkankę blaszkowatą.

3.6 Podsumowanie

Rozdział ten zawiera syntetyczne omówienie podstawowych procesów i mechanizmów odpowiedzialnych za formowanie, przebudowę i gojenie się kości. Omówiono zasadnicze etapy remodelowania się tkanki kostnej i tworzenia osteonów, rolę poszczególnych komórek w mechanizmach śledzenia stanu mechanicznego w kości, przekazywania sygnałów do komórek kościotwórczych i kościogubnych oraz procesy resorpcji i formowania nowej tkanki. Ponieważ wiedza zebrana w tym rozdziale, jak i poprzednim, ma zasadnicze znaczenie w przypadku prac nad modelowaniem z uwzględnieniem efektów biomechanicznych zamieszczenie tego materiału w pracy było zdaniem autora koniecznością mimo że nie ma on oryginalnych elementów. Poza podstawowymi informacjami, które można odnaleźć w podręcznikach akademickich specjalności biologicznych i medycznych, uwzględniono tu również wyniki badań publikowane w ostatnich latach w specjalistycznych czasopismach naukowych. Dotyczy to w szczególności informacji dotyczących mechanizmów przebudowy tkanki kostnej i jej adaptacji do mechanicznych obciążeń a przede wszystkim tak zwanych “mechanosensation” i “mechanotransduction” czyli procesów odczuwania sygnałów mechanicznych i przesyłania odpowiednich informacji pomiędzy komórkami.

Rozdział 4

Matematyczne i komputerowe modelowanie funkcjonalnej adaptacji kości, przegląd głównych metod

4.1 Wprowadzenie

Funkcjonalna adaptacja polegająca na zdolności dostosowania kształtu i mikrostruktury kości do obciążeń mechanicznych była już obserwowana od bardzo dawna. Na przestrzeni dziesiątków lat pojawiło się wiele propozycji wytłumaczenia mechanizmów tego zjawiska i związku pomiędzy mechanicznymi obciążeniami a powstałą w ich konsekwencji porowatą strukturą kości, patrz na przykład Cowin *et al.* [45], [44]. Matematyczne modele opisujące te procesy można według najogólniejszego podziału zaliczyć do jednej z trzech kategorii a mianowicie, modeli fenomenologicznych, mechanistycznych lub opartych na założeniu o optymalności struktury kości, patrz np. Hart [83]. Każda z tych grup ma zarówno zalety jak i niewątpliwie wady.

Poczynając od ostatniej z wymienionych, najmniej licznej - w skrócie można powiedzieć że tworząc model postępuje się analogicznie jak w przypadku optymalizacji konstrukcji. Traktuje się więc kość jako pewien układ mechaniczny, w którym wybrane funkcje lub parametry charakteryzujące

jego strukturę, kształt i własności materiału są rozpatrywane jako zmienne decyzyjne, które mogą być modyfikowane tak aby zapewnić minimum założonego funkcjonału jakości. Za taki funkcjonal najczęściej są wybierane, globalna miara podatności układu przy ograniczeniu na całkowitą masę kości lub odwrotnie- całkowita masa z ograniczeniem na podatność lub sztywność. W wyniku optymalizacji otrzymuje się, w zależności od sformułowania, optymalną strukturę, kształt kości lub przestrzenny rozkład anizotropowych własności materiału. Analizę przeprowadza się dla wybranego obciążenia zewnętrznego. Rzadziej, przy pomocy dodatkowych założeń, uwzględniane są również różne układy obciążeń a otrzymane rozwiązanie jest w pewnym sensie uśrednionym wynikiem rozwiązań cząstkowych uwzględnionych z różnymi wagami. Za przykład prac z tej grupy można przytoczyć tu publikacje Bagge [2] oraz Fernandes *et al.* [60]. Zaletą tego podejścia jest fakt że do numerycznego rozwiązania problemu można zastosować dobrze rozwinięte metody optymalizacji konstrukcji, co nie jest bez znaczenia biorąc pod uwagę znaczny stopień komplikacji rozpatrywanego układu (bardzo złożona geometria, duża liczba zmiennych decyzyjnych, duże modele przy wykorzystaniu w obliczeniach metody elementów skończonych). Otrzymane w ten sposób rozwiązania często bardzo przypominają rozwiązania wypracowane przez Naturę. Jednak wciąż kontrowersyjnym punktem jest odpowiedź na pytanie czy kość istotnie reprezentuje rozwiązanie optymalne i jeśli tak - jakie jest kryterium optymalizacji. Oczywiście można sobie wyobrazić dziesiątki różnych kryteriów, które niekiedy mogą prowadzić do podobnych wyników. Ponadto musimy pamiętać że kość wbrew pozorom jest układem niezwykle złożonym, w którym zachodzi równocześnie wiele procesów, bardzo często powiązanych ze sobą. Niezależnie od tej argumentacji Hart [83] wymienia trzy istotne wady omawianego podejścia. Po pierwsze stosując takie sformułowanie zakłada się że istnieje jakiś centralny system kontroli procesów na poziomie całego ciała. Po drugie, co jest bardzo istotne - nie rozpatruje się tu wcale procesów fizjologicznych a więc tak otrzymane wyniki nie przyczyniają się do zrozumienia procesu adaptacji. Kość traktowana jest tu podobnie jak element konstrukcji, który należy optymalnie zaprojektować. Wreszcie po trzecie - w ramach takiego sformułowania nie można śledzić w czasie procesów adaptacji i remodelowania; zakłada się że warunki biomechaniczne jak np. obciążenia są ustalone i kość jest w stanie równowagi fizjologicznej a więc nic się w niej nie zmienia.

Najliczniejszą i najwcześniej reprezentowaną grupą jest grupa modeli fenomenologicznych. Nabrała ona jeszcze dodatkowo znaczenia praktycz-

nego po zastosowaniu w latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku obliczeń komputerowych z wykorzystaniem metody elementów skończonych do analizy stanu mechanicznego kości, patrz np. Huiskes *et al.* [94] i Carter [27]. Modele fenomenologiczne pozwalają powiązać ilościowo mechaniczny bodziec z adaptacyjną odpowiedzią kości. Wybór bodźca jest ważnym elementem modelowania i w dużym stopniu determinuje charakter modelu. Wciąż nie jest jeszcze całkiem jasne jak odbywa się "pomiar" przez wyspecjalizowane komórki stanu mechanicznego w otaczającej je tkance. Podstawowe hipotezy zostały omówione w jednym z poprzednich rozdziałów jednak w tej sprawie nie powiedziano jeszcze ostatniego słowa. Dlatego też na przestrzeni lat pojawiło się wiele propozycji, jak uwzględnić w modelu matematycznym fakt że kość w jakiś sposób czuje obciążenia mechaniczne odpowiednio na nie reagując. Jaki czynnik reprezentujący mechaniczne obciążenia jest odczuwany przez komórki? I czy komórki są wrażliwe na wartość tego czynnika czy na jego zmiany? Te i wiele podobnych pytań wciąż czeka na definitywną odpowiedź. Spośród wielu propozycji jakie pojawiły się w literaturze dotyczącej bodźców odpowiedzialnych za remodelowanie tkanki kostnej wymienimy tu najważniejsze, jakie zdobyły sobie z różnych powodów największą popularność i akceptację.

Do najstarszych propozycji, które pierwsze pojawiły się w publikacjach na temat adaptacji kości i są jeszcze do dziś stosowane w niektórych sytuacjach, należą różne miary naprężeń mechanicznych, patrz np. Wolff [206], Pauwels [155], Adachi *et al.* [1]. Miary odkształceń jako bodziec pojawiają się również często w wielu publikacjach, patrz Cowin i Hegedus [37], Carter *et al.* [31], Carter [26], Rubin i Lanyon [182]. Jako bodziec jest również w modelowaniu stosowana prędkość odkształceń, patrz np. Hert *et al.* [87], O'Connor *et al.* [146], Mosley i Lanyon [135]. W niektórych pracach do oszacowania bodźca mechanicznego stosuje się miary mikrouszkodzeń, patrz Frost [62], Radin [164], Carter i Hayes [29], Martin i Burr [127], Carter [26], Prendergast i Huiskes [161]. Energię naprężeń wykorzystano do oceny stanu mechanicznego kości w pracach Carter *et al.* [32], Beaupré *et al.* [6], [7] zaś gęstość energii odkształceń w pracach Fyhrie i Carter [71], Huiskes *et al.* [92], Weinans *et al.* [202], Mullender *et al.* [139], Mullender i Huiskes [136]. Prędkość gęstości energii odkształceń posłużyła za bodziec w pracach Huiskes *et al.* [91], Ruimerman *et al.* [185]. Efekty piezoelektryczne były wybrane do reprezentowania bodźca w pracach Gjelsvik [74] i [75] natomiast w pracy Justus i Luft [101] rozpatrzono zmiany rozpuszczalności hydroksyapatytu. Hydrostatyczne ciśnienie płynów komórkowych zaproponował jako bodziec w swej pracy Pauwels [154]. Modele

fenomenologiczne były wykorzystywane do obliczeń numerycznych. W takich obliczeniach zazwyczaj do analizy wytrzymałościowej stosuje się metodę elementów skończonych, patrz np. Huiskes *at al.* [94] i Carter [27]. Początkowo w modelowaniu kości zakładano że tkanka jest materiałem izotropowym zaś parametrem, który ulega zmianom jest jej gęstość. W takich sformułowaniach przyjmuje się zazwyczaj wykładniczą zależność pomiędzy gęstością materiału a modułem Younga. W niektórych, bardziej zaawansowanych sformułowaniach uwzględnia się już również fakt że budulec kości ma własności anizotropowe. Obliczenia prowadzone przy użyciu tych modeli posłużyły do symulacji procesów zachodzących w różnych sytuacjach jak na przykład po implantacji endoprotezy.

W wielu przypadkach modele fenomenologiczne spełniają swoje zadanie. Jednakże mają one poważną słabość - trudno z nich coś wnioskować na temat biomechanicznej natury procesów funkcjonalnej adaptacji kości. Do takich studiów bardziej nadają się modele mechanistyczne, które wykraczają poza ramy wytyczone przez podejście fenomenologiczne wiążące na podstawie obserwacji "wejście" badanego układu z "wyjściem" jak by to można było powiedzieć językiem stosowanym w teorii sterowania, patrz np. Hart i Fritton [84]. W takim podejściu dąży się do pełnego zrozumienia poszczególnych kroków oraz biologicznych i chemicznych mechanizmów odpowiedzialnych za zmianę własności mechanicznych i architektury kości. Ta grupa prac jest bardzo nielicznie reprezentowana w literaturze, głównie ze względu na wciąż niepełną wiedzę na temat mechanizmów i procesów biochemicznych biorących udział w przebudowie lub odpowiedzialnych za jej sterowanie. Dlatego też znane modele mechanistyczne, mimo że stanowią postęp w stosunku do modeli fenomenologicznych, są wciąż jeszcze bardzo uproszczone w porównaniu do złożoności tego co obserwujemy w naturze, patrz np. Mullender, Huiskes [136], [138], Mullender *et al* [141], Huiskes *et al* [91], Ruimerman *at al* [184]. Jednakże dzięki rosnącym możliwościom eksperymentalnym prowadzone są coraz liczniejsze i coraz bardziej zaawansowane badania podstawowe, które w efekcie mogą doprowadzić do powstania wiarygodniejszych modeli, patrz np. Klein-Nulend *et al* [105], Kufahl i Saha [110], Weinbaum *et al* [204], You *et al* [209], Burger *et al* [17], Hazelwood *et al* [85], Fyhrie, Kimura [72], Gerisa *et al* [73]. Z drugiej strony należy sobie jednak zdawać sprawę z tego że aby przeprowadzić symulacje komputerowe przy użyciu metody elementów skończonych uwzględniające główne procesy odpowiedzialne za przebudowę kości zachodzące na różnych poziomach poczynając od komórkowego aż po cały organ potrzebowalibyśmy modelu całej kości o rozdzielczości umożliwiają-

cej analizę na poziomie komórki włączając w to cały łańcuch biochemicznych reakcji w komórkach i ich otoczeniu. Wymagało by to kolosalnej mocy komputerowej, nieosiągalnej jeszcze mimo olbrzymiego postępu elektroniki i sprzętu komputerowego.

Komentarz dotyczący optymalności kości

Od wielu lat trwa dyskusja czy kości są optymalne czy nie. Przede wszystkim należy sobie zdawać sprawę z faktu że tak sformułowane pytanie nie ma sensu, bo jeśli zastanawiamy się nad tym czy coś jest optymalne czy nie to przede wszystkim trzeba zdefiniować kryterium jakie posłuży do oceny czy dany obiekt jest lepszy czy gorszy od innych oraz ograniczenia jakie musi on spełniać. Układy biologiczne takie jak na przykład kości są bardzo skomplikowane i zachodzące tam różne procesy są zazwyczaj nawzajem od siebie zależne. Tak więc trudno jest zdefiniować jakieś jedno ogólne kryterium, raczej przeciwnie - można się spodziewać że istnieją różne kryteria, które w zależności od sytuacji odgrywają większą lub mniejszą rolę w funkcjonowaniu kości. Wreszcie trzeba również pamiętać że kości są żywymi obiektami, elementami całego organizmu pełniącymi wiele różnych ważnych funkcji i przebiegające w nich procesy prowadzą do ciągłych zmian. Dlatego trudno jest mówić o optymalności kości. Wydaje się że raczej bardziej właściwe jest pytanie czy kości efektywnie reagują na zmieniające się w czasie warunki biologiczne i mechaniczne. I znowu pojawia się wątpliwość co znaczy "efektywna reakcja"? Oczywiście, gdyby ograniczyć się tylko do rozpatrywania własności mechanicznych sytuacja staje się łatwiejsza, gdyż wiedząc że do najistotniejszych funkcji układu kostnego należą m.in. zapewnienie organizmowi odpowiedniego kształtu, ochrona organów przed urazami mechanicznymi oraz umożliwienie ruchu, ważnym kryterium może być wytrzymałość lub sztywność kości. I wtedy rozważając reakcję kości na zmienne warunki można się zastanawiać czy te reakcje są takie aby możliwie najszybciej dostosować strukturę i kształt kości do mechanicznych obciążeń. Ten wątek jest właśnie głównym motywem aktualnej pracy. Postawiona hipoteza optymalnej reakcji kości wynika w pewnej mierze z teorii Rouxa [176] i z założenia że w procesie ewolucji te osobniki wygrywały, które były w stanie najefektywniej w ramach istniejących ograniczeń zareagować na zmieniające się warunki czy wymagania otoczenia. Dlatego można przypuszczać że kości, tak jak i inne elementy organizmu, reagują w miarę swoich możliwości najlepiej jak to jest możliwe. Oczywiście istotnym problemem jest zdefiniowanie kryterium oraz ograniczeń jakie muszą być wzięte pod uwagę. Przy obecnym stanie wiedzy trudno jest mówić o jakiś ogólnych kryteriach, jednak ograniczając się

jedynie do wybranych efektów, jak własności mechaniczne kości można już coś na ten temat powiedzieć. Zagadnienie to jest dyskutowane szerzej w dalszych rozdziałach pracy.

4.2 Syntetyczny przegląd wybranych modeli adaptacji kości

W dalszych częściach tego rozdziału zostaną pokrótce omówione najważniejsze modele adaptacji kości. Rozpocznemy od tak zwanego prawa Wolffa, które wprawdzie nie dostarcza żadnych związków matematycznych opisujących ewolucję struktury i kształtu kości w czasie jednak jego publikacja stała się punktem zwrotnym w badaniach tak że powszechnie się przyjmuje że od tego momentu rozpoczęto systematyczne prace mające doprowadzić do wyjaśnienia procesów przebudowy i adaptacji kości.

4.2.1 Prawo Wolffa

Już w pierwszej połowie siedemnastego wieku Galileusz wspominał o wpływie obciążeń mechanicznych na kształt kości. Potem w ciągu osiemnastego i pierwszej połowy dziewiętnastego wieku również inni badacze interesowali się tym zagadnieniem. Jednak za początki badań w tej dziedzinie uważa się drugą połowę dziewiętnastego wieku gdy szwajcarski anatomista Herman von Meyer zaczął zajmować się badaniem struktury kości. Jego rysunki wpadły w ręce niemieckiemu inżynierowi Carlowi Kulmanowi, który zauważył duże podobieństwo pomiędzy beleczkową strukturą kości udowej a układem linii obrazujących trajektorie stałych naprężeń policzonych według teorii, którą wcześniej zaproponował do rozwiązywania zadań statyki, patrz np. Cowin [41]. Rezultaty te zainteresowały niemieckiego chirurga ortopedę Juliusa Wolffa. Doszedł on do wniosku że ułożenie beleczek w kości gąbczastej jest zgodne z kierunkami naprężeń głównych. Z czasem ta hipoteza przyjęła się pod nazwą trajektoryjnej teorii rozkładu beleczek. W 1892 roku Wolff opublikował swe obserwacje w książce zatytułowanej "Das Gesetz der Transformation der Knochen" [206]. Książka ta została przetłumaczona na język angielski i ponownie wydana prawie sto lat później pod tytułem "The Law of Bone Remodeling", patrz [207]. Autor zebrał w niej swe uwagi na temat teorii trajektoryjnej. Jednak jego książka jest znana przede wszystkim z tego że sformułował w niej słynną hipotezę znaną teraz powszechnie pod nazwą "Prawa Wolffa". Według tej hipotezy "Wszystkie zmiany formy i funkcji kości pociągają za sobą

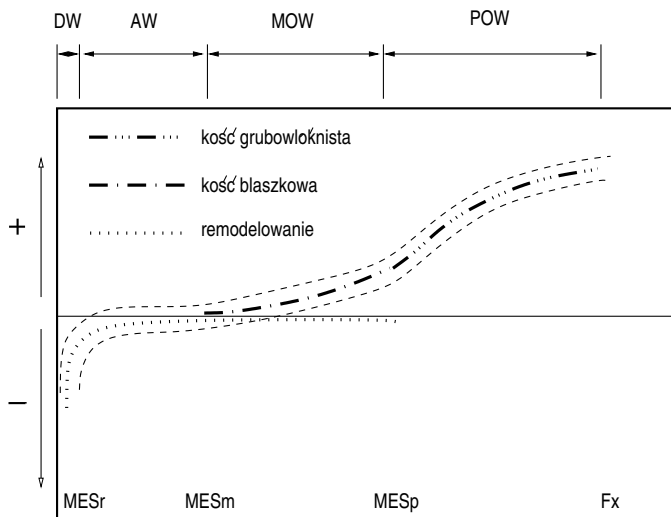
określone zmiany jej wewnętrznej struktury i dopasowanie zewnętrznego kształtu zgodnie z prawami matematycznymi” (“Every change in the form and function of bone[s] or their function alone is followed by certain definite changes in their internal architecture, and equally define[d] alteration in their external conformation, in accordance with mathematical laws”). Pomimo że Wolff postulował istnienie prawa matematycznego, według którego kość adaptuje swą strukturę beleczkową i zewnętrzną formę do zmieniających się wymagań, nigdy nie podał matematycznego zapisu swego postulatu. Ponadto twierdził on że kość adaptuje swą strukturę i kształt do mechanicznych obciążeń jedynie w okresie formowania i wzrostu, zaś potem morfologia kości już się nie zmienia. Uważał on również że podobny proces do tego jaki zachodzi podczas formowania i wzrostu kości można również zaobserwować w czasie gojenia tkanki kostnej po urazach, patrz Martin *et al.* [128]. Pomimo że Roux, który żył i pracował równolegle z Wolffem ma być może nawet większy wkład w rozwój idei związanych z adaptacją kości większość zasług przypisuje się Wolffowi. Roux [176] zaproponował tak zwaną teorię funkcjonalnej adaptacji. Uważał on że ta teoria stosuje się do dowolnych układów biologicznych dzięki procesom atrofii i hipertrofii dowolne wymagania funkcjonalne prowadzą do odpowiedniej adaptacyjnej odpowiedzi układu. Prace Wolffa i Rouxa wytyczyły kierunek badań na wiele następnych lat, a nawet dziesięcioleci. Jednak dopiero w drugiej połowie dwudziestego wieku zaczęły pojawiać się prace mające większe znaczenie dla obecnego stanu wiedzy w tej dziedzinie.

4.2.2 Teoria Frosta

Frost był jednym z pierwszych nowoczesnych badaczy, których rezultaty badań przyczyniły się do współczesnego rozumienia zagadnienia funkcjonalnej adaptacji kości. W 1964 roku wprowadził terminologię stosowaną w większości do dziś oraz zaproponował matematyczny opis procesu adaptacji beleczkowej struktury kości, patrz Frost [63]. W następnych pracach rozwijał swe idee co doprowadziło do powstania tak zwanej teorii “mechanostat” według której można przewidzieć jak będą aktywowane procesy remodelowania, patrz Frost [65], [68]. W teorii tej definiuje się tak zwane minimalne efektywne odkształcenia (*ang.* minimum effective strain MES), które muszą być przekroczone aby zaczęły zachodzić procesy adaptacji kości, patrz Frost [64]. Uściślając swą hipotezę Frost zaproponował przyjęcie pewnego przedziału w którym zawarte są wartości odkształceń charakteryzujące stan równowagi biologicznej, tak zwanej “strefy ciszy” lub

“martwej strefy” (*ang.* lazy zone lub inaczej dead zone). Dla wartości odkształceń poniżej tego zakresu adaptacja prowadzi do redukcji masy kości zaś powyżej tego przedziału zachodzi przyrost tkanki i wzrost masy kości, patrz Frost [65]. Według Frosta przedział równowagi zawiera się pomiędzy wartościami $200\mu m$ a $2500\mu m$ dla ściskania i pomiędzy $200\mu m$ a $1500\mu m$ dla rozciągania. Wartości odkształceń przekraczające wartość 4000 (dla rozciągania i dla ściskania) powodują powstawanie mikrouszkodzeń co prowadzi do wzmożonego remodelowania i tworzenia kości porowatej. W teorii Frosta odróżnia się proces modelowania kości od procesu remodelowania. Remodelowanie jest zawsze związane z trzema elementami: aktywacją, resorpcją i formowaniem (A-R-F activation-resorption-formation). Jest to proces w wyniku którego powstają osteony, i tkanka o uporządkowanej mikrostrukturze, jak to było wcześniej opisane w poprzednich rozdziałach. Z drugiej strony przez modelowanie tkanki kostnej rozumie się taki proces przebudowy kości gdzie procesy resorpcji przez osteoklasty i formowania przez osteoblasty zachodzą niezależnie od siebie w różnych rejonach. W takiej sytuacji powstaje tkanka grubowłóknista o nieuporządkowanej strukturze (*ang.* woven bone). Adaptacja kości jest tu rozumiana jako ogólniejszy proces przebudowy zawierający w sobie remodelowanie i modelowanie. Model Frosta wygodnie jest wyjaśnić korzystając z rysunku, na którym zachowano oznaczenia stosowane przez Frosta [66], patrz Rys. 4.1

W tej teorii, jak już wcześniej wspomniano, za bodziec są przyjmowane odkształcenia odpowiadające jednoosiowemu rozciąganiu lub ściskaniu. Jak nadmieniał Frost inne czynniki też mogą mieć znaczący wpływ na adaptację kości. Należą do nich między innymi odkształcenia ścinające, gradienty odkształceń, ich prędkości, częstości drgań czy gęstość energii odkształceń. Lecz póki ich rola nie zostanie definitywnie wyjaśniona Frost proponuje stosowanie swego uproszczonego modelu. Pozioma linia na samym dole na rysunku służy do zaznaczenia typowych maksymalnych odkształceń charakterystycznych dla różnych stanów poczynając od wartości zerowych po lewej stronie poprzez remodelowanie (MES_r), modelowanie (MES_m), mikro-uszkodzenia (MES_p) po wartości odpowiadające pękaniu (F_x). Na osi pionowej zaznaczona jest masa (lub wytrzymałość) kości. Oś pozioma odzwierciedlająca poziom odkształceń dzieli płaszczyznę na dwie półpłaszczyzny, górna odpowiada wzrostowi tkanki zaś dolna - ubytkowi co zaznaczono po lewej stronie znakami “plus” i “minus”. W górnej części schematu zaznaczono w przybliżeniu charakterystyczne zakresy odkształceń a więc, DW - stan beczynności, AW - stan równowagi czy inaczej -



Rys. 4.1: Schemat ilustrujący model Frosta.

komfortu, MOW - stan umiarkowanych obciążeń, POW - przeciążenia patologiczne. Kropkowana linia odpowiada procesowi remodelowania na skutek którego jest usuwana tkanka dla odkształceń równych lub niższych niż MES_m . Gdy odkształcenia zbliżają się lub przekraczają wartości MES_m wtedy zachodzi proces modelowania prowadzący do wzrostu masy co jest zaznaczone przerywaną linią powyżej osi poziomej. Cienka przerywana linia odpowiada powstawaniu tkanki cienkowłóknistej zaś pogrubiona - tkanki grubowłóknistej. Graniczne linie przerywane z kropkami mają sugerować że możliwa jest kombinacja procesów modelowania i remodelowania. W książce [128] tak uzasadniono teorię Frosta. Rozważmy kość zbitą. Remodelowanie i powstawanie osteonów prowadzi do wzrostu porowatości wskutek pojawiania się kanałów Haversa. A więc można oczekiwać że taki proces powinien być hamowany przez przeciążenia i przyspieszany przez stan beczynności. Z kolei w kości beleczkowej, teoretycznie remodelowanie może prowadzić do zmniejszenia porowatości jednak w praktyce to się nie zdarza gdyż w zdrowych dorosłych kościach BMU (basic multicellular unit) zazwyczaj charakteryzuje niepełnym uzupełnieniem materii usuniętej wcześniej w procesie remodelowania. Tak więc w obu przypadkach mechanizm zaproponowany przez Frosta działa prawidłowo. Z drugiej strony, pomijając procesy wzrostu długości kości, które odbywają się

dzięki mechanizmowi kościotworzenia na podłożu chrzęstnym (patrz poprzednie rozdziały), wzrost kości odbywa się dzięki procesowi modelowania i powstawania tkanki grubowłóknistej. Tak więc jest logiczne że przeciążenia powinny prowadzić do aktywacji i wzmożenia tego procesu.

Nieco podobna idea została zaproponowana w pracach Cartera i współpracowników, [31] i [26]. Przyjęto tam odcinkowo-liniową zależność pomiędzy poziomem odkształceń a syntezą kości zakładając że remodelowanie i wzrost tkanki zachodzą po przekroczeniu odkształceń rzędu $3000 \mu\text{m}/\text{m}$ charakterystycznych dla uszkodzeń zmęczeniowych, zaś poniżej tej wartości jest zdefiniowany obszar stabilny, "lazy zone".

Według Frosta zaproponowana przez niego teoria rozróżnia 32 różne przypadki włączając w to różne ścieżki zmian w kości zależne od jej stanu już w czasie porodu, odróżnia kości przenoszące typowe obciążenia od takich, które pracują w warunkach odbiegających od przeciętnych i wiele innych, patrz [68].

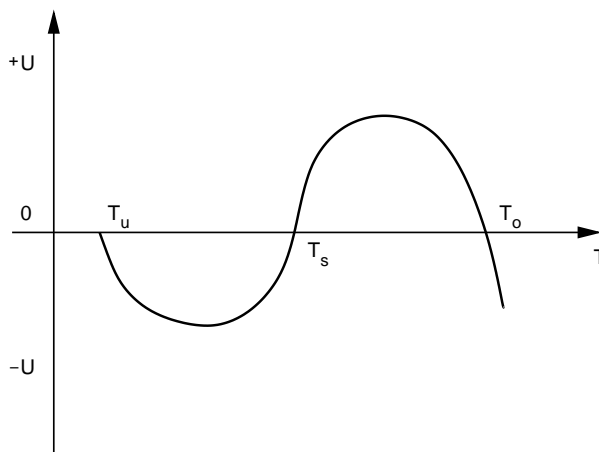
4.2.3 Teoria Pauwelsa i Kummera

Równoległe do prac Frosta pojawiały się wyniki publikowane przez Pauwelsa [151], [152], [153], [155] i potem Kummera [111], który podjął próbę matematycznego opisu obserwacji, głównie o charakterze jakościowym, dokonanych przez Pauwelsa. Pauwels przyjął że istnieje pewna "optymalna" wartość bodźca mechanicznego - naprężeń osiowych - która zapewnia równowagę pomiędzy procesami resorpcji i syntezy tkanki kostnej. Wartości naprężeń przekraczające poziom "optymalny" prowadzą do formowania nowej tkanki zaś mniejsze powodują resorpcję istniejącej tkanki. W swej pracy [155] przetłumaczonej później na język angielski, [156] Pawels zaproponował ogólny związek pomiędzy miarą remodelowania U a wartościami naprężeń σ w postaci,

$$U = f((\sigma - \sigma_s)^n) \quad (4.1)$$

gdzie σ_s oznacza wartość naprężeń odpowiadającą stanowi równowagi biologicznej zaś n - jest parametrem. Dla dodatnich wartości U zachodzi przyrost kości a dla ujemnych - jej resorpcja.

Ponieważ Pawels był przede wszystkim zainteresowany zmianami kształtu kości jego hipoteza miała głównie zastosowanie do przebudowy powierzchni kości długich pracujących głównie w stanie zginania. Nie uwzględniała również tensorowego charakteru naprężeń. W 1972 roku Kumer uściślił przedstawiony przez Pauwelsa algorytm kontroli procesów



Rys. 4.2: Schemat ilustrujący model Kummera.

przebudowy i zaproponował szczególną postać równania remodelowania - potęgowy związek trzeciego stopnia pomiędzy jednoosiowymi naprężeniami a miarą przebudowy kości, którą może być pochodna po czasie masy kości.

$$U = \frac{dm}{dt} = c(\sigma - \sigma_u)(\sigma - \sigma^*)(\sigma - \sigma_0) \quad (4.2)$$

gdzie $\frac{dm}{dt}$ jest pochodną po czasie masy kości; $\sigma_u \leq \sigma \leq \sigma_0$ oraz $\sigma^* = (\sigma_u + \sigma_0)/2$; współczynnik proporcjonalności c należy wyznaczyć empirycznie. Determinuje on odpowiedź układu która może mieć charakter oscylacji tłumionych lub nietłumionych albo asymptotycznie zbiegać do stanu równowagi.

Zaproponowany przez Kummera model jest przedstawiony graficznie na rysunku i może być według niego stosowany w obliczeniach komputerowych do prognozowania reakcji kości na zmienne obciążenia mechaniczne, Rys. 4.2. Jednak nie jest jasne jak wykorzystać ten jednowymiarowy model w rzeczywistej sytuacji przy wieloosiowych obciążeniach gdy naprężenia mają charakter tensorowy. Ponadto uważniej studiując rysunek można zauważyć że wprawdzie nekroza spowodowana nadmiernymi obciążeniami jest tu uwzględniona jednak resorpcja tkanki wywołana brakiem lub małymi obciążeniami już nie jest.

4.2.4 Teoria adaptacyjnej sprężystości Cowina

W drugiej połowie lat siedemdziesiątych dwudziestego wieku Cowin wraz ze współpracownikami zaproponował i rozwinął zaawansowaną termomechaniczną teorię ciągłego ośrodka posiadającego własność adaptacji swych własności do obciążeń mechanicznych. Znana jest ona pod nazwą “teorii adaptacyjnej sprężystości”. Począwszy od roku 1976-go ukazała się seria prac, w których ta teoria była systematycznie rozwijana i uzupełniana, patrz [40], [51], [52], [37], [46], [38], [53], [39], [48], [44].

W teorii adaptacyjnej sprężystości zakłada się że ośrodek zbudowany jest z porowatego, sprężystego materiału z otwartymi porami umożliwiającymi, zależny od warunków mechanicznych, przepływ wypełniających je płynów. W rezultacie adaptacyjne własności żywej kości wynikają z reakcji chemicznych prowadzących do zmiany porowatości, które z kolei są sterowane przez stan odkształceń. Zgodnie z sugestią wcześniej opublikowaną w pracach Frosta dokonano również rozróżnienia na remodelowanie powierzchniowe oraz wewnętrzne (teraz już wiemy że remodelowanie wewnętrzne jest również remodelowaniem powierzchniowym lecz odbywającym się na wewnętrznych powierzchniach porów).

Cowin i Van Buskirk, [52] zaproponowali następujący związek do opisu remodelowania powierzchniowego:

$$S(\mathbf{Q}) = \mathbf{B}(\mathbf{E} - \mathbf{E}^0) \quad . \quad (4.3)$$

W powyższym równaniu S oznacza prędkość przemieszczania się ograniczającej ciało powierzchni w punkcie \mathbf{Q} w kierunku do niej normalnym, wywołanego przyrostem lub ubytkiem tkanki, \mathbf{E} i \mathbf{E}^0 są odpowiednio - aktualnymi odkształceniami i odkształceniami odpowiadającymi stanowi równowagi biologicznej zapisanymi w postaci wektorowej zaś składowe wektora \mathbf{B} są parametrami proporcjonalności charakteryzującymi wkład poszczególnych składowych odkształcenia do prędkości przemieszczania się powierzchni w punkcie \mathbf{Q} .

Analogicznie do modelu przebudowy powierzchniowej Cowin i Hegedus [37], [86] zaproponowali model wewnętrznej przebudowy porowatej kości traktowanej jako uśredniony ciągły materiał w którym, na skutek adaptacyjnej przebudowy zmienia się porowatość. Oznaczmy aktualną wartość objętościowego udziału sprężystego budulca kości (matrycy) w całkowitej objętości materiału porowatego przez $\xi(\mathbf{x}, t)$, zaś pewną wartość odniesienia objętościowego udziału sprężystej matrycy przez $\xi_0(\mathbf{x}, t)$. Niech przy-

rost od wartości odniesienia do aktualnej wartości udziału objętościowego matrycy w całym materiale porowatym będzie $e(\mathbf{x}, t)$, wtedy

$$\xi(\mathbf{x}, t) = \xi_0(\mathbf{x}, t) + e(\mathbf{x}, t) \quad . \quad (4.4)$$

Oznaczając przez $\dot{e}(\mathbf{x}, t)$ prędkość zmian objętościowego udziału sprężystej matrycy w materiale, przez $a(e)$ pewną funkcję aktualnego udziału sprężystej matrycy w materiale zaś przez $\mathbf{A}(e)$ tensor współczynników charakteryzujących prędkość przebudowy zależny od aktualnej wartości udziału sprężystej matrycy w materiale porowatym, prawo przebudowy zaproponowane w pracy Cowina i Hegedusa [37] można zapisać w postaci,

$$\dot{e} = a(e) + tr[\mathbf{A}(e)\mathbf{E}] \quad , \quad (4.5)$$

gdzie \dot{e} prędkość przebudowy (pochodna po czasie objętościowego udziału sprężystej matrycy w materiale) jest zależna od aktualnego udziału objętościowego sprężystej matrycy w materiale porowatym oraz od aktualnego stanu odkształceń w materiale uśrednionym. Szczególną postać tego ogólnego równania można znaleźć w pracy tych samych autorów [86], gdzie prędkość przebudowy zależy od wielomianu drugiego stopnia wartości e i jest liniowo zależna od współczynników \mathbf{A} ,

$$\dot{e} = c_0 + c_1 e + c_2 e^2 + tr(\mathbf{A}\mathbf{E}) + e tr(\mathbf{A}\mathbf{E}) \quad (4.6)$$

W powyższej pracy autorzy podkreślają dwa ważne spostrzeżenia. Po pierwsze - ograniczenie sformułowania do teorii małych odkształceń prowadzi do tego że czyste skręcanie wokół jednej z osi ortotropii nie wpływa na prędkość remodelowania. Po drugie - przy wspomnianym ograniczeniu obciążenia periodyczne dają taki sam efekt na prędkość remodelowania jak stałe, co jest niezgodne z obserwacjami i wynikami badań eksperymentalnych.

Teoria adaptacyjnej sprężystości jest na tyle ogólna że zawiera w sobie szereg innych, wcześniejszych modeli. Dla przykładu, w pracy [61] Firozabakhsh i Cowin pokazują że przy pewnych ograniczeniach ich model daje analogiczną postać równania przebudowy kości do wielomianu trzeciego stopnia zaproponowanego przez Kummera.

W ramach teorii adaptacyjnej sprężystości podjęto również próbę opisu adaptacji beczkowej struktury kości, patrz Cowin [38]. Aby umożliwić sformułowanie problemu w ramach teorii ośrodków ciągłych a równocześnie uwzględnić charakterystyczne cechy beczek takie jak np. ich długość, grubość i orientację w przestrzeni autor zaproponował wykorzystanie tzw. tensora struktury \mathbf{H} (*ang.* fabric tensor). Jest to tensor drugiego rzędu,

który może być zdefiniowany na różne sposoby. W pracy Cowina wykorzystano definicję opartą na pomiarze t.tzw. średniej długości przekroju (*ang.* mean intercept length), która była zaproponowana w pracy Harrigana i Manna [79]. Aby otrzymać składowe tego tensora rozpatruje się przekroje kości w różnych kierunkach. W płaszczyźnie wybranego przekroju prowadzi się równoległe do siebie testowe linie pod określonym kątem. Każda z tych linii przecina granice pomiędzy materiałem beleczek a porami. Dzieląc długość linii przez liczbę tych przecięć uzyskuje się średnią długość przekroju przypadającą na jedną beleczkę w danym kierunku dla wybranego przekroju. Następnie powtarza się pomiary dla innych orientacji linii testowych. W rezultacie średnią długość przekroju L w danej płaszczyźnie można uzależnić od kąta Θ określającego orientację linii testowych zgodnie z równaniem,

$$[L(\Theta)]^{-2} = H_{12}^{-2} + H_{11}^{-2} \cos^2(\Theta) + H_{22}^{-2} \sin^2(\Theta) + 2H_{12}^{-1}(H_{11}^{-1} + H_{22}^{-1}) \sin(\Theta) \cos(\Theta) \quad (4.7)$$

Analogiczne pomiary należało by przeprowadzić następnie dla innych orientacji płaszczyzny przekroju. Okazuje się że tak zdefiniowany tensor struktury, którego geometryczną interpretacją jest w przestrzeni elipsoida, jest dobrą miarą topologicznych cech kości beleczkowej. W pracy [38] Cowin wykazał że w stanie równowagi biomechanicznej kiedy remodelowanie nie zachodzi (a raczej zachodzi ale tak aby zachować równowagę pomiędzy przyrostem a ubytkiem kości) w danym punkcie przestrzeni pokrywają się główne osie naprężeń, z głównymi osiami odkształceń i głównymi osiami tensora struktury co jest równoważne warunkowi,

$$\mathbf{T}_{eq} \mathbf{H}_{eq} = \mathbf{H}_{eq} \mathbf{T}_{eq} \quad , \quad \mathbf{E}_{eq} \mathbf{H}_{eq} = \mathbf{H}_{eq} \mathbf{E}_{eq} \quad , \quad (4.8)$$

gdzie przez \mathbf{T}_{eq} , \mathbf{H}_{eq} , \mathbf{E}_{eq} , oznaczono odpowiednio tensory naprężeń, struktury i odkształceń w stanie równowagi biomechanicznej.

Zaproponowana przez Cowina i współautorów teoria adaptacyjnej sprężystości charakteryzuje się dużym stopniem ogólności. Dzięki temu zawiera ona w sobie szereg szczególnych przypadków odpowiadających uproszczonym modelom. Jednak mimo swych zalet posiada również istotne wady. Jedną z nich jest fakt, że jest to teoria matematyczna, nie uwzględniająca procesów biologicznych odpowiedzialnych za przebudowę adaptacyjną kości. W związku z tym nie bardzo nadaje się ona do głębszych badań prowadzących do lepszego zrozumienia mechanizmów rządzących zmianami zachodzącymi w tkance kostnej. Bardzo istotnym ograniczeniem jest rów-

niez duża liczba oraz trudność w określeniu wartości parametrów występujących w równaniach. Parametry te mają interpretację geometryczną lub mechaniczną, lecz również muszą w jakiś sposób zależeć od procesów biochemicznych w organizmie. Tak więc do ich wyznaczenia niezbędne by były szerokie i systematyczne badania eksperymentalne. Ta sprawa nie jest całkiem jasna co sprawia że stosowanie teorii adaptacyjnej sprężystości do analizy konkretnych przypadków i badania procesów w żywych tkankach wymagało by jeszcze solidnych, dodatkowych studiów i udoskonalenia tej teorii.

4.2.5 Inne modele przebudowy tkanki kostnej

Jedną z prób ominięcia problemów związanych ze stosowaniem teorii adaptacyjnej sprężystości jest podejście zaproponowane przez Huiskesa i współautorów. W swej pracy [94] zaproponowali wykorzystanie gęstości energii odkształceń (*ang.* SED - strain energy density) jako bodźca sterującego zarówno przebudową powierzchniową jak i wewnętrzną. Wykorzystano tam również, wcześniej już wspomniane przy okazji omawiania modelu Frosta, pojęcie strefy ciszy (*ang.* dead zone). Zaproponowany model adaptacji, w którym materiał - budulec kości, jest traktowany jako ośrodek izotropowy, niejednorodny o zmiennych własnościach sprężystych, można zapisać następująco (zmianom w czasie i przestrzeni podlegają tylko wartości modułu Younga),

$$\frac{dE}{dt} = \begin{cases} c[U - (1 + s)U^*] & \text{dla } U > (1 + s)U^* , \\ 0 & \text{dla } (1 - s)U^* \leq U \leq (1 + s)U^* , \\ c[U - (1 - s)U^*] & \text{dla } U < (1 - s)U^* . \end{cases} \quad (4.9)$$

W powyższych związkach zastosowano następującą notację, E - oznacza moduł Younga w rozpatrywanym punkcie przestrzeni i chwili czasu (w odróżnieniu od poprzedniego paragrafu, gdzie wytłuszczone E reprezentowało tensor odkształceń), U - jest aktualną wartością gęstości energii odkształceń zaś przez U^* oznaczono jej wartość w stanie równowagi homeostatycznej (równowagi remodelowania), $2s$ - odpowiada za długość strefy ciszy. Weinans . *et al* [202] rozszerzył ten model wprowadzając do równań prędkość zmian gęstości masy materiału i zapisując równanie remodelowania w postaci,

$$\frac{d\rho}{dt} = B \left(\frac{U_{av}}{\rho} - k \right) , \quad 0 < \rho \leq \rho_{max} . \quad (4.10)$$

gdzie ρ jest gęstością materiału zależną od czasu i położenia w przestrzeni, ρ_{max} oznacza maksymalną wartość gęstości tkanki zbitiej, B oraz k są stałymi, których wartości należy dobrać na podstawie wyników eksperymentalnych zaś U_{av} jest średnią wartością gęstości energii sprężystej policzoną dla różnych schematów obciążenia (dla ciągłego materiału o gęstości masy ρ),

$$U_{av} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n U_i \quad . \quad (4.11)$$

W powyższym równaniu n oznacza liczbę schematów obciążenia a U_i gęstość energii sprężystej dla i -tego obciążenia. Aby zrobić użytek z tego modelu w obliczeniach numerycznych potrzebny jest jeszcze matematyczny związek łączący gęstość materiału ρ ze stałymi materiałowymi. Często w takich sytuacjach wykorzystuje się propozycję Cartera i Hayesa opublikowaną w pracy [28] gdzie zakłada się że jedynie moduł Younga jest zależny od gęstości materiału zgodnie z równaniem,

$$E = c\rho^3 \quad , \quad (4.12)$$

zaś c jest stałym współczynnikiem. Model ten był wykorzystany do analizy zmian adaptacyjnych w kościach po endoprotezoplastyce, patrz np. Huiskes *et al* [93], van Rietbergen *et al* [168], Weinans *et al* [203] i Weinans *et al* [201].

W przypadku komputerowych symulacji procesu adaptacji kości z użyciem przedstawionego powyżej modelu, i innych podobnych do niego, często otrzymane wyniki przedstawione w graficznej postaci, gdzie wartości modułu Younga lub gęstości materiału w danym obszarze są odwzorowane różnymi stopniami szarości, przypominają białą-czarną szachownicę. W dodatku szczegółowy obraz zależy od podziału na elementy skończone. Przeprowadzono szereg studiów aby wyjaśnić to zjawisko, patrz np. [202], [139], [80], [78], [43], [95]. Początkowo sądzono że otrzymane struktury reprezentują pewne optymalne rozwiązania, lecz z późniejszych prac raczej można wnioskować że autorzy skłaniają się do opinii że otrzymane szachownice wynikają z numerycznej niestabilności algorytmu związanej z modelem adaptacji, patrz np. [99], [190]. Zdaniem autora niniejszej pracy w wielu przypadkach może być inaczej. Jak pokazano w jednym z dalszych rozdziałów pracy niektóre z postulowanych modeli fenomenologicznych można wyprowadzić formalnie wychodząc z hipotezy optymalnej odpowiedzi układu. Wynikałoby stąd że przy ustalonym w czasie obciążeniu przebudowa kości przebiega tak aby asymptotycznie zbliżać się do

rozwiązania optymalnego. Z drugiej strony wiadomo z prac dotyczących optymalizacji konstrukcji że optymalizacja własności materiału, np. kompozytu przy kryterium na globalną sztywność i zdefiniowanym ograniczeniu na całkowitą objętość matrycy wymaga nieraz specjalnego sformułowania, gdyż w przeciwnym wypadku otrzymuje się rozwiązania zależne od gęstości dyskretyzacji problemu i dążące w granicy do nieskończenie wielkiej liczby nieskończenie małych "pól szachownicy". Pierwszy zauważył to Cheng w pracy dotyczącej optymalizacji żeber w zginanych płytach [33], [34]. Potem zaczęto pracować nad tym problemem w wyniku czego zostało zaproponowane sformułowanie wykorzystujące matematyczną teorię homogenizacji umożliwiające obejście tego problemu, patrz Bendsøe Kikuchi [10], [9], [11], [12]. Od tego czasu teoria homogenizacji jest powszechnie stosowana w optymalizacji konstrukcji, również w pracach dotyczących adaptacji kości o czym będzie jeszcze mowa w następnym podrozdziale.

Istnieje szereg modeli, w których podjęto próby uproszczonego uwzględnienia elementów biologicznych. Do najliczniejszych i stwarzających perspektywę wykorzystania w symulacjach komputerowych należą modele w których przyjmuje się hipotezę o systemie odczuwania sygnałów mechanicznych przez osteocyty i odpowiedniej do tego aktywacji działalności osteoblastów i osteoklastów, patrz np. Lanyon [112], Weinbaum *et al.* [204], Cowin *et al.* [47], Marotti *et al.* [126], Baiotto i Zidi [3], Mullender *et al.* [139, 136, 138], Ruimermen *et al.* [184]. Najbardziej zaawansowane z punktu widzenia obliczeń komputerowych są wyniki zaprezentowane w czterech ostatnich z wymienionych powyżej publikacji. Wykorzystano w nich prosty pomysł według którego osteocyty odczuwają stan gęstości energii sprężystej w miejscu gdzie się znajdują. Ten sygnał jest przekazywany do komórek kościotwórczych i kościogubnych i zależy od odległości pomiędzy taką komórką a osteocytem - maleje on wykładniczo w miarę wzrostu odległości. Komórki odpowiedzialne za syntezę lub resorpcję tkanki zbierają docierające do nich sygnały pochodzące od okolicznych osteocytów i porównują ich sumę z pewną wartością odniesienia charakteryzującą stan równowagi biomechanicznej. Z zależności od tego czy ten bodziec jest dodatni czy ujemny są aktywowane osteoblasty lub osteoklasty, które wytwarzają lub rozpuszczają materię międzykomórkową z prędkością proporcjonalną do wartości bodźca. Podobny mechanizm mechano-odczuwania i przewodzenia sygnałów (*ang. mechanosensation, mechanotransduction*) został również wykorzystany w następnym rozdziale przy wyprowadzaniu związków opisujących jeden z przykładowych modeli otrzymanych w oparciu o hipotezę optymalnej reakcji.

Osobną grupę stanowią modele w których podjęto próby uwzględnienia w opisie faktu że kości są zbudowane z materiału porowatego z porami wypełnionymi cieczą. Do pierwszych prac w tym obszarze należą publikacje Nowińskiego ze współautorami i Piekarskiego ze współautorami. W swej pracy Nowiński i Davis [145] traktują kość jako dwufazowy porowaty materiał. W materiale tym osnowa jest traktowana jako idealnie sprężysty materiał, zaś wypełniająca otwarte pory ciecz ma własności lepkie i ściśliwe. Zakładając transversalną izotropię wyprowadzono komplet liniowych równań łączących siedem składowych tensora naprężeń. Teorię tą zastosowano do układów belkowych. Jako ilustrację zastosowania ogólnej teorii wyprowadzono związki dla dwóch szczególnych przypadków; (a) kiedy składowe naprężeń i odkształceń nie zależą od współrzędnej z , (b) kiedy składowe naprężeń i odkształceń są liniowymi funkcjami współrzędnej z . W pracy Piekarski i Munro [159] rozpatrzono wpływ obciążeń na mechanizmy transportu i oddziaływanie układu kwionowego z osteocytami. W przypadku obciążania kości siłami mechanicznymi płyny obecne w tkance są wypychane z bardziej obciążonych obszarów, a następnie powracają po zdjęciu obciążenia. To powoduje że komórki są poddawane cyklicznym obciążeniom powodującym cykliczne przepływy cieczy. Ten problem był dyskutowany w pracach Kufahl i Sacha [110], Weinbaum *et al.* [204] oraz Cowin *et al.* [50].

Istnieją również próby uwzględnienia bardziej zaawansowanych oddziaływań na poziomie komórkowym i molekularnym ale jak dotąd zaproponowane modele stwarzają ograniczone możliwości przeprowadzenia złożonych symulacji komputerowych w skali makro. Przykładem takiej pracy jest publikacja Lemaire ze współautorami [123]. Zaproponowany tam model opiera się na założeniu że aktywność osteoklastów jest regulowana przez proporcję pomiędzy liczbą dojrzałych i niedojrzałych osteoblastów. Z drugiej strony osteoklasty kontrolują osteoblasty w stopniu zależnym od ich rozwoju. Model uwzględnia również efekty związane z administracją parathormonu PTH i jego roli w procesach katabolicznych jak też rolę glikoproteiny RANKL w katabolizmie.

4.2.6 Modele oparte na metodach optymalizacji

Podczas uważnych obserwacji wewnętrznej struktury kości i porównywania jej z niektórymi konstrukcjami inżynierskimi, szczególnie tymi projektowanymi z wykorzystaniem metod optymalizacyjnych, trudno oprzeć się myśli że struktura kości może być pod pewnym względem optymalna.

Nie jest to nowy pomysł już Koch ponad sto lat temu, próbując sprawdzić prawo Wolffa rozpatrywał również ewentualność że kości reprezentują optymalne układy zapewniające najlepsze wykorzystanie materiału w celu maksymalizacji ich wytrzymałości, [109], patrz też [173], [90], [81]. Jedną z najwcześniejszych propozycji, w których wykorzystano założenie o optymalności kości i ujęto je w formie matematycznej, jest praca Fyhrie *et al* [71]. Autorzy rozpatrywali kość beleczkową zakładając że jej wewnętrzna struktura jest optymalizowana podczas przebudowy. Przy zadanej całkowitej masie materiału minimalizowany był funkcjonal celu $Q(\rho, \theta, \sigma)$ zależny od gęstości materiału ρ , orientacji beleczek θ oraz naprężeń σ . Rozpatrzono dwa szczególne przypadki a mianowicie, dla funkcji celu opisującej gęstość energii sprężystej oraz dla funkcji definiującej naprężenia niszczące. W obu przypadkach dla materiału ortotropowego uzyskane wyniki są zgodne z hipotezą trajektorii naprężeń głównych Wolffa. Niestety to sformułowanie nie umożliwia uwzględnienia różnych stanów obciążenia oraz ich zmienności w czasie. Wyżej wspomniane sformułowanie zostało uogólnione w pracy [30] w celu uwzględnienia efektu wielu obciążeń.

Ciekawe zastosowanie metod optymalizacyjnych w modelowaniu przebudowy kości zaproponowali Subbarayan i Bartel. Przedstawione jest ono w pracy [193]. Autorzy stosując podejście wielokryterialne sformułowali problem minimalizacji

$$f(p) = M/U, \quad \text{dla } p_l \leq p \leq p_u, \quad (4.13)$$

gdzie M i U reprezentują odpowiednio całkowitą masę rozpatrywanego układu oraz całkowitą energię sprężystą, zaś p reprezentuje wektor zmiennych niezależnych opisujących strukturę wewnętrzną i kształt zewnętrzny kości. Wykorzystując metodę układów sprzężonych wyprowadzono lokalne warunki konieczne ekstremum. Powyższy model jest jednak zbyt uproszczony, nie zawiera żadnych efektów biologicznych, nie umożliwia modelowania zmian struktury kości w czasie i jest jakby bezpośrednim przeniesieniem metod stosowanych w optymalizacji konstrukcji do mechaniki kości. Wykorzystanie analizy wrażliwości w modelowaniu zewnętrznej przebudowy kości zostało zaproponowane przez Martinez *et al.* w pracy [129]. Autorzy wykorzystali metodę elementów brzegowych oraz prawo przebudowy powierzchni kości zaproponowane przez Cowina i Van Buskirka [51].

$$U(x) = B_{ij}(x)[\sigma_{ij}(x) - \sigma_{ij}^0(x)] \quad (4.14)$$

w celu zbadania efektu wrastania tkanki kostnej w otwór w implantacie. Aby ominąć żmudne obliczenia konieczne w celu śledzenia zmian kształtu

kości według powyższego prawa aż do momentu ustalenia się stanu równowagi autorzy zaproponowali uproszczone podejście oparte na wykorzystaniu wrażliwości. W tym celu sformułowano funkcję błędu będącą miarą odchyłki aktualnych naprężeń od wartości odniesienia σ_{ij}^0 . Następnie wykorzystano gradient funkcji błędu, wyrażony przez wrażliwości aby skonstruować algorytm optymalizacyjny prowadzący do redukcji błędu. W ten sposób możliwe było przeprowadzenie analizy numerycznej w efekcie której otrzymano stan końcowy, a więc kształt kości po ustaleniu się równowagi.

Tanaka i Adachi [196] zaproponowali inne podejście. Rozpatrzyli trójwymiarowy układ regularnie połączonych beleczek. Za zmienne niezależne przyjęli przekroje oraz długości beleczek. Własności tak założonego materiału są charakteryzowane przez 18 stałych. Zakładając że optymalna konfiguracja zapewnia jednorodny rozkład naprężeń sformułowali odpowiednią miarę efektywnych naprężeń oraz założyli że przebudowa tkanki jest napędzana niejednorodnym rozkładem efektywnych naprężeń. Przeprowadzone symulacje komputerowe zostały wykorzystane do porównania naprężeń resztkowych wywołanych adaptacją w prawdziwej kości z otrzymanymi z obliczeń numerycznych.

Jacobs *et al.* [96] zaproponowali ciekawy model przebudowy materiału anizotropowego. Oparty jest on na założeniu że tkanka kostna podczas adaptacji dąży do ekstremum energii dysypowanej. Za zmienne niezależne przyjęli gęstość materiału odpowiedzialną za niejednorodności oraz składowe tensora sprężystości, które definiują anizotropowość materiału. Uzyskane prawo przebudowy wiąże ze sobą prędkości zmian składowych tensora sprężystości ze stanem naprężeń, odkształceń, gęstością i prędkością gęstości materiału. W wyniku obliczeń numerycznych otrzymali rozkład i orientację własności tkanki kostnej podobne to występujących w prawdziwych kościach.

Osobną grupę prac stanowią te, w których metody optymalizacyjne połączono z zastosowaniem teorii homogenizacji w celu związania struktury materiału kości w skali mikro z własnościami mechanicznymi w skali makro. Wywodzą się one z prac poświęconych optymalizacji kształtu i topologii elementów konstrukcji, patrz np. Lurie, Cherkaev [125], Bendsøe, Kikuchi [10]. W pracy Rodrigues i in. [171] wykorzystano podobne podejście do wyznaczenia anizotropowych własności materiału w kości dla funkcjonalu reprezentującego globalną miarę sztywności. Stosując podobne podejście można wyprowadzić pewne wnioski na temat mikrostruktury tkanki kostnej, czego nie dają inne znane metody modelowania przebudowy kości,

patrz Telega i Lekszycki [197].

4.3 Podsumowanie

Rozdział czwarty zawiera syntetyczny przegląd najważniejszych modeli przebudowy kości, które znalazły najszerzą akceptację wśród badaczy w ciągu ostatnich kilku dziesiątków lat. Począwszy od tak zwanego prawa Wolffa, poprzez kolejne najbardziej znaczące modele fenomenologiczne oraz teorię adaptacyjnej sprężystości Cowina omówiono kolejno pojawiające się w publikacjach propozycje włączając modele oparte na wykorzystaniu metod optymalizacji konstrukcji oraz niektórych prób głębszego potraktowania problemu z uwzględnieniem wybranych efektów biologicznych. Z analizy prac na ten temat wynika że wciąż brak jest zadowalających modeli uwzględniających ważne efekty biologiczne jak i mechanizmy mechano-wrażliwości i przesyłania sygnałów pomiędzy komórkami. Wciąż prowadzone są prace mające doprowadzić to lepszemu zrozumieniu zjawisk zachodzących w kościach oraz do opracowania lepszych modeli opisujących te procesy.

Rozdział 5

Hipoteza optymalnej reakcji kości i jej konsekwencje

5.1 Wprowadzenie

Przedmiotem niniejszego rozdziału jest hipoteza optymalnej reakcji zaproponowana przez autora tej pracy, patrz np. Lekszycki [116], [114], [115], [119], [198], [120], [121] oraz jej wykorzystanie przy wyprowadzaniu matematycznych związków opisujących procesy związane z funkcjonalną adaptacją kości. Przedstawiono ogólne wariacyjne sformułowanie problemu umożliwiające formalne wyprowadzenie związków opisujących różne modele adaptacji a następnie w dalszych częściach rozdziału, w celu ilustracji omawianego materiału, wykorzystano zaproponowaną hipotezę do wyprowadzenia przykładowych modeli przebudowy kości.

Dla ustalenia terminologii używanej w dalszych partiach tej pracy przytoczymy tu parę najważniejszych pojęć. Przez model przebudowy kości lub model funkcjonalnej adaptacji kości będziemy rozumieli zbiór założeń oraz wszystkich efektów biologicznych, chemicznych i fizycznych jakie są brane pod uwagę podczas rozważań oraz wynikający stąd opis matematyczny rozpatrywanego układu czyli wszystkie związki matematyczne określające stan (mechaniczny, biologiczny itp.) układu oraz jego zachowanie w czasie. Związkami remodelowania czasami również nazywanymi w tekście prawem remodelowania (przebudowy lub adaptacji) nazwiemy komplet związków matematycznych określających reakcję kości na zmienne warunki obciążenia oraz ewentualnie inne wymuszenia uwzględnione w sformułowaniu i mające wpływ na procesy przebudowy tkanki. Zmienne stanu to funkcje określające stan układu, dla przykładu - w przypadku układu

mechanicznego obciążonego statycznie będą to pola przemieszczeń. Funkcje sterowania, w przypadku rozpatrywanych tu zagadnień, są to funkcje określające konfigurację kości, czyli jej mikrostrukturę i kształt. Tak więc z prawa remodelowania powinno wynikać w jaki sposób zmieniają się w czasie na skutek funkcjonalnej adaptacji funkcje sterowania w zależności od zmieniających się w czasie warunków obciążenia, warunków brzegowych i ew. zmiennych warunków biochemicznych (np. przyjmowanie leków, procesy chorobowe i. in.). Ograniczenia - to więzy jakie muszą być spełnione przez funkcje stanu i funkcje sterowania. Ograniczenia mogą mieć różną genezę. Mogą one wynikać z geometrii, na przykład w przypadku rozpatrywania ewolucji kształtu porów w kości gąbczastej sąsiadujące ze sobą pory nie mogą "zachodzić" na siebie, a więc nie mogą mieć wspólnej części. W niektórych sformułowaniach mogą być potrzebne ograniczenia wynikające z mechaniki. Oczywiście podstawowym i niezbędnym w przypadku rozpatrywania funkcjonalnej adaptacji kości jest warunek aby funkcje stanu i sterowania spełniały odpowiednie równania równowagi z warunkami brzegowymi. Ale może się zdarzyć że konieczne są również inne, dla przykładu warunek na dopuszczalne maksymalne naprężenia czy na mechaniczne własności materiału służącego za budulec tkanki kostnej. Wreszcie ograniczenia wynikające z biologii czy biochemii rozpatrywanych procesów. Te ograniczenia są bardzo ważne, gdyż umożliwiają uwzględnienie prawdziwych zjawisk zachodzących w żywej kości. Tu właśnie można uwzględnić oddziaływania pomiędzy komórkami, procesy biologiczne i chemiczne biorące udział w sygnalizacji, produkcji i transporcie substancji niezbędnych do budowy lub resorpcji tkanki i wiele innych. Jedną z zalet proponowanego tu podejścia formułowania problemu i wyprowadzenia związków remodelowania opartego na hipotezie optymalnej reakcji jest właśnie możliwość uwzględnienia takich ograniczeń w usystematyzowany formalny sposób.

Na początku należy podkreślić tu pewien fakt, który jest poruszany w wielu miejscach w tej pracy. Gdy mówimy o funkcjonalnej adaptacji kości, czyli dopasowywaniu się struktury tkanki kostnej i kształtu kości do obciążeń mechanicznych zawsze jest robione milczące założenie że efekty dynamiczne w kości mają pomijalny wpływ na procesy remodelowania. Trzeba sobie zdawać sprawę z faktu że w czasie normalnego funkcjonowania organizmu i typowych obciążeń takich jak na przykład podczas biegania, odpowiednia skala czasu potrzebna do rejestracji chwilowych obciążeń będzie mierzona w ułamkach sekund, natomiast procesy przebudowy tkanki trwają tygodniami i miesiącami. Dlatego mówiąc o obciążeniach mechanicznych mamy raczej na myśli ich uśrednione wartości, lub też - wolno

zmiennie w czasie amplitudy szybko-zmiennych w czasie obciążeń. Z badań eksperymentalnych wiadomo że całkowicie stałe w czasie obciążenia mechaniczne mają mniejszy efekt na przebudowę tkanki niż okresowo zmienne obciążenia o tej samej amplitudzie, patrz n.p Rubin [178], [179], [180], [181], [182]. Poza tym że zaobserwowano ten fakt i potwierdzono go eksperymentalnie nie jest jeszcze całkowicie jasne jakie mechanizmy są za to odpowiedzialne. Można się jedynie domyślać że jeśli osteocyty są wrażliwe na prędkość przepływu cieczy w kanalikach gdzie ułożone są wypustki cytoplazmatyczne, obciążenia oscylacyjne wywołują gwałtowniejsze przepływy aniżeli stałe obciążenia, przy których przepływy będą asymptotycznie dążyć do zera z upływem czasu. Dlatego też jak już przed chwilą zostało tu powiedziane przy modelowaniu funkcjonalnej adaptacji bierzemy pod uwagę uśrednione amplitudy rzeczywistych obciążeń. I wtedy amplitudy te wprowadzamy są funkcjami czasu, ale wolno - zmiennymi, gdzie skala czasu jest o kilka rzędów wielkości większa niż skala potrzebna do rejestracji rzeczywistych, chwilowych obciążeń występujących podczas funkcjonowania organizmu. Warto tu przy okazji wspomnieć że w przykładowo wprowadzonych w tym rozdziale modelach adaptacji kości mających służyć za proste ilustracje zaproponowanego tu ogólnego podejścia nie wykorzystano opisu stosowanego w analizie materiałów porowatych w których pory są wypełnione cieczą. Sformułowanie oparte na hipotezie optymalnej reakcji umożliwia uwzględnienie wspomnianych efektów i takie modele będą rozwijane w przyszłości gdyż można się spodziewać że zapewnią bardziej realistyczny opis rzeczywistości.

Jak wynika z dyskusji znajdującej się we wcześniejszych rozdziałach, przy modelowaniu procesów funkcjonalnej adaptacji kości są stosowane głównie dwa podejścia. Pierwsze z nich polega na postulowaniu związków matematycznych, które wiążą ze sobą prędkości zmian parametrów lub funkcji odpowiedzialnych za strukturę i kształt kości z aktualnymi wartościami bodźca, który oczywiście jest zależny od obciążeń mechanicznych i zmienia się w czasie. Takimi parametrami pośrednio lub bezpośrednio definiującymi strukturę kości mogą być na przykład rozkład gęstości masy, porowatość lub rozkład stałych materiałowych materiału izotropowego lub anizotropowego. Postulowane związki matematyczne wiążące pochodne po czasie parametrów odpowiedzialnych za strukturę i kształt kości oczywiście muszą być proponowane z uwzględnieniem wyników obserwacji klinicznych i badań eksperymentalnych i często z dostateczną dokładnością odzwierciedlają zależność pomiędzy bodźcem mechanicznym a adaptacyjną reakcją kości. Jednak ich dużą wadą jest to że nie przyczyniają

się do zrozumienia złożonych mechanizmów natury biologicznej, chemicznej i mechanicznej odpowiedzialnych za procesy adaptacyjne kości. Tego typu model jest czymś w rodzaju "czarnej skrzynki" do której coś wrzucamy i w efekcie coś z niej wypada ale nie bardzo wiemy co się dzieje po drodze wewnątrz skrzynki. Ponadto, często nie ma pewności jaki jest zakres stosowalności takiego modelu - ponieważ opis matematyczny jest postulowany w oparciu o obserwacje badanego obiektu odzwierciedla on wiarygodnie zachowanie układu w warunkach podobnych do tych w jakich dokonano obserwacji, natomiast wcale nie jest pewne czy reakcja układu w odmiennych warunkach wynikająca z takiego opisu będzie również zbliżona do prawdziwej. To są modele fenomenologiczne. Modele uwzględniające wyniki głębszych badań w których podejmuje się próby opisu procesów na poziomie komórkowym i molekularnym należą na razie do rzadkości i nie bardzo się jeszcze nadają do złożonych symulacji komputerowych w których dałoby się prześledzić reakcję całej kości lub jej dużej części na zmienne warunki obciążenia.

Drugie podejście, można by powiedzieć inżynierskie, jest oparte na wykorzystaniu metod stosowanych w optymalizacji konstrukcji. Traktuje się tu kość podobnie jak element konstrukcyjny i zakładając że wartości wybranych parametrów lub funkcji opisujących strukturę lub kształt kości (tzw. zmiennych decyzyjnych) mogą być dobierane przez konstruktora, wyprowadza się warunki optymalności dla założonego funkcjonału jakości. Te warunki optymalności - jeśli są spełnione przez zmienne decyzyjne i zmienne stanu - gwarantują optymalne rozwiązanie, a więc optymalną strukturę lub/oraz kształt kości zapewniające minimum funkcjonału celu (lub maksimum - w zależności od sformułowania). Tak więc punktem wyjścia w tym sformułowaniu jest założenie że struktura i kształt kości są optymalne ze względu na jakiś wybrany funkcjonał jakości. W pierwszej chwili można by powiedzieć że jest to całkiem rozsądna idea, tym bardziej że rozpowszechnione jest przekonanie że na przestrzeni milionów lat natura wypracowała optymalne rozwiązania. Jednak po głębszym przemyśleniu nasuwa się szereg pytań na które w wielu przypadkach trudno znaleźć w pełni przekonujące lub wyczerpujące odpowiedzi. Przede wszystkim mówiąc o optymalnych przypadkach zawsze musimy mieć na myśli jakieś kryterium, które można zastosować do porównywania różnych rozwiązań, oraz ograniczenia jakie muszą być spełnione przez funkcje decyzyjne i zmienne stanu. Tak więc ogólne mówienie o optymalności nie ma najmniejszego sensu jeśli nie znamy kryterium i ograniczeń. Z drugiej strony wybór kryterium i ograniczeń determinuje optymalne rozwiązania, a więc

ten etap pracy ma zasadniczy wpływ na ostateczne rozwiązanie. Zważywszy na niezwykłą złożoność układów biologicznych można się spodziewać że istnieje szereg kryteriów, być może odmiennej natury i nieraz konfliktowych, które są wykorzystywane przy podejmowaniu decyzji o reakcji układu biologicznego na zmienne warunki wewnętrzne i otoczenia. Ten problem być może można częściowo ominąć ograniczając badania do wybranych efektów jednak musi być to robione w pełni świadomie. Inną bardzo istotną wadą omawianego podejścia traktującego kość podobnie do elementu konstrukcyjnego który należy zoptymalizować jest niezbędne założenie że kość jest strukturą statyczną, nie w sensie mechanicznym ale biologicznym, to znaczy że jest układem mającym jakąś topologię która nie podlega zmianom w czasie. Przyjmuje się tu że na kość działa jakiś układ sił mechanicznych, lub różne ale dobrze zdefiniowane układy sił i kość zgodnie z wybranym kryterium jakości przyjmuje odpowiednią dla tych obciążeń konfigurację. Tak więc w najlepszym przypadku jest to jak gdyby pewien graniczny stan, który byłby osiągnięty po bardzo długim, lub nieskończenie długim czasie (co zależy od konkretnego sformułowania) gdyby na kość działały stałe, nie zmieniające się w czasie obciążenia i gdyby wewnętrzne warunki, jak na przykład produkcja hormonów odpowiedzialnych za aktywację komórek biorących udział w procesach kościotwórczych czy kościogubnych, pozostawały niezmienione. Jak doskonale wiemy żywa kość jest układem w którym nieustannie zachodzą procesy tworzenia i resorpcji tkanki, w ciągu roku średnio organizm wymienia ok. 10% masy kostnej. Dlatego zajmując się zagadnieniem funkcjonalnej adaptacji czy gojenia kości nie tylko jesteśmy zainteresowani teoretycznym stanem równowagi biologicznej do której kość zdąża ale go nigdy nie osiąga ale również, a w wielu przypadkach - przede wszystkim, pośrednimi stanami czyli całym procesem przebudowy jaki przebiega z upływem czasu. Jako przykład można podać sytuację wstawienia endoprotezy i śledzenia procesu gojenia i adaptacji struktury kości do nowych całkowicie zmienionych warunków mechanicznych. Jak się okazuje, nawet gdyby założyć że obciążenia mechaniczne nie ulegają w czasie zmianom co jest bardzo wyidealizowaną sytuacją, to mogą zaistnieć takie sytuacje że ze względu na różnego rodzaju ograniczenia wytrzymałość kości z endoprotezą okresowo w wyniku remodelowania tkanki pogorszy się zanim nie osiągnie swej ostatecznej wyższej wartości. W takiej sytuacji mogłoby się zdarzyć że przed całkowitym zagojeniem kości i osiągnięciem maksymalnej wytrzymałości uległaby ona zniszczeniu na skutek chwilowego przeciążenia. Innym ważnym również z praktycznego punktu widzenia przykładem jest analiza rozwoju zmian

osteoporotycznych w kości gdzie celem analizy może być przykładowo śledzenie wytrzymałości połączenia kości z protezą i określenie ewentualnego momentu kiedy nastąpi obłuzowanie endoprotezy i potrzeba re-operacji. Na dodatek trzeba sobie zdawać sprawę że nigdy nie mamy do czynienia ze stałymi w czasie obciążeniami, nawet gdy człowiek chory leży przez długi okres czasu przykuty do łóżka. I nie chodzi tu wcale o obciążenia dynamiczne, lecz raczej - wolno zmienne w czasie poziomy obciążen, które wywołują odpowiednie reakcje komórek odpowiedzialnych za adaptacyjną aktywność tkanki.

Omawiając podejście opierające się na założeniu że kość jest strukturą optymalną trzeba tu wspomnieć o jeszcze jednym ważnym aspekcie. Chodzi mianowicie o to że przy takim sformułowaniu ciężko, lub często wręcz niemożliwe jest uwzględnienie prawdziwych mechanizmów biologicznych, które składają się na cały proces przebudowy kości. W związku z tym obliczenia przy użyciu takich modeli być może mogą nieraz dostarczyć przybliżony obraz konfiguracji kości w wyidealizowanej sytuacji, jednak nie nadają się do badania natury procesów remodelowania tkanki składających się na funkcjonalną adaptację kości.

Istnieje również otwarte pytanie czy otrzymywane rozwiązania są optymalne w sensie globalnego optimum czy też są to lokalne optima. Również sprawa warunków dostatecznych optymalności może mieć nieraz znaczenie. W wielu przypadkach do otrzymania "optymalnej" konfiguracji kości wykorzystuje się jedynie warunki stacjonarności funkcjonau. Te problemy nie są tu szczegółowo dyskutowane, gdyż dyskusja wymagałaby rozpatrzenia konkretnych sformułowań, które nieraz znacznie się między sobą różnią zaś sformułowanie zagadnienia adaptacji kości oparte na założeniu że kość reprezentuje układ optymalny nie leży w głównym nurcie tej pracy.

Tak więc zważywszy na to co zostało tu wcześniej powiedziane oba z powszechnie stosowanych podejść w modelowaniu funkcjonalnej adaptacji kości nie rozwiązują wszystkich problemów i poza niewątpliwymi zaletami posiadają szereg znaczących wad.

5.2 Ogólne sformułowanie problemu

Sformułowanie będące przedmiotem tego i następných rozdziałów jest oparte na *hipotezie optymalnej reakcji kości*. Zawiera ono niektóre elementy charakterystyczne dla obu z metod opisanych powyżej. Jednak stosując podejście oparte na zaproponowanej hipotezie udaje się uniknąć niektórych z wad charakterystycznych zarówno dla postulowanych modeli fenomeno-

logicznych jak i tych opartych na założeniu o optymalności kości.

Obserwując układy biologiczne, na przykład kości, nietrudno zauważyć że niektóre z ich cech, w przypadku kości - kształt zewnętrzny i wewnętrzna struktura, przypominają optymalne rozwiązania inżynierskie otrzymane przy wykorzystaniu metod optymalizacji konstrukcji. Dzięki tym obserwacjom utarło się przekonanie że rozwiązania wypracowane przez tysiące lat przez naturę są w jakimś sensie optymalne. Oczywiście gdy mówimy o optymalności zawsze trzeba mieć na względzie kryterium jakim należy się posłużyć twierdząc że jakiś układ jest optymalny czy lepszy od innych. Czyli jeśli ktoś mówi że rozpatrywany biologiczny układ jest optymalny bo jest podobny do jakiegoś konkretnego rozwiązania inżynierskiego otrzymanego przy użyciu metod optymalizacyjnych to milcząco stosuje to samo kryterium do obu przypadków. Tu jednak natrafiamy na pierwszy kłopot. Poziom komplikacji układów biologicznych jest nieporównywalnie większy od tego co jest w stanie zaprojektować i wytworzyć człowiek. Dlatego trudno oczekiwać że kryteria stosowane w optymalizacji konstrukcji mogą być bezpośrednio przeniesione na grunt układów biologicznych. Zawężając dyskusję do kości, można sobie wyobrazić że jednym z takich kryteriów, które w naturalny sposób przychodzą na myśl i mogłyby posłużyć do oceny jakości kości może być na przykład jakaś miara wytrzymałości czy sztywności mechanicznej. Istotnie, jedną z podstawowych funkcji kości, jak to było dyskutowane we wcześniejszych rozdziałach, jest ich funkcja mechaniczna polegająca na podpieraniu i ochranianiu narządów wewnętrznych. Inną ważną rolą jest umożliwienie ruchu organizmowi. Ale są jeszcze inne, biologiczne funkcje, które też są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Co więcej, parametry definiujące mechaniczne właściwości kości mogą mieć również istotny wpływ na cechy biologiczne. Tak więc zdaniem autora tej pracy jak i wielu innych badaczy nie powinno się bezpośrednio przenosić metod czy sformułowań stosowanych w optymalizacji konstrukcji do biomechaniki kości. Jest to jeden z powodów że w pracy nad modelowaniem procesów adaptacyjnych w kości potrzeba czegoś więcej niż tylko prostego "zapożyczenia" sformułowań z optymalizacji konstrukcji.

Dodatkową, bardzo istotną sprawą jest fakt że przebudowa i adaptacja kości są *procesami* zachodzącymi w czasie. Co prawda zmiany odbywają się bardzo wolno i aby coś zauważyć konieczne są nieraz tygodnie czy nawet miesiące, jednak należy pamiętać że kość nie jest elementem konstrukcji a żywym układem w którym wciąż zachodzi wiele skomplikowanych procesów i nawet jeśli makroskopowe charakterystyki się nie zmieniają w widoczny sposób nie jest to znakiem że na poziomie mikro nic się nie dzieje i

jest to układ “zamrożony”. Raczej jest to efekt procesów syntezy i resorpcji które, być może tylko chwilowo, są w równowadze. I tu znów dochodzimy do wniosku że klasyczna optymalizacja konstrukcji w omawianej sytuacji nie wystarcza, bo powinniśmy dysponować takim narzędziem, które z jednej strony umożliwi nam uwzględnienie w rozważaniach efektów różnej natury m.in. mechanicznych, biologicznych, chemicznych i innych a z drugiej strony stworzy możliwość dojścia do takiego opisu matematycznego w którym kość jest układem “dynamicznym” a więc podlegającym ciągłym zmianom. Oczywiście mówiąc o dynamicznym układzie nie mamy tu na myśli dynamiki w sensie mechanicznym a raczej chcemy podkreślić tą istotną cechę która sprawia że żywa kość jest “fabryką” w której wciąż coś się dzieje.

Zwracając się z kolei w stronę podejścia fenomenologicznego, gdzie na podstawie badań i obserwacji klinicznych *postuluje* się związki matematyczne wiążące wybrane bodźce z adaptacyjną reakcją kości też można odczuwać niedosyt. Klasyczny model fenomenologiczny to tzw. “czarna skrzynka” w której nie wiemy co “siedzi” w środku. I nawet jeśli uda się nam dostatecznie dobrze odwzorować reakcje kości na zmieniające się w czasie bodźce to trudno stąd wnioskować o prawdziwych mechanizmach odpowiedzialnych za procesy remodelowania.

Reasumując powyższe rozważania: po pierwsze - mamy przecucie że topologia i kształt kości mają coś wspólnego z rozwiązaniami optymalnymi, po drugie - potrzebna jest metoda prowadząca do opisu matematycznego umożliwiającego śledzenie w czasie zmian struktury i kształtu kości, zaś po trzecie - chcemy przy modelowaniu procesów adaptacji mieć możliwość uwzględnienia różnych efektów, nie koniecznie tylko mechanicznych. Taka jest właśnie geneza sformułowania opartego na “hipotezie optymalnej reakcji kości”. Jak już wiemy kości nie są układami optymalnymi gdyż na skutek zmiennych w czasie warunków obciążeń i ograniczeń biomechanicznych (lub ogólniej - biofizycznych) i biochemicznych optymalna konfiguracja zmienia się w czasie, a ponieważ kość nie może w okamgnieniu, w nieskończenie krótkim czasie zmienić swej konfiguracji na aktualnie optymalną może jedynie do niej podążać. Ponieważ jest bardzo wiele parametrów, które definiują konfigurację kości, zmiany tej konfiguracji w danej chwili mogą być realizowane na bardzo wiele sposobów. Jeśli istotnie tak jest że konfiguracja stara się zbliżyć do rozwiązania optymalnego to być może kość robi to w najbardziej efektywny sposób, jaki jest możliwy w ramach istniejących więzów. W tym momencie dochodzimy do hipotezy, nazwanej przez autora *hipotezą optymalnej reakcji kości*. Jeżeli jesteśmy w stanie zdefiniować jakiś funkcjonal jakości dzięki któremu możemy oce-

nić która konfiguracja kości jest lepsza a która gorsza to optymalna reakcja powinna zapewnić maksymalną prędkość zmian (pochodną po czasie) tego funkcjonału. W sytuacji gdy zamiast funkcjonału jakości rozpatrujemy funkcjonal kosztu (a więc tym lepszy układ im mniejsza wartość funkcjonału) optymalna reakcja będzie związana z minimalną prędkością tego funkcjonału. Oczywiście może się zdarzyć taka sytuacja że na skutek nałożonych ograniczeń konfiguracja kości podąży wciąż w tej samej odległości za optymalnym rozwiązaniem, lub nawet się od niego oddala (tu przychodzi na myśl osteoporoza). Ale w efekcie optymalnej reakcji to pogarszanie się aktualnej konfiguracji kości, związane z oddalaniem się od optymalnego rozwiązania, będzie najwolniejsze z możliwych. Poglądowo, nie używając matematycznego języka hipotezę optymalnej reakcji można wyjaśnić następująco. Przyjmujemy że układy biologiczne są "leniwe" lub "oszczędne" i reagują w ten sposób na zmiany warunków zewnętrznych i wewnętrznych aby w ramach istniejących ograniczeń zminimalizować swój "wysiłek" lub "koszt" osiągnięcia założonego celu. A tym celem jest poprawa jakości układu w zmieniającej się z upływem czasu sytuacji, ocenianego zgodnie z pewnym wybranym kryterium jakości. Ta poprawa jakości układu w zmieniających się warunkach jest właśnie adaptacją.

Hipoteza optymalnej reakcji ma również pewne uzasadnienie wynikające z obserwacji układów biologicznych. Przyjmuje się zazwyczaj że na przestrzeni długiego czasu następuje selekcja układów biologicznych i pozostają te, które są lepsze w aktualnie istniejących warunkach. Być może można raczej powiedzieć że wygrywają te, które najlepiej są w stanie dostosować się do zmieniających się warunków. Hipoteza optymalnej reakcji zapewnia że chwilowa reakcja układu jest najlepsza z możliwych w tym sensie że układ reaguje tak aby w danej chwili najszybciej zwiększać wartość funkcjonału jakości lub zmniejszać wartość funkcjonału kosztu. Mówiąc językiem używanym w optymalizacji, układ podąży w kierunku największego wzrostu/spadku podobnie jak to jest w metodach gradientowych.

Tak więc wydaje się że chwilowa prędkość zmian kryterium wybranego do oceny konfiguracji kości może być motorem zmian adaptacyjnych. Pominiemy na razie kwestię wyboru samego kryterium, a więc założmy że znana jest funkcja kosztu (czy funkcja jakości) służąca do oceny która struktura kości przy danym obciążeniu jest lepsza a która gorsza. Przyjmijmy, że funkcja kosztu (lub jakości) odpowiadająca wszystkim możliwym strukturom reprezentuje pewną przestrzenną mapę na której wysokość położenia danego punktu odpowiada kosztowi (lub jakości) realizacji danej struktury.

Jednak dla innego schematu obciążeń taka mapa będzie miała odmienną topologię, a więc maksima i minima będą w obu przypadkach odpowiadać innym struktutom. Jednakże schematów obciążeń kości jest teoretycznie nieskończenie wiele. Nawet gdyby wykluczyć te nigdy nie realizowane w naturze oraz zdyskretyzować przestrzeń obciążeń i rozpatrywać tylko policzalny zbiór to i tak liczba kombinacji będzie ogromna. Tak więc kość aby realizować proces adaptacji w najkrótszym czasie musiałaby mieć jakoś zakodowane informacje o tych wszystkich mapach odpowiadającym różnym schematom obciążeń dzięki czemu mogłaby wybrać najlepszą drogę realizacji dojścia do pożądanego celu. Dodatkowo powinniśmy sobie jeszcze zdawać sprawę z tego że w przypadku gdy dopuścimy do rozważań zmienne w czasie obciążenia te mapy kosztu będą się z chwili na chwilę zmieniać zgodnie ze zmiennymi w czasie warunkami obciążeń bo każdemu schematowi obciążeń odpowiada inna mapa. Biorąc to wszystko pod uwagę trudno sobie wyobrazić że kość ma jakoś gdzieś zapamiętane informacje o tych wszystkich możliwych kombinacjach i wybiera z nich najlepszą w zależności od aktualnej sytuacji. Wydaje się raczej bardziej prawdopodobne że zamiast korzystać z dostępu do jakiegoś "globalnego banku danych" reaguje ona na informacje o aktualnym stanie tak aby w jego najbliższym otoczeniu znaleźć najlepsze z możliwych rozwiązanie. Jeśli przyjmiemy że to otoczenie jest nieskończenie małe to reakcja kości powinna być taka aby zmaksymalizować w każdym momencie prędkość zmian kryterium (czyli zredukować z maksymalną prędkością funkcję kosztu lub zmaksymalizować wzrost funkcji jakości). Takie ogólne założenie mające charakter globalny, bo funkcje kosztu czy jakości są wyrażone przy pomocy całek po obszarze kości, owocuje w rezultacie lokalnym prawem remodelowania w którym zmiany struktury w danym punkcie przestrzeni zależą od aktualnego stanu mechanicznego w kości będącego efektem aktualnych obciążeń. Oczywiście takie sformułowanie ani nie gwarantuje we wszystkich możliwych przypadkach osiągnięcia globalnego ekstremum ani nie zapewnia że adaptacja do stałych w czasie obciążeń będzie zachodziła zawsze w najkrótszym czasie. Jednakże, tak jak już to wcześniej wspomniano dla osiągnięcia tych celów kość musiałaby mieć wiedzę o wszystkich możliwych kombinacjach struktur i obciążeń, których jest nieskończenie wiele.

Poza tym przecież kość nie wie co się stanie w przyszłości, czy i jak zmieniają się warunki obciążenia więc jak mogłaby wiedzieć że w danej chwili lepiej tymczasowo pogorszyć swoją strukturę i wspiąć się pod górkę na mapie kosztów aby tym sposobem w przyszłości zjechać w niższy dołek i osiągnąć globalnie optymalną strukturę i to na dodatek w minimalnym czasie! Do

tego potrzebna jest wiedza nie tylko o topologii aktualnej mapy ale i o jej ewentualnej ewolucji w przyszłości.

Z tego rozumowania wynika że po pierwsze - akceptujemy hipotezę że w ogólnym przypadku przy rozpoczynaniu procesu adaptacji z dowolnej struktury (być może bardzo różniącej się od optymalnej jak na przykład w sytuacji obecnej po endoprotezoplastyce) układ niekoniecznie musi adaptować się do struktury globalnie optymalnej, a po drugie - że w ogólnym przypadku dowolnie dużych zaburzeń warunków obciążeń (i innych wpływających na remodelowanie) nie zawsze adaptacja i dojście do stanu równowagi biologicznej będą zachodzić w najkrótszym czasie.

To wszystko nie jest w sprzeczności z obserwacją z której wynika że układy w stanach równowagi biologicznej są w pobliżu optimum globalnego. Można to wyjaśnić tak. W zależności od początkowej struktury po wyprowadzeniu układu ze stanu równowagi zgodnie z naszym założeniem dąży on do lokalnego optimum. Układy mające strukturę zbliżoną do globalnie optymalnej po wyprowadzeniu ze stanu równowagi, jeśli zaburzenie nie było zbyt duże, będą ewoluować do lokalnego optimum które jest w tym przypadku równocześnie globalnym optimum (przy założeniu że zaburzenie było dostatecznie małe i pozostały one w otoczeniu punktu na mapie kosztów reprezentującego globalne minimum). Tak więc porównując różne układy w stanie równowagi biologicznej dochodzimy do wniosku że ich struktury odpowiadają punktom na mapie kosztów leżącym w dołkach odpowiadającym lokalnym minimumm zaś niektóre z nich "wpadły" do dołka który jest jednocześnie globalnym optimum. W trakcie długiego procesu ewolucji te z nich, które reprezentują globalnie optymalne struktury wygrywały z pozostałymi dzięki czemu większość układów w stanie równowagi biologicznej reprezentuje struktury zbliżone do globalnie optymalnych. W takiej sytuacji przy dostatecznie małych zaburzeniach warunków obciążeń (i innych, na przykład biologicznych jak zmiany chorobowe) przyjęcie hipotezy że układ w danej chwili reaguje tak aby "zjeżdżać" z największą prędkością do *lokalnego* minimum nie ma znaczenia, bo to lokalne minimum jest dla większości przypadków równocześnie globalnym minimum. Sytuacja się radykalnie zmienia gdy dopuścimy znaczące zaburzenia warunków obciążeń lub innych warunków wpływających na procesy remodelowania. W takim przypadku mapa obrazująca funkcję kosztów znacznie się zmienia i dotychczas globalnie optymalne struktury znajdują się nagle w tej nowej sytuacji w pobliżu jakiegoś lokalnego minimum daleko od nowego globalnego optimum. Przez to większość ze struktur dotychczas zbliżonych

do globalnie optymalnych wskutek procesu adaptacji do tej nowej sytuacji "wpadnie" w dołek odpowiadający lokalnemu ekstremum. Z drugiej strony niewielka ilość struktur, które w poprzednich warunkach nie były globalnie optymalne nagle może się znaleźć po zmianie warunków na nowe w pobliżu nowego globalnego optimum. I wtedy dzięki adaptacji to one staną się globalnie optymalne. Takie rozumowanie tłumaczy również dlaczego przez długi okres czasu populacje są stabilne i niewiele się zmieniają a po pojawieniu się dostatecznie dużego zaburzenia następuje nagle gwałtowny skok cech danej populacji lub nawet jej wyginięcie na skutek niemożności dostosowania się do zupełnie nowych warunków otoczenia. Podobnie można wytłumaczyć obserwowaną nieraz niemożność dojścia układu po chorobie do "normalnego" stanu.

Zasadnicza idea postępowania przy budowaniu modelu adaptacji w oparciu o zaproponowaną hipotezę polega na wykorzystaniu rachunku wariacyjnego w celu wyprowadzenia prawa remodelowania z warunku stacjonarności pewnego funkcjonału. Ogólny tok postępowania przy wyprowadzeniu równań adaptacji wykorzystującym hipotezę optymalnej reakcji kości opiera się na kilku zasadniczych punktach, które pokrótce zostaną tu omówione.

- *Podstawowe założenia.*

Zakładamy że rozpatrywane efekty zachodzą bardzo wolno w czasie i wpływ mechanicznej bezwładności układu jest pomijalnie mały zaś obciążenia przykładane do kości nie są rzeczywistymi, chwilowymi obciążeniami a raczej ich amplitudami które mogą wolno ewoluować w czasie czy też jakąś inną miarą poziomu obciążeń wolno zmienną w czasie (patrz również wcześniejsza dyskusja dotycząca skal czasu rozpatrywanych procesów). Oczywiście możemy sobie wyobrazić takie sytuacje kiedy kości obciążane są dynamicznie, np. podczas biegania czy na skutek oddziaływania pracujących maszyn. Jednak po pierwsze - interesują nas długotrwałe oddziaływania, a więc raczej zmiany w czasie amplitudy obciążeń, czy średnich obciążeń a nie ich chwilowe skoki; po drugie - w sytuacjach w których w obciążeniach istotny wkład mają siły bezwładności można odpowiednio zmodyfikować średnie wartości obciążeń, lub ich amplitudę tak aby w przybliżony sposób uwzględnić dodatkowe siły wynikające z efektu bezwładności układu; kości i otaczające je tkanki miękkie są materiałami z silnym tłumieniem (na przykład jedną z ważnych funkcji chrząstki w stawach jest pełnienie roli "amortyzatorów" redukujących obciążenia dynamiczne), więc efekt sił dynamicznych jest silnie tłumio-

ny. Prawdopodobnie ważniejszą sprawą niż obciążenia dynamiczne jest fakt że remodelowanie kości jest bardziej aktywowane przez obciążenia zmienne w czasie niż przez stałe. Ale nie jest to efektem sił bezwładności gdyż jak wykazały badania, o których już wspomiano w poprzednich rozdziałach, do aktywacji komórek wystarczają sygnały o bardzo niskim poziomie, nieomal na granicy mierzalności przy pomocy współcześnie dostępnych urządzeń pomiarowych do analizy drgań. Ale uwzględnienie częstotliwości obciążeń cyklicznych to raczej problem konkretnego sformułowania podczas wyrowadzania modelu funkcjonalnej adaptacji kości i bez wątpienia może być zrobione z wykorzystaniem omawianej tu metody. Jednak ponieważ szczegóły mechanizmów rozpoznawania przez osteocyty (i być może również częściowo - osteoblasty) obciążeń mechanicznych i sposobów przekazywania sygnałów pomiędzy komórkami wciąż nie są jeszcze do końca zbadane więc na wiarygodne modele uwzględniające te efekty trzeba jeszcze poczekać.

Załómy również że przemieszczenia są małe, a więc nie wpływają one w istotny sposób na konfigurację rozpatrywanych układów jak i na ich obciążenia. Oczywiście gdybyśmy chcieli rozpatrywać układ mięśniowo-szkieletowy oraz oddziaływania pomiędzy kośćmi i mięśniami składającymi się na skomplikowany mechanizm wtedy sytuacja byłaby zupełnie inna. Jednak w przypadku modelowania funkcjonalnej adaptacji kości takie założenie ma podstawy bytu.

Przyjmijmy że istnieje pewna funkcja sterowania $\mu(\mathbf{x}, t)$, która charakteryzuje konfigurację rozpatrywanej kości. Może ona ulegać dowolnym zmianom w ramach ograniczeń wynikających z geometrii kości, z mechaniki i z biologii. Te zmiany w czasie i przestrzeni określają adaptacyjną przebudowę kości. Funkcja ta może dla przykładu reprezentować gęstość lub porowatość materiału z jakiego zbudowana jest kość, może charakteryzować zmienność parametrów materiałowych w przestrzeni i czasie itp.. Oczywiście te przykłady nie wyczerpują wszystkich możliwości, które zależą jedynie od inwencji badacza formułującego problem i szczegółów rozpatrywanego zjawiska. Ponadto funkcja ta nie musi być skalarna, może to być dowolnie liczny skończony zbiór funkcji. W niektórych sformułowaniach wygodniej jest zamiast funkcji stosować zbiór parametrów zależnych od czasu (na przykład w rozpatrywanym w jednym z następnych paragrafów modelu beleczkowym jest to zbiór sztywności poszczególnych beleczek kostnych, a więc zbiór składający się z tysięcy czy nawet

milionów elementów, ich liczba zależy od wielkości i dokładności rozpatrywanego geometrycznego modelu kości). Celem dalszego postępowania jest wyprowadzenie związków wiążących prędkość $\dot{\mu}(\mathbf{x}, t)$ ze zmiennymi w czasie stanami mechanicznymi kości.

- *Kryterium jakości (lub kosztu).*

Aby móc porównywać różne konfiguracje kości trzeba zdefiniować funkcjonal porównawczy $G(\mu(\mathbf{x}, t))$ zależny w ogólnym przypadku od zmiennych stanu (przemieszczenia, odkształcenia, naprężenia), zmiennych sterowania i ich prędkości, które są funkcjami czasu i położenia w przestrzeni fizycznej. W przypadku funkcjonału jakości czym większa jego wartość tym kość będziemy uważać za lepszą. Jeśli użyjemy funkcjonału kosztu - czym jego wartość jest mniejsza tym kość jest lepsza. Wybór odpowiedniego funkcjonału porównawczego jest bardzo ważnym krokiem w omawianym sformułowaniu. W dużej mierze determinuje on postać związków definiujących adaptacyjną reakcję kości. Jednocześnie trzeba sobie zdawać sprawę że wprowadzie dużą zaletą omawianej metody jest to że wyprowadza się związki adaptacyjne z warunku ekstremum pewnego funkcjonału, lecz wybór tego funkcjonału zależy od badacza i może być subiektywny. Jest to słabość niniejszego sformułowania, którą również posiada wcześniej dyskutowana metoda oparta na założeniu że kość jest układem optymalnym. Z drugiej strony w naszym sformułowaniu ta słabość nie jest aż tak poważna jak w przypadku metody opartej na optymalizacji konstrukcji. Omawiane tu podejście jest znacznie lepiej przystosowane do tego aby włączyć do rozważań wiele różnych efektów nie koniecznie mechanicznych między innymi dlatego że uwzględnia zmienność w czasie, więc nawet gdyby wybrany funkcjonal jakości nie w pełni opisywał cechy, które chcemy wziąć pod uwagę zawsze możemy poszerzyć nasze rozważania formułując odpowiednie związki matematyczne i włączając je jako dodatkowe ograniczenia (jest o tym mowa poniżej, w jednym z następnych punktów).

- *Hipoteza optymalnej reakcji kości.*

Zgodnie z tą hipotezą kość nie jest układem optymalnym. Jednak w każdej chwili, w zależności od aktualnych warunków reaguje w optymalny sposób, tak aby zmaksymalizować prędkość zmian funkcjonału jakości lub zminimalizować prędkość zmian funkcjonału kosztów $\dot{\mu}(\mathbf{x}, t)$.

- *Funkcjonał celu.*

Funkcjonał celu jest konsekwencją przyjętej hipotezy optymalnej reakcji kości. Zgodnie z tą hipotezą prędkości zmiennych sterowania są na bieżąco, w każdej chwili tak dobierane w zależności od warunków zewnętrznych i wewnętrznych aby zminimalizować/zmaksymalizować pochodną po czasie funkcyjonału porównawczego G . Jak widać funkcyjonał celu wynika bezpośrednio z założonego funkcyjonału porównawczego. Tak więc funkcyjonał ten wraz z ograniczeniami, o których jest mowa poniżej, determinują postać warunków koniecznych optymalności, z których niektóre mogą być interpretowane jako prawo adaptacji.

- *Globalne i lokalne ograniczenia.*

Wybór odpowiednich ograniczeń jest niezwykle ważnym etapem w całym algorytmie postępowania przy wyprowadzaniu prawa adaptacji. Ograniczenia nałożone na zmienne stanu, ich prędkości oraz zmienne sterowania i ich prędkości wraz funkcyjonałem porównawczym decydują o tym jakie efekty włączamy do budowanego modelu funkcyjonalnej adaptacji kości. Można wyróżnić dwie grupy ograniczeń - lokalne i globalne. Globalne ograniczenia zapisujemy w postaci całkowitej i dotyczą one całego obszaru rozpatrywanej kości lub dużej jego części. Dla przykładu - można tu zdefiniować warunek na zmiany w czasie całkowitej masy kości lub jej objętości. Oczywiście mogą to być bardziej wyrafinowane związki, na przykład można tu użyć tak zwanej Pi-normy aby nałożyć ograniczenia na maksymalne wartości miar naprężeń czy odkształceń. W przeciwieństwie do globalnych ograniczeń lokalne warunki dotyczą wartości lokalnych w określonym punkcie przestrzeni. Mogą one mieć różną postać. Dopuszczalne są zarówno równania algebraiczne jak i różniczkowe. Można również w postaci ograniczeń lokalnych użyć nierówności. Podstawowym warunkiem jaki tu musi być zachowany jest wymóg aby zdefiniowane ograniczenie można było włączyć do funkcyjonału celu przy pomocy mnożników Lagrange'a. Jak już wspomniano wcześniej ten krok podczas budowania modelu jest bardzo ważny. Właśnie jedną z najważniejszych zalet omawianego tu podejścia jest możliwość uwzględnienia różnorodnych zjawisk i formalne włączenie ich do sformułowania dzięki czemu w otrzymanych związkach odpowiedzialnych za adaptację tkanki pojawiają się odpowiednie wyrażenia określające zależność funkcji użytych do ich opisu z pozostałymi funkcjami i ich wpływ na proces remodelowania. Istnieje jeszcze jeden ważny aspekt

o którym warto wspomnieć. Wiedza na temat procesów remodelowania tkanki jest niepełna i uzupełniana w miarę pojawiania się nowych wyników wciąż prowadzonych badań. Stosując omawiane tu postępowanie można z łatwością wzbogacać wyprowadzone już modele definiując dodatkowe związki matematyczne i włączając je do rozważań przy użyciu metody mnożników Lagrange'a. Można to wyjaśnić na prostym przykładzie. Załóżmy że interesuje nas modelowanie zjawisk przebudowy tkanki kostnej z uwzględnieniem rozwoju osteoporozy. Jednym z mierników zaawansowania zmian osteoporozytycznych jest szybkość zmian całkowitej masy kości. Można więc zdefiniować prosty warunek w którym cała po obszarze zajmowanym przez kość z pochodnej po czasie gęstości materiału z którego jest zbudowana kość, a więc pochodna po czasie całkowitej masy kości jest równa pewnej funkcji czasu. W najprostszym przypadku ta nieznaną funkcja czasu może być dobrana na podstawie statystycznych badań klinicznych - w przybliżeniu wiadomo jak się zmienia średnia masa kości wraz z wiekiem pacjenta (patrz również rozdział dotyczący modelowania efektów spowodowanych osteoporozą). W ten sposób wyprowadzone związki remodelowania będą uwzględniać zmienność w czasie całkowitej masy kości i zmiany mikrostruktury kości będą tak przebiegać aby całkowita masa zmieniała się zgodnie z założoną funkcją. Taki opis osteoporozy jest bardzo niedokładny gdyż uwzględnia jedynie uśrednioną statystycznie sytuację i nie bierze pod uwagę specyficznych czynników charakterystycznych dla konkretnego pacjenta. Jednak w miarę pogłębiania naszej wiedzy na ten temat może się okazać że będziemy w stanie opisać przy pomocy matematycznych związków szybkość produkcji hormonów odpowiedzialnych za aktywność komórek kościotwórczych i kościogubnych w zależności od wieku pacjenta i leków przez niego przyjmowanych. Oraz że znajdziemy związki definiujące zależność pomiędzy stężeniem hormonu a aktywnością komórek. Wtedy będziemy mogli użyć zamiast założonej na podstawie badań statystycznych funkcji zmian całkowitej masy kości pewną niewiadomą funkcję, która będzie powiązana przy pomocy równań czy nierówności matematycznych z produkcją hormonu i aktywnością komórek. Włączając do naszego modelu te dodatkowe związki przy pomocy mnożników Lagrange'a będziemy mogli wprowadzić udoskonalone prawo remodelowania uwzględniające efekty biologiczne.

- *Prawo adaptacji.*

Gdy już jest zdefiniowany komplet ograniczeń oraz funkcjonał porównawczy, budujemy rozszerzony funkcjonał celu przez dołączenie do pierwotnego funkcjonału celu, otrzymanego przez zróżniczkowanie po czasie funkcjonału porównawczego, wszystkich ograniczeń przy pomocy mnożników Lagrange'a. Otrzymany w ten sposób Lagrangean (rozszerzony funkcjonał celu) zgodnie z hipotezą optymalnej reakcji powinien osiągnąć minimum (lub maksimum - w zależności od sformułowania). Naszym celem jest więc określenie dla każdej chwili takich wartości prędkości funkcji sterowania które zapewniają maksymalną/minimalną wartość funkcjonału celu. Aby otrzymać komplet warunków niezbędnych do zapewnienia maksimum/minimum funkcjonału trzeba wyprowadzić konieczne i dostateczne warunki optymalności gdyż w ogólnym przypadku nie mamy gwarancji że warunki konieczne, które zapewniają jedynie ekstremum funkcjonału, wystarczą również aby funkcjonał osiągnął maksimum (lub minimum). Niektóre z warunków koniecznych mogą być interpretowane jako poszukiwane prawo adaptacji (model adaptacji kości). Należy podkreślić że w przypadku dowolnego funkcjonału celu zależnego od funkcji stanu, funkcji sterowania oraz ich prędkości część z koniecznych warunków optymalności może być interpretowana jako równania stanu i warunki brzegowe dla pewnego fikcyjnego układu zwanego *układem sprzężonym*. Ten układ sprzężony jest podobny do rozpatrywanej kości (tzw. *układu podstawowego*) lecz jest inaczej obciążony i mogą się w nim pojawić początkowe odkształcenia, naprężenia i siły masowe wynikające z postaci funkcjonału celu i zastosowanych ograniczeń. Zmienne stanu układu sprzężonego są proporcjonalne do niektórych z mnożników Lagrange'a. Pojęcie układów sprzężonych i ich interpretacja są znane w teorii optymalizacji konstrukcji. Zazwyczaj jednak staramy się tak sformułować zadanie aby mieć do czynienia z tak zwanym układem samosprężonym, to znaczy takim w którym układ sprzężony pokrywa się z układem podstawowym. Dyskusja na ten temat znajduje się również w dalszych częściach tego rozdziału.

Aby prześledzić tok postępowania przy wyprowadzeniu prawa adaptacji z wykorzystaniem hipotezy optymalnej reakcji wprowadzimy notację ułatwiającą dalsze rozważania. Załóżmy że rozważamy ewolucję niejednorodnego, anizotropowego materiału zachodzącą dzięki adaptacji kości. Adaptacja ta jest reakcją na zmieniające się w czasie warunki mechaniczne (i ew. biologiczne). Lokalne zmiany struktury tkanki obserwowane w skali

mikro pociągają za sobą odpowiednie zmiany uśrednionych wartości parametrów materiałowych rozważanego materiału w skali makro. Oznaczmy przez $C(\mu)$ - tensor stałych materiałowych uśrednionego materiału rozważanego w skali makro gdzie $\mu(\mathbf{x}, t)$ reprezentuje “funkcję kontrolną” która determinuje składowe tensora $C(\mu)$ zaś jej interpretacja jest szerzej omówiona w dalszej części tekstu. Zmienna \mathbf{x} określa położenie punktu w przestrzeni zaś t oznacza czas. Należy pamiętać że zgodnie z poprzednimi uwagami t jest traktowane jako parametr ponieważ rozpatrujemy jedynie wolne zmiany w czasie i efekty inercyjne można w analizie pominąć.

Naturalnie składowe tensora $C(\mu)$ dla uśrednionego materiału zależą od mikrostruktury tkanki kostnej i przyjętej metody uśredniania czy homogenizacji. W tej pracy nie zajmujemy się metodami homogenizacji gdyż naszym celem jest podanie ogólnego “przepisu” na wyprowadzenie prawa adaptacji wynikające z hipotezy optymalnej reakcji. Zaś w szczególnych sytuacjach można w zależności od potrzeb użyć takiej czy innej metody pozwalającej na powiązanie mikrostruktury tkanki z jej uśrednionymi charakterystykami mechanicznymi. Co więcej w wielu sytuacjach bardziej aniżeli adaptacja mikrostruktury interesuje nas ewolucja wytrzymałości kości, a więc zmiany parametrów materiałowych charakteryzujących uśredniony materiał. Dla ustalenia uwagi skupimy się w tym fragmencie pracy na analizie zmian w czasie składowych tensora C . A zatem moglibyśmy powiedzieć że w ogólnym przypadku naszym celem jest wyprowadzenie związków, opisujących ewolucję w czasie (adaptację) składowych tensora C pod działaniem zmiennych warunków obciążenia i ewentualnie zmiennych warunków biochemicznych. Jednak nieraz zamiast rozpatrywać bezpośrednio zmiany składowych tensora C wygodniej jest śledzić adaptację jakiś innych funkcji łatwiejszych do interpretacji, które w jednoznaczny sposób definiują tensor C . Przyjmijmy dla ogólności że składowe tensora C zależą od pewnych nieznanymi funkcji kontrolnych $\mu_i(\mathbf{x}, t)$. W szczególnym przypadku poszczególne funkcje $\mu_i(\mathbf{x}, t)$ mogą odpowiednio reprezentować składowe tensora C opisującego anizotropowy materiał niejednorodny. W sytuacji gdyby przedmiotem badań były zmiany mikrostruktury tkanki funkcje $\mu_i(\mathbf{x}, t)$ mogłyby opisywać cechy charakteryzujące mikrostrukturę jak na przykład gęstość, wymiary i orientację porów.

Powyżej wspomniano o ogólnym przypadku gdy makroskopowo rozpatrywany budulec kości - tkanka kostna jest traktowany jako anizotropowy materiał niejednorodny. Na drugim biegunie znajduje się przypadek najbardziej uproszczony - tkanka jako materiał niejednorodny izotropowy. W takiej sytuacji za funkcję sterowania $\mu(\mathbf{x}, t)$ można przyjąć na przykład

rozkład gęstości materiału $\rho(\mathbf{x}, t)$. Wtedy jednak potrzebny jest związek wiążący gęstość $\rho(\mathbf{x}, t)$ z parametrami materiałowymi np. z modułem Younga $E(\mathbf{x}, t)$ i liczbą Poissona $\nu(\mathbf{x}, t)$. W licznych pracach poświęconych modelowaniu funkcjonalnej adaptacji kości zakłada się że zmienność liczby Poissona jest pomijalnie mała i przyjmuje się że współczynnik ν jest stały i niezależny od położenia i czasu zaś związek pomiędzy gęstością materiału i modułem Younga wyraża się przy pomocy funkcji potęgowej,

$$E(\mathbf{x}, t) = A\rho^\gamma(\mathbf{x}, t) \quad (5.1)$$

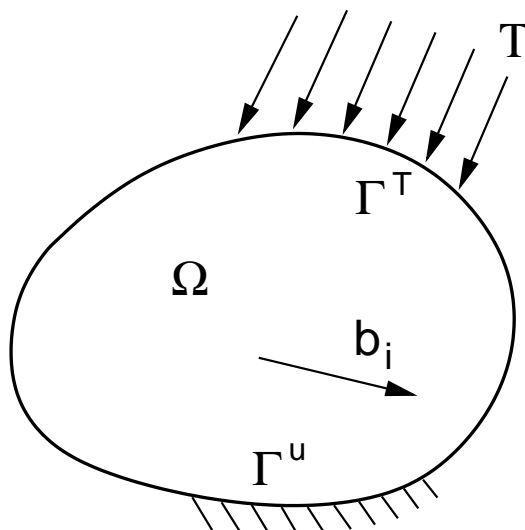
gdzie A i γ są stałymi parametrami, patrz np. Currey 1988 [54], Rice *et al.* [167], Carter i Hayes 1977b [29]. Można również postąpić odwrotnie - za niezależną funkcję sterowania $\mu(\mathbf{x}, t)$ przyjąć moduł Younga $E(\mathbf{x}, t)$. Wtedy gęstość materiału będzie konsekwencją zmiennego w czasie i przestrzeni modułu E . To drugie podejście jest wygodniejsze gdyż do analizy adaptacyjnego procesu nie jest konieczny związek pomiędzy E i ρ , który jest krytykowany przez niektórych autorów. Z prawa adaptacji wynika wtedy ewolucja modułu Younga, zaś gęstość materiału, jeśli jest potrzebna z jakiś względów, może być policzona przy użyciu równania (5.1) lub innego odpowiedniejszego w danym przypadku związku.

Powracając do głównego zagadnienia, któremu poświęcony jest ten podrozdział, a więc do ogólnych rozważań prowadzących do wyprowadzenia prawa remodelowania skupimy się na przypadku adaptacji materiału anizotropowego i niejednorodnego. Jednak dla uproszczenia i skrócenia obliczeń założymy że składowe tensora \mathbf{C} zależą tylko od jednej funkcji sterowania $\mu(\mathbf{x}, t)$. Nie ogranicza to ogólności rozważań, gdyż w przypadku gdy tych funkcji jest więcej można wyprowadzić analogiczne związki dla pozostałych $\mu_i(\mathbf{x}, t)$.

Naszym zadaniem jest wyprowadzenie związków opisujących ewolucję liniebreak tkanki kostnej będącą efektem zmiennych w czasie warunków zewnętrznych takich jak na przykład mechaniczne obciążenia i ewentualnie zmiennych warunków biochemicznych. Ta ewolucja tkanki wyraża się przez zmiany wartości nie znanej na razie funkcji sterowania $\mu(\mathbf{x}, t)$, która odzwierciedla w jakiś sposób, zależny od konkretnie rozpatrywanego sformułowania, strukturę kości czy mikrostrukturę tkanki. Funkcja sterowania jest więc ogniwem łączącym strukturę kości z własnościami mechanicznymi materiału z którego jest ona zbudowana. Czyli innymi słowy, zakładamy że znane są związki pomiędzy wielkościami charakteryzującymi strukturę kości lub tkanki a funkcją $\mu(\mathbf{x}, t)$ oraz że wiemy jak składowe tensora \mathbf{C} zależą od $\mu(\mathbf{x}, t)$ natomiast poszukujemy związków, które okre-

śląją zmienność w czasie i przestrzeni funkcji sterowania $\mu(x, t)$, a więc prawa remodelowania.

Rozpatrzmy ciało zajmujące obszar Ω ograniczony powierzchnią Γ , patrz Rys. 5.1. Na części Γ^T tej powierzchni są zdefiniowane warunki na



Rys. 5.1: Schemat ciała zajmującego obszar Ω , z warunkami kinematycznymi i statycznymi zdefiniowanymi odpowiednio na powierzchniach Γ^u i Γ^T .

obciążenia zewnętrzne T zaś na części Γ^u warunki na przemieszczenia u_0 . Przyjmijmy dla ogólności że w obszarze Ω na ciało mogą działać siły objętościowe b . Założymy również że materiał z którego zbudowane jest ciało spełnia prawo Hooke'a a jego własności mechaniczne są opisane przy pomocy tensora C , którego składowe nie są stałe jak w przypadku klasycznej liniowej sprężystości lecz zależą w znany sposób od pewnej nieznannej funkcji sterowania $\mu(x, t)$. A zatem funkcja sterowania z jednej strony ma odzwierciedlać mikrostrukturę tkanki czy topologię kości zaś z drugiej strony w jednoznaczny sposób determinuje wartości składowych tensora C . Przyjmijmy że \mathcal{U} , \mathcal{W} i \mathcal{V} reprezentują odpowiednio zbiór kinematycznie dopuszczalnych pól przemieszczeń $u(x, t)$, zbiór kinematycznie dopuszczalnych wariacji pól przemieszczeń $\delta u(x, t)$ oraz zbiór kinematycznie dopuszczalnych wariacji pochodnych po czasie pól przemieszczeń $\delta \dot{u}(x, t)$. Dla wygody wprowadzimy również następujące definicje,

$$a(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = \int_{\Omega} \mathbf{C} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{v} d\Omega, \quad (5.2)$$

$$a'(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = \int_{\Omega} \dot{\mathbf{C}} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{v} d\Omega, \quad (5.3)$$

$$l(\mathbf{v}) = \int_{\Omega} \mathbf{b} \cdot \mathbf{v} d\Omega + \int_{\Gamma_T} \mathbf{T} \cdot \mathbf{v} d\Gamma, \quad (5.4)$$

$$l'(\mathbf{v}) = \int_{\Omega} \dot{\mathbf{b}} \cdot \mathbf{v} d\Omega + \int_{\Gamma_T} \dot{\mathbf{T}} \cdot \mathbf{v} d\Gamma. \quad (5.5)$$

W powyższych definicjach i dalszych rozważaniach wykorzystano następujące oznaczenia,

$$\dot{\mathbf{C}} = \frac{d\mathbf{C}}{d\mu} \dot{\mu}, \quad (5.6)$$

$$\dot{\mathbf{b}} = \frac{\partial \mathbf{b}(\mathbf{x}, t)}{\partial t}, \quad (5.7)$$

$$\dot{\mathbf{T}} = \frac{\partial \mathbf{T}(\mathbf{x}, t)}{\partial t}, \quad (5.8)$$

$$\dot{\mu} = \frac{\partial \mu(\mathbf{x}, t)}{\partial t}. \quad (5.9)$$

oraz \mathbf{v} oznacza dowolną kinematycznie dopuszczalną funkcję przemieszczeń.

Wykorzystując wprowadzoną powyżej notację możemy wyrazić energię potencjalną $\Pi(\mathbf{u})$ rozpatrywanego układu w następującej postaci,

$$\Pi(\mathbf{u}) = \frac{1}{2} a(\mathbf{u}, \mathbf{u}) - l(\mathbf{u}), \quad \mathbf{u} \in \mathcal{U}, \quad (5.10)$$

zaś jej pochodną po czasie można zapisać jako,

$$\dot{\Pi}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) = \frac{d\Pi}{dt} = \frac{1}{2} a'(\mathbf{u}, \mathbf{u}) + a(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) - l(\dot{\mathbf{u}}) - l'(\mathbf{u}), \quad (5.11)$$

gdź $\frac{1}{2} \int_{\Omega} \mathbf{C} \nabla \dot{\mathbf{u}} \cdot \nabla \mathbf{u} d\Omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} \mathbf{C} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \dot{\mathbf{u}} d\Omega = \int_{\Omega} \mathbf{C} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \dot{\mathbf{u}} d\Omega$. Nietrudno jest sprawdzić że dla niezależnych od siebie wariacji funkcji \mathbf{u} i $\dot{\mathbf{u}}$ są spełnione warunki stacjonarności funkcjonału (5.11).

$$\delta_{\mathbf{u}} \dot{\Pi}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) = 0, \quad \delta_{\dot{\mathbf{u}}} \dot{\Pi}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) = 0. \quad (5.12)$$

Aby się o tym przekonać policzymy odpowiednią wariację rozpatrywanego funkcjonału czyli energii potencjalnej zróżniczkowanej po czasie i przyrównamy ją do zera.

$$\begin{aligned} \delta\dot{\Pi}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) &= \delta_{\dot{\mathbf{u}}}\dot{\Pi}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) + \delta_{\mathbf{u}}\dot{\Pi}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) = \\ & a(\mathbf{u}, \delta\dot{\mathbf{u}}) - l(\delta\dot{\mathbf{u}}) + \end{aligned} \quad (5.13)$$

$$a'(\mathbf{u}, \delta\mathbf{u}) + a(\dot{\mathbf{u}}, \delta\mathbf{u}) - l'(\delta\mathbf{u}) = 0 \quad \forall \delta\dot{\mathbf{u}} \in \mathcal{V} \quad \forall \delta\mathbf{u} \in \mathcal{W}.$$

Jak się za chwilę okaże powyższy warunek może być traktowany jako słabe sformułowanie problemu analizy. Mając na uwadze wprowadzone wcześniej oznaczenia, z warunków stacjonarności funkcjonału otrzymujemy dla dowolnych kinematycznie dopuszczalnych wariacji $\delta\mathbf{u}$ i $\delta\dot{\mathbf{u}}$ następujące równania, które są niczym innym jak tylko równaniem równowagi oraz zróżniczkowanym po czasie równaniem równowagi.

$$a(\mathbf{u}, \delta\dot{\mathbf{u}}) - l(\delta\dot{\mathbf{u}}) = 0 \quad \forall \delta\dot{\mathbf{u}} \in \mathcal{V}, \quad (5.14)$$

$$a'(\mathbf{u}, \delta\mathbf{u}) + a(\dot{\mathbf{u}}, \delta\mathbf{u}) - l'(\delta\mathbf{u}) = 0 \quad \forall \delta\mathbf{u} \in \mathcal{W}. \quad (5.15)$$

Musimy tu pamiętać że nie mamy do czynienia z klasycznym zadaniem gdyż parametry charakteryzujące własności mechaniczne materiału ulegają na skutek procesów adaptacji zmianom w czasie. Tak więc pierwsze z równań jest odpowiedzialne za równowagę rozpatrywanego układu, zaś drugie wiąże prędkości zmian pól przemieszczeń z ewolucją w czasie stałych materiałowych. Trzeba tu również podkreślić że obciążenia mechaniczne oddziałujące na układ mogą również ulegać powolnym zmianom w czasie. A zatem ten zapis przypomina sformułowanie przyrostowe nieraz stosowane w mechanice nieliniowej.

Aby wykorzystać hipotezę optymalnej reakcji kości musimy zaproponować funkcjonal porównawczy, który posłuży do porównywania i oceny różnych konfiguracji rozpatrywanego układu (kości).

$$G = \int_{\Omega} S(\mathbf{u}, \mu) d\Omega. \quad (5.16)$$

Na razie dla ogólności rozważań nie definiujemy jakiejś konkretnej postaci funkcji $S(\mathbf{u}, \mu)$. Będzie to zrobione w dalszych częściach pracy przy okazji wyprowadzania szczególnych modeli adaptacji kości. Zgodnie z ogólną filozofią postępowania nakreślona poprzednio funkcjonal kosztu jest definiowany jako pochodna po czasie funkcjonału porównawczego. (rozpatrujemy

tu przypadek gdy obszar Ω nie ulega zmianom w czasie),

$$\Psi = \frac{dG}{dt} = \int_{\Omega} \dot{S} d\Omega. \quad (5.17)$$

Można teraz przejść do sformułowania problemu optymalizacji. Będziemy poszukiwać ekstremum funkcjonału,

$$\min_{\dot{\mu}} \Psi(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}, \dot{\mu}) \quad (5.18)$$

przy dodatkowych warunkach lokalnych i globalnych nałożonych na funkcje kontrolne oraz na zmienne stanu,

$$a(\mathbf{u}, \delta \dot{\mathbf{u}}) - l(\delta \dot{\mathbf{u}}) = 0 \quad \forall \delta \dot{\mathbf{u}} \in \mathcal{V}, \quad (5.19)$$

$$a'(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) + a(\dot{\mathbf{u}}, \delta \mathbf{u}) - l'(\delta \mathbf{u}) = 0 \quad \forall \delta \mathbf{u} \in \mathcal{W}, \quad (5.20)$$

$$\int_{\Omega} h_i(\dot{\mu}(\mathbf{x}, t)) d\Omega - A_i(t) = 0 \quad i = 1 \dots N_g, \quad (5.21)$$

$$g_i(\dot{\mu}(\mathbf{x}, t)) \geq 0 \quad i = 1 \dots N_l, \quad (5.22)$$

gdzie wprowadzono następującą notację: $g_i(\cdot)$ i $h_i(\cdot)$ - lokalne i globalne ograniczenia nałożone na funkcje kontrolne $\dot{\mu}$. Funkcja A_i jest zadaną funkcją czasu, N_l i N_g reprezentują odpowiednio liczbę ograniczeń lokalnych i globalnych. Dla zachowania ogólności rozważań nie definiuje się tu szczególnych postaci funkcji $g_i(\cdot)$ i $h_i(\cdot)$. Przykłady konkretnych ograniczeń pokazano w dalszej części pracy przy okazji wyprowadzania szczególnych modeli adaptacyjnej przebudowy kości.

Zbudujmy rozszerzony funkcjonal celu przy użyciu mnożników Lagrangea $\lambda_1, \lambda_2, \rho_i, \eta_i$, i tzw. zmiennych "slack variables" α_i :

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}, \mathbf{u}_1^a, \mathbf{u}_2^a, \dot{\mu}, \rho_i, \eta_i, \alpha_i) = & \\ = \Psi(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}, \dot{\mu}) - a(\mathbf{u}, \mathbf{u}_2^a) + l(\mathbf{u}_2^a) - a'(\mathbf{u}, \mathbf{u}_1^a) - a(\dot{\mathbf{u}}, \mathbf{u}_1^a) + l'(\mathbf{u}_1^a) & \\ + \sum_{i=1}^{N_g} \rho_i(t) \left[\int_{\Omega} h_i(\dot{\mu}(\mathbf{x}, t)) d\Omega - A_i(t) \right] & \\ + \sum_{i=1}^{N_l} \int_{\Omega} \eta_i(\mathbf{x}, t) [g_i(\dot{\mu}(\mathbf{x}, t)) - \alpha_i^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega & \end{aligned} \quad (5.23)$$

Aby włączyć do funkcjonału ograniczenia nierównościowe (5.22) wykorzystano znaną z optymalizacji konstrukcji metodę zamiany ograniczeń nierównościowych na równościowe przy użyciu dodatkowych nieznanymi funkcji α_i zwanych “slack variables”. W ten sposób zamiast związków (5.22) można napisać, $g_i(\dot{\mu}(\mathbf{x}, t)) = \alpha_i^2(\mathbf{x}, t)$. Wtedy przy liczeniu wariacji funkcjonału (5.23) zmienne α_i traktuje się jako niezależne dzięki czemu można otrzymać brakujące związki pozwalające wyznaczyć nieznanne funkcje.

Dodatkowe funkcje $u_1^a(\mathbf{x}, t)$ i $u_2^a(\mathbf{x}, t)$ są zdefiniowane przy użyciu mnożników Lagrange λ_1 i λ_2 . Reprezentują one zmienne stanu tak zwanego układu sprzężonego.

$$u_1^a = -\lambda_1 \delta \mathbf{u}, \quad u_2^a = -\lambda_2 \delta \dot{\mathbf{u}}. \quad (5.24)$$

Z teorii optymalizacji konstrukcji wiadomo że układ sprzężony jest pewnym fikcyjnym układem, podobnym do układu podstawowego (czyli analizowanego, w omawianym przypadku - jest to analizowana kość czy jej część), lecz jest inaczej obciążony i to obciążenie zależy od postaci funkcjonału celu oraz ograniczeń, patrz na przykład Lekszycki i Mróz [122], Lekszycki [113], Haftka *et al* [77].

Zgodnie z algorytmem przedstawionym wcześniej w tym rozdziale aby wyprowadzić związki opisujące proces adaptacji adekwatny do rozpatrywanego modelu należy policzyć pierwszą wariację rozszerzonego funkcjonału względem wszystkich zmiennych niezależnych i przyrównać ją do zera. Jest to warunek konieczny ekstremum. Niektóre z otrzymanych w ten sposób związków mogą być właśnie interpretowane jako prawo adaptacji. W ogólnym przypadku dla zapewnienia minimum funkcjonału należałoby jeszcze rozpatrzyć warunki dostateczne. Jednak często, dla szczególnych postaci funkcjonału porównawczego rozpatrywany funkcjonał jest wypukły i można ograniczyć się do warunków koniecznych. W dalszej części tego rozdziału omówiono przykłady konkretnych modeli adaptacji i tam wyprowadzone zostały szczegółowo wariacje funkcjonału celu i odpowiednie prawa adaptacji aby zilustrować zastosowanie w praktyce zaproponowanej tu metody konstruowania modeli adaptacji kości. W tym miejscu nie przytoczono szczegółowych obliczeń niezbędnych przy wyprowadzeniu koniecznych warunków ekstremum gdyż istotnym i ciekawym aspektem otrzymanych związków jest ich interpretacja, zaś w omawianym tu ogólnym przypadku, gdy nie zdefiniowano jeszcze konkretnych postaci funkcji występujących w funkcjonale celu i ograniczeniach taka interpretacja nie jest możliwa. W dalszych częściach pracy, szczególnie przy wyprowadzaniu

związków charakteryzujących poszczególne wybrane przykładowo modele adaptacji, jak i w rozdziale na temat relacji pomiędzy postulowanymi modelami fenomenologicznymi, modelami opartymi za założeniu optymalności kości oraz modelami wyprowadzonymi przy użyciu zaproponowanej tu metody wykorzystującej hipotezę optymalnej reakcji kości zamieszczono szereg uwag na temat interpretacji wyprowadzanych związków matematycznych charakteryzujących otrzymane modele funkcjonalnej adaptacji.

Komentarz:

W ogólnym przypadku dowolnego funkcjonału porównawczego pojawia się dodatkowy układ zwany układem sprzężonym. Jest on reprezentowany przez zmienne stanu i ich prędkości proporcjonalne odpowiednio do kinematycznie dopuszczalnych wariacji prędkości zmiennych stanu i kinematycznie dopuszczalnych wariacji zmiennych stanu układu podstawowego, patrz równ. (5.24). Wynika stąd konieczność rozwiązania dodatkowego problemu, to znaczy analizy układu sprzężonego gdyż prawo adaptacji wynikające z warunku stacjonarności rozszerzonego funkcjonału celu jest wyrażone przez zmienne opisujące oba układy, podstawowy i sprzężony. W wielu praktycznych sytuacjach zagadnienie się upraszcza. Za przykład może posłużyć problem w którym za funkcjonał porównawczy przyjmuje się globalną miarę sztywności wyrażoną przez energię potencjalną układu. Wtedy, gdy dodatkowo sformułowane ograniczenia o których była wcześniej mowa nie zależą bezpośrednio od zmiennych stanu i ich prędkości otrzymujemy zadanie wypukłe i układ sprzężony jest taki sam jak podstawowy. Dzięki temu nie tylko nie jest konieczna dodatkowa analiza układu sprzężonego, ale również do zapewnienia maksimum funkcjonału celu wystarczy spełnić warunki konieczne istnienia ekstremum.

5.3 Przykłady wykorzystania hipotezy optymalnej reakcji do wyprowadzenia szczególnych modeli adaptacji kości

Ogólny tok postępowania przedstawiony w poprzedniej części może być zastosowany do wyprowadzenia szczególnych związków remodelowania. Podstawowe elementy sformułowania są zawsze takie same jednak w zależności od tego jakie efekty chcemy badać i do czego ma posłużyć poszukiwany model puste ramy wypełniamy różną treścią. Oczywiście, jak już to było dyskutowane w wielu miejscach w poprzednich rozdziałach, nie ist-

nieje i nie może istnieć jakiś ogólny model rozpatrywanego zjawiska, który by zaspokajał wszystkie potrzeby i spełniał dowolne wymagania. Jest to z jednej strony związane z faktem że biologiczne układy i zachodzące tam procesy są zazwyczaj niezwykle złożone - stopień komplikacji układów stworzonych przez naturę wielokrotnie przewyższa to z czym się stykamy rozpatrując konstrukcje inżynierskie zaprojektowane i wytworzone przez człowieka. Z drugiej strony mimo gwałtownego rozwoju technik eksperymentalnych, nauk teoretycznych, metod komputerowych i technologii wciąż dysponujemy bardzo ograniczonymi środkami w badaniach związanych z modelowaniem układów biologicznych. Sytuację pogarszają również ograniczenia natury etycznej, między innymi ograniczone możliwości przeprowadzania eksperymentów na żywych organizmach a szczególnie na ludziach. Mając świadomość tych wszystkich ograniczeń musimy zadowolić się na razie szczególnymi modelami, które z jednej strony są bardzo uproszczonymi przybliżeniami rozpatrywanych zjawisk a z drugiej strony są przewidziane do badania czy obrazowania jedynie wybranych, szczególnych efektów. Jest więc niezwykle ważne aby umiejętnie wyłuskać spośród procesów i parametrów wpływających na badane zjawisko tylko te najistotniejsze w rozpatrywanej sytuacji zdając sobie sprawę z konsekwencji takiego postępowania.

W dalszych częściach tego rozdziału są omówione przykłady zastosowania hipotezy optymalnej reakcji a wyprowadzone w ten sposób wybrane modele funkcjonalnej adaptacji kości w zależności od przyjętych założeń mogą mieć różne zastosowania. Wykorzystanie prezentowanego tu podejścia opartego na wprowadzonej hipotezie optymalnej reakcji kości nie ogranicza się oczywiście do wyprowadzenia modeli, które są dyskutowane w tej pracy. Jednocześnie należy zdawać sobie sprawę z tego że przykładowe modele tu dyskutowane nie reprezentują zamkniętych ostatecznych wyników - jedną z ważnych zalet zaproponowanego podejścia będącego przewodnim tematem tej pracy jest to, że wyprowadzone matematyczne modele można rozszerzać włączając dodatkowe elementy w miarę otrzymywania nowych wyników badań biomedycznych i coraz lepszego rozumienia badanych zjawisk. Jak przed chwilą wspomniano związki modelujące procesy funkcjonalnej adaptacji kości mogą się znacznie od siebie różnić w zależności od tego gdzie i do czego mają być użyte. Gdy na przykład musimy przeprowadzić analizę współpracy endoprotezy z kością aby oszacować wytrzymałość połączenia pomiędzy kością a implantem oraz degradację tkanki w miarę rozwoju zmian osteoporotycznych model, który będzie potrzebny do obliczeń nie koniecznie musi dostarczać nam szczegółowe informacje

na temat mikro-struktury tkanki i jej zmian w czasie. Takie obliczenia, związane z analizą topologii beleczek kostnych w trzech wymiarach w całej kości zazwyczaj wymagają olbrzymich mocy obliczeniowych. Z drugiej strony będziemy zainteresowani w tym przypadku modelem, który umożliwi nam szybką przybliżoną analizę całej kości z endoprotezą, i ewolucji mechanicznej wytrzymałości badanego układu w czasie, co jest szczególnie ważne w przypadku konieczności wielokrotnego powtarzania obliczeń, na przykład podczas rozwiązywania zadania optymalnego projektowania endoprotezy przy uwzględnieniu procesów gojenia i adaptacji kości i rozwoju zmian osteoporotycznych. W innym przypadku, gdy na przykład zainteresowani jesteśmy wpływem mikrostruktury powierzchni implantu i jego współpracy z tkanką oraz procesem różnicowania tkanki na powierzchni implantu co jest związane w dużym stopniu z lokalnymi efektami mechanicznymi na granicy kość-implant model, którego potrzebujemy musi opisywać szczegółowo zjawisko różnicowania się tkanki i rozwoju jej mikrostruktury w zależności od różnych warunków otoczenia. Kiedy indziej nasze badania mogą być związane z pytaniem jak na lokalne zmiany porowatości tkanki gąbczastej wpływają takie procesy jak zaburzenia produkcji hormonów w okresie po menopauzie i jakie są mechanizmy powodujące osłabienie aktywności kościotwórczej osteoblastów i przewadze działalności kościogubnej osteoklastów. I jak poprzez zastosowanie odpowiednich obciążeń mechanicznych oraz środków farmakologicznych można proces rozwoju osteoporozy spowolnić i czy to jest możliwe? W takim przypadku będziemy oczywiście potrzebować modelu, który uwzględnia oddziaływania pomiędzy wyspecjalizowanymi komórkami i wpływ różnych czynników biologicznych i mechanicznych na ich aktywność. Tych kilka przytoczonych tu przykładów oczywiście nie wyczerpuje wszystkich możliwości. Chodziło tu autorowi jedynie o to aby pokazać że z jednej strony zapotrzebowanie na różne modele opisujące procesy adaptacji kości jest bardzo duże i potrzebne są różnorodne modele. Z drugiej strony chodziło o to aby podkreślić wielokrotnie już wspomniany w tej pracy fakt, że ze względu na dużą ogólność zaproponowanego postępowania opartego na wykorzystaniu hipotezy optymalnej reakcji kości można, jeśli tylko mamy dostateczną wiedzę o procesach które nas interesują, wyprowadzać dowolną liczbę różnych praw remodelowania przydatnych w szczególnych sytuacjach.

We wszystkich przypadkach ogólny tok postępowania przedstawiony poprzednio jest jednakowy. Należy sformułować funkcjonal porównawczy, który służy do porównywania różnych konfiguracji kości. Istotnym elementem jest tu decyzja jakie parametry czy funkcje ulegające w efekcie ad-

aptacji zmianom w czasie będą wybrane za zmienne sterowania odpowiedzialne za konfigurację kości. Matematyczna postać wybranego funkcjonału ma oczywiście zasadnicze znaczenie dla przyszłej postaci wyprowadzonych związków remodelowania. Przy wyborze funkcjonału porównawczego dobrze jest posłużyć się informacjami dostępnymi z obserwacji klinicznych i badań eksperymentalnych. Jest to delikatny moment w całym toku postępowania i ponieważ ten wybór jest dokonywany arbitralnie przez badacza wyprowadzającego dany model, musi być zrobiony z dużą rozważą i zachowaniem zdrowego rozsądku. W omawianych dalej przykładowych modelach zazwyczaj za funkcjonał porównawczy jest przyjmowana globalna miara sztywności lub globalna miara podatności kości. Z jednej strony takie założenie ma pewne uzasadnienie, gdyż jak wynika z obserwacji kość ma strukturę zapewniającą dużą sztywność i wytrzymałość (co oczywiście nie koniecznie musi być równoważne jedno drugiemu). Z drugiej strony przyjęcie takiego funkcjonału jakości pociąga za sobą możliwość mechanicznej interpretacji otrzymanych wyników, co jak się wydaje jest dodatkową zaletą i być może argumentem przemawiającym za tym że taki wybór ma sens. Następnym krokiem jest przyjęcie hipotezy optymalnej reakcji kości i zgodnie z nią określenie funkcjonału celu (funkcjonału jakości lub funkcjonału kosztów), który jest reprezentowany przez pochodną po czasie funkcjonału porównawczego. Dalszym, niezwykle ważnym etapem postępowania jest zdefiniowanie właściwych ograniczeń. Wybrane ograniczenia zależą od tego jakie procesy czy zjawiska chcemy uwzględnić w naszym modelu. Wielką zaletą omawianego tu podejścia jest to że jeśli tylko jesteśmy w stanie przedstawić za pomocą związków matematycznych interesujące nas efekty czy to natury mechanicznej czy biochemicznej czy fizycznej czy innej możemy je włączyć do naszego modelu przy pomocy mnożników Lagrangea. Dzięki temu mamy ogólne narzędzie umożliwiające rozpatrywanie zjawisk różnej natury oraz włączanie ich do modelu w miarę potrzeby i zdobywania nowej wiedzy o interesujących nas procesach.

Przytoczone poniżej modele różnią się znacznie pomiędzy sobą, jak to zwykle bywa charakteryzują się różnymi zaletami i wadami i powinny być wykorzystywane każdy w innych sytuacjach i do innych celów.

5.3.1 Model ciągły

W szczególnej sytuacji kiedy funkcjonał G reprezentuje globalną miarę sztywności sytuacja się upraszcza gdyż wtedy oba układy, podstawowy i sprzężony są jednakowe. Zapiśmy funkcjonał porównawczy i wynikający

z niego funkcjonal celu w postaci,

$$S = \frac{1}{2} \mathbf{C} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}, \quad (5.25)$$

$$G = \int_{\Omega} S d\Omega, \quad (5.26)$$

$$\Psi = \frac{dG}{dt} = \int_{\Omega} \dot{S} d\Omega = \int_{\Omega} \left(\frac{1}{2} \dot{\mathbf{C}} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} + \mathbf{C} \nabla \dot{\mathbf{u}} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) d\Omega. \quad (5.27)$$

Zdefiniujemy teraz szczegółowo więzy aby wyprowadzić konkretne związki opisujące proces adaptacji.

$$a(\mathbf{u}, \delta \dot{\mathbf{u}}) - l(\delta \dot{\mathbf{u}}) = 0 \quad \forall \delta \dot{\mathbf{u}} \in \mathcal{V}, \quad (5.28)$$

$$a'(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) + a(\dot{\mathbf{u}}, \delta \mathbf{u}) - l'(\delta \mathbf{u}) = 0 \quad \forall \delta \mathbf{u} \in \mathcal{W}, \quad (5.29)$$

$$h_1(\dot{\mu}) = \int_{\Omega} \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) d\Omega - A_o(t) = 0, \quad (5.30)$$

$$h_2(\dot{\mu}) = \int_{\Omega} \dot{\mu}^2(\mathbf{x}, t) d\Omega - B_o(t) = 0, \quad (5.31)$$

$$g_1(\dot{\mu}, \mathbf{x}) = \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) - \dot{\mu}_{\max}(\mathbf{x}, t) \leq 0, \quad (5.32)$$

$$g_2(\dot{\mu}, \mathbf{x}) = -\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) + \dot{\mu}_{\min}(\mathbf{x}, t) \leq 0, \quad (5.33)$$

$$g_3(\dot{\mu}, \mathbf{x}) = -\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu_{\min}(\mathbf{x}, t) + \theta - \mu(\mathbf{x}, t)) \leq 0, \quad (5.34)$$

$$g_4(\dot{\mu}, \mathbf{x}) = \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu(\mathbf{x}, t) - \mu_{\max}(\mathbf{x}, t) + \theta) \leq 0, \quad (5.35)$$

gdzie wprowadzono następującą notację, μ_{\min} , μ_{\max} , $\dot{\mu}_{\min}$, $\dot{\mu}_{\max}$ - minimalne i maksymalne wartości funkcji μ i odpowiednio graniczne wartości jej prędkości, A_o , B_o — globalne ograniczenie nałożone na $\dot{\mu}$. Te funkcje powinny być zdefiniowane na podstawie badań eksperymentalnych i obserwacji klinicznych. $H(\cdot)$ oznacza funkcję Heavisida. θ reprezentuje małe otoczenie wartości granicznych. Zgodnie z ostatnimi dwoma ograniczeniami gdy wartość funkcji μ znajduje się w pobliżu μ_{\min} nie może się więcej zmniejszać zaś gdy znajdzie się w pobliżu μ_{\max} wtedy nie może rosnać.

Zbudujmy rozszerzony funkcjonal celu dołączając do oryginalnego funkcjonału (5.27) komplet ograniczeń (5.28 - 5.35) przy użyciu mnożników Lagrange $\lambda_1, \lambda_2, \rho_1, \rho_2, \eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4$ i zmiennych "slack variables" α_1 ,

$\alpha_2, \beta_1, \beta_2$. Przy zapisie tego funkcjonału wykorzystamy wcześniej wprowadzoną notację (5.2 - 5.9) oraz zamienimy ograniczenia nierównościowe na równania wprowadzając zmienne "slack variables" $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$, podobnie jak to zrobiono w poprzednim paragrafie.

$$\begin{aligned}
& \mathcal{L}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}, \lambda_1, \lambda_2, \dot{\mu}, \rho_1, \rho_2, \eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4, \alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2) \\
&= \frac{1}{2} a'(\mathbf{u}, \mathbf{u}) + a(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) \\
&+ \lambda_2 [a(\mathbf{u}, \delta \dot{\mathbf{u}}) - l(\delta \dot{\mathbf{u}})] + \lambda_1 [a'(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) + a(\dot{\mathbf{u}}, \delta \mathbf{u}) - l'(\delta \mathbf{u})] \\
&+ \rho_1(t) \left[\int_{\Omega} \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) d\Omega - A_o(t) \right] + \rho_2(t) \left[\int_{\Omega} \dot{\mu}^2(\mathbf{x}, t) d\Omega - B_o(t) \right] \\
&+ \int_{\Omega} \eta_1(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) - \hat{\mu}_{\max}(\mathbf{x}, t) + \alpha_1^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega \tag{5.36} \\
&+ \int_{\Omega} \eta_2(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) - \hat{\mu}_{\min}(\mathbf{x}, t) - \alpha_2^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega \\
&+ \int_{\Omega} \eta_3(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu_{\min}(\mathbf{x}, t) + \theta - \mu(\mathbf{x}, t)) - \beta_1^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega \\
&+ \int_{\Omega} \eta_4(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu(\mathbf{x}, t) - \mu_{\max}(\mathbf{x}, t) + \theta) - \beta_2^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega.
\end{aligned}$$

Aby zapisać ten funkcjonał w dogodniejszej formie wprowadźmy, tak jak było to zaproponowane w poprzednim paragrafie, nowe zmienne zwane sprzężonymi, które są proporcjonalne do kinematycznie dopuszczalnych wariacji pól przemieszczeń i prędkości przemieszczeń ze współczynnikami proporcjonalności równymi mnożnikom Lagrangea λ_1 i λ_2 ,

$$u_1^a = -\lambda_1 \delta \mathbf{u}, \quad u_2^a = -\lambda_2 \delta \dot{\mathbf{u}}. \tag{5.37}$$

Funkcjonał celu przyjmuje wtedy postać:

$$\begin{aligned}
& \mathcal{L}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}, \mathbf{u}_1^a, \mathbf{u}_2^a, \dot{\mu}, \rho_1, \rho_2, \eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4, \alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2) \\
&= \frac{1}{2} a'(\mathbf{u}, \mathbf{u}) + a(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) - a(\mathbf{u}, \mathbf{u}_2^a) + l(\mathbf{u}_2^a) - a'(\mathbf{u}, \mathbf{u}_1^a) - a(\dot{\mathbf{u}}, \mathbf{u}_1^a) + l'(\mathbf{u}_1^a) \\
&+ \rho_1(t) \left[\int_{\Omega} \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) d\Omega - A_o(t) \right] + \rho_2(t) \left[\int_{\Omega} \dot{\mu}^2(\mathbf{x}, t) d\Omega - B_o(t) \right] \\
&+ \int_{\Omega} \eta_1(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) - \hat{\mu}_{\max}(\mathbf{x}, t) + \alpha_1^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega \\
&+ \int_{\Omega} \eta_2(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) - \hat{\mu}_{\min}(\mathbf{x}, t) - \alpha_2^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega \\
&+ \int_{\Omega} \eta_3(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu_{\min}(\mathbf{x}, t) + \theta - \mu(\mathbf{x}, t)) - \beta_1^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega \\
&+ \int_{\Omega} \eta_4(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu(\mathbf{x}, t) - \mu_{\max}(\mathbf{x}, t) + \theta) - \beta_2^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega.
\end{aligned} \tag{5.38}$$

Z warunków stacjonarności tego funkcyjonału otrzymujemy:

- równania równowagi z warunkami brzegowymi dla układu podstawowego,
- równania równowagi z warunkami brzegowymi dla układu sprzężonego,
- komplet zdefiniowanych wcześniej ograniczeń (równania równowagi układu podstawowego w tym sformułowaniu też są traktowane jako ograniczenia, ale ze względu na ich wagę oraz interpretację mechaniczną układu sprzężonego zostały powyżej wymienione osobno),
- związki niezbędne do wyznaczenia mnożników Lagrange i zmiennych “slack variables”,
- związki remodelowania.

Aby się o tym przekonać trzeba policzyć pierwszą wariację funkcyjonału

(5.38) i przyrównać ją do zera.

$$\begin{aligned}
& \delta \mathcal{L}(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}, \mathbf{u}_1^a, \mathbf{u}_2^a, \dot{\mu}, \rho_1, \rho_2, \eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4, \alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2) = \\
& = a'(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) + a(\dot{\mathbf{u}}, \delta \mathbf{u}) - a(\mathbf{u}_2^a, \delta \mathbf{u}) - a'(\mathbf{u}_1^a, \delta \mathbf{u}) + \\
& + a(\mathbf{u}, \delta \dot{\mathbf{u}}) - a(\mathbf{u}_1^a, \delta \dot{\mathbf{u}}) + \\
& - a'(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}_1^a) - a(\dot{\mathbf{u}}, \delta \mathbf{u}_1^a) + l'(\delta \mathbf{u}_1^a) + \\
& - a(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}_2^a) + l(\delta \mathbf{u}_2^a) + \\
& + \delta \rho_1(t) \left[\int_{\Omega} \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) d\Omega - A_o(t) \right] + \delta \rho_2(t) \left[\int_{\Omega} \dot{\mu}^2(\mathbf{x}, t) d\Omega - B_o(t) \right] + \\
& + \int_{\Omega} \delta \eta_1(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) - \hat{\mu}_{\max}(\mathbf{x}, t) + \alpha_1^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega + \\
& + \int_{\Omega} \delta \eta_2(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) - \hat{\mu}_{\min}(\mathbf{x}, t) - \alpha_2^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega + \\
& + \int_{\Omega} \delta \eta_3(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu_{\min}(\mathbf{x}, t) + \theta - \mu(\mathbf{x}, t)) - \beta_1^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega + \\
& + \int_{\Omega} \delta \eta_4(\mathbf{x}, t) [\dot{\mu}(\mathbf{x}, t) H(\mu(\mathbf{x}, t) - \mu_{\max}(\mathbf{x}, t) + \theta) - \beta_2^2(\mathbf{x}, t)] d\Omega + \\
& + \int_{\Omega} 2 \eta_1(\mathbf{x}, t) \alpha_1(\mathbf{x}, t) \delta \alpha_1(\mathbf{x}, t) d\Omega - \int_{\Omega} 2 \eta_2(\mathbf{x}, t) \alpha_2(\mathbf{x}, t) \delta \alpha_2(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\
& - \int_{\Omega} \eta_3(\mathbf{x}, t) \beta_1(\mathbf{x}, t) \delta \beta_1(\mathbf{x}, t) d\Omega - \int_{\Omega} \eta_4(\mathbf{x}, t) \beta_2(\mathbf{x}, t) \delta \beta_2(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\
& + \frac{1}{2} \int_{\Omega} \frac{d\mathbf{C}}{d\mu} \delta \dot{\mu} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} d\Omega - \int_{\Omega} \frac{d\mathbf{C}}{d\mu} \delta \dot{\mu} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}_1^a d\Omega + \\
& + \rho_1(t) \int_{\Omega} \delta \dot{\mu} d\Omega + 2\rho_2(t) \int_{\Omega} \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) \delta \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\
& + \int_{\Omega} \eta_3(\mathbf{x}, t) H(\mu_{\min}(\mathbf{x}, t) + \theta - \mu(\mathbf{x}, t)) \delta \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\
& + \int_{\Omega} \eta_4(\mathbf{x}, t) H(\mu(\mathbf{x}, t) - \mu_{\max}(\mathbf{x}, t) + \theta) \delta \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) d\Omega = 0 .
\end{aligned}$$

(5.39)

Dzięki temu że uwzględniliśmy ograniczenia stosując metodę mnożników Lagrangea zmienne występujące jako argumenty funkcjonau \mathcal{L} możemy traktować jako niezależne od siebie a więc w powyższym związku poszczególne składniki odpowiadające wariacjom tych zmiennych powinny się zerować. Stąd też dla dowolnych wariacji δu , $\delta \dot{u}$, δu_1^a , δu_2^a , $\delta \mu$, $\delta \rho_1$, $\delta \rho_2$, $\delta \eta_1$, $\delta \eta_3$, $\delta \eta_4$, $\delta \alpha_1$, $\delta \alpha_2$, $\delta \beta_1$, $\delta \beta_2$ otrzymujemy komplet warunków koniecznych istnienia ekstremum rozpatrywanego funkcjonau. Z wariacji funkcjonau odpowiadającym wariacjom δu , $\delta \dot{u}$, δu_1^a , δu_2^a wynikają równania równowagi i warunki brzegowe układu podstawowego (5.28) i (5.29) oraz równania dla układu sprzężonego, z których wynika że dla rozpatrywanej tu szczególnej postaci funkcjonau porównawczego (globalna miara sztywności ciała),

$$\mathbf{u}_1^a(\mathbf{x}, t) = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t), \quad \mathbf{u}_2^a(\mathbf{x}, t) = \dot{\mathbf{u}}(\mathbf{x}, t) \quad (5.40)$$

Prawo remodelowania wynika z przyrównania do zera części wariacji funkcjonau odpowiadającej wariacjom $\delta \mu$ i po prostych przekształceniach i uwzględnieniu związków (5.40) przyjmuje postać,

$$\begin{aligned} \dot{\mu}(\mathbf{x}, t) = -\frac{1}{2\rho_2(t)} \left[\frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial \mu} e_{ij} e_{kl} + \rho_1(t) \right] - \frac{\eta_1(\mathbf{x}, t)}{2\rho_2(t)} - \frac{\eta_2(\mathbf{x}, t)}{2\rho_2(t)} \\ - \frac{\eta_3(\mathbf{x}, t) H_3(\mathbf{x}, t)}{2\rho_2(t)} - \frac{\eta_4(\mathbf{x}, t) H_4(\mathbf{x}, t)}{2\rho_2(t)}, \end{aligned} \quad (5.41)$$

gdzie dla skrócenia zapisu przez H_3 i H_4 oznaczono,

$$H_3(\mathbf{x}, t) = H(\mu_{\min}(\mathbf{x}, t) + \theta - \mu(\mathbf{x}, t)) \quad , \quad (5.42)$$

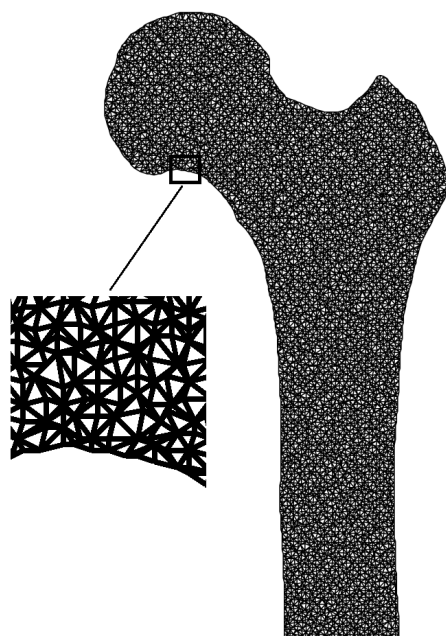
$$H_4(\mathbf{x}, t) = H(\mu(\mathbf{x}, t) - \mu_{\max}(\mathbf{x}, t) + \theta) \quad . \quad (5.43)$$

Mnożnik Lagrange ρ_1 może być tu interpretowany jako zmienna w czasie wartość odniesienia często występująca w postulowanych modelach fenomenologicznych. Jak stąd widać otrzymany model ma przewagę nad postulowanymi modelami, w których wartość odniesienia charakteryzująca stan równowagi biologicznej jest stała w czasie. W dyskutowanym tu przypadku stan równowagi nie będzie stały w czasie i zależy od uwzględnionych ograniczeń charakteryzujących stan i wydolność organizmu (na przykład stany chorobowe jak rozwój osteoporozy).

Numeryczne przykłady wykorzystania wyprowadzonego powyżej opisu adaptacji kości są przytoczone w jednym z następných rozdziałów. Okazuje się że wyniki symulacji komputerowych są zbieżne z obserwacjami i wynikami badań i przypominają rozkład tkanki w prawdziwych kościach.

5.3.2 Model beleczkowy

W tej części skoncentrujemy się na wyprowadzeniu związków opisujących remodelowanie tkanki przy założeniu że jest ona zbudowana z dużej liczby połączonych ze sobą beleczek. Beleczki te są zbudowane z materiału sprężystego i połączone ze sobą na sztywno, a więc z inżynierskiego punktu widzenia jest to niezwykle skomplikowana konstrukcja ramowa. Zakładając że liczba beleczek jest bardzo duża a ich wymiary są co najwyżej rzędu beleczek w prawdziwej kości gąbczastej, zaś beleczki mają różne orientacje, przekroje i długości można się spodziewać że na skutek procesu adaptacji niektóre z nich, te które są niepotrzebne zostaną usunięte lub osłabione zaś inne, te które powinny przenosić obciążenia wzmocnią się. Założymy więc że wielkością, która może ulegać zmianom w procesie przebudowy są sztywności beleczek. Tak więc rozpatrujemy tu ustaloną konfigurację (topologię) materiału, bo beleczki są na stałe ze sobą połączone i nie mogą zmieniać swego położenia ani orientacji, jednak na skutek procesu adaptacji może zmieniać się w miarę potrzeby ich sztywność (a więc na przykład przekroje lub moduły Younga). Takie ograniczenia oczywiście wiążą się z pewną wadą otrzymanego modelu - beleczkowa mikrostruktura tkanki może się zmieniać jedynie w granicach założonej początkowej topologii - nie dopuszczamy ani zmiany liczby beleczek ani też współrzędne ich końców nie mogą ewoluować w wyniku adaptacji. Wydawać by się mogło że jest to bardzo istotne ograniczenie. Jednak przyjmując dostatecznie dużą liczbę beleczek oraz nakładając górne i dolne ograniczenia na ich sztywności można liczyć na to że otrzymamy w wyniku adaptacji strukturę, która może bardzo przypominać konfigurację prawdziwej kości poddanej takim samym obciążeniom. Powinniśmy pamiętać że procesy przebudowy kości mogą jedynie zachodzić na granicy tkanki i ograniczającej ją materii, a więc nie mogą powstawać pustki wewnątrz ciągłego materiału. Tak więc założenie że remodelowanie zachodzi poprzez mechanizm zmiany sztywności beleczek, co może być związane ze zmianą ich przekrojów lub porowatości ma uzasadnienie biologiczne (mowa tu o porowatości w mikro skali - materiału z którego zbudowane są beleczki w odróżnieniu od porowatości tkanki kostnej rozpatrywanej na wyższym poziomie a więc na poziomie beleczek i porów pomiędzy nimi). Z drugiej strony umożliwiając niezależne zmiany w każdej z tysięcy beleczek dopuszczamy olbrzymią liczbę możliwych kombinacji co zapewnia że proces adaptacji wynikający z wyprowadzonych związków może realizować się ścieżką przypominającą tą, która by się realizowała w rzeczywistości. W praktyce, ponieważ wpro-



Rys. 5.2: Przykładowy model beleczkowy kości oraz w powiększeniu fragment tkanki pokazujący strukturę beleczkową.

wadzamy dolne i górne ograniczenia na wartości sztywności i ich prędkości w poszczególnych beleczkach, będące funkcjami czasu i położenia beleczki można uwzględnić specyficzne cechy procesów remodelowania, na przykład większą aktywność komórek w różnych podobszarach, zmiany chorobowe i inne. Ponadto zakładając dolną granicę sztywności o parę rzędów wielkości niższą od górnej można w praktyce wyeliminować w obliczeniach numerycznych wpływ osłabionych beleczek co w przybliżeniu będzie odpowiadało usunięciu niepotrzebnej beleczki.

Sformułowanie to ma poważną zaletę. W przypadku sformułowania ciągłego - jak już było to wcześniej wspomniane - rozwiązanie może dążyć do topologii typu szachownicy. Przyjęcie narzuconej z góry topologii, tak jak to jest zrobiono w przypadku rozpatrywanego tu modelu beleczkowego, eliminuje ten kłopot. Jest to właśnie jeden ze sposobów ominięcia trudności związanej z tym że w przypadku optymalnego projektowania materiału teoretycznym rozwiązaniem problemu jest wielopoziomowy kompozyt (*ang.* multiscale composite), patrz np. prace Bendsøe [10], [9]. Jak się przekonamy dalej, model beleczkowy jest niezwykle prosty i doskonale nadaje się do wykorzystania w obliczeniach numerycznych. Konfiguracje kości otrzymane z symulacji komputerowych przypominają rozwiązania utworzone przez naturę. Wadą tego podejścia jest to że chcąc możliwie dokładnie odwzorować rzeczywistą kość należy użyć w obliczeniach olbrzymią liczbę beleczek, a więc co za tym idzie również i zmiennych sterowania. W przypadku obliczeń zagadnień dwuwymiarowych liczba elementów wynosi kilkadziesiąt tysięcy. Dla obliczeń trójwymiarowych oczywiście rozmiar zadania wzrasta do setek tysięcy czy milionów.

Aktualne wyprowadzenie jest zrobione dla jednorodnego izotropowego materiału będącego budulcem beleczek. W rezultacie otrzymujemy jednak materiał zbudowany z tysięcy mikroskopijnych beleczek o różnej orientacji i sztywności, a więc gdyby chcieć uśredniać (homogenizować) jego własności to w skali makro miałby on własności niejednorodne i anizotropowe. Na początek, aby wyjaśnić dalsze wywody, rozpatrzmy klasyczne zadanie optymalizacji. Założymy że warunki obciążenia oraz warunki podparcia nie zmieniają się w czasie. Aby sformułować zadanie optymalizacji trzeba zdefiniować funkcjonal celu. Przyjmijmy że funkcjonal celu może zależeć od przemieszczeń, odkształceń i naprężeń oraz zmiennej sterowania. W najprostszym przypadku można przyjąć za funkcjonal energię potencjalną, która równocześnie może reprezentować sztywność ciała. Ponieważ nie jest celem tego wyprowadzenia uzyskanie jakiegoś szczególnego, zaawansowanego prawa remodelowania a raczej ilustracja zastosowania hipotezy

optymalnej reakcji do wyprowadzenia przykładowego modelu beleczkowego adaptacji kości dlatego ten prosty funkcjonal może wystarczyć w dalszych rozważaniach.

$$G = \Pi(u) = \int_V U(e_{ij})dV - \int_{S^t} T_i u_i dS^t - \int_{S^u} f_i u_i dV \quad (5.44)$$

gdzie $U = \sigma_{ij}e_{ij}$ oznacza gęstość energii sprężystej.

W optymalizacji konstrukcji należy zdefiniować zmienne decyzyjne (funkcje sterowania), które podlegają zmianom podczas projektowania tak aby funkcjonal celu osiągnął wartość stacjonarną. W aktualnym sformułowaniu zmianom będą podlegały lokalne wartości sztywności beleczek proporcjonalne do modułu Younga E . W bardziej wyrafinowanym sformułowaniu parametry określające mikrostrukturę materiału mogą posłużyć za zmienne decyzyjne w nieskończenie małej komórce i po dokonaniu homogenizacji otrzymuje się anizotropowy niejednorodny materiał. Jak wspomniano tutaj za zmienną decyzyjną przyjmuje się moduł Younga. Zakładamy ponadto że obowiązuje dla materiału liniowe prawo Hooke'a. Aby prawidłowo zdefiniować zadanie optymalizacji należy jeszcze dodać szereg ograniczeń nałożonych na zmienne decyzyjne oraz zmienne stanu. Założymy że moduł Younga powinien być zawarty w pewnych dopuszczalnych granicach. Jest to uzasadnione założenie. Wynika ono z faktu że materiał kości ma strukturę porowatą a porowatość jest zawarta w pewnych granicach, które można określić na podstawie badań. Tak więc możemy napisać że

$$E(x) \geq E_{min} \quad , \quad (5.45)$$

$$E(x) \leq E_{max} \quad . \quad (5.46)$$

Oprócz tych ograniczeń lokalnych zdefiniujemy jeszcze ograniczenie o charakterze globalnym. Jest ono w pewnym sensie miarą ilości materiału.

$$\int_V E(x) dV = E_0 \quad . \quad (5.47)$$

Jak dotąd rozpatrywaliśmy klasyczne sformułowanie zadania optymalizacji, może jedynie z tą różnicą że w optymalizacji konstrukcji raczej rzadko optymalizuje się moduł Younga, gdyż trudno sobie wyobrazić materiał o zmiennym w ciągły sposób module. Jednak poza tym drobnym szczegółem reszta jest standardowa. Sformułowanie dyskutowane tutaj jest bardzo wygodne. Powodem jest wybór szczególnego funkcjonału celu - energii potencjalnej. Dzięki temu, minimum funkcjonału związane z wariacją pola

przemieszczeń jest równocześnie warunkiem równowagi układu, gdyż jak wiemy energia potencjalna osiąga minimum dla kinematycznie dopuszczalnych pól przemieszczeń spełniających równania równowagi.

Dotychczas nic nie mówiliśmy o adaptacji, a więc o jakichkolwiek zmianach w czasie. Teraz zajmiemy się sytuacją gdy interesuje nas reakcja materiału na zmieniające się wolno w czasie obciążenia mechaniczne a co za tym idzie i stan odkształceń i naprężeń. Założmy że materiał reaguje w optymalny sposób odpowiednio do informacji o:

- funkcjonale celu,
- aktualnym stanie mechanicznym,
- aktualnych aktywnych więzach.

Ponieważ podstawowym celem jest maksymalizacja funkcjonułu celu w ramach nałożonych ograniczeń a materiał nic nie wie o przyszłości (np. o obciążeniach w przyszłości) więc aktualna zmiana zmiennej sterowania powinna się odbywać na podstawie informacji o aktualnym stanie mechanicznym i powodować maksymalny chwilowy wzrost funkcjonułu celu. Ale zmienna stanu powinna w ciągły sposób zmieniać się w czasie, nie może ona podlegać nieciągłym skokom. Tak więc aby sformułować właściwie zadanie adaptacji należy przyjąć za zmienną decyzyjną nie jak poprzednio moduł Younga E , lecz jego prędkość \dot{E} . Tak więc należy zmodyfikować poprzednie sformułowanie. Zamiast funkcjonułu celu, który poprzednio przyjęto, założymy że interesuje nas teraz jego prędkość (pochodna po czasie) zaś w roli zmiennej decyzyjnej wystąpi zamiast modułu Younga jego pochodna po czasie.

Do dotychczas zdefiniowanych ograniczeń należy również dołożyć dodatkowe. Po pierwsze trzeba przyjąć że nowe zmienne decyzyjne, a więc prędkości modułu Younga zawierają się w pewnych granicach. Jest to uzasadnione i wynika z obserwacji. Zmiany w kości będące efektem działalności komórek i reakcji chemicznych mają skończone prędkości zawarte w granicach, których nie mogą przekroczyć. Zapiszemy więc nierównościowe ograniczenia w następującej postaci,

$$\dot{E}(x, t) \geq \dot{E}_{min}(t) \quad , \quad (5.48)$$

$$\dot{E}(x, t) \leq \dot{E}_{max}(t) \quad . \quad (5.49)$$

Przyjmijmy również w tym sformułowaniu że współczynnik Poissona w przeciwieństwie do modułu Younga ulega pomijalnie małym zmianom. Zdefiniujemy również globalne ograniczenia.

$$\int_V \dot{E}(x, t) dV = E_1(t) \quad . \quad (5.50)$$

$$\int_V \dot{E}^2(x, t) dV = E_2(t) \quad . \quad (5.51)$$

Te dwa ograniczenia są bardzo ważne, odgrywają w sformułowaniu kluczową rolę i determinują wraz z funkcjonalem celu postać związków opisujących remodelowanie. Pierwsze z równań jest pośrednio odpowiedzialne za ilość dostępnego materiału, a więc za całkowitą masę kości, a raczej za jej zmiany w czasie. Drugie ograniczenie jest proporcjonalne do ilości materiału biorącego udział w remodelowaniu. Tak więc pierwsze z nich opisuje prędkość przyrostu lub ubytku masy kości zaś drugie ilość materii przemieszczającej się z jednych obszarów do innych. Stąd wniosek że dla $E_1(t) = 0$ remodelowanie zachodzi przy stałej masie a jego intensywność zależy od wartości $E(t)_2$. Natomiast ujemnym wartościom $E_1(t)$ odpowiada degeneracja kości i ubytek jej masy (co może być na przykład efektem rozwijającej się osteoporozy). W rzeczywistości to drugie ograniczenie powinno mieć raczej postać nierówności a nie równania, gdyż w niektórych sytuacjach, gdy konfiguracja kości jest bliska optymalnej, te dwa ograniczenia nie mogą być równocześnie spełnione. Wtedy drugie z ograniczeń zapisane w postaci nierówności stawałoby się nieaktywne, funkcjonal by był liniowy względem zmiennej decyzyjnej i zmiany musiałyby zachodzić albo z maksymalną lub z minimalną możliwą prędkością. A zatem otrzymany przy obecnie dyskutowanym sformułowaniu model będzie obowiązywał dla dużych zmian obciążeń gdy konfiguracja kości znajduje się daleko od stanu równowagi biomechanicznej.

Zdefiniowane ograniczenia można dodać do funkcjonala celu stosując wykorzystywaną konsekwentnie w całej pracy metodę mnożników Lagrangea,

$$\begin{aligned} G^* &= \dot{\Pi} + \mu_1 \left(\int_V \dot{E} dV - E_1 \right) + \mu_2 \left(\int_V \dot{E}^2 dV - E_2 \right) + \\ &+ \int_V \eta_1 (\dot{E} - \dot{E}_{min} - a_1^2) dV + \int_V \eta_2 (\dot{E}_{max} - \dot{E} - a_2^2) dV \quad . \end{aligned} \quad (5.52)$$

Ponieważ rozpatrujemy tu model beleczkowy, który polega na tym że tkanka jest w przybliżeniu traktowana jako skomplikowana rama zbudowana z wielkiej ilości beleczek o różnych orientacjach, rozłożonych w przestrzeni, więc energia sprężysta w takim układzie jest sumą energii pochodzącej od zginania oraz rozciągania lub ściskania każdej z beleczek. Oznaczając przez u_i i w_i odpowiednio przemieszczenia poprzeczne do osi i -tej belki i podłużne w lokalnym układzie współrzędnych związanym z i -tą beleczką

energię sprężystą będącą składnikiem energii potencjalnej Π występującej we wzorze (5.52) można przedstawić jako sumę energii poszczególnych beleczek,

$$U = \sum_{i=1}^{N_b} \left[\frac{1}{2} \int_0^{L_i} E^i J u_i'' u_i'' ds + \frac{1}{2} \int_0^{L_i} E^i A w_i' w_i' ds \right], \quad (5.53)$$

gdzie J i A oznaczają odpowiednio moment bezwładności przekroju i pole przekroju i -tej beleczki, E^i jest modułem Younga w i -tej beleczce, L_i oznacza długość beleczki zaś N_b jest całkowitą liczbą beleczek. Jak łatwo sprawdzić pierwsza wariacja tego funkcjonału odpowiadająca wariacji prędkości zmiennej stanu, a więc wariacji prędkości pól przemieszczeń się zeruje gdyż powinny być spełnione równania równowagi. Wariacja funkcjonału odpowiadająca zmianom zmiennej stanu też się zeruje gdyż układ musi również spełniać równania równowagi zróżniczkowane po czasie. Wariacja względem mnożników Lagrangea oraz dodatkowych zmiennych “slack variables” wprowadzonych by zamienić ograniczenia nierównościowe na równania dostarcza komplet ograniczeń. Wreszcie z warunku stacjonarności funkcjonału, pierwszej jego wariacji przyrównanej do zera wynika że,

$$\frac{\partial \dot{U}}{\partial \dot{E}} + \mu_1(t) + 2\mu_2(t)\dot{E}(x,t) + \eta_1(x,t) - \eta_2(x,t) = 0 \quad . \quad (5.54)$$

Jest to równanie remodelowania, które musi być spełnione w każdej beleczce z których zbudowany jest materiał kości (dla skrócenia notacji pominięto tu indeksy odpowiadające i -tej beleczce). Wynika z niego reguła zmian modułu Younga określającego sztywność beleczek. W powyższym równaniu μ_1 , μ_2 , η_1 , η_2 oznaczają mnożniki Lagrangea a a_1 , a_2 są dodatkowymi zmiennymi “slack variables”. W symulacjach komputerowych aby wykorzystać to “prawo remodelowania” można założyć że kość jest zbudowana z wielkiej liczby bardzo małych beleczek połączonych ze sobą końcami i tworzących strukturę typu skomplikowanej ramy. Dzięki temu możemy wykorzystać w powyższym równaniu remodelowania wcześniej przytoczone związki opisujące energię sprężystą w beleczkach pochodzącą od zginania i rozciągania.

Stosując regułę zmian modułu Younga zapisaną w równaniu (5.54) można przeprowadzić obliczenia i prześledzić zmiany sztywności beleczek w czasie w odpowiedzi na zmienne obciążenia mechaniczne. Takie symulacje były przeprowadzone a niektóre z wyników są zaprezentowane w jed-

nym z następnych rozdziałów. Otrzymywane struktury kości do złudzenia przypominają obrazy otrzymane po przecięciu prawdziwych kości.

5.3.3 Model oparty na mechanizmach oddziaływań międzykomórkowych

Istnieją sytuacje gdy uproszczone modele fenomenologiczne nie wystarczają w badaniach teoretycznych czy obliczeniach do zastosowań praktycznych i trzeba sięgnąć po metody umożliwiające skonstruowanie takiego modelu, który choć w części uwzględnia mechanizmy jakie znajdują się na drodze pomiędzy sygnałem (bodźcem) a wyjściem układu (adaptacyjną reakcją kości). Przykładem takiego modelu, wciąż bardzo prymitywnego w porównaniu z prawdziwą sytuacją w żywej tkance, jest model dyskutowany w tym paragrafie, patrz również [119]. Jest on równocześnie ilustracją zastosowania hipotezy optymalnej reakcji do wyprowadzenia związków rządzących adaptacyjnymi procesami w kości uwzględniających najważniejsze z efektów biologicznych które za te procesy są odpowiedzialne. Przy zastosowaniu hipotezy optymalnej reakcji sposób postępowania jest zawsze podobny i składa się, tak jaki i w przypadku modeli wyprowadzonych w poprzednich częściach, z kilku zasadniczych elementów. Składają się na nie między innymi: wybór zmiennych decyzyjnych, założenie funkcjonału jakości, obliczenie funkcjonału celu w oparciu o hipotezę optymalnej reakcji, wybór odpowiednich ograniczeń, zbudowanie rozszerzonego funkcjonału celu, obliczenie pierwszej wariacji funkcjonału celu w celu wyprowadzenia związków remodelowania, patrz również [114, 116] gdzie zastosowano podobny schemat do wyprowadzenia związków remodelowania dla modelu beleczkowego. W poprzednich rozdziałach omówiono rolę wyspecjalizowanych komórek w procesach adaptacyjnej przebudowy tkanki kostnej. Wiadomo już że osteocyty, które porożrzucane są w tkance kostnej w macierzy międzykomórkowej, odczuwają stan obciążeń kości i przekazują właściwe sygnały do osteoblastów i osteoklastów odpowiedzialnych odpowiednio za syntezę i resorpcję tkanki. Osteocyty są ze sobą (i z powierzchnią kości gdzie mogą znajdować się osteoblasty i osteoklasty) połączone przy pomocy wypustek cytoplazmatycznych ułożonych w kanalikach. Tak więc można przypuszczać że informacje docierające do konkretnej komórki osteoblastycznej czy osteoklastycznej pochodzą nie od jakiegoś jednego, wybranego osteocytu lecz że jest to sygnał zebrany z osteocytów znajdujących się w otoczeniu. Również wydaje się uzasadnionym założenie że sygnał wysyłany przez osteocyt maleje wraz z odległością na którą jest przesyłany

do odbiorcy (czyli do osteoblastów lub osteoklastów). Wprawdzie nie wiadomo jeszcze dokładnie co konkretnie odczuwają osteoklasty, było to już przedmiotem dyskusji w jednym z poprzednich rozdziałów, ale wydaje się że jedną z możliwości jakie ewentualnie można by zaakceptować jest założenie że lokalna wartość gęstości energii sprężystej jest proporcjonalna do bodźca mechanicznego odczuwanego przez osteocyt. Można oczywiście próbować znaleźć inne miary i nic nie stoi na przeszkodzie aby - gdyby ktoś zaproponował coś innego, lepszego - użyć taką lepszą miarę bodźca w sformułowaniu opartym na hipotezie optymalnej reakcji, które jest tu dyskutowane. Wyprowadzony poniżej model adaptacyjnej przebudowy struktury tkanki kostnej może być interpretowany jako uogólnienie wcześniej zaproponowanego modelu, patrz Mullender *et al.* [136, 139]. Uwidacznia się tu jedna z zalet sformułowania opartego na hipotezie optymalnej reakcji kości będącego przedmiotem niniejszej pracy - po pierwsze umożliwia ono formalne *wyprowadzenie* modeli które nieraz mogą być interpretowane jako uogólnienie modeli *postulowanych* przez innych autorów, zaś po drugie - z faktu że związki są wyprowadzone w formalny sposób i wynikają z warunku ekstremum pewnego funkcjonału można wyciągnąć dodatkowe wnioski, które mogą być istotne w procesie poznawania i rozumienia istoty zjawiska adaptacji kości. Fakt ekstremalizacji funkcjonału może być również wykorzystany przy konstruowaniu numerycznych algorytmów do komputerowych symulacji przebiegu procesu adaptacji. Co więcej, w efekcie formalnego wyprowadzenia warunków na ekstremum funkcjonału celu otrzymujemy szereg związków, z których jeden może pokrywać się, lub być podobny do postulowanego prawa przez innych autorów, zaś pozostałe go uzupełniają. Dopiero ten komplet równań i nierówności reprezentuje pełne prawo remodelowania. Jak więc widać postulując jakieś związki remodelowania zawsze narażamy się na niebezpieczeństwo że opiszemy jedynie jakiś szczególny przypadek czy sytuację. Formalne wyprowadzenie związków oczywiście nie gwarantuje że otrzymamy model obejmujący sobą wszystko, ale przynajmniej w ramach przyjętych założeń wyprowadzimy komplet niezbędnych związków i o żadnym z nich nie mamy możliwości zapomnieć.

Hipoteza o mechanizmie kontrolującym procesy przebudowy tkanki kostnej opartym na oddziaływaniach pomiędzy osteocytami, komórkami-czujnikami a komórkami-robotnikami, osteoblastami i osteoklastami był zaproponowany i dyskutowany w wielu pracach, patrz np. Lanyon [112], Weinbaum *et al.* [204], Cowin *et al.* [47], Mullender *et al.* [139, 136, 138]. Wyprowadzenie modelu według przedstawionego wcześniej schematu wy-

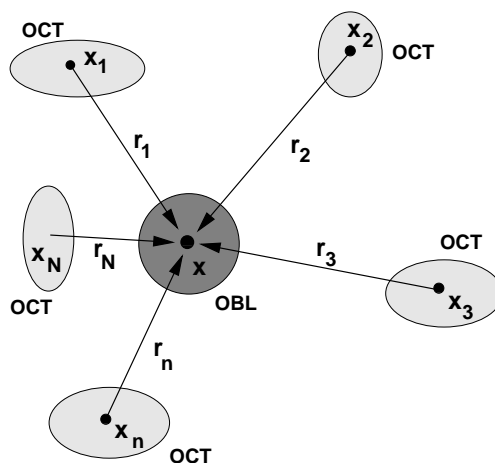
maga wprowadzenia pewnych pojęć. Zdefiniujemy na początku trzy, na razie abstrakcyjne wielkości a mianowicie *moc remodelowania* $P(t)$ która jest iloczynem *siły remodelującej* F i *prędkości remodelowania* \dot{z} .

$$P(t) = \int_{\Omega} \dot{z}(\mathbf{x}, t) F(\mathbf{x}, t) d\Omega \quad . \quad (5.55)$$

W powyższym równaniu Ω oznacza obszar rozpatrywanego ciała. Wszystkie te trzy wielkości na razie nie są zdefiniowane i nie reprezentują sobą konkretnych wielkości fizycznych. Ich nazwy przyjęto umownie, tak aby przez analogię do klasycznych układów mechanicznych można było łatwiej zrozumieć przyjęty tok myślenia. Ich interpretacja fizyczna jest zależna od wybranego funkcjonału jakości i zmiennych decyzyjnych. W dyskutowanym tu sformułowaniu chodzi nam o to że zgodnie z założoną hipotezą optymalnej reakcji kości powinniśmy określić na początku prędkość funkcjonału jakości. Jeśli wartość samego funkcjonału jakości określa nam jakość rozpatrywanego układu to znaczy dla większych wartości funkcjonału układ jest lepszy a dla mniejszych gorszy, to zgodnie z tą hipotezą w danym momencie układ powinien tak zareagować na odczuwane przez osteocyty warunki aby zmaksymalizować prędkość funkcjonału jakości. W ten sposób układ w ramach ograniczeń jakie są nałożone na zmienne decyzyjne, ich prędkości oraz zmienne stanu i ich prędkości reaguje w optymalny sposób, tzn. podąża do lokalnego maksimum funkcjonału jakości w kierunku wyznaczonym przez największy gradient. Tak więc układ nie jest optymalny, gdyż jego aktualna konfiguracja nie pokrywa się z optymalną konfiguracją wynikającą z warunków optymalności dla wybranego funkcjonału porównawczego, tym bardziej że optymalne rozwiązanie wciąż się zmienia wraz ze zmianami warunków obciążenia (i ew. innych warunków będących efektem procesów biologicznych, na przykład zmian chorobowych, leczenia farmakologicznego itp.). Jednak reaguje on w taki sposób aby jak najszybciej podążać w kierunku aktualnego optymalnego rozwiązania. Można by to sobie wyobrazić następująco. Rozpatrzmy przestrzeń zmiennych decyzyjnych. Konkretny punkt w tej przestrzeni reprezentuje jakąś konkretną konfigurację kości zdefiniowaną przez wartości zmiennych decyzyjnych definiujących strukturę kości. Tak więc w danej chwili, dla aktualnej konfiguracji kości można znaleźć punkt który ją reprezentuje. Jakiś inny punkt w tej przestrzeni definiuje zbiór wartości parametrów decyzyjnych, które określają optymalną konfigurację kości w tej chwili (a więc dla aktualnych warunków obciążenia i biologicznych). Z upływem czasu oba te punkty zmieniają swe położenia - punkt reprezentujący optymalne rozwiązanie

przemieszcza się bo zmieniają się obciążenia i inne warunki determinujące optymalną konfigurację, a punkt reprezentujący stan aktualny podąża za nim starając się jak najszybciej do niego zbliżyć.

Trzy wprowadzone wcześniej zmienne, a więc moc remodelowania P , siła remodelująca F i prędkość remodelowania \dot{z} mają na razie znaczenie czysto abstrakcyjne gdyż ich interpretacja zależy od wyboru bodźca, który może mieć różny charakter, czasem nawet niekoniecznie mechaniczny. Tak więc dyskusja w ogólnym przypadku jest utrudniona. W szczególnym przypadku jaki jest przedmiotem aktualnych rozważań, ze względu na wybór bodźca ta interpretacja jest łatwiejsza. Ponieważ koncentrujemy się tu głównie na efektach mechanicznych możemy założyć że funkcją charakteryzującą materiał jest moduł Younga $E(x, t)$. Dzięki temu nie musimy sformułowania zawęzić poprzez przyjęcie szczególnej postaci związku pomiędzy gęstością materiału czy jego mikrostrukturą a modułem Younga. Można jednak, gdyby zaszła taka potrzeba, znając rozkład modułu Younga w przestrzeni, wykorzystać któryś ze znanych związków i wyznaczyć odpowiadający mu rozkład gęstości materiału.



Rys. 5.3: Schemat zbierania przez komórkę kościotwórczą lub kościogubną (OBL) położoną w punkcie o współrzędnej x sygnałów z osteocytów (OCT) w punktach x_n . Sygnały docierające do komórki OBL zależą od odległości r_n .

Założymy że materiał - budulec kości jest izotropowy, w razie potrzeby

łatwo jest uogólnić te rozważania na przypadek anizotropowy. Przyjmijmy również że przemieszczenia są małe i nie wpływają w istotny sposób na stan obciążeń mechanicznych. Za zmienną charakteryzującą prędkość remodelowania przyjmijmy pochodną po czasie modułu Younga.

$$\dot{z}(\mathbf{x}, t) = \dot{E}(\mathbf{x}, t) = \frac{dE(\mathbf{x}, t)}{dt} \quad . \quad (5.56)$$

gdzie $E(\mathbf{x}, t) = E^{ph}(\mathbf{x}, t)/E^{ph}(\mathbf{x}, 0)$ jest bezwymiarowym modułem Younga, i $E^{ph}(\mathbf{x}, t)$ oznacza aktualną wartość modułu Younga. Wtedy prędkość remodelowania ma wymiar odwrotności czasu s^{-1} . Siła remodelowania jest sumą sygnałów z N liczby osteocytów położonych w punktach o współrzędnych \mathbf{x}_n zebranych poprzez komórki odpowiedzialne za przebudowę kości położone w \mathbf{x} ,

$$F(\mathbf{x}, t) = \sum_{n=1}^N S(\mathbf{x}, \mathbf{x}_n, t) \quad , \quad (5.57)$$

zaś sygnał dochodzący do komórek kościogubnych i kościotwórczych z n -tego osteocytu jest zapisany przy pomocy związku zaproponowanego wcześniej w pracach [139, 136, 137, 138],

$$S(\mathbf{x}, \mathbf{x}_n, t) = [S_n(\mathbf{x}_n, t) - S_0]\Phi(r_n(\mathbf{x})) \quad , \quad (5.58)$$

gdzie S_0 oznacza fizjologiczną wartość bodźca w stanie równowagi, $S_n(\mathbf{x}_n, t)$ jest wartością sygnału odczuwanego przez n -ty osteocyt położony w punkcie o współrzędnej \mathbf{x}_n . Funkcja wpływu $\Phi(r_n(\mathbf{x}))$ określa przestrzenny rozkład oddziaływania osteocytów na inne komórki (osteoblasty i osteoklasty) i jej wartości maleją wraz z odległością pomiędzy komórkami $r_n(\mathbf{x})$, patrz Rys. 5.3.

W prezentowanym sformułowaniu istnieje możliwość wyboru różnych funkcji definiujących bodziec. Mogą one być udoskonalane w miarę jak nasza wiedza dotycząca remodelowania kości będzie rosła. W tych rozważaniach, aby odnieść się do innych prac jako bodziec przyjmijmy gęstość energii sprężystej. $V(\mathbf{x}_n, t)$

$$S_n(\mathbf{x}_n, t) = V(\mathbf{x}_n, t) = \frac{1}{2}C_{ijkl}(\mathbf{x}_n, t)e_{ij}(\mathbf{x}_n, t)e_{kl}(\mathbf{x}_n, t) \quad . \quad (5.59)$$

Założenie o zanikającym wraz z odległością wpływie osteocytów na komór-

ki kościotwórcze i kościogubne ma swe uzasadnienie. W zależności od fizycznych, chemicznych i innych efektów odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów z osteocytów do komórek odpowiedzialnych za przebudowę tkanki można sformułować odpowiednie związki matematyczne z których będzie wynikać funkcja $\Phi(r_n(\mathbf{x}))$. W niniejszych rozważaniach dla uproszczenia dyskusji, zamiast głębszych studiów są wykorzystane dwie funkcje, które potem były użyte w testach numerycznych, a mianowicie

$$\Phi(r_n(\mathbf{x})) = D/r_n(\mathbf{x}) \quad (5.60)$$

i

$$\Phi(r_n(\mathbf{x})) = \exp(-r_n(\mathbf{x})/D) \quad (5.61)$$

W równaniach (5.60) i (5.61) przez $r_n(\mathbf{x})$ oznaczono odległość od n -tego osteocytu zlokalizowanego w \mathbf{x} , a D reprezentuje charakterystyczny wymiar. W przypadku funkcji (5.60) D może na przykład reprezentować rozmiar osteocytu. I wtedy $r_n(\mathbf{x}) \neq 0$. Dla drugiej z zaproponowanych funkcji (5.61), według [136] D może być taką odległością dla której wpływ osteocytu spada do wartości $\exp(-1)$. Z tych rozważań wynika również prosta interpretacja zdefiniowanych wcześniej funkcji. Siła remodelowania ma teraz wymiar Nm^{-2} a moc remodelowania ma wymiar Nms^{-1} i ma charakter mocy mechanicznej.

Według hipotezy optymalnej reakcji żeby zapewnić optymalną reakcję kości moc remodelowania powinna osiągać ekstremum w każdej chwili czasu. Oczywiście wariacje struktury kości nie są całkiem dowolne. Dlatego trzeba sformułować dodatkowe ograniczenia tak by uwzględnić różne ważne efekty. Mogą one mieć różnoraki charakter lecz muszą się dać opisać przy pomocy związków matematycznych. W tym przykładzie uwzględnione są jedynie proste ograniczenia, ale w przyszłości nic nie stoi na przeszkodzie aby w miarę poszerzania naszej wiedzy o procesach zachodzących w kościach włączyć do sformułowania przy użyciu mnożników Lagrangea dodatkowe zależności odpowiedzialne za nowe efekty. Zdefiniujemy ograniczenia na funkcję sterowania $\dot{E}(\mathbf{x}, t)$. Na początku przytoczymy dwa globalne (całkowe) ograniczenia. Pierwsze z nich jest pośrednio odpowiedzialne za szybkość zmian całkowitej ilości materiału, czy całkowitej masy kości. Zaś drugie - za całkowitą ilość materiału biorącego aktualnie udział w zachodzących zmianach.

$$\int_{\Omega} \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega = A_0(t) \quad , \quad (5.62)$$

$$\int_{\Omega} \dot{E}^2(\mathbf{x}, t) d\Omega = B_0(t) \quad . \quad (5.63)$$

Następne cztery nierówności reprezentują więzy nałożone na prędkość modułu Younga. Nierówności (5.64) i (5.65) nakładają minimalną i maksymalną granicę na \dot{E} ,

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) \leq \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t) \quad , \quad (5.64)$$

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) \geq \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t) \quad , \quad (5.65)$$

podczas gdy następne dwie są użyte aby kontrolować kierunek zmian zmiennej sterowania w pobliżu dopuszczalnych granic, gdy wartość modułu Younga dostaje się w otoczenie Θ minimalnej lub maksymalnej wartości $E_{min}(\mathbf{x}, t)$ i $E_{max}(\mathbf{x}, t)$. Te graniczne wielkości są związane z mechanicznymi własnościami ośrodka wypełniającego pory w kości gąbczastej i mocnym materiałem z którego zbudowana jest kość zbita.

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) H(E_{min}(\mathbf{x}, t) + \Theta - E(\mathbf{x}, t)) \geq 0 \quad , \quad (5.66)$$

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) H(E(\mathbf{x}, t) - E_{max}(\mathbf{x}, t) + \Theta) \leq 0 \quad . \quad (5.67)$$

W związkach (5.66) i (5.67) $H(\cdot)$ oznacza funkcję skokową taką że, $H(x) = 1$ dla $x > 0$, $H(x) = 0$ dla $x \leq 0$. Aby zdefiniować ostatnie ograniczenie przytoczymy tu definicję energii potencjalnej.

$$\pi = \int_{\Omega} V d\Omega - \int_{S_T} T_i u_i dS \quad , \quad (5.68)$$

gdzie pierwszy z wyrazów po prawej stronie znaku równości oznacza energię sprężystą, drugi - pracę sił zewnętrznych. Policzymy teraz prędkość energii potencjalnej:

$$\begin{aligned} \Pi = \frac{d\pi}{dt} &= \frac{1}{2} \int_{\Omega} \dot{C}_{ijkl}(\mathbf{x}, t) e_{ij}(\mathbf{x}, t) e_{kl}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\ &+ \int_{\Omega} C_{ijkl}(\mathbf{x}, t) e_{ij}(\mathbf{x}, t) \dot{e}_{kl}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\ &- \int_{S_T} \dot{T}_i(\mathbf{x}, t) u_i(\mathbf{x}, t) dS - \int_{S_T} T_i(\mathbf{x}, t) \dot{u}_i(\mathbf{x}, t) dS \quad . \end{aligned} \quad (5.69)$$

Z zasady prac wirtualnych wynika że,

$$\delta_{\mathbf{u}}\Pi(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) = \delta_{\dot{\mathbf{u}}}\Pi(\mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}) = 0 \quad (5.70)$$

gdzie przez $\delta_y\Phi(y)$ oznaczono wariację funkcjonału $\Phi(y)$ odpowiadającą zmianom funkcji $y(\mathbf{x}, t)$. Przepiszemy również ograniczenia nierównościami (5.64-5.67) zamieniając je na równości przy użyciu dodatkowych zmiennych “slack variables” $\alpha_1(\mathbf{x}, t)$, $\alpha_2(\mathbf{x}, t)$, $\beta_1(\mathbf{x}, t)$, $\beta_2(\mathbf{x}, t)$ i dodamy je wraz z ograniczeniami (5.62), (5.63), (5.70) do funkcjonału celu (5.55) stosując mnożniki Lagrangea $\eta_1(\mathbf{x}, t)$, $\eta_2(\mathbf{x}, t)$, $\eta_3(\mathbf{x}, t)$, $\eta_4(\mathbf{x}, t)$, $\mu_1(t)$, $\mu_2(t)$, λ_1 , λ_2 ,

$$\begin{aligned} C = & \int_{\Omega} \dot{E}(\mathbf{x}, t)F(\mathbf{x}, t)d\Omega + \lambda_1\delta_{\mathbf{u}}\Pi + \lambda_2\delta_{\dot{\mathbf{u}}}\Pi + \mu_1(t)\left[\int_{\Omega} \dot{E}(\mathbf{x}, t)d\Omega + \right. \\ & - A_0(t)] + \mu_2(t)\left[\int_{\Omega} \dot{E}^2(\mathbf{x}, t)d\Omega - B_0(t)\right] + \int_{\Omega} \eta_1(\mathbf{x}, t)[\dot{E}(\mathbf{x}, t) + \\ & - \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t) + \alpha_1^2(\mathbf{x}, t)]d\Omega + \int_{\Omega} \eta_2(\mathbf{x}, t)[\dot{E}(\mathbf{x}, t) + \\ & - \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t) - \alpha_2^2(\mathbf{x}, t)]d\Omega + \int_{\Omega} \eta_3(\mathbf{x}, t)[\dot{E}(\mathbf{x}, t) H(E_{min}(\mathbf{x}, t) + \\ & + \Theta - E(\mathbf{x}, t)) - \beta_1^2(\mathbf{x}, t)]d\Omega + \int_{\Omega} \eta_4(\mathbf{x}, t)[\dot{E}(\mathbf{x}, t) H(E(\mathbf{x}, t) + \\ & - E_{max}(\mathbf{x}, t) + \Theta - \beta_2^2(\mathbf{x}, t))]d\Omega . \end{aligned} \quad (5.71)$$

Z warunku stacjonarności tego rozszerzonego funkcjonału celu wynika że,

$$\delta C(\dot{E}, \mathbf{u}, \dot{\mathbf{u}}, \mathbf{u}^a, \dot{\mathbf{u}}^a, \text{mnożniki Lagrangea, slack variables}) = 0 \quad (5.72)$$

gdzie $\mathbf{u}^a = \lambda_1\delta\mathbf{u}$ i $\dot{\mathbf{u}}^a = \lambda_2\delta\dot{\mathbf{u}}$ oznaczają pola przemieszczeń i prędkości pól przemieszczeń układu sprzężonego. Jak widać pola sprzężone są proporcjonalne do kinematycznie dopuszczalnych wariacji związanych z nimi pól podstawowych. Tę obserwację można potem wykorzystać w celu uproszczenia wyprowadzonego “prawa remodelowania”. Ponieważ zmienne w (5.72) możemy teraz traktować jako niezależne od siebie otrzymujemy z warunków stacjonarności funkcjonału C układ równań i nierówności odpowiadających za optymalne rozwiązanie. Wariacja funkcjonału względem \mathbf{u} , $\dot{\mathbf{u}}$, \mathbf{u}^a i $\dot{\mathbf{u}}^a$ przyrównana do zera zapewnia równania równowagi

i te równania zróżniczkowane po czasie dla obu układów, podstawowego i sprzężonego. Z wariacji C związanej z wariacjami mnożników Lagrangea wynikają ograniczenia, które wcześniej sformułowaliśmy. Wariacja funkcjonału odpowiadająca zmianom dodatkowo wprowadzonych funkcji “slack variables” zapewnia mechanizm przełączania.

$$\begin{aligned} \eta_1(\mathbf{x}, t) \alpha_1(\mathbf{x}, t) = 0 \quad , \quad \eta_2(\mathbf{x}, t) \alpha_2(\mathbf{x}, t) = 0 \quad , \\ \eta_3(\mathbf{x}, t) \beta_1(\mathbf{x}, t) = 0 \quad , \quad \eta_4(\mathbf{x}, t) \beta_2(\mathbf{x}, t) = 0 \quad . \end{aligned} \quad (5.73)$$

I wreszcie, wariacja C odpowiadająca wariacjom zmiennej decyzyjnej \dot{E} dostarcza “prawo remodelowania”. Dla zilustrowania toku postępowania policzmy dla przykładu wariację $\delta_{\dot{u}}C$:

$$\begin{aligned} \delta_{\dot{u}}C = \int_{\Omega} C_{ijkl}(\mathbf{x}, t) e_{ij}^a(\mathbf{x}, t) \delta \dot{e}_{kl}(\mathbf{x}, t) d\Omega = \\ \int_{S_T} \sigma_{kl}^a(\mathbf{x}, t) \nu_l \delta u_k dS + \int_{\Omega} \sigma_{kl,l}^a(\mathbf{x}, t) \delta u_k d\Omega = 0 \quad , \end{aligned} \quad (5.74)$$

gdzie σ_{kl}^a oznacza naprężenia w układzie sprzężonym a ν jest wektorem normalnym do powierzchni S_T . W powyższym przekształceniu wykorzystano twierdzenia Greena oraz związek pomiędzy przemieszczeniami i odkształceniami.

Aby spełnić warunek (5.74) musi być spełnione równanie równowagi układu sprzężonego. W podobny sposób wyprowadza się pozostałe równania równowagi układów podstawowego i sprzężonego. Ważnej obserwacji można dokonać na podstawie (5.74) oraz faktu że $u_i^a(\mathbf{x}, t)$ jest proporcjonalne do kinematycznie dopuszczalnej wariacji pól związanych z układem podstawowym. Można sprawdzić że $u_i^a(\mathbf{x}, t) \equiv 0$ w Ω . Skoncentrujmy się teraz na wyprowadzeniu “prawa remodelowania”. Aby to zrobić trzeba policzyć wariację C odpowiadającą $\delta \dot{E}(\mathbf{x}, t)$:

$$\begin{aligned} \delta_{\dot{E}}C = \int_{\Omega} \sum_{n=1}^N \Phi(r_n(\mathbf{x})) \left[\frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}_n, t) e_{ij}(\mathbf{x}_n, t) e_{kl}(\mathbf{x}_n, t) + \right. \\ \left. - S_0 \right] \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \int_{\Omega} \frac{\partial \dot{C}_{ijkl}(\mathbf{x}, t)}{\partial \dot{E}(\mathbf{x}, t)} e_{ij}(\mathbf{x}, t) e_{kl}^a(\mathbf{x}, t) \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\ + \int_{\Omega} \mu_1(t) \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \int_{\Omega} 2\mu_2(t) \dot{E}(\mathbf{x}, t) \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\ + \int_{\Omega} \eta_1(\mathbf{x}, t) \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \int_{\Omega} \eta_2(\mathbf{x}, t) \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \end{aligned} \quad (5.75)$$

$$\begin{aligned}
& + \int_{\Omega} \eta_3(\mathbf{x}, t) H(E_{min}(\mathbf{x}, t) + \Theta - E(\mathbf{x}, t)) \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega + \\
& + \int_{\Omega} \eta_4(\mathbf{x}, t) H(E(\mathbf{x}, t) - E_{max}(\mathbf{x}, t) + \Theta) \delta \dot{E}(\mathbf{x}, t) d\Omega = 0
\end{aligned}$$

Uwzględniając ograniczenia oraz wyprowadzony warunek (5.75) zerowania się pierwszej wariacji funkcjonału, i wprowadzając następującą notację

$$\Xi = \sum_{n=1}^N \Phi(r_n(\mathbf{x})) \left[\frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}_n, t) e_{ij}(\mathbf{x}_n, t) e_{kl}(\mathbf{x}_n, t) - S_0 \right] \quad (5.76)$$

możemy otrzymać z warunku stacjonarności rozpatrywanego funkcjonału “prawo remdelowania”:

przypadek a: $E_{min}(\mathbf{x}, t) + \Theta < E(\mathbf{x}, t) < E_{max}(\mathbf{x}, t) - \Theta$:

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} \quad (5.77)$$

$$\text{dla } \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t) < -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} < \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t)$$

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t) \quad \text{dla } \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t) \geq -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)}$$

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t) \quad \text{dla } \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t) \leq -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)}$$

przypadek b: $E(\mathbf{x}, t) \leq E_{min}(\mathbf{x}, t) + \Theta$:

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = 0 \quad \text{dla } -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} \leq 0$$

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} \quad (5.78)$$

$$\text{dla } 0 < -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} < \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t)$$

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t) \quad \text{dla } \hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t) \leq -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)}$$

przypadek c: $E_{max}(\mathbf{x}, t) - \Theta \leq E(\mathbf{x}, t)$:

$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = 0 \quad \text{dla } -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} \geq 0$$

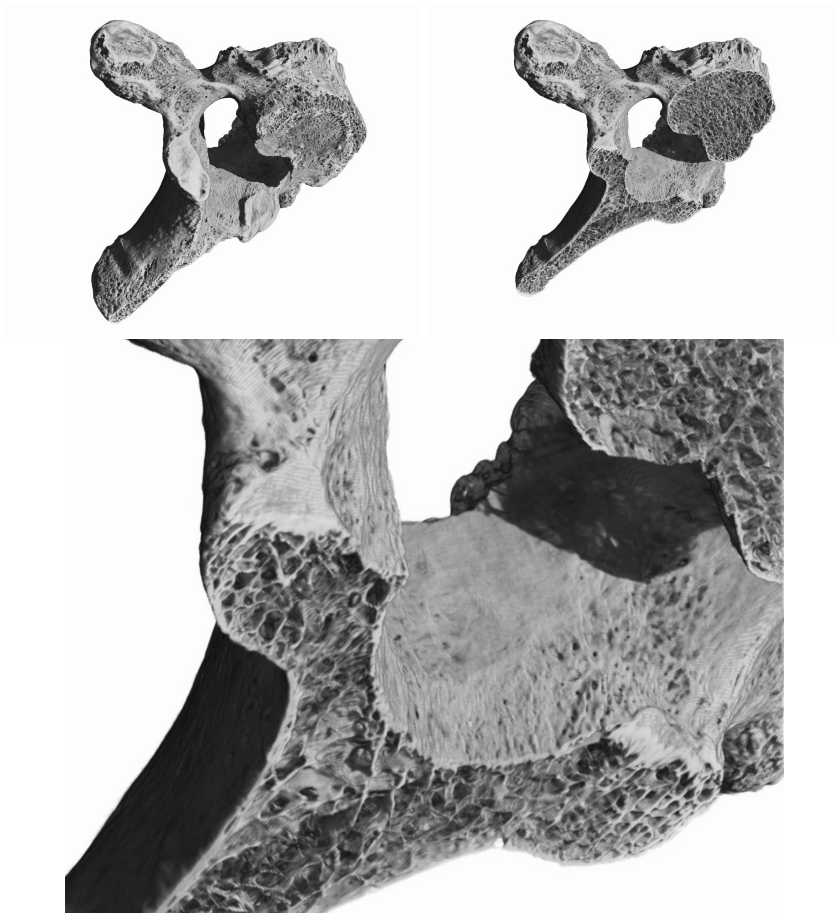
$$\dot{E}(\mathbf{x}, t) = -\frac{1}{2\mu_2(t)} \Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} \quad (5.79)$$

$$\begin{aligned}
 & \text{dla } \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t) < -\frac{1}{2\mu_2(t)}\Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} < 0 \\
 \dot{E}(\mathbf{x}, t) & = \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t) \text{ dla } -\frac{1}{2\mu_2(t)}\Xi - \frac{\mu_1(t)}{2\mu_2(t)} \leq \hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t)
 \end{aligned}$$

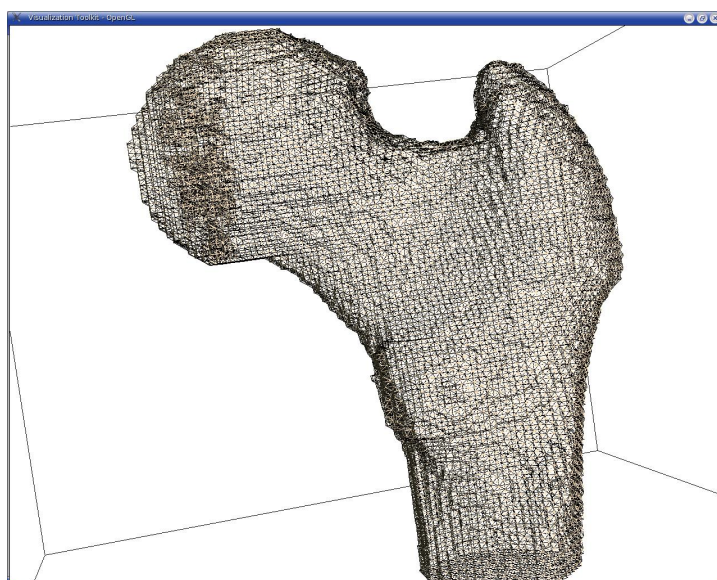
Mnożniki Lagrangea μ_1 i μ_2 mogą być wyznaczone wykorzystując globalne ograniczenia (5.62) i (5.63). Związki (5.77-5.79) definiują zmiany w czasie modułu Younga spowodowane obciążeniami mechanicznymi i nałożonymi dodatkowymi ograniczeniami

W praktyce ograniczenia dołączone do funkcjonału celu - w naszym przypadku związki (5.62-5.67), odgrywają pierwszoplanową rolę w sformułowaniu problemu, ostateczna postać związków remodelowania jest w dużym stopniu uzależniona od tego jakich użyjemy ograniczeń. Z drugiej strony ograniczenia dołączane w formalny sposób do funkcjonału celu są wygodnym sposobem na uwzględnienie w sformułowaniu różnych efektów czy mechanizmów. W ten sposób można na przykład niezwykle prosto modelować efekty związane z rozwojem osteoporozy poprzez odpowiednią definicję funkcji $A_0(t)$ w związku (5.62). Dzięki sformułowaniu dodatkowych równań opisujących takie efekty jak na przykład produkcja hormonów odpowiedzialnych za aktywność komórek, wpływ środków farmakologicznych, czy stymulacja kości sygnałami fizycznymi (pola elektromagnetyczne, naświetlanie laserami i inne) możemy uwzględnić dodatkowe efekty i wyprowadzić odpowiednie "prawo remodelowania".

Warto również wspomnieć że wyprowadzone tu prawo remodelowania może być w pewnym sensie traktowane jako uogólnienie zaproponowanego wcześniej w pracach Mullendera i współautorów popularnego modelu adaptacji, [136]. Związki (5.77-5.79) mogą być przekształcone do tej uproszczonej postaci jeśli zostanie pominięte globalne ograniczenie (5.62) wykorzystane do kontroli całkowitej ilości materiału. Inne kombinacje użytych ograniczeń prowadzą do różnych wersji "prawa remodelowania". Na przykład ciekawy przypadek reprezentuje sytuacja gdy drugi z całkowych warunków jest pominięty (5.63). Wtedy lokalne zmiany modułu Younga muszą zachodzić albo z maksymalną $\hat{E}_{max}(\mathbf{x}, t)$ albo z minimalną prędkością $\hat{E}_{min}(\mathbf{x}, t)$ w zależności od znaku wrażliwości rozpatrywanego funkcjonału determinującego syntezę lub resorpcję tkanki.



Rys. 5.4: Obrazy ludzkiego kręgu otrzymane przy pomocy mikrotomografu komputerowego nanotom CT firmy phoenix|x-ray z rozdzielczością 24 mikrometra (dzięki uprzejmości dr. André Egbert).



Rys. 5.5: Siatka elementów skończonych części kości udowej otrzymana na podstawie skanu tomograficznego. Liczba elementów - ponad pół miliona. (Model otrzymany w ramach pracy magisterskiej mgr. K. Kubiesa i mgr. A. Stasiak, promotor - T. Lekszycki).

5.4 Problemy identyfikacji związane z modelowaniem adaptacji kości

Problemy identyfikacji nie są tu szerzej omawiane gdyż jest to bardzo szeroki materiał nie będący przedmiotem niniejszej pracy. Dyskusję niektórych z zagadnień związanych z tą tematyką można znaleźć w pracach Będzińskiego i współautorów, patrz np. [23], [21], [19], patrz również Fung [70] i Cowin [45, 42], Świążkowski *et al* [212], Skalski *et al.* [192]. Tutaj wspomnimy tylko bardzo krótko o metodzie bardzo przydatnej w badaniu trójwymiarowych struktur, co jest ważnym elementem mogącym posłużyć do weryfikacji modeli opisujących procesy przebudowy tkanki. Metoda o której mowa to tomografia komputerowa, a raczej jej wersja przystosowana do badania mikrostruktur - mikro-tomografia komputerowa. Opis zasady działania urządzeń można z łatwością znaleźć zarówno w literaturze jak i w internecie dlatego nie poświęcono tu miejsca na taką dyskusję. Natomiast ważną informacją, która wymaga podkreślenia jest fakt że obecnie dostępne mikrotomografy umożliwiają skanowanie i odtworzenie mikrostruktury obiektów w trzech wymiarach z rozdzielczością ok $5\mu m$. Ostatnio pojawiły się również tak zwane nano-tomografy które zapewniają rozdzielczość rzędu ułamka mikrona. Te nowoczesne technologie stwarzają zupełnie nowe możliwości w badaniach i modelowaniu mikrostruktur tkankowych. Umożliwiają one zarówno badanie gęstości tkanki z olbrzymią rozdzielczością jak i odtwarzanie geometrii obiektów w celu wizualizacji czy tworzenia siatek i modeli wykorzystywanych w obliczeniach wytrzymałościowych metodą elementów skończonych. Na ilustracji, Rys. 5.4 pokazano dla przykładu wizualizację kręgu ludzkiego otrzymaną przy użyciu skanera firmy phoenix | x-ray z rozdzielczością 24 mikrometrów zaś na rysunku Rys. 5.5 przykładową siatkę końca kości udowej do obliczeń metodą elementów skończonych przygotowaną w oparciu o dane uzyskane z tomografii komputerowej. W tym modelu liczba voxelów (elementów) przekroczyła 550 tysięcy. Zaczernienie każdego voxelu, nie uwidocznione na ilustracji ze względu na przejrzystość, jest proporcjonalne do gęstości materiału. Dzięki temu można oszacować sztywność izotropowego materiału w każdym elemencie i przeprowadzić analizę wytrzymałościową. Niestety taka metoda nie umożliwia określenia lokalnych własności anizotropowych materiału. Przy bardzo gęstym podziale na elementy można uzyskać efekt anizotropii w skali makro. Wynika on z faktu że kość ma strukturę porowatą, a więc budulec jest rozłożony nierównomiernie w przestrzeni tworząc uporządkowane pory których kształt, rozłożenie w przestrzeni i

orientacja determinują własności anizotropowe uśrednionego materiału w skali makro. Modelowanie geometryczne oparte na wykorzystaniu tomografii komputerowej jest bardzo przydatne w procesie projektowania implantów. W literaturze można znaleźć liczne przykłady takich zastosowań, patrz np. Werner *et al.* [205], Pawlikowski *et al.* [157].

5.5 Podsumowanie

W rozdziale tym sformułowano i przedstawiono hipotezę optymalnej reakcji kości zaproponowaną przez autora niniejszej pracy. Ta hipoteza, według której przyjmuje się że kość nie musi w aktualnej chwili reprezentować optymalnej struktury i kształtu lecz reaguje w taki sposób na zmieniające się w czasie warunki biomechaniczne aby ta reakcja w każdym momencie zapewniła, w zakresie aktywnych ograniczeń, najefektywniejsze zmiany prowadzące do najszybszej chwilowej poprawy kryterium jakości, stanowi podstawę sformułowania umożliwiającego formalne wyprowadzenie kompletu związków matematycznych definiujących dany model przebudowy, a więc opisujących adaptacyjną reakcję kości. W początkowej części tego rozdziału szeroko przedyskutowano przesłanki i konsekwencje przyjęcia takiej hipotezy. Następnie zaproponowano ogólny schemat sformułowania wariacyjnego, który może być wykorzystany do wyprowadzenia opisu matematycznego szczególnych modeli przebudowy kości, zależnych od przyjętych założeń i specyficznych efektów wybranych do analizy. W celu ilustracji wykorzystania zaproponowanego sformułowania do wyprowadzenia szczególnych modeli w dalszych częściach tego rozdziału zamieszczono trzy przykłady. Jeden to prosty model w którym zakłada się że niejednorodny, izotropowy materiał w efekcie procesów adaptacyjnych zmienia swoją gęstość (lub moduł Younga). Jest to w pewnym sensie odpowiednik modelu który pojawia się w wielu publikacjach w różnych odmianach z tą różnicą że tutaj jest on formalnie wyprowadzony dzięki zastosowaniu zaproponowanego ogólnego sformułowania. Drugi z przytoczonych przykładów to model beleczkowy, w którym zakłada się że materiał jest zbudowany z wielkiej liczby beleczek, połączonych ze sobą i tworzących skomplikowaną "konstrukcję ramową" mówiąc językiem inżynierskim. Po przyłożeniu obciążeń mechanicznych, na skutek adaptacyjnych zmian w kości sztywności tych beleczek ulegają zmianom w czasie tworząc strukturę podobną do obserwowanych w prawdziwych kościach. Trzeci przykład modelowania przytoczony w tym rozdziale jest najbardziej zaawansowany i uwzględnia oddziaływania pomiędzy wyspecjalizowanymi komórkami odpowiedzialny-

mi za przebudowę tkanki. Jest to przykład modelu nielokalnego w którym własności materiału w wybranym punkcie przestrzeni podlegają ewolucji w czasie w odpowiedzi na sygnały dostarczane przez komórki z otoczenia tego punktu. Prowadzi on do powstania porowatych struktur w których kształt, wielkość i rozłożenie porów w przestrzeni są zależne od zmieniających się w czasie obciążeń mechanicznych i warunków brzegowych. Wyprowadzony tu formalnie model może być porównywany z jednym z modeli postulowanych przez Huiskesa i współpracowników. Niemożliwe jest, ze względu na różne założenia przyjęte w obu przypadkach, dokonanie ścisłego porównania, ale przyjmując pewne analogie można powiedzieć że wyprowadzony tu model jest uogólnieniem modelu postulowanego wcześniej przez wspomnianych powyżej badaczy.

Jak wielokrotnie podkreślano wyprowadzone tu modele miały posłużyć jako przykłady ilustracyjne przytoczone w celu zaprezentowania niektórych możliwości i wyjaśnienia w jaki sposób korzystając z zaproponowanego w pracy podejścia wariacyjnego można formalnie wyprowadzić różne modele oparte na odmiennych założeniach. Szczegółowy szkic wyprowadzenia jeszcze innego modelu zamieszczony jest w jednym z następných rozdziałów dotyczącym wpływu osteoporozy na procesy przebudowy kości. We wszystkich przypadkach nie dyskutuje się tu zagadnienia ewentualnej wyższości wyprowadzonych związków nad znanymi z literatury modelami fenomenologicznymi czy optymalizacyjnymi gdyż w zamierzeniu autora są to jedynie proste przykłady ilustrujące omawiany materiał a porównanie i gruntowną ocenę można przeprowadzać w przypadku systematycznie przebadanych teoretycznie, doświadczalnie i klinicznie modeli co nie było celem tej pracy. W końcowym podsumowaniu pracy zamieszczono natomiast szereg uwag dotyczących modelowania "fenomenologicznego", "optymalizacyjnego" i opartego na hipotezie optymalnej reakcji kości.

Hipoteza optymalnej reakcji kości zaproponowana przez autora tej rozprawy pod koniec lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku zaczyna zyskiwać w ostatnim okresie zainteresowanie u innych autorów. M.in. była ona rozwijana w pracy doktorskiej Roesler [172] do opisu oddziaływań endoprotez z kośćmi oraz wykorzystana w pracy Piekarskiego i Lekszyckiego [158] do modelowania ewolucji anizotropii tkanki kostnej.

Rozdział 6

Związki pomiędzy zadaniami optymalnego projektowania, modelami adaptacji kości i hipotezą optymalnej reakcji

6.1 Wprowadzenie

Temat ewentualnej optymalności konfiguracji kości, jej kształtu i struktury przewija się w pracach na temat funkcjonalnej adaptacji właściwie od początku gdy zainteresowano się tą tematyką. Już ponad sto lat temu pierwsi badacze zauważyli że beleczki kostne układają się w przybliżeniu zgodnie z kierunkami trajektorii naprężeń głównych. To by przemawiało za hipotezą że organizm w jakiś sposób jest w stanie rozpoznać stan mechaniczny i stara się wykorzystać dostępny materiał w efektywny sposób. Po latach badań teraz już wiemy że kości nie są obiektami statycznymi i zachodzące w nich procesy prowadzą do ciągłych przemian mikrostruktury tkanki, które w dużym stopniu uzależnione są od mechanicznych obciążeń. Wiele modeli fenomenologicznych jest zbudowanych na milczącym założeniu że struktura kości jest optymalna. Co znaczy optymalność - to zależy od konkretnego przypadku. Dla niektórych badaczy na przykład założenie równomiernego rozłożenia energii sprężystej lub naprężeń w obszarze kości jest takim kryterium. Jako przykład można przytoczyć modele w któ-

rych postuluje się że prędkość przemian w danym punkcie przestrzeni zależy od różnicy pomiędzy bodźcem w tym punkcie a wartością odniesienia charakterystyczną dla stanu równowagi biomechanicznej. Takim bodźcem w wielu modelach jest gęstość energii sprężystej. Inne podejście, jak to było już szerzej omówione w jednym z poprzednich rozdziałów, oparte jest wprost na założeniu o optymalności struktury kości. Wreszcie w niniejszej pracy dyskutowane jest podejście oparte na zaproponowanej hipotezie optymalnej reakcji. Bez wątpienia pomiędzy tymi wszystkimi grupami modeli istnieją jakieś związki. Są one właśnie przedmiotem tego rozdziału.

6.2 Związki pomiędzy optymalizacją a przebudową kości

Od czasu prac Rouxa [176] i Wolffa [206, 207] sprzed ponad wieku, ugruntowała się hipoteza że przebudowa wewnętrznej struktury kości oraz jej zewnętrznego kształtu są w dużej mierze efektem oddziałujących na kość sił mechanicznych i jest rządzona określonymi prawami matematycznymi. W tym rozdziale zajmiemy się omówieniem związków jakie zachodzą pomiędzy niektórymi modelami matematycznymi funkcjonalnej adaptacji kości a wybranymi zadaniami optymalizacji konstrukcji. Do dyskusji zostały wybrane pewne reprezentatywne modele przebudowy, które poniżej zostaną przedstawione oraz dwa zadania optymalizacji. Pierwsze z nich - optymalizacji materiału w ciele obciążonym mechanicznie, o zadanym kształcie i warunkach brzegowych oraz drugie - optymalizacji kształtu ciała poddanego obciążeniom i warunkom podparcia. Oba te zadania należą już do klasyki w teorii optymalizacji konstrukcji, lecz rozpatrywane w kontekście biomechaniki kości rzucają nowe światło na zagadnienie modelowania adaptacyjnej przebudowy tkanki kostnej. Wnioski, które tu zostaną przedstawione wyjaśniają szereg wątpliwości podnoszonych podczas trwających od wielu lat niekończących się dyskusji pomiędzy badaczami - zwolennikami hipotezy według której kości reprezentują struktury optymalne oraz przeciwnikami tego stwierdzenia.

Jeszcze do niedawna procesy przebudowy kości dzielono na dwie grupy, tak zwaną przebudowę (lub adaptację) wewnętrzną oraz powierzchniową. Podział ten został zaproponowany przez Frosta w 1968 roku, patrz na przykład Martin *et al* [128]. Do pierwszej z nich można zaliczyć: a) modyfikacje kształtu, orientacji i rozmieszczenia porów a więc i porowatości tkanki kostnej (mające wpływ na makroskopowe własności kości), b) przebudowę

mikrostruktury budulca, z którego zbudowana jest tkanka (proces budowy/przebudowy osteonów wpływający na zmianę lokalnych własności anizotropowych budulca tkanki kostnej). Do drugiej grupy należy zaliczyć adaptację kształtu kości pod wpływem obciążeń mechanicznych. Jednak jak to wynika z wcześniejszych rozważań na temat budowy kości i mechanizmów przebudowy tkanki kostnej przedstawionych w poprzednich rozdziałach, procesy związane z remodelowaniem zachodzą na powierzchniach oddzielających tkankę kostną od otaczającej ją materii. Powierzchnie te mogą być zarówno powierzchniami określającymi kształt zewnętrzny kości oraz kształt wewnętrznej jamy szpikowej jak też powierzchniami związanymi z porowatą strukturą tkanki kostnej. Komórki kościogubne i kościotwórcze lokują się na tych powierzchniach powodując albo rozpuszczanie substancji międzykomórkowej albo jej tworzenie. Tak więc poza przebudową mikrostruktury materiału, która determinuje lokalne własności anizotropowe budulca z jakiego zbudowana jest tkanka - procesem budowy osteonów opisanym we wcześniejszych rozdziałach tej pracy, aktywność komórek prowadzi do przemieszczania się powierzchni definiujących zewnętrzny i wewnętrzny kształt kości oraz strukturę porów. Jak więc widać, pomijając stopień trudności związany ze skomplikowaną geometrią rozpatrywanego zagadnienia, problem remodelowania kości ma wiele podobieństw do zadania projektowania kształtu konstrukcji. Pomimo że remodelowanie zachodzi właściwie tylko na powierzchniach ten wspomniany powyżej rozdział na remodelowanie wewnętrzne i powierzchniowe jest w wielu pracach wciąż utrzymany, choć nie należy go rozumieć tak dosłownie jak poprzednio. Sformułowanie problemu modelowania przebudowy kości jest w dużym stopniu zdeterminowane tym do czego rozpatrywany model ma być przeznaczony. Oczywiście przy tak przeogromnym stopniu komplikacji układów biologicznych nie mamy na obecnym poziomie wiedzy możliwości stworzenia modeli uniwersalnych ujmujących wszystkie efekty biorące udział w modelowanym procesie. Dlatego też przed przejściem do dalszych prac należy podjąć decyzję które z efektów odgrywają istotną rolę w zjawiskach, jakie model ma opisywać. Na przykład, w sytuacji gdy badane są procesy oddziaływania komórek z implantem i formowania nowej tkanki na granicy kości z protezą dokładny opis tego co się dzieje w skali mikro jest jak najbardziej wskazany. Z drugiej strony, gdy interesujemy się ewolucją wytrzymałości całej kości na skutek rozwoju osteoporozy, nieraz opis procesów na poziomie komórkowym nie jest potrzebny, zaś raczej interesuje nas efekt jaki na uśrednione własności kości w skali makro mają procesy na niższych poziomach. Dlatego też, pamiętając o niezwykle złożo-

nych zjawiskach na poziomie molekularnym i komórkowym, staramy się opisać zmiany uśrednionych własności makroskopowych. I wtedy podział na remodelowanie wewnętrzne (zmiany makroskopowych własności tkanek) oraz zewnętrzne (ewolucja kształtu kości) ma wciąż swoje uzasadnienie.

Większość teorii remodelowania kości jest opartych na założeniu że proces biologiczny odpowiedzialny za przebudowę tkanki jest kontrolowany przez funkcję błędu pewnego sygnału, który zależy bezpośrednio lub pośrednio zarówno od struktury kości jak i od jej stanu mechanicznego. Stan mechaniczny może być szacowany na wiele sposobów, w zależności od teorii może być wykorzystana na przykład miara odkształceń czy naprężeń, różnica pomiędzy liczbą tworzących się i “naprawianych” w tkance mikrouszkodzeń, naprężenia ścinające i prędkość przepływu cieczy w kanalikach i inne. Jest to najliczniejsza klasa modeli. Zgodnie z przyjętym założeniem zmiany w strukturze kości zachodzące w odpowiedzi na wartość funkcji błędu mają charakter adaptacyjny i powinny prowadzić do zmniejszania się błędu. Matematyczna realizacja tego postulatu zazwyczaj polega na zaproponowaniu pewnej funkcji $\Phi(\mathbf{S}, \rho_a)$ reprezentującej bodziec (ang. “stimulus”) oraz na założeniu że prawo adaptacji jest równaniem różniczkowym o postaci,

$$\frac{\partial \rho_a(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = B_\rho [\Phi(\mathbf{S}(\mathbf{x}, t), \rho_a(\mathbf{x}, t)) - \Phi_0] \quad . \quad (6.1)$$

W powyższych związkach przyjęto następujące oznaczenia: ρ_a jest gęstością pozorną materiału (ang. “apparent density”), \mathbf{S} reprezentuje uśrednione naprężenia (na poziomie makro), Φ_0 jest wartością odniesienia - fizjologiczną wartością bodźca dla której kość jest w równowadze w sensie przebudowy (t. tzn. nie zmienia się jej struktura). Współczynnik B_ρ determinuje szybkość zmian pozornej gęstości tkanki dla jednostkowego błędu $\Phi - \Phi_0$. Jak widać z przytoczonego równania remodelowania (6.1) robi się tu milczące założenie że prędkość zmian pozornej gęstości materiału proporcjonalna do różnicy pomiędzy aktualną wartością bodźca i wartością odniesienia zaowocuje w zmniejszeniu tej różnicy. Zagadnienie stabilności i zbieżności tak zdefiniowanego procesu adaptacji stanowi osobny problem, który nie jest przedmiotem niniejszych rozważań. Czytelnik zainteresowany tą tematyką może znaleźć interesujący materiał w wielu pracach, np. [99], [190]. Tego typu modele były dyskutowane w licznych publikacjach dla różnych bodźców a więc, różnych definicji funkcji $\Phi(\mathbf{S}(\mathbf{x}, t), \rho_a(\mathbf{x}, t))$ i różnych wartości Φ_0 . Często w definicji (6.1) pojawia się zamiast S pole

uśrednionych odkształceń. Tak jest na przykład w przypadku gdy za bodziec przyjęta jest gęstość energii sprężystej. W innej wersji dyskusowanego tu modelu zamiast pozornej gęstości materiału występuje uśredniony (makroskopowy) moduł Younga.

Klasa modeli opisanych przez równanie (6.1) dotyczy remodelowania wewnętrznego. Podobny związek można zapisać dla remodelowania na powierzchni. W tym przypadku bodziec odbierany przez wyspecjalizowane komórki powoduje przemieszczanie się powierzchni kości i zmianę jej kształtu. Oznaczając przez \mathbf{X} wektor przemieszczenia powierzchni w kierunku normalnym równanie remodelowania przedstawia się w postaci, patrz np. [53],

$$\frac{\partial \mathbf{X}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = B_X [\Phi(\mathbf{S}(\mathbf{x}, t)) - \Phi_0] \quad . \quad (6.2)$$

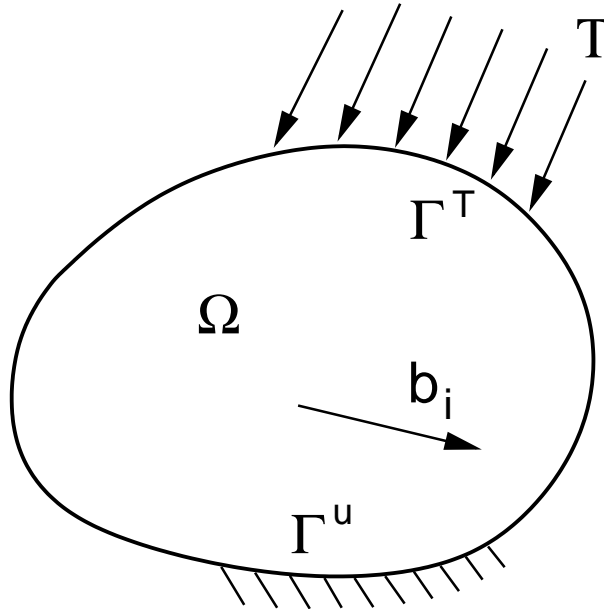
Powyższe dwa równania, remodelowania wewnętrznego i powierzchniowego, dla przypadku gdy za bodziec przyjęto gęstość energii sprężystej U , gdzie przez U_0 oznaczono jej wartość odniesienia przepiszemy jeszcze raz gdyż będą one potrzebne w dyskusji dotyczącej związków pomiędzy postulowanymi prawami remodelowania a wynikami otrzymanymi przy wykorzystaniu metod optymalizacji konstrukcji.

$$\frac{\partial \rho_a(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = B_\rho [U - U_0] \quad , \quad (6.3)$$

$$\frac{\partial X(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = B_X [U - U_0] \quad . \quad (6.4)$$

Zapomnijmy na chwilę o biomechanice kości i zajmijmy się dwoma prostymi zadaniami optymalizacji. Pierwsze z nich dotyczy optymalizacji materiału wewnątrz zadanego obszaru zaś drugie, optymalizacji brzegów obszaru wypełnionego znanym materiałem. Rozpatrzmy więc ciało zajmujące obszar Ω o brzegu Γ . Część Γ^T brzegu jest pod oddziaływaniem znanych sił \mathbf{T} zaś na części Γ^u zdefiniowano warunki na przemieszczenia patrz Rys. 6.1.

Przyjmijmy również że niejednorodny materiał sprężysty, z którego jest zbudowane ciało, ma własności izotropowe zaś jego niejednorodność przejawia się w zmiennym rozkładzie gęstości $\rho(\mathbf{x})$, która z kolei determinuje rozkład modułu Younga $E(\mathbf{x})$ i nie wpływa na stały w całym obszarze współczynnik Poissona. Tak więc w przeciwieństwie do sytuacji gdy interesuje nas dokładna znajomość mikrostruktury materiału, jak na przykład - rozkład i kształt porów, tutaj operujemy na uśrednionych wartościach gęstości materiału i modułu Younga charakteryzujących makroskopowe własności materiałowe. Równania równowagi wraz z warunkami brzegowymi



Rys. 6.1: Ciało poddane optymalizacji. Obszar ciała jest ustalony a optymalizacji podlega materiał.

można zapisać w postaci,

$$\sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad , \quad (6.5)$$

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x})n_j - T_i(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^T \quad , \quad (6.6)$$

$$u_i(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^u \quad , \quad (6.7)$$

zaś zgodnie z prawem Hooke'a naprężenia zależą od odkształceń zgodnie z równaniem,

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x}) = C_{ijkl}(\mathbf{x})e_{kl}(\mathbf{x}) \quad . \quad (6.8)$$

Jak wspomniano powyżej zakładamy że rozkład modułu Younga $E(\mathbf{x})$ jest określony przez rozkład gęstości materiału $\rho(\mathbf{x})$, a więc do kompletu równań niezbędnych do wyznaczenia stanu mechanicznego analizowanego ciała należy jeszcze dołączyć związek pomiędzy tymi dwiema funkcjami. Nie jest przedmiotem tej pracy opracowanie modeli materiałów porowatych i wyprowadzenie równań łączących mikrostrukturę materiału z jego właściwościami na poziomie makro otrzymanymi po przeprowadzeniu homoge-

nizacji. Dlatego wykorzystamy tu jeden z możliwych opisów, często stosowany w biomechanice kości do określenia zależności pomiędzy pozorną gęstością materiału a uśrednionym modułem Younga, patrz np. [54], [167], [139], [136]. Postać tego związku nie wpływa na tok dalszego rozumowania i może on być w razie potrzeby zastąpiony w sformułowaniu zadania optymalizacji innym bardziej odpowiednim w danej sytuacji.

$$E(\mathbf{x}) - A\rho^\gamma(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad . \quad (6.9)$$

W powyższym równaniu A i γ są stałymi współczynnikami.

Można teraz sformułować zadanie optymalizacji. Załóżmy że rozkład gęstości materiału $\rho(\mathbf{x})$ może podlegać zmianom. Będziemy poszukiwać takiego rozkładu $\rho(\mathbf{x})$, który zapewni ekstremum pewnego funkcjonału. Ten funkcjonał $G(\mathbf{u}(\mathbf{x}), \rho(\mathbf{x}))$ wybierzemy tak aby reprezentował miarę globalnej podatności układu. Najwygodniej przyjąć tu za funkcjonał G energię sprężystą, która jest proporcjonalna do pracy sił zewnętrznych oddziałujących na układ,

$$G = \frac{1}{2} \int_{\Omega} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) d\Omega \quad . \quad (6.10)$$

Ponieważ zmiany rozkładu gęstości materiału nie mogą być dowolne zdefiniujemy dodatkowo ograniczenie globalne na całkowitą masę układu M_0 , która powinna być zachowana podczas optymalizacji

$$\int_{\Omega} \rho(\mathbf{x}) d\Omega - M_0 = 0 \quad , \quad (6.11)$$

oraz na dopuszczalne wartości $\rho(\mathbf{x})$, minimalną ρ_{min} oraz maksymalną ρ_{max} ,

$$\rho_{min} \leq \rho(\mathbf{x}) \leq \rho_{max} \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad . \quad (6.12)$$

Poszukujemy więc

$$\min_{\rho(\mathbf{x})} G$$

spełniającego warunki (6.11), (6.12), (6.5), (6.6), (6.7), (6.9). Zanim wyprowadzimy konieczne warunki optymalności (stacjonarności funkcjonału G) zamieńmy ograniczenia nierównościowe (6.12) na równoważne in ograniczenia w postaci równań wprowadzając dodatkowe funkcje $\kappa_1(\mathbf{x})$ i $\kappa_2(\mathbf{x})$,

$$\rho(\mathbf{x}) - \rho_{min} - \kappa_1^2(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad , \quad (6.13)$$

$$\rho_{max} - \rho(\mathbf{x}) - \kappa_2^2(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad . \quad (6.14)$$

Aby wyprowadzić konieczne warunki optymalności skorzystamy z metody mnożników Lagrange'a. Zapiszmy rozszerzony funkcjonal celu H , w którym dodatkowe ograniczenia (6.5), (6.6), (6.7), (6.9), (6.11), (6.13) i (6.14) zostaną uwzględnione przy pomocy mnożników Lagrange'a $\lambda_i(\mathbf{x})$, $\alpha_i(\mathbf{x})$, $\beta_i(\mathbf{x})$, $\xi(\mathbf{x})$, μ_0 , $\vartheta_1(\mathbf{x})$ i $\vartheta_2(\mathbf{x})$,

$$\begin{aligned}
 H = & \frac{1}{2} \int_{\Omega} C_{jijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) d\Omega + \int_{\Omega} \lambda_i(\mathbf{x}) \sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) d\Omega \\
 & + \int_{\Gamma^T} \alpha_i(\mathbf{x}) [\sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j - T_i(\mathbf{x})] d\Gamma + \int_{\Gamma^u} \beta_i(\mathbf{x}) u_i(\mathbf{x}) d\Gamma \\
 & + \int_{\Omega} \xi(\mathbf{x}) [E(\mathbf{x}) - A\rho^\gamma(\mathbf{x})] d\Omega + \mu_0 \left[\int_{\Omega} \rho(\mathbf{x}) d\Omega - M_0 \right] \\
 & + \int_{\Omega} \vartheta_1(\mathbf{x}) [\rho(\mathbf{x}) - \rho_{min} - \kappa_1^2(\mathbf{x})] d\Omega \\
 & + \int_{\Omega} \vartheta_2(\mathbf{x}) [\rho_{max} - \rho(\mathbf{x}) - \kappa_2^2(\mathbf{x})] d\Omega .
 \end{aligned} \tag{6.15}$$

Traktując $u(\mathbf{x})$, $\rho(\mathbf{x})$, $E(\mathbf{x})$, $\kappa_1(\mathbf{x})$, $\kappa_2(\mathbf{x})$, $\lambda_i(\mathbf{x})$, $\alpha_i(\mathbf{x})$, $\beta_i(\mathbf{x})$, $\xi(\mathbf{x})$, μ_0 , $\vartheta_1(\mathbf{x})$ i $\vartheta_2(\mathbf{x})$ jako zmienne niezależne przedstawimy pierwszą wariację funkcjo-

nału celu H w postaci,

$$\begin{aligned}
\delta H = & \int_{\Omega} C_{jikl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) \delta e_{kl}(\mathbf{x}) d\Omega + \frac{1}{2} \int_{\Omega} \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} \delta E(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) d\Omega \\
& + \int_{\Omega} \delta \lambda_i(\mathbf{x}) \sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) d\Omega + \int_{\Omega} \lambda_i(\mathbf{x}) \delta \sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) d\Omega \\
& + \int_{\Gamma^T} \delta \alpha_i(\mathbf{x}) [\sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j - T_i(\mathbf{x})] d\Gamma + \int_{\Gamma^T} \alpha_i(\mathbf{x}) \delta \sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j d\Gamma \\
& + \int_{\Gamma^u} \delta \beta_i(\mathbf{x}) u(\mathbf{x}) d\Gamma + \int_{\Gamma^u} \beta_i(\mathbf{x}) \delta u_i(\mathbf{x}) d\Gamma \\
& + \int_{\Omega} \delta \xi(\mathbf{x}) [E(\mathbf{x}) - A \rho^\gamma(\mathbf{x})] d\Omega + \int_{\Omega} \xi(\mathbf{x}) [\delta E(\mathbf{x}) - A \gamma \rho^{\gamma-1}(\mathbf{x}) \delta \rho(\mathbf{x})] d\Omega \\
& + \delta \mu_0 \left[\int_{\Omega} \rho(\mathbf{x}) d\Omega - M_0 \right] + \mu_0 \int_{\Omega} \delta \rho(\mathbf{x}) d\Omega \\
& + \int_{\Omega} \delta \vartheta_1(\mathbf{x}) [\rho(\mathbf{x}) - \rho_{min} - \kappa_1^2(\mathbf{x})] d\Omega + \int_{\Omega} \delta \vartheta_2(\mathbf{x}) [\rho_{max} - \rho(\mathbf{x}) - \kappa_2^2(\mathbf{x})] d\Omega \\
& + \int_{\Omega} \vartheta_1(\mathbf{x}) \delta \rho(\mathbf{x}) d\Omega - \int_{\Omega} \vartheta_2(\mathbf{x}) \delta \rho(\mathbf{x}) d\Omega \\
& - \int_{\Omega} 2 \vartheta_1(\mathbf{x}) \kappa_1(\mathbf{x}) \delta \kappa_1(\mathbf{x}) d\Omega - \int_{\Omega} 2 \vartheta_2(\mathbf{x}) \kappa_2(\mathbf{x}) \delta \kappa_2(\mathbf{x}) d\Omega .
\end{aligned} \tag{6.16}$$

Aby przekształcić i uporządkować otrzymane równanie należy wykonać całkowanie przez części, wykorzystać twierdzenie Greena i związek konstytutywny (6.8) oraz pozamieniać indeksy. Otrzymuje się wtedy

$$\begin{aligned}
\delta H = & \int_{\Omega} [\mu_0 - \xi(\mathbf{x}) A \gamma \rho^{\gamma-1}(\mathbf{x}) + \vartheta_1(\mathbf{x}) - \vartheta_2(\mathbf{x})] \delta \rho d\Omega \\
& - \int_{\Omega} 2 \vartheta_1(\mathbf{x}) \kappa_1(\mathbf{x}) \delta \kappa_1(\mathbf{x}) d\Omega - \int_{\Omega} 2 \vartheta_2(\mathbf{x}) \kappa_2(\mathbf{x}) \delta \kappa_2(\mathbf{x}) d\Omega \\
& + \int_{\Omega} \left[\frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) - \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} \lambda_{i,j}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) + \xi(\mathbf{x}) \right] \delta E d\Omega
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \int_{\Omega} \{ [C_{ijkl}(\mathbf{x})\lambda_{k,l}(\mathbf{x})]_{,j} - \sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) \} \delta u_i d\Omega \\
& + \int_{\Gamma^T} [\sigma(\mathbf{x})_{ij}n_j - C_{ijkl}(\mathbf{x})\lambda_{k,l}(\mathbf{x})n_j] \delta u_i(\mathbf{x}) d\Gamma \\
& + \int_{\Gamma^T} [\lambda_i(\mathbf{x}) + \alpha_i(\mathbf{x})] \delta \sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j d\Gamma \\
& + \int_{\Gamma^u} [\sigma(\mathbf{x})_{ij}n_j - C_{ijkl}(\mathbf{x})\lambda_{k,l}(\mathbf{x})n_j + \beta_i(\mathbf{x})] \delta u_i(\mathbf{x}) d\Gamma \\
& + \int_{\Gamma^u} \lambda_i(\mathbf{x}) \delta \sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j d\Gamma + \int_{\Omega} \delta \lambda_i(\mathbf{x}) \sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) d\Omega \\
& + \int_{\Gamma^T} \delta \alpha_i(\mathbf{x}) [\sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j - T_i(\mathbf{x})] d\Gamma + \int_{\Gamma^u} \delta \beta_i(\mathbf{x}) u_i(\mathbf{x}) d\Gamma \\
& + \int_{\Omega} \delta \xi(\mathbf{x}) [E(\mathbf{x}) - A\rho^\gamma(\mathbf{x})] d\Omega + \delta \mu_0 \left[\int_{\Omega} \rho(\mathbf{x}) d\Omega - M_0 \right] \\
& + \int_{\Omega} \delta \vartheta_1(\mathbf{x}) [\rho(\mathbf{x}) - \rho_{min} - \kappa_1^2(\mathbf{x})] d\Omega \\
& + \int_{\Omega} \delta \vartheta_2(\mathbf{x}) [\rho_{max} - \rho(\mathbf{x}) - \kappa_2^2(\mathbf{x})] d\Omega .
\end{aligned} \tag{6.17}$$

Następnie należy uwzględnić fakt że wariacje $\delta u_i(\mathbf{x})$ oraz $\delta \sigma_{ij}(\mathbf{x})$ zerują się odpowiednio na powierzchniach Γ^u i Γ^T , a więc tam gdzie zdefiniowano warunki brzegowe, patrz równania (6.6) i (6.7). Dzięki temu niektóre z całek w wyrażeniu na wariację rozszerzonego funkcjonału celu (6.17) znikają. Wreszcie z warunku stacjonarności funkcjonału $\delta H = 0$ otrzymujemy komplet związków, które należy spełnić aby zapewnić ekstremum funkcjonału G ,

$$\mu_0 - \xi(\mathbf{x}) A \gamma \rho^{\gamma-1}(\mathbf{x}) + \vartheta_1(\mathbf{x}) - \vartheta_2(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega , \tag{6.18}$$

$$\vartheta_1(\mathbf{x}) \kappa_1(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega , \tag{6.19}$$

$$\vartheta_2(\mathbf{x}) \kappa_2(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega , \tag{6.20}$$

$$\frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} \lambda_{i,j}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) - \frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) = \xi(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \Omega , \tag{6.21}$$

$$\int_{\Omega} \rho(\mathbf{x}) d\Omega = M_0 , \quad (6.22)$$

$$[C_{ijkl}(\mathbf{x})\lambda_{k,l}(\mathbf{x})]_{,j} = \sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \Omega , \quad (6.23)$$

$$\sigma(\mathbf{x})_{ij}n_j = C_{ijkl}(\mathbf{x})\lambda_{k,l}(\mathbf{x})n_j \quad \mathbf{x} \in \Gamma^T , \quad (6.24)$$

$$\lambda_i(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^u , \quad (6.25)$$

$$\sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega , \quad (6.26)$$

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x})n_j = T_i(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \Gamma^T , \quad (6.27)$$

$$u_i(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^u , \quad (6.28)$$

$$E(\mathbf{x}) = A\rho^\gamma(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \Omega , \quad (6.29)$$

$$\rho(\mathbf{x}) - \rho_{min} - \kappa_1^2(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega , \quad (6.30)$$

$$\rho_{max} - \rho(\mathbf{x}) - \kappa_2^2(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega . \quad (6.31)$$

Jak widać równania (6.22) i (6.26-6.31) reprezentują znane nam ograniczenia wprowadzone przy definiowaniu zadania optymalizacji. Z równań (6.23-6.25) wynika natomiast, po uwzględnieniu związków (6.26-6.28), że układ sprzężony jest taki sam jak układ podstawowy. Jest to zrozumiałe gdyż funkcjonal celu G , reprezentujący globalną miarę podatności układu, jest proporcjonalny do energii potencjalnej, zaś ograniczenia (6.11, 6.13, 6.14) nałożone na funkcję gęstości $\rho(\mathbf{x})$ nie zależą bezpośrednio od pola przemieszczeń. Tak więc

$$\lambda_i(\mathbf{x}) = u_i(\mathbf{x}) .$$

A zatem związek (6.21) można przedstawić w postaci,

$$\frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) = \xi(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \Omega$$

i po podstawieniu go do (6.18) otrzymujemy,

$$\mu_0 - \frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) A\gamma\rho^{\gamma-1}(\mathbf{x}) + \vartheta_1(\mathbf{x}) - \vartheta_2(\mathbf{x}) = 0 . \quad (6.32)$$

Warunek optymalności (6.32), który posłuży do wyznaczenia nieznannej funkcji rozkładu gęstości materiału $\rho(\mathbf{x})$ można jeszcze uprościć. Wykorzystamy w tym celu dwa równania, (6.19) i (6.20). Jak wynika z pierwszego z nich musi być spełniony jeden z dwóch warunków, $\vartheta_1(\mathbf{x}) = 0$ lub $\kappa_1(\mathbf{x}) = 0$.

Gdy $\kappa_1(\mathbf{x}) = 0$ wtedy na podstawie (6.30) mamy $\rho(\mathbf{x}) = \rho_{min}$. Analogiczna sytuacja zachodzi dla funkcji $\kappa_2(\mathbf{x})$ lecz wtedy z równań (6.20) i (6.31) wynika że dla $\kappa_2(\mathbf{x}) = 0$ gęstość $\rho(\mathbf{x}) = \rho_{max}$. W wyniku tych rozważań otrzymujemy, że albo $\vartheta_1(\mathbf{x}) = \vartheta_2(\mathbf{x}) = 0$ i wtedy warunek optymalności przybiera postać

$$\rho(\mathbf{x}) = \mu_0^{1/(\gamma-1)} \left[\frac{1}{2} \gamma A \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) \right]^{1/(1-\gamma)} \quad (6.33)$$

lub też, gdyby $\rho(\mathbf{x})$ wynikające z powyższego warunku przekraczało dopuszczalne granice dolną lub górną, obowiązują odpowiednio związki

$$\rho(\mathbf{x}) = \rho_{min} \quad \text{dla} \quad \kappa_1(\mathbf{x}) = 0 \quad , \quad (6.34)$$

lub

$$\rho(\mathbf{x}) = \rho_{max} \quad \text{dla} \quad \kappa_2(\mathbf{x}) = 0 \quad . \quad (6.35)$$

Wartość mnożnika Lagrange'a μ_0 należy określić tak aby było spełnione całkowite ograniczenie (6.22).

Biorąc pod uwagę fakt że ograniczyliśmy nasze rozważania do materiału izotropowego można przedstawić warunek optymalności (6.32) w innej postaci, bardziej dogodnej do fizycznej interpretacji otrzymanego związku. Ponieważ dla materiału izotropowego obowiązuje zależność

$$C_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) \quad , \quad (6.36)$$

zaś stałe Lamé'go λ i μ można wyrazić przez moduł Younga E i współczynnik Poissona ν następująco

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad \mu = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad , \quad (6.37)$$

po pomnożeniu równania (6.32) stronami przez $\rho(\mathbf{x})$ można je przekształcić wykorzystując przytoczone powyżej związki do postaci:

$$\frac{\mu_0 - \vartheta_1(\mathbf{x}) + \vartheta_2(\mathbf{x})}{\gamma} \rho(\mathbf{x}) = \frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) \quad . \quad (6.38)$$

A zatem w obszarze gdzie $\vartheta_1(\mathbf{x}) = \vartheta_2(\mathbf{x}) = 0$ warunek optymalności (6.33) może być zastąpiony przez,

$$\rho(\mathbf{x}) = \frac{\gamma}{\mu_0} \frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) \quad . \quad (6.39)$$

Wynika stąd że optymalny rozkład gęstości materiału dla którego globalna podatność ciała osiąga wartość stacjonarną jest proporcjonalny do rozkładu gęstości energii sprężystej, zaś współczynnik proporcjonalności $\frac{\gamma}{\mu_0}$ powinien być tak dobrany aby spełnić całkowity warunek (6.22) nałożony na całkowitą masę rozpatrywanego ciała.

Uwaga:

Analityczne rozwiązanie omawianego problemu w ogólnym przypadku byłoby trudne. Jednym z możliwych sposobów efektywnego rozwiązania konkretnych zadań jest zastosowanie metody elementów skończonych (do rozwiązania równań równowagi) oraz procedury iteracyjnej (w celu wyznaczenia rozkładu gęstości materiału). W procesie iteracyjnym, aby określić wartość mnożnika Lagrange'a μ_0 pojawiającego się w równaniach (6.33) i (6.39), można zrobić użytek ze związków (6.22, 6.33, 6.34, 6.35) w następujący sposób. Oznaczmy przez Ω_1 , Ω_2 i Ω_3 odpowiednio obszary, w których obowiązują związki (6.33), (6.34) i (6.35). Ponieważ musi być spełniony warunek (6.22) więc

$$M_0 = \int_{\Omega_1} \rho(\mathbf{x}) d\Omega + \int_{\Omega_2} \rho(\mathbf{x}) d\Omega + \int_{\Omega_3} \rho(\mathbf{x}) d\Omega \quad .$$

Scalkujmy stronami równania (6.33), (6.34) i (6.35) odpowiednio w obszarach Ω_1 , Ω_2 i Ω_3 oraz dodajmy je do siebie. Otrzymamy następujący związek

$$\mu_0^{1/(\gamma-1)} \int_{\Omega_1} \left[\frac{1}{2} \gamma A \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) \right]^{1/(1-\gamma)} dv + \rho_{min} \Omega_2 + \rho_{max} \Omega_3 = M_0 \quad ,$$

który może posłużyć do wyznaczania wartości μ_0 w kolejnych iteracjach.

W nieco zmodyfikowanej wersji omawianego zadania można by przyjąć że niezależną funkcją poddaną zmianom nie jest rozkład gęstości materiału $\rho(\mathbf{x})$ lecz efektywny moduł Younga $E(\mathbf{x})$ przyjmujący wartości w zadanych granicach

$$E_{min} \leq E(\mathbf{x}) \leq E_{max} \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad . \quad (6.40)$$

Wtedy rozkład materiału w rozpatrywanym obszarze będzie wynikał z optymalnego rozkładu efektywnego modułu Younga oraz przyjętej zależności pomiędzy modułem Younga oraz gęstością masy (związek (6.9), lub inny przyjęty w jego miejsce). W takiej sytuacji ograniczenie (6.12) należy

zastąpić w sformułowaniu zadania nierównością (6.40), natomiast równanie (6.9) (lub mu równoważne) będzie wykorzystane później, po wyznaczeniu optymalnego rozkładu efektywnego modułu Younga. Oczywiście, w tak postawionym zadaniu całkowite ograniczenie (6.11) należałoby zastąpić analogicznym ograniczeniem, lecz nałożonym na funkcję $E(\mathbf{x})$,

$$\int_{\Omega} E(\mathbf{x}) d\Omega = S_0 \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad . \quad (6.41)$$

W rezultacie, po prostych obliczeniach analogicznych do przedstawionych powyżej, otrzymuje się następujące warunki optymalności (warunki konieczne stacjonarności funkcjonału celu):

$$\begin{aligned} \mu_0 &= \frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}(\mathbf{x})}{\partial E(\mathbf{x})} e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) & (6.42) \\ \text{dla } \kappa_1(\mathbf{x}) &\neq 0 \quad \kappa_2(\mathbf{x}) \neq 0 \quad \vartheta_1(\mathbf{x}) = \vartheta_2(\mathbf{x}) = 0 \end{aligned}$$

oraz

$$E(\mathbf{x}) = E_{min} \quad \text{dla} \quad \kappa_1(\mathbf{x}) = 0 \quad , \quad (6.43)$$

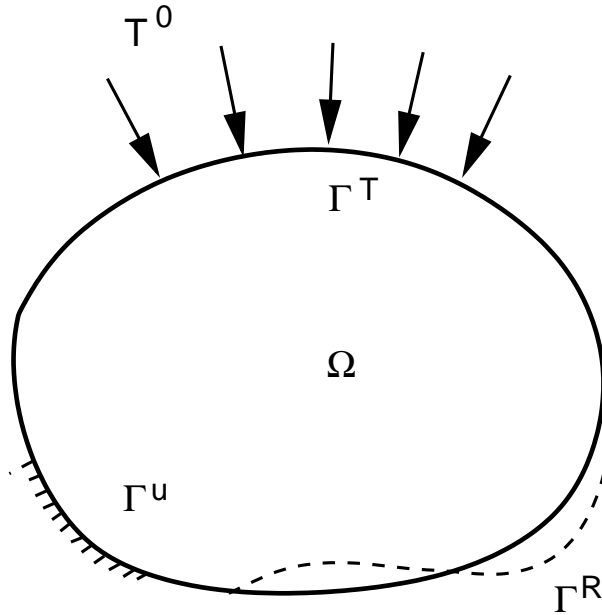
$$E(\mathbf{x}) = E_{max} \quad \text{dla} \quad \kappa_2(\mathbf{x}) = 0 \quad . \quad (6.44)$$

Wykorzystując związki (6.36) (6.37) i przeprowadzając podobne manipulacje jak poprzednio dochodzimy do wniosku że warunek (6.42) można przekształcić do postaci:

$$\begin{aligned} E(\mathbf{x}) &= \frac{1}{\mu_0} \frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) & (6.45) \\ \text{dla } \kappa_1(\mathbf{x}) &\neq 0 \quad \kappa_2(\mathbf{x}) \neq 0 \quad \vartheta_1(\mathbf{x}) = \vartheta_2(\mathbf{x}) = 0 \quad . \end{aligned}$$

Wynika stąd że optymalny rozkład modułu Younga zapewniający stacjonarność funkcjonału reprezentującego globalną miarę podatności ciała powinien być proporcjonalny do rozkładu gęstości energii sprężystej, zaś wartość współczynnika proporcjonalności μ_0 musi być tak dobrana aby spełnić ograniczenie całkowite (6.41).

Zajmiemy się teraz zadaniem optymalizacji gdy materiał optymalizowanego ciała jest dany zaś obszar zajmowany przez ciało może ulegać zmianom poprzez przesuwanie części powierzchni ograniczającej ten obszar.



Rys. 6.2: Ciało poddane optymalizacji. Własności materiału są ustalone a optymalizacji podlega granica Γ^R obszaru.

Skoncentrujemy się na przypadku w którym materiał, budulec z którego jest zbudowana tkanka lokalnie ma własności izotropowe. Należy tu podkreślić fakt że mimo iż lokalnie materiał jest izotropowy to w skali makro, ze względu swą porowatość, różną orientację, wielkość i kształty porów materiał jest anizotropowy. Wyobraźmy sobie układ mechaniczny, z materiału sprężystego o stałych sprężystych C_{ijkl} zaś kryterium optymalizacji jest globalna miara podatności układu.

Założymy dla uproszczenia że powierzchnie Γ^T , na które działają niezerowe obciążenia oraz Γ^u - te na których zadane są zerowe warunki na przemieszczenia, nie podlegają zmianom. Należy tu podkreślić że w przeciwieństwie do powszechnie przyjętych oznaczeń Γ^T w tym wyjątkowym przypadku nie oznacza brzegu, na którym zdefiniowano warunki statyczne a jedynie tę jego część do której są przyłożone są obciążenia różne od zera. Tak więc całkowity brzeg ciała składa się z trzech części: Γ^u , Γ^T oraz Γ^R , gdzie przez Γ^R oznaczono swobodny brzeg podlegający modyfikacjom. Na rysunku 6.2 przedstawiono rozpatrywane ciało. Przyjmując że $\epsilon_{ij}(\mathbf{x})$ jest kinematycznie dopuszczalnym polem odkształceń zapiszemy energie

sprężystą w postaci,

$$U = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \sigma_{ij}(\mathbf{x}) \epsilon_{ij}(\mathbf{x}) d\Omega = \frac{1}{2} \int_{\Omega} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) d\Omega \quad (6.46)$$

Zdefiniujmy teraz najważniejsze ograniczenia jakie muszą być spełnione przez pola przemieszczeń, naprężeń oraz przez zmienne decyzyjne. Oznaczając przez V_0 całkowitą objętość ciała możemy napisać,

$$\int_{\Omega} d\Omega - V_0 = 0 \quad . \quad (6.47)$$

Zaś równania równowagi wraz z warunkami na brzegu przyjmują postać,

$$\sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad , \quad (6.48)$$

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j = T_i^0(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \Gamma^T \quad , \quad (6.49)$$

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^R \quad , \quad (6.50)$$

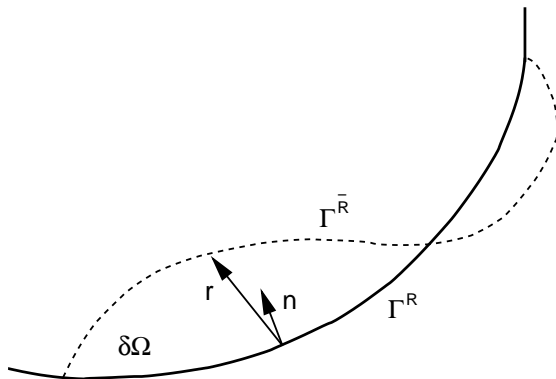
$$u_i(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^u \quad . \quad (6.51)$$

gdzie n_j ($j = 1, \dots, 3$) oznacza składowe jednostkowego wektora normalnego do brzegu Γ rozpatrywanego ciała, Zbudujemy rozszerzony funkcjonal celu włączając ograniczenia przy pomocy mnożników Lagrange'a,

$$\begin{aligned} H = & \frac{1}{2} \int_{\Omega} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) d\Omega - \lambda \left(\int_{\Omega} d\Omega - V_0 \right) \\ & + \int_{\Omega} \mu_i(\mathbf{x}) \sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) d\Omega + \int_{\Gamma^T} \alpha_i^T(\mathbf{x}) [\sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j - T_i^0(\mathbf{x})] d\Gamma \\ & + \int_{\Gamma^R} \alpha_i^R(\mathbf{x}) \sigma_{ij}(\mathbf{x}) n_j d\Gamma + \int_{\Gamma^u} \beta_i(\mathbf{x}) u_i(\mathbf{x}) d\Gamma \end{aligned} \quad (6.52)$$

gdzie λ , α_i^T , α_i^R , β_i są mnożnikami Lagrange'a ($i = 1, \dots, 3$).

Przyjmijmy że część Γ^R powierzchni Γ ciała poddana jest nieskończenie małej translacji. Każdy z jej punktów przemieszcza się o wektor $\delta \mathbf{r}(\mathbf{x})$ co w efekcie wywoła zmianę objętości o δV . Spowoduje to oczywiście zmianę stanu naprężeń i odkształceń. Zakładając że można przedłużyć pola przemieszczeń, odkształceń i naprężeń na dodane, nieskończenie małe obszary,



Rys. 6.3: Schemat nieskończenie małej translacji swobodnej części powierzchni ciała Γ^R .

oraz że przedłużone pola spełniają w dodanych obszarach równania równowagi zapiszemy funkcjonal celu dla zmienionej konfiguracji ciała w postaci,

$$\begin{aligned}
 H^* = & \frac{1}{2} \int_{\Omega + \delta\Omega} C_{ijkl}(\mathbf{x}) [e_{kl}(\mathbf{x}) + \delta e_{kl}(\mathbf{x})] [e_{ij}(\mathbf{x}) + \delta e_{ij}(\mathbf{x})] d\Omega \\
 & - (\lambda + \delta\lambda) \left(\int_{\Omega + \delta\Omega} d\Omega - V_0 \right) \\
 & + \int_{\Omega + \delta\Omega} [\mu_i(\mathbf{x}) + \delta\mu_i(\mathbf{x})] [\sigma_{ij,j}(\mathbf{x}) + \delta\sigma_{ij,j}(\mathbf{x})] d\Omega \\
 & + \int_{\Gamma^T} [\alpha_i^T(\mathbf{x}) + \delta\alpha_i^T(\mathbf{x})] \{ [\sigma_{ij}(\mathbf{x}) + \delta\sigma_{ij}(\mathbf{x})] n_j - T_i^0(\mathbf{x}) \} d\Gamma \\
 & + \int_{\Gamma^R} [\alpha_i^R(\mathbf{x}) + \delta\alpha_i^R(\mathbf{x})] [\sigma_{ij}(\mathbf{x}) + \delta\sigma_{ij}(\mathbf{x})] n_j d\Gamma \\
 & + \int_{\Gamma^u} [\beta_i(\mathbf{x}) + \delta\beta_i(\mathbf{x})] \{ [u_i(\mathbf{x}) + \delta u_i(\mathbf{x})] - u_i^0(\mathbf{x}) \} d\Gamma \quad .
 \end{aligned} \tag{6.53}$$

Można teraz odjąć od siebie wyrażenia (6.52) i (6.53) i policzyć zmianę wartości funkcjonału H spowodowaną wariacją brzegu rozpatrywanego obszaru.

$$\Delta H = H^* - H \quad . \quad (6.54)$$

Dalsze postępowanie jest standardowe, aby policzyć pierwszą wariację funkcjonału H pomijamy w obliczonym wyrażeniu (6.54) małe wyrazy wyższego rzędu, dzieląc obszar całkowania $\Omega + \delta\Omega$ na dwa podobszary Ω i $\delta\Omega$, traktując $u_i(\mathbf{x}, t)$, λ , μ_i , α_i^T , α_i^R , β_i jako zmienne niezależne, całkując przez części i wykorzystując ograniczenie całkowe (6.47), równania równowagi i warunki brzegowe (6.48, 6.49, 6.50, 6.51) ostatecznie dochodzi się do wyrażenia,

$$\delta H = \frac{1}{2} \int_{\delta\Omega} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) d\Omega - \lambda \int_{\delta\Omega} d\Omega \quad (6.55)$$

Aby wykorzystać powyższy związek można dokonać zamiany zmiennych. Zauważmy że $d\Omega$ daje się wyrazić przy użyciu jednostkowego wektora \mathbf{n} normalnego do powierzchni Γ^R w wybranym punkcie oraz wektora $\delta\mathbf{r}$ wirtualnej, nieskończenie małej translacji tego punktu,

$$d\Omega = \mathbf{n} \cdot \delta\mathbf{r} d\Gamma^R \quad (6.56)$$

gdzie kropka oznacza iloczyn skalarny wektorów. Wstawiając (6.56) do wyrażenia opisującego pierwszą wariację funkcjonału H otrzymujemy,

$$\delta H = \frac{1}{2} \int_{\Gamma^R} [C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) - \lambda] n_m \delta r_m d\Gamma \quad . \quad (6.57)$$

Tak więc konieczny warunek stacjonarności funkcjonału H można zapisać w postaci,

$$\frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) - \lambda = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^R \quad . \quad (6.58)$$

Jak widać optymalne rozwiązanie powinno spełniać warunek stałości gęstości energii sprężystej na swobodnej powierzchni podlegającej wariacji.

Aby prześledzić związki pomiędzy zadaniami optymalizacji a szeroką klasą postulowanych modeli adaptacji kości zbierzmy w jednym miejscu wcześniej w tym rozdziale przytoczone równania odpowiedzialne za adaptację wewnętrzną (6.3), powierzchniową (6.4) oraz warunki optymalności dla zadania optymalizacji gęstości materiału (6.39) i optymalizacji swobodnej powierzchni ciała (6.58), przy czym równanie (6.39) zapiszemy tak aby

było wygodniejsze do interpretacji, (6.59).

remodelowanie wewnętrzne, równanie (6.3):

$$\frac{\partial \rho_a(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = B_\rho[U - U_0] \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad ,$$

remodelowanie powierzchniowe, równanie (6.4):

$$\frac{\partial X(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = B_X[U - U_0] \quad \mathbf{x} \in \Gamma^R \quad ,$$

optymalizacja materiału, przekształcone równanie (6.39):

$$\frac{\frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x})}{\rho(\mathbf{x})} - \frac{\mu_0}{\gamma} = 0 \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad , \quad (6.59)$$

optymalizacja kształtu, równanie (6.58):

$$\frac{1}{2} C_{ijkl}(\mathbf{x}) e_{ij}(\mathbf{x}) e_{kl}(\mathbf{x}) - \lambda = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma^R \quad .$$

Porównajmy na początek model adaptacji powierzchniowej z warunkiem optymalności przy optymalizacji kształtu ciała. Jak widać, z warunku optymalności wynika że gęstość energii sprężystej na powierzchniach swobodnych podlegających wariacji powinna być stała i równa mnożnikowi Lagrangea λ . Wartość mnożnika λ zależy od nałożonego ograniczenia na całkowitą masę ciała, a więc M_0 determinuje jego wartość. Z drugiej strony, analizując równanie remodelowania (6.4) widzimy że zmiany położenia swobodnej powierzchni ciała są proporcjonalne do różnicy gęstości energii sprężystej na tej powierzchni i jakiejś wartości odniesienia, która odpowiada stanowi równowagi biologicznej. Można się spodziewać że algorytm remodelowania oparty na tym związku będzie prowadzić do wyrównania gęstości energii sprężystej na powierzchni swobodnej podlegającej remodelowaniu. Wypływa stąd wniosek, że wartość λ w jednym związku jest odpowiednikiem wartości odniesienia U_0 w drugim z nich. Istnieją jednak i istotne różnice pomiędzy obu zadaniami. W zadaniu optymalizacji otrzymujemy w efekcie rozwiązania warunków optymalności optymalną konfigurację ciała poddanego stałym w czasie obciążeniom mechanicznym. W przypadku adaptacji, równania remodelowania pozwalają śledzić w czasie proces zmian kształtu kości niezależnie od tego czy obciążenia są stałe czy zmienne. Jest i druga ważna różnica, w zadaniu optymalizacji zdefiniowano szereg ograniczeń, których brak w postulowanym modelu adaptacji.

Ograniczenie globalne na całkowitą masę ciała zapewnia zachowanie założonej masy, zaś poziom odniesienia gęstości energii sprężystej wynika z całkowitej masy M_0 . W przypadku postulowanego modelu remodelowania nic nie jest wiadomo na temat całkowitej masy kości, ustala się ona w zależności od założonego poziomu odniesienia gęstości energii.

W przypadku zadania optymalizacji niejednorodnego materiału oraz problemu adaptacji wewnętrznej sytuacja jest odmienna. Zauważmy przede wszystkim że warunek optymalności (6.39) został przekształcony do postaci (6.59) z której wynika że energia sprężysta przypadająca na jednostkę masy materiału powinna być w ciele stała. Jej poziom zależy od stałego parametru γ i mnożnika Lagrangea μ_0 , którego wartość zależy od całkowitej masy ciała. Trzeba również pamiętać że warunek (6.59) jest spełniony jedynie tam, gdzie gęstość materiału zawiera się w granicach wyznaczonych przez przyjęte wartości maksymalną ρ_{max} i minimalną ρ_{min} . Porównując to z równaniem remodelowania (6.3) widzimy istotną różnicę - prędkość zmian gęstości materiału jest proporcjonalna do odchyłki gęstości energii sprężystej od wartości odniesienia reprezentującej stan biologicznej równowagi. Tak więc można oczekiwać że algorytm oparty na tym związku będzie dążyć do wyrównania gęstości energii sprężystej w ciele. Wydaje się, przynajmniej z inżynierskiego punktu widzenia że rozwiązanie otrzymane z zadania optymalizacji ma większe uzasadnienie niż konfiguracja do której by zbiegała funkcja rozkładu gęstości masy podczas remodelowania kości pod działaniem ustalonego w czasie obciążenia. W pierwszym z tych przypadków mamy gwarancję najlepszego wykorzystania materiału. Tak jak i poprzednio - zadanie optymalizacji nie umożliwi śledzenia w czasie zmian zachodzących w kości, dostarcza jedynie asymptotyczne rozwiązanie do jakiego by dążyła konfiguracja kości pod stałym obciążeniem.

Zadanie optymalizacji niejednorodnego materiału i fenomenologiczny model adaptacji wewnętrznej mogą być również porównane z wyprowadzonym w jednym z poprzednich rozdziałów modelem ciągłym będącym konsekwencją zastosowania hipotezy optymalnej reakcji kości, patrz równ. (5.41). Okazuje się że gdyby przyjąć że funkcja μ w równaniu (5.41) reprezentuje gęstość materiału, to wyprowadzone równanie remodelowania ma podobną postać do postulowanego prawa (6.3). Jednak tak jak w przypadku zadania optymalizacji materiału bodźcem jest teraz nie gęstość energii sprężystej a energia sprężysta przypadająca na jednostkę masy. Wyprowadzone związki remodelowania różnią się jeszcze od modelu postulowanego (6.3) oraz od warunku optymalności 6.59 innymi ważnymi elementami. Po pierwsze, wartość odniesienia jest teraz funkcją czasu. Jest to bardziej re-

alne niż założenie niezmiennego w czasie poziomu. Dzięki temu, ten prosty model umożliwi między innymi uwzględnienie zmieniających się możliwości adaptacyjnych organizmu. Ponadto, w wyniku uwzględnienia w sformułowaniu dodatkowych ograniczeń równanie remodelowania obowiązuje jedynie wtedy gdy te ograniczenia nie są aktywne. W sytuacji gdy któreś z ograniczeń staje się aktywne, prędkość zmian gęstości materiału przyjmuje jedną z wartości, maksymalną lub minimalną w zależności od znaku wrażliwości funkcjonału celu. Jest to analogiczny przypadek to tego jaki jest diskutowany w rozdziale dotyczącym modelowania osteoporozy, gdzie po zdefiniowaniu liniowego funkcjonału celu według otrzymanego prawa remodelowania zmiany w materiale zachodzą albo z maksymalną dopuszczalną prędkością (synteza tkanki) albo z minimalną (resorpcja tkanki). Tak więc, pomijając fakt różnicy bodźca w postulowanym modelu i w wyprowadzonym z hipotezy optymalnej reakcji można by w przybliżeniu powiedzieć że wyprowadzony model jest w pewnym sensie uogólnieniem postulowanego modelu fenomenologicznego. Nie trzeba podkreślać, bo jest to oczywiste, że wyprowadzony model w przeciwieństwie do rozwiązania zadania optymalizacji kształtu czy materiału zapewnia związki opisujące ewolucję w czasie konfiguracji kości umożliwiające śledzenie całego procesu przebudowy a nie tylko asymptotycznego końcowego efektu wywołanego stałymi obciążeniami.

6.3 Podsumowanie

W tym rozdziale skupiono się na podobieństwach i różnicach pomiędzy szeroką klasą postulowanych modeli fenomenologicznych mających odwzorowywać procesy adaptacji kości a zadaniami optymalizacji. Porównano przypadek adaptacji powierzchniowej z zadaniem optymalizacji kształtu ciała oraz model adaptacji wewnętrznej z zadaniem optymalizacji materiału w ciele zajmującym zadany obszar. Pokazano że w przypadku adaptacji powierzchniowej algorytm remodelowania powinien prowadzić do wyrównania poziomu gęstości energii sprężystej na powierzchni podlegającej zmianom co jest zbieżne z warunkiem optymalności otrzymanym w zadaniu optymalizacji kształtu. Znalezione również interpretację biomechaniczną mnożnika Lagrangea użytego do wprowadzenia w sformułowaniu ograniczenia na całkowitą masę ciała - ma on podobne znaczenie jak energia odniesienia odpowiadająca stanowi równowagi biologicznej w diskutowanym modelu fenomenologicznym. Wskazano na istotne różnice pomiędzy zadaniem optymalizacji niejednorodności materiału z którego jest

zbudowane ciało a klasą modeli fenomenologicznych opisujących adaptację wewnętrzną. Pokazano że założenie w modelach fenomenologicznych że bodźcem jest różnica pomiędzy aktualną lokalną wartością gęstości energii sprężystej a jej wartością odniesienia nie jest dobre z punktu widzenia mechaniki.

Podkreślono że rozwiązania zadań optymalizacji odpowiadają konfiguracjom asymptotycznym do których być może by podążała kość poddana stałym warunkom obciążenia. Takie podejście nie umożliwia śledzenia zmian zachodzących w czasie, a więc całego procesu remodelowania.

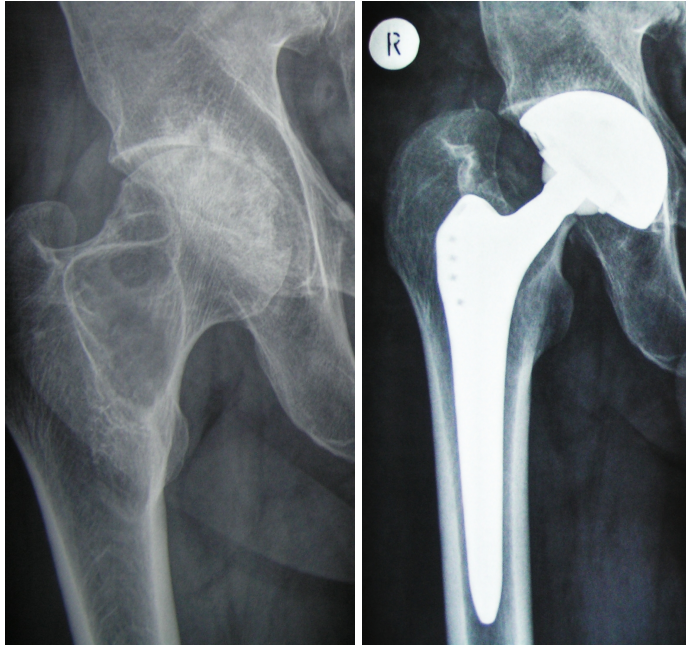
W ostatniej części tego rozdziału dokonano syntetycznego porównania dyskutowanej na początku klasy modeli adaptacji wewnętrznej oraz zadania optymalizacji materiału z wyprowadzonym wcześniej modelem ciągłym wynikającym z hipotezy optymalnej reakcji. Wskazano na istotne różnice pomiędzy tymi modelami, podkreślając niektóre z zalet sformułowania będącego przewodnią myślą tej pracy.

Z przeprowadzonej w tym rozdziale dyskusji wynika jeszcze jeden ciekawy wniosek. Na przestrzeni wielu lat wciąż toczy się dyskusja czy kości reprezentują optymalne struktury czy nie. Jak widać postulowane prawa, które pozornie mają niewiele wspólnego z optymalizacją mogą odpowiadać takim procesom, które w efekcie prowadzą do rozwiązań optymalnych lub przynajmniej do nich się zbliżają.

Rozdział 7

Wpływ osteoporozy na procesy przebudowy kości

Osteoporoza mimo że bezpośrednio nie zagraża życiu jednak pośrednio jest często przyczyną śmierci. Biorąc pod uwagę liczbę przypadków można powiedzieć że we współczesnych społeczeństwach mamy do czynienia z epidemią osteoporozy. Pociąga to za sobą cierpienia jak i olbrzymie koszty leczenia choroby i urazów kości jakie są jej efektem. Dla przykładu, ponad 40 procent kobiet po sześćdziesiątym roku życia w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej doznaje urazów kości z powodu zaawansowanej osteoporozy. Natomiast koszty złamań bioder w USA wynoszą rocznie około 9 bilionów dolarów, patrz Praemer *et al* [160]. Matematyczne i komputerowe modele przebudowy kości opracowane z uwzględnieniem efektów wywołanych przez osteoporozę mogą być jednym z przydatnych elementów walki z tą chorobą i jej następstwami. Jednym z przykładów gdzie takie modele mogą się przydać są przypadki kiedy trzeba oszacować wytrzymałość mechaniczną kości i jej zmiany na skutek rozwoju osteoporozy a także trwałość połączenia kości z endoprotezą, patrz Rys. 7.1. Do takich celów mogą się przydać uproszczone modele, które nie koniecznie uwzględniają szczegóły zachodzących w kości procesów biologicznych wywołujących osteoporozę ale za to umożliwiają przybliżoną analizę przebudowy tkanki kostnej wraz z rozwojem choroby i ocenę wytrzymałości całej kości lub jej dużej części. Inne modele są potrzebne przy badaniu procesów biochemicznych odpowiedzialnych za zmiany chorobowe oraz wpływu różnych czynników, jak fizycznych, biologicznych czy farmakologicznych na szybkość postępowania zmian osteoporotycznych w kości. W tym rozdziale są w skrócie przedyskutowane możliwości modelowania w oparciu o hipotezę



Rys. 7.1: Zdjęcie RTG stawu biodrowego ze zmianami osteoporotycznymi przed i po wstawieniu endoprotezy (dzięki uprzejmości doc. dr hab. P. Małdyka, Instytut Reumatologii w Warszawie).

optymalnej reakcji kości efektu osteoporozy na procesy przebudowy i adaptacji kości oraz jest przytoczony prosty przykład jak można uwzględnić rozwój osteoporozy na podstawie statystycznych wyników badań klinicznych. W ostatniej części rozdziału w szerokim komentarzu przedstawiono jedną z możliwych propozycji nowego modelu oraz szkic wyprowadzenia odpowiednich związków wiążących takie efekty jak gęstość komórek, ich aktywność i porowatość tkanki.

7.1 Wprowadzenie

Osteoporoza może wpływać na procesy remodelowania kości na różne sposoby i ma negatywny wpływ na funkcjonowanie kości i jej mechaniczne własności. Według Frosta gęstość tkanki i masa kości nie są dobrymi parametrami do oceny zaawansowania choroby, patrz [67]. Wyróżnia on trzy różne typy osteoporozy.

1. Do pierwszej grupy można zaliczyć przypadki gdy pacjent ma mniej tkanki kostnej niż normalnie ale nie powoduje to problemów dopóki nie nastąpi uraz. Najwięcej złamań przytrafia się przy okazji upadków a najbardziej narażone są na urazy kończyny. Ta grupa dotyczy zarówno dzieci jak i dorosłe kobiety i mężczyzn.
2. Druga grupa jest związana z obecnością osteopenii. W takich przypadkach fizyczna aktywność i związane z nią obciążenia mechaniczne (ale nie urazy) powodują spontaniczne pęknięcia oraz ból kości, głównie kręgosłupa, częściej u kobiet niż u mężczyzn i rzadko u dzieci.
3. Trzecia grupa to kombinacja cech z dwóch poprzednio tu wymienionych.

Z drugiej strony można mówić o osteoporozie wywołanej brakiem obciążeń mechanicznych jak w przypadku przebywania w przestrzeni kosmicznej, przewlekłej choroby wymagającej pozostawania przez długi okres w łóżku, czy braku aktywności fizycznej. Zauważono również korelację pomiędzy masą ciała człowieka i budową kości co może być związane z faktem że przy zwiększonej wadze organizmu kości narażone są na wyższy poziom obciążeń co wywołuje procesy adaptacji i wzrost masy kostnej. Jest osteoporoza związana z podeszłym wiekiem a szczególnie z okresem po menopauzie jak i osteoporoza wywołana zaburzeniami procesów metabolicznych. Jak więc widać przy modelowaniu wpływu osteoporozy na mikrostrukturę kości i zmiany jej wytrzymałości mechanicznej trzeba by, w zależności od potrzeb, brać pod uwagę różne efekty biologiczne i biomechaniczne. Niezależnie jednak od tego jak zakwalifikujemy dany przypadek osteoporotyczny ważniejszymi cechami od gęstości tkanki jest wytrzymałość kości i jej podatność na mechaniczne uszkodzenia co jest w dużej mierze zależne od mikrostruktury kości (porowatość i cechy geometryczne mikrostruktury) oraz od mechanicznych charakterystyk materiału z którego zbudowana jest tkanka (lokalne mechaniczne własności tkanki), patrz np. [102]. Dla ustalonej masy a różnych topologii struktury wytrzymałość kości może się zmieniać w bardzo szerokim zakresie. Jest to zrozumiałe, gdyż od rozłożenia materiału w obszarze zajmowanym przez kość zależy rozkład naprężeń a więc i i maksymalne obciążenia jakie może ona przenieść. Jest to również potwierdzone przez obserwacje że większa masa kości nie koniecznie jest związana z jej wyższą wytrzymałością na uszkodzenia, patrz np. [174]. Przykładowo, zahamowanie procesów resorpcji tkanki przy pomocy środków farmakologicznych wpływa pozytywnie na masę kości lecz powoduje zmniejszenie

jej wytrzymałości i wzrost kruchości tkanki. Istotnie, wytrzymałość zależy nie tylko od struktury porów lecz również od własności mechanicznych budulca a więc materii międzykomórkowej a ten może w znacznym stopniu zmienić swe charakterystyki podczas procesów przebudowy i wapnienia. Z drugiej strony zaobserwowano że podawanie witaminy K może zmniejszyć ryzyko złamań bez istotnego wpływu na masę i szybkość procesów resorpcji, patrz [189]. Ludzka osteokalcyna - białko zależne od witaminy K zawiera resztki trzy-karboxyglutamatu (Gla) i tylko karboksylowana osteokalcyna jest zawarta w kości, patrz [188]. Z obserwacji wynika że karboksylacja surowicy osteokalcyny wpływa na prędkość propagacji fal ultradźwiękowych u dzieci przed okresem dojrzewania co może być wskaźnikiem zmian mechanicznych własności kości, patrz [194]. A więc, osteokalcyna jest potrzebna przy mineralnym dojrzewaniu kości zaś niepełna mineralizacja tkanki wpływa na pogorszenie jej własności wytrzymałościowych, patrz [13]. Jak wiadomo osteoporoza jest związana ze zwiększoną porowatością i zmienioną mikrostrukturą tkanki a te czynniki bezpośrednio zależą od mnożenia się, różnicowania i apoptozy komórek biorących udział w procesach kościotwórczych i kościogubnych. Te czynniki, jak to było dyskutowane w poprzednich rozdziałach determinują z jednej strony wielkość i położenie osteonów i mineralizację tkanki a z drugiej równowagę lub jej brak pomiędzy populacjami osteoklastów i osteoblastów i ich aktywnością co ma decydujący wpływ na ewentualny rozwój choroby. Do komórek wciąż docierają sygnały przekazywane przy pomocy hormonów lub przez sąsiadujące komórki czy otaczającą je macierz międzykomórkową. Te sygnały regulują aktywność komórek, ich mnożenie i apoptozę. Tak więc liczne czynniki, które mają wpływ na te sygnały mogą pośrednio determinować aktywność lub apoptozę osteoklastów, osteoblastów i osteocytów i w efekcie wpływać na mikrostrukturę kości i ewentualny rozwój osteoporozy. Do czynników tych należą aktywność organizmu przed i po menopauzą i produkcja hormonów oraz liczne środki stosowane w leczeniu farmakologicznym jak hormony płciowe, glukokortykoidy, parathormon czy bisfosfoniany, patrz [208]. Z drugiej strony istnieje hipoteza że w przypadku osteoporozy osteoblasty są mniej aktywne i synteza macierzy międzykomórkowej spada. Przemawiają za tym również wyniki badań według których w przypadkach osteoporotycznych w porównaniu do prób kontrolnych zaznacza się znaczne zwiększenie liczby osteocytów w objętości jednostkowej podczas gdy przestrzeń zajmowana przez lakunarne pustki jest znacznie zredukowana, patrz [140]. Zagadnienie dotyczące gęstości osteocytów i jej związku z prędkością formowania kości gąbczastej jest również dyskutowana w

pracy [163]. Osobną sprawą jest pytanie jak mechaniczne obciążenia lub ich brak wpływa na rozwój lub zahamowanie procesów osteoporotycznych. Ta sprawa jest przedmiotem badań w wielu ośrodkach i tematem licznych publikacji. Przede wszystkim zaobserwowano że zmienne w czasie obciążenia mają znacznie większy wpływ na procesy przebudowy kości niż obciążenia stałe. Jak wynika z badań przedstawionych w [36] małe odkształcenia (poniżej 0.01 %) lecz zmieniające się z dużymi częstotliwościami (10Hz - 100Hz) znacznie wpływają na wzrost masy i rozwój morfologii co ma pozytywny wpływ na ilość i jakość tkanki kostnej. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały że stymulacja sygnałami mechanicznymi może nawet podwoić szybkość formowania kości, powstrzymać rozwój osteoporozy wywołanej brakiem aktywności fizycznej oraz zwiększyć o ok. 25% wytrzymałość kości beleczkowej. Ważnym problemem jest wpływ osteoporozy na efekty endoprotezoplastyki. Według [177] można wyróżnić trzy ważne czynniki wpływające na masę kości po operacji wstawienia stawu biodrowego (*ang.* total hip arthroplasty, THA): 1) utrata kości związana z uszkodzeniem i rozdrobnieniem tkanki podczas operacji; 2) proces adaptacyjnej przebudowy kości i tzw. efektu "stress shielding" po wstawieniu endoprotezy mającej dużo większą sztywność niż naturalna tkanka, procesy te zależą od własności mechanicznych materiału protezy, jej kształtu, sposobu wykończenia powierzchni oraz od sposobu osadzenia endoprotezy w kości; 3) degradacja kości na skutek naturalnych procesów starzenia się. Praca [4] donosi o zwiększonym ryzyku niepowodzenia operacji wewnętrznego zespolenia pęknięcia szyjki kości udowej w przypadkach osteoporotycznych zaś w pracy [59] jest mowa o podobnych obserwacjach w wypadkach operacji całkowitego zastąpienia stawu biodrowego. Jednak z drugiej strony według autorów pracy [82] nie obserwuje się skrócenia trwałości cementowych endoprotez z powodu osteoporozy wywołanej brakiem aktywności fizycznej przez okres do dwudziestu lat. Jednak wydaje się że można tu krytykować wnioski wyciągnięte przez autorów, gdyż w przypadku braku aktywności fizycznej wydatnie zmniejszają się obciążenia działające na kość, a więc i ryzyko przypadkowego przeciążenia i uszkodzenia połączenia pomiędzy kością czy cementem czy też cementem a endoprotezą. Tak więc w dalszym ciągu aktualne i ważne jest pytanie czy fizyczna aktywność pacjenta może polepszyć funkcjonowanie kości i trwałość endoprotezy. Według [88] zmniejszenie liczby przypadków obłuzowania się endoprotezy można zaobserwować u pacjentów poddanych ćwiczeniom sportowym w porównaniu do nieaktywnych pacjentów. Zupełnie przeciwne obserwacje są opisane w pracy [183] gdzie mowa o braku jakiegokolwiek korelacji po-

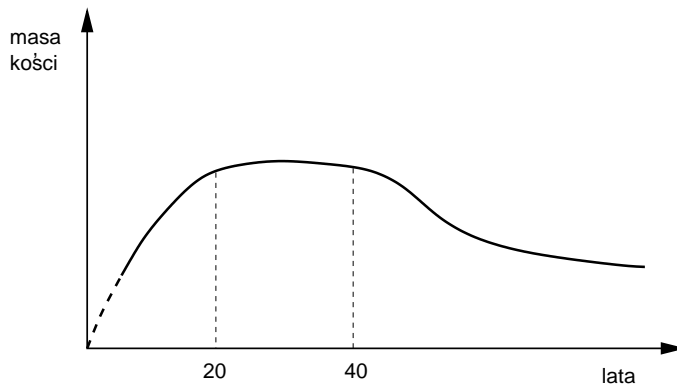
między utratą masy kości a fizyczną aktywnością pacjentów. Niezależnie jednak od nieraz sprzecznych doniesień w literaturze fachowej istnieje powszechne przekonanie że obciążenia mechaniczne wpływają na szybkość zmian osteoporotycznych w kości i że funkcjonalna adaptacja odgrywa tu istotną rolę. Dlatego też zagadnienie modelowania procesów przebudowy kości w wyniku funkcjonalnej adaptacji przy uwzględnieniu efektów osteoporozy jest ważnym elementem o aspektach praktycznych i teoretycznych zarówno w badaniach nad osteoporozą jak i w przeciwdziałaniu oraz zwalczaniu jej skutków.

7.2 Modelowanie procesów przebudowy kości w obecności osteoporozy

Jak wynika z poprzednich rozważań osteoporoza może być uwzględniona podczas formułowania problemu modelowania procesów przebudowy i adaptacji kości na różne sposoby. W sytuacji gdyby rzeczywiste mechanizmy biochemiczne i biofizyczne były znane i mogły by być wyrażone za pomocą związków matematycznych można je, wykorzystując podejście oparte na hipotezie optymalnej reakcji, włączyć do rozważań używając odpowiednie mnożniki Lagrangea. Otrzymany w ten sposób model, czyli związki matematyczne wiążące ze sobą mechaniczne obciążenia, procesy biochemiczne czy biofizyczne z szybkością ewolucji parametrów opisujących strukturę kości będzie miał podstawy biologiczne i może posłużyć zarówno do badań teoretycznych jak i symulacji komputerowych w rozwiązywaniu konkretnych przypadków klinicznych.

Inny, prostszy sposób włączenia efektów osteoporozy do modelu adaptacyjnej przebudowy kości nie wymaga szczegółowego rozpatrywania zjawisk na poziomie molekularnym czy komórkowym. Takie modelowanie może być przydatne w przypadkach gdy wymagana jest konieczność przeprowadzenia przybliżonych symulacji komputerowych zmian w dużym obszarze lub w całej kości na przykład w celu oszacowania degradacji mikrostruktury kości na skutek rozwoju osteoporozy i idących za tym zmian jej wytrzymałości. Takie symulacje mogą mieć miejsce na przykład przed dokonaniem operacji wstawienia endoprotezy w celu wybrania odpowiedniego modelu zapewniającego największą trwałość, lub na przykład w przypadku konieczności zaprojektowania endoprotezy w indywidualnych nietypowych przypadkach. W tym uproszczonym podejściu można wykorzystać wyniki obserwacji klinicznych dostarczające informacji o zmianach

całkowitej masy kości i jej porowatości z wiekiem pacjenta. Dobierając odpowiednio funkcję prędkości zmian całkowitej masy w czasie można ją następnie wykorzystać w globalnym ograniczeniu nałożonym na masę rozpatrywanej kości, patrz np. Rys.7.2.



Rys. 7.2: Zmiana masy kości z upływem czasu. Po czterdziestym roku życia zaznacza się istotny wzrost porowatości kości i spadek jej masy.

Taka przykładowa analiza była przeprowadzona dla wybranych modeli adaptacyjnej przebudowy kości w pracach Lekszyckiego (dla modelu beleczkowego i modelu opartego na oddziaływaniach pomiędzy komórkami) patrz np. [119], [116].

7.3 Komentarz dotyczący uwzględnienia efektów biologicznych

Procesy osteoporotyczne w kości można w modelowaniu uwzględnić na wiele sposobów. Poniżej przedstawiono skrótowo, bez dyskusji szczegółów, najważniejsze elementy jednego z możliwych sposobów.

Podstawowe założenia

- Zakładamy że konfiguracja kości nie jest optymalna, lecz obowiązuje hipoteza optymalnej reakcji.
- Całkowita masa kości $M(t)$ pod działaniem ustalonych w czasie obciążeń mechanicznych asymptotycznie zbiega do pewnej wartości granicznej zależnej od biomechanicznych cech rozpatrywanej kości

opisanych przez współczynniki a i b oraz poziomu obciążeń, którego miarą jest tu całkowita energia sprężysta $U(t)$. Zmiany te są opisane równaniem,

$$a\dot{M}(t) + bM(t) = U(t) \quad , \quad (7.1)$$

które można przepisać w postaci,

$$a \int_V \frac{d\rho(\mathbf{x}, t)}{dt} dV + b \int_V \rho(\mathbf{x}, t) dV = \frac{1}{2} \int_V C_{ijkl}(\mathbf{x}, t) \varepsilon_{ij}(\mathbf{x}, t) \varepsilon_{kl}(\mathbf{x}, t) dV \quad (7.2)$$

gdzie ρ oznacza gęstość pozorną tkanki, V całkowitą objętość kości, zaś niejednorodny materiał z którego zbudowana jest tkanka ma własności izotropowe.

- Prędkość zmian gęstości materiału (tkanki) $\dot{\rho}(\mathbf{x}, t)$ zależy od stężenia osteoklastów i osteoblastów d_c, d_b (liczba komórek na jednostkę objętości tkanki) oraz od ich aktywności μ_c, μ_b (prędkość resorpcji/syntezy tkanki wyrażona w jednostkach masy na jednostkę czasu).

$$\dot{\rho}(\mathbf{x}, t) = \mu_b(\mathbf{x}, t) d_b(\mathbf{x}, t) - \mu_c(\mathbf{x}, t) d_c(\mathbf{x}, t) \quad (7.3)$$

- Zdefiniujemy również nierównościowe ograniczenie na gęstości komórek (osteoklastów i osteoblastów) d_c i d_b w którym przez α_c i α_b oznaczono parametry zależne od własności biologicznych zaś przez d parametr zależny od topologii porowatej tkanki,

$$\alpha_b(\mathbf{x}, t) d_b(\mathbf{x}, t) + \alpha_c(\mathbf{x}, t) d_c(\mathbf{x}, t) \leq d(\mathbf{x}, t) \quad . \quad (7.4)$$

Ponieważ wiadomo że procesy przebudowy struktury kości odbywają się na powierzchniach porów gdzie lokują się osteoblasty i osteoklasty odpowiednio produkując lub rozpuszczając materię międzykomórkową więc jest naturalne że maksymalna gęstość komórek w danym obszarze musi zależeć między innymi od wielkości komórek i miejsca przez nie zajmowane oraz od powierzchni porów dostępnej dla osiadających tam komórek. Stąd wynika powyższe ograniczenie.

- Przyjmiemy również powszechnie stosowaną w modelowaniu kości prostą zależność pomiędzy modułem Younga $E(\mathbf{x}, t)$ oraz pozorną gęstością materiału $\rho(\mathbf{x}, t)$ w postaci,

$$E(\mathbf{x}, t) = A\rho^\gamma(\mathbf{x}, t) \quad (7.5)$$

gdzie γ jest założonym stałym współczynnikiem.

- Zgodnie z zaproponowanym we wcześniejszych rozdziałach schematem postępowania opartym na wykorzystaniu hipotezy optymalnej reakcji wybierzemy funkcjonal porównawczy. Może nim być globalna miara podatności kości wyrażona przez połowę całkowitej pracy W sił działających na powierzchnię S ograniczającą obszar ciała,

$$C = \frac{1}{2}W = \frac{1}{2} \int_S F_i(\mathbf{x}, t) u_i(\mathbf{x}, t) dS \quad (7.6)$$

gdzie przez \mathbf{F} oznaczono zewnętrzne siły mechaniczne działające na powierzchnię S , a $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ reprezentuje pole przemieszczeń. Dla pól przemieszczeń spełniających równania równowagi praca sił powierzchniowych W jest proporcjonalna do energii sprężystej U zmagazynowanej w układzie, $2U = W$ a więc funkcjonal porównawczy C można wyrazić inaczej,

$$C = -U + W \quad (7.7)$$

Szkic postępowania przy wyprowadzeniu “prawa remodelowania” oraz zwięzła dyskusja wyników.

By niepotrzebnie nie powtarzać szczegółów wyprowadzenia, które są analogiczne do diskutowanych wcześniej w przykładach z poprzedniego rozdziału, poniżej zostanie jedynie skrótowo naszkicowany tok postępowania prowadzący do ostatecznych związków opisujących model przebudowy uwzględniający niektóre z elementów biologicznych. Aby zbudować funkcjonal celu należy przedtem policzyć pochodną po czasie G funkcjonału porównawczego C . Po prostym przekształceniu związku (7.7) i zróżniczkowaniu po czasie otrzymujemy,

$$\begin{aligned} G &= \frac{dC}{dt} = \dot{C} = -\frac{1}{2} \int_V \dot{C}_{ijkl}(\mathbf{x}, t) \varepsilon_{ij}(\mathbf{x}, t) \varepsilon_{kl}(\mathbf{x}, t) dV \\ &- \int_V C_{ijkl}(\mathbf{x}, t) \varepsilon_{ij}(\mathbf{x}, t) \dot{\varepsilon}_{kl}(\mathbf{x}, t) dV \\ &+ \int_S \dot{F}_i(\mathbf{x}, t) u_i(\mathbf{x}, t) dS + \int_S F_i(\mathbf{x}, t) \dot{u}_i(\mathbf{x}, t) dS \end{aligned} \quad (7.8)$$

gdzie kropka oznacza różniczkowanie po czasie.

Funkcjonał celu \mathcal{L} otrzymuje się poprzez dołączenie do funkcjonału G , wykorzystując metodę mnożników Lagrangea, zdefiniowane wcześniej ograniczenie na całkowitą masę kości, a więc związek (7.2).

W rozpatrywanym tu przykładzie przyjmiemy że funkcją sterowania, którą należy wyznaczyć i której zmienność w czasie t i przestrzeni x będzie definiować efekty przebudowy kości, jest prędkość zmian pozornej gęstości $\dot{\rho}(x, t)$ tkanki kostnej. Zakładając że równania równowagi oraz zróżniczkowane po czasie równania równowagi są spełnione można pokazać że pierwsza wariacja funkcjonału celu \mathcal{L} względem funkcji u jest równa zero. Podobnie jest w przypadku wariacji względem funkcji \dot{u} . Natomiast okazuje się że pierwsza wariacja rozszerzonego funkcjonału celu \mathcal{L} względem zmiennej niezależnej, $\delta_{\dot{\rho}}\mathcal{L}$ jest proporcjonalna do wyrażenia

$$\delta_{\dot{\rho}}\mathcal{L} = -\frac{1}{2} \int_V \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial E} \frac{\partial E}{\partial \rho} \delta \dot{\rho} \varepsilon_{ij} \varepsilon_{kl} dV + \lambda a \int_V \delta \dot{\rho} dV \quad (7.9)$$

gdzie λ reprezentuje mnożnik Lagrange wykorzystany by włączyć do analizy wcześniej przytoczone ograniczenie (7.2) jakie powinna spełniać całkowita masa kości. Ponieważ funkcjonał \mathcal{L} jest liniowy względem zmiennej sterowania $\dot{\rho}$ więc jego aktualna wartość będzie zależała od wrażliwości względem $\dot{\rho}$ i przestrzennego rozkładu wartości tej zmiennej. Wprowadźmy następującą notację,

$$H = \lambda a - \frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial E} \frac{\partial E}{\partial \rho} \varepsilon_{ij} \varepsilon_{kl} \quad . \quad (7.10)$$

H reprezentuje wrażliwość rozpatrywanego funkcjonału na zmiany funkcji sterowania. Z powyższych rozważań wynika że aby zapewnić w danej chwili czasu t minimalną wartość funkcjonału, w każdym punkcie przestrzeni x wartość $\dot{\rho}(x, t)$ powinna przyjmować maksymalną z możliwych wartości jeśli $H < 0$ lub minimalną wartość jeśli $H > 0$. Możemy to zapisać następująco,

dla $H < 0$ - podobszar z przewagą działalności osteoblastów:

$$d_c = 0, \quad d_b = \frac{d}{\alpha_b} \quad \text{oraz} \quad \dot{\rho} = \mu_b \frac{d}{d_b} = \dot{\rho}_{max} \quad (7.11)$$

dla $H > 0$ - podobszar z przewagą działalności osteoklastów:

$$d_b = 0, \quad d_c = \frac{d}{\alpha_c} \quad \text{oraz} \quad \dot{\rho} = -\mu_c \frac{d}{d_c} = \dot{\rho}_{min} \quad (7.12)$$

dla $H = 0$ - interface pomiędzy obszarami działalności osteoblastycznej i osteoklastycznej:

$$d_c = \frac{d\mu_b}{\mu_c^2 (\mu_b\alpha_c + \mu_c\alpha_b)}, \quad d_b = \frac{d}{\mu_c (\mu_b\alpha_c + \mu_c\alpha_b)} \quad \text{oraz} \quad \dot{\rho} = 0 \quad (7.13)$$

Aby wyjaśnić skąd się wzięły powyższe warunki powróćmy na chwilę do poprzednio przytoczonych związków (7.3) i (7.4),

$$\dot{\rho}(\mathbf{x}, t) = \mu_b(\mathbf{x}, t) d_b(\mathbf{x}, t) - \mu_c(\mathbf{x}, t) d_c(\mathbf{x}, t) \quad ,$$

$$\alpha_b(\mathbf{x}, t) d_b(\mathbf{x}, t) + \alpha_c(\mathbf{x}, t) d_c(\mathbf{x}, t) \leq d(\mathbf{x}, t) \quad .$$

Pamiętając o interpretacji wprowadzonych parametrów można przyjąć że, $\mu_b(\mathbf{x}, t) \geq 0$, $d_b(\mathbf{x}, t) \geq 0$, $\mu_c(\mathbf{x}, t) \geq 0$, $d_c(\mathbf{x}, t) \geq 0$, $\alpha_b(\mathbf{x}, t) > 0$, $\alpha_c(\mathbf{x}, t) > 0$, $d(\mathbf{x}, t) > 0$. Dla minimalnej wartości jaką może przyjmować $d_c(\mathbf{x}, t)$ a więc dla $d_c(\mathbf{x}, t) = 0$ z nierówności (7.4) wynika że $d_b \leq d/\alpha_b$. Podobnie, dla $d_b(\mathbf{x}, t) = 0$ otrzymujemy $d_c \leq d/\alpha_c$. Stąd wynika że $0 \geq d_b \geq d/\alpha_b$ i $0 \geq d_c \geq d/\alpha_c$. A zatem z równania (7.3) otrzymujemy minimalną i maksymalną wartość $\dot{\rho}$,

$$\dot{\rho}_{min} = -\mu_c \frac{d}{d_c} \quad (7.14)$$

$$\dot{\rho}_{max} = \mu_b \frac{d}{d_b} \quad (7.15)$$

Aby dokonać interpretacji otrzymanych związków przyjrzyjmy się jeszcze ostatniemu z przypadków - (7.13), a więc sytuacją gdy $H = 0$ czyli,

$$\lambda a - \frac{1}{2} \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial E} \frac{\partial E}{\partial \rho} \varepsilon_{ij} \varepsilon_{kl} = 0 \quad . \quad (7.16)$$

Po przemnożeniu powyższego równania stronami przez ρ , wykorzystaniu związku (7.5) oraz prostych przekształceniach otrzymujemy,

$$\frac{\frac{1}{2} C_{ijkl} \varepsilon_{ij} \varepsilon_{kl}}{\rho} = \frac{\lambda a}{\gamma} \quad . \quad (7.17)$$

Ponieważ współczynniki λ , a i γ nie zależą od położenia w przestrzeni wynika stąd że na granicy pomiędzy obszarami odpowiadającymi resorpcji i syntezy tkanki energia sprężysta przypadająca na jednostkę masy jest stała.

Powyższy model stwarza różne możliwości uwzględnienia wpływu osteoporozy na przebudowę kości. Dzięki wprowadzeniu parametrów mających biomechaniczną interpretację istnieje kilka "kanałów" którymi można dostarczać informacje o biologicznych czynnikach odpowiedzialnych za badane procesy. Po pierwsze, parametry μ_b i μ_c odpowiedzialne za aktywność

osteoblastów i osteoklastów mogą zależeć zarówno od sygnałów docierających z układu centralnego jak i od lokalnych czynników biologicznych. Po drugie, parametr d określający maksymalną gęstość komórek - niesie on w sobie duży potencjał. Zależy on między innymi od topologii porów i określa ile komórek może się zmieścić na dostępnych powierzchniach - granicach pomiędzy tkanką kostną a szpikiem wypełniającym pory. Jednak parametr ten może być również uzależniony od czynników biologicznych określających na przykład zdolność komórek do osadzania się w danym podobszarze oraz możliwy stopień ich "upakowania" na powierzchni. Wreszcie biologiczne parametry a i b determinują szybkość zmian zachodzących w kości a więc pewną globalną biologiczną efektywność organizmu do zapewnienia zdolności adaptacyjnych kości. Na razie powyższe rozważania mają teoretyczny charakter, aby uwzględnić wspomniane efekty i przeprowadzić symulacje komputerowe niezbędne są dodatkowe badania biologiczne.

7.4 Podsumowanie

Niniejszy rozdział jest poświęcony modelowaniu procesów związanych z rozwojem osteoporozy, w szczególności - w aspekcie zaproponowanego w pracy sformułowania opartego na wykorzystaniu hipotezy optymalnej reakcji. Pierwsza część zawiera syntetyczne omówienie, na podstawie najnowszych publikacji w czasopismach specjalistycznych, niektórych z najważniejszych biologicznych i biomechanicznych aspektów choroby. Wspomniano tu o jej różnych odmianach i przyczynach. Omówiono pokrótce różne czynniki biologiczne mające istotny wpływ na procesy osteoporotyczne będące efektem zaburzonej aktywności komórek jak na przykład, produkcja hormonów w okresach przed i po menopauzie, środki farmakologiczne i inne. Podkreślono że na efekty osteoporozy objawiające się w zmniejszonej wytrzymałości kości mają wpływ trzy zasadnicze elementy, ilość tkanki kostnej, jej lokalna wytrzymałość determinowana przez lokalną mikrostrukturę i skład tkanki oraz porowata struktura kości a w szczególności topologia porów. Omówiono również wpływ czynników mechanicznych przytaczając przykłady prac w których wykazano że bardzo słabe drgania mechaniczne o częstotliwościach w zakresie 10Hz - 100Hz wpływają stymulująco na wzrost masy kostnej, patrz n.p Rubin [178], [179], [180], [181], [182]. Osteoporoza odgrywa zasadniczą rolę w endoprotezoplastyce i innych operacjach ortopedycznych. Przedyskutowano niektóre z ważnych aspektów tego problemu oraz wskazano na trzy ważne czynniki wpływające na masę kości po operacji wymieniane w literaturze, są nimi: 1) utrata

kości związana z uszkodzeniem i rozdrobnieniem tkanki podczas operacji; 2) proces adaptacyjnej przebudowy kości i tzw. efekt "stress shielding" po wstawieniu endoprotezy mającej dużo większą sztywność niż naturalna tkanka; 3) degradacja kości na skutek naturalnych procesów starzenia się. W drugiej części rozdziału skupiono się na sposobach uwzględnienia efektów osteoporotycznych w modelowaniu zmian zachodzących w kościach. Podkreślono że planowane zastosowanie modelu powinno determinować sposób opisu i wybór efektów uwzględnionych w modelowaniu. Inny model potrzebny jest do analizy wytrzymałościowej całej kości wraz z protezą po endoprotezoplastyce a inny będzie odpowiedni do badania procesów zachodzących na granicy implantu i osteoporotycznej kości. Wskazano że sformułowanie, będące myślą przewodnią tej pracy, stwarza szereg możliwości uwzględnienia zjawisk związanych z rozwojem osteoporozy. Ogólna zasada jest taka że do podstawowego wariacyjnego sformułowania problemu przebudowy i adaptacji kości można włączyć, przy użyciu mnożników Lagrangea, dodatkowe związki uwzględniające wpływ osteoporozy. Najprostszym sposobem jest dołączenie globalnego ograniczenia definiującego szybkość zmian całkowitej masy kości z upływem czasu. Jest to opcja przydatna w sytuacji gdy poszukujemy modelu przydatnego do badania zmiennej w czasie wytrzymałości całej kości.

Bardziej zaawansowane możliwości zilustrowano w ostatniej części - komentarzu na temat uwzględniania efektów biologicznych w modelowaniu. Przedstawiono tam szkic wyprowadzenia związków opisujących przykładowy model uwzględniający efekty rozłożenia komórek w przestrzeni i ich aktywności wynikającej nie tylko z symulacji mechanicznej lecz również będącej efektem czynników biochemicznych. Załączono zwięzłą dyskusję otrzymanych wyników i wskazano miejsca gdzie w miarę potrzeby można do sformułowania włączyć efekty biologiczne.

Rozdział 8

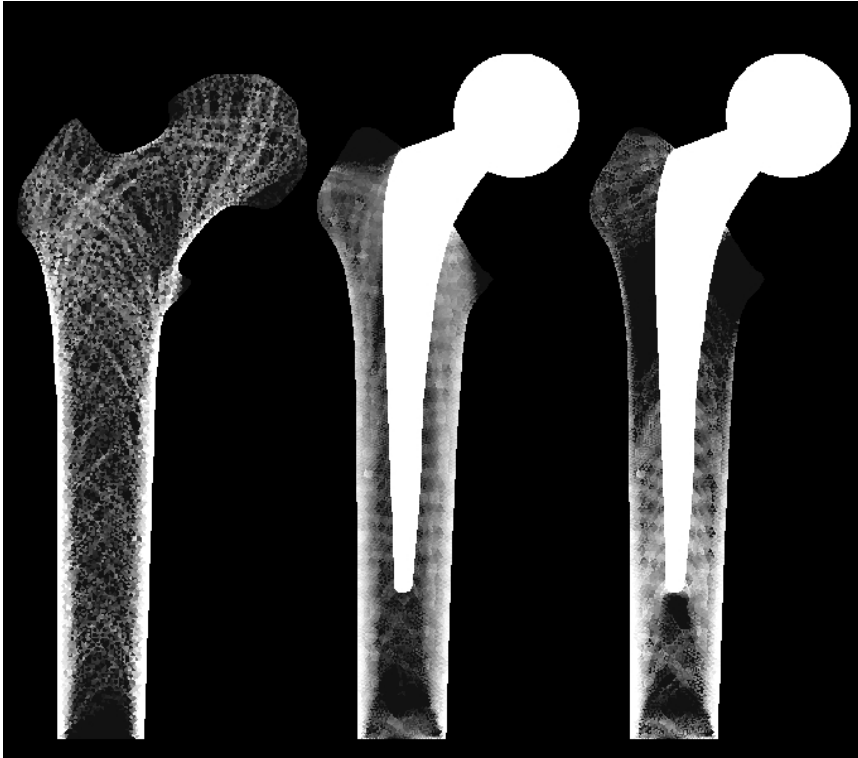
Przykłady wykorzystania matematycznych modeli adaptacji kości w symulacjach komputerowych

Rozdział ten zawiera materiał ilustrujący zastosowania wybranych uproszczonych modeli adaptacji kości w obliczeniach komputerowych. Czytelnik nie znajdzie tu rozwiązań praktycznych problemów - w takich przypadkach należało by przeprowadzić obliczenia dla trójwymiarowych modeli kości. Parametry występujące w związkach remodelowania były wybrane arbitralnie a obliczenia przeprowadzono dla zmiennych bezwymiarowych. Dlatego z tych obliczeń nie można na przykład oszacować bezwzględnych wartości czasu i szybkości zachodzących procesów a jedynie proporcje pomiędzy wybranymi przedziałami na skali czasu. Wyznaczenie wartości wszystkich biomechanicznych parametrów występujących w matematycznych związkach opisujących wykorzystane modele powinno się odbyć na podstawie systematycznych badań eksperymentalnych i obserwacji klinicznych i bez wątpienia wystarczyło by na materiał do innej pracy. Ponieważ autor nie zajmuje się eksperymentami biologicznymi a głównym tematem tej pracy było opracowanie ogólnej metody umożliwiającej formalne konstruowanie różnych modeli adaptacji kości w przykładach numerycznych, tak jak już przed chwilą wspomniano, wykorzystano zało-

zone subiektywnie wartości parametrów. We wszystkich przytoczonych tu przykładach obliczenia komputerowe przeprowadzono dla uproszczonych zadań - dla modeli dwuwymiarowych gdyż nic nie stoi na przeszkodzie aby w razie potrzeby wykorzystać dyskutowane modele do obliczeń trójwymiarowych zaś z poznawczego punktu widzenia wprowadzenie trzeciego wymiaru niewiele wnosi natomiast wielkość numerycznego zadania różnie niewspółmiernie co pociąga za sobą konieczność użycia dużych i szybkich komputerów do prowadzenia takich obliczeń. Analiza mechaniczna we wszystkich dyskutowanych tu przykładach była przeprowadzona przy użyciu metody elementów skończonych. Dzięki temu że rozpatrywano jedynie modele dwuwymiarowe liczba elementów skończonych wahała się w zależności od zadania w granicach od kilkunastu tysięcy do kilkudziesięciu tysięcy i nigdy nie przekroczyła stu tysięcy. Program do obliczeń został napisany w języku C. Wszystkie obliczenia przeprowadzono na komputerach klasy PC z procesorem Pentium i686 lub Centrino, pamięcią RAM 2GB oraz zainstalowanym systemem operacyjnym Linux.

W kolejnych przykładach wykorzystano do obliczeń różne modele funkcjonalnej adaptacji. Pierwszy z przykładów ilustruje zastosowanie najprostszego modelu - ciągłego. Jak już wspomniano przy omawianiu tego modelu posiada on poważną wadę - jeśli nie zastosować odpowiednich ograniczeń w obliczeniach numerycznych może to prowadzić do struktur typu szachownicy i wyniki zależą od użytego modelu elementów skończonych (tzn. od podziału na elementy skończone i od typu elementów). W następnych przykładach wykorzystano modele, które pozbawione są tej wady. Dzięki wykorzystaniu odpowiednich więzów otrzymuje się struktury podobne to tych jakie obserwowane są w naturze. W przypadku modelu beleczkowego ograniczeniem tym jest założenie struktury beleczkowej, co wyklucza rozwiązanie z materiału kompozytowego jakie otrzymuje się w przypadku optymalnego projektowania materiału, co jest przedmiotem wielu prac dotyczących optymalizacji elementów konstrukcji, patrz [116, 115, 120, 114, 121, 195, 8]. W przypadku modelu opartego na oddziaływaniach pomiędzy komórkami sytuacja wygląda inaczej. Ten model jest modelem nielokalnym - sygnały docierające do komórek kościotwórczych i kościogubnych nie są informacjami z jednego punktu przestrzeni a zebrane są z całego otoczenia komórki. Dzięki temu jest to zupełnie inne zadanie w porównaniu do zadań optymalnego projektowania i "problem szachownicy" nie występuje, patrz [119, 118, 117, 121, 120, 198].

8.1. ADAPTACJA KOŚCI PRZED I PO WSTAWIENIU ENDOPROTEZY. MODEL CI



Rys. 8.1: Rezultat komputerowej symulacji adaptacji kości po wstawieniu endoprotezy. Początkowa konfiguracja kości (rysunek pierwszy od lewej) została otrzymana po przyłożeniu obciążeń mechanicznych do kości z materiału jednorodnego. Dwa następne rysunki przedstawiają kolejne etapy procesu adaptacji po wstawieniu endoprotezy. Przez analogię do zdjęć RTG - czym jaśniejszy jest obszar tym większa gęstość materiału.

8.1 Adaptacja kości przed i po wstawieniu endoprotezy. Model ciągły

Ponieważ, jak wspomniano już wcześniej, ciągły model bez dodatkowych zabiegów prowadzi do powstawania struktur typu szachownicy zależnych od siatki elementów skończonych i nie ma wielkiego praktycznego znaczenia w takiej uproszczonej wersji, przedstawiono tu jedynie jeden przykład aby zilustrować zachowanie się takiego ciągłego modelu w konkretnych obliczeniach komputerowych, tym bardziej że pojawia się on w różnych

wersjach w pracach innych badaczy gdzie postuluje się podobne związki do wyprowadzonych przy użyciu hipotezy optymalnej reakcji kości. Teoretyczne rozwiązanie problemu adaptacji (lub raczej optymalizacji) materiału kości prowadzi do uzyskania materiału kompozytowego zbudowanego z nieskończenie wielkiej liczby nieskończenie cienkich włókien zatopionych w matrycy. Rozwiązania takie są znane z teorii optymalizacji konstrukcji. Jednak podczas modelowania przy użyciu elementów skończonych i materiału izotropowego nie mamy możliwości aby odwzorować taką sytuację. Stąd też rozwiązania numeryczne są zależne od siatki elementów skończonych i w efekcie otrzymujemy topologię typu "szachownicy". Gdyby zaistniała potrzeba wykorzystania modelu ciągłego do bardziej praktycznych obliczeń, na przykład w celu oszacowania zmiany wytrzymałości kości w miarę rozwoju osteoporozy, należało by albo wprowadzić dodatkowe ograniczenia w sformułowaniu lub zastosować specjalną kontrolę w algorytmie obliczeniowym co można łatwo zrobić.

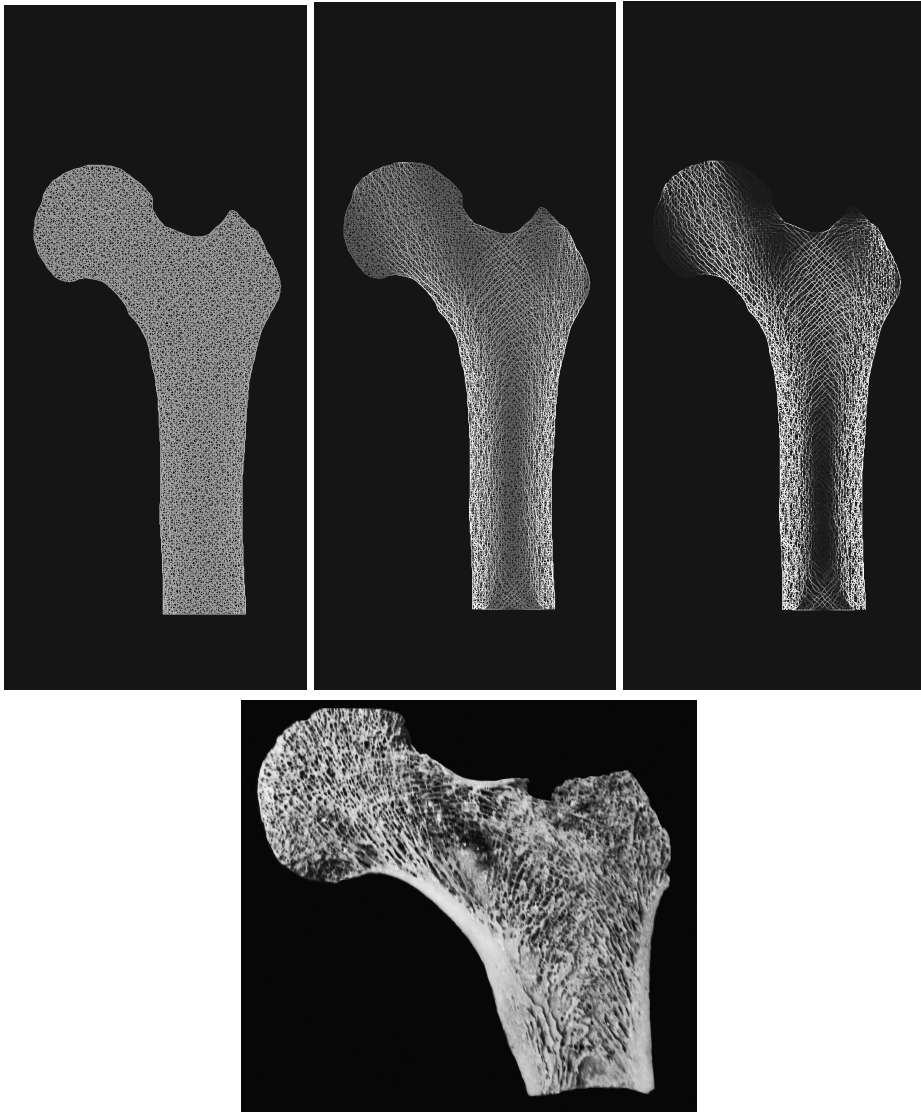
Celem obliczeń, których wyniki przedstawiono na rysunku Rys.8.1, było prześledzenie zmian jakie zachodzą w tkance po wprowadzeniu ustalonych w czasie obciążeń mechanicznych przyłożonych do głowy kości udowej i do krętarza większego. Kość była w dolnej części sztywno unieruchomiona. Zmienną, która podlegała ewolucji wskutek funkcjonalnej adaptacji był przestrzenny rozkład modułu Younga E . Początkowa wartość modułu, jednakowa w całym obszarze kości, odpowiada na rysunku kolorowi szaremu. Minimalna dopuszczalna wartość jest odwzorowana na czarno (pory), zaś maksymalna na białą (kość zbita). Po pewnym czasie, gdy konfiguracja kości się prawie ustaliła i zachodzące jeszcze zmiany były pomijalnie małe (pierwszy rysunek od lewej strony) odcięto głowę stawu i wstawiono stalową endoprotezę (na rysunku zaznaczoną na białą). Ponownie przyłożono obciążenia mechaniczne w przybliżeniu równoważne poprzednim (obciążenia mają taką samą wartość i kierunek lecz ze względu na nieco inny kształt głowy stawu i główki protezy zmieniły się nieznacznie punkty przyłożenia sił). Następne dwa obrazki na rysunku, Rys. 8.1, to znaczy środkowy i prawy ilustrują kolejne etapy remodelowania - pośredni i końcowy, po ustaleniu się nowej konfiguracji kości. Jak można zauważyć otrzymany rozkład modułu Younga, szczególnie na lewym obrazku, przypomina rozkład beleczek w prawdziwej kości, jednak powstałe jasno-ciemne pola przypominające szachownicę mogą prowadzić do znacznych błędów w przypadku oceny lokalnej wytrzymałości tkanki. Mimo pojawienia się "szachownicy" można zaobserwować pewne charakterystyczne makroskopowe zmiany jakie zaszły po wstawieniu endoprotezy. Po pierwsze, nastąpiło znaczne

przemieszczenie materiału kostnego w okolice zakończenia protezy. Takie efekty są często obserwowane w praktyce klinicznej i są uzależnione od kształtu endoprotezy i sposobu jej osadzenia w kości podczas operacji. Po drugie, widać bardzo wyraźne osłabienie tkanki w górnej części kości. Taka analiza, mimo że bardzo niedokładna może dostarczyć jak widać pewne informacje, które mogły by być istotne z punktu widzenia trwałości połączenia protezy z kością.

8.2 Wybrane przykłady wykorzystania beleczkowego modelu przebudowy kości

W tym podrozdziale przytoczono wybrane przykłady ilustrujące kilka z wielu możliwych zastosowań modelu beleczkowego do analizy procesów adaptacji kości. Obliczenia przeprowadzono dla przypadków dwuwymiarowych, więc nie mają one wielkiej wartości praktycznej gdyż nie mogą uwzględnić niektórych z efektów związanych z trzecim wymiarem jednak dają one pewne wyobrażenie o możliwościach takiego modelu. Model beleczkowy posiada istotną zaletę - nie wymaga tak olbrzymich mocy obliczeniowych jak model oparty na oddziaływaniach międzykomórkowych w którym konieczne jest stosowanie bardzo gęstych siatek. Może więc on być przydatny w obliczeniach trójwymiarowych do dokładniejszej analizy procesów przebudowy w całej kości lub jej dużej części. Trzeba w tym miejscu jeszcze raz podkreślić że prezentowane przykłady są tu przytoczone jedynie jako ilustracja przykładowo wyprowadzonego uproszczonego modelu beleczkowego. Do praktycznych obliczeń potrzeba by było rozważać problem w trzech wymiarach oraz zamiast rozpatrywać zmienność sztywności poszczególnych beleczek (proporcjonalną do modułu Younga) raczej śledzić zmienność ich przekrojów (co oczywiście będzie determinować sztywność). Jednak do celów ilustracyjnych zastosowane tu uproszczone sformułowanie wydaje się wystarczające gdyż rozszerzenie modelu o wspomniane elementy nie przedstawia żadnej trudności i nie wnosi koncepcyjnie nic nowego a jest jedynie związane z koniecznością prowadzenia bardziej czasochłonnych obliczeń komputerowych.

Pierwszy z przykładów prezentuje wyniki symulacji komputerowej której celem było sprawdzenie efektów adaptacji kości poddanej stałym w czasie obciążeniom mechanicznym. Przyjęto że dolny przekrój kości jest sztywno podparty zaś na głowę stawu oraz na krętarz większą działającą siłą wynikającą z ciśnienia w stawie oraz z sił przenoszonych przez ścięgno



Rys. 8.2: Rezultat symulacji komputerowej formowania się struktury beleczkowej w kości pod wpływem stałych w czasie obciążeń mechanicznych. Po obciążeniu kości z makroskopowo jednorodnego materiału zgodnie z wyprowadzonym prawem remodelowania zaczyna się proces przebudowy tkanki (na górze rysunki od lewej do prawej: początkowa sytuacja, stan pośredni, końcowa konfiguracja). Poniżej pokazano dla porównania strukturę prawdziwej kości (dzięki uprzejmości dr. W. Glinkowskiego, Akademia Medyczna w Warszawie).

przyczepione do kości. Zgodnie z użytym modelem beleczkowym założono że tkanka jest zbudowana z wielkiej ilości beleczek połączonych końcami i tworzących skomplikowaną ramę. Beleczki zorientowane są tak aby nie wyróżniać jakiegoś szczególnego kierunku. Przyjęto że wskutek procesów związanych z przebudową tkanki zmieniają się indywidualnie sztywności poszczególnych beleczek proporcjonalne do wartości modułu Younga które nie mogą przekroczyć znanych minimalnej i maksymalnej wartości (na rysunkach odpowiadają im odpowiednio - kolor czarny i biały). Tak więc podczas procesu funkcjonalnej adaptacji śledzimy indywidualne zmiany w czasie w każdej z tysięcy beleczek kostnych. Założono również że obowiązuje całkowite ograniczenie na moduł Younga (5.50) w którym przyjęto że funkcja $E_1(t)$ jest stała i równa zero. Odpowiada to sytuacji gdy całkowita masa kości pozostaje podczas procesu remodelowania niezmienna. W stanie początkowym założono że wartości modułu Younga są we wszystkich beleczkach jednakowe i równe średniej arytmetycznej policzonej z minimalnej i maksymalnej wartości. Po przyłożeniu obciążenia sztywności wszystkich beleczek zaczynają się zmieniać dążąc albo do wartości maksymalnych albo do minimalnych. W ten sposób niektóre z beleczek znikają a inne się wzmacniają. W obliczeniach nie usuwano z modelu słabych beleczek, które osiągnęły minimalną wartość sztywności. Są one tak słabe że nie mają znaczącego wpływu na przenoszone obciążenia. W ten sposób, gdyby podczas remodelowania zaistniała potrzeba wzmocnienia materiału w wybranym obszarze, beleczki które na rysunku są niewidoczne bo osiągnęły swe minimalne dopuszczalne sztywności mogą zacząć "rosnąć" i wzmacniać się. Na rysunku Rys. 8.2 pokazano efekt przykładowych obliczeń. Patrząc od lewej strony, widać początkową konfigurację kości zbudowanej z "szarego" uśrednionego materiału. Po przyłożeniu mechanicznego obciążenia rozpoczyna się proces remodelowania, co jest widoczne na środkowej ilustracji, by wreszcie osiągnąć stan równowagi widoczny na prawym rysunku. Poniżej pokazano przekrój prawdziwej kości gdzie kolory ciemne odpowiadają małej gęstości tkanki a jasne - dużej gęstości. Jak nietrudno zauważyć symulacja komputerowa z wykorzystaniem modelu beleczkowego doprowadziła do konfiguracji beleczek przypominającej rozkład beleczek w prawdziwej kości. Charakterystyczne łuki utworzone przez układające się regularnie beleczki widoczne na dolnej ilustracji występują również bardzo wyraźnie na obrazkach ilustrujących wynik obliczeń komputerowych. Omawiane tu obliczenia wykonano jedynie dla przypadku dwuwymiarowego, który nie jest w stanie dokładnie odwzorować prawdziwej sytuacji zaistniałej w kości, lecz na podstawie otrzymanych wyników można się

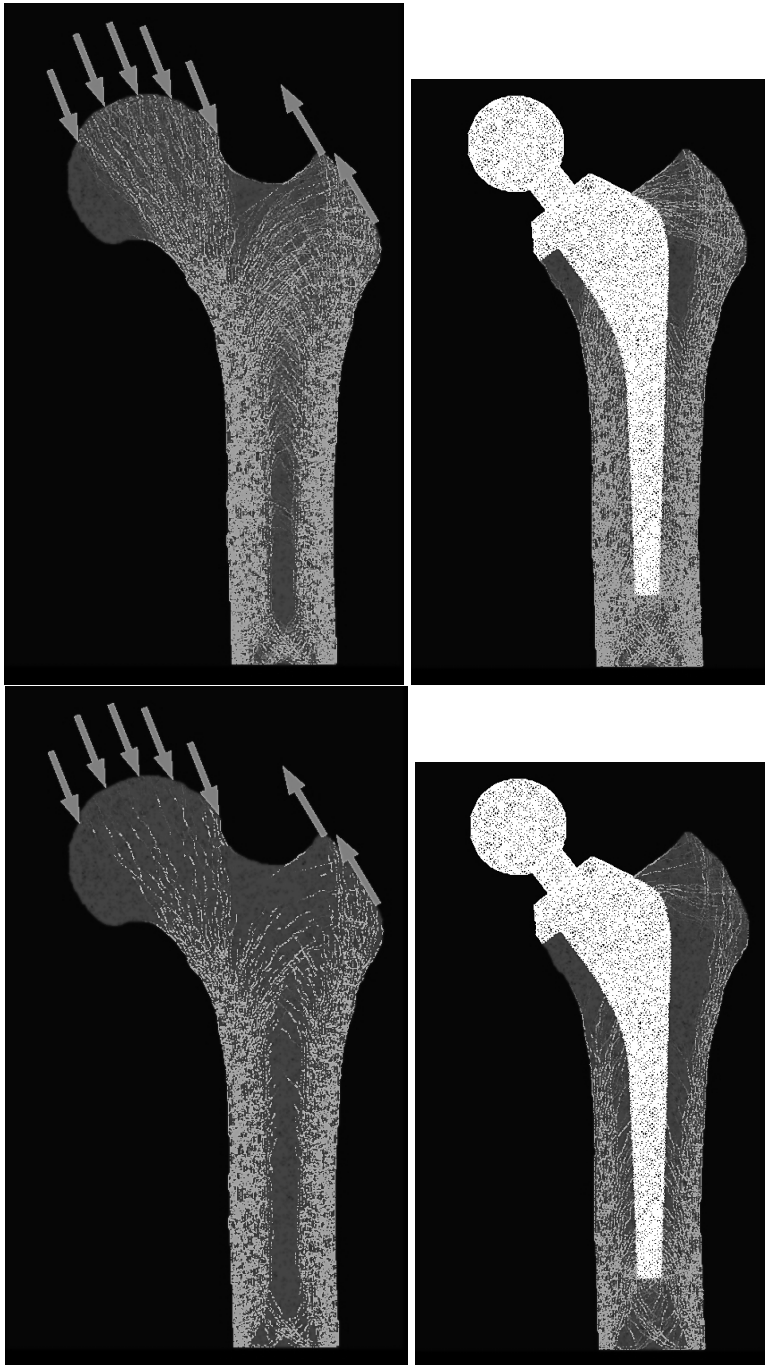
spodziewać że obliczenia z uwzględnieniem trzeciego wymiaru i być może - przy podziale na mniejsze elementy mogą być przydatne do przybliżonej analizy procesów przebudowy w prawdziwych kościach na przykład po wstawieniu endoprotezy czy do zbadania zmian wytrzymałości kości w miarę rozwoju procesów osteoporotycznych.

Obciążenia mechaniczne, a więc wartości sił, kierunki i zwroty oraz miejsca przyłożenia mają zasadniczy wpływ na efekty adaptacji kości. Aby przekonać się o tym przeprowadzono proste obliczenia zilustrowane na rysunku Rys. 8.3. W tym przykładzie przeprowadzono symulację podobną do opisanej poprzednio. Lecz dodatkowo policzono również nieco zmodyfikowany przypadek, w którym obciążenia działające na głowę stawu biodrowego obrócono o kąt 10 stopni. Wszystkie inne warunki pozostały niezmiennione. Jak widać spowodowało to dramatyczne zmiany w rozkładzie i orientacji beleczek. Efekty niewłaściwych obciążeń, na przykład wywołanych warunkami pracy są powszechnie znane a więc podobna analiza dla trójwymiarowego przypadku i właściwie oszacowanych obciążeń mogła by być źródłem cennych informacji.

W następnym przykładzie rozpatrzono przypadek osteoporozy. Dla porównania przeprowadzono symulacje dla kości "zdrowej" to znaczy takiej w której podczas remodelowania i adaptacji całkowita masa kości pozostawała niezmienniona oraz dla kości osteoporotycznej o zredukowanej o ok. 25% masie w której podczas remodelowania po wstawieniu endoprotezy następowała wciąż degradacja i ubytek tkanki. Prędkość degradacji kości była określona przy pomocy funkcji $E_1(t)$ występującej w całkowym ograniczeniu (5.50). Ponieważ w obliczeniach użyto zmiennych bezwymiarowych trudno jest mówić o skali śledzonych procesów w jakiś konkretnych jednostkach czasu, jednak można porównywać szybkość zachodzących zmian w kości "zdrowej" i osteoporotycznej. Na rysunku Rys. 8.4 pokazane są wyniki obliczeń komputerowych. W górnej części pokazano kość "zdrową" przed wstawieniem endoprotezy oraz po wstawieniu, po czasie gdy procesy przebudowy kości były pomijalnie małe a więc ustalił się stan równowagi biomechanicznej. Poniżej pokazano wyniki symulacji dla kości z rozwijającą się osteoporozą, po lewej stronie sytuację początkową przed wstawieniem endoprotezy oraz po prawej - po wstawieniu endoprotezy po takim samym czasie jaki był potrzebny na ustalenie się równowagi biomechanicznej w kości "zdrowej". Naturalnie w tym przypadku proces przebudowy nie ustala się gdyż dzięki zastosowaniu globalnego ograniczenia na prędkość zmian następuje ciągła degradacja struktury beleczkowej. Podobne symulacje, lecz raczej przeprowadzone dla modeli trójwymiarowych mogą



Rys. 8.3: Efekt symulacji komputerowej formowania się beleczkowej struktury kości dla dwóch różnych stanów obciążeń. Obciążenia przyłożone do główki stawu różnią się w obu przypadkach kierunkiem działania. Od lewej: wyjściowa sytuacja, kość z materiału makroskopowo jednorodnego; struktura kości dla obciążeń podobnych do fizjologicznych; struktura otrzymana po obróceniu obciążeń o 10 stopni w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara. Czym jaśniejszy obszar tym mocniejsza jest tkanka.



Rys. 8.4: Analiza przebudowy kości po wstawieniu endoprotezy w przypadku kości zdrowej (na górze) i w przypadku osteoporotycznym (na dole). W obu przypadkach daje się zaobserwować wyraźną przebudowę struktury tkanki. W przypadku osteoporotycznym widoczne są znaczne ubytki kości. Ciemne obszary odpowiadają osłabionej tkance.



Rys. 8.5: Przykład analizy przebudowy kości po endoprotezoplastyce dla trzech różnych endoprotez. Widoczne są znaczne różnice struktury kości w zależności od kształtu endoprotezy. Zmiany dotyczą zarówno porowatości jak i ułożenia beleczek kostnych. Przez analogię do zdjęć RTG - czym jaśniejszy obszar tym mocniejszy materiał.

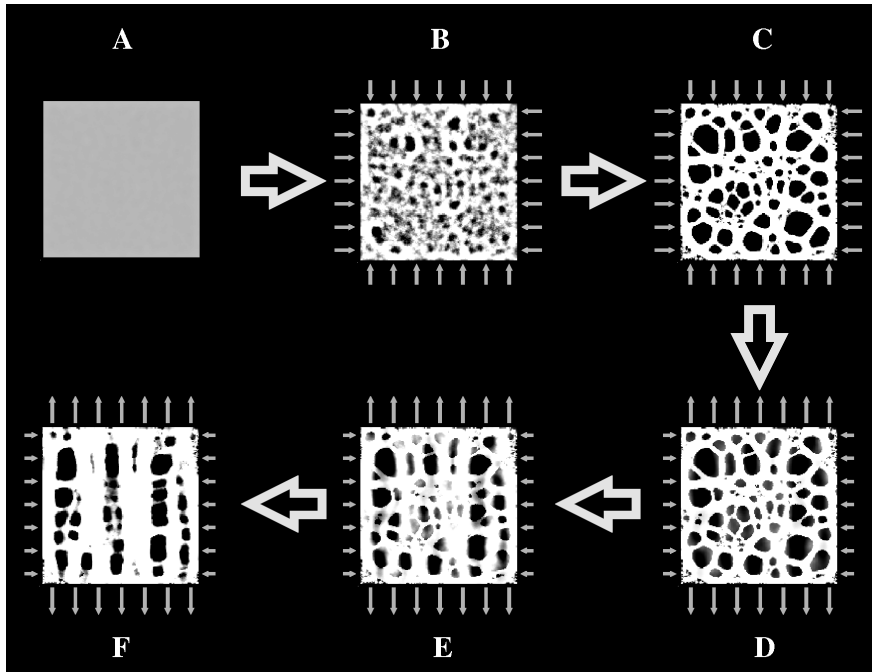
posłużyć w planowaniu operacji przy wyborze endoprotezy i do oszacowania wytrzymałości osteoporotycznej kości z endoprotezą po upływie jakiegoś czasu. Oczywiście aby prowadzić takie praktyczne obliczenia wcześniej należało by ustalić wartości parametrów występujących w równaniach remodelowania w oparciu o systematyczne badania eksperymentalne i obserwacje kliniczne.

Jak wcześniej wspomniano rozkład pól naprężeń i odkształceń w kości ma zasadniczy wpływ na przebieg procesów przebudowy i adaptacji tkanki. Kształt wstawionej endoprotezy w dużym stopniu determinuje stan mechaniczny w kości a więc i następujące po endoprotezoplastyce procesy przebudowy tkanki. Wiadomo że dobór protezy wpływa w istotny sposób na trwałość osadzenia jej w kości. Aby sprawdzić jaki efekt ma kształt endoprotezy na konfigurację tkanki kostnej po ustaleniu się równowagi biomechanicznej przeprowadzono symulacje komputerowe w których do takich samych kości wstawiono trzy różniące się kształtem endoprotezy stawu biodrowego. Obciążenia mechaniczne pozostały we wszystkich przypadkach jednakowe i nie zmieniające się w czasie. Wyniki obliczeń zaprezentowane są na rysunku Rys. 8.5. Pokazano tam struktury kości po ustaleniu się równowagi biomechanicznej. Jak łatwo zauważyć te trzy rozpatrywane struktury różnią się między sobą istotnymi szczegółami. Zarówno gęstość ułożenia beleczek jak też ich konfiguracje są dla różnych endoprotez różne. Podobna analiza lecz przeprowadzona dla trójwymiarowych modeli kości i protez mogła by w przyszłości posłużyć jako narzędzie wspomagające lekarzy przy planowaniu operacji lub do oszacowania wytrzymałości kości z wstawioną endoprotezą albo przy projektowaniu endoprotez.

8.3 Obliczenia z użyciem modelu opartego na oddziaływaniach między komórkami

W tej części zamieszczono dwa przykłady ilustrujące wykorzystanie w obliczeniach numerycznych wyprowadzonego wcześniej modelu uwzględniającego oddziaływania pomiędzy osteocytami, osteoblastami i osteoklastami. W pierwszym z przykładów przeprowadzono symulację rozwoju porowatej struktury tkanki kostnej poddanej obciążeniom zmiennym w czasie. W drugim przeanalizowano przypadek osteoporotycznej kości o zmniejszającej się wskutek procesów chorobowych całkowitej masie.

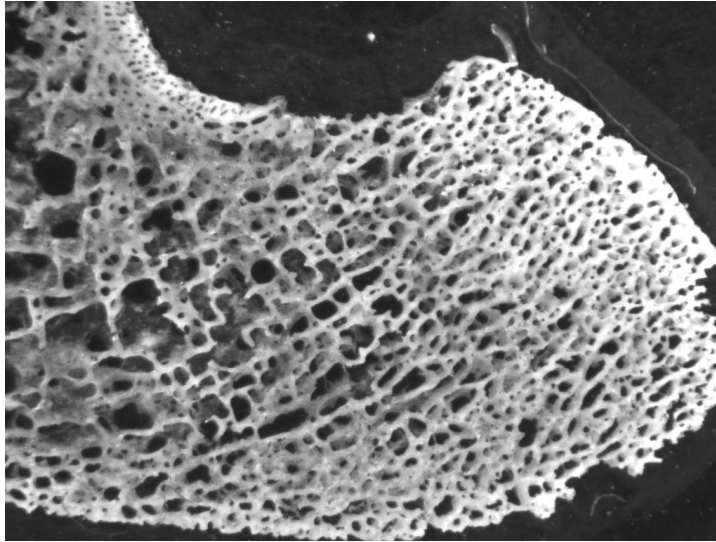
Na rysunku Rys. 8.6 przedstawiono wyniki obliczeń dla pierwszego ze wspomnianych przypadków zaś na rysunku Rys. 8.7 przykładową strukturu-



Rys. 8.6: Wynik symulacji rozwoju porowatej struktury tkanki gąbczastej i jej ewolucji pod działaniem obciążeń mechanicznych zmiennych w czasie. A - sytuacja początkowa, materiał jednorodny; B i C - kolejne etapy remodelowania pod działaniem jednorodnego ściskania w kierunkach poziomym i pionowym; D, E, F - dalsze etapy przebudowy po zmianie obciążeń, dwukrotnie większe rozciąganie w kierunku pionowym niż ściskanie w kierunku poziomym. Obliczenia przeprowadzono dla modelu uwzględniającego oddziaływanie międzykomórkowe. Czarne obszary odpowiadają porom.

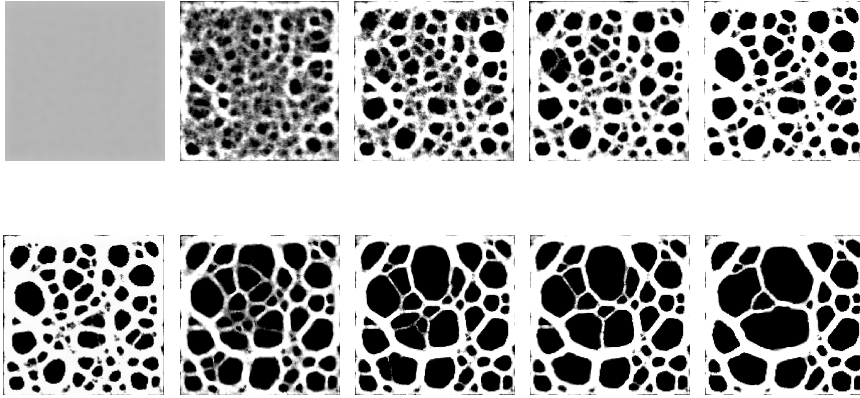
rę prawdziwej kości gąbczastej. Przyjęto że w stanie wyjściowym Rys. 8.6 (A) próbka kości o wymiarach 2mm x 2mm jest zbudowana z jednorodnego materiału którego moduł Younga przyjmuje wartość równą średniej arytmetycznej (na rysunku - kolor szary) z dwóch wartości - minimalnej (na rysunku - kolor czarny) i maksymalnej (na rysunku - kolor biały). Do analizy mechanicznej, tak jak i we wszystkich innych przykładach prezentowanych w tej pracy zastosowano metodę elementów skończonych. Zarówno w tym jak i w następnym przykładzie kwadratową próbkę kości podzielono na 25600 kwadratowych elementów o jednakowej wielkości. Po przyłożeniu równomiernych obciążeń ściskających p Rys. 8.6 (B) i (C) zaczyna się tworzyć porowata struktura tkanki. Po zmianie obciążenia na $0.5p$ w kierunku poziomym i $-1.5p$ w kierunku pionowym następuje przebudowa porowatej struktury kości wskutek adaptacji do nowego układu sił Rys. 8.6 (D), (E) i (F). W użytych do obliczeń modelu, którego opis matematyczny wyprowadzono w rozdziale dotyczącym wykorzystania hipotezy optymalnej reakcji w modelowaniu funkcjonalnej adaptacji kości występuje kilka istotnych parametrów. Jednym z nich jest parametr D występujący w równaniu (5.61). Charakteryzuje on zasięg osteocytów wysyłających sygnały do osteoblastów i osteoklastów. Powstająca porowata struktura tkanki zależy od tego zasięgu, czym jest on większy tym więcej komórek kościotwórczych i kościogubnych jest aktywowanych przez dany osteocyt. Inną wielkością mającą istotny wpływ na powstającą mikrostrukturę tkanki jest gęstość osteocytów rozrzuconych w macierzy międzykomórkowej. W zdrowych kościach liczba osteocytów przypadająca na milimetr kwadratowy waha się w granicach od 800 do 2500. W obliczeniach, których wyniki przedstawiono na rysunku, przyjęto gęstość równą 1000 osteocytów na milimetr kwadratowy jednak przeprowadzono również testy dla innych gęstości i różnych wartości parametru D . Wynika z nich to, co było również zaobserwowane przez Mullender *et al.* [136] że wzrost parametru wpływu D powoduje zmniejszenie porowatości i wzmocnienie beleczek.

Drugi z przykładów ilustrujących zastosowanie modelu biomechanicznego opartego na informacji o oddziaływaniach między komórkami dotyczy analizy zmian w tkance osteoporotycznej. Szczegóły obliczeń numerycznych są podobne jak w poprzednim przykładzie, podział na elementy, gęstość osteocytów i wartości parametrów konstytutywnych pozostały niezmiennione. W obliczeniach mimo tej samej liczby osteocytów jak w poprzednim przypadku wygenerowano ich inny rozkład w przestrzeni. Obciążenie mechaniczne - stałe w czasie ciśnienie przyłożono do brzegów poziomych i pionowych. Jednak w tym przypadku przyjęto że całkowita masa



Rys. 8.7: Ilustracja przedstawiająca porowatą strukturę kości gąbczastej z nogi indyka.

próbki nie jest stała tak jak w poprzednim przykładzie a ulega z upływem czasu zmniejszaniu. Na rysunku Rys. 8.8 przedstawiono wyniki obliczeń. W górnej części efekt tworzenia się porowatej struktury tkanki przy stałej całkowitej masie i ustalonych obciążeniach mechanicznych. Pokazano w kolejności chronologicznej patrząc od lewej strony do prawej kolejne etapy przebudowy. Następnie przyjęto w całkowym założeniu na prędkość zmian całkowitej masy że prędkość ta jest różna od zera i ma ujemną wartość co odpowiada ubytkowi masy kości. Efekt symulacji komputerowej jest przedstawiony na kolejnych ilustracjach w dolnej części rysunku. Wyraźnie widoczne są zmiany struktury prowadzące do zmniejszania grubości beleczek kostnych a nawet ich zanikania oraz do wzrostu wielkości porów. Oczywiście aby otrzymać jakieś wiążące wyniki obliczeń dla konkretnego przypadku należało by przeprowadzić wcześniej odpowiednie badania w celu ustalenia wartości parametrów biomechanicznych charakterystycznych dla badanego pacjenta. Dalsze prace nad ulepszonymi modelami powinny również doprowadzić do opracowania odpowiednich procedur umożliwiających pozyskiwanie niezbędnych danych koniecznych do prowadzenia obliczeń i symulacji indywidualnych przypadków.



Rys. 8.8: Kolejne etapy formowania się tkanki gąbczastej w próbce o wymiarach 2mm x 2mm pod działaniem jednorodnego ściskania w kierunkach poziomym i pionowym (na górze), a następnie rozwój zmian osteoporotycznych przy zachowaniu obciążeń na tym samym poziomie co poprzednio (na dole). Przez analogię to zdjęć RTG czym jaśniejszy obszar tym mocniejsza tkanka. Czarne obszary odpowiadają porom.

8.4 Sposoby oceny i porównywania wyników obliczeń numerycznych

Przy ocenie wyników komputerowych symulacji procesów przebudowy kości oraz do ich porównywania z obserwacjami klinicznymi i wynikami otrzymanymi w oparciu o różne modele teoretyczne dobrze by było dysponować jakimiś metodami ilościowymi umożliwiającymi uszeregowanie wyników zgodnie z ustalonymi kryteriami. Opracowanie uniwersalnej obiektywnej metody jest niezwykle trudne lub być może wręcz niemożliwe. Składa się na to wiele różnych przyczyn. Po pierwsze - nie da się ustalić jakiegoś uniwersalnego kryterium. Takie kryterium będzie zależało od tego do czego ma posłużyć rozpatrywany model adaptacyjnej przebudowy kości gdyż w różnych sytuacjach będą przeważać w ocenie odmienne czynniki. Dla przykładu, gdy rozpatrujemy zagadnienie wzrostu z upływem czasu ryzyka złamania kości wywołanego rozwojem osteoporozy powinniśmy wybrać parametry które w zasadniczy sposób wpływają na wytrzymałość kości oraz jej masę. Dlatego poza lokalnymi własnościami mechanicznymi tkanki kostnej zapewne powinno się wziąć pod uwagę zmiany w czasie masy kości oraz jej porowatości. W sytuacji gdy istnieje potrzeba prze-

przewodzenia symulacji w celu wybrania najlepszej endoprotezy dla konkretnego pacjenta tak aby zapewnić największą trwałość połączenia kość-endoproteza, poza czynnikami czysto biologicznymi ważne są informacje o przebudowie tkanki kostnej po operacji w okolicy endoprotezy podczas gojenia się i adaptacji kości do nowej sytuacji i związanych z tym innych warunków obciążeń mechanicznych. Dlatego istotne będą parametry charakteryzujące lokalną mikrostrukturę tkanki kostnej takie jak kierunki ułożenia i grubość beleczek kostnych, rozkład porów itp. Jeszcze inna sytuacja wystąpi gdyby na przykład rozpatrywać zagadnienie rozwoju tkanki kostnej w okolicy bio-resorbowalnego materiału kościozastępczego. Wtedy istotnymi parametrami są szybkości syntezy nowej tkanki oraz resorpcji biomateriału i ich wzajemne zależności. Oczywiście takich przykładów można mnożyć więcej i wynika z nich że metoda porównawcza jest uzależniona od rozpatrywanego przypadku.

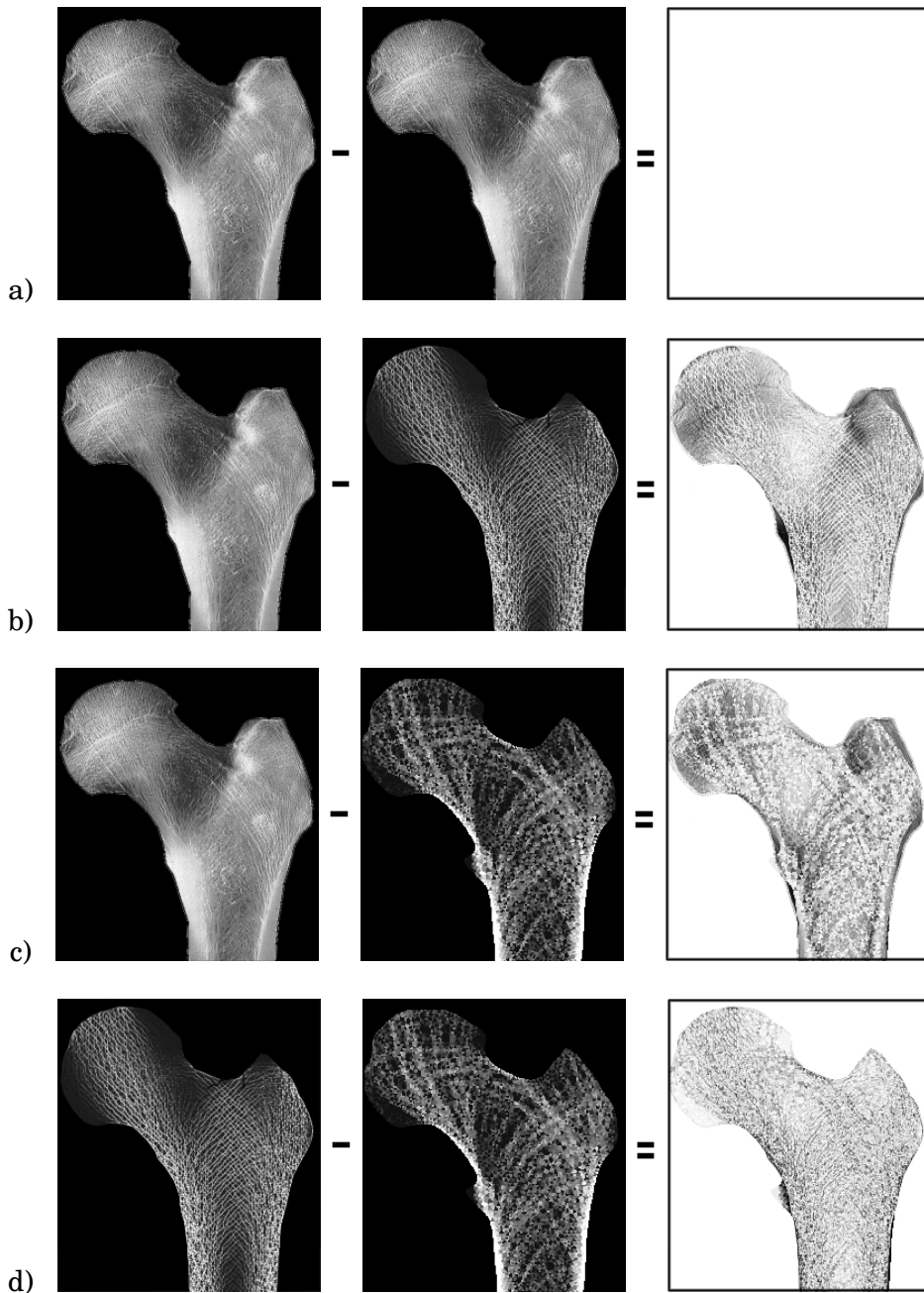
Drugim ważnym elementem, który przyczynia się do trudności w opracowaniu uniwersalnej metody porównawczej jest fakt że można porównywać w wiarygodny sposób tylko wyniki uzyskane przy podobnych założeniach. A więc przede wszystkim - wszystkie warunki brzegowe, łącznie z obciążeniami mechanicznymi powinny być zachowane w każdym z porównywanych przypadków. Nie zawsze jest to możliwe ze względu na samą istotę modeli, dla przykładu - inaczej będą przykładane do układu obciążenia mechaniczne w modelu ciągłym i w modelu beleczkowym. Jeszcze gorzej wygląda sytuacja gdy trzeba porównywać wyniki obliczeń uzyskane przez różnych autorów, bardzo często się trafia że szczegóły dotyczące zastosowanych warunków brzegowych i obciążeń nie są publikowane. Podobnie się ma sprawa z własnościami materiału i innymi parametrami występującymi w modelach teoretycznych.

Istotnym elementem w ocenie jakości i przydatności wybranego teoretycznego modelu i wyników opartych na nim symulacji komputerowych jest porównanie otrzymanych rezultatów z obserwacjami klinicznymi. Podstawowym źródłem informacji o prawdziwej kości są wtedy zdjęcia RTG oraz wyniki badań przy użyciu tomografii komputerowej gdyż oczywiście same obserwacje dokonane podczas operacji nie mogą dostarczyć żadnych danych ilościowych. W tym przypadku natrafiamy na dwa podstawowe problemy. Po pierwsze - pojawia się zasadnicze pytanie jakie siły oddziałują na kość w żywym organizmie a w szczególności w konkretnym pacjencie i czy w symulacjach komputerowych te obciążenia zostały w akceptowalnym stopniu odwzorowane. Po drugie, w przypadku zdjęć RTG otrzymany obraz jest efektem absorpcji promieni na drodze przejścia przez trójwy-

miarowy niejednorodny obiekt o zmiennej grubości jakim jest kość. Tak więc aby porównywać zdjęcie RTG pacjenta z wynikami symulacji komputerowych najlepiej by było przeprowadzić obliczenia dla trójwymiarowego modelu kości a następnie znając rozkład gęstości materiału będący wynikiem remodelowania tkanki kostnej wygenerować sztucznie zdjęcie RGT i porównywać je ze zdjęciami pacjenta. Można by było wtedy zaproponować kryterium będące miarą różnic zaciemnienia odpowiadających sobie obszarów na obu zdjęciach. Takie podejście wydaje się dostatecznie obiektywne i dosyć uniwersalne. Niestety w niniejszej pracy nie sprawdzono w praktyce zaproponowanego sposobu gdyż przeprowadzono symulacje komputerowe dla przykładów dwuwymiarowych jako że obliczenia nie miały udowodnić wyższości wyprowadzonych przykładowo modeli adaptacji kości a raczej służyć za proste ilustracje wykorzystania zaproponowanej metody wyprowadzenia opisu rozpatrywanych zjawisk. W przypadku dysponowania skanami kości pacjenta z tomografii komputerowej porównanie wyników obliczeń z obrazem prawdziwej kości może być bardziej wiarygodne. Można wtedy zaproponować miary różnic pomiędzy przekrojem kości otrzymanym z tomografii a dwuwymiarowym modelem obliczeniowym, lub w przypadku trójwymiarowego modelu obliczeniowego - porównywać go z całym skanem. Najprostszą miarą globalną Q_1 może być na przykład uśredniona różnica pomiędzy lokalnymi własnościami kości rzeczywistej $q_t(\mathbf{x}, t)$ (uzyskanej na przykład z tomografu) i wirtualnej (z symulacji komputerowej) $q_s(\mathbf{x}, t)$.

$$Q_1 = \frac{1}{V} \int_{\Omega} [q_t(\mathbf{x}, t) - q_s(\mathbf{x}, t)]^2 d\Omega \quad (8.1)$$

gdzie przez V oznaczono całkowitą objętość rozpatrywanego obszaru zaś \mathbf{x} i t oznaczają odpowiednio położenie w przestrzeni i czas w którym dokonuje się porównania. Porównywanymi własnościami mogą być dla przykładu gęstości tkanki kostnej uzyskane z badań tomograficznych $\rho_t(\mathbf{x}, t)$ oraz z symulacji komputerowych $\rho_s(\mathbf{x}, t)$. Na podobnej zasadzie oparty jest pomysł metody, wprawdzie nie ilościowej a jakościowej, lecz za to bardzo prostej i dającej na pierwszy rzut oka oszacowanie w których obszarach przekroju kości występują największe różnice pomiędzy obrazem uzyskanym z symulacji komputerowej a innym obrazem porównawczym (np. zdjęcie RTG, zdjęcie przekroju kości lub wynik innej symulacji). Polega on na odjęciu od siebie obu obrazów na których zacierzenie punktu jest proporcjonalne do gęstości tkanki w tym punkcie (lub ew. innej porównywanej aktualnie własności). Oczywiście oba obrazy przed nałożeniem na siebie



Rys. 8.9: Porównanie różnych struktur kostnych. Trzecia kolumna jest efektem odjęcia obrazów z drugiej kolumny od obrazów z pierwszej kolumny. Jasne obszary na obrazach w trzeciej kolumnie oznaczają całkowitą zgodność struktur z pierwszej i drugiej kolumny zaś zaczernienie jest proporcjonalne do różnicy między obrazami.

i odjęciem powinny być znormalizowane. Można to łatwo zrobić pamiętając że każdy punkt na obrazie jest charakteryzowany liczbą określającą stopień szarości tego punktu. Jeśli więc przyjmiemy dla przykładu że kolorowi białemu odpowiada "255" a czarnemu liczba "0" to wszystkie odcienie szarości mieszczą się w zakresie 0 -255. Można więc tak przeskalować wszystkie odcienie szarości na danym obrazie aby maksymalne i minimalne wartości były równe 255 oraz 0. Odejmując od siebie oba obrazy, oraz przeskalowując ponownie wartość bezwzględną różnicy otrzymamy obraz na którym pola czarne będą odpowiadały punktom w których były identyczne znormalizowane gęstości zaś pola białe tym punktom w których różnice były największe. Na Rys. 8.9 pokazano efekt takiego porównania różnych struktur kostnych. W kolumnach pierwszej i drugiej zamieszczone są obrazy porównywanych struktur zaś w trzeciej - ich różnica. W pierwszym wierszu odjęto od obrazu przekroju prawdziwej kości ten sam obraz co w efekcie daje w trzeciej kolumnie białe pole bo obrazy są identyczne. W drugim wierszu zamieszczono porównanie obrazu prawdziwej kości z wynikiem symulacji komputerowej dla modelu beleczkowego. Jak można zaobserwować, poza zaczerntonymi obszarami gdzie obie kości różnią się kształtem największe różnice widoczne są w okolicy krętarza większego gdzie zapewne zastosowane w symulacji komputerowej obciążenia zewnętrzne różnią się w znaczący sposób od naturalnych występujących w prawdziwej kości. W trzecim wierszu porównano obraz prawdziwej kości z wynikiem symulacji komputerowej dla modelu ciągłego zaś w czwartej - porównano efekty symulacji dla obu modeli, to znaczy beleczkowego i ciągłego. Jak widać w przypadku porównania modelu ciągłego z prawdziwą kością różnice w okolicach krętarza większego też występują gdyż zastosowano podobny jak poprzednio schemat obciążeń. Natomiast porównanie modeli ciągłego i beleczkowego daje dosyć dużą zgodność co dodatkowo by przemawiało za tym że zastosowany schemat obciążenia krętarza większego różnił się od uśrednionych obciążeń działających na porównawczą kość naturalną.

Może się zdarzyć że porównywanie jednego skalarne parametru jakim jest na przykład gęstość materiału jest niewystarczające. Rozważmy dla przykładu grupę modeli w których do charakteryzacji materiału z jakiego zbudowana jest kość wykorzystano opis niejednorodnego ośrodka anizotropowego. W takiej sytuacji lokalne cechy materiału trudno jest wyrazić przy użyciu jednego parametru. W przypadku materiałów anizotropowych do porównywania efektów obliczeń komputerowych przydatny może być tensor struktury (*ang.* fabric tensor), wykorzystywany nieraz do

opisu materiałów porowatych między innymi również w mechanice kości, patrz np. Harrigan i Mann [79] czy Cowin [38, 45]. Tak jak wcześniej wspomniano na początku tego podrozdziału można zaproponować wiele różnych miar do oceny różnic pomiędzy strukturami tkankowymi czy nawet całymi kośćmi. Zależą one od cech jakie nas w danym przypadku interesują i od specyficznych własności rozpatrywanych modeli przebudowy kości.

8.5 Podsumowanie

W tym rozdziale zebrano kilka przykładów ilustrujących zastosowanie wypracowanych wcześniej związków opisujących funkcjonalną adaptację kości w symulacjach komputerowych. Ze względu na złożoną geometrię problemów związanych z biomechaniką kości zazwyczaj obliczenia komputerowe prowadzi się wykorzystując metodę elementów skończonych. Przy rozwiązywaniu praktycznych problemów wskazane jest stosowanie w większości przypadków trójwymiarowych modeli MES. Przykłady zamieszczone w tym rozdziale są dwuwymiarowe, gdyż mają być jedynie prostą poglądową ilustracją materiału diskutowanego wcześniej. Trzy modele użyte do obliczeń mogą mieć różne zastosowania a ich dobór może posłużyć za przykład że w zależności od badanych efektów należy posługiwać się różnymi modelami. Pierwszy, ciągły model może służyć po drobnej modyfikacji w celu pozbycia się “efektu szachownicy” do przybliżonej oceny wytrzymałości całej kości podczas procesów remodelowania zarówno z protezą jak i bez. Struktura typu szachownicy nie jest wynikiem błędu modelu teoretycznego a raczej efektem dyskretyzacji w obliczeniach numerycznych. Problem ten jest znany z teorii optymalizacji konstrukcji gdzie optymalna struktura zależy od dyskretyzacji i podziału na elementy skończone. Problem ten można obejść stosując bądź odpowiednie ograniczenia w przeformułowanym problemie bądź modyfikując algorytm obliczeń. W pracy specjalnie zaprezentowano ten przykład by pokazać że z użyciem hipotezy optymalnej reakcji można otrzymać wyniki analogiczne do otrzymywanych w oparciu o niektóre modele fenomenologiczne. W przypadku analizy współpracy kości z endoprotezą wskazane by było zastosowanie ulepszanego modelu interfejsu pomiędzy kością a implantem gdyż pojawiają się tutaj ważne efekty polegające na różnicowaniu się tkanki, kiedy to może powstać tkanka włóknista, chrzęstna lub kostna w zależności od warunków biomechanicznych zaistniałych w okolicy połączenia kości z endoprotezą. Takich efektów ten model nie uwzględnia jednak można go w przyszłości rozszerzyć wykorzystując zaproponowane w tej pracy sformu-

łowanie wariacyjne oparte na hipotezie optymalnej reakcji. Drugi z modeli - beleczkowy jest wygodny do użycia w analizie dużych fragmentów kości bo nie wymaga olbrzymiej liczby elementów. Ponadto dzięki założeniu beleczkowej struktury materiału w efekcie, mimo że budulec z którego zbudowane są poszczególne belecзки jest materiałem izotropowym, w rezultacie procesu remodelowania otrzymuje się makroskopowo anizotropowy materiał gdyż belecзки w różnych obszarach mają inną orientację i sztywność. W dalszych pracach nad tym modelem można między innymi opracować metody homogenizacji, które dla dostatecznie gęstego podziału na bardzo małe belecзки umożliwią przejście od struktury beleczkowej do ciągłego materiału anizotropowego. Trzeci z materiałów, w którym uwzględnia się mechanizm przekazywania między komórkami informacji o stanie mechanicznym w tkance, bardziej się nadaje do analizy lokalnych efektów gdyż wymaga bardzo gęstego podziału na elementy skończone. Z drugiej strony uwzględnia on podstawowe efekty biologiczne odpowiedzialne za adaptacyjną przebudowę tkanki kostnej i jak wynika z obliczeń prowadzi do powstawania struktur tkankowych podobnych do obserwowanych w organizmach żywych. Również w przypadku analizy efektów zmian osteoporotycznych można zaobserwować charakterystyczne osłabianie beleczek kostnych, zmniejszanie ich grubości prowadzące do całkowitego zaniku przy równoczesnym zwiększaniu porowatości. Następnym krokiem w celu udoskonalenia tego modelu aby lepiej odzwierciedlał procesy funkcjonalnej adaptacji będzie uwzględnienie w opisie matematycznym faktu że przebudowa tkanki zachodzi zawsze na granicy pomiędzy tkanką kostną a porami lub na zewnętrznej powierzchni kości.

W większości z przytoczonych tu przykładów w obliczeniach zastosowano ustalone w czasie obciążenia (z wyjątkiem przykładu ilustrującego efekt zastosowania modelu uwzględniającego oddziaływanie międzykomórkowe gdzie przeanalizowano procesy przebudowy tkanki i zmianę jej mikrostruktury pod wpływem zmiennego w czasie schematu obciążeń). Nic jednak nie stoi na przeszkodzie aby w obliczeniach stosować obciążenia zmienne w czasie według dowolnie wybranej funkcji. Można również bez trudu zastosować szereg schematów obciążeń mających swój wkład w wypadkowe obciążenia proporcjonalnie do przyjętych wag zmiennych w czasie. Omawiane tu sformułowanie nie wprowadza istotnych ograniczeń i umożliwi analizę różnorodnych przypadków.

W tym rozdziale przedyskutowano pokrótce tylko wybrane najprostsze modele służące raczej za ilustrację możliwości jakie stwarza sformułowanie oparte na wykorzystaniu hipotezy optymalnej reakcji. Z drugiej jednak

strony z załączonego tu materiału wynika że w niektórych sytuacjach nawet takie proste modele mogą być przydatne do przybliżonej analizy procesów związanych z funkcjonalną adaptacją kości.

Rozdział 9

Zakończenie, wnioski i perspektywy przyszłych badań

W niniejszej pracy ograniczono się jedynie do zagadnień modelowania, którego celem jest opis zjawisk związanych z procesami przebudowy tkanki będącymi efektem funkcjonalnej adaptacji kości. W związku z tym wszelkie inne aspekty modelowania, jak modelowanie geometrii kości, tworzenie modeli do obliczeń przy pomocy metody elementów skończonych, tworzenie wirtualnych modeli kości na podstawie skanów otrzymanych przy użyciu tomografów komputerowych i inne nie są przedmiotem tej pracy i mimo że są ważne nie były tu szerzej poruszane.

Dyskusja przewijająca się w rozdziałach czwartym, piątym, szóstym i siódmym prowadzi do wniosku że mimo istnienia wielu różnorodnych propozycji opisu zjawisk związanych z funkcjonalną adaptacją kości i efektów tych procesów, wciąż brak satysfakcjonujących modeli szczególnie takich, które by z jednej strony uwzględniały ważne aspekty biologiczne a z drugiej umożliwiały prowadzenie efektywnych obliczeń komputerowych zarówno w skali mikro jak i makro. Większość znanych modeli to modele fenomenologiczne. Mimo że wiele z nich w ograniczonym zakresie warunków biomechanicznych dają wyniki zbliżone do obserwowanych w rzeczywistości nie wiadomo jaka będzie odpowiedź układu reprezentowanego przez taki model w innych, odmiennych warunkach i czy taka odpowiedź będzie miała uzasadnienie w obserwacjach klinicznych i wynikach badań doświadczalnych. Na domiar złego takie modele nie nadają się do badania

istoty mechanizmów odpowiedzialnych za przebudowę tkanki. Z drugiej strony, nieliczne bardziej zaawansowane modele w których podjęto próby opisu efektów na poziomach molekularnym i komórkowym przy obecnym stanie wiedzy nie bardzo nadają się do wykorzystania w symulacjach komputerowych przy badaniu zjawiska remodelowania całej kości. Wreszcie obliczenia oparte na założeniu że kość reprezentuje optymalną strukturę nie umożliwiają śledzenia procesów zachodzących w czasie a prowadzą jedynie do asymptotycznego rozwiązania do jakiego być może dążyłaby kość w niezmiennych warunkach obciążenia. Niniejsza praca zawiera propozycję nowego podejścia stwarzającego szansę na opracowanie nowych lub ulepszonych modeli w dużej części pozbawionych głównych wad charakterystycznych dla modeli uzyskanych innymi sposobami.

Chcąc porównać podejście oparte na hipotezie optymalnej reakcji kości z podejściem "optymalizacyjnym" należy podkreślić trzy ważne aspekty.

Po pierwsze - modele adaptacyjnej przebudowy kości mogą być szczególnie przydatne w sytuacjach gdy istnieje potrzeba śledzenia procesów zachodzących w tkankach w stanach braku równowagi biologicznej, jak na przykład po urazach, po endoprotezoplastyce, w przypadku hodowli tkankowych, śledzenia i kontrolowania procesu rehabilitacji czy w przypadku rozwoju zmian osteoporotycznych czy innych zmian chorobowych rzutuujących na procesy syntezy i resorpcji kości. W takich sytuacjach jesteśmy nie tylko zainteresowani strukturą tkanki po osiągnięciu stanu równowagi biologicznej ale również, a może nawet przede wszystkim - całym procesem przebiegającym w czasie a więc stanami pośrednimi i drogą jaką tkanka doszła do ostatecznej konfiguracji w stanie równowagi.

Po drugie - ideałem byłby model uwzględniający zarówno aspekty mechaniczne jak i najistotniejsze procesy i oddziaływania biologiczne odpowiedzialne za przebudowę tkanki, a więc odzwierciedlający z pewnym przybliżeniem prawdziwe zjawiska zachodzące w kościach i równocześnie zachowujący stopień złożoności opisu matematycznego na rozsądnym poziomie umożliwiającym przeprowadzenie symulacji komputerowych akceptowalnym kosztem. Tak więc modele, które być może prowadzą do podobnych struktur jak te obserwowane w stanach równowagi biologicznej w kościach ale zaproponowane na podstawie przesłanek nie mających nic wspólnego z biologią są z punktu widzenia poznawczego mniej interesujące co nie wyklucza możliwości zastosowania ich do rozwiązania niektórych zadań praktycznych.

Wreszcie po trzecie - z szeregu prac eksperymentalnych (m. in. Rubina) wynika że nawet kilkunastominutowe na dobę obciążenie kości cyklicznie-

mi siłami powoduje znaczące zwiększenie aktywności komórek odpowiedzialnych za przebudowę kości i co za tym idzie wzmożenie procesu remodelowania. Stąd wynika że nawet dopuszczenie lekkich obciążeń tuż po endoprotezoplastyce, wymuszanie obciążeń przez specjalnie skonstruowane aparaty podczas rehabilitacji po urazach czy kontrolowane obciążanie kości podczas okresów braku aktywności fizycznej pacjenta (np. pozostawanie przez długi okres w łóżku, stany nieważkości i in.) mogą być skuteczną terapią przyspieszającą korzystne procesy remodelowania. Stąd też można by wysnuć przypuszczenie że modele funkcjonalnej adaptacji umożliwiające analizę reakcji kości na takie krótkotrwałe wymuszenia też mogą być przydatne w wielu sytuacjach.

Mając na uwadze powyższe uwagi można spróbować syntetycznie porównać modele oparte na założeniu optymalności struktur kostnych (OSK) oraz modele wyprowadzone przy użyciu hipotezy optymalnej reakcji (HOR). Odnosząc się do pierwszej z trzech przytoczonych powyżej uwag - już z samej natury modeli OSK wynika że prowadzą one do asymptotycznych rozwiązań a więc struktur jakie być może kość osiągnie *w stanie równowagi biologicznej*. W przeciwieństwie do nich istotą modeli HOR jest *śledzenie* przemian zachodzących w czasie. Ważna jest tutaj jeszcze jedna różnica. Modele HOR zapewniają przemieszczanie się po mapie kosztów wzdłuż jakiejś ciągłej ścieżki a więc zmiany struktury kości są też ciągłe i nie zaobserwujemy momentalnych przeskoków z jednej konfiguracji do diametralnie innej. W przypadku modeli OSK, szczególnie gdy zastosujemy niektóre z algorytmów umożliwiających odnalezienie globalnego optimum ostateczna konfiguracja kości może być bardzo odległa na mapie kosztów od konfiguracji początkowej i oddzielona od niej wieloma lokalnymi ekstremami co jest związane z wymogiem zapewnienia optimum globalnego a nie lokalnego. Tak więc w zależności od topologii mapy kosztów i położenia na niej początkowej konfiguracji kości przy zastosowaniu identycznych kryteriów oba modele mogą ale nie muszą doprowadzić do podobnych konfiguracji w stanie równowagi biologicznej.

Odnosząc się do drugiej z uwag można zauważyć że wprowadzając kryteria do oceny kosztu czy jakości struktury kostnej w obu modelach mogą (ale nie muszą) być podobne i mieć naturę inżynierską (na przykład miara sztywności, różne miary wytrzymałości, ciężar czy ich różne kombinacje), ale dzięki zastosowaniu hipotezy optymalnej reakcji i sformalizowania procesu budowy modelu przy użyciu metody mnożników Lagrangea można włączyć do sformułowania wiele ograniczeń, w tym zmiennych w czasie, mających charakter biologiczny. Dla przykładu - można uwzględnić fakt że

aktywność komórek będzie zależeć oprócz czynników mechanicznych również od okresowo podawanych środków farmakologicznych oraz od obszaru w kości - w niektórych obszarach procesy przebudowy będą ze względu na czynniki biochemiczne zachodzić gwałtowniej a w innych wolniej. Takie ograniczenia mogą spowodować że proces przebudowy będzie przebiegać inną ścieżką niż w warunkach bez takich ograniczeń i wtedy może to nawet doprowadzić do innej konfiguracji w stanie równowagi biologicznej. Do tej kategorii można również zaliczyć wspomniane już wcześniej przypadki pochorobowe odbiegające swą strukturą od "normalnych". Modele optymalizacyjne OSK nie umożliwiają badania takich efektów w przeciwieństwie do tych uzyskanych przy użyciu zaproponowanej w pracy metody. Wreszcie odnośnie trzeciej uwagi - zgodnie z poprzednimi komentarzami - modele optymalizacyjne OSK nie umożliwiają analizy takich zjawisk jak wspomniane tam przypadki gdy zasadniczą sprawą jest ocena w przestrzeni i czasie efektu różnorodnych wymuszeń na procesy remodelingu w kości.

Porównując modele oparte na hipotezie optymalnej reakcji kości z modelami fenomenologicznymi trzeba przyznać że mają one niektóre wspólne cechy - jedno i drugie są w dużym stopniu oparte na hipotezach oraz bardzo niepełnej wiedzy wynikającej głównie z obserwacji. Jest naturalne że gdybyśmy już wszystko wiedzieli na temat procesów związanych z funkcjonalną adaptacją kości, zarówno na poziomie całego organizmu jak i na poziomie lokalnym - komórkowym czy molekularnym, wystarczyłoby zapisać to wszystko w języku matematyki a potem martwić się jak znaleźć rozwiązanie otrzymanego problemu. Niestety jesteśmy jeszcze bardzo daleko od takiego stanu wiedzy. Siłą rzeczy więc musimy posiłkować się hipotezami oraz niepełną wiedzą o przyczynach i skutkach wynikającą z obserwacji. Dlatego też w takiej bardzo niekomfortowej sytuacji trzeba szukać jakiegoś złotego środka, który jest najmniejszym złem. Wynika stąd bardzo ważny wymóg. Niezależnie od tego na jakich przesłankach i w jaki sposób został otrzymany dany model teoretyczny, przed zastosowaniem go w praktyce wymaga on bardzo gruntownych badań i studiów w celu weryfikacji i potwierdzenia w jakich sytuacjach może on prowadzić do wiarygodnych wyników, co musi być wcześniej poprzedzone wyznaczeniem parametrów charakteryzujących rozpatrywany model. Z całą siłą należy podkreślić że zaproponowane podejście oparte o hipotezę optymalnej reakcji kości nie jest w przekonaniu autora tej pracy panaceum na wszystko - nie należy odrzucać ani modeli opartych na założeniu optymalności struktur kostnych ani modeli fenomenologicznych, które w licznych przypadkach mogą być przydatne. Jednakże wydaje się że modele uzyskane przy pomocy opty-

malnej reakcji kości są jakby klamrą łączącą pozostałe dwie grupy, łącząc w sobie ważne zalety charakterystyczne dla tamtych grup oraz omijając niektóre z ich wad. Braku dostatecznej wiedzy o biologii procesów przebudowy nie uda się nam przeskoczyć, jednak nawet w takiej sytuacji można się spodziewać że podejście oparte na hipotezie optymalnej reakcji kości stwarza lepsze perspektywy poznawcze. Można tu przytoczyć bardzo prosty przykład. Załóżmy że ktoś zapostulował jakiś model fenomenologiczny zapisany przy pomocy układu związków matematycznych. Okazuje się że nieraz można w oparciu o hipotezę optymalnej reakcji kości wyprowadzić analogiczne związki. W takiej sytuacji otrzymujemy dwa identyczne modele matematyczne ale ten otrzymany w oparciu o hipotezę optymalnej reakcji niesie ze sobą fundamentalną informację o której nic nie wiadomo gdy korzysta się z modelu fenomenologicznego. Mianowicie - wynika z niego że kość w każdej chwili reaguje w optymalny sposób a do wyboru tego sposobu reakcji jest wykorzystane znane kryterium. Jest to nie tylko informacja istotna z ogólnego filozoficznego punktu widzenia. Ma ona również bardzo ważne aspekty praktyczne. Nieraz obliczenia numeryczne związane z symulacją procesów przebudowy tkanki kostnej wymagają olbrzymich mocy komputerowych. Jest więc istotne aby zoptymalizować w miarę możliwości algorytmy stosowane do rozwiązania problemu. Informacja o tym że na każdym kroku czasowym jest minimalizowany funkcjonal kosztu może być wykorzystana do budowy efektywnych algorytmów numerycznych. Innym przykładem może być wspomniana wcześniej sprawa uwzględnienia w modelach HOR efektów pominiętych w podejściach fenomenologicznych. Chodzi o to że wykorzystując rezultaty badań biologicznych można do naszego modelu włączyć w formalny sposób dodatkowe efekty nawet nie wiedząc czy mają one istotny wpływ na całość procesu czy nie. W rezultacie otrzymujemy w opisie modelu dodatkowe związki, które w miarę potrzeby możemy wykorzystać lub pominąć. Co więcej, wykorzystując metody analizy wrażliwości można oszacować wpływ poszczególnych składowych otrzymanego modelu na procesy remodelowania. Takie podejście bez wątpienia poszerza naszą wiedzę a więc wykorzystywanie zaproponowanej metody wydaje się słuszne. Podsumowując powyższe rozważania: jakiej metody by nie użyć nie przeskoczemy naszej niewiedzy w dziedzinie biologii i medycyny jednak wydaje się że zaproponowane w pracy podejście nie wprowadza dodatkowych wad w stosunku do modeli fenomenologicznych (oraz modeli optymalizacyjnych) zaś z drugiej strony posiada szereg istotnych zalet, które między innymi mogą się przysłużyć do pogłębienia naszej jeszcze bardzo ograniczonej wiedzy.

Oryginalne elementy pracy.

W niniejszej rozprawie zaproponowano nowe oryginalne podejście do problemu modelowania funkcjonalnej adaptacji kości oparte na hipotezie optymalnej reakcji sformułowanej przez autora tej pracy. Zaproponowane podejście ma cechy dużej ogólności i umożliwia sformułowanie problemu w postaci wariacyjnej i formalne wyprowadzenie kompletu wszystkich związków odpowiedzialnych za przebudowę kości w ramach przyjętych założeń i ograniczeń co stanowi poważną przewagę w porównaniu do postulowanych modeli fenomenologicznych. Jest ono przedstawione wraz z hipotezą optymalnej reakcji w rozdziale piątym. W tym też rozdziale zilustrowano wykorzystanie zaproponowanej metody trzema przykładami - wyprowadzono związki opisujące prosty model ciągły, związki dla beleczkowego modelu materiału z którego zbudowana jest kość i związki opisujące model uwzględniający oddziaływania między komórkami. Jak się okazuje - jest to dyskutowane w rozdziale szóstym dotyczącym związków pomiędzy zadaniami optymalnego projektowania, modelami adaptacji kości i hipotezą optymalnej reakcji - wyprowadzone z hipotezy optymalnej reakcji kości modele mogą w pewnym sensie być traktowane jako uogólnienie niektórych z modeli zaproponowanych przez innych autorów. W rozdziale siódmym pokazano na przykładzie modelowania wpływu efektów osteoporozy jak można w wygodny i sformalizowany sposób uwzględniać elementy biologiczne w modelowaniu. Przedstawiono tam również szczegółowy szkic wyprowadzenia udoskonalonego modelu uwzględniającego więcej efektów biologicznych.

Aby sprawdzić przydatność wyprowadzonych przykładowo modeli w obliczeniach komputerowych przeprowadzono z ich użyciem szereg symulacji oraz porównano otrzymane rezultaty z obserwacjami klinicznymi i wynikami badań laboratoryjnych. Jest to opisane w rozdziale ósmym. Jak wynika z tych obliczeń, mimo znacznej prostoty użytych modeli otrzymane wyniki mogą dawać nadzieję na to że modele te, a być może również w przyszłości udoskonalone dzięki rozszerzeniu o dodatkowe efekty, mogą służyć w badaniach procesów przebudowy tkanki kostnej oraz w ocenie efektów tych procesów, na przykład przy planowaniu operacji ortopedycznych czy projektowaniu endoprotez. Wprawdzie nie istniała możliwość przeprowadzenia symulacji komputerowej dla konkretnego pacjenta i potem porównania otrzymanych wyników ze strukturą jego kości (nie można jeszcze robić mikrotomografii całej kości na żywym pacjencie a analiza kości zwierzęcej byłaby utrudniona między innymi ze względu na brak ści-

słych danych o obciążeniach mechanicznych) jednak otrzymane w wyniku obliczeń struktury tkanek są bardzo podobne do struktur obserwowanych w typowych kościach. Najważniejsze z oryginalnych wyników zawartych w pracy są w zwięzły sposób wymienione poniżej.

- Sformułowano nową hipotezę nazwaną w pracy “hipotezą optymalnej reakcji kości”. Jest ona omówiona w rozdziale piątym.
- Zaproponowano i opracowano oryginalną metodę formalnego *wyprowadzenia* związków matematycznych opisujących szeroką klasę modeli funkcjonalnej adaptacji kości. Sformułowanie to jest omówione w rozdziale piątym.
- Wyprowadzono z wykorzystaniem zaproponowanej metody przykładowe modele matematyczne adaptacji kości. Jest to zawarte w rozdziale piątym.
- Zbadano wzajemne związki modeli otrzymywanych w oparciu o hipotezę optymalnej reakcji z zadaniami optymalnego projektowania oraz szeroką klasą znanych modeli postulowanych przez innych autorów. Wykazano że postulowane modele zawierające się w rozpatrywanej klasie są bezpośrednio związane z zadaniami optymalnego projektowania oraz pokazano że wyprowadzane modele z wykorzystaniem zaproponowanej w pracy metody mogą być traktowane jako uogólnienie niektórych z postulowanych modeli fenomenologicznych (rozdział szósty).
- Zaproponowano ulepszony model osteoporozy w którym można uwzględnić szereg efektów biologicznych (rozdział siódmy).
- Przeprowadzono szereg symulacji komputerowych wykorzystujących wyprowadzone modele adaptacyjnej przebudowy kości i porównano otrzymane wyniki z obserwacjami klinicznymi i rezultatami badań laboratoryjnych.

Ważniejsze wnioski

Poniżej wymienione są najważniejsze wnioski wynikające z prac prowadzonych przez autora w ramach badań opisanych w tej pracy.

- Zaproponowane podejście do problemu modelowania funkcjonalnej adaptacji kości zapewnia wygodne narzędzie służące do systematycznego wyprowadzenia kompletu związków opisujących badane proce-

sy. Ponieważ jest to sformułowanie wariacyjne umożliwia ono w bardzo prosty i elegancki sposób uwzględnienie lub usunięcie ze sformułowania wybranych efektów. Dzięki temu otrzymane wcześniej modele mogą być z łatwością rozwijane w miarę poszerzania naszej wiedzy o istocie mechanizmów odpowiedzialnych za przebudowę kości.

- Metoda zaproponowana w tej pracy jest na tyle ogólna że umożliwia badanie wielu różnych efektów nie tylko natury mechanicznej a ponieważ związana jest ona z dobrze zdefiniowanym algorytmem postępowania podczas wyprowadzania związków remodelowania otrzymywane w ten sposób różne modele mogą być ze sobą z łatwością porównywane.
- Dzięki temu że różne efekty uwzględniane są w sformułowaniu przy użyciu mnożników Lagrangea łatwo jest badać wpływ różnych czynników na efekt końcowy procesu remodelowania. Po pierwsze łatwo jest zidentyfikować i dokonać interpretacji różnych wyrazów w wyprowadzonych związkach opisujących model a po drugie posługując się metodami analizy wrażliwości można dokonać oszacowania udziału wybranych czynników w procesach przebudowy kości i efekty tej przebudowy.
- Podejście wariacyjne polegające na sformułowaniu problemu globalnego prowadzącego w efekcie do związków lokalnych ma kapitalne znaczenie zarówno dla lepszego zrozumienia badanych zjawisk jak i przy budowaniu przybliżonych metod rozwiązania rozważanego zagadnienia.
- Sformalizowany sposób wyprowadzenia związków remodelowania zabezpiecza nas przed niebezpieczeństwem pominięcia niektórych z zależności. Może to się łatwo zdarzyć w przypadku postulowania opisu matematycznego, tak jak to było zazwyczaj robione przez innych autorów. Może to się przydarzyć szczególnie w sytuacji gdy niektóre ze związków opisujących model są aktywne tylko w niektórych sytuacjach. W wariacyjnym sformułowaniu opartym na hipotezie optymalnej reakcji dodajemy wszystkie związki i ograniczenia stosując metodę mnożników Lagrangea, i w efekcie otrzymujemy komplet równań i nierówności opisujący wszystkie przypadki i ścieżki jakimi może podążać proces przebudowy tkanki w ramach przyjętych ogólnych założeń.

- Zaproponowane i dyskutowane w pracy podejście oparte jest na założeniu że zachodzące szybkie dynamiczne procesy są do pominięcia i interesują nas uśrednione, wolno-zmienne w czasie obciążenia. W przyszłości to sformułowanie będzie rozszerzone aby uwzględnić efekt cyklicznych obciążeń i uzależnić procesy remodelowania nie tylko od poziomu obciążeń lecz również od ich częstotliwości.
- Zasadniczym krokiem w omawianym podejściu jest wybór funkcjonału porównawczego dzięki któremu możemy ocenić która konfiguracja kości jest lepsza a która gorsza. To ogólne założenie jest i zaletą i wadą sformułowania. Zaletą, gdyż mając takie globalne kryterium możemy dużo więcej powiedzieć o analizowanym obiekcie. Ponadto jest to także bardzo przydatne przy konstruowaniu algorytmów rozwiązania problemu. Wadą jest to, że ten funkcjonal jest wybierany arbitralnie a więc istnieje duża dowolność co nie zawsze jest dobre. Czasami jest to jednak również zaletą, bo w niektórych konkretnych sytuacjach dokładnie wiadomo jakie efekty decydują o jakości badanych obiektów i wtedy ta dowolność umożliwi nam zdefiniowanie najodpowiedniejszego kryterium.
- Wreszcie jeszcze jedna ważna sprawa związana ze sformułowaniem wariacyjnym opartym na użyciu globalnej miary - funkcjonału porównawczego. W przeciwieństwie do tego co może się w pierwszej chwili wydawać w modelowaniu opartym na hipotezie optymalnej reakcji nie zakładamy że istnieje jakiś centralny system kontroli procesów na poziomie całego ciała zapewniający optymalność rozwiązań. Wprawdzie definiujemy globalny funkcjonal porównawczy i w konsekwencji wynikający z niego funkcjonal celu, lecz w wyniku wyprowadzenia otrzymujemy związki *lokalne*, regulujące procesy przebudowy. Tak więc do “podjęcia” decyzji” o reakcji materiału w danym punkcie przestrzeni potrzebna jest jedynie informacja o stanie w tym punkcie, lub czasami również w jego małym otoczeniu, tak jak to jest na przykład w przypadku wyprowadzonego w pracy modelu uwzględniającego oddziaływanie pomiędzy komórkami. Możemy natomiast powiedzieć że natura wypracowała takie rozwiązania, które z punktu widzenia wybranego kryterium są optymalne, czyli że można pokazać że proponowane prawo remodelowania, opisujące w przybliżony sposób reakcję kości na zmieniające się w czasie warunki spełnia warunek optymalnej reakcji. Inaczej mówiąc, mając do dyspozycji pewne zapostulowane prawo można poszukiwać takiego funkcjonału celu

dla którego warunki stacjonarności są właśnie tym prawem remodelowania.

Perspektywy dalszych badań

Niektóre z aspektów związanych z perspektywą przyszłych badań zostały już poruszone powyżej. Jednak istnieje jeszcze szereg spraw które wcześniej nie były poruszone. Autor tej pracy jest głęboko przekonany o tym, że w przyszłości coraz większą rolę w chirurgii ortopedycznej będą odgrywać hodowle tkankowe, lub ogólniej - inżynieria tkankowa. Już teraz coraz szerzej stosowane są zamiast metalowych implantów implanty z materiałów bio-rebsorbowalnych czy to w charakterze "wypełniacza" ubytków kości czy chrząstki zamiast naturalnych tkanek pobranych z pacjenta czy obcych dawców czy nawet jako implanty mające zapewnić utwierdzenie kości w ustalonej pozycji (n.p śruby). Wynika stąd potrzeba opracowania modeli uwzględniających współpracę tkanki i takiego resorbującego się materiału, a więc dwa równoległe procesy - z jednej strony działalności komórek odpowiedzialnych za syntezę i przebudowę tkanki a z drugiej - proces resorpcji implantu. Pojawia się tu również zagadnienie modelowania rozwoju tkanek na tzw. scaffoldach czy to w hodowlach tkankowych czy w warunkach *in vivo*. Zaproponowana w pracy metoda może z powodzeniem posłużyć do prac w tym kierunku.

Innym ważnym problemem jest zagadnienie modelowania współpracy tkanki z powierzchnią implantu. Obecny rozwój technologii stwarza wiele możliwości aby powierzchnie implantów tak ulepszać poprzez kształtowanie ich mikrostruktury, powlekanie dodatkowymi warstwami, modyfikacje własności mechanicznych i inne aby po wstawieniu takiego implantu warunki na interfejsie były sprzyjające czy nawet pobudzały odpowiednie komórki do ich aktywności kościotwórczej. W badaniach prowadzących do opracowania takich implantów modelowanie tworzenia, różnicowania się, gojenia i przebudowy tkanki na granicy kość-implant mają zasadnicze znaczenie zaś omawiana tu metoda może okazać się bardzo przydatna.

Szeroki zakres badań jest związany z modelowaniem osteoporozy. Jest to choroba bardzo powszechna i stanowiąca poważny problem. Przy tej okazji, ale nie tylko tu, pojawia się zadanie modelowania wpływu środków farmakologicznych na procesy przebudowy kości i rozwój osteoporozy. Podobnie ma się sprawa z modelowaniem osteoartrozy, która jest chorobą chrząstki ale może być zapoczątkowana przez zmiany kostne.

Osobnym problemem jest wciąż aktualne szerokie zagadnienie optymalnego projektowania endoprotez czy innych implantów przy uwzględnieniu procesów przebudowy kości. Istnieje tu szereg ważnych aspektów tej sprawy

wy, które nie będą tu szczegółowo rozwijane.

Zagadnienie gojenia i przebudowy kości po operacji i urazach oraz sterowanego procesu rehabilitacji to inny szeroki obszar badań gdzie zaproponowane podejście może mieć bezpośrednie zastosowanie.

Poza szerokimi możliwościami zastosowań zarówno w badaniach teoretycznych jak i aplikacyjnych istnieje również możliwość prac nad rozszerzeniem możliwości podejścia opartego na hipotezie optymalnej reakcji. Pierwszą sprawą, która się sama narzuca jest możliwość wykorzystania hipotezy optymalnej reakcji do wyprowadzenia związków opisujących model w którym uwzględniono by interakcje pomiędzy porowatą tkanką kostną a wypełniającymi pory i kanały szpikowe płynami. Takie rozszerzenie nie jest trudne i będzie w przyszłości przedmiotem prac. Wstępne badania, na razie bez uwzględnienia efektów związanych z przepływami cieczy w materiale porowatym zostały przedstawione w pracy Sciarra i Lekszycki [187] zaś podstawy opisu fenomenologicznego który mógłby być wykorzystany podano w pracach Nowiński i Davis [145] oraz Piekarski i Munro [159].

Następną sprawą, która być może powinna być w przyszłości przedmiotem prac, to rozszerzenie sformułowania tak by ująć problem w ramach opisu stosowanego w termodynamice. Jest to ciekawy problem, którego rozwiązanie być może wprowadziło by szereg interesujących elementów.

Biorąc pod uwagę niezwykle złożoność układów biologicznych nieporównywalnie większą od wytworów rąk ludzkich, uświadamiamy sobie że wciąż jesteśmy, mimo niewątpliwych osiągnięć, jeszcze bardzo daleko od rozwiązania wszystkich problemów związanych z modelowaniem mechanizmów odpowiedzialnych za przemiany w obiektach biologicznych takich jak kości. To z jednej strony świadczy o ograniczoności ludzkiego umysłu a z drugiej brzmi bardzo optymistycznie bo stwarza możliwości prowadzenia badań tym dociekliwym, których pasjonują takie zagadnienia.

Bibliografia

- [1] Adachi, T., Tomita, Y., Sakaue, H. & Tanaka, M. Simulation of trabecular surface remodeling based on local stress nonuniformity. *JSME Int. J.*, 40C(4):782–792, 1997.
- [2] Bagge, M. A model of bone adaptation as an optimization process. *J. of Biomech.*, 33:1349–1357, 2000.
- [3] Baiotto, S., Zidi, M. Theoretical and numerical study of a bone remodeling model: The effect of osteocyte cells distribution. *Biomechan. Model. Mechanobiol.*, 3(0):6–16, 2004.
- [4] Barrios, C., Brostrom, L. A., Stark, A., Walheim, G. Healing complications after internal fixation of trochanteric hip fractures: the prognostic value of osteoporosis. *J. Orthopaedic Trauma*, 5(7):438–442, 1993.
- [5] Baud, C. A. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 56:227–236, 1968.
- [6] Beaupre G. S., Orr, T. E. & Carter D. R. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling -application: a preliminary remodeling simulation. *J. Orthopaedic Research*, 8:662–670, 1990.
- [7] Beaupre G. S., Orr, T. E. & Carter D. R. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling -theoretical development. *J. Orthopaedic Research*, 8:651–661, 1990.
- [8] Bednarz, P., Lekszycki, T., Małdyk, P. Bone adaptation - internal remodeling after prosthesis implantation. *Acta Bioeng. Biomech.*, 2(Suppl. 1):65–71, 2000.

- [9] Bendsoe, M. P. Optimal shape design as a material distribution problem. *Struct. Optim.*, 1:193–200, 1989.
- [10] Bendsoe, M. P., Kikuchi, N.,. Generating optimal topologies in optimal design using a homogenization method. *Comp. Meth. Appl. Mech. Engrg*, 17:197–224, 1988.
- [11] Bendsoe, M. P., Sigmund, O. Material interpolations in topology optimization. *Arch. Appl. Mech.*, 69:635–654, 1999.
- [12] Bendsoe, M. P., Sigmund, O. *Topology Optimization Theory. Method and Applications*. Springer Verlag, 2003.
- [13] Boskey A. L., Gadaleta, S., Gundberg, C., Doty, S. B., Ducey, P., Karsenty, G. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone*, 23:187–196, 1998.
- [14] Bronckers, A.L.J.J., Goei, W., Luo, G., Karsenty, G., D'Souza, R.N., Lyaruu, D.M., Burger, E.H. DNA fragmentation during bone formation in neonatal rodents assessed by transferase-mediated end labeling. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11:1281–1291, 1996.
- [15] Buckwalter, J. A., Glimcher, M. J., Cooper, R. R., Recker, R. Bone Biology. *J. Bone Jt Surg.*, 77A:1256–1289, 1996.
- [16] Burger, E. H., Klein-Nulend, J. Mechanotransduction in bone - role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J.*, 13S:101–112, 1999.
- [17] Burger, E. H., Klein-Nulend, J., van der Plas, A., & Nijweide, P. J.,. Function of osteocytes in bone-their role in mechanotransduction. *J. Nutr.*, 125(Suppl.7):2020S–2023S, 1995.
- [18] Burkhart, J. M., Jowes, J. Parathyroid and thyroid hormones in the development of immobilisation osteoporosis. *Endocrinology*, 81:1053–1062, 1967.
- [19] Będziński, R. *Biomechanika inżynierska. Zagadnienia wybrane*. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław, 1997.
- [20] Będziński, R., Filipiak, J. Biomechaniczne problemy w osteosyntezie. In R. Będziński, K. Kędzior, J. Kiwierski, A. Morecki, K. Skalski, A. Wall, A. Wit, editor, *Biomechanika i Inżynieria Rehabilitacyjna*, pages 445–468. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2004.

- [21] Będziński, R., Gawin, E. Badanie właściwości mechanicznych struktur tkankowych. In R. Będziński, K. Kędzior, J. Kiwierski, A. Morecki, K. Skalski, A. Wall, A. Wit, editor, *Biomechanika i Inżynieria Rehabilitacyjna*, pages 21–42. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2004.
- [22] Będziński, R., Pezowicz, C., Szust, A. Biomechanika kręgosłupa. In R. Będziński, K. Kędzior, J. Kiwierski, A. Morecki, K. Skalski, A. Wall, A. Wit, editor, *Biomechanika i Inżynieria Rehabilitacyjna*, pages 113–158. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2004.
- [23] Będziński, R., Szotek, S. Metody doświadczalne w implantologii. In R. Będziński, K. Kędzior, J. Kiwierski, A. Morecki, K. Skalski, A. Wall, A. Wit, editor, *Biomechanika i Inżynieria Rehabilitacyjna*, pages 43–67. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2004.
- [24] Będziński, R., Ścigała, K. Biomechanika stawu biodrowego i kolanowego. In R. Będziński, K. Kędzior, J. Kiwierski, A. Morecki, K. Skalski, A. Wall, A. Wit, editor, *Biomechanika i Inżynieria Rehabilitacyjna*, pages 159–192. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2004.
- [25] Caplan, A., Boyan, B. Endochondral bone formation: the lineage cascade. In B. Hall, editor, *Bone, vol. 8*, pages 1–46. London: CRC Press, 1994.
- [26] Carter, D. R. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. *Calcif. Tissue Int.*, 36(suppl.1):S19–S24, 1984.
- [27] Carter, D. R. Mechanical loading history and skeletal biology. *J. of Biomech.*, 20:1095–1105, 1987.
- [28] Carter, D. R. & Hayes, W. C. The behavior of bone as a two-phase porous structure. *J. Bone Joint Surgery*, 59-A:964–962, 1977.
- [29] Carter, D. R. & Hayes, W. C. Compact bone fatigue .i.residual strength and stiffness. *J. Biomech.*, 10:325–337, 1977.
- [30] Carter D. R., Fyhrie D. P., Whalen R. T. Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *J. Biomechanics*, 20:785–794, 1987.

- [31] Carter, D. R., Harris, W. H., Vasu, R., Cale, W. E. The mechanical and biological response of cortical bone to in vivo strain histories. In S.C. Cowin, editor, *Mechanical Properties of Bone*. American Society of Mechanical Engineers, 1981.
- [32] Carter, D., R., Orr, T., E., Fyhrie, P., D. Relationship between loading history and femoral cancellous bone architecture. *J. of Biomechanics*, 22(3):231–244, 1989.
- [33] Cheng, K. T. On non-smoothness in optimal design of solid elastic plates. *Int. J. Solids Struct.*, 17:795–809, 1981.
- [34] Cheng, K. T., Olhoff N. Regularized formulation for optimal design of axisymmetric plates. *Int. J. Solids Struct.*, 18:153–165, 1982.
- [35] Chow, J. W. M., Jagger, C. J., and Chambers, T. J. . Characterization of osteogenic response to mechanical stimulation in cancerous bone of rat caudal vertebrae. *Am. J. Physiol.*, 265 (Endocrinol. Metab. 28):E340–E347, 1993.
- [36] Clinton T. Rubin, Dirk W. Sommerfeldt, Stefan Judex and Yi-Xian Qin. Inhibition of osteopenia by low magnitude, high-frequency mechanical stimuli. *DDT*, 6(16), 2001.
- [37] Cowin, C. S. & Hegedus, D. G. Bone remodeling i: A theory of adaptive elasticity. *J. of Elasticity*, 6(3):313–326, 1976.
- [38] Cowin, S. C. Wolf's law of trabecular architecture at remodeling equilibrium . *J. Biomech. Eng.*, 108(1):83–88, 1986.
- [39] Cowin, S. C. Bone remodeling of diaphyseal surface by torsional loads: theoretical predictions. *J. Biomechanics*, 20(11-12):1111–1120, 1987.
- [40] Cowin, S. C. Bone stress adaptation model. *J. Biomech. Eng.*, 115(4B):528–533, 1993.
- [41] Cowin, S. C. The false premise in wolff's law. In S. C. Cowin, editor, *Bone Mechanics Handbook*. CRC Press, 2001.
- [42] Cowin, S. C. *Tissue Mechanics*. Springer-Verlag, 2007.

- [43] Cowin, S. C., Arramon, Y. P., Luo, G. M., Sadegh, A. M. Chaos in the discrete-time algorithm for bone-density remodeling rate equations. *J. Biomech.*, 26(9):1077–1089, 1993.
- [44] Cowin, S. C., Doty, S. B. *Tissue Mechanics*. Springer, 2007.
- [45] Cowin, S. C. (ed.). *Bone Mechanics Handbook*. CRC Press, 2001.
- [46] Cowin, S. C., Firoozbakhsh, K. Bone remodeling of diaphysal surfaces under constant load: theoretical predictions. *J. Biomechanics*, 14(7):471–484, 1981.
- [47] Cowin, S. C., Moss-Salentijn, L., and Moss, M. L. Candidates for the mechanosensory system in bone. *J. Biomech. Eng.*, 113:191–197, 1991.
- [48] Cowin, S. C., Sadegh, A. M. & Luo, G. M. An evolutionary Wolff's law for trabecular architecture. *J. Biomech. Eng.*, 114(1):129–136, 1992.
- [49] Cowin, S. C., Weinbaum S. . Strain amplification in the bone mechanosensory system. *Am. J. Med. Sci.*, 316:184–188, 1998.
- [50] Cowin, S. C., Weinbaum, S., and Zeng, Y. A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials. *J. Biomech.*, 28:1281–1296, 1995.
- [51] Cowin, S.C., Van Buskirk, W. C. Internal bone remodelling induced by a medullary pin. *J. Biomechanics*, 11(5):269–275, 1978.
- [52] Cowin, S.C., Van Buskirk, W. C. Surface bone remodelling induced by a medullary pin. *J. Biomechanics*, 12(4):269–276, 1979.
- [53] Cowin, S.C., Van Buskirk, W. C. Thermodynamic restrictions on the elastic constants of bone. *J. Biomechanics*, 19(1):85–87, 1986.
- [54] Currey, S. C. The effect of porosity and mineral content on the young's modulus of elasticity of compact bone. *J. Biomech.*, 21:131–139, 1988.
- [55] Donahue, H. J. Gap Junctions and Biophysical Regulation of Bone Cell Differentiation. *Bone*, 26(5):417–422, May 2000.

- [56] Doty, S. B. Morphological evidence of gap junctions between bone cells. *Calcif. Tissue Int.*, 33:509–512, 1981.
- [57] Dudley, H. R., Spiro, D. . The fine structure of bone cells. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, 11:627–649, 1961.
- [58] Eanes, E. Dynamics of calcium phosphate precipitation. In E. Bonucci, editor, *Calcification in biological systems*, pages 2–17. London: CRC Press, 1992.
- [59] Engh C. A., Hooter J. P. Jr., Zettl-Schaffer K. F., Ghaffarpour M., McGovern T. F., Macalino G. E., Zicat B. A. Porous-coated total hip replacement. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 298:89–96, 1994.
- [60] Fernandes, P. R., Folgado, J., Jacobs, C. & Pellegrini, V. A contact model with ingrowth control for bone remodelling around cementless stems. *J. of Biomech.*, 35:167–176, 2002.
- [61] Firoozbakhsh, K., Cowin, S. C. An analytical model of Pauwels functional adaptation mechanism in bone. *J. Biomech. Eng.*, 103:246–252, 1981.
- [62] Frost, H. M. Presence of microscopic cracks in vivo in bone. *Henry Ford Hospital Medical Bulletin*, 8:25–35, 1960.
- [63] Frost, H. M. *Mathematical Elements of Lamellar Bone Remodelling*. Charles C. Thomas Publisher, 1964.
- [64] Frost, H. M. A determinant of bone architecture. the minimum effective strain. *Clin. Orthop.*, 175:286–292, 1983.
- [65] Frost, H. M. Bone mass and the mechanostat : a proposal. *Ant. Rec.*, 219:1–9, 1987.
- [66] Frost, H. M. Perspectives: A vital biomechanical model of synovial joint design. *Anat. Rec.*, 240:1–18, 1994.
- [67] Frost, H. M. Changing Views about ‘Osteoporoses’. *Osteoporos Int.*, 10:345–352, 1999.
- [68] Frost, H. M. Bone’s mechanostat: A 2003 update. *Anat. Rec., Part A2*:1081–1101, 2003.

- [69] Frost, H.M. . Dynamics of bone remodeling. *In: Frost H, M. (Ed.), Bone Biodynamics. Little, Brown, Boston, MA, pages 315–333, 1964.*
- [70] Fung, Y. C. *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues.* Springer-Verlag, 1981.
- [71] Fyhrie D. P., Carter D. R. A unifying principle relating stress to trabecular bonemorphology. *J. Orthop. Res.*, 4:304–311, 1986.
- [72] Fyhrie, D. P., Kimura. J. H. Cancellous bone biomechanics. *J. Biomech.*, 32:1139–1148, 1999.
- [73] Gerisa, L., Andreykiv, A., Van Oosterwyck, H., Vander Sloten, J., van Keulen, F., Duyck, J., Naert, I. Numerical simulation of tissue differentiation around loaded titanium implants in a bone chamber. *J. Biomech.*, 37:763–769, 2004.
- [74] Gjelsvik, A. Bone remodeling and piezoelectricity - I. *J. Biomechanics*, 6:69–85, 1973.
- [75] Gjelsvik, A. Bone remodeling and piezoelectricity - II. *J. Biomechanics*, 6:187–206, 1973.
- [76] Goodship, A. E., Cunningham, J. L., Oganov, V., Darling, J., Miles, A. V., Owen, G. W. Bone loss during long term space flight is prevented by application of a short term impulsive mechanical stimulus. *Acta Astronaut.*, 43:65–75, 1998.
- [77] Gurdal Z. & Kamat M. P. Haftka, R. T. *Elements of Structural Optimization.* Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, second edn., 1990.
- [78] Harrigan, T. P., Hamilton, J. J. An analytical and numerical study of the stability of bone remodeling theories: dependence on microstructural stimulus (erratum). *J. Biomech.*, 26(3):35–56, 1993.
- [79] Harrigan, T., Mann, R. W. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. *J. Mat. Sci.*, 19:761–770, 1983.
- [80] Harrigan, T. P., Hamilton, J. J. An analytical and numerical study of the stability of bone remodeling theories: dependence on microstructural stimulus. *J. Biomech.*, 25(5):477–488, 1992.

- [81] Harrigan T. P., Hamilton J. J. Bone remodeling and structural optimization. *J. Biomechanics*, 27:323–328, 1994.
- [82] Harris, W. H. Will stress shielding limit the longevity of cemented femoral components of total hip replacement? *Clinical Orthopaedic & Related Research*, 274:120–123, 1992.
- [83] Hart, R. T. Bone modeling and remodeling: Theories and computation. In S.C. Cowin, editor, *Bone Mechanics Handbook*. CRC Press, 2001.
- [84] Hart, R. T. & Fritton, S. P. Introduction to finite element based simulation of functional adaptation of cancellous bone. *Forma*, 12:277–299, 1997.
- [85] Hazelwood, S. J., Martin, R. B., Rashid, M. M., Rodrigo, J. J. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload? *J. Biomech.*, 34:299–308, 2001.
- [86] Hegedus, D. H. & Cowin, C. S. Bone remodeling II: small strain adaptive elasticity. *J. Elasticity*, 6:337–352, 1976.
- [87] Hert, J., Pribylova, E., Liskova, M. Reaction of bone to mechanical stimuli. 1. continuous and intermittent loading of tibia in rabbit. *Folia Morphol.*, 19(3):290–300, 1971.
- [88] Hofer, W., R., Krugluger, G., Bartalsky, L. Is there greater danger of sports injury or osteoporosis caused by inactivity in patients with hip prosthesis? Sequelae for long-term stability of prosthesis anchorage. *Zeitschrift fur Orthopadie und Ihre Grenzgebiete*, 128(2):139 – 143, 1990.
- [89] <http://pl.wikipedia.org>.
- [90] Huiskes R., Hollister S.J. From structure to process, from organ to cell: recent developments of fe-analysis in orthopaedic biomechanics. *J. Biomech. Eng.*, 115:520–527, 1993.
- [91] Huiskes, R., Ruimerman, R., van Lenthe, G. H. & Janssen, J. D. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*, 405(6787):704–706, 2000.

- [92] Huiskes, R., Weinans, H. & van Rietbergen, B. Adaptive bone remodelling theory applied to prosthetic-design analysis. *J. Biomech.*, 20:1135–1150, 1987.
- [93] Huiskes, R., Weinans, H. & van Rietbergen, B. The relationship between stress shielding and bone resorption around total hip stems and the effects of flexible materials. *Clin. Orthop.*, 274:124–134, 1992.
- [94] Huiskes, R., Weinans, H., Grootenboer, J., Dalstra, M., Fudala, M. & Slooff, T. J. Adaptive bone remodelling theory applied to prosthetic-design analysis. *J. of Biomech.*, 20:1135–1150, 1987.
- [95] Jacobs, C. R., Levenston, M. E., Beaupre, G. S., Simo, J. C., Carter, D. R. Numerical instabilities in bone remodeling simulations: the advantage of a node-based finite element approach. *J. Biomech.*, 28(4):449–459, 1995.
- [96] Jacobs C. R., Simo J. C., Beaupre' G. S., Carter D. R. Comparing an optimal global efficiency assumption to a principal stress-based formulation for the simulation of anisotropic bone adaptation to mechanical loading,. In A. Odgaard and H. Weinans [Eds.], editors, *Bone Structure and Remodeling*, pages 225–237. World Scientific, 1995.
- [97] Jee, W. S. S. Integrated bone tissue physiology: Anatomy and physiology. In S.C. Cowin, editor, *Bone Mechanics Handbook*, pages 1.1–1.68. CRC Press, 2001.
- [98] Jiang J. X., Cheng B. Mechanical stimulation of gap junctions in bone osteocytes is mediated by prostaglandin E2. *Cell Commun. Adhes.*, 8:283–288, 2001.
- [99] Jog, C. S., Haber, R. B. Stability of finite element models for distributed-parameter optimization and topology design. *Comp. Meth. Appl. Mech. Engng.*, 130:203–226, 1996.
- [100] Johnson D. L., McAllister T. N., Frangos J. A. Fluid flow stimulates rapid and continuous release of nitric oxide in osteoblasts. *Am. J. Physiol.*, 271:E205–E208, 1996.

- [101] Justus, R. and Luft, J.H. A mechanomchemical hypothesis for bone remodeling induced by mechanical stress. *Calcif. Tissue Res.*, 5:222–235, 1970.
- [102] Kanis J. A., McCloskey E. V., de Takats D., Pande K. Clinical assessment of bone mass, quality and architecture. *Osteoporos Int.*, 9((Suppl 2)):S24–S28, 1999.
- [103] Kato Y., Windle J. J., Koop B. A., Mundy G. R., Bonewald L. F. Establishment of an osteocyte-like cell line MLO-Y4. *J. Bone Miner. Res.*, 12:2014–2023, 1997.
- [104] Klein-Nulend J., Helfrich M. H., Sterck J. G. H., Mac Pherson H., Joldersma M., Ralston S. H. , Semeins C. M. , Burger E. H. Nitric oxide response to shear stress by human bone cell cultures is endothelial nitric oxide synthase dependent. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 250:108–214, 1998.
- [105] Klein-Nulend, J., Van der Plas, A., Semeins, C. M., Ajubi, N. E., Frangos, J. A., Nijweide, P. J., and Burger, E. H. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J.*, 9:441–445, 1995.
- [106] Knothe, T. M. L., Adamson, J. R., Tami, A. E., Bauer, T. W. The osteocyte. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35:1–8, 2004.
- [107] Knothe Tate, M. L. Whither flows the fluid? An osteocyte's perspective. *Journal of Biomechanics*, 36:1409–1424, 2003.
- [108] Knothe Tate M. L. , Adamson, J. R., Tami A. E., Bauer, T. W. The osteocyte. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36:1–8, 2004.
- [109] Koch J. C. The laws of bone architecture. *Am. J. Anat.*, 21:177–298, 1917.
- [110] Kufahl R. H., Saha S. . A theoretical model for stress-generated flow in the canaliculi-lacunae network in bone tissue. *J. Biomech.*, 23:171–180, 1990.
- [111] Kummer, B. K. F. Biomechanics of bone: Mechanical properties, functional structure, functional adaptation. In C. Fung, editor, *Biomechanics: Its Foundation and objectives*, pages 237–271. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1972.

- [112] Lanyon, L. E. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int.*, 53(S1):102–106, 1993.
- [113] Lekszycki, T. Application of Variational Methods in Analysis and Synthesis of Viscoelastic Continuous Systems. *Mech. of Struct. and Mach.*, 19(2):163–192, 1991.
- [114] Lekszycki, T. Application of the optimality conditions in modeling of the adaptation phenomenon of bones. In A. Blumberg, editor, *Proc. 3rd World Congress of the Structural and Multidisciplinary Optimization, Buffalo, New York, 1999*, pages 1–6, paper no 39–BMA–2. CD-ROM, Univ. of New York, 1999.
- [115] Lekszycki, T. On simple model of self-adapting bone material. In P. Pedersen and M. P. Bendsøe, editors, *Synthesis in Bio Solid Mechanics*, pages 265–276. Kluwer Academic Publishers, 1999.
- [116] Lekszycki, T. Optimality conditions in modeling of bone adaptation phenomenon. *J. Theoret. Appl. Mech.*, 37(3):607–624, 1999.
- [117] Lekszycki, T. New model of bone tissue adaptation: Another example of the application of optimal response hypothesis. In S. Liu Y. Wang G. Cheng, Y. Gu, editor, *Proc. of WCSMO-4 the Fourth World Congress of Structural and Multidisciplinary Optimization*, page paper no. 238. Liaoning Electronic Press, 2001.
- [118] Lekszycki, T. On a class of bone cell-based remodeling laws with spatial fading influence of stimuli. *Eng. Trans.*, 2-3:155–164, 2001.
- [119] Lekszycki, T. Modelling of Bone Adaptation Based on an Optimal Response Hypothesis. *Meccanica*, 37:343–354, 2002.
- [120] Lekszycki, T. Bone remodeling in presence of osteoporosis. In J. Piekarski, editor, *Bone Remodeling*, pages 143–172. ABIOMED Lecture Notes, Warsaw 2005, No. 3, 2005.
- [121] Lekszycki, T. Functional adaptation of bone as an optimal control problem. *J. Th. Appl. Mech.*, 43(3):1–20, 2005.
- [122] Lekszycki T., Mróz Z. Variational Principles in Analysis and Synthesis of Elastic Systems with Damping. *Solid Mech. Arch.*, 14(3-4), 1989.

- [123] Lemaire, V., Tobin, F. L., Greller, L. D., Cho, C. R., Suva, L. J. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *J. Theoret. Biology*, 229():293–309, 2004.
- [124] Lian, J. B., Stein, G., S. Concepts of osteoblast growth and differentiation: basis for modulation of bone cell development and tissue formation. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 3:269–305, 1992.
- [125] Lurie K. A., Cherkaev A. V. The effective properties of composites and problem of optimal design of construction. *Uspekhi Mekhaniki*, 9(2):126–138, 1986.
- [126] Marotti, G., Can'e, V., Palazzini, S. & Palumbo, C. Structure-function relationships in the osteocyte. *Ital. J. Miner. Electrolyte Matab.*, 4:93–106, 1990.
- [127] Martin, R. B. & Burr, D. B. A hypothetical mechanism for stimulation of osteonal remodeling by fatigue damage. *J. Biomech.*, 15:137–139, 1982.
- [128] Martin, R. B., Burr, D. B., Sharkey, N. A. *Skeletal Tissue Mechanics*. New York: Springer-Verlag, 1998.
- [129] Martinez M., Aliabadi M. H., Power H. Bone remodelling using sensitivity analysis. *J. Biomechanics*, 31:1059–1062, 1998.
- [130] McAllister T. N., Du T., Frangos J. A. Fluid Shear Stress Stimulates Prostaglandin and Nitric Oxide Release in Bone Marrow-Derived Preosteoclast-like Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 270:643–648, 2000.
- [131] McAllister T.N., Frangos J. A. . Steady and transient fluid shear stress stimulate NO release in osteoblasts through distinct biochemical pathways. *J. Bone Mineral. Res.*, 14:930–936, 1999.
- [132] McNamara, L.M., van der Linden, J.C., Weinans, H., Prendergast, P.J. High stresses occur in bone trabeculae under low loads! A study using micro-serial sectioning techniques and finite element analysis. *Proceedings of the 13th Conference of the ESB, Wrocław, Poland*, 2002.
- [133] Metz L. N., Martin R. B., Turner A. S. Histomorphometric analysis of the effects of osteocyte density on osteonal morphology and remodeling. *Bone*, 33:753–759, 2003.

- [134] Moskalewski, S., Sawicki, W. (red.). *Fizjologia molekularna komórki*. Dz. Wyd. Akademii Medycznej w Warszawie, 2003.
- [135] Mosley, J. R. & Lanyon, L. E. Strain rate as a controlling influence on adaptive modelling in response to dynamic loading in the ulna in growing male rats. *Bone*, 23(4):313–318, 1998.
- [136] Mullender, M. G., Huiskes, R. Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law. *Journal of Orthopaedic Research.*, 13(4):503–12, July 1995.
- [137] Mullender, M. G., Huiskes, R. The regulation of functional adaptation in trabecular bone. In *Bone Structure and Remodeling, in Recent Advances in Human Biology - Volume 2*, Eds A.Odgaard and H.Weinans, pages 181–187. World Scientific, 1996.
- [138] Mullender, M. G., Huiskes, R. Osteocytes and bone lining cells: which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone? *Bone.*, 20(6):527–32, Jun. 1997.
- [139] Mullender, M. G., Huiskes, R., Weinans, H. A physiological approach to the simulation of bone remodeling as a self-organizational control process. *Journal of Biomechanics.*, 27(11):1389–1394, Nov. 1994.
- [140] Mullender, M. G., Meer, D. D., Huiskes, R. & Lips, P. Osteocyte density changes in aging and osteoporosis. *Bone*, 18(2):109–113, 1996.
- [141] Mullender, M.G., van Rietbergen, B., Ruegsegger, P., Huiskes, R. Effect of mechanical set point of bone cells on mechanical control of trabecular bone architecture. *Bone*, 22:125–131, 1998.
- [142] Muschler, G. F., Midure, R. J. Connective Tissue Progenitors: Practical Concepts for Clinical Applications. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 395:66–80, 2002.
- [143] Nefussi, J. R., Sautier, J. M., Nicolas, V., Forest, N. How osteoblasts become osteocytes: a decreasing matrix forming process. *J. Biol. Buccale*, 19:75–82, 1991.
- [144] Noble, B.S., Stevens, H., Loveridge, N., Reeve, J. . Identification of apoptotic changes in osteocytes in normal and pathological human bone. *Bone*, 20:182–273, 1997.

- [145] Nowinski J. L., Davis C. F. The flexure and torsion of bones viewed as anisotropic poroelastic bodies. *Int. J. Engrg Sci.*, 10():1063 – 1079, 1972.
- [146] O'Connor, J. A., Lanyon, L. E. & MacFie, H. The influence of strain rate on adaptive bone remodeling. *J. Biomech.*, 15(10):767–781, 1982.
- [147] Ostrowski, K., (red.). *Histologia*. PZWL, 1995.
- [148] Palumbo, C., Palazzini, S., Zaffe, D., Marotti, G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat. (Basel)*, 137:350–358, 1990.
- [149] Parfitt, A. M. . The cellular basis of bone turnover and bone loss: a rebuttal of the osteocytic resorption - Bone flow theory. *Clin. Orthop.*, pages 236–247, 1977.
- [150] Parfitt A. M. . The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int.*, 36:S37–S45, 1984.
- [151] Pauwels, F. Bedeutung und kausale Erklärung der Spongiosaarchitektur in neuer Aiffassung. *Arzt. Wschr.*, 3:379–384, 1948.
- [152] Pauwels, F. Die bedeutung der bauprinzipien des stutz- und bewegungsapparates für die beanspruchung der rohrenknochen. i. beitrag zurfunktionellen anatomic und kausalen morphologie des stutzapparates. *Z. Anat.*, 144:129, 1948.
- [153] Pauwels, F. Die Bedeutung der Muskelkräfte für die Regelung der Beanspruchung des Rohrenknochens während der Bewegung der Glieder. Dritter Beitrag zur funktionellen Anatomie und kausalen Morphologie des Stutzapparates. *Z. Anat.*, 115:327, 1950.
- [154] Pauwels, F. Eine neue Theorie über den Einflußmechanischer Reize auf die Differenzierung der Stützgewebe. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.*, 121:478–491, 1960.
- [155] Pauwels, F. *Gesammelte Abhandlungen zur Funktionellen Anatomic des Bewegungsapparat*. Berlin: Springer-Verlag, 1965.

- [156] Pauwels, F. *Biomechanics of the Locomotor Apparatus*. Springer Verlag, 1980.
- [157] Pawlikowski, M., Skalski, K., Haraburda, M. Process of hip joint prosthesis design including bone remodeling phenomenon. *Comp. Struct.*, 81():887–893, 2003.
- [158] Piekarski, J., Lekszycki, T. Mechanoregulation in bone remodeling: since Wolff Law to recent micro-scale mechanobiological concepts. In *Proc. of Bioengineering Conference, 2005 Annual Meeting of BED/ISME*. Nagoya Univ., 2005.
- [159] Piekarski, K., Munro, M. Transport mechanism operating between blood supply and osteocytes in long bones. *Nature*, 269():80–82, 1977.
- [160] Praemer, A., Fumer, S., Rice, D. P. *Muskuloskeletal conditions in the United States*. Park Ridge, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1992.
- [161] Prendergast, P. J., Huiskes, R. Mathematical modeling of microdamage in bone remodeling and adaptation. In Eds A. Odgaard and H. Weinans, editors, *Bone Structure and Remodeling*, pages 213–224. World Scientific Publishing Co., 1995.
- [162] Prendergast, P. J., Huiskes, R., Søballe, K. ESB Research Award 1996. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *Journal of Biomechanics.*, 30(6):539–48, Jun. 1997.
- [163] Qiu S., Rao D. S., Palnitkar S., Parfitt A. M. Relationships Between Osteocyte Density and Bone Formation Rate in Human Cancellous Bone. *Bone*, 31:709–711, 2002.
- [164] Radin, E.L. Trabecular microfractures in response to stress: possible mechanisms of Wolff's law. In *Proc. of 12th Congr. Int. Orthop. Surg. Traumatol.*, pages 59–68. Tel Aviv, Oct. 9-12, 1972.
- [165] Reich K. M., Frangos J. A. Effect of flow on prostaglandin E and inositol trisphosphate levels in osteoblasts. *Am. J. Physiol.*, 261:C429–C432, 1991.

- [166] Reich K. M., Gay C. V., Frangos J. A. . Fluid shear stress as a mediator of osteoblast cyclic adenosine monophosphate production. *J. Cell. Physiol.*, 143:100–104, 1990.
- [167] Rice, J. C., Cowin, S. C. & Bowman, J. A. On the dependence of the elasticity and strenght of cancellous bone on apparent density. *J. Biomech.*, 21:155–168, 1988.
- [168] Rietbergen van, B., Huiskes, R., Weinans, H., Sumner, D. R., Turner, T. M. & Galante, J. O. The mechanism of bone remodeling and resorption around press-fitted tha stems. *J. Biomech.*, 26(4-5):369–382, 1993.
- [169] Robey, P. G. The biochemistry of bone. *Endocrinol. Metab. Clin. North America*, 18:859–902, 1989.
- [170] Rodan, G.A. . Mechanical loading, estrogen deficiency, and coupling of bone formation to bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6:527–530, 1991.
- [171] Rodrigues H., Jacobs C., Guedes J. M., Bendsøe M. P. Global and local material optimization models applied to anisotropic bone material. In M. P. Bendsøe [Eds.] P. Pedersen, editor, *Synthesis in Bio Solid Mechanics*,, pages 209–220. Kluwer Academic Press, 1999.
- [172] Roesler, C. R. ADAPTAÇÃO MECÂNICA DO OSSO EM TORNO DE IMPLANTES ORTOPÉDICOS. PhD thesis, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2007.
- [173] Roesler H. The history of some fundamental concepts in bone biomechanics. *J. Biomechanics*, 20:1025–1034, 1987.
- [174] Rosen, C. J. Pre-emptive bone strikes in prevention of osteoporosis. *Lancet*, 351:927–928, 1998.
- [175] Rosen, V., Thies, R. S. *Adult skeletal repair*. New York, Springer, 1995. In: The cellular and molecular basis of bone formation and repair, p. 97-142.
- [176] W. Roux. *Gesammelte Abhandlungen uber Entwicklungsmechanick der Organismen, Vol.I and II*. Leipzig: Wilhelm Engelmann, 1895.

- [177] Rubash H. E., Sinha, R. K., Shanbhag, A. S., Kim S. Y. Pathogenesis of bone loss after total hip arthroplasty. *Orthopedic Clinics of North America*, 29(2):173–186, 1998.
- [178] Rubin, C. T., Lanyon, L. E. Bone remodelling in response to applied dynamic loads. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 6:64, 1981.
- [179] Rubin, C. T., Lanyon, L. E. Limb mechanics as a function of speed and gait: a study of functional strains in the radius and tibia of horse and dog. *J. Experimental Biology*, 101:187–211, 1982.
- [180] Rubin, C. T., Lanyon, L. E. Regulation of bone mass by peak strain magnitude. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 8:70, 1983.
- [181] Rubin, C. T., Lanyon, L. E. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J. Bone Joint Surgery*, 66A:397–402, 1984.
- [182] Rubin, C. T., Lanyon, L. E. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif. Tissue Int.*, 37:411–417, 1985.
- [183] Ruegsegger, P., Sertsz, P., Gschwend, N., Dubs, L. Disuse osteoporosis in patients with total hip prostheses. *Archives of Orthopaedic & Traumatic Surgery*, 105(5):268–273, 1986.
- [184] Ruimerman R., Hilbers P., van Rietbergen B., Huiskes R. A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. *J. of Biomech.*, 38:931–941, 2005.
- [185] Ruimerman, R., van Rietbergen, B., Hilbers, P., Huiskes, R. A 3-dimensional computer model to simulate trabecular bone metabolism. *Biorheology*, 40(1-3):315–320, 2003.
- [186] Sawicki W. *Histologia*. PZWL, 2003. Warszawa.
- [187] Sciarra, G., Lekszycki, T. Bone remodeling description based on micro mechanical/biological effects. In C.A. Mota Soares, editor, *Proc. III European Conference on Computational Mechanics Solids, Structures and Coupled Problems in Engineering*, pages 1–14. Springer, 2006.
- [188] Shearer, M. J. Vitamin K. *Lancet*, 345:229–234, 1995.

- [189] Shiraki M., Shiraki Y., Aoki C., Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 15:515–521, 2000.
- [190] Sigmund, O., Peterson, J. Numerical instabilities in topology optimization: a survey on procedures dealing with checkerboards, mesh-dependencies and local minima. *Struct. Optim.*, 16:68–75, 1998.
- [191] Sikavitsas, V. T., Temenoff, J. S., Mikos, A. G. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*, 22:2581–2593, 2001.
- [192] Skalski, K., Filipowski, R., Świążkowski, W., Kędzior, K., Dąbrowski, A., Zawora, J. Identification and geometrical modelling of complex shape surfaces using coordinate measuring machine and CAD/CAM systems. *J. Mat. Processing Technol.*, 76():49–55, 1998.
- [193] Subbarayan G., Bartel D. L. A reconciliation of local and global models for bone remodeling through optimization theory. *J. Biomech. Eng. Trans.*, 122:72–76, 2000.
- [194] Sugiyama T, Kawai S. Carboxylation of osteocalcin may be related to bone quality: a possible mechanism of bone. *J. Bone. Miner. Metab.*, 19:146–149, 2001.
- [195] Sławiński, A., Lekszycki, T. Functional remodeling of osteoporotic bone. *Acta Bioeng. Biomech.*, 2(Suppl. 1):489–494, 2000.
- [196] Tanaka, M., Adachi, T. Lattice continuum model for remodeling considering microstructural optimality of trabecular wrchitecture. In P. Pedersen, M. P. Bendsøe [Eds.], editor, *Synthesis in Bio Solid Mechanics*, pages 43–54. Kluwer Academic Press, 1999.
- [197] Telega, J. J., Lekszycki T. Bone remodeling as a time-dependent elastic shape optimization problem. *Acta Bioeng. Biomech.*, 3(Suppl. 2):555–562, 2001.
- [198] Telega, J. J., Lekszycki, T. Przebudowa tkanki kostnej: ewolucja pojęć i modele. In R. Będziński, K. Kędzior, J. Kiwierski, A. Morecki, K. Skalski, A. Wall, A. Wit, editor, *Biomechanika i Inżynieria Rehabilitacyjna*, pages 291–304. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2004.

- [199] Terhi, J., Heino, T. J., Hentunen, T. A., Väänänen H. K. Conditioned medium from osteocytes stimulates the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells and their differentiation into osteoblasts. *Experimental Cell Research*, 294:458–461, 2004.
- [200] Verborgt, O., Gibson, G.J., Schaffler, M.B. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15:60–67, 2000.
- [201] Weinans, H., Huiskes, R. & Grootenboer, H.J. Effects of fit and bonding characteristics of femoral stems on adaptive bone remodeling. *J. Biomech. Engng.*, 116:393–400, 1994.
- [202] Weinans, H., Huiskes, R. & Grootenboer, H.J. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. *J. Biomech.*, 25(12):1425–1441, 1992.
- [203] Weinans, H., Huiskes, R., van Rietbergen, B., Sumner, D. R., Turner, T. M. & Galante, J.O. Adaptive bone remodeling around bonded noncemented total hip arthroplasty: A comparison between animal experiments and computer simulation. *J. Orthop. Res.*, 2:500–513, 1993.
- [204] Weinbaum, S., Cowin, S. C., Zeng, Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *Journal of Biomechanics*, 27(3):339–360, Mar. 1994.
- [205] Werner, A., Lechniak, Z., Skalski, K., Kędzior, K. Design and manufacture of anatomical hip joint endoprostheses using CAD/CAM systems. *J. Mat. Processing Technol.*, 107():181–186, 2000.
- [206] Wolff, J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin: A Hirschwald, 1892. (The Law of Bone Remodelling. Berlin: Springer-Verlag, 1986).
- [207] Wolff, J. *The Law of Bone Remodelling*. Berlin: Springer-Verlag, 1986.
- [208] Xing Lianping, Boyce, B. F. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 328:709–720, 2005.

- [209] You, L., Cowin, S. C., Schaffler, M. B., S. Weinbaum, S. A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. *J. Biomech*, 34:1375–1386, 2001.
- [210] Zaman, G., Dallas, S., and Lanyon, L. . Cultured embryonic bone shafts show osteogenic responses to mechanical loading. *Calcif. Tissue Int.*, 51:132–136, 1992.
- [211] Zhao, S., Zhang, Y. K., Harris, S., Ahuja, S. S., Bonewald, L. F. MLOY4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J. Bone Miner. Res.*, 17:2068–2079, 2002.
- [212] Świążkowski, W., Skalski, K., Pomianowski, S., Kędzior, K. The anatomic features of the radial head and their implication for prosthesis design. *Clinical Biomechanics*, 16:880–887, 2001.

DODATKI

Dodatek A

Spis rysunków

2.1	Zdjęcie kości długiej (kość udowa).	19
2.2	Schemat przedstawiający makroskopową budowę kości długiej.	20
2.3	Struktura kości - kość zbita i gąbczasta	21
2.4	Zdjęcie przedstawiające kość gąbczastą	21
2.5	Mikroskopowe zdjęcie chrząstki	24
2.6	Mikroskopowe zdjęcie ilustrujące ułożenie komórek osteogen- nych w śródkostnej	28
2.7	Schematyczny obraz osteoklasta	32
2.8	Schemat wewnętrznej struktury kości zbitej.	34
2.9	Schematyczny obraz blaszkowej struktury kości zbitej.	36
2.10	Schemat ilustrujący budowę typowego osteonu	37
2.11	Mikroskopowe zdjęcie osteonów	38
3.1	Wczesne etapy tworzenia kości na podłożu błoniastym.	42
3.2	Późniejsze etapy tworzenia kości na podłożu błoniastym.	43
3.3	Schematycznie przedstawione główne etapy formowania się i wzrostu kości.	44
3.4	Schemat tworzenia warstwy tkanki kostnej oraz powstawa- nie nowego osteocytu z jednego z osteoblastów.	49
3.5	Schemat budowy tkanki kostnej, sieć osteocytów, osteobla- sty, osteoklasty	50
3.6	Schemat tworzenia się osteonu w tkance	56
3.7	Schematycznie przedstawione typy ułożenia włókien kolage- nu w warstwach tworzących osteon.	56

3.8	Schematycznie przedstawione główne etapy formowania się osteonu na powierzchni kości.	57
4.1	Schemat ilustrujący model Frosta.	71
4.2	Schemat ilustrujący model Kummera.	73
5.1	Schemat ciała zajmującego obszar Ω , z warunkami kinematycznymi i statycznymi zdefiniowanymi odpowiednio na powierzchniach Γ^u i Γ^T	104
5.2	Przykładowy model beleczkowy kości oraz w powiększeniu fragment tkanki pokazujący strukturę beleczkową.	119
5.3	Schematycznie przedstawiony mechanizm zbierania sygnałów przez komórki	128
5.4	Przykład obrazu ludzkiego kręgu otrzymanego przy pomocy mikrotomografu komputerowego	136
5.5	Przykładowa siatka elementów skończonych części kości udowej otrzymana na podstawie skanu tomograficznego	137
6.1	Ciało poddane optymalizacji. Obszar ciała jest ustalony a optymalizacji podlega materiał.	146
6.2	Ciało poddane optymalizacji. Własności materiału są ustalone a optymalizacji podlega granica Γ^R obszaru.	155
6.3	Schemat nieskończenie małej translacji swobodnej części powierzchni ciała Γ^R	157
7.1	Zdjęcie RTG stawu biodrowego ze zmianami osteoporotycznymi przed i po wstawieniu endoprotezy	164
7.2	Zmiana masy kości z upływem czasu	169
8.1	Rezultat komputerowej symulacji adaptacji kości po wstawieniu endoprotezy dla modelu ciągłego	179
8.2	Rezultat symulacji komputerowej formowania się struktury beleczkowej w kości pod wpływem stałych w czasie obciążeń mechanicznych dla modelu beleczkowego	182
8.3	Efekt komputerowej symulacji formowania się beleczkowej struktury kości dla dwóch różnych stanów obciążeń	185
8.4	Analiza przebudowy kości po wstawieniu endoprotezy w przypadku kości zdrowej i osteoporotycznej	186
8.5	Przykład analizy przebudowy kości po endoprotezoplastyce dla trzech różnych endoprotez	187

8.6	Wynik symulacji rozwoju porowatej struktury tkanki gąbczastej i jej ewolucji pod działaniem obciążeń mechanicznych zmiennych w czasie	189
8.7	Ilustracja przedstawiająca porowatą strukturę kości gąbczastej z nogi indyka.	191
8.8	Kolejne etapy formowanie się tkanki gąbczastej pod działaniem zmiennych w czasie obciążeń mechanicznych	192
8.9	Porównanie różnych struktur kostnych	195

Dodatek B

Podstawowa notacja stosowana w tekście

t	- czas (ponieważ w pracy rozpatrywane są procesy zachodzące bardzo wolno w czasie, czas jest traktowany jako parametr)
x	- położenie punktu w przestrzeni
$C(x, t)$	- tensor sprężystych stałych materiałowych
$T(x, t)$	- wektor obciążeń zewnętrznych działających na kość
$u(x, t)$	- wektor przemieszczeń w punkcie x i w chwili t
b	- wektor sił masowych
Π	- energia potencjalna
Ω	- obszar ciała
Γ	- brzeg ciała
Γ^T	- część brzegu ciała na której działają zewnętrzne obciążenia
Γ^u	- część brzegu ciała na której zdefiniowano warunki na przemieszczenia
G	- funkcjonal porównawczy
Ψ	- funkcjonal celu (kosztu)
λ_i	- mnożnik Lagrangea
η_i	- mnożnik Lagrangea
β_i	- zmienna typu “slack variable”
α_i	- zmienna typu “slack variable”
ρ	- gęstość materiału

- \mathcal{L} - rozszerzony funkcjonal celu (Lagrangian)
- \mathcal{U} - zbiór kinematycznie dopuszczalnych przemieszczeń
- \mathcal{W} - zbiór kinematycznie dopuszczalnych wariacji pól przemieszczeń
- \mathcal{V} - zbiór kinematycznie dopuszczalnych wariacji pochodnych po czasie pól przemieszczeń

Dodatek C

Słownik wybranych terminów biologicznych

(Opracowano na podstawie [147, 186, 89])

Aminokwasy - aminokwasy to organiczne związki chemiczne zawierające grupę aminową i karboksylową. Są głównymi składnikami białek.

Białko - główny organiczny składnik komórek. Jest liniowym polimerem składającym się z aminokwasów połączonych wiązaniami peptydowymi. Kolejność aminokwasów jest charakterystyczna dla każdego białka.

CAM - *ang. cell adhesion molecule*, glikoproteina transbłonowa podobna do immunoglobuliny. Uczestniczy w adhezji komórek i przekazywaniu sygnałów.

cAMP - cykliczny monofosforan adenozyliny, jeden z informatorów II rzędu, uczynniający kinazę A. Powstaje z ATP. Jego synteza jest katalizowana przez cyklazę adenylanową pod wpływem wielu informatorów I rzędu - hormonów.

Cykliny - białka, których stężenie zmienia się w przebiegu cyklu komórkowego. Cykliny aktywują kinazy białkowe (CDK), zapewniając przejście z jednej do następnej fazy cyklu komórkowego.

Cytokiny - cytokiny określane są także mianem lokalnych hormonów układu odpornościowego, są cząsteczkami białkowymi wpływającymi na wzrost, proliferację i pobudzenie komórek biorących udział w odpowiedzi odpornościowej oraz komórek hemopoetycznych. Cytokiny mogą wybiórczo pobudzać odpowiedź komórkową lub humoralną, co w połączeniu z ich ilością (ponad 100 opisanych cytokin i wciąż odkrywane nowe) powoduje, że powstaje niezwykle skuteczny, ale także bardzo skomplikowany i czu-

ły system powiązań pomiędzy komórkami układu odpornościowego, tzw. sieć cytokin. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że cytokiny wpływają nie tylko na leukocyty, ale także na inne komórki organizmu, stymulując powstawanie gorączki, regulując morfogenezę komórek i tkanek, czy też biorąc udział w procesach patologicznych działając cytotoksycznie. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę oddziaływanie pomiędzy cytokinami. Te i inne fakty powodują że cytokiny należy traktować nie tylko jako na białka działające lokalnie, ale także jako na grupę cząsteczek o kluczowym znaczeniu dla funkcjonowania organizmu.

Czynnik transkrypcji - jest białkiem wiążącym DNA na obszarze promotora bądź sekwencji wzmacniającej w specyficznym miejscu lub regionie, gdzie reguluje proces transkrypcji. Czynniki transkrypcyjne mogą być selektywnie aktywowane, bądź dezaktywowane przez inne białka, najczęściej na ostatnim etapie przekazywania sygnału w komórce.

Czynnik wzrostu i różnicowania - Czynniki wzrostu jest białkiem wydzielanym przez komórkę, które stymuluje tą komórkę lub inne komórki do podziału.

DNA - Kwas deoksyrybonukleinowy. DNA jest polimerem nukleotydów składających się z zasad purynowych (adenina A, guanina G) i zasad pirymidynowych (cytozyna C, tymina T) oraz reszt deoksyrybozowych i reszt kwasu fosforowego. W skład cząsteczki DNA wchodzi dwa łańcuchy, które biegną antyrównolegle (tzn. koniec jednego jest dokładnie naprzeciw początku drugiego). Łańcuchy owijają się wokół wspólnej osi i tworzą tzw. prawoskrętną podwójną helisę. Łańcuch nici DNA zawiera informację genetyczną o kolejności aminokwasów w białkach kodowaną w postaci trójek nukleotydowych odpowiadających odpowiednim aminokwasom podczas syntezy białka. Nazywamy to kodem genetycznym.

Enzym - enzymy to rodzaj białek występujących naturalnie w organizmach żywych, których działanie sprowadza się do katalizowania reakcji biochemicznych. Katalizowanie reakcji przez białkowe katalizatory polega na przyspieszeniu szybkości zajścia reakcji (szybciej przebiega, ale wartość stałej równowagi reakcji pozostaje niezmienną).

Fenotyp - fenotyp zespół dostrzegalnych cech organizmu (wygląd i właściwości), powstałych jako wynik oddziaływania warunków środowiska na właściwości dziedziczne (genotyp) organizmu.

Gen - odcinek DNA nadający komórce zdolność do tworzenia jakiegoś RNA (różnych mRNA, tRNA, rRNA i in.), a pośrednio kodujący zwykle także jakieś białko (za pośrednictwem mRNA; mRNA określa budowę określonego białka, a tRNA i rRNA to cząsteczki pomocnicze uczestniczące w tworzeniu

białek kodowanych w różnych mRNA; poszczególne rodzaje ogromnie zróżnicowanych cząsteczek mRNA zakodowane są w różnych genach). Termin "gen" wprowadził duński botanik Wilhelm Johannsen już w 1909 roku, kiedy nie zdawano sobie sprawy z działania DNA. W pierwotnym znaczeniu termin ten odnosił się więc do abstrakcyjnej jednostki dziedziczenia, warunkującej występowanie w organizmie (i przekazywanie potomstwu) jakiejś prostej, elementarnej cechy, np. określonej barwy oczu, barwy kwiatów, odporności albo podatności na jakąś chorobę. Dziś uważamy, że wszelkie dziedziczne cechy organizmów są wynikiem występowania w komórkach odpowiednich białek, zakodowanych w genach.

Genom - zespół informacji genetycznych zawartych w komórce lub organizmie. Niezbyt jednoznaczny termin zbliżony do pojęcia 'materiał genetyczny'. Zaproponowany pierwotnie przez Hansa Winklera, botanika z Uniwersytetu w Hamburgu, jako zbitka słów 'gen' i 'chromosom'. Stosowany na kilka sposobów.

Genotyp - ogół genów danego organizmu, warunkujący jego właściwości dziedziczne.

Glikoproteina RANKL - *ang. Receptor Activator for Nuclear Factor* molekula ważna w metabolizmie kości jest czynnikiem przenoszącym sygnały i aktywującym osteoklasty. Zwiększona produkcja RANKL wywołuje wiele chorób kości, np. reumatoidalny artretyzm.

Grupa karboksylowa - COOH, jedna z podstawowych organicznych grup funkcyjnych. Charakterystyczna dla wszystkich kwasów karboksylowych. Ma charakter kwasowy, a kwasowość zależy od reszty węglowodorowej. Poza bardzo słabymi kwasami tłuszczowymi ulega dysocjacji elektrolitycznej w roztworze wodnym.

Hemoglobina - czerwony barwnik krwi, białko zawarte w erytrocytach, którego funkcją jest przenoszenie tlenu - przyłączanie go w płucach i uwalnianie w tkankach. Mutacje genu hemoglobiny prowadzą do chorób dziedzicznych: anemii sierpowatej, talasemii lub rzadkich chorób zwanych hemoglobinopatiami.

Informatory I rzędu - cząsteczki sygnałowe przenoszące sygnały pomiędzy komórkami. Należą do nich hormony, neurotransmitery i cytokiny (czynniki wzrostu i różnicowania).

Informatory II rzędu - małe cząsteczki (lub jony Ca^{2+}) uwalniane do cytosolu lub pozostające w błonie w wyniku zadziałania sygnału zewnętrznego. Powstają jako wynik działania enzymów. Przekazują sygnał do wnętrza komórki.

Interleukiny - zbiorcza nazwa, którą określa się cytokiny o kluczowym

znaczeniu dla procesu zapalnego i szerokim spektrum działania. Cytokina ta jest wydzielana w odpowiedzi na różne antygeny pochodzenia wirusowego, bakteryjnego i grzybowego. Oprócz komórek układu odpornościowego wydzielać ją mogą również komórki "nie-immunologiczne", takie jak keratynocyty, co jeszcze podkreśla jej rolę jako uniwersalnego czynnika pobudzającego reakcję zapalną.

Kinaza A - enzym przyłączający grupy fosforanowe do białek. Uaktywnia się przez związanie cAMP.

Kinaza białkowa - enzym katalizujący przyłączanie końcowych grup fosforanowych z ATP do określonych aminokwasów białka, najczęściej do tyrozyny, treoniny, seryny.

Kinaza C - zależna od jonów Ca^{2+} kinaza białkowa fosforylująca reszty treoniny i seryny białek. Aktywowana przez informator II rzędu - diacyloglicerol.

Koenzym - małowcząsteczkowy, niebiałkowy związek organiczny decydujący o aktywności katalitycznej pewnych enzymów. Bierze udział w reakcji przez oddawanie lub przyłączanie pewnych reagentów (atomów, grup atomów lub elektronów). Pozostaje luźno związany z właściwym enzymem. Jako koenzymy funkcjonują w większości witaminy lub jony połączone odwracalnie z apoenzymem.

Komórka macierzysta - komórki macierzyste inaczej komórki pnia (ang. stem cells), są to komórki, które posiadają dwie wymienione poniżej cechy:

1. są zdolne do potencjalnie nieograniczonej liczby podziałów a więc inaczej mówiąc są nieśmiertelne i samoodnawialne,
2. mają zdolność do różnicowania się do innych typów komórek.

Ze względu na zdolność do różnicowania komórki macierzyste dzieli się na:

* totipotentne, takie które mogą ulec zróżnicowaniu do każdego typu komórek,

* pluripotentne, takie które mogą dać początek każdemu typowi komórek za wyjątkiem komórek totipotentnych,

* multipotentne, takie które mogą dać początek kilku różnym typom komórek, z reguły o podobnych właściwościach i pochodzeniu embrionalnym,

* unipotentne, inaczej komórki prekursorowe, mogą różnicować tylko do jednego typu komórek, lecz od komórek terminalnie zróżnicowanych komórek somatycznych odróżnia je zdolność do podziałów.

Ze względu na ich pochodzenie komórki macierzyste dzieli się na:

* embrionalne komórki macierzyste - wyprowadzone z źródeł embrionalnych, komórki te są z reguły toti- lub pluripotentne,

* somatyczne (dorośle) komórki macierzyste - znajdujące w narządach do-

rosłych organizmów, komórki te są multipotentne,

* komórki progenitorowe - występują w narządach dorosłych osobników, służą regeneracji tkanek, są unipotentne.

Komórka progenitorowa - komórka macierzysta lub komórka macierzysta szpiku, daje pochodzenie prekursorom komórek krwi i układu odpornościowego - mieloidalnym komórkom progenitorowym i limfoidalnym komórkom progenitorowym. Jest wielopotencjalną komórką tkankowo swoistą, jednakże potrafi się różnicować w procesie transdiferencjacji w komórki innych tkanek i należy ją traktować jako komórkę pluripotentną, z czym są związane daleko idące nadzieje dotyczące jej zastosowania terapeutycznego.

Kwas nukleinowy - biopolimer zbudowany z nukleotydów. Zasadniczo są dwa rodzaje kwasów nukleinowych: kwas rybonukleinowy (RNA) oraz kwas deoksyrybonukleinowy (DNA). Oba mogą występować pod postacią zarówno pojedynczej jak i podwójnej nici, przy czym zazwyczaj DNA tworzy nić podwójną, a RNA pojedynczą.

Ligand - występujący związek kompleksowy atom, cząsteczka lub anion, który jest bezpośrednio przyłączony do atomu centralnego lub kationu centralnego, zwanego centrum koordynacji albo rdzeniem kompleksu. Pojęcie ligandu (jak również atomu centralnego) nie jest jednoznaczne i w wielu przypadkach jest kwestią umowną.

Lipid - jest to ogólna nazwa wszystkich związków zawierających kwasy tłuszczowe, łącznie z nimi samymi. Niegdyś terminem tym określano tylko te związki zawierające kwasy tłuszczowe, które wykazywały własności amfifilowe.

Makrocząsteczka - związek chemiczny o bardzo dużej masie cząsteczkowej, który składa się z wielokrotnie powtórzonych jednostek zwanych merami.

Mediator - mediator to związek chemiczny pośredniczący w przekazywaniu sygnału.

Monomer - proste cząsteczki tego samego związku chemicznego, z których w wyniku polimeryzacji powstaje polimer.

Nukleotyd - podstawowy składnik budulcowy kwasów nukleinowych (DNA i RNA). Jest on zbudowany z cukru - pentozy (w DNA występuje deoksyryboza, zaś w RNA ryboza), co najmniej jednej reszty fosforanowej i zasady azotowej (zasady purynowej, pirymidynowej lub flawinowej). W nukleotydach DNA występują takie zasady azotowe jak: adenina (A), guanina (G), cytozyna (C) i tymina (T). W nukleotydach RNA występują takie zasady azotowe jak: adenina (A), guanina (G), cytozyna (C) i uracyl (U).

Adenina (A) oraz guanina (G) to zasady purynowe. Cytosyna (C), tymina (T) oraz uracyl (U) to zasady pirymidynowe. W postaci monomerów niektóre z nukleotydów (zwłaszcza rybonukleotydy) odgrywają ważną rolę jako kofaktory enzymów (NAD⁺, FMN), przenośniki energii (np. ATP, GTP) lub cząsteczki sygnałowe (np. cAMP).

Ontogeneza - zespół przemian zachodzących w ciągu życia organizmu od momentu zapłodnienia do chwili śmierci osobnika.

Osteoblast - osteoblasty to komórki tworzące kości (kościotwórcze), występujące w miejscach, gdzie odbywa się wzrost lub przebudowa tkanki kostnej. Wytwarzają one część organiczną macierzy kostnej (tzw. osteoid), w której następnie odkładają się kryształy fosforanów wapnia. Otoczone substancją międzykomórkową której głównym składnikiem jest hydroksyapatyt przekształcają się w osteocyty. Powstają z komórek macierzystych wywodzących się ze szpiku kostnego. Czynności tych komórek są regulowane przez parathormon, NO i witaminę D₃.

Osteoklast - osteoklasty to wielojądrzaste komórki mające zdolność rozpuszczania i resorpcji tkanki kostnej. Odgrywają istotną rolę w warunkach prawidłowego kształtowania się kości, procesów zrostu po złamaniach oraz w chorobach kości np. osteoporozie. Są rodzajem makrofagów - powstają przez fuzję makrofagów jednojądrowych pobudzaną przez witaminę D.

Osteocyt - osteocyty to dojrzałe komórki kostne powstające z osteoblastów. Są całkowicie otoczone zmineralizowaną częścią kości - znajdują się w tzw. jamkach kostnych, a ich wypustki cytoplazmatyczne, dzięki którymi kontaktują się z innymi osteocytami i zachowują funkcje życiowe, są położone w kanalikach kostnych. W procesie przebudowy kości pełnią między innymi rolę "czujników" odczuwających stan obciążeń mechanicznych i przekazujących sygnały regulujące działalność osteoblastów i osteoklastów.

Polipeptyd - naturalny polipeptyd czyli polimer aminokwasów połączonych ze sobą wiązaniami peptydowymi -CONH-. Synteza białek odbywa się w specjalnych organellach komórkowych zwanych rybosomami. Zazwyczaj liczba reszt aminokwasowych pojedynczego łańcucha polipeptydowego białka jest większa niż 100, a cała cząsteczka może być zbudowana z wielu łańcuchów polipeptydowych (podjednostek).

Prekursorowa komórka - komórka poprzedzająca w rozwoju inną komórkę. Zwane również progenitorowymi, komórki macierzyste tkanek (tkankowo swoiste), występują w narządach dorosłych osobników, służą do ich regeneracji. Są multipotentne lub unipotentne - dają początek ostatecznie zróżnicowanym komórkom somatycznym tylko jednej, danej tkan-

ki. Od komórek somatycznych odróżnia je zdolność do podziałów.

Prostaglandyny - PG, czynne biologicznie związki, pochodne kwasu arachidynowego. Ich synteza katalizowana jest przez cyklooksygenazę, hydrolazę i syntazę.

Receptor - Pod pojęciem receptora określa się białka receptorowe, komórki receptorowe, grupy komórek oraz narządy receptorowe. W biologii komórki mianem receptorów określa się również białka rozpoznające hormony i czynniki wzrostowe.

Skorowidz

adaptacja, 67, 78, 176

aminokwasy, 249

chrząstka, 30

cytokiny, 250

enzymy, 250

funkcje kości, 24

funkcjonalna adaptacja kości, 53, 66,
71

hipoteza optymalnej reakcji, 14, 16,
19, 75, 87, 93, 94, 98, 100,
101, 104, 106, 109, 117, 119,
133, 147

homeostaza, 25

homeostaza wapnia, 25

identyfikacja, 18, 146

jama szpikowa, 25

kości długie, 26

komórki macierzyste, 253

komórki osteogenne, 35

mediator, 253

mikrogravitacja, 69

mikrostruktura tkanki, 41

okostna, 30

optymalizacja, 13, 19, 21, 87, 88, 99,
109, 117, 128, 150, 168

osteoblast, 36, 55, 57, 59, 254

osteocyt, 38, 57, 254

osteoklast, 39, 59, 254

osteon, 63, 66

osteoporoza, 3, 10, 21, 24, 43, 54, 108,
131, 143, 148, 171, 176, 192

RANKL, 36, 39, 59, 251

receptory, 255

remodelowanie, 54, 56, 60–62, 73, 78,
80, 126, 131, 151, 152, 167

resorpcja, 60

sygnalizacja międzykomórkowa, 68

szpik, 25, 33

Streszczenie

Tomasz Lekszycki
Instytut Podstawowych Problemów Techniki
Polskiej Akademii Nauk
Warszawa

WYBRANE ZAGADNIENIA MODELOWANIA W BIOMECHANICE KOŚCI

To że kości wciąż dostosowują w ciągu życia organizmu swą wewnętrzną strukturę i zewnętrzny kształt do obciążeń mechanicznych jest wiadomo od dawna a systematyczne badania w celu wyjaśnienia tego zjawiska prowadzone są już od ponad wieku. Ponieważ podstawową i najważniejszą rolą układu kostnego są jego funkcje mechaniczne zapewniające utrzymanie organów we właściwych pozycjach, ich ochronę przed urazami i zapewnienie organizmowi funkcji ruchowych umiejętność adaptacji do zmieniających się w czasie warunków ma ważne implikacje zarówno praktyczne jak i teoretyczne. W ostatnich trzech dekadach nastąpił niezwykle szybki postęp badań w dziedzinie biomechaniki kości w dużej mierze spowodowany rozwojem technik eksperymentalnych i komputerowych zaś modelowanie procesów odpowiedzialnych za adaptację zajmuje w nich ważne miejsce. Jednak te zjawiska są niezwykle złożone i zależne zarówno od lokalnych czynników jak i sygnałów z układu centralnego więc mimo intensywnych badań zrozumienie natury i szczegółów mechanizmów biorących udział w tych procesach nie jest wciąż pełne. W przeszłości postulowano różne opisy zjawisk odpowiedzialnych za przebudowę tkanki kostnej i związane z tym procesy zmiany kształtu kości i jej mikrostruktury. Większość z tych modeli ma charakter fenomenologiczny i w związku z tym nie nadaje do badań mających doprowadzić do lepszego zrozumienia problemu. Inne podejście intuicyjnie akceptowalne przez niektórych badaczy

opiera się na założeniu że kość reprezentuje pewną optymalną konstrukcję. Niestety takie podejście też posiada szereg ważnych wad i nie jest powszechnie stosowane.

Z analizy aktualnego stanu wiedzy wynika że istnieje pewna istotna luka i potrzebne jest jakieś generalne podejście które umożliwi formalne wyprowadzenie matematycznych związków opisujących różne modele funkcjonalnej adaptacji kości przystosowanych do teoretycznych badań wybranych biomechanicznych efektów oraz nadających się do implementacji w programach komputerowych służących do numerycznych symulacji badanych procesów.

Praca niniejsza stanowi próbę wypełnienia istniejącej luki. Zaproponowano nowe podejście do problemu modelowania zjawisk przebudowy kości oparte na oryginalnej sformułowanej przez autora hipotezie optymalnej reakcji kości. Zgodnie z tą hipotezą kość nie reprezentuje optymalnego układu jednak spośród wszystkich możliwych w ramach istniejących ograniczeń reakcji, reaguje tak aby zapewnić w każdej chwili najszybszą poprawę wybranego funkcjonu jakością opisującego jakąś określoną cechę kości.

Na pierwszą, przeglądową część pracy składają się poza wstępem rozdziały drugi, trzeci i czwarty. W rozdziałach drugim i trzecim zamieszczono materiał dotyczący funkcji i budowy kości, jej mikrostruktury, procesów przebudowy tkanki oraz roli komórek w tych procesach i mechanizmów odczuwania i przekazywania sygnałów przez wyspecjalizowane komórki kostne. Znajomość tego materiału jest zdaniem autora absolutnie niezbędna przy pracach nad matematycznym i komputerowym modelowaniem adaptacji kości. Czwarty rozdział zawiera zwięzły przegląd najważniejszych i powszechnie akceptowanych modeli funkcjonalnej adaptacji kości jakie pojawiły się od czasu sformułowania przez Wolffa tak zwanego "prawa Wolffa".

Następne rozdziały, począwszy od rozdziału piątego stanowią drugą część pracy i zawierają materiał będący oryginalnym wkładem autora w dziedzinie badań w biomechanice kości. Wariacyjne ogólne sformułowanie problemu modelowania adaptacyjnej przebudowy tkanki kostnej oparte na zaproponowanej hipotezie optymalnej reakcji jest przedstawione w rozdziale piątym. Charakteryzuje się ono szeregiem istotnych zalet; między innymi można wymienić następujące. Zaproponowane podejście umożliwia formalne wyprowadzenie związków dla różnych modeli w zależności od rozpatrywanych efektów biomechanicznych lub mechanobiologicznych. Wykorzystując omawiane sformułowanie można w prosty sposób rozbudować wcześniej otrzymane modele w miarę pogłębiania naszej wiedzy o

mechanizmach odpowiedzialnych za procesy przebudowy tkanki. Do sformułowania można włączać różne efekty natury mechanicznej, biochemicznej i innej. Sformułowanie wariacyjne niesie poważne zalety gdy rozpatrujemy konieczność implementacji komputerowej i symulacji numerycznych. Wyprowadzone związki opisują procesy, a więc ewolucję w czasie parametrów reprezentujących mikrostrukturę i kształt kości w przeciwieństwie do modeli opartych na założeniu że kość reprezentuje optymalną strukturę. Zastosowanie ogólnego sformułowania zostało zilustrowane na trzech przykładach - wyprowadzono trzy szczególne modele funkcjonalnej adaptacji kości: model ciągły, beleczkowy i oparty na oddziaływaniach między komórkami w którym uwzględniono procesy odczuwania sygnałów mechanicznych przez osteocyty i przesyłania odpowiednich sygnałów do osteoblastów i osteoklastów. W następnym rozdziale, szóstym, omówiono związki pomiędzy zadaniami optymalnego projektowania, modelami adaptacji kości a hipotezą optymalnej reakcji kości. Okazuje się że postulowane modele fenomenologiczne mają wiele wspólnego z modelami formalnie wyprowadzonymi przy użyciu dyskutowanej w pracy metody i nieraz mogą być traktowane jako ich szczególne przypadki. W siódmym rozdziale omówiono przypadek osteoporozy oraz przedstawiono szczegółowy szkic wyprowadzenia związków dla modelu mechanobiologicznego opisującego procesy przebudowy tkanki i rozwoju procesów osteoporotycznych. Następny rozdział zawiera wybrane wyniki symulacji komputerowych przeprowadzonych przy użyciu wyprowadzonych modeli. Z analizy tych wyników i obserwacji klinicznych i badań histologicznych wynika że otrzymane modele prowadzą do struktur bardzo przypominających struktury obserwowane w ludzkich kościach. Pracę zamyka podsumowanie wyników badań oraz dyskusja perspektyw przyszłych prac w tej dziedzinie. Praca zawiera również skorowidz, spis ilustracji, słownik najważniejszych terminów biologicznych i spis oznaczeń stosowanych w związkach matematycznych.

Abstract

Tomasz Lekszycki
Institute of Fundamental Technological Research
Polish Academy of Sciences
Warsaw

SELECTED PROBLEMS OF MODELING IN BONE BIOMECHANICS

It has been observed over hundred years ago that bones adapt their shape and internal structure according to mechanical demands and loading conditions. Since one of the most important roles of skeletal system is its mechanical function this observation has important implications both in the theoretical as well as in the applied research. The progress in bone mechanics in last three decades has been extraordinary and modeling of functional adaptation process plays a significant role in it. However this phenomenon is very complex and dependent on both local and central factors and despite over hundred years research the understanding of its nature and details of mechanisms involved is not complete yet. Different approaches have been proposed to enable approximate description of the phenomena responsible for tissue remodeling and their effect in bone shape and micro-structure evolution due to variable conditions. Most of the models are of phenomenological nature and thus they do not contribute to big extent in better understanding of the problem. Another approach that is intuitively acceptable for some researchers is based on the assumption that bone represents a kind of “optimal structure”. Unfortunately this approach suffers also significant disadvantages. It follows from the analysis of the actual state of art that a gap exists and a general approach is needed which enables systematic, formal derivation of mathematical formulas describing different models of bone functional adaptation suitable for theoretical investigations of variety of biomechanical effects and for computer implementation and simulations.

In a present work a new approach is proposed. This approach is based on the optimal response hypothesis proposed by the author according to which the bone does not represent an optimal structure but from the variety of possible reactions to variable in time conditions the one which assures the fastest improvement of assumed feature is realized. In the first part of the work including chapters 2 and 3 the macro- and micro-structure of the bones and their functions including functional adaptation are discussed. Chapter 4th includes the comprehensive review of the most popular and accepted models of bone functional adaptation. The second part starts with chapter 5 and includes the original results of author's research. The variational general formulation proposed in this work has several advantages, among the others one can mention the following. It enables formal derivation of a complete set of mathematical relations for different models depending of the choice of the effects under investigation. Using this approach the extension of previously derived models when our knowledge concerning mechanisms involved in tissue remodeling grows is natural and simple. Different effects of various nature, mechanical, biochemical and others can be easily incorporated in the formulation. Variational formulation is associated with significant advantages when computer implementation is considered. Derived in this way formulas describe time evolution of the bone structure so they are suitable for investigations of the processes and not only the final effect.

The application of the general approach proposed in this work is illustrated using three examples, the specific models for continuous material, trabecular material and the model including interactions at the cellular level are derived and examined using computer simulations and results of clinical observations and histological investigations. An important case of modeling of osteoporosis is also discussed and an outline of derivation of improved model including interactions between cells is presented as well. It follows from this works that the approach proposed is convenient in use, offers big freedom in a choice of effects that are to be investigated and is well suited for numerical computations. The results of calculations compared with the structures of real human bones display great similarity of both structures. Before the end of this work a discussion of obtained results is included and perspectives and possible future interesting and important research is discussed. The index, dictionary of the most important biological terms, list of figures and a list of mathematical notation are included as well.