

BIOLOGJA LEKARSKA

Wydawana pod kierunkiem Dr. S. OTOLSKIEGO

Rok XIV. — Nr. 7

Wrzesień 1935

O NIEKTÓRYCH WŁAŚCIWOŚCIACH FIZJOLOGICZNYCH I FIZYKO - CHEMICZNYCH HORMONU PŁCIOWEGO ŻEŃSKIEGO

podał

MICHAŁ GEDROYĆ.

Jednym z dokładniej poznanych hormonów pod względem działania fizjologicznego i morfogenetycznego jest hormon żeński, noszący nazwę folikuliny (estryny). Hormon ten otrzymano w kilku postaciach krystalicznych, w pewnej zresztą zależności od surowca i stosowanej w przeróbce metody. Z chwilą otrzymania hormonu czystego, krystalicznego, organoterapia i w tym wypadku mogła przystąpić do jakościowego, a co ważniejsze ilościowego ujęcia leczenia zaburzeń płciowych żeńskich. Wykrycie hormonu płciowego żeńskiego nie tylko we właściwych gruczołach płciowych, ale również w płynach ustrojowych pozwoliło dłaagnostyce zaburzeń hormonalnych uzyskać szersze podstawy kliniczne, dla których duże znaczenie posiada określenie ilości folikuliny, zawartej przedewszystkiem w moczu lub krwi kobiet, i to zarówno w stanach normalnych, w czasie ciąży i w czasie cyklu menstrualnego, wreszcie w stanach patologicznych. Na ilości zaś folikuliny, pojawiającej się w ustroju i będącej jej funkcjonalnym wykładnikiem, wpływa zarówno niedomoga gruczołów płciowych jak i ich przerost, ciąża, kastracja, stany pokwitania i przekwitania, guzy i nowotwory, stosunek do niektórych innych gruczołów wewnętrznego wydzielania, wreszcie witamin. Dojrzewanie jaja w jajniku zbiega się z okresem wytwarzaniem hormonów jajnikowych, których celem jest stworzenie warunków pozwalających na przyjęcie i zagnieżdżenie się jaja w macicy. Ze wzrostem więc jaja pojawia się w pę-

cherzykach większa ilość folikuliny, która oddawana do płynów ustrojowych powoduje wzrost i przekrwienie macicy, pobudzając zresztą cały system rodny wraz z drugorzędnymi cechami płciowymi do wytworzenia zmian, które obejmujemy nazwą rui. Stan ten osiąga punkt kulminacyjny tuż przed pęknięciem pęcherzyka. Folikulina zatem przed miesiączkowaniem wywołuje przerost macicy oraz przekrwienie jej ścian z jednoczesnym rozrostem nabłonka śluzówki macicy (endometrium).

Sama jednak folikulina nie wywołuje tych zmian, noszących ogólnie miano okresu przedmiesiączkowego, względnie przedciążowego. Celem pełnego przekształcenia śluzówki macicy, niezbędne jest działanie drugiego hormonu płciowego żeńskiego, zwanego luteiną, który powstaje z chwilą pęknięcia pęcherzyka. Należy zaznaczyć, że luteina sama przez się również nie posiada własności przekształcenia macicy i wywołania przekrwienia endometrium. Do wywołania powyższych zmian potrzebne jest uprzednie działanie folikuliny, która niejako uczula śluzówkę macicy i czyni ją bardziej podatną na wpływy luteiny. Obydwa hormony uzupełniają się więc wzajemnie. Ta zasada okresowego cyklu owulacyjnego odnosi się do wszystkich zwierząt ssących, przyczem podlega ona jeszcze nadrzędnemu i regulującemu działaniu przysadki przedniej. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że zmiany występujące pod działaniem luteiny można wywołać również w pewnych warunkach, przy pomocy większych dawek hormonu przedniej przysadki mózgowej. U naczelných (Primates) folikulina może wywołać miesiączkowanie, jednak nie stwierdzono zmian w śluzówce macicy. Wynika stąd, że krwawienia maciczne występujące po podaniu folikuliny nie są prawdziwymi krwawieniami miesięcznymi, lecz krwawieniami rzekomymi. Połowiczne to działanie folikuliny, nawet przy stosowaniu dużych dawek potwierdzają badania doświadczalne dokonane nie tylko na małpach, ale i spostrzeżenia kliniczne u kobiet kastrowanych.

Clauberg¹⁾ analizując histologicznie budowę macicy rozdziela ją na dwie fazy: 1) (wzrostową) stadium proliferationis, stojące wyłącznie pod wpływem folikuliny i 2) stadium transfor-

1) Clauberg. Die Weiblichen Sexualhormone. Berlin 1933.

mationis, względnie secretionis, zależne od hormonu corpus luteum. Tylko więc luteina łącznie z folikulina stwarzają warunki dla ciąży. Jeżeli zaś jajo nie zostanie zapłodnione, ulegający zanikowi corpus luteum prowadzi do zrzucenia endometrium, a zatem do właściwej menstruacji. W konsekwencji zatem rozróżnia Clauber g słusznie krwawienia pęcherzykowe i krwawienia lutealne. Pierwsze byłyby rzekomemi, drugie właściwemi.

Zadziwić jednak może, że folikulina nie wykazuje działania pobudzającego na rozwój jajników, gdy na drugorzędne cechy płciowe, więc macicę przede wszystkim, działa morfogenetycznie bardzo silnie. Odnosi się wrażenie, że folikulina neutralizuje wpływ gonodotropowy hormonu przedniej przysadki mózgowej. Być może, że folikulinemja powoduje zmniejszone wydzielanie się tego hormonu. Wynikałoby stąd, że hypofunkcji jajników nie należy leczyć podawaniem samej tylko folikulin. Jajniki wydzielają niewielkie zaledwie ilości folikulin. Duża jej ilość występuje w ustroju w okresie ciąży, kiedy hormon ten jest wydzielany przez łożysko. Zwiększone wydzielanie folikulin w tym okresie ma na celu wywołanie przekrwienia macicy przy rozwijającej się ciąży.

Folikulina posiada właściwości poronne. W ustroju jednak ciążnym jest ten jej wpływ neutralizowany przez luteinę.

W ostatnich chwilach przed porodem ilość luteiny w ustroju matki zmniejsza się znacznie, zwiększa się natomiast ilość folikulin. Być może, że sam poród jest następstwem załamania się równowagi luteinowo-folikulinowej.

Folikulina wywołuje przerost sutek, wstrzymuje jednak raczej wydzielanie mleka, gdyż jak stwierdzono, wprowadzona w dużych ilościach działa hamująco na prolaktynę, hormon przedniej przysadki mózgowej, pobudzający wydzielanie mleka.²⁾

Działanie troficzne folikulin przejawia się jeszcze w innych kierunkach, przyspieszając dojrzewanie płciowe, objawiające się nazewnątrż wzrostem owłosienia na łonie, rozwojem sutek, rozrostem macicy i pochwy oraz rozwojem innych wtórnych cech płciowych.

²⁾ Fellner: *Klin. Wschr.* 1164, 1931; *Jongh Nederl. Tijdschr. Geneesk* 2148, 1933 i in.

Jeżeli folikulina posiada właściwości pobudzania do rozwoju drugorzędnych znamion płciowych ustroju niedojrzałego, bez dobrze rozwiniętego jajnika własnego, posiada również działalność restytucyjną wobec ustroju starczego, którego jajniki już nie działają. I w tym wypadku folikulina pobudza do rozwoju macicę i pochwę, które uległy atrofii. Ta reaktywacja odnosi się według Steinach'a i do innych tkanek ustroju, przyczem występuje lepsze ukrwienie tkanek, powrót uwłosienia na miejscach wyliniałych, wzrost, względnie nawrót sił nerwowych. Steinach³⁾ sądzi nawet, że następuje regeneracja jajników. Wyżej jednak zauważyliśmy, że folikulina niema wpływu na rozwój jajników. Steinach tłumaczy taką regenerację reaktywacją starczego płata przedniego przysadki mózgowej.

Niezmiernie ciekawy wpływ dużych dawek folikuliny spostrzega się u samców. Stwierdza się feminizację ustroju, objawiającą się częściowym zanikiem jąder i pęcherzyków nasiennych, a z tem i innych drugorzędnych cech płciowych, zmianą uwłosienia lub upierzenia, rozrostem sutek, zmianą głosu i t. p. Należą tutaj przedewszystkiem badania nad maskulinizacją i feminizacją ustroju zwierzęcego, przeprowadzone swojego czasu przez Steinach'a.

Dzisiaj jednak już o tym antagonizmie gruczołów żeńskich i męskich względnie ich hormonów nie mówimy. Naodwrot wiemy, że ustrój zwierzęcy (i ludzki też) wytwarza obydwie hormony. Wiemy, że mocz ogiera zawiera mało hormonu męskiego, natomiast duże ilości folikuliny, większe niejednokrotnie, aniżeli mocz kłaczy żrebnych. W ubiegłym roku pisząc o hormonie męskim mieliśmy sposobność zauważyć, że to współistnienie hormonalne nie jest bezcelowem, że hormon żeński w ustroju męskim i naodwrot męski w żeńskim spełnia jakąś określoną, może dzisiaj jeszcze niezupełnie jasną rolę.

Mnożą się jednak prace, które wykazują potrzebę dla ustroju, przynajmniej dla pewnych jego tkanek i hormonu płci przeciwnej. Fellner⁴⁾ stwierdzając, że mocz ciężarnych zawiera więcej hormonu męskiego, aniżeli mocz mężczyzn, dochodzi na

³⁾ Steinach. — *Akad. Anz.* Nr. 18, 1933.

⁴⁾ Fellner O. — *Zschr. ges. exp. Med.* 95, 373, 1935.

podstawie zmian w tkankach i narządach wywołanych przez hormon przeciwny, do wniosku, że dawne zapatrywanie o antagonizmie hormonalnym musi zostać zastąpione przez pojęcie synergizmu hormonów płciowych i gonad. To samo de Jongh⁵⁾ i inni.

Jak wykazały dotychczasowe badania, dodatnie działanie folikuliny stwierdza się w następujących zaburzeniach u kobiet:

1) przy zaniku macicy związanym z zaburzeniami menstruacyjnymi. Jeżeli jednak zanik ten jest wywołany niedomogą jajników lub przyczyna tkwi w niedorozwoju przysadki mózgowej, to terapia folikulinowa musi być uzupełniona wyciągami z łożyska lub przysadki mózgowej;

2) przy amenorrhoei spostrzeganej u kobiet kastrowanych lub w okresie przekwitania. W tych razach wywołanie miesiączki posiada duże znaczenie psychiczne. Jest to raczej pseudo-miesiączka wymagająca umiejętnego stosowania folikuliny zarówno co do ilości (dawki powinny być stosowane duże) jak i do czasu, aby pseudo-miesiączne krwawienia występowały w okresach w jakich występowały dawniej normalnie;

3) folikulina działa dodatnio na zwiększenie libido, a u samców zwiększa impotencję (?);

4) stwierdzono również dodatni wpływ folikuliny w niektórych chorobach skórnych jak impetigo herpetiformis, ekzema, acne, pruritus essentialis i t. p.;

5) w zaburzeniach psychicznych, klimakterycznych (neuralgia i inne psychozy);

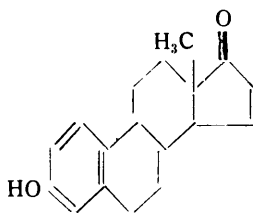
6) nie bez wpływu pozostaje folikulina na przemianę materii w ustroju, wreszcie jako czynnik działający farmakodynamicznie i energetycznie.

Pod względem fizycznym folikulina jest to biały, krystaliczny proszek, którego punkt topliwości wynosi 256, 2° C, kąt skręcania światła spolaryzowanego jest równy 162, 5°. Folikulina rozpuszcza się w eterze w stosunku 100 mg/l, w eterze i alkoholu 3—4 mg/l, w wodzie 7 mg/l. Folikulina rozpuszcza się dobrze w pirydynie, dioksanie i metyloglikolu. Krystalizuje w ukła-

⁵⁾ E. de Jongh. Arch. int. Physiol. 50, 348, 1935.

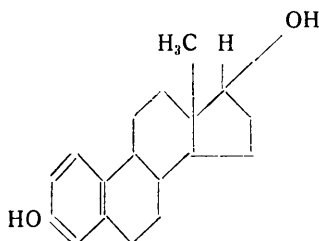
dzie rombowym, w temperaturze powyżej 80° C. w układzie jednokórnym.

Pod względem chemicznym folikulina należy do tej samej grupy związków co cholesteryna, kwasy żółciowe, ergosteryna i witamina D. Składa się ona z 4 skondensowanych pierścieni, 3 heksagonalnych o układzie fenantrenowym, oraz jednego pentagonalnego.



Folikulina.

Folikulina posiada dwa atomy tlenu, z których jeden jest fenolowy, a drugi ketonowy; znajdują się one na przeciwnych końcach cząsteczki. Związek ten daje dwie serie odpowiednich pochodnych fenolowych i ketonowych. Folikulina poddana redukcji w obecności katalizatora przechodzi w alkohol drugorzędowy: dwuhydrofolikulinę.



Dwuhydrofolikulina.

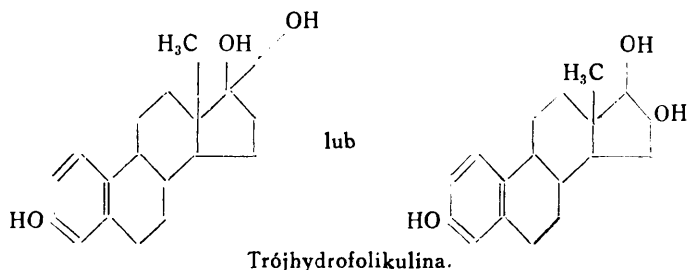
Przy dalszej redukcji folikulina przechodzi w trójhydrofolikulinę (ciało Marriana, teolol ⁶⁾), występującą obficie w moczu

⁶⁾ Marrian. — *Biochem. Journ.* 24, 435, 1930.

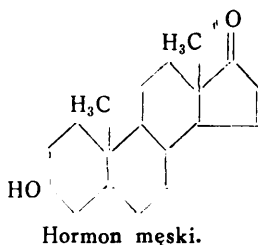
Butenandt i Marrian. — *Hoppe-Seyler's Z.* 200, 277, 1931.

Doisy - Thayer - Levin. — *Curtis: Proc. soc. exp. Biol. e. Med.* 28, 88, 1930.

kobiet ciężarnych. Ciało to daje się przeprowadzić, aczkolwiek opornie, z powrotem w folikulinę.

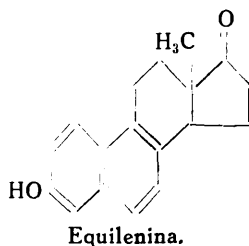
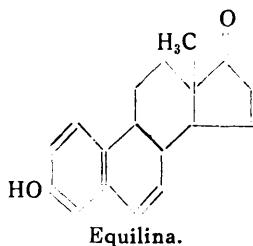


Przez uwodornienie pierścienia benzenowego folikuliny i wprowadzenie grupy metylowej, otrzymuje się ciało o właściwościach hormonu męskiego.



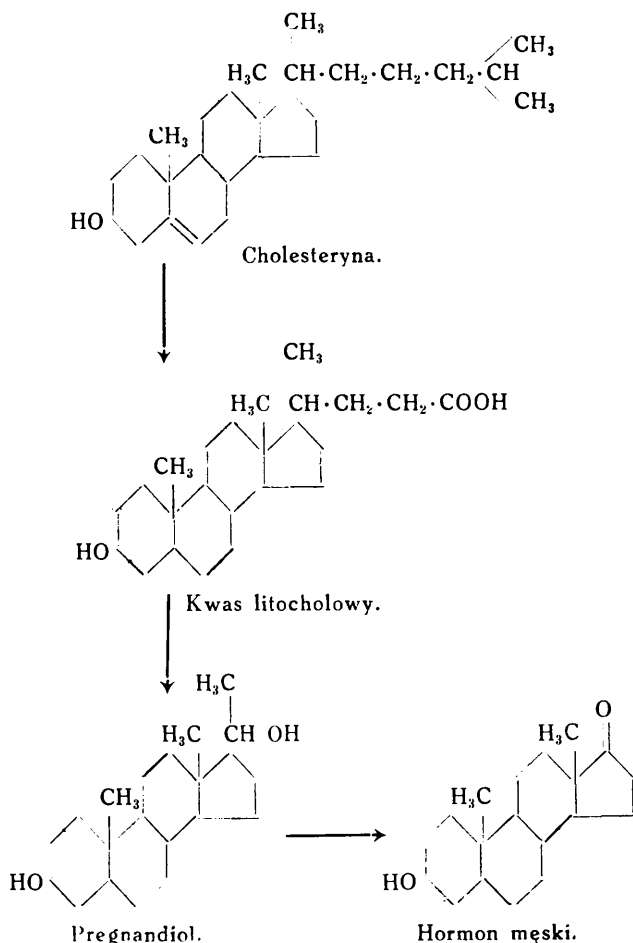
Nie jest więc wykluczone, że w ustroju jeden hormon przechodzi w drugi.

Z moczu żrebných klaczy otrzymano dwa związki o budowie zbliżonej do budowy folikuliny, t. zw. equilinę, posiadającą jedno podwójne wiązanie w pierścieniu sąsiadującym z pierścieniem benzenowym folikuliny, oraz equileninę⁷⁾ posiadającą dwa aromatyczne pierścienie:

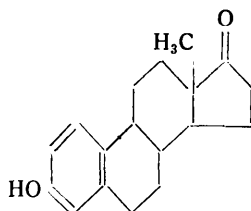


⁷⁾ Girard i współpracownicy. — *Compt. rend. Acad. Sci.* 194, 909, 1020, 1932; *ibidem* 195, 981, 1932.

Ciałem pierwotnem, z którego powstaje w ustroju folikulina jest prawdopodobnie cholesteryna. Traci ona najpierw łańcuch boczny z chwilą utworzenia się grupy ketonowej, potem następuje aromatyzacja jednego z pierścieni heksagonalnych i odłączenie grupy metylowej. Pogląd taki znajduje potwierdzenie przez znalezienie w moczu kobiet ciężarnych pregnandioli, będącego związkiem pośrednim, jakkolwiek ciało to jest obojętne pod wzgl. fizjologicznym⁸⁾).



⁸⁾ Marriani i Hasslewood. — *Biochem. Journ.* 26, 1227, 1932.

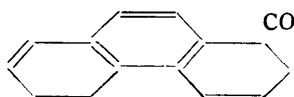


Folikulina

Zważywszy na trudności otrzymania syntetycznej folikuliny, głównie ze względu na możliwość istnienia licznych stereoizomerów⁹⁾, poczyniono szereg prób wśród związków o budowie zbliżonej do budowy folikuliny w celu znalezienia ciał o własnościach fizjologicznych zbliżonych do tego związku.

Wypróbowano więc w pierwszym rzędzie związki fenantrenowe.

Fenantren nie dał wyników dodatnich, natomiast 1-keto-1, 2, 3, 4 czterohydro-fenantren wykazał swoiste właściwości fizjologiczne¹⁰⁾.



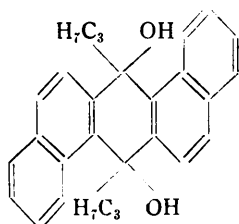
1-keto - 1, 2, 3, 4 czterohydro-fenantren.

Zbadano również właściwości fizjologiczne szeregu pochodnych 1, 2, 5, 6 dwubenzooantracenu.

Pochodne, częściowo uwodornione i zawierające grupy hydroksylowe, zwłaszcza pochodna grup dwupropylowa o budowie:

⁹⁾ Butenandt i Störmer. — *Hoppe-Seyler's Z.* 208, 129, 1932; Schwenk i Hildebrandt. — *Naturwiss.* 20, 658, 1932 i Butenandt synoptyczny referat, *Oppenheimers Handb. d. Biochemie, Erg. Werk.* I/1, 126, 1933.

¹⁰⁾ Związki te działają dopiero w dawkach stosunkowo olbrzymich 50—100 mg., niektóre zaś z nich wywołują u zwierząt raka. Cook, *Naturwiss.* 21, 222, 1933; *Proc. Roy. Soc.* 114, 272, 1934 i in.; Dodds. *Chem. a. Ind.* 287, 1933; Blum i Bergmann. *Schweiz. med. Wschr.* 1118. 1934.



wykazują wybitne właściwości fizjologiczne. Należy zaznaczyć, że analogiczna pochodna dwumetylowa jest z punktu widzenia fizjologicznego nieczynna, pochodna dwuetylowa — słabo czynna, dwupropylowa, jak to wyżej wspomniano, wykazuje dużą aktywność fizjologiczną, pochodna dwubutyłowa jest słabo aktywna, wreszcie pochodna dwuamylowa jest nieczynna pod względem fizjologicznym.

Badania powyższe wykazują, że działanie hormonalne nie jest związane z pewnym określonym związkiem i że właściwości jakie wykazuje odpowiedni hormon mogą być wywołane przez szereg innych związków o budowie zbliżonej, z których dopiero w ustroju powstaje prawdopodobnie właściwy hormon.

Działanie hormonalne związane jest razem z pewnym podstawowym układem budowy, obecnością określonej liczby wiązań podwójnych, oraz grup bieżunowych. Aktywność fizjologiczna ciał podobnych do folikuliny jest prawdopodobnie uwarunkowana obecnością w ich budowie chemicznego układu fenantrenowego (choć pewne wyjątki od tej reguły były spostrzegane), odpowiednim stanem nienasylenia cząsteczki, oraz obecnością grup bieżunowych. Najprawdopodobniej najważniejszą rolę odgrywa odpowiedni stan nienasylenia cząsteczki, gdyż badając działanie cholesteryny, ergosteryny, neoergosteryny, oraz witaminy D stwierdzono, że najsilniejsze działanie posiadała najbardziej nienasycona neoergosteryna.

Przed kilku laty w piśmiennictwie lekarskim pojawiły się prace, w których rozważano szereg związków chemicznych, mających jakoby właściwość wywoływania w żywym ustroju nowotworów. Ciałami temi były niektóre związki o pierścieniach skondensowanych, których obecność w ustroju normalnym zdawała się być wykluczona. Nowsze badania stwierdziły, że związ-

ki te posiadają bardzo zbliżoną budowę do folikuliny i ciał podobnie działających. Wykryto również związki, które działając z jednej strony podobnie do folikuliny, wywołują jednak w ustroju normalnym nowotwory. W tkankach i w płynach ustrojowych chorych na raka znaleziono dużą ilość ciał o działaniu podobnem do folikuliny.

Prace nad budową i syntezą folikuliny, androsteronu¹¹⁾, jak i innych ciał hormonalnych, postępują szybkim krokiem naprzód i należy się spodziewać w najbliższych czasach poważnych zdobyczy w tej dziedzinie.

Jak wspomnieliśmy na początku, otrzymano szereg krystalizatów z narządów płciowych ustroju żeńskiego i jego płynów o różnych nawet wzorach chemicznych, własnościach fizycznych i sile działania, których tutaj nie będziemy rozpatrywali, odsyłając do podstawowych prac Butenadta, Marrian'a, Girarda i innych. Nie od rzeczy tylko będzie zaznaczyć, że folikulina może nawet nie jest hormonem i tworem wyłącznie zwierzęcym, znajdujemy ją bowiem u zwierząt bezkręgowych, u roślin, w bakterjach, w wodach mineralnych, w węglu i nafcie. Zatem nazwa hormonu pęcherzykowego (folikuliny) jest właściwie nieodpowiednia i bardziej słuszną byłaby telikininy, teeliny, progynonu, estryny, a ogólnie hormonu rujowego. Hormon ten dostaje się do ustroju zwierzęcego również z pożywieniem, może w formie ostatecznej, może tylko w formie prohormonu, zostając w jego ośrodkach kumulacyjnych bądź syntetyzowany, bądź też częściowo magazynowany na podobieństwo niektórych witamin.

¹¹⁾ Ruzicka. Naturwiss. 44, 1935;
Ruzicka i współpracownicy Helvet. Chim. Acta, 17, 1407, 1934.



Neptal

ENERGICZNY
LEK

MOCZOPĘDNY

STOSUJE SIĘ PRZY
OBWODOWYCH I
WEWNĘTRZNYCH OBRZĘKACH NA TŁE
NIEDOMOGI SERCA LUB NEREK
Głębokie wstrzykiwania domięśniowe

Przem-Handl.Zakł.Chem.

Ludwik Spiess i syn

SP. AKC. WARSZAWA

ZAGADNIENIE OSTEOGENEZY NORMALNEJ I PATOLOGICZNEJ

podał

P. FLORENTIN.

Doktor Fil.

Profesor Histologii na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Nancy.

Szkielet kostny jest nabytkiem kręgowców. Stanowi on rusztowanie stałe, do którego są przyczepione składniki układu kurczliwego i ruchowego, a w swym układzie osiowym zabezpiecza narządy niezmiernie wrażliwe, układu nerwowego ośrodkowego.

Porównawcze badania kośćca wykazują kolejny rozwój, stopniowe ulepszanie się tkanki tworzącej rusztowanie. Na najniższym szczeblu kręgowców, u lancetnika, struna grzbietowa, pochodzenia endodermalnego, stanowi oś, do której przyczepiają się tkanki łączne, tworzące pierwotny kościec. Chrzątka, będąca pochodzenia mezenhymalnego (a więc mezodermalna) występuje dopiero u niższych ryb (kręgoustne). Chrzastkę tę spostrzega się początkowo w okolicy czaszkowo-oskrzelowej. Posiada ona własności przepajania się solami wapnia, lecz właściwie jest to jeszcze struna bardziej rozwinięta, stanowiąca podstawowy składnik szkieletu.

U chrząstkowatych chrzątka rozwija się w sposób nadmierny. Cały szkielet wewnętrzny składa się z tego ciała klejotwórczego i chrzęstnego, giętkiego i odpornego, które u osobników starszych ulega zwapnieniu, a nabiera twardości w miarę dojrzewania osobnika.

W tej właśnie grupie zwierząt występuje dopiero tkanka kostna. Początkowo zjawia się ona tylko w powłokach, pod postacią zębów, których podstawa, wgnieciona do skóry tworzy prawdziwą kość, rozwijającą się kosztem tkanki łącznej podskórnej. Zęby te, które w całości tworzą eksoszkieleł czyli szkielet powierzchniowy, znajduje się nie tylko na powierzchni ciała, lecz i w przedniej części przewodu pokarmowego, podczas gdy u innych grup znikają one z powierzchni powłok.

Ryby z gatunku kostnołuskich posiadają kościec chrząstkowy i kostny zupełnie rozwinięty, aczkolwiek posiadający budowę histologiczną nieco specjalną. W innych grupach, bardziej rozwiniętych jak ziemnowodne, jaszczurowce i ssawce stwierdza się stopniową zamianę chrząstki przez tkankę kostną. Chrząstka znika podczas osteogenezy, jednak stanowi ona pierwotne podłoże większości kości, zarówno kończyn jak i pasów barkowego i biodrowego. W następstwie zostają one zamienione przy pomocy bardzo złożonego procesu neoplastycznego. Niektóre z kości zachowują u wyższych kręgowców swe pochodzenie powierzchniowe i mogą być do pewnego stopnia porównane z pierwiastkami zewnętrznego szkieletu chrząstkowych. Będąc pochodzenia włóknikowego, biorą one początek ze skóry i tworzą kość metaplastyczną, mało rozpowszechnioną u ssaków, znajdującą się prawie wyłącznie w czaszce i w twarzy. W grupie tatou płytki skórne mogą być porównane do kostnych łusek skorupy helonidea.

Tkanka kostna jest więc produktem stopniowego udoskonalenia szkieletu. Rozwój tkanki stoi w związku z jej przystosowaniem. U istot żyjących w powietrzu, układ mięśniowy wymaga, dla otrzymania maximum efektu przy skurczu, rusztowania jednocześnie trwałego i lekkiego. Spostrzega się to u ptaków, u których budowa kostna jest złożona wskutek obecności jam pneumatycznych. Procesy, które prowadzą do tego, że masa mezenchymy lub chrząstki przemienia się na tkankę kostną; procesy które rozwijają się między sobą podczas ontogenezy były szczegółowo badane pod względem histologicznym. Odnosi się wrażenie, że już nic nowego nie można wprowadzić do tego zagadnienia.

Wprawdzie badania morfologiczne już wszystko opisały, to jednak mechanizm oraz przyczyny kostnienia dotychczas stanowią dwie niewiadome tego zagadnienia złożonego, wywołują-

cego wśród badaczy żywe dyskusje. Wynika stąd, że zagadnienie kostnienia zasługuje na bliższe zbadanie. Zdaniem naszym ciekawe będzie zapoznanie czytelnika z poglądem ogólnym i podkreślenie tych części zagadnienia, które posiadają pewną wartość dla lekarza.

RÓŻNE TYPY OSYFIKACJI.

Dawna anatomja zna jedynie kostnienie tkanek chrzęstnych. Jednak Nesbitt wykazał w roku 1753, że prawie wszystkie kości czaszki nie są uprzednio chrzęstne. Duhamel (1739) w swych doświadczeniach, do dzisiaj uważanych za klasyczne wykazał, że trzon długich kości tworzy się niezależnie od chręści, przez odkładanie się warstw, pochodzących od tkanki otaczającej. Pomimo badań H. Müllera, Köllikera, Olliera, Maiera, Gegenbaura, zdania histologów są podzielone między dwie teorie: teoria *metaplastyczna*, która przychyliła się do bezpośredniej przemiany tkanki włóknikowej lub chrzęstnej na tkankę kostną i teoria *neoplastyczna*, według której pierwotny model bezpośrednio skostniały w pierwszym okresie ulega zniszczeniu i w drugim okresie jest zamieniony przez kość pochodzenia łącznego. Należą tu kości sklepienia czaszki, twarzy, szczęki i środkowej części obojczyków. Kości te tworzą się w tkance łącznej mniej lub więcej zróżniczkowanej przez proces metaplastazji. Inne kości są uprzednio jakby naszkicowane przez tkankę chrzęstną, która tworzy model procesu kostro-twórczego. Ten rodzaj kostnienia zwany „enchondralnym”, gdyż rozwija się on wewnątrz odlewu chrzęstnego, nie jest metaplastazją chrząstki. Rozwój ten przebiega przez kilka okresów. Zarys chrząstkowy jest stopniowo wsysany, zastąpiony przez model kostny, rozwijający się wokoło i wewnątrz, dzięki aktywności okostnej oraz pierwiastków komórkowych, należących do szpiku kostnego.

Szczegółowe badania osteogenezy różnych odmian kości ustaliło, że wszystkie kości, niezależnie od tego czy posiadają uprzednio model tkankowy lub chrzęstny, kształtują się podczas rozwoju oraz w ciągu dalszego życia jednostki. Ostatecznie pozostają nieznaczące tylko resztki pierwotnego podłoża kości, które

przetrwały przez pewien okres czasu jako resztki histologiczne (włókna Sharpey, bezpośrednie włókna chondroidalne). Tkanka kostna występuje jako element bardzo zmienny. Tkanka kostna zniszczona w pewnym miejscu kości odnawia się w innych miejscach i to w ciągu dłuższego czasu życia. Przemiany, którym ulega kość aż do chwili kiedy uzyska ona tak zwaną budowę równowagi, zastosowaną do warunków mechanicznych i fizjologicznych wymaganych, są pod wpływem bezpośrednim naczyń krwionośnych i komórek szpiku kostnego, które występują jako pierwiastki najbardziej aktywne w osteogenezie.

Niezmierzalna plastyczność tkanki kostnej mniej lub więcej utajona u osobników dorosłych, pokrewna z mezenchymą, wyjaśnia możliwość renowacji i repartycji w przypadkach patologicznych (złamania, ubytki ciała). Własności ekspansji i narastania kości, kierowane normalnie, a hamowane przez czynniki regulujące, nerwowe lub humoralne, są jeszcze niezbadane.

Zagadnienie kostnienia występuje jako zjawisko niezmiernie złożone, dające się wytłumaczyć do pewnego stopnia przy pomocy histologii, lecz wyraźnie przekraczające ramy tej nauki. Zagadnienie to nie może być rozwiązane logicznie, lecz jedynie oświetlone przy pomocy badań fizjologicznych, będących niezbędnym uzupełnieniem inwestygacji morfologicznej. Tem samym zagadnienie kostnienia zahacza biologję ogólną. Badania te, wywołujące szereg ciekawych wniosków, posiadają kilka punktów ostatecznie zdobytych, które postaramy się w następnej części niniejszej pracy oświetlić w ogólnych zarysach.

Rozdział I.

OSYFIKACJA NORMALNA.

I.

Mechanizm osyfikacji.

A. Osyfikacja u niższych kręgowców.

Na początku zapoznamy się z kilkoma wiadomościami, dotyczącymi procesu kostnienia u zimnokrwistych kręgowców. Zjawiska jakie występują podczas osteogenezy przechodzą bardzo

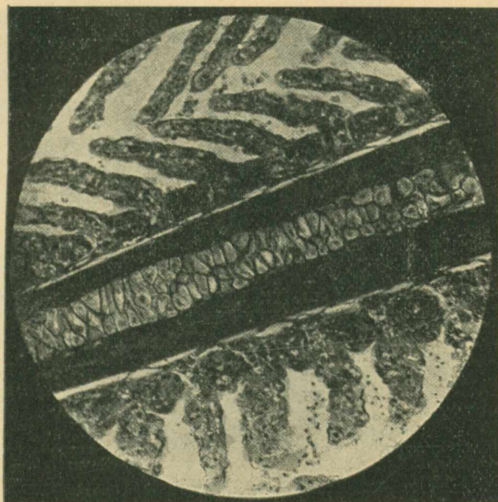
często od prostych do złożonych, przyczem stają się bardziej złożone w grupach bardziej rozwiniętych, stojących na wyższym szczeblu rozwoju. W odniesieniu do rozwoju tkanki kostnej posiadamy już pewną ilość dokładnych prac histologicznych, które w tej dziedzinie zostały dokonane i z którymi zapoznamy się pobieżnie, zanim przystąpimy do badań nad osteogenezą u ssaków. Krótki ten przegląd posłuży nam do zastanowienia się nad niektórymi argumentami, przemawiającymi na korzyść pewnych teorii, starających się wyłumaczyć mechanizm osteogenezy. U ryb chrząstkowatych tkanka kostna występuje, jak to wyżej podawaliśmy, jedynie w zewnętrznych częściach kośćca, oraz w zębach, które wyściełają przednią część przewodu pokarmowego. Na wysokości płytek podstawowych zębów (skórnych i gębowo - przełykowych) uwidocznia się zróżniczkowanie tkanki klejorodnej i zwapniałej, wykazujące duże podobieństwo z tkanką kostną, spotykaną u wyższych kręgowców. Przez swe cechy histologiczne może być ona porównana z cementem, pokrywającym korzenie zębów trzonowych. Należy podkreślić, że przejście od cementu płytki podstawowej do szkliwa jest łagodne. Komórki dentyiny i komórki kostnotwórcze, według K l a a t s c h a posiadają pewne powinowactwo i dlatego autor ten nazywa komórki powyższe *skleroblastami*. Nazwa ta została uznana przez P r e n a n t a w jego podręczniku histologii. Podczas następczego rozwoju obu tych tkanek, można zauważyć zróżniczkowanie z jednej strony odontoblastów, zawsze będących nazewnątrż w odniesieniu do zwapniałej dentyiny, z włóknami T o m e s a zanurzonemi w zębienie, z drugiej zaś strony osteocytów, lub cementoblastów, znajdujących się wewnątrz kości cementowej, posiadających odgałęzienia cytoplasmatyczne, rozchodzące się promienisto i posiadające drobne rozgałęzienia. Tkanka kostna podstawowej płytki rozwija się w skórze, w warstwie naskórka przez metaplazję kleiny dermicznej, która wytwarzając włókienka, przyczynia się do stworzenia pasemek kierunkowych dla przyszłego kostnienia. Stałe komórki tkanki łącznej grupują się na powierzchni przewodów kostnych pierwotnych, przyjmując nowe cechy histologiczne. Są to *osteoblasty*, komórki, które w następstwie zginą w przeważającej ilości, lecz

niektóre z nich zostaną włączone do substancji kostnej, która jakgdyby rozwijała się wokół tych komórek.

W dalszym ciągu powrócimy jeszcze do tych „kostno-twórczych komórek”, które zawsze znajduje się w zarysach kostnych. U ryb teleostena, dokładnie zbadanych przez Stephana, spostrzega się kilka odmian kostnienia, które można stwierdzić w różnych częściach kości.

Kostnienie w tkance włóknistej rozwija się w sposób bardzo bujny u ryb kostnych. W tej grupie kręgowców jest to najczęściej spostrzegany proces osteogenezy. Większość kości rozwija się wokół struny grzbietowej (kręgosłupa), lub też powyżej perichondru lub w pewnej odległości od niego, bardziej nazewnątrz. Człony kręgów ulegają stałemu kostnieniu, tak jak kość na podkładzie włóknistym. Przy pomocy bezpośredniej metaplasji otoczek włóknikowych perichondarnych, cylindrycznych, o przekroju stopniowo zwiększającym się. Stwierdza się, że stałe komórki tych pochewek otaczają się stopniowo kapsułami, poczem zostają włączone do masy włóknikowej zwapniałej, która z wolna ulega stężeniu wokół tych komórek. Duża ilość kości czaszkowych rozwija się wewnątrz tkanki łącznej włóknikowej, która następnie ulega stopniowemu zwapnieniu. W powyższym procesie kostnienia, w środowisku kleiny zwraca uwagę bardzo mała ilość naczyń krwionośnych. Odnosi się wrażenie, że nie odgrywają one roli aktywnej w procesie osteogenezy, co jednak stwierdza się u gatunków wyższych. Zjawisko metaplasji występuje wolno, budząc wątpliwość w udział komórek stałych tkanki łącznej, które będąc stopniowo otaczane substancją wapniejącą, zrzadka tylko zmieniają swą budowę. Badania histologiczne nie wykazują żadnej czynności wydzielniczej stałych komórek tkanki łącznej, które nie można nazwać osteoblastami. Rola prawie wyłączna komórek mezenhymalnych, zbliżonych do kości w momencie jej tworzenia się, a przypisywana przez klasyków, jest wątpliwa. Bardzo często spostrzega się podczas rozwoju tkanki kostnej w podłożu kleinowym u ryb, że te tak zwane osteoblasty są bardzo odsunięte od kości w okresie jej tworzenia się, tak jakgdyby brały udział jedynie pośrednio w wytwarzaniu się tej nowej substancji. W licznych przypadkach substancja kostna bierze początek w zarysach kleiny, lecz nigdy nie wchłania komórek stałych. Tkanka bezkomórko-

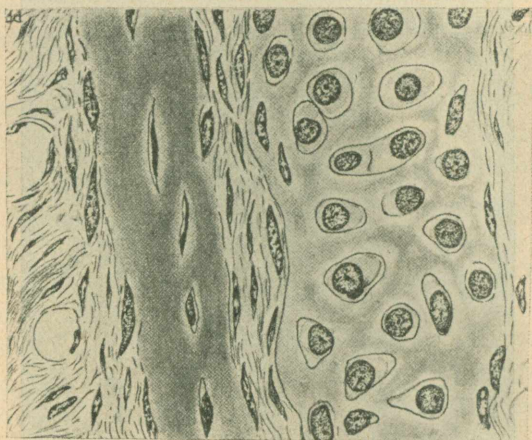
wa, składająca się na przeważającą część zwapnionych części układu teleostenes została nazwana osteoidalną, dla odróżnienia od tkanki kostnej, we właściwym tego słowa znaczeniu, zawsze zawierającej komórki otoczkowe. Wreszcie spostrzega się również u teleostenes proces kostnienia przez metaplazję chrząstki. Łuki skrzelowe, w przeważającej ilości cyprynidea i solmonidea składają się przedewszystkiem z bardzo prostej tkanki chrzęstnej, zwanej chrząstką o podłożu otoczkowym. Łu-



Ryc. 1. Błazka branchjalna ryb kostnołuskich. Kościec chrząstkowy ośrodkowy przechodzący na końcach w budowę kostną. Promień branchjalny *Salmo irideus*. Pow. 250 krotne.

ki te chrzęstne mogą w każdej chwili nabrać cech tkanki kostnej (Ryc. 1) przez zwapnienie. Komórki stają się rzadsze i w miarę zbliżania się do powierzchni łuku skrzelowego, będącego w stanie zwapnienia, zlewają się z komórkami spłaszczonymi perychondru, który staje się prawdziwą okostną. Ta specjalna odmiana kostnienia została nazwana przez Stephana kostnieniem mieszanem, gdyż w tych razach są bardzo ściśle ze sobą zmieszane tkanka kostna i tkanka chrzęstna. Jest to w ścisłym tego słowa znaczeniu kostnienie endochondralne. Tkanka pierwotna, chrzęstna, ustępuje miejsca tkance kostnej, bez podsta-

wienia, na drodze czystej metaplazji. Kostnienie części chrzęstnych niezawsze rozwija się w ten sposób u ryb. W wielu przypadkach chrząstka pokrywa się cienką błoną kości, pochodzenia okostnowego, poczem znika, pozostawiając na swem miejscu jamę szpikową, w której można rozróżnić niekiedy, lecz niezawsze, warstewki kości enchondralnej, jak to ma miejsce u ssaków. Poza niewielkimi zmianami w szczegółach, proces ten jest zbliżony do procesu jaki dalej opisywany będzie u kręgowców wyższych.



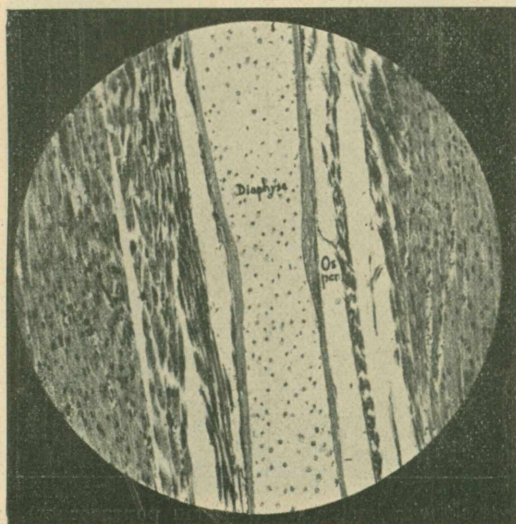
Ryc. 2. Zastąpienie kością kostnego w czaszce chrzęstnej u jaszczurek. Występowanie zarysu kostnego w tkance łącznej, otaczającej chrzęstną torebkę uszną. Zalążek *Lacerta stirpium*. Pow. 900 krotne. Bouin, Hematoksylina żelazowa. Zielone światło.

Przeważająca część jednostek kostnych tworzy się kosztem okostnej. Pierwotna cząstka bierze udział jedynie jako model, wokoło którego odkładają się pierwsze warstwy kości rozwiniętej na podłożu włóknikowem okostnej.

U żab i gadów części kostne, biorą początek, tak jak i w przypadkach poprzednich, w tkance łącznej lub też w zetknięciu się z częścią chrzęstną. Kości pochodzenia łączno-tkankowego spotyka się w dużej ilości. Występują one najczęściej w pobliżu szkieletu chrzęstnego, który w następstwie ginie. Tak na przykład na miejsce chrzęstnej czaszki zarodka powstaje w następstwie czaszka kostna (Ryc. 2), która zamienia pierwszą, wprowadzie niecał-

kowicie, lecz w dużej mierze, niekiedy w dość dużej odległości od szkieletu chrzęstnego. Chrzątka nie bierze udziału ani przez swą tkankę, ani przez swoją ochrzęstną, w procesie kostnotwórczym.

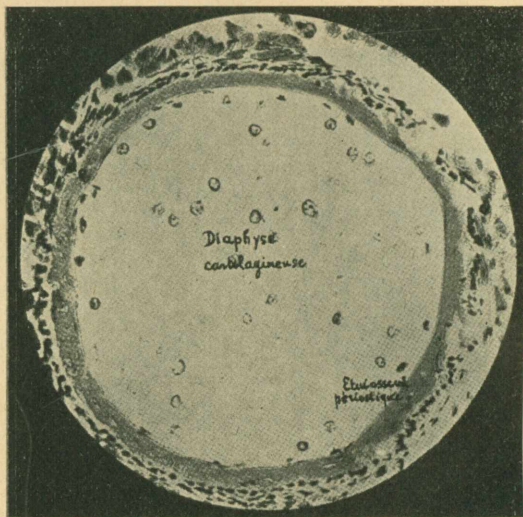
Pierwsze zaczątki kości kończyn występują pod postacią futralika kostnego, przytrzonowego, który przez dłuższy czas jest otoczony szkieletem pierwotnym chrzęstnym (Ryc. 3 i 4). U żab i gadów jama szpikowa powstaje wolno, wskutek wdar-



Ryc. 3. Pierwotne kostnienie trzonu kości u żaby. (*Bombinator pachypus*) Pierwotna kość okostnowa otacza trzon chrzęstkowy nakszałt skówki, rozszerzając się do nasad. Pow. 90 krotne.

cia się do zaczątku chrzęstnego naczyń, pochodzących z okostnej, które przebijają trzon w jego części środkowej. Endotelium tych naczyń posiada energiczne własności osteoklastyczne. Chrzątka znika i jest zastąpiona przez unaczyniony szpik, tak że jama szpiku rozszerza się do nasad, które przez długi czas nie ulegają skostnieniu. Zakończenia jamy szpikowej są ograniczone dwiema cienkimi warstwami chrzątki przerośniętej i zwapniałej. Warstewki kości enchondralnej, które w tym miejscu są bardzo rozwinięte u ssaków, nieobecne są u ziemnowodnych

płazów (Ryc. 5), bardzo nieznaczne, a nawet nieobecne u gadów (Ryc. 6). Tym razem jest to również kość okostnowa, która rozrastając się przez nawarstwianie zewnętrzne, tworzy wreszcie trzon kości (Ryc. 7). Dwie nasady są utworzone z chrząstki zwapniałej i niekiedy kość pochodzenia szpikowego, rozwijająca się na powierzchni warstewek chrzęstnych, zachowanych przy procesie osteolitycznym (Rys. 8). U dużych gadów jak chelonidea i krokodyle, zwarte warstwy kości okostnej



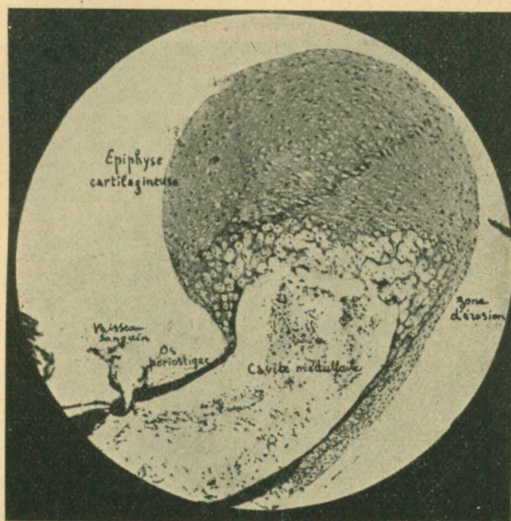
Ryc. 4. Trzonowa skówka kostna w przecięciu poprzecznym, u żaby (*Bombinator pachypus*). Zachowanie chrząstki trzonu. Pow. 120 krotne.

trzonu ulegają zmianom pod wpływem naczyń pochodzenia szpikowego, które żłobią rowki w następstwie podłużnymi kanałami Haversa (Ryc. 9), niezbyt licznymi i posiadającymi jedną tylko warstwę perimedularną.

B. Kostnienie u wyższych kręgowców.

U ptaków i ssaków spotyka się dwa powyższe typy kostnienia. Jednak kości pochodzenia wyłącznie łączno-tkankowego spotyka się daleko rzadziej niż w grupach wyżej opisanych. Za wyjątkiem kości czaszki i twarzy, przeważająca część szkieletu w procesie kostnienia jest poprzedzona zarysem chrzęstnym.

Kości które się tworzą, nie powstają kosztem tego wzorca, lecz na ich powierzchni, bez współudziału chrząstki w tworzeniu się kości. U ssaków rozróżniamy cztery rodzaje kostnienia: 1^o — *Kostnienie na podłożu łączno-tkankowym* (mezenchymalnym lub włóknikowym) zwane kostnieniem metaplastycznym; 2^o — Kostnienie *enchondralne*, które powstaje wewnątrz wzorca, zwłaszcza u zarodków i młodych jednostek w dwóch zakończeniach

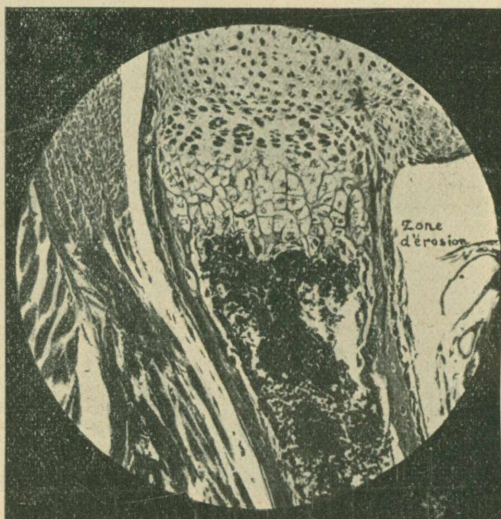


Ryc. 5. Kostnienie kości udowej (dolnej nasady) u żaby. Trzon jest oddzielony chrzęstną nasadą. Nie ma kości enchondralnej w miejscu nadżerki. Pow. 80 krotne.

jamy szpikowej, oraz w jamach kości gąbczastych w nasadach; kostnienie to nosi nazwę również kostnienia neoplastycznego. 3^o — Kostnienie *perichondralne*, które jest odmianą pierwszego rodzaju, spostrzegane przy kostnieniu długich kości i kręgowców niższych. 4^o — Kostnienie *medularne* lub *hawersowe*, neoplastyczne jak drugi rodzaj, występujące później podczas tworzenia się kończyny. Składniki osteogenetyczne pochodzą w tych razach od szpiku kostnego. Tę ostatnią odmianę, która jest procesem przemiany, spotyka się nie tylko u młodych jednostek, lecz może występować i u istot starszych, podczas długiego okresu ich życia.

1. Kostnienie długich kości.

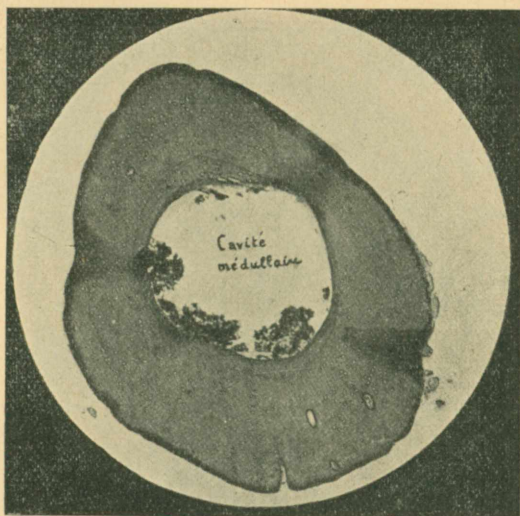
Rozpatrzmy różne okresy kostnienia długiej kości u ssaków. Zarys chrząstkowy kończyny występuje jako niewielka ilość masy chrzęstnawej, którą odgranicza od tkanki otaczającej kondensacja mezenchymatyczna: tak zwany *perychondr* lub ochręstna. W pierwszym okresie procesu kostnienia stwierdza się pewne zmiany w budowie chrząstki przyszłego trzonu kostnego. Chon-



Ryc. 6. Kostnienie kości udowej u jaszczurki. Warstwa nadzórki bez śladów kości enchondralnej. Trzon jest utworzony z walca okostnowego. Pow. 80 krotne.

droblasty wypełniają substancję zasadniczą, która ulega rozrzedzeniu. Komórki chrzęstne brzękną, przyjmują wygląd komórek przerośniętych, jednocześnie robią wrażenie, że żywotność ich jest mniejsza. Zjawiska rozmnażania nie stwierdza się. W tym samym czasie sole wapniowe nasycają chrząstkę, która staje się nieprzezroczystą, mocniej barwi się barwnikami zasadowymi. Warstwa ta, której obraz zmienił się na równi ze składem chemicznym, nosi nazwę punktu kostnienia trzonu. Ukazanie się tego punktu w niektórych kończynach jest bardzo wczesne (u człowieka w szóstym tygodniu życia zarodkowego

w trzonie kości udowej)). Wystąpienie punktu kostnienia zbiega się prawie z pokazaniem się pierwszej płytki kostnej podochrzęstnej, która otacza środkową część trzonu nakształt skówki szklistej. Płytką tą rozszerza się wzdłuż i zwiększa swą grubość, tworząc w krótkim czasie rodzaj futeralika kostnego podochrzęstnego, uciskającego chrząstkę trzonową. Podobne jest to do zjawiska, jakie się widzi na kończynach żab w chwili kiedy pojawiają się łapki u kijanki. Płytką kostną posiada naczynia

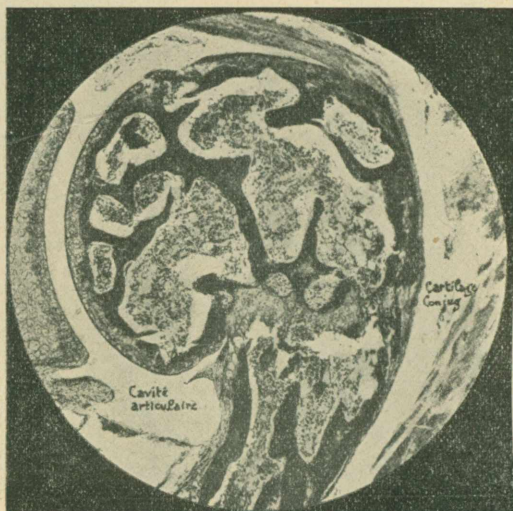


Ryc. 7. Trzon kości udowej dorosłej żaby. Kość trzonowa powstała kosztem aktywności okostnej. Brak wpływu układu Haversa. Pow. 40 krotne.

krwionośne, które przenikają aż do granicy między trzonem a nasadą. Naczynia te otoczone są masą bardziej lub mniej gęstych komórek mezenchymalnych, które nabierają nowych cech (osteoblasty) i które są w ścisłej łączności z cienką płytką kostną. Pewna ilość tych komórek jest otoczona nowo utworzoną substancją kostną, tworząc osteocyty. Z chwilą kiedy pierścień kostny nabierze pewnej objętości, naczynia krwionośne biegnące od ochrzęstnej (które teraz już można nazwać okostną) przedostają się do chrząstki trzonu. Razem z naczyniami przenikają również komórki błony zewnętrznej (adventicia), które posiadają własności chondrolityczne, narówni z komórkami endotelium na-

czyniowego. Niektóre z nich przyjmują postać małych plasmod, które w zetknięciu się wywołują postępujące zniszczenie chrząstki osiowej. Jama szpikowa zwiększa się, zawiera ona oprócz naczyń i komórek, masy mniej lub więcej sformowane zwapniałej chrząstki, jeszcze nie wessanej oraz resztki komórek, które są wolnymi chondrocytami (Ryc. 10).

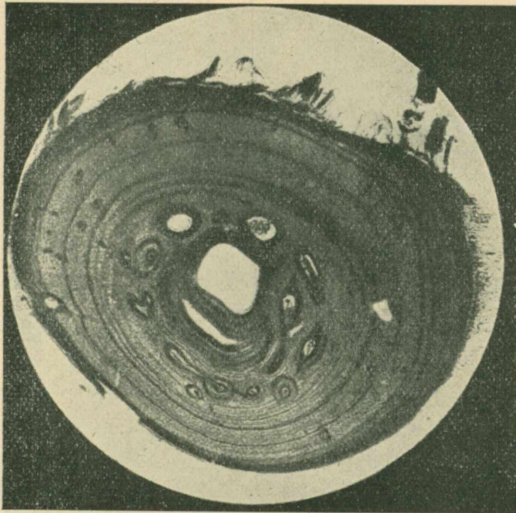
Pierwszy ten okres kostnienia długich kości, został nazwany przez klasyków *pierwotnem kostnieniem okostnowem*. W miarę



Ryc. 8. Kostnienie kości udowej u gadów (*Lacerta Vivipara*). Trzon kostnieje kosztem okostnej; Nasady — sposobem enchondralnym. Przetrawianie cienkiej chrząstki rozrostowej i chrząstki zasklepiającej. Pow. 80 krotne.

jak pogłębia się jama trzonu, rozszerza się kość okostnowa pierwotna, przekraczając niekiedy warstwę trzonowo-nasadową, zajęta przez chrząstkę i noszącą miano *chrząstki rozrodczej*. Według klasyków chrząstka ta odgrywa bardzo ważną rolę, gdyż dzięki tej warstwie, kończyna chrzęstna rozrasta się wzdłuż. Na tym poziomie znajdują się komórki w stanie podziału pośredniego (potwierdzone przez Dubreuila w roku 1934). W tem miejscu można stwierdzić rozrost śródmiażdżowy podstawowej tkanki. Podział komórkowy dokonywa się we wszystkich komórkach w jednym kierunku, (osie wrzecionek mitozy

przebiegają równolegle do osi trzonu). W następstwie takiego podziału, następuje rozrost wzoru chrzęstnego tylko w kierunku podłużnym. Jama szpikowa, która pogłębia się i rozrasta się, kończy się w okolicy chrząstki rozrodczej i nigdy nie przekracza swej końcowej granicy. Jest to warstwa erozyjna, która rozwija się stopniowo w kierunku nasady, podczas gdy substancja chrząstki rozrodczej odnawia się bez przerwy, uzupełniając straty wynikające ze stałej chondrolizy. W tej warstwie właśnie spostrze-

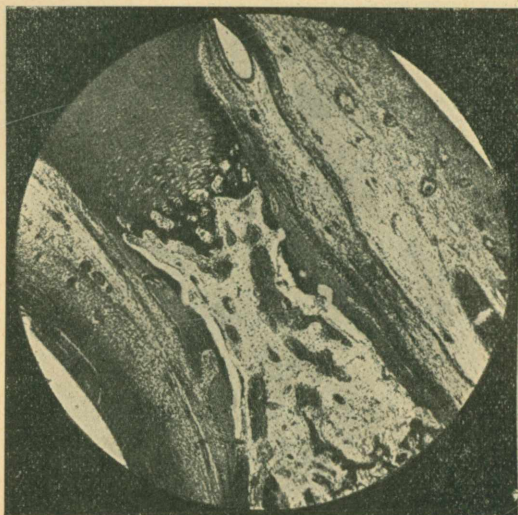


Ryc. 9. Trzon kości udowej żółwia (*Cistudo europ.*). Kość trzonowa powstała głównie dzięki aktywności okostnej. Przemiana Hawersowa przyszpikowa. Pow. 20 krotne.

ga się nowy proces kostnienia, zaznaczony u chłodno-krwistych kręgowców. Jest to tak zwane *kostnienie enchondralne* lub neoplastyczne. Policard zbija ten sposób klasycznego tłumaczenia podłużnego rozrostu wzoru chrząstkowego. Według tego autora występowanie podłużnych ugrupowań chondroplastycznych (zwanymi przez Renauta grupami osiowymi izogenicznymi), będących następstwem podziału komórek dokonywanych w jednym tylko kierunku, właściwie jest zależne od zjawiska jednoczesnego uciskania i śródrostu. Jest to wydłużanie się fteraliku kostno-okostnowego, prowadzące do stopniowego odda-

lania się nasad chrzęstnych, znajdujących się na dwóch końcach trzonu, podtrzymywanych przez dwie jamy cylindryczno-koniczne, nakształt jajecznika.

Chociaż kość enchondralna posiada zaledwie wtórny wpływ na ostateczną budowę kończyny, tem niemniej mechanizm ten zasługuje na bliższe zapoznanie się. Zaznaczyliśmy, że mechanizm ten przejawia się na dwóch końcach jamy szpikowej, w pobliżu chrząstki rozrodczej. W tym okresie jama trzonu jest ograniczo-



Ryc. 10. Kostnienie enchondralne palca (zarodek ludzki). Futerałik kostno - okostnowy trzonu jest ograniczony chrząstką rozrodczą, kostniejącą w zetknięciu ze składnikami szpikowymi (Pas erozyjny). Pow. 50 krotne.

na cylindrem kości okostnej, który pogrubia się w miarę odkładania nowych warstewek kostnych, pochodzących z podłoża zewnętrznej okostnej. Substancja chrzęstna, wżerająca się, znajduje się w warstwie erozji podłużnych igieł zwapniałej chrząstki, implantując się do warstwy niezniszczonej przez chrząstkę zwapniałą, której podstawowa substancja zawiera pewną ilość produktów fosforowych i soli wapnia. Według Policarda (1926) ilość tych produktów jest niewielka, jednak mikroincynieracja stwierdza ich obecność. Te zwapniałe igielki, przeważnie podłużne, są zanurzone w jamie szpikowej i oddzielone od siebie nie-

równomiernymi przerwami, wypełnionymi naczyniami krwionośnymi i młodą tkanką łączną (pierwotny szpik kostny). Na tej wysokości w drobniutkich zagłębieniach, żłobionych w substancji chrzęstnej, spostrzega się osteoklasty, plasmodje wielojądrzaste, uważane najczęściej za przedstawicieli wysysania się chrzęstnego i kostnego. Polikariocyty robią wrażenie wpychania się do chrząstki. Pasma cytoplasmatyczne znajdujące się w zetknięciu z substancją chondroidalną posiada brzeg prążkowany, co je odróżnia od komórek absorbujących. W masie komórkowej osteoklastycznej można stwierdzić resztki chrząstki zwapniałej. Aktywność chondroklastyczna nie jest zadziwiająca, jeżeli wziąć pod uwagę, zgodnie z opinią Grynfelta, osteoklasty powyższe jako emanację ścianek endoteljalnych naczyń krwionośnych. Poważna rola endotelium naczyń krwionośnych zarodkowych w akcie fagocytozy jest znana i przeto można je umieścić wśród różnych składników układu histocytnego. Obok tych niezmiernie ciekawych tworów spostrzega się w osteogenetycznym szpiku kostnym, komórki o wyglądzie limfoidalnym, drobną, siateczkę opierającą się na ściankach naczyń oraz duże komórki o wyglądzie nabłonkowym, które wykazują pewne tendencje przyczepiania się do powierzchni połączeń i odrostków chrząstkowatych niezniszczonych, układając się nakszałt nabłonka. Są to osteoblasty, uważane przez klasyków za właściwe czynniki osteogenezy. Twory te spotykaliśmy już na powierzchni płatków kości przyokostnowej trzonu. Narazie ograniczymy się do stwierdzenia ich obecności, prawie zawsze na powierzchni płytek kostnych, będących w stanie tworzenia się. Nie ulega wątpliwości, że w tym momencie występują pierwsze warstwy substancji chialinowej, cechującej zaczątki kostnień. Substancja ta o budowie włóknikowej, podwójnie rozszczepiającej promień spolaryzowany (G. Lévi) odkłada się na powierzchni *beleczek kierunkowych* chrzęstnych, w pobliżu, a nawet w zetknięciu się z osteoblastami; niektóre z nich z tej racji są oblepione całkowicie. Powierzchnie substancji kostnej jeszcze bezkomórkowej nadają cechę charakterystyczną warstwy, zwanej kostnową, która jest najbliższa warstwy erozyjnej. Warstwa skostniała zawiera płytki kostne, posiadające osteocyty i pokrywające warstwą mniej lub więcej grubą chrzęstne igiełki zwapniałe,

wciśnięte do chrząstki przerośniętej warstwy erozyjnej. Zaznaczymy, że większa część osteoblastów, mieszczących się na powierzchni płytek znika. Mała ilość tych komórek rozgałęzionych i złączonych między sobą zostaje zachowana w nowo utworzonej płytce kostnej. W tym stanie rzeczy nic pewnego nie można powiedzieć o przyszłości innych komórek. Według niektórych autorów komórki te ulegają cytolizie wewnątrz substancji kostnej i przez proces roztapiania się holokrynowego, przyczyniają się w części do budowy kości enchondralnej.

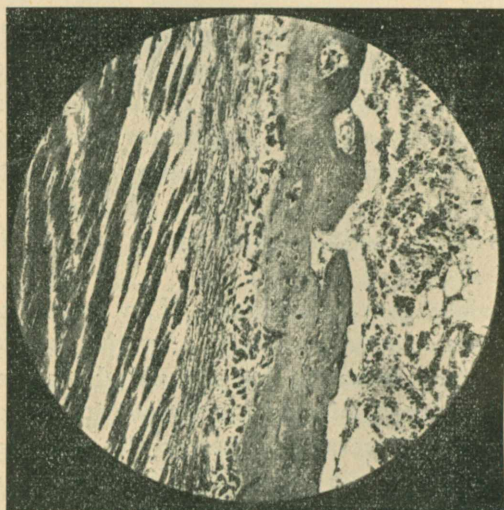
Nowa ta kość beleczkowata, umiejscowiona na dwóch końcach jamy szpikowej ulega ciągłym przemianom. Na powierzchni młodych igiełek kostnych można znaleźć duże osteoklasty, w sąsiedztwie z osteoblastami, wsysające drobne płytki skostniałe. Proces osteoklastyczny przebiega przez cały okres rozrostu kości i zatrzymuje się w warstwie erozyjnej z chwilą gdy kończyna uzyska swój najwyższy rozrost. W tym momencie znika kość enchondralna trzonowa, jama szpikowa, z chwilą gdy chrząstka rozrostowa ulegnie zupełnemu skostnieniu zarówno od strony trzonowej jak i nasadowej, jest ograniczona na swych krańcach kością gąbczastą, biorącą początek w główce nasady, która rozwijając się również według sposobu enchondralnego, uległa zasadniczym przemianom.

Hunter nazwał całokształt mechanizmu destrukcyjnego i odbudowującego, występującego jednocześnie, *zmianami modelującymi*. Zmiany te prowadzą do budowy ostatecznej kości, z beleczkami ułożonymi w kierunkach określonych, z naczyniami łączącymi szpik kostny z przestrzenią podokostnową, poprzez mieszanie drobnych kanalików odżywiających, kanaliki biegną przeważnie równolegle do jamy szpikowej lub też poprzez dużą ilość jamek, rozdzielonych przez delikatne przepierzenia kostne. Modelowanie kości rozpoczyna się bardzo wcześnie, właściwie od chwili kiedy można stwierdzić pierwsze objawy destrukcji kości enchondralnej. Modelowanie to przebiega dalej przez okres przemiany kostnego futeraliku trzonu, który w początku zwarty, następnie zostaje rozdzielony i wypełniony jamkami, które łączą się z jamą szpikową i zawierają unaczyniony osteogenny szpik kostny. Podczas gdy okostnowa kość trzonu zwiększa swą grubość od strony zewnętrznej w następstwie stopnio-

wej metaplazji włóknistej tkanki okostnowej, wewnętrzna zwarta kość ulega przemianom. Wrzecionka naczyniowe osteoklastyczne pochodzące z jamy szpikowej przedostają się promienisto do kości, pociągając za sobą swą substancję (jamy Howship'a). Kanaliki te, biegnące promienisto, szybko przyjmują kierunek podłużny, stając się równoległymi do osi trzonu. Z początku rozszerzone, zawierają oprócz osiowego naczynia włoskowatego składniki szpiku, a zwłaszcza osteoblasty, które układają się nakształt nabłonka na powierzchni ścianek jamki. Podobnie jak i w procesie spostrzeganym z igiełkami kości enchondralnej, osteoblasty są stopniowo otaczane przez płytkę kostną, na powierzchni której tworzy się druga płytka i t. d. Tak więc kosztem jamek Howship'a tworzy się serja kanalików równoległych do osi jamy szpikowej, których przekrój stopniowo zmniejsza się, podczas gdy ich ściany przybierają budowę płytkową. Są to kanaliki Haversa, osie układu Haversa swoiste dla zwartych trzonów kości długich u ssaków.

Kolejność wielu generacji układu Haversa, powstającego na drodze procesu osteoklastycznego z kolejną reparacją, wyjaśnia dlaczego w trzonie kości dorosłej układy te są oddzielone układami pośrednimi zmiennej kierunkowości. Układy te są to resztki uprzednich generacji haversowych, które uniknęły resorpcji. Trzon rozrasta się (aż do chwili gdy okostna straci swą żywotność) przez zwiększanie grubości od strony okostnej. (Ryc. 11). (Układ podstawowy zewnętrzny). Podczas gdy jednocześnie ulega ona rezorpcji od swej strony szpikowej. Tak więc równocześnie zwiększa się średnica zewnętrzna kości z średnicą jamy szpikowej. Kość zwiększa się, lecz jednocześnie staje się lżejszą od strony szpiku kostnego, przez zwiększenie swej jamy ośrodkowej. Wreszcie osteoblasty szpikowe wytwarzają kilka płytek (podstawowy układ wewnętrzny) nieregularnie postrzępionych, z przenikającymi wrzecionkami naczyniowymi, odpowiadające formacjom najświeższemu układowi Haversa. Jak wynika stąd, większa część substancji kostnej trzonu jest uzależniona od aktywności składników szpikowych. Okostna dostarcza jedynie wzoru kostnego pośredniego, zastępując pierwotną chrząstkę, lecz następnie ulega poważnym przemianom tak, że wreszcie w warstwie najbardziej brzeżnej pozostaje zaledwie

kilka układów międzychaversowych, oraz kilka płytek otaczających całość trzonu. Pochodzenie chrząstkowe tych układów można rozpoznać dzięki obecności w tkance kostnej tych okolic obszerne włókna kleinowe, będące tworem pośrednim między układem płytkowym. Tworom tym nadano nazwę włókien Sharpey'a (Ryc. 12). Najbardziej zewnętrzne włókna stykają się bezpośrednio z wątkiem kleinowym okostny.

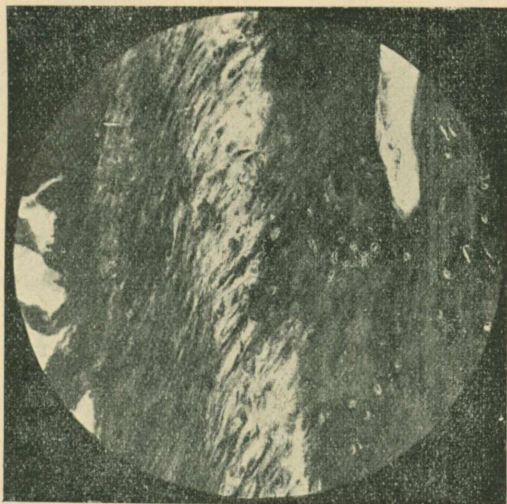


Ryc. 11. Okostna i kość trzonowa. Początek tworzenia się jamek Howshipa. Pod warstwą włóknistą okostnej widoczny pas przepchnięty osteoblastami. Pow. 200 krotne.

Kostnienie nasad odbywa się później i rozpoczyna się od chwili urodzenia. Wzór chrząstny, który nie jest otoczony okostną aktywną (oddziela się on od główki chrząstnej w okolicy odpowiadającej warstwie erozyjnej), jest zaatakowany przez kilka wrzecion naczyniowych, które tworzą kilka punktów kostnienia enchondralnego. Punkty te posuwają się do siebie, promieniując wokoło ośrodka naczyniowego, i beleczki chrząstne nie wessane, skostniałe na powierzchni (jak na wysokości trzonu) tworzą łącząc się siatkę chondroidalną, pokrytą kością enchondralną. (Ryc. 13). Jest to zarodkowa kość gąbczasta, w której rozpoznaje się przez dłuższy jeszcze czas podłoże chrząstne. Później

belecзки te ulegają powolnej przemianie. Większość ich znika, są one zamienione przez inne i wreszcie cały ślad o pierwotnej chrząstce znika. Mimochodem zaznaczymy, że przemiana ta jest jakgdyby wywołana zasadami mechanicznymi, które nadają beleczkom kierunki określone, swoiste dla każdej główki kostnej.

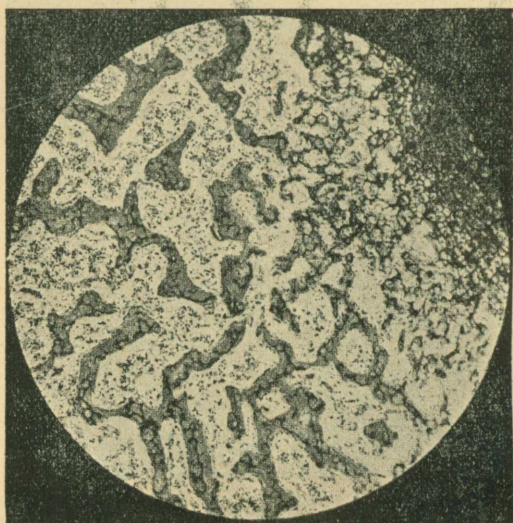
Wynika stąd, że okostna nie bierze udziału w tworzeniu się nasad, chyba w punkcie zetknięcia się ścięgien z główkami nasad niektórych wyrosła kostnych, bardziej zwartych, gdzie można roz-



Ryc. 12. Okostna i włókna Sharpey. Młody szczur. Na lewo warstwa włókniasta okostnej, od której oddzielają się włókna klejowe skośne, przenikające do kości trzonu. Pow. 250 krotnie.

poznać pochodzenie okostnowe, dzięki specjalnym zarysom beleczek i obecności w podłożu obszernych włókien Sharpey, które łączą się z wątkiem klinowych ścięgien w tym miejscu przyczepionych (Ryc. 14). Chrząstka nasad pozostaje na powierzchni główek artykulacyjnych jako „chrząstka zesklepieniowa” łącząca się z kością gąbczastą na wysokości pasma chrząstki zwapniałej, która nigdy nie ulegnie wessaniu. Stopienie się trzonu z nasadą następuje w chwili kiedy osobnik dobiegnie do wieku dojrzałego i stwierdza się wtedy, gdy chrząstka rozrostowa ulegnie zupełnemu skostnieniu zarówno od strony nasadowej

jak i trzonowej. W suchych kościach osobników dojrzałych można stwierdzić stopienie to pod postacią poprzecznej bardzo cienkiej linii między dwiema częściami kości na pograniczu stałej kości trzonu. Kość nasadowa przy ostatecznem badaniu przedstawia obraz tkanki pochodzenia całkowicie szpikowego. W całości swej jest ona gąbczasta i w swych warstwach najbardziej powierzchniowych przyjmuje budowę bardziej zwartą przez kolejne zamykanie się jamek szpilkowych brzeżnych, które stają się kanalikami Haversa o jakimkolwiek kierunku.



Ryc. 13. Ogólny widok punktu kostnienia nasady (piszczel młodego szczura). U góry i na prawo chrząstka, w której odnawia się substancja chrzęstna. Pow. 150 krotnie.

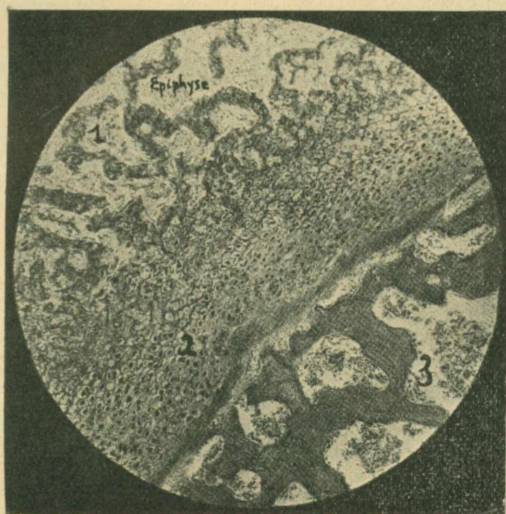
2) *Kostnienie kości krótkich.*

Proces tworzenia się kości krótkich w ogólnych zarysach zbliżony jest do tworzenia się nasad kostnych. Różnica polega na tem, że kość enchondralna szpikowa jest zastąpiona częściowo przez warstwę mniej lub więcej grubej kości okostnowej, która w następstwie ulega przemianom, prowadzącym do stworzenia kanałów Haversa. Płaskie kości poprzedzone zarysem chrząstko-

wym (miednica, mostek, łopatka) powstają w sposób podobny jak kości krótkie, pogrubiając się z dwóch stron. Okostna jest w tych razach czynnikiem najbardziej aktywnym.

3) *Kostnienie kości poprzedzone zarysem chrzęstnym.*

Na początku pracy niniejszej zaznaczyliśmy, że niektóre kości ssaków zachowały typ kości powierzchniowych i logicznie mogą być przyrównane do naskórnych kości niektórych kręgowców niższych. Są to kości czaszki, twarzy (za wyjątkiem kości

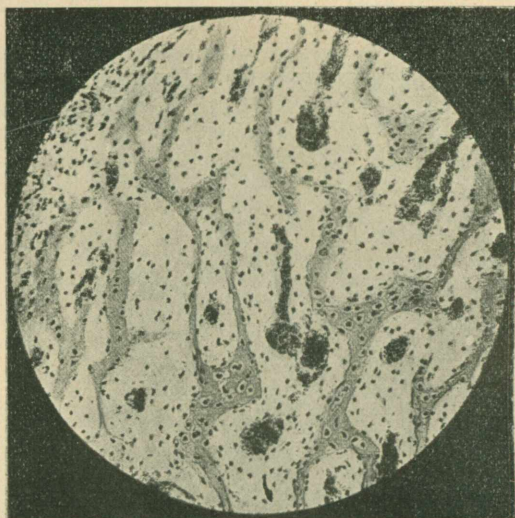


Ryc. 14. Kostnienie nasady. Pas kostnienia mieszanego. U góry i na lewo: 1 — kostnienie enchondralne, 2 — chrząstka powierzchniowa, w której stwierdza się rozrost chrząstki. Na dole i na prawo: 3 — pas kostnienia w warstwie włóknisto - chrzęstnej stawowej. Obraz kości gąbczastej, przypomina budowę kości bonowej. Pow.. 150 krotnie.

jarzmowej) szczęki i trzonu obojczyka. Niektóre kości powstają w miejscach nieoczekiwanych, lecz ściśle określonych (kość sercowa u przeżuwających, kość prąciowa u psa). Kości te rozwijają się na podłożu kleistem, tak że pierwsze ich zarysy powstają bardzo wcześnie, niektóre z nich nawet poprzedzają chronologiczne zarysy kostne kończyn. Znane są dwa typy kostnienia: kostnienie spontaniczne w środowisku *mezenchymalnym* kości

twarży i kostnienie na podłożu *włóknistym*, to jest na wątku kleistym utworzonym już w pierwszym okresie.

Jeżeli zbadać, na przykład przyszłą okolice nosa, to można stwierdzić, że w mezenchymie twarzy tworzy się punkt osyfikacji, wyrażający się przez dużą ilość naczyń krwionośnych, przebiegających w młodej tkance wyraźnie komórkowej, nie zawierającej żadnych włókien kleinowych. Wśród komórek tych tworzących mezenchymę, niektóre z nich nabierają cech nowych, stają



Ryc. 15. Kostnienie w mezenchymie. Brak beleczek kierunkowych. Kierunek beleczek kostnych uzależniony od kierunku naczyń krwionośnych włoskowatych. (Okolica nosa — zarodek szczura). Pow. 150 krotnie.

się stożkowate, silnie zabarwiają się i układają się w postaci warstw epiteloïdalnych. W warstwach tych występują wnet drobne płytki szkliste, odchylające światło, które szybko łączą się i wreszcie tworzą drobną siateczkę o niezmiernie delikatnych oczkach. Na powierzchni tych oczek umiejscowiają się osteoblasty, które w ten sposób zarysowują pierwotne przestrzenie szpikowe, wokoło jednego lub więcej naczyń włoskowatych (Ryc. XV). Beleczki kostne ulegają stężeniu, włączają komórki kostne i w następnym okresie ulegają zwapnieniu. W ten sposób powstaje pierwotna kość gąbczasta, promieniująca wokoło pewnego środka i przedo-

stająca się do otaczającej mezenchymy przez drobniotkie kostne zazębienia, które stopniowo wydłużają się. W ten sposób przebiega tworzenie się kości. Z chwilą gdy utworzy się model gąbczasty w całej rozciągłości przyszłej części kostnej, występuje wysysanie się środkowego jądra. Warstwy najbardziej zewnętrzne tężeją przez zmniejszanie się jam szpikowych, które następnie stają się kanalikami Haversa. W tym momencie kość płaska staje się podobna do kości krótkiej, to jest składa się ona z kości gąbczastej pochodzenia szpikowego, pokrytej na swych powierzchniach plackami stałej kości, gdzie można znaleźć jednocześnie i pochodzenie medularne i okostnowe. Tkanka łączna przemienia się w błonkę włóknistą, otaczającą kość nowo-utworzoną i przez dłuższy okres czasu spełnia czynność okostnej, stwarzając układy płytkowate, zewnętrzne, zwarte, na których implantują się włókna Sharpeya. Nie będziemy się zagłębiali w szczegóły zmian, jakim w następstwie ulegają niektóre kości twarzowe. Wiadomo, że stosunkowo dosyć późno wytwarzają się w ich grubości jamy pneumatyczne, mające połączenie z górnymi drogami oddechowymi. Są to zatoki, wysłane nabłonkiem, których rozwój mało nam jest jeszcze znany z punktu widzenia histologicznego.

Kości *sklepienia czaszkowego*, rozwijają się na podłożu włóknistym, zróżniczkowanym. Tutaj beleczki kierunkowe kostnienia są zastąpione przez włókienka Kleinowe. Osteoblasty odkładają się na ich powierzchni, poczynając od każdego punktu kostnienia bogato unaczynionego. W zetknięciu się z temi komórkami włókna Kleinowe tężeją, pokrywają się substancją śluzową, która następnie ulega zwapnieniu. Tak więc powstaje kość gąbczasta, która rozrasta się zarówno na powierzchni jak i na grubość, przyjmując jako podłoże pierwotne tkanekę włóknistą, która w tym okresie życia spełnia rolę ścianki czaszkowej. Po urodzeniu się, rozrastanie na powierzchni nie jest zakończone. Niektóre szwy są wypełnione miękkimi błonkami, zwanymi ciemiączkami. W tych miejscach kopuła czaszki jest jeszcze włóknista. Z chwilą zakończenia pierwotnego kostnienia wzór gąbczasty jest pokryty z dwóch stron dwiema płytkami włóknistymi kostnotwórczymi, oponą twardą i epikranem. Następnie kość gąbczasta zostaje wessana w swym ośrodku (diploe), a na brzegach nabiera wy-

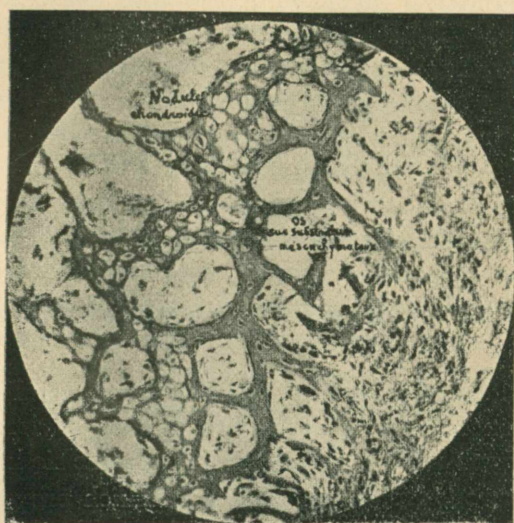
jątkowego stężenia, przez kolejne zamykanie się przestrzeni szpikowatych, najbardziej zewnętrznych. P ł y t y te są w bezpośrednim zetknięciu z dwiema okostniami. Pogrubiają się one, pokrywając się płytkami kości okostnowej, zawierającymi włókna S h a r p e y' a.

Przypadki poszczególne.

Specjalne miejsce należy zarezerwować dla dwóch kości, których rozwój wywołuje jeszcze dotychczas duże zainteresowanie. Są to kości szczękowa dolna i obojczyk. Co się tyczy szczęki, to wiemy że klasycy opisują kość tę we wszystkich grupach, nie wyłączając ssaków, jako łuk kostny, rozwijający się w tkance łącznej, w pobliżu chrząstki skrzelowej, zwanej chrząstką Meckela. W przeważającej ilości przypadków, z chwilą gdy szczęka kostna została utworzona ostatecznie jako kość błoniasta, chrząstka ustępuje i nie bierze udziału w ostatecznym tworzeniu się szczęki. Jest to kostnienie przez odkładanie się; podobne do kostnienia opisanego u płazów przy tworzeniu się kości czaszki. L ō w e n t h a l zauważył, że u niektórych gatunków powstają wewnątrz włóknistego zarysu szczęki drobne jąderka chrzęstne rozrzucone (Ryc. 16), które wkrótce znikają przez chondroklazję i dają początek płytkom kości enchondralnej. Powyższe kostnienie mieszane wywołuje powikłania, wikła proces podstawowy. Kostnienie to można porównać do kostnienia występującego wewnątrz torebek stawowych i przyczepów więzadeł do nasad. W chrząstce włóknistej często różniczkują się masy kości enchondralnej, która zawiera w sobie beleczki kierunkowe jednocześnie chrzęstne i włókna kleinowe. Należy zaznaczyć, że chrząstka M e c k e l a może w niektórych miejscach ulegać kostnieniu lecz daje ona jedynie zarysy kości enchondralnej.

Przypadek obojczyka jest jeszcze bardziej ciekawy. G e g e n b a u r podkreśla swoiste cechy tej kości, wchodzącej w skład pasa barkowego, która zaznacza się bardzo wcześnie (u zarodka ludzkiego już w 31 dniu jego życia), występując na podłożu włóknistym. Jest to więc kość powierzchowna, przypominająca kość skórną czaszkowców. Jedynie nasady przymostkowa

i przyłopatkowa rozwijają się jako dwa ciała początkowo chrząstkowate, szybko kostniejące według sposobu enchondralnego. Ostatnio F a z z a r i (1934) dokonał szeregu badań nad powyższym zagadnieniem rozwoju obojczyka w załążku ludzkim. Bliskość chrząstek mostku i wyrostka krukowego wpływa na chrzęstnienie nasad, a tylko trzon posiada pochodzenie wybitnie kleinowe. Zagadnienie to należałoby bliżej zbadać u załazków starszych, gdyż nie bardzo jest zrozumiały sposób połączenia



Ryc. 16. Kostnienie szczęki dolnej (Pies). Obecność jąderk chrzęstnych w pierwotnych beleczkach kości gąbczastej, rozwiniętej w mezenchymie. Pow. 180 krotne.

się trzonu gąbczastego z dwiema nasadami chrzęstnemi, które w następstwie mają ulec kostnieniu.

Streszczenie powyższe, które z konieczności musiało ograniczyć się do zagadnień podstawowych, miało na celu zaznajomienie nas z całokształtem procesów rozwijających się kolejno podczas tworzenia się kości. Procesy te prowadziły do utworzenia się kości definitywnej, zwartej lub gąbczastej, której budowa wykazuje niekiedy cudowne przystosowanie się mechaniczne do ciśnień, jakim ciągle podlega kończyna podczas swoich czynności normal-

nych. Celowo zatrzymaliśmy się dłużej nad zagadnieniem kostnienia normalnego, spostrzeganego pod mikroskopem, bez posługiwania się doświadczeniami. Z punktu widzenia całokształtu, kostnienie jest to nieprzerwana serja przemian, które polegają zasadniczo na łącznych procesach budowania i rezorpcji modelującej. Zadanie histologów nie może ograniczyć się tylko do stwierdzenia powyższych faktów. Niezbędne jest głębsze zbadanie zagadnienia, któreby wyjaśniło, które ze składników komórkowych lub innych są czynnikami jeżeli nie ostatecznymi to głównymi w powyższem zjawisku.

R o z d z i a ł II.

HISTOGENEZA TKANKI KOSTNEJ.

A. *Czynniki osteogenetyczne.*

I. *Teorie komórkowe osteogenezy.*

Większość autorów, którzy zajmowali się zagadnieniem kostnienia w różnorodnych grupach kręgowców, stwierdzała jednogłośnie, że czynnikami wywołującymi tworzenie się kości są składniki komórkowe które, za wyjątkiem rzadkich przypadków (najczęściej doświadczalnych lub patologicznych) znajdują się zawsze w zarysach kostnych. Komórki te noszą nazwę *osteoblastów* (kostnotwórczych) (G e g e n b a u r, 1864). Są to komórki owalne lub stożkowe, długości od 15 do 20 mikronów, zawierające jądro okrągłe, słabo barwiące się. Komórki te znajdują się na powierzchni płytek kostnych będących w stanie rozwoju. Pierwiastki komórkowe powyższe układają się zazwyczaj w warstwach nabłonkowych na powierzchni beleczek łącząc się po bokach przy pomocy wypustek cytoplazmatycznych, a z komórkami mezenematycznymi młodego szpiku przy pomocy odrostków mniej lub więcej widocznych. Aby lepiej zrozumieć kostnotwórcze własności osteoblastów przytoczymy odnośny ustęp z podręcznika histologii M a t h i a s a D u v a l a, który w następujący sposób opi-

suje to zjawisko: „komórki te wydzielają substancje międzykomórkową, która odkłada się naprzód na stronie wewnętrznej, następnie między niemi, odchylając je tak, że niektóre z nich są odepchnięte aż do głębi jamy. W krótkim czasie osteoblasty, które pozostały na miejscu, zostają otoczone ze wszystkich stron substancją podstawową. Są one unieruchomione w tej substancji, która tworząc ciągłą warstwę, gdyż osteoblasty znajdują się na powierzchni, przybiera kształt blaszki. Podstawowa substancja blaszki kostnej jest w rzeczywistości produktem wydzielania, wytworzonym przez osteoblasty, będącym wytworem eksoplazmatycznym, którego materiał jest zaczerpnięty z krwi. Taka jest teoria klasyczna wydzielania osteoblastycznego. Osteoblast występuje jako komórka swoista, która stopniowo otacza się substancją przez siebie wytwarzaną i wydzielaną na wzór komórki gruczołowej.

Waldeyer (1865) a następnie Retterer (1885—1926), posuwają jeszcze dalej pojęcia o pochodzeniu komórkowej substancji kostnej. Według tych autorów substancja ta jest przemianą egzoplazmy, należącej do ciała komórki. Egzoplazma koncentruje się jako endoplazma przyjąderkowa, na powierzchni której promieniują włókna kostne, zespalające się. Substancja kostna jest więc cytoplazmą zewnętrzną, zwapniałą od której oddziela się endoplazma jąderkowa — osteocyt. Według Retterera (1926, osteoblast jest komórką łączną lub fibroblastyczną, która pod wpływem ucisku lub tarć nabrała własności ciała komórkowego lub cytoplazmy. Osteoblast jest komórką, której całe ciało, za wyjątkiem części środkowej i jądrowej, buduje watek i masę obojętną, która ulega zwapnieniu. Część twarda zawierająca sole wapienne jest częścią układu miękkiego i jądrzastego, gdyż z chwilą gdy ta ostatnia ginie (komórka kostna dorosłej kości) cała substancja kostna lub podstawowa ulega wessaniu. Pod wpływem komórki powstaje i utrzymuje się substancja międzykomórkowa lub podstawowa. Ten sposób zapatrywania, który może się wydać fantastycznym, może być tłumaczony jako pewna odmiana zagadnienia, gdyż wiemy dzisiaj że niektóre mezestromy posiadają bliskie pokrewieństwo z cytoplazmami, tem niemniej ten sposób zapatrywania nie wyjaśnia należycie przyczyn blaszkowej budowy kości.

II. Teoria humoralna osteogenezy.

Równolegle do hipotezy, która uważa osteoblast, za podstawę procesu kostnotwórczego, od kilku lat występuje teoria humoralna, broniona przez L e r i c h e'a i P o l i c a r d a, będąca wynikiem badań doświadczalnych i prac anatomo - patologicznych. L e r i c h e i P o l i c a r d, w przeciwieństwie do autorów klasycznych, uważają układanie się blaszek kostnych za zjawisko pochodzenia humoralnego, podczas którego osteoblast nie odgrywa roli albo odgrywa rolę pośrednią. Według autorów powyższych, powstawanie osteoblastów, którym niesłusznie przypisuje się cechy swoistości, jest zwykłym zjawiskiem odczynowym, odmianą komórek mezenchymalnych, będących w zetknięciu z substancją występującą w rozrostowej warstwie zarodkowej. Cechy odkładania się śródmiaższowego substancji podstawowej, niezależnej od osteoblastów jest według P o l i c a r d a, pewnikiem w odniesieniu do soli wapniowych; „substancja podstawowa łączy wybiórczo sole wapniowe krwi i utrwala je w swej substancji, tak jak to czyni martwa substancja chrzęstna, wszczepiona doświadczalnie do ustroju, lub też jak substancja elastyczna, która pozbawiona swych czynności, zostaje przesycona wapnem. Zjawisko utrwalania się soli wapnia jest zjawiskiem zwykłym”. Powstaje jedynie zagadnienie metaplastm, zarówno w odniesieniu do substancji kostnych jak i substancji kleinowych. Trzeba przyznać że przy obecnym stanie naszych wiadomości jest niezmiernie trudno definitywnie rozwiązać to zagadnienie. Obecnie uznajemy, że ciała organizowane mogą wytwarzać się *in vivo* z substancji pozakomórkowych i niezależnie od komórek, przez zwykłą kierunkowość cząsteczek koloidalnych (H e r i n g a), oraz że substancja ta organizowana może być reprodukowana *in vitro*. Fakt powyższy był stwierdzony przez N a g e o t t e'a w odniesieniu do włókien kleinowych. Czy jednak należy zupełnie usunąć osteoblasty z procesu osteogenetycznego? Zarówno jak komórki ścięgniste powstają przed utworzeniem się ścięgien, jak chondroblasty występują zanim powstanie substancja chrzęstna śródmiaższowa, osteoblasty poprzedzają, w tkankach normalnych, pierwsze blaszki kostne. Przez swe zgrupowanie, tworzą one w punkcie kostnienia ośrodek troficzny, „organi-

zujący", którego rola dotychczas nie jest jeszcze dobrze znana. P o l i c a r d przypuszcza, i zgadza się na możliwość współdziałania osteoblastów, wydzielają one pewne zasady, które dostawszy się do otoczenia śródmiażdżowego, pod wpływem fermentów (płynów humoralnych), ulegają stwardnieniu. Dotyczy to zwłaszcza ciał koloidalnych przesyconych wapniem, które tworzą wówczas *substancję przedkostną*, autorów klasycznych, będącą w stanie największego nasycenia wapniowego. Co się zaś tyczy zagadnienia, uznającego osteoblast za komórkę swoistą, różniącą się od fibroblastów, zdolną do tworzenia kości lub też fibroblastu wtórnie przystosowanego do osteogerezy, narówni z uznaniem bezsprzecznie roli osteoblastu w tworzeniu się kości, to zdaniem P o l i c a r d a, zagadnienie to nie zostało dotychczas rozwiązane. Badania histologiczne nie są w stanie całkowicie rozwiązać powyższego zagadnienia, i dlatego też jesteśmy zmuszeni posługiwać się metodami doświadczalnemi, dla wyjaśnienia wątpliwości. Jedną rzecz należy mieć na względzie mianowicie, że prawdziwa tkanka kostna zawiera komórki, że są one rozmieszczone nieprzypadkowo, wreszcie że odgrywają one niewątpliwie rolę proficzną, gdyż kość zamiera i wysycha lub też z chwilą gdy została dotknięta żywotność komórek, z kości powstaje martwak. Komórki te są to osteoblasty pierwotne, które były otoczone blaszkami kostnemi. Stąd też mają one swoją rację bytu i należy je uważać nie jako komórki kostnotwórcze, w całkowitem znaczeniu tego słowa, lecz jako składniki niezbędne do utrzymania ciągłości tkanki. W jednym z następnych rozdziałów zajmiemy się zagadnieniem osteoblastu rozpatrywanego z punktu widzenia doświadczalnego i patologicznego. Dla uzupełnienia naszych wiadomości o osteogenezie podamy w streszczeniu podstawowe wiadomości z histochemji, występującej w przebiegu tego zjawiska.

III. Histochemja kostnienia.

Skrawki histologiczne wykazują, że pierwsze przejawy występowania substancji kostnej polegają na wytworzeniu substancji szklistej, zwanej przedkostną, która w następstwie ulega zwap-

nieniu, przyczem ulegają raptownej zmianie swoiste cechy barwienia się.

a) Substancja przedkostna.

Substancja jednolita podwójnie załamująca światło spolaryzowane, która przesyca beleczki kierunkowe kostnienia z punktu widzenia chemicznego jest prawie nieznana. Barwi ona się zlekka barwnikami zasadowymi jednak nie należy jej mieszać z osseiną, której skład chemiczny jest prawie znany. Nie ulega jednak wątpliwości, że substancja ta posiada dużo cech wspólnych z osseiną. Będzie to specjalna kleina stwardniała o budowie fizycznej bardziej zwartej od zwykłej kleiny. Substancja ta łatwo zostaje przesycona solami wapnia, których nie można stwierdzić pod mikroskopem.

b) Twardnienie wapniowe.

Według Leriche'a i Policarda wapnienie substancji przedkostnej nie wywołuje żadnych zmian w budowie kości. Wapnienie i twardnienie ciał białkowych jest zjawiskiem często spotykanem w naturze, wykazującym w różnych grupach cechy analogii niekiedy niezmiernie ciekawej, (epifragme gastropodów, skorupy, muszle i t. p.). Fosforan wapnia i węglan wapnia, które stanowią przeważającą część soli wapniowych kości, odkładają się przedewszystkiem w substancji przedkostnej pod specjalnymi postaciami jako składniki koloidalne (Gerhardt 1911), które nie zmieniają konsystencji tej substancji. Substancja przedkostna jest „żadna soli zasadowych” bardzo być może dlatego, że posiada odczyn kwaśny. Środowisko kostniejące zostało dokładnie zbadane przez A. Crétina. Według tego autora, ulega ono bardzo charakterystycznej przemianie mineralnej. W pierwszym okresie, warstwa kostniejąca zostaje przesycona fosforem organicznym i solami ziem alkalicznych (potasu i sodu), następnie zaś „wapnem rozpuszczalnym”, które dostało się prawdopodobnie z sąsiadujących mięśni. Wapno rozpuszczalne bardzo niestałe (jedno zasadowy fosforan wapnia) odkłada się na pod-

łożu beleczek kierunkowych, tworząc połączenia białkowo wapniowe, które wtórnie przemieniają się na sole stałe. Fosforan trójwapniowy, spotykamy w większej ilości w młodych kościach niż w kościach starszych. Niezmiernie jest ciekawe większe stężenie wapnia w pobliżu zarysów. Stężenie to odbywa się prawdopodobnie przy pomocy tkanki mięśniowej zazwyczaj wcześniej zróżniczkowanej i wcześniej występującej od pierwszej blaszki kostnej. Niezmiernie ciekawa wymiana soli wapniowych między układem mięśniowym i tkanką kostną trwa dosyć długo. Dają się zauważyć grzebienie i guzkowatości kostne w punktach przyczepnych mięśni, będące tworami występującymi niezależnie od wymagań mechanicznych.

Zjawisko twardnienia połączeń wapniowych, które przesycają substancję przedkostną, jest zjawiskiem strącania koloidalnego; jest to brutalne stężenie cząsteczek wapniowych, które stanowią całość z koloidalną substancją białka. Pod jakim wpływem następuje to stwardnienie? Do tej pory nie wiemy nic w tym względzie, gdyż nasze wiadomości o stanie koloidalnym kompleksu białkowo-wapniowego, przesycającego pierwsze beleczki kości gąbczastej, są bardzo ograniczone.

B. Czynniki osteolityczne.

Modelujące zmiany H u n t e r a nasuwają myśl pewnego przekształtowania się kości pierwotnej, wymodelowania substancji kostnej. W poprzednim ustępie podkreśliliśmy rolę tych zmian zwłaszcza u kręgowców wyższych. Wynika stąd, że pierwszy zarys kostny jest modelem ruchomym, przemijającym, nieodpowiadającym bezpośrednim potrzebom ustroju. Model ten musi się w następstwie zmienić zasadniczo, aby przystosować się ostatecznie do warunków mechanicznych, wymaganych przez daną kość. Według teorii klasycznej głównym czynnikiem osteolizy normalnej są duże plazmodje stwierdzane w skrawkach histologicznych w punktach wysysania się chrzęstnego i kostnego, a głównie na wysokości warstwy erozyjnej długich kości jam H o w s h i p a, kości przyokostnowych oraz jamek szpikowych kości krótkich i płaskich. Te składniki wielojądrzaste (osteoblasty K ö l-

likera, myeloplaksy Robina, polykarjocyty Howela przenikają do substancji kostnej, nadżerając ścianki blaszek kostnych, żłobią tuneliki, rozbijają tkankę kostną na drobne cząsteczki szybko wchłaniane. W osteoblastach spotyka się niekiedy drobiny tkanki kostnej, ulegające stopniowemu roztopieniu w wakuolach międzycytoplazmatycznych.

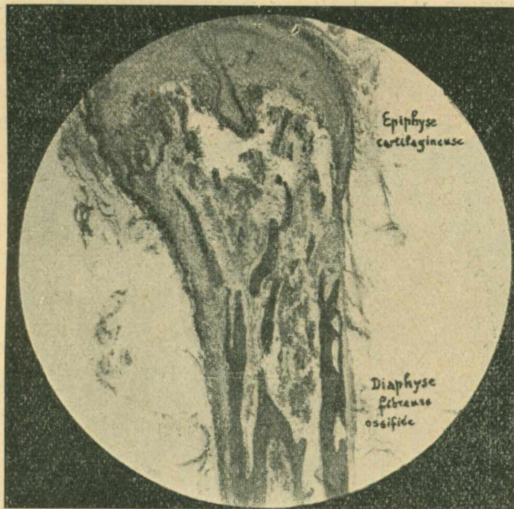
Obszerne te komórki są pochodzenia albo medularnego (stopione osteoblasty, według pojęć klasycznych Köllikera i Howela, retikulocyty, według Maximowa) albo pochodzą ze ścianek endoteljalnych naczyń krwionośnych (Schaffera i Grynfeltt). Są to składniki układu histocytnego (ze znanymi własnościami fagocytarnymi), przystosowane do resorbcji kostnej. Niektórzy autorzy uważają te składniki za element degeneracyjny, a niekiedy znów jako masy komórek chrzęstnych, będących w stanie cytolizy. Pomijając ich pochodzenie, nie można zaprzeczyć im własności osteoklastycznych i poważnej roli w kształtowaniu się substancji kostnej.

Leriche i Policard nie zgadzają się, że wsysanie i resorbcja kostna dokonywa się dzięki osteoklacji. Według tych autorów znikanie substancji kostnej przebiega najczęściej bez pomocy widocznej komórek. „Beleczki kostne stopniowo stają się cieńsze, kanały Haversa zwiększają się bez żadnej pomocy osteoklastów. Osteoliza ta dokonywa się wyłącznie pod wpływem procesów humoralnych”. Zaznaczmy, że spostrzeżenia osteolizy, bez pomocy osteoblastów, były zanotowane przeważnie w przypadkach patologicznych. Chwilowo nie będziemy się nad tym zastanawiali, dodać musimy jednak, że dla wyjaśnienia powyższych zjawisk powoływano się na zmiany w zawartości ciał humoralnych w substancjach kwaśnych (kwasie węglowym, kwasie mlekowym), obfite ukrwienie i t. p.

Wreszcie dodamy, że Leriche i Policard uważają osteoblasty raczej za czynniki osteolityczne niż za czynniki kostnotwórcze w kościach młodych i pierwotnych. Działanie ich jest pośrednie i różne od osteoplazy.

Osteoliza, niezależnie czy jest ona pochodzenia komórkowego czy humoralnego, wywołuje zawsze wyzwolenie się wapnia w miejscu tworzenia się nowych blaszek kostnych. Policard nazywa to miejscową mutacją wapniową, ułatwiającą przesy-

cenie się płynów humoralnych rozpuszczalnym wapniem, użytym natychmiast w miejscu zbliżonym do miejsca wytwarzania (Ryc. 17). Nie ulega wątpliwości, że ta właśnie wymiana wapniowa, której obecność przypuszczano, lecz nie stwierdzono, stanowi zasadniczy punkt zagadnienia osyfikacji.

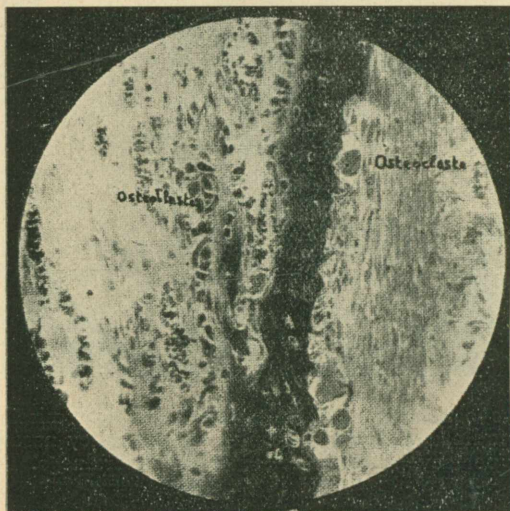


Ryc. 17. Zarys obojczyka u zarodka ludzkiego 4½ - miesięcznego. Trzon rozwinięty na podłożu włóknistym zespala się w okolicy nasady, która ulega rezorbcji przy pomocy procesu kostnienia enchondralnego. Pow. 39 krotne.

C. Rola gruczołów dokrewnych w kostnieniu.

Od kilku lat przyjęto, że niektóre gruczoły dokrewne biorą pośrednio udział w procesie kostnotwórczym, modyfikując przemianę wapnia we krwi. Rola gruczołów przytarczycznych w utrwalaniu wapnia w ustroju nie ulega dzisiaj wątpliwości. Rola ta była potwierdzona doświadczalnie na licznych przypadkach patologicznych. Nie będziemy wchodzić w szczegóły tych doświadczeń, zaznamyśmy jedynie że rola gruczołów przytarczycznych polega głównie na regulacji utrwalenia soli wapnia

w kościach. „Hyperparatyreoidyzm” doświadczalny wywołuje rozrzedzenie się soli wapnia przesycających kostninę (osseinę). Niewydolność gruczołów przytarczycowych prowadzi natomiast do przerostu ogólnego i miejscowego części kostnych tworzenia się wyrostów kostnych, i zniekształceń szkieletu. Wobec tego że bardzo skąpe mamy wiadomości o histofizjologii gruczołów przytarczycowych u osobników normalnych, nie możemy narażać więcej się rozpisywać w tej materji, zastrzegając sobie moż-



Ryc. 18. Jednoczesna obecność na beleczce osteoblastów i osteoklastów. Obojczyk (trzon) zarodka ludzkiego. Pow. 250 krotne.

ność powrócenia do tego zagadnienia roli gruczołów dokrewnych w przeładowaniu lub niedoborze wapnia w szkielecie, uzyskanych na drodze doświadczalnej.

Zbliżamy się do końca naszej pracy o normalnych procesach kostnienia. Wydaje nam się koniecznem zestawienie dotychczasowych naszych wiadomości i podkreślenie tych ciemnych punktów zagadnienia, które czekają na rozjaśnienie. Reasumując, postaramy się wyprowadzić kilka wniosków, będących streszczeniem naszej pracy.

Stwierdziliśmy analogię między zjawiskami kostnienia we wszystkich grupach zwierząt kręgowych. Z punktu widzenia morfologicznego kończyna płaza rozwija się jak kończyna ssaków za wyjątkiem kilku drobnych szczegółów o znaczeniu dodatkowym. Kostnienie jest zjawiskiem ciągłym, którego fazy można ściśle określić. Faza konstrukcyjna pierwotna jest zjawiskiem przejściowym, polegającym zasadniczo na zużytkowaniu przez czynniki twórcze substancji kostnej pewnego podkładu embrojalnego, mającego zniknąć w drugim okresie (kostnienie okostnowe pierwotne i kostnienie enchondralne). Faza konstrukcyjna w swej całości przedstawia się jako połączenie się procesów twórczych i destrukcyjnych, będących jednocześnie w tym samym zarysie i prowadzących zwolna do budowy ostatecznej kości, która kończy się w wieku dojrzałym.

Badania histologiczne wykazały, że kość pochodzi z pierwiastków egzogennych (okostnowych i szpikowych), które były uważane przez większość biologów za podstawowe czynniki osyfikacji. Procesy osteogenetyczne przebiegają pod kontrolą, a nawet przy współudziale bezpośrednim pierwiastków komórkowych, które zawsze stwierdza się w zarysach kostnych osteoblastów. Niektóre z tych pierwiastków zostają wcielone do substancji kostnej i od ich nienaruszalności zależy przyszła żywotność kości.

Powolna przebudowa utworzonej już substancji kostnej odbywa się przy pomocy osteoklacji, pochodzenia komórkowego, łącznie ze zjawiskami osteolitycznymi, pochodzenia wyłącznie humoralnego. Wymiany wapniowe zlokalizowane lub ogólne, co do których małe posiadamy wiadomości, są pod wpływem czynników komórkowych (osteoklastów), czynników humoralnych (zmiany pH cieczy humoralnych, zmiany wewnątrzwydzielnicze) lub tkankowych (tranzyt mięśniowo - łącznotkankowy wapnia), których znaczenie staje się z dnia na dzień wyraźniejsze. Rozwiązanie zagadnienia kostnienia zależy całkowicie od poznania czynników, wpływających na zmianę wapniową.

Zajęliśmy się zjawiskami humoralnymi, procesami fizykochemicznymi złożonymi, które przekraczają ramy czystej mor-

fologii. Wynika stąd że pojęcia, które można uzyskać jedynie przy pomocy mikroskopu są stanowczo niewystarczające i że zagadnienie kostnienia, będące zagadnieniem wybitnie biologicznym winno być jeszcze z innej strony oświetlone. Pewne światło na zagadnienie to rzucają metody kultury tkanek, szczególnie kostne, zaburzenia (samoistne lub wywołane) w tkance kostnej, oraz schorzenia, w których występują zmiany kostne w szkielecie. Zagadnieniami temi zajmiemy się w następnej naszej pracy.

D I G I T O L

(Nr. reg. 68)

STANDARYZOWANY PREPARAT NAPARSTNICZY.

WSKAZANIA:

NIEDOMOGA SERCA, ARYTMJA,
OTŁUSZCZENIE SERCA, ZAPALENIE
MIĘŚNIA SERCOWEGO,
PUCHLINA WODNA I T. P.

5 DO 20 KROPEL 3 RAZY
DZIENNIE PO JEDZENIU.

FLAKON ZAWIERA OKOŁO 15 g.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

L U D W I K S P I E S S I S Y N

SP. AKC. — WARSZAWA

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

Wydawca: Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Spiess i Syn, Sp. Akc. — Warszawa

Zakł. Druk. F. Wyszyński i S-ka, Warszawa, Warecka 15



www.dlibra.wum.edu.pl