
Historie a etiologie čelistních osteonekróz (Souborný referát)

Hauer L.

Stomatologická klinika LF UK a FN, oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Plzeň

SOUHRN

Autor podává v tomto sdělení přehled možných příčin vzniku nekróz čelistních kostí, včetně nejzajímavějších historických případů těchto lézí.

Klíčová slova: osteonekróza čelistí - osteochemonekróza - osteoradionekróza - bisfosfonáty

SUMMARY

Hauer L.: History and Etiology of Jawbones Osteonecrosis

The author reports the overview of possible etiology of the osteonecrosis of the jaws including the most interesting historical cases of these lesions.

Key words: osteonecrosis of the jaw - osteochemonecrosis - osteoradionecrosis - bisphosphonates

Prakt. zub. Lék., roč. 57, 2009, č. 5, s. 71–75.

ÚVOD

Osteonekróza je obecný termín označující odumřelou, nevitální kostní tkáň, nehledě na původ vzniku této komplikace. Pojem aseptická kostní nekróza byl vyčleněn pro odlišení od kostních nekróz vznikajících na podkladě infekční etiologie (septické kostní nekrózy) [13]. Synonymem aseptické kostní nekrózy je avaskulární kostní nekróza, ischemická kostní nekróza nebo osteochondróza [13, 14]. Tyto osteonekrózy postihují v lidském těle především oblast velkých kloubů (nejčastěji hlavici stehenní kosti) a drobné kosti v oblasti ruky a nohy [14]. V dětském věku jsou idiopatické, v dospělosti jsou faktory podílející se na jejich vzniku většinou známe [14]. Tyto faktory se však uplatňují v etiologii osteonekróz čelistí (ONČ) jen raritně. ONČ vznikají jako následek působení fyzikálních a chemických vlivů, infekčních agens, nebo jako projev některých systémových kostních onemocnění. I přes rozdílnou příčinu vzniku jsou klinické příznaky všech ONČ podobné. Jsou charakterizovány přítomností většinou žlutohnědé či šedé avaskulární, acelulární nevitální kosti čelistí, která následkem selhání slizničního krytu je obnažena do ústní dutiny. Pravidlem je sekundární kontaminace těchto lézí orální mikroflórou, a to často s následnými klinickými projevy osteomyelitidy, která však může být sama o sobě také pří-

činou ONČ. V pokročilých stádiích dochází k sekvestraci kosti, ztrátě zubů v postižené oblasti, objevují se příznaky z postižení nervových struktur (nejčastěji n. alveolaris inferior), může dojít až ke vzniku patologické fraktury, oroantrální nebo oronasální komunikace.

OSTEOCHEMONEKRÓZA ČELISTÍ

Chemická nekróza čelistních kostí vzniká jako následek iatrogenní či profesionální expozice organismu chemickým látkám (např. olovo, rtuť, arzen, bismut, bílý fosfor) [28]. Nevyužívání těchto látek v současné medicíně a bezpečnost práce při průmyslové výrobě jsou dvěma hlavními důvody, proč se toto postižení v dnešní době v západním světě již nevyskytuje. V 19. století však byla tzv. *phossy jaw*, osteonekróza čelistí vzniklá při chronické inhalaci par bílého fosforu u pracovníků v továrnách na výrobu sirek, velkým zdravotním problémem. Frikční zápalky byly vynalezeny roku 1827 J. Walkerem [7]. Roku 1830 byly zdokonaleny francouzským chemikem Ch. Sauriou, který patentoval sirky s hlavičkou obsahující bílý fosfor, čímž byl odstraněn charakteristický zápach dřívějších sirek [7]. *Phossy jaw* vznikala průměrně po 5 letech od první expozice asi u 5 – 11 % exponovaných jedinců, v 60 % postihovala dolní čelist

[9, 10, 11]. Dodnes není zcela jasné, zda vznikala díky systémové absorpci nebo jen lokálnímu působení etiologického agens [10]. Patofyziologie vzniku phossy jaw je podobná jako u ONČ vzniklých při systémové léčbě bisfosfonáty. Jedná se o poruchu kostní remodelace způsobenou útlumem kostní resorpce, což bylo prokázáno i na zvířecích modelech [30]. Onemocnění se projevovalo krutou bolestí, abscesy s kožní drenáží zapáchajícího hnisu a výraznou defigurací čelisti, čímž byli trpící prakticky vyřazeni ze společnosti [10, 17]. Mělo 20% smrtnost, nejčastěji v důsledku sepse a hnisavé meningitidy [10, 11, 29]. V předantibiotické éře bylo odstranění celé dolní čelisti často život zachraňujícím výkonem [17]. Uvádí se, že takto vyňaté čelisti ve tmě zelenavě světélkovaly [29]. Prvním popsáním případem této osteonekrózy byla roku 1838 vídeňská dělnice Marie Jankowitz [17]. Častěji se uvádí rok 1845, kdy F. W. Lorinser publikoval ve Vídni první sérii 22 pacientů [10]. Od té doby byly zaznamenány stovky případů tohoto onemocnění po celé Evropě, nejvíce však v Anglii [17]. Na vzniku onemocnění se podílely především neutěšené pracovní podmínky (neventilované továrny, šestnáctihodinová pracovní doba, absence ochranných pomůcek) a nízká úroveň orálního zdraví u dělníků, kterými byly převážně ženy a děti [17]. U jedinců s dobrým orálním zdravím toto postižení zpravidla nevznikalo [10]. Ve Švédsku v roce 1855 J. E. Lundstrom vyvinul první bezpečné zápalky náhradou bílého fosforu za neškodný červený, který nebyl obsažen v hlavičkách zápalek, ale byl inkorporován do škrtačí plochy [7]. Roku 1891 pak Armáda spásy otevřela v Londýně první výrobu těchto sirek s názvem Lights in Darkest England, které však díky 3x vyšší ceně obtížně konkurovaly běžným sirkám, a továrna byla v roce 1900 uzavřena [17]. Tato snaha společně s tlakem veřejného mínění vedla v Anglii k zavedení vládních opatření zlepšujících pracovní podmínky i v ostatních továrnách, čímž se významně snížila incidence phossy jaw. V roce 1906 byla Bernskou úmluvou výroba sirek s bílým fosforem zakázána, což vedlo k postupnému vymizení této ONČ [10, 17]. V severských zemích však platil tento zákaz již od 70. let 19. století [10, 17]. Ojedinelé případy phossy jaw byly zaznamenány ještě koncem 50. let 20. století ve Velké Británii u některých zaměstnanců chemických závodů na zpracování fosforu [10].

OSTEORADIONEKRÓZA (ORN) ČELISTÍ

Vzniká expozicí čelistních kostí ionizujícím zářením. Po objevení ^{226}Ra manželi Curie, roku 1898, nastala počátkem 20. století vlna radioaktivního šarlatánství. Začala se vyrábět celá řada

„léčebných a kosmetických“ přípravků (krémy, pudry, zubní pasty, čípky aj.) obsahující radium, příp. mesothorium [6]. Jejich užívání pak mnohdy vedlo k vážnému poškození zdraví. Známy je případ amerického průmyslníka a golfisty Ebena M. Byerse (1880-1932), který v letech 1927-1930 užíval v enormních dávkách radioaktivní vodu Radithor. Ta byla určena pro posílení celkové a sexuální vitality a pro léčbu „více jak 150 dalších onemocnění“ [16, 22]. Byers zemřel v roce 1932 na následky nemoci z ozáření a těžké ORN obou čelistí (převážná část čelistních kostí mu byla chirurgicky odstraněna) [6, 16, 22]. Teprve díky tomuto případu učinila FDA (U.S. Food and Drug Administration) příslušná opatření k zákazu výroby těchto látek v USA [16, 22]. Dalším známým případem profesionální ORN čelistí byli pracovníci v hodinářském průmyslu, kteří natírali ciferníky a ručičky hodinek a jiných přístrojů luminiscentními barvivy s obsahem ^{226}Ra (např. Undark, Luna aj.). Nejmedializovanější případ pochází ze společnosti US Radium Corporation (1917-1926 Orange, New Jersey, USA), která zaměstnávala asi 4000 těchto dělníků, převážně žen [6, 22]. Ty pracovaly bez jakýchkoliv ochranných pomůcek s radioaktivními barvami a pro přesnější práci byly nuceny tvarovat roztřepeně štětce svými rty [6, 22]. Samy si též, neznajíc rizika, pro pobavení malovaly zuby, tváře a nehty [6]. Prvním známým případem ORN čelistí byla v roce 1922 Grace Bryer, u níž se dlouho nedařilo zjistit příčinu jejích obtíží [6]. Až v roce 1924 newyorský dentista T. Blum vyslovil podezření na souvislost ORN čelistí s prací s radioaktivními barvami a své závěry publikoval v časopise Journal of the American Dental Association [6]. V dalších výzkumech pak pokračovali H. S. Martland a F. Hoffman [22]. Majitelé a firemní chemici již od počátku o rizicích této práce věděli, a když se objevily první případy ORN čelistí a úmrtí na nemoc z ozáření a osteosarkomy různých lokalizací, spustili za podpory řady lékařů a vědců dezinformační kampaň. Vše bylo svalováno na syfilis. Roku 1927 se 5 žen, známé jako *Radium girls*, začalo se společností soudit, ale pro jejich stále se zhoršující zdravotní stav a soudní průtahy byly nakonec nuceny přistoupit na mimosoudní vyrovnání [6]. Na podkladě tohoto případu a díky měření radioaktivity u postižených dělnic provedené R. D. Evansem (1933) byla v roce 1941 stanovena hladina tolerance pro Ra 0,1 uCi (3,7 KBq) [22]. Radium se přestalo užívat v náramkových hodinkách přibližně od roku 1968 (nahrazeno tritiem a promethiem 147), v nástěnných hodinách k tomu došlo o 10 let později [23].

ORN jako následek radioterapie byla poprvé popsána D. B. Phemisterem v roce 1926 [26]. ORN čelistí vzniká v dnešní době právě jako komplikace této onkologické léčby, tele- i brachyterapie

malignit hlavy a krku, kde byla čelist v ozařovaném poli [8]. Může být definována jako nevitální kost exponovaná slizniční nebo kožní ranou v ozařené oblasti čelistí, která nevznikla jako následek recidivy tumoru a která se nehojí po dobu více jak 3 měsíce [8]. V maxilofaciální oblasti postihuje téměř výhradně mandibulu, která je i nejčastější lokalizací ORN v lidském těle [8, 24]. Vzniká ponejvíce u pacientů s celkovou dávkou záření >60 Gy, u pacientů léčených dávkou >50 a <60 Gy je to pak extrémně vzácná komplikace [4]. Důležitým faktorem je i ozařovací technika, frakcionace, konkomitantní chemoterapie, přítomnost zubů v čelistech aj. [4, 24]. V posledních 30 letech došlo díky zkvalitňování onkologické léčby ke snížení výskytu této osteonekrózy [4]. Nejrecentnější odhady uvádějí incidenci kolem 3-5 % (v minulosti cca 15 %) [4, 24]. Dříve se považovalo riziko vzniku této komplikace za konstantní po řadu let od skončení radioterapie a za téměř celoživotní. Dnes je prokázáno signifikantní snížení rizika po 1 roce po skončení onkologické léčby [24]. V roce 1983 R. E. Marx popsal patogenezi ORN čelistí jako následek *hypovaskularity* v důsledku radiačně vyvolané sterilní endarteritidy s trombózou cév a z toho vznikající lokální tkáňové *hypoxie a hypocelularity* [19]. Dnes se soudí, že proces patogeneze je komplexnější a že se na vzniku podílí i přímé radiační poškození kostních buněk s následnou supresí kostní remodelace a sníženým uvolňováním cytokinů a růstových faktorů, což vede k avaskularitě [8, 24]. ORN čelistí může vznikat spontánně, nejčastěji však jako následek lokálního traumatu, především extrakce zubů (84%) [4, 24]. Nejvyšší riziko vzniku je, pokud dojde k extrakci 3 týdny před, v průběhu a do 1 roku po skončení radioterapie [24].

Osteonekróza čelistí asociovaná s celkovou léčbou bisfosfonáty (BON)

V roce 2003 R. E. Marx poprvé popsal osteonekrózu čelistí vzniklou jako nežádoucí účinek systémové léčby bisfosfonáty [20]. Bisfosfonáty (BF) jsou syntetická analoga anorganických pyrofosfátů s vysokou afinitou k hydroxyapatitu kostí, které jsou v medicíně od 70. let 20. století užívány jako léky inhibující kostní resorpci. Způsobují snížení počtu aktivních osteoklastů indukci jejich apoptózy a inhibicí diferenciací z prekursorů těchto buněk, snižují též osteoklastickou resorpční aktivitu [5, 20, 24, 28, 29]. Poločas uvolňování těchto látek z kostí se odhaduje na roky [20, 24, 28]. BF se dělí na bezdusíkaté (I. generace) a na mnohem potentnější aminoBF (II. a III. generace), které mají navíc i antiangiogenní efekt. AminoBF také stimulují osteoblasty k tvorbě osteoprotegerinu (osteoklasty inhibující faktor) [20, 24]. BF existují v p.o. i i.v. lékové formě a užívají se na léčbu

chorob spojených se zvýšenou kostní resorpcí a ztrátou kostní hmoty u onkologických a revmatologických pacientů [5, 20, 24, 28, 29]. Osteonekróza čelistí vzniká téměř výhradně po léčbě aminoBF, které začaly být využívány v medicíně v 90. letech minulého století. V literatuře je znám jediný případ BON v souvislosti s léčbou BF I. generace (klodronát) u pacienta s mnohočetným myelomem [21]. BON nebyla také zatím popsána u dětí i při léčbě i.v. aminoBF [5]. BON je definována jako ložisko obnažené kosti v maxilofaciální oblasti nehojící se při adekvátní terapii po dobu více jak 8 týdnů u pacientů užívajících (toho času nebo anamnesticky) celkově BF, kteří v minulosti nepodstoupili radioterapii hlavy a krku [29]. Léze trvající kratší období a splňující ostatní kritéria jsou lézemi suspektními. BON postihuje přibližně ve 2/3 případů mandibulu, v 1/4 maxillu a v méně jak v 10 % obě čelisti [20, 28, 29]. Predilekční lokalizací je oblast linea mylohyoidea, často též kostní exostózy [20, 24, 28]. Výhradní postižení čelistních kostí je zdůvodňováno vyšší koncentrací BF v čelistech díky většímu cévnímu zásobení a rychlejší kostní přestavbě (v důsledku mastikace a zatížení periodontálních ligament), než je tomu u ostatních kostí [20]. Je znám pouze jediný případ osteonekrózy mimo oblast čelistí při léčbě BF, a to jako následek ablace exostóz zevního zvukovodu u pacienta s mnohočetným myelomem [27].

BON může vzniknout spontánně, v 60 % však vzniká jako následek invazivního výkonu v ústní dutině [24, 28]. Nejvyšší riziko vzniku této komplikace je u i.v. BF (94 % případů) při léčbě onkologických pacientů (85 % mnohočetný myelom) [24, 28]. Je to z důvodu farmakokinetiky a vysokých dávek i.v. BF u těchto pacientů, kteří mají navíc celou řadu konkomitantních rizikových faktorů (chemoterapie, kortikoidní a antiangiogenní léčba aj.). Incidence BON u onkologických pacientů po 3 letech léčby zoledronátem je odhadována na 10 %, u pamidronátu na 4 % [28, 29]. Při léčbě neonkologických pacientů i.v. BF jsou užívány až 12x nižší dávky, což je také důvod výrazně nižší incidence BON [5, 28]. Velmi nízké riziko vzniku této komplikace je též u pacientů užívajících p.o. BF, nejčastěji z důvodu osteoporózy. U alendronátu je odhadována incidence na 0,7 na 100 000 obyvatel/rok, vysoká je ovšem prevalence osteoporózy v populaci (7-10%) a prevalence užívání p.o. BF z této indikace [5, 24]. Patogeneze BON je dosud neobjasněna. Předpokládá se útlum kostní remodelace, a to nejen osteoklastické resorpce, ale i osteoblastické apozice díky provázanosti obou systémů (RANK ligand systém). To vede k acelularitě (apoptóza kostních buněk), avaskularitě (absence cytokinů a růstových faktorů) a kumulaci mikrofraktur v souvislosti se zátěží (mastikace). K tomu se navíc připojuje iatrogenní

poškození kosti (dentoalveolární chirurgický výkon) [20]. Slizniční kryt selhává drobným traumatem, iatrogeně, anebo přímou slizniční cytotoxicitou BF (potvrzena u pamidronátu in vitro) [15, 20]. Nekrotická kost se následně sekundárně infikuje přes slizniční defekt nebo prostřednictvím infekčního fokusu v čelistech. Antiangiogenní působení aminoBF se též může podílet na vzniku BON, není však uznáváno jako samostatná příčina [20].

Osteonekróza čelistí jako projev sklerozujících kostních dysplázií

Sklerozující kostní dysplázie je heterogenní skupina vzácně se vyskytujících geneticky podmíněných osteopatií se zvýšenou kostní denzitou a abnormální remodelací skeletu. Většina z nich je charakterizována nedostatečnou kostní resorcí v důsledku geneticky podmíněných poruch funkce osteoklastů. Osteomyelitida a osteonekróza čelistí (především mandibuly) byla popsána jako jeden ze symptomů u většiny forem osteopetrosis, dále u pycnodysostosis a dysosteosclerosis [1, 3, 25]. U některých forem osteopetrózy (benigní adultní forma) se udává incidence tohoto symptomu až 10% [1]. Vzniká spontánně nebo v návaznosti na invazivní dentoalveolární výkon. Protrahovaný průběh osteomyelitidy čelistí je zejména u maligní (infantilní) formy osteopetrózy podpořen také pancytopenií [1].

Podobný klinický obraz osteonekrózy čelistí jako u této skupiny onemocnění je možné zaznamenat i u pozdních stadií floridní cemento-oseální dysplázie a Pagetovy nemoci [24].

Osteonekróza čelistí jako následek infekce v maxilofaciální oblasti

K nekróze čelistních kostí může dojít i při bakteriálních, virových a mykotických infekcích v orofaciální oblasti. Nejčastěji se s ní setkáváme při chronické hnisavé osteomyelitidě [24]. Vzácně vzniká při herpes zoster facialis, infekci způsobené virem varicella- zoster, kdy se ONČ objevuje v průměru 21 dní po exantémovém výsevu a postihuje stejně často obě čelisti [24]. Typický vzhled nekrotických ploch černé barvy má ONČ při rinocerebrální formě zygomycosis (syn. mucormycosis, phycomycosis) [18, 24]. Jedná se o oportunní infekci často s fulminantním průběhem, která postihuje imunodeficientní pacienty, nejčastěji dekompenzované inzulin-dependentní diabetiky s ketoacidózou, ale i pacienty léčené deferoxaminem [18, 24]. Je způsobena saprofytickými houbami rodu *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus* a *Absidia*, pro něž je v lidském organismu typické

intravaskulární i perineurální šíření [18, 24]. Z čelistních kostí je postižena výhradně horní čelist (především patro), přičemž kostní nekrózy jsou již pozdním příznakem se špatnou prognózou tohoto onemocnění [18]. Infekční ONČ vznikají většinou v důsledku trombózy nutričních cév s následnou tkáňovou ischemií a nekrózou, pouze patofyziologie vzniku ONČ při herpes zoster není plně objasněna. Je vysvětlována přestupem infekce z nervů na cévy s jejich následnou destrukcí, což je umožněno těsným průběhem těchto anatomických struktur v nervovécévním svazku [24].

Ostatní příčiny osteonekróz čelistí

ONČ vznikají vzácně také jako komplikace ortognátní chirurgie v horní i dolní čelisti (např. dle prospektivní studie F. J. Kramera a kol. je incidence po Le Fort I osteotomiích 0,2%) [12]. Raritně (díky bohaté vaskularizaci) vznikají též jako následek devastujícího poranění obličeje. Nejrecentněji byla popsána ONČ u dvou pacientů léčených bevacizumabem, antiangiogenním lékem používaným při léčbě karcinomu prsu, plic a tlustého střeva [2]. Velmi kontroverzní a mnohými odborníky neuznávanou klinickou jednotkou je NICO (neuralgia- inducing cavitational osteonecrosis), která byla poprvé popsána v roce 1976. Jedná se o vznik kavít v čelistních kostech v důsledku jejich lokalizované ischemické nekrózy. Tyto kavity by měly být zodpovědné za neuralgickou bolest v obličeji [24]. Nejsou však klinicky patrné (normální slizniční kryt) ani skiagraficky detekovatelné a více než 60 % těchto lézí by mělo být zjistitelných při vyšetření kostní scintigrafií. Faktory způsobující NICO jsou shodné s těmi, které se podílejí na vzniku osteochondrózy (např. lupus erythematodes, trombofilní stavy, srpkovitá anémie, systémová léčba kortikoidy aj.) [24].

ZÁVĚR

I přes rozdílné etiologické činitele je patofyziologie vzniku všech čelistních nekróz (ač není v některých případech plně objasněna) v podstatě dvojitá - porucha některé ze složek podílejících se na kostní remodelaci a/nebo ischemická nekróza (infarkt) na podkladě trombóz nutričních cév. Diferenciálně diagnosticky je především nutno odlišit tyto léze od orofaciálních malignit. Některé historické případy ONČ se staly ve své době významným zdravotním a sociálním problémem a tvoří též důležitou kapitolu v dějinách pracovního lékařství.

LITERATURA

1. **Anuj Bhargava, A., Blank, R.:** Cataloging Internet resources: Osteopetrosis. [on line] Updated: Sep. 19, 2007 [cit.04.01.2009]. Dostupný z WWW: <<http://emedicine.medscape.com/article/123968-overview>>
2. **Aragon-Ching, J. B., Dahut, W. L.:** Osteonecrosis of the jaw and the use of antiangiogenic agents: just an association? *Oncologist*, 13, 2008, 12, s. 1314.
3. **Bathi, R. J., Masur, V. N.:** Pyknodysostosis - a report of two cases with a brief review of the literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 29, 2000, 6, s. 439-442.
4. **Blanchaert, R. H. Jr., Harris, C. M., Bailey, J.:** Cataloging internet resources: osteoradionecrosis of the mandible [on line]. Updated, 20, 2008, [cit.04.01.2009]. Dostupný z WWW:< <http://emedicine.medscape.com/article/851539-overview>>
5. **Brown, J. J., Ramalingam, L., Zacharin, M. R.:** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 68, 2008, 6, s. 863-867. Carter, L. L.: Glow in the dark tragedy. *American History*, 2007, s. 33-37.
6. **Carter, L. L.** Glow in the dark tragedy. *American History*, 2007, s. 33-37.
7. **Green, H.:** Wood: craft, culture, history. Penguin, 2007, s. 286-289.
8. **Harrison, L. B., Hong, W. K., Sessions, R. B.:** Head and neck cancer: A multidisciplinary approach. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, s. 157-158.
9. **Hope, E. W., Hanna, W., Stallybrass, C. O.:** Industrial hygiene and medicine. London, Bailliere, Tindall and Cox, 1923.
10. **Hughes, J. P. W., Baron, R., Buckland, D. H., Cooke, M. A., Craig, J. D., Duffield, D. P., Gosart, A. W., Parkes, P. W. J., Porter, A.:** Phosphorus necrosis of the jaw: a present-day study. *Br. J. Ind. Med.*, 19, 1962, s. 83-99.
11. **Hunter, D.:** Occupational diseases. Lecture II. Phosphorus, mercury, silver, manganese, metal fume fever, nickel carbonyl, infections, anthrax, glanders, weils disease, ankylostomiasis, cysticercosis, deficiency diseases. *Lond. Hosp. Gaz.*, 39, 1935, s. 25-50.
12. **Kamer, F. J., Baethge, C., Swennen, G., Teltzrow, T., Schulze, A., Berten, J., Brachvogel, P.:** Intra- and peri-operative complications of the LeFort I osteotomy: a prospective evaluation of 1000 patients. *J. Craniofac. Surg.*, 15, 2004, 6, s. 971-977.
13. **Kim, H. K.:** Osteonecrosis and osteonecrosis of the jaw (ONJ). *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.*, 7, 2007, 4, s. 348-349.
14. **Koudela, K. a kol.:** Ortopedie. 1. vyd., Praha, Karolinum, 2004, s. 135-147.
15. **Landesberg, R., Cozin, M., Cremers, S., Woo, V., Kousteni, S., Sinha, S., Garrett-Sinha, L., Raghavan, S.:** Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 66, 2008, 5, s. 839-847
16. **Macklis, R. M.:** The great radium scandal. *Scientific American*, 269, 1993, 2, s. 94-99.
17. **Mann, N., Collinson, D.:** Insane : the stories of crazy salvos who changed the world. The Salvation Army Australia, Southern Territory, 2007.
18. **Martin-Moro, J. G., Calleja, J. M., García, M. B., Carretero, J. L., Rodríguez, J. G.:** Rhinorobitocerebral mucormycosis: A case report and literature review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 13, 2008, 12, s. E792- E795.
19. **Marx, R. E.:** Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 41, 1983, 5, s. 283-288.
20. **Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., Broumand, V.:** Bisphosphonate induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 63, 2005, 11, s. 1567-1575.
21. **Montazeri, A. H., Erskine, J. G., McQuaker, I. G.:** Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 79, 2007, 1, s. 69-71.
22. **Moss, W., Eckhardt, R.:** Radium: The benchmark for internal alpha emitters. *Los Alamos Science*, 23, 1995, s. 224-233.
23. National Council on Radiation Protection and Measurements. Radiation Exposure of the U.S. Population from Consumer Products and Miscellaneous Sources. NCRP Report, 1987, 95.
24. **Neville, B. D., Damm, D. D., Allen, C. M., Bouquot, J. E.:** Oral and maxillofacial pathology. 3rd edition, Saunders, 2009, s. 141-143, 232-233, 251-252, 296-297, 299-301, 623-626, 641-643, 866-867.
25. **Packota, G. V., Shiffman, J., Hall, J. M.:** Osteomyelitis of the mandible in a patient with dysosteosclerosis. Report of a case. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 71, 1991, 2, s. 144-147.
26. **Phemister, D. B.:** Radium necrosis of the bone. *Am. J. Roentgenol.*, 16, 1926, s. 340.
27. **Polizzotto, M. N., Cousins, V., Schwarzer, A. P.:** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br. J. Haematol.*, 132, 2006, 1, s. 114.
28. **Sehbi, A. S., Mirza, M. A., Ericson, S. G., Marano, G. D., Hurst, M. K., Abraham, J.:** Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy: tips for the practicing oncologist. *Commun. Oncol.*, 4, 2007, 1, s. w1-w11.
29. **Watts, N. B., Marciani, R. D.:** Osteonecrosis of the jaw. *Southern Medical Journal*, 101, 2008, 2, s. 160-165.
30. **Whalen, J. P., O'Donohue, N., Krook, L., Nunez, E. A.:** Pathogenesis of abnormal remodeling of bones: effects of yellow phosphorus in the growing rat. *Anat. Rec.*, 177, 1973, 1, s. 15-22.

*MUDr. Lukáš Hauer
Stomatologická klinika LF UK a FN
Oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: hauerl@fnplzen.cz*