

4 STAVBA DĚTSKÉ KOSTI

Omnia mutantur, nihil intensit.
(Vše se mění, nic nezaniká.)

(Publius Ovidius Naso, 43–18 př. n. l.)

- Principy vývoje kostí
- Růst, modelace a remodelace kostí
- Embryonální a fetální kost
- Dětská kost
- Kompakta dětské kosti
- Spongióza dětské kosti

4.1 Principy vývoje kostí

Primární evoluční význam vnitřního skeletu spočívá ve vzniku depozita minerálů. Oporné funkce kostry jsou až druhotné nebo paralelní.

Kosti jsou ve výsledku svého vývoje orgány, které v organismu plní pět základních funkcí:

1. vytvářejí **podpůrný** a **ochranný** systém;
2. poskytují **plochu** pro začátek a úpon svalu, umožňují prostorově přesněji orientovaný pohyb (plní funkci pák);
3. jsou **hematogenními** orgány;
4. zabezpečují **minerální homeostázu** organismu;
5. jsou **energetickým rezervoárem** (žlutá kostní dřev).

Morfogeneze kostí je sekvenční, kaskádový proces. Kritickým obdobím ontogenetického vývoje skeletu je především prenatální proces tvorby a iniciální modelace každého jednotlivého **základu kosti (blastému)**.

Repetitorium – definice blastému

Blastém, buněčný kondenzát, anlage, orgánový základ, primordium je vývojová fáze určitého útvaru (například kosti nebo svalu). Doprovodným projevem jeho vzniku je genově řízená diferenciací mezibuněčných komunikačních kanálů – **nexů**.

Morfogeneze základu kosti prochází dvěma fundamentálními fázemi:

1. **fázi vzniku mezenchymového (prochondrálního) blastému kosti** (33.–37. den vývoje, tj. zárodek velikosti 10–11 milimetrů temenokostrční délky). Morfologicky je první stadium vývoje charakteristické vzájemnou chemotaxí buněk mezenchymu a prekursorů monocytů, které na svém povrchu exprimují 700–1000 receptorů pro **kostní morfogenetické proteiny BMP** (viz dále). K dosažení morfogenetického efektu, tj. k vyvolání lokálního dělení mezenchymových buněk, stačí obsazení 2–3 receptorových míst. Část BMP se váže i na mezibuněčný materiál.

Agregace mezenchymových buněk do prochondrálního blastému je nezbytný vývojový stupeň **kondenzace** výchozího materiálu, umožňující (usnadňující) první intercelulární komunikaci a komunikaci buněk a mezibuněčné matrix.

Genem osteogeneze je gen *Cbfa*, který kóduje transkripční faktory generující v mezenchymovém kondenzátu diferenciaci osteoblastické linie buněk.

Diferencující se mezenchymový blastém má zatím jen nezřetelný tvar budoucí kosti.

2. **fázi vývoje chondrogenního blastému kosti** (37.–44. den vývoje, tj. zárodek velikosti 15–20 milimetrů temenokostrční délky). Morfologický obraz tohoto období je dán především diferenciací a proliferací chondroblastů a poklesem koncentrace fibronektinu v intercelulárním prostoru. Hypertrofující kulaté chondroblasty jsou pak hlavními producenty kostních morfogenetických proteinů a úpravou kontaktních míst buněčných membrán – nexů určují celý další vývoj chrupavčitého modelu budoucí kosti.

Ve vznikajícím chondrogenním blastému kostního modelu byl prokázán růst počtu mezibuněčných kontaktů typu **nexů** (gap junction). Nexus je místem i aktivním účastníkem mezibuněčné komunikace. Komunikace mezi di-

ferencujícími se chondroblasty kostního základu nespočívá pouze v transportu biochemických signálů, ale i v regulaci kyselosti intercelulárního prostoru, specifické (výběrové) propustnosti pro malé molekuly a regulaci membránového potenciálu.

Kostní morfogenetické proteiny (BMP) patří do rodiny tzv. růstových faktorů (TGF, transforming growth factor). BMP (zejména **BMP 4**) indukuje úplný program enchondrální osifikace chrupavčitého základu kosti, včetně morfogeneze kostní dřene. BMP 4 ovlivňuje i diferenciaci zubů a zasahuje do morfogeneze končetin. Role kostních morfogenetických proteinů není jen jednostranně chondrogenetická. V určité fázi vývoje mohou BMP vyvolávat i apoptózu a likvidaci chrupavčitého blastému.

Tvar kostních základů je i v tomto období stále ještě jakoby „setřený“, ale je již pro danou kost charakteristický.

Vývoj kosti je kontinuální proces, a proto můžeme u jedné kosti pozorovat i obě vzájemně se překrývající vývojové fáze. Vytvořením vazivového, respektive chrupavčitého **modelu** kosti jsou vytvořeny základní předpoklady pro další diferenciaci kosti jako **orgánu**. „Chrupavčitý základ kosti“ je vlastně z biologického hlediska označení pro velmi heterogenní buněčnou populaci, tvoří model budoucí kosti.

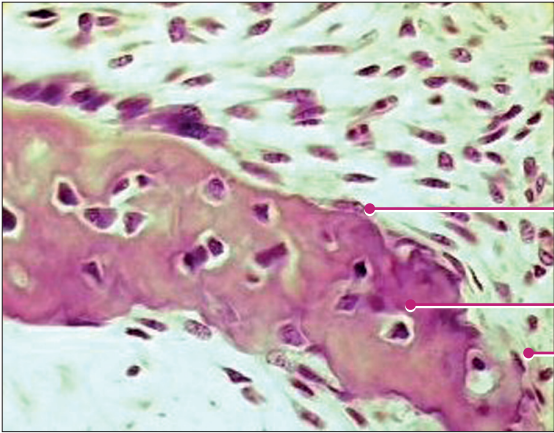
Osifikace kostí

Z obecně biologického hlediska je osifikace procesem syntézy specifických kolagenů, proteoglykanů a procesem depozice hydroxyapatitu.

Kosti vznikají na místě vazivového nebo chrupavčitého kostního modelu (blastému) **procesem osifikace**. V obou případech se tvoří nejprve kost primární, která je nahrazována kostí sekundární. Vždy tedy nejprve vzniká nezralá, **primární kost**, která je odbourávána a nahrazována zralou, **sekundární kostí**.

- **Intermembranózní (desmogenní) osifikace** začíná z kondenzátu mezenchymových buněk, které se na počátku osifikačního procesu diferencují na buňky schopné produkovat kostní hmotu, tj. na **osteoblasty**. Mezenchymový kondenzát má již přibližný tvar budoucí kosti. (Obr. 4.1.)

Osteoblasty vyprodukovaná hmota postupně kalcifikuje a osteoblasty uzavírá – ty se postupně mění na metabolicky méně aktivní osteocyty. Ostrůvky



Obr. 4.1. Desmogenní osifikace (SM): 1 – osteoblast na povrchu kostního trámce, 2 – kostní trámec, 3 – „nediferencovaný“ mezenchym.

vznikající kostní tkáň se stále zvětšují (mezenchymové buňky na okrajích ostrůvků se rychle dělí), splývají ve větší celky a vzniká základ trámčité, spongiózní kosti.

Repetitorium – typy osifikace

- **intramembranózní (desmogenní) osifikace** = přímá mineralizace matrix vazivového modelu kostí (evolutio ossium membranaceorum)
- **enchondrální (chondrogenní) osifikace** = mineralizace kostní matrix na místě nahrazené (odstraněné) hmoty chrupavky (evolutio osium cartilagineorum)

matrix = základní, mezibuněčná hmota; produkt fibroblastů, chondroblastů a osteoblastů

Procesem desmogenní osifikace vznikají především ploché lebeční kosti, řada krátkých kostí a procesem desmogenní osifikace rostou do šířky i diafýzy dlouhých kostí.

- **Enchondrální (chondrogenní) osifikací** vznikající kost je nejprve vytvořena v chrupavčitém modelu (chondrogenní blastém), který tvarem zhruba odpovídá tvaru budoucí definitivní kosti. Histologicky se jedná o hyalinní chrupavku. Stupeň tvarové shody chrupavčitého modelu s definitivní kostí je pochopitelně závislý na věku plodu.

Při enchondrální **osifikaci krátkých kostí** vzniká osifikační jádro v centru chrupavčitého modelu a z tohoto centra pokračuje osifikace na periferii.

Vlastní kostní tkáň vzniká vždy diferenciací buněk migrujících z budoucího periostu, respektive perichondria chrupavčitého modelu; nikoli tedy přímou přeměnou (transformací) buněk hyalinní chrupavky.

Z chrupavčitého modelu nakonec vzniká fibrilární kost pokrytá slabou vrstvou chrupavčitých buněk. Z okolního vaziva se tvoří okostice a teprve po jejím vzniku zmizí i poslední chrupavčitý lem na povrchu kosti. Kompakta krátkých kostí se tvoří až později – z hlubokých vrstev okostice. Již při primární osifikaci proto vzniká pevný, opěrné funkce schopný orgán – krátká kost.

Při enchondrální **osifikaci dlouhých kostí** jde v principu o sled změn na povrchu a v centru chrupavky, kterými vznikají nejprve ložiska a postupně i rozsáhlé okrsky kostní tkáně a celé úseky kosti. Celý osifikační proces startuje klíčový kostní morfogenetický protein BMP 4.

Na povrchu chrupavky se v **perichondriu** aktivují vazivové buňky, ze kterých se diferencují osteoblasty produkující základní mezibuněčnou hmotu. První kostní tkáň je tedy i u dlouhé kosti výsledkem intramembranózní osifikace vycházející z perichondria. Mineralizací této základní hmoty postupně vzniká zprvu ještě fibrilární plášťová vrstva kosti – budoucí kostní kompakta (tzv. kostní prstenec).

Perichondrium je multipotentní pole, jehož buňky mimo jiné produkují adhezivní molekuly leukocytů, které v koprodukcii s perichondrálními buňkami aktivují osteoklasty. **Osteoklasty** zahajují tvorbu kanálů pro invazi cév do chrupavčitého základu budoucí kosti.

Uprostřed chrupavky tedy dochází k rozpadu chondroblastů a vrůstání krevních kapilár z povrchu kosti. Stěna vrůstajících kapilár je zdrojem osteoprogenitorových buněk, jejichž transformací vznikají v centru chrupavky osteoblasty. Vznikající osteoblasty jsou producenty **endotelového růstového faktoru** (respektive jeho prekurzoru), který dále stimuluje proliferaci kapilár do chrupavčitého základu kostí, a stále přibývajícím osteoblasty se přikládají na povrch zbytků chrupavky a syntetizují kostní hmotu – **osteoid**.

Základní složkou vlastního osifikačního procesu je **prostorová orientace osteoblastů**, tedy vznik orientovaného vztahu mezi endoteliemi kapilár a osteoblasty. Osteoblasty jsou totiž sekrečně aktivní buňky (produkují kostní matrix), tj. musejí se polarizovat. Generace vznikajících osteoblastů se polarizují tak, že jsou svou bází v kontaktu s endoteliemi (respektive jejich bazálními membránami – viz str. 54) a protilehlý pól buňky (apex) se stává sekrečním koncem. Tímto **polarizačním procesem** se vytvářejí morfologické předpokla-

dy vzniku metabolického gradientu, který je pro sekrečně vysoce exponované osteoblasty, rozhodující.

Primární a sekundární osifikace

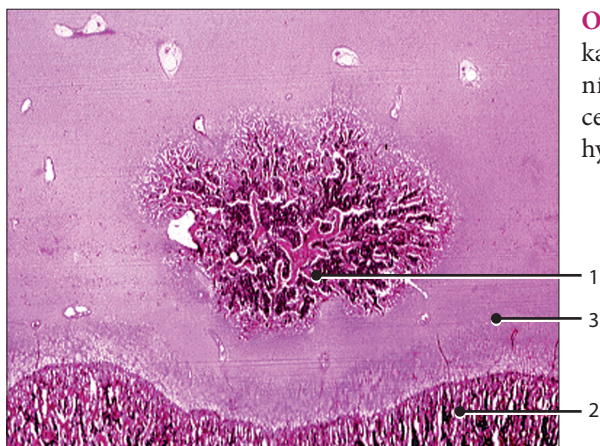
Ložiska kosti, **osifikační centra (jádra)** vznikající ve středních partiích diafýzy jsou **primárními osifikačními centry**. Expanzivní **longitudinální růst** primárních center je provázen i růstem kostěného periostálního prstence. Zároveň s tímto procesem se aktivují osteoklasty resorbující primární kostní tkáň směrem od centra k epifýzám. Tímto procesem vzniká elongovaná **dřeňová dutina**.

Kmenové buňky **kostní dřene** vznikají z mezenchymu in situ. Cirkulující krví jsou zanášeny krevními kapilárami do vznikající kosti.

Osteoblasty v centrální části chrupavčitého modelu – v místě budoucího vnitřního povrchu dřeňové dutiny – dávají vzniknout kostním trámčům, které vytvářejí i houbovitou strukturu budoucích kloubních konců kosti. Vznikající plášťová a spongiózní část kosti není ještě definitivní – jde teprve o **fibrilární, vláknitou kost**. Vznik fibrilární kosti je výsledkem procesu tzv. **primární osifikace**. Primární osifikace končí vznikem primární kosti.

Proč vznikají **primární osifikační centra** vždy na přibližně stejných místech chrupavčitých modelů kostí, není jasné. Zdá se, že určité opodstatnění má **hydrostatická teorie** (teorie pružného napětí), která předpokládá vznik maximálního hydrostatického zatížení v určitých místech chrupavčitých modelů kostí (vznik tzv. hydrostatických bodů), které vyvolává lokální změnu látkové výměny chrupavky. Kritické snížení látkové výměny a hypoxie (například komprese cév) vedou k rozpadu chondroblastů (chondrocytů) a k uvolnění prostoru pro vrůstání kapilár. Zároveň klesá i tvorba fibronektinu a snižuje se denzita tkání. Lokalizace **hydrostatických bodů** se významně shoduje se zatížením kompaktní kosti tahem okostice, svalových úponů a vlivem spontánních pohybů plodu. Teorie pružného napětí je ve shodě s chováním různě aktivních fýz dlouhých kostí. Například distální fýza femuru se po narození stává dominantní růstovou strukturou stehenní kosti (respektive celé distální končetiny). Napětí, které vzniká v okolním perichondriu, vyvolává „stěhování“ hydrostatických bodů a následnou urychlenou remodelaci celé distální epifýzy.

V dalším období vývoje plodu se v epifýzách vytvářejí **sekundární osifikační centra**. (Obr. 4.2.) Sekundární centra mají sférický tvar s mírným



Obr. 4.2. Sekundární osifikační centrum hlavičky stehenní kosti (SM): 1 – sekundární centrum, 2 – diafýza kosti, 3 – hyalinní chrupavka epifýzy.

oploštěním proti dialýze. Svým objemem zabírají většinu dialýzy. Rostou radiálně. Proces vzniku sekundárních center je podobný procesu vzniku center primárních. Rozdíl obou pochodů je v tom, že po vzniku kostní tkáně v sekundárních centrech není zbytková chrupavka epifýz likvidována a zůstává zachována jako **kloubní a růstová chrupavka**. Odbourávání a opětná výstavba kosti se několikrát opakují, až vznikne tvarově a strukturálně definitivní **lamelární kost**. Tento děj považujeme za **sekundární osifikaci**.



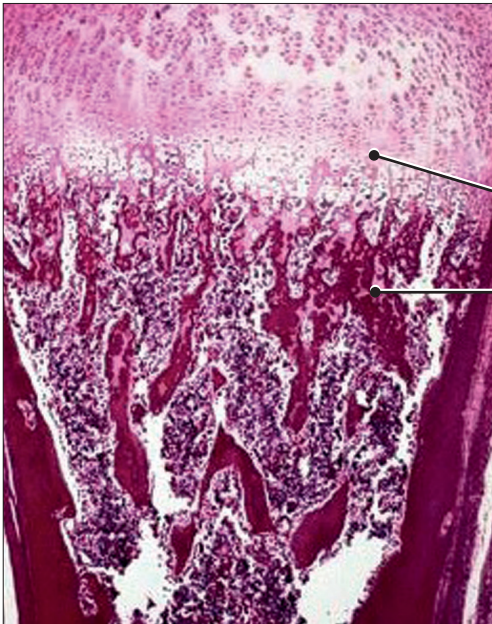
Celý proces tvorby primárních a sekundárních osifikačních center je sice v čase poměrně **variabilní proces**, ale procesuálně jde o sled biologických změn, které jsou vzácně stálé (podobné). Posouzení kostní zralosti postkraniálního skeletu, tzv. **kostního věku**, je všeobecně považováno za nejpřesnější metodu stanovení **biologického věku**. (Obr. 4.3.)

V textu na řadě míst používáme údaje o časové posloupnosti v dife-

Obr. 4.3. Kostní věk (metoda TW2, rtg snímek, zápěstních kostí dítěte 2,5 roku.

renciaci primárních a sekundárních osifikačních center, respektive o splývání jednotlivých partií osifikovaných kostí. V principu jde o značně variabilní proces, jehož dynamika není dána pouze vlastní biologickou podstatou osifikačního procesu a faktorů, které jej moderují, ale i metodologií, kterou k zachycení osifikačních jader in vivo použijeme (například sono → rentgen). Velké rozdíly v časových údajích, které mají svůj odraz v odborné literatuře, jsou i důsledkem meziregionální variability postupu osifikace (asijská → evropská populace) a mezigenerační variability. **Mezigenerační rozdíly** v časovém profilu osifikace jsou značné a prakticky velmi omezují klinické využití historické literatury. Za této situace bylo nutné definovat, které údaje přijmout jako relevantní. Vzhledem ke klinickému využití, vycházíme výhradně z rentgenových a sonografických údajů posledních deseti let, získaných u evropské a severoa-merické populace. V řadě konkrétních situací je velmi obtížné charakterizovat časový rozdíl v průběhu osifikačního procesu u mužů a u žen. Pokud jsou pro **pohlavní dimorfismus** osifikace relevantní údaje, jsou tyto rozdíly respektovány. Ve většině situací se předpokládá, že závislost osifikace a pohlaví je zanedbatelná nebo nebyla novějšími metodami (například volumetrií osifikačních jader) studována.

Proces tvarové i strukturální přestavby, remodelace kostí trvá celý život. (Obr. 4.4.)



Obr. 4.4. Strukturální přestavba kosti (SM, distální konec II. metakarpu, muž, 15 let): 1 – caput metacarpi, 2 – kostěný trámec.