

# Kost je živý orgán

Letošní seriál k výuce, zaměřující se na témata z anatomie, morfologie a histologie, nás provede našimi těly i těly dalších obratlovců, bezobratlých i rostlin. A protože kostra je základem, začněme pěkně od kosti. V kulérové příloze pak navazuje článek o chrupavce.

Podobně jako jiné tkáně živočišného těla se i kost skládá z buněk a mezibuněčné hmoty. Osteoblasty pocházejí z mezenchymu (viz dále) a produkují mezibuněčnou hmotu nové kosti. Tyto buňky se mohou transformovat do osteocytů, které novou kost již vytvářet nemohou. Kost je potom odbourávána pomocí osteoklastů, mnohobuněčných buněk vznikajících fúzí jednojaderných prekurzorů, které jsou původem i funkcí blízké monocytům a z nich vznikajícím makrofágům imunitního systému. Unikátní vlastností kosti je její mineralizace – vedle zubu představuje kost jedinou fyziologicky mineralizovanou tkáň v těle. Na rozdíl od patologického zvápenatění obsahuje kost specifický kostní minerál – hydroxyapatit. Ten je zásadní pro pevnost, důležitou pro opěrnou funkci. Zároveň skelet slouží jako rezervoár vápníku v těle. Nelze také opomenout kost jako unikátní mikroprostředí pro krvetvorbu, což je však mimo předmět tohoto článku. Vzhledem k odborné terminologii použité v textu jsou na str. XXVII–XXVIII této Živy zařazeny slovník termínů a názorná schémata.

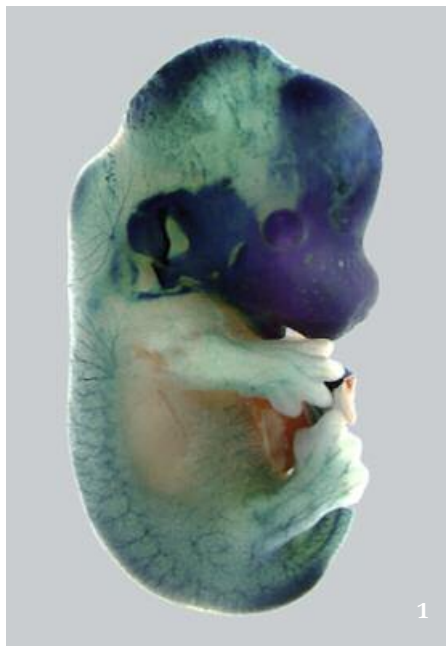
## Embryonální původ kosti

Z hlediska obecné histologie patří kost mezi pojiva, a pokud si budeme klást otázku, jaký je původ tohoto materiálu, zjistíme, že není jednotný.

Jako zdroje buněk pro vývoj kostí a dalších pojiv se uplatňují paraaxiální mezoderm a mezoderm laterální ploténky (ze somatopleury), ale i ektoderm a jeho buňky neurální lišty. V paraaxiálním mezodermu dochází k vytvoření somitů, které se později diferencují ve sklerotom a dermo-myotom. Buňky sklerotomu se postupně uvolňují a vytvářejí řídkou pojivovou tkáň, mezenchym. Tyto buňky jsou schopné migrovat a diferencovat se v prekurzory pojiva – fibroblasty, chondroblasty a osteoblasty, z nich se pak vyvíjí mimo jiné osový skelet – obratle a žebra.

Podobnou schopnost diferenciaci má i mezenchym ze somatopleury, ze kterého se vyvíjí kostra končetin a hrudní kost (sternum). Hrudní kost je součástí vývojového programu horní končetiny, přestože anatomicky patří ke skeletu hrudníku (u myši s inaktivovaným genem *Tbx5*, který je normálně zodpovědný za specifikaci přední končetiny, se nevyvíjí přední končetina a sternum). V případě lopatky je výjimkou její mediální okraj spolu se svaly, které se na ni upínají. Tyto části vycházejí z krčních somitů (paraaxiální mezoderm). Jedinečný původ, co se týče končetinového skeletu, má pak klíční kost, jejíž středová část vzniká z buněk neurální lišty (ektomezenchymu).

Podobně z ektomezenchymu vzniká obličejová část lebky (obr. 1). Báze lebni a její klenba pocházejí z nesegmentovaného hlavového mezodermu a týlních (okcipitálních) somitů.



## Osteogeneze a osifikace

Vznik každé kosti (osteogeneze) začíná kondenzací mezenchymu. Pro další vývoj v kost jsou možné dva způsoby.

- Proces, při němž se kostní tkáň (osteoblasty) diferencuje přímo z mezenchymu, se nazývá desmogenní (endesmální) osteogeneze (obr. 2). Vznikají tak především ploché kosti lebky a část klíční kosti.

- U většiny kostí se však mezenchymový základ nejdříve přemění v chrupavčitý model z hyalinní chrupavky a ten je následně nahrazen procesem chondrogenní osteogeneze kostní tkání. Tvorba kostní tkáně (osifikace) se v chrupavčitém modelu ode-

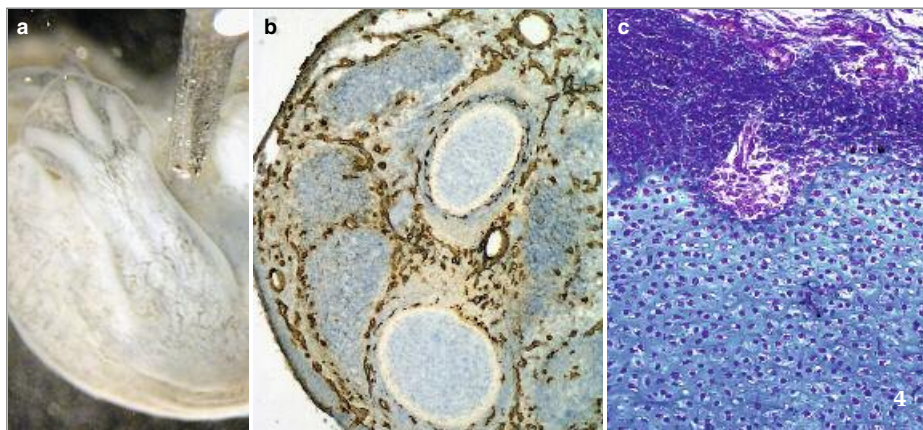
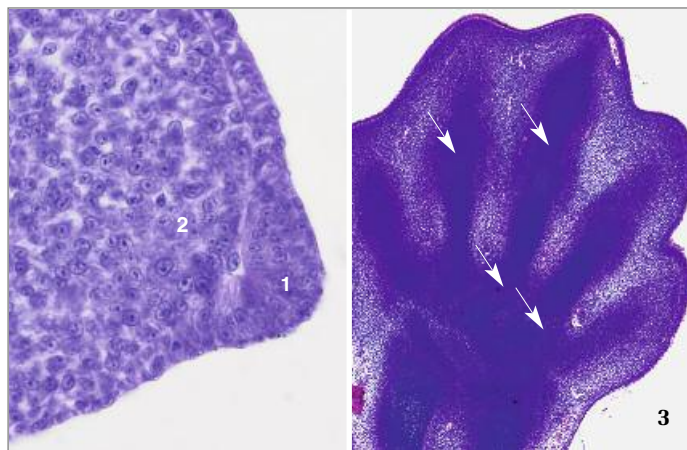
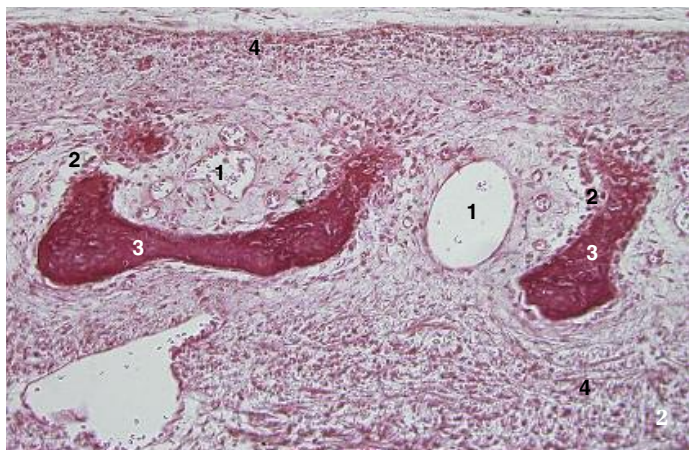
1 Buňky neurální lišty jsou podkladem ektomezenchymu, ze kterého se vyvíjí pojiva v oblasti obličeje. Embryo transgenní myši *Wnt-1/Cre x R26R* – buňky neurální lišty exprimují reportérový gen *LacZ*, který kóduje beta-galaktosidázu, jejíž aktivita je znázorněna modrou barvou. Preparát poskytl E. Drobná Krejčí. 2 Desmogenní osifikace (mikroskopický preparát). 1 – krevní cévy, 2 – řada osteoblastů, 3 – kostní trámec – primární houbovitá kostní tkáň (spongióza), 4 – budoucí periost (barveno eozinem) 3 Končetinový pupen s apikální hřebcovou lištou (AER, vlevo). 1 – ektoderm na povrchu zesílený v AER, 2 – mezenchym pod AER obsahuje proliferující (dělicí se) buňky, jsou patrné četné mitózy. Vpravo primitivní chrupavčitý základ kosti ruky člověka 44. den embryonálního vývoje. Chrupavka je obarvena modře, prsty nejsou dosud oddělené, ani nejsou otevřené budoucí jednotlivé kloubní štěrby (viz šipky).

4 Bohatě kapilární (vlásečnicové) pleteně kolem chrupavčitých základů prstů. Nástřik tuší, embryo kuřete 6. embryonálního den (obr. a). Kapilární pleteně v perichondriu kostí předloktí znázorněné protilátkou QH1 hnědě, zatímco modrý signál odpovídá expresi vaskulárního růstového faktoru cévního endotelu (VEGF, obr. b). Invaze cévního pupenu do chrupavčitého základu diafýzy (alciánová modř, eozin, obr. c). Blíže v textu

hrává rovněž dvojím způsobem. Nejprve vzniká na povrchu diafýzy (střední části dlouhých kostí) perichondrální kostěná manžeta, kdy buněčné děje v podstatě odpovídají desmogenní osteogenezi – tento proces se nazývá perichondrální osifikace. Jak vývoj pokračuje, chondrocyty v centrech chrupavčitých modelů se přestávají dělit a stávají se hypertrofickými. Následuje rychlá invaze krevních cév, chondroblastů a mezenchymových buněk z perichondria do chrupavčitého modelu, který je postupně nahrazen kostí a vzniká tak primární osifikační jádro (centrum). Tento děj enchondrální osifikace je komplikovaný, nejprve se vytvoří dřevná dutina s kostní dřeví a na konci kosti pak zůstává růstově aktivní chrupavka (u člověka setrvává téměř 20 let) a budoucí kloubní chrupavka.

## Desmogenní osifikace

V místě osifikačního centra se mezenchymové buňky uprostřed kapilárních pletení mění v osteoblasty, které leží relativně daleko od sebe a dotýkají se pouze svými výběžky pomocí gap junctions. Osteoblasty ukládají kolem svých těl a výběžků mezibuněčnou hmotu, osteoid, a po její mineralizaci se mění v osteocyty (obr. 2). Tak vznikne malý okrsek kosti a na jeho okrajích pokračují další osteoblasty v ukládání další kostní tkáně (apozice). Paralelně se začínají objevovat osteoklasty, které odbourávají přebytečnou kost (resorpce). Jednotlivé okrsky splývají a vzniká primitivní vláknitá kost, která se teprve druhotně přeměňuje na kost lamelární, do níž jsou současně zabudovány krevní kapiláry. Během růstu dochází neustále i k přestavbě – na konvexní straně lebky k přístavbě a na konkávní ploše k odbourávání.



## Vývoj končetin člověka

### jako model osifikace dlouhých kostí

Samotné končetiny se zakládají jako končetinové pupeny. Veškerá pojiva pocházejí z mezenchymu somatopleury, kdežto výchozí buňky ostatních tkání do končetiny migrují (myogenní buňky, melanoblasty, Schwannovy buňky, angioblasty) nebo vrůstají (nervová vlákna, cévy) z axiálních struktur embrya.

Ektoderm na povrchu končetinového pupenu je tvořen kubickým epitelem, který se na obvodu koncové části pupenu ztlušťuje a vytváří apikální ektodermovou lištu (AER – Apical Ectodermal Ridge, obr. 3, vlevo). Tato lišta indukce proliferaci v přilehlé populaci nediferencovaných mezenchymových buněk tvořících růstovou zónu. Diferencovat se začínají teprve buňky, které se s postupujícím růstem končetiny dostávají z vlivu AER.

V 6. týdnu vývoje lidského embrya se koncová část končetiny oplošťuje a vytváří základ ruky, resp. nohy (autopodium), oddělené od zbytku končetiny cirkulárním zaškrcením. Později druhé zaškrcení rozdělí proximální část na dva segmenty, budoucí paži, resp. stehno (stylopodium), a budoucí předloktí, resp. bérce (zeugopodium; na končetině označujeme termínem proximální část bližší k trupu, kdežto termínem distální část vzdálenější od trupu). Tak jsou vymezeny všechny hlavní části končetiny. Pět paprsků prstů se osamostatní s nástupem programované buněčné smrti (apoptózy) v AER a v budoucích meziprstních štěrbinách (obr. 3, vpravo). Následující formování prstů závisí na jejich pokračujícím růstu, kondenzaci mezenchymu a diferenciaci chrupavčitých prstových paprsků a dalším zániku tkáně mezi paprsky.

Vývoj horní a dolní končetiny probíhá podobně, ale u dolní končetiny je přibližně o 1–2 dny opožděn.

Mezenchym končetinových pupenů se začíná diferencovat v době, kdy se vyvíjí zevní tvar končetiny. Diferenciaci v chondrocyty předchází zmnožení a zahuštění výchozích buněk. Tyto buňky začínají vytvářet první chrupavčité modely (hyalinní chrupavku) budoucích kostí od 6. týdne vývoje (obr. 3, vpravo). Klouby vznikají po vytvoření chrupavčitých základů. V místech budoucích kloubů dochází ke kondenzaci původního mezenchymu ve formě tzv. primitivního disku (interzona). Mezi buněčné prostory se zvětšují a část buněk přitom řízeně zaniká, čímž vzniká kloubní dutina. Okolní buňky se zahušťují a vytvářejí plášť, který se postupně mění v kloubní pouzdro. Úplným zánikem buněk primitivního disku pak vstupují chrupavčité konce modelu kosti do vzájemného kontaktu. Molekulární mechanismy určující polohu kloubů nejsou objasněny, ale za spouštěcí signál je považována molekula WNT14.

Chondrogenní osifikace kostí končetin začíná ke konci embryonálního období. Primární osifikační centra se tvoří v diafýze dlouhých kostí od 12. týdne vývoje. Osifikace začíná v perichondriu na povrchu diafýzy tvorbou kostěného pláště. Jeho tvorbě předchází robustní exprese vaskulárního růstového faktoru cévního endotelu (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) v perichondriu a okolní tkáni, což má za následek vznik cévních sítí obklopujících chrupavku (obr. 4a, b). Následně dochází k diferenciaci osteoblastů v perichondriu, kde se mechanismem endesmělní osifikace vytváří kostěný plášť. Kostěný plášť na povrchu diafýzy se protahuje v obou směrech a z perichondria vzniká

periost, z něj pak vychází další růst kostěného pláště do tloušťky. Tuto fázi osifikace nazýváme perichondrální osifikací.

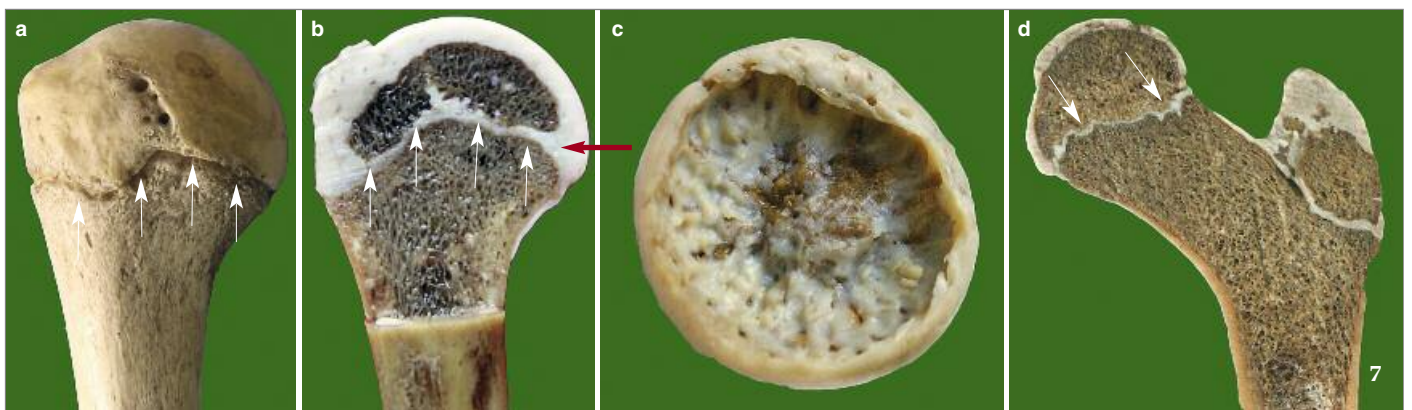
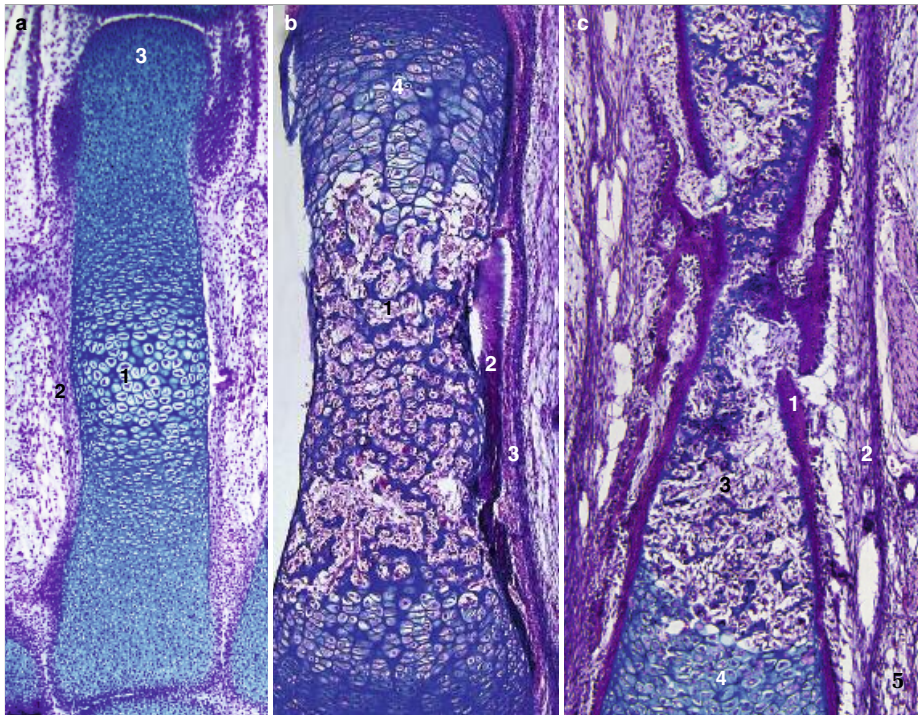
Enchondrální fáze osifikace začíná v centru diafýzy, které je již obklopeno perichondrální manžetou (obr. 6). Buňky chrupavky se zde přestávají dělit a vznikají z nich hypertrofické chondrocyty. Ty jednak podněcují mineralizaci chrupavčité matrix, jednak zvýšeně produkují VEGF, což vede k vrůstání cév do chrupavčitého základu (obr. 4c). Cévy z periostu pronikají pomocí osteoklastů skrze kostěnou manžetu do chrupavčitého základu a spolu s nimi migruje mezenchym, který obsahuje prekursor kostních buněk, z nichž se záhy diferencují osteoblasty. Jednojaderné prekursor chondro- a osteoklastů pocházejí z center krvetvorby plodu v játrech. Tyto prekursor jsou podobné monocytům a fúzíjí do mnohojaderných buněk, aby zvýšily svou proteosyntetickou aktivitu.

Chondroklasy mají funkci podobnou osteoklastům, odstraňují část mineralizované chrupavčité matrix a vytvářejí tak primární dřevnou dutinu, zatímco hypertrofické chondrocyty podléhají programované buněčné smrti. Část mineralizované chrupavčité matrix přetrvává ve formě drobných trámčů a slouží osteoblastům jako lešení pro ukládání kostěné hmoty. Tak vzniká primární houbovitá kostní tkáň (spongióza) a enchondrální osifikace diafýzy postupuje k oběma koncům chrupavčitého modelu.

Primární dřevná dutina je nyní zepředu i zezadu ohraničená napříč postavenou linií osifikace, kterou představuje zóna ukládání kostní matrix na mineralizovanou matrix chrupavky (obr. 5). Tuto linii osifikace tvoří ploténka chrupavky mezi diafýzou a epifýzou – růstová chrupavka (epifýzární chrupavka, růstová ploténka, v anglosaské literatuře physis, z toho klinicky užívaný termín fýza), která je klíčovou strukturou pro růst kosti do délky a přetrvává mezi osifikačními centry diafýzy a epifýzy po určitou dobu růstu. Když kost dosáhne své plné délky a ukončí růst, růstová chrupavka zaniká a epifýza splývá s diafýzou. U dlouhých kostí se nachází růstová chrupavka na obou koncích; u menších kostí, jako jsou kosti záprstí a článků prstů, pouze na jednom konci (obr. 6).

Diafýza kosti je při narození obvykle zcela osifikována, ale obě epifýzy zůstávají chrupavčité. Sekundární osifikační centra se v epifýzách tvoří v určitém sledu v časné fázi postnatálního růstového období.





Výjimkou jsou sekundární osifikační centra v distální epifyze stehenní kosti (femuru) a v proximální epifyze kosti holenní (tibie), zakládající se ještě před narozením. Tato manifestace osifikačních center je postupná a věk, v němž se v epifyze centrum objevuje, je pro danou oblast typický. Přítomnost určitých osifikačních jader na rentgenovém snímku může sloužit ke stanovení tzv. kostního věku, který např. u některých endokrinních onemocnění nemusí odpovídat věku kalendářnímu a je důležitým znakem v dětském lékařství.

Určitou výjimku z typické chondrogení osifikace dlouhých kostí tvoří klíční kost, která začíná osifikovat v místě budoucí diafýzy na podkladě dvou vazivových základů procesem endesmální osifikace. Po jejich splnutí už pak dále osifikuje na chrupavčitém podkladě.

#### Růstová chrupavka (fýza) a její stavba

Zóna chrupavky, která odděluje epifyzu s jejím sekundárním osifikačním centrem od metafýzy, zajišťuje především růst kosti do délky. Makroskopicky jde o vrstvu chrupavky o tloušťce několika milimetrů, vloženou mezi epifyzu a metafýzu. Tloušťka fýzy se v průběhu růstu nemění, protože na straně metafýzy se neustále odbourává při přeměně v kost, na straně epifyzy chrupavka stále dorůstá. Chrupavka má zpočátku tvar nízkého komolého kužele

a probíhá napříč kostí. Z její metafyzární plochy vystupují směrem do spongiózy krátké chrupavčité výběžky a během dalšího růstu dochází k jejímu lehkému zvlnění. V následujícím vývoji doznává fýza změny svého prostorového tvaru, např. se mění na střechovitý (proximální epifyza pažní kosti a stehenní kosti) nebo vytváří zřetelně viditelné epifyzární hrbolky. Postupně se projeví fenomén překrytí (lappet formation), kdy se periferní části fýzy sklánějí směrem k diafýze, a překrývají tak obvodové části metafýzy. K poslední změně dochází, když se osifikační centrum v epifyze zvětší natolik, že dosahuje k chrupavce. Všechny tyto změny lze považovat za funkční adaptaci ploténky na zvýšené působení střížných a torzních sil (obr. 7).

V mikroskopickém obraze můžeme rozdělit růstovou chrupavku do několika vrstev (obr. 8 a 9). V následujícím popisu postupujeme ve směru od epifyzy k metafýze.

● Rezervní zóna je tvořena primitivní hyalinní chrupavkou (viz také str. XXV–XXVII kuléru). Buňky mají kulovitý tvar a vyskytují se samostatně či ve dvojicích, netvoří organizované útvary, ale jsou rozptýleny v mezibuněčné hmotě bohaté na kyselý polysacharidy. Tyto buňky se dělí jen zřídka a představují zdroj pro následující zónu. Rezervní vrstvou probíhají epifyzární cévy v kanálcích bez výraznějšího větvení a směřují k buňkám vrstvy proliferační.

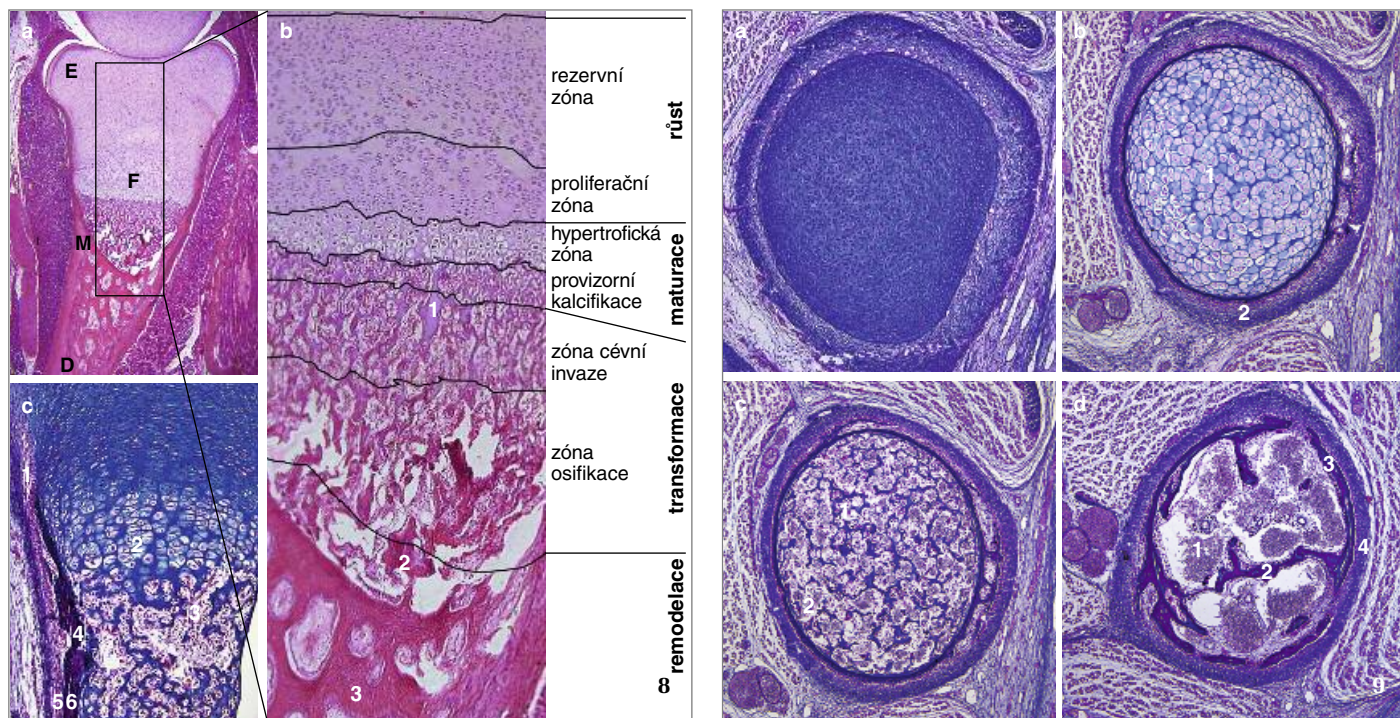
5 Postup osifikace diafýzy.

a – prochondrální blastém metakarpu, uprostřed se vytváří primární osifikační centrum z hypertrofických chondrocytů; 1 – hypertrofické chondrocyty, 2 – perichondrium, 3 – chrupavčitý základ epifyzy; b – primární osifikační centrum se zvětšuje a dochází k pronikání cév; 1 – vaskularizované osifikační centrum, 2 – límec periostální kosti vzniklý perichondrální osifikací, 3 – periost, 4 – hypertrofické chondrocyty v linii osifikace; c – náhrada chrupavky kostí v centru diafýzy; 1 – límec periostální kosti, 2 – periost, 3 – primární spongióza, 4 – linie osifikace. Barveno alcianovou modří a eozinem

6 Postupné zvětšování osifikačních center (hvězdičky) v nepravidelných kostech je podkladem jejich růstu. U monoepifyzových a dlouhých kostí je fýza (šipky) hlavním místem růstu do délky.

7 Růstová chrupavka. Nepravidelná linie růstové chrupavky v oblasti proximální části kosti pažní (humeru) na suchém preparátu (obr. a, šipky). Na frontálním řezu proximální částí (obr. b) je zřetelná růstová chrupavka (šipky) a sekundární osifikační jádra v hlavici a tuberculum majus. Okraje chrupavky překrývají okraje metafýzy – lappet formation (červená šipka). Pohled na metafyzární plochu růstové





chrupavky hlavice kosti stehenní (femuru, obr. c). Nerovný povrch fýzy s výběžky zvyšuje její odolnost proti střížným silám. Epifyzární hrubolky v oblasti růstové chrupavky proximální části femuru (obr. d, šipky)

**8** Mikroskopická stavba epifyzy a růstové chrupavky. Přehledné zvětšení zachycující epifyzu, fýzu a metafýzu (obr. a). E – epifyza, F – růstová chrupavka (fýza), M – metafýza, D – diafýza. Vrstvy fýzy (obr. b). 1 – zbytky chrupavčitých sept obklopené osteoidem, 2 – trámce primární spongiózy, 3 – trámce sekundární spongiózy. Detail hypertrofické vrstvy a zóny cévní invaze, cévní klíčky probíhají mezi septy (obr. c). 1 – perichondrium, 2 – hypertrofické chondrocyty, 3 – cévní klíčka, 4 – oblast Ranvierova zářezu, 5 – periost, 6 – plášť periostální kosti. Barvení hematoxylinem-eozinem (obr. a, b), alcianovou modří, eozinem (obr. c)

**9** Příčné řezy rostoucí kostí. Řez epifyzou v úrovni rezervní vrstvy (obr. a). Řez fýzou v úrovni hypertrofické chrupavky (obr. b). 1 – hypertrofické chondrocyty, 2 – perichondrium. Řez v úrovni metafýzy, přes zónu primární spongiózy (obr. c). 1 – primární kostní trámce, 2 – invadující cévy. Příčný řez v úrovni diafýzy, mezi kostními lamelami je vidět prostor dřevné dutiny (obr. d). 1 – kostní dřev, 2 – kostní trámce, 3 – kostní límec vzniklý periostální osifikací, 4 – periost. Alcianová modř, eozin

● Zóna proliferační je charakterizována vysokou aktivitou chondrocytů, které se řadí do sloupců z 8–10 buněk, rovnoběžných s dlouhou osou kosti. Jednotlivé fýzy se liší počtem buněk – čím aktivnější je růstová ploténka, tím je větší počet buněk proliferační vrstvy. Chondrocyty uvolňují růstový faktor Ihh (Indian hedgehog), který má dvě hlavní funkce: udržuje množství chondrocytů ve stavu proliferace a brání jejich přechodu do stavu hypertrofického chondrocytu, a dále stimuluje tvorbu proteinu PTH-RP (Parathyroid Hormone Rela-

ted Peptide) v chondrocytech perichondria přilehlého ke kloubní ploše. Zpětná vazba mezi Ihh a PTH-RP řídí rovnováhu mezi proliferačními a hypertrofickými chondrocyty.

● Hypertrofická vrstva vzniká z vrstvy předchozí, kdy chondrocyty náhle mění tvar a postupně zanikají. Navzdory tomu hrají důležitou roli v růstu kosti, protože řídí mineralizaci okolní mezibuněčné hmoty, navíc jsou relativně hypoxické, a proto produkují VEGF, který přitahuje cévy. Také stimuluje chondroklasty k degradaci mezibuněčné hmoty, vedou chondrocyty přiléhajícího perichondria k přeměně v osteoblasty tvořící kostní límec, produkují molekulu mezibuněčné hmoty kolagen X a nakonec po splnění své funkce podlehnou apoptóze. Hypertrofie buněk současně vede ke zmenšení mezibuněčných prostor mezi jednotlivými sloupci, až z nich vzniknou podélně orientovaná septa, v nichž pak dochází k provizorní kalcifikaci. Relativní redukce mezibuněčné hmoty a kolagenních vláken, která v ní probíhá, vede ke snížení mechanické pevnosti fýzy. To je důvod, proč u většiny poranění epifyz probíhá linie lomu v hypertrofické vrstvě, v zóně provizorní kalcifikace. K hypertrofické vrstvě přilehlé k metafýze pak směřují slepé konce kapilár ze zóny cévní invaze.

● Poslední vrstvou je zóna cévní invaze, což je místo, kde cévy pronikají příčnými tenkými septy mezi septy podélnými (obr. 8). Chondrocyty v této vrstvě produkují proteolytické enzymy (matrixové metaloproteinázy) a VEGF, jenž stimuluje vrůstání cév. S cévami sem pronikají i osteoprogenitorové buňky – z nich vznikající osteoblasty se začínají ukládat podél cév a produkují i ukládají nezápatělou kostní matrix, osteoid, který kalcifikovanou chrupavku pokryje. Cévy jsou provázány chondroklasty a makrofágy, které resorbují a odbourávají septa. Tyto chrupavčité trámce postupně nahradí kost a vznikají trámečky primitivní vláknité kosti. Proto tuto oblast označujeme jako zónu osifikace.

Na ni pak už navazuje metafýza, která sahá od linie resorpce kalcifikované fýzy až k okraji periostální pláště na povrchu diafýzy. Je to oblast rozsáhlých modelačních pochodů, kde se mění nejen vnitřní struktura kosti, ale i její tvar. Můžeme ji opět rozdělit do několika vrstev. V zóně resorpce jsou aktivním činitelem kapilární klíčky, přinášející prekurzory chondroklastů neboli makrofágy, které postupně odstraňují apoptické hypertrofické chondrocyty a zčásti i podélná septa. Tím se neustále posouvá hranice metafýzy od místa počátečního růstu kosti. Část podélných trámců přetrvává v kalcifikované podobě a mění se v tzv. směrové trámce. V navazující osteoidní zóně se ukládá osteoid ve slabé vrstvičce na povrch těchto trámeček, které poté mineralizují. Tak vzniká primární spongióza, kdy mezi trámečky kosti ještě zůstávají malé ostrůvky degenerující chrupavky. Obvodová část metafýzy je postupně zahušťována v kompaktní vrstvu kortikální kosti. Uvnitř metafýzy pak dochází k přeměně ve spongiózu sekundární, která má trámce hrubší a navzájem příčně propojené. Pod vlivem zátěže se tyto trámce orientují podle směru převládající zátěže. Část z nich je osteoklasty odstraněna a vzniká dřevná dutina.

Ukončení růstu skeletu je spojeno s uzavřením růstových chrupavek. Postupné snížení tempa růstu provázejí strukturální změny v chrupavce – redukce proliferační a hypertrofické vrstvy, při níž se zmenšuje velikost hypertrofických chondrocytů a klesá počet trámců. I když mechanismus není dosud zcela jasný, je tento proces řízen ženskými pohlavními hormony estrogény. Proces uzavěru začíná jejím zúžením a spongiózní kost se v těsné blízkosti z obou stran chrupavky zahustí v kost kompaktní – denzní ploténku. Části chrupavky přivracené k denzním ploténkám se mineralizují a jen střední část zůstává nemineralizovaná. Dále vzniká mineralizovaná kostní můstek mezi epifyzou a metafýzou. Výsledkem je úplné vymizení fýzy a její nahrazení kostí. Způsob uzavěru je pro každou



kost typický, může začínat centrálně i na okraji. Např. v oblasti distální epifýzy holenní kosti postupuje z vnitřní strany a přetrvávající chrupavka může být podkladem pro typický průběh lomné linie v její laterální části u dětí ve věku, kdy je růstová chrupavka částečně uzavřena. Ukončení růstu nastává v průběhu dospívání, u dívek dříve než u chlapců.

### Není fýza jako fýza

V růstových chrupavkách dlouhých kostí probíhá růst pouze jedním směrem, a proto jsou takové chrupavky označovány jako unipolární. V některých oblastech jsou dvě k sobě přivrácené růstové chrupavky se společnou rezervní zónou, tento typ se nazývá bipolární a nacházíme ho na dně jamky kyčelního kloubu ve formě ypsilonovité chrupavky (obr. 10).

Každá růstová chrupavka má různou růstovou aktivitu zcela specifickou pro danou oblast, a zároveň tato aktivita není rovnoměrná po celou dobu růstu skeletu. Aktivnější bývá růstová chrupavka, která má větší plošný průřez a nachází se na mohutnějším konci kosti. Zároveň dochází k časnější manifestaci sekundárního osifikačního centra v přiléhající epifýze. Např. proximální fýza stehenní kosti je zodpovědná za 25 % délky kosti a je aktivní především v prvních čtyřech letech života, kdežto distální fýza téže kosti je zodpovědná za 75 % růstu do délky a femur prepubertálně roste hlavně z ní (viz tab. 1 na str. XXVIII kuléru této Živy). Zjednodušeně lze říci, že na horní končetině jsou růstově aktivnější chrupavky proximální části pažní kosti a distální chrupavky na kostech předloktí, kdežto na dolní končetině jsou aktivnější chrupavky přivrácené směrem ke kolennímu kloubu. Monoepifýzové kosti, jako jsou kosti zápěstí ruky a nártu nohy, rostou do délky převážně z této fýzy (obr. 6).

Nejzávažnější komplikací při poranění růstové chrupavky je vznik kostního můstku. Můstek se vytvoří, pokud je část růstové chrupavky zničena – např. propadne nekróze po rozdrčení metafyzárním fragmentem, nebo je-li přerušeno cévní zásobení epifýzy. Nekrotickou část růstové chrupavky zprvu nahradí vazivo a následně proběhne osifikace. Tím dojde ke kostěnému přemostění mezi epifýzou a metafýzou, které však brání růstu a způsobuje zkrácení a většinou i úhlové zakřivení kosti. Klinická významnost záleží na věku (jak dlouho měla být konkrétní růstová chrupavka aktivní a jaký je ještě očekávaný růst v této oblasti) a lokalizaci. Dnes dokážeme rozsah a lokalizaci můstku dobře zmapovat pomocí magnetické rezonance (obr. 11).

### Cévní zásobení – motor vývoje a růstu

Protože kosti si většinou představíme jako vybělený skelet ve vitríně, musíme si uvědomit, že naprosto klíčovou strukturou je cévní zásobení, které je těsně svázáno s vývojem, růstem, přestavbou a hojením kosti. Vzhledem k růstové chrupavce se cévní zásobení epifýzy a diafýzy vyvíjí samostatně a propojuje se až po zániku fýzy. Dlouhé kosti tak mají několik zdrojů (obr. 12, vlevo). Diafýzy je zásobena pomocí arteria nutricia, 1–2 silnějších tepének odstupujících z okolních tepen. Vznikají



z cév, které pronikly do kosti jako první při cévní invazi do primárního osifikačního centra. Do kosti vstupují tedy v místě, kde začala osifikace. Arteria nutricia zprvu probíhá kostí kolmo, ale postupně, jak kost roste, směřuje šikmo. Asymetrickým růstem fyzárních chrupavek se arteria nutricia postupně sklání a je zabudována šikmo do nové kosti. Vstup cévy míří proto vždy šikmo směrem k růstově méně aktivní fýze. Průběh tohoto cévního kanálu může být viditelný na rentgenu a je třeba znát jeho orientaci pro odlišení případné linie lomu. Na horních končetinách směřují cévní kanály dlouhých kostí k loketnímu kloubu, kdežto na dolních pryč od kloubu kolenního. Arteria nutricia se dostává svými větvemi do kostní dřevě, vyživuje ji a napojuje se na cévy v Haversových kanálcích. Tím je řečiště arteria nutricia propojeno s dalším významným zdrojem krve. Maximem krve přichází totiž do kosti periostálními tepnami (arteriae periostales) z okostice. Periostální tepny, které pronikají z větších cév v blízkosti povrchu kosti, se mezi sebou bohatě propojují spojkami (anastomózami) a zásobují především periost. Z periostu vstupují do kosti přes Volkmanovy kanálky a napojují se na cévy Haversových kanálků i na cévní řečiště arteria nutricia. V případě poškození těchto tepének tedy nevzniká závažné poškození výživy kosti ani dřevě. Deperiostace úlomků ale vede ke zhoršenému hojení zlomeniny.

Do oblasti metafýz vstupují samostatně cévy, arteriae metaphysariae, zpravidla kolmo. Začínají z tepenných sítí okolo kloubů a vyživují kost i kostní dřev. Podstatné je, že se v průběhu růstu podílejí na výživě růstové chrupavky (zhruba periferní dvě pětiny jejího průměru). Při porušení metafyzární cirkulace dochází ale jen k dočasné zástavě kalcifikace chrupavky, porucha se rychle napравuje a růst kosti nebývá ovlivněn.

Epifýza je zásobena samostatnými tepnami – arteriae epiphysariae. Pocházejí z kloubních sítí a vstupují do epifýzy mimo kloubní povrch a kloubní pouzdro. Ve vlastní chrupavčité epifýze jsou vytvořeny kanálky, kudy probíhají cévy zajišťující výživu chrupavčité epifýzy, ale i její růst a konečně také osifikaci (obr. 12, vpravo). Celou epifýzu prostupují rovnoměrně cévní kličky, pouze kloubní chrupavka zůstává bezcévná. V blízkosti cévních kliček se pak začínají utvářet drobná osifikační jádra, která postupně splývají, až se vytvoří

10 Ypsilonovitá chrupavka jako příklad bipolární fýzy – místo růstu pánevní kosti  
11 Zobrazení osifikačních jader a růstové chrupavky v oblasti epifýzy distálního femuru magnetickou rezonancí (kostní tkáň černě, chrupavka bíle). Situace anatomická (a), a zřetelná deformace osifikačního jádra a růstové chrupavky (b). Vytvořil se kostní můstek (šipky), který způsobuje zkrácení kosti; oc – osifikační centrum, d – diafýza femuru.

12 Vlevo cévní zásobení rostoucí (nahore) a dospělé kosti (dole).

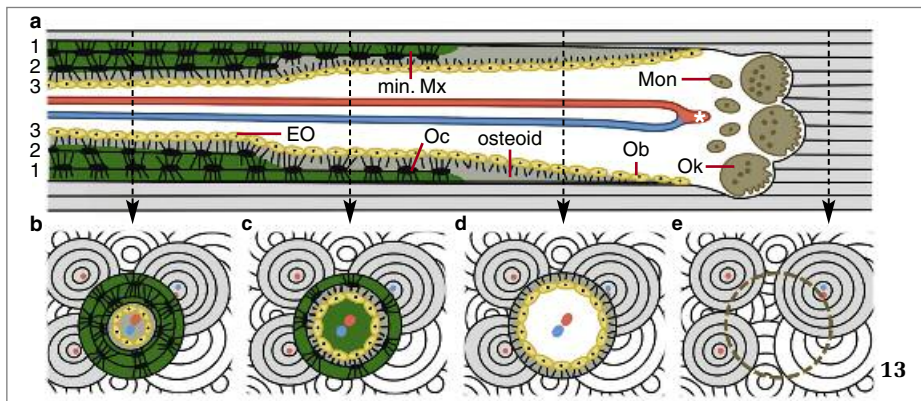
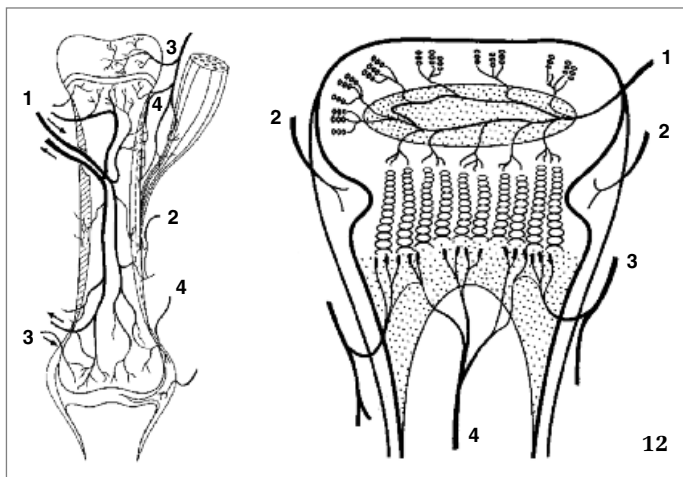
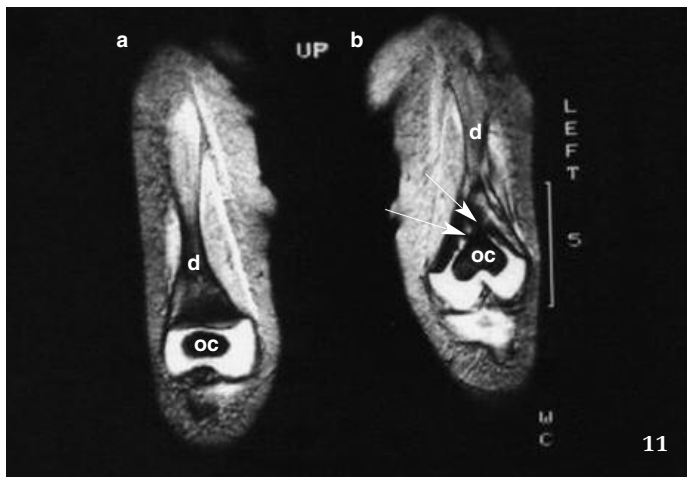
1 – arteria nutricia, 2 – periostální cévy, 3 – arteriae epiphysariae, 4 – arteria metaphysaria. Vpravo cévní zásobení epifýzy, fýzy a metafýzy. 1 – arteriae epiphysariae, 2 – cévy Ranvierova zářezu, 3 – arteriae metaphysariae, 4 – větev arteria nutricia. Převzato se souhlasem ze Základů klinické anatomie pohybového aparátu (Bartoníček a Heřt, Maxdorf 2004)  
13 Schéma přestavby kosti v kompaktě. Osteoklasty (Ok) vyvrtávají zleva doprava tunel, který osteoblasty (Ob) vyplňují novými kostními lamelami. Z osteoblastů se stanou osteocyty (Oc); nejmladší osteoblasty se stanou buňkami endostu (EO). Podélný řez (obr. a) a příčné řezy (obr. b–e; v úrovních označených šipkami v obr. a). Šedě jsou zvýrazněny jen tři osteony, které byly před vznikem tunelu úplné; žlutý kruh (obr. e) vyznačuje obvod bližšího se tunelu. Krevní cévy červeně a modře, \* vyrůstající výběžek cévní kličky. Mon – mononukleární předchůdci osteoklastů. Osteoid světle zeleně, mineralizovaná matrix tmavozeleně (min. Mx). Upraveno podle: R. Lüllmann-Rauch (Histologie, 2009, česky 2012), kreslila R. Bošková

rentgenologicky patrné osifikační jádro. Mezi přívodními cévami sice existují jemné spojky, ale při uzavěru přívodních cév se neuplatňují. Podobným způsobem jako epifýzy jsou vyživovány i krátké kosti ruky a nohy. Protože mají většinu povrchu krytou kloubní chrupavkou, je místo pro vstup cév omezeno jen na malou oblast.

Zcela specifickou oblast tvoří v dětské kosti růstová chrupavka, jež získává zásobení ze dvou stran (viz obr. 12, vpravo). Ze strany epifýzy k ní pronikají větvičky epifyzárních tepen. Probíhají vrstvou buněk rezervní zóny a končí a větví se až v proliferální zóně, která je tak bohatě zásobena. Ze strany metafýzy přicházejí k růstové chrupavce terminální větvičky arteria nutricia, které zpočátku představují jediný zdroj výživy. Postupně je pak obvodová oblast fýzy zásobována metafyzárními tepnami. Z těchto zdrojů se tvoří větvičky, které probíhají kolmo k fýze až do její hypertroffické zóny. Zodpovídají za degradaci chrupavky a za vznik primárních kostních trámčů. Spojky mezi epifyzárním a metafyzárním řečištěm procházející skrze růstovou chrupavku nejsou vytvořeny a k vytvoření anastomóz mezi oběma řečišti dochází až po zániku fýzy.

### Rekapitulace vývoje jako podklad hojení zlomeniny

V případě zlomeniny kosti během několika týdnů přemostí linii lomu kostní jizva (kostní svalek). Zprvu se skládá z trámečků vláknité kosti, která je podobná embryonál-



ní kosti, a poté dochází k přestavbě v kost s lamelární architekturou. Na samotném začátku dojde v místě poranění ke krvácení a krevní sraženina se organizuje v granulární tkáň – řídké vazivo hustě prostoupené vlásečnicemi (kapilárami). Hojení pokračuje tvorbou vaziva, čímž se provizorně spojí okraje zlomeniny a začíná se tvořit chrupavčitá jizva. V této fázi hrají zásadní roli mezenchymové kmenové buňky nacházející se v kostní dřevě, které se mohou proměnit jak na chondroklasty, tak na osteoblasty. Na okrajích zlomeniny mezi tím probíhá resorpce nekrotické tkáně osteoklasty a postupná náhrada chrupavky vláknitou kostí mechanismem enchondrální osifikace. Proces hojení zahrnuje celou řadu signálních drah. Na počátku dochází k aktivaci zánětlivých kaskád (TNF-alfa, IL-1, IL-6) a k úklidovým reakcím, na nichž se podílejí především makrofágy. Následuje aktivace osteoprogenitorových buněk z periósty a endostu, které se diferencují v osteoblasty, nově produkující osteoid. Paralelně se tvoří nové kapiláry – hlavním stimulem jejich růstu je opět zvýšená hladina VEGF.

### Přestavba

Prof. Petr Broulík ve své přednášce o osteoporóze nám jako medikům říkal, že kdybychom byli jen trochu tiše, slyšeli bychom, jak osteoklasty neustále hlodají naše kosti a osteoblasty je znovu stavějí. Tato metafora je víceméně pravdivá, ročně se totiž přestaví 28 % spongiózní a 4 % kompaktní kosti, což průměrně odpovídá asi 10 % našeho skeletu. Trvalá přestavba slouží k předcházení únavě materiálu, opravě mikroskopických poškození a přizpůsobení architektiky a množství materiálu spongiózy mechanickým nárokům. Přestavba je

regulována především mechanickými nároky – pokud je zátěž skeletu nedostatečná, můžeme kostní hmotu i ztrácet (např. při dlouhodobé imobilizaci nebo pobytu ve vesmíru, dochází i k vymizení alveolárního výběžku čelisti po ztrátě zubu). Jako mechanosenzory se pravděpodobně uplatňují výběžky osteocytů, jež předávají signály osteoblastům, které pak aktivují osteoklasty. Rovnováhu přestavby ovlivňuje i řada hormonů – estrogény, parathormon/kalcitonin, hormony kůry nadledvin.

Osteoklasty a osteoblasty jsou organizovány do tzv. stavebních skupin (Bone Multicellular Units, BMU), které provedou odbourání a novotvorbu kosti v časové a prostorové koordinaci (obr. 13). Přestavba v kompaktní probíhá tak, že skupina osteoklastů vyhloubí do kostní matrix tunel o průměru příštího osteonu, zřejmě bez ohledu na stávající osteony. Staré osteocyty zřejmě zanikají apoptózou. Do kanálu vrůstají cévy a nemyelinizovaná nervová vlákna. Za „vrtací hlavou“ následuje skupina osteoblastů, které uloží první lamelu osteoidu na stěnu vyvrtaného kanálu. Následující skupina osteoblastů produkuje druhou lamelu, čímž je první generace osteoblastů „zazděná“ a změnil se v osteocyt. Tak to pokračuje, až je vyhloubený kanál vyplněn 5–20 lamelami a volný zůstane jen Haversův kanálek, který obsahuje cévy a nervová vlákna. Nejmladší generace osteoblastů produkuje nejvnitřnější lamelu nového osteonu, zůstane však „nezazděná“. Buňky se vrátí zpět do klidového stavu a spolu s nezralými mateřskými buňkami vytvářejí endost. Zevní lamela osteonu je tedy nejstarší, vnitřní lamela je nejmladší. Vznik nového osteonu trvá řadu měsíců. Mineralizace lamel nedosáhne ihned svého maxima, ale dokončuje se

dalším růstem apatitových krystalů během měsíců po dokončení osteonu.

Ve spongióze osteoklasty snižují pH ve své blízkosti a vylučují proteolytické enzymy, čímž vznikají charakteristické jamky (Howshipovy lakuny). Ty jsou posléze vyplněny novými lamelami činnosti osteoblastů. Tím se vysvětluje nerovnoměrné uspořádání lamel na různých místech trámčků. Přestavbu kosti centrálně regulují hormony – parathormon příštítných tělísek ji stimuluje a kalcitonin ze štítné žlázy snižuje. Hnacím momentem je udržování stabilní hladiny vápníku v krvi, která je nutnou podmínkou řady biochemických reakcí a zachování funkce nervové a svalové tkáně. Odbourávání a novotvorba kosti musejí být v rovnováze. Tato rovnováha může být porušena např. úbytkem pohlavních hormonů podmlněným věkem, což vede k řídnutí kostí (osteoporóze), které může být příčinou patologických zlomenin. Naopak když chybějí prekursor osteoklastů, kost se patologicky zhušťuje (osteopetroza). Tato porucha může vést k zániku dřevňové dutiny a smrtelnému útlumu krevtořvy. K patologické přestavbě kosti dochází i při metastazování některých typů zhoubných nádorů (prostaty, prsu), pro jejichž buňky představuje kostní mikroprostředí častý cíl. Obzvláště tzv. lytické metastázy aktivující osteoklastickou resorpci jsou častou příčinou obávané komplikace – patologické zlomeniny, kdy dojde k porušení kostní integrity bez předchozího úrazu pouze tahem vlastních svalů nebo hmotností těla.

Kromě toho je kostní přestavba podmíněna i mechanickými faktory – lze s nadsázkou říci, že mikroarchitektura kosti je večer před uložením na lůžko jiná než ráno, když vstáváme. Tato skutečnost je tak největší překážkou dlouhých kosmických letů v beztlakovém stavu.

### Závěrem

Kost je živým orgánem, jehož vývoj a neustálá přestavba je regulována řadou hormonálních kaskád, ale který dokáže reagovat i na zevní vlivy. Buněčné pochody v průběhu růstu, přestavby a hojení využívají společné signální kaskády a zásahy do nich mohou v budoucnu přinést nové možnosti v léčbě vrozených poruch růstu, osteoporózy, ale např. i pomoci k rychlejšímu hojení komplikovaných zlomenin.

Použitá literatura uvedena na webu Živý.