

Histologie embryologie

Prof. MUDr. R. Jelínek, DrSc.

MUDr. M. Dostál, DrSc.

RNDr. Z. Likovský, CSc.

MUDr. M. Halašková

MUDr. E. Maňáková

MUDr. M. Peterka, CSc.

MUDr. R. Peterková, CSc.

MUDr. M. Titlbach, DrSc.

MUDr. J. Velický, CSc.

MUDr. Z. Zemanová, CSc.

Obsah

OBSAH	I
ÚVOD	1
Doporučené učebnice histologie a embryologie	2
1. METODY HISTOLOGICKÉHO STUDIA	3
1.1. Fixační činidla	3
1.2. Zalévání	3
1.3. Krájení na mikrotomech	4
1.4. Barviva a barvení	4
1.5. Histochemie	5
1.5.1. Tuky	
1.5.2. Aldehydické skupiny	
1.5.3. Metachromazie	
1.5.4. Histochemické reakce na enzymy	
1.5.5. Imunohistochemie	
1.5.6. Lektiny	
1.6. Autoradiografie	7
1.7. Izolace buněčných komponent	8
1.8. Tkáňové kultury	8
1.9. Mrazové lámání	8
1.10. Morfometrie a stereologie	9
1.11. Mikroskopie	10
1.11.1. Polarizační mikroskop	
1.11.2. Fázový kontrast	
1.11.3. Fluorescenční mikroskop	
1.11.4. Řádkovací elektronový mikroskop	
1.11.5. Analytický elektronový mikroskop	
Dodatky	12
Literatura	14
2. CYTOLOGIE	15
2.1. Základní rozdělení organismů	15
2.2. Buňka	15
2.2.1. Jádro	
2.2.2. Cytoplazma	
2.2.3. Paraplazma	
2.2.4. Proteosyntéza, tvorba sekrečního granula a jeho sekrece	
2.2.5. Buněčný cyklus, mitotické dělení a buněčná smrt	
Literatura	30
3. KREV A KRVETVORBA	31
3.1. Erytrocyty	31
3.2. Leukocyty	31
3.3. Hematopoéza	32
Literatura	34
4. GAMETOGENEZA A FERTILIZACE	35
4.1. Chromosomální výbava lidské buňky	35
4.2. Rozdíly mezi mitotickým a meiotickým dělením	35
4.3. Rozdíly mezi zráním spermií a vajíček	35
4.3.1. Vývoj spermií	
4.3.2. Vývoj vajíček (oocytů)	
4.4. Poruchy gametogenezy	36
4.4.1. Změny v počtu chromosomů	
4.4.2. Anomálie v morfologii gamet	
4.5. Oplodnění - fertilizace	36
4.5.1. Průnik spermie do oocytu	
4.5.2. Fertilizace "in vitro"	
5. ZÁKLADNÍ MORFOGENETICKÉ PROCESY, BLASTOGENEZA A IMPLANTACE	39
5.1. Základní morfogenetické procesy	39
5.1.1. Proliferace	
5.1.2. Buněčná migrace	
5.1.3. Buněčná asociace	
5.1.4. Buněčná smrt	
5.2. Diferenciace	40
5.2.1. Determinace	
5.2.2. Diferenciace	
5.3. Základní pojmy lidské blastogenezy – od oplození k implantaci	41
5.4. První týden vývoje	41
5.4.1. Rýhování	
5.4.2. Vznik blastocysty	
5.4.3. Implantace	
5.4.4. Abnormální implantační místa	
6. BILAMINÁRNÍ BLASTODERM	43
6.1. Osmý den vývoje	43
6.1.1. Diferenciace trofoblastu	
6.1.2. Diferenciace embryoblastu	
6.2. Devátý den vývoje	43
6.3. Desátý – 12. den vývoje	43
6.4. Třináctý – 14. den vývoje	44
7. TRILAMINÁRNÍ BLASTODERM - VZNIK TKÁNÍ	45
7.1. Gastrulace – vznik zárodečných listů	45
7.1.1. Modelace primitivního proužku	
7.1.2. Formování notochordu	
7.1.3. Indukce neurální ploténky a kaudální morfogenetický systém	
7.2. Další vývoj trofoblastu	46
7.3. Rodokmen tkání	47
8. EMBRYONÁLNÍ PERIODA - DERIVÁTY ZÁRODEČNÝCH LISTŮ	48
8.1. Celkový vývoj zárodku	48
8.1.1. Růst	
8.1.2. Segmentace	
8.1.3. Vytváření záhybů	
8.1.4. Organogeneza	
8.2. Vývoj zevního tvaru	50
9. TKÁŇ EPITELOVÁ - TEXTUS EPITHELIALIS	53
9.1. Lamina basalis	53
9.1.1. Stavba lamina basalis	
9.1.2. Základní funkce lamina basalis	
9.2. Specializace buněčného povrchu	54
9.2.1. Specializace volného povrchu	
9.2.2. Specializace bočního povrchu	
9.2.3. Specializace bazálního povrchu	
9.3. Klasifikace epitelů podle funkce	54
9.3.1. Krycí epitel	
9.3.2. Žlázový epitel	
9.3.3. Smyslový epitel	
9.3.4. Zárodečný epitel	
9.4. Funkční typy epitelových buněk	56
9.4.1. Buňky transportující prostřednictvím pinocytózy	
9.4.2. Buňky uvolňující chemické působky - mediátory	
9.4.3. Buňky transportující ionty	
9.4.4. Buňky serózní a mucinózní	
9.4.5. Buňky produkující steroidy	
9.4.6. Buňky difuzního neuroendokrinního systému (DNES)	
9.4.7. Buňky resorpční	
9.5. Obecné rysy epitelových tkání	57
9.5.1. Polarita	
9.5.2. Výživa	
9.5.3. Inervace	
9.5.4. Obnova epitelových tkání	
9.6. Metaplazie	58
9.6.1. Prosoplazie	
9.6.2. Přímá metaplazie	
9.6.3. Nepřímá metaplazie	
9.7. Nádory z epitelových buněk	58
10. POJIVOVÁ TKÁŇ - TEXTUS CONJUNCTIVUS	59
10.1. Vývoj pojivových tkání	59
10.2. Vazivo	59
10.2.1. Funkce vazivové tkáně	
10.2.2. Stavba vaziva	
10.2.3. Typy pojivové tkáně	
10.2.4. Vlivy působící na metabolismus vaziva	
10.3. Chrupavka – cartilago, textus cartilagineus	72
10.3.1. Stavba chrupavky	

10.3.2. Hyalinní chrupavka - <i>textus cartilagineus hyalinus</i>	
10.3.3. Elastická chrupavka - <i>textus cartilagineus elasticus</i>	
10.3.4. Vazivová (fibrózní) chrupavka - <i>textus chondroideus</i>	
10.4. Kost – os, <i>textus osseus</i>.....	75
10.4.1. Stavba kosti	
10.4.2. Typy kostní tkáně	
10.4.3. Histogeneza kosti - <i>evolutio textus ossei</i>	
10.4.4. Růst a přestavba kosti	
10.4.5. Hojení zlomené kosti	
10.4.6. Kost - Zásobárna vápníku	
10.4.7. Výživa kostní tkáně	
Literatura:.....	81
11. NERVOVÁ TKÁŇ - <i>TEXTUS NERVOSUS</i>	82
11.1. Základní pojmy	82
11.2. Původ nervové tkáně.....	82
11.3. Neuron.....	82
11.3.1. Perikaryon čili soma	
11.3.2. Dendrity	
11.3.3. Axon neboli neurit	
11.4. Synapse	84
11.4.1. Elektrická synapse	
11.4.2. Chemická synapse	
11.5. Neuroglie.....	84
11.5.1. Astrocyty - <i>Astroglia</i>	
11.5.2. Oligodendrocyty - <i>Oligodendroglia</i>	
11.5.3. Mikroglie - <i>Microglia</i>	
11.5.4. Ependym - <i>Ependymocyt</i>	
11.6. Nervová vlákna	85
11.6.1. Vlákna myelinizovaná	
11.6.2. Vlákna nemyelinizovaná	
11.7. Nervy	86
11.8. Histofyziologie nervové tkáně.....	86
11.8.1. Klidový potenciál	
11.8.2. Akční potenciál	
11.8.3. Synaptický přenos	
11.8.4. Degenerace a regenerace nervové tkáně	
11.9. Periferní nervová zakončení.....	88
11.9.1. Zakončení aferentních nervů	
11.9.2. Zakončení eferentních nervů	
12. TKÁŇ SVALOVÁ	90
12.1. Rozdělení a základní charakteristika svalů	90
12.2. Vývoj svalové tkáně	90
12.2.1. Vývoj kosterního svalstva	
12.2.2. Vývoj hladkého svalstva	
12.2.3. Vývoj srdečního svalstva	
12.3. Kontraktilní proteiny	92
12.3.1. <i>Thusté myofilamentum</i>	
12.3.2. <i>Tenké myofilamentum</i>	
12.4. Mechanismus kontrakce.....	93
12.4.1. Interakce mezi aktinem a myosinem	
12.5. Inervace.....	94
12.6. Kosterní sval	94
12.7. Srdeční sval.....	94
12.7.1. <i>Kardiomyocyt</i>	
12.7.2. <i>Purkyňovy buňky a převodní systém srdeční</i>	
12.8. Hladká svalová tkáň	95
12.9. Nespecifický kontraktilní systém	95
12.10. Krevní zásobení svalstva.....	96
12.11. Klinické aplikace.....	96
12.11.1. Poruchy vývoje	
12.11.2. Změny ve svalu po zátěži	
12.11.3. Poruchy přenosu vzruchu	
Literatura:.....	96
13. EMBRYOLOGIE SRDCE A TĚLNÍCH DUTIN	97
13.1. Vývoj tělních dutin.....	97
13.1.1. Poruchy vývoje bránice	
13.2. Vývoj srdce	97
13.2.1. Vývoj srdeční klíčky. (22.-23. den)	
13.2.2. Rozdělení kanálu atrioventrikulárního	
13.2.3. Vývoj septa mezi atrium dextrum a sinistrum	
13.2.4. Vývoj mezikomorového septa	
13.2.5. Vývoj septum aorticopulmonale (<i>septum spirale</i>)	
13.2.6. Vývoj aortálních oblouků	
13.3. Vrozené vady srdce a velkých cév	99
13.3.1. Anomálie v poloze srdce	
13.3.2. Defekty předšňového septa	
13.3.3. Defekty komorového septa	
13.3.4. Anomálie velkých arterií	
13.4. Příčiny vzniku srdečních anomálií	100
14. VÝVOJ HLAVY A KRKU	101
14.1. Počátky vývoje hlavy a krku.....	101
14.2. Vývoj neurokrania, splanchnokrania (viscerokrania) a krční páteře.....	101
14.3. Vývoj faryngeální (branchiální, žaberní) oblasti.....	102
14.3.1. <i>Deriváty faryngeálních oblouků</i>	
14.3.2. <i>Faryngeální výchlípky</i>	
14.4. Vývoj jazyka.....	103
14.5. Vývoj obličeje.....	103
14.6. Vývoj nosní dutiny	104
14.7. Vývoj ústní dutiny	104
14.7.1. <i>Vývoj sekundárního patra</i>	
14.7.2. <i>Vývoj zubů</i>	
15. OBĚHOVÝ SYSTÉM.....	107
15.1. Embryonální vývoj cév	107
15.1.1. <i>Vaskulogeneza</i>	
15.1.2. <i>Histogeneza cévní stěny</i>	
15.2. Úloha a celkové uspořádání oběhového systému... ..	107
15.3. Anatomické členění cévního systému	108
15.4. Strukturální plán	108
15.4.1. <i>Vnitřní výstelka</i>	
15.4.2. <i>Prostřední vrstva</i>	
15.4.3. <i>Zevní vrstva</i>	
15.5. Tkáňové komponenty cévní stěny.....	109
15.5.1. <i>Endothel</i>	
15.5.2. <i>Hladká svalovina cévní</i>	
15.5.3. <i>Svalovina srdce</i>	
15.5.4. <i>Vazivové složky</i>	
15.6. Strukturální charakteristika	110
Literatura	112
16. DÝCHACÍ SYSTÉM – <i>SYSTEMA RESPIRATORIUM</i>.....	114
16.1. Vývoj dýchacího systému	114
16.2. Základní všeobecná stavba a funkce	114
16.2.1. <i>Epitel dýchacích cest</i>	
16.2.2. <i>Dutina nosní</i>	
16.2.3. <i>Nosohltan</i>	
16.2.4. <i>Larynx</i>	
16.2.5. <i>Trachea</i>	
16.2.6. <i>Bronchiální strom</i>	
16.2.7. <i>Ductuli alveolares</i>	
16.2.8. <i>Alveolus</i>	
16.2.9. <i>Cévní zásobení plic</i>	
16.2.10. <i>Nervové zásobení plic</i>	
16.2.11. <i>Pleura</i>	
16.2.12. <i>Dýchací pohyby, dýchání</i>	
16.2.13. <i>Obranné mechanismy dýchacího systému</i>	
16.2.14. <i>Nádory plic</i>	
Literatura	122
17. NERVOVÝ SYSTÉM - <i>SYSTEMA NERVOSUM</i>	123
17.1. Vývoj nervového systému	123
17.1.1. <i>Histogeneza neurální trubice</i>	
17.2. Principy stavby klíčových komponent nervového systému.....	124
17.2.1. <i>Zapojení neuronů</i>	
17.2.2. <i>Ganglia</i>	
17.2.3. <i>Kora jako nejvyšší etáž CNS</i>	
18. ENDOKRINNÍ SYSTÉM	128
18.1. Obecná část.....	128
18.2. Hypofýza – glandula pituitaria.....	130
18.2.1. <i>Anatomie</i>	
18.2.2. <i>Embryonální vývoj</i>	
18.2.3. <i>Mikroskopická anatomie</i>	
18.3. Hypotalamický neurosekreční systém.....	133
18.3.1. <i>Mikroskopická anatomie</i>	

18.3.2. Fyziologické a klinické poznámky	
18.4. Epifýza – epiphysis cerebri, corpus pineale	136
18.4.1. Anatomie	
18.4.2. Embryonální vývoj	
18.4.3. Mikroskopická anatomie	
18.4.4. Fylogenetická poznámka	
18.5. Štítná žláza – glandula thyreoidea	137
18.5.1. Anatomie	
18.5.2. Embryonální vývoj	
18.5.3. Mikroskopická anatomie	
18.5.4. Fyziologické a klinické poznámky	
18.6. Příštitná tělíska – glandulae parathyreoideae	139
18.6.1. Anatomie	
18.6.2. Embryonální vývoj	
18.6.3. Mikroskopická anatomie	
18.6.4. Fyziologická poznámka	
18.7. Nadledvina – glandula suprarenalis	140
18.7.1. Anatomie	
18.7.2. Embryonální vývoj	
18.7.3. Mikroskopická anatomie	
18.7.4. Fyziologické a klinické poznámky	
18.7.5. Mikroskopická stavba dřeně nadledviny	
18.7.6. Klinická poznámka	
18.8. Paraganglia	143
18.8.1. Anatomie	
18.8.2. Embryonální vývoj	
18.8.3. Mikroskopická anatomie	
18.9. Langerhansovy ostrůvky – insulae pancreaticae	144
18.9.1. Anatomie	
18.9.2. Embryonální vývoj	
18.9.3. Mikroskopická anatomie	
18.9.4. Historické a klinické poznámky	
18.10. Endokrinní buňky zažívací trubice	147
Literatura	148
19. IMUNITNÍ SYSTÉM	149
19.1. Základní pojmy	149
19.2. Embryonální vývoj lymfatické tkáně	150
19.3. Morfologie lymfatických orgánů	150
19.3.1. Brzlík - thymus	
19.3.2. Slezina - lien	
19.3.3. Lymfatická uzlina - nodus lymphaticus	
19.3.4. Lymfoepitelové útvary	
19.3.5. Neopouzdržená lymfatická tkáň	
19.4. Imunitní obrana	155
19.4.1. První linie obrany v humorální imunitě	
19.4.2. První linie obrany v buněčné imunitě	
19.4.3. Druhá linie obrany v humorální imunitě	
19.4.4. Druhá linie obrany v buněčné imunitě	
20. ZAŽÍVACÍ SYSTÉM	157
20.1. Embryonální vývoj zažívací trubice	157
20.1.1. Přední střevo	
20.1.2. Střední střevo	
20.1.3. Zadní střevo	
20.1.4. Střevní rotace	
20.1.5. Vrozené vady	
20.2. Všeobecná stavba trávicí trubice	161
20.2.1. Tunica mucosa	
20.2.2. Podslizniční vazivo - tela submucosa	
20.2.3. Tunica muscularis (externa) - zevní svalová vrstva.	
20.2.4. Tunica serosa a tunica adventicia	
20.3. Specifické rozdíly ve stavbě úseků zažívací trubice	162
20.3.1. Jícen - Esophagus	
20.3.2. Žaludek - Ventriculus	
20.3.3. Tenké střevo - Intestinum tenue	
20.3.4. Tlusté střevo - Intestinum crassum	
20.3.5. Imunitní bariéra	
20.4. Dutina ústní a její orgány	167
20.4.1. Ret - Labium oris	
20.4.2. Tvář - Bucca	
20.4.3. Jazyk - Lingua	
20.4.4. Patro - Palatum	
20.5. Zub – dnes	170
20.5.1. Vývoj zubu	
20.5.2. Stavba zubu	
20.6. Velké slinné žlázy přidružené k zažívací trubici	173
20.6.1. Slinné žlázy - glandulae salivares	
20.6.2. Slina - Saliva	
20.7. Slinivka břišní - pancreas	175
20.8. Játra - hepar	175
20.9. Žlučový měchýř – vesica fellea	179
21. VYLUČOVACÍ SYSTÉM - SYSTEMA UROPOETICUM	181
21.1. Vývoj ledvin	181
21.1.1. Typy ledvin: pro-, mezo- a metanefros	
21.1.2. Indukce nefronů	
21.2. Ledvina – funkce a strukturální uspořádání	181
21.2.1. Základní pojmy	
21.2.2. Funkční zapojení segmentů nefronů a jejich strukturální adaptace	
21.2.3. Juxtaglomerulární aparát	
21.2.4. Intersticiium	
21.2.5. Sběrací vývody a pánvička ledvinová	
21.3. Vývodní cesty močové	185
Literatura	185
22. KOŽNÍ SYSTÉM	186
22.1. Základní stavba a funkce kůže	186
22.2. Původ tkání kožního systému	186
22.2.1. Vývoj kožního epitelu	
22.2.2. Vývoj kožních žláz	
22.2.3. Vývoj vlasového aparátu	
22.2.4. Vývoj nehtu	
22.3. Vrozené vady kožního systému	187
22.4. Stavba kůže a jejich derivátů	187
22.4.1. Stratum basale (cylindricum)	
22.4.2. Stratum spinosum	
22.4.3. Stratum granulosum	
22.4.4. Stratum lucidum	
22.4.5. Stratum corneum	
22.4.6. Stratum disjunctum	
22.5. Škára (dermis, corium)	189
22.5.1. Stratum papillare	
22.5.2. Stratum reticulare	
22.6. Podkožní vazivo (hypoderm, tela subcutanea)	190
22.7. Cévní, lymfatické a nervové zásobení kůže	190
22.7.1. Arterie	
22.7.2. Vény	
22.7.3. Lymfatické cévy	
22.7.4. Inervace	
22.8. Žlázy kožní	191
22.8.1. Holokrinní žlázy mazové (glandulae sebaceae)	
22.8.2. Ekkrinní žlázy potní - glandulae sudoriferae (eccrinae)	
22.8.3. Apokrinní žlázy aromatické - glandulae sudoriferae apocrinae	
22.8.4. Mléčná žláza - Mamma, glandula mammaria	
22.9. Vlasový aparát	193
22.9.1. Dřeň vlasu, medulla pili	
22.9.2. Kůra vlasu, cortex pili	
22.9.3. Kutikula vlasu, cuticula pili	
22.9.4. Vnitřní epitelová pochva (vagina radialis interna)	
22.9.5. Vnější epitelová pochva (vagina radialis externa)	
22.9.6. Vazivová pochva (bursa pili)	
22.10. Nehet - unguis	194
Literatura	194
23. POHLAVNÍ SYSTÉM MUŽSKÝ - SYSTEMA GENITALIA MASCULINA	195
23.1. Vznik a vývoj gonád	195
23.1.1. Vývoj testes	
23.1.2. Vývoj pohlavních vývodů	
23.1.3. Descensus testium	
24. POHLAVNÍ SYSTÉM ŽENSKÝ - SYSTEMA GENITALIA FEMININA	197
24.1. Prenatální vývoj	197
24.1.1. Vývoj ženských pohlavních buněk	
24.1.2. Počet zárodečných buněk	
24.2. Vaječník - ovarium	198

24.2.1. Funkce ovaria	
24.2.2. Ovariální folikuly a jejich zrání	
24.2.3. Ovulace	
24.2.4. Žluté tělísko - Corpus luteum	
24.2.5. Atrézie (zánik) folikulů	
24.2.6. Další struktury při ovariu	
24.3. Vejcovod – tuba uterina	201
24.3.1. Funkce vejcovodu	
24.3.2 Stavba vejcovodu	
24.4. Děloha - uterus	202
24.4.1. Stěna uteru	
24.4.2. Menstruační cyklus	
24.4.3. Děložní hrdlo - Cervix uteri	
24.5. Pochva - vagina	204
24.5.1. Tunica mucosa	
24.5.2. Tunica muscularis	
24.5.3. Tunica adventitia	
24.5.4. Poševní cytologie	
24.6. Zevní pohlavní orgány	205
25. SMYSLOVÝ SYSTÉM - SYSTEMA SENSUUM	206
25.1. Základní pojmy	206
25.1.1. Receptory neuronální	
25.1.2. Receptory epitelové	
25.2. Mateřské tkáně smyslového systému	206
25.3. Oko – oculus, organum visus	206
25.3.1. Vývoj oka	
25.3.2. Sítnice - Retina	
25.3.3. Histofyziologie retiny	
25.3.4. Vrozené vady a patologické procesy	
25.4. Ucho – organum vestibulocochleare	209
25.4.1. Vývoj vnitřního ucha	
25.4.2. Obecné schéma statoakustického receptoru	
25.4.3. Vrozené vady a patologické procesy	
26. FETÁLNÍ PERIODA	211
26.1. Vývoj fětu	211
26.2. Morfologické změny fětu během 3. - 9. měsíce	212
26.3. Určení porodního termínu	212
26.4. Abnormální růst fětu	213
26.5. Prenatální diagnostika	213
27. PLACENTA A PLODOVÉ OBALY	214
27.1. Vývoj placenty	214
27.1.1. Endometrium - deciduální reakce	
27.1.2. Trofoblast	
27.2. Stavba zralé placenty	215
27.2.1. Fetální část placenty	
27.2.2. Mateřská část placenty	
27.2.3. Placentární bariéra	
27.3. Funkce placenty	216
27.3.1. Výživa a dýchání plodu	
27.3.2. Endokrinní funkce	
27.3.3. Ochranná bariéra	
27.4. Amniová dutina a pupečník	216
27.4.1. Amniová dutina	
27.4.2. Pupečník	
27.4.3. Plodové obaly	
27.4.4. Plodový vak	
27.4.5. Amniová tekutina	
27.5. Vývojové anomálie placenty	218
27.5.1. Mola hydatinoza	
27.5.2. Abnormální uložení placenty	
27.5.3. Abnormální tvary placenty	
27.5.4. Placentární infarkt	
27.6. Vývojové anomálie pupečníku	218
27.7. Anomálie v množství plodové vody	218
27.8. Imunologický vztah matky a plodu	219
27.9. Vícečetná těhotenství	219
27.9.1. Dvouvaječná dvojčata	
27.9.2. Jednovaječná dvojčata	
27.10. Fylogenetická poznámka k vývoji placenty	219
28. VROZENÉ VADY - TERATOLOGIE	221
28.1. Vymezení pojmů	221
28.2. Okolnosti vzniku vrozených vad	221
28.2.1. Mechanismy	
28.2.2. Význam času	
28.2.3. Dávka a odpověď v teratologii	
28.3. Vrozené vady u člověka	223
28.3.1. Etiologie	
28.3.2. Výčet nejobvyklejších typů VV	

Úvod

Histologie v širším slova smyslu (jako výukový předmět) zahrnuje řadu oborů, vzájemně spolu úzce souvisejících a na sebe navazujících. V průběhu let vykrystalizovala řada hraničních oborů, úspěšně využívajících poznatků ze dvou (nebo i více) vědních disciplin a poskytujících tak nové pohledy a poznatky, rozšiřující znalosti a možnosti výkladu v základních oborech.

Jednou ze základních složek organismu je buňka a její obecnou stavbou se zabývá cytologie. Histologie (v užším slova smyslu) je nauka o stavbě základních tkání (epitelové, pojivové a podpůrné, svalové a nervové tkáně), kde přibližně stejným způsobem diferencované buňky (a jimi tvořená mezibuněčná hmota, ať fibrilární nebo amorfni) jsou základem stavby orgánů a systémů.

Vznikem těchto tkání se zabývá histogeneza a vývojem organismu embryologie.

V organismech se snad nikde nevyskytují buňky a tkáně, které by žily zcela samostatně, ale vždy navzájem spolupracují a vytvářejí orgány a systémy vzájemně se ovlivňující a doplňující. Jejich stavbu popisuje mikroskopická anatomie, někdy též nazývaná speciální histologie.

Znalosti z výše uvedených oborů tvoří základ pro pochopení změn buněk, tkání a orgánů, jejichž popisem za stavu nemoci se zabývá patologická histologie (opět bráno v širším slova smyslu).

Histofyziologie je dalším oborem, kde jsou právě využívány poznatky obou základních disciplin (struktura buněk a tkání v souvislosti s jejich fyziologickou úlohou).

Jiným takovým oborem je embryotoxikologie (vývojová toxikologie) zabývající se vlivem toxických nox na vývoj organismu nebo teratologie, popisující zjevné či skryté vady organismu.

Histologie je relativně mladý obor. Ještě po rozdělení pražské Karlovy univerzity (zákonem z 28.2.1882) na českou a německou Univerzitu, byla histologie (resp. hlavně mikroskopická anatomie) přednášena spolu s anatomii (jak je tomu až dosud na německých univerzitách). Prvým docentem histologie na české Karlově Univerzitě byl Jan Janošik (26.6.1856-8.5.1927, 13.2.1884 docent, 24.12.1885 mř. prof., 17.8.1893 ř. profesor histologie a embryologie a 24.12.1894 ř. prof. anatomie s účinností od 1.10.1894). V roce 1889 je prvně zaznamenám histologický ústav české lékařské fakulty. Prof. Janošik se hlavně zajímal o vývojové aspekty, histogenezu, organogenezu a srovnávací anatomii. Histologický ústav české LF UK sídlil, společně s anatomii, ale i fyziologickým, chemickým, patologicko-anatomickým, farmakologickým ústavem a ústavem experimentální patologie v (ne celé) budově dnešního děkanátu 1. LF UK v Kateřinské ulici v Praze 2. Později, po dostavbě nové budovy (Purkyňův ústav) na Albertově 4, rovněž v Praze 2 (zde byl též ústav fyziologický). O tuto výstavbu se zasloužil Prof. Otakar Srdínko (1.1.1875-21.12.1930 od r. 1906 profesor, od 1915 přednosta Histologicko-embryologického ústavu), v té době současně ministr školství ČSR. V této budově sídlí dosud Histologicko-embryologický ústav 1.LF UK.

Téměř žádné tkáně a orgány, bez předběžné přípravy, nejsou přístupné mikroskopickému studiu. Metodám vhodné přípravy musí být věnována náležitá pozornost a osvědčené poznatky o postupu zpracování jsou shrnuty v histologických technikách. Většina starších metod vycházela pouze ze zkušeností (empirické metody), v posledních desetiletích je stále více využíváno znalostí jiných oborů, např. chemie. Tak vznikla řada nových metod cyto- a histochemických, případně vhodným spojením se znalostmi z imunologie metody imunocyto- a imuno- histochemické.

Neodmyslitelný podíl na rozvoji našich znalostí o stavbě buněk, tkání a orgánů má stále se zlepšující světelný mikroskop, často pracující s různě modifikovaným světlem (polarizované, UV nebo fázový a interferenční kontrast).

Tuto škálu převratnou měrou, asi před čtyřiceti lety, rozšířil prozařovací elektronový mikroskop, později též mikroskop řádkovací.

Autoři skript vycházeli jednak ze starších českých nebo cizojazyčných učebnic, jednak monografií a odborných publikací. Autoři chtějí poskytnout čtenáři řadu dalších informací, zatím neuváděných v dostupných učebnicích, ale v současné době již bezpečně potvrzených. Za zpracování každé kapitoly zodpovídá její autor. Ve většině, i nových učebnic není dodržována jednotná nomenklatura (pařížská - 1955, upravená na zasedání v New Yorku 1960) a objevují se termíny starších nomenklatur (basilejské - 1895 a jenské - 1935). Ve dvou kapitolách se autoři rozcházejí s pařížským názvoslovím. Je to Endokrinní systém - kde jsou pro endokrinní buňky zaživací trubice a pankreatu užita označení doporučená zasedáním expertů v Santa Monica (1980) (typy buněk dle vylučovaných hormonů nebyly většinou v r. 1960 známé a dále ve Vylučovacím systému, kde u ledviny jsou užity termíny publikované v práci³⁾ příslušné kapitoly.

kytos (ř)- dutinka, buňka
logos (ř)- slovo, nauka
(h)istos (ř)- tkáň, tkání
genesis (ř)- vznik
em- (ř)- v
bryo (ř)- bujím
teras (ř)- věštní znamení,
zrůda

Jinde jsou uváděny nyní platné termíny. U některých zcela nových pojmů se autoři přidrželi latinského psaní termínů (*adhaerens* ne *adherens*). V řadě českých termínů se podrobili, v řadě se však autoři odchylují od Pravidel českého pravopisu (např. slovo *lyzošom* složené z řeckých slov *lysis* - *rozpuštění* a *soma* - *tělo*; pravidla sice uvádějí *lyzozom*, ale rovněž uvádějí *somatologie*). V řadě vžitých termínů, připomínajících jména objevitelů, jsou tato jména též uvedena, neboť tyto termíny jsou běžně užívány na klinikách.

Pravý okraj skript jsme vyhradili odkazům na obrázky a překladu některých latinských a řeckých termínů užívaných v názvosloví.

Většina kapitol není úplná, aby rozsah nebyl neúměrný. Zcela základní znalosti, které v posledních letech nedoznaly podstatné změny, jsou uvedeny v jiných učebnicích. Skripta postrádají obrazovou dokumentaci, (jen místy jsou schéma) a proto je nutné je brát jako doplněk dostupných starších učebnic histologie a embryologie, kde ve většině případů čtenář nalezne i vysvětlující obrázky. Za základ pro obrázky byla vzata Histologie pro stomatology (Klika a spol., 1988) a její obrázky jsou v textu skript uváděny **H Obr. x**. Obrázky embryologie jsou uváděny z Embryologie (Klika a spol., 1986) a jsou uváděny **E Obr. y**.

Za částí kapitol jsou uváděny další prameny vhodné k rozšíření znalostí čtenáře.

Doporučené učebnice histologie a embryologie

Učebnice

- E. Klika a kol.: Histologie. Avicenum, Praha. 1986.
- E. Klika a kol.: Histologie pro stomatology. Avicenum, Praha. 1988.
- E. Klika a kol.: Embryologie. Avicenum, Praha. 1986.
- Z. Vacek: Embryologie pro pediatrii. Avicenum, Praha. 1987.
- K. Kapeller, V. Pospíšilová: Embryológia človeka. Osveta, Bratislava. 1991.

Skripta

- E. Klika a kol.: Praktikum histologie.
- E. Klika, H. Pohůnková, D. Jarkovská: Histologie pro stomatology. 1. a 2. díl. SPN, Praha. 1984.
- E. Klika, D. Jarkovská, H. Pohůnková: Cytologie, histologie a mikroskopická anatomie pro stomatology. 1. a 2. díl. SPN, Praha. 1987.
- E. Klika: Embryologie člověka - obecná embryologie a teratologie. SNP, Praha. 1980.
- E. Klika, H. Pohůnková: Embryologie člověka - organogenese. SNP, Praha. 1981.
- E. Klika: Atlas histologie a cytologie.

Zahraniční učebnice:

- L.C. Junqueira et al.: Basic Histology. 6th Edition. Appleton and Lange, San Mateo, CA. 1990.
- T.W. Sadler: Langman's Medical Embryology. 6th Edition. Williams and Wilkins, Baltimore. 1990.

1. Metody histologického studia

Jen malý počet živočišných tkání a buněk je vhodný pro přímé histologické studium.

V prvních počátcích se proto pionýři morfologických studií snažili uvolnit, např. macerací, jednotlivé buňky ze tkání, aby získali první poznatky o jejich stavbě. Takto bylo však možné studovat jen některé orgány, a i to jen s velkými potížemi.

Aby bylo možné studovat různé tkáně a využít současné rozlišovací schopnosti světelných mikroskopů, je nutné zhotovit preparáty, tj. tkáně šetrně a rychle usmrtit, připravit dostatečně tenké řezy a tyto obarvit. (Viz Tab. 1-1., Tab. 1-2. a Tab. 1-3.

1.1. Fixační činidla

K rychlému usmrcení buněk a tkání užíváme různé fixační tekutiny a jejich volba musí být přizpůsobena záměrům studií, neboť ne všechny fixační látky vhodně fixují různé tkáňové komponenty (viz dále, např. fixace tuků a glykogenu). Různé složky fixačních tekutin také - hlavně ve spojení s barvicími technikami - mohou ovlivnit výsledný obraz, neboť téměř vždy se jedná o chemický proces. Některé fixační látky poměrně hrubě denaturují proteinové složky (např. **chlorid rtuťnatý**), ale jsou stále užívány pro svou schopnost dobře zachovávat obecnou strukturu cytoplazmy a jádra. Naproti tomu **formaldehyd, glutaraldehyd a OsO₄** (osmium tetroxid) denaturují proteinové složky velmi jemně a proto jsou užívány i pro fixaci při elektronmikroskopických studiích. Z nich však např. osmium tetroxid podstatně omezí paletu využitelných barvicích technik pro světelnou mikroskopii. Při studiu tuků a tukovitých látek je k fixaci nutné užít formaldehyd či jinou podobnou fixační tekutinu, která neatakuje tuky, případně je učiní méně rozpustnými (např. Ca⁺⁺-formol). Současně je nutné při dalším zpracování se vystříhat koncentrovaného alkoholu a všech tukových rozpustidel. Při studiu distribuce glykogenu naopak musí pracovník užít alkohol nebo často jinou **alkoholickou fixaci** (např. Gendre - nasycený roztok kys. pikrové v alkoholu + formol + kys. octová), neboť jinak dojde k jeho úplnému vyplavení z buněk.

V řadě případů je možné využít metody **freezing-drying** (zmrazení tkáně a její vakuové vysušení ve zmrzlém stavu). Ovšem i tato technika má svá úskalí. Je možno zpracovávat jen drobné kousky tkání, protože v bloku hlouběji uložené buňky promrzají pomalu (stačí se vytvořit ledové krystaly, které roztrhají buňky) a tak centrální části bloku jsou zničeny.

Z těchto několika řádek vyplývá, že obvykle fixace musí být volena dle toho, zda pracovník chce studovat obecnou strukturu nebo určité buněčné komponenty.

1.2. Zalévání

Aby bylo možné zhotovit dostatečně tenké a kvalitní řezy pro mikroskopické studium, je téměř vždy nutné tkáň zalít do média, které ji zpevní a vytvoří dostatečně homogenní blok, dovolující krájení. Pro světelné mikroskopické studium zpravidla užíváme řezy tlusté 4-20 μm (1 μm = 1 x 10⁻³ mm), pro elektronmikroskopické účely zpravidla řezy silné 100 nm a tenčí (1 nm = 1 x 10⁻⁶ mm).

Nejběžněji pro světelnou mikroskopii užíváme zalévání do **parafínu**, případně **celloidinu** (nitrocelulozy), méně časté je pouhé **zmrazení** fixované tkáně a krájení na zmrazovacím mikrotomu, případně v kryostatu. Pro elektronmikroskopické studium je běžné zalévání do různých **epoxidových** nebo **polyesterových pryskyřic** (Viz Tab. 5.).

Většina těchto zalévacích médií však není mísitelná s vodou a proto musí být tkáň odvodněná a prosycená médiem, ve kterém se zalévací hmota rozpouští. Obvykle se tkáň odvodňuje stoupající řadou alkoholů (etylalkohol 70%, 80%, 90%, 96% a absolutní). Po odvodnění musí být tkáň ještě prosycená rozpouštědlem zalévacího média. Pro parafin je to nejčastěji toluen, pro celloidin alkohol-éter, pro epoxidové pryskyřice 1,2-epoxypropan a pro polyester zpravidla acetón. Protože parafin je při běžné pokojové teplotě tuhý, tkáň, kterou takto zaléváme, musí být vystavena zvýšené teplotě (cca 60° C), kdy parafin je již tekutý. Obdobně i tkáně zalévané do epoxidových či polyesterových pryskyřic musí být vystaveny vyšší teplotě - při ní tyto pryskyřice polymerují. Bohužel zvýšená teplota snižuje aktivitu četných enzymů, některé prakticky zničí, a tak pro jejich průkaz je pracovník nucen užít jiné techniky. Zvýšená teplota rovněž vede k smršťování tkáně. Při zalévání pro elektronovou mikroskopii, při polymeraci většiny pryskyřic, vzniká další teplo (polymerace je exotermická reakce), které může rovněž značně poškodit zalévanou tkáň.

Jak bylo již uvedeno výše, přechod tkání přes tuková rozpustidla tuky vyplaví a při studiu tuků je nutno užít tedy jiné metody přípravy preparátu. V první řadě je to zmrazení fixovaných nebo nefixovaných kousků tkáně a jejich nakrájení buď na zmrazovacím mikrotomu nebo v kryostatu. Princip chlazení starších zmrazovacích mikrotomů je zmrazení kousku tkáně, případně i chlazení nože mikrotomu, proudem tekutého (vysoce stlačeného) kysličníku uhličitého (CO₂), který prudkým rozepnutím vyvolá snížení teploty (zákon Gay-Lussacův). U novějších zmrazovacích mikrotomů je k tomuto efektu využito polovodičových destiček, které působením elektrického proudu se na jedné straně ochlazují, jejich druhá strana se ohřívá. (Toto teplo je odváděno zpravidla průtokem vody z vodovodu. Výsledný efekt je chlazení tkáně a případně i nože mikrotomu.)

Krájení v kryostatu je vlastně krájení na mikrotomu, který je celý umístěn v mrazicím boxu.

1.3. Krájení na mikrotomech

Vlastní krájení řezů se provádí na mikrotomech. Jsou to jednoduché přístroje, kde obvykle je nůž veden v rovině proti bloku a blok je po každém řezu posunován šroubem do výšky. Jindy je nůž pevný a blok je jednoduše vysunut proti ostří nože do výšky, jednak se pohybuje proti ostří nože, a tak je zhotoven řez. Na obdobném principu pracují i některé ultramikrotomy, užívané pro zhotovování ultratenkých řezů pro elektronmikroskopické účely. Některé starší konstrukce ultramikrotomů využívají k vysunování preparátu proti ostří nože roztahování kovového bloku teplem. Tento blok je mírně ohříván (např. vestavěnou žárovkou, jejíž ohřev je regulován reostatem).

Po ukrojení řezu - z parafinového bloku - je tento řez napnut na kapce vody a přilepen na podložní sklo. Celloidinové řезы jsou štětečkem přenášeny do 70% alkoholu, zmrazené řезы do nádobky s destilovanou vodou. Ultratenké řезы se zachycují na elektronmikroskopické síťky. Z bloků pro elektronmikroskopické studium lze zhotovit i řезы pro světelnou mikroskopii silně cca 1 μm. Takové řезы jsou přenášeny štětečkem na kapku vody na podložním skle, kde se ponechají (za zvýšené teploty) přischnout.

K lepení parafinových řezů na podložní skla se nejčastěji užívá bílé-glycerin, někdy želatina nebo některá syntetická lepidla. Parafinové řезы po nalepení a usušení musí být odparafinovány a převedeny zpět do vody. Ve většině případů jsou pak barveny.

1.4. Barviva a barvení

K barvení užíváme jednak přirozená, jednak syntetická barviva. Stále ještě jsou užívána 4 přirozená barviva:

1) hematoxylin - který je extraktem z kamepeškového dubu (*Haematoxylon campechianum*), 2) karmin - extrakt ze samiček červce nopálového (*Coccus cacti*), 3) orcein - extrakt z některých lišejníků a 4) šafrán - extrakt z blizen šafránu (*Crocus sativus*). Prvá dvě barviva patří mezi "jádrová" - bazická, orcein má různá použití (dle přípravy barvicího roztoku), šafrán je barvivo na kolagen - kyselé. V minulosti bylo užíváno více přirozených barviv, např. indigokarmin, berberin (kyselá barviva) a brazilin (bazické barvivo podobné hematoxylinu).

Podstatně více je barviv syntetických a jejich využití je velmi široké. Rovněž je můžeme rozdělit na barviva bazická a kyselá. Jsou to deriváty různých chemických sloučenin. Mezi základní patří xantinové deriváty - eožin (tetrabrom fluorescein), erytrožin (tetrajodfluorescein) (obě barví acidofilní složky tkání) a fluorescein, řada trifenylmetanových barviv - [(bazický fuchsin - bazické barvivo - základ i pro další barviva jako jsou Schiffovo reagens, rezorcinfuchsin a aldehydfuchsin); dále anilínová modř, světlá zeleň a kyselý fuchsin (což jsou kyselá barviva z této skupiny)], řada thiazinových barviv - (thionin, azury, toluidinová a metylenová modř - všechna jsou bazická barviva).

Další rozsáhlou skupinu tvoří azo-barviva (Janusova zeleň - např. pro supravitální barvení mitochondrií, olejová červen a sudanová čern - barviva na tuky).

Ne všechna barviva barví jednotlivé komponenty tkáně přímo. Klasickým příkladem je hematoxylin, který barví až oxidovaný na hematein a teprve pak tvoří s různými kationty barevné laky. Proto také existuje celá řada hematoxylinů, které nebarví vždy jen jádra, ale i různé cytoplazmatické struktury (např. Heidenhainův železitý hematoxylin a Malloryho kyselý fosfowolframový hematoxylin).

V předcházejících řádkách bylo vícekrát užito termínů "bazofilní", "bazické" a "acidofilní", "kyselé" barvivo. Toto označení znamená, že kyselé barvivo je schopné (resp. jeho barevný aniont) vazby na pozitivně nabitě komponenty tkáně, zatímco u bazického barviva se barevný kationt váže na negativně nabitě komponenty a vytvoří barevnou sůl.

Málokdy ovšem užíváme pro přehledné preparáty jen jedno barvivo. V tomto ohledu téměř výjimku tvoří Heidenhainův železitý hematoxylin. Většinou užíváme jejich kombinace. (Viz Tab. 1-4.).

Nejjednodušší a snad nejčastěji užívané barvení je hematoxylin-eožin: Jako hematoxylin použijeme zpravidla některý z četných "kamencových" hematoxylinů (např. Mayerův, Ehrlichův, Harrisův a pod.). ("Kamenec" je síran hlinito draselný). Výsledek barvení: jádra a různé bazofilní substance modré, ostatní části preparátu v různých odstínech červené.

Jiným kombinovaným barvením je Weigertův železitý hematoxylin - van Gieson: Zde užijeme k barvení jader železitý hematoxylin a dobarvujeme kyselým fuchsinem a kyselinou pikrovou (trinitrofenol). Železitý hematoxylin zbarví jádra (resp. chromatin) temně hnědě, kyselým fuchsinem jsou červeně zbarvena kolagenní vlákna vaziva a kyselina pikrová zbarví svaly žlutě. (Železitý hematoxylin působením kys. pikrové tak silně nevybledne, jako by bledl jiný "kamencový" hematoxylin).

Podstatně složitějším barvením, které vyžaduje tenké řезы, je Heidenhainův azan. Je to modifikace starší Malloryho metody. K barvení jader užijeme roztok azokarmínu G a po diferenciaci tohoto jádrového zbarvení a moření řезů v roztoku kyseliny fosfowolframové dobarvíme směsí anilínové modře a G-oranže. Výsledek: Červené zbarvení jader a ve žlázách některých typů granul (např. zbarvení granul somatotropních buněk adenohipofýzy) + červené zbarvení erytrocytů, modře je zbarvený kolagen, hlen a opět granula některých buněk a konečně oranžově-červeně svaly a zlato-oranžově granula opět v jiných typech buněk. Cytoplazma řady buněk, na dostatečně tenkých řезech, se obarví bledě modře.

Poměrně podobné výsledky podá barvení Regaudovým železitém hematoxylinem, kyselým fuchsinem a anilínovou modří podle Massona (tzv. modrý Massonův trichrom). Po obarvení hematoxylinem vzniklé přebarvení diferencujeme v roztoku kyseliny pikrové, pak řезы obarvíme kyselým fuchsinem, moříme v roztoku kyseliny fosfowolframové a

dobarvíme anilínovou modří. Výsledek tohoto barvení: jádra jsou zbarvena černě, cytoplazma většiny buněk červeně, kolagenní vlákna a mukoidní substance modře. Rovněž toto barvení vyžaduje zvláště tenké řezy.

V minulosti velmi rozšířeným barvením byl žlutý Massonův trichrom. K barvení jader je možné užít buď "kamenecový" nebo Weigertův železitý hematoxylin. Po obarvení jader a případné diferenciaci se preparát barví erytrozínem (obdoba eozínu, ale zbarvení je sytější) a konečně dobarví šafránem (extraktem z blizen šafránu). Výsledek tohoto barvení: jádra jsou zbarvena modře nebo černě (dle užitého hematoxylinu), cytoplazma buněk je červená a kolagen je zlatožlutý. Toto barvení je možné provádět i na silnějších (8-10 µm) řezech. Je také možné předem přibarvit elastiku, jejíž vlákna mezi žlutými vlákny kolagenu jasně vyniknou.

Výše uvedené barvení karmínem je nyní užíváno jen řídce. Roztoky karmínu barví jádra červeně. Jeho výhodou je, že nepřebarvuje. Proto byl užíván k barvení "in toto", tj. celých bloků před zalitím (hlavně pro embryologické studie).

Chceme-li obarvit v preparátech elastiku, která se běžně nezbarví, musíme užít specifické barvicí metody. Je to např. barvení orceinem, který tato vlákna zbarví červenohnědě. Jiným, málo užívaným barvivem, je Verhoeffův jódový hematoxylin, který zbarví elastická vlákna a jádra černě nebo rezorcinfuchsin, či aldehydfuchsin. Prvým zbarví elastická vlákna temně fialově, druhým modrofialově.

Jestliže chceme vyzvednout v preparátu retikulární vlákna, musíme provést impregnaci v amoniakálním roztoku stříbra. Nejužívanější, i když dosti složitá, je impregnace podle Gomoriho. Výsledek impregnace je černé zobrazení retikulárních vláken a hnědé přimpregnování vláken kolagenních.

Ještě v nedávné době patřily metody impregnace stříbrem (resp. amoniakálním roztokem stříbra) k nezastupitelným metodám ve studiu nervové tkáně.

Impregnace neurofibril podle Bielschowskyho nebo její modifikace dle Gros-Schultzeho a impregnace různých typů gliových buněk dle Ramon-y-Cajala, případně dle Rio del Hortegy nebo jejich modernější modifikace, přinesly základní světelně mikroskopické poznatky z centrálního i periferního nervového systému. Všeobecnou nevýhodou impregnačních metod je častá nespolehlivost a ve většině případů jsou to metody empirické, které zatím postrádají schopnost výpovědi o složení impregnovaných struktur. V současné době jsou vytlačovány imunohistochemickými průkazy neurofibril a kyselého fibrilárního proteinu gliových buněk.

K barvení krevního nátěru (případně roztěrů kostní dřeně) nejčastěji užíváme panoptického barvení podle Pappenheima. Při tomto postupu se užívá barvení dvěma směsmi barviv - podle May-Grünwalda a podle Giemsy-Romanowskyho. Někdy bývají tato barviva označována jako "neutrální" (May-Grünwaldovo barvivo je eozinát azuru II. [s nadbytkem azuru II.] rozpuštěný v metanolu, barvivo dle Giemsy-Romanowskyho je eozinát metylenové modři a eozinát metylenazuru rozpuštěný ve směsi stejných dílů metanolu a glycerolu.)

Provedení barvení nátěru:

1) Krevní nátěr, po dokonalém zaschnutí, překryjeme několika kapkami May-Grünwaldova roztoku a ponecháme působit po dobu 3 minut. (Tato fáze postupu je fixace nátěru metanolem.)

2) Na nátěr přikapeme stejný počet kapek destilované vody o neutrálním pH a roztoky promícháme. (Teprve nyní dochází k barvení nátěru. Neutrální pH destilované vody, nebo lépe ústojného roztoku, je důležité pro správné vybarvení krevních elementů.) Zředěné May-Grünwaldovo barvivo po 1 minutě slijeme a bez opláchnutí na roztěr nakapeme

3) zředěné barvivo dle Giemsy-Romanowskyho (0,3 ml barviva do 10 ml destilované vody nebo ústojného roztoku o pH 7). Necháme barvit 12 - 15 minut.

4) Barvivo opět slijeme, nátěr opláchneme ústojným roztokem a usušíme na vzduchu. Zpravidla nátěry nemontujeme pod krycí skla.

Výsledek barvení:

Erytrocyty růžové (zbarven je hemoglobin, proto polychromatofilní erytroblasty kostní dřeně mají cytoplazmu zpravidla namodralou), jaderný chromatin je červenofialový (různě sytý), cytoplazma monocytů je světle blankytně modrá, cytoplazma lymfocytů je rovněž modrá, někdy temnější (početnější ribosomy), azurofilní granula, zvláště agranulocytů, svítivě červená (metachromatické zbarvení), acidofilní granula eozinofilních granulocytů medová až růžová, bazofilní granula jsou hnědavá až hnědofialová, trombocyty mají hyaloméru modrou a centrální chromoméru zbarvenou purpurově. V bazofilních granulocytech se nezřídka nepodaří zbarvit granula, neboť jsou ve vodě rozpustná.

1.5. Histochemie

V řadě studií se musí pracovník obeznámit též s chemickým základem studovaných komponent.

1.5.1. Tuky

Jedním z objektů studia mohou být tukovité substance, tvořící jednak zásobní látky buněk v organismu (zpravidla triacylglyceroly), jednak stavební komponenty (cholesterol, fosfolipidy atd.).

Obzvláště jednoduché je zobrazení prvé skupiny (triacylglycerolů). Jak bylo již výše upozorněno, vysokoprocenní alkohol a prosoycovací média (toluen) rozpouštějí tuky a je tedy nutné se jich vyvarovat. Pro fixaci tedy volíme nejčastěji formaldehyd a řezy zhotovíme na zmrazovacím mikrotomu. Tak zůstane převážná většina tukovitých látek v řezech zachována a jejich barvení je jednoduché. Barvivo (olejovou červeň, sudanovou čern) rozpustíme v nízkoprocenním etylalkoholu (70 %) nebo v 60 % isopropylalkoholu, řezy zde obarvíme, případně dále dobarvíme na jádra a pozor-

jeme v glycerinové želatině. Tukové kapky jsou zbarveny ostře červeně (olejovou červení) nebo temně modře až černě (sudanovou černí). Barvivo se fyzikálním procesem z barvicího roztoku rozpustí v dostatečné koncentraci v tukovitých substancích tkáně. Průkazy cholesterolu a jeho derivátů, případně jiných lipidních substancí (fosfolipidy, sfingosiny a pod.), jsou podstatně složitější.

1.5.2. Aldehydické skupiny

Jinou často užívanou oblastí histochemie jsou průkazy aldehydických skupin. Aldehydické skupiny se vytvoří ve tkáni jednak hydrolyzou DNA kyselinou chlorovodíkovou (při provádění Feulgenovy reakce), jednak oxidací polysacharidů (glykogen, mukopolysacharidy, glykoproteiny) kyselinou jodistou (HIO_4) (při PAS reakci - periodic acid Schiff). Při hydrolyze DNA kyselinou chlorovodíkovou (při 60° C) je purinová báze DNA extrahována a furanový kruh deoxyribos vytvoří aldehydické skupiny; při oxidaci polysacharidů se sousední hydroxylové skupiny nebo hydroxylová a aminoskupina (u hexosaminu) změni rovněž na aldehydické skupiny. Tyto pak reagují s leukobazí bazického fuchsinu (Schiffovo reagens) a vytvoří stabilní reakční produkt (červené zbarvení).

1.5.3. Metachromazie

V četných tkáních můžeme určité komponenty zobrazit metachromaticky, to znamená, že zatímco některé složky tkáně se barví v základním odstínu barviva (nejčastěji modře - thioninem nebo toluidinovou modří), jiné se zbarví metachromaticky (týmž barvivem purpurově). Jedná se téměř výlučně o thiazinová barviva, která vykazují tuto schopnost. V základním odstínu barviva (tj. ortochromaticky) se vybarví místa, kde se barvivo váže elektrostaticky. V místech, kde je značné nahromadění aniontů, které vytvoří polyanionický polymer, se barvivo váže s těmito komponentami. Nejčastěji jsou to např. glykosaminoglykany. Zdá se však, že chemické složení není pro metachromazii tak důležité, jako distribuce a hustota těchto anionických skupin.

1.5.4. Histochemické reakce na enzymy

Podmínkou úspěšného provedení těchto reakcí je zachování enzymatické aktivity během fixace a zalití. Proto řada citlivějších enzymů může být prokázána pouze na nefixovaných, kryostatových řezech.

Obecný princip těchto reakcí si však můžeme demonstrovat na nejstarších průkazech enzymů - např. na Gomoriho průkazu kyselých fosfatů. Řez tkáni (se zachovanou aktivitou enzymu) je inkubován v roztoku substrátu, který je enzym schopen štěpit (např. β -glycerofosfát). Štěpením je uvolněn fosfatový iont, který je ihned na místě uvolnění zachycen olovnatými kationty a vytvoří nerozpustnou sloučeninu (která není viditelná ve světelném mikroskopu, poskytuje však kontrastní obraz v mikroskopu elektronovém). Pro světelně mikroskopický průkaz se v další etapě řezy přivedou do sirníku amonného, kde precipitát se změni na černý sirník olovnatý. Podobným mechanismem je možné v současné době prokazovat řadu enzymů s tím rozdílem, že štěpený substrát uvolňuje jiné sloučeniny, které jsou přeměněny na barevný produkt (např. diazo-reakce) nebo uvolněné vodíkové ionty vybarví tetrazoliovou sůl na formazan.

1.5.5. Imunohistochemie

Užívá se k průkazu řady polypeptidických hormonů, ale též k průkazu některých enzymů. Principem je vazba protilátky proti sledovanému antigenu (např. polypeptidu) a zobrazení této vazby.

V zásadě je nutné získat protilátku proti sledovanému antigenu. Protilátku získáme imunizací zvířete (např. králíka) antigenem. Ze séra zvířat získáváme tzv. polyklonální protilátky. Druhou možností je příprava tzv. monoklonálních protilátek ve tkáňové kultuře, kde buňky (např. myšího) myelomu od imunokompetentních buněk imunizovaného zvířete získají kód pro tvorbu jediného typu protilátky. Každá z těchto technik má své výhody, ale i nevýhody. Všeobecně, protilátky mají reagovat specificky, a to v co nejvyšším ředění. (Prvou technikou přímé imunizace můžeme získat protilátky o vysokém titru - sérum zvířat, která vždy spontánně tvoří velmi široké spektrum protilátek můžeme tedy podstatně ředit tak, že tyto "nespecifické protilátky" se nemohou uplatnit, případně specifické protilátky můžeme ze séra izolovat. Druhá technika dává vysoce specifické protilátky, které však již nemůžeme tolik ředit a tyto protilátky jsou velmi drahé.). Každá protilátka je schopná reagovat se třemi až osmi aminokyselinami (epitopy) v řetězci sledovaného antigenu. Malé molekuly (např. o molekulové hmotnosti méně než 4.500) zpravidla nevyvolávají tvorbu protilátky. Proto musí být před imunizací navázány na nosič. Zakladatelem těchto technik je Albert H. Coons, který k vizualizaci vazby antigen-protilátka užíval přímo FITC (fluoresceinisothiocyanátem) značenou primární protilátku nebo značil až sekundární protilátku (protilátku proti druhu dárce primární protilátky - v uváděném příkladu proti-králíčí). Protože fluorescenční průkazy vyžadují vybavení laboratoře drahým fluorescenčním mikroskopem a preparáty nejsou trvalé, je v současné době užíváno značení např. křenovou peroxidázou (nebo jinými enzymy - alkalickou či kyselou fosfatázou nebo glukosooxidázou). Modifikací těchto technik je užívána celá řada. Na elektronmikroskopické úrovni se v současné době užívá jako mákr koloidní roztok zlata, kde partikule jsou nejčastěji od 5 do 15 nm velké.

Principiální provedení těchto technik je následující: Řez studovanou tkání se převrství kapkou primární protilátky (ve vlhké komůrce, aby nedošlo k vyschnutí preparátu). Během několikahodinové inkubace dojde k vazbě sledovaného

antigenu s primární protilátkou. V další fázi průkazu, po dokonalém vyprání nenavázané protilátky, je řez převrstven sekundární protilátkou (namířenou proti imunoglobulinům dárce primární protilátky). Tato sekundární protilátka může být označena (FITC, křenovou peroxidázou, alkalickou fosfatázou a pod.). Po této inkubaci a opětovném vyprání sekundární protilátky je v případě značení FITC preparát, po zamontování do glycerinu hotový a může být studován. V případě enzymatického značení je nutno ještě vazbu vizualizovat (např. u křenové peroxidázy diaminobenzidinem za přítomnosti peroxidu vodíku). V současné době bývá užito při průkazech ještě citlivějších metod, kdy sekundární protilátka se značí biotinem. Márker se naváže rovněž na biotin a vazbu biotinu zajistí avidin (avidin-biotin-peroxidase-complex - ABC techniky).

Pro možnosti arteficiálně pozitivních nálezů je nutné současně provádět i některé kontrolní reakce (se sérem neimunizovaného zvířete a se sérem imunizovaného zvířete, které bylo předem vysyceno sledovaným antigenem).

Nejmodernější jsou hybridizační techniky umožňující identifikaci specifických sekvencí DNA či RNA. Principem je schopnost jednopramenné nukleové kyseliny vázat předem značený komplementární jednopramenný řetězec o známé sekvenci nukleových kyselin. Tyto řetězce o známé sekvenci jsou nazývány sondy (proby). Sonden bývají značeny buď radioizotopy nebo biotinem. Podle způsobu značení jsou pak vizualizovány buď fotografickou emulzí (jako při autoradiografii - viz dále) nebo např. peroxidázou navázanou na avidin (avidin a biotin se spolu spojují - je užíváno i v imunohistochemii). Hybridizační techniky pro identifikaci génových DNA nebo m-RNA jsou vysoce citlivé a jsou schopné identifikovat buňky chovající již více než 20 molekul m-RNA.

1.5.6. Lektiny

V posledních letech byla rozpoznána možnost prokazovat různé sacharidové zbytky, účastníci se na stavbě, hlavně zevního listu, povrchové buněčné membrány, využitím lektinů.

Lektiny jsou glykoproteiny vyskytující se jak v říši rostlinné, tak živočišné. Jsou to tedy složité látky, které mají schopnost vázat se na různé sacharidové zbytky - zpravidla jeden lektin rozpoznává více sacharidů a tedy kombinací různých lektinů je možné určit sledovaný sacharid. Pojmenovávání lektinů vychází obvykle z latinských názvů rostlin, z nichž byl takový lektin izolován (např. lektin PSA je lektin z *Pisum sativum* [hrachu] atd).

Praktický význam nabývají tyto průkazy cukerných zbytků na biomembráně tím, že se tyto cukerné zbytky mění nejen během vyžívání buňky, ale i při jejím maligním (zhoubném) zvratu.

Princip průkazů je poměrně jednoduchý: buněčnou suspenzi nebo řez tkání převrstvíme kapkou značeného lektinu (např. značeného FITC - fluoresceinisothiocyanátem nebo některým enzymem - např. křenovou peroxidázou a pod.), po době nutné pro navázání nenavázaný lektin vypereme a při použití FITC značení je preparát hotový - je nutno jej studovat ve fluorescenčním mikroskopu. Při použití např. křenové peroxidázy či jiných enzymů, je nutné tyto ještě vybarvit (u křenové peroxidázy diaminobenzidinem s přídavkem H₂O₂).

Je také možné využít intenzivněji reagujících technik - lektin s navázaným avidinem - a po této primární reakci převrstvit vizualizovatelným márkem s navázaným biotinem, případně po navázání lektinu použít připravené protilátky proti lektinu, která může být primárně označena nebo je značena až druhá protilátka, namířená proti druhu zvířete - dárce prvé protilátky (podobně jako u imunohistochemických reakcí).

1.6. Autoradiografie

Autoradiografie je další metoda, která umožňuje cytochemické studium. Základem takových metod je podání zvířeti biologicky důležité látky (např. jodidu při studiu štítné žlázy nebo v řadě jiných studií některé aminokyseliny), která je radioaktivní. Po zvoleném časovém úseku je zvíře usmrceno a studovaná tkáň je po fixaci zalita a nakrájena na řezy. Po odparafinování se ve tmě povléknou podložní skla s řezy fotografickou emulzí. Tato emulze je v zásadě dvojího druhu: 1) připravená emulze na podložce (tzv. stripping film), která se od podložky uvolní a přiloží na sklo s řezy, 2) želatinová (po mírném zahřátí tekutá) emulze, která se vlažná nakape na sklo s řezy a vytvoří (dle zředění) i podstatně tenčí vrstvy. Po vyzkoušení expozice, (která často trvá i několik týdnů) se preparát vyvolá. V některých případech, pro snadnější orientaci, je možné i další jednoduché dobarvení preparátu. Během expozice radioaktivní záření vytvoří ve fotografické emulzi latentní obraz, který je vyvoláním vizualizován. V dostatečně tenké vrstvě, v jemnozrnné emulzi, při dobré expozici se vytvoří obraz tvořený mikroskopickými zrny kovového stříbra, který poskytne velmi dobré informace o lokalizaci radioaktivního materiálu. Je-li vytvořen správný časový sled různých stadií, je výsledkem dobrý přehled o rychlosti pohybu podaných látek a lokalizaci produktů jejich metabolismu. Tyto metody při správném provedení poskytnou nejen topografické a kvalitativní, ale i kvantitativní údaje.

Obdobnou techniku lze užít i na úrovni elektronového mikroskopu.

Pro ilustraci můžeme uvést výsledky studie inkorporace aminokyselin do polypeptidů syntetizovaných buňkami Langerhansových ostrůvků u *Lophius* (ryba) a jejich transport v buňce. (Exokrinní a endokrinní buňky pankreatu jsou časovým modelovým objektem biochemických a cytologických studií.)

Řezy ostrůvky (nativní) byly inkubovány 45 minut v médiích obsahujících ³H tryptofán a ³⁵S cystein. Po inkubaci byly přeneseny do nového média (bez radioaktivních aminokyselin) a z něho byly odebrány v určených časových intervalech a dále zpracovávány. ³H tryptofán byl vestavěn do proglukagonu a glukagonu, ale i do prosomatostatinu a somatostatinu-14. ³⁵S cystein byl vestavěn do proinzulínu a inzulínu, ale i do prosomatostatinu a somatostatinu. Obr.

10 a,b,c demonstrují relativní hustotu radioaktivního značení 4 komponent buněk Langerhansových ostrůvků, zúčastněných na proteosyntéze (Viz Kap. 2. Cytologie str. 15). Současně bylo zjištěno, že rychlost transportu je různá v různých typech buněk (rychlá v buňkách produkujících glukagon a inzulin, pomalá v buňkách produkujících somatostatin-14). Naproti tomu poločas přeměny prohormonu v hormon byl nejkratší u somatostatinu-14 (150 min.), jen málo delší u inzulinu (155 min.) a nejdéší u glukagonu (přes 300 min.).

1.7. Izolace buněčných komponent

Podstatná část našich znalostí o chemickém složení buněk a jejich organel, vychází z poznatků, které byly získány jejich izolací. Prvně takovou techniku užívali Besley a Hoerr (1934) k izolaci mitochondrií jaterní buňky.

V první fázi této techniky je nutné získat ze tkáně (jater, pankreatu a pod., kde tkáň je složena převážně z jediného typu buněk) buněčnou suspenzi. Tuto získáme působením mírných mechanických sil (homogenizátor, třepání a pod.) na kousek tkáně ve fyziologickém roztoku, ku kterému byly přidány některé enzymy (např. kolagenáza nebo trypsin), které působením na mezibuněčné složky tkáně usnadní její rozvolnění a izolaci buněk. Dalším přidáním fyziologického roztoku snížíme koncentraci enzymu a tkáňovou suspenzi necháme sedimentovat ve zkumavce. Asi po 20-ti minutách sedimentace se na dně zkumavky usadí zbytky vaziva a nerozvolněné shluky buněk, v tekutině nad tímto sedimentem (v supernatantu) se vznášejí jednotlivé buňky a jejich uvolněné komponenty. Tuto první fázi obvykle opakujeme.

V další fázi, po opětovné homogenizaci supernatantu v homogenizátoru, získáme suspenzi buněčných komponent. (Při homogenizaci ochlazujeme homogenizátor na cca 4° C.) Dále pak existují dvě možnosti získání relativně čistých frakcí buněčného obsahu: 1) frakcionová centrifugace - tj. centrifugace při různých urychleních (g) a časech a 2) centrifugace v roztoku o různém gradientu. Takový sloupec o různém gradientu se připraví opatrným navrstvením několika vrstev (např. cukrosy nebo Percollu) o požadované specifické hmotnosti na sebe, nejtěžší na dno zkumavky, nejlehčí nejnvýše. [Percoll je koloidní roztok silikagelu, jehož částice jsou povlečené polyvinyl pyrrolidonem - koncentrovaný roztok má hustotu 1,13 g/ml. Požadované hustoty se připraví naředěním Percollu některým kultivačním médiem - např. Earlovým médiem.]. Sedimentace buněčných komponent je podmíněna jejich velikostí, tvarem a specifickou hmotností. Jako nejvyšší vrstva se do centrifugační zkumavky přidá suspenze buněčných komponent. Při centrifugaci pak uvolněné buněčné komponenty klesají a zastaví se ve vrstvě, která odpovídá jejich specifické hmotnosti.

Takovými postupy je možné připravit relativně velmi čisté suspenze jader, mitochondrií, lyzozomů, granul a tzv. mikrosomální frakci, což je název pro membrány s ribosomy a volné ribosomy. Uvolnění ribosomů od membrán je možné např. přidáním deoxycholátu sodného do média. Uvolněné ribosomy při opětovné centrifugaci klesnou níže a nad nimi je vrstvička membrán endoplazmatického retikula.

Podobnými (gradientovými) technikami je možné získat i různé typy buněk ze tkání složených z více buněčných typů (např. z Langerhansových ostrůvků). Separované typy buněk (které se zpravidla rozvolňují v médiu prostém kalcia, případně za přítomnosti EDTA nebo EGTA) můžeme pak pěstovat ve tkáňových kulturách nebo opět homogenizovat a komponenty buněk podrobit gradientové centrifugaci.

[EDTA i EGTA jsou pro kalciové ionty chelatační látky; EDTA je etylendiamin tetraoctová kyselina; EGTA je etylenglykol-bis(β-aminoethyléter)-N-N'-tetraoctová kyselina.]

1.8. Tkáňové kultury

Tkáňové kultury jsou jednou z možností studia chování různých typů buněk za "normálních" i experimentálních podmínek *in vivo*. Původní techniky pocházejí z počátku tohoto století. Drobné kousky tkání byly pěstovány v médiu tvořeném kapkou krevní plazmy a tzv. "embryonálním extraktem". Po přidání embryonálního extraktu během několika vteřin se vytvoří fibrinová síť a kapka "gelifikuje". Uvnitř této kapky vyrůstaly z explantátu buňky mezenchymálního původu, po povrchu se rozrůstaly buňky epitelů. V současné době mají tyto metody jen historický význam, neboť byly velmi pracné a získání buněčných kolonií byl nepatrný. Jsou nahrazeny kultivací buněk ve větších kultivačních nádobkách v plně syntetickém médiu (tedy v médiu o známém složení). Umožňují vypěstování buněčné populace z jedné buňky, tedy buněk zcela identických. Mohou být využity nejen ke studiu různých buněčných populací za různých, přesně definovaných podmínek, ku sledování jejich metabolismu, k morfogenetickým studiím, ale i sledování maligní transformace buňky, případně interakci virus-buňka a pod. Představují tedy velmi účinný nástroj pro intravitální studium buněk a jejich základních pochodů. (Nesmí být však opomenuto, že buňky v organismu (*in vivo*), díky jeho regulačním a kontraregulačním schopnostem, se mohou chovat jinak, než buňky v experimentu *in vitro*).

1.9. Mrazové lámání

Mrazové lámání je technika vyvinutá pro elektronovou mikroskopii a právě jí vděčíme za řadu poznatků o membránách, ale i dalších ultrastrukturách buňky. Princip techniky spočívá v tom, že drobný fragment nefixované tkáně se zmrazí v přístroji při velmi hluboké teplotě (okolo -100° C) a rozřízne se. Při tom velmi často, právě v oblasti lipidové dvojvrstvy membrány dojde k jejímu rozštěpení a částečnému odhalení vnitřního uspořádání, nebo odtržení dvou na sebe těsně naléhajících membrán. Tak bývají obnaženy povrchy membrán naléhající na cytoplazmu buňky (P-povrch = protoplazmatický) nebo zevní povrchová vrstva (E-povrch = externí). V přístroji je vytvořeno velmi vysoké vakuum.

Jeho vlivem část ledu z řezné (lomné) plochy vysublimuje. Tím vystoupí reliéf částic chovajících hlavně bílkoviny a lipidy (a méně vody). Ještě při vysokém vakuu se tato plocha šikmo pokoví např. platinou nebo jiným těžkým kovem. Šikmé pokovení, před vystupujícími strukturami vytvoří větší nahromadění rozprašovaného kovu, za nimi naopak je "stín". Pak se povrch ještě jednou "pokoví" rozprašením např. uhlíku na řeznou plochu, ale kolmo. Tato vrstvička (pro nízkou atomovou hmotnost) je pro elektrony průchodná a má jen mechanicky zpevnit "odlitek" povrchu. V laboratorním prostředí (mimo aparaturu) se konečně zbývající tkáň rozpustí (např. v kyselině), replika (odlitek) se zachytí na elektronmikroskopickou síťku a preparát pro transmisní elektronový mikroskop je hotov.

1.10. Morfometrie a stereologie

Snahou obou metodických přístupů je pomocí aritmetických postupů vyjádřit velikost částic (morfometrie), případně počty, objemové hustoty, povrchové hustoty a pod. komponent buňky nebo tkáně v přepočtu např. na 1 mm³ (stereologie).

Morfometrie vychází z prostého měření velikosti částic a přepočtu na aritmetický průměr a standardní odchylku.

Stereologie je specializovaný soubor matematických metod, odvozujících trojrozměrnou informaci z náhodného dvojrozměrného řezu.

Základ stereologických metod položil francouzský geolog M.A. Delesse (1847) zjištěním, že ve výbrusu horniny součet plošek rozestých částic ku celkové ploše výbrusu odpovídá objemu těchto částic ve studovaném materiálu. Ovšem planimetrické vyhodnocování plošek bylo nesmírně náročné a zdoluhavé.

A. Rosival (1898), rovněž geolog, odvodil, že integrální součet délek úseček protínajících ve výbrusu partikule, k jejich celkové délce, nahradí (a usnadní) planimetrické vyhodnocování. Konečně A.A. Glagoleff (1933) nahradil i tento metodický přístup jednoduchým promítnutím pravidelné bodové sítě na obraz. Součet bodů na průřezích partikul k jejich celkovému počtu vyjádří objemovou hustotu partikul. H.W. Chalkley (1943) aplikoval podobný postup na histologické řezy.

Základní výpočty jsou velmi jednoduché:

$$V_V = P_i/P_A$$

V_V - objemová hustota sledované komponenty

P_i - součet bodů na sledované komponentě

P_A - součet všech bodů sítě (mřížky)

Podobně obvody částic, vzhledem k ploše mřížky určí povrchovou hustotu:

$$S_V = S_i/A_T$$

S_V - povrchová hustota sledované komponenty

S_i - součet obvodů částic sledované komponenty

A_T - plocha celé sledované mřížky

nebo snadněji

$$S_V = 2 \cdot I_i/L_T$$

S_V - povrchová hustota sledované komponenty

I_i - součet všech průsečíků čar mřížky s konturami sledovaných částic

L_T - součet délek všech čar mřížky

Samozejmě, v současné době je možné určit více parametrů, jako je počet částic, délek lineární struktury a pod.

$$N_V = (1/D) \cdot N_A/A_T$$

N_V - početní (numerická) hustota částic sledované komponenty

D - průměrný průměr částice

N_A - počet částic na ploše mřížky

A_T - plocha celé sledované mřížky

Největší problém až dosud vyplývá z obrazů řezů koule, kde velikost získaného obrazu závisí i na tloušťce řezu (Holmesův efekt) i na poměru tloušťky řezu k průměru částice. I pro tento problém je v současné době několik matematických řešení, která jsou však již podstatně složitější.

Řešení tohoto (Holmesova) efektu se neubrání ani současné stereologické polo- nebo zcela automatické aparatury.

Velmi komplexních výsledků bylo dosaženo užitím registrace dat ze stejného orgánu při různých zvětšeních. Je možné kombinovat hodnocení ve světelném a elektronovém mikroskopu.

Jako demonstraci využití stereologie uvádíme nálezy vypočítané pro B-buňku z Langerhansova ostrůvku králíka:

Komponenta	Parametr	Hodnota na μm^3 cytoplasmu	Hodnota na buňku	% objemu buňky
B-buňka			1260 μm^3	100,00
Jádro			168 μm^3	13,3
Granulární ER	objem	0,146±0,007	158 μm^3	12,7
	povrch	5,44 ±0,13	5943 μm^2	
Golgiho ap.	objem	0,038±0,002	41 μm^3	3,3
	povrch	1,022±0,071	1120 μm^2	
Mitochondrie	objem	0,090±0,004	98 μm^3	7,8
	počet	0,606±0,053	662	
	zevní membr.	povrch	1,13 ±0,037	1238 μm^2

β-granula	vnitřní m. povrch	2,59 ±0,25	2824 μm ²	
	objem	0,118±0,011	129 μm ³	10,2
	počet	8,43 ±0,41	9200	
„zralá“	povrch	2,45 ±0,17	2679 μm ²	
	objem	0,100±0,012	109 μm ³	8,6
	počet	6,54 ±0,57	7138	
„nezralá“	povrch	1,90 ±0,21	2077 μm ²	
	objem	0,018±0,003	20 μm ³	1,6
	počet	1,86 ±0,26	2030	
Cytoplazmat. filamenta	objem	0,031±0,005	34 μm ³	2,7
Cytoplazmat. matrix	objem	0,607±0,004	663 μm ³	52,6

1.11. Mikroskopy

Teprve dobře zhotovený preparát je možné studovat, a to buď za využití možností světelného nebo elektronového mikroskopu.

Princip obou mikroskopů je vlastně shodný; hlavním rozdílem je, že jeden pracuje ve viditelné části spektra se svazkem fotonů (světla), druhý se svazkem elektronů. V současné době je zdrojem světla světelného mikroskopu nízko-voltová žárovka nebo výbojka, svazek elektronů v elektronovém mikroskopu vychází z tzv. elektronového děla, které je tvořeno katodou, Wehneltovým válcem a anodou. Katodu ve většině případů představuje tenký wolframový drát ve tvaru V a je žhavana el. proudem. Na katodu je současně přiváděno vysoké napětí (zpravidla 50-120 kV). Anoda je ve tvaru disku se středovým otvorem a je vzdálena od katody jen několik málo centimetrů. Na ni je připojen druhý pól vysokého napětí. Protože takto by většina elektronů vystřelených z katody končila na anodě, je okolo katody umístěn Wehneltův válec. Je to kovový plášť válce s dolní (přibližně polokulovitou) podstavou, ve které je otvor. Na tento válec je přiváděno slabé předpětí shodné polaritě s katodou, které usměrní tok elektronů do tohoto otvoru a tedy i do otvoru anody. Pochopitelně celý sloup elektronového mikroskopu je stále udržován pod vakuem, neboť molekuly plynu by bránily dalšímu průchodu svazku elektronů.

U obou typů mikroskopů pak zobrazovací systém tvoří tři soustavy čoček - kondenzor, který usměrňuje svazek elektronů nebo světlo na preparát, - objektiv, který vytváří zvětšený obraz preparátu a konečně - projektiv (při pouhém pozorování preparátu okem ve světelném mikroskopu tuto soustavu nazýváme okulár). Projektiv (okulár) dále zvětšuje obraz vytvořený objektivem.

Tyto optické systémy u světelného mikroskopu jsou zpravidla skleněné, u elektronového mikroskopu je představují elektromagnetické čočky. U světelného mikroskopu můžeme obraz bezprostředně pozorovat okem. Protože oko není uzpůsobeno k registraci takového elektromagnetického vlnění, jaké představují elektrony, musí tyto nejprve dopadnout na fluorescenční stínítko, kde vznikne obraz, který můžeme vnímat. Druhou možností je zhotovení fotografie, kde nejen světlo, ale i elektrony po dopadu na fotografickou emulzi vytvoří latentní obraz, který vyvoláním (a ustálením) se stává trvalým dokumentem.

Zpravidla je u mikroskopů (resp. jimi získaných obrazů) zdůrazňováno vyšší zvětšení elektronového mikroskopu. Jeho význam však je podmíněn vyšší rozlišovací schopností elektronového mikroskopu. Rozlišovací schopnost je definována jako možnost rozlišit dva body ležící v co nejmenší vzdálenosti ještě jako dva body. Tato rozlišovací schopnost je závislá na tzv. numerické apertuře optického systému, jak vyplývá ze vzorců:

$$R = 0,61 \times \alpha / NA$$

$$NA = n \times (\sin \beta / 2)$$

[R = rozlišovací schopnost, NA = numerická apertura, α = délka vlny užitého elektromagnetického vlnění (pro žluto-zelené světlo = 550 nm, pro elektrony při 60 kV urychlovacího napětí cca 5×10^{-3} nm), n = index lomu prostředí a β = vrcholový úhel kužele paprsků, které je optický systém ještě schopen zpracovat]. Z těchto údajů vyplývá, že nejvyšší rozlišovací schopnost světelného mikroskopu je cca 0,2 μm. U elektronového mikroskopu, z uvedených údajů vyplývá, že by mohla být asi 100.000x lepší, avšak technické a konstrukční obtíže ji zhoršují přibližně 100 x. Je tedy rozlišovací schopnost dnešních dobrých prozařovacích elektronových mikroskopů asi 0,2 nm, což odpovídá velikosti větších molekul.

Ve vzorcích pro numerickou aperturu se uplatňuje index lomu prostředí, kterým paprsek prochází. Tohoto fenoménu se využívá u světelných mikroskopů.

Světlo od kondenzoru běžně prochází vrstvičkou vzduchu, podložním sklem s preparátem a krycím sklem, pak opět vrstvičkou vzduchu a vstupuje do objektivu, jehož čočky jsou opět skleněné. Proto u takovýchto, tzv. "suchých" objektivů, nemůže nikdy numerická apertura dosáhnout hodnotu 1 (index lomu světla pro vzduch = 1, $\sin 90^\circ$ [maximální poloviční vrcholový úhel je teoreticky 90°] = 1, což žádný optický systém již nemůže zpracovat). Proto, hlavně pro velká zvětšení, je užíváno tzv. "homogenních imerzních" objektivů (značené HI). Zde mezi krycím sklem preparátu a

čočkou objektivu je kapka cedrového oleje, který má index lomu (1,52) přibližně stejný jako sklo. U některých takových objektivů může být jejich numerická apertura i 1,32 - 1,45 a mají tedy vyšší rozlišovací schopnost. Tyto údaje jsou vyznačeny (vyryty) na všech objektivěch. Např. v horní řádce je uvedeno 40/0,95 a níže 160/0,17. Jedná se o "suchý" objektiv zvětšující 40 x a jeho NA = 0,95. Optimálně je korigován na optickou délku 160 mm a tloušťku krycího skla 0,17 mm. Na jiném objektivu je vyznačeno: HI 100/1,45 a níže 160/. Jedná se o "olejový" (homogenní) imerzní objektiv zvětšující 100 x, s NA = 1,45. Je opět korigován na optickou délku 160 mm a pro použití bez krycího skla. Je možné, u nejnovějších objektivů, nalézt i údaj HI 63/1,1 a níže 160/. Je to opět homogenní imerzní objektiv zvětšující 63 x, s NA = 1,1, je však korigován na nekonečnou vzdálenost (mezi objektivem a okulárem, kam - bez zhoršení kvality obrazu - můžeme zařadit např. filtry) a na tloušťku krycího skla 0,17 mm.

Vedle těchto základních typů mikroskopů existují ještě další modifikované typy.

1.11.1. Polarizační mikroskop

Ze světelných mikroskopů je to v první řadě polarizační mikroskop. Jak napovídá již název, tento mikroskop pracuje s polarizovaným světlem. Zatímco v běžném mikroskopu světelné vlnění kmitá ve všech rovinách (kolmých na průběh paprsku), v polarizačním mikroskopu kmitá pouze v jedné rovině. Je to vyvoláno tzv. polarizátorem, který je zpravidla umístěn pod kondenzorem. Je to buď Nicolův hranol nebo polarizační filtr. Pod okulárem je druhé podobné zařízení - analyzátor. V základní poloze jsou obě zařízení postavena tak, že rovina kmitání světla procházejícího polarizátorem je kolmá na rovinu světla, které by mohlo projít analyzátozem. Do okuláru se tedy nedostane žádné světlo a zorné pole mikroskopu je temné. Jestliže preparát chová dlouhé, rovnoběžně orientované molekuly (kolagen, příčně pruhovaný sval), tato periodicky se opakující struktura stáčí rovinu polarizovaného světla a v důsledku toho se tyto struktury zobrazí jako světlé v temném poli. Struktury otáčející rovinu polarizovaného světla nazýváme anizotropní nebo také dvojhlomné.

1.11.2. Fázový kontrast

Často je nutné pozorovat neobarvený preparát, zvláště při studiu buněk "in vivo", např. ve tkáňových kulturách. Preparát je však zpravidla vysoce transparentní a v běžném mikroskopu nezískáme zřetelný obraz. V těchto případech s výhodou využíváme mikroskop s fázovým kontrastem. V zásadě - v kondenzoru se nalézá destička (clona), která dovoluje průchod světla jen mezikružím. V objektivu je nanesen prstenec, jehož obraz se musí přesně krýt s tímto mezikružím a hmota tohoto prstence posune světelné vlnění o čtvrtinu vlnové délky světla (tedy o maximální amplitudu). V nezbarveném objektu jsou přítomny částice (kapky, zrnka) vykazující různý lom světla a ty způsobí, že světelné paprsky jimi procházející se různě odchyľují a fázově se posunují. Při průchodu prstencem v objektivu se mění fázové diference paprsků na diference amplitudové, které podmiňují změnu intenzity světla v obraze těchto částic.

1.11.3. Fluorescenční mikroskop

Dalším typem světelného mikroskopu je mikroskop fluorescenční. Jako zdroj světla je užívána rtuťová výbojka, jejíž světlo je bohaté na krátkovlnné světelné paprsky. Vlnění o delší amplitudě je zadrženo filtrem (budící filtr) a preparátem prochází jen krátkovlnná část. Některé komponenty preparátu (případně zbarvené zvláštními barvivy) při dopadu tohoto krátkovlnného záření emitují světlo o větší vlnové délce - v rozsahu viditelného spektra (fluorescence). Vzniklý obraz prochází přes další filtr (závěrný), který zůstává pouze ty komponenty, které emitovaly světlo o větší vlnové délce. Protože při procházejícím světle se zpravidla "závěrným" filtrem nedaří dokonale pohltit všechno krátkovlnné záření, je na preparát přiváděno "budící" světlo shora a místo kondenzoru je užit jako osvětlovací systém přímo objektiv. Tento typ osvětlení nazýváme epiiluminace. Kvalita obrazu získaného tímto osvětlením je výrazně lepší. Je nutné upozornit na to, že velmi krátkovlnné světlo je zadrženo již běžným sklem a tam, kde bylo nutné je z nějakého důvodu využívat, byly užity kondenzory a objektivy vytvořené z ceadly (místo skleněných čoček). V současné době jsou nejčastěji užívány fluoritové optické systémy (objektivy), které propouštějí světlo o něco kratší vlnové délky než sklo. Pro "budící" světlo jsou v současné době užívány hlavně následující vlnové délky:

okolo 410 nm - tzv. UV Po barvení diaminosulfonovou kyselinou, případně pro studium autofluorescence, tj. fluorescence některých komponent bez barvení;

okolo 450 nm - fialová hlavně pro studium přítomnosti biogenních aminů (po navození fluorescence parami formaldehydu. FIF- technika = formaldehyde induced fluorescence);

okolo 510 nm - modrá pro preparáty barvené FITC, např. imunohistochemické;

okolo 570 nm - zelená pro preparáty barvené TRITC, tedy opět imunohistochemické nebo zbarvené Feulgenovou reakcí pro průkaz DNA.

Podobně jako se využívají výše uvedené typy mikroskopů, vycházející z principu světelného mikroskopu, existují i přístroje, které mají za základ elektronový mikroskop.

1.11.4. Řádkovací elektronový mikroskop

U řádkovacího elektronového mikroskopu (REM; scanning electron microscope - SEM), na rozdíl od výše uvedeného prozařovacího typu, elektrony neprocházejí preparátem, ale na jeho povrchu jsou pohlcovány a vyřazují naopak tzv. sekundární elektrony nebo se odrážejí. I u tohoto typu mikroskopu je svazek elektronů vytvářen obdobným systémem jako u prozařovacího (tj. katodou, Wehneltovým válcem a anodou). Elektrony procházejí kondenzorem a dále objektivem. U objektivu jsou však vychylovací cívkami, které způsobují, že se paprsek v řádkách pohybuje po povrchu studovaného objektu. Obdobné napětí jako na vychylovací cívkách objektivu je přiváděno i na vychylovací cívkách obrazovky. Sekundární elektrony jsou přitahovány slabě kladně nabitou mřížkou v blízkosti preparátu. Tato mřížka je umístěna před scintilátorem. Zde jsou elektrony opět urychleny vysokým napětím (okolo 10 - 12 kV) a dopadají na scintilátor, kde vyvolávají vznik fotonů, které jsou elektronicky dále zpracovány a zesíleny. Tento signál je přiveden na katodu obrazovky, na jejímž stínítku vzniká obraz povrchu studovaného preparátu. Z obrazovky je také fotograficky snímán obraz. Aby elektrony dopadající na povrch preparátu daly co nejlepší obraz, bývá tento povrch zpravidla pokoven (pozlacen). Celý schematicky popsaný zobrazovací systém je umístěn ve sloupu rastrovacího mikroskopu, kde pochopitelně musí být stále vytvářeno vysoké vakuum.

1.11.5. Analytický elektronový mikroskop

Velmi podobný je princip analytických elektronových mikroskopů, které mohou být konstruovány jak na principu prozařovacích (transmisních), tak i rastrovacích elektronových mikroskopů.

Zde je nutno připomenout alespoň nejjednodušší Bohrov model atomu, kde na různých dráhách okolo jádra obíhají elektrony. Tyto dráhy jsou označovány různými písmeny (K, L, M atd).

Dopadne-li elektron vystřelený z elektronového děla mikroskopu na preparát, může z některé dráhy elektronů prvku, podílejícího se na stavbě této oblasti preparátu, uvolnit elektron, který si nese charakteristické napětí (dle prvku a dráhy, na které se pohyboval [obdobu X-paprsků]). Tyto elektrony jsou zachycovány detektorem, resp. detektory umístěnými nad preparátem a údaje jsou, pro jejich složitost, zpracovávány počítačem. Výsledný záznam poskytuje vedle obrazu (transmisního nebo řádkovacího) i údaje v podobě histogramu (kde na x-ose jsou elektronvoltové charakteristiky elektronů prvků a na y-ose kvantitativní údaje) o analyzované oblasti, případně vyhodnocení, které sloupce náležejí různým dráhám stejného prvku. Na těchto přístrojích je tedy možné provádět prvkovou analýzu studované oblasti preparátu. Množství prvku, které může být ještě zaznamenáno je okolo $10^{-20} - 10^{-21}$ g a analyzované pole může být i menší než 200 nm. Detekce záleží rovněž na atomovém čísle prvku a prvky s nízkými atomovými čísly většinou nemohou být stanoveny.

Dotanky

Tabulka 1-1.

Zhotovení preparátu pro světelný mikroskop				
Parafinové řezy	Sušení na mrazu	Celloidinové řezy	Zmrazené řezy	Kryostatové řezy
Fixace	Zmrazení při -170°C	Fixace	Fixace	Zmrazení při -170°C
Vypírání		Vypírání	Vypírání	
Odvodnění řadou alkoholů	Sušení ve vakuu při -40°C	Odvodnění řadou alkoholů		
Prosycení rozpustidlem např. xylolem		Prosycení rozpustidlem např. alkohol-éterem		
Zaliti do parafinu	Zaliti do parafinu či umělé praskyřice	Zaliti do celloidinu	Zaliti do vody nebo želatiny a zmrazení	
Krájení (za sucha)	Krájení (za sucha)	Krájení (nůž svlažovat alkoholem)	Krájení na zmrazovacím mikrotomu	Krájení v kryostatu
Nalepení řezů na podložní skla	Nalepení řezů na podložní skla	Uchovávání řezů v 70% alkoholu	Krátké uchovávání řezů ve vodě	Nalepení řezů za sucha na podložní skla
Odparafinování a zavodnění	Odparafinování a zavodnění	Převedení řezů do 50% alkoholu		
Převedení do vody	Převedení do vody	Převedení do vody		
Barvení, reakce histochemické a imunohistochemické	Bervení, reakce histochemické a imunohistochemické	Barvení	Barvení	Hlavně histochemické a imunohistochemické reakce
Odvodnění a projasnění	Odvodnění a projasnění	Odvodnění a projasnění	Někdy odvodnění	Někdy odvodnění
Montovací medium obvykle bezvodé	Montovací medium obvykle bezvodé	Montovací medium obvykle bezvodé	Montovací medium buď bezvodé nebo glycerin-želatina	Montovací medium buď bezvodé nebo glycerin-želatina

Tabulka 1-2.

Fixace		
Fyzikální	zmrazení při -170°C (histo- a imunohistochemie)	
Chemická	imerzní (vlození tkáně do fixačního roztoku) perfuzní (propláchnutí cévního řečiště fixačním roztokem)	
Chemická fixace		
Těžké kovy	Aldehydy	Jiné organické látky
Chlorid rtuťnatý Dvojchroman draselný Osmium tetroxid	Formaldehyd Glutaraldehyd	Trinitrofenol Kyselina octová Kys. trichloroctová Etylalkohol Metylalkohol

Tabulka 1.-3.

Nejužívanější fixační tekutinyPro světelnou mikroskopii:

Formaldehyd 4%

Bouinova tekutina - trinitrofenol + formol + kys. octová (ledová) + voda

Susa - chlorid rtuťnatý + chlorid sodný + kys. trichloroctová + kys. octová (ledová) + formol + voda

Zenkerova tekutina - chlorid rtuťnatý + dvojchroman draselný + síran sodný + kys. octová (ledová) + voda

Gendreova tekutina - trinitrofenol + formol + kys. octová (ledová) + etylalkohol + voda

Metanol

Pro elektronovou mikroskopii:

Glutaraldehyd (1-2,5%)

Glutaraldehyd + postfixace osmium tetroxidem

Glutaraldehyd + formaldehyd

Glutaraldehyd + formaldehyd + postfixace osmium tetroxidem

Tabulka 1.-4.

Výsledky barvicích metod						
Barvení	Barvivo	Chromatin	Kolagen	Elastika	Svaly	Poznámka
Hematoxylin-eozín	hematoxylin eozín	modrý až černý -	- růžový	- -	- růžové	dle použitého hematoxylinu
Weigertův železitý hematoxylin – van Giesen	Hematoxylin kyselý fuchsin trinitrofenol	hnědý - -	- červený -	- - -	- - žluté	žluté je vše mimo kolagenu
Azan	Azokarmín G Anilínová modř G-oranž	červený - -	- modrý -	- - -	oranžově červené - -	červená granula některých buněk a erytrocyty modrá granula některých b. a mykoidní substance zlato-oranžová granula opět některých buněk
Modrý Massonův trichrom	Hematoxylin kyselý fuchsin anilínová modř	modrý až černý - -	- - modrý	- - -	- červené -	dle použitého hematox. červené erc a granula v různých typech buněk modrá granula některých b. a mykoidní substance
Žlutý Massonův trichrom	Hematoxylin Erytrozín Šafrán	modrý - -	- - žlutý	- - -	- červené -	
Karmín-Wiegertův resorcin-fuchsin	Karmín Resorcin-fuchsin	červený -	- -	- fialová	- -	
Impregnace retikulínu dle Gomori	Amoniakální roztok Ag	-	hnědavý	-	-	retikulární vlákna černá

Tabulka 1.-5.

Zhotovení preparátu pro elektronovou mikroskopii		
Mikroskop prozařovací		Mikroskop rastrovací
Fixace	Zmrazení při -170°C	Fixace
Vypírání		Vypírání
Odvodnění řadou alkoholů		„Critical point drying“
Prosycení ředidlem pryskyřice		
Zalítí do pryskyřice		
Krájení na ultramikrotomu	Krájení na ultramikrotomu ve zmrzlém stavu (chlazení N ₂)	Lámání za mrazu ve vakuu
Zachycení na EM sít'ky	Zachycení na EM sít'ky	Pokovení ve vakuu a rozpuštění tkáně
Kontrastování těžkých kovů	solemi Hlavně histochemie a imunohistochemie	

Literatura

- Bloom,W. and Fawcet,D.W.: A textbook of histology. 9th ed., W.B. Saunders comp., Philadelphia. 1968.
- Brandtzaeg,P.: Translocation of immunoglobulins across human epithelia: review of the development of a transport model. Acta Histochem., 34 Suppl., 9-32, 1987.
- Bucher,O., Wartenberg,H.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 11. vollst. überarb. Aufl., Verlag Hans Huber, Bern. 1989.
- Elliot,K.R.F.: The preparation, characterization and use of isolated cell for metabolic studies. In: Techniques in metabolic research. pp. 1-20. Elsevier, North Holland Scientific Publishers Ltd. 1979.
- Gabe,M.: Techniques histologiques. Masson et Cie, Paris. 1968.
- Greep,R.C., Weiss,L.: Histology. 3rd ed. McGraw-Hill Book comp., New York. 1973.
- Junqueira,L.C., Carneiro,J., Kelly,R.O.: Basic Histology. 6th ed. Prentice-Hall International Inc. Appleton and Lange, San Mateo, CA. 1989.
- Noe,B.D., Amherdt,M., Perrelet,A., and Orci,L.: Simultaneous assessment of prohormone transport and processing in four separate islet cell types: A combined autoradiographic and biochemical study. Pancreas, 3: 700-713, 1988.
- Polak,J.M. and Van Noorden,S.: Immunocytochemistry. Practical applications in pathology and biology. Wright, Bristol. 1983.
- Pretlow,T.G. and Pretlow, T.P.: Sedimentation of cells: an overview and discussion of artifacts. In: Cell separation, methods and selected applications. T.G. Pretlow and T.P. Pretlow (eds.), Vol.I., pp. 4+-60. Academic Press, New York. 1982.
- Romeis,B.: Mikroskopische Technik. 16. Auflage. R.Oldenbourg Verlag, München, Wien. 1968.
- Sato,T., and Herman,L.: Stereological analysis of normal rabbit pancreatic islets. Amer.J.Anat., 161: 71-84,1981.
- Varndell,I.M., Polak,J.M., Sikri,K.L., Minth,C.D., Bloom, S.R., and Dixon,J.E.: Visualization of messenger RNA directing peptide synthesis by in situ hybridisation using a novel single-stranded cDNA probe. Histochemistry 81: 597-601, 1984.
- Waymouth,C.: Methods for obtaining cells in suspension from animal tissues. In: Cell separation, methods and selected applications. T.G. Pretlow and T.P. Pretlow (eds.), Vol.I., pp. 1-29. Academic Press, New York. 1982.
- Weibel,E.R.: Stereological methods. Vol. 1. Practical methods for biological morphometry. Academic Press, New York. 1980.

2. Cytologie

2.1. Základní rozdělení organismů

*protos (ř)- prvý
eu- (ř)- pravý
karyon (ř)- jádro*

Živé organismy můžeme rozdělit do dvou velkých skupin (nadřísí): 1) prokaryota a 2) eukaryota.

Prokaryota - bakterie - mají mnohem jednodušší stavbu než buňky eukaryot. Nemají vytvořené jádro, ani další - pro eukaryota - charakteristické intracytoplazmatické membrány, oddělující jednotlivé cytoplazmatické kompartmenty.

Obdoba jádra eukaryotických buněk, které chová hlavně DNA, je u prokaryot představována jedinou obrovskou, dvou-řetězcovou, do kruhu uzavřenou molekulou DNA. Tato DNA je uložena přímo v cytoplazmě (jaderná membrána není vytvořena). Dále cytoplazma prokaryotické buňky chová ribosomy, často zásobní látky, vždy cytoplazmatickou membránu a konečně buněčnou stěnu, která tvoří vlastně skelet bakteriální buňky. Nekonstantně mohou být vytvořeny bičíky, fimbrie, pouzdra a pod.

Malá velikost bakterií (a tedy relativně velký povrch vzhledem k objemu, kterým mohou živiny do nich vstupovat) a membránami nerozdělený vnitřní prostor vysvětlují - proti eukaryotickým buňkám - neobvyklou rychlost metabolismu, růstu a množení.

Pro úplnost je nutno se zmínit ještě o virech. Viry nepočítáme mezi živé organismy. Jsou to parazitující nukleové kyseliny, obvykle s proteinovou schránkou. Ke své reprodukci potřebují hostitelskou buňku, která jim zajistí translační funkce, nezdíka jim propůjčí i DNA- a RNA-polymerázy a vždy jim zajišťuje dostatek "stavebního materiálu" (aminokyselin a dalších metabolitů).

2.2. Buňka

Základní stavební jednotkou u eukaryot je buňka. Vykazuje metabolismus, růst, dráždivost a je schopná dělení. Buňky mnohobuněčných organismů (metazoi) se během vývoje přizpůsobily různým specializovaným funkcím - došlo k jejich diferenciaci. Funkční a biochemická diferenciace se projevuje i v morfologickém obraze. V zásadě můžeme v buňce odlišit dva kompartmenty: a) jádro a b) cytoplazmu. Buňka, jako měchýřek ohraničený blanou - u rostlin - byla známa již v 17. století (pro větší velikost a vyšší světlostopnost celulózových membrán - 1665, R. Hooke - buňka korku). Avšak první popis buněčného jádra v živočišné buňce (v ptačím vejci) uveřejnil v r. 1825 Jan Evangelista Purkyně (tehdy profesor ve Vratislavi). V rostlinné buňce popsal jádro Robert Brown (1831) a v různých typech živočišných buněk pak v r. 1837 Theodor Schwann a J.E. Purkyně. Zatímco Schwann považoval za hlavní komponentu buněčnou blánu, Purkyně kladl větší důraz na cytoplazmu a jádro.

2.2.1. Jádro

*nucleus (l) - ořech, jádro
chroma (ř) - barva
peri- (ř) - okolo*

Jádro (nucleus) obvykle napodobuje tvar buňky; u protáhlých buněk je rovněž protáhlé (např. buňky hladkého svaly), nejčastěji je ovšem kulovité. Jeho velikost se pohybuje od 5 do 10 μm . Na jádru odlišíme jaderný obal, chromatin, jadérko a jadernou matrix - interchromatinový prostor.

2.2.1.1. Jaderný obal

Jaderný obal je pozorovatelný i ve světelném mikroskopu jako tenká blanka obalující jádro. Ultrastrukturální obraz ukázal, že jádro je ve skutečnosti obaleno dvěma paralelními membránami. Tyto jednotkové membrány mezi sebou svírají úzký (40 - 70 nm široký) prostor, nazývaný perinukleární cisterna. Vnitřní membrána je vlastní jaderná membrána, zevní membrána je membrána granulárního endoplazmatického retikula. Obě membrány od místa k místu, na krátkém kruhovitém úseku, spolu splývají a vytvářejí t.zv. jaderné póry (asi 70 nm v průměru). Tyto póry, i když nejsou otevřené, ale přehrazené tenkou membránou, představují místa, kudy mohou z jádra pronikat do cytoplazmy různé makromolekuly a naopak. Na obvodu jaderného póru je symetricky rozloženo 8 podjednotek (anulární granula) o velikosti 10-25 nm. V centru póru je deváté granulum. Vzhledem k vysoké frekvenci prostupu makromolekul z jádra do cytoplazmy (a naopak), považují někteří badatelé toto centrální granulum za procházející ribosomální pod-

jednotku. Výskyt pórů na jaderné membráně kolísá v širokém rozmezí. Závisí od typu buňky a jejího funkčního stavu.

Na vnitřní membránu jaderného obalu naléhá fibrózní lamina, jejíž tloušťka se pohybuje od 80 do 300 nm, což záleží na typu sledované buňky. Tato vrstva je tvořena různými polypeptidy, nazývanými laminy. Nikdy nepřeklene úseky jaderných pórů.

2.2.1.2. Chromatin

(heteros (ř) - druhý ze dvou

Chromatin představuje druhou složku jádra. Můžeme odlišit dva typy chromatinu: a) heterochromatin, který je na běžných světelně mikroskopických preparátech zbarven bazickým barvivem tmavě a i v elektronmikroskopickém obraze je tmavý a b) euchromatin, který se ve světelně mikroskopických preparátech nebarví a je světlý i v ultrastrukturálních obrazech. Heterochromatin představuje kondenzovaný (neaktivní, spiralizovaný) genetický materiál, v euchromatinu je tento materiál despiralizovaný. Uspořádání a množství chromatinu je často charakteristické pro různé typy buněk, ale rovněž pro diferenciální diagnózu mezi benigními a maligními (zhoubnými) nádory.

bene (l) - dobře
malus (l) - špatný, zlý

Chromatin tvoří stočená vlákna DNA, která je vázána na bazický protein (histony). Základní strukturální jednotkou chromatinu je nukleosom. Skládá se z centra tvořeného čtyřmi páry histonů (H2A, H2B, H3 a H4), okolo kterého je navinuta dvojšroubovice DNA. Nukleosomy jsou navzájem spojeny vláknem DNA (internukleosomální DNA) překrytým histonem H1.

Chromatinová DNA představuje hlavní formu DNA v buňce a je nositelem většiny genetických informací. Tyto informace jsou kódovány tripletami bází nukleotidů DNA. Nukleotidy tvořící DNA jsou jen čtyři, odvozené jednak z purinových, jednak pyrimidinových bází: adeninu a guaninu a thyminu a cytosinu. N-glykosidovou vazbou jsou tyto báze vázány na deoxyribosu, na kterou je navázaný fosfátový iont. Na tento fosfát je navázána další deoxyribosa s bází a fosfátovou skupinou. Tak vzniká dlouhý řetěz - jedno vlákno DNA. Pořadím bází na tomto řetězci je vlastně kódována primární (aminokyselinová) struktura bílkovin. Podle tohoto primárního vlákna se tvoří replikaci nová (dceřinná) DNA. Nukleotidy se doplňují na základě komplementarity bází (A-T, G-C) a vlákno DNA se tak zdvojuje. Při množování DNA v buňce (např. S-fáze buněčného cyklu - viz dále) jsou roztvíječím proteinem postupně rozrušovány vodíkové můstky mezi vlákny DNA, tato jsou od sebe oddalována a DNA-polymeráza α k volným vláknům doplňuje nukleotidy podle komplementarity bází. DNA-polymeráza α však navazuje prvý nukleotid až na existující řetězec, který vytvořila RNA-polymeráza. Dodatečně je pak RNA odbourána. Tvorba DNA je prováděna na obou vlákních ve směru 5' - 3', jsou tedy nové úseky vláken protisměrné. Polynukleotid je tvořen po částech, které pak spojuje enzym ligáza do jednoho vlákna. V chromatinu jsou syntetizovány prekurzory informační (m-RNA), ribosomální (r-RNA) a transferové RNA (t-RNA). Podle vzhledu jaderného chromatinu je možné usuzovat na aktivitu buňky. Ve světlém jádru (s málo heterochromatinem) je větší část DNA přístupná transkripci a všeobecně je buňka aktivnější.

Při studiu chromatinu byla u některých savčích samičích organismů pozorována drobná chromatinová hrudka (Barrovo tělísko). Jedná se o t.z.v. sex (pohlavní) chromatin, podmíněný přeměnou jednoho euchromatinového chromosomu v heterochromatinový (a tedy intenzivně barvitelný bazickými barvivy). Těto vlastnosti je využíváno zejména při určování genetického základu pohlaví (při sex-testech u sportovkyň, při hermafroditismu nebo při určování pohlaví lidského zárodku).

2.2.1.3. Jadérko

Jadérko (nucleolus) je zpravidla kulovitý útvar a může dosahovat velikosti až 1 μ m. Nežádka jádro chová i více nukleolů. Jsou tvořeny RNA a proteiny. Jadérko je zpravidla dobře vyvinuto v buňkách syntetizujících proteiny. V ultrastrukturálním obraze můžeme odlišit tři komponenty: a) pars granulosa, b) pars fibrosa a c) nukleolární organizátor. Pars granulosa je tvořena zrnky asi 15 - 20 nm velkými, což jsou vlastně zrající ribosomy, resp. ribonukleo-proteinové partikule. Jejich bílkovinná složka je syntetizována v cytoplasmě buňky, dostává se do jadérka a zde se spojuje s RNA. Tato vzniká transkripční genů v pars fibrosa, která je představována hustě nahromaděnými 3-5 nm silnými vlákny RNA. Vlákna RNA bývají navázána na nukleolární organizátor, který představuje sekvenci DNA - genetickou informaci pro syntézu RNA. Transkripce (přepis) DNA na RNA probíhá dle stejných pravidel komplementarity bází jako replikace DNA s tím rozdílem, že místo deoxyribonukleotidtrifosfátů jsou stavebními články ribonukleotidtrifosfáty a místo báze thyminu je uracil. Takto vznikají prekurzory jak informační a ribosomální, tak transportní RNA. Při přepisu jsou do prekurzorových RNA přepsány celé dlouhé úseky genů. Při

pars (l) - část, díl
granulum (l) - zrnko
fibra (l) - nit, vlákno

*a- (ř) - bez, nic
morfě (ř) - podoba*

vyzrávání, ještě před transportem do cytoplazmy, jsou některé úseky (introny) RNA vystřiženy (a zůstávají uvnitř jádra, kde jsou postupně dezintegrovány) a jiné úseky (exony) jsou pospojovány. Toto spojení exonů jednoho genu provádějí malé jaderné RNA (viz dále interchromatinové prostory). Pars granulosa a pars fibrosa, zvláště u vysoce aktivních buněk, vytvářejí retikulární útvar, který je nazýván nucleolonema (zvláště v obraze světelného mikroskopu). Pars amorpha (nebo též fibrilární centra) se nazývá oblast jen světle zobrazeného nukleolárního organizátoru. Jadérko, proti ostatní karyoplazmě, není ohraničeno žádnou membránou. Často však naléhá na jadérko heterochromatin nazývaný perinukleolární chromatin. Význam tohoto uspořádání není dosud dostatečně objasněn. Lidské buňky mají schopnost vytvořit až 10 samostatných nukleolů. Zpravidla je však vytvořen pouze 1 nebo 2.

2.2.1.4. Interchromatinové prostory

Jaderná matrix je amorfni složka, vyplňující prostory jádra mezi hrudkami chromatinu a nukleoly (interchromatinové prostory). Zde se nalézají např. jaderná tělíska, která rozdělujeme na jednoduchá (malá) jaderná tělíska a komplexní jaderná tělíska (např. svinutá).

Jednoduchá jaderná tělíska mají fibrilární stavbu a jejich velikost dosahuje 0,2 - 0,5 μm. Jejich funkce je dosud neznámá.

Svinutá jaderná tělíska jsou přibližně kulovitá, jejich velikost se pohybuje od 0,3 do 0,9 μm. Prvně byla popsána v nervových buňkách (Cajal, 1903). Tvoří je svinuté fibrily a granula přibližně 30-60 nm velká. Jejich lokalizace v interchromatinových prostorech bývá často v blízkosti jadérka. Obsahují nukleolární protein fibrilarin a coilin a rovněž DNA topoizomerázu I. Existují názory, že svinutá tělíska, resp. jejich proteiny, se účastní hlavně na spojování úseků po sestřihu pre-mRNA. Na podobných úpravách pre-rRNA a pre-tRNA se asi podílejí jiné útvary. Jiní autoři se domnívají, že hlavní role svinutých jaderných tělísek je v transportu a zpracovávání ribosomální RNA.

V interchromatinových prostorech existují další morfologicky definované struktury: interchromatinová a perichromatinová granula a perichromatinové fibrily.

Interchromatinová granula jsou často ve shlucích. Jejich velikost se pohybuje okolo 25 nm. Navzájem bývají propojena jemnými vlákénky. Existují názory, že interchromatinová granula jsou zapojena v biogenezi ribosomů. Imunocytochemicky byl v nich prokázán sestřihový faktor, terminační faktor RNA polymerázy III a řada dalších makromolekul, které mohou být angažovány jak v transkripci, tak sestřihu. Přesné vymezení jejich úlohy však zatím rovněž není známé.

Perichromatinová granula se vyskytují jednotlivě nebo v malých skupinách. Dosahují velikost 35-50 nm a obvykle jsou obklopena světlým dvorcem. Bývají zmnožena v buňkách s inhibovanou proteosyntézou nebo syntézou RNA.

Výše uvedené struktury je možné pozorovat i v klasicky zpracovaných preparátech pro elektronovou mikroskopii. Pouze při užití zvláštních metod se ale zobrazí perichromatinové fibrily. Jedná se o vláknité struktury 3-5 nm tlusté. V některých případech byla pozorována kontinuita těchto fibril s perichromatinovými granuly. S vysokou pravděpodobností zde probíhají další úpravy pre-mRNA.

Dále je jaderná matrix tvořena hlavně proteiny, různými metabolity a ionty. Přes soustavné studie je o jejím významu dosud známo jen velmi málo.

*kytos (ř) - buňka
plasma (l) - výtvar, stvoření*

2.2.2. Cytoplazma

Cytoplazma eukaryotické buňky chová řadu organel - vysoce specializovaných útvarů - nutných pro život buňky a zajišťujících možnost plnění často specifických funkcí v rámci organismu.

2.2.2.1. Buněčná membrána

Buňka je obalena buněčnou membránou (plazmalemmou), která odděluje obsah buňky od jejího okolí. Tato membrána je selektivní bariérou, která reguluje vstup různých látek jednak do buňky, jednak ven z buňky. Ve světelném mikroskopu zpravidla není zřetelná, v ultrastrukturálním obraze její charakteristickou stavbu ze dvou temných lamel, svírajících mezi sebou světlý prostor. Každá z těchto vrstev je cca 2,5 nm silná a celá membrána je tlustá od 7,5 do 10 nm. Protože podobnou strukturu - trilaminární - vykazují vedle buněčné membrány i jiné membrány buněčných organel - např. mitochondrií, endoplazmatického retikula, Golgiho aparátu, ale i jaderná membrána - bývá označována jako jednotková membrána.

lemma (ř) - pouzdro

Je tvořena fosfolipidy (např. lecithin a kefalín), součástí většiny je také cholesterol, dále proteiny a oligosacharidy. Molekuly fosfolipidů jsou v membráně k sobě přivraceny lipofilními konci, zatímco hydrofilní konce jsou orientovány na periferii. Předpokládá se, že trilaminární ultrastrukturální obraz je podmíněn redukováním osmiem v lipofilních částech molekul fosfolipidů. Typy fosfolipidů, účastnících se na stavbě obou vrstev, nejsou stejné. To přispívá k nutné asymetrii membrány. K této asymetrii dále přispívají různé bílkovinné molekuly vestavěné do membrány, jednou uložené pouze v jedné (zevní nebo vnitřní) části membrány, jindy prostupující přes obě vrstvy. Dále se na stavbě membrány účastní různé oligosacharidy, jednou vázané na fosfolipidové molekuly, jindy na proteiny, ale u buněčné membrány vždy na povrchu zevní vrstvy. Tvoří součást receptorů, které registrují přítomnost bioregulatorů a předávají signál do buňky. Vedle výše uvedených bílkovinných molekul, které jsou přímo vystavěny do membrány, a které bývají označovány jako integrální proteiny, se zde nalézají další, označované jako periferní proteiny, jejichž spojení s membránou je volnější a mohou být snadno extrahovány solnými roztoky.

Bílkovinné molekuly tvoří zpravidla více než 50 (váhových) % z membrány. Jak bylo již uvedeno, některé molekuly zasahují jen do jedné vrstvy, jiné pronikají oběma vrstvami membrány. Tyto druhé mají někdy schopnost vytvořit kanál, kterým mohou pronikat do buňky (nebo naopak) ve vodě rozpustné látky, jako některé ionty. Ale řada iontů, jako např. Na^+ , K^+ a Ca^{++} , jsou přes membránu transportovány aktivně.

V této mozaikové membráně, která je za teploty organismu polotekutá, dochází dále k častým přesunům fosfolipidů (ve směru rozložení membrány), přesuny v kolmém směru jsou řídké. Rovněž molekuly proteinů se mohou v rovině membrány pohybovat. Většinou jsou rozloženy náhodně, ale za určitých podmínek se mohou hromadit v určitém úseku membrány. Tento jev je nazýván "capping".

2.2.2.1.1. Endocytóza a exocytóza

Buněčná membrána se rovněž podílí na přijímání látek nebo částic do nitra buňky a naopak na jejich uvolňování z buňky. Všeobecně je první jev nazýván endocytóza, druhý exocytóza. U endocytózy rozeznáváme několik forem: a) Jako pinocytóza je označován proces, kdy buňka přijímá z extracelulárního prostředí tekutinu a v ní rozpuštěné látky. Při tom se vytvoří pinocytické váčky, které se vchlipují do nitra buňky. Jejich velikost se pohybuje okolo 80 nm v průměru. Tyto váčky se posléze oddělí od buněčného povrchu. Nejčastěji pak v cytoplazmě splynou s lyzosity. b) jako receptory zprostředkovaná endocytóza je označován jev, kdy různé receptory pro polypeptidové či proteinové hormony a jiné substance jsou buď difuzně rozptýleny na povrchu buněčné membrány nebo jsou nahromaděny ve specializovaných úsecích, nazývaných "coated pits" (povlečené jamky). Pokud jsou receptory rozptýleny na membráně, po vazbě ligandu (t.j. molekuly s vysokou afinitou k receptoru), dojde k jejich shluknutí. Povlak na cytoplazmatické straně membrány je tvořen řadou polypeptidů, z nichž největší je clathrin (mol.hm. 180.000). Tyto polypeptidy vytvářejí mřížku tvořenou pěti- a šestiúhelníky, která údajně vytváří sílu, která "coated pits" vchlipuje do cytoplazmy, až se postupně rovněž oddělí od buněčné membrány. Tak vytvoří "povlečené vezikuly", které vnesou do cytoplazmy buňky ligand a receptor. c) fagocytóza. Některé typy buněk, jako makrofágy nebo polymorfonukleární leukocyty, jsou specializovány na pohlcování cizorodých částic - např. bakterií a protozoí, případně poškozených buněk. Když dojde ke kontaktu takovéto částice s povrchem makrofágu, v okolí částice buněčný povrch vyšle cytoplazmatické výběžky, které postupně částici zcela obklopí. Tím je částice pohlcena do intracelulární vakuoly. S ní se postupně spojují primární lyzosity, jejichž enzymy částici destrukují.

Exocytóza je pojem, který naopak popisuje vylučování např. granul z cytoplazmy do extracelulárního prostoru. Granulum s obalovou membránou se přiloží z cytoplazmatické strany k buněčné membráně, obě membrány splynou, nad granulem vznikne otvůrek a granulum se dostává do extracelulárního prostoru, aniž by se buňka "otevřela". (Podrobněji viz kap. 2.2.4. Proteosyntéza str. 26.)

Strukturální stavba jiných membrán (endoplazmatického retikula, mitochondrií, Golgiho komplexu a pod.) se sice od stavby buněčné membrány odlišuje, je jí však v zásadě podobná. Této podobnosti nasvědčuje i to, že např. při exocytóze membrány obalující granula (tedy zpravidla membrány pocházející z Golgiho komplexu) se spojují s plazmalemmou a splývají s ní. Na druhé straně při pinocytóze a fagocytóze se plazmalemma vchlipuje do buňky, oddělí se jako drobný váček či fagocytární vakuola a tím se část plazmalemmy stává součástí intracytoplazmatického membránového systému. Tyto pochody bývají označovány jako recyklace membrán.

pinicin (ř)- pítí

phagein (ř)- žrát

2.2.2.1.2. Buněčné kontakty

Buněčné membrány, zvláště u epitelů, zajišťují také kontakty mezi buňkami. Tato spojení zajišťují, zvláště na laterálních stranách epitelových buněk, nejen větší soudržnost při vyšších mechanických nárocích, ale jednou znemožňují vstup látek mezi buňkami do intercelulárních prostorů, jindy umožňují jejich mezibuněčnou komunikaci. U epitelových buněk bývá prostor mezi dvěma sousedními epitelovými buňkami velmi úzký (10-20 nm). U orientovaných epitelů je od povrchu směrem k bázi vytvořen specializovaný systém, zajišťující toto. Na jeho realizaci se podílejí: zonula occludens (těsné spojení), zonula adhaerens, desmosom a nexus (gap junction).

zonula (l)- malý pás
occludere (l)- uzavíratí
adhaerere (l)- naléhati
desmos (ř)- svazek
soma (ř) - tělo

Zonula occludens se zpravidla několikrát opakuje. V dostatečně tenkých řezech je patrné, že zevní vrstvy buněčné membrány spolu splynuly (a není zde tedy žádný mezibuněčný prostor). Vytvoří se obraz pěti vrstev, kde střední temná je společná oběma membránám (laterálně jsou umístěny světlé a opět temné vrstvy). Převládá názor, že právě tato těsná spojení zabraňují pronikání tekutiny mezi buňkami. Tato hypotéza je podporována i tím, že u některých epitelů je takové spojení vytvořeno jen jedenkrát, u jiných, kde epitel má tvořit nepropustnou bariéru (epitel močového měchýře), se tato spojení vytvářejí vícekrát opakovaně. Zonula occludens tvoří pás, který při apikálním povrchu epitelu souvisle obkružuje celou buňku.

Zonula adhaerens je úsekem, kde buněčné membrány dvou sousedních buněk mezi sebou svírají mezibuněčný prostor široký jen asi 20 nm. Zonula adhaerens se v řezu do značné míry podobá desmosomu s tím rozdílem, že: 1) zde nikdy není vytvořena centrální temná ploténka, 2) zatímco desmosom je terčíkovitý útvar, zonula adhaerens rovněž pásově obklopuje celou buňku (podobně jako zonula occludens). Do cytoplazmy přivrácená část membrány je zesílena - jsou zde mikrofilamenta myosinu, tropomyosinu a aktinu. Do tohoto zesílení se upínají četná intermediární filamenta a mikrofilamenta z terminální sítě (plst'ovitěho uspořádání) apikální části buňky. V této části, v cytoplazmě, zpravidla chybějí orgány. Část filament upínajících se do zonula adhaerens (nebo desmosomu) je označována starším názvem tonofilamenta. Obě výše popsaná spojení - zonula occludens i adhaerens - jsou v obraze světelného mikroskopu dávno známé - a bývaly označovány jako tmelové lišty.

Třetí a čtvrtá forma buněčného spojení se na laterální stěně buňky může vyskytovat kdekoli. Nexus - nebo též gap junction - je charakteristický podstatným zúžením mezibuněčného prostoru (na 2 nm) mezi laterálními buněčnými membránami. Tento mezibuněčný prostor je vyplněný polypeptidem (o mol. hmotnosti 26-30.000). Izolace tohoto polypeptidu prokázala, že tvoří hexamerní polymery, které si pravděpodobně zachovávají specifitu zárodečného listu, ze kterého se buňky diferencovaly (ektoderm, endoderm, mezoderm). Hexamerní polymer vytváří hydrofilní pór, který je velmi malý (pór je cca 1,5 nm). Ten umožňuje vstup látek o mol. hmotnosti do 1.500 z buňky do buňky. Jednotka vytvářející tuto komunikaci byla nazvána connexon.

Prostupnost komplexu byla prokázána jednak mikroinjekcí fluorescenčního barviva do buňky, které se nejprve objevilo v sousedních a pak ve vzdálenějších buňkách, jednak měřením odporu pro elektrický proud, který může poklesnout až 1.000x mezi buňkami, které jsou takto propojené, proti odporu nekomunikujících buněk. Tyto mezibuněčné komunikace se objevují již během embryonálního vývoje a mohou zde hrát důležitou roli. Mohou být rychle vybudovány nebo odbourány, což bylo prokázáno aplikací metabolických inhibitorů, zvláště inhibitorů oxidativní fosforylace.

macula (l)- malé místo,
skvrna

Desmosom - též macula adhaerens - je diskovitý útvar, jak to již naznačuje název. V tomto úseku jsou zpravidla buněčné membrány více vzdálené (více než 30 nm). Nekonstantně v tomto mezibuněčném prostoru se nalézá temnější ploténka (v elektronmikroskopickém obraze). Při cytoplazmatickém povrchu buněčné membrány se nalézá temná vrstvička tvořená nejméně 12-ti různými proteiny. Do ní směřují, nejčastěji štětičkovitě uspořádaná intermediární filamenta ze skupiny cytokeratinů (starší název tonofilamenta). Desmosomy jsou rozesety porůznu po laterálních membránách epitelových buněk. Podle četnosti výskytu u různých typů epitelů je možné se domnívat, že jejich hlavní úkol je zajišťování mechanické vzdornosti epitelu. Nejčetnější jsou ve vícevrstevném dlaždicovém epitelu, kde současně představují jediné mezibuněčné spojení.

Podstatnou část těchto informací o stavbě membrán a jejich mezibuněčných kontaktů přinesla technika mrazového lámání (Viz kap. 1. Metody histologického studia str. 3).

(h)emisys (ř)- poloviční

Na bazální stěně řady epitelových buněk se objevují hemidesmosomy. Jak ukazuje již název těchto struktur, jsou tvořeny jen polovinou desmosomu, která přiléhá k bazální lamině (část bazální membrány), vytvořené pod epitelovými buňkami.

inter(l)- mezi
digitus (l)- prst

Vedle výše uvedených buněčných spojení bývají laterální membrány buněk často zprohýbány a vytvářejí tak interdigitace, často velmi komplikované.

Zonulae adhaerentes, nexy a dezmosomy nalézáme též v příčně pruhovaném svalu srdečním. Tyto útvary, známé ve světelném mikroskopu jako interkalární disky, schodovitě oddělují úseky srdečního svalu. Transverzální části odpovídají dezmosomům a zonulae adhaerentes, podélně probíhající úseky nexům.

synapsis(ř)- spojení

Do značné míry dezmosomům podobná jsou i synaptická zakončení v nervovém systému. Pre- i postsynaptické membrány jsou ztlustělé a synaptická štěrbina, kterou mezi sebou svírají, je cca 20 - 30 nm široká. Někdy se v cytoplazmě vyskytují i jemná cytoplazmatická filamenta, která tuto podobnost dále prohlubují.

2.2.2.1.3. Mikroklky a cilie

Plazmalemma řady buněk pokrývá i jejich výběžky. Tyto výběžky jsou často jen přechodné. U některých typů epitelových buněk však takovéto výběžky patří k jejich základní charakteristice.

V prvé řadě jsou to resorpční buňky (např. enterocyty ve střevním epitelu nebo buňky proximálních tubulů ledviny), jejichž apikální povrch je pokryt hustě uspořádanými mikroklky. Jejich význam pro resorpci nejlépe osvětlí to, že - např. u střevního enterocyty zvětší povrch dvacetinásobně. Mikroklky mají obvykle přibližně válcovitý tvar, zakončený polokoulí, bývají až 1 μm vysoké a jejich průměr je asi 0,1 μm. Cytoplazma, která se v nich nalézá, chová aktinová mikrofilamenta, která anastomozují jednak mezi sebou vzájemně, jednak se upínají, prostřednictvím dalších proteinů, i do buněčné membrány. Při bázi mikroklků se spojují s mikrofilamenty terminální sítě, která se rozprostírá pod apikálním povrchem buněk. Na povrchu mikroklků se nalézá PAS-pozitivní vrstvička glykoproteinů - glykokalyx.

U některých typů buněk se vyskytují tzv. stereocilie. Je to zvláštní případ mikroklků, které jsou velmi vysoké, jsou však rovněž nepohyblivé, na rozdíl od kinocilií (viz dále u mikrotubulů). Stavbu mají prakticky stejnou jako mikroklky. Vyskytují se např. u epitelových buněk vystylajících epididymis, u neuroepitelových vláskových buněk Cortiho orgánu a na makulách a křistách membránového labyrintu vnitřního ucha.

*mitos (ř)- klička
chondros (ř)- zrnko*

2.2.2.2. Mitochondrie

Mitochondrie jsou organely, které byly popsány již ve světelně mikroskopickém obraze. Je možné je zobrazit supravitálním barvením Janusovou zelení B nebo po vhodné fixaci Heidenhainovým železitým hematoxylinem. V současné době je též možné je vizualizovat histochemickými průkazy jejich enzymů, např. succinodhydrogenázy a řady dalších oxidativních enzymů. V obraze světelného mikroskopu byly popsány jako drobná zrnka (chondriosomy) nebo jako tyčinkovité útvary (chondriokonty). Jejich tloušťka se pohybuje okolo 0,1-0,2 μm a délka až do 6, případně do 10 μm.

crista (l)- hřeben, lišta

tubulus (l)- trubička

V ultrastrukturálním obraze mají charakteristickou stavbu. Jsou tvořeny zevní a vnitřní mitochondriální membránou. Obě tyto membrány se vzájemně odlišují řadou vlastností. Zatím co zevní membrána je volně propustná pro řadu molekul (až do hmotnosti 10 kD), hmotnostní poměr fosfolipidů k proteinům činí 0,82 a má vysoký obsah cholesterolu, vnitřní membrána je propustná jen pro malé molekuly (do 100 - 150 D), hmotnostní poměr fosfolipidů k proteinům činí 0,27 a má nízký obsah cholesterolu. Zevní membrána je hladká, vnitřní membrána běžně vytváří četné záhyby - mitochondriální křisty. Tím je prostor mitochondrie rozdělen na dvě části: 1) prostor mezi zevní a vnitřní mitochondriální membránou, který je spojený s prostorem mezi membránami křist a 2) prostor mezi křistami, chovající mitochondriální matrix. Většina mitochondrií má křisty v podobě destiček či hřebenů, které neúplně rozdělují vnitřní mitochondriální prostor. Jsou však mitochondrie, jejichž křisty jsou vytvořeny v podobě tubulů. Takovéto mitochondrie patří buňkám syntetizujícím steroidy (např. buňky kůry nadledvin, hormony syntetizující buňky pohlavních orgánů a pod.). Křisty zvětšují vnitřní povrch mitochondrií. Na těchto vnitřních membránách, na straně přivrácené k mitochondriální matrix, byly (po negativním barvení) pozorovány knoflíkovité útvary, připoutané na membránu stopkou. Stopka je cca 5 nm vysoká, 3-4 nm široká a nese 9-10 nm velkou hlavičku. V těchto útvarech je lokalizován enzymatický systém (H^+ -ATPáza) měnící ADP (adenosin-di-fosfát) na ATP (adenosin-tri-fosfát). Dále je na vnitřní mitochondriální membránu vázána řada enzymů, jako jsou cytochromy a, b, c, succinodhydrogenáza, NADH dehydrogenáza a další.

Mitochondriální matrix, vyplňující prostor mezi křistami, chová v ultrastrukturálním obraze někdy temná granula (30-50 nm), bohatá na ionty vápníku a hořčíku, jejich základ je však tvořen fosfolipoproteiny. Z enzymů byly v mitochondriální matrix prokázány enzymy cyklu kyseliny citrónové (Krebsova cyklu). Jsou zde rovněž v malém množství molekuly DNA a všechny tři typy RNA. V jedné mitochondrii je 5-10 molekul DNA, což by v lidské jaterní buňce představovalo asi 1 % její DNA. Tato DNA (mitochondriální) má však kruhové uspořádání. Mito-

chondriální RNA rovněž vytváří dva typy ribosomálních podjednotek, jejichž sedimentační konstanty jsou 30 a 50 S (liší se tedy od cytoplazmatických ribosomálních podjednotek - viz Ribosomy). Podobají se podjednotkám prokaryotických buněk (např. bakterií). Může tedy v mitochondriích, v omezeném množství, docházet k proteosyntéze některých mitochondriálních proteinů. Zatímco běžnou proteosyntézu je možné v experimentu zastavit např. cykloheximidem (který se váže na 60 S ribosomální podjednotku), proteosyntéza v mitochondriích není cykloheximidem ovlivněna. Inhibují ji však některá antibiotika (např. chloramfenikol, který se váže na ribosomální podjednotku 50 S) - podobně jako u bakterií. Některé uvedené nápadné podobnosti (cyklická forma DNA, sedimentační konstanty RNA a blokování proteosyntézy) vedly k proklamaci hypotézy, že mitochondrie vlastně představují bakterie, žijící v symbioze s ostatní cytoplazmou buňky. Většina mitochondriálních proteinů je však syntetizována na polysomech v cytoplazmě a teprve dodatečně je transportována do mitochondrií.

Množství mitochondrií a jejich krist je úměrné metabolické aktivitě buňky. Tak vysoce aktivní buňky chovají četné mitochondrie s výraznými kristami. Jsou to např. buňky srdečního svalu nebo buňky ledvinných kanálků, ale i ostatní buňky podílející se na transportu iontů (sodíková pumpa) v krycích buňkách žaludeční sliznice, žíhaných vývodech slinných žláz a pod. Mitochondriální a cytoplazmatické ribosomy doplňují do existujících mitochondrií jak matrix, tak i membránový materiál. Mitochondrie se tak zvětšují, až při dosažení určité velikosti dojde k jejich rozdělení. Tak se zvětšuje počet mitochondrií v buňce. Při mitotickém dělení buňky každá dceřinná buňka dostává přibližně polovinu mitochondrií. Poločas života mitochondrií je uváděn 5-12 dní.

Hlavní úloha mitochondrií je tedy tvorba ATP-látky schopné uvolnit velké množství energie. ATP je z nitra mitochondrie transportována (výměnou za ADP) a využita v cytoplazmě, kde poskytuje energii pro procesy, které ji potřebují (mechanická práce - svaly, osmotická práce - buňky ledvinných tubulů a žíhaných vývodů slinných žláz, chemická práce - syntetické pochody, elektrická práce - vznik akčních potenciálů a pod.).

2.2.2.3. Ribosomy

Funkce ribosomů je podrobněji rozvedena v kapitole Proteosyntéza.

Zde je nutno se zmínit o tom, že ribosomy lze rozdělit na malé a velké podjednotky, a že cytoplazmatické a mitochondriální ribosomy se vzájemně liší. Základ ribosomů - r-RNA - vzniká v jádru prepisem z DNA. Do jádra vstupují bílkovinné molekuly póry v jaderné membráně, spojují se s r-RNA a vytvoří ribosomální podjednotky. Tyto jadernými póry přecházejí do cytoplazmy. Malá (cytoplazmatická) podjednotka chová jednu r-RNA, velká podjednotka pak tři různé r-RNA.

Sedimentační konstanty obou podjednotek se liší (malá má 40 S a velká 60 S - při čemž "S" je Svedbergova sedimentační konstanta). Na stavbě obou podjednotek se však vedle r-RNA podílí i těžké bílkovinné molekuly (celý ribosom jich obsahuje asi 80).

Ačkoliv velikost ribosomů je velmi malá (20 x 30 nm), jejich soubory byly známé dávno před érou elektronmikroskopických studií. Ribosomy chovají četné fosfátové anionty, které reagují s některými bazickými barvivy, jako je hematoxylin, toluidinová a metylénová modř. A tak větší nahromadění ribosomů v cytoplazmě některých buněk bylo již v 19. století popisováno pod různými názvy, jako ergastoplazma (v četných typech buněk žláz), Nisslova substance (v nervových buňkách), případně bazofilní substance.

Ribosomy v cytoplazmě existují v podobě malých a velkých podjednotek, které teprve po zachycení m-RNA (messenger-, informační-RNA) se spojují v ribosom a po translaci (přeložení kódu m-RNA) do aminokyselinové sekvence polypeptidu se opět rozdělí. Tento pochod je identický ať se jedná o syntézu cytoplazmatických bílkovin (kterou zpravidla provádějí polysomy) nebo sekrečních bílkovin a polypeptidů (kdy ribosom nasedá na membránu endoplazmatického retikula a syntetizované vlákno polypeptidu je hromaděno uvnitř jeho cisterny).

2.2.2.4. Endoplazmatické retikulum

V ultrastrukturálním obraze se zpravidla endoplazmatické retikulum objevuje ve dvou formách: agranulární (hladké) a granulární (drsné). Je tvořeno jednou plochými, protáhlými, jindy okrouhlými nebo tubulózními váčky (cisternami), které spolu bohatě anastomozují a tvoří tak retikulum.

Množství endoplazmatického retikula v buňkách značně kolísá v závislosti jednak na stupni diferenciaci buňky a jejím typu, jednak na jejím funkčním stavu. Názvy obou forem endoplazmatického retikula vycházejí již z prvních nálezů této organely, jejíž membrány mohou být agra-

ergastikos (ř) - pracovitý

rete (l) - síť

nulární (hladké) nebo na cytoplazmatickém povrchu chovat ribosomy - granulární (drsné) endoplazmatické retikulum. I ve stavbě membrán agranulárního a granulárního endoplazmatického retikula jsou určité rozdíly. Membrána granulárního endoplazmatického retikula (granulárního - drsného ER) chová integrální proteiny nazývané riboforin I. a II. (o mol.hm. 65.000 a 63.000) a tzv. dokovací protein (docking protein). Tyto proteiny chybějí v membráně hladkého endoplazmatického retikula. Kromě těchto integrálních bílkovin membrán granulárního ER však asi neexistují podstatnější rozdíly mezi oběma typy membrán ER, což vyplývá i z toho, že oba typy se často na sebe vzájemně napojují. Podle stereologických údajů $1 \mu\text{m}^2$ granulárního ER (v jaterní buňce potkana) váže cca 335 ribosomů, tj. asi $12,7 \cdot 10^6$ v jednom hepatocytu.

Cisterny agranulárního ER mají nejčastěji tubulosní charakter a převažují např. v buňkách tvořících steroidní hormony (např. buňky kůry nadledviny) nebo jsou velmi bohaté v jaterních buňkách, kde se podílejí na řadě detoxikačních procesů a na glykogenolýze (glukoso-6-fosfatáza). Jeho zvláštní formou ve svalových buňkách je sarkoplazmatické retikulum, podílející se na koncentraci a trans portu Ca^{++} iontů, důležitých pro svalové kontrakce.

Granulární ER je naproti tomu velmi bohaté v nejrůznějších typech buněk tvořících sekreční proteiny (žlázové buňky jak exokrinní, tak endokrinní, plazmatické buňky produkující imunoglobuliny, ve fibroblastech a pod.). Granulární ER ovšem také syntetizuje proenzymy lyzosomů, ale i komponenty různých cytoplazmatických membrán. V cisternách granulárního ER je možné někdy pozorovat přítomnost amorfni až jemně zrnité substance. Funkční spolupráce ribosomálních podjednotek, granulárního ER a Golgiho aparátu - viz kapitola 2.2.4. Proteosyntéza str. 26.

2.2.2.5. Golgiho aparát

Golgiho aparát (Golgiho komplex, Golgiho pole, diktyosom) patří mezi nejstarší pozorované orgány, alespoň pokud se týká světelně-mikroskopických popisů. Prvně byl popsán v gangliových buňkách (Camillo Golgi, 1898 - apparato reticolare). Byl zobrazován roztoky OsO_4 a solemi Ag^+ .

Ultrastrukturálně je tvořen několika oploštělými vaky či cisternami, menším množstvím větších vezikul a četnými drobnými váčky. V buňce je zpravidla více Golgiho aparátů roztroušených v cytoplazmě, spolu vzájemně nesouvisejících. (Proto je stále více užíván termín Golgiho komplex.) Zvláště mohutně je vytvořen v polarizovaných buňkách, kde Golgiho komplex je umístěn v cytoplazmě mezi jádrem a apikálním pólem buňky. Protože Golgiho komplex vytváří funkční přechod mezi endoplazmatickým retikulem a ostatní cytoplazmou buňky, je jeho ohraničení neostře. V blízkosti Golgiho aparátu endoplazmatické retikulum (ER) nezřídka tvoří řadu drobných vezikul (transportní vezikuly - někdy povlečené klathrinem - "povlečené vezikuly"), které přinášejí syntetizované látky do Golgiho aparátu k dalšímu zpracování. Tato strana Golgiho aparátu bývá též označována jako cis-, protilehlá jako trans-

Golgiho komplex se podílí na dalším zpracování polypeptidů předávaných z ER, jejich glykosylaci, fosforylaci, sulfataci, případně částečné proteolýze. Pro provádění těchto modifikací je vybaven řadou enzymů lokalizovaných na různých úrovních mezi jeho cis- a trans- pólem (stranou). Provádí rovněž směřování některých produktů (viz např. účast manosa-6-fosfátu při dirigování produktu do lyzosomů). Vedle těchto pochodů, v Golgiho aparátu probíhá také část kondenzačního procesu a strádání modifikovaných polypeptidů.

Od cisteren na trans-straně se oddělují větší váčky, nezřídka s temnějším obsahem, představující ještě nezralá granula.

Produktem Golgiho komplexu jsou též primární lyzosomy.

Podstatnou část našich současných znalostí o stavbě a funkci Golgiho komplexu přinesly hlavně imunocytochemické metody (Kap. 1.5.5. str. 6) s využitím koloidního zlata a autoradiografie (Kap. 1.6. str. 7), samozřejmě obě techniky prováděné na elektronmikroskopické úrovni.

Sekreční proteiny a polypeptidy, vznikající v granulárním endoplazmatickém retikulu, jsou přenášeny do cisteren na cis-stranu Golgiho komplexu a splýváním tvoří jeho cis-cisterny. Tento proces je energeticky náročný. Již v těchto cisternách dochází ke koncentraci produktů. Rychlost této koncentrace je rozdílná u různých buněčných typů. Cisterny se posouvají od cis-strany k trans-pólu. Hlavním místem koncentrace sekrečních produktů jsou periferní váčky Golgiho komplexu.

V granulárním endoplazmatickém retikulu je rovněž syntetizována řada enzymů. Část z nich patří do první skupiny - jsou buňkou secernovány (pepsin, trypsin a pod.). Část ale představuje enzymy lyzosomů. Ve váčkách na cis-straně jsou tyto produkty při glykosylaci "označeny" manosa-6-fosfátem, který slouží jako signál pro vyčlenění těchto bílkovin, resp. glykoproteinů pro

sarx (ř) - maso, sval

diktyon (ř) - síť

cis (l)- z této strany, před
trans (l)- za

lyzosomy. Lyzosomální hydrolázy však tento marker postrádají. Řada lyzosomálních enzymů vykazuje téměř homogenní distribuci v Golgiho komplexu.

Golgiho komplex vykonává řadu procesů prostřednictvím specifických enzymů, které současně představují membránové proteiny. Jedním z typických enzymů Golgiho komplexu je galaktosyltransferáza. Jejím sledováním bylo zjištěno, že i ona, podobně jako řada jiných membránových proteinů, vzniká v granulárním endoplazmatickém retikulu, přechází do Golgiho komplexu a její maximální koncentrace byla prokázána ve 2-3 Golgiho cisternách na jeho trans-pólu. Při trans-pólu, asi od poloviny Golgiho komplexu, byly prokázány i jiné receptorové proteiny. Je velmi pravděpodobné, že část drobných vezikul, při laterálních okrajích Golgiho aparátu, se podílí na přenosu některých těchto molekul od trans- opět k cis-pólu.

2.2.2.6. Lyzosomy

*lysis (ř) – rozpuštění
soma (ř) – tělo*

Lyzosomy jsou zpravidla drobné kulovité útvary (0,05 - 0,5 μm velké), pozorovatelné pouze v ultrastrukturálním obraze. Jejich nitro je obvykle vyplněno vločkovitou substancí a na povrchu chovají membránu, která jejich obsah odděluje od okolní cytoplazmy. Tyto vezikuly chovají řadu hydrolytických enzymů, zpravidla aktivních při kyselém pH. Primární lyzosomy, ani v ultrastrukturálním obraze, však nejde rozpoznat bez průkazu některého jejich enzymu. Lyzosomy jsou zásadně přítomné v každé buňce, ale zvláště velké množství jich chovají buňky vyznačující se fagocytózou.

Do enzymatické výbavy lyzosomů patří asi 40 enzymů, z nichž nejběžnější jsou kyselá fosfatáza, různé typy proteás, ribo- a deoxyribo-nukleáza, lipázy a pod. Lyzosomální enzymy jsou syntetizovány granulárním ER, transportovány do Golgiho aparátu, zde jsou dále modifikovány a posléze opouštějí Golgiho aparát jako membránou obalené kulovité útvary - primární lyzosomy. Proces jejich vzniku je tedy zcela obecný. Zvláštností je přítomnost manosa-6-fosfátu, který v Golgiho aparátu diriguje jejich další cestu do lyzosomálních váčků (a ne do jiných granul).

Oproti těmto primárním lyzosomům, chovajícím vločkovitou, středně temnou substancí, nalézáme často v buňkách sekundární lyzosomy. Tyto sekundární lyzosomy jsou zpravidla větší (až 2 μm) a mají značně heterogenní vzhled, podle toho jaké části buňky tráví. I pro jejich bezpečnou identifikaci je nutný průkaz některého jejich enzymu. Můžeme je rozdělit do dvou skupin - na autolyzosomy a heterolyzosomy.

Autolyzosomy (nebo autofagosomy) se podílejí na likvidaci části organel v buňce (mitochondrií, ER, granul) a napomáhají obnovování a rekonstrukci těchto útvarů.

Heterolyzosomy (nebo heterofagosomy) se podílejí na likvidaci fagocytovaných částic. Nutnou enzymatickou výbavu získávají sekundární lyzosomy splynutím likvidovaných struktur s primárními lyzosomy. Často ve vakuole sekundárního lyzosomu zůstávají nestravitelné struktury, které mají charakteristickou lamelární stavbu a nazýváme je reziduální tělíska. Jejich formou jsou v dlouho žijících buňkách tzv. lipofuscinová granula, která můžeme pozorovat i ve světle-mikroskopickém obraze, kde jsou charakteristická svým žlutohnědým až žlutozeleným zbarvením.

2.2.2.7. Peroxisomy

Peroxisomy, někdy též nazývané mikrotělíska, jsou kulovité či ovoidní útvary velikosti 0,5 - 1,2 μm, rovněž obalené membránou. Jejich dřevná substance je zpravidla homogenní, někdy v centru temnější. Toto zahuštění, nazývané nukleoid, může mít i krystaloidní charakter (u člověka nebyl dosud popsán). Dřevná substance peroxisomů chová četné oxidativní enzymy (D- a L-aminoxydázy, katalázu). Peroxisomy, vedle dalších funkcí, chrání cytoplazmu před účinky peroxidu vodíku (H₂O₂), který kataláza rozkládá a který by mohl ireverzibilně poškodit některé buněčné struktury.

Peroxisomy plní v buňce a organismu řadu úloh; v poslední době existují názory, že se podílejí i na metabolismu lipidů, ale i žlučových kyselin.

Podstatně menší než peroxisomy jsou mikroperoxisomy (cca 0,2 μm). Je známé, že rovněž chovají katalázu, ale o jejich další enzymatické výbavě postrádáme informace.

Dle většiny názorů obě skupiny peroxisomů vznikají opět podobně jako jiné podobné útvary chovající bílkoviny - tedy syntézou v ribosomech, granulárním ER, přes jeho cisterny a Golgiho komplex.

2.2.2.8. Mikrofilamenta a intermediární filamenta

Mikrofilamenta jsou vláknité útvary, vyskytující se v řadě buněk. Jsou tvořena dvěma proteiny: 1) Aktinem, jehož mikrofilamenta jsou průměrně 6 nm silná a 2) Myosinem, jehož mikrofila-

*(h)eteros (ř) – jiný, druhý ze
dvou
autos (ř) – sám*

*lipos (ř) – tuk
fuscus (l) – tmavý*

menta jsou silná cca 12 nm. Obě tyto bílkoviny tvoří podstatu kontraktálního aktomyosinu (starší název myofilamenta) ve svalových buňkách.

Aktin se však podílí na stavbě prakticky všech buněk, i když v různých typech buněk se vyskytují aktiny nepatrně se lišící v aminokyselinové stavbě (primární struktuře). Tyto odchylky se nalézají hlavně v N-terminálních koncích sekvencí: Takto lze odlišit 6 izoform aktinu: alfa-aktin kosterního svalu, alfa-aktin srdečního svalu, alfa- a gama-aktin hladkého svalu a dvě formy cytoplazmatických aktinů. Zatímco ve svalových buňkách jsou aktinová mikrofilamenta stabilní, v jiných typech buněk mohou být aktinová mikrofilamenta disociována a znovu polymerována. Tato polymerace je přímo ovlivňována i drobnými změnami koncentrace Ca^{++} a cAMP. Mikrofilamenta mohou být v buňce velmi různě uspořádána:

- 1) v příčně pruhovaném svalu, spolu s myosinem, je jejich uspořádání parakrystalické;
- 2) ve většině buněk vytváří aktin těsně pod buněčnou membránou síť. Tato mikrofilamenta se zdají být v úzké souvislosti s různými změnami konfigurace buněčné membrány, jako je endo- a exo-cytóza, kontrakce mikrokvlků, ale i tvorba pseudopodií a pohyb buněk (migrace);
- 3) mikrofilamenta jsou úzce spjata s řadou cytoplazmatických komponent a podílejí se na jejich pohybu - "proudění cytoplazmy";
- 4) mikrofilamenta byla ve většině buněk nalezena neorganizovaně roztroušená v cytoplazmě. Podílejí se na tvorbě cytoskeletu.

Další velkou skupinu vláknitých struktur v cytoplazmě buněk téměř všech eukaryot tvoří intermediární (střední) filamenta. K jejich odlišení jsou nutné imunohistochemické metody, neboť je tvoří různé bílkoviny.

Cytokeratiny tvoří skupinu intermediárních filament (jsou složeny asi z 20-ti polypeptidů o mol.hm. 40-68.000). Nalézají se ve většině epitelových buněk, ať podléhají keratinizaci nebo ne. Různé složení cytokeratinů se právě projevuje v různých vlastnostech epitelových buněk. Tato skupina intermediárních filament byla nazývána tonofilamenta.

Pro buňky mezenchymálního původu a pro buňky embryonální či nediferencované je charakteristický vimentin. Jedná se o polypeptid o mol.hm. 56-58.000. Vimentin může kopolymerovat s dezminem nebo gliovým kyselým fibrilárním proteinem.

Dezmin je třetím proteinem, který tvoří intermediární filamenta. Je to polypeptid o mol.hm. 53-55.000. Nachází se v buňkách hladkého svalu a v Z discích příčně pruhovaného svalu kosterního a srdečního.

Gliový kyselý fibrilární protein (mol.hm. 51.000) je charakteristický pro astrocyty. Až dosud nebyl prokázán v jiných typech buněk.

Neurofilamenta chovají tři vysokomolekulární polypeptidy (mol.hm. 68.000, 140.000 a 210.000). Chová je většina neuronů, ne však všechny. Jejich úloha není dosud dostatečně objasněna.

Všechny výše uvedené útvary (mikrofilamenta a intermediární filamenta) spolu s mikrotubuly tvoří část cytoskeletu.

2.2.2.9. Mikrotubuly

Mikrotubuly se nalézají téměř ve všech eukaryotických buňkách. Jejich zevní průměr činí cca 24 nm a stěna je silná cca 5 nm. Jejich délka je značně variabilní, někdy dosahuje až několika μ m. Jsou tvořeny molekulami α - a β - tubulinu (jejich mol. hmotnost je cca 50.000). Bylo prokázáno, že tubulin tvoří protofilamenta, probíhající paralelně ve stěně mikrotubulu. Stěnu mikrotubulu tvoří 13 takovýchto protofilament. Polymerací a depolymerací mohou být mikrotubuly rychle přistavovány nebo odbourávány. Podílejí se na udržování tvaru buňky, zvláště na jejím asymetrickém uspořádání. Podílejí se také na transportu, např. melaninu v pigmentových buňkách, pohybu chromosomů po dělicím vřetenku, pohybu vezikul mezi ER a Golgiho komplexem a granulemi Golgiho komplexem a buněčnou membránou.

Růst (a tedy polymerace) mikrotubulů může být narušena kolchicinem a vinblastinem.

Mikrotubuly představují současně základ pro některé další struktury - např. centriol, bazální tělíska, pohyblivé řasinky (kinocilie) a bičíky.

2.2.2.9.1. Centriol

Centrioly jsou tvořeny typicky uspořádanými tubuly: devět paralelně orientovaných tubulových tripletů je uspořádáno do kruhu. Průměr tubulu je 150 nm a jeho délka až 500 nm. Uspořádání tubulů v tripletu je tak těsné, že stěny sousedních tubulů vzájemně splývají. Zpravidla bývají v buňce 2 centrioly, které svými dlouhými osami na sebe stojí kolmo (diplocentrum). V buňkách, které se nedělí, bývají centrioly umístěny obvykle poblíž jádra a Golgiho komplexu.

2.2.2.9.2. Kinocilie

Kinocilie představují útvary, které jsou vysoce organizované a pokrývají povrch některých specializovaných buněk (např. víceřadého cylindrického epitelu s řasinkami). Délka kinocilií kolísá od 2 do 10 μm a jejich průměr bývá od 0,3 do 0,5 μm . V jejich nitru je vytvořeno 9 párů mikrotubulů, opět cirkulárně uspořádaných, které obklopují 2 centrální mikrotubuly. Oba centrální mikrotubuly jsou vzájemně odděleny a jsou obklopeny centrální pochvou. Periferní dublety mikrotubulů jsou k sobě připoutány bílkovinnými můstky z nexinu. V dubletu mikrotubulů odlišujeme mikrotubulus A a B. Zatímco stěna mikrotubulu A je opět tvořena třinácti protofilamenty (podobně jako u centriolu), stěna mikrotubulu B je jen z deseti až jedenácti protofilament - 2-3 protofilamenta jsou vlastně společná oběma mikrotubulům. Na mikrotubulus A se ještě váží 2 raménka tvořená dyneinem, který má ATP-ázovou aktivitu. Tato raménka tvořená bílkovinným dyneinem směřují k mikrotubulu B sousedního dubletu.

Kinocilie se pohybují. Směr jejich pohybu je dán rovinou v níž leží oba centrální tubuly. Pohyb jedním směrem je poměrně rychlý, jejich návrat do původní polohy je pomalý. Všechny kinocilie určité oblasti kmitají jedním směrem a stejnou rychlostí. Unášejí tedy - na jejich povrchu ležící - vrstvičku tekutiny jedním směrem.

Obdobnou stavbu mají i cilie čichového orgánu (jeho smyslových buněk) s tím rozdílem, že někdy charakteristický obraz - devět cirkulárně uspořádaných dubletů s dvěma centrálními mikrotubuly je redukován jen na 9 dubletů, jindy - v apikálnějších částech - se vyskytuje pouze devět periferních (samostatných) mikrotubulů.

Zcela shodnou stavbu s kinociliemi mají i bičíky. Zatímco délka kinocilií se pohybuje v rozmezí 2-10 μm , délka bičíku zpravidla dosahuje 100-200 μm .

2.2.2.9.3. Kinetosom

Řada kinocilií a bičíků, respektive jejich pohybový aparát tvořený mikrotubuly, vyrůstá z bazálního tělíska (kinetosomu), které je umístěno v cytoplasmě těsně při buněčné membráně. Stavba bazálního tělíska je téměř shodná se stavbou centriolu, ze kterého vzniká. Bazální tělísko je rovněž tvořeno devíti triplety (A, B a C) mikrotubulů. Z nich mikrotubulus C končí v úrovni apikálního konce tělíska, mikrotubuly A a B pokračují do kinocilie. K nim se přidává centrální pár mikrotubulů.

2.2.3. Paraplazma

resp. paraplazmatické struktury:

para (ř) – vedle

Pod pojem paraplazma jsou zpravidla zahrnovány útvary tvořené zásobními látkami v buňce a produkty jejího metabolismu.

hyalos (ř) – sklo

2.2.3.1. Tuky

V řadě buněk nalézáme menší či větší kapky tuku - např. v buňkách jaterních, hyalinní chrupekavky nebo extrémní nahromadění v tukových buňkách vaziva. Tuková kapka - od okolní cytoplazmy není oddělena membránou.

glykys (ř) - sladký

2.2.3.2. Glykogen

Ve většině buněk můžeme nalézt glykogen. Základní granula glykogenu je možné pozorovat pouze v elektronmikroskopickém obraze. Zpravidla při větším nahromadění tvoří hustě nahloučené skupinky (α -granula glykogenu). Velikost granul je odlišná, v jaterních buňkách dosahují základní granula 20 nm, jejich shluky jsou však průměrně až 90 nm. V elektronmikroskopickém obraze se přibarví (při běžném kontrastování) solemi olova.

2.2.3.3. Bílkoviny a polypeptidy

Bílkoviny - jako zásobní látky - jsou v buňce střeženy výjimečně. Většina střežaných proteinů či polypeptidů je určena na export - k sekreci. Téměř bez výjimky jsou tyto látky obsaženy v sekrečních granulech. (Výjimku tvoří např. imunoglobuliny syntetizované plazmatickými buňkami.)

2.2.3.4. Pigmenty

Vedle těchto zásobních látek se v některých buňkách objevují produkty metabolismu, např. pigmenty. O lipofuscinu již byla zmínka u sekundárních lyzozomů. Nejjednodušší možnost odli-

šení lipofuscinu od ostatních pigmentů (ať endogenního nebo exogenního původu) nabízí fluorescenční mikroskop. V ultrafialovém světle granula lipofuscinu vykazují zlatožlutou až červenohnědou autofluorescenci. Jinou možností představuje PAS-reakce. Často je rovněž užíváno bělení peroxidem vodíku (H₂O₂) nebo roztokem manganistanu draselného (KMnO₄). Tyto roztoky ovšem vybělí i granula dalšího endogenního pigmentu - melaninu. Rozdíl vybělení obou pigmentů je v rychlosti reakce. Zatímco melanin je vybělen rychle, bělení lipofuscinu trvá déle.

melas (ř)- černý

Druhým častým endogenním pigmentem je melanin. V elektronmikroskopickém obraze je v podobě eliptických zrn o velikosti 0,5 - 1 μm, obklopených membránou.

sideros (ř)- železo

Mezi další endogenní pigmenty patří substance vznikající při odbourávání hemoglobinu - barviva červených krvinek. Morfologicky prokazatelný produkt - hemosiderin - vzniká hlavně v místech odstraňování krevních výlevů. Je to heterogenní komplex lysosomálních enzymů, lipidů a železa (ferritinu), nerozpustný ve vodě. Morfologicky tvoří tzv. siderosomy - autofagické vakuoly - 1-2 μm velké. Hemosiderin, právě pro obsah Fe⁺⁺⁺ můžeme histochemicky prokázat reakcí s ferrikyanidem draselným, kdy vznikne turbulová modř. (V ultrastrukturálním obraze je možné identifikovat i molekuly ferritinu, které - pro přítomnost železa - dávají obraz 4-6 temných bodů - což jsou vrcholky čtyřtěstů nebo dvou částečně splývajících čtyřtěstů.)

Někdy je k endogenním pigmentům počítán i hemoglobin. Protože pyrrolové skupiny (chovající železo) a přítomný globin znemožňují průkaz železa, je k histochemickému průkazu hemoglobinu užívána benzidinová reakce.

Dále se v organismu setkáváme s pigmenty exogenního původu.

*lipos (ř)- tuk
chroma (ř)- barva*

Mohou to být např. tzv. lipochromy, které se do organismu dostávají převážně potravou. Podmiňují např. zbarvení žlutého tělíska ovaria, vaječného žloutku a kůry nadledvin. Jsou rozpustné v tukových rozpustidlech a chemicky patří většinou mezi karotenová barviva.

anthrax (ř)- uhlí

Podstatně důležitější je tzv. antrakotický pigment. Téměř u každého dospělého jedince jej nalezneme v plicích a regionálních lymfatických uzlinách. Jsou to drobné částečky sazí (a uhlí), které při vdechu pronikají až do plicních alveolů, zde jsou pohlceny (fagocytovány) alveolárními makrofágy a dále transportovány lymfatickými cestami. Tento antrakotický pigment je intenzivně černý.

2.2.4. Proteosyntéza, tvorba sekrečního granula a jeho sekrece

V každé živé buňce probíhají proteosyntetické pochody, které buď zajišťují alespoň obnovu vlastních cytoplazmatických bílkovin (např. enzymů) nebo i tvorbu sekrečních proteinů a polypeptidů.

fero (l)- nesu

Proteosyntézu v buňkách zajišťuje proteosyntetický aparát, tvořený m-RNA (messenger RNA - informační RNA), t-RNA (transferové RNA), r-RNA (ribosomální RNA) a řadou dalších komponent (enzymů a bílkovinných faktorů).

m-RNA, t-RNA a r-RNA jsou syntetizovány transkripcí (přepisem) podle molekuly DNA. Transkripce úseků DNA na různé RNA se děje v jádře, některé RNA zde ještě dozrávají. Při transkripci jsou totiž nezřídka např. do m-RNA z genu přepsány i úseky, které ještě v jádru jsou ze sledu kodonů vystříženy (t.zv. introny, které zůstávají v jádru a jsou zde degradovány) (např. intron v oblasti kodující C-řetězec inzulinu člověka, kura a inzulinu II potkana). Ve zralé cytoplazmatické m-RNA již tyto úseky nejsou.

Ribosomální RNA (r-RNA) je rovněž tvořena v jádru jako prekurzorová r-RNA. Ještě v jádru se spojuje s některými bílkoviny a vytváří ribonukleoproteinové komplexy. Po přechodu do cytoplazmy pak formují malou a velkou podjednotku ribosomu.

Cytoplazmatické bílkoviny jsou produkovány ribosomy, resp. polysomy v cytoplazmě; sekreční bílkoviny, polypeptidy a řada enzymů, které by mohly poškodit cytoplazmatické komponenty, pak ribosomy na granulárním endoplazmatickém retikulu - vždy podle kodonů informační RNA (m-RNA).

Informační RNA (m-RNA) je tvořena řetězcem nukleotidů, který programuje sekvenci aminokyselin polypeptidového řetězce. Vždy tři po sobě následující nukleotidy (kodon) určují, která aminokyselina má být do řetězce zabudována.

V DNA se vedle 2-deoxyribosy a fosfátu nalézají purinové (adenin - A, guanin - G) a pyrimidinové (cytosin - C, thymin - T) báze. Při přepisu (transkripci) vzniká RNA, tvořená ribosou, fosfátem a opět purinovými a pyrimidinovými bázemi, kde místo thyminu - T se objevuje uracil - U. Při překlada (translaci) pak triplet genetického kódu určuje příslušnou aminokyselinu. Tento vzor je v celé biosféře prakticky jednotný.

Biosyntéza začíná tím, že malá podjednotka ribosomu zachytí informační RNA (při konci 5'). Vzápětí se k malé podjednotce připojí i velká podjednotka ribosomu. Do této vstupují transferové RNA s navázanou aktivovanou aminokyselinou a počíná syntéza polypeptidového řetězce. Takto probíhá syntéza v polysomech. U sekrečních produktů buňky je stejným způsobem syntetizován počátek signálního peptidu. Další syntéza signálního peptidu je blokována interakcí se signál rozpoznávající partikulí (SRP), která blokuje další syntézu, dokud komplex SRP-ribosom nenasedne velkou podjednotkou na membránu granulárního endoplazmatického retikula v místě receptoru (vazebného proteinu). (Membrána granulárního ER se liší ve své stavbě od membrány hladkého ER přítomností riboforinu I. a II. a dokovacího proteinu.) V místě nasednutí ribosomu na membránu granulárního ER se v této membráně vytvoří kanálek, SRP se od ribosomu odštěpí (snad právě vlivem dokovacího proteinu) a tím dovolí další syntézu polypeptidu, který proniká do cisterny ER. Signální peptid (zpravidla tvořený 15-29 aminokyselinami) je ihned v cisterně odštěpen (signální peptidázou, nalézající se na vnitřním povrchu membrány ER), aby nebránil správnému prostorovému uspořádání syntetizovaného polypeptidu (např. správnému vytvoření S-S- vazeb, velmi důležitých pro správnou funkci polypeptidu) a polypeptid je dále syntetizován až do konce 3', který je kódován triplety UAA, UAG či UGA. Protože tyto triplety (tzv. stopkodony) nekódují žádnou aminokyselinu, dojde k uvolnění vlákna m-RNA z ribosomu. Na tomto procesu se účastní terminační faktor RF (z anglického *releasing factor*) a enzym peptidyltransferáza. Současně se ribosom odpoutá od membrány ER a rozpadne se opět na malou a velkou podjednotku, které jsou v cytoplazmě opět využity pro další syntézu.

Polypeptid je ve váčcích, odškrucujících se od cisteren ER, transportován k cis-straně Golgiho komplexu, kde je dále zpracováván. Tento transport je závislý na energii získávané z ATP a velmi pravděpodobně je zprostředkováván mikrotubuly, neboť jej narušuje kolchicin a vinblastin.

Další zpracovávání polypeptidu spočívá v první řadě v glykosylaci, která počíná již v cisternách ER a dále pokračuje v Golgiho aparátu. V různých typech buněk tvořících polypeptidy byly nalezeny různé cukry, mezi nejčastější patří N-acetylglukosamin, manosa, galaktosa a fukosa.

Následujícím důležitým procesem, odehrávajícím se již v Golgiho aparátu, ale pokračujícím v nezralých sekrečních granulech (charakteristických v elektronmikroskopickém obraze světloú dřením), je odštěpování dalších částí propolypeptidového řetězce a vytvoření biologicky účinného polypeptidu. Na tomto procesu se zpravidla účastní dvě proteázy, vázané na membrány. Je to trypsinu-podobný a karbopeptidáze B-podobný enzym. K hydrolyze polypeptidické vazby dochází nejčastěji v místech -Lys-Arg-, případně -Arg-Arg-. Za toto rozštěpení je odpovědná trypsinu podobná peptidáza a karbopeptidáze B podobný enzym pak odštěpí obě okrajové aminokyseliny. Tento způsob vyštěpení biologicky účinného peptidu (či peptidů) je velmi konzervativní. Je využíván u nejrůznějších orgánově specifických polypeptidů, ale i u nejrůznějších tříd obratlovců. To, že nedojde k rozštěpení všech -Lys-Arg- a -Arg-Arg- vazeb je zřejmě podmíněno prostorovým uspořádáním řetězce polypeptidu a tak vzniklou prostorovou nedostupností takových vazeb (např. výskyt somatostatinu-14 a somatostatinu-28 u člověka a řady obratlovců).

U řady polypeptidů je vyštěpen jediný biologicky účinný polypeptid (inzulín, kalcitonin, renin a pod.), u jiných vzniknou dva i více účinných polypeptidů (pro-presofyzin--> vazopresin + neurofyzin, pro-β-lipotropní hormon [pro-β-LPH] --> ACTH + αMSH + βMSH + β-endorfin). V této souvislosti je však nutné zdůraznit, že použití termínu "biologicky účinný peptid" snadno navodí nesprávnou představu, že ostatní vyštěpené polypeptidy jsou biologicky neúčinné. Správnější je představa, že o jejich biologickém účinku nám zatím není nic známo. Svědčí o tom např. nález, že glukagonu-podobný peptid-1 (GLP-1) se pravděpodobně podílí, alespoň u potkana, na regulaci sekrece inzulínu.

Řada autorů studujících tyto procesy vyzrávání granula se domnívá, že v tomto období, do nezralého sekrečního granula, vstupují různé ionty a prekurzory biogenních aminů. Pokud se týká iontů, nemálo studií bylo věnováno zinku v B-buňkách Langerhansových ostrůvků a rovněž vápníku. Je nesporné, že právě Zn^{++} tím, že se váže na histidin (desátá aminokyselina v B řetězci) většiny inzulínů, snižuje jeho rozpustnost a napomáhá jeho krystalizaci ve dřeni β-granul.

Přítomnost biogenních aminů, hlavně serotoninu a dopaminu, byla prokázána v řadě endokrinních buněk (viz APUD systém endokrinních orgánů). Mnoho studií bylo věnováno jejich přítomnosti opět v B-buňkách Langerhansových ostrůvků.

Z těchto studií vyplývá, že se biogenní aminy vyskytují přímo v granulech a na sekreční impuls jsou vylučovány současně s inzulínem. I když existence biogenních aminů v řadě sekrečních granul je prokázána, jejich význam je dosud nedostatečně objasněn. Vzhledem k tomu, že biogenní aminy jsou přítomny v celé řadě granul chovajících různé polypeptidy, je dnes přijíman

názor, že jejich střádání v granulu je závislé na pH a elektrickém gradientu, vytvářeném protonovou pumpou, vázanou na membránu granula. Protonová pumpa umožňuje vstup vodíkových iontů do granula (pro něž je většina obalových membrán granul neprostupná) a tím dochází k snižování pH obsahu granul (až i o 2 stupně pH proti okolní cytoplazmě). To rovněž napomáhá kondenzaci sekrečního produktu v granulu. Např. v B-buňkách Langerhansových ostrůvků může poklesnout pH obsahu granul až na 5,0-5,5, což odpovídá izoelektrickému bodu inzulínu a napomáhá k jeho krystalizaci. Tak u většiny endokrinních buněk je pH obsahu zralých granul kyselé, u některých exokrinních buněk (např. serózních buněk pankreatu) v období dozrávání granul, dochází k neutralizaci jejich obsahu.

Během těchto pochodů se mění nezralé granulum na zralé, jeho obsah se zahušťuje a dochází k posttranslačním změnám polypeptidu (např. vyštěpení aktivního peptidu). Současně se mění i elektronmikroskopický obraz granula: dřev je obvykle tmavější, někdy tvoří až i krystalické útvary (např. opět v B-buňkách Langerhansových ostrůvků člověka a řady dalších obratlovců). Velmi často se objevuje mezi obalovou membránou granula a dřeví světlý prstenčitý prostor. Imunocytochemické studie ukázaly, že např. ve zralých granulech A-buněk Langerhansových ostrůvků je v temné dřeví prokazatelný glukagon, zatímco antiséra orientovaná proti glicentinu reagují s vločkovitou substancí tohoto světlejšího prstence. Obdobně v B-buňkách reaguje dřeví granula s protilátkou proti inzulínu a C-peptid se zobrazí rovněž ve světlém prostoru granula.

Poslední fází sekrečního cyklu je vypuzení sekrečního produktu do extracelulárního prostoru. Na tomto procesu se účastní cytoskeletální proteiny - např. mikrotubuly, ale i další proteiny.

V současné době je téměř jisté, že proces sekrece je spíše závislý na dynamické regulaci polymerace tubulinu do mikrotubulů, než na jejich prostém množství. Na této regulaci se podstatně podílí c-AMP.

Druhou složku cytoskeletálních proteinů, podílejících se na sekrečním procesu, tvoří aktin. V buňkách je přítomen jednak ve formě globulární (G-aktin), jednak vláknité (polymerovaný) (F-aktin). Konečně, v extraktech z řady sekretorických buněk, byl prokázán myosin. Sekreční hypotézy předpokládají přítomnost myosinu v obalových membránách granul a vytvoření aktomyosinového komplexu, tvořícího hybnou sílu pro pohyb granul.

Po dosažení kontaktu mezi buněčnou a obalovou membránou granula dochází k extruzi dřeví granula. Obě membrány v místě kontaktu splynou a právě v místě kontaktu dojde k vymizení membrány. Tím se původně intracelulární prostor granula otevírá do extracelulárního prostoru, kde se dřeví granula rozplývá a všechny substance obsažené v granulu pronikají do extracelulární tekutiny (endokrinní sekrece), či do prostoru vývodů nebo jiných lumen (exokrinní sekrece - ekrinní či merokrinní).

krinein (ř) - vylučovati

Bylo by však chybné se domnívat, že granulum obsahuje jen výše uvedené substance (např. aktivní hormon, další případné polypeptidické řetězce vzniklé rozštěpením původně jednotně syntetizovaného propolypeptidu a často biogenní aminy). Poměrně dlouho se předpokládá, že granula četných endokrinních buněk chovají též "bílkovinný nosič". Takové substance představují neurophysin či chromogranin. Tyto poslední byly původně izolovány z chromafinních buněk dřeví nadledvin. Nejrozšířenější je chromogranin A. Je to kyselý protein o mol. hmotnosti 70 - 80.000. Jeho přítomnost byla v posledních letech prokázána v celé řadě endokrinních buněk, včetně některých typů buněk Langerhansových ostrůvků, předního laloku hypofýzy, v C-buňkách štítné žlázy a v některých neuronech, včetně nervových vláken v neurohypofýze.

Tento protein je tvořen 439 aminokyselinami a velmi pravděpodobně z něho může být vyštěpen pankreastatin (tvořený jen 49 aminokyselinami), který je (zatím dle experimentů u savců) schopný potlačit např. glukózou vyvolanou sekreci inzulínu.

Na předcházejících stranách je popsána sekrece, kdy bílkovinné či polypeptidické granulum je uvolněno do extracelulárního prostoru. Tento typ sekrece je nazýván merokrinní nebo též ekrinní. Takto secernuje svůj sekret většina žláz exokrinních (exokrinní část pankreatu, slinné žlázy, potní žlázy kůže, hlavní buňky žaludeční sliznice, pohárkové buňky), ale i endokrinních (hypofýza, štítná žláza, parathyroidea, buňky Langerhansových ostrůvků).

meros (ř) - část, díl

Dle světelně mikroskopických popisů různých sekrečních procesů dále rozlišujeme ještě sekreci apokrinní a holokrinní.

*apo (ř) - pryč
holos (ř) - celý*

Příkladem apokrinní sekrece jsou aromatické (apokrinní) potní žlázy v axillách, Molloyovy žlázy očního víčka a hlavně mléčná žláza v laktaci. Dle světelně mikroskopických studií se při tomto typu sekrece stávají sekretem i apikální části epitelových žlázových buněk, které se odškrcují do lumina žláz. Buňky tedy secernují část sekretu merokrinním způsobem - tvoří běžným, výše popsaným způsobem granula, která jsou uvolňována do lumina žláz, část sekretu apokrinním způsobem, kdy, hlavně u mléčné žlázy v laktaci, se v apikálním úseku epitelové buňky hromadí

tuková kapka, která i s částí ji obalující cytoplazmy je konečně odškrncena do lumina žlázy, rozpadá se a stává se rovněž sekretem.

Při tomto typu sekrece ztrácí tedy buňka část cytoplazmy. Proto často vedle sebe vidíme buňky vysoké (případně s tukovou vakuolou) a nízké, které odškrtily apikální část cytoplazmy do lumina žlásky.

Třetí - opět odlišný typ - představuje sekrece holokrinní. Při tomto typu sekrece se buňka sama stává postupně sekretem, může se tedy na sekrečním procesu podílet za svůj život jen jedenkrát. Klasickým příkladem jsou kožní žlázy mazové (a Meibomovy očního víčka).

Tyto žlásky mají zpravidla alveolární tvar. Jejich stěnu vystýlá plochý, temněji bazofilně se přibarvující epitel. V této vrstvě probíhá dělení buněk (zvláště v nočních hodinách), které nahrazují buňky prodělávající dále popsanou přeměnu. Dále od bazální vrstvy se buňky v alveolu žlázy zvětšují, v jejich cytoplazmě dochází k hromadění nesplyvajících tukových kapek. Na běžných preparátech se cytoplazma stává pěnivitou (voštinovitou), neboť tukové kapky se při přípravě preparátu extrahují. V ještě vzdálenějších buňkách od bazální vrstvy se jádra buněk svrašňují, jsou temná a ještě výše se jádra i buňky rozpadají a sekret "kožní maz" (sebum) se vývody dostává na povrch vlasu, případně na povrch kůže (viz kapitola 22. Kůže str. 186).

Vedle výše uvedených a dosti rozšířených typů sekrečních pochodů se můžeme setkat s tzv. cytotkrinní sekrecí. Takto bývá nazývána sekrece melaninových granul z melanocytů do keratinocytů kůže.

2.2.5. Buněčný cyklus, mitotické dělení a buněčná smrt

Převážná část buněk se dělí i během postnatálního života. Ne všechny buňky se však stále dělí. Mitotická frekvence je různá dle typu buňky a podle tkáně. Buňky, které se po dosažení určitého stupně zralosti již nedělí, jsou např. buňky nervové. Velmi řídko se dělí buňky jaterní a štítné žlázy, naopak čilé dělení probíhá ve střevním epitelu a krvetvorné tkáni.

Než buňka vstoupí do fáze dělení prochází celým cyklem, neboť v první řadě musí získat dostatečné množství DNA, aby dceřinné buňky byly plně schopné dalšího života a s ním spojených funkcí. Tuto dobu mezi děleními nazýváme interfází. Interfázi můžeme dále rozdělit na tři období: Prvé bývá označována jako G_1 fáze, kdy buňka po předcházejícím dělení vytváří RNA a syntetizuje bílkoviny, aby zvětšila svůj objem (redukovaný na polovinu předcházejícím dělením). Dále se nedělící, případně sporadicky se dělící buňky, vstupují do G_0 fáze.

G_1 fáze, po různě dlouhém období, přechází do S fáze. Během S fáze dochází k reduplikaci (syntéze) DNA. Současně se také rozdělí diplochrom. Následuje G_2 fáze, která, alespoň u rychle se dělících buněk, je velmi krátká. V průběhu tohoto časového úseku dochází v buňce k akumulaci energie potřebné pro mitosu a syntézu tubulinu.

Zatímco na předcházejících fázích je ve světelném mikroskopu (bez zvláštních zásahů) možné pozorovat jen velmi málo změn, následující fáze mitotického dělení je možné, právě dle morfologického obrazu, rozdělit do čtyř stadií.

Prvým stadiem mitosy je profáze, během které dochází k přetváření chromatinu v intenzivně se barvící vlákénka a tyčinky - chromosomy. Nejčastěji také v této fázi dochází k dělení centriolů, které pak putují k oběma protilehlým pólům buňky. Koncem profáze začíná mizet jaderný obal.

Na profázi navazuje metafáze, kdy do vymizí jaderná membrána, mizí nukleolus, mezi oběma centrioly v ekvatoriální rovině se rozprostřou chromosomy z nichž každý je již rozdělen na dvě chromatidy, obě však leží ještě těsně u sebe. Do centromery chromosomů (primární ztenčení) se upínají mikrotubuly mitotického vřeténka. Pro charakteristický vzhled bývá tento mikroskopický obraz nazýván monaster.

Třetí období mitotického dělení se nazývá anafáze. V tomto časovém úseku se podélně rozdělí chromosomy, obě sesterské chromatidy putují ve směru mikrotubulů dělicího vřeténka k protilehlým centriolům. V pohledu ve směru dělicího vřeténka vzniká opět charakteristický obraz nazývaný diaster. Ku konci anafáze dochází k despiralizaci chromosomů.

Čtvrté období se nazývá telofáze. Zde se dokončí despiralizace chromosomů a zanikne dělicí vřeténko. Současně se vytváří jaderný obal, objevuje se nukleolus a v jádru opět vystoupí chromatin. V ekvatoriální rovině se buňka zaškrucuje, až postupně vzniknou dvě dceřinné buňky. Na zaškrucování a rozdělení původní mateřské buňky se spolupodílejí aktinová a myosinová mikrofilamenta.

V buněčném cyklu má také své místo zánik buňky - buněčná smrt - která je velmi častým jevem zvláště během vývoje, kdy se podílí na morfogenetických pochodech.

Morfologické projevy buněčné smrti jsou často vzájemně odchylné a podle nich rozpoznáváme několik typů.

1) Apoptóza - jejímž projevem je kondenzace jádra i cytoplazmy. Buněčná membrána často vytvoří hojné záhyby a nežádka buňka získává až hvězdicovitý charakter. Postupně se oddělují od buňky části cytoplazmy, které jsou jinými buňkami fagocytovány a jež jsou degradovány v heterolyzosomech. Z počátku mají orgány normální vzhled, bývají jen abnormálně nahloučeny, objevuje se však odpoutávání ribosomů od membrán endoplazmatického retikula a rozpadají se polysomy. Tento typ buněčné smrti se objevuje nejen v průběhu morfogenetických pochodů, ale i v dospělosti, jednak za fyziologických podmínek, jednak pod vlivem cytotoxických látek nebo imunologických vlivů.

pyknos (ř)- hustý

2) Autofagická degenerace - je charakterizována tvorbou četných autofagických vakuol. Mitochondrie a ER mají někdy rozšířené intermembranozní prostory, stejně jako Golgiho komplex, což je uváděno do souvislosti s tvorbou primárních lyzosomů. Epitelové buňky ztrácejí mikrokylky a spojovací komplexy. Může se rovněž objevovat pyknóza jader, zpravidla však není tak četná jako u apoptózy. Sekundární lyzosomy jsou bohaté na kyselou fosfatázu, která se však objevuje volně i v cytoplasmě.

3) Třetí typ bývá označován jako vezikulární nelyzosomalní degenerace. Počíná duřením cytoplazmatických organel, po ní následuje tvorba "prázdných" úseků cytoplazmy. Tyto útvary se postupně slévají a posléze komunikují s extracelulárním prostorem. Buňka se takto rozpadá na stále menší úseky. Buněčná membrána fragmentuje. Rozpad buněčného jádra se opožďuje za těmito pochody. Zdá se, že vlastní buněčné lyzosomy se na tomto procesu neúčastní, avšak nebyla pozorována ani spoluúčast okolních buněk na fagocytóze.

rhexis (ř)- roztrhání

Od tohoto třetího typu bývá odlišován někdy další podtyp - cytoplazmatická degenerace. Od předcházejících typů buněčné smrti se odlišuje v tom, že jádro nepodléhá rozpadu - karyorhexis, ale rozplývá se - karyolysis.

Literatura

- Bloom, W. and Fawcett, D. W.: A textbook of histology.
- 9th ed. W. B. Saunders comp., Philadelphia. 1986.
- Bucher, O., Wartenberg, H.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 11. vollst. überarb. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern. 1989.
- Clarke, P. G. H.: Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat. Embryol.*, 181: 195-213, 1990.
- Greep, R. O., Weiss, L.: Histology. 3rd ed. McGrawHill Book comp., New York. 1973.
- Herzog, V.: Pathways of endocytosis in thyroid follicle cells. *Int. Rev. Cytol.*, 91: 107-139, 1984.
- Hortsch, M. and Meyer, D. I.: Transfer of secretory proteins through the membrane of the endoplasmic reticulum. *Int. Rev. Cytol.*, 102: 215-242, 1986.
- Chrétien, M., Boileau, G., Lazure, C., Seidak, N. G.: Processing of peptide hormone and neuropeptide precursors. In: *Cell biology of the secretory process.* (ed. M. Cantin), pp. 214-246, Karger, Basel. 1984.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelly, R. O.: Basic Histology. 6th ed. Prentice-Hall International Inc. Appleton and Lange, San Mateo, CA. 1989.
- Musil, J., Nováková, O.: Biochemie v obrazech a schématech. 2. přeprac. vyd. Avicenum, Praha. 1990.
- Lazarides, E.: Intermediate filaments: A chemically heterogeneous, developmentally regulated class of proteins. *Ann. Rev. Biochem.*, 51: 219-250, 1982.
- Slot, J. W., and Geuze, H. J.: Immunoelectron microscopic exploration of the Golgi complex. *J. Histochem. Cytochem.*, 31: 1049-1056, 1983.
- Wyllie, A. H.: Cell death: a new classification separating apoptosis from necrosis. In: *Cell death in biology and pathology* (eds. I. D. Bowen and R. A. Lockshin), pp. 9-34. Chapman and Hall, London, New York. 1981.

3. Krev a krvetvorba

3.1. Erytrocyty

erythros (ř) - červený

Cytoplazmatická membrána na povrchu erytrocytů je tvořena proteiny, lipidy a sacharidy. Skupinové vlastnosti v systému AB0 určují oligosacharidy cytoplazmatické membrány. Kromě obecně známých krevních skupin systému AB0 nebo Rh, existuje řada dalších, kupř. MN; nositelem skupinových vlastností tohoto MN systému je membránový protein glycoforin. Proteiny cytoplazmatické membrány udržují charakteristický tvar erytrocytu (co největší povrch při minimálním objemu) a umožňují snadnou deformovatelnost erytrocytů, např. při průchodu kapilárami, což výrazně snižuje viskozitu krve.

haima (ř) - krev

Asi třetinou obsahu erytrocytu je **hemoglobin** - červené krevní barvivo. Tvoří jej **hem** (tetrapyrrol s koordinovaným atomem dvojmocného železa) a **globin** (dva páry polypeptidických řetězců); bazický protein globin podmiňuje barvitelnost erytrocytů kyselými barvivy, např. eozinem při panoptickém barvení podle Pappenheima. Úkolem hemoglobinu je transport dýchacích plynů - kyslíku z plic do tkání, části oxidu uhličitého ze tkání plic. V porovnání s přenosem kyslíku jeho rozpuštěním v krevní plazmě je transport vazbou na hemoglobin asi 100x účinnější. V horách, v důsledku nižší tenze kyslíku, je počet erytrocytů vyšší než v nížinách.

3.2. Leukocyty

leukos (ř) - bílý

U **leukocytů** je vesměs naprosto chybně kladen důraz na procentuální zastoupení jednotlivých druhů (tj. bazofilních, eozinofilních a neutrofilních granulocytů, lymfocytů a monocytů) v periferní krvi. Pro objektivní hodnocení jsou rozhodující **absolutní hodnoty**, vypočítané z celkového počtu leukocytů a z rozpočtu leukocytů - tj. z procentuálního zastoupení jednotlivých druhů. V 1 mm³ periferní krve dospělého člověka je přítomno:

bazofilů 0 - 100

eozinofilů 100 - 250

neutrofilů 3000 - 6000

lymfocytů 1000 - 3000

monocytů 200 - 800

V literatuře najdete i poněkud jiná čísla - zde uvedená jsou průměrem fyziologických hodnot podle československých autorů.

Velikosti krevních buněk - s výjimkou erytrocytů - závisí na způsobu přípravy preparátů. Zatímco v krevním proudu jsou leukocyty přibližně kulovité, adherují k povrchu podložního skla tak, že vytvářejí skoro plošné útvary. **Erytrocyty** tvar téměř nemění, jsou téměř všudypřítomné a proto je s výhodou můžeme využít jako jakéhosi "měřítka" - jejich **průměrnou velikost 7,5 mikrometru si proto zapamatujeme!!!**

Hynkovo číslo má u zdravého člověka hodnotu 3,00 - kolísání v rozmezí 2,80 až 3,30 je fyziologické.

Počet jaderných segmentů u granulocytů (ponejvíce u neutrofilů) může být vyšší, než 5. Tento jev - hypersegmentace - svědčí o perzistenci starých granulocytů v periferní krvi.

V cytoplazmě neutrofilů tvoří **granula neutrofilní** asi 2/3 celkového počtu, zbývající 1/3 (ve zralých neutrofilech) jsou granula **azurofilní**. Jsou to lyzosity, obsahující řadu dalších enzymů, včetně myeloperoxidázy. Anglosaský název "heterofilní" pro granula neutrofilů, resp. pro neutrofilní granulocyty, se u nás nepoužívá.

Funkce neutrofilních leukocytů - ochrana organismu především proti infekci - se realizuje převážně ve tkáních, kam tyto buňky z krevního řečiště vycestovávají. Neutrofilny jsou schopné fagocytovat drobné částice, např. mikroorganismy (mikrofagocytóza) a dezintegrovat je enzymatickou cestou.

Eozinofilní granula v eozinofilních granulocytech se v nátěrech barvených panopticky podle Pappenheima barví zpravidla medově, zřídka růžově (nikdy cihlově červeně). Jsou to lyzosity, splývající s vakuolami obsahujícími fagocytovaný materiál, který jejich enzymy hydrolyzují.

Eozinofily jsou schopné inaktivovat histamin a další mediátory zánětlivé reakce; v případě potřeby se podílejí na likvidaci parazitických červů. Proto při alergických a parazitárních onemocněních jejich počet v periferní krvi stoupá.

Obsah specifických granul bazofilů - především histamin, heparin - je při setkání těchto buněk s látkou cizorodou organismu, s mikroorganismy apod. uvolňován do periferní krve - je to jakýsi "poplašný signál" pro buněčné systémy, podílející se na obranných reakcích organismu.

Nukleoly (jadérka) v **agranulocytech**, stejně jako v ostatních buňkách, nejsou zpravidla při běžných metodách barvení viditelná. Lze je znázornit specifickými cytochemickými technikami. V buňkách, jež v jádrech mají velké nukleoly, na jejich přítomnost upozorňují velké bloky chromatinu (perinukleolární chromatin), nápadně se lišící od ostatního, disperzního chromatinu. Počet nukleolů závisí na mnoha faktorech, mimo jiné i na buněčném typu. U agranulocytů, za fyziologického stavu, je v lymfocytech nejčastěji 1 jádérko, v monocytech jsou obvykle jádérka 3.

Monocyty jsou součástí makrofágového systému, prekurzory makrofágů. Při rozrušování pohlceného materiálu slouží enzymy lyzosomů, zřetelných jako jemná azurofilní granula v cytoplazmě. V periferní krvi cirkulují 1-4 dny, pak vycestovávají do různých orgánů; vznikají z nich:

v kostní dřeni - makrofágy

v kostní tkáni - osteoklasty

ve slezině - sinusové makrofágy

v kůži - Langerhansovy buňky

v serózních dutinách - makrofágy

v játrech - Kupfferovy buňky

v plicích - alveolární makrofágy

v mozku - mikroglie

v ledvinách - mezangiální buňky

v lymfatických uzlinách - sinusové makrofágy.

Granulomera trombocytů neobsahuje jen jediné zrno, ale více granul. Ta představují několik morfologicky i funkčně rozdílných skupin, část jich je zřetelná jen v elektronovém mikroskopu, největší jsou jako azurofilní zrna viditelná světelným mikroskopem.

3.3. Hematopoeza

Za fyziologických podmínek se v **periferní krvi** vyskytují vesměs **zralé krevní elementy**. Do krve jsou vyplavovány z krvetvorných center; jejich prekurzory prolifерují a procházejí procesem diferenciací a maturace.

Nejčasnější prekurzorové krevní buňky (hemocytoblasty) mají morfologicky charakter lymfocytů; jsou **pluripotentní**, mají schopnost autoreprodukce, prolifерují, diferenciací se z nich vytvářejí buď nediferencované myelopoetické buňky, jejichž další diferenciací vznikají **unipotentní** kmenové buňky hlavních buněčných linií: erytrocytární, granulocytární, monocytární a megakaryocytární nebo buňky lymfopoetické, ze kterých se v závislosti na dalším ovlivnění vytvářejí buď T- nebo B-lymfocyty, resp. plazmocytů.

Společným znakem nejčasnějších prekurzorových krevních buněk je schopnost diferenciací v kteroukoli kmenovou buňku v závislosti na ovlivnění "mikroprostředím" (microenvironment) a růstovými faktory. Takovým pro růst a dělení - pro diferenciací a následnou maturaci - krevních buněk vhodným "mikroprostředím" je kostní dřev a její buňky (endotelie, adipocyty, fibroblasty, makrofágy, retikulární buňky), u zárodků žloutkový vak, později slezina, játra. Prekurzorové buňky krevních řad jsou na základě kultivace in vitro označovány jako "kolonie tvořící jednotky" (colony forming units - CFU); prekurzorové buňky červené - erytrocytární řady, u kterých se z jediné buňky vytvářejí multicentrické kolonie, jako "explodující kolonie tvořící jednotky" (burst forming units - BFU).

Růstové faktory - vesměs glykoproteiny - ovlivňují nejen autoreprodukci a diferenciací mateřských buněk, ale i diferenciací a prolifерaci buněk již determinovaných k určité vývojové linii krevních buněk. Tak např. při infekcích stoupá jejich působením tvorba leukocytů, po krvácení naopak erytrocytů. Některé z nich jsou označovány jako "kolonie stimulující faktory" (colony stimulating factors - CSFs), protože v kulturách in vitro indukují tvorbu buněčných kolonií z prekurzorových buněk. Podle současných znalostí jde o celou řadu faktorů, jejichž účinky na diferenciací se nebo zrající buňky se často překrývají či doplňují. Některé z nich nejsou specifické pro určité vývojové řady. Snad nejznámějším je erythropoezu stimulující erythropoetin, produkovaný v kůře ledvin; při nedostatku kyslíku (hypoxie), např. při anemiích, pobytu ve velkých nadmořských výškách, se jeho produkce zvyšuje.

Diferenciací buňky je procesem, jímž buňka realizuje tu část genetické informace, jejíž projev ji charakterizuje jako buňku určitého typu či její prekurzor. Takto diferencované buňky synteti-

zují specifické molekuly (např. erytrocytární buňky hemoglobin) na rozdíl od buněk nediferencovaných, syntetizujících jen molekuly společné všem buněčným typům, zajišťující pouze základní funkce buňky.

Prvotní krevní buňky vyvíjejícího se **embrya** vznikají asi od třetího týdne, extraembryonálně, v krevních ostrůvcích, jako primitivní erytroblasty. Z těch se vyvíjejí primitivní erytrocyty, které se od pozdějších, definitivních erytrocytů - kromě větších rozměrů a jiného složení globinu v červeném krevním barvivo - na prvý pohled liší perzistencí buněčného jádra. Přetrvávají asi do třetího měsíce. Podle Heckelova rekapitulačního zákona je ontogeneza zkráceným opakováním fylogenezy: předchůdci savců, včetně savcovitých plazů (asi před 270 milionů let), měli jaderné erytrocyty - ty se zachovaly i u všech recentních tříd obratlovců s výjimkou savců, kde se během fylogenetického vývoje vytvořily erytrocyty bezjaderné.

V popisech zrácích stadií krevních buněk jsou často zmiňovány **nukleoly**. Zatímco ve zralých nebo neaktivních buňkách jsou nukleoly malé, buňky časných vývojových stadií nebo buňky aktivované mají velké nukleoly. Pouze tehdy, je-li nukleolus velký, je možné pozorovat perinukleolární chromatin, který je indikátorem jeho přítomnosti - o tom bylo poznamenáno již u agranulocytů. V nukleolech se tvoří ribosomální ribonukleová kyselina, tedy základ proteosyntetického aparátu buňky; produkované množství závisí na velikosti nukleolů a proto buňky s vysokým stupněm metabolické nebo i proliferační aktivity musí mít velké nukleoly. Jde o zákonitost, jež má obecnou platnost - např. v epidermis jsou největší nukleoly v buňkách nejhlubších vrstev stratum germinativum, směrem k povrchu se zmenšují a posléze prakticky mizí.

Počáteční **zrací stadia** vývojových řad erytrocytární a granulocytární **vznikají** z kmenových buněk **zracím dělením**. U **erytrocytární řady** vznikají po mitose proerytroblastu bazofilní erytroblasty, jejich dělením polychromatofilní erytroblasty, ty dají mitotickým dělením vznik ortochromatofilním erytroblastům. Ortochromatofilní erytroblasty se již nedělí. Ještě v krvevorné tkáni u nich dochází k vypuzení (extruzi) jádra z cytoplazmy, čímž se mění v retikulocyty, jež se po vyplavení do periferní krve ztrátou zbytků cytoplazmatických komponent, zejména ribosomální ribonukleové kyseliny, mění ve zralé erytrocyty. Při běžných způsobech barvení není retikulocyt odlišitelný od zralého erytrocytu. Obvykle jsou retikulocyty znázorňovány supravitálním barvením (např. brilantkrezolovou modří), při kterém se v cytoplazmě znázorní síť (retikulum) s granuly (substantia reticulofilamentosa), tvořená ribosomy a z části i mitochondriemi). V cytoplazmě zralých erytrocytů takovéto útvary již nejsou přítomné. Procentuální zastoupení retikulocytů v periferní krvi je ukazatelem vyplavování nových červených krvinek z krvevorných center, zvyšuje se např. po krvácení.

Ve slezině, játrech i v kostní dřeni probíhá současně **destrukce přestárých erytrocytů** jejich pohlcováním makrofágy. Z dezintegrovaných červených krvinek je uvolněn hemoglobin; proteolytické enzymy rozkládají jeho bílkovinnou složku globin, tetrapyrrol je přeměněn na žlučové barvivo bilirubin a uvolněné železo je shromažďováno v bílkovině ferritinu, s nímž je transportováno. Ferritin je předáván z cytoplazmy makrofágů do cytoplazmy erytroblastů v erytroblastických ostrůvcích krvevorné tkáně, železo z něj uvolňované je přítom zнову využíváno pro výstavbu hemoglobinu.

U **granulocytární řady** - podobně jako u vývojové řady červených krvinek - probíhají kromě normálních mitos i zrací dělení: mitosou myeloblastu vznikají promyelocyty, dělením promyelocytů myelocyty. Myelocyty jsou schopné proliferace, při níž vznikají další myelocyty; myelocyty především kondenzací jaderného chromatinu a souběžnou změnou morfologie jádra z kulatého či vejčitého na ledvinovité (nebo na prstenčité, např. u hlodavců) vyzrávají na metamyelocyty; další kondenzací chromatinu se jádro mění v "tyčkovité" či přesněji podkovovité - toto zrací stadium je označováno jako **tyčka**. Segmentací jádra na dva či více úseků přecházejí tyčky v poslední zrací stadium, zvané **segment**. Tyčky a segmenty jsou **zralé granulocyty**. Schematický náčrt vývoje granulocytů (je otočen o 90°) by mohl vést k mylné představě, že zralé granulocyty jsou podstatně menší, než předchozí zrací stadia. Výrazněji je variabilní jen velikost proliferujících buněk v souvislosti se zvětšením objemu před mitosou a jeho snížením u dceřinných buněk.

Kmenová buňka monocytů, **monoblast**, je morfologicky shodná s kmenovou buňkou granulocytární řady, myeloblastem. Z něho přes stadium promonocytu vznikají monocyty.

Velikost buněk megakaryocytární řady závisí na stupni polyploidie, nelze říci, že třeba promegakaryocyt je dvakrát větší, než megakaryoblast. Buňky pokročilejších zrácích stadií jsou v průměru větší, ale ne každý megakaryocyt je větší, než megakaryoblast. Je to dáno tím, že polyploidizace probíhá pouze ve stadiu megakaryoblastu a ne po celou dobu maturace. U megakaryocytů jsou demarkační membrány, oddělující v cytoplazmě budoucí trombocyty, rozvětvenými inva-

myelos (ř) - dřev, mozek

*megas (ř) - velký
karyon (ř) - jádro
kytos (ř) - buňka
thrombos (ř) - shluk*

ginacemi povrchové plazmatické membrány buňky - nejedná se o hladké endoplazmatické retikulum.

V preparátech krvetvorných tkání, zhotovených z kostní dřeně, se mohou vyskytnout osteoklasty - více- až mnohjaderné, veliké buňky, vznikající fúzí krevních monocytů. Jejich jádra jsou - na rozdíl od buněk megakaryocytární řady - přibližně stejně veliká a navzájem jasně ohraničená.

Literatura

- Šimek, J.: Fyziologické hodnoty u člověka. 2. dopl. vyd. Avicenum, Praha 1986

4. Gametogeneza a fertilizace

4.1. Chromosomální výbava lidské buňky

Každá somatická buňka člověka obsahuje za normálních okolností 23 párů chromosomů - **diploidní** (zdvojený) počet. Jeden chromosom každého páru pochází od otce druhý od matky.

*autos (ř)- stejný
(h)eteros (ř) - druhý ze dvou
gonos (ř)- pohlaví*

22 párů chromosomů jsou tzv. homologní chromosomy (**autosomy**), poslední, 23. pár, je tvořen tzv. heterochromosomy - pohlavními chromosomy (**gonosomy**). U ženského pohlaví jsou to dva chromosomy stejného tvaru označované XX. U mužského pohlaví je jeden chromosom X jako u ženy, druhý však je menší a tvarově odlišný a označujeme jej Y.

Pohlavní buňky se vyvíjejí z buněk prvopohlavních (primordiálních), které lze identifikovat ve stěně žloutkového váčku 3. týden zárodečného vývoje (viz 7.1.2. a následující kapitoly str.45). Prvopohlavní buňky se tedy na počátku svého vývoje nacházejí v uctivé vzdálenosti od somatických buněk embrya. Mezi 4.-5.týdnem zárodečného vývoje putují po dorzálním mezenteriu do genitální lišty, základu budoucí pohlavní žlázy. Tam vznikají spermatogonie nebo oogonie v závislosti na genetickém pohlaví embrya (XY nebo XX). Pohlavní buňky během svého vývoje procházejí **redukčním (meiotickým) dělením**, během něhož je počet chromosomů redukován na poloviční - **haploidní** (z každého páru zůstává v jedné pohlavní buňce pouze jeden chromosom tj. 1 sada 23 chromosomů). Splynutím mužské a ženské zárodečné buňky při oplození se obnoví původní diploidní počet chromosomů.

4.2. Rozdíly mezi mitotickým a meiotickým dělením

Meiosa se odlišuje od mitozy především tím, že mitotickým dělením vznikají buňky s diploidním počtem chromosomů, meiotickým dělením vznikají buňky s haploidním počtem chromosomů.

*meiosis (ř)- zmenšení
mitos (ř)- nit, vlákno*

diplois (ř)- dvojitý

Při meiose probíhají dvě následná dělení buňky, ale pouze jednou se zdvojuje (replikuje) materiál DNA.

(h)aplois (ř) -jednoduchý

Při prvním meiotickém dělení se redukuje na polovinu diploidní počet chromosomů. Během prvního meiotického dělení dochází ke dvěma důležitým okamžikům: 1. Párování homologních chromosomů a jejich těsné spojení - **vznik bivalentů**. Párování se netýká chromosomů X a Y! Homologní pár chromosomů se tedy skládá ze 4 chromatid (během mitosy se homologní chromosomy nikdy nepárují). 2. Homologní chromosomy si vyměňují mezi sebou úseky chromatid (**crossing - over**). Je to jediný okamžik, kdy se vyměňuje genetický materiál otce a matky. Na konci 1. meiotického dělení se páry chromosomů rozdělí a vždy jeden chromosom odchází do dceřinné buňky.

Při druhém meiotickém dělení (podobně jako při mitose) se odděluje jedna polovina zdvojeného chromosomu do každé dceřinné buňky. Zralé zárodečné buňky obsahují 23 jednotlivých chromosomů, (22 autosomů + jeden chromosom pohlavní). Přibližně polovina zralých spermií obsahuje chromosom X a polovina spermií obsahuje chromosom Y. U všech zralých oocytů se pochopitelně nachází pouze pohlavní chromosom X.

4.3. Rozdíly mezi zráním spermií a vajíček

4.3.1. Vývoj spermií

*sperma (ř)- semeno
gone (ř)- tvořící*

Spermatogonie obsahují diploidní počet chromosomů a nejprve se množí mitoticky, za vzniku primárních spermatocytů (spermatocytů I. řádu) se stejnou chromosomovou výbavou (diploidní počet chromosomů) jako mají spermatogonie. Prvním meiotickým dělením primárních spermatocytů vznikají spermatocyty sekundární (spermatocyty II. řádu), které již obsahují haploidní počet chromosomů - 23 jednotlivých chromosomů (22 autosomů + jeden pohlavní). Od tohoto okamžiku lze rozlišit sekundární spermatocyty ve dvě populace, podle toho zda obsahují pohlavní chromosom X a nebo Y.

Při druhém meiotickém dělení vznikají spermatidy opět pouze s 22 autosomálními chromosomy + 1 chromosomem pohlavním. Ze spermatid pak vyzrávají spermie, které se skládají z hlavičky, ze středního oddílu a z bičíku. Hlavička spermie obsahuje genetickou výbavu a akrosomální váček s enzymy, které umožňují průnik spermie do oocyty. Funkčně je akrosom analogický

sekrečním granulům, např. zymogenním granulům pankreatické buňky. (Detailnější popis viz doporučené učebnice Histologie a Embryologie).

4.3.2. Vývoj vajíček (oocytů)

oon (ř)- vejce

Oogonie obsahují opět 23 párů chromosomů a mitoticky se množí za vzniku oocytů prvního řádu, které mají stále ještě plný, tj. diploidní počet chromosomů. Při prvním meiotickém dělení se oddělují chromosomy z jednotlivých chromosomových párů. Na rozdíl od primárního spermatocyty (I.řádu), ze kterého vzniknou po 1. meiotickém dělení dvě plnohodnotné buňky, spermatocyty sekundární, z většiny cytoplazmy a 1 chromosomové sady oocytu primárního (primordiálního) vznikne pouze jeden oocyt sekundární. Druhá chromosomová sada s malým množstvím cytoplazmy tvoří malou, neplnohodnotnou buňku, tzv. **pólové tělísko**. Pólové tělísko se uloží mezi buněčnou membránu oocytu a zona pellucida. Po druhém meiotickém dělení vznikne ze sekundárního oocytu opět pouze jedna buňka - zralá pohlavní buňka a další pólové tělísko, které se uloží vedle prvního pólového tělíska. Prvé pólové tělísko se může ještě jednou rozdělit. Všechna pólová tělíska zanikají po oplodnění.

Pamatovat:

U muže vzniknou z jednoho primárního spermatocyty 4 spermatidy a posléze během dalšího vyžívání spermie, u ženy z jednoho primárního oocytu vznikne pouze jedno vajíčko.

Vývoj spermií probíhá nepřetržitě od puberty až do konce života muže. Čas potřebný k vývoji spermie je přibližně 64 dní. Vývoj vajíčka se zastaví po narození v profázi prvního meiotického dělení. Další fáze prvního meiotického dělení se dokončí během ovulace. Druhé meiotické dělení se začíná po ovulaci a dokončí se jedině v případě oplodnění. Když není oocyt spojen se spermií degeneruje, aniž by dokončil 2. meiotické dělení. Dozrívání oocytů probíhá v pravidelných měsíčních cyklech.

Pohlaví nového jedince určuje spermie.

4.4. Poruchy gametogenezy

4.4.1. Změny v počtu chromosomů

Chromosomální abnormality vznikají v průběhu meiotického dělení. Za normálních okolností se dva homologní chromosomy z každého páru separují během prvního meiotického dělení a každá dceřinná buňka obsahuje z původního páru jen jeden chromosom. Někdy se stává, že se jeden chromosomový pár nerozdělí (**nondisjunkce**) a celý přejde do jedné dceřinné buňky. Výsledkem pak je, že jedna buňka obsahuje 24 chromosomů a druhá buňka pouze 22 chromosomů. Když dojde k fertilizaci s gametou obsahující 23 chromosomů, nový jedinec má buďto 47 chromosomů (**trisomie** = 1 chromosom se vyskytuje 3x) nebo 45 chromosomů (**monosomie** = jeden chromosom chybí). Úplně stejný problém může nastat i během druhého meiotického dělení. Např. u jedinců s Downovým syndromem se nachází trisomie chromosomu č. 21, u Klinefelterova syndromu se jedná také o trisomii, ale pohlavních chromosomů XXY, u Turnerova syndromu naopak jeden pohlavní chromosom chybí (monosomie) a syndrom se označuje se jako XO.

4.4.2. Anomálie v morfologii gamet

4.4.2.1. Oocyt

V primárním folikulu jsou dva oocyty (jedna z možností vzniku dvouvaječných dvojčat)
- oocyt může mít 2-3 jádra

4.4.2.2. Spermie

Morfologické poruchy spermií se vyskytují u jedince bez známek problémů s fertilitou, běžně asi v 10% (zdvojení bičíku, zdvojení hlavičky atd.).

4.5. Oplodnění - fertilizace

Fertilizace je proces, při kterém splyne mužská a ženská pohlavní buňka v ampulární části tuba uterina. Tato nejširší část tuby je lokalizována blízko ovaria. Spermie je schopna žít 24 hodin v reprodukčních cestách ženy, oocyt, není-li fertilizován do 12-24 hodin po ovulaci hyne.

Během posledních 7 hodin dramatické cesty spermie do ampulární části tuba uterina musí proběhnout proces **kapacitace**, během níž je odstraněn glykoproteinový plášť z plazmatické membrány pokrývající akrosomální část spermie. Jakmile dosáhne spermie bezprostřední blízkosti oocyty, nastává tzv. **akrosomální reakce**. Během akrosomální reakce dochází k mnohonásobnému splývání akrosomální membrány s plazmalemmou spermie a uvolňování (exocytóze) obsahu akrosomu. Akrosom obsahuje celou řadu hydrolytických enzymů, z nichž nejlépe jsou prostudovány hyaluronidáza a akrosin (proakrosin). Tyto enzymy umožní proniknutí spermie do oocyty, který je po ovulaci chráněn vrstvou folikulárních buněk (corona radiata) a glykoproteinovým obalem zvaným zona pellucida, která těsně naléhá na vlastní buněčnou membránu vajíčka (oolemmu).

4.5.1. Průnik spermie do oocyty

Lze rozdělit do 3. fází:

4.5.1.1. Průnik přes corona radiata

Z 200 až 300 (jiní udávají 80 až 800) milionů spermií, které stojí "na startu závodu", dosáhne díky selektivnímu procesu pouze 300-500 (1000-5000) spermií oblastí oocyty. Ale pouze jedna z nich pronikne bariérou chránící ženskou gametu, corona radiata. Enzym narušující corona radiata se nazývá **hyaluronidáza**.

4.5.1.2. Průnik přes zona pellucida

Druhou ochrannou bariérou oocyty je zona pellucida, kterou spermie naruší dalšími akrosomálními enzymy. Jakmile se hlavička první spermie dotkne zona pellucida, změní se propustnost této bariéry. Inaktivují se druhově specifické receptory pro spermie a i když se další spermie dostanou do bezprostřední blízkosti zona pellucida, nemohou touto bariérou do oocyty proniknout (dále viz kortikální reakce)

4.5.1.3. Splnutí buněčných membrán oocyty a spermie

Buněčná membrána oocyty splývá s buněčnou membránou zadní části hlavičky spermie, membrána přední části hlavičky byla rozpuštěna během akrosomální reakce. Do cytoplazmy oocyty se dostává hlavička a bičík spermie, cytoplazmatická membrána spermie však zůstává mimo oocyt.

Reakce oocyty po proniknutí první (a tedy i poslední) spermie

1. Kortikální reakce

Do perivitellinního prostoru, tj. mezi zona pellucida a cytoplazmatickou membránu vajíčka (oolemmu) se z kortikálních granul, která se nacházejí pod povrchem oocyty, uvolní lyzozomální enzymy. Tím se zcela zablokuje možnost proniknutí další spermie.

2. Zahájí se druhé meiotické dělení (vzniká zralý oocyt + druhé pólóvé tělísko). Chromosomy oocyty se organizují v tzv. **ženské prvojádru** (female pronucleus).

3. Metabolická aktivace oocyty - aktivující faktor přináší pravděpodobně spermie a odpovídá za start embryogenezy.

Hlavička spermie vytvoří **mužské prvojádru** (male pronucleus), zatímco bičík spermie zaniká.

V rámci přípravy na 1. mitotické dělení oplozeného vajíčka se DNA v mužském i ženském prvojádru musí nejprve zdvojnásobit a teprve poté dochází k jeho rozdělení ve dvě blastomery (zygotu).

Výsledkem oplodnění tedy je:

A. Obnovení diploidního počtu chromosomů (polovina od otce, polovina od matky). Zygota obsahuje novou kombinaci chromosomů, rozdílnou od obou rodičů. Díky crossing over došlo dokonce k vzájemnému promísení genetické informace prarodičů (tj. rodičů otce během spermatogeneze a rodičů matky během oogeneze).

B. Determinace pohlaví dítěte. Plnou odpovědnost nese spermie (spermie přinášející X chromosom - vznik jedince ženského pohlaví, spermie přinášející Y chromosom - vznik jedince mužského pohlaví).

C. Iniciační dělení zygoty (rýhování). Není-li oocyt oplodněn obvykle do 24 hodin po ovulaci zaniká.

Poruchy oplodnění - např. triploidie (69 chromosomů) - dvě spermie proniknou do jednoho vejce.

4.5.2. Fertilizace "in vitro"

V manželství, kde nelze k oplodnění dospět pohlavním stykem (tubární neprůchodnost, oligospermie, nadměrná imunitní reakce vyvolaná spermiemi atd.), se používá metody umělého oplodnění mimo organismus matky (in vitro - ve zkumavce, test tube baby). Po stimulaci ovárií podáváním gonadotropinů (indukce ovulace) se oocyty přenesou z organismu matky na stádium prvního meiotického dělení do kultivačního média. Do kultivačního média jsou přidány spermie (manžela, či jiného dárce). Spermie lze v podchlazeném stavu uchovat i několik let. Jakmile oplodněná vejce dosáhnou stádia 8 buněk, jsou implantována do uteru.

Pozitivní výsledek lze dosáhnout asi ve 20% a proto, pro zvýšení úspěšnosti implantace, se přenáší 4-5 oplodněných vajec najednou. Tímto způsobem se však zvyšuje riziko vícečetného těhotenství, což vyžaduje pečlivou kontrolu průběhu těhotenství. První dítě "ze zkumavky" se narodilo v Anglii v roce 1978. U nás v roce 1982 v Brně.

5. Základní morfogenetické procesy, blastogeneza a implantace



motto: "...moderní hledisko je přísně preformacionistické, pokud se týká genetické konstituce organismu, avšak přísně epigenetické, pokud se týká embryonálního vývoje."

Huxley, de Beer, 1934

5.1. Základní morfogenetické procesy

ontos (ř)- tvar
eimí (ř)- jsem
nativitas (l)- narození

Vývoj jedince (**ontogeneza**) je spojený proces, který začíná oplozením vejce spermií, vrcholí dosažením sexuální, fyzické a posléze i mentální a emocionální zralosti a končí smrtí. V užším slova smyslu se ontogenezi myslí pouze progresivní část vývoje k dospělosti a okamžik narození ji dělí na období **prenatální** a **postnatální**.

Narození zásadně neruší kontinuitu vývojových pochodů a jedinci různých druhů se rodí v různém stupni zralosti. Ty druhy, u nichž se mláďata rodí relativně vyspělá a schopná samostatné existence (morče, kur), se označují jako **prekociální**, ony druhy, jejichž potomstvo zůstává dlouho závislé na rodičovské péči (myš, člověk), jako **altriciální**. Prenatální ontogeneza začíná nejranějším obdobím **blastogenezy** a dále se dělí na **období embryonální**, kdy se formují základy orgánových soustav a orgánů, **fetální**, charakterizované růstem a vytvářením vnitřní struktury orgánů a tkání a neostře ohraničené **období perinatální**, klíčové z hlediska dozrávání regulačních a integračních systémů organismu (nervový, endokrinní a imunitní).

Přeměna zygoty ve složitý mnohobuněčný organismus s mnoha specializovanými funkcemi je uskutečňována pochody probíhajícími na různých úrovních biologické organizace. Na úrovni buněčných individuí je to **diferenciace**, na úrovních hierarchicky vyšších, tvořených celými populacemi buněk, pak **morfogeneza**. Množinu buněčných populací, které nesou, vytvářejí a uskutečňují program výstavby organismu i jeho jednotlivých částí nazýváme **morfogenetický systém**. V rámci těchto systémů se buňky množí, pohybují, vzájemně se dotýkají a navazují mezibuněčné kontakty i umírají. Tyto elementární děje označujeme jako **základní morfogenetické procesy**.

Základní morfogenetické procesy jsou tedy čtyři: **proliferace**, **migrace**, **asociace** a **buněčná smrt**.

5.1.1. Proliferace

proles (l) - potomstvo
fero (l) - nesu

čili mitotická aktivita, je jedním z nejmarkantnějších rysů individuálního vývoje i života vícebuněčných organismů. Začíná prvou mitosou oplozeného vejce, vrcholí v období embryogenezy, po té pozvolna klesá a v dospělosti se udržuje ve všech obnovujících se tkáních (např. kůže, výstelka dýchacího a trávicího ústrojí, krvetvorba). Navíc je předpokladem regenerace, i některých životně důležitých funkcí (imunitní systém). Pokládá se i za krokomeř biologického času zárodku, podle něhož jsou zapínány a vypínány regulační geny. Ve tkáních zárodku je mitotická aktivita zpravidla soustředěna do tzv. proliferčních center.

5.1.2. Buněčná migrace

migro (l) - stěhuji se

vede k přemísťování jednotlivých buněk, skupin či celých buněčných svazů. Může být zcela **pasivní**, jak je tomu v okolí proliferčních center, kdy dříve vzniknuvší buňky jsou vytlačovány do periferie novotvořenými elementy, nebo **aktivní**, za účasti vlastního lokomočního aparátu buňky. Aktivně migrující buňka se polarizuje na čelní, vodící pól a vlečku, která zpravidla obsahuje Golgiho aparát. Cytoplazmatická membrána vodícího pólu vysílá tenká pátravá filopodia, která navazují přechodné kontakty s okolními strukturami. Po navázání kontaktu se buňka přesune k takto získanému úponu, vyše další filopodia a proces se opakuje. Přemísťováním buněk se mění jejich vzájemné vztahy, buňky jsou vystavovány různým podmínkám mikroprostředí, jež samy svou přítomností mění a reagují na signály (např. molekuly hormonů), které z něj vycházejí. Takovéto interakce patří do skupiny faktorů určujících jak se buňky budou dále diferencovat.

filum (l) - nit
pes (l) - noha

5.1.3. Buněčná asociace

plní dva důležité úkoly. Spojuje jednotlivé buňky ve vyšší funkční celky a umožňuje jim dialog a vzájemné ovlivňování, jež je opět jednou ze základních podmínek jejich budoucího určení i synchronizace jejich aktivit. Spojování buněk se uskutečňuje pomocí celulárních adhezivních molekul (CAM), exprimovaných na cytoplazmatické membráně a posléze i morfologicky prokazatelnou formou bodových a plošných buněčných spojení, jak je známe z cytologie. Nejvyšší formou buněčné asociace je **syncytium**.

5.1.4. Buněčná smrt

je zdánlivě paradoxním, avšak zcela nezbytným mechanismem vývoje. Jejím smyslem je jednak selekce elementů vadných (čerstvé mutace) či z hlediska dalšího vývoje nadbytečných a v některých případech je využívána přímo k modelování tvarů (např. vznik mezivrstevních štěrbin). Ontogeneza, jako ostatně každý nadměrně složitý proces, má přirozený sklon k chybám, a proto většinou pracuje s obrovskými přebytky buněk. Nemajíc k dispozici jiné mechanismy než jsou ty, osvědčené stamiliony let fylogenezy, bez omrzení je opakuje v krátké a stručné formě při vzniku každého nového individua (Haeckelův biogenetický zákon) a neúčinné produkty nemilosrdně likviduje **programovanou** buněčnou smrtí či rozsudkem vyplývajícím z **aktuální** morfogenetické situace.

fyton (ř) - rod, živočišná třída

5.2. Diferenciace

Diferenciací nazýváme souhrn změn jednotlivých buněk, které během ontogenezy vedou k jejich specializaci. U některých organismů začíná specializace již během několika prvních dělení oplozeného vejce, u jiných je k tomu třeba velkého množství buněčných cyklů. Způsob první nazýváme vývojem mozaikovým, kdy diferenciace nezávisí na chování, popřípadě ani na existenci okolních buněk. Při způsobu druhém, zvaném regulační, je diferenciace zčásti či zcela závislá na interakci s okolními buňkami. Regulační způsob vývoje se uplatňuje při vzniku morfologicky složitějších struktur, tedy i u člověka.

Na vývojové specializaci každé z buněk se podílí velké množství genů, přičemž některé z genů kontrolují expresi řady ostatních. Z tohoto hlediska lze celý proces rozdělit na fázi determinační a na **diferenciaci** v užším slova smyslu.

5.2.1. Determinace

(vývojové určení buňky, angl. commitment) odpovídá expresi kontrolního genu, který je v případě regulačního vývoje aktivován signálem přicházejícím z okolí buňky.

Determinace se může týkat jediné (kmenové) buňky, která dává vznik množině buněk dceřiných (determinace monoklonální) nebo mnoha buněk najednou (determinace polyklonální). Polyklonální determinaci nazýváme indukce. Při indukci obvykle dochází k interakci dvou odlišných buněčných populací.

klon (ř) - větev

5.2.2. Diferenciace

pak představuje stovky molekulárních následků tohoto vývojového určení, které se projeví proměnou potomstva mateřské buňky ve velké množství morfologicky různých typů syntetizujících odlišné proteiny. Z toho vyplývá, že diferenciace je nerozlučně vázána na základní morfogenetické procesy a z nich pak především na proliferaci.

Diferenciace není následkem ztráty či přírůstku chromosomového materiálu a jen zřídka je spojena s nezvratnou změnou genomové DNA. Diferenciace je nejčastěji kontrolována na úrovni chromosomů pomocí mechanismů regulujících transkripci specifických genů. Není proto nezvratná na úrovni buněčného jádra. Diploidní jádra diferencovaných buněk, transplantovaná do neoplozených vajec zbavených svých původních haploidních jader, mohou u obojživelníků dát vznik dospělým jedincům, jejichž chromosomální výbava pak beze zbytku odpovídá genomové DNA dárce.

Na tomto místě opouštíme linii molekulární biologie, neboť embryologie byla doposud studována mimo moderní trendy genetiky a biochemie. Vínou na tom nese především nesmírná složitost vývojových dějů, která bude ještě dlouho odolávat pokusům o vysvětlení na úrovni molekulárních mechanismů.

Výklad embryologie bude především abecedou, nezbytnou pro pochopení makroskopické i mikroskopické stavby lidského organismu, včetně jejich vrozených odchylek.

5.3. Základní pojmy lidské blastogenezy – od oplození k implantaci

zygon (ř)- jařmo pro
dvouspřeží

Zygota: prvá buňka nového lidského individua, která vznikne oplozením vejce spermií.

Rýhování: počáteční dělení zygoty (3-4 replikační cykly), které parceluje její cytoplazmu do stále se zmenšujících dceřiných buněk, zvaných **blastomery**.

mora (l) – moruše

Morula: produkt rýhování. Má podobu solidní koule, složené z 16 (=2⁴) blastomer. Její velikost se prakticky neliší od zygoty, neboť rýhování probíhá v prostoru vymezeném zónou pellucida.

kytos (ř) - dutina

Blastocysta: Dutá koule vzniknuvší pronikáním tekutiny do nitra moruly. U mimosavčích druhů se nazývá **blastula**.

endos (ř) - vnitřní
mětra (ř) - děloha

Endometrium: sliznice vystylající děložní dutinu (**cavum uteri**). Skládá se z krycího epitelu, žláz a vazivové vrstvy (**lamina propria**) nasedající na hladkou svalovinu stěny uteru. V sekreční fázi cyklu, začínající 2 dny po ovulaci, lze rozlišit tři zřetelné vrstvy endometria. Povrchová **pars compacta** je tvořena jednovrstevným cylindrickým epitelem a tenkou vrstvou vazivových buněk těsně nahloučených kolem krčků jednoduchých tubulóznych žláz, které ústí do děložní dutiny. Střední vrstvu spongiózní (**pars spongiosa**) tvoří edematózní vazivo lamina propria, obklopující rozšířená, šroubovitě vinutá těla žláz. Tenká **pars basalis** obsahuje slepé spodní konce děložních žláz a má vlastní cévní zásobení. Pars compacta a spongiosa, které jsou pravidelně obnovovány po menstruaci či porodu, označujeme společným názvem **pars functionalis**.

spongia (l)- houba

5.4. První týden vývoje

Výsledkem oplození je a) obnovení diploidního počtu a vznik nové kombinace chromosomů vytvářející unikátní genom nového jedince, b) determinace jeho genetického pohlaví, c) počátek rýhování.

5.4.1. Rýhování

Kontrakcemi hladké svaloviny vejcovodu je oplozené vejce unášeno do dutiny děložní. Na této cestě se překotně mitoticky dělí, dávajíc vznik stále menším a menším dceřiným buňkám, nazývaným **blastomery**. Nevídaná intenzita proliferace, je podmíněna velice krátkou interfází, během níž dochází k urychlené syntéze DNA bez měřitelné transkripce. Proteosyntéza tak zůstává zcela závislá na mateřské RNA a ribosomech původně obsažených v cytoplazmě oocyty. Proto se blastomery vždy s další mitosou zmenšují a 16-buněčná **morula** zaujímá uvnitř dosud neporušené zóny pellucida stejný prostor jako původní zygota. Výraz rýhování oplozeného vejce tedy zcela vystihuje podstatu opakujícího se dělení cytoplazmy při každé mitose. Stadia moruly je dosaženo 3. den po oplození, kdy se zárodek nalézá při vnitřním, uterinním ústí vejcovodu. V tomto stadiu se morula skládá z centrální skupiny buněk, nazývané vnitřní buněčná masa, ze které vznikne vlastní embryo, a z periferní zevní buněčné masy - základu budoucí placenty. Pokusy na hlodavcích však prokázaly, že buňky zevní a vnitřní masy nejsou dosud determinovány.

5.4.2. Vznik blastocysty

Se vstupem moruly do dutiny děložní dochází ke změně permeability zóny pellucida a tekutina obsažená v cavum uteri začne prolínat do mezibuněčných prostor vnitřní buněčné masy. Zvětšující se mezibuněčné prostory splývají a nakonec vytvoří dutinu jedinou, zvanou blastocoele. Morula se tím mění v blastocystu, typické vývojové stadium savců, jež u nižších obratlovců označujeme termínem blastula. Buňky vnitřní buněčné masy, soustředěné na jednom z pólů blastocysty, pak nazýváme **embryoblast** a zevní buněčnou masu **trofoblast**. Pokusy na obojživelnících prokázaly, že na stadiu blastuly dochází k dramatické změně. Po 12. synchronní mitose, kdy blastula obsahuje 2¹² (tj. 4096) buněk, se výrazně zpomaluje mitotická aktivita a počíná transkripce DNA za účasti RNA polymeráz II a III a o něco později i RNA polymerázy I. Důsledkem této změny je syntéza vlastních cytoplazmatických komponent každé z buněk zárodku a tedy i možnost determinace a diferenciaci.

Blastocysta je ideálním objektem experimentálních genových manipulací, jejichž cílem je zavádění výhodných genů do organismu hospodářských zvířat.

koilos (ř)- dutý

trofě (ř)- výživa

5.4.3. Implantace

istos (ř)- tkanina

in- (l) - v
planto (l)- zasazují

Dalších 48 hodin leží blastocysta volně na povrchu děložní sliznice, plujíc v sekretu děložních žláz, jenž zajišťuje její výživu (**histiotrofé**). V průběhu 5. dne degeneruje a mizí zona pellucida a 6. den se blastocysta embryonálním pólem (tj. tím, na kterém je umístěn embryoblast) fixuje k epitelu endometria. Přilehlé buňky trofoblastu počínají pronikat mezi epitelové buňky děložní sliznice zahajující proces zanoření blastocysty do endometria - **implantaci**. Eroze endometria je uskutečňována působením proteolytických enzymů buněk trofoblastu, jejichž uvolňování je indukováno buňkami děložní sliznice. Implantaci je proto třeba chápat jako vzájemnou interakci trofoblastu a endometria.

Implantace je prvou zatěžkavací zkouškou kvality nového individua. Abnormální zygoty, nesoucí chromosomové aberace a letální bodové mutace, se většinou neimplantují a zaniknou ještě před obvyklým nástupem menstruační fáze. Výše preimplantačních reprodukčních ztrát se odhaduje až na 50% úspěšně oplozených vajíček.

5.4.4. Abnormální implantační místa

prae- (l)- před
via (l) - cesta

Blastocysta se ve většině případů uhnízdí na zadní stěně horní části cavum uteri. Implantace v dolní části těla či dokonce ve sliznici děložního hrdla jsou příčinou abnormální polohy placenty, nazývané **placenta praevia**, která se stává vážnou překážkou porodu. Někdy dokonce dochází k implantaci mimo uterus, což označujeme jako **mimoděložní (ektopické, extrauterinní) těhotenství**. Podle místa jej dělíme na těhotenství **tubární, abdominální** a **ovariální**. Příčinou těchto stavů jsou poruchy mechanismů, jež transportují zygotu do uteru. Nediagnostikovaná extrauterinní gravidita pravidelně končí během prvních dvou měsíců rupturou a intenzivním krvácením, které probíhá pod klinickým obrazem náhlé příhody břísni.

Souhrn:

Na konci prvního týdne vývoje se lidský zárodek, prošlý stadiem moruly a blastocysty, začíná implantovat do děložní sliznice.



6. Bilaminární blastoderm

Během implantace se trofoblast diferencuje ve dvě vrstvy, *cytotrofoblast* a *syncytiotrofoblast* a k zásadním morfologickým změnám dochází i v embryoblastu, který vytváří dvouvrstevný zárodečný terčík (*bilaminární blastoderm*), složený z *epiblastu* a *hypoblastu*. Dále se vyvíjejí přídatné embryonální orgány *dutina amniová* a *žloutkový vak*, *zárodečný stvol* a *chorion*. Celý implantát nazýváme souhrnně *plodové vejce*.

6.1. Osmý den vývoje

6.1.1. Diferenciace trofoblastu

Blastocysta se zanořuje do děložní sliznice pólem obsahujícím embryoblast. V úseku embryoblastu se trofoblast dělí ve dvě zřetelné vrstvy:

- syn-kytos-trofé blastos*
- zevní mnohojadernou zónu s nerozlišitelnými hranicemi buněk - tzv. *syncytiotrofoblast (plasmoditrofoblast)*
 - vnitřní vrstvu mitoticky aktivních kubických až cylindrických buněk - *cytotrofoblast*, jehož dceřinné buňky putují směrem ke syncytiotrofoblastu, kde splývají, ztrácejíce mezibuněčné hranice.

6.1.2. Diferenciace embryoblastu

Původní vnitřní buněčná masa se též rozděluje do dvou vrstev:

- vrstva malých kubických buněk, zvaná *hypoblast*, jež je přivrácena k blastocoelu
- vrstva vysokých cylindrických buněk, přivrácená k cytotrofoblastu embryonálního pólu - *epiblast*

ř. derma.: kůže

Obě vrstvy spolu vytvářejí plochý základ embrya v podobě dvouvrstevného terčíku - *bilaminární blastoderm*.

Vznikem bilaminárního blastodermu - vlastního základu embrya, končí období blastogenese a začíná embryogenese.

l. amnis: voda (plodová)

Prakticky současně s rozdělením embryoblastu se uvnitř epiblastu objeví dutinka, která rychle expanduje vytvářejíc *amniovou dutinu (cavum amnii)*. Ty buňky epiblastu, které se expansí amniové dutiny přiloží k cytotrofoblastu, se oplošťují ve výstelku amniové dutiny a dále jsou nazývány *amnioblasty*. Podle jiné teorie se amnioblasty diferencují z buněk cytotrofoblastu.

6.2. Devátý den vývoje

se výrazně rozvíjí trofoblast, především na embryonálním pólu již zcela zanořeném do děložní sliznice, jejíž defekt kryje fibrinové koagulum. Ve zbytnělé masě syncytiotrofoblastu, rychle nahlodávající vazivové stroma lamina propria, se objevují vakuoly a dutinky splývající ve větší prostory - lakuny. Odtud název *lakunární stadium* vývoje trofoblastu.

l. lacus: jezero

Vrstva plochých amnioblastů, vystýlajících zvětšující se dutinu amniovou, plynule přechází ve vysoké buňky epiblastu zárodečného disku. Podobně na jeho spodní straně, hledící do dutiny blastocysty, se odštěpují buňky hypoblastu a vystýlají prostorný *blastocoel*, vytvářejíce *exocoelomovou (Heuserovu) membránu*. Stejně jako v případě amnioblastů i zde existuje teorie, že elementy Heuserovy membrány vznikají z cytotrofoblastu. Blastocoel, vystlaný exocoelomovou membránou nově označíme jako *exocoelom*, čili *primitivní žloutkový vak*.

ř. koilos: dutý

Na sklonku 9. dne je embryo obklopeno dvěma dutinami. Na straně epiblastu dutinou amniovou, na straně hypoblastu exocoelomem.

6.3. Desátý – 12. den vývoje

Plodové vejce je kompletně zanořeno do endometria a implantační místo kryje zregenerovaný epitel, který přemostil fibrinovou zátku. Kapiláry děložní sliznice reagují na přítomnost plodu přeplněním a rozšířením, mění se v široké *sinusoidy*.

l. sinus: záliv

Dravý syncytiotrofoblast na vodícím implantačním pólu blastocysty rozrušuje stěny sinusoid a krev se vylévá do trofoblastických lakun. Buňky trofoblastu tak získávají přímý kontakt s

mateřskou krví, měníce dosavadní histiotrofní způsob výživy na *hemotrofní* a vzniká *primitivní uteroplacentární cirkulace*. Okolní buňky endometria se zvětšují, střádajíce glykogen a lipidy. Tato změna spolu s rozšířením cév se označuje jako *deciduální reakce* a takto reagující děložní sliznice jako *membrana decidua*.

l. deciduus. padavý

V této době se ve štěrbině mezi cytotrofoblastem a Heuserovou membránou objeví populace buněk zcela nového (neepitelového) charakteru, odvozená nejspíše z cytotrofoblastu a odděluje od trofoblastu nejprve exocoelomovou membránu a posléze i amnion. V této střední vrstvě jemného řídkého vaziva, zvané *extraembryonální mesoblast*, se záhy objevují dutinky splývající v *extraembryonální coelom*.

Dosud nejpomaleji rostoucí součást plodového vejce - zárodečný terčík, se začíná prodlužovat.

6.4. Třináctý – 14. den vývoje

Implantační defekt děložní sliznice je zcela zhojen, avšak přesto může dojít k úniku krve z přeplněných trofoblastických lakun do dutiny děložní. Proto se kolem 28. dne po začátku poslední menstruace někdy dostaví slabé krvácení, které žena mylně pokládá za svůj obvyklý termín. Odhad pravděpodobného dne porodu je pak chybný.

Buňky cytotrofoblastu místy intenzivně prolifерují a pronikají syncytiotrofoblastem. Vytvářejí tak buněčné sloupce, kryté syncytiem - *primární klky (villi primarii)*.

Zásadní změny se odehrávají i uvnitř plodového vejce. Dutina extraembryonálního coelomu se rozšíří po celém obvodu primitivního žlutkového vaku i amniové dutiny s výjimkou oblasti, kde vrcholkem klenby amniového váčku ční proti cytotrofoblastu implantačního pólu blastocysty. V tomto malém okrsku zůstává mesoblast intaktní, vytvářeje od této chvíle jediné spojení embrya s trofoblastem, nazvané příhodně *zárodečný stvol* (základ budoucího pupečníku).

Současně vycestovává z hypoblastu další populace buněk, které migrují směrem od zárodečného terčíku po vnitřním povrchu exocoelomové membrány, tvarující uvnitř extraembryonálního coelomu další kompartment - sekundární čili definitivní žlutkový vak (*saccus vitellinus*). Stěna žlutkového vaku se uzavírá ještě před tím, než migrující buňky dosáhnou abembryonálního pólu exocoelomu, a odškrube tak zbylou jeho část v podobě exocoelomových cyst. S pokračující rychlou expanzí extraembryonálního coelomu jsou zbytky exocoelomu dislokovány daleko od embrya a zanikají. Extraembryonální coelom budeme nadále nazývat dutina choriová a její stěnu choriová plotna vytvářející choriový vak. Trofoblast choria produkuje hormon choriový gonadotropin (HCG - Human Chorionic Gonadotropin), jehož detekci v moči zjišťujeme

l. cystis - měchýř

ř. chorion: kůže, kožovina

Na konci 2. týdne má embryo podobu dvouvrstevného terčíku hledícího do dutiny amniové ze strany jedné, a do dutiny žlutkového vaku ze strany druhé. Celý tento komplex je zavěšen prostřednictvím zárodečného stvolu v choriovém vaku, jehož stěnu tvoří extraembryonální mesoblast, cytotrofoblast a syncytiotrofoblast vystylající věnec lakun, naplněných mateřskou krví. Plodové vejce je celé zanořeno do endometria, odpovídajícího na jeho přítomnost deciduální reakcí.

7. Trilaminární blastoderm - vznik tkání

7.1. Gastrulace – vznik zárodečných listů

Rozhodující událostí třetího týdne vývoje je přeměna dvouvrstevného (bilaminárního) zárodečného terčíku v blastoderm trilaminární, sestávající ze tří zárodečných listů: **ektodermu**, **mezodermu** a **endodermu**. Proces, který vede k jejich vzniku nazýváme analogicky podle vývoje u nižších obratlovců **gastrulací**.

gaster (l)- žaludek

7.1.1. Modelace primitivního proužku

Na počátku gastrulace vypadá zárodečný terčík jako podlouhlá dvouvrstevná placička, slepená z epiblastu a hypoblastu. Epiblast je tvořen vyššími cylindrickými buňkami, hledícími do dutiny amniové, zatímco buňky hypoblastu jsou opačným pólem přivráceny do dutiny žloutkového vaku. Buňky hypoblastu jsou podstatně nižší, s výjimkou ohraničené skupiny cylindrických elementů v přední, budoucí hlavové části blastodermu, vytvářející sférické ztlustění hypoblastu - **prochordální ploténku**. Gastrulace počíná generalizovaným pohybem epiblastických buněk, který vějířovitě směřuje z předního a postranního obvodu ke střední osově části zárodečného terčíku. V důsledku toho se v tomto místě formuje podélný val - **primitivní proužek**, zakončený vpředu okrouhlým návalem zvaným **primitivní (Hensenův) uzlem**. Primitivní proužek je hlavním morfogenetickým centrem, v jehož ose migrující a intenzivně proliferující buňky epiblastu nabývají lahovitěho tvaru a zanořují se do štěrbin mezi epi- a hypoblastem, aby daly vznik dvěma zárodečným listům **mezodermu** a **endodermu**. Epiblast, pod který se oba listy zasunují budeme nazývat **ektoderm**. Tímto pochodem nově vzniká zárodečný terčík, složený ze tří vrstev majících původ v epiblastu, zatímco tkáně odvozené od hypoblastu se uplatní pouze při formaci orgánů extraembryonálních.

chorda (l)- struna

Zanořování souvislé epitelové vrstvy epiblastu směrem do nitra blastodermu (tzv. **invaginace**) zanechá na primitivním proužku stopu v podobě **primitivní brázdičky**, prohlubující v Hensenově uzlu **primitivní jamku**. Invaginované buňky rozvolňují své mezibuněčné kontakty, cestují po spodní ploše ektodermu kupředu a do stran a záhy se na obvodu propojí s elementy mezoblastu. Takto vzniká střední zárodečný list - **intra-** a **extraembryonální mezoderm**. Je třeba zdůraznit, že mezoderm nemá na tomto stadiu charakter souvislého epitelového listu, takže bychom jej podle histologické stavby měli správně označovat jako **(primární) mezenchym**. Proud mezodermových buněk se vpředu postaví do cesty prochordální ploténka, pevně fixovaná k epiblastu v místě příštího rozhraní mezi ektodermem ústní dutiny a endodermem hltnu - **membrana oropharyngea**. Buňky ji obejdou z obou stran a vpředu se opět spojí v **kardiogenní zonu** - budoucí základ srdce. Jiné z migrujících buněk vytlačují původní hypoblast, aby jej nahradily opět souvislou vrstvou zvanou **intraembryonální endoderm**.

chymos (ř)- tekutina

Mateřskou tkání všech tří zárodečných listů je tedy epiblast.

7.1.2. Formování notochordu

Buňky, které se zanořují v primitivní jamce, migrují pod ektodermem přímo vpřed až k prochordální ploténce, formující tubulární osovou strukturu - **hlavový výběžek notochordu**. Ten, spolu s mezodermem koncem 17. dne kompletně oddělí ektoderm od endodermu s výjimkou zmíněné **membrana oropharyngea** a na zadním konci primitivního proužku analogicky vytvořené **membrana cloacalis**. Membrana cloacalis bude na aborálním konci trávicí trubice plnit obdobnou funkci jako membrana oropharyngea, oddělující dočasně ektodermový základ konečníku od endodermu zadního střeva. V místě obou membrán zůstává ektoderm s endodermem pevně spojen.

Osmnáctý den splyne spodní obvod trubky hlavového výběžku s přilehlým endodermem a v místě tohoto spojení buňky obou struktur vymizí. Notochord je tak nakrátko inkorporován do endodermu. Záhy se opět od endodermu odděluje v definitivní formě solidního pruhu buněk, který tvoří pevnou osu embrya od prochordální ploténky k Hensenovu uzlu. V místě primitivní jamky je tak přechodně propojena amniová dutina se žloutkovým vakem (**canalis neurentericus**). Na zadním konci kloakální membrány se stěna žloutkového vaku vychlípuje do zárodečného stvolu a vytváří základ dalšího z přídavných embryonálních orgánů - **allantois**. V endodermu žloutkového vaku, při odstupu allantoické výchlípy, lze ve třetím týdnu nalézt **primor-**



notos (ř)- hřbet

cloaca (l)- stoka, kanál

enteron (ř)- střeva

diální zárodečné buňky (prvopohlavní buňky), jež se před tím vydělily z populace embryoblastu, unikající všem morfogenetickým interakcím, provázejícím raný embryonální vývoj.

7.1.3. Indukce neurální ploténky a kaudální morfogenetický systém

Interakce buněčné populace notochordu s přilehlým ektodermem vyvolá polyklonální determinaci ektodermu, nazývanou **neurální indukce**. Morfologicky se projeví zřetelnou polarizací ektodermových elementů, které se zvyšují, nabývajíce lahvovitého tvaru s hrdlem přivráceným k amniotické dutině. Determinované buňky ektodermu nazýváme souhrnně **neuroepitel**. Neuroepitelové buňky vytvářejí kraniálně od Hensenova uzlu ztluštělou **neurální ploténku** s mírně vyduťtými okraji - **neurálními valy**. Neurální valy lemují mělkou **neurální brázdičku**, v jejímž pokračování leží za Hensenovým uzlem brázdička primitivního proužku.

Na tomto stadiu je indukci vytvořen pouze základ mozku a celá oblast před Hensenovým uzlem odpovídá příští hlavové krajině.

Výstavba osových struktur embryonálního trupu, tzv. **notogeneza**, je nazad od Hensenova uzlu uskutečňována funkcí systému, zahrnujícího primitivní proužek, oblast ektodermu v okolí Hensenova uzlu a intenzivně proliferující blastém rozšířeného zadního konce chordy, tzv. **kaudální proliferační centrum**. Celý tento komplex pak můžeme označit jako **kaudální morfogenetický systém**.

Kaudální morfogenetický systém funguje v cyklu, jenž lze na základě poznatků experimentální embryologie popsat takto:

a) V oblasti brázdičky primitivního proužku pokračuje invaginace mitoticky aktivních buněk, plynule vytvářejících mezodermový a endodermový list.

b) Zadní konec chordy (kaudální proliferační centrum) se v ose primitivního proužku podsuje pod primitivní brázdičku a determinuje ji na neuroepitel. Při svém sestupu mívá svaz mezodermových elementů vytvořených procesem sub a), jež se zhušťují po obou stranách nově vznikajících úseků notochordu v podélné sloupci **paraxiálního mezodermu (somitové plotny)**, ztenčující se do stran v tzv. mezodermové **plotny laterální**.

c) Sestupem kaudálního proliferačního centra je vysunována osová část již existující neurální ploténky směrem vzad, což vede k jejímu prodlužování a současnému zužování oddílů předních. Tento proces významně přispívá ke přeměně neurální ploténky v trubici (k tzv. **neurulaci**).

d) Buněčný materiál horní etáže novotvořené části notochordu splývá s transformovanou primitivní brázdičkou a postupně přispívá ke tvorbě neurální trubice.

e) Přítomnost neurálního materiálu přiměje paraxiální mezoderm k segmentaci a vytváření párových kubických útvarů zvaných **somity**. Somity vznikají v cefalokaudálním sledu po obou stranách neurální trubice.

Tento proces postupně spotřebovává materiál primitivního proužku, který se zkracuje a mizí.

V období notogenezy je v buňkách, které se na ní podílejí, transkribována charakteristická sekvence 180 párů nukleotidových bazí, zvaná **homeobox**. Tento, v živočišné říši nesmírně konzervativní komplex genů, popsaný poprvé u drosofilu, se klade v souvislost s genetickým řízením segmentace.

Narušení funkce kaudálního morfogenetického systému má za následek vznik těžkých vývojových vad, které ve více než 99% vedou k zániku plodu. Patří k nim defekty neurální trubice a defekty trupu od úplného chybění dolní části, přes splynutí obou distálních končetin v jeden pahýl (**sirenomelie**), částečné či úplné chybění kosti křížové až k atézii konečníku. Popsaná skupina vývojových vad trupu je zahrnována pod **syndrom kaudální regrese**.

7.2. Další vývoj trofoblastu

Trofoblast jsme opustili na stadiu tvorby primárních klků, solidních provazců cytotrofoblastických buněk lemovaných tenčí vrstvou syncytiotrofoblastu. Do osových částí primárních klků proniknou nejprve elementy mezoblastu choria, vytvářejíce tak vazivové stroma, jehož přítomnost charakterizuje **klky sekundární**. V řídkém vazivu stromatu se záhy počnou některé mezenchymové buňky diferencovat v krevní elementy, kapiláry a drobné cévy, které se napojují na cévy vznikající obdobně v choriové plotně a mezoblastu zárodečného stvolu. Klky protkané cévami označujeme jako **klky terciární**.

Cytotrofoblast nepřestává proliferovat, proniká syncytiotrofoblastem až k deciduálně změněnému endometriu, kde vytváří souvislou vrstvu cytotrofoblastických elementů, (tzv. **zevní cy-**



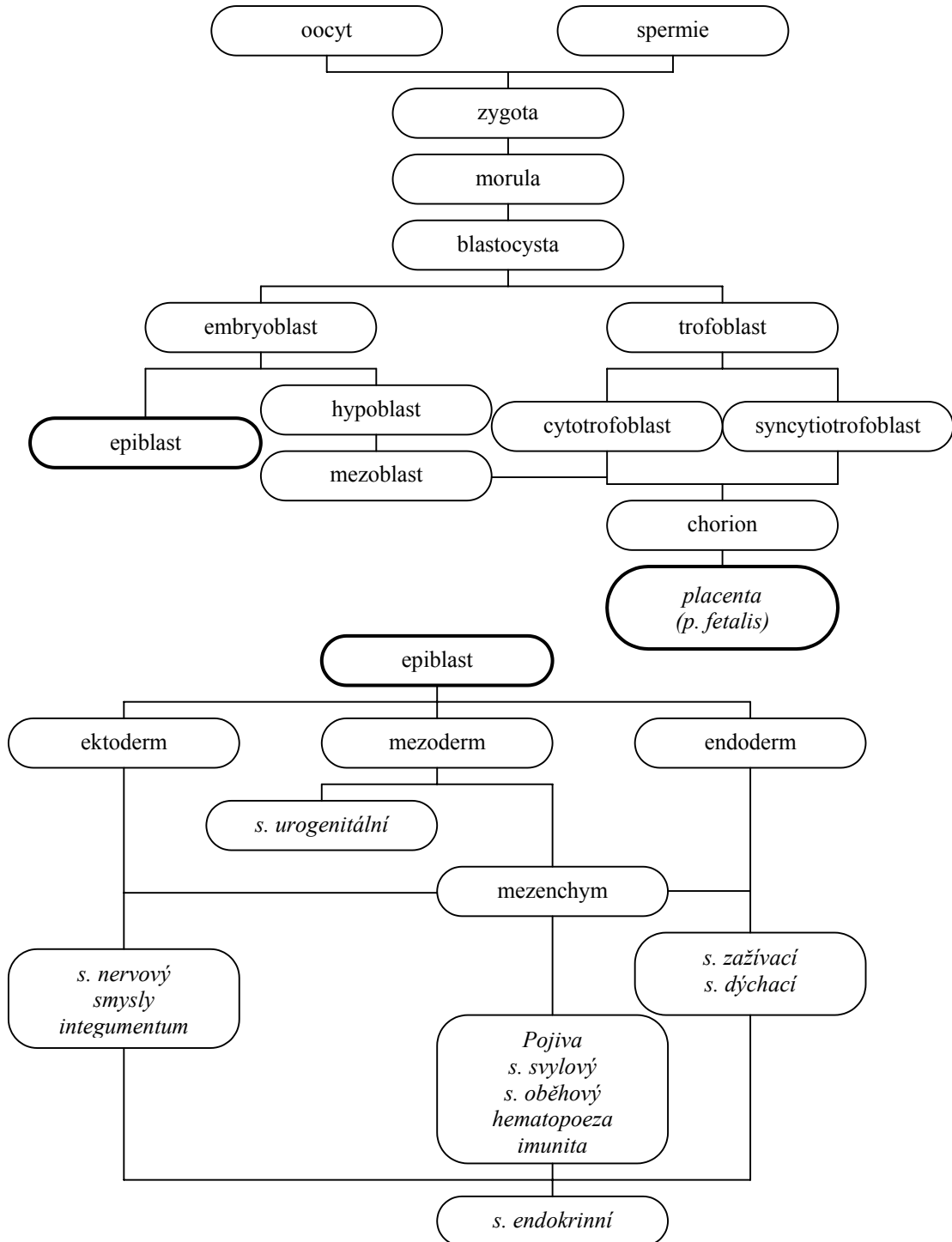
soma (ř)- tělo

melos (ř)- úd

totroblastický obal), jejíž kontinuita je narušena pouze vstupem mateřských cév, přivádějících krev do prostorných lakun intervillozních prostor.

Koncem třetího týdne jsou vznikem zárodečných listů a osových orgánů i vydělením prvopohlavních buněk položeny základy pro diferenciaci všech orgánových soustav, orgánů a tkání jedince.

7.3. Rodokmen tkání



8. Embryonální perioda - deriváty zárodečných listů

Embryonální periodou označujeme období prenatalní ontogenezy zahrnující 3.-8. týden po oplodnění. V tomto klíčovém období tvarového vývoje vznikají kombinací buněk zárodečných listů **základy orgánových systémů** a z nich po té **základy orgánů**, a proto je tento časový úsek **kritickou morfogenetickou periodou hrubých strukturálních vývojových vad - tzv. malformací**. Embryonální období končí okolo 56. dne, kdy jsou vytvořeny základy všech orgánů, jimiž je člověk v dospělosti vybaven.

malum (l)-zlo, vada

8.1. Celkový vývoj zárodka

Vývoj na úrovni organismu je v tomto období charakterizován čtyřmi fenomény. Jsou to:

růst

segmentace

vytváření záhybů

organogeneza

Růst a segmentace se především týkají ekto- a mezodermu, vytváření záhybů formuje endoderm.

8.1.1. Růst

Podkladem růstu zárodka, který se od 3. do 8. týdne zvětší zhruba stokrát (cca 0.3-30 mm), je buněčná proliferace, v menší míře pak vytváření mezibuněčné hmoty buňkami mezenchymu i vznik dutinek a dutin. Hlavní růstové centrum zárodka představuje zpočátku kaudální morfogenetický systém, místo nejintenzivnější syntézy DNA, RNA i proteinů. Z jeho funkce vyplývá, že zárodek roste především do délky. Později dominují růstová centra v hlavovém konci. Délkový růst zárodka je zobrazen na obr. 8.-1.

8.1.2. Segmentace

Základní architektonický plán složení těla ze základních podjednotek - segmentů je vysoce konzervativní způsob, se kterým se ve fylogeneze setkáváme záhy, již u červů. Vrcholu dokonalosti dosahuje u členovců - Arthropod a obratlovců jej využívají jako univerzální mechanismus výstavby těla zárodka, zřetelně vyjádřený v neuroektodermu a mezodermu. **Segmentace umožňuje přeměnu spojitého gradientu genové exprese v lokálních buněčných populacích v diskrétní, přesně ohraničené a po stránce informačního obsahu zřetelněji definované podjednotky**. Tyto přechodné útvary, nazývané v oblasti základu CNS neuromery a v oblasti paraxiálního mezodermu somitomery, později opět splývají (už jako více či méně vyhraněná individua), vytvářejíce **morfogenetické systémy jednotlivých orgánů**. Na obr. 8.-2. uvádíme jako příklad distribuci genových produktů a segmentaci neurální trubice zárodka myši (Holland et al., Nature 358, 1992), jež se projevuje vznikem mozkových váčků a osmi neuromer (r1-r8) v základu rhombencefala. V oblasti mozkových váčků jsou exprimovány geny *Otx* a *Emx*. Telencefalon (zkratka Tel) obsahuje produkty čtyř genů (**Otx2, Otx1, Emx2, Emx1**), diencefalon (Di) tří (**Otx2, Otx1, Emx2**), mezencefalon (Mes) jen dvou (**Otx2, Otx1**) a v rhombencefalon v prostorové i časové sekvenci zapojují jednotlivé geny nám již známého **homeoboxu (Hox.)** - (viz 7. Trilaminární blastoderm – str. 45). Výsledkem segmentace je nerovnoměrná distribuce genových produktů do různých částí základu CNS, které se od sebe na molekulární úrovni odlišují.

Segmentace je ještě zřetelnější v paraxiálním mezodermu, který se v předozadním sledu organizuje v **somitomery** již od počátku 3. týdne. Buňky, původně vytvářející souvislý list, se po obou stranách neurální trubice shlukují kolem center odpovídajících polohou neuromerám. Laterálně, na periferii somitomer, přetrvává souvislé uspořádání mezodermu v podobě **laterální plotny**. Splývající dutinky, které se v ní objeví, rozštěpí posléze plotnu v list **somatický** či **parietální**, příkládající se zespoda k ektodermu a list **splanchnický** či **viscerální**, spojující se s extraembryonálním mezoblastem, kryjícím žloutkový vak. Somatický a splanchnický mezoderm je mateřskou tkání mezotelu parietálních a viscerálních listů serózních blan (pleura, peritoneum).

Hranice mezi somitomerami v oblasti hlavy záhy opět mizí a buněčný materiál, různě determinovaný v procesu segmentace, vytvoří příčné pruhovanou svalovinu kraniofaciální a mezen-

chym neurokrania (zdrojem mezenchymu v oblasti splachnokrania je neurální lišta). Kaudálně od krajiny okcipitální se somitomy organizují v **somity**, ve své prvotní podobě duté kuboidní útvary, vznikající v cefalokaudální sekvenci aktivitou kaudálního morfogenetického systému (viz 7. Trilaminární blastoderm str. 45). Na rozdíl od somitomer, které představují shluky volných mezenchymových buněk vírovitě se stáječících okolo kondenzačních center, jsou buňky somitů mezi sebou propojeny buněčnými kontakty okolo centrálních dutin, nabývajíce epiteloidního palisádovitěho uspořádání. Na konci 5. týdne tak nacházíme 42-44 somitových párů lemujících míšní primordium. Somity jsou útvary dobře viditelné a natolik charakteristické, že jejich počet je na raných stadiích dobrým ukazatelem vývojového stadia (horizontu), ve kterém se zárodek nachází. Nejčastěji používanou klasifikací jsou vývojové horizonty podle *Streetera*. Další vývoj somitů je popsán v kapitolách týkajících se skeletálního, svalového a kožního systému.

Klíčovou úlohu ve vývoji urogenitálního systému sehraje buněčný materiál, spojující somity s laterální plotnou - tzv. **intermediární mezoderm**.

8.1.3. Vytváření záhybů

Aktivitou kaudálního morfogenetického systému (viz 7.1.3 str. 46) a růstem přední části neurální trubice, se zárodek rychle prodlužuje a v souvislosti se somitogenezí nabývá i na šířce. Výsledkem těchto dvou intenzivních růstových procesů je, že zárodek vyvstává nad původní rovinu blastodermu směrem do dutiny amniové, za vzniku dvou transverzálních a dvou podélných záhybů. Prvé dva nacházíme na předním a zadním pólu (**záhyb hlavový a kaudální**), druhé dva (**záhyby laterální**) probíhají v dlouhé ose zárodku. Zatímco embryo se v amniové dutině prudce rozvíjí a roste, kdysi relativně široké propojení se žlutkovým vakem se výrazně zužuje, především v souvislosti s vývojem srdce a jater vepředu a allantoické výchlípky vzadu. Vzniká tak úzká stopka žlutkového vaku - **ductus vitellinus** - komunikující s dutinou vystlanou endodermem, pasivně sledujícím expandující ekto- a mezoderm. Tato dutina, ohraničená zpočátku vpředu pomocí **membrana oropharyngea (buccopharyngea)** a vzadu **membrana cloacalis** (viz 7.1.1. (str. 45) a 7.1.2. [str. 45]), se nazývá **primitivní střevo** - základ to budoucího **canalis alimentarius** - trávicí trubice. S rozvojem hlavového a kaudálního záhybu lze záhy rozpoznat v základu trávicí trubice tři úseky. **Přední střevo**, oddělené od ektodermem vystlaného **stomodea** (základu dutiny ústní) v horní části hlavového záhybu bukofaryngeální membránou. **Zadní střevo** s výchlípkou allantois, oddělené od ektodermem vystlaného **proktodea** (základu řiti) v dolní části kaudálního záhybu kloakální membránou. **Střední střevo**, které zůstává ve spojení se žlutkovým váčkem prostřednictvím ductus vitellinus, jež později označíme jako **ductus omphaloentericus**. Dutina předního střeva se vychlipuje mezi postupně vznikající **faryngeální** (ve fylogeneze původně žaberní) **oblouky**, vytvářející **faryngeální výchlípky**. Z endodermové výstelky primitivního střeva a intraembryonálních částí ductus vitellinus a allantois posléze vzniká:

- epitel trávicí trubice od faryngu až po rectum,
- epitel středního a dolního úseku respiračního traktu,
- parenchym gl. thyreoidea a parathyreoidea,
- parenchym jater a pankreatu,
- retikulární stroma thymu a tonsil,
- výstelka cavum tympani a tuba pharyngotympanica a
- epitel uretry a močového měchýře.

8.1.4 Organogeneza

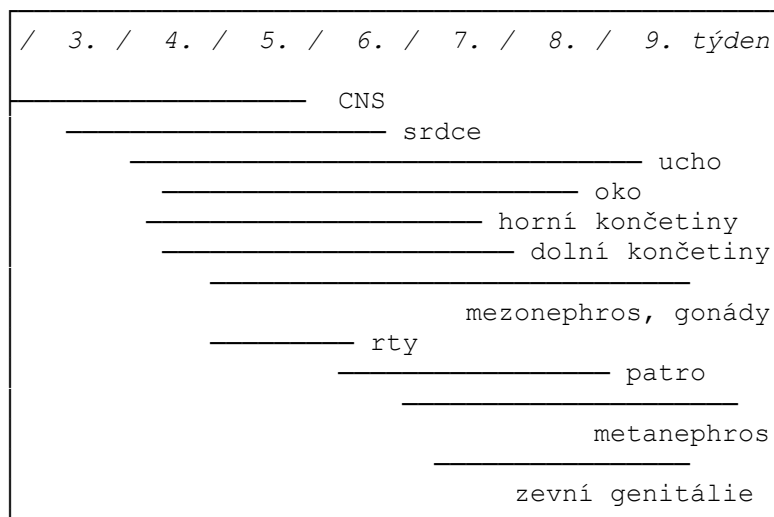
Buňky zárodečných listů, které, jak bylo ukázáno, prošly vývojem odlišným v prostoru a čase a obsahují proto různé genové produkty, vytvářejí izogenetické **lokální buněčné populace**, které se vzájemně ovlivňují v rámci morfogenetických systémů. Výsledkem je polyklonální determinace - indukce (viz. 5.2. str. 40) orgánových základů, jejich komponent a tkání se specifickou stavbou a funkcí. **Každý orgán je výsledkem interakce buněk nejméně dvou zárodečných listů, přičemž funkci induktoru zastává především mezenchym**. Embryonální období je hlavní **organogenetickou fází**. Následující schéma znázorňuje časové rozložení morfogeneze základů některých orgánových systémů a orgánů.

alimentum (l) - pokrm

stoma (l) - ústa

proktos (ř) - konečník

omphalos (ř) - pupek



Podrobnosti o dalším vývoji jednotlivých orgánů jsou popsány v kapitolách příslušných systémů.

8.2. Vývoj zevního tvaru

Charakteristickými útvary zárodku koncem 4. týdne, ve směru předozadním, jsou mozkové váčky se základem očí a vnitřního ucha, faryngeální oblouky, srdeční hrbol a 25-30 somitů konturujících konvexní, lukovitě prohnutý hřbet, končící hrotem ocasu. Neurální trubice je na obou pólech (bývalý **přední a zadní neuroporus**) dokonale uzavřena. Něco pod středem končavní strany břišní vyvstává jako nadmutý balón žlutkový vak, propojený se středním střevem pomocí ductus vitellinus, v jehož blízkosti se záhy vlivem růstových procesů ocitá výchlípka allantois. Oba útvary jsou v pátém týdnu společně zavzaty do **pupečníku (chorda umbilicalis)**.

V průběhu druhého měsíce enormně narůstá hlava, objevují a diferencují se základy končetin a formuje se obličej. Proximální končetinové pupeny vyrůstají začátkem 5. týdne po stranách trupu mezi čtvrtým cervikálním a prvním thorakálním somitem, základy distální se objeví o něco později kaudálně od pupečníku v úrovni dolních lumbálních a horních sakrálních somitů. Terminální část končetinových pupenů se záhy oplošťuje, odděluje se cirkulární konstrikcí od proximálnější uložených cylindrických základů cingula, stylopodia a zeugopodia. Na této koncové, pádlovitě rozšířené části se záhy objeví čtyři radiální rýhy oddělující pět fylogeneticky dobře konzervovaných paprsků pentadaktylního autopodia. V důsledku cefalokaudálního vývojového gradientu daného funkcí kaudálního morfogenetického systému, jsou proximální končetinové pupeny zpočátku o něco více diferencovány než základy končetin distálních. Po té, co základy všech pěti prstů jsou zřetelně viditelné, druhá cirkulární rýha - místo příštího loketního ohybu, oddělí od sebe stylo- a zeugopodium. Milníky formace zevního tvaru zárodka lze shrnout do následující tabulky:

porus (l) - cesta, otvor

stylos (ř) - sloup, pilíř
zeugos (ř) - pár, dvouspřeží

stáří(dny)	délka(mm)	počet somitů	charakteristika
14-15	0.3		primitivní proužek
16-20	- 2		notochord
20-21	- 3	1-4	neurální valy
22-23	-3.5	5-12	dotyk neurálních valů ve střední čáře 2 faryngeální oblouky formování srdeční trubice
24-25	-4.5	13-20	tvorba záhybů uzávěr předního neuroporu optické vřetky otické plakody
26-27	-5	21-29	uzávěr zadního neuroporu mozkové vřetky horní končetinové pupeny 3. faryngeální oblouk
28-30	-6	30-35	4. faryngeální oblouk dolní končetinové pupeny otický vřetek plakoda čočky
36-42	-14	42-44	digitální paprsky
43-49	-22		pigmentace oka formování obličeje splnutím obličejových výběžků
50-56	-31		loketní a kolenní ohyb separace prstů uzávěr patra

Začíná období fetální.

HISTOLOGIE

(h)istos (ř)- tkáň
logia (ř)- nauka

Histologie je nauka o stavbě tkání.

Tkáň je tvořena populací buněk, které mají podobnou strukturu a funkci, a mezibuněčnou hmotou, která je jejich produktem.

V těle mnohobuněčných organismů (Metazoi) rozlišujeme čtyři základní typy tkání, které se při stavbě jednotlivých částí organismu vzájemně kombinují, přičemž proporce jejich zastoupení se liší:

1. **Tkáň epitelová** (zevní povrch těla, výstelka tělních dutin, a dutin orgánů, parenchym žláz, smyslový a zárodečný epitel).

Vývojový původ:

- **ektoderm** (např. pokožka, výstelka a žlázy dutiny ústní a řitního kanálu),

- **endoderm** (např. výstelka a žlázy trávicí soustavy, výstelka dolních cest dýchacích),

- **mezoderm** (výstelka ledvinných kanálků a značné části mužského a ženského pohlavního systému, výstelka serózních dutin nazývaná mezotel), z mezenchymu (= derivát mezodermy) vzniká endotel tj. epitelová výstelka srdce a krevních a lymfatických cév.

2. **Tkáň pojivová** (vazivo, chrupavka, kost).

Vývojový původ:

- **mezoderm**,

- **mezektoderm** = **ektomezenchym**, derivát neurální lišty (tj. ektodermový původ) dává vznik některým pojivovým tkáním v oblasti hlavy a krku

3. **Tkáň svalová** (kosterní, hladká, srdeční svalovina).

Vývojový původ:

- **mezoderm**,

- výjimečně **ektoderm** (m. sphincter a m. dilatator pupillae, žlázové myoepitelové buňky).

4. **Tkáň nervová** (centrální a periferní nervový systém).

Vývojový původ:

- **ektoderm**.

9. Tkáň epitelová - textus epithelialis

*textus (l)- tkaní, tkáň
epi- (ř)- na (povrchu)
theleo (ř)- rostu*

Epitelová (epithelová) tkáň, (tj. epitel) je tvořena hustou populací buněk, hustě- tj. s minimálním množstvím mezibuněčné hmoty, uspořádaných do plochých listů (např. pokožka), trámců (např. parenchym jaterní), sítí (stroma thymu) nebo solidní epitelové masy (přechodné stadium vývoje různých struktur epitelového původu).

Epitel nasedá svou bází na lamina basalis.

9.1. Lamina basalis

Lamina basalis (bazální lamina) je struktura viditelná v elektronovém mikroskopu. Je tvořena tenkou vrstvou specializované mezibuněčné hmoty. Odděluje populaci epitelových buněk nebo jednotlivé buňky (svalové, tukové, Schwannovy) od pojiva, s nímž sousedí. Bazální lamina je vytvořena rovněž v místech, kde na sebe naléhají 2 epitely různého vývojového původu:

- a) Ve stěně plicních sklípků mezi respiračním epitelem (z endodermu) a endotelem kapilár (z mezenchymu),
- b) V ledvinných těliscích mezi epitelem vnitřního listu Bowmannova váčku (z mezodermu) a endotelem cévního glomerulu (z mezenchymu).

V obou uvedených případech je bazální lamina silnější než obvykle, protože vzniká splnutím bazálních lamin tvořených oběma typy naléhajících epitelových buněk.

9.1.1. Stavba lamina basalis

V obraze elektronového mikroskopu je lamina basalis tvořena dvěma podjednotkami

a) Elektronopticky hustá, tj. tmavá vrstva se nazývá **lamina densa** (hustá) a je 20-100 nm silná. Hlavní stavební součástí lamina densa je speciální typ kolagenu (kolagen IV).

b) Elektronopticky řídká, tj. světlá vrstva se nazývá **lamina rara** (řídká), nebo také **lamina lucida** (světlá), a může být přítomná na obou površích lamina densa. Hlavní stavební součástí lamina rara je glykoprotein laminin a proteoglykan heparan sulfát.

Materiál bazální laminy mají schopnost produkovat buňky epitelové, tukové, svalové a buňky vytvářející obaly nervových vláken (buňky Schwannovy).

Mezi lamina basalis a přilehlým vazivem se někdy diferencuje lamina reticularis složená z retikulárních vláken případně s příměsí jemných vláken elastických. Lamina reticularis je produktem vaziva.

Bazální membrána je struktura viditelná ve světelném mikroskopu jako PAS-pozitivní vrstva. Odpovídá komplexu lamina basalis + lamina reticularis (na hranici mezi epitelem a vazivem) nebo komplexu lamina basalis + lamina basalis (v ledvinných těliscích nebo ve stěně plicních sklípků - viz výše).

9.1.2. Základní funkce lamina basalis

Bazální lamina **mechanicky a funkčně integruje** s okolím buňky, které mají schopnost ji tvořit, mechanicky stabilizuje epitelovou vrstvu.

Jako **selektivní transportní bariéra** zprostředkovává látkovou výměnu mezi cévnatým pojivem na straně jedné a epitelovými, tukovými, svalovými a Schwannovými buňkami na straně druhé.

V ledvinných těliscích se lamina basalis, především její proteoglykany, uplatňuje jako **semipermeabilní filtr** při tvorbě primární moče.

Bazální lamina funguje jako **selektivní buněčná bariéra**. Laminin, který je součástí lamina basalis, brání prostupu fibroblastů do vrstvy epitelových buněk, zatímco makrofágy, lymfocyty a výběžky nervových buněk mohou mezi epitelové buňky bazální laminou volně pronikat.

Lamina basalis hraje důležitou úlohu při **regeneraci**. Zůstane-li po poranění zachována, poskytuje vodivý substrát pro migraci regenerujících buněk. Tímto způsobem je zajištěno obnovení původní architektury tkáně. Přítomnost bazální laminy je rovněž nezbytná pro vytvoření nových neuromuskulárních spojení.

Bazální lamina umožňuje **polarizaci** epitelových buněk a usměrňuje jejich **migraci**. Vymizí-li bazální lamina v případě rakovinného zvratu epitelu, dochází k invazi epitelových buněk do hlouběji uložených tkání.

Bazální lamina je prostředníkem **tkáňových interakcí**, jejichž smyslem je předávání informací, které během vývoje mají formující (morfoogenetický), po dokončení vývoje regulačně-stabilizující účinek na interagující tkáň.

*inter (l)- mezi, uprostřed
ago (l)- činím, vyvíjím
činnost*

9.2. Specializace buněčného povrchu

Epitelové buňky se většinou vyznačují výraznou specializací částí svého povrchu v závislosti na funkci buňky a její poloze v buněčné populaci.

9.2.1. Specializace volného povrchu

Na volném povrchu epitelových buněk se mohou diferencovat mikroklky (jejich soubor může tvořit kartáčový lem či žíhanou kutikulu), stereocilie, kinocilie (detailně viz kapitola 2. Cytologie str. 15).

9.2.2. Specializace bočního povrchu

Buněčná soudržnost je jedna ze základních vlastností epitelových tkání. Je zajišťována především různými typy mezibuněčných spojení, interdigitacemi a plošnou intercelulární adhezí.

9.2.2.1. Mezibuněčná spojení

Mezibuněčná spojení pozorovatelná v elektronovém mikroskopu slouží

- jako impermeabilní utěsnění mezibuněčného prostoru, které brání volnému prostupu látek mezibuněčnými prostory (zonula occludens = tight junction) - jako místa zvýšené soudržnosti buněk (především zonula adhaerens a macula adhaerens = dezmosom)

- jako místa mezibuněčné komunikace (nexus = gap junction):

Zonula occludens je místem utěsnění mezibuněčného prostoru. V místě tohoto pásu zevní vrstvy buněčných membrán sousedních buněk splývají ve formě anastomozujících linií. Počet vytvořených linií kontaktu závisí na typu a funkci epitelu: čím více je nad sebou vytvořeno linií kontaktu, tím dokonalejší je utěsnění mezibuněčného prostoru.

Zonula adhaerens je pás zajišťující mechanické spojení buněk. Předpokládá se, že díky přítomnosti aktinových vláken umožňuje i aktivní koordinované pohyby (např. ohýbání) celé epitelové vrstvy během vývoje.

Dezmosom zajišťuje bodové, obzvláště pevné mechanické spojení buněk. Dezmosomy funkčně propojují síť intracelulárních cytokeratinových vláken (jejichž ohyby jsou zakotveny v dezmosomálních úponových ploténkách) v souvislou síť rozprostírající se v rozsahu celé epitelové vrstvy. Tak vlastně dezmosomy mají schopnost - podobně jako nůty - rozkládat působící sílu prostřednictvím sítě cytokeratinových vláken na celou epitelovou vrstvu a prostřednictvím hemidezmosomů (semidezmosomů) i na pod ní ležící vazivo.

Nexus zajišťuje metabolické a elektrické propojení buněk, jejich kooperaci a předávání informací jak během vývoje, tak během funkce jednotlivých orgánů. Nexus má tvar okrouhlého okrsku, v jehož rozsahu jsou obě buňky propojeny množstvím intercelulárních kanálků. Každá z naléhajících buněk vytváří jednu část kanálku - connexon. Teprve propojením protiležících connexonů vzniká jeden souvislý intercelulární kanálek. (Detailní struktura mezibuněčných spojení viz kapitola 2. Cytologie str. 15.)

9.2.2.2. Interdigitace

Boční stěna buňky se vychlipuje ve výběžky, které zapadají do jamkovitých záhybů ve stěně sousední buňky. Tímto způsobem se zvyšuje nejen soudržnost buněk, ale zvětšuje se rovněž plocha kontaktu jejich cytoplazmatických membrán (např. ve výstelce ledvinných kanálků), což hraje důležitou roli při transportu soli a vody buňkami.

9.2.2.3. Plošná intercelulární adheze

Uplatňují se vazebné síly glykoproteinů přítomných v buněčné membráně a proteoglykanů mezibuněčné hmoty za spolupůsobení kalciových iontů.

9.2.3. Specializace bazálního povrchu

Bazální povrch nejhlubší vrstvy epitelových buněk se připojuje na bazální laminu (viz výše). Toto spojení může být posíleno hemidezmosomy.

Bazální část plazmalemmy buněk s vystupňovanou resorpční, transportní nebo sekreční aktivitou může vybíhat do nitra buňky a tvořit hluboké záhyby. Toto uspořádání cytoplazmatické membrány, které zajišťuje enormní zvětšení bazálního povrchu buňky, je označováno jako **bazální labyrint**.

9.3. Klasifikace epitelů podle funkce

Z hlediska funkce rozeznáváme epitel: krycí, žlázový, smyslový a zárodečný.

adhaereo (l)- lpím na něčem, vážnu

9.3.1. Krycí epitel

jednovrstevný - plochý (dlaždicový)
 kubický
 cylindrický
 víceřadý cylindrický
 vícevrstevný plochý (dlaždicový)
 kubický
 cylindrický
 přechodní

Detailní popis jednotlivých typů krycích epitelů a regenerace epitelu - viz doporučená skripta a učebnice.

POZOR!!!

Mezotel je jednovrstevný plochý epitel, který vystýlá tělní dutiny a kryje povrch orgánů v těchto dutinách uložených. Vzniká z mezodermy (z laterální ploténky, která se dehiscencí rozdělí na somatickou a viscerální mezodermovou vrstvu - vývojový základ epitelové výstelky tělních dutin a pokryvu orgánů v těchto dutinách uložených).

Endotel je jednovrstevný plochý epitel vystýlající srdce a cévy. Vzniká oploštěním a těsným propojením mezenchymových buněk.

Mezenchymový epitel jsou ploché buňky vystýlající subarachnoidální prostory, vnitřní komoru oční a perilymfatické prostory vnitřního ucha. Je derivátem mezenchymu.

Jako nepravidlý epitel je označována vrstva oploštělých vazivových buněk a kolagenních vláken vystýlající kloubní dutiny a burzy.

Název **epiteloidní** (tj. epitelu podobný) se užívá k označení vrstev buněk, které svým uspořádáním napodobují epitel (např. buňky vystýlající dutinu zubní pulpy, tzv. odontoblasty).

9.3.2. Žlázový epitel

Klasifikace žlázového epitelu a jeho detailní popis - viz doporučená skripta a učebnice.

Většina savčích slinných žláz obsahuje vedle sekrečních žlázových buněk i buňky specializované na iontový transport. Tyto buňky vystýlají úseky vývodů, v nichž se zmíněný iontový transport odehrává - tzv. **žíhané vývody**.

mys (g. myos) (ř)- sval

Některé exokrinní žlázy (potní, slzné, slinné, mléčné) obsahují hvězdicovité nebo vřetenité **myoepitelové buňky**, které pomáhají vytlačovat sekret ze sekrečních oddílů žlázy a usnadňují jeho posun systémem vývodů. Tyto buňky obemykají kruhovitě svými výběžky žlázové lalůčky nebo jsou uspořádány longitudinálně podél vývodů. Jsou uloženy mezi bazální koncem sekretorických buněk a bazální laminou nebo mezi buňkami vývodů a bazální laminou. Strukturally i funkčně jsou myoepitelové buňky propojeny spolu navzájem i se sekrečními buňkami a buňkami vývodů prostřednictvím dezmosomů a nexů.

Cytoplazma myoepitelových buněk obsahuje množství mikrofilament (actin, tropomyosin, myosin) a typický produkt epitelových buněk - cytokeratin. Přítomnost cytokeratinu svědčí o tom, že myoepitelové buňky jsou modifikované, funkčně specializované buňky epitelu.

9.3.2.1. Vývoj žláz

Žlázy vznikají jako deriváty krycího epitelu. Vývoj mnohobuněčných žláz začíná v časně ontogenezi. Při iniciaci jejich vzniku i během jejich dalšího vývoje hrají (stejně jako při vývoji ostatních epitelových derivátů - např. vlasů, nehtů, zubů) klíčovou úlohu děje označované jako sekundární embryonální indukce, induktivní tkáňové interakce nebo také interakce mezi mezenchymem a epitelem.

9.3.2.2. Embryonální indukce

(v podstatě polyklonální determinace - viz kapitola 5. Základní morfogenetické procesy str. 39) je obecně definována jako proces, při němž diferenciaci jedné tkáně je kontrolována druhou tkání, která je s ní v těsném kontaktu.

Principem interakce je předání morfogenetické informace ("povelu") pro vývojové určení mezi tkání, která informaci vysílá a tkání, která informaci přijímá. Předpokládá se, že informace může být předána v zásadě čtyřmi způsoby.

diffundo (l)- rozlévám

- ◆ difúzí signální substance z buňky do buňky
- ◆ prostřednictvím mezibuněčné hmoty předávající signál komplementárním strukturám na povrchu akceptorové buňky

- ♦ prostřednictvím buněčných povrchů (komplementární struktury na povrchu donorové buňky interagují s komplementárními strukturami na povrchu akceptorové buňky)
- ♦ mezibuněčným kontaktem (vytvoření nexu)

Mezi mezenchymem a epitelem leží lamina basalis. Při všech uvedených způsobech předání signálu v rámci induktivních tkáňových interakcí mezi mezenchymem a epitelem má lamina basalis důležitou úlohu, protože přes ní probíhá difúze signální substance (případ a), nebo má funkci mezibuněčné hmoty (případ b), nebo umožňuje interakci mezi povrchovými strukturami buněk (případ c) či vytvoření mezibuněčného kontaktu (případ d).

Povaha předávané informace může být dvojitá:

instruktivní - "*Udělej toto!*"

permissivní - "*Udělej co umíš, teď nastal správný okamžik!*"

Na základě uskutečněné induktivní tkáňové interakce se ve tkáni, která povel přijala, odehrají změny vedoucí k její další diferenciaci (k přechodu na další diferenciacní stupeň).

V místě, kde se odehrála induktivní tkáňová interakce mezi mezenchymem a epitelem, krycí epitel (v rámci reakce na proběhlou interakci) ztlušťuje a v podobě čepu prodlužujícího se v solidní epitelový pruh se začíná nořit do hloubky mezenchymu. V důsledku dalších následných interakcí mezi pučícím epitelem a okolním mezenchymem se původní epitelový čep člení a v závislosti na typu žlázy tvoří trámce, váčky, tubuly nebo vzácně zůstává v podobě solidní masy epitelových buněk.

Ruku v ruce s tímto procesem se diferencuje i okolní mezenchym ve vazivové stroma žlázy obsahující i nervově-cévní svazky.

V případě žlázy se zevní sekrecí je původní spojení s povrchovým epitelem zachováno a dříve solidní epitelový pruh se luminizací mění ve vývod žlázy.

U žláz s vnitřní sekrecí původní spojení s povrchovým epitelem zaniká.

9.3.3. Smyslový epitel

Tento typ epitelu obsahuje smyslové buňky, které jsou schopné přijímat podněty z vnějšího nebo vnitřního prostředí a předávat je strukturám CNS (např. čichový epitel).

9.3.4. Zárodečný epitel

Původní charakter epitelu, který produkuje pohlavní buňky, je zachován jen u muže (semenotvorné kanálky varlete).

9.4. Funkční typy epitelových buněk

9.4.1. Buňky transportující prostřednictvím pinocytózy

Typickým příkladem je transport makromolekul přes cytoplazmatickou membránu v jednovrstevném plochém epitelu vystýlajícím krevní cévy (endotel) nebo tělní dutiny (mezotel).

9.4.2. Buňky uvolňující chemické působky - mediátory

Chemické působky uvolňované specializovanými buňkami ovlivňují aktivitu jiných buněk. Podle způsobu, jakým působek dosahuje cílové struktury, mohou být tyto buňky rozděleny do tří skupin:

9.4.2.1. Neurokrinní buňky

uvolňují působky v místě, kde se jejich cytoplazmatický výběžek přibližuje k povrchu cílové buňky (např. buňky nervové).

9.4.2.2. Parakrinní buňky

uvolňují působek, který difunduje na krátkou vzdálenost mezibuněčnou hmotou k sousedním cílovým buňkám (např. žírné buňky uvolňují histamin působící na endotel okolních kapilár).

9.4.2.3. Endokrinní buňky

uvolňují působek do krve, která jej přenáší na místo určení, které může být značně vzdálené.

9.4.3. Buňky transportující ionty

(detailně viz např. 21. Vylučovací systém - kanálky ledvin str. 181, 20. Zaživací systém - žíhané vývody slinných žláz str. 157).

9.4.4. Buňky serózní a mucinózní

(detailně viz 20. Zaživací systém – žlázy str. 173).

9.4.5. Buňky produkující steroidy

(viz např. 24. Ženský pohlavní systém - luteinní buňky str. 197, 18. Endokrinní systém - buňky kůry nadledvin str. 140).

9.4.6. Buňky difuzního neuroendokrinního systému (DNES)

(viz 18. Endokrinní systém str. 128).

9.4.7. Buňky resorpční

(viz 20. Zaživací systém str. 157 a 21. Vylučovací systém str. 181).

9.5. Obecné rysy epitelových tkání

9.5.1. Polarita

Důležitým znakem epitelů je polarita, tj. existence volného nebo apikálního povrchu a povrchu bazálního. Polarita epitelu je dána především skutečností, že většina metabolických aktivit epitelu se odehrává pouze zprostředkovaně - prostřednictvím bazální laminy. V závislosti na funkčním typu epitelu se tedy liší bazální oblast buňky (bližší bazální lamině) od oblasti apikální (bližší k povrchu).

Lamina propria

Bazální lamina krycích epitelů nasedá na vrstvu vazivové tkáně - lamina propria, jejíž funkcí je:

- do blízkosti epitelu přivádět kapiláry a nervová vlákna,
- sloužit jako mechanická opora epitelové vrstvy,
- připojovat epitel k hlouběji uloženým tkáním.

Kontakt mezi epitelem a lamina propria je zvýšen nepravidelností styčného povrchu: lamina propria vybíhá proti bazální lamině s nasedajícím epitelem v papily, které jsou obzvláště dobře vytvořeny v místech, kde je epitel vystaven zvýšeným mechanickým nárokům (kůže, jazyk).

9.5.2. Výživa

Za normálních okolností kapiláry nepronikají bazální membránou do nitra epitelové vrstvy, není tedy přímý kontakt mezi epitelovými buňkami a kapilárami. Výživa epitelu a odvod metabolitů závisí na difuzi látek bazální laminou, případně i na difuzi nejpovrchnější, již bezečinnou částí lamina propria. Výměna látek je zlepšována přítomností papil na povrchu lamina propria, které se "zakusují" do epitelové vrstvy a zvětšují plochu, na níž se může difuze odehrávat. Možnosti difuze pravděpodobně limitují tloušťku epitelové vrstvy.

9.5.3. Inervace

Většina epitelových tkání dostává bohatou síť zakončení nervových vláken z pletení v lamina propria. Nervová vlákna mohou pronikat bazální laminou a větvit se přímo mezi epitelovými buňkami.

9.5.4. Obnova epitelových tkání

Epitelové tkáně jsou velice dynamickou strukturou, jejíž buňky musí být průběžně obnovovány prostřednictvím mitotické aktivity buněk v růstových zonách: u vrstevnatých epitelů se mitoticky dělí buňky v blízkosti bazální laminy a vznikající buňky jsou postupně posunovány směrem k povrchu.

V epitelu zaživacího traktu vznikají nové buňky v oblasti střevních krypt a krčků žaludečních žlázek (např. epitel tenkého střeva se zcela obmění během 2 - 4 dnů).

9.6. Metaplazie

plasia (ř)- růst

Metaplazie je přeměna diferencované tkáně v diferencovanou tkáň jiného typu. Existují 3 typy metaplazií:

proso (ř)- dále dopředu

9.6.1. Prosoplazie

je diferenciací pokračující v původním směru, ale jdoucí za fyziologickou mez. Příkladem může být leukoplakie, tj. zrohovění epitelu sliznic krytých za normálních okolností vícevrstevným dlaždicovým epitelem nerohovějícím (může se vyskytovat v různém rozsahu v ústní sliznici, jícnu, na jazyku, hlasových vazech).

meta (ř)- vedle

9.6.2. Přímá metaplazie

je změna diferenciací bez předchozí dediferenciací (vyskytuje se vzácně v pojivových tkáních).

9.6.3. Nepřímá metaplazie

je změna diferenciací na základě regenerace epitelu z indiferentní vrstvy bazálních buněk (např. přeměna víceřadého epitelu cylindrického s řasinkami v epitel vrstevnatý dlaždicový na sliznici dýchacího traktu).

Přestože metaplazie je změna reverzibilní, na jejím podkladu se může někdy vyvinout karcinom.

9.7. Nádory z epitelových buněk

*bonus (l)- dobrý
malus (l)- zlý, špatný
cancer (l)- rak*

Benigní i maligní nádory mohou vznikat z různých typů epitelových buněk. Maligní nádory epitelového původu se nazývají **karcinomy**. Skupinu karcinomů vznikajících ze žlázového epitelu je možné blíže specifikovat jako **adenokarcinomy**. Znalost původu zhoubných nádorů je důležitá z hlediska terapie i odhadu jejich vlastností. Původ maligních nádorů tvořených buňkami, které si zachovaly určitý stupeň diferenciací, je většinou možné určit již na běžně zbarvených preparátech. Původ maligních nádorů z nediferencovaných buněk lze bezpečně určit až pomocí imunocytochemických metod (např. průkaz cytokeratinu)

10. Pojivová tkáň - textus conjunctivus

10.1. Vývoj pojivových tkání

Tkáň pojivová a podpurná patří k základním tkáním lidského těla. Vyvíjejí se z mezenchymu vzniklého proliferací mezodermových buněk. Pouze v oblasti hlavy je pojivo částečně ektodermového původu z materiálu crista neuralis. Zatímco mezoderm má buňky epiteloidně uspořádané, mezenchym se svým uspořádáním buněk i mezibuněčné hmoty řadí k vazivům. V některých oblastech, na volných površích, se mezenchymové buňky oplošťují a vracejí se k charakteru epitelu, např. vazivo splachno- a somatopleury se na povrchu oplošťuje a tvoří plochý epitel - mezotel, vystylající tělní dutiny.

Mezenchymová buňka, (7-10 μ m velká) je charakteristická svým nepravidelným hvězdicovitým tělem, vybihajícím v dlouhé výběžky, kterými se sousední buňky pomocí nexu spojují a vytvářejí prostorovou síť. Jádro buňky je velké, světlé, většinou oválné, s jedním i více nukleoly. Cytoplazmy je relativně málo s malým množstvím organel. Mezibuněčné prostory jsou vyplněny rosolovitou matrix s malým množstvím vláken jednoduché struktury. Vlákna i matrix jsou produktem mezenchymových buněk. Mezenchymové buňky se v průběhu vývoje organismu čile dělí a diferencují do různých typů buněk, např. pojivových buněk nebo buněk krve a cév. Krev tedy můžeme označit jako vysoce specializovaný typ pojiva (s tekutou mezibuněčnou hmotou), ale z tradice ji v histologii zařazujeme jako samostatnou skupinu.

Diferenciací somitů se z dermatomu vyvíjí mezenchym kůže - vazivo koria a tela subcutanea, tedy tkáň připojující epitelovou pokožku (epidermis) k hlouběji uloženým tkáním. Z intermediálního mezodermu vzniká systém urogenitální a samozřejmě veškeré vazivo, které tyto systémy doprovází. Z laterálního mezodermu se vyvíjí somato- a splachnopleura.

Pojivová a podpurná tkáň se od ostatních tkání liší především tím, že kromě buněk obsahuje velké množství mezibuněčné hmoty (intercelulární matrix), ve které rozlišujeme základní hmotu amorfní (matrix) a vláknitou (fibra). Matrix je v 1. pojivové tkáni - vazivu - viskózní až gelovitá, v podpurných tkáních - 2.chrupavce - pružná a pevná, 3.kosti - tvrdá, kalcifikovaná.

Tabulka č. 1.

	Buňky	Mezibuněčná hmota	
		Vlákna	Matrix
Vazivo	Fibroblast Retikulární b. Tuková buňka	Kolagenní Retikulární Elastická	Rosolovitá, viskózní
Chrupavka	Chondroblast Chondrocyt	Kolagenní Elastická	Tuhá, pevná
Kost	Osteoblast Osteocyt Osteoklast	Kolagenní	Pevná (tvrdá, ale i pružná)

10.2. Vazivo

Vazivo je složeno z buněk, které produkují vlákna a matrix - amorfní mezibuněčnou substanci. Rozmanité typy vaziv vznikají kombinací všech tří jmenovaných komponent.

10.2.1. Funkce vazivové tkáně

1. Strukturální - vazivo se podílí na stavbě orgánů, tvoří jejich obaly, vrstvy ve stěnách nebo vnitřní skelet. Tvoří ligamenta, šlachy, membrány, a jako intersticiální tkáň vyplňuje prostory mezi buňkami, tkáněmi a orgány. Kost a chrupavka jsou specializované typy pojivové tkáně, jejichž funkce je především podpurná.

2. Ochranná - tato funkce je závislá na buňkách a mezibuněčných komponentách vazivové tkáně. Pojivové buňky navzájem spolupracují tak, aby chránily organismus proti nežádoucím vlivům zevního prostředí. Jsou zde buňky imunokompetentní - buňky schopné fagocytovat, buňky, které produkují farmakologicky účinné látky při zánětu a buňky plazmatické, které produkují protilátky. Matrix působí jako bariéra pro vstup cizorodých látek (především mikroorganismů), které pronikly epitelovou vrstvou do vaziva.

3. Nutriční a transportní - ve vazivu probíhají krevní i lymfatické cévy, arterioly se větví v síti kapilár, které jsou uloženy v řídkém vazivu. Matrix obsahuje tkáňový mok a vytváří vhodné

prostředí pro látkovou výměnu mezi buňkami tkání a krví na úrovni kapiláry. Toto neplatí pro centrální nervový systém.

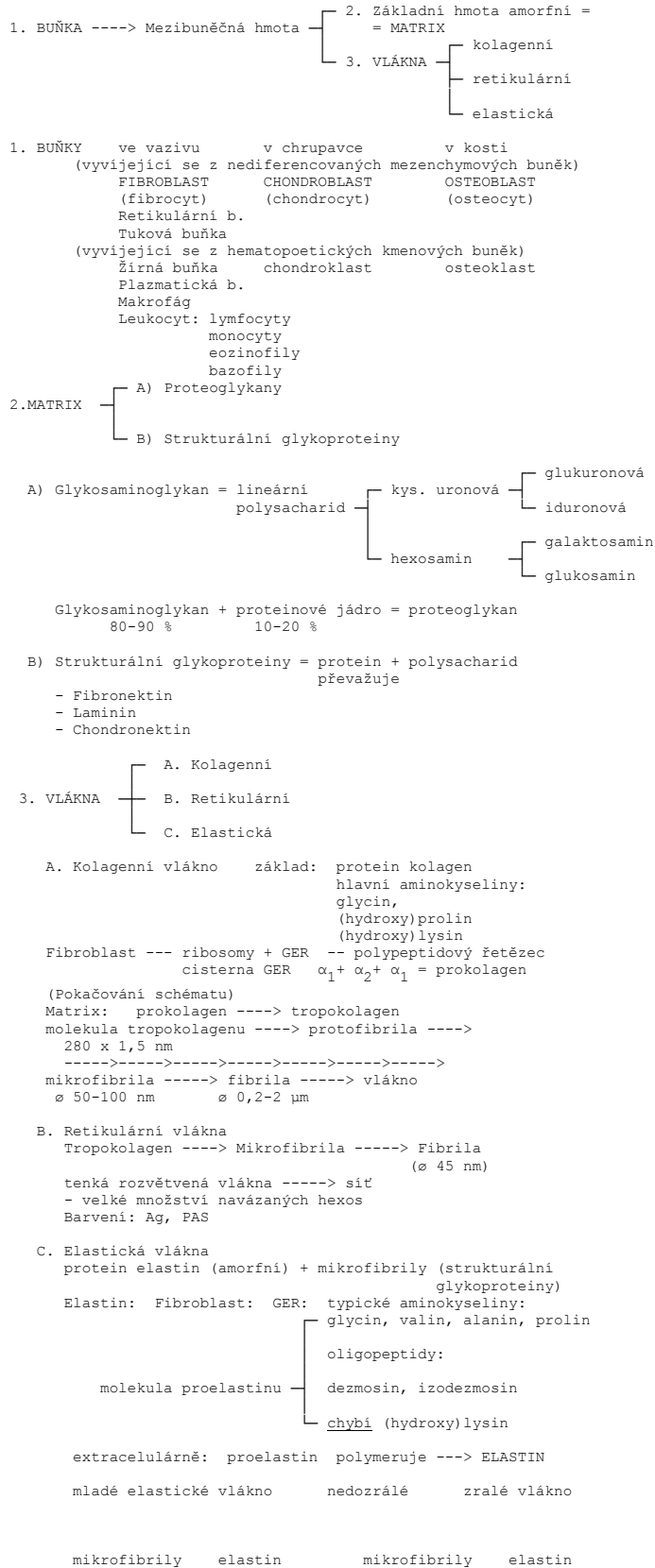
4. Střádací - na makromolekuly glykosaminoglykanů matrix řídkého vaziva se váže velké množství vody a iontů (Na^+). Matrix také obsahuje plazmatické proteiny (vzhledem k velkému objemu vaziva v těle je to celá jedna třetina bílkovin plazmy). Vysloveně střádací funkci má tuková tkáň.

5. Reparační - pojivová tkáň má velkou regenerační schopnost a oblasti zničené zánětem nebo traumatem se snadno hojí. Vazivovou jizvou se hojí i defekty v jiných tkáních, které nemají regenerační schopnost (např. srdeční sval). Tato funkce je dána především schopností aktivace a proliferace pojivových buněk - fibroblastů, základních buněk vaziva.

10.2.2. Stavba vaziva

10.2.2.1. Vazivové buňky

Ve vazivu se vyskytují dvě skupiny buněk. První označujeme jako buňky fixní. Vznikly ve vazivu a jsou v něm usedlé, mají zde určitou funkci a nepatří do jiných tkání. Do této skupiny patří fibroblast (fibrocyt), retikulární, tukové a samozřejmě původní mezenchymové buňky. Druhou skupinu tvoří buňky bloudivé, volné. Vyskytují se ve více tkáních, do pojiv přicestovávají, plní zde určité funkce a opět mohou migrovat do jiných oblastí. Patří k nim žírné buňky, makrofágy, plazmatické buňky a některé leukocyty, jako lymfocyty, monocyty, eozinofilní, bazofilní i neutrofilní granulocyty, viz schéma 1.



Barvení: rezorcin-fuchsin, orcein
Malé množství nediferencovaných mezenchymových buněk zůstává v řídkém vazivu podél cév i v dospělosti. V případě potřeby se diferencují v různé buněčné typy. Buňky vazivové tkáně spolupracují a vytvářejí komplex mechanismů, které pomáhají chránit organismus proti průniku cizorodých látek. Tak např. makrofágy působí na lymfocyty, které se transformují na plazma-

tické buňky a ty pak produkují protilátky. Lymfocyty a žírné buňky mohou produkovat látky, které přivolají eozinofilní granulocyty, atd.

10.2.2.1.1. *Fibroblasty - Fibroblasti*

*fibra (l) - vlákno
blastein (ř) - tvořit*

Fibroblast je typická buňka vaziva. Syntetizuje jeho vláknitou i amorfní mezibuněčnou hmotu, produkuje kolagenní, retikulární i elastická vlákna, glykosaminoglykany i glykoproteiny. Vyskytuje se ve dvou formách. Mladá buňka je synteticky velmi aktivní. Této činnosti odpovídá její cytoplazmatická výbava. Buňka má protáhlý hvězdicovitý tvar a prostřednictvím modifikovaných zonulae occludentes a nexu se spojuje s výběžky sousedních buněk. Výběžky jsou také navázány na vlákna v matrix. Velké světlé jádro s výrazným jadérkem má oválný tvar. Cytoplazma obsahuje velké množství granulárního endoplazmatického retikula, rozsáhlý Golgiho aparát a četné tyčinkovité mitochondrie. Vzniklý produkt se v buňce neskladuje, ale ihned po vytvoření se vylučuje přes membránu z buňky. Starší buňky, uložené v již zralé tkáni, nejsou synteticky tak aktivní. Někdy bývají označovány jako klidové formy fibroblastů, inaktivní **fibrocyty**. Fibrocyt má menší protáhlé tělo, méně výběžků, jádro je většinou oválné, malé a tmavé, v cytoplazmě je málo organel. Zatímco cytoplazma fibroblastů je pro vysoký obsah GER bazofilní a v hematoxylin-eozínu se barví modře, cytoplazma fibrocytu se téměř nebarví a splývá s matrix. V dospělém organismu se klidové fibrocyty mohou aktivovat poškozením tkáně, či zánětem, proliferují a mění se ve fibroblasty, syntetizují mezibuněčnou matrix a tvoří jizvu.

10.2.2.1.2. *Retikulární buňky - Reticulocyti*

Vyskytují se převážně v retikulárním vazivu v různém stupni diferenciaci. Některé buňky zůstávají velmi málo diferencované a ve vazivu jsou usedlé jako kmenové buňky. Jiné formy jsou synteticky aktivní, produkují retikulární vlákna a matrix, fungují jako fibroblasty. Tyto pak mají hvězdicovitý tvar s navzájem anastomozujícími výběžky, v cytoplazmě mají vyvinutý proteosyntetický aparát, ale i lyzosity a glykogen. Retikulární buňka může být aktivována poškozenými a mrtvými buňkami, atypickými buňkami a antigeny k fagocytóze. Fagocytující retikulární buňka je vlastně makrofág. Po kontaktu s antigenem může stimulovat imunokompetentní B lymfocyty k diferenciaci v plazmatické buňky.

10.2.2.1.3. *Makrofágy - Macrophagi*

Makrofágy jsou buňky s velkou fagocytární schopností. Po stimulaci jsou schopné samostatného pohybu. Využívají se především z dělicích se kmenových buněk v kostní dřeni, kterou opouštějí jako monocyty. Monocyty cirkulují v krvi a odtud migrují do vaziva, kde vyzárají a kde je již označujeme jako makrofágy. Ve vazivu mohou makrofágy lokálně proliferovat. Jsou přítomné v mnoha orgánech a tvoří monocytomakrofágový systém. Existují specializované makrofágy, jako Kupfferovy buňky v játrech, alveolární makrofágy v plicích, pleurální či peritoneální makrofágy v serózních dutinách, osteoklasty v kosti, mikroglie v CNS. V pojivové tkáni a lymfatických orgánech je označujeme jednoduše jako makrofág. Makrofágy mají velmi rozmanitý vzhled, který je závislý na stadiu jejich funkční aktivity a na tkáni, ve které se vyskytují. Obecně o nich platí, že mají nepravidelný povrch se záhyby, výběžky, zoubkovaním a dalšími morfologickými projevy jejich pinocytární a fagocytární aktivity. Velikost buňky se pohybuje mezi 10-30 μm . Jádro má obvykle oválný či ledvinovitý tvar a je uloženo excentricky. V cytoplazmě je vyvinutý Golgiho komplex, výrazné GER a mnoho lyzosomů. Během přeměny monocytu v makrofág probíhá v buňce zvýšená proteosyntéza a buňka se zvětšuje, zvětšuje se Golgiho komplex, počet lyzosomů, mikrotubulů a mikrofilament. Makrofágy mohou ve tkáních přežívat v klidové formě i několik měsíců (histiocyty). Když jsou adekvátně stimulované, zvětšuje se jejich počet. Je-li potřeba zlikvidovat částici velkých rozměrů, makrofágy ji obklopí tak, že se postaví těsně vedle sebe - pak mluvíme o epiteloidním uspořádání. Jindy mohou buňky splývat a pak vznikají mnohojaderné obrovské buňky, jako např. osteoklast.

Funkce makrofágů spočívá ve schopnosti rozpoznat cizorodý materiál, fagocytovat jej a ztrávit pomocí lyzosomálních enzymů. Makrofágy uvolňují sekrety, které se podílejí na obranných a reparativních procesech.

Pohlčení částice předchází slabé vyvýšení povrchu makrofágu a následné vchlípení plazmalemmy, která částici obklopí a uzavře do fagocytární vakuoly. Lyzosity splývají s fagocytární vakuolou a enzymy rozkládají fagocytovaný materiál. Nestravitelné zbytky buňky skladují ve své cytoplazmě jako reziduální tělíska. Této vlastnosti se experimentálně využívá k průkazu makrofágů ve tkáních.

Makrofágy aktivují imunitní odpověď organismu. Podílejí se na buňkami zprostředkované imunitě vůči infekcím bakteriálním, virovým, protozoálním, houbovým a parazitárním, likvidují

také nádorové buňky a staré erytrocyty, odstraňují extrahepatickou žluč a zasahují do metabolismu železa a tuků. Když na makrofágy působí produkty např. mikroorganismů, mění svůj vzhled i metabolismus. Mění se v aktivované makrofágy. Jak bylo uvedeno, zvětšují se, zvyšují počet organel a především počet lyzosomů. Uvolňují také substance, které se účastní zánětu a hojení, např. kolagenázu.

10.2.2.1.4. Žírné buňky - mastocyti, labrocyti

Žírná buňka je oválná až kulovitá, 20-30 μm velká vazivová buňka, žijící 8-18 dní. Její cytoplazma je vyplněna bazofilními granuly, která někdy překrývají poměrně malé, kulaté, centrálně uložené jádro. Mezi granuly je v cytoplasmě málo kulatých mitochondrií, krátké cisterny GER a dobře vyvinutý GA. Granula jsou 0,3-0,5 μm velká, obklopená membránou. Mají heterogenní obsah, jsou metachromaticky barvitelná, protože obsahují glykosaminoglykany. Nabarvíme-li žírnou buňku např. toluidinovou modří, nenabarví se modře, ale červeně. Další součástí granul je histamin, neutrální proteázy a chemotaktický faktor anafylaxe (ECF-A). Žírná buňka také uvolňuje pomalu reagující substanci anafylaxe (SRS-A), ale tyto látky nejsou skladovány v granulech. Jsou syntetizovány z membránových fosfolipidů a okamžitě uvolňovány podle příslušné stimulace. Ve vazivu existují přinejmenším dvě populace žírných buněk. Jsou to žírné buňky pojivové tkáně, jejichž granula obsahují proteoglykan **heparin** a slizniční žírné buňky, jejichž granula obsahují místo heparinu **chondroitinsulfát**. Oba typy se chovají odlišně.

Žírné buňky pocházejí z kmenových buněk kostní dřeně. Velmi se podobají bazofilním leukocytům, ale nejsou s nimi totožné. Bazofilní leukocyty i žírné buňky mají své vlastní kmenové buňky. Žírné buňky necirkulují v krvi, stejně jako bazofilní leukocyty nevstupují do vaziva. Nebyla potvrzena teorie, že bazofilní leukocyt je transportní forma žírné buňky, putující z místa vzniku v kostní dřeni do vaziva.

Na povrchu žírné buňky je specifický receptor pro IgE. Nejvíce IgE je fixováno na povrch žírných buněk a krevních bazofilů, velmi málo je ho ve volné plazmě. Žírné buňky jsou rozptýlené v lidském těle především v řídkém vazivu gastrointestinálního traktu, dýchacích cest a v kůži, ve fibrózních oblastech orgánů (játra) a podél cév. Vzhledem k tomu, že uvolňují farmakologicky účinné látky, jsou řazeny mezi parakrinní buňky (viz 18. Endokrinní systém str. 128).

Uvolnění chemických mediátorů, skladovaných v žírné buňce vyvolá vznik alergické reakce časného typu (rychlá reakce z přecitlivělosti). Časná proto, že nastupuje během několika minut po průniku vyvolávající látky - alergenu (antigeny) do organismu. Existuje řada projevů časných alergických reakcí, nejdramatičtější je anafylaktický šok, který ohrožuje život.

Průběh anafylaktického šoku:

- 1) První setkání s alergenem, který vyvolá zvýšenou tvorbu IgE (protilátka syntetizovaná plazmatickou buňkou), který se naváže na žírnou buňku.
- 2) Při druhém setkání s alergenem se alergen okamžitě naváže na IgE na membráně žírné buňky, což vede k vyloučení obsahu granul, uvolnění histaminu, SRS-A a ECF-A. Histamin způsobí kontrakci hladkého svalu především bronchiolů (dušení) a dilataci krevních kapilár se zvýšením propustnosti jejich stěny (otok). SRS-A způsobí lehké kontrakce hladkého svalu, ECF-A přiláká eozinofily. Heparin sníží srážlivost krve v místě průběhu reakce.

10.2.2.1.5. Plazmatické buňky - Plasmocyti

Tyto buňky najdeme v oblastech, kde do organismu mohou pronikat bakterie a cizorodé látky, např. ve sliznici zažívacího systému, dýchacího systému nebo v místě chronického zánětu. Plazmatická buňka má oválný tvar s hladkým povrchem, měří v průměru 20 μm . Poměrně velké jádro leží excentricky a má typicky rozložený chromatin. Hrudky heterochromatinu naléhají na jadernou membránu a vybíhají k centrálně uloženému jádru, které také obklopuje heterochromatin. Mluvíme o loukoťovitém jádře, pomocí něhož snadno diagnostikujeme plazmatické buňky ve tkáních. Cytoplazma obsahuje především velké množství GER, což podmiňuje její bazofilii. V blízkosti jádra leží rozsáhlý Golgiho komplex a centrioly. Velké, ale nepočtené mitochondrie jsou roztroušeny mezi cisternami GER, ojedinělé lyzosomy a volné ribosomy jsou rozestý v cytoplasmě.

Plazmatické buňky syntetizují protilátky, které lze prokázat v krvi. Protilátky jsou specifické imunoglobuliny, kterými se organismus brání proti antigenům (humorální imunita). Každá protilátka je specifická pro jeden antigen a reaguje pouze s antigeny jednoho typu. Vyjíměčně může dojít ke zkřížené reakci, kdy protilátka reaguje s antigenem, který má podobnou stavbu. Výsledek reakce antigen-protilátka je různý a závisí na schopnosti protilátky likvidovat škodlivé účinky (následky) antigeny. Když je antigen toxin (např. tetanus, difterie), ztrácí po navázání na protilátku svoji toxicitu. Imunofluorescenčně a cytochemicky bylo prokázáno, že po injekci antigeny se příslušná protilátka objeví nejprve v cytoplasmě plazmatických buněk. Syntéza

protilátek začíná v GER a v cisternách lze při chronickém zánětu nalézt nahromadění prekurzorů protilátky jako eozinofilní Ruselova tělíska (corpuscula acidophila). Nejvíce protilátek se tvoří proti bakteriálním antigenům. Vzhledem k tomu, že plazmatická buňka nefagocytuje, ale vyrábí protilátky proti konkrétnímu agens, které fagocytoval makrofág, je jisté, že makrofág dokáže plazmatickou buňku informovat. Mechanismus předávání informací makrofág-plazmatická buňka, nebyl ještě zcela objasněn. Některé antigeny se musí kontaktovat s makrofágem, aby se mohla stimulovat plazmatická buňka k produkci specifické protilátky. Jiné antigeny působí přímo na prekurzory plazmatických buněk - B-lymfocyty.

Plazmatické buňky se málokdy dělí, žijí asi 10-20 dní. Vznikají v kostní dřeni a nebo častěji transformací B-lymfocytů ve vazivu a především v lymfatické tkáni, v zárodečných centrech lymfatických folikulů, v provazcích lymfatické tkáně uzliny a sleziny.

10.2.2.1.6. *Leukocyty, bílé krvinky*

Jsou probrány v kapitole 3. Krev. Ve vazivu se z leukocytů vyskytují především eozinofilní a neutrofilní granulocyty. Prostupují z krve do vaziva stěnou kapilár a venul (diapedesis), zvláště během zánětlivého procesu. Pokud opouštějí vazivo, nevrací se do krevního řečiště, ale stávají se součástí lymfy.

A) Eozinofily (granulocyti acidophili) se ve vyšší míře objevují ve vazivu při alergických a parazitárních chorobách. Po injekci antigenu migrují k místu vpichu, kde fagocyтую komplex antigen-protilátka, nikoli vlastní antigen. Z toho vyplývá, že eozinofilů přibývá ke konci zánětlivého procesu. Žírné buňky a bazofilní granulocyty uvolňují chemotaktický faktor, který přiláká eozinofily do místa probíhajícího alergického procesu. Eozinofily zde uvolňují enzymy arylsulfatázu a histaminázu, které štěpí dva hlavní mediátory vyvolávající alergickou reakci SRS-A a histamin. Zmírňují tak průběh alergické reakce.

B) Bazofily (granulocyti basophili) uvolňují histamin do krve a uplatňují se také při alergických reakcích.

C) Lymfocyty (lymphocyti). Ve vazivu se nalézají malé lymfocyty (6-8 μm). Mají velké tmavé jádro, ve kterém není vidět jádérko a jen úzký lem bazofilní cytoplazmy. Více o lymfocytech viz kapitoly o krvi a lymfatických orgánech (str. 31 a 149).

10.2.2.2. *Vlákná, fibrae*

fibra (l)- vlákno, nit

V matrix pojivové tkáně se vyskytují tři druhy vláken: 1. kolagenní a 2. retikulární, obojí tvoří ná proteinem kolagenem a 3. elastická, tvořená především proteinem elastinem.

Tato vlákna jsou distribuována nerovnoměrně v různých typech pojiv. Převládající typ vláken ve tkáni je odpovědný za specifické vlastnosti dané tkáně.

10.2.2.2.1. *Vlákná kolagenní (Fibrae collagenae)*

kolla (ř) - kliš

Během vývoje se skupina stavebních proteinů diferencovala v závislosti na okolních vlivech a potřebách organismu do různých stupňů pevnosti, pružnosti a tvrdosti. Tyto proteiny označujeme společně jako kolagen. Jeho odlišné typy jsou například v kůži, chrupavce, kosti, hladkém svaly, a bazální lamině. Kolagen je nejhojnější protein lidského těla, tvoří asi 30% jeho suché váhy. Kolageny obratlovců jsou proteiny, produkovány různými typy buněk. Bylo objeveno asi 12 typů kolagenu, nejznámější, nejdůležitější a nejlépe prostudované jsou typy I,II,III,IV a V. (viz tab. č.2)

Tabulka č. 2. Typy kolagenu

Kolagen typ	Výskyt	Organizace	Místo syntézy	Interakce s glyko-saminoglykany	Funkce
I.	Kožní vazivo, šlacha, fascie, pouzdra, vazivová chrup., kost, dentin	Klasická kolagenní vlákna, silné svazky	Fibroblast, osteoblast, chondroblast, odontoblast	Málo vazeb, hlavně s dermatansulfátem	Odolnost na tlak, tah, pevnost
II.	Chrupavka hyalinní a elastická	Pouze jemné fibrily, nikoli vlákna, síť	Chondroblast	Hojně vazeb, hlavně s chondroitinsulfátem	Odolnost na tlak, střídavý
III.	Hladký sval, arterie, uterus, játra, slezina, ledvina, plíce	Argyrofilní vlákna, tvoří síť	Hladké svalové buňky, retikulární buňky, fibroblast, Schwannova buňka, hepatocyt	střední množství, hlavně s heparansulfátem	Nosné síť parenchymu vých orgánů
IV.	Bazální membrána	Tenké amorfní membrány, žádná vlákna	Endotelové, epitelové, svalové a Schwannovy buňky	s heparansulfátem	Podpora epitelu, endotelu, filtrace
V.	Placenta a plodové obaly	Není ještě prokázáno			

Biosyntéza kolagenu

Jak bylo uvedeno, kolagen je syntetizován celou řadou buněk. Hlavní aminokyseliny pro jeho tvorbu jsou: glycin (33,5%), prolin (12%) a hydroxyprolin (10%). Dvě aminokyseliny typické pro kolagen - hydroxyprolin a hydroxylysin vznikají hydroxylací prolinu a lysinu, které jsou již zabudovány ve vznikajícím polypeptidu v GER. Základní proteinovou jednotkou kolagenu je molekula tropokolagenu, dlouhá 280 nm a silná 1,5 nm, tvořená třemi spirálovitě stočenými polypeptidovými řetězci. Rozdílnost v chemické stavbě jednotlivých řetězců je odpovědná za odlišné typy vznikajících kolagenů. Molekuly tropokolagenu polymerují do lineární protofibrily, několik protofibril se sdružuje v kolagenní mikrofibrilu o průměru 20-100 nm. Vznik mikrofibrily je závislý na vytvoření vodíkových můstků a hydrofobních interakcí mezi sousedními protofibrilami. Tento proces katalyzuje lysyl-oxyláza. Z mikrofibril se skládají kolagenní fibrily o průměru 0,3 - 2 μm, svazky kolagenních fibril tvoří kolagenní vlákno - fibra collagena o tloušťce 5-15 μm a "nekonečné" délce. Kolagenní vlákno je příčně žíhané, střídají se zde tmavé a světlé proužky s periodicitou 64 nm. Žíhání je způsobeno uspořádáním molekul tropokolagenu v sousedních protofibrilách.

Tmavé proužky se více barví, protože mají více volných chemických skupin, které reagují s barvivem. Světlé proužky mají těchto skupin méně. U kolagenu I.,II.,III. se tvoří mikrofibrily a fibrily; jsou označovány jako intersticiální kolageny a odlišují se jako skupina od kolagenů typů IV. a V., které fibrily netvoří. Kolagen II. tvoří fibrily, ale nikoli vlákna.

Jednotlivá stadia syntézy kolagenu:

1. Syntéza polypeptidových řetězců v ribosomech endoplazmatického retikula. Vznikající řetězce vnikají do cisteren retikula.
2. Hydroxylace prolinu a lysinu probíhá po inkorporaci těchto aminokyselin do polypeptidových řetězců. Hydroxylace začíná při určité minimální délce peptidových řetězců v době, kdy jsou ještě vázány na ribosomy.
3. V cisternách endoplazmatického retikula se stáčí vždy 3 řetězce do molekuly prokolagenu (existují různé typy řetězců, v jedné molekule tropokolagenu jsou obvykle dva řetězce identické a jeden odlišný – α_1 a α_2), která putuje v transportním váčku do GA, kde probíhá
4. glykosylace (navázání glykosaminoglykanů) hydroxylysinu. Odlišné kolageny mají různé množství sacharidů (galaktózy nebo glykosylgalaktózy) navázaných na hydroxylysin.
5. Každý řetězec je syntetizován s aminoskupinou na jednom a karboxyskupinou na druhém konci. Koncové peptidy s navázanými skupinami nazýváme koncové nebo terminální či registrační peptidy. Pravděpodobně zajišťují, že se příslušný řetězec začlení do molekuly prokolagenu ve správné pozici. Dále zajišťují vlastnosti vzniklého prokolagenu: rozpustnost a neschopnost polymerovat uvnitř buňky. Prokolagen je obalen membránou v Golgiho komplexu a transportován z buňky v podobě sekreční vezikuly přes buněčnou plazmalemnu.
6. V extracelulárním prostředí odštěpují specifické proteázy (prokolagen-peptidázy) registrační peptidy a uvolněný prokolagen se mění v molekulu tropokolagenu - nerozpustnou a schopnou polymerovat v protofibrilu. Hydroxyprolin tvoří vodíkové můstky mezi řetězci a přispívá tak ke stabilitě trojřoubovice tropokolagenu.
7. U kolagenu I. a III. fibrily spontánně agregují a tvoří vlákna. Při agregaci tropokolagenu, tvorbě fibril a vláken, mají velký význam strukturální proteoglykany a glykoproteiny v matrix.

*protos (ř) - první
fibrilla (l)- vlákénko*

8. Struktura fibrily je zesílena kovalentními vazbami mezi molekulami tropokolagenu. Proces tvorby těchto vazeb je katalyzován lysyl-oxydázou.

Syntéza kolagenu zahrnuje kaskádu jedinečných biochemických reakcí, vedoucích k tvorbě polypeptidu prokolagenu. Všechny tyto reakce jsou rozhodující pro stavbu a funkci normálního zralého kolagenu. Vyžadují množství rozličných enzymů a kofaktorů, z nichž každý je specifický pro příslušnou etapu tvorby konečného produktu. Protože existuje tolik stupňů biosyntézy kolagenu, je mnoho možností, kdy může být proces přerušen nebo změněn např. vadou enzymů nebo chorobnými (např. infekčními) vlivy. Velký význam má také dostatečný přívod kyslíku a vitamin C.

Degradace kolagenu

Specifický enzym **kolagenáza** rozštěpí kolagen na dvě části a ty jsou pak odbourány nespecifickými proteázami.

Kolagenní vlákna (*fibrae collagenae*) jsou *in vivo* bezbarvá, při velkém nakupení (šlacha, aponeuróza) mají bělavou barvu. Jsou nerozpustná ve vodě, bobtnají ve zředěných kyselinách, v silných se rozpouštějí. Varem dávají kliš. Na histologických řezech se barví acidofilně, např. eozínem růžově. Selektivně se barví Siriovou červení červeně, v Malloryho trichromu modře (anilinovou modří), zeleně v Massonově trichromu (světlá zeleň). Kolagenní vlákna jsou velmi pevná, v tahu pevnější než ocel, a pružná, nikoli elastická.

Tloušťka kolagenní fibrily se pohybuje kolem 75 nm, tloušťka vlákna je závislá na množství fibril, které ho tvoří. V některých oblastech jsou kolagenní vlákna uspořádána do svazků.

10.2.2.2.2. Retikulární vlákna (*fibrae reticulini*)

Tato vlákna jsou velmi tenká, v průměru 0,5-2 μm tlustá, větví se v síť. V přehledných barveních, např. hematoxylin-eozinem nejsou viditelná, ale dají se dobře znázornit impregnací solemi stříbra a PAS reakcí. Argyrofilii a PAS pozitivitu podmiňují glykosaminoglykany asociované na vlákna. Zatímco kolagen váže 1% hexos, retikulární vlákno jich váže 6-12%. Na stavbě retikulárního vlákna se podílí především kolagen III. s malým příspěvkem ostatních kolagenů, dále glykoproteiny a proteoglykany, které kolagen obklopují. Retikulární vlákno je složeno z kolagenních fibril, tlustých v průměru 45 nm (ve srovnání s kolagenními vlákny, kde se tloušťka fibril pohybuje kolem 80 nm). Zatímco povrch kolagenních vláken je hladký, retikulární vlákna jsou obalena již popsanými sacharidovými složkami. Vzhledem k tomu, že podstatou retikulárního vlákna je protein kolagen, i retikulární vlákno je příčně žíhané s periodicitou 64 nm. Retikulární vlákna jsou hojná v hladkém svalu, endokrinních žlázách, endoneuriu a hemopoetických orgánech - kostní dřeni, slezině, lymfatické uzlině, kde tvoří nosné síť. Vzhledem k malé tloušťce a řídkému uspořádání se vyskytují v orgánech, které mění značně objem a tvar - ve stěně arterií, v uteru, ve slezině, ve stěně střev. Během embryogenezy, zánětlivých procesů a hojení ran se tvoří nejprve retikulární vlákna, která jsou později nahrazena vlákny kolagenními. Dříve se považovalo retikulární vlákno za nezralé vlákno kolagenní. Tato domněnka byla vyvrácena, protože retikulární vlákno má jiné charakteristické biochemické, funkční, morfologické i patologické vlastnosti.

10.2.2.2.3. Elastická vlákna (*fibrae elastini*)

Tato vlákna jsou v pojivové tkáni tenčí a napjatější než vlákna kolagenní, která mají vlnitější průběh. Elastická vlákna se větví a navzájem spojují, tvoří nepravidelné síť. *In vivo* mají žlutou barvu. Elastická vlákna jsou velmi pružná, schopná prodloužit se o 150% své délky. Tato pružnost je využita např. ve vaskulárním systému (elastika ve stěně cév). Při přehledném barvení histologických řezů, např. hematoxylin-eozinem se barví velmi špatně nebo se nebarví. Selektivně lze úspěšně znázornit rezorcín-fuchsinem, orceinem či aldehyd fuchsinem. Studium v elektronovém mikroskopu bylo zjištěno, že elastické vlákno se skládá ze dvou částí, centrální amorfni části - elastinu a 14ti povrchových tubulózni mikrofibril. Mikrofibrily se objevují dříve a obklopují prostor, který se postupně zaplňuje elastinem. Mikrofibrily se skládají ze strukturálních glykoproteinů. Elastin je syntetizován fibroblasty v kůži a šlachách, hladkými svalovými buňkami ve stěně arterií a chondroblasty v chrupavce. Z buňky je elastin vylučován jako proelastin, globulární molekula, která polymeruje a tvoří amorfni, kaučukovitý glykoprotein - elastin. Z uvedeného vyplývá, že mladá vlákna jsou tvořena téměř výhradně mikrofibrilami, u zralejších přibývá amorfniho elastinu, u zralých pak elastin výrazně převládá. Elastin je vývojově mladší než kolagen a je mnohem odolnější vůči kyselinám a zásadám a zcela odolný vůči varu. Rezistence elastinu vyplývá z jeho struktury, stabilizované hydrofobními interakcemi mezi nepolárními peptidovými řetězci. Elastin je rozkládán pepsinem při pH 2 a pankreatickou elastázou.

Aminokyseliny, které se hlavně vyskytují v elastinu jsou glycin a prolin, od kolagenu se liší vyšším obsahem valinu a alaninu, malým množstvím hydroxyprolinu a úplnou absencí hydroxylysinu. V elastinu se vyskytují dvě neobvyklé molekuly (vzniklé kondensací lysinů) - dezmo-

rete (l) - síť
reticularis (l) - síťo vitý

sin a izodezmosin, které mají význam pro vytvoření kovalentních vazeb. Molekuly elastinu jsou navzájem propojeny zkříženými vazbami a tvoří rozsáhlou síť. Protože každá molekula elastinu v síti se může natáhnout a smrštit jako spirála, celá síť se může natahovat a stahovat jako pás gumy.

Elastin se také vyskytuje v nefibrilární formě, tvoří fenestrované membrány (membranae elastini fenestratae) ve stěně cév.

10.2.2.3. Matrix

je sekrečním produktem pojivových buněk. Označujeme ji také jako základní amorfní mezibuněčnou hmotu, ve které leží vlákna i buňky. Je bezbarvá, průsvitná a homogenní, různě viskózní. Působí jako mazadlo a také jako bariéra pro vstup cizorodých látek do organismu. Studovat matrix v histologických preparátech je velmi obtížné vzhledem k vysokému obsahu vázané vody. Během fixace a zvláště odvodnění dochází k zrnitému vysrážení jednotlivých komponent. Matrix je slabě PAS pozitivní (obsah cukrů) a metachromatická. Obsahuje dvě základní složky - **glykosaminoglykany** a **strukturální glykoproteiny**.

10.2.2.3.1. Glykosaminoglykany

jsou lineární polysacharidy, ve kterých se charakteristicky opakují disacharidové jednotky, tvořené kyselinou uronovou a hexosaminem. Původně byl užíván termín kyselý mukopolysacharid k označení skupiny kyselých polysacharidů, bohatých na hexosaminy, nyní užíváme termín glykosaminoglykany. Kyselina uronová se vyskytuje buď jako kyselina glukuronová nebo jako kyselina iduronová. Z hexosaminů se zde vyskytují glukosamin nebo galaktosamin. S výjimkou kyseliny hyaluronové jsou glykosaminoglykany sulfonované a vázané na vlákno proteinu - proteinové jádro. Glykosaminoglykan navázaný na protein vytváří molekulu proteoglykanu. Proteoglykan je trojrozměrná struktura podobná kartáčku na zkumavky, kde osu tvoří proteinové jádro a štětiny jsou jednotlivě navázané glykosaminoglykany. V chrupavce se molekuly proteoglykanů váží pomocí kloubního proteinu na řetězec kyseliny hyaluronové a tvoří tak rozsáhlé proteoglykanové agregáty. Většinou jsou proteoglykany silně hydrofilní a chovají se jako polyanionty, vzhledem k nadbytku hydroxylových, karboxylových a sulfátových skupin v sacharidové části. V proteoglykanech převládá sacharidová část, tvoří 80-90% této makromolekuly.

Z předcházejícího vyplývá, že proteoglykany mohou vázat velké množství kationtů (obvykle Na^+) v elektrostatických (iontových) vazbách a jsou většinou intenzivně hydratované s mohutnou vrstvou vody, která molekulu obklopuje. Když jsou molekuly proteoglykanů plně hydratované, zaujmají mnohem větší objem než v nehydratované formě.

Hlavní proteoglykany obsahují proteinové jádro s navázanými glykosaminoglykany. Jsou to (Tab. č.3.)

Tabulka č. 3. **Typy, stavba a distribuce glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové**

Glykosaminoglykan	Opakující se disacharidy		Distribuce	Interakce s kolagenem
	kys. hexuronová	hexosamin		
Kys. hyaluronová	Kys. glukuronová	Glukosamin	Pupečník, synoviální tek., sklivec, chrupavka	-
Chondroitin-4-sulfát	Kys. glukuronová	Galaktosamin	Chrupavka, kost, rohovka, kůže aorta	Kolagen II.
Chondroitin-6-sulfát	Kys. glukuronová	Galaktosamin	Chrupavka, kůže, pupečník, aorta (média)	Kolagen II.
Dermatan sulfát	Kys. iduronová nebo glukuronová	Galaktosamin	Šlacha, kůže, aorta (adventicie)	Kolagen I.
Heparan sulfát	Kys. glukuronová nebo iduronová	Galaktosamin	Játra, plíce, aorta bazální lamina	Kolagen III. Kolagen IV.
Keratan sulfát rohovky	Galaktosa	Galaktosamin	Rohovka	-
Keratan sulfát kosterní	Galaktosa	Glukosamin	Chrupavka, nucleus pulposus, annulus fibrosus	-

Z tabulky vyplývá chemická skladba a distribuce glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové ve tkáních a orgánech.

Proteoglykany jsou vázány na kolagen elektrostatickými vazbami mezi kyselými skupinami proteoglykanů a bazickými aminoskupinami kolagenu.

Syntéza proteoglykanů začíná na GER syntézou proteinové složky. Glykosylace (navázání glykosaminoglykanů) proteinů je zahájena také v retikulu, ale dokončuje se v GA, kde probíhá také sulfatace.

Odbourávání proteoglykanů závisí na buněčném typu a na přítomnosti rozličných lyzozomálních enzymů. Obměna těchto komponent je rychlá (2-4 dny pro kys. hyaluronovou, 7-10 dní pro sulfonované proteoglykany). Porucha degradace glykosaminoglykanů a jejich následná akumulace ve tkáních může nastat například při nedostatku lyzozomálních enzymů.

Funkce: Glykosaminoglykany mají lubrikační (mazací) funkci, zajišťují viskozitu matrix. Jejich hlavní funkce je ale strukturální. Váží se na kolagenní vlákna a tvoří tak stavební jednotu mezi-buněčné matrix. Vzhledem k vysoké viskozitě, představuje matrix významnou bariéru proti průniku cizorodých částic, zejména bakterií. Bakterie, které tvoří hyaluronidázu (enzym hydrolyzující kyselinu hyaluronovou a ostatní glykosaminoglykany) mají velkou invazivní schopnost, protože snižují viskozitu pojivové tkáně.

10.2.2.3.2. Strukturální glykoproteiny

Molekula glykoproteinu obsahuje proteinovou část, na kterou jsou vázány sacharidy. Proteinová část, na rozdíl od proteoglykanů, obvykle převládá.

Glykoproteiny většinou neobsahují lineární polysacharidy tvořené disacharidy a hexosaminy. Polysacharidová část se většinou větví. Strukturální glykoproteiny byly popsány již před řadou let, ale teprve v nedávné době byl prokázán jejich biologický význam. Glykoproteiny umožňují interakci dospělých i embryonálních buněk, zajišťují adhezivitu buněk k jejich substrátu.

Fibronektin je glykoprotein syntetizovaný fibroblasty a některými epitelovými buňkami. Fibronektin má schopnost vázat buňky, kolagen a glykosaminoglykany navzájem. Vzniklé vazby zajišťují normální adhezi buněk a jejich migraci.

Laminin je rozsáhlá molekula glykoproteinu v bazální lamině, kde zajišťuje adhezi epitelových buněk k lamina basalis.

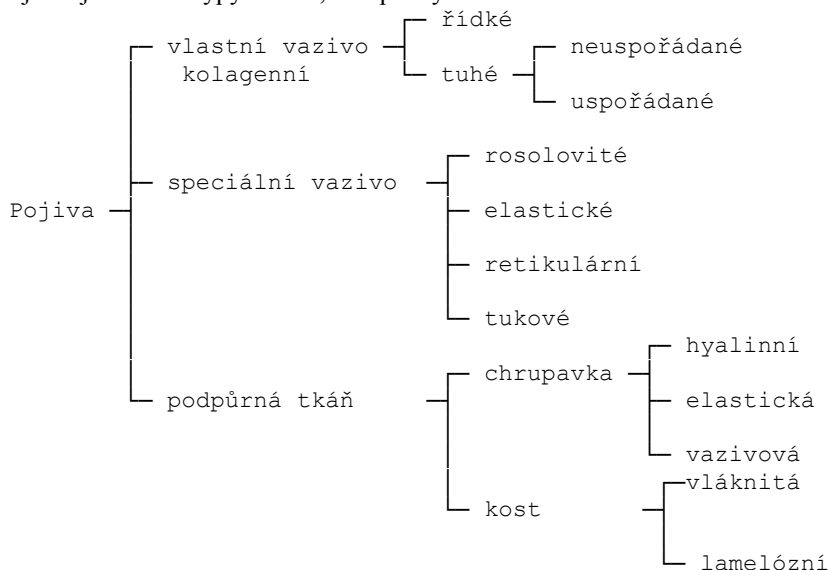
Chondronektin zajišťuje v chrupavce adhezi chondrocytů ke kolagenu II.

V matrix pojivové tkáně je obsaženo určité množství tkáňového moku, které se svým obsahem iontů a difuzibilních substancí podobá krevní plazmě. Obsahuje také malé procento plazmatických bílkovin o malé molekulové váze, které pronikají stěnou kapiláry v závislosti na hydrostatickém tlaku. V normálním stavu je množství tkáňového moku velmi nízké, zvyšuje se při tvorbě otoků.

Z uvedeného vyplývá, že matrix pojivové tkáně má vysoce organizovanou stavbu a voda v ní obsažená je většinou vázaná. Vazby mezi jednotlivými vlastními komponentami matrix i jejich vazby na buňky a vlákna zajišťují charakteristickou konzistenci jednotlivých pojivových tkání.

10.2.3. Typy pojivové tkáně

Podle zastoupení a charakteru jednotlivých komponent pojivové tkáně: buněk, vláken a matrix rozlišujeme jednotlivé typy vaziva, chrupavky a kosti.



10.2.3.1. Mezenchymové vazivo

je embryonální tkáň a bylo popsáno v úvodu kapitoly.

10.2.3.2. Rosolovité vazivo

Tento typ tvoří přechod mezi tkání embryonální a řídkým kolagenním vazivem. Najdeme ho v pupečníku jako Whartonův rosol a v pulpě zubu. Kromě hvězdicovitých fibroblastů zde nalezneme makrofágy a lymfoidní buňky. Vlákniitou složku tvoří řídké, nepravidelně probíhající kolagenní fibrily, ojedinělá retikulární a elastická vlákna. Zcela průkazně převládá amorfni matrix rosolovité konsistence, jejíž hlavní komponentou je kyselina hyaluronová.

10.2.3.3. Kolagenní vazivo - textus conjunctivus fibrosus

10.2.3.3.1. Kolagenní vazivo řídké, intersticiální.

V tomto vazivu převládá také viskózní amorfni matrix nad vlákniitou složkou. Buňky jsou bohatě zastoupeny jak co do množství, tak druhů. Kromě četných fibroblastů a makrofágů jsou zde zastoupeny všechny druhy vazivových buněk. Z vlákniité složky jsou zastoupena kolagenní i elastická vlákna, nejméně je vláken retikulárních. Řídké vazivo je značně pružné, nepřilíší odolné na tlak. Je hustě vaskularizované. Vyplňuje prostory mezi jednotlivými orgány, mezery mezi tkáněmi. Tvoří např. vrstvu pod epitelem, vyplňuje prostory mezi svalovými vlákny a buňkami. Vytváří vyhovující prostředí pro průběh krevních a lymfatických cév a nervů. Tvoří papilární vrstvu dermis a hypoderm, je obsaženo v serózních blánách peritoneálních a pleurálních, ve žlázách, je součástí sliznice a podslizniční vrstvy dutých orgánů.

10.2.3.3.2. Kolagenní vazivo tuhé

Obsahuje stejné komponenty jako řídké, ale v jiném poměru. Nejvíce je kolagenních vláken, která tvoří silné svazky. Matrix je mnohem méně a méně je i buněk, vyskytují se většinou jen fibroblasty. Toto vazivo je méně pružné, ale je mnohem odolnější na tlak a tah. Vyskytuje se ve dvou formách:

A) Tuhé kolagenní vazivo neuspořádané

V tomto typu vaziva probíhají svazky kolagenních vláken všemi směry a tvoří trojrozměrnou síť. Taková tkáň odolává působení tlaku i tahu ve všech směrech. Nalezneme ho v pars reticularis corii v kůži, v podslizniční vrstvě zažívacího traktu a ve vazivových pouzdrech některých orgánů (slezina, lymfatická uzlina, játra).

B) Tuhé kolagenní vazivo uspořádané

Vlákna v tomto vazivu jsou velmi pravidelně uspořádaná podle směru síly, která na ně působí. Šlacha, připojující kosterní sval ke kosti, je příkladem uspořádaného tuhého vaziva. Makroskopicky má bílou barvu a lesklý povrch. Mikroskopicky se skládá z primárních svazků kolagenních vláken, oddělených malým množstvím matrix. Na vlákních leží dlouhé, štíhlé, protáhlé fibrocyty, jejichž dlouhá osa probíhá paralelně s vlákny. Jádra buněk jsou větvenovitá, tmavá. Hematoxylin-eozínem znázorníme cytoplazmu fibrocytů velmi těžko, protože se barví stejně jako kolagenní vlákna, která na buňku těsně naléhají. Primární svazky kolagenu se sdružují ve skupiny, sekundární svazky, které jsou obklopeny řídkým kolagenním vazivem. Řídkým vazivem probíhají cévy a nervy. Zevně je celá šlacha obalena pochvou z tuhého kolagenního vaziva. Některé šlachy mají dvouvrstevnou pochvu a oba její listy jsou směrem do dutiny, kterou uzavírají, kryty plochým epitelem mezenchymového původu (mezotel). Jeden list je fixován k šlaše, druhý k okolním tkáním. Dutina mezi oběma vrstvami je vyplněna synoviální tekutinou, která obsahuje vodu, proteiny, glykosaminoglykany, glykoproteiny a ionty. Má mazací funkci a umožňuje klouzavý pohyb šlachy bez tření.

10.2.3.4. Elastické vazivo - textus conjunctivus elasticus

Elastické vazivo tvoří svazky silných paralelních elastických vláken. Každý svazek obklopuje malé množství řídkého kolagenního vaziva. Oploštělé fibrocyty (podobné těm ve šlaše) leží mezi elastickými vlákny. Elastické vazivo je velmi pružné a má žlutou barvu. Tvoří ligamenta flava na páteři, ligamentum vocale, a lig. suspensorium penis. Elastická vlákna jsou přimíchána i do jiných vaziv, kterým dodávají pružnost (např. kůže). Elastické membrány zajišťují pružnost velkých arterií.

10.2.3.5. Retikulární vazivo - textus reticularis

Tato tkáň je specializovaný typ řídkého vaziva. Tvoří ji retikulární vlákna, která mají ultrastrukturu podobnou kolagenním vláknům. Netvoří svazky ani vlákna, zůstávají izolovaná a větví se, tvoří síť. K vláknům jsou připoutány retikulární buňky, které syntetizují vlákna i matrix. Vlákna i buňky jsou navzájem propojeny a tvoří nosnou síť lymfatických orgánů - sleziny, lymfatické uzliny a hemopoetické kostní dřeně. Touto sítí pak protéká krev nebo lymfa. (Viz Lymfatický systém str. 107)

10.2.3.6. Tukové vazivo - textus adiposus

*adeps (l) - tuk
adipatus (l) - tukový*

Tuková tkáň je speciální typ pojiva, ve kterém převládají buňky, adipocyty. Adipocyty najdeme roztroušené v jiném vazivu nebo tvoří rozsáhlé agregáty (tzv. tukovou tkáň) rozptýlenou po celém těle (např. tukový polštář v podkoží). Tuková tkáň je jedna z nejrozšířenějších, u muže tvoří 15-20 %, u ženy 20-25 % celkové váhy těla.

Tuk je největším zdrojem energie, nejefektivněji skladované ve formě triacylglycerolů. Dalším zdrojem energie je glykogen v játrech a kosterním svalu. Triglyceridy (triacylglyceroly) mají ale nižší hmotnost a vyšší kalorickou hodnotu (9,3 kcal/g) než glykogen (4,1 kcal/g). Tuk je v neustálé přeměně a je citlivý na nervové a hormonální stimuly.

Podkožní vrstva tuku pomáhá formovat povrch těla, zatímco zásoby ve formě polštářů na plochách nohou a dlaních mají mechanický význam - adsorbují otřezy při nárazech. Tuk špatně vede teplo a proto funguje jako tepelný izolátor těla. Vyplňuje prostory mezi sousedními orgány a některé orgány fixuje v poloze a mechanicky chrání (např. tukové pouzdro ledviny).

Jsou známé dva typy tukové tkáně, lišící se typem buněk, lokalizací a barvou.

Běžnější je bílý (žlutý) univakuolární typ. Je tvořen buňkami, které na vrcholu svého vývoje obsahují pouze jednu velkou centrální kapénku tuku. Hnědý, multivakuolární typ tvoří buňky, které mají mnoho tukových kapének a mnoho mitochondrií (ty způsobují hnědé zabarvení tkáně). Oba typy tkáně jsou bohatě prokrvené.

(POZOR: Tukové vakuoly nejsou vakuoly v běžném smyslu, neboť tuková kapénka není od okolní cytoplazmy oddělena membránou!!)

10.2.3.6.1. Univakuolární typ

Barva této tkáně se pohybuje od bílé po žlutou, v závislosti na dietě (karoteny působí na zbarvení do žluta). U dospělých se vyskytuje výhradně tento typ tukové tkáně. Nalézá se téměř všude v lidském těle mimo oční víčka, penis, scrotum a ušní boltec. Distribuce a množství tukových zásob závisí na věku a pohlaví. U novorozence je podkožní vrstva tuku na celém těle stejná. S rostoucím věkem se distribuuje do různých partií těla více nebo méně. Rozložení tukové tkáně ovlivňují pohlavní hormony a adrenokortikotropní hormon, kontrolují akumulaci tuku a odpovídají za mužský a ženský typ těla.

10.2.3.6.1.1. Histologická stavba univakuolární buňky

Izolovaná buňka má kulatý, ve tkáni polyedrický tvar. Její velikost se pohybuje od 50 do 150 μm v průměru. Kapénky tuku se rozpouštějí v alkoholu a xylolu, kterých používáme k přípravě běžných histologických preparátů a proto nalézáme tukovou buňku jako prstýnek cytoplazmy kolem prázdné vakuoly, ze které byl vyplaven tuk. Tuková kapénka zatlačuje jádro na periferii, cytoplazma, která jej obklopuje, obsahuje GA, filamenta a oválné mitochondrie, málo vyvinuté GER a volné ribosomy. Cytoplazma obklopující tukovou kapku obsahuje také váčky hladkého endoplazmatického retikula, ojedinělé mikrotubuly a početné pinocytární měchýřky. V elektro-nogramu vidíme, že každá buňka obsahuje kromě jedné velké kapénky ještě několik malých kapének. Na plazmalemmu každé buňky naléhá zevně bazální lamina.

Bílé tukové vazivo je rozděleno vmezeřeným řídkým vazivem na nepravé, neúplné lalůčky. Vmezeřené vazivo je bohatě vaskularizované a chová síť nervových vláken. Retikulární vlákna tvoří síť, ve které jsou tukové buňky zavěšené. Přestože krevní kapiláry nejsou vždy dobře patrné, je jejich objem v poměru k objemu cytoplazmy tukových buněk větší než např. v kosterním svalu.

10.2.3.6.1.2. Histofyziologie

Lipidy jsou uloženy v tukových buňkách ve formě triacylglycerolů tj. esterů mastných kyselin a glycerolu. Mastné kyseliny, skladované v adipocytech mají svůj původ v:

- 1) tucích v potravě. Vstřebaný tuk přichází do tkáně v podobě chylomikronů.
- 2) z triacylglycerolů syntetizovaných v játrech, jsou transportovány do tukové tkáně ve formě lipoproteinů velmi nízké hustoty.

3) syntézou volných mastných kyselin a glycerolu z glukózy do formy triacylglycerolů přímo v tukových buňkách.

ad 1) chylomikrony jsou částice v průměru do 3 μm . Vznikají v enterocytech (buňkách střevního epitelu) a jsou transportovány krevní plazmou a mezenterální lymfou. Obsahují centrální jádro z triacylglycerolů a malé množství esterů cholesterolu. Jádro je obklopené jednou vrstvou alipoproteinů, cholesterolu a fosfolipidů.

ad 2) Lipoproteiny velmi nízké hustoty mají poměrně více lipidů v povrchové vrstvě, protože jsou menší (velký povrch k malému objemu), mají odlišné alipoproteiny a obsahují více esterů mastných kyselin v poměru k triacylglycerolům než chilomikra. Chilomikra a lipoproteiny jsou štěpeny v tukové tkáni na lumenální povrchu krevních kapilár lipoproteinovou lipázou, kterou syntetizují adipocyty. Mechanismus přestupu uvolněných mastných kyselin z kapiláry do adipocytu není zcela objasněn. Mastné kyseliny musí projít následujícími vrstvami - endotelem kapiláry, bazální laminou kapiláry, matrix vaziva, bazální laminou adipocytu a plazmalemmou adipocytu. Cytoplazmou putují k tukové kapénce pomocí nosných proteinů.

ad 3) Mastné kyseliny reagují s glycerofosfátem, meziproduktem metabolismu glukózy, za vzniku triacylglycerolu, který je pak uložen také do tukových kapének. Mitochondrie a hladké endoplazmatické retikulum jsou orgány velmi aktivně zapojené do procesů ukládání lipidů.

Tukové buňky mohou syntetizovat mastné kyseliny z glukózy v procesu řízeném inzulínem. Inzulín také stimuluje ukládání glukózy do tukových buněk tak, že podporuje tvorbu lipoproteinové lipázy. Uložené lipidy jsou uvolňovány z adipocytů ve formě mastných kyselin a glycerolu do krve pod vlivem nervových stimulů a hormonů. Mastné kyseliny putují v krvi navázané na albuminy plazmy do různých tkání. Více rozpustný glycerol zůstává volný a putuje do jater, kde je dále zpracován. Při nervové stimulaci se uplatňuje sympaticus s mediátorem noradrenalinem. Z hormonů ovlivňujících metabolismus lipidů si vyjmenujeme: glukokortikoidy, ACTH, STH, LTH, inzulín a hormony štítné žlázy.

Mobilizace lipidů neprobíhá v tukové tkáni rovnoměrně ve všech oblastech těla. Zásoby v podkoží, retroperitoneu a mezenteriu jsou mobilizovány nejdříve. Tam, kde má tuková tkáň i jiný význam než jako zdroj energie, dochází k mobilizaci až po dlouhodobém hladovění (plošky nohou, dlaně, retroorbitální polštář a pod.).

10.2.3.6.1.3. Histogeneza

Tuková buňka se vyvíjí z buňky mezenchymové přes stádium lipoblastu. Lipoblast se podobá fibroblastu, ale má schopnost shromažďovat ve své cytoplazmě tuk. Tukové kapénky zůstávají zpočátku izolované, ale záhy splývají a tvoří jednu velkou vakuolu, charakteristickou pro univakuolární typ. Když lipoblasty nebo nezralé tukové buňky obsahují více než jednu tukovou kapénku, říkáme, že jsou v multivezikulárním stádiu.

Novorozeneček, jako jeden z mála savců, má již v tukovém vazivu tuk. Hromadění tuku v buňkách začíná ve 30. týdnu intrauterinního života. Po narození je tvorba nových tukových buněk lokalizována do oblastí podél malých krevních cév, kde se stále nalézají nediferencované mezenchymální buňky. Počet tukových buněk lze zvýšit jen v krátkém postnatálním období. Tak se dá v časném dětství ovlivnit pozdější obezita. Obezita u dospělých může být způsobena zvyšováním množství tuku ve stejném počtu buněk - hypertrofická, u dětí také zvýšením počtu buněk - hyperplastická.

10.2.3.6.2. Hnědá, multivakuolární tuková tkáň

Zabarvení této tkáně je způsobeno vysokým obsahem mitochondrií v cytoplazmě adipocytů a hustou kapilární sítí ve vymezeném vazivu.

hiberno (l)- přezimují

Hnědý tuk se vyskytuje především u hibernantů (hibernační žláza) a to jen v určitých omezených oblastech, nejčastěji okolo ramenního kloubu a mezi lopatkami. U člověka se vyskytuje pouze v embryonálním, fetálním a novorozeneckém období. Po porodu rychle mizí. V prvních měsících má význam pro termoregulaci. Na rozdíl od hibernantů se u novorozence vyskytuje na mnoha místech těla.

10.2.3.6.2.1. Histologická stavba multivakuolární tukové buňky

Hnědá tuková buňka má polygonální tvar, je menší než buňka univakuolárního typu. V poměru k objemu tuku má více cytoplazmy. Tukových kapek je více a jsou různé veliké. Kulaté jádro je uloženo centrálně. Cytoplazma obsahuje četné velké mitochondrie s tubulárními kristami a váčky hladkého endoplazmatického retikula.

Vyvíjí se diferenciací mezenchymové buňky. Uspořádáním buněk kolem krevních kapilár připomíná tato tkáň endokrinní žlázu. Buňky tvoří lalůčky oddělené větším množstvím vmezeřeného vaziva, než v bílém tuku.

10.2.3.6.2.2. Histofysiologie

Hnědá tuková tkáň má význam pro termoregulaci. Je-li organismus vystaven působení chladu, dojde k podráždění nervů, uvolnění noradrenalinu, který aktivuje hormonsenzitivní lipázu v tukových buňkách. Uvolněný enzym rozloží triglyceridy na mastné kyseliny a glycerol. Při reakci se spotřebovává více kyslíku a uvolňuje se teplo. V zahřáté tkáni se zahřívá krev, která tudý proudí. Tvorba tepla se zvyšuje, protože stimulované mitochondrie odpojují proces oxidativní fosforylace (tvorba ATP) a veškerá uvolněná chemická energie se mění na teplo. Když skončí stimulace, mitochondrie se vrací ke své původní činnosti. Ohřátá krev cirkuluje a ohřívá celý organismus.

10.2.4. Vlivy působící na metabolismus vaziva

1) Hormony. Kortisol a hydrokortison inhibují syntézu pojivových vláken. Adrenokortikotropní hormon stimuluje produkci kortisolu, má tedy stejný účinek jako oba předcházející hormony. Zmírňuje průběh zánětlivého procesu, působí přímo proti buňkám plazmatickým a lymfocytům. Nedostatek hormonů štítné žlázy (hypothyreoidismus) vede k akumulaci glykosaminoglykanů ve vazivu, což je doprovázeno hromaděním volné vody ve tkáni (otok).

2) Faktory ve výživě. Nedostatek vitamínu C způsobuje generalizovanou degeneraci vaziva, fibroblasty produkují defektní kolagen. Kyselina askorbová je kofaktor pro hydroxylázu prolínu. Pro tvorbu normálního kolagenu je nutný dostatek kyslíku a železa, nezbytná je také dostatečná hladina vitaminů A a D.

Obnova kolagenu

Rychlost a kvalita obnovy kolagenu závisí na tkáni, ve které se nachází. Kolagen šlach se obnovuje velmi pomalu nebo se vůbec neobnovuje. Kolagen řídkého vaziva se obnovuje mnohem rychleji. Obnově kolagenu zabraňují některé zevní vlivy, např. přítomnost mikroorganismů z rodu *Clostridium*, které produkují kolagenázu.

10.3. Chrupavka – cartilago, textus cartilagineus

Chrupavka je specializovaný typ pojivové tkáně s tuhou matrix. Matrix je pružná a nejodolnější vůči působení tlaku, aniž dochází ke změně jejího tvaru. Hlavní funkcí chrupavky je podpora měkkých tkání. Pokrývá kloubní plochy, její povrch je zde hladký a klouzavý, a tak brání abrazi třecích ploch. Je pružná, tedy schopná vyrovnávat otřesy a nárazy např. při skákání či nárazu. Tvoří modely dlouhých kostí během jejich vývoje před i po narození.

10.3.1. Stavba chrupavky

chondros (ř) - chrupavka

Jako každé pojivo, tak i chrupavka se skládá z buněk - chondrocytů a mezibuněčné hmoty - vláken a matrix. Vlákna i matrix jsou syntetizovány chondroblasty. Chondrocyty jsou uloženy v matrix v komůrkách - lakunách. Matrix chrupavky obsahuje tyto makromolekuly: kolagen, kys. hyaluronovou, proteoglykany a malé množství glykoproteinů. V jednom z typů chrupavky (elastické) je nadto velké množství elastinu. Ačkoli kolagen a elastin jsou pružné bílkoviny, má chrupavka tuhou konsistenci. Tato tuhost vyplývá z elektrostatických vazeb mezi kolagenními fibrilami a glykosaminoglykany, jež jsou součástí proteoglykanů matrix, dále z vazby vody k negativně nabitým řetězcům glykosaminoglykanů, které volně vlají z proteinového jádra proteoglykanů. Pokusně bylo dokázáno, že po uvolnění vody z chrupavky, působením příslušného enzymu, dojde ke snížení pevnosti i pružnosti (turgoru) chrupavky. Ztráta turgoru je způsobena natrávením proteoglykanů (proteinového jádra) s následným rozpadem řetězců glykosaminoglykanů. V závislosti na odlišných funkčních požadavcích, vyvíjí se tři typy chrupavky. Každý druh má své odchylky ve složení matrix.

10.3.2. Hyalinní chrupavka - textus cartilagineus hyalinus

(h)yalinos(ř) - sklovitý

Hyalinní chrupavka je nejběžnější forma, má v matrix nejvíce kolagenu II. Elastická chrupavka má v matrix kromě kolagenu II. také elastická vlákna. Vazivová chrupavka má v matrix hustou síť vláken kolagenu I a tudíž je velmi pevná a odolná vůči tlaku. Všechny typy chrupavek jsou bezcévné tkáně. Jsou vyživované difúzí z kapilár přilehlého kolagenního vaziva (perichondria) nebo ze synoviální tekutiny kloubní dutiny. Některé cévy sice procházejí chrupavkou, ale nevyživují ji, pouze míří k jiným tkáním. Vzhledem k pomalému přísunu živin mají chondrocyty velmi nízkou mitotickou aktivitu. Chrupavka nemá ani lymfatické cévy ani nervy.

Perichondrium, tuhé kolagenní vazivo, obaluje chrupavku a spojuje ji s měkkými tkáněmi, které chrupavka podpírá. Perichondrium přivádí živiny a kyslík z krve avaskulární chrupavčité tkáni. Chrupavka zrající kloubní plochy nemá perichondrium a kyslík a živiny čerpá ze synoviální tekutiny.

Hyalinní chrupavka je nejrozšířenějším a nejprostudovanějším typem chrupavky. Čerstvá je modrobílá, sklovitá. U embrya tvoří téměř celou kostru, která je postupně nahrazena kostí. Mezi epifyzou a diafyzou dlouhých kostí tvoří ploténky epifyzární, ze kterých narůstá kost do délky, od narození do puberty. U dospělých pokrývá kloubní plochy pohyblivých kloubů, podílí se na stavbě stěny dýchacích cest (nos, larynx, trachea, bronchy), připojuje žebra ke sternu.

10.3.2.1. Chondrocyty - chondrocyti

Na periferii hyalinní chrupavky mají mladé chondrocyty protáhlý, oválný tvar s dlouhou osou probíhající paralelně s povrchem. Čím více dovnitř se zakulacují (10-30 μ m v průměru) a bývají ve skupinách do osmi buněk, jež vznikly mitosou jednoho chondrocytu. Proto tyto skupiny označujeme jako izogenetické (aggregationes isogenae chondrocytorum). Ve zralé tkáni mají přibližně kulovitý tvar, v epifyzárních ploténkách tvoří proliferující chondrocyty sloupce. Buňky a matrix chrupavky se během histologického zpracování sraší, což způsobí změnu tvaru chondrocytu a jeho vypadnutí z pouzdra. V živé tkáni vyplňují chondrocyty zcela své lakuny. Povrch buněk je, zvláště u mladých forem, zoubkovaný s protruzemi. Zvětšený povrch buňky usnadňuje výměnu látek mezi ní a okolním prostředím. Život buňky je na této výměně závislý, uvážíme-li její vzdálenost od cév. Zralé chondrocyty mají vyvinuté orgány pro proteosyntézu na export. Poměrně velké, světlé jádro, rozsáhlý Golgiho komplex a GER, četné mitochondrie. Syntetizují kolagen II, proteoglykany a chondronektin. V cytoplazmě najdeme také glykogen jako zásobu energie, což vysvětlíme opět vzdáleností buňky od zdroje živin - kapilár. Parciální tlak kyslíku v chrupavčité tkáni je nízký a proto chondrocyty metabolizují glukózu hlavně anaerobní glykolýzou za vzniku kyseliny mléčné. Protože výživa se děje pouze difúzí, je tloušťka chrupavky limitována. Průnik látek do tkáně umožňuje vázaná voda matrix. V chrupavce se volná voda vůbec nevyskytuje.

Funkce chondrocytů je řízena hormonálně. Růstový hormon a IGF I. (Insulin-like growth factor I.) zvyšují syntézu sulfonovaných glykosaminoglykanů, stejně působí thyroxin a testosteron. Naopak kortison, hydrokortison a estradiol syntézu snižují.

10.3.2.2. Mezibuněčná hmota - substantia intercellularis cartilaginea

Mezibuněčná hmota obsahuje 40% (suché váhy) kolagenu. V rutinních histologických preparátech v matrix kolagen nerozlišíme, protože je zde ve formě mikrofibril submikroskopických rozměrů, a kromě toho se barví stejně jako matrix. Mikrofibrily jeví periodicitu 64 nm, což není dobře patrné, protože je na ně navázáno velké množství proteoglykanů, jež **vlákná maskují**. V matrix je obsažen kolagen II. a proteoglykany, obsahující chondroitin-4-sulfát a keratansulfát. Kolem 200 těchto proteoglykanů je navázáno nekovalentní vazbou k dlouhé molekule kyseliny hyaluronové, spolu dohromady tvoří proteoglykanové agregáty, které se vážou na kolagen.

Svoji stavbou připomínají proteoglykany kartáček na zkumavky, kde proteinové jádro tvoří osu kartáče a radiální glykosaminoglykany štětiny. Agregáty mohou dosahovat délky až 4 μ m. Vysoký obsah vody navázané na negativní náboje glykosaminoglykanů působí jako tlumič nárazů nebo jako biomechanický chránič, což se uplatňuje především v kloubní chrupavce.

Glykoproteiny.

Chondronektin zajišťuje adhezi chondrocytů k matrix a ke kolagenu. Matrix bezprostředně obklopující chondrocyty obsahuje více glykosaminoglykanů a méně kolagenu. Tato periferní zóna se nazývá kapsulární nebo teritoriální matrix. Histochemicky je více bazofilní, více metachromatická a více PAS-pozitivní než ostatní interteritoriální matrix.

Perichondrium.

Kromě kloubních ploch chrupavek jsou všechny ostatní povrchy opatřeny vrstvou tuhého kolagenního vaziva - perichondriem, které je nezbytné pro růst a výživu chrupavky. Je bohaté na kolagen I. a obsahuje hojně fibroblastů. Buňky v hlubších vrstvách perichondria připomínají fibroblasty, ale jsou to chondroblasty, které se snadno diferencují v chondrocyty.

10.3.2.3. Histogeneza

Chrupavka se vyvíjí z mezenchymu. Mezenchymové buňky v dané oblasti zatahují výběžky, zakulacují se a prolifерují. Vytvářejí oblasti kondenzovaných buněk, které již nazýváme chondroblasty. Liší se od mezenchymových buněk nejen tvarem těla, ale i bazofilní cytoplazmou

peri (ř) - okolo

(hojně ribosomů). Syntetizují matrix, která odtlačuje chondroblasty od sebe. Diferenciace chrupavky probíhá od středu mezenchymového modelu (blastému) k povrchu. Zatímco centrálně uložené buňky mají již vyvinutou podobu chondrocytů, periferní buňky jsou typické chondroblasty. Zcela povrchové mezenchymové buňky se vyvíjejí v chondroblasty a fibroblasty perichondria.

10.3.2.4. Růst hyalinní chrupavky

Dělením již existujících chondrocytů narůstá chrupavka z centra, to je intersticiální růst. Diferenciací buněk perichondria narůstá po obvodu, to je apoziciční růst. V obou případech syntetizují vzniklé chondrocyty kolagenní vlákna a matrix. Opravdový růst neznamená tedy jen zvyšování počtu buněk. Intersticiální růst je méně významný, probíhá jen v časných stádiích vývoje chrupavky, kdy roste tkáňová masa zevnitř k povrchu. Intersticiální růst probíhá v epifyzárních ploténkách dlouhých kostí a v kloubních chrupavkách. V epifyzárních chrupavkách je nezbytný pro růst kosti do délky. Chrupavky kloubních ploch se na povrchu opotřebovávají a jsou stírány, perichondrium zde není a tak se obnova děje intersticiálním růstem. V ostatních chrupavkách intersticiální růst brzy ustává, protože matrix tuhne, stává se rigidní vytvářením spojů mezi jejími komponentami. Chrupavka pak dorůstá jenom apozicí. Chondroblasty perichondria proliferují, směrem ke středu se mění v chondrocyty v okamžiku kdy je obklopí matrix, kterou samy vyprodukovaly.

10.3.2.5. Regenerace

S výjimkou malých dětí regeneruje poškozená chrupavka velmi obtížně a často nedokonale. U dospělých dochází k regeneraci aktivací perichondria. Když chrupavka praskne, chondroblasty z perichondria putují do oblasti zlomeniny a tvoří novou chrupavku. Rozsáhlé poškození (ale občas i malé oblasti) se hojí kolagenní jizvou, nikoli chrupavkou.

10.3.2.6. Degenerace

Na rozdíl od ostatních tkání podléhá chrupavka často degeneraci. Nejčastěji dochází ke kalcifikaci matrix, ta pak zabraňuje difuzi živin k chondrocytům, které následně hynou. Fyziologicky probíhá kalcifikace při enchondrální osifikaci.

10.3.3. *Elastická chrupavka - textus cartilagineus elasticus*

Tento typ chrupavky se nalézá v ušním boltci, zevním zvukovodu, Eustachově trubici, epiglottis a malých hrtanových chrupavkách. Základní stavba je stejná jako u hyalinní chrupavky, ale v matrix je kromě kolagenu II. také síť jemných elastických vláken. Čerstvá chrupavka je žlutá, pro obsah elastinu ji můžeme selektivně znázornit (viz. elastická vlákna). Protože jsou si chondrocyty hyalinní i elastické chrupavky podobné, často vidíme, že jeden typ chrupavky přechází postupně ve druhý. Chondrocyty nevytvářejí v elastické chrupavce tak nápadné izogenetické skupiny. Obsah elastických vláken zvyšuje její pružnost a snad má význam i pro větší odolnost této tkáně vůči degenerativním změnám.

10.3.4. *Vazivová (fibrózní) chrupavka - textus chondroideus*

Tato chrupavka tvoří přechod mezi tuhým kolagenním vazivem a hyalinní chrupavkou. Tvoří intervertebrální disky, je v úponech ligament ke kosti, pokrývá kloubní plochy akromioklavikulárního a čelistního kloubu, tvoří symfýzu (symphysis pubica). Vždy je v těsném spojení s tuhým kolagenním vazivem, obě tkáně v sebe pozvolna přecházejí a hranice mezi oběma není zřetelná. Chondrocyty vazivové chrupavky jsou stejné jako v hyalinní chrupavce, mohou být volné nebo ve skupinách, které mají často podobu dlouhých sloupců. Matrix bývá acidofilní pro vysoký obsah kolagenních vláken (kolagen I), které tvoří hrubé svazky a jsou dobře viditelné ve světlém mikroskopu. Matrix je v porovnání s vlákny méně. Vlákna tvoří buď neuspořádané svazky mezi buňkami, nebo probíhají paralelně podél sloupců chondrocytů. Uspořádání závisí na působící síle na tkáň, vlákna se vždy staví do osy působícího tahu. Perichondrium není zřetelně odděleno od chrupavky.

Klasickým příkladem vazivové chrupavky je anulus fibrosus intervertebrální ploténky. Intervertebrální disk.

Každá ploténka je mezi dvěma obratlovými těly, její polohu zajišťují ligamenta. Disk má dvě části - anulus fibrosus a tekutý nucleus pulposus. Zevně je anulus kryt tuhým kolagenním vazi-

vem. Uvnitř je složen z překrývajících se plotének vazivové chrupavky, ve které jsou svazky kolagenních vláken velmi pravidelně uspořádány do těsně naléhajících vrstev. Charakteristický průběh kolagenních vláken v mnohočetných lamelách, které na sebe těsně naléhají, zajišťuje neobyčejnou pevnost a odolnost této tkáň vůči tlaku páteře, vůči nárazům obratlů během pohybů těla. Nucleus pulposus je uprostřed anulus fibrosus, vyvíjí se ze segmentů chordy dorsalis (notochordu). Jeho tkáň tvoří malé množství okrouhlých buněk a matrix s vysokým obsahem kyseliny hyaluronové. Disk funguje jako ložisko, chrání tělo obratle před abrazí při pohybech páteře. Vzhledem ke svojí pružnosti má schopnost tlumit otřesy páteře. Při náhlé velké zátěži může dojít k prasknutí anulu a k výřezu nucleus pulposus s následným snížením celého disku. Při nedostatečné fixaci disku ligamenty a svaly, může dojít k jeho posunutí nebo vyklouznutí ze správné polohy. Pokud se posune směrem k míše, může stlačit nervy a vyvolat velké bolesti či jiné neurologické poruchy.

10.4. Kost – os, textus osseus

os (g. ossis) (l) - kost

Kost je jedna z nejtvrdějších tkání lidského těla - druhá po chrupavce ve schopnosti snášet tlak. Jako hlavní základ dospělé kostry podpírá tělesné struktury, chrání životně důležité orgány (jako ty, uložené v lebce a hrudní dutině) a obklopuje kostní dřev, kde se vyvíjejí krvinky. Slouží jako zásobárna kalcia, fosfátů a dalších iontů, které se uvolňují nebo ukládají tak, aby byla jejich koncentrace v tělních tekutinách stálá. Dlouhé kosti fungují jako systém pák, na které se upínají kosterní svaly a spolu s nimi zajišťují pohyblivost těla.

10.4.1. Stavba kosti

Kost je specializovaná pojivová tkáň, obsahující kalcifikovanou matrix a tři typy buněk: 1. **osteocyty**, uložené v matrix v lakunách, 2. **osteoblasty**, které syntetizují organické komponenty matrix a 3. **osteoklasty**, mnohoaderné buňky, odbourávající kost při její přestavbě. Protože přenos látek přes zvápenatělou matrix je v kosti téměř nemožný, výměna látek mezi osteocyty a kapilárami závisí na mezibuněčných kontaktech. Všechny buňky jsou navzájem propojeny buněčnými výběžky probíhajícími v canaliculi ossei, tenkých kanálcích, prorážejících matrix. Tyto kanálky propojují vnitřní a zevní povrch kosti. Všechny kosti jsou na vnitřním a zevním povrchu opatřeny vazivovou vrstvou s osteogenními buňkami. Vnitřní vazivová vrstva je endost, zevní periost.

Vzhledem k tvrdosti lze kost jen obtížně histologicky zpracovat. Musí být užito speciálních metod:

1) Výbrus do tenkých plátků. Touto technikou získáme preparát, ve kterém nelze studovat buňky (při broušení se zničí), ale umožňuje detailní studium matrix, lakun a kanálků. Protože výbrus pozorujeme v odraženém světle, prázdná místa - lakuny a kanálky se jeví jako černé. Pro studium buněk a dalších organických struktur volíme

2) dekalifikaci. Kost odvápníme 5 % roztokem kyseliny dusičné, trichloroctové nebo roztokem obsahujícím látky rozpouštějící sloučeniny vápníku (EDTA). Již před dekalifikací kost fixujeme běžnými fixačními látkami, po dekalifikaci ji zaléváme, krájíme a barvíme standardními technikami.

10.4.1.1. Kostní buňky

10.4.1.1.1. Osteoblasty - osteoblasti

syntetizují organické součásti kostní matrix (kolagen I., proteoglykany a glykoproteiny). Ukládání anorganických komponent do kosti závisí na přítomnosti životaschopných osteoblastů. Ty jsou uloženy výhradně na povrchu kostní tkáň těsně vedle sebe - epiteloïdně. Když jsou tyto buňky zapojeny do syntézy matrix, mají kubický až cylindrický tvar, bazofilní cytoplazmu a pozitivní aktivitu alkalické fosfatázy. Když jejich aktivita klesá, snižuje se bazofilie cytoplazmy i aktivita alkalické fosfatázy. Osteoblasty mají cytoplazmatické výběžky, kterými se spojují se sousedními osteoblasty. Výběžky jsou lépe patrné, když se buňka začíná obklopotvat matrix.

Osteoblasty zalité do nově vytvořené matrix se mění v osteocyty. Lakuny a kanálky jsou vytvořeny proto, že matrix je ukládána okolo buněk a jejich výběžků. Během syntézy mají osteoblasty vzhled proteosynteticky aktivních buněk: světlé velké jádro, velký Golgiho komplex, rozsáhlé granulární endoplazmatické retikulum. Osteoblasty jsou polarizované. Produkty buněk jsou uvolňovány na jednom pólu, přivráceném ke kostní hmotě, jádro leží v druhém pólu buňky, odvráceném od kosti. Nově syntetizovanou, ještě nekalcifikovanou organickou kompo-

mentu matrix označujeme jako **osteoid**. Aktivní osteoblasty mají v cytoplazmě PAS-pozitivní granula, obsahující prekurzory glykosaminoglykanů. Zřejmě produkují i kolagen.

10.4.1.1.2. Osteocyty - osteocyti

Osteocyty vznikají z osteoblastů, které se zalily do matrix. Leží v lakunách mezi lamelami matrix, v jedné lakuně vždy jen jeden osteocyt. V kanálcích probíhají vláknité výběžky osteocytů, které jsou spojeny s výběžky sousedních buněk. Dutinky všech kanálků jsou tak navzájem propojeny a tvoří síť, kterou proudí živiny a metabolity mezi krevními kapilárami a vzdálenými osteocyty. Tato výměna látek může probíhat na vzdálenost až 15-ti buněk.

Ve srovnání s osteoblasty mají osteocyty více zahuštěný chromatin v jádře, které je tudíž menší a tmavší, méně rozvinutý Golgiho aparát a granulární endoplazmatické retikulum, tedy méně bazofilní cytoplazmu. Tyto buňky jsou zapojeny do údržby matrix. Po odumření osteocytu dojde k následné resorpci příslušné matrix.

10.4.1.1.3. Osteoklasty - osteoclasta

Osteoklasty jsou velmi objemné, značně rozvětvené, pohyblivé buňky. Rozšířené části buňky obsahují 2 - 50 i více jader, z buněčného těla vystupují dosti nepravidelné výběžky, rozmanité tloušťky a tvaru. V preparátech pro světelný mikroskop je nelze dobře studovat jako celek, výhodnější jsou některé metody elektronové mikroskopie (scanning). Tam, kde probíhá resorpce, leží části gigantických osteoklastů ve vyhlodaných dutinách matrix, Howshipových lakunách (lacunae erosionis). Často nalézáme osteoklasty, které jednou částí buňky aktivně resorbují, zatímco druhá část buňky je v klidu.

Všeobecně se soudilo, že osteoklasty vznikají z osteoprogenitorových buněk, a že se mohou případně zpětně transformovat do podoby kmenových buněk s jedním jádrem, případně přejít do formy osteoblastu. Poslední výzkumy ukázaly, že osteoklasty vznikají fuzí z krve derivovaných monocytů a patří tedy do monocytomakrofágového systému. (Existují však i jiné teorie původu.)

Osteoklasty mají acidofilní cytoplazmu. Jejich povrch přivrácený ke kosti je zprohýbaný do nepravidelých, často členitých výběžků, které tvoří jakýsi žíhaný lem, zvětšující resorpční povrch buňky. V cytoplazmě je méně cisteren granulárního endoplazmatického retikula, četné mitochondrie a velký Golgiho komplex, nápadné je velké množství lyzozomů.

V záhybech buněk i v cytoplazmatických vakuolách byly pozorovány krystaly obsahující sole vápníku. Zbytky rozpadlých kolagenních vláken byly pozorovány v záhybech mezi buňkami, nikoli v cytoplazmě. Přesný postup resorpce není ještě zcela objasněn. Osteoklasty rozpouštějí kostní tkáň a rozvolňují zvápenatělou matrix. Buňky pak odstraňují trosky vznikající během resorpce kosti.

10.4.1.2. Kostní matrix - substantia cardinalis ossea

Anorganická hmota tvoří 50 % suché váhy kostní matrix. Nejhojnější jsou zde vápník a fosfor, další ionty jsou: uhličitany, citráty, hořčík, draslík a sodík. Vápník a fosfor tvoří krystaly hydroxyapatitu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. V matrix je také značné množství amorfního, nekystalického uhličitánu vápenatého. Krystaly hydroxyapatitu tvoří ploténky o rozměrech $40 \times 25 \times 3$ nm, leží podél kolagenních fibril a jsou obklopeny matrix. Povrchové ionty hydroxyapatitu jsou hydratované a tak jsou krystaly obklopeny vrstvou vody a iontů. Tato vrstva, vodní pouzdro, usnadňuje výměnu iontů mezi krystalem a tělními tekutinami.

Organickou hmotu tvoří z 95 % kolagen I. a amorfni matrix s glykosaminoglykany navázanými na proteiny. Z kosti byly izolovány různé specifické glykoproteiny. Kostní sialoprotein a osteokalcin mocně váží vápník a tak podporují kalcifikaci kostní matrix. Ostatní tkáň obsahující kolagen I. nejsou kalcifikované, protože neobsahují tyto glykoproteiny.

Mezi glykosaminoglykany kosti patří především chondroitin 4- a 6-sulfát a keratan sulfát. Odvápněná kost obsahuje velké množství kolagenu a proto i po dekalifikaci si zachová svůj tvar. Vazbou hydroxyapatitu na kolagenní vlákna je zajištěna tvrdost a zároveň odolnost a pružnost kosti. Odvápněná kost si sice zachová svůj tvar, ale je ohebná jako šlacha. Po odstranění organických částí matrix, především kolagenních vláken, si kost také zachová tvar, ale stává se velmi křehkou, lámavou a drobivou.

10.4.1.3. Periost a endost - periosteum et endosteum

Zevní i vnitřní povrch kosti je obalen vrstvou kostitvorných buněk a vazivovou tkání, zvanou periost a endost. Periost je složen ze zevní vrstvy kolagenních vláken a fibroblastů (stratum

fibrosum). Svazky kolagenních vláken z periostu pronikají do kostní matrix a přidržují periost na kosti, jsou to Sharpeyova vlákna (fibrae perforantes). Vnitřní, více buněčná vrstva periostu je složená z oploštělých buněk, které jsou schopné se dělit a diferencovat v osteoblasty (stratum cambiale). Tyto osteoprogenitorové buňky jsou charakteristické svou lokalizací, protáhlým tvarem a malým množstvím granulárního endoplazmatického retikula, málo rozvinutým Golgiho komplexem (málo diferencovaná buňka). Bylo (autoradiograficky) prokázáno, že tyto buňky vážou ^3H -thymidin, který byl následně prokázán v osteoblastech. Tyto buňky hrají významnou roli při růstu a reparaci kosti.

Endost pokrývá veškerý vnitřní povrch dutiny kostní a je tvořen jednou vrstvou oploštělých osteoprogenitorových buněk a velmi malým množstvím vazivové tkáně. Endost je mnohem tenčí než periost. Hlavní funkcí periostu a endostu je výživa kostní tkáně (ve vazivu leží kapilární sítě i větší cévy) a zajištění přirůstu nových buněk pro růst a hojení kosti.

10.4.2. Typy kostní tkáně

Makroskopicky lze kost rozdělit na kompaktní a spongiózní (houbovitou). Ale při pozorování v mikroskopu zjistíme, že oba typy mají stejnou základní histologickou stavbu. U dlouhých kostí jsou epifyzy tvořené spongiózní (s kompaktní vrstvičkou na povrchu) a diafýzy kompaktní kostí (s malou oblastí spogiózy sousedící s kostní dřeví). Krátké kosti jsou většinou vyplněny spogiózou a kryty kompaktní. Ploché kosti kalvy mají dvě vrstvy kompakty - plotny - a mezi nimi jednu vrstvu spongiózy - diploe. Dutinky houbovitých kostí a dutiny dlouhých kostí jsou vyplněny kostní dřeví, která může být ve dvou formách: červená kostní dřev - hemopoetická (medulla ossium rubra) a žlutá kostní dřev - tvořená tukovou tkání (medulla ossium flava).

Histologicky rozlišujeme dva typy kostní tkáně:

- 1) primární, nezralá, vláknitá kost
- 2) sekundární, zralá, lamelózní kost.

Ačkoli oba typy obsahují stejné stavební jednotky, v nezralé vláknité kosti probíhají kolagenní vlákna náhodně, neuspořádaně, ve zralé kosti jsou uspořádána do lamel.

10.4.2.1. Primární vláknitá kost - textus osseus rudifibrosus

Při tvorbě každé kosti, stejně jako při hojení, je vytvořena nejprve nezralá vláknitá kost. Je pouze dočasná a je postupně nahrazena zralou sekundární kostí. Vláknitá kost zůstává pouze v blízkosti švů plochých kostí lebky, v kostních alveolech a v tuberositas ossium. Kromě neuspořádaných kolagenních vláken je tato kost méně kalcifikována a má více osteocytů.

10.4.2.2. Sekundární lamelózní kost - textus osseus lamellosus

Tato kostní tkáň dospělých má kolagenní vlákna charakteristicky uspořádaná do lamel, vrstviček 3-7 μm tlustých, které jsou uloženy paralelně jedna vedle druhé nebo koncentricky kolem kanálku s cévami. Celý komplex koncentrických lamel obklopujících kanálek s krevními cévami a nervy v řídkém vazivu, se nazývá **Haversův systém** nebo **osteon** (osteona).

Lakuny s osteocyty jsou mezi lamelami. V každé lamele probíhají kolagenní vlákna paralelně. Každý osteon je obklopen amorfním materiálem, cementovou substancí (mineralizovaná matrix s malým množstvím kolagenních vláken). V kompaktní kosti jsou lamely typicky uspořádané a tvoří osteony, zevní a vnitřní plášťové lamely a intersticiální lamely. Snadno je rozlišíme na příčném řezu. Protože hlavní funkcí Haversova systému je přívod živin do kompaktní kosti, nepřekvapí nás, že se osteony nevyskytují v tenkých vrstvách kompakty, obklopující spongiózu krátkých kostí. Živiny difundují do kostní tkáně z blízkých kapilár. Každý osteon je dlouhý, často rozdvojený cylindrický útvar, jehož dlouhá osa probíhá souběžně s osou diafýzy. Je složen z centrálního kanálu (canalis osteoni), obklopeného 4-20ti koncentrickými lamelami. Kanálek je vystlán endostem a obsahuje krevní cévy, nervy a řídké vazivo. Haversův kanálek komunikuje s kostní dřeví. S periostem komunikují prostřednictvím příčných či šikmých Volkmanových kanálků (canales perforantes), které přivádějí cévy z periostu. Volkmannovy kanálky nemají koncentrické lamely, ale procházejí lamelami napříč nebo šikmo. Obdobné kanálky, umožňující komunikaci osteonů, resp. jejich cévního zásobení, jsou canales nutricii.

Pozorujeme-li kost na příčném řezu v polarizovaném světle, vidíme střídání tmavých izotropních lamel a světlých anizotropních. Je to způsobeno uspořádáním kolagenních vláken v jednotlivých lamelách (lamellae osteoni). V každé lamele probíhají kolagenní vlákna paralelně a spirálovitě. Výška spirály je jiná v každé lamele a tak na příčném řezu v jedné lamele řízeme kolagenní vlákna téměř napříč, v sousední lamele téměř podélně. Směr průběhu kolagenních

vláken v sousedních lamelách se tedy kříží (téměř pod 90°). Každý osteon vzniká postupným přikládáním lamel zevnitř, takže první lamela vzniká na periferii a kanál je široký. Přibýváním lamel dovnitř se kanálek postupně zužuje. Tedy u zralého osteonu obklopuje Haversův kanálek naposled vytvořená lamela. Rozměry osteonů jsou různé a závisí na počtu lamel. Během růstu a dokonce i ve zralé kosti probíhá neustále destrukce a znovuvýstavba osteonů. Najdeme pak vedle sebe zralé osteony s mnoha lamelami a nezralé, tvořené pouze několika málo lamelami a širokým kanálkem. Zevní plášťové lamely probíhají pod periostem po obvodu kosti. Vnitřní plášťové lamely ohraničující dutinu kosti obklopují cirkulárně kostní dřev. Zevních lamel je více než vnitřních. Mezi oběma vrstvami plášťových lamel jsou osteony, mezi nimi zůstávají prostory trojúhelníkového či nepravidelného tvaru. Ty jsou vyplněny skupinami paralelně probíhajících neúplných lamel (*systema lamellosum intercalatarum*), zvaných intersticiální nebo intermediální (*lamellae intercalatae*). Jsou to zbytky osteonů, z části odbouraných během přestavby kosti.

10.4.3. Histogeneza kosti - *evolutio textus ossei*

Kostní tkáň vzniká buď na podkladě vaziva - intramembranózní (dezmogenní) osifikace nebo enchondrální osifikací na základě chrupavčitého modelu. Model je postupně přestavován a nahrazen kostí. Vlastní kostní tkáň vzniká diferenciací buněk, které přicházejí z periostu, nikoli přeměnou tkáně chrupavky.

V obou procesech vzniká kost primární - nezralá. Primární kost je dočasná tkáň a je brzy nahrazena definitivní kostí lamelózní, neboli sekundární. Během růstu kosti leží vedle sebe oblasti primární kosti, oblasti resorpce a oblasti lamelózní kosti. Tato kombinace syntézy a přestavby kosti není pouze v rostoucích kostech, ale také v dospělé tkáni, kde je ale četnost změn daleko pomalejší.

10.4.3.1. Intramembranózní osifikace (dezmogenní) - *Evolutio ossium membranaceorum*

Většina plochých kostí se vyvíjí z plošného kondenzátu mezenchymu. Jsou to frontální a parietální kosti lebky, šupiny kosti okcipitální a temporální, maxilla, mandibula a clavicula. Touto osifikací vzniká i většina krátkých kostí a diafýzy jí rostou do šířky.

V plotně kondenzovaných mezenchymových buněk se vytvoří oblast, ze které osifikace vychází - primární osifikační centra (*puncta ossificationis*). Proces začíná, když skupiny mezenchymových buněk, které se stále mitoticky dělí, dají vznik buňkám s odlišnými schopnostmi. Se schopností produkovat kostní matrix jsou to osteoblasty. Vzniklá organická matrix postupně kalcifikuje a uzavírá osteoblasty do komůrek - lakun. Buňky pak již nemohou syntetizovat, zklidňují se a mění se v osteocyty. Ostrůvky vyvíjející se kosti mají podobu trámečků (*trabeculae osseae*). Mnoho těchto ostrůvků se vyvíjí současně, trámečky pak splývají a vzniká spongiózní kost (*os membranaceum [rudifibrosum] primarium*). Do vazivové tkáně, která zůstává mezi kostními trámečky, pronikají krevní cévy a rozrůstají se zde. Zbylé mezenchymové buňky mezi trámečky se vyvíjejí v buňky dřev. Další a další buňky z kondenzátu se dělí a poskytují základ pro osteoblasty, které jsou odpovědné za růst osifikačního centra. Jednotlivá centra se radiálně rozrůstají až nakonec splynou a zaujmou místo původního vazivového modelu. U novorozence ještě nejsou lebeční kosti dotvořené a jsou spojeny vazivovou tkání. Místa spojů nazýváme fontanely. V lebečních kostech, zvláště po narození, výrazně převažuje tvorba kosti nad její destrukcí na zevním i vnitřním povrchu. Tak vznikají dvě plotny kompaktní kosti (*lamellae osseae*) na zevním i vnitřním povrchu již utvořené kosti spongiózní. Ze zbytku vazivové tkáně na povrchu, která nezosifikovala, se vyvíjí endost a periost.

10.4.3.2. Enchondrální osifikace - *evolutio ossium cartilagineorum*

Tato osifikace probíhá na podkladu chrupavčitého modelu. Model z hyalinní chrupavky je zmenšenou verzí budoucí kosti, která se na jeho základě vyvine. Touto osifikací se vyvíjejí krátké i dlouhé kosti. Má dvě fáze. První spočívá v hypertrofii a destrukci chondrocytů kostního modelu. Po zaniklých chondrocytech zůstanou velké lakuny, oddělené zbytky (*septy*) kalcifikované chrupavčité matrix. Ve druhé fázi se prostory po zaniklých chondrocytech vyplňují osteogenními pupeny s osteoprogenitorovými buňkami a krevními kapilárami (prorůstají sem z periostu). Osteoprogenitorové buňky se vyvíjejí v osteoblasty, které produkují kostní matrix a ukládají ji na zbytky kalcifikované chrupavkové matrix. Tímto způsobem se objevuje kostní tkáň tam, kde byla dříve chrupavka. Kostní tkáň nevzniká transformací chrupavky. Zbytková septa

kalcifikované matrix chrupavky slouží jako podpěra pro začínající osifikaci (základ směrových trámů).

Dlouhé kosti vznikají z chrupavčitých modelů s dilatacemi na obou koncích budoucí diafýzy. První kostní tkáň ovšem vzniká na základě intramembranózní osifikace z perichondria obklopujícího diafýzu asi uprostřed její střední části. Vznikne tak krátký dutý kostní válec, kostní prsteneček. Perichondrium se pak nazývá periost, protože naléhá na nově vzniklou tkáň - kost. Během tvorby kostního prstence degenerují chondrocyty chrupavčitého modelu pod prstencem. Masou nové kosti prstence k nim nemohou difundovat živiny. Když začínají chondrocyty degenerovat (nejdříve uprostřed chrupavky, kde nejvíce trpí zástavou difuze živin), resorbují matrix kolem sebe. Tím se značně zvětší jejich lakuny. Protože degenerující chondrocyty ztrácejí schopnost udržovat matrix, dochází k její kalcifikaci. Krevní cévy osteogenních pupenů prorůstají z vaziva periostu dutinami vyhlodanými osteoklasty v kostním prstenci do oblasti změněné chrupavkové tkáně. S cévami pupenů přicházejí také osteoprogenitorové buňky, prolifерují a poskytují buněčný materiál pro vývoj osteoblastů. Ty se epiteloidně řadí na povrchu kalcifikované matrix chrupavky a začínají syntetizovat organickou část kostní matrix - osteoid. Nově vzniklá kostní tkáň povléká zbytky zvápenatělé chrupavky, tzv. směrové trámce. Kmenové buňky kostní dřevě se diferencují z mezenchymu in situ, cirkulují v krvi a jsou přinášeny do vznikající kosti kapilárami osteogenních pupenů. V histologických řezech se kalcifikovaná chrupavka barví bazofilně, zatímco kostní tkáň naléhající na ni je acidofilní. Jak se vyvíjí kostní matrix, chrupavka postupně mizí, je resorbována obrovskými chondrocyty. Tyto buňky jsou strukturálně i funkčně shodné s osteoklasty, ale resorbují chrupavku, nikoli kost. Osifikační centrum popsané výše se objevuje v centru diafýzy a je označováno jako primární osifikační centrum. Expanzivní růst primárního osifikačního centra sleduje periostální tvorbu kostního prstence, který se rozrůstá směrem k epifýzám. Od začátku tvorby osifikačního centra se aktivují osteoklasty a resorbují kostní tkáň na povrchu směrových trámů (z centra směrem k epifýzám). To má za následek vytvoření dřevěné dutiny a její zvětšování směrem k epifýzám. Tak pokračuje osifikace až po vytvoření kosti na místo chrupavky. V pozdějším období fetálního vývoje se v každé epifýze vytvoří sekundární osifikační centrum, v každé epifýze se jich zakládá několik malých, která se však nevyvíjejí současně.

Funkce sekundárních center je podobná funkci primárního centra. Kloubní chrupavka nemá perichondrium, nevytváří se zde ekvivalent kostěného prstence. Když se vytvoří kostní tkáň v sekundárních centrech, zbylá chrupavka se neresorbuje (není degenerovaná, nemá přerušenu dodávku živin). Perzistuje ve dvou oblastech: a) kloubní chrupavka, která přetrvává do dospělosti a nepřispívá k tvorbě kosti, kryje kloubní plochy a b) epifyzární chrupavka či ploténka, která připojuje epifýzu k diafýze. Jak narůstá chrupavka epifyzární ploténky na epifyzární straně (intersticiální růst), tak je na opačné, diafyzární straně přetvářena v kost. Dokud je chrupavka schopná růstu, do té doby roste kost do délky. Při pozorování podélného řezu epifyzární chrupavkou můžeme rozlišit pět zón. Začneme-li od epifýzy, je to:

- 1) normální hyalinní chrupavka, která stále intersticiálně roste,
- 2) proliferační zóna (stratum chondrocytorum multiplicantium), chondrocyty se čile mitoticky dělí a tvoří sloupcovité izogenetické skupiny,
- 3) hypertrofická chrupavka (stratum chondrocytorum auctorum) je v oblastech, kde je již vytvořen kostní prsteneček, velké chondrocyty resorbují okolní matrix, lakuny se zvětšují, z matrix zbývají jen septa,
- 4) kalcifikovaná chrupavka (stratum cartilaginis calcificatae), souběžně se smrtí chondrocytů dochází k vypadávání krystalů hydroxyapatitu do matrix,
- 5) osifikační zóna, osteoblasty povlékají směrové trámce osteoidem, který vzápětí kalcifikuje.

Krevní kapiláry a osteoprogenitorové buňky, vzniklé mitotickým dělením z mezenchymových buněk periostu, zaplňují dutiny po chondrocytech.

Osteoprogenitorové buňky dále prolifерují a diferencují se v osteoblasty, které se usazují na prouzcích kalcifikované chrupavkové matrix - směrových trámčích, na které ukládají osteoid. Tato organická hmota záhy kalcifikuje a zalité osteoblasty se mění v osteocyty. Tak vznikají první kostní trámce s kalcifikovanou chrupavkou uprostřed a primární kostí na povrchu.

Souhrn osifikace: Růst dlouhých kostí do délky se děje prolifерací chondrocytů v epifyzárních ploténkách, v částech přiléhajících k epifýzám. Ve stejné době chondrocyty na opačném, diafyzárním konci ploténky hypertrofují, degenerují, jejich matrix kalcifikuje a buňky odumírají. Osteoblasty produkují primární kost na povrchu směrových trámů kalcifikované chrupavky. Trámce, i s nově utvořenou kostí, jsou vzápětí resorbovány osteoklasty. Oba procesy, prolifерace i destrukce, jsou přibližně v rovnováze a proto je tloušťka epifyzární ploténky stále stejná.

Celý průběh přeměny tkání se stále posouvá směrem od centra diafýzy k epifýzám a kost tak roste do délky.

Mechanismus kalcifikace:

Během normálního vývoje tkání dochází k selektivní osifikaci kosti a kalcifikaci některých chrupavek. Mechanismus ukládání kalciových a fosfátových iontů nebyl zatím zcela objasněn.

10.4.4. Růst a přestavba kosti

Růst kosti je obvykle spojen s částečnou resorpcí preformované tkáně a současnou výstavbou nové kosti. Paralelnost obou procesů zajišťuje zachování tvaru kosti.

Kraniální kosti rostou hlavně z vaziva periostu, lokalizovaného mezi švy a na zevním povrchu kosti. Plastičnost vznikající kostní tkáně a široké vazivové spoje mezi nimi umožňují růst a vývoj mozku a tvarování lebky. Velikost lebky závisí na velikosti mozku, obě současně se vyvíjející tkáně ovlivňují jedna druhou. Je-li porucha ve vývoji mozku a ten neroste, pak i lebka zůstává malá. Naopak, např. při hydrocephalu, kdy vážne odtok mozkového moku, zvětšují se mozkové komory, zvětšuje se celkový objem mozku a lebka dorůstá do značných rozměrů.

Růst kostí do délky je komplexní proces. Epifýzy se zvětšují v závislosti na radiálním růstu chrupavky, následovaným enchondrální osifikací. Tak se zvětšuje spongiózní část epifýzy (kolik chrupavky, tolik kosti). Diafýza (část kosti mezi oběma epifýzami) je tvořena kostním válcem. Vzhledem k tomu, že epifýzy rostou později, krajní konce diafýzy se rozšiřují, vytvářejí dvě diafyzární nálevky. Diafyzární sloupec roste do délky v závislosti na osteogenní aktivitě epifyzárních plotének (viz výše). Diafýza roste do šířky intramembranózní osifikací vnitřní vrstvy periostu, tedy apozicí. Současně se kost z vnitřního povrchu resorbuje a tak se zvětšuje dřeňová dutina a celkový průměr kosti. Na obou nálevkovitých koncích narůstá kost především zevnitř, následkem osteogenní aktivity endostu. Souběžně opět probíhá resorpce na opačné, zevní straně kosti. Tímto procesem se široké nálevky postupně zužují a stávají se cylindrickým. Široké konce jsou doplňovány dorůstající epifyzární chrupavkou. Vše probíhá v závislosti na osteogenní aktivitě epifyzární ploténky. Diafyzární nálevky se od sebe vzdalují jak se kost prodlužuje. Postupně osteogenní aktivita v cylindrické části nálevky ustává, takže se dřeňová dutina nezužuje, nebo se dokonce následnou resorpcí rozšiřuje.

Ve středu diafýzy jsou kostní trámce resorbovány a tak vzniká dutina pro kostní dřeň (cavum medullare primarium). Epifyzární chrupavka zůstává stále připojena periferními trámci k nálevce diafýzy.

Ve stručnosti lze říci, že dlouhé kosti se prodlužují na základě růstové aktivity epifyzární ploténky a tloušťnou na základě apozičního růstu z periostu.

Když přestane epifyzární chrupavka růst, je nahrazena kostní tkání osifikačním procesem. K uzavěru epifyzárních štěrbin dochází kolem 20. roku života. Poté už kost nemůže narůstat do délky, zatímco růst do šířky může pokračovat.

10.4.5. Hojení zlomené kosti

Když se kost zlomí, z poškozených cév uniká krev a vznikne krevní sraženina. V místě fraktury dochází k destrukci kostní matrix a zániku buněk. Během první fáze hojení jsou mrtvé buňky, krevní sraženina a uvolněná kostní matrix, zlikvidovány makrofágy. Periost a endost v blízkosti rány proliferuje osteoprogenitorové buňky, které vytvoří buněčnou tkáň obklopující zlomeninu a pronikající mezi okraje zlomené kosti. Nejprve se vytvoří nezralá kost enchondrální osifikací malých chrupavčitých ostrůvků, které vznikly ve vazivovém kondenzátu kolem fraktury. Kost se mimo to vyvíjí intramembranózní osifikací. Ostrůvky chrupavky, intramembranózní osifikace a enchondrální osifikace spolupracují při hojení kosti. Výsledkem je tvorba nepravidelných trámčů nezralé kosti, dočasně tkáně spojující oba konce zlomené kosti - callus. Normální zatížení během hojení kosti a během postupného návratu k činnosti vede k přestavbě svalku - callu. Pokud je zátěž a zapojení do činnosti úměrné a odpovídá fyziologickým podmínkám, dochází (jako při růstu kosti) k postupné resorpci primární kosti a k tvorbě sekundární, dospělé, lamelózní kosti. Kost se (pokud nedošlo k dislokaci) jako jedna z mála tkání hojí *ad integrum*.

Navzdory své tvrdosti je kost schopná přetvářet svou vnitřní strukturu v závislosti na změnách tlaku a zátěže na ni působící. Např. uložení zubu v čelisti může být upraveno tlakem zubního rovnítko. V místě působícího tlaku kost narůstá, ale zároveň je na druhé straně resorbována. Tak se zub v čelisti trvale přemístí přestavbou jeho kostěného alveolu. Tuto schopnost mají všechny kosti.

callum (l) - mozol, svalek

10.4.6. Kost - Zásobárna vápníku

Kostra obsahuje 99 % veškerého vápníku lidského těla. V případě potřeby odtud může být odčerpán. Koncentrace vápníku v krvi a tělních tkáních je stabilní. Vápník je nezbytný pro činnost různých enzymatických systémů, včetně svalové kontrakce a přenosu nervového vzruchu. V extracelulárních oblastech je nezbytný pro řadu funkcí, např. při koagulaci zajišťuje adhezi krvinek.

10.4.6.1. Ukládání vápníku

Mezi kostní tkání a krví probíhá neustálá výměna vápenatých iontů. Vápník vstřebaný z potravy rychle zvýší hladinu Ca^{++} v krvi, ale z krve je rychle uložen do kostí nebo vyloučen stolicí či močí. Z kosti se uvolňuje, když klesá jeho hladina v krvi. Uvolňuje se dvěma způsoby:

1. rychle, kdy vápenaté ionty se uvolňují přímo z hydroxyapatitu do intersticiální tekutiny a odtud do krve. Jde o čistě fyzikální mechanismus, který probíhá hlavně ve spongiózní kosti.

Pro uvolňování a ukládání vápníku mají největší význam mladé lamely nově vznikajících osteonů (při přestavbě kosti). Dospělé, vyztáhlé a vysoce kalcifikované lamely vápník nepřijímají a velmi těžko uvolňují. Jejich funkce je především strukturální.

2. pomalejší uvolňování vápníku provádějí např. osteoklasty, kdy rovněž část vápníku se dostane do krve.

10.4.6.2. Uvolňování vápníku

Uvolňování vápníku ovlivňují některé hormony:

Parathormon, aktivuje a zvyšuje počet osteoklastů rozrušujících matrix a uvolňujících vápník do krve.

Kalcitonin inhibuje resorpci kosti (antagonista parathormonu).

Jelikož hladina vápníku v krvi je stálá, jeho nedostatek v potravě má za následek odvápnění kostí. Dekalcifikaci může způsobit také zvýšená hladina parathormonu. Při zvýšené hladině vápníku v krvi pak trpí především stěna arterií a ledviny.

10.4.7. Výživa kostní tkáně

Zvláště během růstu je kost citlivá na výživové faktory. Nedostatek proteinů ve výživě způsobuje nedostatek aminokyselin a vede ke snížení syntézy kolagenu. Nedostatek vápníku má za následek nedostatečnou kalcifikaci organické matrix. Je to způsobeno nedostatkem Ca^{++} nebo vitamínu D ve výživě. Vitamin D umožňuje vstřebávání vápníku ze střeva. Nedostatek vápníku, u dětí, způsobuje křivici, chorobu, při které není kostní matrix normálně kalcifikovaná a kostní trámce tvořené epifyzární ploténkou se zkříví již při normální zátěži dané vahou těla a svalovou kontrakcí. Osifikace se opoždí a kosti nejen že rostou pomaleji, ale jsou deformované.

Nedostatek vápníku u dospělých způsobuje osteomalacii, kalcifikace nově tvořené kosti je neúplná, doprovázená dekalifikací již zvápenaté tkáně. U dospělých již nejsou epifyzární ploténky a nemůže tedy dojít k poruše růstu či deformaci kostí. Osteomalacie se objevuje v graviditě, kdy vápník z krve matky odčerpává fetus.

Literatura:

- Junqueira J.C., Carneiro J., Kelley R.O.: Basic Histology. 6th Edition. Appleton and Lange, San Mateo, CS. 1990.
- Sadler T.W.: Langman's Medical Embryology. 6th Edition.
- Williams and Vilkins, Baltimore. 1990.

11. Nervová tkáň - textus nervosus

11.1. Základní pojmy

neuron (ř) - šňůra, svazek

Neuron: elementární stavební a funkční jednotka nervového systému - buňka uzpůsobená k vedení vzruchu. Je zpravidla opatřena dlouhými rozvětvenými výběžky, které vytvářejí **nervová vlákna**.

synapio (ř) - spojují
gloios (ř) - klič

Synapse: specialisované buněčné spojení mezi dvěma neurony uzpůsobené k přenosu vzruchu.
Neuroglie: buňky (**glie**) sloužící k mechanické, homeostatické a metabolické podpoře neuronů. Aktivně se podílejí na jejich funkci a zajišťují jejich ochranu.

cortex (l) - kůra

Centrální nervový systém je tvořen mozkem a míchou, jež jsou složeny z **šedé** a **bílé hmoty** a obsahují ve svém středu **centrální dutiny** jež připomínají jejich původ z neurální trubice

Šedá hmota: nervová tkáň, jejíž podstatnou složkou jsou těla neuronů. V mozku vytváří povrchovou **koru (cortex)** či v hloubi uložená **jádra (nuclei)**.

Bílá hmota: obsahuje především nervová vlákna, sdružující se ve svazky - **nervové dráhy** a neuroglii.

ganglion (ř) - uzlík

Periferní nervový systém: nervová tkáň dislokovaná mimo mozek a míchu. Skládá se ze svazků nervových vláken - **nervů** a malých agregátů nervových buněk, zvaných **ganglia**.



Nervová tkáň vytváří v těle fyzický systém komunikací, který v těsné návaznosti na systém endokrinní a spolu se systémem imunitním zajišťují základní regulační a integrační funkce organismu. Další oblastí funkce nervových tkání je detekce, analýza a přenos všech informací o fyzikálních a chemických změnách, které se odehrávají ve vnějším i vnitřním prostředí organismu.

11.2. Původ nervové tkáně

Fylogenetický prapůvod základní stavební jednotky nervové tkáně - neuronu - je třeba hledat v primitivních neuroefektorových buňkách zevního epitelového listu (ektodermu) láčkovců, reagujících na podráždění rychlým stahem. U vyšších organismů se obě funkce do určité míry oddělí. Stažlivost se stává specializovanou funkcí buněk svalových a schopnost rychlého vedení vzruchu doménou tkáně nervové.

crista (l) - lišta, hřeben

Mateřskou tkání nervových buněk v ontogenezi je obdobně embryonální ektoderm, z něhož po indukci notochordem vzniká neurální ploténka formující v kraniokaudální sekvenci neurální trubici - základ centrálního nervového systému. Buňky na okrajích neurální ploténky, které se neurulačními pohyby ocitají na vrcholu neurálních valů tvoří párovou neurální lištu (**crista neuralis**, angl. neural crest - NC). NC buňky nejsou po uzávěru zavzaty do stěny neurální trubice, cestují do periferie a stávají se materiálovým zdrojem podstatné části periferního nervového systému (ganglií a Schwannových buněk nervů) i komponentou řady struktur dalších (dřeně nadledvin, kůže, pojivových tkání obličejce, obalů CNS aj.). Populaci NC buněk, která se podílí na výstavbě pojivových tkání v oblasti hlavy, nazýváme **ektomezenchym** či **mezektoderm**. Bližší v příslušných kapitolách. S pokročilou diferenciací a zapojením do funkčních sítí ve fetálním období ztrácejí neurony schopnost dělení, a tedy i postnatální regenerace. I když miliony neuronů postupně vymírají, většina z desíti miliard vytvořených musí zůstat plně aktivní po celý lidský život.

11.3. Neuron

karyon (ř) - ořech, jádro
dendron (ř) - strom
axon (ř) - osa
arbor (l) - strom

Neurony v podstatě fungují jako receptory či relé v komunikačních sítích, které na základě dostupných informací autonomně nabývají binárních stavů 0 a 1. Anatomická i funkční nezávislost jednotlivých neuronů je umožněna jejich složitou stavbou. Naprostá většina neuronů se v principu skládá ze tří snadno rozlišitelných částí: z těla obsahujícího jádro, zvaného **perikaryon**, z krátkých, bohatě větvených výběžků (**dendritů**), specializovaných na příjem podnětů a z jediného **axonu (neuritu)**, který slouží k převodu vzruchu na jiné buňky. Distální část axonu je zpravidla zakončena trsem **zakončení (terminálií)**, vytvářejících **terminální rozvětvení (arborizaci)**. Tvar a velikost neuronů i jejich výběžků je extrémně variabilní. Některé z nich patří rozměrem 150 μm k největším buňkám v těle, jiné dosáhnou stěží velikosti malého lymfocytu. Podle počtu výběžků dělíme neurony na **multipolární, bipolární a pseudounipolární** (tzv. T-buňky). Tyto poslední vznikají z buněk bipolárních, jež jsou vývojovým stadiem všech neuronů, splynutím dendritu a neuritu na krátkou vzdálenost od perikarya. Z hlediska funkce pak **moto-**

sensus (l) - vjem

neurony ovládají efektorové orgány, jako jsou svalová vlákna či sekreční jednotky žláz, **senzorické neurony** jsou specializovány na přijímání stimulů z okolí i z vlastních tkání organismu a **interneurony** vytvářejí více či méně složitá integrační spojení v podobě řetězců, okruhů a neuronových sítí. Vývoj savčího mozku k dokonalosti hominidů je charakterizován právě obrovským rozvojem populací interneuronů.

11.3.1. Perikaryon čili soma

je metabolické centrum neuronu obsahující jádro s přilehlou cytoplazmou. Je zároveň schopno přijímat vzruchy cestou zakončení výběžků jiných neuronů. Perikaryon obsahuje:

11.3.1.1. Jádro

Zpravidla neobyčejně velké, v centru umístěné euchromatické jádro se zřetelným denzním nukleolem, svědčící o vysoké transkripční aktivitě. Světle se barvící euchromatin dává vyniknout heterochromatické hrudce Barrova tělíska.

11.3.1.2. Endoplasmatické retikulum

Bohatě vyvinuté granulární endoplasmatické retikulum, které ve světelném mikroskopu po bazickém barvení vytváří v cytoplasmě skvrny Nisslovy (tigroidní) substance (substantia tigroidea). Její rozpad (tigrolýza) spolu s dislokací jádra do periferie je neklamnou známkou funkčního vyčerpání či poškození neuronu.

11.3.1.3. Golgiho komplex

s transferovými a sekrečními vezikulami

11.3.1.4. Mitochondrie

četné

11.3.1.5. Neurofilamenta a mikrotubuly

která po fixaci aglutinují v argyrofilní neurofibrily.

11.3.1.6. Inkluze

v podobě tmavohnědých až černých pigmentových granul. Černý melanin je konstitutivní součástí neuronů některých mozkových jader, hnědý lipofuscin zbývá po ztrávení opotřebovaných materiálů buňky vlastními lyzosomy. Dlouhý život neuronů má za následek hromadění lipofuscinu jako pigmentu z opotřebování (Abnutzungspigment něm. autorů).

melas (ř) - černavý
fuscus (l) - tmavý

11.3.2. Dendrity

Bohatě rozvětvené výběžky dendritů, sloužící k vedení vzruchu směrem k perikaryu (centripetálně), znamenitě zvětšují receptivní oblast neuronu. Na některých neuronech tak může končit na 200 000 zakončení. Plazmatická membrána dendritů bývá nepravidelně zježena ostnatými výběžky (gemmulí), které vstřícně vybíhají k synaptickým kontaktům terminálií. S výjimkou Golgiho komplexu obsahuje cytoplazma dendritů komponenty shodné s cytoplazmou perikarya.

gemma (l) - pupen

11.3.3. Axon neboli neurit

je uzpůsoben k vedení vzruchu směrem od perikarya (centrifugálně), u člověka až na vzdálenost 100 cm. Vybíhá obvykle z těla neuronu kuželovitým iniciálním segmentem zvaným **axonální konus**, který obsahuje rovnoběžné svazky podélně probíhajících mikrotubulů. Plazmatická membrána axonu, zvaná **axolemma**, je podložena tenkou vrstvou denzního materiálu a v místě iniciálního segmentu protkána množstvím iontových kanálů schopných generovat nervový vzruch. O tom, zda vzruch vznikne či nevznikne (stav pomyslného relé 1 či 0), rozhoduje algebraický součet excitačních a tlumivých stimulů soustředěných v axonálním konusu z celého receptivního povrchu neuronu. Toto uspořádání napovídá, že neuron není pouhým vodičem, nýbrž generátorem, který v případě kladného rozhodnutí vzruch obnoví a předá na efektorovou buňku či další neuron v plné intenzitě.

conus (l) - kužel

Axon, narozdíl od dendritů, má v celém průběhu stejný průměr a neobsahuje granulární endoplazmatické retikulum. Po stránce metabolické je zcela odkázán na perikaryon - axonem postupuje pomalý, ale neustálý proud novotvořené cytoplazmy (tzv. axiální proudění neuroplazmy). Tohoto jevu se dá v neuroanatomii pokusně využít ke zjištění polohy a terminace axonu vstříknutím markeru do perikarya. Nejčastěji se používá křenové peroxidázy. Některé z axonů krátce po výstupu z perikarya vydávají zpětnou kolaterálu, která se vrací zpět do oblasti buněčného těla.

11.4. Synapse

Vzájemné spojení mezi neurony, jehož funkcí je především převedení nervového vzruchu z neuronu na efektorovou buňku či na další neuron, umožňuje specializované buněčné spojení - synapse. Podle stavby a způsobu funkce rozeznáváme synapse elektrické a chemické.

11.4.1. Elektrická synapse

se neliší od nexu, který pasáží iontů z jedné buňky do druhé zajišťuje jejich elektrické propojení.

11.4.2. Chemická synapse

převádí vzruch pomocí celých molekul specifických látek zvaných **mediátory** či **neurotransmitery**. Synapse nejčastěji převádí vzruch z axonu na dendrit (**s. axodendritická**) nebo na perikaryon (**s. axosomatická**). Existují však i synapse **dendrodendritické** nebo **axoaxonální**. Tvar synapse může být různý. Zakončení (terminálie) axonu vytváří kuželovité, košíčkovité či klubíčkovité rozšíření - **boutons terminaux**, které bývají rozesety i v průběhu axonu jako **boutons en passage**. Na elektronogramu zjistíme, že každá synapse se skládá z:

- cytoplazmatické membrány axonu, zvané presynaptická membrána
- úzké štěrbiny (20-30 nm) extracelulárního prostoru (synaptická štěrbina)
- cytoplazmatické membrány dendritu, těla či axonu následné buňky.

Obě membrány bývají zesíleny denzní proteinovou vrstvou a pevně propojeny hustou sítí mikrofilament připomínající desmosom. Proteinová vrstva je na postsynaptické straně často silnější (**synapse I. typu**), není-li tomu tak, hovoříme o **synapsi II. typu**. Axoplazma synapse obsahuje mitochondrie a velké množství **synaptických váčků** (20-150 nm), obsahujících neurotransmitter, kterým bývá nejčastěji **acetylcholin**. Jiné synapse používají k přenosu vzruchu norepinephrin (**noradrenalin**), serotonin, glycin, kys. gamaaminomáselnou (Gama-Amino-Butyric Acid - GABA), endorfiny, enkefaliny a řadu jiných substancí. Přejít mezi nervovou a endokrinní regulací představují tzv. **neurosekretorické neurony**, produkující např. oxytocin, vasopresin a k nim přidružené neurofyzyzy.

Mediátory jsou z váčků uvolňovány do synaptické štěrbině exocytózou. Membrány synaptických váčků jsou takto inkorporovány do presynaptické membrány a využívány k tvorbě váčků nových.

11.5. Neuroglie

Servisní buňky neuronů - neuroglie - lze ve světelném mikroskopu znázornit pouze speciálními barvicími technikami (např. impregnační stříbrem, zlatem či histochemicky). Při obvyklém způsobu barvení vidíme mezi neurony jen jejich malá jádra, jejichž množství desateronásobně převyšuje počet neuronů. Přesto zaujímají jen polovinu objemu CNS. Morfologicky rozeznáváme čtyři typy gliových buněk:

astrocyty a **oligodendrocyty** (zvané souhrnně makroglie), **buňky ependymové** a **mikroglie**.

11.5.1. Astrocyty -Astroglia

jako největší z gliových buněk jsou opatřeny množstvím dlouhých výběžků, které nejsou určeny k vedení vzruchu, a proto nevytvářejí synapse.

Za to mnoho z jejich výběžků končí terminálně rozšířenými pedikly, vytvářejícími na povrchu CNS a všech cév, které centrální nervový systém vyživují, souvislou membrana limitans glialis externa, resp. perivascularis. Malá, kulatá, světle se barvicí jádra astrocytů jsou umístěna centrálně. V šedé hmotě nalézáme astrocyty s výběžky kratšími, silnějšími a bohatě větvenými, tzv. astrocyty plazmatické (astroglia plasmatici), s granulózní cytoplazmou. V bílé hmotě jsou výběžky astrocytů stlačeny mezi nervová vlákna a v jejich cytoplazmě se po fixaci agreguje

mediator (l) - prostředník
mito (l) - posílám

bouton (fr) - knoflík

astron (ř) - hvězda

množství interme- diárních filament, barvitelných stříbrem a histo- chemickou reakcí na gliový fibrilární kyselý pro- tein. Proto je nazýváme astrocyty fibrilárními (astrogliocyty fibrosi).

11.5.2. Oligodendrocyty - Oligodendroglie

oligos (ř) – skrovný

Mají v nervové tkáni zcela specifickou a nezastupitelnou funkci - vytvářet obaly nervových vláken. Buňky oligodendroglie jsou ve srovnání s astrocyty podstatně menší, stejně tak i jejich tmavě se barvící jádra. V elektronovém mikroskopu vyniká jejich denzní cytoplazma s množstvím mitochondrií a mikrotubulů. Oligodendrocyty do sebe zaujímají jedno či několik nervových vláken, která si, seřazeny podél jejich průběhu, postupně předávají. V období fetálním a perinatálním vytvářejí kolem většiny vláken bílou **myelinovou pochvu**. Buňky s analogickou funkcí v periferním nervovém systému označujeme jako **buňky Schwannovy** (lemmocyty). Počet oligodendrocytů u jednotlivých druhů je úměrný fylogenetickému nárůstu komplexity CNS.

myelos (ř) - mozek, morek

11.5.3. Mikroglie - Microglie

Nečetné, ale všudypřítomné mikroglie buňky mají krátké výběžky, pokryté ostnitými výrůstky a tmavá protáhlá jádra, která umožňují jejich rozpoznání i v preparátech barvených hematoxylin-eosinem. Původ mikroglieových elementů je dodnes nejasný, avšak jisté je, že alespoň některé z nich vznikají z krevních monocytů imigrovavších z kapilár. Tato třída mikroglie schopné fagocytosy plní v CNS funkci odklízení a pravděpodobně i imunitní.

11.5.4. Ependym - Ependymocyty

ependyma (ř) - svrchní šat

Cylindrické ependymové buňky vytvářejí souvislou výstelku dutin CNS, která je pozůstatkem neuroepitelu neurální trubice. Jsou takto v přímém kontaktu s mozkomíšním mokem (**liquor cerebrospinalis**), jehož proudění podporují kmitáním cilí umístěných na volném povrchu. Vzájemné spojení ependymových buněk zajišťují zonulae adhaerentes a nexy, umožňující průnik cerebrospinalního likvoru do hlubších etáží. Některé z buněk ependymu vysílají dlouhý výběžek do přilehlé nervové tkáně. Takové buňky, zvané **tancyty**, se vyskytují především na spodině třetí mozkové komory v blízkosti hypofýzy a pravděpodobně přenášejí chemické impulzy z likvoru na kapilární síť regulačních systémů (viz dále 18.2. Systém hypothalamo-hypofyzární str. 130).

tany- (ř) - dlouho-

Gliové buňky hrají klíčovou roli v udržování homeostázy extracelulárního prostoru nervové tkáně a zásadně se podílejí na její funkci.

11.6. Nervová vlákna

Jako nervové vlákno označujeme axon opatřený speciálními obaly ektodermového původu. Svazky nervových vláken v centrálním nervovém systému vytvářejí **nervové dráhy (tractus nervorum)** a jejich obaly jsou tvořeny oligodendroglie. V periferním nervovém systému pak svazky nervových vláken konstituují periferní nervy a obaly vláken buňky Schwannovy (lemmocyty), původem z neurální lišty. Obalové buňky vytvářejí kolem axonů silnějšího kalibru koncentrické vrstvy plochých cytoplazmatických výběžků - bělavou myelinovou pochvu. Vlákna tenčího kalibru myelinovou pochvu postrádají.

traho (l) - táhnu

myelos (ř)- mozek, morek

11.6.1. Vlákna myelinizovaná

vznikají ve fetálním a perinatálním období procesem **myelinizace**. Myelinizace začíná zanořováním axonů do těl obalových buněk rozložených podél jeho průběhu. Po úplném jejich zanoření vytváří dovnitř vchlípená plazmalemma kolem axonu těsné pouzdro, přecházející duplikaturou, zvanou mezaxon, do cytoplazmatické membrány povrchu obalové buňky. Výslednicí vzájemných změn polohy axonu a obalové buňky je rotace vedoucí k postupnému nabalování mezaxonu na osově vlákno, čímž je vytvářena koncentricky uspořádaná myelinová pochva.

Myelin tedy sestává z vrstev modifikovaných cytoplazmatických membrán obalových buněk (tj. oligodendrocytů či buněk Schwannových). Kromě zvýšeného obsahu lipidů jej v CNS charakterizují dva proteiny: bazický a proteolipidický, jež mohou být terčem patologických autoimunitních demyelinizačních pochodů.

Na hranici tributárních oblastí obalových buněk vznikají v průběhu nervového vlákna diskontinuity myelinové pochvy, nazývané Ranvierovy zářezy (noduly) (isthmi anulares). Úsek vlákna mezi dvěma noduly (1-2 mm) pak označujeme jako internodium. Světelným mikroskopem lze

navíc v průběhu myelinové pochvy pozorovat nepravidelně roztroušená šípovitá projasnění s hroty ležícími v ose vlákna. Jsou to tzv. Schmidt - Lantermanovy zářezy (náručky) (incisiones neurilemmatis), podmíněné přítomností helikózně uspořádaných tunelů vyplněných cytoplazmou, jež vznikly během koncentrického vrstvení myelinové pochvy. Tyto tunely přímo spojují vnitřní vrstvy pochvy s perikaryální cytoplazmou mateřských obalových buněk. Na rozdíl od periferních buněk Schwannových se jeden oligodendrocyt může podílet svými výběžky na tvorbě myelinové pochvy několika sousedních vláken.

11.6.2. Vlákná nemyelinizovaná

Mají rozdílný charakter v centrálním a periferním nervovém systému. Zatímco v prvním případě vlákna leží zcela volně mezi výběžky ostatních neuronů a gliových buněk, v případě druhém jsou uložena po jednom či ve svazcích v lůně podélně orientovaných Schwannových buněk, které vytvářejí souvislý obal. Ranvierovy zářezy i Schmidt-Lantermanovy náručky zde přirozeně chybějí.

11.7. Nervy

Nervová vlákna vystupující z, či vstupující do centrálního nervového systému jsou spojena ve svazky vyššího řádu - **nervy**, opatřené vazivovými obaly. Vnější obal z tuhého fibrozního vaziva - epineurium v sobě zpravidla zaujímá několik menších svazků, obalených samostatně perineuriem z plochých, epiteloidně uspořádaných vazivových buněk, pevně propojených pomocí těsných spojení.

Teprve uvnitř perineuriálních tunelů leží vlastní nervová vlákna v obalech Schwannových buněk, měkce obklopena jemným předivem retikulárních vláken endoneuria. Nervy spojují CNS s periferními senzory a efektorovými orgány.

11.8. Histofyziologie nervové tkáně

Veškerá regulační a integrační funkce nervového systému je uskutečňována pomocí nervových vzruchů a neurohormonů produkovaných specializovanými neurony. Jak uvidíme dále, mezi oběma způsoby není principiálního rozdílu.

Klíčovou roli při vzniku a vedení vzruchu (akčního potenciálu) hraje cytoplazmatická membrána neuronu.

11.8.1. Klidový potenciál

Plazmalemma buněk, specializovaných k vedení vzruchu, obsahuje integrální proteiny, které fungují jako iontově selektivní kanály. Iontové kanály se mohou nacházet buď ve stavu otevřeném, zavřeném či inaktivním. K jejich otevírání dochází změnou potenciálu membrány, která tyto kanály obsahuje, a proto je označujeme termínem napětově závislé kanály. Existují i kanály napětově nezávislé, ovládané chemicky. Koncentrace iontů v cytoplazmě se proto může výrazně lišit od jejich obsahu v extracelulárním prostoru. Díky aktivitě selektivních membránových pump, využívajících energii ATP, je obsah draslíku uvnitř neuronu 20x vyšší než vně cytoplazmatické membrány. Sodíkových iontů je naopak 10x méně. Vzhledem k tomu, že propustnost cytoplazmatické membrány pro draslík je ve srovnání s jinými ionty podstatně větší, kalium má tendenci unikat z buňky ve smyslu koncentračního spádu. Důsledkem tohoto masivního přesunu kaliových iontů a jejich hromadění na vnějším povrchu plazmalemy je pozitivní náboj, který je přirozeně balancován ionty s nábojem negativním. Anionty se však hromadí na povrchu vnitřním, protože cytoplazmatická membrána je pro ně méně propustná. Rovnovážného stavu, při kterém je únik kaliových iontů přes membránu nulový, je dosahováno při hodnotách -40 až -100 mV uvnitř neuronu oproti mezibuněčnému prostoru, které označujeme jako klidový potenciál. V tomto stavu zůstává většina kaliových i natriových kanálů uzavřena a membrána je výrazně polarizována.

11.8.2. Akční potenciál

Vznik vzruchu a jeho šíření nervovým vláknem lze popsat ve čtyřech fázích:

a) Důsledkem přenosu excitačního impulzu synapsí (viz 11.8.3 str. 87) na neuron je částečná depolarizace postsynaptické membrány, která, dosáhnuvši prahové hodnoty, otevírá napětově závislé natriové kanály a sodík volně proudí do buňky.

b) Influx sodíku prohlubuje depolarizaci, otevírá další natriové kanály a revertuje povrchový membránový potenciál do negativních hodnot.

c) V následujícím okamžiku se natriové kanály inaktivují a kaliovými kanály, reagujícími na depolarizaci s větší prodlevou, proudí draslík cytoplazmatickou membránou ven, obnovují pozitivní náboj jejího povrchu.

d) Kaliové kanály se uzavírají, membrána se polarizuje a po krátkém podšvih (hyperpolarizaci) se potenciál neuronu znovu vrací k původním (negativním) hodnotám.

Iontová rovnováha extracelulárního prostoru je udržována Na/K pumpou a činností gliových buněk. Vzhledem k tomu, že u myelinizovaných vláken je rychlá výměna iontů mezi axonem a extracelulárním prostorem možná jen v oblasti Ranvierových zářezů, kde je také soustředěna většina iontových kanálů, vlna depolarizace bystře přeskakuje z jednoho internodia na druhé (saltatorní vedení vzruchu). Inaktivace natriových kanálů (viz c) znemožňuje zpětné (antidromní) vedení vzruchu a vlna depolarizace tak rychle postupuje ve správném směru (ortodromně) od perikarya k terminálnímu axonu až k synapsi, převádějící vzruch na další neuron.

Z uvedených důvodů vedou vlákna opatřená myelinovou pochvou vzruch mnohem rychleji než vlákna nemyelinizovaná, která, jak jsme se byli zmínili, Ranvierovy zářezy postrádají. Podle rychlosti vedení vzruchu rozdělujeme vlákna do tří kategorií. Vlákna **A** (silná, myelinizovaná) - rychlost 15-100 m/s, **B** (střední, myelinizovaná) 3-14 m/s a tenká, nemyelinizovaná vlákna **C** (0.5-2 m/s).

11.8.3. Synaptický přenos

spočívá v depolarizaci postsynaptické membrány dalšího vzrušivého elementu (tj. neuronu či efektoru), funkčně navazujícího na excitovaný neuron. Akční potenciál je vyvolán vazbou molekul mediátoru (neurotransmiteru), uvolněného do synaptické štěrbině, na receptory postsynaptické membrány. Děj lze opět popsat v několika fázích:

a) Vlna depolarizace probíhající axonem rychlostí 0.5-100 m/s dospívá k terminálním presynaptickým zakončením a otevírá kalciové kanály na obvodu synapse. Molekuly vápníku vstupují do neuroplazmy.

b) Ca^{++} facilituje splnutí obalové membrány synaptických váček obsahujících mediátor s presynaptickou membránou a neurotransmiter je uvolněn do synaptické štěrbině.

c) Molekuly mediátoru se vážou na receptory postsynaptické membrány a otevírají specifické kanály propustné pro Na^{+} a K^{+} , což vede k depolarizaci (čím více kanálů se otevře, tím silnější je proud) a šíření akčního potenciálu v navazujícím vzrušivém elementu.

d) Přebytek mediátoru v synaptické štěrbině je odbourán činností degradačních enzymů a jeho komponenty se vrací zpět do neuroplazmy presynaptické části, kde jsou opět zrekonstituovány na funkční mediátor, vyplňující nově vzniknuvší synaptický váček.

Regenerace mediátoru v místě synapse umožňuje opakování celého cyklu a tedy i převedení vzruchu až 1000x za sekundu.

Je třeba zdůraznit, že způsob vedení vzruchu nervovou drahou opakovaným generováním akčního potenciálu v každém z jednotlivých neuronů okruhu umožňuje přivést impuls do cílového místa **beze ztrát na jeho intenzitě**. Uvolnění mediátoru v synapsi mechanismem exocytózy a jeho vliv na sousední buňku odpovídá z hlediska obecné cytologie principům parakrinní sekrece. Proto nepřekvapuje, že u některých tříd neuronů, především v hypothalamu, šla specializace dále až k sekreci endokrinní (viz hypothalamo-hypofyzární systém str. 133).

11.8.4. Degenerace a regenerace nervové tkáně

Neurony představují postmitotickou populaci - po ukončení vývoje se za žádných okolností dále nedělí. Z hlediska komplexního zapojení do neuronových okruhů je to zcela pochopitelné. Neurony funkčně připojené k mrtvé buňce nezanikají, pokud tato komunikace není jediná. V opačném případě dochází k **transneuronální degeneraci**.

Speciálním případem je tzv. **retrográdní degenerace Wallerova**. Vzhledem k tomu, že schopnost mitotické aktivity zůstává plně zachována u neuroglie, defekt nervové tkáně se hojí ne-funkční **gliovou jizvou** a obnovení funkce na úrovni systému je možné jen adaptací jiné části neuronové sítě.

Regenerace, byť omezené, jsou však schopna nervová vlákna, pokud ovšem není poškozeno perikaryon. Regenerace nervových vláken je obligátní v periferním nervovém systému. Změny po poškození axonu se v proximálním a distálním segmentu liší. Zatímco periferní pahýl, oddělený od trofického centra zaniká a je odstraněn tkáňovými makrofágy, pahýl centrální se stává fyzickým východiskem reparačního procesu.

Perikaryon reaguje na poranění axonu:

- a) tigrólýzou (chromatolýzou)
- b) zvětšením objemu
- c) změnou polohy jádra (viz 11.3.1. str. 83)

Po odstranění zbytků periferního pahýlu včetně obalů a jejich buněk zbývá v endoneuriálním vazivu tunel, který je pohotově vyplněn imigrací Schwannových buněk proliferujících z konce centrálního pahýlu. Solidního provazce Schwannových buněk pak používá regenerující axon jako vodící struktury pro pátravá filopodia vysílaná proximálním segmentem. Pro praxi pak vyplývá důležitá poučka, že **v případě, je-li nerv traumatem zcela přerušen, je třeba co nejdříve a co nejšetrněji obnovit chirurgicky jeho kontinuitu.** V opačném případě vytvoří nervová vlákna, pučící z konce centrálního pahýlu, neorganizovanou tumorozní zmeť (neuroma), která se stává zdrojem spontánně vznikajících bolestí (např. po amputaci končetiny).

11.9. Periferní nervová zakončení

11.9.1. Zakončení aferentních nervů

11.9.1.1. Volná nervová zakončení

jsou rozšířena v kůži, sliznicích a velmi četná jsou v rohovce. Představují je nervová vlákna vycházející z bohatých subepitelových pletení, která pronikají bazální membránou, ještě ve vazivu ztrácejí myelinové pochvy i pochvy ze Schwannových buněk a v bazálních vrstvách epitelu se bohatě větví na povrchu epitelových buněk. Některá z těchto vláken (již ve vazivu) postrádají myelinové pochvy. I když v konečných úsecích těchto vláken byly pozorovány drobné, prázdné vezikuly a větší měchýřky s temnou dření, netvoří tato vlákna synapse s epitelovými buňkami a panuje domněnka, že tyto váčky a měchýřky neobsahují neurotransmitery. I když někteří autoři se domnívají, že tato zakončení zprostředkovávají pocit tepla, chladu a bolesti, jiní tvrdí, že velmi pravděpodobně mohou zprostředkovávat i jiné pocity.

V kůži tlustého typu (na palma manus a planta pedis) se v bazální vrstvě setkáváme s **Merkelovými buňkami** (menisci tactus), jejichž cytoplazma chová drobná, temná granula. Při bázi těchto buněk bývá diskovitě rozšířené nervové vlákénko. Někdy jsou tyto útvary zahrnovány k mechanoreceptorům, jindy - právě pro přítomnost granul v cytoplazmě Merkelových buněk - ku DNES.

11.9.1.2. Opouzdrěná nervová zakončení

Tento typ nervových zakončení, zpravidla ve vazivu kůže (nebo řidčeji ve vazivových septech v útrobach), nás informuje o pocitu tlaku nebo dotyku. Tělíška, která tvoří, jsou obvykle nazývána dle autorů, kteří je prvně popsali.

Mezi největší a nejsnáze rozpoznatelná i v běžném preparátu, patří **Vater-Pacciniho tělíška**. Dosahují velikost 2-4 mm a jsou též označovány jako **lamelózní tělíška - corpuscula lamellosa**. Tělíško je tvořeno asi 20-60 koncentricky vrstvenými lamelami (pozměněné buňky perineuria), centrálně leží miskovitě, pozměněné a intenzivněji barvitelné Schwannovy buňky, mezi nimiž se rozvětňuje nervové vlákno a tvoří kyjovitá terminální zakončení. S nervovým vláknem vnikají do Vater-Pacciniho tělíška též drobné krevní cévy, které mezi lamelami vytvářejí kapilární síť. (Tato však nezasahuje do centra tělíška.) V podélném průřezu je toto tělíško zpravidla elipsoidní, v příčném okrouhlé. Nervové vlákno při vstupu do tělíška je ještě obaleno i myelinovou pochvou, ale brzy ji ztrácí. Tato nervová tělíška jsou považována za receptory tlaku a vibrací.

Jiným morfologicky velmi dobře charakterizovaným typem jsou **Meissnerova tělíška - corpuscula tactus**. Jsou mnohem menší než předešlá (40-150 μm). Jsou velmi četná ve vazivových papilách kůže bříšek prstů, ale i na dlaních a chodidlech, sporadičtěji jsou na četných jiných místech. Jsou rovněž oválná, avšak nemají koncentrickou stavbu. Schwannovy pozměněné buňky opět tvoří lamely, které jsou však uloženy kolmo k dlouhé ose tělíška a mezi nimi se bohatě větví nervové vlákno nebo častěji vlákna, spirálně porobíhající a tvořící zakončení. Lamely, někdy též označované jako **hmatové buňky**, mají často klínovitý tvar a v rozšířené části, při periferii tělíška, se nalézá jejich jádro. Nervová vlákna, při vstupu do tělíšek, ztrácejí myelinovou pochvu. Celé tělíško je obklopeno vazivovým pouzdrem s bohatými kolagenními vlákny a fibrocyty. Meissnerova tělíška jsou považována za mechanoreceptory.

Další typ opouzdrěných nervových tělíšek je označován jako **tělíška Krauseho** (clavae terminales). Jedná se o nenápadné, poměrně drobné útvary, často elipsoidní, jejich tenké, vrstvené

*corpus (l)- tělo, těleso
corpusculum(l)- tělíško*

tactus (l)- dotek

pouzdro je tvořeno buňkami perineuria. Při vstupu do tělíska nervové vlákno opět ztrácí myelinovou pochvu a uvnitř se bohatě stáčí a větví, tvoří smyčky a zduřeniny. Tato tělíska se nejčastěji vyskytují ve vazivu spojivky a sliznic. Bývala zařazována k chladovým receptorům, spíše však jsou dalším typem mechanoreceptorů.

Velmi podobná tělíska se vyskytují i na jiných místech, např. v glans penis a clitoridis **tělíska Dogielova** - *corpuscula genitalia*, případně při šlachách, ale i kloubech **tělíska Golgi-Mazzonio** - *corpuscula bulboidea*, která svou stavbou tvoří přechod k tělískům Vater-Pacciniho.

Posledním běžným typem opozdřených tělísek, u člověka, jsou **Ruffiniho tělíska** (*corpuscula articularia*), nalézána v podkoží či podslizničním vazivu, při kloubních pouzdrech a jině. Představují je bohatě členěné větvičky nervového vlákna s knoflíkovitými zduřeninami, nejčastěji rozložené mezi výběžky fibrocytů. Celý útvar je opozdřen několika málo lamelami. Je asi 0,25-1,5 mm velký. Tato tělíska jsou rovněž považována za mechanoreceptory.

11.9.1.3. Proprioceptory

*proprius (l)- vlastní
recipio (l)- přijímám, беру
zpět*

Proprioceptory, reprezentované hlavně šlachovými a svalovými vřetenky, informují CNS o změnách pohybu, svalovém napětí a poloze těla. Jak bylo právě uvedeno, jeden z útvarů je nazýván **Golgiho šlachové vřetenko** (*fusi neurotendinei*). Nalézáme je na šlachách, v těsné blízkosti spojení šlachy se svalem. Jak napovídá název, mají vřetenovitý tvar. Několik svazků kolagenických vláken (součástí šlachy) opřádají terminální, kyjovitě rozšířená, nervová vlákna. Celý útvar je obalen vazivovým pouzdem. Před prostupem tímto pouzdem nervová vlákna ztrácejí pochvu ze Schwannových buněk. Šlachová vřetenka registrují napětí šlachy a při nadměrné kontrakci inhibují motorické neurony.

Druhým typem jsou **nervosvalová vřetenka** (*fusi neuromusculares*). Mají celkem podobnou, ale složitější stavbu. Jsou asi 1,5 mm dlouhá, zpravidla lokalizovaná na příčné pruhované svaly v blízkosti jeho přechodu do šlachy. Nervosvalové vřetenko je obaleno vazivovým pouzdem a vedle 2-20 modifikovaných svalových vláken a nerových vláken a jejich zakončení, je jeho prostor vyplněn tekutinou. Modifikovaná svalová vlákna bývají nazývána intrafuzální a na každém intrafuzálním vlákně můžeme odlišit jeden ekvatoriální a dva polární úseky. V ekvatoriálním úseku ztrácejí svalová vlákna příčné pruhování a jsou zde nakupena jádra. Z uvedených modifikovaných svalových vláken jedno nebo dvě jsou silnější. Zvláště v těchto silnějších dochází k velké akumulaci jader, takže se jeví jako zduřelá a bývají nazývána jádrový vak. V polárních úsecích je jader méně, jsou zde naopak četnější myofibrily. K nervosvalovému vřetenku přichází jedno silnější, myelinizované, senzoričné vlákno, při vstupu ztrácí myelinovou pochvu, a toto vlákno se bohatě rozvětluje a obtáčí okolo jádrového vaku silnějších svalových vláken (primární anulospirální zakončení). Do nervosvalového vřetenka vstupuje též jedno nebo více slabších nervových vláken. Tato vlákna se okolíkovitě rozvětlují na polárních částech intrafuzálních vláken a tvoří zde sekundární senzoričné zakončení. Konečně, na polárním úseku každého intrafuzálního vlákna je ještě motorické zakončení z drobných míšních gama motorických neuronů. Nervosvalová vřetenka tedy kontrolují napětí svalových vláken.

11.9.2. Zakončení eferentních nervů

11.9.2.1. Nervosvalová motorická ploténka

zprostředkovává přenos vzruchu na příčně pruhovaný kosterní sval. Popis viz Kap. 12.6. str. 94

11.9.2.2. Ostatní

Nemyelinizovaná nervová vlákna inervující hladký a příčně pruhovaný srdeční sval, podobně jako různé buňky žláz, netvoří takovéto ploténky. Tato nervová vlákna chovají různé zduřeniny a bohatě se větví. Přenos vzruchu se děje převážně výdejem noradrenalinu (u větví sympatického) a acetylcholinem (u větví parasympatického systému). (V současné době, díky imunohistochemickým metodám, jsou velmi často nalézána i nervová zakončení chovající některé polypeptidy [VIP, CCK].)

12. Tkáň svalová

Tkáň svalová je soustava buněk, obsahujících a vytvářejících specializované kontraktilní systémy, ovládaná většinou nervovými stimuly. Předpokladem této specializace jsou kromě kontraktilních proteinů též speciálně excitovatelné plazmalemy, schopné iniciovat kontrakci. Předpokladem stažlivosti svalové tkáně je schopnost měnit chemickou energii ATP na energii mechanickou, která vede ke zkrácení buněk nebo vláken ve směru pohybu. Princip změny energie je shodný i u bičíků a řasinek. Na všech druzích pohybu se podílejí specifické proteiny - **aktin a myosin**, či jim podobné (dynein u řasinek).

U obratlovců existují tři typy svalové tkáně odlišné svým vzhledem, funkcí a lokalizací:

hladká, kosterní a srdeční svalovina.

12.1. Rozdělení a základní charakteristika svalů

- 1) hladký sval – vaskulární, viscerální
- 2) kosterní sval - bílé vlákno, červené vlákno, intermediární vlákno, satelitové buňky
- 3) srdeční sval kardiomyocyty, bb. převodního systému -bb.uzlů, bb.Purkyňových vláken
- 4)nespecifický kontraktilní systém - endotelové a myoepitelové buňky

Ad 1) Pro **hladký sval** jsou základní stavební jednotkou jednotlivé buňky. Vyskytuje se ve stěně cév a dutých orgánů, ale také ve stromatu prostaty nebo v dermis kůže a klíčích střevních. Kontrakce je vyvolána nejen nervovým podrážděním (vegetativní nervový systém), ale také hormonálně (oxytocinem, adrenalinem, noradrenalinem nebo serotoninem).

Ad 2) **Kosterní sval** je tvořen vláknými svalovými, což jsou syncytia obsahující mnoho buněčných jader uložených na periferii pod plazmalemmou. Je inervován somatickými nervy s možností vědomého pohybu.

Ad 3) **Srdeční svalovina** je vysoce specializovanou formou svaloviny vyskytující se pouze v srdci a u některých živočišných druhů též ve stěně pulmonálních vén. Je tvořena buňkami, které jsou podobné jako u kosterního svalu příčně pruhované, avšak jádra jsou jako u hladkého svalu uložena centrálně. Srdeční svalovina se smršťuje automaticky. Vegetativní nervstvo pouze zrychluje akci srdeční v závislosti na potřebách organismu. Přenos vzruchu v srdci zajišťují specializované svalové buňky převodního systému.

Ad 4) Myofilamenta se mohou vyskytovat i v jiných než svalových buňkách. Tyto buňky, které obsahují myofilamenta a mají schopnost kontrakce, řadíme k **nespecifickému kontraktilnímu systému**.

Organely ve svalstvu se označují odlišně než jinde. Plazmalemma se nazývá **sarkolemma**, hladké endoplazmatické retikulum jako **sarkoplazmatické retikulum**, cytoplazma jako **sarkoplazma** ap.

*sarx (ř)- maso
lemma (ř)- kůra*

12.2. Vývoj svalové tkáně

Svalstvo vzniká převážně ze středního zárodečného listu, mezodermu. Jedinou výjimkou je svalovina duhovky, která vzniká z ektodermu očního pohárku.

12.2.1. Vývoj kosterního svalstva

Při vzniku kosterního svalstva hrají hlavní roli somity, vznikající jako přechodné párové struktury podél nervové trubice z paraxiálního mezodermu. Kromě zřetelně segmentovaného základu vzniká v menší míře kosterní svalstvo i z nesegmentovaného mezodermu - svalového blastému (např. v oblasti hlavy okohybné svaly).

Somity se ve ventrokaudální sekvenci postupně diferencují na ventromediální **sklerotom** a dorzolaterální **dermatomyotom**. Dorzální část dermatomyotomu začíná proliferovat a vytváří obloukovitou, ventrálně expandující masu buněk. Buňky myotomu si zachovávají vzhled epitelu, prodlužují se a nabývají vřetenovitý tvar, nazývají se **myoblasty**. Myoblasty postupně splývají v mnohojaderné **myotuby** s jádry umístěnými uprostřed. Myotuby jsou vývojovým stadiem svalových vláken. Postupně se v myotubách hromadí myofibrily a vytlačují jádra na periferii. Tak vznikají svalová vlákna. Na konci 3. měsíce je patrné příčné žíhání. Podobný proces se objevuje i v oblasti rostrálně od okcipálních somitů. Zde nedochází k rozlišení na sklerotom a dermatomyotom a svalstvo se vyvíjí z mezenchymu.

Tvorba jednotlivých svalů je kontrolována mezenchymem, který myoblasty obklopuje.

blastema (ř)- nediferencovaná zárodečná tkáň

*skleros (ř)- tvrdý
derma (ř)- kůže*

*mys, myos (ř)- sval
tomé (ř)- řez
blastos (ř)- výhonek
tuba (l)- trubka*

epi- (ř)- nad
hypo- (ř)- pod

septum (l)- přepážka

Proliferaci buněk myotomů dochází k jejich expanzi ventrolaterálním směrem. Přitom pronikají mezi ektoderm a somatopleuru. V tomto stadiu je označujeme jako **myomery**. Každá myomera se posléze rozdělí na dorzální část (**epimera**) a ventrální část (**hypomera**). Každá myomera je inervována z příslušného míšního segmentu. Po rozdělení dostává epimera inervaci z ramus dorsalis a hypomera z ramus ventralis. Myomery zprvu zachovávají segmentální uspořádání, neboť mezi nimi zůstává vrstvička mezenchymu vytvářející **myosepta**. V dalším vývoji dochází k posunům a stěhování myomer. Při posunech zůstává zachována inervace, nerv je tažen za stěhující se myomera a umožňuje tak určit původní lokalizaci svalu. Šlachy se vyvíjejí nezávisle v mezenchymu a jejich spojení se svaly je sekundární. Některé myotomy u člověka zcela mizí, jiné mohou perzistovat jako fibrózní tkáň, aponeurózy a ligamenta.

12.2.1.1. Epimery

Myoblasty pocházející z epimer tvoří hluboké svaly zádové od krční až po lumbální oblast (tj. autochtonní extenzorové svalstvo páteře). V kaudální oblasti (tj. sakrální a kokcygeální) dochází při tvorbě kosti křížové, která je součástí pletence pánevního, k degeneraci myoblastů (jednotlivé obratle srůstají v kost křížovou).

Hluboké svaly zádové mají částečně zachované segmentální uspořádání - krátké svaly páteře, ale směrem k povrchu dochází ke splývání myomer na větší (plurisegmentální) celky. Ty jsou pak inervovány z několika nervů. Svalstvo vzniklé z epimer si důsledně zachovává své dorzální uložení a má vztah jen k axiálnímu skeletu. Ventrálně je ohraničeno myoseptem, ze kterého vzniká fascia thoracolumbalis.

12.2.1.2. Hypomery

Osud hypomer je mnohem složitější, neboť dochází k jejich stěhování i na značné vzdálenosti.

V krční oblasti hypomery cervikálních myotomů dávají vznik vertebrálnímu a laterálnímu svalstvu krku (např. mm. scaleni, m. rectus capitis). Podjazykové svaly a m. geniohyoideus vznikají z okcipitálních myotomů.

V hrudní oblasti zachovává část svalstva segmentální uspořádání (mm. intercostales). Splynutí je zabráněno rozvojem žeber. Hypomera se rozdělí na tři listy (zevní, střední a vnitřní), tj. mm. intercostales externi et interni a mm. transversi thoracis. Ostatní svaly hrudníku pocházejí z jiných zdrojů. Povrchové svaly (mm. pectorales, m. subclavius) pocházejí z blastému pro horní končetinu a svaly spinohumerální pocházejí buď z krčních hypomer, které se přestěhovaly do oblasti zad anebo jako m. trapezius, který je svalem viscerálním, z branchiálních oblouků.

V oblasti břicha dochází ke splývání hypaxiálních částí myomer v souvislou vrstvu svaloviny, která se pak rozdělí na úzkou střední část (mm. recti abdominis a m. pyramidalis) a širokou postranní. Ta se podobně jako v hrudní části dělí na tři listy (m. obliquus abdominis externus et internus a m. transversus abdominis).

Vývoj bránice viz Kap. 13. Vývoj srdce a tělních dutin str. 97.

Svaly hlavy : Svalstvo hlavy vzniká jednak z nesegmentovaného svalového blastému, jednak z okcipitálních myotomů. U nižších obratlovců se mohou najít i v oblasti hlavy somity tzv. prootické, z nichž vznikají okohybné svaly. U člověka nejsou bezpečně prokázané.

Dalším zdrojem materiálu pro vývoj svalstva jsou myoblasty v branchiálních obloucích. Příčně pruhoaná viscerální svalovina v této oblasti má zřetelně segmentovaný charakter daný tvorbou branchiálních oblouků. Myoblasty z této oblasti se podílejí na tvorbě žvýkacího, obličejového, hrtanového a dalšího svalstva hlavy, viz tabulka.

Svaly hlavy		
Nervové zásobení	původ	Sval
3. n. oculomotorius	pro-otický mezenchym	okohybné svaly
4. n. trochlearis		m.obliquus superior
5. n. trigeminus	mandibulární oblouk	žvýkací svaly m.tensor veli palatini m.tensor tympani m.mylohyoideus přední bříš. digastricu
6. n. abducens		m.rectus lateralis
7. n. facialis	hyoidní oblouk	mimické svalstvo m.stapedius m.stylohyoideus zadní bříško digastricu
9. n. glossopharyngeus	3.oblouk	m.stylopharyngeus část svalů faryngu

10. n. vagus	4.-6.oblouk	svaly hrtanu, trachey a jícnu
11. n. accessorius	4.-6.oblouk	m.sternocleidomastoideus m.trapezius
12. n. hypoglossus	3 okcipitál.somity	infrahyoidní svaly svaly jazyka m.hyoglossus m.genioglossus m.styloglossus

Svalstvo končetin patří k svalstvu ventrálnímu, o čemž svědčí jeho inervace předními větvemi spinálních nervů. V končetinovém pupenu dochází v 7. týdnu na jeho bázi ke kondenzaci mezenchymu. O vlastním původu svalstva existovaly dvě hypotézy:

1. svalstvo pochází ze somitů (jejich dermatomyotomových částí), které migrují do končetiny a zde tvoří blastém, z něhož se vyvíjejí svaly, nebo
2. vznikají in situ z blastému tvořeného somatopleurou. Z tohoto blastému pak vznikají jak svaly tak skelet. Materiál z myotomů slouží pouze k zajištění inervace. Pokusné studie potvrdily druhou hypotézu.

12.2.2. Vývoj hladkého svalstva

Hladký sval se vyvíjí ze splachnopleury kolem trávicí trubice a jejích derivátů. Vzniká tak tunica muscularis trávicí trubice, trachey a bronchů a svalovina v mezenterii. Zdrojem svalových buněk ve stěnách cév je mezenchym v místě vzniku cévy. Mezenchymové buňky, jako potenciální zdroj hladké svaloviny, jsou všude v těle. Výjimkou je hladká svalovina iris, která se diferencuje z ektodermy zrakového pohárku (m. sphincter et dilatator pupillae).

12.2.3. Vývoj srdečního svalstva

12.2.3.1. Srdeční sval

kardia (ř)- srdce

se vyvíjí z části splachnopleury, která obklopuje endokardovou srdeční trubici, a to konkrétně z pláště epikardomyokardového. Tato vrstva roste do tloušťky a nabývá vzhled blastému. Během dalšího vývoje se rozštěpí na myokard a epikard. Myokard vytváří pod epikardem souvislou vrstvu - tj. kompaktu. V hlubších oddílech, tam kde sousedí s endokardem má houbovitý vzhled (spongióza - trámčina ze svalové tkáně). Kompakta zůstává v dalším vývoji zachována, kdežto spongióza z větší části zaniká. Přetrvává jako trabeculae carneaie a papilární svaly. Původně je souvislá svalovina po celém srdci. Během vývoje však dojde k jejímu přerušení vlivem rozvoje vaziva v oblasti atrioventrikulárního ústí (skelet srdeční), který vynechává pouze malou část svaloviny - fasciculus atrioventricularis.

12.2.3.2. Převodní systém srdeční

většinu tvoří specializované svalové buňky s velkým množstvím cytoplazmy a malým množstvím myofibril. Výjimkou je sinoatriální uzel, který vzniká ze sfinkteru venózního sinusu. Sfinkter zaniká a zbytek poskytuje materiál pro uzel.

12.3. Kontraktilní proteiny

Svalová kontrakce, vzniká reakcí dvou bílkovin, aktinu a myosinu, které se v buňce vyskytují ve formě myofilament (vláknitých struktur obsažených ve svalu). Ty jsou dvojího druhu - tlustá **myosinová** a tenká obsahující **aktin**. V příčné pruhovaných svalech kosterním a srdečním jsou oba typy myofilament velice pravidelně uspořádány a vytvářejí tak příčné pruhování úseků pozitivně dvojlomných - anizotropních (A proužek) a jednolomných - izotropních (I proužek).

12.3.1. Tlusté myofilamentum

myosinové má průměr 12 nm a je dlouhé asi 1,5 μm. Je tvořeno 2 typy myosinu - lehkým a těžkým. Těžký myosin je tvořen ze dvou částí - lehkého meromyosinu (ten má tyčinkovitý tvar) a těžkého meromyosinu, jehož část vytváří globulární útvar, kde je vazebné místo pro ATP, ATPázovou enzymatickou aktivitu a místo pro vazbu aktinu. Této části se také říká "hlava". Lehký myosin je uložen v blízkosti hlavy těžkého myosinu. Na dva těžké myosiny připadají 4 molekuly lehkého myosinu.

Molekuly těžkého myosinu jsou pravidelně uspořádány do tyčinkovitého útvaru, ze kterého po stranách vystupují hlavy těžkého meromyosinu ve formě spirály.

12.3.2. Tenké myofilamentum

je 8 nm tlusté a 1,0 μm dlouhé. Je tvořeno vlákny F aktinu, která vznikají polymerací molekul G aktinu. Dva řetězce aktinu se spirálovitě stáčí a vytvářejí myofilamentum. To je tvořeno ještě regulačními bílkoviny - tropomyosinem a troponinem. V každém vlákně připadá na jednu molekulu tropomyosinu 7 molekul G aktinu a 1 molekula troponinu. Tropomyosin je tyčinkovitá molekula vložená do rýhy mezi F aktinovými vlákny a troponin je komplex 3 podjednotek připojený k tropomyosinu. Troponin váže Ca^{++} ionty a inhibuje reakci mezi aktinem a myosinem.

Pravidelným uspořádáním těchto dvou typů filament vzniká **sarkomera**, nejmenší opakující se podjednotka viditelná ve světelném mikroskopu. Skládá se z úseků silně dvojlomných (v polarizačním mikroskopu nebo při barvení např. Heidenhainovým železitým hematoxylinem tmavých) - **A proužek**, a z úseků slabě dvojlomných (při barvení želez. hematoxylinem světlých) - **I proužek**.

I proužek obsahuje aktinová myofilamenta. Uprostřed je rozdělen **Z proužkem - telofragmou**. To je místo, kde se větví aktinová vlákna tvořící I proužek. Hlavní složkou telofragmy jsou bílkoviny α -aktinin a dezmin (protein jednoho z typů intermediárních filament), o nichž se věří, že udržují pravidelné uspořádání filament v myofibrile. Vlákna aktinu mají po obou stranách Z proužku opačnou orientaci.

A proužek je tvořen myosinovými filamenti, mezi nimiž se nacházejí hexagonálně uspořádaná aktinová myofilamenta. Uprostřed A proužku se nachází **M-proužek - mezofragma**. Je to místo, kde jsou k sobě vázána myosinová myofilamenta, a to svými hladkými konci - bez hlav. Mezofragma je uložena ve světlejším **H proužku**, tvořeném pouze myosinovými myofilamenti, a to jejich hladkými částmi.

Sarkomera je tvořena 1/2 I proužku, celým A proužkem a další 1/2 I proužku a je ohraničena dvěma sousedními telofragmami.

12.4. Mechanismus kontrakce

Kontrakce je způsobena přechodnou vazbou mezi dvěma bílkoviny **aktinem** a **myosinem**. Tato vazba aktivuje ATPázu, enzym štěpící ATP na ADP a energii použitelnou pro další biochemické reakce. Energie je použita na změnu tvaru hlavy myosinové molekuly. Myosinová molekula se ohne a dojde k vzájemnému posunu myofilament proti sobě. Ke zrušení vazby mezi aktinem a myosinem, na tomto místě, dojde po novém navázání ATP.

12.4.1. Interakce mezi aktinem a myosinem

ATP se váže na místě ATPázové aktivity myosinové hlavy, ale rychlost štěpení ATP je velmi pomalá. Aby došlo k rychlému rozštěpení ATP a uvolnění energie, je nutná vazba myosinu s aktinem, který slouží jako koenzym myosinové ATPázy. V odpočívajícím svalu nemůže dojít k vazbě myosinu s aktinem, protože vazebná místa na myosinové hlavě jsou blokována tropomyosinovým komplexem na vlákně F aktinu. Při dostatečné koncentraci Ca^{++} iontů dochází k jejich vazbě na TnC podjednotku troponinu, a tím ke změně prostorové konfigurace troponinových podjednotek a tropomyosinu a k expozici vazebných míst na G aktinu, kde se vážou myosinové molekuly. Výsledkem přemostění mezi myosinem a aktinem je štěpení ATP na ADP a PO_4^{+++} a uvolnění energie. To vede k prostorové deformaci molekuly myosinu, a tím k pohybu tenkého filamenta směrem dovnitř A proužku. Během kontrakce dochází k tvorbě pouze malého počtu aktomyosinových můstků. Po rozštěpení ATP jsou znovu použitelné až po navázání nové ATP. Pokud není ATP dostupná, stávají se můstky stabilními a to je podkladem extrémní svalové rigidity (rigor mortis), která se objevuje po smrti. Jednotlivá svalová kontrakce je výsledkem stovek dějů, při kterých můstky vznikají a zase jsou rušeny. Kontrakce probíhá dokud nejsou odstraněny všechny Ca^{++} ionty a tropomyosin s troponinem znovu nekryjí vazebná místa na aktinu.

Během kontrakce se tenká myofilamenta zasunují do A proužku, I proužek se zkracuje a H proužek se zužuje. Výsledkem je, že se celá sarkomera, a tím i celá buňka (vlákně), silně zkracuje.

Svalová kontrakce je vyvolána zvýšenou koncentrací Ca^{++} iontů, zatímco relaxace probíhá za jejich nepřítomnosti. Organelou, která odpovídá za regulaci koncentrace Ca^{++} iontů, je **sarkoplazmatické retikulum**, což je modifikované endoplazmatické retikulum. Je to komplex tubulů a cisteren, které jsou orientované podél dlouhé osy myofibril. Tubuly oplétají A proužek a v oblasti přechodu mezi A a I proužkem přecházejí do **terminálních cisteren (cisternae terminales)**, které naléhají na **T tubulus**, což je invaginace povrchové sarkolemy. T-tubulus spolu s dvěma přilehlými terminálními cisternami tvoří tzv. **triády**. Další síť tubulů spojuje terminální cisterny přes I a Z oblast. T-tubuly přivádějí vzruch spouštějící kontrakci do hloubky buněk ke každé myofibrile. Odtud je vzruch přenesen na sarkoplazmatické retikulum, kde depolarizace membrán vede k uvolnění Ca^{++} iontů.

telos (ř)- konec
phragma (ř)- přepážka



12.5. Inervace

Kosterní sval je inervován myelinizovanými nervy, které končí na jednotlivých svalových vlákních strukturou zvanou **motorická** neboli **nervosvalová ploténka**. Na tomto místě nervové vlákno ztrácí myelinovou pochvu a je kryto tenkým cytoplazmatickým výběžkem Schwannovy buňky. Terminální zakončení axonu (terminální bouton) obsahuje početné mitochondrie a synaptické vezikuly obsahující mediátor - acetylcholin. Synaptická štěrbinu obsahuje bazální lamina. Sarkolemma vytváří početné hluboké sekundární synaptické štěrbinu.

Podráždění, vyvolávající akční potenciál na presynaptické membráně, vede k uvolnění acetylcholinu, který se váže na receptory na postsynaptické membráně. To způsobuje změnu propustnosti pro sodík a vyvolá depolarizaci postsynaptické membrány. Depolarizace je propagována do hloubky svalového vlákna pomocí T-tubulů. Z nich je přenášena na sarkoplazmatické retikulum, z něhož se uvolní ionty Ca, které zahajují kontrakci. Po ukončení depolarizace je Ca aktivně přenášen zpět do sarkoplazmatického retikula.

Jednotlivá nervová buňka - α -motoneuron - může inervovat buď jedno nebo více svalových vláken. Tuto skupinu označujeme jako **motorická jednotka**.

12.6. Kosterní sval

Kosterní sval je tvořen velmi dlouhými (až 30 cm) mnohojadernými vlákny kosterního svalu o průměru 10 až 100 μm . Oválná jádra jsou uložena pod sarkolemmou, což pomáhá rozlišit kosterní sval od srdečního i hladkého svalu, kde jsou jádra centrálně. Většinu cytoplazmy vyplňují myofilamenta uspořádaná do myofibril a opletená sarkoplazmatickým retikulem a T tubuly. Energií pro kontrakci poskytují mitochondrie, uložené obvykle na úrovni I proužku. Svalové vlákno obsahuje i značné množství glykogenu a kapének lipidů.

Vlákna kosterního svalu se mohou vyskytovat ve třech formách:

Červená vlákna (*myofibrae transversostriatae rubrae*) jsou tenčí, obsahují více mitochondrií, více glykogenu a myoglobinu, bílkoviny vážící O_2 ve svalu. Kontrahují se pomalu (tonická).

Bílá vlákna (*myofibrae transversostriatae albi*) jsou objemnější, obsahují méně mitochondrií, rozsáhlejší sarkoplazmatické retikulum, méně glykogenu a myoglobinu, tenký Z proužek a kontrahují se rychleji (fazická).

Intermediární vlákna představují přechod mezi oběma předchozími typy. Ve většině savčích svalů se vyskytuje směs všech typů vláken.

Některé myoblasty přetrvávají do dospělosti jako **satelitové buňky**, které leží těsně u svalového vlákna pod jeho bazální membránou. Uplatňují se při regeneraci svalu.

Svalové vlákno je obaleno **endomyziem**. To je důležité pro výměnu metabolitů mezi svalovým vláknem a kapilárami a pro tok iontů během excitace. Odpovídá bazální lamině. Svazky vláken obaluje vazivové **perimyziem** a na povrchu je rovněž vazivové **epimyziem**. Na konci svalu je **junkční oblast**, kde se vazivo endo-, peri- i epimyziem stává stále hustějším a pokračuje jako šlacha (tendo). Svalová vlákna mohou vybíhat do špičky nebo končit ploše.

12.7. Srdeční sval

12.7.1. Kardiomyocyty

Srdeční sval je tvořen buňkami - **kardiocyty** nebo **kardiomyocyty**, které jsou také příčně pruhované. Jsou asi 15 μm široké a 85 až 100 μm dlouhé. Každá svalová buňka obsahuje jedno až dvě centrálně uložená jádra. Buňky jsou spolu spojeny spojovacími komplexy nazývanými **interkalární disky**. Je to schodovitá struktura tmavěji se barvicí. Tvoří ji tři hlavní typy spojení - fascia (**zonula**) adhaerens, macula adhaerens a nexus. Příčné úseky leží na úrovni Z proužku. Nexus umožňuje přenos vzruchu po srdeční svalovině.

Struktura a funkce kontraktálních proteinů je totožná s kosterním svalem. Myofilameta difúzně vyplňují celou cytoplazmu buněk a nevytvářejí svazky. Sarkoplazmatické retikulum a T tubuly se liší od kosterního svalu. Systém T tubulů je rozsáhlejší a T tubuly jsou mnohem širší. Sarkoplazmatické retikulum nevytváří cisternae terminales, a tím ani triády. Tubuly se pouze knoflíkovitě rozšiřují a nasedají na T tubulus (**diády**), na opačné straně chybí odpovídající rozšíření sarkoplazmatického retikula. T tubuly jsou, na rozdíl od kosterního svalu, uloženy na úrovni Z proužku.

Srdeční sval obsahuje velmi hojné mitochondrie, tvoří až 40% cytoplazmatického objemu. Časté jsou i kapénky lipidů a glykogen. Přítomná jsou i granula lipofuscinu lyzozomálního původu.

Svalovina síní má některé odlišné rysy: buňky mohou být menší, mají méně vyvinuté T tubuly. Mohou obsahovat granula obsahující hormon - atrální natriuretický faktor, auriculin nebo atriopeptin, který způsobuje zvýšené vylučování sodíku a vody ledvinami. Je to antagonist aldosteronu a ADH (antidiuretického hormonu).

12.7.2. Purkyňovy buňky a převodní systém srdeční

Převodní systém je tvořen uzlem sinoatriálním (Keith - Flackův, nodus sinuatrialis), uzlem atrioventrikulárním (Aschoff - Tawarův, nodus atrioventricularis), svazkem atrioventrikulárním (Hisův, fasciculus atrioventricularis), který se větví na crus dextrum et sinistrum, vybíhající v Purkyňova vlákna (myocyti cardiaci atypici).

Specializované kardiomyocyty v uzlech jsou zřetelně menší, naopak distální část převodního systému v oblasti komor je tvořena buňkami **Purkyňových vláken**, které jsou objemnější než normální kardiomyocyty. Buňky jsou bohaté na sarkoplazmu, myofilamenta vytvářejí svazečky uložené řídky na periferii buněk. V buňkách je hojný glykogen. T-tubuly chybějí, nejsou vytvořeny interkalární disky a spojení jsou realizována pomocí nexů a intedigitací. Lamina basalis kolem Purkyňových vláken chybí.

Srdeční sval je inervován parasympatikem (n. vagus) i sympatikem.

12.8. Hladká svalová tkáň

Buňky hladkého svalu jsou vřetenovité, různě dlouhé od 20 μm až po 0,5 mm. Nejmenší se nacházejí v cévách, největší jsou v těhotné děloze.

Jádro je uloženo uprostřed buňky, na pólech jádra jsou soustředěny buněčné orgány - Golgiho komplex, GER, mitochondrie a volné ribosomy. Zbytek cytoplazmy je vyplněn myofilamenty.

Kontrakce svalová v hladkém svalu se liší od kontrakce ve svalu příčně pruhovaném, i když je také založena na reakci mezi aktinem a myosinem. Filamenta nejsou pravidelně uspořádána do sarkomer. Myofibrily probíhají šikmo přes buňku a vytvářejí síť. Jsou tvořeny tlustými myosinovými myofilamenty a tenkými myofilamenty obsahujícími aktin a tropomyosin (bez troponinu). Funkci troponinu (vazba Ca^{++}) přebírá bílkovina kalmmodulin. Komplex kalmmodulinu s navázaným Ca aktivuje enzym kinázu na lehkých řetězcích myosinu. Tento enzym je odpovědný za fosforylaci lehkého řetězce myosinu a pouze fosforylovaný myosin je schopen tvorby actomyosinu. Myosinové filamentum má v hladkém svalu odlišné uspořádání než ve svalu příčně pruhovaném. Holé části jsou na koncích, kdežto hlavy se nacházejí podél střední části vlákna.

Kromě tenkých a tlustých myofilament se v hladkém svalu nacházejí i **intermediární filamenta** 10 nm tlustá (viz 2. Cytologie str. 15), obsahující **dezmin** (skeletin). Probíhají napříč cytoplazmou a zastávají funkci cytoskeletu, vážou myofilamenta. V buňkách se nacházejí tzv. **denzní tělíška**. Buď jsou volně v cytoplazmě nebo vázaná na sarkoplazmu. Obsahují α -aktinin a jsou tak podobná Z liniím pruhovaných svalů. Do nich se upínají tenká a intermediární myofilamenta.

Kontrakce v hladkých svalových buňkách může být spontánní, vlivem napínání svalových buněk, nebo ovlivňovaná jak adrenergními tak cholinergními nervovými zakončeními nebo různými hormony.

Hladké svalové buňky produkují také kolagen, obvykle III typu, elastin a proteoglykany (jako fibroblasty).

12.9. Nespecifický kontraktilní systém

Myoepitelové buňky (*myoepitheliocyti*), které jsou součástí exokrinních žláz, a to buď jejich žlázových částí, nebo vývodů, jsou pravděpodobně ektodermálního původu. Jsou to buď hvězdovitě buňky s dlouhými výběžky (košíčkové bb., myoepitheliocyti corbiformes) nebo vřetenovité buňky. Jsou pod kontrolou autonomního nervstva a jejich kontrakce urychluje tok sekretu žlázy. Obsahují hojně myofilament, jsou bohaté na alkalickou fosfatázu a adenylcyklázu. Kontakt s okolím zajišťují desmosomy.

K myoepitelovým buňkám patří také granulární buňky tunica média afferentní arterioly glomerulu v ledvině, která je součástí juxtaglomerulárního aparátu (viz 21. Vylučovací systém str. 181).

Myofilamenta tvoří např. terminální pletivo v enterocytech střeva, žlučovodech a vývodech pankreatu. (Nutno odlišit od tonofilament -intermediární filament).

densus (l)- hustý

iuxtus (l)- blízký

12.10. Krevní zásobení svalstva

Větvění cév probíhá v hrubších septech perimyzia. Kapiláry se větví ve vazivu endomyzia v hustou síť. Anastomózy jsou na úrovni kapilár, a u kosterního svalu i na úrovni větví arteriálních kmenů. Vény jsou opatřeny chlopněmi již na úrovni malých větví.

12.11. Klinické aplikace

12.11.1. Poruchy vývoje

Kongenitální ageneze svalů: vyskytuje se ageneze mm. pectorales. Svalové defekty bránice vedou k brániční hernii. Variace utváření svalů, pokud jde o tvar či úpon, jsou běžné a nebývají funkčně významné.

12.11.2. Změny ve svalu po zátěži

Zvýšené nároky na sval vedou k zmnožení kontraktilních elementů, a tím i ztluštění svalového vlákna či buňky, tj. hypertrofii. Hyperplazie je charakterizována zmnožením buněk. Vyskytuje se u hladkého svalu (např. těhotná děloha).

12.11.3. Poruchy přenosu vzruchu

Při myastenia gravis se snižuje počet receptorů pro acetylcholin vlivem autoprotilátek, které se vážou na receptory v synaptické štěrbině. To vede k blokádě normálního přenosu vzruchu.

Opačný proces probíhá při otravě organofosfáty, kdy dochází k blokování acetylcholinesterázy, enzymu štěpícího acetylcholin. To vede k dlouhodobé depolarizaci postsynaptické membrány.

Literatura:

- Gray's Anatomy. 36th ed., Williams and Warwick, Churchill Livingstone. 1980.
- Greep,R.C., Weiss,L.: Histology. 3rd ed. McGraw-Hill Book comp., New York. 1973.
- Junqueira,L.C., Carneiro,J., Kelly,R.O.: Basic Histology. 6th ed. Prentice-Hall International Inc. Appleton and Lange, San Mateo, CA. 1989.
- Lichnovský,V.: Diferenciace myokardu lidských zárodků. Autoreferát disertace. Olomouc. 1993.
- Puchtler,H., Sweat,F., Terry,M.S., Conner,H.M.: Investigation of staining, polarization and fluorescence microscopic properties of myoepithelial cells. J.Microsc., 89: 95-104, 1969.
- Puchtler,H., Sweat-Waldrop,F., Carter,H.G., Valentine,L.S.: Investigation of staining, polarization and fluorescence microscopic properties of myoepithelial cells. Histochemistry, 40: 218-289, 1974.
- Sadler,T.W.: Langman's Medical Embryology. 6th ed. Williams and Wilkins, Baltimore. 1990.
- Puchtler,H., Sweat-Waldrop,F., Meloan,S.N., Branch,B.W.: Myoid fibrils in epithelial cells. Studies of intestine, biliary and pancreatic pathway, trachea, bronchi and testis. Histochemistry, 44: 105-118, 1975.

13. Embryologie srdce a tělních dutin

13.1. Vývoj tělních dutin

Vývoj tělních dutin začíná vznikem **dutiny perikardové**, která se objevuje v mezenchymu hlavového konce zárodka ještě před buko-faryngeální membránou. Tato dutina splývá s prostorem mezi mezodermem parietálním (somatickým) a viscerálním (splanchnickým), který se nazývá **embryonální coelom**. Tento prostor volně komunikuje s dutinou mimo oblast zárodka, s **coelomem extraembryonálním**. Volná komunikace zanikne s postupným ohýbáním zárodka jak ve směru předozadním, tak ve směru příčném. Z coelomu ležícího po stranách zárodka pak v souvislosti se vznikem plic vznikne **dutina pleurální (cavum pleurae)** pro orgány dutiny hrudní a **dutina peritoneální (cavum peritonei)** pro orgány dutiny břišní. Coelome commune má tvar podkovy.

V důsledku ohýbání zárodka ve směru předozadním, které je způsobeno jeho rychlým růstem, se původně zcela vpředu ležící dutina perikardová ocitá pod hlavovou částí zárodka (hlavová část zárodka přeroste dutinu perikardovou). Podobně po stranách ležící intraembryonální coelom se přemístí na ventrální stranu zárodka.

Cavum pericardi a párově se základající pleurální a peritoneální dutina pravé a levé strany tvoří souvislou dutinu - **perikardoperitoneální kanál**.

Klíčovou strukturou při dělení jednotné tělní dutiny je vznik septum transversum v souvislosti s vytvořením hlavového ohybu. **Septum transversum** je mezenchymová masa mezi dnem dutiny perikardové a odstupem ductus omphaloentericus, vytvářející neúplnou přepážku mezi dutinou perikardovou a peritoneální. Odspodu do mezenchymu septum transversum vypučí endodermový základ jater.

Dorzálně po obou stranách předního střeva komunikuje perikardová dutina s dutinou peritoneální pravým a levým pleuroperitoneálním kanálem. K úplnému oddělení peritoneální dutiny dojde až po vytvoření bránice, do níž je septum transversum inkorporováno a tvoří její přední část.

Při tvorbě bránice se k septum transversum s dorzální strany stěny tělní připojí mezenchymové hřebeny tzv. **membrány pleuroperitoneální** a do blanitého základu bránice pak vrostou z obvodu svalovina tělní stěny. Mediálně se pleuroperitoneální membrány spojí s dorzálním mezenteriem esofágu.

Oddělení dutiny perikardové od pleurální je dáno vznikem **septum pleurocardiacum** a současným růstem základů plic, které postupně obrostou srdce směrem ventrálním. Obrázky s podrobným vysvětlením jsou v učebnici Embryologie pro pediatry (Vacek), nebo Embryologie (Klika).

13.1.1. Poruchy vývoje bránice

Vrozená brániční hernie je způsobena nedostatečným vytvořením pleuroperitoneální membrány, čímž se neuzavře perikardoperitoneální kanál.

Otvorem v bránici se mohou dostávat střevní kličky, žaludek, slezina a částečně i játra do dutiny pleurální. Většinou je hernie na straně levé a orgány dutiny břišní utlačují srdce a plíce, která je hypoplastická.

Parasternální hernie je lokalizována na přední straně bránice, kde střevní kličky vstupují otvorem v okolí sternu. Její příčinou je nedostatečný vývoj obvodové části bránice, která vzniká vrůstem svaloviny přední stěny tělní.

Hiátová - esofageální hernie vzniká v místě průchodu esofágu bránicí, který je zde za normálních okolností pevně fixován. Při zmíněné poruše jícen volně mění svou polohu a potíže působí vniknutím části žaludku do tohoto otvoru (např. po jídle). Uzávěr mezi žaludkem a jícnem (kardie) bývá sekundárně poškozen. Nedokonalý uzávěr kardie má za následek pronikání žaludečních šťáv a jídla zpět do jícnu (jícnové vředy).

Vývoj mezenterii viz kapitola 20.1. o vývoji zažívacího traktu na str. 157.

13.2. Vývoj srdce

Srdce se zakládá v nejrostrálnější části zárodka před faryngovou (bukofaryngeální) membránou. V mezodermu mezi perikardovou dutinou (**nejdříve se objevující částí coelomu**) a endodermem se tvoří první krevní ostrůvky. Dehiscencí buněk ostrůvků vzniknou šterbiny a jejich

propojením na pravé a levé straně dvě neúplně oddělené endotelové trubice - párový základ srdce. Mezenchym, který leží mezi endotelovou trubicí a perikardovou dutinou tvoří základ pro svalovinu srdeční.

Přemístění kardiogenní zóny pod hlavový konec zárodku (viz výše) a současné prohlubování postranních rýh vede k přiblížení obou základů srdce ke střední čáře, až obě endotelové trubice bokem vzájemně splynou. Oba útvary, jak perikardová dutina, tak základ srdce se na počátku vyvíjejí nezávisle a jsou odděleny mezenchymovou vrstvou - myoepikardovým pláštěm. Teprve druhotně se základ srdce a myoepikardový plášť vnoří do duplikatury perikardové dutiny.

Kraniální konec srdeční trubice přechází do arterií a dvou dorzálních aort, kaudální konec je venózní a napojuje se na cévy přivádějící krev ze žloutkového vaku (venae vitellinae), později z placenty cestou venae umbilicales a z těla zárodku přes venae cardinales communes.

V této fázi vývoje rozeznáváme ve směru krevního proudu na srdeční trubicí tyto následující části: sinus venosus, atrium commune, ventriculus primitivus, bulbus a truncus arteriosus, z jehož rozšířené části vystupují párové aortální oblouky, které ústí do příslušných dorzálních aort. Arteriální konec srdce je fixován pomocí aortálních oblouků procházejících faryngeálními (žaberními) oblouky (viz 14. Vývoj hlavy str. 101). Venózní konec srdeční trubice je fixován pomocí septum transversum.

Je třeba si uvědomit, že první krevní ostrůvky se objeví kolem 16. dne zárodečného vývoje a za 3-5 dní již srdce pulzuje. Od tohoto okamžiku začíná srdce svou funkci, která trvá až do konce života bez jediného odpočinku. Další vývoj srdce se tedy neodehrává v klidně si rostoucí tkáni, ale za **nepřetržité funkce**, tzn. srdce mění objem a proudí v něm pod tlakem krev. Velice složitě tvarové změny, které srdeční tkáň prodělává, jsou tedy výsledkem interakce mezi aktivním růstem tkáně související s rychlou proliferací buněk a mezi dynamicky se měnícím tlakem proudící krve.

13.2.1. Vývoj srdeční kličky. (22.-23. den)

Bulboventrikulární část srdeční trubice roste velice rychle do délky a do šířky a v omezeném prostoru perikardiální dutiny se původně rovná srdeční trubice ohýbá: tvoří kličku ve tvaru písmene U, později esovitou srdeční kličku. Srdeční klička má dvě části, vzestupné raménko (bulbus cordis) a sestupné raménko (ventriculus primitivus). Atrium commune je spojeno s ventrikulární částí srdce **canalis atrioventricularis**.

Sinus venosus a atrium se posouvá dorzálně a vzhůru, truncus arteriosus a bulbus sestupují kaudálně.

13.2.2. Rozdělení kanálu atrioventrikulárního

Vytvořením a splnutím hlavních **endokardových polštářů** (předního a zadního) se rozdělí společný kanál atrioventrikulární na pravý a levý. Hlavní polštáře doplňují dva endokardové polštáře postranní, které lemují kanál atrioventrikulární.

13.2.3. Vývoj septa mezi atrium dextrum a sinistrum

Septum primum je sagitálně postavená řasa, která vyrůstá z kraniální oblasti společné před síně, směrem kaudálním k endokardovým polštářkům. Mezi těmito polštářky a kaudálním okrajem septum primum vzniká dočasně otvor foramen primum. Ještě dříve než foramen primum zanikne srůstem s endokardovými návalky, vzniká v kraniální části septum primum foramen secundum.

Vpravo od septum primum vznikne nová řasa - **septum secundum**. Má srpkovitý tvar a obsahuje otvor - **foramen ovale**. Foramen ovale leží kaudálněji než foramen secundum a otvory se tedy nepřekrývají.

Podle obrázků je třeba sledovat vývoj septum primum, foramen primum, foramen secundum a septum secundum a v něm umístěné foramen ovale. Systém sept umožňuje během fetálního vývoje proudění krve z pravé do levé před síně a po narození, se změnou krevního oběhu do plic, je relativně snadný a rychlý uzávěr foramen ovale.

13.2.4. Vývoj mezikomorového septa

Již od stadia esovité kličky je jasné, že ze sestupného raménka se vytvoří levá komora a ze vzestupného raménka komora pravá. Mezi oběma částmi je vytvořeno přechodně septum inter-ventriculare primitivum, po jehož vymizení se vytvoří nová definitivní přepážka - **septum in-**

terventriculare. Septum se zakládá v místě hrotu srdečního a roste směrem k oběma endokardovým polštářkům, s nimiž sroste. Přepážka je však poloměsíčitého tvaru a v prohnutí zůstává otvor - foramen interventriculare, kterým obě komory komunikují. Foramen interventriculare se uzavírá částečně splynutím endokardiálních hrbolků a za přispění septum aorticopulmonale (vzniká v bulbus cordis viz dále). Tato část septa se ztenčí a nazývá se **pars membranacea septi interventricularis** (toto místo je velice často vývojově poškozeno a vzniká zde defekt mezikomorové přepážky). Ostatní části septa jsou tvořeny svalovinou.

13.2.5. Vývoj septum aorticopulmonale (septum spirale)

Ve výtokové části srdce, bulbus cordis a truncus arteriosus, vzniknou dvě spirálovité lišty ztluštěním subendokardové tkáně. Po jejich srůstu se vytvoří spirálovitě probíhající septum aorticopulmonale a rozdělí tuto část na aortu ascendens a truncus pulmonalis.

Oba hřebeny se zároveň podílejí na tvorbě pars membranacea septi interventricularis společně s endokardovými návalky.

13.2.6. Vývoj aortálních oblouků

Z původních šesti párů aortálních oblouků, které začínají v saccus aorticus (nejdistálnější část truncus arteriosus), procházejí faryngeálními (žaberními) oblouky a ústí do pravé a levé dorsální aorty, zůstávají pouze 3 páry:

1. pár - zaniká, kromě malé části, která se podílí na formaci maxilárních arterií.
2. pár - zaniká, malá část tvoří arteria stapedia a arteria hyoidea.
3. pár - tvoří arterie carotides communes a po spojení s dorzálními aortami pokračují jako arterie carotides internae.
4. pár - levý oblouk vytváří část arcus aortae. Proximální část aorty vzniká ze saccus aorticus, distální část aorty z levé aorty dorsalis.
 - pravý oblouk tvoří proximální část arteria subclavia dextra (distální art. subclavia dextra vzniká z pravé aorty dorsalis).
5. pár - zaniká
6. pár - proximální část levého oblouku tvoří proximální část arteria pulmonalis sinistra, a distální část levého oblouku tvoří ductus arteriosus vedoucí do aorty (viz embryonální krevní oběh).
 - proximální část pravého oblouku tvoří arteria pulmonalis dextra a distální část pravého oblouku zaniká.

13.3. Vrozené vady srdce a velkých cév

Vrozené vady srdce a velkých cév patří mezi nejčastější vady u člověka.

13.3.1. Anomálie v poloze srdce

1. Dextrocardie - srdce je uloženo v pravé části hrudníku. Tato vada je většinou spojena se situs viscerum inversus.
2. Ectopia cordis - v důsledku defektu tělní stěny srdce leží mimo dutinu hrudní.

13.3.2. Defekty předsíňového septa

1. Foramen ovale apertum - příčina je buď v nadměrné resorpci septum primum a to nestačí zakrýt normálně veliké foramen ovale anebo při nadměrně velkém foramen ovale a normální velikosti septum primum
2. Foramen primum apertum - septum primum nesplyne s endokardovými polštářky.
3. Chybění septum sekundum v souvislosti s neúplnou inkorporací sinus venosus do atrium dextrum.
4. Atrium commune - předsíňové septum zcela chybí.

13.3.3. Defekty komorového septa

1. Defekt pars membranacea septi ventriculorum - defekt v růstu endokardových polštářků a septum aorticopulmonale.
2. Cor triloculare batriatum - zcela chybí mezikomorová přepážka.

13.3.4. Anomálie velkých arterií

1. Transpozice aorty a truncus pulmonalis - aorta vystupuje z pravé komory, truncus pulmonalis z komory levé.
2. Stenóza truncus pulmonalis - zúžení buď v oblasti chlopní či mimo tuto oblast.
3. Fallotova tetralogie
 - a. stenóza truncus pulmonalis
 - b. transpozice aorty
 - c. defekt komorového septa
 - d. vrozená hypertrofie pravé komoryPrimární poruchou je chybná tvorba septum aorticopulmonale (spirale).
4. Stenóza až atrézie aorty - je doprovázena hypoplázií celého levého srdce. Krev proudí přímo z truncus arteriosus cestou ductus arteriosus do aorty.
5. Koarktace aorty - zúžení aorty nad úrovní ductus arteriosus (preduktální koarktace) a pod úrovní ductus arteriosus (postduktální koarktace).
6. Ductus arteriosus apertus - po narození v souvislosti se změnou krevního oběhu normálně zaniká (mění se ve vazivový pruh - ligamentum arteriosum), což se nestane.
7. Arcus aortae duplex
8. Arcus aortae dexter

13.4. Příčiny vzniku srdečních anomálií

Kritické období vývoje, kdy mohou vznikat vrozené vady srdce u člověka, je přibližně mezi 3.-6. týdnem těhotenství. Příčiny vrozených vad tradičně dělíme na genetické, zevní a na kombinaci genetických a zevních faktorů. Následuje přehled prokázaných či podezřelých faktorů, které způsobují vrozené vady srdce a velkých cév u člověka:

Genetické (např. u Downova syndromu je to nejčastější přidružená vada).

Izotretinoin či vitamin A v běžných terapeutických dávkách

Thalidomid - anticonvulsivum

Phenytoin a trimethadion - antiepileptika

Phenothiazine a lithium - antipsychotika

Amphetamin - psychostimulans

Alkohol

Zarděnky

Diabetes matky

14. Vývoj hlavy a krku

Na vývoji hlavy a krku se podílí:

1. **Ektoderm** hlavové části zárodku a z něho odvozený neuroektoderm.

2. **Endoderm** faryngeální části předního střeva

3. **Mezoderm** vznikající ze 3 zdrojů:

a) Paraxiální mezoderm t.j. somitomery a somity - dává vznik většině struktur mezodermového původu (včetně dermis) v oblasti klenby a báze lebni, příčně pruhovaným svalům v kraniofaciální oblasti, mozkovým plenám kaudálně od předního mozku.

b) Mezoderm laterální plotny - tvoří cartilago arytenoidea a cricoidea a ostatní pojivové tkáně této oblasti.

c) Mezektoderm = ektomezenchym - t.j. mezenchym ektodermového původu. Vzniká z buněk neurální lišty oblasti předního, středního a zadního mozku, které migrují z neurální lišty ventrálně do faryngeálních (= branchiálních = žaberních) oblouků a dopředu podél předního mozku s optickými vřetky do oblasti budoucího obličej. V oblasti obličej a faryngeálních oblouků vznikají z ektomezenchymu chrupavky, kosti, šlachy, dermis, zubní tkáň kromě skloviny, stroma žláz a meniny v oblasti předního mozku.

Poznámka: Cartilago arytenoidea a cricoidea - viz. b). Buňky sensorických ganglií hlavových nervů 5, 7, 9 a 10 vznikají z ektodermových plakod.

14.1. Počátky vývoje hlavy a krku

Druhý týden vývoje vzniká v budoucí hlavové oblasti prochordální ploténka, tj. okrouhlý okresek ztlustělého hypoblastu. Toto ztlustění vzniká tím, že buňky hypoblastu jsou zde vyšší nežli v ostatních oblastech a jejich dlouhá osa je kolmá k rozhraní ektoblast-hypoblast.

Třetí týden vývoje se bilaminární blastoderm transformuje v trilaminární blastoderm tvořený 3 zárodečnými listy. Mezi ektodermem a endodermem je mezoderm s výjimkou 2 okrouhlých oblastí: membrana oropharyngea (= membrana buccopharyngea = faryngová membrána) a membrana cloacalis, které uzavírají začátek a konec endodermové trávicí trubice. Tyto membrány jsou místem, kde na sebe naléhá ektoderm a epitel prochordální resp. kloakální ploténky přímo, bez vsunutého mezodermu.

POZOR: Na stadiu trilaminárního blastodermu leží kardiogenní zóna (místo kde se vyvine srdce) před základem hlavy.

Čtvrtý týden vývoje roste výrazně přední část nervové trubice směrem dopředu, což se na zevní konfiguraci zárodku projeví vznikem hlavového hrbolu. Celá přední část zárodečného terčíku se ohýbá a kardiogenní zóna i oropharyngeální membrána tvoří spodní část tohoto ohybu. V další fázi se v kardiogenní zóně začne vyvíjet srdce, což se na zevní konfiguraci zárodku projeví vznikem srdečního hrbolu. Základ dutiny ústní - stomodeum, je na tomto stadiu vlastně jamka mezi frontálním a srdečním hrbolem. Po perforaci faryngové membrány (koncem 3. týdne), která tvořila dno uvedené jamky (stomodea), se otevírá komunikace mezi základem dutiny ústní a základem trávicí trubice.

V téže době vznikají v souvislosti s dalším vývojem kardiovaskulární soustavy párové aortální oblouky. Tyto cévy probíhají paralelně v boční stěně embryonálního faryngu, obklopeny malým množstvím mezenchymových buněk pocházejících z laterální ploténky. Na zevní konfiguraci zárodku je vývoj aortálních oblouků provázen vznikem faryngeálních oblouků, které jsou navzájem odděleny faryngeálními štěrbinami, a leží jako párové struktury po obou stranách srdečního hrbolu (viz dále - vývoj faryngeální oblasti).

Směrem ke stomodeu a do faryngeálních oblouků migrují ektomezenchymové buňky z neurální lišty a buňky svalové z paraxiálního mezodermu. Přiliv a proliferace buněk neurální lišty je důležitým faktorem, který umožní další vývoj obličej a krku: vzniká frontonazální výběžek a mohutní perzistující, vývojově významné faryngeální oblouky.

14.2. Vývoj neurokrania, splanchokrania (viscerokrania) a krční páteře

viz vývoj kosterního systému v doporučených učebnicích anatomie a embryologie.

14.3. Vývoj faryngeální (branchiální, žaberní) oblasti

Oblast embryonálního faryngu je místem, kde se u nižších obratlovců vyvíjejí žábry (branchia). Vzhledem k tomu, že u člověka ke skutečnému vývoji žaber nedochází, dává se přednost termínu "faryngeální" před termíny "branchiální" nebo "žaberní".

Během 4. a 5. týdne vývoje se postupně zakládá na pravé i levé straně vyvíjející se hlavy a krku 6 faryngeálních oblouků z nichž pátý je u člověka rudimentální. Faryngeální oblouky jsou tvořeny mezenchymovým stromatem v němž probíhají arterie (aortální oblouky, později jejich deriváty), cévy a nervy a diferencují se faryngeální chrupavky a svaly. Svaly se diferencují z buněk pocházejících z paraxiálního mezodermu a podržují si segmentární inervaci odpovídající původním somitomerám, somitům. Každý faryngeální oblouk je tedy charakterizován vlastní svalovou komponentou, jejíž inervace ukazuje na její původ.

Při pohledu zvenčí jsou oblouky odděleny zářezy, tzv. faryngeálními štěrbinami. Faryngeální oblouky i štěrbiny jsou kryty ektodermem. Z vnitřní strany se proti těmto štěrbinám vyklenuje stěna faryngu (vystlaná endodermem) ve formě faryngeálních výchlípek. Komunikace mezi faryngeálními štěrbinami a výchlípkami (základní předpoklad funkce žaberního systému) se však nikdy nevytvoří. V místě, kde se k sobě přiblíží dna odpovídající faryngeální štěrbiny a výchlípky se stěna faryngu ztenčuje a tvoří tzv. membrana obturans. Morfogenetický význam má tato membrana obturans pouze v místě 1. faryngeální výchlípky a štěrbin, kde se přemění v ušní bubínek.

V důsledku "sestupů" srdečního hrbolu, který dříve od sebe odděloval pravo- a levostranné korespondující oblouky, může dojít k propojení faryngeálních oblouků ve střední čáře.

14.3.1. Deriváty faryngeálních oblouků

1. faryngeální oblouk = mandibulární

Z dorzokraniální části 1. oblouku vzniká maxilární výběžek mířící pod okem směrem k výběžku frontonazálnímu. Ventrální část oblouku tvoří mandibulární výběžek, jehož výztuhou je chrupavka 1. faryngeálního oblouku (Meckelova). Chrupavka posléze zaniká, s výjimkou předního pólu (malé centrum enchondrální osifikace v mandibule pod dolním špičákem) a zadního pólu (malleus, incus, lig. sphenomandibulare). Dezmozogenní osifikací vznikají v ektomezenchymu 1. oblouku premaxila, maxila, os zygomaticum, mandibula a částečně os temporale. Deriváty 1. oblouku jsou inervační oblasti n. trigeminus.

2. faryngeální oblouk = hyoidní

Faryngeální chrupavka 2. oblouku (Reichertova) dává vznik: stapes, procesus styloideus, lig. stylohyoideum, cornua minora a horní část těla jazyky (os hyoideum). Deriváty 2. oblouku jsou inervační oblasti n. facialis.

3. faryngeální oblouk

Faryngeální chrupavka dává vznik cornua majora a dolní části těla jazyky. Deriváty 3. oblouku jsou inervační oblasti n. glossopharyngeus.

4. a 6. faryngeální oblouk

Z faryngeálních chrupavek se stávají chrupavky laryngu. Deriváty 4. oblouku inervuje r. superior n. vagi, deriváty 6. oblouku r. recurrens n. vagi.

V důsledku nerovnoměrného vývoje faryngeálních oblouků se tvoří cervikální sinus (jehož součástí se stane i 2.-4. faryngeální štěrbinou), který později zaniká. Jako důsledek nedokonalého vývoje nebo zániku cervikálního sinu se mohou nalézt postnatálně laterální cervikální cysty a píštěle.

14.3.2. Faryngeální výchlípky

Lidské embryo má 5 párů f. výchlípek, přičemž výchlípky 5. páru jsou rudimentární a bývají uváděny jako součást výchlípek 4. páru.

1. faryngeální výchlípka

se přemění ve středoušní dutinu a Eustachovu trubici, její endoderm vystýlá tyto dutiny včetně vnitřní plochy bubínku. (Pozn.: První faryngeální štěrbinou se přemění v zevní zvukovod, její ektoderm vystýlá zevní zvukovod i zevní plochu bubínku).

2. faryngeální výchlípka

se přemění ve fossa tonsillaris, z endodermu vzniká tonsilla palatina.

Endodermové deriváty ostatních faryngeálních výchlípek:

3. faryngeální výchlípka

z jejího zadního výběžku se vyvíjí glandula parathyreoidea inferior, endoderm předních výběžků obou stran po splnutí vytvoří stroma thymu. (Deriváty 3. f. výchlípků jsou fixovány k srdci a spolu s ním "sestupují", thymus až do mediastina.)

4. faryngeální výchlípků

ze zadního výběžku vzniká gl. parathyreoidea superior, z předního výběžku ultimobranchiální tělísko (splývá se základem gl. thyreoidea a dává vznik C-buňkám produkujícím kalcitonin).

5. faryngeální výchlípků

se podílí na vytvoření ultimobranchiálního tělíska. (Ultimobranchiální tělísko se udržuje jako samostatný orgán u ryb až ptáků, u savců splývá se základem štítné žlázy.)

Detailněji o vývoji uvedených endokrinních žláz a o vývoji žlázy štítné a hypofýzy - viz doporučené učebnice a Kap. 18. Endokrinní systém str. 128.

14.4. Vývoj jazyka

Jazyk se začíná vyvíjet ve 4. embryonálním týdnu na vnitřní straně ventrálních konců prvních čtyř faryngeálních oblouků.

Z pravého i levého mandibulárního oblouku vyrůstají párové linguální hrbolky, v místě spojení obou oblouků ve střední čáře vzniká tuberculum impar. Z těchto 3 hrbolků vznikne apex a dorsum linguae (t.j. přední 2/3 jazyka). Kořen jazyka (zadní 1/3 jazyka) vzniká z eminentia hypobranchialis (copula), kterou tvoří přední úseky 2.a 3. oblouků. Čtvrtý oblouk přispívá k tvorbě copuly a dává vznik epiglottis.

Sulcus terminalis představuje vývojově determinovanou hranici mezi apex a dorsum linguae (z mandibulárního oblouku) a radix linguae (z 2.-4. oblouku). Tyto vývojové vztahy odráží inervace sliznice jazyka (viz učebnice anatomie).

Převážná část svaloviny jazyka vzniká z myoblastů pocházejících z okcipitálních somitů - tato svalovina je inervována n. hypoglossus. Inervace m. palatoglossus a m. styloglossus (n. glosso-pharyngeus) nasvědčuje jejich původu z materiálu 3. faryngeálního oblouku.

14.5. Vývoj obličeje

Na konci **4. týdne** vývoje tvoří centrum obličeje stomodeum obklopené shora frontonazálním výběžkem, se stran a zdola 1. faryngeálním obloukem. Při dalším vývoji obličeje hrají nejdůležitější úlohu tzv. obličejové výběžky vznikající z frontonazálního výběžku a 1. faryngeálního oblouku.

V **5. týdnu** vývoje se ve frontonazálním výběžku objevují 2 nosní (čichové) plakody. Kolem každé nosní plakody se frontonazální výběžek vyklenuje dopředu a tvoří tzv. mediální a laterální nazální výběžek.

Z 1. faryngeálního oblouku vzniká pravý resp. levý mandibulární a maxilární výběžek.

Klíčovým momentem při vývoji obličeje je splývání obličejových výběžků. Předpokladem úspěšného splývání je dostatečná velikost a možnost kontaktu obličejových výběžků. Kontakt může být znemožněn např. lpením amnia na styčném povrchu obličejových výběžků v důsledku nedostatečného vývoje amnia nebo nedostatečné tvorby plodové vody (oligohydramnion). Pokud je proces v období kritické periody tvorby a splývání obličejových výběžků (4.-6. týden vývoje) narušen, vznikají rozštěpové vady:

splývající výběžky	vznikající struktura	rozštěp
MN + MN	střed nosu intermaxilární segment	střední
MX + LN	sulcus a ductus nasolacrimalis	viz níže - šikmý rozštěp
MX + MN	horní ret horní čelist	rtu horní čelisti rtu + čelisti
MX + MD	tvář ústní koutek	příčný
MD + MD	dolní ret dolní čelist	dolní čelisti

Obličejové výběžky: MN = mediální nazální, LN = laterální nazální, MX = maxilární, MD = mandibulární.

Šikmý rozštěp vzniká nespojením nazálních výběžků (mediální, laterální) s výběžkem maxilárním.

14.6. Vývoj nosní dutiny

Prvním krokem při vývoji nosní dutiny je vznik páru čichových (nosních) plakod na konci 4. týdne vývoje. Nosní plakoda (základ budoucího čichového epitelu) je okrouhlý okrsek ztlustělého ektodermu na povrchu frontonazálního výběžku. V důsledku expanzivního růstu frontonazálního výběžku, který každou nosní plakodu obrůstá ve formě mediálního a laterálního nazálního výběžku, se plakoda jako by "zanořuje" do jeho hloubky. Zde tvoří dno tzv. nosní jamky, která se dalším "zanořením" do hloubky mění v nosní váček.

Místo, kde ústí nosní váček do primární ústní dutiny se nazývá primární choana (komunikace mezi nosní a ústní dutinou). Existují dvě představy o vzniku primární choany:

1. Tato komunikace mezi vyvíjející se nosní dutinou a stomodeem je výsledkem samotného procesu splývání obličejových výběžků a existuje od počátku jejich formace.
2. Primární choana vzniká druhotně (po splnutí obličejových výběžků) perforací přepážky (Hochstetterovy membrány) mezi dnem nosního váčku na straně jedné a stropem stomodea na straně druhé (viz doporučené učebnice).

14.7. Vývoj ústní dutiny

Zpočátku je stomodeum pouze jamka ohraničená kraniálně frontálním a kaudálně srdečním hrbolem, laterálně 1. žaberním obloukem. Její dno tvoří oropharyngeální membrána, která posléze mizí. V důsledku expanzivního růstu a posléze splnutí obličejových výběžků (vznik horního a dolního rtu, tváří), vývoje dutiny nosní a jazyka (viz dále), se mění i konfigurace a ohraničení ústní dutiny. Jako primární ústní dutina je v období mezi vznikem primárních choan (5. týden vývoje) a uzavřením sekundárního patra (8. týden vývoje) označován společný prostor, do něhož zepředu ústí nosní kanálky a štěrbina ústní a který vzadu pokračuje do faryngu. Strop tohoto prostoru tvoří budoucí strop dutiny nosní, dno budoucí spodina ústní. Jedinou strukturou, která na tomto stadiu z přední strany vybíhá mezi budoucí nosní a ústní dutinu je intermaxilární segment.

Intermaxilární segment vznikl splnutím dolních částí mediálních nazálních výběžků. Podle struktur, které z něho vznikají, lze intermaxilární segment rozdělit na 3 části:

1. labiální (budoucí philtrum horního rtu)
2. čelistní (budoucí alveolární část premaxily nesoucí řezáky)
3. patrová (budoucí patrová část premaxily). Na tomto stadiu má patrová část intermaxilárního segmentu při pohledu z dutiny ústní tvar trojúhelníkovitého výběžku, který se zepředu vyklenuje do primární ústní dutiny jako primární patro.

14.7.1. Vývoj sekundárního patra

V 6.-7. týdně vývoje vyrůstají patrové ploténky z orální (t.j. do dutiny ústní přivrácené) strany maxilárních výběžků mediokaudálním směrem (mezi jazyk a základ dolní čelisti). V 8. týdně vývoje vzniká sekundární patro: při tomto procesu volně okraje patrových plotének mění svou polohu - horizontalizují se (t.j. z polohy pod jazykem se dostanou nad hřbet jazyka) a srostou jednak ve střední čáře navzájem, a jednak vepředu s primárním patrem. Tímto způsobem vznikne úplná přepážka mezi ústní a nosní dutinou. Primární choany zaniknou a nová ústí nosních průchodů do faryngu se nazývají definitivní choany. Dutina ústní je spojena s faryngem prostřednictvím isthmus faucium.

Vznik sekundárního patra je velice komplikovaný morfogenetický proces, jehož základními předpoklady jsou dostatečná velikost patrových plotének a vytvoření volného prostoru nad jazykem pro jejich přemístění (horizontalizaci). Při procesu horizontalizace se předpokládá spoluúčast tzv. vnitřních (ploténkových) a zevních (mimoploténkových) sil. Mezi vnitřní síly počítáme vysokou mitotickou aktivitu a zvýšení hydratace proteoglykanů mezibuněčné hmoty, což obojí vede ke zvýšenému turgoru patrových plotének. Mezi zevní síly se řadí děje vedoucí k vytvoření volného prostoru nad jazykem (růst báze lebni, snížení hřbetu jazyka díky aktivitě svalů jazyka nebo v důsledku růstu krční páteře a/nebo mandibuly, zaklonění hlavy, otevření úst).

Z uvedeného vyplývá, že kritická perioda vývoje sekundárního patra probíhá v 6.-8. týdně vývoje a zahrnuje jednak období růstu patrových plotének a přilehlých struktur, jednak období jejich horizontalizace a splývání.

Pokud je proces tvorby sekundárního patra v kterékoli části kritické vývojové periody narušen, mohou vzniknout rozštěpy sekundárního patra. Jejich tvar a velikost odráží předozadní směr uzavírání štěrbiny mezi patrovými ploténkami: rozštěp do foramen incisivum, do klenby tvrdého patra, rozštěp měkkého patra, rozštěp uvuly.

V případě narušení splývání obličejových výběžků i tvorby sekundárního patra mohou vzniknout rozštěpy kombinované (viz doporučené učebnice).

Předpokládá se, že při vzniku orofaciálních rozštěpových vad se uplatňuje v 15% případů především dědičnost (výskyt v rodině), v 10% případů především silné zevní faktory (z léků např. antimetabolity, kortikoidy, přebytek vitamínu A, z fyzikálních faktorů např. záření, oligohydramnion, dále pak některá akutní a chronická onemocnění matky). Ve zbývajících případech se na vzniku vady podílí genetická predispozice v kombinaci s jedním nebo několika slabšími zevními faktory (tzv. faktorový komplex).

14.7.2. Vývoj zubů

Zuby tvořené tvrdými zubními tkáněmi, jejich závěsný aparát i vnitřní kostěná lamela zubního alveolu jsou produktem tkání zubního zárodku. Zubní zárodek se skládá z tkání epitelového původu (sklovinný orgán s ameloblasty tvořícími sklovinu) a ektomezenchymového původu (pulpa s odontoblasty tvořícími dentin, zubní vak s cementoblasty produkujícími cement, osteoblasty tvořícími alveolární kost a vazivovými vlákny z nichž vzniká závěsný aparát zubu). Během vývoje zubů probíhají mezi oběma typy tkání reciproční induktivní tkáňové interakce.

Prvním projevem vývoje mléčné dentice je vznik šesti epitelových ztlustění na orální straně ještě nespojených párových obličejových výběžků maxilárních, mediálních nazálních a mandibulárních (koncem 5. týdne vývoje). Po spojení obličejových výběžků se propojí rovněž epitelová ztlustění a vytvoří souvislé oblasti odontogenního epitelu pro horní a pro dolní čelist. V každém budoucím zubním kvadrantu vzniká ze zevní části tohoto epitelu základ pro vestibulum oris - vestibulární lišta, z vnitřní části epitelový základ dentice - zubní (dentální) lišta. Zubní i vestibulární lišta má tvar nízkého valu, který se vyklenuje proti ektomezenchymu. Ektomezenchymové buňky se v místech budoucích zubních základů zhušťují. Z vestibulární lišty vznikne dehiscencí buněk předsíň ústní.

Zubní lišta je v každém kvadrantu od raných fází vývoje segmentována - nejvyšší epitel lze nalézt v místech základů mléčných řezáků, špičáku a 1. stoličky.

V místech budoucího zubu se zubní lišta mění ve sklovinný orgán, který dosahuje postupně stadia pupenu, pohárku a zvonku. Během tohoto vývoje se jeho epitel diferencuje ve vnitřní a zevní ameloblasty (epithelium adamantinum externum et internum), stratum intermedium (stratum intermedium) a retikulární (rozvlákněný) epitel (pulpa organi adamantini) sklovinného orgánu. Ektomezenchym vytváří papilu (papilla dentis) vyplňující prohlubeň ve sklovinném orgánu a zubní vak (sacculus dentis), který sklovinný orgán s papilou obaluje. Na povrchu papily se diferencují ektomezenchymové buňky a tvoří 1 vrstvu níže cylindrických epiteloidně uspořádaných odontoblastů (odontoblasti) přiléhajících k bazální membráně, na níž ze strany sklovinného orgánu nasedají vnitřní ameloblasty. Zubní zárodek v závěrečných fázích svého vývoje je vděčným modelem pro studium recipročních induktivních tkáňových interakcí: Zrající ameloblasty indukují terminální maturaci odontoblastů. Zralé odontoblasty začínají produkovat predentin, který je zase spouštěcím signálem pro sekreci skloviny ameloblasty. Zánik bazální laminy v období terminální maturace odontoblastů je podmínkou pro realizaci induktivních tkáňových interakcí. Predentin měnící se postupně v dentin i sklovina se začínají ukládat v místě předchozí bazální membrány na styčné zóně mezi ameloblasty a odontoblasty. Tvar této bazální membrány tedy determinuje příští tvar zubní korunky (proto název "membrana praeformativa"). Apozice zubních tkání (dentinu a skloviny) nezačíná současně v celém rozsahu membrana praeformativa, ale postupuje od vrcholu ke krčku korunky.

Po diferenciaci odontoblastů se zubní papila mění v zubní pulpu (pulpa dentis). Odontoblasty secernují predentin, který se postupně mění v dentin, po celé období života zubu. Tak jak vrstva dentinu sílí, dutina pulpy se zmenšuje a odontoblasty ustupují do centra zubu. Na své ústupové cestě zanechávají pouze tenký výběžek své apikální části - Tomesovo vlákno, které má význam pro udržování vitality již hotového dentinu. Tomesova vlákna (fibrae dentini) jsou uložena v dentinových kanálcích (canaliculi dentini). Apozicí dentin periodicky přibývá, což se projevuje na výbrusech jako inkrementální linie (Owenovy a Ebnerovy proužky). Současně se dutina zubu, vyplněná zubní pulpou, zmenšuje.

Ameloblasty jsou naopak secernovanou sklovinou posunovány směrem k povrchu zubu. Odrazenou periodicity při tvorbě skloviny jsou Retziusovy inkrementální linie na výbrusech sklovinou. Období sekrece ameloblastů je omezeno: poté, co sklovina dosáhne patřičné tloušťky, přestávají secernovat a mění se v níže kubické buňky, které tvoří tzv. dentální kutikulu (cuticula dentis) na povrchu skloviny. Předpokládá se, že při prořezávání zubu periferní část této kutikuly splývá s gingiválním epitelem a vytváří dásňový připojovací epitel (úponový epitel) zubu, který uzavírá prostory paradontu proti dutině ústní.

Současně s prořezáváním zubu se vyvíjí a roste i kořen.

Kořen zuby je tvořen dentinem, na jehož zevním povrchu není sklovina, ale cement. Kořen je produkován tzv. kořenovou epitelovou pochvou, což je apikální okraj sklovinného orgánu, který prorůstá do hloubky apikálním směrem. Kořenová pochva je vlastně epitelová duplikatura, tvořená zevními a vnitřními ameloblasty, které indukují v přilehlém ektomezenchymu zubní papily vznik odontoblastů, (produkují dentin kořene), v ektomezenchymu zubního vaku vznik cementoblastů (produkují cement). Z ostatních buněk a vazivových vláken zubního vaku vznikají struktury parodontu a odontoblasty, odpovědné za stavbu vnitřní kostěné lamely zubního lůžka.

Náhradní dentice se zakládá ve 3. měsíci prenatalního vývoje na palatinální (linguální straně) zubních základů dentice mléčné).

Vývojové vady nosu, jazyka a dentice viz doporučené učebnice.

15. Oběhový systém

15.1. Embryonální vývoj cév

15.1.1. Vaskulogeneza

Kardiovaskulární soustava se u lidského embrya začíná vytvářet již na začátku 3. týdne, tehdy, když se počet buněk tvořících jeho tělo zvětšil natolik, že již nemohou být dále vyživovány a okysličovány pouhou difúzí látek z okolí. Hlavní úlohu při formování cév hrají **angioblasty**, buňky mezenchymálního původu, determinované patrně již na stadiu blastocysty pro diferenciaci v endotelové buňky⁶⁾. Při migraci buněk zárodečných listů se některé ocitnou v mezenchymu stěny žloutkového vaku a vytvoří spolu s hematopoetickými kmenovými buňkami tzv. **krevní ostrůvky**, kde vystylají stěny budoucích cév. Jiné se ocitnou uvnitř těla zárodka v paraxiálním mezodermu a dají (in situ) vznik základům dorzálních aort a posléze další z angioblastů vycestují dále laterálně, kde vytvoří ventrální aorty a kardinální žíly, vv. cardinales anteriores et posteriores⁷⁾. Tyto procesy souborně nazýváme **vaskulogenesis angioblastica**. Všechny ostatní cévy vznikají rozrůstáním těchto prvotních kmenů. Rozlišujeme tedy extraembryonální a intraembryonální **angioblastickou vaskulogenezu**, vznikají-li cévy z angioblastů in situ a **angiotrofickou vaskulogenezu**, kde nové cévní kmeny vznikají "pučením" z existujících kmenů díky proliferaci přítomných angioblastů⁸⁾.

15.1.2. Histogeneza cévní stěny

První cévní kmeny mají vzhled kanálků, jejichž stěnu tvoří zahuštěné mezenchymové buňky. Jejich výstelku tvoří oploštělé angioblasty postupně vyzrávající v endotelovou výstelku. Napřed dochází k jejich ztenčování a vzniku souvislé vrstvy. Bazální lamina zprvu téměř neexistuje a plazmalemmální váčky jsou sporadické¹⁴⁾. Pak se povrch budoucích endotelových buněk zvětší, vytváří mikrovilózní reliéf a cytoplazmatické výchlípky na straně lumenální i ablumenální. Současně stoupá adhezivita buněk - napřed jsou mezi nimi jen bodové kontakty, pak se mezibuněčné kontakty zdokonalují v nexy, a v kapilárách postupně vznikají zonulae occludentes. Dostává se bazální lamina, čímž se sníží permeabilita stěny¹⁷⁾. Periendoteliálně se z mezenchymálních buněk (angioblastů?) diferencují hladké svalové buňky a postupně vytvářejí vrstvy tunica media. Endotelové buňky se charakteristicky oplošťují a mezibuněčná spojení se zdokonalují do tvaru zonulae occludentes. Zralé endotelové buňky se vyznačují velkým množstvím plazmalemmálních váček a kompletní bazální laminou. Obecně platí, že stěna arterií se díky proliferaci hladkých svalových buněk odlišuje nejdříve od indiferentně vyhlížejících ostatních typů cév. Tvorba elastických složek tunica media aorty a jejích hlavních větví, nastupuje relativně pozdě (ve 3. měsíci embryonálního vývoje), zatím co produkce ostatních součástí extracelulární matrix - kolagenů I a III, glykosaminoglykanů a glykoproteinů - je patrná již u 2-měsíčního fetu¹⁵⁾. Kontinuální elastické membrány jsou v aortě vytvořeny v průběhu 4. měsíce. Přibližně od té doby lze považovat stěnu aorty za diferencovanou, i když proces ztlustování tunica media pokračuje i v postnatálním období a vlastně až do dospělosti.

Vývoj hlavních arteriálních a žilních kmenů - viz příslušné učební texty.

Vývoj koronárních arterií u člověka probíhá mezi 33. a 39. dnem¹⁶⁾.

15.2. Úloha a celkové uspořádání oběhového systému

K tomu, aby buňky mohly přežívat a plnit své funkce, potřebují neustále vyměňovat látky a energie s okolím. V mnohobuněčném organismu jim realizaci tohoto požadavku zprostředkuje oběhový systém tím, že zajišťuje neustálý pohyb tělesných tekutin. Vytváří tak podmínky především pro nepřetržitý přísun kyslíku a nutričních látek k tkáním, ale na druhé straně i pro odvádění oxidu uhličitého a odpadních látek z tkání. Kromě toho se oběhový systém podílí na transportu a distribuci produktů specializovaných buněk a různých signálních molekul (např. hormonů), přemísťování buněk imunitního systému a na termoregulaci. Sestává ze dvou funkčních celků - **krevního oběhu** a **lymfatického oběhu**. Pohyb krve v oběhovém systému zajišťuje dutý svalový orgán - srdce, fungující jako čerpadlo, a soustava trubic, zprostředkujících její distribuci k orgánům (tepny, **arteriae**), přístup k jednotlivým tkáním a buňkám (vlásečnice, **capillares**) a návrat zpět k srdci (žíly, **venae**). Vlastním dějištěm přestupu látek do tkání je kapilární řečiště.

Lymfatický oběh odvádí z tkání jejich produkty, zvláště velké molekuly a mikroskopické částice, které neprojdou stěnou krevních kapilár. Začíná systémem slepých trubiček ve tkáních, které se spojují ve stále větší lymfatické cévy, až ty největší kmeny vyústí do velkých žil jugulární oblasti.

Cévní systém se člení na oddíly, na něž jsou kladeny různé funkční nároky. Srdce pumpuje krev do dvou oddělených oběhů a je proto rozděleno na pravou a levou polovinu, které však pracují synchronně. V každé z nich je předsíň, **atrium**, shromaždiště krve (s příměsí lymfy), která do srdce přitéká velkými žilami a komora, **ventriculus**, jíž je krev ze srdce pumpována do periferie, vpravo do plicního (tzv. malého) oběhu, vlevo prostřednictvím aorty do systémového (velkého) oběhu. Střídáním tahů předsíní a komor je krev přečerpávána z předsíní do komor a z komor do velkých arteriálních kmenů. Této aktivitě odpovídá stavba srdeční stěny, jejíž hlavní složkou je svalovina. Zpětnému toku z komor do předsíní brání cípate chlopně, **valvae**, regurgitace krve z tepen do komor je znemožněna poloměsíčitými chlopněmi. Pro fungování krevního oběhu je nutné, aby se tlaková vlna vznikající systolou komor přenášela aortou a jejími hlavními větvemi do periferie, pokud možno beze ztrát. Proto je jejich stěna enormně pružná (**arterie elastické**). Arterie distribuující krev k orgánům jsou naopak opatřeny koncentrickou vrstvou svaloviny, aby mohly změnou průsvitu reagovat na aktuální potřebu přívodu krve (**arterie svalové**). Tento regulační prvek zůstává zachován ve stěně všech jejich dalších větví, středních a malých tepen, až po úroveň **arteriol** a jejich terminálního oddílu, **metarteriol**, na jejichž konci je vytvořen **prekapilární sfinkter**, který reguluje aktuální množství a tlak krve přitékající do kapilár. Výměna látek a energií, probíhající v kapilárním řečišti závisí především na permeabilitě kapilární stěny. Proto mají kapiláry podobu tenkostěnných trubiček, jejichž stěna tvoří minimální mechanickou bariéru mezi krevní plazmou a tkáňovým mokem. Její propustnost je v různých místech různá, podle specifických nároků orgánů a tkání. Hnací silou transportu solutů směrem z krevního řečiště do tkání je hydrostatický tlak na arteriálním konci kapilár. Na jejich venozním konci probíhá opačný proces, resorpce solutů z tkání do krve, kterou umožňuje zvýšený onkotický tlak bílkovin. Tyto makromolekuly se totiž přes kapilární stěny neprofiltrují a koncentrují se uvnitř řečiště. Množství profiltrované a resorbované tekutiny, jakož i celkový objem a rychlost průtoku krve kapilárním řečištěm, regulují rovněž **venuly**, jejichž průsvit se může zúžit vlivem kontrakce **pericytů**, nahrazujících v jejich stěnách svalové buňky, ale také malé a střední **vény**, stahem hladké svaloviny, kterou jsou jejich stěny vybaveny. **Vény** jsou ve srovnání s arteriemi vybaveny tenčí stěnou, schopnou nejen zúžit průsvit, ale také jej značně rozšířit, mají-li pojmout větší množství postkapilární krve. Proto je označujeme jako kapacitní cévy. Malé a střední žíly (především končetinové), jsou v místech, kde se napojují na větší drenážní žílu opatřeny vazivovými poloměsíčitými chlopněmi, které brání zpětné regurgitaci krve do periferie a tak napomáhají návratu krve směrem zpět k srdci. Lymfatické cévy mají stavbu podobnou žilnímu úseku krevního řečiště (počínaje venozním koncem kapilár), ale permeabilita jejich kapilár je větší.

15.3. Anatomické členění cévního systému

(Tab.1)¹⁰⁾

Cévní systém se podle funkce a rozměrů cévní struktury dělí na **makrovaskulární** a **mikrovaskulární** část. K té první počítáme všechny cévní kmeny, arterie i vény o průsvitu větším než 0,1 mm. Mikrovaskulární část tvoří arterioly, metarterioly, kapiláry, pericytické a svalové venuly až do průsvitu $\leq 0,1$ mm.

15.4. Strukturální plán

společný pro všechny oddíly oběhového systému:

15.4.1. Vnitřní výstelka

z jednovrstevného plochého epitelu, **endotelu**, podporovaného bazální laminou + vrstvička subendotelového vaziva = **tunica intima**, v srdci **endocardium**,

15.4.2. Prostřední vrstva

ze svaloviny + elastické fibrily a membrány + vazivo + extracelulární matrix (ve variabilním množství a uspořádání) = **tunica media**, v srdci **myocardium**,

15.4.3. Zevní vrstva

z vazivové tkáně + rozvětvení vasa vasorum, lymfatické cévy a nervy = **tunica adventitia**, v srdci **epicardium**.

Rozvoj jednotlivých vrstev je v cévním systému nesterýlný, díky rozličným lokálním nárokům na mechanickou pevnost cévní stěny na jedné straně a permeabilitu na straně druhé. Jednotlivé segmenty cévního řečiště se mezi sebou na první pohled liší především mohutností tunica media. Ta v srdci představuje hlavní komponentu, zatímco ve stěně kapilár není vytvořena vůbec.

15.5. Tkáňové komponenty cévní stěny

15.5.1. Endothel

je plochý epitel mezenchymálního původu, který vystýlá vnitřní povrch všech oddílů oběhového systému. Je to co do vzhledu uniformní populace buněk polygonálního tvaru (ve velkých cévách) nebo protažených ve směru krevního proudu (v menších kmenech). Z plochého povrchu prominuje do lumen cévy jen okraj buněčného jádra. Mechanická odolnost endotelové výstelky vůči napínání je zajištěna většinou mezibuněčnými spojeními typu **zonula occludens**, ale také **desmosomy**¹¹. Vzájemné propojení endotelových buněk se uskutečňuje **nexy**. Četnost typů mezibuněčného spojení se mění podle toho, o který úsek cévního systému se jedná. Jsou nejčastější v arteriích a v arteriolách. V kapilárách a pericytických venulách chybí nexy. Ve venulách kromě toho nejsou vytvořeny ani zonulae occludentes, objevují se zase až ve vénách. Nexy jsou ve venozním oddílu cirkulace řídké⁹. V zásadě jsou endotelová mezibuněčná spojení více vyvinuta v arteriálním oddílu, než ve venozním, nejtěsnější jsou v arteriolách, nejjednodušší ve venulách. Vedle protáhlého **jádra** jsou endotelie vybaveny stejnými **organelami** jako jiné buňky: granulárním endoplazmatickým retikulem, ribosomy, Golgiho komplexem, nečetnými mitochondriemi a cisternami hladkého endoplazmatického retikula, centrioly, lyzosomy, multivezikulárními tělísky a glykogenem. Intermediární filamenta a mikrofilamenta podmiňují schopnost endotelových buněk kontrahovat se. Charakteristickou strukturou jsou inkluze tyčinkovitého tvaru, tzv. **Weibel-Paladeho tělíška**, obsahující von Willebrandův faktor (faktor VIII), glykoprotein, vyvolávající shlukování destiček při poranění cévní stěny. Význačným rysem **plazmalemy** je přítomnost velkého počtu uniformních vkleslin, zvaných **caveolae**, při luminálním i bazálním povrchu, a **váčeků**, **vesiculae plasmalemmales** uvnitř cytoplazmy. Jsou obdobou pinocytických váčeků, ale na rozdíl od těchto, většina z nich slouží transendotelovému transportu látek. Mohou zaujímat až třetinu buněčného objemu, mohou se spojovat v kanálky procházející napříč buňkou a vytvářet komunikaci mezi luminálním a abluminálním povrchem endotelových buněk. V kapilárních řečištích některých orgánů tyto transcelulární kanálky jsou velmi četné a vytvářejí v endotelových buňkách otvůrky, **fenestrace**. Na takových místech je bariéra mezi krví a subendoteliálními tkáněmi ztenčena na pouhou bazální laminu a tenoučkou blanku, diafragmu, obvykle uzavírající fenestraci. Přestup molekul z luminálního na bazální povrch endotelu se tedy uskutečňuje buď

- 1) mezibuněčnými spojeními (tzv. **malými pory** ve fyziologické terminologii), nebo
- 2) prostřednictvím plazmalemmálních váčeků nebo
- 3) otvůrky (fenestracemi) v endotelových buňkách (které se spolu s plazmalemmálními váčky označují ve fyziologické terminologii jako **velké póry**).

Endotelové buňky vysílají výběžky k buňkám tunica media: k pericytům a skrz otvůrky v membrana elastica interna k hladkým svalovým buňkám, vytvářejíce myoendotelové spojení. Tím je zajištěna přímá komunikace mezi dvěma hlavními buněčnými populacemi vytvářejícími cévní stěnu.

Endotel je z hlediska **funkce** pluripotentní buněčná populace, řídící reakce cévní stěny. Kromě role v metabolismu cévní stěny, koagulaci a transportních procesech má také schopnost výrazně modulovat stupeň kontrakce hladké svaloviny tunica media. Na luminálním povrchu plazmalemy mají endotelové buňky řadu receptorů² (alfa- a beta- adrenergní a muskarinové, dále pro histamin, vasopresin, puriny, serotonin, angiotensin, trombin), pro mediátory, tkáňové hormony a látky uvolňované trombocyty. Na základě přijatých signálů endotelové buňky syntetizují řadu regulačních proteinů: aktivátor a inhibitor plazminogenu, antihemofilický faktor VIII³, vazodilatační a vazokonstrikční látky, jako jsou endoteliální relaxační faktor (EDRF = NO), endorfiny, prostaglandiny, endotelový kontrakční faktor (EDCF = endothelin)², a angiotensin II, ovlivňující tonus a růst vaskulární hladké svaloviny⁵ a aktuální průsvit arterií a vén. Produkuje řadu enzymů, které

- 1) inhibují vazoaktivní látky v krevním řečišti, jako angiotensin konvertující enzym, monoamin oxidáza a pod.,
- 2) hydrolyzují ATP nebo jej eventuelně i syntetizují¹²⁾,
- 3) účastní se degradace a obnovy bazální membrány (proteinázy) a subendotelové extracelulární matrix (metaloproteinázy)¹³⁾.

Kromě toho syntetizují růstové faktory - bazický fibroblastový růstový faktor, bFGF a destičkový růstový faktor, PDGF,^{1, 4)} které stimulují proliferaci endotelu směřující k reparaci poškozené cévní stěny i k růstu svalových buněk.

15.5.2. Hladká svalovina cévní

se vyskytuje ve všech oddílech oběhového systému kromě kapilár, kde ji svým způsobem nahrazují **pericyty**, buňky mezenchymálního původu s dlouhými cytoplazmatickými výběžky, jimiž obklopují endotelové buňky. Jsou vybaveny mikrofilamenty (schopnost kontrakce). Hladké svalové buňky tvoří jedinou buněčnou složku tunica media elastických arterií a hlavní složku této vrstvy ve svalových arteriích. Vyskytují se v menší míře i v t. intima a t. adventitia. Každá hladká svalová buňka je obklopena bazální laminou, kterou sama vytváří, a různým počtem kolagenních fibril (kolagen typu III), které fixují buňku k sousedním elastickým vláknům. Toto uspořádání umožňuje přenos kontrakce na síť elastických vláken a membrán. Vzájemně jsou svalové buňky propojeny nexy, které umožňují přenos nervových impulzů a informace mezi buňkami. Početná populace sarkolemmálních vezikul zvětšuje jejich povrch. Hladké svalové buňky syntetizují většinu složek cévní extracelulární matrix - elastická vlákna, kolagenní fibrily, i mikrofilamenta, a řadu regulačních peptidů typu růstových faktorů (transformační růstový faktor TGF-beta, PDGF-A, Ang II, vasopresin a dokonce i endothelin⁵⁾- ten má mitogenní účinek na hladké svalové buňky).

15.5.3. Svalovina srdce

sestává ze dvou buněčných populací - z kontraktilních srdečních svalových buněk a z buněk vytvářejících elektrické impulzy, nutné pro vznik rytmických srdečních stahů. Tento tzv. **převodní systém srdeční (nodus sinuatrialis, nodus atrioventricularis a fasciculus atrioventricularis)** tvořený **Purkyňovými vlákny - myocyty cardiaci atypici** je tvořen modifikovanými srdečními buňkami s malým množstvím myofibril uložených na periferii buněk. Nejsou zde spojení v podobě interkalárních disků, pouze nexy. V buňkách Purkyňových vláken chybí lamina basalis.

15.5.4. Vazivové složky

cévní stěny jsou převážně nebuněčné: elastická vlákna a membrány, kolagenní vlákna a amorfni matrix z proteoglykanů a glykosaminoglykanů. Spoluvytvářejí charakteristické fyzikální a permeabilní vlastnosti cévní stěny ve všech oddílech řečiště. Elastické vazivo tvoří podstatnou část venozních chlopní. Vazivové buňky lokalizované v subendoteliální vrstvě a v tunica adventitia hrají roli při produkci lokálních vazoaktivních mediátorů (žírné buňky - histamin, serotonin), při fagocytóze (makrofágy), lokálních imunitních reakcích (plazmatické buňky a eozinofilní leukocyty) a lokálních reparačních procesech (fibroblasty)³⁾.

V srdci je z tuhého vaziva s převahou silných kolagenních fibril vybudován podpůrný systém, tzv. **vazivový srdeční skelet**, sestávající z **pars membranacea septi interventricularis, trigonum fibrosum a annuli fibrosi**. Vazivové ploténky, se sítí elastických vláken, tvoří podklad srdečních chlopní. Povrch srdce pokrývá seroza tvořená vrstvou **mezotelu**, plochých buněk představujících viscerální list **pericardu, epicardium**.

15.6. Strukturální charakteristika

jednotlivých úseků cévního systému (Tab. 2 (-4)).

Výživa cévní stěny je v omezeném rozsahu zajištěna přestupem látek z krevního řečiště do tunica intima. V tunica adventitia větších arterií a hlavně vén, se rozvětvují **vasa vasorum**, které vyživují i zevní část tunica media, kdežto do její vnitřní části pronikají výživné látky difuzí. Lymfatické cévy jsou v cévní stěně distribuovány podobně jako vasa vasorum, jsou však čtenější než krevní cévy a zasahují do větší hloubky tunica media, zvláště ve stěně žil.

Inervace cév pochází jednak ze sympatických ganglií - nemyelinizovaná, vazomotorická vlákna, vytvářejí pleteně v adventicii a terminální zakončení některých z nich se dotýkají hlad-

kých svalových buněk v tunica media. Nejbohatší inervaci mají arterioly. Aferentní myelinizovaná vlákna, axony pseudounipolárních buněk spinálních ganglií, tj. senzoričká zakončení, se nacházejí v adventicii, kde ve velkých arteriích tvoří intraadventiciální ganglia. V sinus carotici a oblouku aorty jsou receptory citlivé na napínání cévní stěny při zvýšení krevního tlaku, **baroreceptory**, a v glomus caroticum a aorticum **chemoreceptory**, informující o změnách pH a napětí dýchacích plynů v krvi.

Kapitoly:

15.7. SKLADBA SRDEČNÍ STĚNY A JEJÍ CÉVNÍ ZÁSOBNÍ, 15.8. SPECIALIZOVANÉ USPOŘÁDÁNÍ MAKRO- A MIKROCIRKULACE: kolaterály, arteriovenózní anastomózy, arteriální a venózní portální oběh a **15.9. LYMFATICKÉ CÉVY** viz příslušné doporučené učebnice:

- Klika, E. a spol.: Histologie pro stomatology. Avicenum, Praha. 1984, 1988.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelly, R.O.: Basic Histology. 6th ed. Appleton and Lange. Prentice-Hall International Inc. San Mateo, CA. 1989.

Tabulka 1.

KLASIFIKACE CÉV

Makrocirkulace

cévy o průsvitu > 0,1 mm

Arterie elastické

(aorta, tr.brachiocephalicus, a.carotis communis, a.subclavia, a.illia communis, tr.pulmonalis)

svalové (všechny střední a malé arterie)

smíšené (úsek elastický přechází ve svalový:

např. a.carotis, a.axillaris, viscerální větve aorty)

Arterioly o průsvitu > 0,1 mm

Mikrocirkulace

cévy o průsvitu ≤ 0,1 mm

Arterioly o průsvitu ≤ 0,1 mm

Metarterioly

Kapiláry kontinuální (ve svalové a pojivové tkáni, CNS, gonádách aj.)

Fenestrované

(gastrointestinální tr., endokrinní žlázy, ledviny, plx. chorioideus)

diskontinuální (sinusoidy, v játrech, slezině kost. dřeni)

Venuly pericytické (postkapilární)

Venuly svalové > 0,1 mm (provázející arterioly)

Vény malé

Střední

velké

Tabulka 2.

Makrocirkulace - arteriální část

	Srdce	Arterie elastické	Arterie svalové
Endotel	+	+	+
Bazální lamina	+	+	+
Pericyty	-	-	-
Subendotel. vrstva	Vazivo ++ Sval hl. +	+ + longit.	+ + longit.
L.elast. int.	- kompaktní	+	+
Elast.lamely	+ srd. skelet	++	+
Svalovina	silná srdeč. svalovina	jednotlivé hl. sval. buňky	mnoho koncent. vrstev hl.sval. buněk
L.elast. ext.	-	nezřetelná	+
Adventitia + cévy, nervy	subepicard. vaz. vrstva	tenká vrstva vaziva, hl. sval. buňky	silná vrstva vaziva, hl. sval. buňky
seroza	mezotel		

Tabulka 3.

Mikrocirkulace

	Aterioly	Kapiláry	Venuly a pericyty
Endotel	+ kontinuální	+ kontinuální nebo + přerušovaný nebo + fenestrováný	+ kontinuální event. fenestrováný
Bazální lamina	+ kontinuální	+ kontinuální nebo + přerušovaná (sinusoidy)	+ kontinuální
Pericyty	-	+ přítomné	++ vrstva
Subendotel. vrstva	++ vazivo	+, + vazivo v různém množství	+ tenká vrstva
L.elast. int.	+, +, -	-	-
Elast.lamely	-	-	-
Svalovina	+ nebo + (přeruš. v metarteriolech)	-	-
L.elast. ext.	-	-	-
Adventitia + cévy, nervy	tenká vrstva vaziva: +	+	+
	+	-	-

Tabulka 4.

MAKROCIRKULACE - venózní část

	Venuly svalové	Vény	Vrstvy cévní stěny
Endotel	+ kontinuální	+ kontinuální	Tunica intima
Bazální lamina	+ tenká	+ nezřetelná	
Pericyty	-	-	
Subendotel. vrstva	vazivo + tenká vrstva	+ tenká vrstva	Tunica media
L.elast. int.	-	-	
Elast.lamely	-	-	
Svalovina	+ 1-2 tenké vrstvy	+ několik vrtev	Tunica adventitia
L.elast. ext.	-	-	
Adventitia + cévy, nervy	++ silná vrstva vaziva	+++ silná vrstva vaziva, hladký sval	
seroza	-	-	

Literatura

- 1) McNeil, P.L., Muthukrishnan, L., Warder, E., D'Amore, P.A.: Growth factors are released by mechanically wounded endothelial cells. J.Cell Biol. 109, 811-822, 1989
- 2) Vanhoutte, P.M.: Endothelium and control of vascular function. Hypertension 1, 658-667, 1989
- 3) Weiss, L., Greep, R.O.: Histology. The Cardiovascular System. pp. 373-431, McGraw-Hill Book Co, New York, 1977
- 4) Van Daele, P., Van Coevorden, A., Roger, P.P., Boeynaems, J.-M.: Effects of adenine nucleotides on the proliferation of aortic endothelial cells. Circ.Res. 70, 82-90, 1992
- 5) Hahn, A.W.A., Resink, T.J., Scott-Burden, T., Powell, J., Dohi, Y., Bühler, F.R.: Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. Cell Regul. 1, 649-659, 1990
- 6) Christ, B., Grim, M., Wilting, J., Kirschofer, K., Wachtler, F.: Differentiation of endothelial cells in avian embryos does not depend on gastrulation.
- 7) Poole, T.J., Coffin, J.D.: Morphogenetic mechanisms in avian vascular development. In: The Development of the Vascular System. Feinberg RN, Sherer GK, Auerbach R (eds), Issues Biomed Basel, Karger, vol 14, pp 25-36, 1991

- 8) Sherer, G.K.: Vasculogenic mechanisms and epithelio-mesenchymal specificity in endodermal organs. In: The Development of the Vascular System. Feinberg RN, Sherer GK, Auerbach R (eds), Issues Biomed. Basel, Karger vol 14, pp 37-57, 1991
- 9) Simionescu, M., Simionescu, N., Palade, E.G.: Thromb.Res., Suppl. II, 8, 247-256, 1976
- 10) Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O.: Basic Histology. 6th Edition, A Lange Medical Book, USA. 1989
- 11) Seichertová, A.: Ústní sdělení. 1992
- 12) Ogawa, K.S., Fujimoto, K., Ogawa, K.: Ultracytochemical studies of adenosine nucleotidases in aortic endothelial and smooth muscle cells - Ca^{++} ATPase and Na^+K^+ -ATPase. Acta Histochem. Cytochem. 19, 601-620, 1989
- 13) Glaser, B.M., Kalebic, T., Garbisa, S., Connor jr., T.B., Liotta, L.A.: Degradation of basement membrane components by vascular endothelial cells: role in neovascularization. In: Development of the Vascular System, J.Nugent, M.O'Connor, eds., Ciba Found Symp 100, pp 150-162, 1983
- 14) Shumko, J.Z., Defouw, D.O., Feinberg, R.N.: Vascular histodifferentiation in the chick chorioallantoic membrane: A morphometric study. Anat.Rec. 220, 179-189, 1988
- 15) Jensen, J.G., Bertelsen, S.: Studies on histochemistry and embryogenesis of foetal elastic fibers. Acta pathol.microbiol.Scand. 51, 241-249, 1961
- 16) Gerová, M.: Fyziologie cévní stěny (předneseno na 66.FD v Praze, 3.-6.2.1992), 1992
- 17) Wagner, R.C.: Endothelial cell embryology and growth. In: Vascular endothelium and basement membranes. Adv. Microcirc., 9. eds. B.M. Altura, E. Davis, H. Harders. S. Karger, Basel, New York. 1980.
- 18) Krstic, R.V.: Human microscopic anatomy. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. 1991.

16. Dýchací systém – systema respiratorium

16.1. Vývoj dýchacího systému

Dýchací systém se vyvíjí z výchlípky ventrální stěny kaudálního konce primitivního faryngu. Proto je epitel a žlásky laryngu, trachey, bronchů a výstelka alveolů endodermálního původu. Chrupavka a svalové komponenty jsou původu mezodermového. Ve čtvrtém týdnu vývoje se od předního střeva odděluje trachea a plicní pupeny esofagotracheálním septem, které rozdělí přední střevo na ventrálně lokalizovaný respirační divertikl a dorzálně umístěný esofagus. Kontakt mezi oběma se děje prostřednictvím laryngu, který se tvoří z mezenchymu 4. a 6. žaberního oblouku. Distančně se levý plicní pupen vyvíjí ve dva bronchy a dva laloky; pravý pupen vytváří tři hlavní bronchy a tři laloky. Chybné rozdělení předního střeva esofagotracheálním septem je příčinou vzniku píštělí mezi esofagem a tracheou (E Obr. 122.). **E Obr. 122.**

Plíce a bronchy se vyvíjejí dále v pseudoglandulárním (5.-17. týden) a kanikulárním stadiu (15.-25. týden). Později se buňky kubického epitelu mění v tenké a oploštělé buňky, alveolární epitelové buňky I. typu, těsně spjaté s krevními a lymfatickými kapilárami. V 7. měsíci je vytvořena bariéra krev-vzduch a je možná výměna plynů v primitivním alveolu. (Podrobně viz doporučené učebnice.)

surface (a)- překrývat

Plíce před narozením jsou naplněny tekutinou s minimem proteinů, hlenem a obsahují surfactant. Tato substance je produkována alveolárními epitelovými buňkami II. typu a vytváří fosfolipidovou vrstvičku na alveolárních membránách. Na počátku dýchání novorozence je tekutina z plic resorbována, kromě vrstvičky surfaktantu, který zabraňuje kolabování alveolů během expirace tím, že snižuje povrchové napětí na styčném povrchu mezi vzduchem a respiračním epitelem. Nepřítomnost nebo nedostatek surfaktantu u nedonošeného dítěte je příčinou respiratory distress syndromu (RDS), při kterém dochází ke kolapsu většiny alveolů při výdechu.

disstress (a)- tížit, tísnit

Růst plic po narození spočívá v nárůstu počtu respiračních bronchiolů a alveolů a nikoli v růstu velikosti alveolů. Nové alveoly se tvoří dále během deseti let po narození.

16.2. Základní všeobecná stavba a funkce

Dýchací systém představuje plíce a systém trubicovitých útvarů, které spojují oblast, kde dochází k výměně plynů se zevním prostředím. Pro pohyb vzduchu v tomto systému je dále důležitý tzv. ventilační mechanismus, který je tvořen dutinou hrudní, interkostálními svaly, bránicí, elastickými a kolagenními komponentami plic.

Dýchací systém se dělí na dvě hlavní části -

A) dýchací cesty, skládající se z nosní dutiny včetně vedlejších dutin nosních, nosohltanu, pars nasalis pharyngis, laryngu, trachey, bronchů, bronchiolů a terminálních bronchiolů,

B) respirační část, ve které probíhá výměna plynů a je tvořena respiračními bronchioly, alveolárními dukty a alveoly.

alveolus (l)- váček, sklípek

Alveoly jsou specializované váčkovité struktury, vytvářející převážnou část plicního parenchymu. Jsou hlavním místem, kde dochází k výměně kyslíku a kysličníku uhličitého mezi vdechovaným vzduchem a krví, což je základní funkce plic.

*lamina (l)- blanka
proprius (l)- vlastní*

Dýchací cesty mají dvě hlavní funkce: 1) přivádět a odvádět vzduch do plic a z plic, 2) udržovat vdechovaný vzduch v určitém vhodném stavu. Na stavbě těchto cest se podílejí chrupavka, kolagenní a elastické fibrily a hladký sval, podmiňující tuhou strukturální oporu, nutnou pro udržování a regulaci průsvitu, zajišťujícího nepřetržitý a kontrolovaný přívod vzduchu. Chrupavky, hyalinní spolu s několika elastickými ve stěně laryngu, se nalézají v zevních vrstvách lamina propria. Tvar chrupavek je různý od formy malých fragmentů k pravidelným prstencům chrupavek podkovovitého tvaru v tracheální stěně. Chrupavky slouží k vyztužení stěn dýchacích cest, zabraňují kolabování stěn a tím i přerušení přívodu vzduchu do plic. Jak dýchací cesty, tak respirační část, obsahují hojně elastických fibril, které poskytují těmto částem značnou flexibilitu a dovolují po distenzi stěny rychlý návrat do původního stavu. Elastické fibrily se nalézají v lamina propria a mají převážně podélné uspořádání.

Nahromaděné množství elastických fibril je nepřímou úměrou průměru dýchacích cest, t.j. v nejmenších bronchiolích se nalézá nejvíce elastických fibril.

ducto (l)- vedu

Svazky buněk hladkého svalu se nalézají ve stěně dýchacích cest od trachey až po alveolární dukty. Kontrakce hladkého svalu zmenšuje průměr dýchacích cest a tím reguluje proud vzduchu během inspiria a expiria.

Udržování vdechovaného vzduchu v určitém vhodném stavu se děje tím, že dříve než se vzduch dostane do plic, je čištěn, zvlhčován a oteplován. Aby se tyto pochody uskutečnily, jsou dýchací cesty vystlány specializovaným epitelem sliznice dýchacích cest, v lamina propria mucosae jsou početné mucinózní a serózní žlázy a bohatá povrchová cévní síť. V okamžiku, kdy vzduch pronikne do nosu, dochází k zachycování hrubých prachových partikulí pomocí chloupků, nazývaných vibrissae. Jakmile vzduch dospěje dále do oblasti dutiny nosní, nečistoty jsou zachycovány ve vrstvě hlenu.

16.2.1. Epitel dýchacích cest

Sliznice dýchacích cest je na svém povrchu pokryta převážně víceřadým cylindrickým epitelem s řasinkami, ve kterém se nalézají početné pohárkové buňky. Od místa větvení bronchů v bronchioly víceřadý epitel postupně přechází v jednovrstevný epitel cylindrický (terminální bronchioly - bronchioli terminales) s řasinkami, který se dále redukuje na jednovrstevný epitel kubický s řasinkami (respirační bronchioly - bronchioli respiratorii).

Početné buňky pohárkové postupně mizí v menších bronších a zcela chybějí v epitelu terminálních a respiračních bronchiolů.

Je důležité, že cylindrické buňky s řasinkami, které doprovázejí pohárkové buňky, pokračují do tenkých bronchiolů již za nepřítomnosti pohárkových buněk. Pokračování buněk s řasinkami má za účel zabraňovat akumulaci hlenu v (dýchacím) respiračním oddílu. Povrchový hlen, který vychytává korpuskulární látky a absorbuje ve vodě rozpustné plyny (např. SO₂ a ozon) se nalézá na solové fázi sekretu serózních žláz, nalézajících se v lamina propria mucosae.

Pohyblivé řasinky, cilie, tohoto epitelu uvádějí do pohybu tekutější solovou fázi solu společně s vrstvičkou hlenu směrem k ústní dutině. Zde je hlenovitá vrstvička buď spolknuta nebo vykašlána. Tato hlenová a serózní vrstva navíc slouží k saturaci vdechovaného vzduchu vodními parami, což napomáhá k odstranění korpuskulárních a rozpustných škodlivin.

Epitel sliznice dýchacích cest je tvořen pěti buněčnými typy, jak bylo prokázáno v elektronovém mikroskopu. Nejpočetnějším typem jsou cylindrické buňky s řasinkami - epitheliocyti ciliati. Každá buňka nese na svém apikálním povrchu kolem 300 pohyblivých cílií. Vedle těchto cílií a bazálních tělísek jsou v jejich cytoplazmě početné mitochondrie. Pro pohyb řasinek je důležitý ATP, pozorovaný shodně jako mitochondrie v apikální části cytoplazmy.

Klinická aplikace: Kartagenerův syndrom je syndrom, vyznačující se nepohyblivostí cílií a bičků. Tato porucha je spojena s infertilitou u mužů a chronickou infekcí dýchacích cest. Nepohyblivost cílií a bičků (flagela) je vyvolána deficitem dyneinu, proteinu, který je v cíliích normálně přítomen. Tento protein je zodpovědný za pohyb mikrotubulů a procesy, nutné pro kmitání cílií.

Dalším nejpočetnějším typem buněk jsou mucinózní pohárkové buňky - glandulocyti caliciformes. Apikální část těchto buněk obsahuje granula bohatá na mukopolysacharidy. (Podrobně viz doporučená učebnice.)

Méně četné cylindrické buňky se nazývají kartáčkové buňky, protože na jejich apikálním povrchu se nalézá množství mikrovlák. Tyto buňky mají aferentní nervová zakončení na svém bazálním povrchu, jsou považovány za senzorické receptory.

Čtvrtým typem jsou bazální buňky; jejich tvar je sférický, nalézají se na lamina basalis, nedosahují lumina. Tyto buňky jsou považovány za zárodečné buňky mitoticky se dělící, z nichž se diferencují ostatní typy.

Dalším buněčným typem jsou malé granulované buňky, které jsou podobné bazálním buňkám, ale obsahují početná granula velikosti 100-300 nm s denzní dření. Jedná se o populaci buněk difuzního neuroendokrinního systému (DNES -viz Kap. 18. Endokrinní systém str. 133). Tyto buňky s granuly obdobnými jako v endokrinních buňkách se pravděpodobně účastní jako efektorové buňky v integraci procesu mucinózní a serózní sekrece. Všechny uvedené typy buněk dosahují bazální membrány.

Klinická aplikace: V dutině nosní a ve stěně laryngu se nalézají úseky vícevrstevného dlaždicového epitelu. Tento epitel se nalézá na místech vystavených přímému proudu vzduchu nebo fyzikálním účinkům abraze, tj. v orální části faryngu, epiglottis a pravých vazů hlasových. To přináší větší ochranu před poškozením, než přítomnost typické výstelky. Jestliže se změni směr proudy vzduchu, vytvoří se nová místa abraze, víceřadý cylindrický epitel s řasinkami se změni ve vícevrstevný dlaždicový. Podobně u kuřáků se měni vzájemný poměr buněk s řasinkami a pohárkových buněk s ohledem na funkci, kterou plní při odstraňování škodlivin (např. CO, SO₂). I když vyšší počet pohárkových buněk u kuřáků poskytuje rychlejší odstraňování škodli-

cilium (l)- řasa

vin, redukce buněk s řasinkami, způsobená nadbytkem CO₂, má za následek snížení pohybu mucinózní vrstvičky a obvykle vede ke kongesci v tenkých částech dýchacích cest.

16.2.2. Dutina nosní

Dutina nosní se sestává ze dvou odlišných částí; je to zevně vestibulum nasi a prostory a průchody nosní uvnitř.

16.2.2.1. Vestibulum nasi

*vestibulum (l)- předsíň,
vchod*

Vestibulum je nejřednější dilatovanou částí dutiny nosní. Pokožka zasahuje do dutiny přes nozdry a pokračuje do přední části vestibula. V okolí vnitřního povrchu nozder je množství mazových a potních žlázek a silné, krátké vlasy, vibrissae. Ve vestibulu vícevrstevný epitel dlaždicový nerohovějící přechází do typického epitelu dýchacích cest.

Uvnitř lebky je dutina, rozdělená kostěným septum nasi. Z laterálních stran septa se klenou tři párové kostěné skořepky, konchy, conchae nasales. Pouze dvě spodní jsou kryty víceřadým cylindrickým epitelem s řasinkami. Horní konchy jsou kryty čichovým epitelem (viz doporučená učebnice).

Průchody, vytvořené konchami slouží k udržování vhodného stavu vdechovaného vzduchu a sice tím, že: 1) vytvářejí zvýšený styčný povrch epitelu pro procházející vdechovaný vzduch, 2) vyvolávají turbulenci proudu vzduchu, což způsobuje větší kontakt mezi proudem vzduchu a mucinózní (hlenovou) vrstvičkou. V lamina propria sliznice konchy se nalézají velké venozní plexy. Tyto plexy se pravidelně jednostranně naplňují krví, což má za následek zduření sliznice a snížený průtok vzduchu. Během této doby většina vzduchu proudí ostatními průchody. Tato periodická období okluze redukuje proud vzduchu, takže epitel těchto dýchacích cest se může regenerovat z vysušení.

Klinická aplikace:

Alergické reakce mohou způsobit abnormální překrvení venozních plexů ve sliznici průchodů, což vede k prosáknutí sliznic a značnému omezení proudu vzduchu.

Nosní dutiny, prostory a průchody mají bohatý cévní systém. Velké cévy vytvářejí hustou síť těsně na periostu, z které vycházejí větve směrem k povrchu. Menší cévy se větví z obloukovitých cév a probíhají k povrchu. Tyto menší cévy vytvářejí hustou cévní síť v blízkosti epitelu. Krev proudí kupředu ze zadní části do každého průchodu. V každé obloukovité klíče proud krve odměřuje průtok vdechovaného vzduchu. Výsledkem je, že vstupující vzduch je tímto systémem patřičně temperován.

16.2.2.2. Vedlejší dutiny nosní

sinus (l)- záhyb, záliv

Paranasální sinusy (sinus paranasales) jsou dutiny, v horní čelisti, čelní, čichové a klínové kosti, vyplněné vzduchem, které komunikují s dutinou nosní malými otvory. Jsou vystlány tenkou vrstvou epitelu dýchacích cest, který obsahuje nečetné pohárkové buňky. V lamina propria mucosae se nalézají menší množství malých žlázek; lamina propria sliznice přechází souvisle do periostu. Hlen, produkovaný sliznicí dutin, odtéká do nosních průchodů a do dutiny nosní.

Klinická aplikace:

Sinusitis je zánětlivý proces v paranasálním sinusu, který velmi dlouho přetrvává, zvláště vzhledem k obstrukci odtokových otvorů. Chronická sinusitida je součástí Kartagenerova syndromu, který je charakterizován poruchou činnosti řasinek.

16.2.3. Nosohltan

Nosohltan, nasopharynx, je první část faryngu, pokračuje dále kaudálně jako orofarynx. V té části, která je ve spojení s měkkým patrem, je pokryt typickým epitelem dýchacích cest.

16.2.4. Larynx

Larynx je trubice nepravidelného tvaru, která spojuje hltan s tracheou. V lamina propria se nalézají množství laryngeálních chrupavek hyalinních a elastických, tvořících jeho skelet. Větší chrupavky (cartilago thyreoidea, c. cricoidea a většina cc. arythenoidea) jsou chrupavky hyalinní a některé z nich ve stáří kalcifikují; menší chrupavky (cc. epiglottica, cuneiformis, corniculata) jsou elastické. Chrupavkový skelet je částečně spojen svaly laryngu, částečně ligamenty a elastickými membránami; kromě toho, že udržuje průchodné dýchací cesty, vytváří příklopku,

epiglottis, zabraňující vniknutí potravy a tekutin do trachey. Účastní se též tvorby tónů při fonaci.

16.2.4.1. Epiglottis

*epiglottis (l) - příklopka
hrtanová*

Epiglottis je pružná, chrupavčitá ploténka, mající stranu linguální a laryngeální. Celá linguální strana je kryta vícevrstevným epitelem dlaždicovým, který přechází i na apikální část povrchu strany laryngeální a na plicae aryepiglotticae. Bazálním směrem se epitel na laryngeální straně mění ve vícevrstevný cylindrický a posléze ve víceřadý cylindrický epitel s řasinkami. V tunica propria se nalézají vlákna elastická a četné seromucinózní žlázy (tuboalveolární).

16.2.4.2. Řasy hlasové

Sliznice pod epiglottis vytváří dva páry řas, které vystupují do dutiny laryngu. Horní pár vytváří tzv. nepravé řasy hlasové, plicae vestibulares, které jsou kryty typickým epitelem dýchacích cest a v lamina propria se nalézají početné žlázy serózní i mucinózní. Níže uložený pár řas se nazývá pravé řasy hlasové, plicae vocales, tvořící hlasivky. Tyto řasy ohraničují šterbinu hlasovou, rima glottidis, délky 23 mm u muže, 18 mm u ženy. Šířka a tvar se mění v závislosti na dýchání a na fonaci. Každá plica vocalis je kryta vícevrstevným epitelem dlaždicovým a je vyztužena vazem hlasovým, ligamentum vocale. Paralelně k ligamentu se přikládá příčně pruhovaný sval - musculus vocalis, který reguluje napětí řas a jejich ligament. Ligamentum vocale je rozepjato mezi chrupavkou štítnou a processus vocalis chrupavky prstencové. Řídké kolagenní vazivo v plicae vocales velmi intenzivně reaguje na různá poškození otokem (edémem), který může, zvláště u dětí, ohrozit život. Mezi plicae vestibulares a plicae vocales se rozšiřuje larynx ve ventriculus laryngis (H Obr. 171.). **H Obr. 171.**

16.2.5. Trachea

Trachea je tenkostěnná trubice asi 10 cm dlouhá, která probíhá od báze laryngu (c. cricoides) k místu, kde se větví ve dva primární bronchy. Trachea je vystlána víceřadým cylindrickým epitelem s řasinkami a pohárkovými buňkami. V zevní části lamina propria mucosae se nachází 16-20 neuzavřených prstenců hyalinní chrupavky a seromucinozní žlázy, glandulae tracheales. Otevřená zakončení prstenců chrupavky se nalézají na zadní straně trachey; část mezi nimi se nazývá paries membranaceus (tracheae). Je přepažena fibroelastickou vrstvou vaziva a hladkým svalem - musculus trachealis. Fibroelastické ligamentum zabraňuje nadměrné dilataci lumina, zatímco sval umožňuje zúžení lumina (H Obr. 174.). (**POZOR!** Obr. je proti **H Obr. 174.** vysvětlujícímu číslování převrácen o 180°).

paries (l) - stěna

Klinická aplikace:

Kontrakce svalu a následné zúžení lumina se uplatňuje při kašlacím reflexu. Zmenšení světlosti trachey po kontrakci způsobuje zrychlení proudu vydechovaného vzduchu, což napomáhá při odstraňování nečistot z dýchacích cest.

16.2.6. Bronchiální strom

Trachea se rozděluje ve dva hlavní extrapulmonální primární bronchy (bronchi principales), které vstupují do plic v hilu, do kterého také vstupují arterie a opouštějí jej větvy a lymfatické cévy.

Po vstupu do plic se primární bronchy dělí na bronchy sekundární, tři určené pro pravé plicní laloky a dva pro laloky levé. Tyto sekundární lobární bronchy se dále dělí na menší bronchy terciární, z nichž každý zásobuje jeden bronchopulmonální segment (10 segmentů je v pravé, 8 v levé plicí). Každý z terciárních bronchů se dělí dichotomicky na intrapulmonální, ještě menší bronchy nižších řádů, přecházející v bronchioly (průsvit 5,0-0,5 mm) a bronchioly terminální (bronchioli terminales), každý z nich zásobuje jeden plicní lalůček - lobulus pulmonis. V lalůčku se ještě dělí každý na 1-3 respirační bronchioly (bronchioli respiratorii), z těch odstupuje 2-11 alveolárních chodbiček (ductuli alveolares), zakončených alveolárními váčky a plicními alveoly. Plicní lalůček, lobulus pulmonis, je pyramidálního tvaru s vrcholem, směřujícím k hilu plicnímu. Každý lalůček je oddělen tenkým vazivovým septem. U dospělých jsou tato septa neúplná.

*terminalis (l) - konečný,
hraniční*

Primární bronchy mají stejnou histologickou stavbu jako trachea; postupně dále se histologická stavba epitelu i lamina propria mucosae zjednodušuje.

16.2.6.1. Bronchus

bronchus (l)- průduška

Každý primární bronchus se dále dichotomicky větví 9-12x, přičemž každá větev se stává postupně menší, až dosáhne průměru 5 mm. S výjimkou uspořádání chrupavky a hladkého svalu, ostatní vrstvy stěny mají prakticky stejnou stavbu jako trachea. Chrupavka intrapulmonálních bronchů má méně pravidelný tvar. Ve velkých bronších obklopuje celé lumen. Tak, jak se zmenšuje průměr bronchů, chrupavky jsou nahrazeny izolovanými fragmenty hyalinní chrupavky (glebulae cartilagineae). Toto uspořádání nalézáme od úrovně intrapulmonálních bronchů. V lamina propria mucosae se nalézá **vrstvička hladké svaloviny, u-spořádané spirálně** (H Obr. 19.). Tento hladký sval se stává charakteristickým znakem dýchacích cest, přibližujících se k respiračnímu oddílu plic. (Na histologickém řezu se jeví tato svalová vrstva jako nesouvislá.) Kontrakce tohoto svalu po smrti je příčinou zřasení sliznice, pozorované na řezech. Lamina propria mucosae obsahuje hojně elastických fibril a seromucinozních žlázek, jejichž vývody ústí do lumina bronchu; jsou zde přítomny lymfocyty a uzlíky lymfoidní tkáně, početné zvláště v místech větvení bronchů. Epitel těchto bronchů je víceřadý cylindrický s řasinkami, který se postupně stává epitelem jednovrstevným s řasinkami, pohárkové buňky jsou přítomné.

16.2.6.2. Bronchiolus

bronchiolus(l)- průdu šinka

Bronchioly mají průměr asi od 5,0-0,5 mm. Od průměru 1 mm vymizí chrupavka, žlázy, lymfatické uzliny a lymfatické infiltrace, řídce se nalézají pohárkové buňky. U větších bronchiolů je epitel víceřadý cylindrický s řasinkami. U menších bronchiolů se snižuje, v terminálních bronchiolech (průměr asi 0,5 mm) je jednovrstevný cylindrický nebo kubický. V epitelu těchto bronchiolů se nalézají také méně četné epitelové buňky bez cilií, neboli Clarovy buňky. Jádro je umístěno bazálně a má obvykle zářezy. V apikální cytoplazmě se nalézají drobná granula, obalená membránou (0,3 μm). Buňky se jeví jako buňky sekreční. Jejich skutečná funkce je dosud neznámá. Lamina propria obsahuje hojně elastických vláken a snopců hladkého svalu, inervovaných n. vagus a sympatickým nervovým systémem. Stimulace n. vagi vede k zmenšení průsvitu těchto bronchiolů.

Klinická aplikace:

Adrenalin a ostatní sympatomimetické látky jsou využívány k dosažení relaxace hladkých svalů při astmatických záchvatech. Jestliže se srovná tloušťka bronchiální a bronchiolární stěny, je patrné, že bronchiolární svalová vrstva je proporcionálně lépe vyvinuta, než u bronchů. Předpokládá se, že zvýšená rezistence dýchacích cest při astma bronchiale je způsobena kontrakcí hladkých svalů bronchiolů.

16.2.6.3. Respirační bronchioly - bronchioli respiratorii

Každý terminální bronchiolus se dále dělí na dva nebo více respiračních bronchiolů, které jsou přechodem mezi rozvodným systémem dýchacích cest a vlastním respiračním oddílem. Tunica mucosa je shodná jako u terminálních bronchiolů, jejich stěna je však přerušována odstupem váčkovitých alveolů (kde dochází k výměně plynů). Respirační bronchioly jsou vystlány kubickým epitelem s řasinkami a bronchiolárními buňkami bez řasinek, ale na kraji vstupu do alveolů bronchiolární epitel přechází do plochých, alveoly vystylajících buněk. Dále distálně počet těchto alveolů podél bronchiolů velmi stoupá a vzdálenost mezi nimi se snižuje. Postupně epitelové buňky ztrácejí řasinky. Hladký sval a elastická vlákna leží v těsné blízkosti epitelu.

16.2.7. Ductuli alveolares

Respirační bronchiolus pokračuje rozvětvením na 2-11 alveolárních chodbiček - ductuli alveolares; jsou to poměrně dlouhé, tenké trubice, do kterých ústí plicní sklípky - alveoly. Ductuli alveolares a alveoly jsou vystlány velmi tenkými plochými alveolárními buňkami. V lamina propria ductuli alveolares jsou okolo odstupujících alveolů uloženy svazky buněk hladké svaloviny. Nález hladkého svalu zde končí. Dále pak zůstávají ve stěně jen kolagenní a elastická vlákna.

Ductus alveolares ústí do atria (atria bronchiolorum), prostoru, který komunikuje s 2-5 alveolárními váčky, sacculi alveolares, složenými z tenkostěnných polyedrických komůrek, plicních sklípků, alveolů - alveoli pulmonis. Síť elastických a retikulárních fibril obklopuje vstup do atria alveolárních váčků a alveolů.

16.2.8. Alveolus

Plicní alveolus, alveolus pulmonis, je 200 μm velký, polyedrický, tenkostěnný útvar, jehož stěna je hustě protkána kapilárami. Ve stěně tohoto prostoru dochází k výměně O_2 a CO_2 mezi krví a vzduchem. Stavba alveolární stěny je specializována pro zvýšenou difuzi mezi zevním a vnitřním prostředím. Stěna alveolu nalézající se mezi dvěma sousedními alveoly je nazývána interalveolární septum (septum interalveolare). Toto septum je tvořeno dvěma tenkými vrstvami respiračního alveolárního epitelu, mezi kterými leží kapiláry, elastické a kolagenní fibrily, makrofágy a fibroblasty. Kapiláry a vazivová matrix vytvářejí tzv. intersticiium. Kapiláry, nalézající se v tomto intersticiu vytvářejí nejbohatší síť v těle. Kapiláry jsou nesený sítí retikulárních vláken, jejichž uspořádání umožňuje roztažení a kontrakci stěny alveolů; jsou důležitou strukturou septa alveolů. Bazální membrány, makrofágy a fibroblasty jsou též součástí intersticia septa.

16.2.8.1. Vzduch v alveolech

je od kapilár oddělen třemi komponentami, tvořícími bariéru krev-vzduch: 1) Cytoplazma buněk alveolů, 2) sloučené bazální laminy těsně k sobě přiložených buněk respiračního alveolárního epitelu a endotelu kapilár, 3) cytoplazma endotelových buněk. Tloušťka těchto vrstev je 0,1-1,5 μm . Kyslík ze vzduchu v alveolu prochází do krve kapilár přes výše uvedené vrstvy, CO_2 difunduje v opačném směru. Uvolnění CO_2 z H_2CO_3 je katalyzováno karboanhydrázou červených krvinek. Plíce obsahují asi 300 milionů alveolů, vnitřní výměnný povrch je asi 140 m^2 .

16.2.8.2. Interalveolární septum

je tvořeno pěti hlavními typy buněk: 1) endotelové buňky kapilár (30%), 2) I. typ plochých alveolárních buněk (8%), 3) II. typ velkých alveolárních buněk (16%), 4) intersticiální buňky včetně fibroblastů a žírných buněk (36%) a 5) alveolární makrofágy (10%) (H Obr. 181.). **H Obr. 181.**

16.2.8.3. Endotelové buňky kapilár

jsou velmi tenké a mají menší a oploštělé jádro, ve srovnání s I. typem alveolárních buněk, se kterými se často zaměňují. Výstelka kapilár není fenestrována. Nejvýraznějším rysem cytoplazmy (v oploštělých partiích buněk) jsou početné pinocytické vezikuly.

fenestratio(l)- vytvoření okénkovitého otvoru

16.2.8.4. Alveolární výstelka

I. typem alveolárních buněk, membranozních pneumocytů jsou buňky maximálně ztenčené, které vystylají vnitřní povrch alveolů. I. typ vytváří 97% alveolárního povrchu. Typ II. vytváří zbývající 3%. Tyto buňky jsou tak tenké, někdy jen 25 nm, že je nutné užít elektronového mikroskopu k průkazu, že všechny kapiláry jsou kryty epitelem. Aby se snížila tloušťka bariéry krev-vzduch, Golgiho komplex, endoplazmatické retikulum a mitochondrie se shlukují kolem jádra a ponechávají tak na periferii volný prostor. Cytoplazma tenkých partií chová četné pinocytární vezikuly, které se účastní při obnově surfaktantu a odstraňování drobné kontaminace ze zevního povrchu. Mezi buňkami I. typu a sousedícími buňkami II. typu jsou vytvořena spojení - desmosomy a zonulae occludentes.

II. typ buněk - nebo velké alveolární buňky, granulové pneumocyty se nalézají vmezeřené mezi buňkami I. typu. Buňky II. typu mají ovoidní tvar, vytvářejí skupinky 2-3 buněk podél povrchu alveolu

v místech, kde se stěny alveolů sbíhají. Cytologicky jsou tyto buňky podobné typickým sekrečním buňkám.

V cytoplazmě se nalézají mitochondrie, granulózní endoplazmatické retikulum a vyvinutý Golgiho komplex, na volném okraji jsou mikroklky. V histologických řezech vykazují pěnovitý či vezikulární vzhled. Tyto vezikuly jsou podmíněny přítomností lamelárních tělísek, která jsou dobře zachována ve tkáni, zpracované pro elektronovou mikroskopii. Tato tělíška jsou velikosti asi 1,5 μm . Obsahují fosfolipidy, glykosaminoglykany a proteiny a jsou nepřetržitě syntetizována a secernována na apikální povrch buněk. Lamelární tělíška vytvářejí látku, která se nalézá na povrchu výstelky alveolu jako tenký obal, tzv. plicní surfaktant. Průkaz sekrece surfaktantu buňkami II. typu byl podán jak elektronmikroskopicky tak autoradiografií.

Vrstva surfaktantu je tvořena vodní, protein obsahující hypofázi, krytou fosfolipidovým filmem, obsahujícím dipalmitoyl lecitin. Plicní surfaktant výrazně snižuje povrchové napětí na styčné ploše alveolu, což má za následek snížené úsilí při inspiriu, nutné pro naplnění alveolů

inspirium (l)- vdech

vzduchem. Dále bez surfaktantu mají alveoly tendenci kolabovat během výdechu. Během fetálního vývoje se surfaktant objevuje v posledních týdnech těhotenství současně s objevením se lamelárních tělísek v cytoplasmě.

Klinická aplikace

expando (l)- roztahuii

U novorozenců předčasně narozených se pozoruje obtížné dýchání, které signalizuje tzv. respiratory distress syndrom (RDS). U novorozenců dochází k obtížné expanzi alveolů, způsobené nedostatečnou produkcí surfaktantu. Syntézu surfaktantu je možné vyvolat glukokortikoidy.

Vrstva surfaktantu není statická, je stále obnovována. Lipoproteiny jsou postupně odebírány pinocytickými vezikulami epitelových buněk I. a II. typu a makrofágy. Tyto substance jsou pak začleněny do souvislého cyklu sekrece a resorpce.

Vrstva tekutiny na povrchu alveolů je také odstraňována aktivní činností řasinek. Jakmile sekrety projdou vzhůru dýchacími cestami, spojují se s hlenem bronchů a vytvářejí bronchoalveolární tekutinu. Tato tekutina pomáhá odstraňovat různé

noxy z vdechnutého vzduchu. Tekutina obsahuje

různé lytické enzymy, jako je lyzozym, kolagenáza, β -glukuronidáza, které pravděpodobně pocházejí z alveolárních makrofágů.

16.2.8.5. Alveolární septa - Septa interalveolaria

vytváří nejtenčí část výše uvedené bariéry krev-vzduch a je redukováno na alveolární epitel, bazální membránu vzniklou splynutím laminae basales alveolárního epitelu a endotelových buněk, tělo buňky endotelové a místy intersticiem.

Intersticiem alveolárního septa se skládá především z retikulárních a elastických vláken, tvořících retikulo-elastickou blanku.

*contraho (l)- přitahují
peri- (ř)- okolo, kolem*

Dále jsou zde přítomny vazivové buňky, a to: Alveolární makrofágy, intersticiální fibroblasty, kontraktilní intersticiální buňky, buňky žírné a pericyty.

Alveolární makrofágy, také zvané prašné buňky, pocházejí z monocytů, vznikajících v kostní dřeni. Nalézají se buď uvnitř septa, nebo volně v lumen (alveolu). Fagocytovaný materiál uvnitř těchto buněk v septu přechází z lumina alveolu do intersticia prostřednictvím pinocytické aktivity alveolárních buněk I. typu. Alveolární makrofágy zbavující povrch epitelu ve vrstvě surfaktantu, jsou zaneseny do fagocyty, kde jsou spolknuty.

Intersticiální fibroblasty syntetizují kolagen, elastické fibrily a glykosaminoglykany. Kolagen představuje 15-20% parenchymu a skládá se z kolagenu typu I. a III. Třetí typ je hlavně přítomen v retikulárních fibrilách stěny alveolu. Typ I. je koncentrován ve stěně rozvodného systému a v pleuře.

Kontraktilní intersticiální buňky jsou vázané k bazálnímu povrchu alveolárního epitelu, nikoliv však k endotelovým buňkám. Tyto buňky, reagující s anti-aktinovými a anti-myosinovými protilátkami, kontrahují a zmenšují objem lumen alveolů. In vitro bylo prokázáno, že ke kontrakci parenchymu plicní tkáně dochází po účinku látek, jako je adrenalin a histamin.

16.2.8.6. Interalveolární póry - Pori alveolares

porus (l)- průchod, otvor

V interalveolárním septu se nachází jeden či více pórů, velikosti 10-15 μ m, které spojují sousedící alveoly. Slouží pravděpodobně k vyrovnávání tlaku v alveolech nebo zajišťují kolaterální cirkulaci vzduchu, dojde-li k obstrukci bronchiolu.

16.2.8.7. Regenerace výstelky alveolů

Bylo zjištěno, že inhalace NO_2 způsobuje destrukci většiny buněk vystylajících alveoly (buňky I. a II. typu). Účinek těchto sloučenin, nebo jiných toxických látek se stejným účinkem, je následován výrazným vzrůstem mitotické aktivity zbývajících buněk II. typu. V druhém stupni regenerace následuje transformace většiny buněk II. typu v buňky I. typu, takže alveolární výstelka získává opět normální vzhled.

Klinická aplikace

emphysema (l)- rozedma

Stav, kdy dochází k poškození stěny alveolů, následovaném snížením respiračního povrchu plic, je nazýván emfyzém. Vyvíjí se obvykle postupně a vede k dechové insuficienci. Emfyzém, jedna z hlavních příčin úmrtí, je dnes v jasné souvislosti s kouřením a průmyslovými exhalacemi.

nutrio (l)- živim

16.2.9. Cévní zásobení plic

Krevní oběh v plicích je funkční a nutritivní. Funkční oběh je představován plicními arteriemi a vénami. V plicních arteriích je nízký tlak (25 mm Hg systolický, 5 mm Hg diastolický). Ve stěně arterií je více buněk hladkého svalu a elastických fibril, než v plicních vénách. Arterie mají vytvořenou vnitřní elastickou blanku, která chybí u plicních vén. V plicích se plicní arterie větví podle větvení bronchů. Jejich větve jsou obklopeny adventicií bronchů a bronchiolů. Na úrovni ductulí alveolares větve těchto arterií vytvářejí kapilární síť v interalveolárním septu a v těsném kontaktu s epitelem alveolů. Kapiláry se nacházejí nejen mezi alveoly, ale i mezi respiračními bronchioly. Arterie obsahují krev se sníženým obsahem kyslíku.

Venuly, které začínají v kapilární síti, umístěné v parenchymu, vstupují do interlobulárního septa, přecházejí do vén a opouštějí lalůček, sledující směr bronchu k hilu. Odvádějí krev okysličenou.

Nutritivní oběh představují bronchiální arterie, které sledují průběh bronchů, vyživují dýchací cesty a plíce, až po respirační bronchioly, kde anastomozují s malými větvemi plicních arterií. Jsou svalového typu.

Lymfatické cévy

doprovázejí bronchy a plicní cévy. Nacházejí se také v interlobulárních septech a směřují do lymfatických uzlin hilu plicního. Tuto hlubokou lymfatickou síť nutno odlišovat od povrchové, která zahrnuje lymfatické cévy viscerální pleury. Lymfatické cévy povrchové sítě směřují též k hilu. Tyto cévy buď po celé délce sledují pleuru nebo pronikají do tkáně plic interlobulárním septem. Lymfatické cévy nebyly pozorovány v okolí terminálních částí bronchiolů a ductus alveolares.

16.2.10. Nervové zásobení plic

Plíce jsou inervovány aferentními vlákny parasymptiku a symptiku. Jsou větvemi n. vagi a pletení ze sympatických hrudních ganglií.

Klinická aplikace

Parasympatická stimulace, cestou n. vagus vede ke konstrikci bronchů, zatímco stimulace symptiku vede k dilataci; užívá se zvláště neurotransmiterů, jako isoproterenol, který působí bronchodilataci při záchvatu asthma bronchiale.

16.2.11. Pleura

Pleura je serózní membrána pokrývající plíce. Skládá se ze dvou listů - parietálního, přecházejícího v hilu plic v pleuru viscerální. Obě blány jsou tvořeny mezotelem, spočívajícím na vrstvičce vaziva, tvořeného kolagenními a elastickými fibrilami. Elastické fibrily viscerálního listu přecházejí do plicního parenchymu. Uvedené dvě blány ohraničují pleurální dutinu (cavum pleurae). Normálně tuto štěrbinu mezi parietální a viscerální pleurou vyplňuje tekutina (liquor serosus pleurae) umožňující hladký posun obou listů po sobě při dýchacích pohybech. (Viz doporuč. učebnice.)

Klinická aplikace

Za určitých patologických stavů se v pohrudniční dutině hromadí tekutina nebo vzduch. Stěny pleurální dutiny se totiž stávají za patologických stavů velmi prostupné pro vodu a jiné látky. Tekutina se uvolňuje z krevní plazmy exudací. Naopak, za určitých podmínek, tekutiny nebo plyny, přítomné v pleurální dutině, se mohou rychle resorbovat.

16.2.12. Dýchací pohyby, dýchání

Během vdechu dochází ke kontrakci interkostálních svalů, které zdvihají žebra; kontrakce bránice naopak snižuje dno hrudní dutiny a zvětšuje její objem. Bronchy a bronchioly se prodlužují, respirační povrch se také rozšiřuje, hlavně v důsledku expanze alveolárních duktů. Alveoly se rozšiřují pouze slabě. Elastické fibrily plicního parenchymu jsou napínány touto expanzí, takže během výdechu, způsobeného relaxací svalů, návrat plic do původního stavu je pasivní a to hlavně díky elastickým vláknům, která byla předtím napnutá.

16.2.13. Obranné mechanismy dýchacího systému

Dýchací systém má výjimečně velký povrch, vystavený zevnímu prostředí. To může u vnímavých jedinců vést k proniknutí kapénkových infekčních i neinfekčních agens. Proto není překvapující, že dýchací systém vykazuje obránné mechanismy.

Částečky, větší než 10 µm ulpívají v nosních průchodech, 2-10 µm velké částečky jsou vychytávány řasinkovým epitelem. Kašlací reflex může tyto částečky eliminovat expektorací nebo polknutím. Menší partikule jsou odstraňovány alveolárními makrofágy. Kromě těchto nespecifických mechanismů účastní se též imunologické pochody v lymfatické tkáni bronchů, zvláště v uzlinách, chovajících T a B lymfocyty, které vzájemně reagují s plicními makrofágy.

16.2.14. Nádory plic

Plicní nádory, jejichž incidence je vysoká u mužů, jsou převážně epitelového původu. Byly podány konečné důkazy, že na vzniku nádorů se podílejí účinky kouře cigaret na bronchiální a bronchiolární výstelku.

Histologická stavba dýchacích cest

	Dutina nosní	Nasopharynx	Larynx	Trachea	Bronchy		Bronchioly		
					velké	malé	střední	terminální	respirační
Epitel	víceřadý cylindrický s řasinkami ^{1,2}						→ víceřadý cylindrický s řasinkami	pokračuje jednovrstevný s řasinkami	→ jednovrstevný kubický s řasinkami
Pohárkové buňky	početné			přítomné	nepočetné	jednotlivé rozptýlené	žádné		
Clarovy buňky	žádné							přítomné	
Žlázy	velmi početné			přítomné	nepočetné	žádné			
Chrupavka		Komplex hyalinní a elastické	Prstence tvaru C	Nepravidelné prstence	ploténky, fragmenty	žádné			
Hladký sval	není přítomen			Přepažuje otevřené konce chrupavčitých prstenců	Spirálovitě uspořádaná síťovitá svalovina				
Elastické fibrily	nepřítomné	přítomné			velmi početné				

Literatura

- Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelly, R.O.: Basic Histology. 6th ed., Prentice-Hall International Inc., San Mateo, Ca. 1989
- Klika, E., Vacek, Z., Dvořák, M., Kapeller, K.: Histologie. Avicenum, Praha. 1985.
- Klika, E., a kolektiv: Histologie pro stomatology. Avicenum, Praha. 1988.
- Klika, E., Vacek, Z., Dvořák, M., Kapeller, K.: Embryologie. Avicenum, Praha. 1985. E (odkazy v textu na Obr.)

¹ Vícevrstevný epitel dlaždicový v místech vystavených zvýšenému mechanickému namáhání a přímému proudy vzduchu

² Ve vestibulum nosi přechází keratinizovaný vícevrstevný dlaždicový epitel do víceřadého cylindrického epitelu s řasinkami

17. Nervový systém - systema nervosum

17.1. Vývoj nervového systému

Počáteční stadia vývoje nervového systému - indukce, neurulace, vznik neurální lišty, kaudální morfogenetický systém a segmentace - jsou úzce spjata s formací zárodku jako celku, a proto byla popsána ve státech 5.-7. Vlastní organogeneza, tj. diferenciací jednotlivých částí CNS, počíná segmentací - vznikem **neuromer**, obsahujících různé sady aktivních genů. Z neuromer vznikají v hlavové oblasti mozkové váčky

- **proencefalón - telencefalón**
- **diencefalón**
- **mezeencefalón**
- **rhombencefalón - metencefalón**
- **myelencefalón**

v úseku spinálních pak segmenty míšni.

Rychlým diferenciálním růstem se neurální trubice ohýbá v rovině sagitální, vytvářejíc flexura cephalica v oblasti mezeencefalón a flexura cervicalis na přechodu rhombencefala do míchy. K těmto oběma dorsálně konvexním se později přidá na meten-myelencefalickém přechodu i dorsálně konkávní flexura pontina.

K rozvoji mozkových váček je třeba, aby se přední a zadní neuroporus včas uzavřely (25., resp. 27. den) a vznikl přetlak cerebrospinálního likvoru v centrálních dutinách - budoucích komorách mozkových. Přetlak několika pascalů nad hodnoty tlaku v amniové dutině zárodku je nezbytný z hlediska normálního průběhu histogenezy stěny neurální trubice a následné interní diferenciací jednotlivých oddílů CNS. Nedostatečný uzávěr neurální trubice je příčinou rozštěpových (dysrafických) vad CNS (**neural tube defects - NTDs**), jejichž konečný vzhled závisí na místě primárního defektu (proencefalón - anencefalie, rhombencefalón až horní cervikální úsek míchy - iniencefalie, kaudálněji pak myeloschisis či spina bifida).

17.1.1. Histogeneza neurální trubice

Po indukci je neurální ploténka tvořena víceřadým **neuroepitelem**, odděleným od mezodermy bazální laminou - budoucí membrana limitans externa. Apikální části buněk jsou na povrchu hledicím do amniové dutiny vázány složitým systémem mezibuněčných spojení typu spojovacích komplexů, nazývaným membrana limitans interna. Buňky neuroepitelu se v neobyčejně krátkém buněčném cyklu dělí, přičemž dceřinné buňky zůstávají v první fázi zakotveny ve vazebném systému membrana limitans interna, přispívajíce tak k neurulačním pohybům. Po uzavěru neurální trubice se nově vzniklé buňky odpoutávají a jako **neuroblasty** migrují k membrana limitans externa, vytvářejíce plášťovou vrstvu. Jako neuroblast označujeme diferencující se nervovou buňku, která ztratila spojení se systémem membrana limitans interna a dosud se nezapojila do neuronové sítě.

Neuroblasty jsou malé buňky (8-16 µm) s kulatými jádry a úzkým bazofilním cytoplazmatickým lemem. Kromě běžných organel obsahují četné polysomy, ojediněle i disperzní mikrotubuly. Neztrácejí schopnost dělení. V lidské patologii se vyskytuje nádor označovaný jako neuroblastom. Jde o vysoce maligní novotvar dětského věku, vycházející nejčastěji z periferních (sympatických) ganglií či z dřevě nadledvin. Pro podobnost nádorových neuroblastů s lymfocyty nebo s nezralými rhabdomyoblasty bývá řazen do skupiny tzv. malobuněčných nádorů z kulatých buněk (small round cell tumours).

Vrstva neuroepitelu zůstává zachována okolo centrálních dutin jako zřetelná germinální zona zhruba do poloviny prenatální periody, dávajíc vznik generacím neuronů a gliových buněk, které putující do periferie, formují základy jader a korových vrstev. Narušení morfogenetických funkcí v tomto období vede k interním vadám CNS projevujícím se mikrocefálií a těžkou poruchou intelektu (oligofrenií). Po té se germinální vrstva redukuje na ependym. Ztráta jediné generace neuronů znamená trvalý defekt v místě určení. Neuroblastům, původně apolárním, narůstá primitivní axon a dendrit, čímž se stávají bipolárními a posléze multipolárními. Novotvořené axony buněk plášťové vrstvy vytvoří na periférii (pod membrana limitans externa) zprvu tenkou, avšak s nástupem myelinizace výrazně zbytnující vrstvu marginální, základ to bílé hmoty. Histogeneza stěny neurální trubice je doprovázena častým fenoménem buněčné smrti. Neuroblasty, které neuskuteční funkční synapse (nejsou zapojeny do tvořících se neuronálních okruhů), neodvratně hynou. S obzvláště masivním odumíráním buněk se proto setkáváme v

meros (ř)- část, díl

*pro- (ř)- před
telos (ř)- dokonalý
di- (ř)- na dvě
meta (ř)- potom, za*

nons (l)- most

limito (l)- ohraničuji

rhabdotos (ř)- pruhovaný

margo (l)- okraj

základu míchy a spinálních gangliích v oblastech mimo intumescence, kde na jeden míšný segment připadá podstatně menší inervační pole.

17.1.1.1. Medulla spinalis

ala (l)- křídlo

Na příčném průřezu embryonální míchou je zhruba v polovině dorsoventrálního rozměru centrálního kanálu zřetelně viditelný zářez - sulcus limitans, oddělující dvě funkčně i vývojově odlišné části neurální trubice. Horní, **ploténka alární**, představuje senzorickeou oblast, vznikající výhradně z neurektodermy neurální ploténky. U části spodní, motorické **ploténky bazální** byla u některých obratlovců prokázána účast buněk medulární chordy, které jsou produktem kaudálního morfogenetického systému. V místě kontaktu obou plotének se vyvíjí oblast aferentace i eferentace viscerální. Diferenciace ploténky bazální je ve srovnání s ploténkou alární ve výrazném předstihu. Proto jako základ periferního nervového systému vyrůstají směrem k okolním somitům axony buněk motorických a vlákna senzitivní (ze spinálních ganglií) sledují později jejich dráhu. Segmentální inervace kosterních svalů, mozaika epikritické (jemně diskriminační) a protopatické (pro tlak a bolest) inervace kůže i útrobní projekce (Headovy zóny), jsou výsledkem složité prostorové distribuce materiálu původně jednoduše uspořádaných segmentů.

17.1.1.2. Rhombencefalon

*tela (l)- tkáň
chorioidea (l) - cévnatka*

V oblasti rhombencefala nabývá na morfogenetickém významu ploténka stropní, propojující dorzálně alární ploténky pravé a levé strany. Rozsáhlá buněčná smrt mění stropní ploténku v tenkou lamelu cylindrických buněk, která je invazí mezenchymu vchlipována do prostoru budoucí čtvrté komory mozkové jako tela chorioidea. Obdobným pochodem vznikají i chorioidální plexy třetí a postranních komor mozkových.

granulum (l)- zrněčko

Klasickému typu histogenezy neurální trubice se poněkud vymyká **vývoj základu cerebella**. Alární část neurální trubice v oblasti flexura pontina na přechodu v tenkou lamelu stropní ploténky ztlusťuje v labium rhombencephali, vytvářející v přední části transversálně uloženou cerebellární ploténku, sestávající zpočátku z germinální, plášťové (populace Purkyňových buněk) a marginální zony. Buňky, migrující ve čtvrtém měsíci z germinální zony neztrácejí schopnost dělení a na povrchu cerebellární ploténky vytvoří tzv. zevní vrstvu granulární. Tato vrstva pak přebírá funkci zanikající germinální zony a produkuje neurony ostatních typů ještě dlouho v období perinatálním. Cerebellum, jako fylogeneticky mladá struktura, dovršuje organogenezu oddílů CNS jako poslední.

17.1.1.3. Mozková kora

pallium (l)- plášť

Histogeneza pallia je charakterizována migračními vlnami neuroblastů, které vytvářejí jednotlivé vrstvy kory. Prvá generace opustí germinální zónu, aby se v rovnoměrné vrstvě usídlila těsně pod povrchem hemisféry a diferencuje se in situ ve zralé neurony. Další migrační vlny neuroblastů prostupují touto vrstvou, popřípadě vrstvami již vytvořenými, takže po dovršení histogenezy je první generace umístěna v koře nejhluběji. Novotvořené axony propojují stejnostranné i druhostranné části, vytvářejíce nervové dráhy ascendentní, descendentní, asociační i komisurální.

Mezi 7. a 9. měsícem se původně hladký (lizencefalní) povrch telencefala rozdělený již v laloky brázdí - vznikají charakteristické gyri a sulci. Vytváření a maturace neuronálních okruhů, vyjádřené postupnou myelinizací a synaptogenezi, mohou být perinatálně narušeny zevními faktory, což zvyšuje riziko vzniku vrozených poruch chování zahrnovaných pod pojem lehká mozková dysfunkce. Pestrá symptomatologie objevující se po třetím roku života, především v souvislosti se zátěží, obsahuje prvky nevládnutelné hyperaktivity a malé schopnosti soustředění. Intelekt nebývá výrazně postižen.

17.2. Principy stavby klíčových komponent nervového systému

17.2.1. Zapojení neuronů

Nepřehledná mnohotvárnost funkcí, obrovská paměťová kapacita a plasticita nervového systému, je umožněna vzájemným propojením miliard neuronů do neuronových sítí. Informace jsou sbírány z blízkého i vzdáleného okolí a z organismu samotného systémem senzorů, transformovány v nervový impuls a vedeny aferentními vlákny do příslušných center několika etáží. Centrum informace zpracovává, vyhodnocuje, určí, zda o odpovědi bude rozhodnuto na místě či po-

stoupí-li se vyššímu centru. Do těchto procesů jsou zapojeny neurony asociační. Centrum, schopné učinit konečný závěr pak odešle eferentními vlákny příkaz k účelné akci zpět do periferie příslušným efektorům. K synchronizaci svých funkcí potřebuje CNS, jako ostatně každý počítač, specializované zdroje rytmických aktivit, měřících čas a udávajících společný krok. Pod pojmem centrum si však nesmíme paušálně představovat kompaktní anatomicky definované jádro či lokálně přesně vymezenou strukturu. Tak je tomu jen v případě center nízkých etáží (jednoduchý reflexní oblouk míšní). Ve většině případů je to celý **systém** - tedy **množina objektů** (anatomicky definovaných) a **vztahů mezi nimi**, materializovaných asociačními spoji. Centrum nejvyšší etáže představuje struktura mozkové kory, vzdálená možnosti zcela přesných anatomických definic. **Základní princip stavby nervového systému se odráží již na úrovni propojení jednotlivých aferentních a eferentních neuronů, které je v zásadě trojího typu:**

17.2.1.1. spojení přímé

umožňující logickou operaci /a nebo non a/,

17.2.1.2. spojení pomocí jednoho asociačního neuronu

umožňující logickou operaci implikace /jestliže a, potom b/,

17.2.1.3. spojení pomocí několika asociačních neuronů

umožňující zbylé logické operace, tj. konjunkce /a a b/ /a a non b/, /non a a non b/ i disjunkci /a nebo b/.

Uvedené varianty nám usnadní pochopit principy stavby jednotlivých nervových center. K tomu však potřebujeme ještě znát elementární strukturu populací neuronů dislokovaných mimo CNS - ganglií.

17.2.2. Ganglia

se vyskytují buď jako shluky několika nervových buněk v kontextu stěny trávicí trubice či jiných útrobních orgánů - ganglia intramurální, či jako samostatné uzlíky, obdařené vlastním vazivovým pouzdrem. Pouzdro je propojeno s vnitřním vazivovým stromatem i s obaly pre- a postgangliových nervů. Schwannovy buňky obalů jsou modifikovány v malé kubické satelitní buňky věncovitě přisedlé k perikarym gangliových buněk. Podle struktury, systémového zapojení i chemismu rozeznáváme dva základní typy : ganglia kraniospinální (cerebrospinální) a ganglia autonomní.

murus (l)- hradba, zeď

satelles (l)- tělesná stráž

17.2.2.1. Ganglia kraniospinální

jsou zapojena v kontextu zadních, senzitivních kořenů míšních a senzitivních komponent některých hlavových nervů, které jsou konstituovány axony jejich pseudounipolárních buněk. Funkce těchto neuronů je jediná - zprostředkovat spojení mezi periferními receptory a CNS, tedy primární aferentací. Tomu je podřízen i jejich tvar. Jediný výběžek pseudounipolárního neuronu tvaru T je konstituován axonem, jehož periferně směřující větev je zakončena dendritickou arborizací. Vzruch tak neprochází tělem neuronu, které se plně věnuje trofické funkci. Výjimku tvoří ganglia n. statoacusticus, jejichž neurony jsou bipolární. Kraniospinální ganglia obsahují zpravidla mocný centrální svazek vláken, na jehož periferii leží perikarya gangliových buněk, se zhusta zřetelným odstupem axonu a pravidelně uspořádanými satelitními buňkami. V cytoplazmě se hojně vyskytují kapénky a depozita lipofuscinu.

17.2.2.2. Ganglia autonomní

Vyskytují se buď ve formě intramurální, bez vlastního vazivového pouzdra, či jako uzlíkovité ztlustění vegetativních nervů. Jejich funkčními elementy jsou multipolární neurony hvězdicovitého tvaru, rozmístěné, na rozdíl od ganglií kraniospinálních, bez preferenční lokalizace v periferii. Vrstva satelitních buněk je nesouvislá, přerušovaná odstupem výběžků. Neurony autonomních ganglií synapticky komunikují s axony visceromotorických buněk umístěných v CNS, jež vytvářejí pregangliová vlákna. Samy vysílají do periferie neurony k efektorům - hladkému svalstvu či ke žlázám- ve formě vláken postgangliových. Jediným orgánem přijímajícím vlákna pregangliová je dřev nadledvin, kde se většina buněk neurální lišty nediferencuje v sympatické

neurony, nýbrž v buňky sekreční. Pre- i postgangliovým mediátorem parasymptických ganglií je acetylcholin, postgangliovým mediátorem sympatických ganglií pak noradrenalin.

17.2.3. Kora jako nejvyšší etáž CNS

Mechanismy fylogenezy nervových center prošly postupně několika fázemi. Fáze tvorby ganglií vrcholí u členovců, fáze tvorby kompaktních jader (corpus pallidum a striatum) u sauropsid (plazi a ptáci), aby prozatím ukončila svůj vývoj u savců v dosud nejdokonalejším, plošně uspořádaném systému kory (cortex či pallium). Hrubou analogii bychom mohli hledat v tenké mini-atomní destičce integrovaných obvodů. U člověka nacházíme tři typy kory:

- a) fylogeneticky starší allocortex (paleo- a archipallium),
- b) isocortex (s. neocortex) či neopallium a
- c) kora mozečku (cortex cerebelli)

17.2.3.1. Allocortex

je součástí limbického (septohippocampového) systému, majícího centrální postavení v emocionální složce chování, intuitivním rozhodování i jako zdroj pomalé rytmické (théta) aktivity mozku. Allocortex obalující pes hippocampi má tři vrstvy:

17.2.3.1.1. *povrchní lamina zonalis s.molecularis*

je vrstvou **asociační**. Obsahuje tangenciálně orientovaná vlákna malých, řídko roztroušených interneuronů oválného, polygonálního i pyramidového tvaru.

17.2.3.1.2. *Střední stratum pyramidale*

je vrstvou **eferentační** s buňkami průřezu rovnoramenného trojúhelníku s bazí obrácenou k bílé hmotě (Ammonovy pyramidy). Jejich velikost vzrůstá s jejich umístěním v hloubce kory, kde se objevují též **asociační buňky** (interneurony) Martinottiho ve tvaru malých pyramid obrácených bazí k povrchu.

17.2.3.1.3. *Aferentační lamina multiformis*

obsahuje malé **asociační** oválné a hvězdicovité neurony, vysílající, podobně jako Martinottiho buňky, své axony do stratum moleculare.

Aferentní vlákna z bílé hmoty končí synapticky buď přímo na tělech Ammonových pyramid (typ 17.2.1.1.) nebo na dendritech **asociačních** buněk Martinottiho, jejichž neurit je napojen na dendrity Ammonových pyramid buď přímo (typ 17.2.1.2.) či prostřednictvím interneuronů ve stratum moleculare (typ 17.2.1.3).

17.2.3.2. Isocortex

podstatně složitější, se ve fylogeneze vyvíjí zmnožením korových vrstev do konečného počtu šesti. Mezi lamina zonalis a pyramidalis se objevuje převážně **asociační lamina granularis externa** a eferentační lamina pyramidalis se zdvojuje, vytvářejíc lamina ganglionaris. Mezi obě eferentační vrstvy se vmezeří **aferentační lamina granularis interna**. Pořadí od povrchu do hloubky je pak následující:

17.2.3.2.1. Lamina zonalis - 2. *asociační*

17.2.3.2.2. I. granularis externa - 1. *asociační*

17.2.3.2.3. I. pyramidalis - 2. *eferentační*

17.2.3.2.4. I. granularis interna - 2. *aferentační*

17.2.3.2.5. I. ganglionaris - 1. *eferentační*

s obrovskými pyramidami Betzovými a konečně

17.2.3.2.6. I. multiformis - 1. *aferentační*

Z embryologie víme, že korové vrstvy se vytvářejí migračními vlnami generací buněk vzniklých v germinální zoně, které prostupují vrstvami již etablovanými. V germinální zoně telencefalické

pallidus (l)- *bledý*
striatus (l)- *pruhovaný*
allos (ř)- *jiný*
palaios (ř)- *archaios* (ř)-
dávny
isos (ř)- *stejný, rovný*

kých váčků se tedy střídají generace aferentační a eferentační a naposledy se logicky vytvoří vrstvy asociačních interneuronů.

Aferentní vlákna z bílé hmoty synapticky končí ve 4., 5. a 6. korové vrstvě. Z logiky neuronových spojení i archetypálního allocortexu si lze snadno učinit alespoň hrubou představu o základním propojení neokortikálních neuronových sítí. Geneza neocortexu je charakterizována obrovským nárůstem počtu interneuronů (viz 11. Nervová tkáň str. 82), jejichž vlákna vytvářejí, především v senzoričtých okřscích kory, tangenciálně orientované proužky bílé hmoty, které je možno vidět i pouhým okem.

17.2.3.3. Cortex cerebelli

je pozoruhodný jak svým vznikem (viz 17.1.1.2. str. 124) tak i analogií se stavbou archipallia. Podobně jako allocortex se skládá ze tří vrstev:

17.2.3.3.1. **Asociační** stratum cinereum s. moleculare

obsahující interneurony - *buňky košíčkové* (*neurocyti corbiferi*),

17.2.3.3.2. **eferentační** stratum gangliosum

s nezaměnitelnými *buňkami Purkyňovými* (*neurocyti gangliosi*) a

17.2.3.3.3. **eferentační** stratum granulosum

přeplněné hustě nakupenými maličkými těly *buněk granulárních* (*neurocyti grana majores et minores*), které vytvářejí kulovité shluky (tzv. *glomeruli cerebellares*), propojených asociačními *neurony II. Golgiho typu*.

Aferentní vlákna vystupující z bílé hmoty buď synapticky končí na tělech buněk Purkyňových (tzv. *vlákna šplhavá*) či jako *vlákna mechová* se napojují na kratičké dendrity buněk granulárních. Jejich axony tvaru **T** pak předávají vzruchy parohovitým dendritům Purkyňových buněk buď přímo, nebo využívají prostřednictví košíčkových interneuronů stratum cinereum.

Na závěr poučení jednoho z největších duchů našeho století - zakladatele kybernetiky.



Mozek je patrně příliš veliký, aby bylo možno úspěšně využít všech jeho možností, které se zdají být anatomicky preformované... Lidský mozek je možná již tak daleko na cestě k destruktivní specialisaci jako veliký roh na nose posledního z titanotherií

Norbert

Wiener

18. Endokrinní systém

18.1. Obecná část

Endokrinní systém je jedním ze tří regulačních systémů. Jsou to:

- 1) Systém nervový
- 2) Systém endokrinní
- 3) Systém imunitní

*endon (ř) – uvnitř
krinein (ř) - vylučovat,
oddělit*

Endokrinní systém, podobně jako nervový, je fylogeneticky velmi starý (více jak 600 miliónů let). Prvé buňky chovající regulační polypeptidy byly nalezeny u *Coelenterat* - (u nezmara) – právě v primitivních nervových buňkách. Z polypeptidů zde byly prokázány např. cholecystokinin (při vstupu do trávicího kanálu - hypostoma), oxytocin (v chapadlech a při bázi nožky), bombesin (s podobnou lokalizací), neurotensin (v okolí hypostoma a těsně nad bázi nožky) a FMRF*-amid (v hypostoma a opět nad bázi nožky). (FMRF-amid je tetrapeptid, kde prvé dvě aminokyseliny jsou shodné s posledními Met-enkefalinu (YGGFM) a bývá proto zařazován do rodiny opioidních polypeptidů.)

Není bez zajímavosti, že neuroendokrinní buňky s imunohistochemicky identickými hormony (polypeptidy) jako u savců a dalších obratlovců, se vyskytují i u červů, hmyzu, měkkýšů a ostnokožců. Tak v nervových buňkách (protocerebra) hmyzu byla prokázána celá řada imunohistochemicky identických hormonů (např. jako inzulín, glukagon, pankreatický polypeptid, cholecystokinin a pod.), u měkkýšů jako inzulín nebo cholecystokinin a enkefaliny, ale i vasopresin, kalcitonin atd. Tyto nálezy však nedokazují, že tyto polypeptidy jsou identické se jmenovanými hormony, téměř identické jsou jen některé části. (Např. u *Manduca sexta* [hmyz] je reaktivita shodná s B-řetězcem inzulínu, A-řetězci neodpovídá. Tento polypeptid, jehož imunoreaktivita byla prokázána i v hemolymfě u larev *Drosophily* [rovněž hmyz], snižuje hladinu trehalózy v hemolymfě. Trehalóza má u hmyzu obdobnou funkci jako glukóza u savců.)

Pokud se týká polypeptidu s vlastnostmi podobnými inzulínu, byl izolován i z plně syntetických médií, v nichž byly kultivovány některé bakterie. Musí tedy tyto bakterie syntetizovat polypeptid, který v biologických pokusech jeví stejnou aktivitu jako inzulín. Vedle takových **neuroendokrinních** buněk, které jsou přítomné u všech živočichů počínaje Láčkovci, nalézáme ještě **diseminované endokrinní buňky**, (nejčastěji endokrinní **epitelové** buňky rozesté ve sliznicích, případně i v některých dalších orgánech). Tyto buňky mohou být tzv. "otevřeného" nebo "zavřeného" typu. Buňky "otevřeného" typu pronikají celou tloušťkou epitelu. Na apikálním pólu chovají zpravidla mikrovlnky a tímto pólem dosahují až k lumen, obvykle trubcového orgánu; jejich bazální pól leží na bazální lamíně a v bazální části těla jsou uložena sekreční granula. Buňky "uzavřeného" typu naproti tomu k lumen nedosahují, jsou překryty okolními epitelovými buňkami. Byla vyslovena domněnka, že buňky "otevřeného" typu na svém apikálním pólu chovají receptory a tak mohou bezprostředně reagovat na podněty z lumina orgánu. Nicméně, oba typy buněk vylučují své působky na bazálním pólu buňky a jejich peptid obvykle proniká bazální membránou a endotelem kapilár do krevního (či lymfatického) řečiště, které tyto působky roznáší k efektorovým buňkám. Toto je charakteristický způsob sekrece a přenosu působku většiny endokrinních buněk. Některé typy buněk však vysílají dlouhé výběžky, které pronikají až k efektorovým buňkám. Na konci výběžků je uvolňován působek, který se takto dostává do těsné blízkosti efektorové buňky ve vysoké koncentraci. (Tímto způsobem je velmi často secernován somatostatin.) Tento typ sekrece je označován jako **parakrinní sekrece**.

Konečně, u obratlovců se endokrinní buňky sdružují do **endokrinních orgánů** (žláz).

hormon (ř) - pobízet

Produkty endokrinních žláz a buněk (hormony) jsou polypeptidy, glykoproteiny, steroidy nebo biogenní aminy, v případě štítné žlázy tri- a tetrajodthyronin. Jsou secernovány většinou přímo do krevního řečiště (resp. tkáňové tekutiny v těsné blízkosti kapilár), méně často přímo do okolí buňky nebo jejího výběžku (parakrinie). Endokrinní žlázy tedy nemají žádné vývody. Krevní řečiště je tvořené četnými sinusoidními kapilárami, jejichž endotelová výstelka je nezřídka fenestrována.

Na tvorbě endokrinního systému u člověka se podílejí:

- 1) endokrinní orgány,
- 2) diseminované endokrinní buňky a
- 3) neuroendokrinní buňky (které budou blíže rozvedeny v kapitole Hypothalamus).

Do prvé skupiny patří: Hypofýza, epifýza, štítná žláza, příštítná tělíska, nadledviny, Langerhansovy ostrůvky pankreatu a paraganglia.

* Uváděné zkratkové značení aminokyselin viz Tab. 4

Diseminované endokrinní buňky nalézáme v trávicí trubici, dýchacím systému, v ledvinách, varlatech a vaječnicích, placentě, ale i v četných dalších orgánech a tkáních.

Mezi produkty diseminovaných endokrinních buněk patří i různé mitogenní a růstové faktory, např. IGF I a II. (Insulin-like growth factor I. a II.), které, jak naznačuje již jejich pojmenování, jsou ve stavbě velmi podobné inzulinu (jsou rovněž tvořeny A a B řetězci, které ale zůstávají spojeny s C řetězcem a mají připojeny ještě krátký D a delší E řetězec - viz schéma štěpení preproinzulinu). Jejich cílové tkáně (játra, tuková tkáň, svaly) jsou shodné s cílovými tkáněmi inzulinu. IGF I, někdy též označovaný jako somatomedin C, navíc usnadňuje inkorporaci sulfátu do proteoglykanů hyalinní chrupavky. IGF II má naproti tomu mitogenní aktivitu. Inzulinu podobný je i nervový růstový faktor (NGF) a relaxin. NGF, podobně jako oba IGF, nevystěpuje C řetězec a jeho cílovým orgánem jsou hlavně nervové buňky sympatického systému, kde v embryonálním období stimuluje dendrogenézi nervových buněk a tvorbu synapsí, v dospělosti pak udržuje jejich aktivitu. Posledně jmenovaný - relaxin - je nejpodobnější inzulinu. Obdobně vystěpuje C řetězec, takže jeho vyzrálá molekula je tvořena A a B řetězci, které jsou propojeny dvěma -S-S- vazbami. Vzniká v ovariích (v buňkách stromatu a v buňkách žlutých tělísek) a před porodem rozvolňuje vazivo symfýzy, podílí se na prosáknutí děložního krčku, snižuje děložní kontrakce a ovlivňuje rozvoj sekrečního parenchymu mléčné žlázy.

relaxo (ř) - uvolňují

Vedle těchto namátkově vybraných polypeptidů vznikají v buňkách nejrůznějších tkání další působky, např. v ouškách srdečních předsíní polypeptid snižující krevní tlak (atriální natriuretický faktor) nebo v ledvinách vznikající erythropoetin, který ovlivňuje diferenciaci kmenových buněk kostní dřeně na erytroblasty. Dalším příkladem, ze skupiny steroidních hormonů, jsou dobře známé prostaglandiny.

Ještě u jednoho orgánu bychom se měli zastavit. Je to thymus - brzlík. Až do šedesátých let byl počítán mezi endokrinní orgány - na základě obdobného embryonálního původu, později byl zařazován spíše mezi orgány spojené s imunitní reakcí, přesto, že bylo známo, že jeho odstranění nebo zde probíhající patologické pochody, naruší řádný vývoj organismu. Z thymových extraktů byl izolován např. thymosin, který ovlivňuje řádný vývoj právě T lymfocytů, thymin podmiňující neuromuskulární blokádu, podobnou jako se vyskytuje u pacientů s myasthenia gravis a další. Elektronmikroskopické studie prokázaly v retikulárních buňkách (epitelového původu) přítomnost granul, podobných jako v jiných endokrinních buňkách.

A právě zde je možné, ač zatím velmi zjednodušeně, ukázat některé společné body všech tří regulačních systémů, včetně jejich složitosti, jak jsou uvedeny na počátku této kapitoly (systém nervový, endokrinní a imunitní).

Výše je uvedena zmínka, že thymosin (lépe thymosiny - je jich více - polypeptidy vznikající v retikulárních buňkách thymu - TH) ovlivňují řádný vývoj T-lymfocytů (T), ovlivňovaný rovněž adrenokortikotropním hormonem (ACTH), enkefalinem a dalšími polypeptidy (tyto polypeptidy blíže viz Kap. 2.2.4. Proteosyntéza (str. 26) a schéma dalšího posttranslačního štěpení polypeptidu pro ACTH). Thymosiny současně ovlivňují sekreci kortikotropin releasing hormonu (CRH) v hypothalamu, což zajišťuje zpětnovazebnou signalizaci. Thymosin F5 zvyšuje sekreci ACTH. Dále je správný vývoj a funkce T-lymfocytů regulována steroidními hormony kůry nadledvin (hlavně kortisolem [KORT] ze zona fasciculata - viz Nadledvina str. 140), jejich sekrece je opět regulována ACTH z předního laloku hypofýzy. Na modulaci funkce T-lymfocytů se dále přímo podílejí met- a leu-enkefaliny (ENK) a nervový polypeptid Y (NPY) (podobný ve své stavbě pankreatickému polypeptidu), secernované buňkami dřeně nadledvin, jejichž sekrece je ovlivňována autonomním nervovým systémem (ANS). T-lymfocyty vylučují své působky, skupinově označované jako lymfokiny (LYMFOK.) (např. -interferon [IF], interleukin 1 a 2 [IL] a neuroleukin [NEUROL.] a cytokiny [CYTOK.]. Tak interleukin 2 zvyšuje sekreci ACTH a kortisolu, ale ACTH snižuje produkci -interferonu. Interleukin 1 stimuluje termoregulační centrum hypothalamu aktivací zde přítomných opioidních receptorů. α -interferon vyvolává analgezii, letargii a depresi. Interferon i interleukin 2 stimulují aktivitu přirozených zabijedů (NK buněk). Bylo prokázáno, že lymfokiny mohou stimulovat gliové buňky. Dále je známo, že autonomní nervový systém (ANS), vedle běžných transmitterů, využívá celou řadu polypeptidů jako neurotransmitery (vazoaktivní intestinální peptid - VIP, substanci P - SP, cholecystokinin - CCK a další). Nervová vlákna tohoto nervového systému inervují, vedle jiných orgánů, též thymus, slezinu, lymfatické uzliny a kostní dřeň. Imunohistochemicky byla prokázána nervová vlákna pozitivně reagující na VIP např. v kůře thymu, na CCK nebo NPY, případně met-enkefalin, v okolí centrálních artérií bílé pulpy sleziny a jinde. VIP je ovšem též produkován neutrofilními leukocyty a ovlivňuje funkci supresorových buněk a prostřednictvím adenylecyklázy a fosforylací proteinů též migraci lymfocytů. Substance P vyvolává vazodilataci (VASOD.), zvýšenou permeabilitu endotelu cév a degranulaci žírných buněk (Ž) (a z nich uvolnění histaminu), má tedy většinu projevů nalézáných při lokálním zánětu. CCK receptory byly nalezeny na monocytech. Velmi důležité jsou v imunitních reakcích opioidní peptidy (leu- a met-enkefaliny a endorfin). Stimulují aktivitu NK buněk, zvyšují sekreci α -interferonu a interleukinu 2, uvolňují histamin z žírných buněk a ovlivňují některé subpopulace T-lymfocytů. Tuftsín, nověji izolovaný tetrapep-

tid, je stimulatorem fagocytární aktivity a v hypothalamu vyvolává sekreci TRH (viz Hypothalamus str. 133) se všemi důsledky.

Řada imunitních pochodů může tedy být modulována nervovým systémem prostřednictvím polypeptidů a zpětnovazebně je ovlivňován nervový systém. Tyto novější poznatky do značné míry vysvětlují stará pozorování, že stejná válečná zranění se lépe hojí u vítězných vojsk než u vojáků poražených armád.

Většina endokrinních buněk produkujících polypeptidy byla pro současnou přítomnost biogenních aminů zařazována do t.zv. systému APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Jak naznačuje již tento starší název, tyto buňky vychytávají prekurzory biogenních aminů a tvoří adrenalin, noradrenalin a serotonin. Biogenní aminy jsou velmi často přítomné v buňkách endokrinních orgánů, jako např. v C-buňkách štítné žlázy, v hypofýze, v buňkách Langerhansových ostrůvků, ve dřeni nadledvin a v buňkách paraganglií, ale též v diseminovaných buňkách trávicí trubice a dýchacího systému. V těchto posledních lokalitách jsou již dlouho známé, dávno před poznáním jejich hormonů, a nejčastěji byly označovány jako Kultschitzkého buňky (bazálně granulované) nebo též jako světlé buňky. K jejich bezpečné identifikaci přispěla imunocytochemie, která jediná umožňuje rozpoznání syntetizovaných polypeptidů a histochemie, identifikující přítomnost biogenních aminů (technikou FIF - formolovými párami indukovanou fluorescencí).

Řada těchto buněk může vytvářet nádory, které jsou zpravidla hormonálně aktivní a souhrnně je nazýváme apudomy. Hypotéza o APUD buňkách předpokládá, že vycestovaly ze základů nervového systému (z crista neuralis). Experimentálně embryologickými studiemi byl tento názor u některých typů buněk potvrzen (C-buňky štítné žlázy savců), u jiných však byl vyvrácen (Langerhansovy ostrůvky).

V současné době jsou tyto typy buněk souhrnně zařazovány do soustavy DNES (difúzní neu-roendokrinní systém).

18.2. Hypofýza – glandula pituitaria

18.2.1. Anatomie

*hypo (ř)- pod
phyein (ř)- růsti*

Hypofýza je uložena v sella turcica klínové kosti, měří cca 10 x 13 x 6 mm, váží asi 0,5g a skládá se ze dvou vývojově i funkčně odlišných částí: adenohipofýzy (Lobus anterior, p. tuberalis) a neurohypofýzy (lobus posterior). Přechod mezi oběma tvoří p. intermedia.

Krevní zásobení hypofýzy je zajištěno větvemi arteria carotis interna a to jednak pravou a levou arteria hypophysialis inferior a arteria hypophysialis superior. Arteria hypophysialis inferior zásobuje hlavně lobus posterior, arteria hypophysialis superior převážně eminentia medialis a infundibulum; podstatně méně pak lobus anterior. Oběhy obou hypofyzárních artérií jsou propojené a vytvářejí četné sinusoidní kapiláry (vasa haemocapillaria sinusoidea). Vzájemné propojení tvoří **portální venózní systém** (venae portae hypophysiales), který zprostředkovává přenos polypeptidů, přiváděných nervovými výběžky z hypothalamických oblastí do infundibula a odtud krevní cestou do předního laloku hypofýzy.

18.2.2. Embryonální vývoj

V průběhu organogenezy se hypofýza vyvíjí ze dvou základů: 1) ektodermální Rathkeho výchlípkou (recessus hypophysialis) - přední lalok a 2) výchlipkou báze diencefala - zadní lalok.

Rathkeho výchlípka (váček) se zakládá ve stropu primitivní dutiny ústní již ve třetím týdnu embryonálního vývoje, kdy dochází ke ztluštění a později k vchlípkování ektodermu. Tato výchlípka roste kranálně k bázi diencefala, přerušuje se její spojení s orální dutinou, ztlušťuje se její přední stěna až zde vznikající buňky téměř úplně vyplní dutinu Rathkeho váčku. Současně se vychlípkuje báze diencefala a roste kaudálním směrem. Tak vytvoří stopku, která se z dorzální strany přikládá k Rathkeho váčku. Uvedenými pochody z Rathkeho váčku vzniká adenohipofýza (adenohypophysis). Tvoří ji 3 části: největší část - pars distalis, dále pars tuberalis - která vyrůstá ještě kranálněji a obklopuje infundibulum a konečně pars intermedia, nalézající se mezi pars distalis a neurohypofýzou. Pars intermedia je vytvořena z ektodermu zadní stěny Rathkeho váčku. Nervového původu je lobus posterior, kranálně přecházející v infundibulum, které tvoří spojku k hypothalamu. Zde, při bázi III. mozkové komory je tzv. eminentia medialis, někdy přiřazovaná k hypothalamu. Z neuroektodermových buněk, tvořících zpočátku zadní lalok hypofýzy, se dále diferencují téměř pouze glioblasty, které se přemění na pituicyty. Nervová vlákna, která sem vrůstají, jsou neurity nervových buněk hypothalamických jader.

18.2.3. Mikroskopická anatomie

*pars (l)- část
tuber (l)-hrbol*

Přední lalok hypofýzy je tvořen třemi částmi: největší je pars distalis, z ní kraniálně vyrůstá a z části obklopuje infundibulum pars tuberalis a konečně, na rozhraní mezi pars distalis a pars nervosa je pars intermedia.

Pars distalis je tvořena trámci buněk mezi sebou bohatě anastomozujícími, které mezi sebou svírají četné krevní kapiláry. Místy buňky pars distalis tvoří i folikulární struktury.

Na stavbě pars distalis se podílí několik typů buněk. Můžeme je rozdělit podle barvitelnosti některými metodami nebo podle hormonů, které vylučují: V současné době víme, že buňky pars distalis adenohypofýzy vylučují 1) **somatotropní** (růstový) hormon, 2) **prolaktin**, 3) **gonadotropní (folikulostimulační a luteinizační)** hormony, 4) **thyreostimulační** a 5) **adrenokortikotropní** hormon a na základě imunohistochemických metod můžeme tyto hormony prokázat v jednotlivých typech buněk, které je produkují (pouze folikulostimulační a luteinizační hormon jsou produkovány stejným typem buněk). Ale i klasická barvení nám dovolí odlišit několik typů buněk. Tak např. při barvení hematoxylin-eozínem se odliší 3 typy buněk: Eozínem (nebo při jiném barvení oranží G) se zbarví granula **acidofilních** buněk, hematoxylinem se zbarví granula **bazofilních** buněk a v části buněk se žádným barvivem nezbarví granula - tyto buňky nazýváme **chromofobní**.

Některá jiná barvení nám umožní odlišení více buněčných typů. Je to např. barvení KRESAZAN. Po tomto barvení mezi acidofilními buňkami odlišíme dvě a mezi bazofilními buňkami rovněž dvě populace buněk. (KRESAZAN je modifikace metody azan, rozšířená o barvení krezofuchsinem - obdoba rezorcinfuchsinu.)

1) Buňky vylučující **somatotropní** (růstový) **hormon (STH)** patří mezi acidofilní buňky (např. při barvení Hem-eoz.) a jejich α -granula se v metodě Kresazan zbarví azokarmínem červeně, zatímco cytoplazma je zbarvena bledě modře anilínovou modří. V blízkosti jádra často zůstává okrouhlá zóna bez granul, kde je umístěn Golgiho komplex. V ultrastrukturálním obraze chovají tyto buňky poměrně hrubá (350-400 nm velká), okrouhlá granula. Cytoplazma buněk chová poměrně bohaté granulární endoplazmatické retikulum. Tyto buňky bývají též označovány jako alfa-buňky (α -buňky).

2) Buňky produkující **prolaktin (PRL)** jsou rovněž při barvení hem-eoz. acidofilní a v metodě Kresazan se zbarví zlato-oranžově oranží G. Za normálního stavu jsou to buňky velmi málo početné a obvykle drobné. K podstatnému zmožení buněk dochází během gravidity a za laktace. Bývají též označovány jako epsilon-buňky. V ultrastrukturálním obraze, za normálních podmínek, vykazují poměrně drobná granula (jen asi 200 nm), během těhotenství a hlavně v průběhu laktace však jejich granula dosahují více než 600 nm a jsou neokrouhlá. Jsou to největší granula v adenohypofyzárních buňkách.

3) **Gonadotropní buňky** vylučující **folikulostimulační (FSH)** i **luteinizační (LH) hormon**, označované též jako δ -buňky, tvoří část bazofilních buněk. V metodě Kresazan se barví modře (anilínovou modří). Protože oba produkované hormony jsou glykoproteiny, je výsledek PAS reakce v tomto typu buněk pozitivní. **Gonadotropní buňky** patří mezi největší buňky adenohypofýzy. Jejich granula v ultrastrukturálním obraze jsou kulovitá a jejich velikost je kolísavá (250-400 nm). Po kastraci se gonadotropní buňky podstatně zmoží a hypertrofují (tzv. kastroční buňky). Někdy se v takto pozmeněných buňkách vytvoří velká centrální vakuola.

4) **Thyreotropní buňky** produkují **thyreostimulační hormon (TSH)**. Někdy jsou označovány jako β_2 - buňky. Tvoří další část bazofilních buněk, v metodě Kresazan se barví červenofialově (krezofuchsinem - obdoba rezorcinfuchsinu). Protože TSH je rovněž glykoprotein, pozitivně se zobrazí metodou PAS a od předcházejících (gonadotropních) i následujících (adrenokortikotropních) bazofilních buněk se liší pouze pozitivní barvitelností aldehydfuchsinem. Thyreotropní buňky jsou dosti velké. V ultrastrukturálním obraze jsou charakteristické kulovitými granuly, která jsou nejmenší ze všech granul v adenohypofyzárních buňkách (120-200 nm) a bývají lokalizována v cytoplazmě v blízkosti buněčné membrány. Po thyreidektomii se vzhled těchto buněk změní. Zvětší se, v cytoplazmě se objeví vakuoly, ve světelném mikroskopu je jejich cytoplazma bez granul. Takovéto buňky nazýváme thyreidektomové.

5) **Adrenokortikotropní buňky** patří rovněž mezi buňky bazofilní, a u člověka jsou PAS-pozitivní.

Imunohistochemicky, vedle **ACTH**, byl v těchto buňkách prokázán též **β -MSH** (melanocyty stimulující hormon), dále **Met-Enkefalin** a **endorfin**. Je však dosud nejasné, zda se u člověka β -MSH uplatňuje. Adrenokortikotropní buňky jsou poměrně velké, polygonální, s excentricky umístěným jádrem. Jsou lokalizovány v pars distalis (v posteriorní části) a pokud bazofilní buňky pronikají do neurohypofýzy, podstatná část těchto bazofilních buněk byla identifikována jako adrenokortikotropní. ACTH- buňky chovají v ultrastrukturálním obraze objemný Golgiho

komplex, hojně granulární endoplazmatické retikulum a charakteristická granula. Tato jsou největší z běžných granul adenohipofyzárních buněk (400-550 nm). Jsou rovněž lokalizována v blízkosti buněčné membrány.

Poslední typ buněk nalézáných v adenohipofýze jsou **buňky chromofobní**. Ačkoliv starší literatura, pouze na základě barvicích metod, udávala až 50% těchto buněk v adenohipofýze, nové nálezy - s využitím imunohistochemických průkazů hormonů - je považují za málo četné. Patří mezi nejmenší buňky a nejpravděpodobněji představují ještě nediferencované elementy, případně buňky degranulované.

Pars tuberalis tvoří límcovitý či nálevkovitý útvar obklopující infundibulární část neurohipofýzy, v zadní části často neuzavřený. Mezi buňkami jsou velmi četné cévní větve; rozprostírá se zde řečiště hypofyzárních cév, tvořící část **hypofyzárního portálního oběhu**. Většina buněk pars tuberalis je pozitivní při průkazu gonadotropinů (FSH, LH) a tvoří trámce. Někdy zde nalezneme menší shluky buněk, či drobné folikuly. Můžeme zde nalézt též skupinky plochých buněk - snad zbytky výstelky původního Rathkeho váčku.

Pars intermedia je u člověka vytvořena téměř rudimentárně. (Dobře je vytvořena např. u kočky, naproti tomu u většiny ptáků zcela chybí.) Její stavba je v zásadě trámčitá, ale často nalezneme i folikulárně uspořádané buňky, které jsou zpravidla slabě bazofilní až chromofobní. U dospělého člověka jen zřídka je mezi pars distalis a pars intermedia štěrbinovitý prostor - pozůstatek po dutině Rathkeho váčku. (Dobře je vytvořen opět u kočky.) Častější jsou nálezy menších cyst, jejichž lumen je vyplněno koloidní substancí. V těchto buňkách byl rovněž prokázán β -MSH, u člověka je však jeho vliv pochybný. (Uplatňuje se hlavně u obojživelníků a ostatních studenokrevných.)

Zadní lalok hypofyzární - **neurohipofýza** - se rovněž skládá ze tří částí: **eminentia medialis, infundibulum a pars nervosa**.

Eminentia medialis tvoří dno třetí mozkové komory a někdy bývá též počítána k hypothalamu. Vyskytují se zde nepříliš četné neurosekreční buňky a velmi četná nemyelinizovaná nervová vlákna, z nichž podstatná část přechází do infundibula.

Infundibulum, které tvoří hypofyzární stopku, je převážně tvořeno právě nemyelinizovanými nervovými vlákny, kterých je zde uváděno cca 100.000. Část těchto nervových vláken končí ještě v infundibulu v blízkosti kapilár hypofyzárního portálního oběhu, zbývající vlákna pokračují až do pars nervosa hypofýzy.

Pars nervosa je tvořena jednak těmito nervovými vlákny, dále gliovými buňkami - pituicyty a konečně četnými kapilárami. Nemyelinizovaná nervová vlákna jsou neurity (axony) neurosekrečních buněk z hypothalamických jader (nucleus supraopticus a ncl. paraventricularis - obě jádra jsou párová). Neurity přivádějí t.zv. neurosekret, tvořený v tělech neurosekrečních buněk. (O neurosekrečních buňkách více viz kapitola Hypothalamus str. 133.) V pars nervosa je tento neurosekret uvolňován a přechází do kapilárního řečiště. Neurohipofyzární neurosekret obsahuje jednak **oxytocin**, jednak **vazopresin** (resp. arginin-vazopresin). Převážná část vláken přicházejících z paraventriculárních jader chová oxytocin, naproti tomu z buněk jader supraoptických je přiváděn hlavně (arginin-)vazopresin, také označovaný jako anti-diuretický hormon. Neurosekret z těchto jader je možné obarvit, ve světelně mikroskopických preparátech jednak chromovým hematoxylinem nebo aldehyd-fuchsinem a též některými histochemickými reakcemi na -S-S- skupiny (kyselina permravněčí - alcianová modř). Chemický podklad barvení chromovým hematoxylinem a aldehydfuchsinem není dosud objasněn.

V ultrastrukturálním obraze nervová vlákna neurohipofýzy obsahují, vedle běžných komponent nervových výběžků, drobná, kulovitá granula (100- 200 nm), která mají temnou dřevňovou substancí. Místa jsou nervová vlákna dilatována nahromaděnými sekrečními granuly. Takové úseky byly ve světelném mikroskopu nazvány **Herringova tělíska** (corpora neurosecretoria cumulativa). Ultrastrukturálně Herringova tělíska chovají vedle neurosekrečních granul nakupení lamelozně vrstvených hrudek. Vlastní nervová zakončení (v těsné blízkosti kapilár s fenestrováními endotelovými buňkami) velmi často chovají drobné (40-60 nm) měchýřky, podobné těmto u cholinergních synapsí. Jejich význam dosud není známý.

Jak bylo již výše uvedeno, pars nervosa vedle nervových vláken a kapilár chová též gliové buňky - **pituicyty** (pituicyti). Převážná část těchto pituicytů jsou obdobou plazmatických a fibrilárních astrocytů. Některé z nich chovají granula - snad lipofuscin, který je charakteristický svou hnědozelenou barvou; proti lipofuscinu však tato granula pozitivně reagují v testu na argyrofiliu a argentafinitu. (Argentafinita je přímá redukce amoniakálního roztoku stříbra, argyrofilie je pozitivní reakce s amoniakálním roztokem stříbra při **dodatečné** redukci, např. formolem, hydrochinonem a pod.). Touto reakcí se tato pigmentová granula spíše blíží melaninu.

18.3. Hypothalamický neurosekreční systém

Hypothalamus tvoří bázi mozku na spodině třetí komory, anatomicky není přesně ohraničený. V této oblasti se nalézají jádra (skupiny nervových buněk), jejichž buňky ve svých tělech tvoří sekreční materiál polypeptidového charakteru (tzv. neurosekret). Proudem cytoplazmy neuritů těchto buněk je dopravován ku kapilárnímu řečišti, často do značné vzdálenosti.

Neurosekretů - hormonů tvořených jednotlivými jádry (skupinami) neurosekrečních buněk je celá řada. Mezi nejdéle známé patří **oxytocin** a **vasopresin**, syntetizované v buňkách nucleus supraopticus a nucleus paraventricularis. Tyto polypeptidy, v granulech, chovajících rovněž neurofysin, jsou neurity přenášeny až do neurohypofýzy, kde jsou uvolňovány. Většina ostatních, v různých hypothalamických jádrech syntetizovaných polypeptidů, má regulační účinky na různé adenohipofyzární buňky secernující hormony. Neurity neurosekrečních buněk takových jader končí převážně při bohatém cévním řečišti portálního hypofyzárního oběhu, které tyto působky dopraví do adenohipofýzy.

18.3.1. Mikroskopická anatomie

Neurosekreční buňky svou stavbou patří k multipolárním nervovým buňkám a chovají všechny jejich charakteristické znaky (t. j. jádro s jadérkem, mitochondrie, neurofilamenta, velké shluky granulárního endoplazmatického retikula - Nisslova substanci, Golgiho komplex a při konci neuritu [při nervovém zakončení] často i drobné "prázdné" váčky, podobné synaptickým váčkům cholinergních nervových vláken, jejichž význam při sekreci zatím není objasněn). Navíc chovají drobná neurosekreční granula (cca 100-200 nm), vznikající proteosyntézou v tělech těchto nervových buněk. Tato granula, jejichž dřeň vyplňuje celý prostor vymezený obalovou membránou granula, putují neuritem na místo předání do krevního oběhu. Proti podstatné části nervových buněk se tedy odchylují tvorbou a přítomností neurosekrečních granul a tím, že jejich neurit nevytváří synapsi na jiných nervových buňkách.

Neurosekreční buňky přijímají vzruchy od jiných nervových buněk a tak je snad regulován i výdej jejich polypeptidů.

Vedle oxytocinu a vasopresinu, je neurosekrečními buňkami vytvářena ještě celá řada dalších polypeptidů, které rozdělujeme do dvou skupin: první skupina podporuje sekreci adenohipofyzárních hormonů a jsou označovány jako **liberiny** či releasing- hormony (faktory), druhá skupina naopak sekreci adenohipofyzárních hormonů blokuje a jsou označovány jako **statiny**.

18.3.2. Fyziologické a klinické poznámky

Vzhledem k úzké funkční souvislosti hypothalamo-hypofyzární a regulačním vlivům hypothalamu na činnost hypofýzy, není možné uvádět jejich projevy odděleně.

Někdy se setkáme se zvýšenou produkcí somatotropního hormonu. U dospělého člověka podmní akromegalií, tedy zvětšený nárůst rukou, nohou a hlavy, u nedospělých (s neukončeným růstem - s neuzavřenými epifyzárními chrupavkami) vyvolá gigantismus. Naproti tomu nedostatečná sekrece STH v dětském věku vyústí v nanismus (trpasličí vzrůst). Somatotropní hormon vyvolává růst všech tkání organismu, zvláště pak kostí. Zde způsobí v epifyzárních (růstových) chrupavkách zvýšený růst a dozrávání hypertrofické chrupavky, což podmiňuje růst kosti do délky. Pozitivně také ovlivní subperiostální osifikaci. STH podporuje proteosyntézu jednak usnadňováním vstupu aminokyseliny

tabulka 1 - Hypofyzární hormony - jejich lokalizace a cílové tkáně

Část hypofýzy	Typ buňky	Název dle polypeptidu	Velikost granulatvar	Polypeptid	Molekulová hmotnost počet AK	Cílová tkáň a účinky
Pars distalis	alfa	STH	350-400 nm kulovitá	Somatotropní	21.500/191 AK	Epifyzární chrupavky dlouhých kostí, jejich růst prostřednictvím somatomedinu A a C. Mitogenní aktivita. Vícedenní podávání (např. u psa) vyvolá zvýšení glykemie (diabetes).
Pars distalis	epsilon	PRL	200 nm kulovitá	Prolaktin	29.000/198 AK	Rozvoj sekrečního parenchymu mléčné žlázy, stimulace produkce mléka. Psychosomatický efekt - mateřský instinkt. Řada endokrinologů se však domnívá, že výraznější vliv má synergismus estrogenů, progesteronu a placentárního laktogenu. PRL má u žen antigonadotropní účinek.
Pars distalis	delta	FSH	250-400 nm kulovitá	Folikulostimulační	31.000/210 AK	U samců: stimuluje vývoj folikulů v ovariích. U samic: stimuluje spermatogenezi. (Molekula je tvořena alfa a beta řetězci, podobně jako u následujícího LH).
		LH		Luteinizační	29.000/204 AK	U samců: stimuluje vývoj žlutého tělíska, kde vlivem FSH vznikají receptory pro LH a tak stimuluje výdej progesteronu. U samic: stimuluje intersticiální buňky Leydigovy - sekreci testosteronu. Údajně též stimuluje semenné vajíčky a snad i prostatu, kde však nebyly nalezeny receptory pro LH.
Pars distalis	beta ₂	TSH	120-200 nm	Thyreostimulační	28.700/206 AK	Stimulace folikulárních buněk štítné žlázy, tvorba kolooidu, vychytávání jódu a jeho oxidace. Výdej T ₃ a T ₄ . Stimulace mitotické aktivity folikulárních buněk. (Molekula je opět tvořena alfa řetězcem - mol.hm. 14.700/96 AK a beta řetězcem - mol.hm. 15.600/110 AK).
Pars distalis	beta ₁	ACTH	400-550 nm	Adrenokortikotropní	4. 567/39 AK	Stimulace kůry nadledvin -nejvíce glukokortikoidy, méně androgeny, nejméně mineralokortikoidy Pozitivně ovlivňuje lipolýzu.
				α-MSH β-MSH	13 AK 18 AK	U studenokrevných vliv na rozprostření melanoforů, u člověka asi bez významu.
				α, β a γ-endorfin Met-enkefalin	16, 31 a 17 AK 5 AK	Vazba na specifické opioidní receptory CNS.
Pars inter media		β-MSH		Melanostimulační	viz beta-MSH z ACTH buněk	
Pars nervosa	neurosekreční buňky jsou v hypothalamu		100-200 nm	vasopresin	1084/9 AK	Distální tubulus ledviny - zpětná resorpce vody.
			100-200 nm	oxytocin	1007/9 AK	Kontrakce hladkého svalstva dělohy, laktace.

lin do buněk, jednak působením na DNA a RNA, ale i vlivem mitogenním. Je tedy anabolickým hormonem. Podporuje také lipolýzu uvolňováním neesterifikovaných mastných kyselin z tukové tkáně. Rovněž podporuje glykolýzu. Má antagonistický vliv proti inzulinu, zvyšuje glukoneogenezi. Působí rovněž na metabolismus vápníku a fosforu. Zvyšuje vstřebávání vápníku ve střevě, zvyšuje zpětnou resorpci fosforu v ledvinných kanálcích, ale tamtéž snižuje zpětnou resorpci sodíku a tím vyvolá zvýšení objemu extracelulární tekutiny. Většinu těchto efektů vyvolá STH prostřednictvím somatomedinů, polypeptidů syntetizovaných v játrech, svalch a chrupavce. Je tedy samozřejmé, že vedle nanismu podmíněného primárním nedostatkem STH existuje i nanismus podmíněný nedostatkem somatomedinů. Většinu syndromů hyperprodukce STH je možné vyvolat u experimentálních zvířat jeho podáváním. Nejčastěji je hypersekrece STH podmíněna adenomem (nádozem) z STH buněk. Sekreci STH ovšem ovlivňují v hypothalamu vytvářené regulační polypeptidy (GRH a somatostatin - viz Hypothalamický neurosekreční systém str. 133) a sekreci STH stimuluje stres a tělesné cvičení, snižuje ji obezita. Nejčastěji podstatné snížení sekrece STH, ale i jiných hormonů adenohipofýzy, je vyvoláno nádory v oblasti sella turcica (craniopharyngeom, hamartom a pod.).

Podobně jako STH i prolaktin ovlivňuje přímo tkáň - a to hlavně mléčnou žlázu. Částečně ovlivní růst jejího parenchymu, ale právě hladiny PRL u dítěte a dospělého a rozdíly hladin u obou pohlaví naznačují, že rozvoj parenchymu mléčné žlázy není hlavním efektem PRL. Sekrece PRL je ovlivňována z hypothalamu (viz Hypothalamický neurosekreční systém str. 133) jednak produkcí PRH, který zvyšuje, jednak PIH, který snižuje sekreci prolaktinu (tento druhý polypeptid [PIH] je současně pod kontrolou dopaminergního systému hypothalamu - pozitivní vliv dopami-

nergního systému podpoří sekreci PIH, který blokuje sekreci PRL, naopak vyřazení dopaminergního systému zablokuje sekreci PIH a nepřímou tedy vyvolá zvýšenou sekreci PRL). Sekreci PRL zvyšuje též TRH (thyrotropin releasing hormon), další z hypothalamických hormonů. Na mléčné žláze připravené k laktaci (nejpravděpodobněji synergickým působením estrogenů, progesteronu, kortikosteroidů a placentárního laktogenu) vyvolá laktaci. Výrazný je jeho psychosomatický efekt - instinkt péče o potomstvo. Tento efekt nevykazuje žádný jiný hormon. (U nižších obratlovců [ptáci, plazi, obojživelníci a ryby] je účinek prolaktinu spojen s osmoregulací.)

Jak bylo již uvedeno výše, folikulostimulační a luteinizační hormon jsou secernovány gonadotropními buňkami. Receptory pro FSH se nalézají na buňkách membrána granulosa ovaria (viz kap. Pohlavní systém ženský str. 197) a na Sertoliho buňkách varlat (viz kap. Pohlavní systém mužský str. 195). Receptory vychytávají FSH, který umožní stimulaci adenylcyklázy, akumulaci c-AMP a stimulaci fosforylace proteinů. Regulace sekrece FSH u ženy je zpětnovazebně ovlivňována estradiolem z buněk folikulárních (a žlutého tělíska) a progesteronem z buněk žlutého tělíska. U muže FSH vyvolá v Sertoliho buňkách tvorbu androgeny vázajícího proteinu (androgen-binding protein - ABP), který váže testosteron, tím zvýší jeho koncentraci a vylučuje tento komplex do lumina semenoplodných kanálků. Tím podporuje spermatogenezi. Dále zde vzniká inhibin, faktor, který zpětnovazebně působí na hypothalamické neurosekreční buňky vylučující LRH a FRH. Luteinizační hormon podporuje ovulaci a vytvoření žlutého tělíska z buněk membrána granulosa. Sekrece LH je zpětnovazebně tlumena progesteronem, vylučovaným právě žlutým tělískem. Vyšší hladina progesteronu, po poklesu hladiny LH, způsobí rychlou degeneraci žlutého tělíska. V případě nidace vejce, tvoří se placenta vylučuje choriový gonadotropin, který stimuluje žluté tělísko (asi po dobu 6-ti měsíců). Teprve po této době nastupuje jeho pozvolná degenerace. U muže LH pozitivně působí na intersticiální buňky Leydigovy varlete, secernující testosteron. Část produkovaného testosteronu se ve varleti váže na ABP, přechází do cytoplazmy, kde je redukován na dihydrotestosteron a na jaderné membráně je zachycen dalším receptorem. V jádru je vyvolána tvorba m-RNA pro cytoplazmou syntetizované enzymy. Testosteron z Leydigových buněk působí rovněž na řadu tkání - vliv na růst, celkový metabolismus a rozvoj sekundárních pohlavních znaků, i zpětnovazebně, jednak na hypofyzární gonadotropní buňky i příslušné buňky hypothalamického neurosekrečního systému.

Další dva hormony buněk předního laloku hypofýzy (TSH a ACTH), budou ještě zmíněny u štítné žlázy a kůry nadledvin - u jejich cílových orgánů. Sekrece hypofyzárního TSH je stimulována v hypothalamu syntetizovaným TRH (thyrotropin releasing hormon) a TSH stimuluje vychytávání jódu, jeho vazbu na jodotyrosiny a sekreci hormonu folikulárními buňkami štítné žlázy. TSH také představuje růstový faktor pro parenchym štítné žlázy.

Podobně, i sekrece ACTH je pod vlivem hypothalamického CRF (corticotropin releasing factor), i když hlavním regulátorem sekrece je plazmatická hladina kortisolu. ACTH má mnohostranné účinky a předvídají domněnky, že kůru nadledvin stimuluje hlavně úsek 5.-10. aminokyseliny, celkové biologické účinky navozuje úsek 1.-24. a imunologické jsou vyvolány konečnou sekvencí aminokyselinového řetězce (ACTH má 39 aminokyselin). Při stimulaci kůry nadledvin ACTH má nejvyšší účinek na sekreci glukokortikoidů, slabší na sekreci androgenů a nejnižší na sekreci mineralokortikoidů. Je však nutné mít na paměti, že polypeptid syntetizovaný β_1 -buňkami adenohipofýzy je společným prohormonem nejen pro ACTH, ale i α -MSH, α -, β - a γ -endorfin a met-enkefalin. Obecně je přijímán názor, že melanostimulační hormon (α -MSH) je účinný pouze u plazů a obojživelníků. Endorfiny a enkefaliny vykazují opioidní účinky a v CNS se váží na specializované receptory nervových buněk a jejich účinek může být inhibován antagonisty morfinu (např. naloxonem).

Další polypeptidy, které jsou secernovány neurokrinními buňkami hypothalamu a v neurohypofýze jsou pouze střídaný a předávány do krevního oběhu, jsou oxytocin a vazopresin. Oxytocin vyvolává kontrakce děložního svalstva. Jeho efekt je modulován estrogeny a progesteronem. Estrogeny zvyšují citlivost buněk hladkého svalstva dělohy na oxytocin, zatímco progesteron ji snižuje. Během těhotenství je citlivost děložního svalstva na oxytocin podstatně snižena, během porodu a krátce po něm je zvýšená. Vedle tohoto účinku oxytocin vyvolává též kontrakce myoepitelových buněk vývodních cest mléčné žlázy a tak způsobí vypuzení mléka. Hlavním cílovým orgánem vazopresinu (někdy též nazývaného antidiuretický hormon) je ledvina, respektive její distální a sběrací tubulus. Vazopresin se váže na buňky těchto tubulů ledviny, které pod jeho vlivem syntetizují enzymatický protein, který údajně depolymeraci "otevře" mezibuněčné póry a voda pasivně přechází z lumina tubulů do intersticia. Tím dochází ku koncentraci moči. Sekreci vazopresinu ovlivňuje řada dalších faktorů. Ze zevních faktorů ji snižuje např. chlad a alkohol a dále hypotonie plazmy a její zvýšený objem. Naopak je sekrece zvyšována např. teplem, morfinem a nikotinem, hypertonií plazmy a jejím sníženým objemem. Pozitivně také sekreci ovlivní různé emoční stavy a pocit bolesti. Vedle tohoto antidiuretického vlivu vazopresin způsobuje vazokonstrikci kapilár a arteriol v kůži, vnitřních orgánech, v gastrointestinálním traktu, vazivu a v myokardu. Podstatné oslabení sekrece vazopresinu nebo přerušení hypothalamo-hypofyzárního spojení (hypofyzární stopky) vede k onemocnění nazývanému diabetes insipidus - úplavice vodní (frekvence v evropské populaci < 1:1000). Vyznačuje se hlavně polyurií (5-20 l moči /24 hod). Přibližně třetina případů je označována jako "idiopatický diabetes insipidus" - tj. dosud neznámého původu, další třetina má původ v nádorech CNS a metastázách do hypothalamu, případně do oblasti hypofyzární stopky či do hypofýzy. Zbytek je pozůstatek zánětlivých procesů v této oblasti, stavů poúrazových, ale též vrozených nefrogenních vad, kdy vazopresin se nezachytí na receptorech buněk distálních a sběracích kanálků. Organismus je též schopen (za zvláštních podmínek) tvořit protilátky proti vazopresinu, ale není dosud známo do jaké míry se tyto uplatní. Část těchto onemocnění je "vrozená", dědičně se v potomstvu projevuje 1: 1 (nemocní : zdraví potomci), více jsou postiženy děti mužského než ženského pohlaví.

tabulka 2 - přehled prokázaných polypeptidů hypothalamického původu

Polypeptid	Označení	Hypothalamické jádro	Počet AK	Působení na sekreci
Somatotropin-releasing hormon	GRH	ncl. infundibularis (pars ventralis) ncl. arcuatus	10	Zvyšuje sekreci STH
Somatostatin	SOM	ncl. supraopticus ncl. paraventricularis ncl. suprachiasmaticus	14	Blokuje sekreci STH
Prolaktin-releasing horm.	PRH	ncl. arcuatus		Zvyšuje sekreci PRL

Prolaktin- inhibiting horm.	PIH	ncl. arcuatus		Blokuje sekreci PRL
Luteotropin-releasing horm.	LRH	ncl. supraopticus ncl. arcuatus	10	Zvyšuje sekreci LH
Folikuly stimul. releasing horm.	FRH	ncl. supraopticus ncl. arcuatus		Zvyšuje sekreci FSH
Thyreotropin-releasing horm.	TRH	ncl. paraventricularis	3	Zvyšuje sekreci TSH
Kortikotropin-releasing horm.	CRH	ncl. paraventricularis (pars parvocellularis)	7	Zvyšuje sekreci ACTH
Vazopresin		ncl. paraventricularis ncl. supraopticus	9	Zpětná resorpce H ₂ O v ledvině
Oxytocin		ncl. paraventricularis ncl. supraopticus	9	Kontrakce dělohy, laktace

tabulka 3 - struktura některých jednoduchých hypothalamických polypeptidů

Název	Označení	Původ	Struktura
			$ \begin{array}{ccccccc} & & & & 1 & & 1 \\ 1 & \text{---} & 5 & \text{---} & 0 & \text{---} & 5 \\ + & & + & & + & & + \end{array} $
Somatotropin-releasing horm.	GRH	prasečí	VHLSAEEKEA
Somatostatin-14	SOM-14	savčí	$ \overbrace{\text{AGCKNFFWKTF} \text{---} \text{TSC}} $
Luteotropin-releasing horm.	LRH	prasečí	EHWSYGLRPG
Thyreotropin-releasing horm.	TRH	ovčí	EHP
Oxytocin		lidský	$ \overbrace{\text{CYIQNCPLG}} $
Arginin-vazopresin		lidský	$ \overbrace{\text{CYFQNCPRG}} $

tabulka 4 - nové a staré názvosloví aminokyselin

A	Ala	alanin	M	Met	methionin
C	Cys	cystein	N	Asn	asparagin
D	Asp	kys. asparagová	P	Pro	prolin
E	Glu	glutamová	R	Arg	arginin
F	Phe	fenylalanin	Q	Gln	glutamin
G	Gly	glycin	S	Ser	serin
H	His	histidin	T	Thr	threonin
I	Ile	izoleucin	V	Val	valin
K	Lys	lysin	W	Trp	tryptofan
L	Leu	leucin	Y	Tyr	tyrosin

18.4. Epifýza – epiphysis cerebri, corpus pineale

18.4.1. Anatomie

epi- (ř)- na, nad

Epifýza se nalézá nad horním, zadním koncem III. komory mozku. Stopkou je spojena s commissura habenularum a commissura posterior. Je to oploštělý konický útvar, cca 5-8 mm dlouhý a na nejširším místě 3-5 mm široký. Váží cca 120 mg.

18.4.2. Embryonální vývoj

Koncem prvního měsíce intrauterinního života se ze zadní části stropu diencephala dorso-kraniálně vychlipuje základ epifýzy. Ve tvořící se vychlipce neuroektodermu se mitotickým dělením množí buňky, které vycestují frontálně a z části též laterálně. V tomto období do základu epi-

fýzy vrůstá též mezenchym. Okolo 14. týdne nebo později, vymizí dutina v neuroektodermovém základu epifýzy a buňky se počínají diferencovat v charakteristické elementy.

18.4.3. Mikroskopická anatomie

Na povrchu epifýzy je slabé vazivové pouzdro z pia mater (capsula corporis pinealis). Z něho pronikají do těla epifýzy vazivová septa nesoucí cévy a nemyelinizovaná nervová vlákna. Tato septa rozčleňují tkáň epifýzy na neúplné lalůčky, tvořené trámci buněk, případně folikuly. Mezi trámci jsou bohaté krevní kapiláry.

Epifyzární buňky můžeme rozdělit do dvou skupin: a) vlastní **pinealocyty**, nazývané též **hlavní buňky** (pinealocyti cardinales) a b) **intersticiální buňky** (gliocyti pineales).

Hlavní buňky v mikroskopickém obraze převažují. Charakteristické je v první řadě jádro, které je měchýřkovité, zpravidla lehce ovoidní, s výrazným jadérkem. Cytoplazma je bazofilní a nezřídka chová nápadné lipoidní kapky. Tělo buňky vysílá tenké výběžky, které zpravidla směřují do intersticiálních vazivových sept, kde končí kyjovitým výběžkem. Tento obraz je ovšem patrný pouze na Ag^+ impregnovaných preparátech. V elektronmikroskopickém obraze vynikají opět charakteristická jádra s častými vchlípeninami, někdy jsou jádra až laločnatá. Cytoplazma chová četné mitochondrie, různě rozvinutý Golgiho komplex, hladké a granulární endoplazmatické retikulum, lyzosomy a dosti četné lipoidní kapénky. V kyjovitých zakončeních byla popsána přítomnost drobných granul, tvořených krátce tyčinkovitou dřeniní a zřetelnou obalovou membránou. Jejich význam je však sporný. Tyto buňky vylučují melatonin.

Druhým typem jsou **intersticiální buňky**, někdy též nazývané astrogliové. Buněk tohoto typu je podstatně méně než předcházejících. Na rozdíl od hlavních buněk jsou jejich jádra téměř tyčinkovitá, podstatně intenzivněji barvitelná. Často je možné sledovat silnější výběžky intersticiálních buněk. V elektronmikroskopickém obraze mají méně mitochondrií a více granulárního endoplazmatického retikula.

Velmi charakteristickým útvarem pro epifýzu jsou konkrementy - spherolithi pineales. Množství konkrementů silně stoupá s věkem. Zatímco v první dekádě života jsou přítomné jen asi v 1-2 % epifýz, u starších osob jsou asi v 70-80 %. Se zvyšujícím se věkem (od puberty), probíhají v epifýze involuční změny, objevuje se nejen více konkrementů, ale rozšiřují se i vazivová septa. Specifického parenchymu ubývá. Konkrementy jsou tvořeny vrstvenou substancí neznámého bílkovinného původu. Na preparátech barvených hematoxylin-eozinem se přibarvují červeně. Záhy, hlavně na periférii často složených konkrementů, se ukládají sole Ca^{++} , hlavně hydroxyapatit a uhličitán vápenatý. V těchto místech se konkrementy přibarvují fialově až modře (tvorba laku mezi vápníkem a hematoxylinem).

Hlavní buňky epifýzy vylučují **melatonin**, derivát vznikající dalším metabolismem serotoninu. Jedná se tedy opět o biogenní amin. Jeho fyziologický účinek není dosud zcela jasný. Většina autorů se domnívá, že ovlivňuje rytmické změny v sekreci gonád a hypofýzy. Na druhé straně, na endokrinní funkci epifýzy upozornily nálezy, kdy u velmi mladých jedinců postižených destruktivním nádorem epifýzy, se vyvíjela pubertas preacoca a hypertrofie gonád - předčasné dospívání.

18.4.4. Fylogenetická poznámka

Před mnoha miliony let, kdy oceány a souše obývali obrovští ještěři, představovala epifýza "třetí (parietální) oko". I u dnešních plazů (alespoň u části) má světločivnou funkci a u obojživelníků melatonin představuje velmi účinný regulátor pigmentace (melaninová granula se v melanocytech shluknou a celkové zbarvení kůže je tedy světlejší).

U savců, v současné době, se podílí na tvorbě denních (a snad i ročních) rytmů. Protože nemá žádné světločivné elementy, převládá názor, že dostává impulzy ze sítnice.

18.5. Štítná žláza – glandula thyroidea

18.5.1. Anatomie

Štítná žláza tvoří dva laloky uložené v krční oblasti, před a pod hrtanem. Tyto laloky jsou většinou spojeny transversálním můstkem, tzv. isthmem. Chybí jen asi u 1% lidí. Někdy isthmus vyběhává kranálně a vytváří tak další lalok - lobus pyramidalis. Štítná žláza váží průměrně 15-60g, její váha značně kolísá podle věku, výživy a ročních období.

Má velmi bohaté krevní zásobení. Krev přivádějí arteria thyroidea superior a inferior a arteria imma.

18.5.2. Embryonální vývoj

Štítná žláza se zakládá velmi brzy - u embryí s 18-ti prvosegmenty (t.j. asi ve 3.-4. týdnu vývoje) v úrovni první žaberní výchlípky. Zakládá se v místě budoucího tuberculum impar jako výchlípka, která prorůstá kaudálním směrem. Roste jako nepárový útvar. Z počátku je tento kanálek - ductus thyreoglossus - spojen s faryngeální dutinou. Toto spojení však později zaniká a jeho pozůstatkem je foramen caecum na rozhraní hřbetu a kořene jazyka. Poměrně řídké se mohou ze zbytků nezániklého ductus thyreoglossus vyvinout akcesorní štítné žlázy nebo cysty, případně výše uvedený lobus pyramidalis.

Základ štítné žlázy prorůstá kaudálně a rozšiřuje se ve dva výběžky, které dávají základ oběma lalokům. Sestup štítné žlázy je do značné míry relativní, neboť ve skutečnosti rychleji roste kranálním směrem přední část faryngu. Laterálně se rozrůstající základy štítné žlázy se při tomto relativním sestupu opožďují. Tím základ nabývá charakteristické podoby písmene V.

Se základem štítné žlázy (u savců) splývá základ ultimobranchiálního tělíska, které se vyvíjí z ventrální části čtvrté žaberní výchlípky, která pohltila (vtáhla do sebe) i endoderm páte žaberní výchlípky. K tomuto splynutí dochází jen u savců, zatímco u ptáků a nižších obratlovců se ultimobranchiální tělísko vyvíjí v samostatný orgán. Základ ultimobranchiálního tělíska se v mase epitelových buněk štítné žlázy rozptyluje a v pozdějších obdobích z něho vznikají parafolikulární buňky.

Základ štítné žlázy je tvořen solidní masou endodermových buněk. Tato masa je vrůstajícími cévami, které přináší též mezenchym, přeměněna v epitelové trámce, oddělené tímto mezenchymem. V 10. týdnu intrauterinního života se tyto trámce dále rozpadají v menší skupinky epitelových buněk a v těchto skupinkách vznikají lumina. V 11. týdnu počíná do těchto lumin sekrece koloidu a ve štítné žláze je prokazatelný thyroxin.

18.5.3. Mikroskopická anatomie

Štítná žláza je na povrchu obalena vazivovým pouzdrém (capsula fibrosa), ze kterého odstupují septa. Jemná vazivová septa s četnými kapilárami obklopují všechny folikuly, které mají zpravidla velmi různou velikost (od 50 do 900 μm). Folikuly jsou přibližně kulovité a jsou vystlány jednovrstevným epitelem. Nitro folikulu je vyplněno koloidem. Výška epitelové výstelky kolísá v závislosti na funkčním stavu štítné žlázy. I v normální štítné žláze zpravidla můžeme nalézat okrsky s plochým, ale i cylindrickým epitelem.

Folikulární buňky jsou typické buňky současně tvořící bílkovinný sekret - folikulární koloid (colloidum glandulae thyreoideae) - **thyreoglobulin** - který opět resorbují a dále zpracovávají. Jádro je přibližně v centrální části buňky, obvykle kulovité. V bazální části buňky je poměrně bohaté granulární endoplazmatické retikulum, jehož dilatované cisterny, stejně jako mitochondrie, jsou roztroušeny též po celé cyto- plazmě. V části cytoplazmy nad jádrem je Golgiho komplex (obvykle nevelký), často se zde též nalézají drobná sekreční granula. V ultrastrukturálním obraze se v tomto úseku cytoplazmy rovněž nalézají četné lyzomy a objemné fagosomy. Povrchová membrána buňky, přiléhající na koloid, tvoří obvykle nevelké množství mikroklků. Folikulární buňky syntetizují **thyreoglobulin** a z něho dále vyštěpují **thyroxin** (T_4 - **tetrajodthyronin**) a **trijodthyronin** (T_3).

Druhým typem epitelových buněk, účastnicím se u savců na stavbě štítné žlázy jsou **parafolikulární buňky**, někdy též označované jako C-buňky. Tento typ vytváří buď solitární elementy nebo drobné skupiny, ležící nejčastěji mezi folikuly. Můžeme je ale nalézat i ve stěně folikulů; v takovém případě nikdy nedosahují až ku koloidu. Sousední folikulární buňky je svými výběžky od něho oddělují. Parafolikulární buňky jsou obvykle větší než buňky folikulární, při běžných barvicích metodách se barví světleji a jejich jádra jsou větší. Cytoplazma je bohatá na granulární endoplazmatické retikulum, chová objemný Golgiho komplex a četné mitochondrie. Nejcharakterističtější jsou granula. Jsou poměrně drobná (100-180 nm), zpravidla kulovitá. Dřeň granul je středně tmná, od obalové membrány je oddělena zřetelným, ale velmi úzkým prstenčitým prostorem. Parafolikulární buňky syntetizují a v granulech stádnají **kalcitonin**.

Jak bylo již výše uvedeno, folikulární buňky tvoří thyreoglobulin, který v podobě koloidu ukládají do folikulů. V této aktivitě, i další - tj. resorpci koloidu a tvorbě thyroxinu (T_4 - tetrajodthyroninu) a T_3 (trijodthyroninu) jsou folikulární buňky pod vlivem hypofyzárního TSH (z bazofilních β_2 -buněk pars distalis adenohipofýzy), jehož sekreci zpětně ovlivňují. Takový způsob regulace se nazývá zpětná vazba. Navíc jsou adenohipofyzární β_2 - buňky pod vlivem TRH (thyrotropin releasing hormonu) z hypothalamu. Např. při poklesu zevní teploty dojde k jeho zvýšené sekreci, následkem toho ku zvýšené tvorbě TSH a zvýšenému výdeji T_3 a T_4 ze štítné žlázy (z resorbovaného koloidu) a tím ku zvýšení tělesné teploty.

Proces tvorby a sekrece hormonů folikulárních buněk je komplikovanější než u jiných endokrinních orgánů. V první fázi probíhá syntéza řetězce thyreoglobulinu v granulárním endoplazmatickém retikulu a glykosylace, z části ještě v endoplazmatickém retikulu, z větší části v Golgiho komplexu. Výsledkem tohoto procesu je thyreoglobulin (který

para- (ř)- vedle

je glykoprotein - proto dává pozitivní PAS-reakci), jehož mol. hmotnost je okolo 660.000. Současně dochází k vychytávání jodidových iontů z krve. Tuto činnost obstarává tzv. jodidová pumpa, lokalizovaná v bazální části cytoplazmatické membrány folikulárních buněk. Jodidy jsou posléze oxidovány thyreoidální peroxidázou, produkovanou peroxisomy a v koloidu, těsně při apikální části buněčné membrány, dochází k jodaci tyrosinových zbytků v thyreoglobulinu. V případě potřeby dochází, procesem obdobným pinocytóze, k inkorporaci kapek thyreoglobulinu zpět do folikulárních buněk a tyto kapky thyreoglobulinu se spojují s primárními lyzomy. Kyselé pH a proteolytické enzymy lyzomů rozštěpí molekuly thyreoglobulinu, ze kterých jsou uvolňovány jodované thyroninové zbytky. Tetra- (T_4) a tri- (T_3) jodthyronin se uplatní jako hormony vylučované do krve, di- a mono-jodthyronin jsou zbařeny jódu, který je folikulární buňkou opět využit.

Z produktů tohoto složitého procesu syntézy T_4 a T_3 , co do množství, převažuje T_4 (cca 90%), naproti tomu T_3 je účinnější. Tyto hormony štítné žlázy zvyšují bazální metabolismus. Zvyšují resorpci cukrů ze střeva a regulují metabolismus tuků. Mají vliv na tělesný vzrůst a během fetálního života na vývoj nervového systému. Thyroxin stimuluje mitochondriální dýchání a oxidativní fosforylace. T_3 a T_4 zvyšují počet mitochondrií a jejich krist. Tyto účinky jsou však sekundární.

Druhý hormon štítné žlázy, **kalcitonin**, je jednoduchý polypeptid o 32 aminokyselinách a mol. hmotnosti 3500. V řadě parafolikulárních buněk se vedle kalcitoninu podařil i průkaz somatostatinu. Jeho význam je však dosud sporný. Kalcitonin je zapojen do regulace hladiny ionizovaného kalcia v krevní plazmě. Snižuje ji tím, že zabraňuje osteoklastům v resorpci kosti. Sekrečním stimulem pro sekreci kalcitoninu je zvýšení hladiny kalcia v krvi.

18.5.4. Fyziologické a klinické poznámky

Funkce štítné žlázy může být poměrně snadno narušena. Z minulosti je známo mnoho případů těžké hypofunkce u lidí žijících v horských oblastech, kde je nedostatek jódu. Za takových podmínek dochází k hypertrofii štítné žlázy - vyvíjí se struma. Jedná se o kompenzační hyperplazii - ale zpravidla T_3 a T_4 stejně nestačí krýt potřebu. Proto se ve většině států v posledních letech jóduje kuchyňská sůl, aby byl zajištěn alespoň minimální přísun jódu. Obdobné narušení funkce mohou vyvolat různé chemické látky (strumigeny) (thiocyanáty [-CNS⁻] a chloristany [-ClO₄]), které při vychytávání jodidu jej nahradí chemicky, ne však biologicky nebo např. metyl- či propyl-thiouracyl a karbimazol, které blokují jodaci thyreoglobulinu tím, že inhibují oxidaci jodidů peroxidázou peroxisomů folikulárních buněk. Thiocyanáty a chloristany (ale též technecium) jsou jodidovou pumpou rovněž koncentrovány do folikulárních buněk (u jodidu je koncentrace ve folikulárních buňkách asi 1000x vyšší než v mezibuněčné tekutině). Schopnost koncentrace ⁹⁹Tc se využívá diagnosticky. Řada těchto strumigenů je obsažena v potravním řetězci a v látkách znečišťujících životní prostředí. V současné době bylo zjištěno, že okolo 20% naší populace trpí nedostatkem jódu (z mladých věkových kategorií mnohem více - až přy i 70%), což má za následek zvýšený výskyt hyperplazii štítné žlázy s nedostatečnou sekrecí hormonů. T_3 a T_4 hrají velmi důležitou roli ve správném vyvráždění CNS a tím i jeho funkcí. Jejich nedostatek vede k snížení psychomotorických funkcí postiženého jedince.

Jiným, poměrně častým onemocněním, projevujícím se nedostatečnou sekrecí hormonů štítné žlázy je Hashimotova lymfocytární struma. V zásadě se jedná o autoimunitní onemocnění, kdy nemocný tvoří protilátky proti komponentám vlastní štítné žlázy, zvláště často proti thyreoglobulinu. V morfoloickém obrazu převládá ložiskovitá lymfocytární infiltrace (někdy i s tvorbou zárodečných center). Postupně dochází ku zmnožení vaziva - fibroze a atrofii parenchymu štítné žlázy.

Onemocněním, při kterém je produkováno nadměrné množství T_3 a T_4 je thyreotoxikóza (Basedowova nebo Grave-sova choroba). Je rovněž autoimunitního původu. V organismu vzniká protilátka - LATS (long-acting thyroid stimulator), patříci mezi IgG. Má velmi podobné účinky jako TSH, vyvolává (v experimentu u zvířete) hyperplazii tkáně štítné žlázy a četné mitosy folikulárních buněk. Mikroskopický obraz je poměrně charakteristický: různě velké folikuly, zpravidla bez nebo s malým množstvím koloidu, vysoké cylindrické folikulární buňky, které často papilomatozně prominují do folikulu. Vaskularizace štítné žlázy je zvětšená, neřídka je štítná žláza infiltrována lymfoidními (a plazmatickými) buňkami. Poměrně častý je nález karcinomatозního bujení (asi 2,5% případů).

18.6. Příštitná tělíska – glandulae parathyreoideae

18.6.1. Anatomie

Příštitná tělíska jsou párové orgány uložené na zadní straně štítné žlázy, neřídka zanořené do jejího parenchymu. Kraniální tělíska bývají poblíže horního pólu laloku štítné žlázy, kaudální téměř při samém dolním pólu. Průměrně měří asi 6-7 mm do délky a jsou 2-3 mm široká. Celkem všechna 4 příštitná tělíska váží okolo 0,4 g.

18.6.2. Embryonální vývoj

Příštitná tělíska se vyvíjejí z endodermu dorzálních částí třetí a čtvrté žaberní výchlípy. Dorzální výběžek třetí žaberní výchlípy se proliferací buněk endodermu přemění v solidní tělísko, ventrální výběžek se kaudálně prodlužuje a jeho dutina postupně proliferací buněk rovněž zanikne. Ventrální výběžek tvoří základ thymu, dorsální výběžek je základ kaudálního příštitného tělíska. Spojení s faryngem rovněž zaniká, oba základy thymu se ve střední části vzájemně spojí a nalézají se v blízkosti horního konce základu srdce. Při sestupu srdce je unášen i základ thymu a s ním sestupuje i základ kaudálního příštitného tělíska, které se konečně oddělí i od základu thymu a jeho další sestup se zastaví.

Ve čtvrté žaberní výchlipce se ventrální a dorsální výběžek oddělí mnohem dříve; proliferací endodermu se rovněž vytvoří solidní tělísko, které je základem horního příštítného tělíska. Dřívější oddělení obou výběžků čtvrté žaberní výchlipky způsobí, že základ kranálního příštítného tělíska sestupuje pomaleji než základ kaudálního tělíska (ze třetí žaberní výchlipky).

18.6.3. Mikroskopická anatomie

Příštítná tělíska jsou obalena vazivovým pouzdrém, které vysílá do parenchymu četná septa nesoucí cévy. Tato septa rozčleňují parenchym příštítných tělísek na trámce.

Epitelové buňky tvořící trámce můžeme u člověka rozdělit na dva typy: a) **hlavní buňky** (parathyreoocytí cardinales) a b) **oxyfilní buňky** (parathyreoocytí acidophili). **Hlavní buňky** tvoří většinu epitelových buněk příštítných tělísek. Jsou poměrně velké (4-8 μm v průměru), polyedrické, s nápadně světlou cytoplazmou a kulovitým jádrem. V ultrastrukturálním obraze, vedle běžných organel, vykazují kolísavé množství glykogenu a tukových kapek. Buňky chovající více glykogenu a tukových kapek mají zpravidla jen málo granul a naopak. Granula jsou nepravidelná, 200-400 nm velká. Ve dřeni granula chovají **parathormon**.

Oxyfilní buňky jsou poměrně sporadické. Byly prokázány pouze u člověka a makaka. Jejich výskyt je závislý na věku - do 7-10 let nebyly nalezeny, od tohoto věku jejich počet stoupá. Jsou rovněž polyedrické, ale větší než hlavní buňky (cca 6-10 μm). Jejich jádra jsou menší a jejich cytoplazma se barví zrnitě kyselými barvivy. V ultrastrukturálním obraze sice nenalezneme žádná granula, ale cytoplazma je nesmírně bohatá na mitochondrie s četnými kristami. Dále byl v cytoplasmě těchto buněk nalezen glykogen. Jejich význam je až dosud nejasný.

Hlavně v ultrastrukturálním obraze je možno nalézt buňky přechodného vzhledu (mezi hlavními a oxyfilními buňkami), které podporují názor, že se jedná o jediný typ buněk nabývajících různých forem (funkčních stádií).

Se zvyšujícím se věkem, se ve vazivu sept objevuje stále více tukových buněk, které mohou tvořit i přes 50 % objemu příštítného tělíska.

18.6.4. Fyziologická poznámka

Příštítná tělíska secernují **parathormon**, polypeptid tvořený 84 aminokyselinami o mol. hm. 9.500. Tento hormon udržuje, ve spolupráci s kalcitoninem, rovnovážný stav hladiny vápníku v krvi. Vedle zvyšování hladiny kalcia v krvi, parathormon snižuje koncentraci fosfátů v krvi tím, že snižuje jejich zpětnou resorpci z glomerulárního filtrátu v ledvinných tubulech a tím zvýší jejich vylučování močí. Zvýšení hladiny kalcia v krvi způsobí parathormon jednak zvýšením aktivity osteocytů a osteoklastů resorbujících kostní matrix (zvýšením aktivity jejich alkalické fosfatázy) a uvolňujících tak kalcium do krve, jednak zvýšenou resorpcí kalcia v gastrointestinálním traktu. Metabolismus vápníku je tedy pod kontrolou dvou hormonů, kalcitoninu ze štítné žlázy (který snižuje hladinu ionizovaného kalcia v krvi) a parathormonu (který hladinu ionizovaného kalcia zvyšuje).

Parathormon také zvýší mitotickou aktivitu osteocytů, poté následuje jejich zmnožení ve tkáni. Rovněž zvýší produkci kyselých hydroláz, kterou dále podpoří vitamin A, která však může být blokována podáním actinomycinu D, který všeobecně blokuje v buňkách proteosyntézu. Další důležitou substancí v metabolismu vápníku je vitamin D. Zatímco počas parathormonu i kalcitoninu je určován v desítkách minut, u vitaminu D je udáván v hodinách až dnech. Řada účinků vitaminu D je synergistických s parathormonem.

Hlavním impulsem pro zvýšení sekrece parathormonu je snížení hladiny vápníku v krvi.

18.7. Nadledvina – glandula suprarenalis

18.7.1. Anatomie

Nadledviny jsou párový orgán. Jsou uloženy nad horním pólem ledvin, vždy obklopeny tukovým vazivem. Pravá nadledvina je zpravidla trojboká, oploštělá, zatímco levá je spíše poloměsíčitá. Průměrná velikost je asi 4-6 cm do výšky, 1-2 cm do šířky a 4-6 mm tloušťka. Průměrná váha nadledvin značně kolísá, jako průměr je udáváno asi 8 g. Nadledviny novorozence jsou relativně velké, jejich váha bývá uváděna okolo 6-7 g. Během prvního roku klesá asi na 3 g. Nadledvina je tvořena dvěma tkáněmi, odchylovajícími se i svým embryonálním původem: **korou** a **dření**. Váha dřeně je udávána asi jako 10 % váhy nadledvin.

Krevní zásobení nadledvin zajišťují tři arterie: arteria suprarenalis superior - větev arteria phrenica inferior, arteria suprarenalis media - odstupující přímo z aorty a arteria suprarenalis inferior - větev arteria renalis. V a pod vazivovým pouzdrém vytvoří tyto cévy plexus (rete arteriosum intracapsulare) z něhož vycházejí: 1) arterie zásobující hlavně vazivo pouzdra, 2) arterie zásobující kůru nadledvin a 3) arterie pronikající vazivovými septy přímo do dřeně. Arterie zásobující kůru se rozpadají do kapilár, které procházejí kůrou a spojují se s kapilárním řečištěm dřeně nadledvin. Dřeňové buňky mají tedy dvojí zásobení: z kapilár korových a dřeňo-

vých artérií. Z těchto kapilár se krev sbírá do jediného venózního řečiště a z nadledviny je odváděna žilou (vena suprarenalis) ústící u pravé nadledviny do vena cava inferior, u levé nadledviny do vena renalis.

18.7.2. Embryonální vývoj

V pátém týdnu embryonálního života dochází k bujení coelomového epitelu po stranách mezenteria, mediálně od plica genitalis, při kraniálním konci mezonefros. Bující epitelové buňky vcestovávají do mezenchymu směrem k aortě. Jsou to velké acidofilní buňky a tvoří základ embryonální kůry nadledvin.

phaios (ř)- hnědavý

chroma (ř)- barva

Asi o 10 až 14 dní později, ze základu pro ganglion coeliacum, vycestují sympatikoblasty (pheochromoblasty) a z mediální strany vcestují do základu nadledviny. Z nich se diferencují chromafinní buňky dřeně.

Sekundární proliferaci coelomového epitelu vznikají nové, menší buňky, které se přikládají na povrch primitivní embryonální kůry. Tyto buňky jsou základem definitivní kůry nadledvin.

Při pozdějším vzestupu ledvin nadledviny stále naléhají na jejich horní pól a vystupují současně s nimi.

18.7.3. Mikroskopická anatomie

Kůra nadledvin je téměř u všech savců tvořena třemi vrstvami:

- 1) **Zona glomerulosa**, která je nejvzrostlejší, hned pod pouzdrém,
- 2) **zona fasciculata**, nejsilnější a
- 3) **zona reticulosa**, která naléhá na dřeň nadledviny.

U člověka zona glomerulosa zaujímá asi 15 % tloušťky, zona fasciculata je nejvariabilnější - v průměru asi 65 % tloušťky a zona reticulosa, jen asi 7 % tloušťky kůry nadledviny.

Pouzdro nadledviny je tvořeno fibroblasty, kolagenními a elastickými vlákny a místy nepatrným množstvím buněk hladkého svalu.

Prvá vrstva kůry nadledvin - pod pouzdrém - je **zona glomerulosa**. Je tvořena cylindrickými až pyramidovými buňkami, uspořádanými do sloupců, které jsou ohnuté. Mezi těmito zaoblenými trámci jsou vazivová septa nesoucí sinusoidní kapiláry. Tato septa se odštěpují od pouzdra. Buňky zona glomerulosa jsou poměrně malé, chovají dosti intenzivně barvitelné jádro a v cytoplazmě mají nevelké množství tukových kapek. V ultrastrukturálním obraze jsou tyto buňky bohaté na hladké (a jen sporadické granulární) endoplazmatické retikulum. Převážná většina ribosomů je volná. Mitochondrie jsou poměrně hojné, zpravidla protáhlého tvaru, jejich kristy jsou tubulární. Stavba buněk zona glomerulosa je charakteristická pro buňky syntetizující steroidní hormony. Bylo prokázáno, že řada enzymů nutných k těmto syntézám je přítomná jednak v mitochondriích, jednak v hladkém endoplazmatickém retikulu.

Zona fasciculata - druhá a nejsilnější vrstva kůry nadledviny je charakterizovaná trámci buněk, které probíhají kolmo na povrch nadledviny. Na příčném průřezu jsou tyto trámce tvořeny jednou až dvěma buňkami a mezi trámci jsou sevřené četné sinusoidní kapiláry. Buňky trámců jsou polyedrické a od předcházející vrstvy se liší velkým množstvím tukových kapek přítomných v cytoplazmě tak, že cytoplazma má pěnovitý charakter. V ultrastrukturálním obraze je charakteristické velké množství hladkého endoplazmatického retikula a mitochondrií, které jsou proti těmto v předcházející zóně více kulovité a vnitřní membrána tvoří bohatý systém tubulů - znaky typické pro buňky syntetizující steroidní hormony. Buněčné membrány sousedních buněk jsou místy k sobě velmi těsně přiloženy a tvoří typické gap junctions.

Třetí, nejtenčí vrstvou kůry, je **zona reticulosa**. Jak naznačuje již její název, trámce buněk zde probíhají retikulárně - síťovitě, tedy nepravidelně spolu anastomosují. V okách této sítě jsou uloženy sinusoidní kapiláry. Buňky tvořící trámce zona reticularis jsou drobnější než v obou předcházejících zónách. V buňkách jsou často zrna lipofuscinu (pigmentu z opotřebení) a nezdávka jsou v buňkách přítomná i pyknotická jádra. V elektronmikroskopickém obraze, proti zona fasciculata, jsou opět četnější mitochondrie protáhlého tvaru. Granula lipofuscinu jsou zobrazena velmi různě, jednou jako temné amorfní hrudky, jindy jako útvary obklopené membránou s heterogenním obsahem (časté jsou tukové kapky a drobná silně osmiofilní zrna, jindy i části paralelně uspořádaných silně osmiofilních membrán).

Kůra nadledvin je endokrinní orgán secernující steroidní hormony. Jeden z rozdílů proti polypeptidy secernujícím buňkám různých jiných endokrinních žláz je, že steroidní hormony nejsou nikdy syntetizovány "do zásoby", ale jsou vždy vytvářeny dle aktuální potřeby organismu. Protože steroidní hormony představují v tucích rozpustné malé molekuly, mohou volně difundovat z buňky a nepotřebují žádný zvláštní mechanismus, zajišťující jejich sekreci.

Z těchto důvodů je také tloušťka kůry nadledvin velmi variabilní. Je nutno zdůraznit, že tloušťka zona glomerulosa se však téměř vůbec nemění, tloušťka zona reticularis se mění poměrně málo a tedy za změny tloušťky kůry nadledvin odpovídá hlavně zona fasciculata.

18.7.4. Fyziologické a klinické poznámky

Celá kůra nadledvin je pod vlivem ACTH (jehož sekrece je dále ovlivňována sekrecí CRH - corticotropin releasing hormon z hypothalamu - viz hypothalamo-hypofyzární vztahy). Zona glomerulosa je dále ovlivňována angiotenzinem, resp. reninem, který je secernován z buněk juxtaglomerulárního aparátu ledviny. Renin působí na v krevní plazmě cirkulující angiotenzinogen, který se mění na angiotenzin I., který se dále mění na angiotenzin II., který vyvolá v zona glomerulosa sekreci aldosteronu. Aldosteron (mol. hm. 360,5) je hlavním představitelem mineralokortikoidů, které jsou vylučovány buňkami zona glomerulosa nadledviny. Působí na distální tubulus a podstatnou část vzestupné Henleovy kličky nefronu a podmiňuje aktivní resorpci Na^+ výměnou za H^+ nebo K^+ . Stimuluje rovněž resorpci Na^+ v žaludeční sliznici, ve slinných a potních žlázách.

Hlavním produktem zona fasciculata jsou glukokortikoidy a androgeny. Glukokortikoidy (hlavně kortisol - mol.hm. 362,5 a kortikosteron) mají výrazný vliv na metabolismus uhlohydrátů, ale též na metabolismus bílkovin a tuků. Hlavní cílovou tkání jsou jaterní buňky, kde pozitivně ovlivňují utilizaci mastných kyselin, aminokyselin a uhlohydrátů, vyvolávají glukoneogenezu a syntézu glykogenu. Glykémie, pod vlivem glukokortikoidů, může dosáhnout vysokých hodnot, podobně jako při diabetu, neboť glukokortikoidy - současně s výše uvedenou glukoneogenezou, snižují utilizaci glukózy v periferních orgánech (mají antiinzulinový efekt). Zatímco v játrech mají anabolický efekt, na periférii vykazují efekt katabolický: nejen že snižují syntetickou aktivitu, ale podporují i degradaci proteinů a tuků. Produkty těchto pochodů - aminokyseliny a mastné kyseliny - jsou pak opět využívány v jaterních buňkách. Důležitou roli mají glukokortikoidy v potlačování imunitní reakce. Inhibují růst fibroblastů a syntézu glykosaminoglykanů, snižují množství kolujících eozinofilů a lymfocytů, dále snižují mitotickou aktivitu v lymfoidních orgánech. Naproti tomu zvyšují počet neutrofilních leukocytů. Zdá se, že u lymfocytů způsobují destrukci T-buněk, zatímco na B-lymfocyty nemají podstatný účinek. Jeví též inhibiční účinek na T-buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Stabilizují rovněž lyzozomální membránu a snižují permeabilitu kapilár, čímž podstatně působí protizánětlivě.

Druhou skupinou hormonů, rovněž vylučovaných v zona fasciculata, jsou androgeny. Jejich hlavním zástupcem je testosteron (mol.hm. 288). Za fyziologických podmínek je vylučované množství androgenů málo významné. Testosteron má anabolické a maskulinizující účinky.

V zona reticularis, podobně jako v zona fasciculata, jsou opět vylučovány glukokortikoidy a androgeny.

Důležitost kůry nadledvin vyplývá i ze studií Selyeho, pojednávajících o adaptaci organismu, na druhé straně musí být rozrušeno přes 90% tkáně kůry nadledvin, aby se projevila její nedostatečnost. Takováto nedostatečnost funkce kůry nadledvin byla prvně popsána Addisonem (1856). Jedná se o velmi řídké onemocnění, v minulosti asi častěji podmíněné TBC, v současné době byly u řady případů prokázány protilátky proti mikrosomální frakci a mitochondriím buněk kůry. Je to tedy autoimunitní choroba. Mezi běžné příznaky patří únavnost, úbytek tělesné váhy a zvýšená pigmentace kůže.

Podobně, jako nedostatečná činnost kůry nadledvin způsobuje Addisonovu nemoc, známá jsou i onemocnění z nadměrné sekrece. Tato hypersekrece může mít původ přímo v hypersekreci kůry nebo ve zvýšené stimulaci kůry ACTH. V prvním případě je onemocnění označováno jako periferní Cushingův syndrom, v druhém jako centrální Cushingova nemoc. Příčinou periferního Cushingova syndromu je nejčastěji nádor kůry nadledviny.

18.7.5. Mikroskopická stavba dřene nadledviny

Dřeň nadledviny (medulla suprarenalis) je tvořena bohatě anastomozujícími trávci polyedrických epitelových buněk. Mezi těmito trávci jsou opět velmi četné sinusoidní kapiláry, jejich endotelové buňky jeví v ultrastrukturálním obraze četné fenestrace. Mezi parenchymovými buňkami dřene nadledvin je možné sporadicky nalézt parasympatické gangliové buňky.

Buňky dřene nadledvin jsou poměrně velké, s velkým měchýřkovitým jádrem. Jsou velmi citlivé na postmortální změny. Buňky dřene nadledvin vykazují t.zv. chromafinní reakci - tj. zbarví se hnědě, jsou-li vystaveny roztoku dvojchromanu draselného. Tato chromafinní reakce spočívá v oxidaci a polymeraci dvojchromanu s katecholaminy, obsaženými v granulech těchto buněk. Katecholaminy rovněž vyvolají tvorbu žluto-zelené fluorescence po reakci s párami formaldehydu (Falck-Hillarпова reakce).

Na stavbě dřene nadledvin se účastní hlavně dva typy buněk: jedny chovají **adrenalin** (epinefrin), druhé **noradrenalin** (norepinefrin). Vedle těchto substancí chovají chromafinní granula ještě **chromograniny** (které byly z nich prvně izolovány a slouží jako vazebný polypeptid pro katecholaminy), ATP, dopamin- β -hydroxylázu (která mění dopamin na noradrenalin) a opioidní polypeptidy (Leu- a Met-enkefalin).

V ultrastrukturálním obraze, vedle měchýřkovitého jádra chovají dřevňové buňky cisterny granulárního endoplazmatického retikula, četné oválné mitochondrie, výrazný Golgiho komplex a charakteristická granula. Granula buněk vylučujících **adrenalin** jsou kulovitá, ohraničená obalovou membránou, jejich dřeň téměř vyplňuje tento prostor a je méně tmavá. V porovnání s těmito granuly jsou granula **noradrenalinových buněk** často neokrouhlá. Bývají o něco větší, mají tmnější dřeň a mezi dřeni a obalovou membránou bývá širší světlý prostor. Velikost obou typů granul je značně kolísavá, běžně je udávána od 150 do 350 nm. Buňky tvořící adrenalin v dřeni nadledvin převládají (cca 75-80%).

18.7.6. Klinická poznámka

Hypersekreci dřeně nadledvin podmiňují nejčastěji pheochromocytomy - nádory z buněk dřeně nadledvin nebo ještě méně diferencované pheochromoblastomy. Buňky těchto druhých nádorů jsou drobné, podobné lymfocytům. Malé kulovité jádro, bohaté na heterochromatin, je obklopeno úzkým lemem cytoplasmy. Oba typy nádorů vyvolávají hypertenzi (vysoký krevní tlak), zvýšený metabolismus, často s hyperglykemií, někdy i s glykosurií.

18.8. Paraganglia

18.8.1. Anatomie

Jako paraganglia jsou označovány orgány velmi úzce spjaté s periferním nervovým systémem a současně vykazující endokrinní charakteristické rysy. U obratlovců jsou velmi rozšířená, zvláště v sympatickém nervovém systému, počínaje u chrupavčitých ryb, až po savce. Jsou zastoupena ovšem v různém množství, v různé stavbě a obzvláště se liší svou chromafinitou.

Z **chromafinních paraganglií** mezi nejvýraznější patří u savců dřeně nadledviny, u nižších (ryby až ptáci) často pronikají pruhy chromafinních buněk až do skupin epitelových buněk odpovídajících kůře nadledviny, častěji však tvoří samostatné skupiny buněk. Jednou z nich, v retroperitoneálním vazivu i u člověka, je paraganglion aorticum abdominale - Zuckerkandlův orgán - nalézající se při odstupu arteria mesenterica inferior z aorty. Dosahuje velikosti až 1 cm.

Druhou skupinu představují **nechromafinní paraganglia**, jako je paraganglion caroticum, paraganglion suprascapulare a jiné drobné skupinky paraganglií nervi glossopharyngei a nervi vagi.

18.8.2. Embryonální vývoj

Oba typy paraganglií se tvoří ze základů nervového systému: chromafinní paraganglia ze sympatických pletení (vývojové stádium jejich buněk jsou tzv. pheochromoblasty), nechromafinní paraganglia ze základů parasympatických, hlavně z nervi glossopharyngei a nervi vagi (IX. a X. mozkového nervu).

18.8.3. Mikroskopická anatomie

Chromafinní paraganglia jsou zpravidla obklopena slabým vazivovým pouzdrzem, od něhož odstupují jemná vazivová septa nesoucí kapiláry i větší cévy a rozčleňující masu chromafinních buněk na trámce. Chromafinní buňky jsou zpravidla velké, polyedrické až kulovité elementy, jejich velikost se pohybuje okolo 15 - 20 μm . Jádra jsou okrouhlá, chudá na chromatin. Mitozy, i když nejsou nápadně četné, nepatří k výjimečným nálezům. Cytoplazma se vyznačuje (u převážné většiny buněk) schopností redukovat sole chromu. (Dříve se užívala k jejich průkazu i schopnost redukovat chlorid železitý [Vulpianova reakce], kdy se cytoplazma zbarvila zelenavě nebo po fixaci OsO_4 zčernala [Schulzeho reakce] - tyto reakce jsou však méně spolehlivé). Uvedené vlastnosti, které jsou shodné s reakcemi buněk dřeně nadledviny (s nimiž mají tyto buňky i shodný vývoj) jsou podmíněny přítomností adrenalinu, noradrenalinu a dalších biogenních aminů. V ultrastrukturálním obraze lze zde zpravidla odlišit dva typy buněk - dle charakteru jejich granul - opět obdobně jako ve dření nadledviny.

Nechromafinní paraganglia se vyskytují pouze u ptáků a savců. V jejich stavbě u různých savců existují značné rozdíly. U člověka je na jejich povrchu jemné vazivové pouzdro, které je připojuje k vazivu cév, v jejichž okolí se nalézají. Toto pouzdro opět vysílá do nitra paraganglia četná vazivová septa, která jsou nezdělaná rozšířena a probíhají v nich nervové svazky. Zpravidla taková septa rozčlení orgán na skupinky nechromafinních epiteloidních buněk, mezi nimiž jsou četné konvoluty krevních kapilár (ale i větších cév). Epiteloidní buňky jsou zpravidla nechromafinní, jsou obvykle velké (15 - 30 μm), nejčastěji polygonální nebo kulovité. Jádra nalézáme zpravidla dvojího typu: 1) velká, kulovitá až ovoidní, chudá na chromatin a 2) jádra menší, rovněž kulovitá, barvicí se temněji. Tento rozdíl ve vzhledu jader je obvykle přičítán různým funkčním stavům buněk. Cytoplazma opět chová jemná granula, která v ultrastrukturálním obraze mají temnou osmiofilní dřeň a jsou obklopena obalovou membránou. Tato granula chovají opět biogenní aminy.

Převládá názor, že tato nechromafinní paraganglia představují chemorecepční orgány, reagující na obsah O_2 a CO_2 v krvi.

18.9. Langerhansovy ostrůvky – insulae pancreaticae

18.9.1. Anatomie

Langerhansovy ostrůvky představují drobné skupiny buněk, které jsou roztroušeny v exokrinní tkáni pankreatu. U člověka jsou převážně cca 0,1 - 0,2 mm velké, jejich počet je odhadován asi na 1-1,5 milionu.

Historická poznámka:

Prvně byly popsány v pankreatu králíka Paulem Langerhansem v jeho disertační práci na universitě v Berlíně (1869). Na základě jejich mikroskopické stavby (bohatosti na kapiláry) E. Laguesse již koncem minulého století (1893) předpověděl, že jsou to útvary s endokrinní funkcí.

18.9.2. Embryonální vývoj

Buňky Langerhansových ostrůvků se diferencují velmi časně v obou základech pankreatu (ventrálním i dorsálním - viz vývoj pankreatu). Diferencují se z indiferentních buněk trámců a později tubulů (základů vývodů). U člověka (ale i u jiných savců) nejčasněji byly nalezeny A-, a o málo později B-buňky. D- a PP buňky se diferencují opět o něco později. Tyto buňky jsou nejčastěji uloženy mezi ostatními epitelovými buňkami v tubulu, zpravidla však nedosahují svým apikálním koncem k lumen. V průběhu vývoje se lokálně zmnožují, pučí jako pupeny do jemného intersticiálního vaziva až vytvoří útvar nazývaný inzulární pole. Zde jsou jednotlivé typy buněk vzájemně promíchány. Množením a další diferenciací vzniká obraz t.zv. plášťových ostrůvků, útvarů, které mají centrální část tvořenou téměř výlučně jen B-buňkami, nejvíce na periferii jsou A-buňky a pod nimi jsou roztroušeny D- a případně PP buňky. (Na takové úrovni jsou velmi často např. Langerhansovy ostrůvky u dospělých myši a potkanů). Protože vývoj zymogenních buněk je v tomto období pomalejší, v časných obdobích je v pankreatu vyšší procento ostrůvkové tkáně. Plášťové ostrůvky u člověka jsou častým nálezem ještě v prvních měsících, ba i letech, po narození.

Diferenciace Langerhansových ostrůvků v průběhu ontogeneze jen z části napodobuje fylogenetický vývoj. U dneš žijících nejpřimitivnějších obratlovců - kruhoústých, byly během larválního vývoje nalezeny z epitelu předního střeva pučící B- a dle imunohistochemických metod snad i D-buňky. U dospělých jedinců není ještě vytvořen exokrinní pankreas, pouze ostrůvková tkáň, tvořená B- a D-buňkami. Teprve u paryb je vytvořen i exokrinní pankreas. U některých chimér jsou v Langerhansových ostrůvcích jen A-, B- a D-buňky; ve vývodech exokrinní tkáně, mezi epitelovými buňkami vedle předcházejících typů, jsou i PP buňky. U některých příčnoústých jsou v pankreatu ostrůvkové buňky uspořádány pouze v okolí vývodů. Samostatné ostrůvky jsou velmi sporadické nebo zcela chybějí. Epitelové buňky vývodů tvoří vnitřní řadu buněk středně velkých vývodů, zevně na ně naléhá souvislá vrstva (zpravidla 1 řada) endokrinních buněk, kde se již vyskytují jejich všechny 4 typy. Ve zbývajících třídách obratlovců (ryby, obojživelníci, plazi, ptáci a savci) jsou, s některými zvláštnostmi (specifickými pro tuto třídu - např. u řady plazů jsou ostrůvky v těsném kontaktu s vývodem, u ptáků jsou 2 typy ostrůvků - světlé [tvořené B-, D- a PP buňkami] a tmavé ostrůvky [A-, D- a PP buňky]), Langerhansovy ostrůvky stavěny již podle téměř jednotného schématu.

APUD hypotéza předpokládala, na základě přítomnosti biogenních aminů, že i buňky ostrůvků se vyvíjejí z vycestovaných buněk neurální lišty, které časně osídlí základ pankreatu. Skupina francouzských badatelů provedla, ve velmi časných embryonálních stádiích, transplantaci odpovídajících úseků neuroektodermu ze zárodků japonské křepekly na zárodky slepice a zjistila, že buňky ostrůvků mají znaky slepice, zatímco nervová vlákna a nervové pleteně v pankreatu a střevu vykazují jádra japonské křepekly (znakem původu jsou charakteristické obrazy chromatinu buněčných jader).

18.9.3. Mikroskopická anatomie

Langerhansovy ostrůvky jsou tvořeny trámci epitelových buněk. Mezi těmito trámci probíhají četné sinusoidní kapiláry (jejichž endotelové buňky vykazují fenestrace). Langerhansovy ostrůvky mají převážně kulovitý nebo ovoidní tvar. Při běžném barvení se jejich buňky barví světleji (bleději) než buňky okolní exokrinní tkáně. Jejich granula se totiž běžnými barvicími technikami nepřibarví. Pouze některá, t.zv. "specifická" barviva dovolí zobrazení některých typů buněk. Tak B-buňky se zbarví granulárně modře chromovým hematoxylinem nebo modrofialově aldehydfuchsinem. Modře je též zbarví Viktorie modř 4B. Granula A-buněk zbarví - po oxidaci - azokarmín G karminově červeně či kyselý Malloryho fosfowolframový hematoxylin modře. Zbývající typy buněk se většinou barvicích metod nedají opravdu bezpečně odlišit. V tomto ohledu, největší specifitu vykazují imunohistochemické metody.

Nejvíce Langerhansových ostrůvků se vyskytuje v ocasu pankreatu, jen o něco méně v těle a nejméně v hlavě. Tyto oddíly se však vzájemně neliší pouze v celkovém množství ostrůvků, ale i v jejich složení z jednotlivých typů buněk, při čemž v ocasu a těle je zastoupení téměř shodné. Imunohistochemickými metodami bylo zjištěno, že v těle a ocas jsou v Langerhansových

ostrůvcích nejpočetnější B-(inzulin produkující) buňky, tvořící až 70 % objemu ostrůvku. Druhým nejpočetnějším typem jsou A-(glukagon produkující) buňky, podílející se cca 18 - 20 % na objemu ostrůvků. Třetím, již poměrně sporadičtěji se vyskytujícím, jsou D-(somatostatin produkující) buňky, účastníci se na stavbě cca 10 %. Nejméně početné jsou zde PP buňky (produkující pankreatický polypeptid, původně označované F-buňky), které tvoří zpravidla méně než 1 %. V hlavě pankreatu, v části vznikající z ventrálního základu pankreatu, je zastoupení typů buněk velmi odchýlné. Nejčetnější jsou zde PP buňky, dosahující až 65 %, na druhém místě, co do četnosti, jsou B-buňky s cca 25 %. Třetí jsou opět D-buňky, podílející se na stavbě Langerhansových ostrůvků cca 7 % a jen sporadicky se vyskytují A-buňky, nejvýše jen ve 3 %.

I distribuce jednotlivých typů buněk v ostrůvku není v obou částech pankreatu (hlavě a zbytku) shodná. V převládající části řezů ostrůvky však B-buňky zaujímají spíše centrální část, ostatní typy jsou zpravidla dislokovány periferněji, zřetelně v blízkosti sinusoidních kapilár.

Dále, právě imunohistochemické metody prokázaly, že nejen A- a B-buňky (v malém množství), ale i D- a PP buňky se často nalézají roztroušené v exokrinní tkáni pankreatu a ve vývodech malého a středního kalibru.

Všechny typy buněk svou charakteristickou stavbou patří mezi buňky produkující polypeptidy a podle charakteristických znaků je možné poměrně snadno vzájemně odlišit jednotlivé typy buněk.

A-buňky, v porovnání s B-buňkami, chovají často méně granulárního endoplazmatického retikula, rovněž rozvoj Golgiho komplexu bývá menší. Hlavním charakteristickým útvarem jsou sekreční granula. U člověka jsou převážně kulovitá, v průměru okolo 300 nm. Jejich dřeň je tmavá, u člověka a řady primátů zaujímá rovněž kulovitý tvar, často vzhledem k obalové membráně excentricky umístěný a mezi dřením a obalovou membránou granula se nalézá vločkovitá substance. U většiny až dosud studovaných obratlovců bývá tento prstenčitý prostor mezi dřením a obalovou membránou "prázdný".

Granula A-buněk obsahují glukagon, polypeptid o mol. hm. 3485, tvořený 29 aminokyselinami. Sled těchto aminokyselin je u všech až dosud studovaných savců zcela shodný, v primární struktuře se odchyluje pouze glukagon morčete. I až dosud studované ptáci glukagony vykazují vysokou shodu se savci. Zatímco morčecí glukagon se odchyluje ve své stavbě v pěti aminokyselinách, glukagon krocana a kura mají 28-mou aminokyselinu Asn místo Ser a kachní glukagon navíc ještě 16-tou aminokyselinu Thr místo Ser. S kachním glukagonem se v primární struktuře ztotožňuje glukagon alligátora. Větší odchylky v primární struktuře byly nalezeny u ryb, kde se dokonce vyskytují i 2 různé glukagony u jednoho druhu. Ostatní části preproglukagonového řetězce se však druhově podstatně odchylují.

Glukagon byl dříve též nazýván hyperglykemicko-glykogenolytický faktor. Tento název velmi dobře vystihoval jeho působení, které je v řadě účinků antagonistické působení inzulinu. Glukagon tedy zvyšuje hladinu glukózy v krvi (výlučně odbouráváním glykogenu v játrech), v jaterních buňkách podporuje glukoneogenezi a stimuluje sekreci řady hormonů - inzulinu, somatostatinu, růstového hormonu (STH), adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a kalcitoninu. Podle náznaků z posledních let je však možné, že některé tyto účinky vyvolávají některé kosecernované polypeptidy, vzniklé při posttranslačním štěpení proglukagonu (stimulace sekrece inzulinu glukagonu-podobným peptidem I (GLP 1) u potkana).

Jak bylo uvedeno již výše, **B-buňky** chovají v cytoplazmě bohaté granulární endoplazmatické retikulum a dobře vytvořený Golgiho komplex. Opět však nejcharakterističtější jsou β -granula. Dle jejich ultrastrukturálního obrazu je nezdělané možné určit druh obratlovce, z něhož pocházejí ostrůvky. V zásadě jsou β -granula kulovitá, cca 300 nm velká. Dřeň dozrálých granul je právě charakteristická. Zatímco u králíka, ovce, potkana a myši tvoří kulovitý útvar, oddělený zpravidla širokým světlým prostorem od obalové membrány, u člověka (ale i u makaka, psa, kočky a pod.) tvoří dřeň často jehlicovité útvary. U kura jsou to nezdělané celé drůzy takových jehlic, u plazů (zvláště fylogeneticky strašid, tj. želv a krokodýlů) je dřeň představována vysoce charakteristickými krystalickými útvary, které v ultratenkém řezu vykazují typickou substrukturální periodicitu, tj. uspořádání ze světlejších a temnějších lamel, nezdělané probíhající v různých směrech. Podobné uspořádání bylo nalezeno i u ryb, zatímco u paryb a kruhoústých je dřeň β -granul obvykle amorfní. Tyto ultra- a substrukturální charakteristiky zřetelně souvisí s tvorbou di- a hexamerů inzulinu se Zn^{++} (zásadně za přítomnosti histidinu v B-řetězci na 10-té pozici). Je prokázáno, že kontrastní dřeň β -granul (případně její krystalické formy) obsahují inzulín, zatímco světlý, "prázdný" prostor mezi dřením a obalovou membránou granula chová jeho C-peptid. Preproinzulín, syntetizovaný do cisteren granulárního endoplazmatického retikula, je tvořen jako jeden polypeptidový řetězec, z něhož je časně během syntézy odštěpen signální peptid. Lineární řetězec proinzulinu se ohýbá, mezi A- a B-řetězci se vytvoří 2 -S-S- vazby a odštěpením C-řetězce vzniká inzulin. Nejen C-řetězec, ale i A- a B-řetězce vykazují tak velké mezidruhové rozdíly v aminokyselinové stavbě, že shodná stavba molekuly inzulinů různých druhů je vyjimečná (tur a vorvaň, ovce a koza, kur a krocana a potkan a myš). Potkan a myš tvoří vzájemně shodné, ale u obou rodů dva různé inzuliny, inzulin I. a II.

Inzulín umožňuje vstup glukózy do řady buněk, v první řadě do svalů a tukových buněk. Zásobením některých tkání glukózou však není závislé na inzulinu; jsou to v první řadě tkáně nervová a jaterní. V játrech však inzulin umožňuje syntézu glykogenu z glukózy. Těmito mechanismy snižuje inzulin hladinu glukózy v krvi. Hlavním fyziologickým regulátorem jeho sekrece je hladina glukózy. Spíše v experimentu, obdobným stimuletem je z cukru ještě manósa, dále z aminokyselin arginin, lysin a leucin. Stimulační účinky na sekreci inzulinu byly prokázány u gastrinu a glukagonu. Naopak inhibiči sekrece inzulinu vyvolává somatostatin a adrenalin.

D-buňky chovají v ultrastrukturálním obrazu rovněž charakteristická granula. Jsou kulovitá, zpravidla u člověka a primátů menší (cca 250 nm) než obraz granul předcházejících typů buněk. U některých jiných obratlovců bývají mírně eliptická. Dřeňová substance granula je méně tmavá než u předcházejících α a β granul a dřeň zpravidla téměř úplně vyplňuje prostor vymezený

obalovou membránou. Mezi obalovou membránou a dřením δ -granul bývá obvykle jen velmi úzký, světlejší, prstenčitý prostor. Vzhled δ -granul podstatně závisí na užití fixací. Protože fixační tekutiny obsahující OsO_4 fixovaly velmi špatně právě D-buňky a jejich granula, jejich ultrastrukturální obraz byl správně popsán až po zavedení aldehydických fixací. Cytoplazma D-buněk je proti A- a B- buňkám chudší na granulární endoplazmatické retikulum a i Golgiho komplex je méně objemný.

D-buňky velmi často mají více krátkých, případně jeden dlouhý výběžek, který se zobrazí při užití impregnace stříbrem nebo při imunohistochemickém průkazu somatostatinu. Tyto výběžky nejčastěji končí na dalších endokrinních buňkách Langerhansových ostrůvků. Běžně je přijímán názor, že syntetizovaný somatostatin je uvolňován z těchto výběžků právě v těsné blízkosti jiných ostrůvkových buněk, a že takto somatostatin reguluje jejich sekreci. Tento způsob je označován jako parakrinní sekrece.

Somatostatin je syntetizován v granulárním endoplazmatickém retikulu a je tvořen signálním peptidem o 24 aminokyselinách, dále prepeptidem o 64 až 78 aminokyselinách a konečně vlastním somatostatinem o 14-ti nebo až 28-ami aminokyselinách (v těchto případech je prepeptid až o těchto 14 aminokyselin kratší). Až dosud analyzované sekvence somatostatinu-14 jsou v téměř celé řadě obratlovců zcela shodné (včetně ryb, u paryb a kruhoústých zatím primární struktura není známa). Sekvence somatostatinu-14 (z dosud známých) je plně shodná u všech savců a ptáků. Molekulová hmotnost somatostatinu-14 je 1640. Somatostatiny hypothalamické jsou plně shodné s ostrůvkovými.

Somatostatin, dle řady experimentů, snižuje až blokuje výdej glukagonu z A- i výdej inzulínu z B-buněk. Sekreci somatostatinu vyvolává zvýšená glykemie a snížená hladina leucinu v krvi. Velmi pravděpodobně somatostatin snižuje i sekreci PP buněk a blokuje exokrinní sekreci pankreatu.

Podobně jako předcházející typ buněk Langerhansových ostrůvků i **PP buňky** (dříve označované jako F-buňky) mají v ultrastrukturálním obraze charakteristická granula. Jejich velikost je zpravidla menší než u předcházejících typů buněk. Granula, resp. jejich dřeň je nejsvětlejší ze všech uvedených typů granul buněk Langerhansových ostrůvků a obvykle zaujímá jen malou centrální část prostoru vymezeného obalovou membránou. Mezi obalovou membránou a dřením granula je tedy zpravidla velmi široký světlý prostor. U řady obratlovců byl získán obraz granul PP buněk velmi rozdílný. Je velmi pravděpodobné, že aldehydické fixace nezachovávají právě nejlépe ultrastrukturu těchto granul, (podobně jako je to známé o fixacích s OsO_4 u δ -granul).

Produkt PP-buněk je pankreatický polypeptid, který je vyštěpen z prepolypeptidu, který u člověka je tvořen celkem 95-ti aminokyselinami. Jako první je odštěpen signální peptid o 29 aminokyselinách. V primární sekvenci dále následuje vlastní pankreatický polypeptid o 36 aminokyselinách (mol. hm. 4200), dále tripeptid a prepeptid o 20-ti aminokyselinách. Řetězec je ukončen koncovým peptidem o 7 aminokyselinách. Pankreatický polypeptid ovlivňuje nepřímo sekreci enzymů a bikarbonátu acinozními buňkami pankreatu (snižuje ji) a rovněž snižuje kontrakce žlučníku. Ovlivňuje (pravděpodobně regulací sekrece motilinu) též kontraktilitu střeva. Hlavní stimulací sekrece PP je mechanické roztážení žaludku.

Krevní zásobení Langerhansových ostrůvků je velmi bohaté. Krev je k nim zpravidla přiváděna arterioulou, v ostrůvku jsou pak četné sinusoidní kapiláry (s fenestrovaným endotelem), které přecházejí do řečiště exokrinní tkáně, kde je krev opět sbírána do venózních větví. Exokrinní tkáň, naléhající na ostrůvky, je tedy omývána krví bohatou na uvolněné ostrůvkové polypeptidy, což asi podmiňuje obraz t.zv. periinzulárního halo, kde zymogenní buňky reagují na sekreční impulsy jinak než ve vzdálenější tkáni.

Inervace Langerhansových ostrůvků je druhově velmi variabilní. Ze savců četná nervová vlákna jsou pravidelně nalézána u psa, lidské ostrůvky vykazují nervová vlákna sporadičtěji. Na inervaci se podílejí jak sympatická, tak parasympatická vlákna. Část nervových vláken končí synapsí na ostrůvkových buňkách, převážná část však při kapilárách v intersticiálním vazivu v ostrůvku. Dle některých imunohistochemických průkazů, řada těchto vláken chová vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP). V části nervových vláken končících na A-buňkách byl (u kočky) prokázán cholecystokinin (CCK).

18.9.4. Historické a klinické poznámky

Diabetes mellitus - úplavice cukrová patří mezi onemocnění, která pravděpodobně byla známá již Egypťanům - vysoká polyurie je uváděna okolo r. 1500 před našim letopočtem v papyrusu Ebers. Avšak ani po izolaci inzulínu Bantingem a Bestem (1921) nebylo jasné, který typ buněk v Langerhansových ostrůvcích vylučuje inzulín. Teprve objev, že alloxan vyvolá hyperglykémii spojenou s nekrotizací B-buněk ostrůvků (Dunn, Sheehan a McLetchie, 1943) objasnil tuto otázku.

Onemocnění úplavice cukrovou ovšem nemá jednotnou etiologii. Je odlišován I. typ, který má autoimunitní původ a II. typ, jehož podklad není dosud přesně znám. U I. typu je nedostatek inzulínu, u člověka vyvolaný destrukcí inzulín produkujících B-buněk zpočátku lymfocytární infiltrací ostrůvků, později úbytkem až vymizením těchto elementů. (Jeho přibližným zvířecím modelem je alloxanový nebo streptozotocinový diabetes, případně spontánní diabetes u BB-potkanů.) U II. typu je dostatek, až nadbytek, v krvi kolujícího inzulínu, příčinou onemocnění je však rezistence tkání na inzulín (ať již přítomnost protilátky proti inzulínovému receptoru nebo jiné příčiny). I. typ se častěji vyskytuje u dětí, mladistvých a mladých osob, II. typ se rozvíjí obvykle u dospělých. Tento typ diabetu je počítán mezi civilizační choroby. Např. za II. světové války, při často omezené výživě nebo v oblastech, kde obyvatelé chronicky neměli nadbytek potravy (např. některé kmeny indiánů v Severní Americe nebo část černochů v Africe) byl výskyt

diabetu nízký. Později, při dostatku potravin (a častém alespoň relativním přejídání), došlo doslova k explozi diabetu (místy až 40% obyvatelstva).

Relativně řídké jsou nádory z buněk Langerhansových ostrůvků, z nich nejčastější je adenom z B-buněk - inzulinom, který nekoordinovanou sekrecí inzulinu vyvolává u nemocných těžké hypoglykemické stavy.

18.10. Endokrinní buňky zažívací trubice

V žaludku a ve střevě se mezi epitelovými buňkami sliznice nalézá řada různých typů buněk, patřících do diseminovaného endokrinního systému. Původně byla část těchto buněk zahrnována pod název Kultschického (bazálně granulované) buňky, ale elektronová mikroskopie, na základě charakteru jejich granul, počala rozpoznávat více druhů. Další přínos k identifikaci různých typů buněk přinesla imunohistochemie, která umožnila rozeznat jejich polypeptidy. Postupně vzniklo nepřehledné množství typů buněk různě označovaných, až symposium v Santa Monica (1980) doporučilo jednotnou nomenklaturu.

Dále je nutné se alespoň krátce zmínit o tom, že tyto buňky, dle jejich lokalizace v epitelu sliznice zažívací trubice, můžeme rozdělit do dvou skupin: 1) buňky t.zv. "otevřené", a 2) buňky tzv. "uzavřené" (viz úvod do Endokrinního systému str. 128). Epitelové buňky trávicí trubice chovají tedy značné množství různých typů roztroušených endokrinních buněk, z nichž některé vylučují i více biologicky aktivních polypeptidů a řada z nich současně některé biogenní aminy (serotonin, dopamin, tryptamin a další).

tabulka 5 - přehled endokrinních buněk zažívací trubice

Buňka	Velikost/ vzhled granul	Produkováný hormon	Hlavní působení	Lokalizace
A	250 nm/ kulovitá,temná	Glukagon	Glykogenolýza	Fundus žaludku
D	350 nm/ kulovitá,světlá	Somatostatin	Inhibice sekrece jiných endokr.buněk	Celá zažívací trubice
D ₁	100 nm/ kulovitá,temná	VIP (Vasointestinální polypeptid)	Sekrece vody a iontů zvýšení střevní motility	Celá zažívací trubice
G	300 nm/ nepravidelná	Gastrin	Stimulace sekrece buněk fundu žaludku, hlavně krycích buněk	Pylorus, Duodenum
I	250 nm/ kulovitá,temná	Cholecystokinin(CCK)	Stimulace sekrece pankreatu	Tenké střevo
K	350 nm/ nepravidelná	GIP	Inhibice sekrece buněk fundu žaludku	Tenké střevo
L	400 nm/ kulovitá,temná	Oxyntomodulin Glicentin	Zástava sekrece žal. HCl, (glykogenolýza?)	Tenké střevo
S	200 nm/ ovoidní, temná	Sekretin	Sekrece vody a HCO ₃ ⁻ pankreatem a žlučovým měchýřem	Tenké střevo
EC	300 nm/ neokrouhlá temná	Substance P, Enkefaliny, (Serotonin)	Zvýšení střevní motility	Celá zažívací trubice
Mo		Motilin	Zvýšení střevní motility	Tenké střevo
BN		Bombesin		Střevo
NT	300 nm/ kulovitá,temná	Neurotensin		Střevo
PP	150-200 nm/ neokrouhlá, světlá	Pankreatický polypeptid	Stimulace sekrece žalud. sliznice a snížení sekrece exokrinní části pankreatu	Duodenum a poč. tenkého střeva

Svým vzhledem jsou to převážně typické endokrinní buňky, zpravidla s četnými granuly. Granula jsou nejčastěji kulovitá nebo jen lehce ovoidní, chovají různě temnou dřev a vždy více nebo méně zřetelnou obalovou membránu. Velikost různých typů granul kolísá (je však proměnlivá nejen u různých savců, ale i v jednom typu buněk u téhož druhu).

Od této obecné charakteristiky granul se odchylují hlavně EC buňky (které nejvíce odpovídají svým celkovým charakterem dříve popisovaným buňkám Kultschického). Jejich granula jsou zpravidla velká, spíše pleomorfní (někdy až podoby rohlíku nebo měsíčkovitá). Druhým typem buněk, jejichž granula v zásadě nejsou kulovitá, jsou S buňky. Zatímco granula EC buněk patří obvykle k největším, granula S buněk jsou spíše drobná a ovoidní až čočkovitá. Právě S buňky nejčastěji patří k "otevřeným" buňkám, tedy k buňkám, které svým úzkým apexem dosahují až ku střevnímu lumen.

Řada těchto endokrinních buněk vytváří někdy nádory. Je charakteristické, že zpravidla tyto pozměněné buňky tvoří více polypeptidů, zpravidla ale klinické projevy jsou vyvolány jen jedním polypeptidem. Nejsou však výjimkou takové tumory, které nevyvolávají žádný hormonálně podmíněný syndrom.

Dále je nutno upozornit, že některé polypeptidy jsou prokazovány nejen ve specifických epitelových buňkách, ale i v gangliových buňkách a nervových vláknech zažívací trubice. Nejčastěji jsou to: Cholecystokinin, enkefaliny, somatostatin, substance P, neurotensin, bombesin, VIP a sporný je výskyt gastrinu.

Literatura

- Bradshaw,R.H., and Rubin,S.J.: Polypeptide growth factors: some structural and mechanistic considerations. *J.Supramol.Struct.*, 14: 183- 199, 1980.
- Drury,M.I., and Timoney,E.J.: Diabetes mellitus and concurrent autoimmune disease. *Irish J. Med.Sci.*, 143: 42-53, 1974.
- Falkmer,S., El-Salhy,M. and Titlbach,M.: Evolution of the neuroendocrine system in vertebrates. In: *Evolution and tumor pathology of the neuroendocrine system*. S. Falkmer, R. Håkanson and F. Sundler (eds.) pp. 59-87. Elsevier, Amsterdam. 1984.
- Grimmelikhuijzen,C.J.P.: Peptides in the nervous system of Coelenterates. In: *Evolution and tumor pathology of the neuroendocrine system*. S. Falkmer, R. Håkanson and F. Sundler (eds.) pp. 39-58. Elsevier, Amsterdam. 1984.
- Hazard,J., Perlemuter,L., Jamin,C., et Simon,D.: *Endocrinologie*. 2nd ed. Masson, Paris. 1983.
- Hisano,S., Daikoku,S.: Existence of mutual synaptic relations between corticotropinreleasing factor-containing and somatostatin-containing neurons in the rat hypothalamus. *Brain Res.*, 545: 265-275, 1991.
- Labhardt,A.: *Clinical endocrinology. Theory and practice*. Springer Verlag, Berlin. 1974.
- LeRoith,D. and Roth,J.: Evolutionary origins of messenger peptides: Materials in microbes that resemble vertebrate hormones. In: *Evolution and tumor pathology of the neuroendocrine system*. S. Falkmer, R. Håkanson and F. Sundler (eds.), pp.147-164. Elsevier, Amsterdam. 1984.
- Meister,B., Scanlon,M.F., Hökfelt,T.: Occurrence of galanin-like immunoreactivity in growth hormone-releasing factor (GRF)-containing neurons of the monkey (*Macaca fascicularis*) infundibular nucleus and median eminence. *Neurosci Lett.*, 119: 136-139, 1990.
- Orci,L.: Patterns of cellular and subcellular organization in the endocrine pancreas. *J.Endocr.*, 102: 3-11, 1984.
- Pearse,A.G.E.: *APUD: Concept, tumours, molecular markers and amyloid*. *Mikroskopie (Wien)*, 36: 257-269, 1980.
- Solcia,E., Creutzfeldt,W., Falkmer,S., Fujita,T., Greider,M.H., Grossman,M.I., Grube,D., Håkanson,R., Larsson,L.-I., Lechago,J., Lewin, K., Polak,J.M., and Rubin,W.: Human gastroenteropancreatic endocrine-paracrine cells: Santa Monica 1980 classification. In: *Cellular basis of chemical messengers in the digestive system*. M.I. Grossman, M.A.B. Brazier, and J. Lechago (eds.) pp. 159-165. Academic Press, New York. 1981.
- Tannenbaum,G.S., McCarthy,G.F., Beitler,P., Beaudet,A.: Cystaemine-induced enhancement of growth hormone-releasing factor (GRF) immunoreactivity in arcuate neurons: morphological evidence for putative somatostatin/GRF interactions within hypothalamus. *Endocrinology*, 127: 2551-2560, 1990.
- Tang,F., Man,W.S.: The regional distribution of thyrotropin releasing hormone, leu-enkephalin, met-enkephalin, substance P, somatostatin and cholecystokinin in the rat brain and pituitary. *Neuropeptides*, 19: 287-292, 1991.
- Van Noorden,S.: The neuroendocrine system in protostomian and deuterostomian invertebrates and lower vertebrates. In: *Evolution and tumor pathology of the neuroendocrine system*. S. Falkmer, R. Håkanson and F. Sundler, (eds.) pp. 7-38. Elsevier, Amsterdam. 1984.

19. Imunitní systém

19.1. Základní pojmy

imunitní (l)- zpevňují, opevňují

Tyto poznámky nejsou učebnicí imunologie. Předpokládají však znalost elementárních pojmů, se kterými jste se již seznámili v přednáškách biologie a snad i fyziologie.

Imunitní systém, jenž se podílí na ochraně a udržování vnitřního prostředí organismu, je značně komplikovaný. Jeho základem jsou jednotlivé lymfocyty, tvořící na jedné straně nejvýznamnější část lymfatických orgánů, na druhé straně vytvářející a nesoucí v imunitních reakcích aktivní molekuly; kooperují s dalšími buněčnými typy.

Pro systémy podílející se na imunitních dějích najdete v učebnicích starší název retikulo-endoteliální systém nebo monocyto-makrofágový systém (případně mononukleární fagocytární systém). Všechny sdružují buňky jen na základě jejich schopnosti fagocytózy. V posledních letech je doporučováno označení lymfocyto-makrofágový systém, které zahrnuje navzájem spolupracující buňky společného původu.

Zákon, řídící jeden až dva biliony lymfocytů, které imunitní systém člověka tvoří, zní: **Jeden lymfocyt vytváří jedinou protilátku.** Platí nejen u člověka, ale u všech obratlovců. Platí pro B lymfocyty produkující imunoglobuliny stejně, jako pro T lymfocyty s antigen-specifickými receptory na povrchu buňky.

Na rozdíl od naprosté většiny ostatních buněk mohou **lymfocyty** existovat samostatně, bez kontaktu s jinými buňkami. Jednotlivé lymfocyty procházejí tkáněmi, migrují z krve do lymfy a nazpět. Tvoří sice morfologicky definované struktury v lymfatických orgánech i v dalších tkáních, ale nejsou na ně pevně vázané. Ze zdánlivě solidních lymfatických tkání lze velmi snadno připravit suspenzi lymfocytů.

Tyto vlastnosti lymfocytů usnadňují studium jejich vývoje, diferenciaci, i úkolů, které v organismu plní. Kupř. genů se speciálními funkcemi v imunitním systému je díky tomu dnes známo na tisíce - tedy mnohokrát více, než z kteréhokoli jiného regulačního systému organismu.

Přesto pro každý lymfocyt jsou kontakty s jinými buňkami - nejen lymfoidními, ale i dalších typů - naprosto nezbytné. Jejich vliv a pomoc určují, stane-li se B nebo T lymfocyt, usadí-li se v lymfatickém orgánu nebo poputuje organismem, bude-li dlouhou dobu přežívat nebo zanikne-li po krátkém čase, a také ovšem kdy, jak a na který antigen bude reagovat.

Jejich množství ukazuje na obrovský význam lymfocytů pro organismus: dospělý člověk jich má asi 2 kilogramy. V krvi je jen nepatrná část tohoto množství - asi 1 až 2 gramy.

Lymfocyty vznikají v kostní dřeni z pluripotentních kmenových buněk. Diferenciace T lymfocytů probíhá v thymu. B lymfocyty, které své označení dostaly proto, že u ptáků se diferencují ve Fabriciově bursě (bursa Fabricii, nasedá na dorzální stěnu kloaky), se u savců asi diferencují v embryonálních játrech, později v kostní dřeni.

Běžnými technikami světelné i elektronové mikroskopie nelze T a B lymfocyty navzájem rozlišit.

V cirkulující populaci lymfocytů tvoří 65 až 80 % **T buňky**, charakterizované přítomností povrchového receptoru pro ovčí erythrocyty: T 11-antigen^{*}. Podle přítomnosti dalších antigenů povrchové membrány se T lymfocyty dělí do dvou hlavních podskupin:

- 1) Antigen-T 8-pozitivní^{*} supresorové a cytotoxické buňky; převážně v kostní dřeni.
- 2) Antigen-T 4-pozitivní^{*} pomocné lymfocyty (helper cells); převážně v periferní krvi.

Aktivované T lymfocyty jsou odpovědné za buňkami zprostředkovanou imunitní reakci.

B buňky představují 5 až 15 % cirkulujících lymfocytů. Zralé B lymfocyty jsou rozlišitelné podle přítomnosti jimi na povrchové membráně vytvořených imunoglobulinů (Ig). Každý imunoglobulin povrchové membrány (Ig-M, Ig-D, Ig-G, Ig-E nebo Ig-A) je specifický pro určitý klon B buněk.

Aktivované B buňky jsou odpovědné za humorální imunitní reakci. Mnohé z nich vyzrávají v **plazmocytu** (plazmatické buňky), secernující specifické protilátky.

Nepatrnou částí cirkulujících lymfocytů jsou **NK buňky** (NK = natural killer, přirození zabi-ječi). Ty nemají ani T, ani B antigeny, proto bývají označovány jako "non T, non B lymfocyty", případně "null cell, tj. nula buňky". Předpokládá se, že většinu "velkých granulárních lymfocytů" periferní krve, tj. buněk s větším podílem cytoplazmy, v níž jsou při panoptickém barvení podle Pappenheima patrné četné lyzosomy jako azurofilní granula, tvoří právě NK buňky.

^{*} antigen T 4 = CD-4, T 8 = CD-8, T 11 = CD-2

Tyto lymfocyty mají schopnost lyzovat cílové buňky nezávisle na velkém histokompatibilním komplexu (MHC = major histocompatibility complex); odstraňují např. buňky nádorové nebo infikované viry. Proliferace a diferenciací T a B buněk probíhá v reaktivních lymfatických tkáních a orgánech - v mízních uzlinách, ve slezině, v lymfatické tkáni asociované se zažívacím traktem. Přitom T buňky stejně jako B buňky vytvářejí receptory pro antigeny. Receptory každé jednotlivé buňky jsou specifické pro jediný antigen.

19.2. Embryonální vývoj lymfatické tkáně

V **ontogenezi** se imunitní systém vytváří z nejbližších prekurzorových krevních buněk (hemocytoblastů), vznikajících z mezenchymu. Hemocytoblasty mají schopnost autoreprodukce, proliferují. Diferenciací se z nich vytvářejí buď nediferencované myelopoetické buňky (jejich další diferenciací pak vznikají **unipotentní kmenové buňky** hlavních linií krevních buněk: erytrocytární, granulocytární, monocytární a megakaryocytární) nebo buňky **lymfopoetické**, ze kterých vznikají **lymfocyty**. Lymfopoetické, prekurzorové buňky, vcestovávají do základů lymfatických orgánů.

Základem sleziny je mezenchymem tvořené hrbolkovité zduření, které se objevuje koncem 1. měsíce v dorzálním mezogastriu; důsledek rotace žaludku je přesun tohoto zduření více dozadu a vlevo. Koncem 2. měsíce se spojení mezi žaludkem a slezinou mění v ligamentum gastrolie-nale a lig. pancreaticolienale. Lymfatické cévy vznikají jako štěrbinové v mezenchymu, mízní uzliny se vytvářejí jejich místním rozšířením, jež je vazivovými septy rozděleno v pleť.

Naproti tomu základem thymu je kompaktní epitel z ventrální části 3. faryngové výchlípy (Viz Kap. 14. Vývoj hlavy a krku, str. 101). Do tohoto epitelového základu, mezi prvním a druhým měsícem vývoje zárodku, vrůstají prekurzory lymfocytů; ty proliferují, přitom roztlačují epitelové buňky od sebe tak, že posléze vzniká retikulum thymu. Buňky epitelového původu produkují thymové hormony; jejich hlavní význam spočívá v ovlivnění vývoje T lymfocytů.

Pro lepší porozumění imunitní odpovědi by bylo vhodné zopakovat si kapitolu **Krev a krve-tvorba**; řada krevních buněk se na průběhu imunitní odpovědi organismu podílí. (Neutrofilní granulocyty a monocyty jsou schopné fagocytózy a enzymatické destrukce pohlcených částic. Eozinofilní granulocyty se mohou uplatnit i jako zabijáci, např. při parazitárních onemocněních. Bazofilní granulocyty při setkání s antigenem mohou uvolněním obsahu svých granul do krve [granula obsahují histamin, heparin a serotonin] nejenom vyvolat jakýsi "poplašný signál", ale nesou i receptor pro Ig-E).

19.3. Morfologie lymfatických orgánů

19.3.1. Brzlík - thymus

Velikost a histologická stavba thymu je podstatně závislá na stáří jedince, ale i na dalších faktorech, jako je stav výživy a řada onemocnění. Po závažném, déle trvajícím onemocnění je thymus zřetelně menší, než u stejně starých (zdravých) jedinců. Negativně na množství T lymfocytů působí zvýšená hladina glukokortikoidů, ať organismu vlastních (déle trvajícím stresem) nebo podávaných. Rychlejší involuci vyvolávají pohlavní hormony, ale kastrace involuci zbrzdí. Thymus je vysoce citlivý na ozáření. Thymus novorozence je poměrně velký (cca 12-14 g) a během dětského věku se poněkud zvětšuje (přibližně 2,5 x). Po pubertě však dochází k jeho fyziologické involuci, kterou je více postižena kora než dřev. Dochází k množení okolního tukového vaziva, které ve vyšším věku téměř úplně nahradí tkáň thymu. Je však stále možné rozpoznat poslední zbytky parenchymu (Hassalova tělíska, retikulární buňky a malé množství lymfocytů), nelze však již odlišit koru od dřev. Dojde-li však ku vhodné stimulaci, je thymus schopen opět produkovat podstatné množství lymfocytů.

Největší je thymus před počátkem puberty. Je tvořen dvěma laloky nalézajícími se v mediastinu za hrudní kostí. Na povrchu je thymus obalen vazivem, které též spojuje oba laloky. Toto vazivo patří k mediastinu a s krevními cévami vrůstá do tkáně thymu. Tím rozčlení jeho povrchové části na nepravé lalůčky, které spolu souvisejí dřev. Povrchní části - **kora - cortex thymi** - je mnohem bohatší na malé lymfocyty (thymocyty, T lymfocyty), umístěné v okách retikulárních buněk (epitelového původu [z endodermy přední části třetí faryngové výchlípy - viz Kap. 14.3.2. Faryngové výchlípy, str. 102]). Lymfocyty na barveném preparátu propůjčují kůře tmavší vzhled než má **dřev - medulla thymi**, (světleji zbarvená dřev nepředstavuje období reakčních center folikulů uzlin nebo bílé pulpy sleziny).

V koře rozpoznáme retikulární buňky (epitelového původu) podle větších a světlejších jader od malých lymfocytů. Na stavbě dřeně se účastní shodné typy buněk jako v kůře. Světlejší vzhled dřeně je podmíněn řídkým nahromaděním malých lymfocytů a retikulární buňky jsou zde objemnější. O tom, že tyto retikulární buňky jsou epitelového původu nás přesvědčí ve světelném mikroskopu preparát impregnovaný Ag^+ na retikulární vlákna. Ta prokážeme pouze ve vazivu (mediastina), ve dřeni a koře thymu chybějí. V elektronmikroskopickém preparátu pak nalezneme výběžky retikulárních buněk s relativně četnými dezmosomy a velmi často též se svažky tonofibril (cytokeratinových filament) v cytoplazmě.

Charakteristickým útvarem ve dřeni thymu jsou **Hassalova tělíska (corpuscula thymi)**, útvary 30-150 μm velké. Jsou tvořena oploštělými retikulárními buňkami, které se koncentricky vrství. Během tohoto procesu dochází v centrálněji uložených buňkách k degenerativním změnám: jádro se stává pyknotickým a rozpadá se, cytoplazma hyalinizuje. Dlouho však přetrvávají zřetelné dezmosomy a tonofilamenta. Prvá Hassalova tělíska nalezneme již před narozením. Jejich význam dosud není objasněn. Nepředstavují však trvalé nebo dlouhodobě perzistující struktury dřeně thymu. Vznikají během krátké doby a opět obvykle dosti rychle zanikají. Hassalova tělíska jsou velmi zřetelná u člověka a např. u morčete, naproti tomu u myši jsou celkem nenápadná.

Ve dřeni thymu můžeme také nalézt tzv. **myoidní buňky**. U člověka (ale i u jiných savců) jsou sporadické, s výjimkou fetálního období. Četné jsou u plazů (zvláště hadů) a u ptáků. Od typických svalových vláken příčně pruhovaného kosterního svalu se odchyľují např. uložením jádra, které je často spíše v centrální oblasti. Jejich význam je neznámý. Imunohistochemickými metodami byla v jejich cytoplazmě prokázána přítomnost aktinu a myosinu. Při regresivních pochodech ztrácejí příčné pruhování a postupně propadají obdobným změnám, jako retikulární buňky při tvorbě Hassalových tělísek.

Jak ve dřeni, tak v koře thymu byla prokázána přítomnost makrofágů. Fagocytují zde lymfocyty (viz dále).

Cévní řečiště, zásobující krví thymus, přichází do jeho parenchymu z periferie - je doprovázeno vazivem (mediastina) a arterie (**arteriae interlobulares**), pronikající přes kory (kterou současně rozčleňují na nepravé lalůčky), se větví na rozhraní kory a dřeně. Kapiláry z části zásobují kory, z části dřeně. Některé korové, při návratu, zasahují až do dřeně. Opět na rozhraní kory a dřeně se slévají a vzniká postkapilární venózní řečiště.

Thymus bývá označován jako primární lymfatický orgán.

Endotel kapilár thymu není fenestrován!, tvorí kompletní bariéru. Současně je vytvořena neobvykle tlustá bazální membrána, místy perforovaná prstovitými výběžky endotelových buněk. Tyto výběžky přicházejí do kontaktu s výběžky retikulárních buněk thymu, které v koře obalují kapiláry a vytvářejí jakousi pochvu - bariéru mezi lymfocyty a krví. Panují domněnky, že korové thymocyty během množení a dozrávání nesmějí přijít do kontaktu s antigeny kolujícími v krvi. Bariéra krev - thymus je tedy v koře tvořena: 1) endotelem kapilár a jeho bazální laminou, 2) nepatrným množstvím vaziva, někdy s makrofágy, 3) bazální laminou buněk retikula (epitelového původu) a 4) cytoplazmou těchto retikulárních buněk. (Někteří autoři razí teorii, že na tvorbě bariéry krev-thymus se nepodílejí retikulární buňky [endodermální], ale buňky ektodermového původu, z epitelu sinus cervicalis.) Proti korovým oblastem, ve dřeni thymu, je část bariéry neúplná, výběžky a cytoplazma retikulárních buněk neobalují beze zbytku kapilární řečiště.

V koře, zvláště u mladých jedinců, lze nalézt mitosis jak malých lymfocytů, tak retikulárních buněk. Thymocyty zde vyžívají (kontaktem s retikulárními buňkami se vyvine schopnost imunologické tolerance, tj. nereagovat na antigeny vlastní tkáně) a putují do dřeně. Většina thymocytů (až prý 90 %) však v koře zaniká. Jsou fagocytovány přítomnými makrofágy. Nabízí se vysvětlení, že tyto lymfocyty správně nevyzrály, že by mohly reagovat i na organismu vlastní antigeny.

19.3.2. Slezina - lien

Na povrchu sleziny je **vazivové pouzdro (tunica fibrosa)** (cca 0,1 mm silné), tvořené tuhým kolagenním vazivem, s bohatou účastí elastických vláken. U člověka chová jen sporé buňky hladkého svalu. Na největší části povrchu, s výjimkou hilu, je překryto serózou s mezotelem na povrchu (peritoneem - tunica serosa). V hilu sleziny je pouzdro zesílené. Z pouzdra i z hilu vnikají do parenchymu vazivová septa (trabeculae lienis), mezi sebou anastomózující a tvořící hrubou nosnou síť. V těchto trámčích se od hilu větví větší arterie a vény krevního oběhu sle-

ziny. V okách této hrubé, houbovitě sítě se rozprostírá jemné retikulární vazivo, tvořící nosný podklad pro slezinný parenchym - červenou a bílou pulpu (pulpa lienis rubra et alba).

Bílou pulpu sleziny (pulpa lienis alba) člověka tvoří provazce lymfatické tkáně, provázené drobnými tepnami. Základem bílé pulpy je síťovitě uspořádané retikulární vazivo, jehož oka obsahují velmi četné lymfocyty. Tato lymfatická tkáň je od místa k místu různě ztlustělá v jakési lymfatické folikuly - **Malpighiho tělíska (folliculi lymphatici lienales)** - kterými však excentricky (u člověka) prochází tepénka. Ve střední části Malpighiho tělísek, označované jako zárodečná centra, převládají lymfocyty mladé nebo aktivované, proliferující, charakteristické jednak větší velikostí a především disperzním uspořádáním chromatinu. Jejich jádra se proto v histologických preparátech mohou jevit světlejší - to je důvodem světlejšího zbarvení zárodečných center v preparátech barvených hematoxylin-eozinem, na nichž se bílá pulpa barví převážně modře či modrofialově.

*funis (l) - lano, houžev
medulla (l) - dřev, nitro
sinus (l) - záhyb, oblouk*

Červenou pulpu sleziny (pulpa lienis rubra) tvoří pruhy atypické lymfatické tkáně, tzv. **Billrothovy provazce (funes medullares)** a **krevní sinusy (sinus lienis)**, které ji prostupují. I jejím základem je síťovitě uspořádané retikulární vazivo, které přímo navazuje na retikulum bílé pulpy. V jeho okách jsou však kromě lymfocytů další druhy leukocytů, makrofágy a erythrocyty. Červená pulpa sleziny je jedním z míst, kde dochází k likvidaci "doslouživších" červených krvinek. Proto vedle normálních erythrocytů zde jsou i buňky více či méně dezintegrované, bez hemoglobinu apod. Velmi četné krevní sinusy, které červenou pulpu prostupují, vytvářejí souvislou, navzájem komunikující síť Protáhlé endotelové buňky, které sinusy vystylají, nejsou ploché, ale vyčnívají volně do prostoru; tvoří jen nesouvislou vrstvu a nasedají kolmo na řídká, "obručovitě" uspořádaná retikulární vlákna. Tím je umožněna komunikace mezi sinusy a okolní lymfatickou tkání červené pulpy. Zbarvení červené pulpy podmiňují červené krvinky v Billrothových provazcích a v krevních sinusech. Při barvení hematoxylin-eozinem se červená pulpa barví převážně červeně.

Pro lepší srozumitelnost stavby sleziny si uvedeme její krevní zásobení.

Do hilu sleziny krev přivádí **arteria lienalis** a její větve vstupují do vazivových trámčů jako **arteriae trabeculares**, kde se větví. Podobně jako a. splenica i aa. trabeculares jsou arterie svalového typu. Jejich větve vstupují do bílé pulpy, kde jsou obalené lymforetikulární tkání. U člověka neprobíhají v ose těchto Malpighiho tělísek (folliculi lymphatici lienales) tak, jako u většiny savců. Tyto úseky se nazývají **arteriae centrales** a jsou to drobné svalové arterie (až arterioly), které vydávají radiálně odstupující větévky (zásobující bílou pulpu). V těchto oblastech, okolo aa. centrales, převažují T lymfocyty. (Nejnověji je pro arteriae centrales doporučován název aa. pulpa alba a pro jejich větve aa. lymphonoduli). Tyto větévky často pronikají bílou pulpu a ústí do sinusoidních kapilár tzv. marginální zóny, které jsou napojeny na sinusy červené pulpy. Margi nální zóna tvoří hranici bílé pulpy proti pulpě červené. Je bohatá na makrofágy a plazmatické buňky. Zde také dochází ke styku antigenu s buňkami, které antigen zpracovávají nebo na něj již reagují. Folikuly bílé pulpy jsou bohaté na B lymfocyty. Po prostupu bílou pulpu a její marginální zónou se aa. centrales bohatě dichotomicky větví v **arteriolae penicillares - štětičkovité arterioly**, jimiž proudí krev do červené pulpy. V průběhu arteriolae penicillares odlišujeme tři úseky navazující na sebe:

margo (l) - hranice, okraj

Prvý úsek, označovaný jako **arteriolae pulpaes** je krátký (asi 0,7 mm dlouhý). Jejich stěna je tenká, tunica media má zpravidla jen jednu vrstvu buněk hladkého svalu. Na ně navazuje úsek nazývaný **arteriolae elipsoidae - opouzdřené arterioly**, ještě kratší a průsvit jejich lumina je přibližně stejný jako velikost erythrocytu. Na endotelovou výstelku naléhá elipsoidní pochva (Schweiger-Seidelova), tvořená retikulárním vazivem s četnými makrofágy. U člověka je tento úsek málo vyvinutý, dobře jsou vytvořené u kočky a u prasete. Třetí úsek - **kapilární arterioly - vasa haemocapillaria arterialia** je nejkratší a ústí buď do červené pulpy nebo do venózních **slezinných sinusů (sinus lienis)**.

Rozvětvené a vzájemně anastomózující sinusy mají proměnlivé lumen. Jejich stěna není úplná, mezi endotelovými buňkami (**endotheliocyti bacilliformes**), které jsou protáhlé, jsou štěrbinové. Není zde rovněž kompletní lamina basalis! Endotelové buňky naléhají na kruhovitě uspořádaná vlákna (retikulární?) a neúplnou bazální lamínu. Štěrbínovitými otvory tedy komunikuje prostor slezinných sinusů s retikulem pulpy. Sinusy jsou napojeny na další úsek venózního řečiště krátkými **pulpárními vénami (vv. pulpaes)**, které opět mají úplnou (uzavřenou) endotelovou výstelku a jejichž stěna postrádá buňky hladkého svalu. Buňky hladkého svalu postrádají i další úseky venózního řečiště, do nichž krev přivádějí vv. pulpaes. Jsou to vény uložené se slezinných trámčích - **vv. trabeculares**. Zjednodušeně bychom mohli přirovnat jejich stěnu ku štěrbině ve vazivu trabekul, vystlané endotelem. Tyto venózní větve se pak v hilu sleziny slévají a vytvoří **slezinnou žílu - vena lienalis**.

Krevní oběh sleziny je tedy poměrně komplikovaný a v minulosti byly vytvořeny dvě, resp. tři teorie. Prvá, starší, považovala krevní oběh sleziny za uzavřený, tedy krev koluje řečištěm plně izolovaným endotelovými buňkami od ostatního parenchymu sleziny, že se tedy z kapilárních arteriol přímo vlévá do venózních slezinných sinusů a z nich odtéká do venae pulpaes. Druhá, novější, zastává názor o otevřeném oběhu. Podle jejich zastánců se krev z kapilárních arteriol vylévá do tkáně červené pulpy a štěrbinami v endotelové výstelce slezinných sinusů se elementy krve prodírají do lumen sinusů, odkud krev odtéká dále. V současné době panuje domněnka, že se uplatňují obě výše uvedené cesty krve slezinným řečištěm.

Lymfatické cévy byly u člověka dosud prokázány jen v bílé pulpě, pouzdru a ve vazivových septech.

19.3.3. Lymfatická uzlina - nodus lymphaticus

Lymfatické uzliny jsou nejčastěji drobné, dobře ohraničené útvary, fazolovitého tvaru, velikosti 1-25 mm, nezřídka i seskupené v řídkém vazivu, bohatém na tukové buňky.

Lymfatická uzlina má na povrchu rovněž **vazivové pouzdro (capsula lymphonodi)**, tvořené hustším vazivem, bohatým na kolagenní vlákna s příměsí vláken elastických a zřídka přítomnými buňkami hladkého svalu. Na vnitřním povrchu pouzdra z něho odstupují **vazivové trámce (trabeculae [lymphonodi])** a spojují se s hustšími trámci v hilu lymfatické uzliny. Do těchto prostorů vymezených vazivovými trámci, často neúplnými, je opět vloženo jemné retikulární vazivo, tvořené hlavně retikulárními vlákny a retikulárními buňkami, tvořící nosnou síť pro lymfatickou tkáň uzlin. Pod pouzdrům a okolo trabekul je vytvořen **marginální sinus (sinus marginalis)**, zřetelně oddělující lymfatickou tkáň od vaziva pouzdra a trabekul.

Uspořádání lymfatické tkáně v oblasti pod pouzdrům se odlišuje od jejího uspořádání v blízkosti hilu. Oblast pod pouzdrům nazýváme **korou (cortex)**, při hilu **dřeň (medulla)**. Rozhraní mezi korou a dřením bývá označováno jako **parakortikální zóna**.

Korová oblast lymfatické tkáně chová četné **lymfatické folikuly (folliculi lymphatici corticales)**, nezřídka se vyklenující proti pouzdrům. V nich bývají vytvořena světlejší **reakční centra (centra reactiva)**, starším názvem centra germinativa). Hustší a tedy temnější periferie těchto folikulů chová velmi **četné B lymfocyty**. Reakční centrum proti tomu chová celé spektrum buněčných typů. Jsou to hlavně větší (aktivované) lymfocyty a četné buňky v mitose, ale i makrofágy a dendritické buňky. Rozdíl sytosti zbarvení reakčního centra proti periferní zóně folikulu (takovému folikulu se světlým centrem je označován jako sekundární, primárnímu chybí reakční centrum) je podtržen ještě hustějším uspořádáním jader lymfocytů v blízkosti reakčního centra, kde lymfocyty jsou velmi malé a domníváme se že jsou to tzv. **paměťové buňky** (angl. memory cells). Tato část folikulu bývá též označována jako pláštěvá vrstva. (Název reakčního centra je ražen podle výsledků experimentů, že u bezmikrobně chovaných zvířat chybějí tyto světlé okrsky v lymfatickém folikulu.)

Vnitřní vrstva kory, označovaná jako **parakortikální zóna**, chová četné **T lymfocyty**.

Dřeň lymfatické uzliny je tvořena **lymfatickými provazci (funes medullares)**, rozkládajícími se mezi dřeňovými vazivovými trámci, na něž pravidelně naléhají **dřeňové sinusy (sinus medullares)**. Dřeňové provazce mezi sebou bohatě anastomózují a chovají četné B lymfocyty a plazmatické buňky.

Lymfatické cévy přivádějící lymfu k uzlině (vasa afferentia) zpravidla prorážejí pouzdrům šikmo a vyúsťují do marginálního sinusu. Stěna lymfatických cév má četné chlopně. Marginální sinus je propojen s dřeňovými sinusy **sinusy intermediárními (sinus intermediis)**, které jsou poměrně nezřetelné. Současně marginální a dřeňové sinusy bezprostředně komunikují v hilu uzliny. Lymfa odtéká z uzliny málo početnými lymfatickými cévami, vycházejícími z hilu uzliny (vasa efferentia). Tok lymfy přitékající do lymfatické uzliny se v ní podstatně zvolní, neboť řečiště je širší. Sinusy uzliny jsou vystlány zvláštními buňkami, jež někteří autoři považují za buňky endotelové, jiní za retikulární. Velmi často bývají tedy nazývány **buňky litorální**. Průsvit lymfatických sinusů, které tyto buňky nekompletně vystylají, je variabilní. Tyto buňky překrývají retikulární vlákna (argyrofilní) a mezi sebou ponechávají póry, kudy jejich lumen komunikuje s ostatní lymfatickou tkání. Není zde vytvořena bazální membrána! Podstatné zpomalení toku lymfy umožňuje velmi dobrý styk s buňkami zajišťujícími obranné mechanismy (viz dále). Někteří údaje však uvádějí, že pouze přes sinusy (bez prostupu do okolní lymfatické tkáně) protéká cca 99 % lymfy. V lumenech sinusů je možné dále nalézat různé typy bloudivých (volných) buněk, jako jsou (četnější) malé a (řidší) velké lymfocyty, makrofágy, plazmatické buňky, ale i nepočetné erythrocyty a eozinofilní granulocyty. Retikulární buňky, nalézající se v lymfatické tkáni tvořící koru (ale i dřeň) lymfatické uzliny, bývají některými autory různě ozna-

čovány: nejčastěji, právě ve folikulech, se setkáme s názvem **dendritická buňka**. Tato buňka má četné výběžky, její jádro je poměrně chudé na heterochromatin (je světlé) a má nepravidelný tvar. V ultrastrukturálním obraze má buňka jen málo granulárního endoplazmatického retikula, drobný Golgiho komplex a sporadické lyzomy. Je schopná na svém povrchu zachytit antigen a prezentovat jej lymfocytům (B i T).

Krevní cévy vstupují a převážně vystupují z lymfatické uzliny v hilu. Vstupující arterie se větví v hilových trámčích (**arteriae trabeculares**) a přecházejí do provazců dřene (**arteriae funium medullarium**). Lymfatická tkáň dřevných provazců zde tedy tvoří obal okolo arteriálního řečiště (podobně jako bílá pulpa ve slezině). Arterie se zde větví a tvoří bohaté kapilární řečiště zásobující jak kůru, tak dřev. Toto kapilární řečiště se na rozhraní kory a dřene opět slévá do drobných vén (**venae funium medullarium**), přestupujících do trámců (zpravidla jiných, než ve kterých probíhají arterie) (**venae trabeculares**), kterými se krev dostává k hilu uzliny. Zde se vény opět spojují a krev opouští uzlinu. Endotel postkapilárních venul je nápadný svou tloušťkou. V těchto místech z krevního oběhu pronikají B a T lymfocyty do lymfatické tkáně.

19.3.4. Lymfoepitelové útvary

Při vstupu do hltanu je rozložena řada útvarů, jejichž stavební plán je si vzájemně velmi podobný a jež jsou funkčně propojeny do tzv. anulus pharyngeus lymphoepithelialis, dříve označovaný jako Pirogovův nebo Waldeyerův lymfatický okruh. Patří sem: **tonsilla palatina**, **tonsilla lingualis**, **tonsilla pharyngea** a **tonsilla tubaria** (při ostium pharyngeum tubae auditivae).

Na povrchu jsou tyto útvary (nazývané též mandle) kryty buď epitelem vícevrstevným dlaždicovým nerohovějícím nebo víceřadým cylindrickým s řasinkami (a pohárkovými buňkami). Takový epitel vystylá i krypty, někdy se větvící (t. palatina), případně kryje řasy a vystylá mezi nimi vytvořené příkopy (t. pharyngea). Epitel naléhá na bazální membránu, pod níž je charakteristické lymforetikulární vazivo tvořící lamina propria, v níž jsou zpravidla vytvořeny lymfatické folikuly s reakčními centry. Velmi často v hloubce krypt je charakter epitelu setřelý četnými prostupujícími lymfocyty a někdy i granulocyty. Lymfocyty folikulů patří převážně k B lymfocytům, zatímco interfolikulárně převládají T lymfocyty. Lymforetikulární vazivo je od hlouběji uložených tkání odděleno **vazivovým pouzdrém**, které je nejsilnější u t. palatina a nejslabší u t. pharyngea. Pod vazivovým pouzdrém jsou pravidelně uloženy mucinózní žlázy (glandula radialis linguae) do krypt (při jejich bázi), u t. palatina vývody rovněž čistě mucinózní žlázy vyúsťují na povrchu tonsilly, u t. pharyngea vývody seromucinózních žlázek vyúsťují do příkopů vystlaných (zpravidla) epitelem víceřadým cylindrickým s řasinkami.

19.3.5. Neopouzdržená lymfatická tkáň

solitarius (l)- osamělý

je reprezentována lymfatickými folikuly jednak samostatnými (**folliculi lymphatici solitarii**), jednak sdruženými (splývajícími) (**folliculi lymphatici aggregati**, dříve nazývané Peyerovy plaky). S prvými se často setkáváme ve sliznicích zažívací trubice, v dýchacích cestách, ale i ve vyměšovacím systému, druhé, splývající, jsou pak téměř výlučně lokalizovány v ileu a sliznici appendix vermiformis. Stavba těchto lymfatických folikulů (ať samostatných nebo splývajících) odpovídá stavbě obdobných útvarů v kůře lymfatických uzlin nebo v tonsilách: primární nakupení lymfocytů, zpravidla se světlejší centrální oblastí (reakční centrum). I rozložení T a B lymfocytů je shodné: B lymfocyty jsou lokalizovány ve folikulech, T lymfocyty interfolikulárně.

Níže uvedená tabulka by snad mohla napomoci ke snazšímu rozlišení jednotlivých lymfatických orgánů v histologických preparátech pro světelný mikroskop:

	Thymus	Slezina	Lymfatická uzlina	Tonzila
Epitel	-	-	-	+
Kůra a dřev	+	-	+	-
Malpighiho tělíska	-	+	-	-
Hassalova tělíska	+	-	-	-
Marginální sinusy	-	-	+	-

19.4. Imunitní obrana

19.4.1. První linie obrany v humorální imunitě

Antigen, např. bakterie, se s imunitním systémem setkává na kterémkoli místě těla v závislosti na tom, jakou cestou do organismu pronikl. Ty antigeny, jež se dostanou do krve, jsou vystaveny v krvi cirkulujícím přirozeným protilátkám, secernovaným zvláštní populací B lymfocytů. Navázání některých z nich na antigen indukuje vazbu komplementu na komplex antigen-protilátka, což vede k aktivaci komplementu. Aktivovaný komplement je schopen bakterie lyzovat. Komplex antigen-protilátka je transportován do sekundárních lymfatických orgánů.

Prezentace antigenu. Zachytit antigen jsou schopny přinejmenším tři rozdílné buněčné typy, vesměs přítomné v sekundárních lymfatických orgánech:

1) Nefagocytující **buňky retikula** ve folikulech lymfatických tkání (FDC = follicular dendritic cells) mohou na svůj povrch antigen zachytit a zde jej deponovat. Nezpracovaný jej předávají oběma dalším buněčným typům.

2) **Makrofágy**, schopné antigen fagocytovat. Antigen je uvnitř buňky zpracován (processed) - např. antigeny bílkovinné povahy proteolyticky. Zpracovaný antigen, asociovaný s glykoproteinovými molekulami kódovanými MHC, je pak "nabízen" na povrchu antigen-prezentujících buněk. (MHC = major histocompatibility complex, též hlavní histokompatibilní systém = HHC.)

3) **B buňky**, nesoucí na svém povrchu imunoglobuliny pro daný antigen specifické. Aby B buňka byla schopna prezentace antigenu, musí být buď aktivovaná, nebo se musí aktivovat během zachycení antigenu a jeho zpracování. Jsou-li tyto podmínky splněny, nese pak B buňka na svém povrchu zpracovaný antigen s glykoproteiny kódovanými MHC podobně, jako u předchozího typu antigen-prezentujících buněk.

19.4.2. První linie obrany v buněčné imunitě

Viry, bakterie či paraziti obvykle pronikají do organismu vrstvou epitelových buněk kůže, dýchacího, zažívacího, urogenitálního systému apod., vystavenou zevnímu prostředí. Metabolismus infekcí stresovaných epitelových buněk se výrazně mění. Dochází v nich ke tvorbě proteinů charakteristických pro tento nefyziologický stav. Ty jsou svou strukturou velmi blízké bílkovinám, vznikajícím v buňkách vystaveným tepelnému šoku (heat shock proteins). Proto je anglosaské písemnictví označuje jako "heat shock-like proteins". Tyto proteiny mohou být zpracovávány a prezentovány podobně, jako cizorodé antigeny. T lymfocyty, přítomné v epitelu jako jednotlivé, izolované buňky, mají schopnost je rozeznávat. Jejich prostřednictvím aktivované cytolytické T buňky pak infikované epitelové buňky lyzují; antigen z nich uvolněný se dostává do krve, tam se setkává s přirozenými cirkulujícími protilátkami. V krvi vznikající komplex antigen-protilátka je zachycován v sekundárních lymfatických orgánech, kde iniciuje tvorbu specifických protilátek.

19.4.3. Druhá linie obrany v humorální imunitě

je většinou lokalizována v sekundárních lymfatických orgánech. Komplexní působení humorálních faktorů (např. cytokinů) a buněčných kontaktů, včetně T buněk, vede k sekundární stimulaci B lymfocytů. Z jediné takto stimulované B buňky vzniká během jednoho týdne klon asi tisíce B buněk: každá z nich každou sekundu vytváří asi 100 až 10000 molekul Ig. V průběhu jejich proliferace dochází k mutacím genů, kódujících molekulu Ig; buňky tvořící nejúčinnější protilátky jsou selektovány během tohoto procesu. Současně z těchto buněk pak vznikají i paměťové B lymfocyty, schopné velmi rychle reagovat na opětovné setkání organismu s tímž antigenem.

V lymfatických folikulech sekundárních lymfatických orgánů se tedy kromě koncentrace antigenu realizují i kontakty buněk antigen prezentujících s T a B lymfocyty.

19.4.4. Druhá linie obrany v buněčné imunitě

Dostanou-li se antigeny z usmrčených bakterií do regionálních lymfatických uzlin nebo do sleziny, jsou zde zpracovávány a prezentovány na makrofágách nebo B buňkách. Naproti tomu neusmrčené mikroorganismy, jejichž infekčnost zůstává nedotčena, v infikované buňce syntetizují své antigeny. Je-li tato infikovaná buňka (nejde již jen o buňky epitelové) schopná exprese genů MHC, může prezentovat zpracovaný antigen. Ten pak rozeznávají zralé T lymfocyty s

příslušnými receptory; pomocné T buňky aktivují makrofágy, B lymfocyty, cytotoxické a cytolytické T lymfocyty, podílející se posléze na jeho likvidaci.

20. Zaživací systém

Podstatnou část zaživacího systému tvoří zaživací trubice. Její hlavní úkol je transport a další mechanické a chemické zpracování potravy, resorpce živin a vyloučení dále nevyužitelných (ale i toxických) zbytků z organismu.

20.1. Embryonální vývoj zaživací trubice

V důsledku rychlého růstu embrya objeví se ve směru kraniokaudálním dva ohyby (hlavový a kaudální) a další dva ohyby laterální (Viz Kap. 8.1.3. str. 49).

Tím se široká dutina žloutkového vaku vystlaná endodermem zaškrcuje a vzniká stopka - **ductus vitellinus** - spojující primární střevo s žloutkovým váčkem. Velmi časně je možné na primitivním střevě rozpoznat tři úseky: **přední střevo**, **střední střevo** (spojené se žloutkovým váčkem pomocí ductus vitellinus) a **zadní střevo** (s výchlípkou allantois). **Přední střevo** je od **stomodea** (primitivní ústní jamky, základu dutiny ústní) vystlaného ektodermem odděleno **bukofaryngeální membránou** (membrana buccopharyngea, m. oropharyngea), **zadní střevo** je od **proktodea** (základu řiti), rovněž krytého ektodermem, odděleno **kloakální membránou** (membrana cloacalis). V obou těchto membránách bezprostředně na sebe naléhá ektoderm a endoderm.

20.1.1. Přední střevo

Ve čtvrtém týdnu se endoderm předního střeva v kaudální oblasti budoucího faryngu vychlipuje ventrálně a zakládá **respirační divertikul** (Viz Kap. 14.1. (str. 101), 14.3. (str. 102) a 16.1. (str. 114)) rostoucí kaudálně. Spojení mezi předním střevem a respiračním divertikulem je štěrbinovité. (Tato štěrbina má dlouhou osu v kranio-kaudálním směru.) Laterální okraje štěrbiny (v její kaudální části) spolu srostou a vytvoří **esofago-tracheální septum**, oddělující budoucí jícn od základu respirační trubice. Tím je přední střevo rozděleno ve dva úseky. Kraniálně od respiračního divertikulu se nachází **faryngové střevo** a kaudálně vlastní **přední střevo**. Několik dní před tímto procesem (koncem 3. týdne) proděraví bukofaryngeální membrána a základ zaživací trubice komunikuje s amniovou dutinou. V této době je přední střevo poměrně krátké.

Ve střední části vlastního předního střeva se ve čtvrtém týdnu objeví vřetenovité rozšíření, **základ žaludku**. Přední střevo je v mediální rovině připoutáno k dorzální i ventrální stěně intraembryonální coelomové dutiny dorzálním a ventrálním mezenteriem. Rozdílné poměry růstu a rotace podmiňují změny topografie orgánů vyvíjejících se z předního střeva.

V polovině třetího týdne se začne vyvíjet **základ jater**, vyrůstající z ventrálního endodermu nejkaudálnější části předního střeva. Epitelové buňky mohutně proliferují a jejich trámce prorůstají do mezenchymu **septum transversum**. (Septum transversum je neúplná přepážka mezi dutinou perikardovou a peritoneální, viz Kap. 13. str. 97) Proliferující buňky se dále množí a tak se relativně zužuje spojení mezi jaterním základem a předním střevem a přemění se v **ductus choledochus**. V jeho ventrální stěně proliferují buňky, vytvoří se výchlípka představující základy **ductus cysticus** a **žlučového měchýře**.

Trámce buněk proliferujícího jaterního parenchymu se dostávají do kontaktu s **venae omphalomesentericae** (= **vitellinae**) a **venae umbilicales**, prorůstají je a tak rozdělí jejich řečiště na jaterní sinusoidy - základ **jaterního portálního oběhu**. Z mezodermálních buněk septum transversum vznikají jednak vazivové elementy jaterního parenchymu, jednak Kupfferovy buňky a konečně hemopoetické buňky (hemopoeza v játrech, během podstatné části prenatalního období, je velmi vysoká a podmiňuje jejich rychlý růst a velký objem). V 10. týdnu tvoří váha jater 10% váhy celého těla. Hemopoeza v játrech klesá v posledních dvou měsících intrauterinního života a v době porodu lze v játrech zastihnout jen ojedinělé, drobné ostrůvky hematopoetické tkáně. Váha jater v této době představuje již jen 5% tělesné váhy. Z části epitelových buněk jaterního parenchymu se diferencuje výstelka žlučových vývodů.

Zatímco základ jater se tvoří z endodermu ventrální, kaudální části předního střeva, z endodermu zadní stěny se ve čtvrtém týdnu začíná tvořit základ pro **dorzální pankreas** (pancreas dorsale), rozrůstající se do dorzálního mezoduodena. Téměř současně se diferencuje základ pro **ventrální pankreas** (pancreas ventrale). Tento ventrální pankreas se u většiny obratlovců zakládá jako párový útvar, velmi časně však obě části splývají v jednu ventrální výchlípku. Za místo vzniku bývá označován buď endoderm přední stěny předního střeva (pod ductus choledochus) nebo ventrální stěna ductus choledochus.

vitellus (l)- žloutek

*stoma (ř)- ústa, tlama
bucca (l)- tvář, líce
os (g. oris) (l)- ústa
cloaca (l)- stoka, kanál*

Základ dorzálního pankreatu se rozrůstá rychleji než základ ventrálního pankreatu. V důsledku rotace zažívací trubice (viz 20.1.4. str. 158) se oba základy, ventrálního i dorzálního pankreatu, topograficky dostanou do kontaktu a splynou.

Z předního střeva se tedy vyvíjejí všechny orgány endodermálního původu počínaje epitelem středoušní dutiny a Eustachovy trubice (z 1. faryngeální výchlípkou), přes epitel fossa tonsillaris a retikulum tonsilla palatina (z 2. faryngeální výchlípkou), základ thymu (retikulární epitel) a kaudálních příštitných tělísek a ultimobranchiálního tělíska (všech obratlovců až po ptáky), resp. C-buněk štítné žlázy u savců, dále epitel dýchacího systému od laryngu až po plíce, jícnu, žaludku a proximální části duodena, až po vyústění žlučových a pankreatických vývodů, včetně těchto dvou žláz zažívací trubice.

20.1.2. Střední střevo

Střední střevo zprvu probíhá v kranio-kaudální ose zárodku, ku zadní stěně intraembryonální coelomové dutiny je poutá dorzální mezenterium a ventrálně široce komunikuje se žloutkovým váčkem. Tato komunikace se postupně zužuje v **ductus vitellinus**, později označovaný jako **ductus omphaloentericus**, který společně s omfalomezenterickými cévami, reziduálním výběžkem allantois a umbilikálními cévami tvoří primitivní pupečník. Střední střevo roste velmi rychle do délky, mesenterium dorsale se prodlužuje a tvoří se pupeční střevní klička, která se v 6. týdnu vychlípuje do pupečníku. Tak se vytvoří proximální a distální část střevní kličky, jejíž osu tvoří arteria mesenterica superior, která také vymezuje svým krevním zásobením oblast vzniklou ze středního střeva. Proximální část střevní kličky roste do délky rychleji než část distální, což podmiňuje vznik sekundárních střevních kliček a rotaci střeva.

Ze středního střeva se tedy vyvíjejí: druhá polovina duodena, jejunum a část ilea (z proximální části kličky), další část ilea, caecum, processus vermiformis, colon ascendens a 2/3 colon transversum (z distální části kličky). Hranice mezi proximální a distální kličkou může být u dospělého člověka odlišena pouze tehdy, pokud se z pejistující části ductus omphaloentericus vytvořilo diverticulum Meckeli.

20.1.3. Zadní střevo

Zadní střevo je zpočátku na distálním konci uzavřeno kloakální membránou, tvořenou pouze ektodermem a endodermem. Nad touto membránou je rozšířené a vytváří kloaku (cloaca), do které z ventrální strany ústí allantois a laterálně ductus Wolffii. Mezoderm, mezi vyústěním allantois a ventrální stěnou zadního střeva, vytváří hřebenovité urorektální septum. Růst septa kaudálním směrem rozdělí kloaku na ventrálně ležící primitivní urogenitální sinus a dorzální část - kanál anorektální. Urorektální septum doroste ke kloakální membráně v sedmém týdnu a rozdělí ji na část nazývanou membrana urogenitalis a část uzavírající anorektální kanál - membrana analis. Urorektální septum tak tvoří základ **perinea**. Koncem 9. týdne zanikne membrana analis a zadní střevo ústí do anální jamky, nazývané **proctodeum**, která se vytvořila v 8. týdnu růstem okolních struktur. Oblast zadního střeva je zásobena větvemi a. mesenterica inferior, koncovou oblast análního kanálu pak zásobují aa. rectales, větve a. pudendalis interna.

Ze zadního střeva se tedy vyvíjejí: poslední třetina colon transversum, colon descendens, sigmoideum, rectum a horní část canalis analis. Dolní část canalis analis vzniká z ektodermem krytého proktodea.

20.1.4. Střevní rotace

Jak bylo uvedeno již v předcházejících odstavcích, nerovnoměrný růst různých úseku a derivátů primitivního střeva vyvolá rotace střevní trubice.

Na předním střevu je to neúměrný růst žaludku. Zakládá se v 5. týdnu v sagitální rovině jako vřetenovité rozšíření. Záhy počně zadní stěna růst rychleji než přední a žaludek se zprvu vyklenuje k zadní stěně coelomové dutiny, k níž je upoután dorzálním mezenteriem (nazývaným též mesogastrium dorsale). K přední stěně jej poutá ventrální mezenterium. Žaludek se zakládá poměrně vysoko a budoucí jícen je velmi krátký. Rotace žaludku se odehrávají podle dvou os. Jednu osu rotace si představíme jako longitudinální, druhou jako předozadní. Podle longitudinální osy rotuje žaludek o 90° ve směru pohybu hodinových ručiček. Tím na dorzální straně žaludku tvořící se vyklenutí se dostává vlevo a představuje budoucí **curvatura major**, mírné přední prohnutí pak vpravo, jako budoucí **curvatura minor**. Rotace podle předozadní osy (při pohledu zepředu rovněž ve směru pohybu hodinových ručiček) pootočí žaludek tak, že budoucí

curvatura major je obrácena vlevo a kaudálně, curvatura minor pak vpravo a kraniálně. S těmito rotacemi je spojena i změna topografie ventrálního a dorzálního mezenteria (mezogastria).

Mesogastrium dorsale se změní v **omentum majus**, ohraničující kapsovitý útvar nazývaný **bursa omentalis**. Mesogastrium ventrale pak v blanité **omentum minus**. Rotace žaludku podle podélné osy je spojena i s rotací dolního úseku budoucího jícnu, který zpočátku je velmi krátký, ale během sestupu srdce a vývoje plic se podstatně prodlouží. Nervi vagi, zpočátku probíhající laterálně od jícnu, se v dolní části přemístí tak, že levý n. vagus se dostává více dopředu a pravý dozadu.

Rovněž distální úsek předního a proximální úsek středního střeva, tvořící duodenální kličku, při rotaci žaludku, se otáčí doprava, mesenterium dorsale se zkracuje a duodenum se dostává retroperitoneálně. V průběhu druhého měsíce sice duodenální lumen obliteruje, ale po krátkém období se opět rekanalizuje.

Mohutně proliferující játra vyplní téměř celou dutinu břišní. Z ventrální části ventrálního mezenteria (mezi rostoucím základem jater a přední stěnou břišní) vzniká mesohepaticum ventrale, budoucí **ligamentum falciforme hepatis**. V jeho dolním, volném okraji probíhá vena umbilicalis. Dorzální část ventrálního mezenteria (mesogastrium ventrale) je základ pro pars hepatogastrica a pars hepatoduodenalis omentis minoris (u dospělého označované jako ligamentum hepatoduodenale a lig. hepatogastricum).

Rotace duodenální kličky, ale i rozdílné rychlosti růstu, vedou k přemístění ústí ductus choledochus z původní ventrální stěny duodena do dorzální, při čemž ductus choledochus probíhá za duodenum. Podobně se změní i poloha základů pankreatu a jejich vývodů. Dorzální základ pankreatu se posune vlevo, ventrální základ pankreatu se přesune dozadu a vlevo. Výsledná poloha je dorzálněji uložený ventrální základ pankreatu a o něco výše a ventrálněji položený základ dorzální. Oba základy splynou. Ventrální pankreas pak tvoří převážnou část hlavy pankreatu a dorzální pankreas malou, ventrální část hlavy, tělo a ocas pankreatu. Podobně jako tkáně základů pankreatu splynou i jejich vývodové stromy. Hlavní pankreatický vývod (ductus pancreaticus, [seu Wirsungi]) je tvořen vývodem ventrálního základu pankreatu, na který se napojuje i vývodový strom distální části dorzálního základu pankreatu. Proximální část vývodu dorzálního základu pankreatu buď obliteruje nebo vytvoří (asi v 10%) ductus pancreaticus accessorius [seu Santorini], ústící do duodena obvykle na **papilla duodeni minor**. Hlavní pankreatický vývod ústí do duodena, společně s ductus choledochus, na **papilla duodeni major**.

Rychlý růst do délky středního střeva nejprve vytvoří pupeční střešní kličku, která rotuje a osu rotace tvoří a. mesenterica superior. V první fázi rotuje střešní klička proti směru pohybu hodinových ručiček o 90°. Bývalá kraniální část kličky roste rychleji a vytvoří četné další sekundární střešní kličky.

Přibližně koncem 3. měsíce se počínají střešní kličky retrahovat do břišní dutiny z fyziologické umbilikální hernie. Faktory umožňující tuto repozici nejsou známy, existují však názory, že ji umožňuje: a) regrese objemných mezonefros, b) relativně zpomalený růst jater a c) zvětšení abdominální dutiny. Při repozici, jako první, jsou do břišní dutiny vtaženy kličky jejunu, které zaujmají pak levou část dutiny břišní, jako poslední se vrací základ pro caecum. Navracející se části střeva se v břišní dutině ukládají od levé strany postupně doprava. Caecum po repozici je umístěno v pravém horním kvadrantu (pod pravým lalokem jater). Dalším růstem sestupuje do pravé jámy kyčelní a z distálního základu slepého střeva se vychlipuje úzký divertikul jako základ pro červovitý přívěsek (appendix vermiformis). Během repozice střešních kliček dochází tedy k druhé fázi rotace střev, opět proti směru hodinových ručiček, tentokrát o 180° (celkem v obou fázích rotace o 270°).

20.1.5. Vrozené vady

Atrézie jícnu a esofagotracheální píštěl jsou vrozené vady vyskytující se nejčastěji společně. Proximální část jícnu je slepá, distální komunikuje s tracheou úzkým kanálkem, těsně nad bifurkací trachey. Někdy jsou oba konce jícnu slepé, distální konec jícnu je spojen s tracheou jen vazivovým provazcem. Řidčeji i proximální i distální úsek jícnu komunikuje s tracheou.

Během vývoje jícnu dochází k přechodné proliferaci epitelových buněk, které obliterují lumen. Po krátké době, dehiscenci epitelových buněk se lumen rekanalizuje. Pokud k této rekanalizaci nedojde, je část jícnu atretická. Druhou možnou poruchou je chybné utváření esofagotracheálního septa.

Nejčastější vrozenou vadou žaludku je **stenoza pyloru**. Vzniká hypertofií svaloviny pyloru (hlavně svaloviny cirkulární), lumen pyloru je velmi úzký a zabraňuje průchodu potravy. Tento defekt má za následek těžké zvracení. Podstatně řidší je **atrézie pyloru**.

Atrézie žlučového měchýře a žlučovodu.

Zpočátku se žlučník zakládá jako dutý orgán, ale proliferací epitelové výstelky se dočasně stává neluminizovaným útvarem. Za normálních podmínek dehiscence epitelových buněk, po nějaké době, umožní rekanalizaci. Pokud nedojde k rekanalizaci, žlučový měchýř je atretický a dále se nevyvíjí. Proliferace epitelu, s následnou rekanalizací, probíhá i u žlučovodů (jak extra-, tak intrahepatálních). Nedojde-li k rekanalizaci, jsou žlučovody, resp. některý jejich úsek, atretické. Proximálně od atrézie jsou žlučové cesty rozšířené. Byly popsány i případy zdvojení nebo částečného rozdělení, případně divertikula žlučového měchýře.

Pancreas annulatus

Jak bylo uvedeno, ventrální pankreas se zakládá jako párová výchlipka. Za normálních podmínek dochází k splynutí těchto částí a přesunu (rotaci) tak, že se jednotný ventrální pankreas nalézá kaudálněji za dorzálním základem pankreatu. Někdy však obě části ventrálního pankreatu nesplynou. Prvá část se sice přesunuje běžným způsobem, ale levá část migruje obráceně. Duodenum je pak obklopeno pankreatickou tkání, která je může utisknout a vést i k jeho úplnému uzávěru (obstrukci).

Heterotopie pankreatické tkáně

Pankreatickou tkáň je někdy možné nalézt i na jiných místech než normálně. Oblast možného výskytu je od konce jícnu až po vrchol primární střevní kličky. Nejčastěji bývá heterotopická tkáň lokalizována v žaludeční sliznici a Meckelově divertikulu.

Vrozené vady střev

jsou proti předcházejícím častější. Většinou jsou vyvolány abnormální rotací a fixací středního střeva nebo jeho prolapsem, případně zúžením či atresii.

Diverticulum Meckeli se vyskytuje u 2-4% populace jako malá část perzistujícího ductus vitellinus. U dospělého člověka se nalézá 40-60 cm od ileocaekální chlopně proti úponu mezenteria a obvykle nevyvolává žádné příznaky. Přítomnost heterotopické tkáně pankreatu nebo žaludeční sliznice, může podmínit zvrhodování, krvácení nebo i perforaci.

Fistula umbilicalis je vrozená vada, kdy ductus omphaloentericus zůstal průchodný v celé délce a tvoří komunikaci mezi pupkem a střevem. Střevní obsah se může objevovat na pupku.

Jindy jsou konce ductus omphaloentericus obliterovány a přeměněny ve vazivové pruhy, ale ve střední části je vytvořena objemná cysta, tzv. cysta vitellina či enterocystoma. Tato anomálie někdy vyvolá strangulaci (uskřinutí) nebo volvulus (zauzlení) střev.

Omphalokele

vzniká tak, že se střevní kličky nereponují do dutiny břišní a zůstávají v extraembryonálním coelomu pupečního provazce. Kýlní vak je kryt pouze amniem a při porodu může vytvořit velké zduření v pupečnicku.

Hernia umbilicalis congenitalis

U této vývojové vady není v okolí pupku vytvořena ani svalová vrstva, ani kůže. Povrch je kryt peritoneem a amniem. Střeva se sice reponují do břišní dutiny, ale ve fetálním období opět vyhřeznou. V nejtěžších případech vyhřeznou mimo abdominální dutinu vedle střev i játra. Tato vada je často provázena i anomáliemi urogenitálního systému.

Abnormální rotace střevních kliček

Ačkoliv při normální rotaci se střevní kličky otočí celkem o 270° proti směru hodinových ručiček, někdy dojde k rotaci jen o 90°. V takovém případě, jako prvá část střeva, je reponováno tračník a slepé střevo (opět k levé straně dutiny břišní) a ostatní části střev se vtahují více doprava. Celé tlusté střevo je tedy uloženo vlevo a z toho vychází i název této vady - colon sinistrum, která však nejčastěji nevyvolává žádné obtíže.

Jiným případem je obrácená rotace střevních kliček, kdy pupeční střevní klička rotuje v první fázi rovněž o 90°, ale ve směru hodinových ručiček. Při této vadě colon transversum probíhá za duodenem a za a. mesenterica superior. Hlavní nebezpečí všech abnormálních rotací spočívá v tom, že mohou ohnutím cév vyvolat uzávěry krevního zásobení.

Zdvojení zažívací trubice

I když se zdvojení může objevit kdekoli v celé délce zažívací trubice, nejčastější výskyt je v oblasti ilea, kde se mohou objevit různě velká trubicovitá nebo cystická zdvojení. Příčinou této anomálie je to, že na přechodnou dobu se lumen trávicí trubice uzavře epitelem a při následné rekanalizaci vznikající dutinky se nespojí v souvislý kanál.

Atrézie a stenóza střev

Atrézie a stenóza střev se rovněž může objevit kdekoli v rozsahu středního střeva, nejčastěji se však vyskytuje v oblasti duodena. Při atrézii je lumen střeva uzavřeno tenkou přepážkou. Při stenóze je lumen silně zúženo, nad stenózou je pak dilatováno. Mechanismus vzniku obou vad spočívá opět v nedokonale rekanalizaci střevního lumina.

Neperforovaný anus

V jednoduchých případech anální kanál končí slepě u anální membrány, tvořící přepážku mezi endo- a ektodermální částí análního kanálu.

Ve většině vývojových vad této oblasti se na utváření vady účastní abnormální vývoj urorektálního septa.

Rektální píštěle

jsou často spojeny s neperforováním anální membrány a mohou ústít na perineu, do močového měchýře, uretry či u žen do vagíny.

20.2. Všeobecná stavba trávicí trubice

Trávicí trubice, počínaje jícnem a konče rektumem, má v zásadě stejné stavební schéma: skládá se ze čtyř vrstev, které v jednotlivých úsecích jeví individuální charakteristické znaky. Jsou to:

- 1) sliznice - **tunica mucosa**,
- 2) podslizniční vazivo - **tela submucosa**,
- 3) zevní svalovina - **tunica muscularis externa** a
- 4) adventicie nebo serosa - **tunica adventitia** či **tunica serosa**.

20.2.1. Tunica mucosa

- je tvořena třemi vrstvami:

- a) epitelem - **lamina epithelialis**,
- b) slizničním vazivem - **lamina propria mucosae** a
- c) slizniční svalovinou - **lamina muscularis mucosae**.

20.2.1.1. Epitel - lamina epithelialis

tvorí souvislou výstelku trávicí trubice. Jednak tvoří bariéru mezi zevním prostředím (t.j. obsahem lumina trávicí trubice) a organismem, jednak se funkčně podílí buď na mechanickém či chemickém zpracovávání nebo na resorpci živin, případně na obou procesech. Funkce bariéry je velmi důležitá, neboť obsah trávicí trubice často chová škodlivé látky. Charakter epitelu v jednotlivých úsecích je přizpůsoben funkčnímu poslání, jak bude rozvedeno v detailním popisu jednotlivých úseků.

20.2.1.2. Slizniční vazivo - lamina propria mucosae

je tvořeno různě mohutnou vrstvou řídkého vaziva, na jehož stavbě se podílejí vazivové buňky a jemná kolagenní a retikulární vlákna. Najdeme zde i buňky hladkého svalu, které jsou odštěpeny z lamina muscularis mucosae. Toto vazivo nese cévy a nervová vlákna. Její mohutnost závisí opět na oddílu trávicí trubice, resp. na mohutnosti žlázek, které obklopuje.

Krevní cévy jsou jednak typu arteriol, venul a hlavně bohaté kapiláry, které zabezpečují přívod živin a kyslíku nejen pro tuto vazivovou vrstvičku, ale i pro epitelový kryt. Zabezpečují také odvod resorbovaných živin a to ve spolupráci se systémem lymfatických kapilár. Nervová vlákna zde vytvářejí bohaté pleteně, inervující hlavně stěnu cév a podílející se i na zvyšování a snižování případné sekrece epitelových buněk (žlázek). V této souvislosti byla popsána jemná nervová vlákna končící až mezi epitelovými buňkami, ale v ultra-

strukturálním obraze nebyla dosud dokumentována. Lamina propria mucosae v různých oddílech zaživací trubice chová také velmi variabilní množství lymfoidní tkáně. V některých úsecích jsou to jen lymfoidní infiltrace, jinde jsou to solitární lymfatické folikuly, místy však se objevují i větší nakupení lymfatické tkáně, které z lamina propria pronikají přes muscularis mucosae až do tela submucosa.

Lymfatická tkáň vytváří v trávicí trubici druhou bariéru proti zevnímu prostředí. Toto zevní prostředí (obsah trubice) chová, mimo jiné, i četné bakterie a různé makromolekulární látky a lymfatická tkáň vytváří imunologickou ochranu. Lokálně vytvořená infiltrace (hlavně ve střevě) chová četné makrofágy, plazmatické buňky a eozinofilní leukocyty.

Solitární lymfatické folikuly (folliculi lymphatici solitarii) jsou roztroušeny téměř po celé délce zaživací trubice, zatímco větší nakupení, tvořené nezřídka i padesáti takovými folikuly - **folliculi lymphatici aggregati**, nazývané dříve též **Peyerovy plaky** - jsou v zásadě omezeny pouze na tenké střevo a na červovitý přívěsek - appendix (processus vermiformis).

20.2.1.3. Slizniční svalovina - lamina muscularis mucosae

Třetí a poslední vrstvu sliznice. Na její stavbě se podílejí téměř jen buňky hladkého svalu (a nepatrné množství vaziva). I když je tato lamina velmi tenká, je obvykle rozdělena do dvou

*tunica (l) - spodní šat
tela (l) - tkanina, látka*

vrstviček: vnitřní, kde snopce buněk hladkého svalu probíhají cirkulárně a zevní, kde jejich průběh je longitudinální. (Dopřavdy, téměř nikde neprobíhají snopce buněk hladkého svalu cirkulárně, či longitudinálně, ale tvoří šroubovici, která jednou má malé, podruhé velké "stoupání závitů".)

20.2.2. Podslizniční vazivo - tela submucosa

Druhá hlavní vrstva trávicí trubice. Je tvořena opět vazivem, které je méně bohaté na buňky než lamina propria mucosae. V tomto vazivu se větvi větší cévy, jejichž slabší větve pronikají přes lamina muscularis do lamina propria mucosae. Vedle krevních cév, jsou zde též bohatě pleteně cév lymfatických, které vytvářejí četné anastomozy. V některých úsecích trávicí trubice pronikají do podslizničního vaziva již výše uvedené Peyerovy plaky (větší nahromadění lymfatických folikulů), a to hlavně v ileu a apendixu, méně často v duodenu a jejunu. Ve dvou oddílech trávicí trubice do podslizničního vaziva rovněž pronikají z lamina propria mucosae žlázy: je to počáteční část duodena (až k papilla duodeni major) a počátek a konec jícnu. Konečně se v tela submucosa rozprostírají bohaté nervové pleteně, včetně drobných parasympatických ganglií - **plexus [nervorum] submucosus (Meissneri)**. Nervové buňky podílející se na stavbě těchto ganglií mají četné dendrity, jsou obklopeny satelitovými buňkami a jejich nervová vlákna jsou myelinizovaná.

plexus (l) - nervový svazek, pleteně

20.2.3. Tunica muscularis (externa) - zevní svalová vrstva.

Třetí hlavní vrstva trávicí trubice je tvořena svalovinou, je to podobně jako lamina muscularis mucosae je i tato svalová část stěny tvořena dvěma vrstvami, na sebe poměrně těsně naléhajícími. Vnitřní je opět orientována cirkulárně (ale stoupá spirálně), zevní longitudinálně. V převážné části rozsahu trávicí trubice se na jejich stavbě podílí hladká svalovina. Pouze v horní třetině jícnu a z části v jeho střední třetině je hladké svalstvo nahrazeno snopci příčně pruhovaného svalu. Na tlustém střevu je podélně orientovaná vrstva hladkého svalstva podstatně redukována; dobře je vytvořena jen ve třech, od sebe rovnoměrně na obvodu střeva vzdálených pruzích, které probíhají longitudinálně. Nazýváme je **taeniae coli**. Mezi nimi je vrstva longitudinálně orientované svaloviny silně redukována, místy prakticky chybí. Mezi cirkulárně a longitudinálně probíhajícími vrstvami svaloviny jsou uloženy nervové pleteně a vegetativní nervová ganglia - **plexus [nervorum] myentericus (Auerbach)**. Tento plexus má obdobnou stavbu jako plexus submucosus (Meissneri), je však mohutnější. Svou činností ovlivňuje hlavně aktivitu svalstva a cév. Vedle této parasympatické inervace se na inervaci trávicí trubice podílejí i nervová vlákna sympatiky. Jejich ganglia však leží mimo zažívací trubici.

taenia (l) - stuha

20.2.4. Tunica serosa a tunica adventicia

Čtvrtou a nejzevnější vrstvu tvoří na převážné části trávicí trubice seróza - **tunica serosa**, na menší části - hlavně na jícnu a u konečné části tlustého střeva (část recta a anus) adventicie - **tunica adventicia**. Tyto vrstvy jsou tvořeny řídkým vazivem s četnými vazivovými buňkami, jemnými vlákny kolagenními, retikulárními a elastickými.

Hlavní rozdíl mezi serózou a adventicií spočívá v tom, že seróza tvoří jen tenký vazivový povlak na orgánech uložených v peritoneální dutině a na zevní ploše je kryta tenkým, jednovrstevným, dlaždicovým epitelem - **mezotelem**, zatímco adventicie připojuje orgány, které obklopuje, k dalším tkáním dutiny hrudní a dna pánevního.

20.3. Specifické rozdíly ve stavbě úseků zažívací trubice

20.3.1. Jícen - Esophagus

Stavba jícnu plně odpovídá výše uvedenému obecnému schématu (H.Obr.209). Lamina epithelialis je tvořena vícevrstevným dlaždicovým epitelem nerohovějícím, tedy stejným typem, jaký vystýlá dutinu ústní a hltan. Vrstva epitelu je poměrně mohutná, dosahuje tloušťky až 300 µm. Epitel naléhá na bazální membránu, pod níž se nalézá tunica propria mucosae. Ta vysílá proti epitelu krátké prstovité výběžky, které napomáhají pevnějšímu spojení epitelu s lamina propria. Na samém počátku jícnu, a před jeho vyústěním do žaludku, jsou do lamina propria mucosae vloženy esofageální slizniční žlázy (glandulae esophageae propriae). Jsou to rozvětvené tubulární žlázy mucinózního charakteru. Od většiny mucinózních žláz se odchyľují barvitelností - nebarví se metachromaticky.

*oiso (ř) - ponesu
phagein (ř) - jíst, žrát*

Lamina muscularis mucosae se od běžného stavebního schématu liší tím, že je tvořena jen jednou vrstvou podélně (šroubovitě) orientované hladké svaloviny. Na přechodu hltnanu do jícnu, asi v úrovni krikoidní chrupavky, navazuje na elastickou vrstvu stěny faryngu.

Tela submucosa rovněž chová sporadické esofageální žlázy. Jsou typicky mucinózní. Jejich vývody procházejí přes muscularis mucosae, lamina propria mucosae a epitel. Větší vývody jsou vystlány vícevrstevným dlaždicovým epitelem.

Tunica muscularis externa je v nejhořejší třetině jícnu tvořena typickým příčně pruhovaným svalstvem. Ve střední třetině postupně ubývá příčně pruhovaného svalstva, které je nahrazováno svalstvem hladkým, které pak výlučně tvoří tunica muscularis externa v dolní třetině jícnu.

Ve čtvrté vrstvě je převážná část jícnu obalena adventicií, jen krátký úsek, po prostupu bráničí do dutiny peritoneální, je kryt serózou.

ventriculus(l)-žaludek
gaster (ř)- žaludek
fundus (l) - dno

20.3.2. Žaludek - Ventriculus

Podle stavby a funkce (hlavně sliznice) můžeme žaludek rozdělit na tři oddíly: Česlo - **cardia**, tělo - **fundus** a vrátník - **pylorus**.

V části nazývané **cardia** dochází k záměně vícevrstevného dlaždicového nerohovějícího epitelu za epitel jednovrstevný cylindrický. Tento přechod je ostrý. Zatímco vícevrstevný dlaždicový nerohovějící epitel kryje celkem hladký povrch, v rozsahu celého žaludku, jednovrstevný cylindrický epitel pokrývá členitý povrch, který je rozbrázděný četnými žaludečními jamkami (**foveolae gastricae**), do nichž ústí žaludeční žlázy (**glandulae gastricae**).

Jednovrstevný cylindrický epitel v celém žaludku je velmi vysoký (20-40 μm) a jeho buňky secernují hlen (H Obr. 211.) Jádra těchto epitelových buněk jsou oválná až kulovitá a zpravidla leží v dolní třetině buňky. Nad jádrem je uložen objemný Golgiho komplex a přibližně horní polovinu buňky vyplňují četná mukoidní granula. Každé granulum je obklopeno obalovou membránou a jeho dřev chová glykoprotein. Granula mají nejčastěji eliptický nebo ovoidní tvar. Při běžném barvení, ve světelném mikroskopu, však místo granulární apikální části těchto buněk pozorujeme pouze pěnivou nebo voštinovitou cytoplazmu - granula nejsou zbarvena. Je možné je obarvit mucikarmínem nebo PAS-reakcí.

V česlu žaludeční jamky zasahují asi do jedné třetiny tloušťky sliznice. Zbývající část tunica propria mucosae chová žlázy - **glandulae cardiacae**. Jsou to mírně větvené tubulózní žlázy, v bazálních částech někdy rozšířené, ústící do žaludečních jamek. Jejich epitelové buňky rovněž tvoří hlenovitý sekret a mukoidní granula nejsou tak četná jako v epitelu kryjícím povrch a vystylajícím žaludeční jamky. Část žaludku, kde jsou vytvořeny žlázy česla je poměrně úzká, jen asi 1-4 cm široká.

Největší část vnitřního povrchu žaludku - **fundus** - chová do tunica propria mucosae zanořené vlastní žlázy žaludeční - **glandulae gastricae propriae**. Jsou to opět mírně rozvětvené tubulózní žlázy, které v počtu 2-7 ústí do žaludečních jamek. Na těchto žaludečních žlázkách můžeme odlišit 3 úseky:

1) **krček (isthmus glandulae)**, který je zúžený a vyúsťuje do žaludeční jamky, 2) **tělo žlázy**, které je tvořeno dlouhým, poměrně přímým tubulem a 3) **dno žlázy**, kde lumen bývá lehce rozšířené.

Na tvorbě výstelky těchto žlázek se podílejí hlavně 4 typy buněk: 1) **buňky krčku**, 2) **buňky krycí**, nazývané též **parietální**, 3) **buňky hlavní** nebo-li **pepsinogenní** a 4) **buňky endokrinní**. Vedle těchto čtyř typů se v oblasti krčků nalézají též buňky indiferentní.

Buňky krčku jsou kubické až nízce cylindrické. Nalézají se téměř výlučně v oblasti krčku žaludečních žlázek. Tvoří rovněž hlenovitou substanci a jejich stavba se značně podobá buňkám žlázek česla. Chovají však více granulárního ER (jsou bazofilnější) a jejich granula v elektronmikroskopickém obraze jsou méně temná a kulatější.

V oblasti krčku vlastních žaludečních žlázek se ještě nalézají dva další typy buněk. Jsou to jednak **indiferentní buňky**, jednak **buňky krycí**.

Indiferentní buňky jsou rovněž kubické až nízce cylindrické, na rozdíl od buněk krčku chovají jen sporadická nebo žádná mukoidní granula. Vyznačují se četnými mitosami. Většina z nich postupně putuje z krčkové oblasti směrem k povrchu sliznice, neboť epitelové buňky povrchu a žaludečních jamek žijí jen asi 3-7 dní a tyto indiferentní buňky se **postupně diferencují a nahrazují** odumírající buňky. Podstatně méně jich putuje do žlázek žaludečních, kde se z nich diferencují různé typy buněk. Zde je totiž životní cyklus buněk podstatně delší než u povrchového epitelu.

fovea (l) - jáma

V oblasti krčku se ještě místy vyskytují buňky krycí neboli parietální. Tento typ buněk, spolu s buňkami hlavními (pepsinogenními) tvoří nejčetnější typy buněk vlastních žaludečních žlázek (H obr. 213.).

Krycí buňky secernují ionty kyseliny chlorovodíkové. Jsou to velmi objemné buňky (20-35 µm v průměru), pyramidovitého či ovoidního tvaru. Ve žlázkách zaujímají spíše periferní polohu (prominují často svými bázemi do tunica propria mucosae) a apexy nedosahují k lumen žlásky. Při běžném barvení hematoxylin-eozinem se zbarví ostře červeně. Krycí buňky nezřídka chovají dvě jádra. Již ve světelném mikroskopu byl popsán v těchto buňkách systém intracelulárních kanálků (canaliculi secretorii intracellulares). Elektronmikroskopické nálezy prokázaly reálnou existenci těchto kanálků jako širokých, vchlípených tubulů, ústících na apexu buňky. Stěna těchto tubulů vybíhá v četné mikrokly, které dále zvětšují sekreční povrch buňky. Po sekrečním impulzu se tyto kanálky zvětšují a vytvoří více mikrokly. Na těchto pochodech se účastní i aktinová mikrofilamenta, nalézající se mezi těmito intracelulárními kanálky.

Cytoplazma krycích buněk je velmi bohatá na velké mitochondrie s četnými kristami, neboť pochod sekrece iontů HCl - jejich aktivní transport přes buněčnou membránu - je energeticky velmi náročný.

Golgiho aparát je malý.

U člověka parietální buňky secernují také "intrinsic factor", glykoprotein, který se dychtivě váže s vitamínem B₁₂. S tímto vitamínem vytváří v dutině žaludeční (v trávenině) komplex, který je pak resorbován v ileu. (Tím je vysvětlen i vznik perniciozní [zhoubné] anémie při nedostatečné funkci krycích buněk). Sekreční podněty krycím buňkám zprostředkují jednak cholinergní nervová zakončení, jednak histamin a gastrin. Proti těmto sekrečním impulzům údajně může působit somatostatín. Od jeho producentů - D-buněk - vycházejí výběžky s knoflíkovitými rozšířeními a tyto byly pozorovány až u krycích buněk (parakrinní sekrece).

Druhým typem buněk ve žlázkách žaludečních jsou **hlavní buňky**. V tělech a bazálních úsecích žlázek jsou četnější než krycí buňky. Hlavní buňky patří k charakteristickým, proteiny syntetizujícím a secernujícím buňkám. Při běžném barvení hematoxylin-eozinem se přibarvují bazicky, hlavně v bazálních úsecích buněk. Je to podmíněno přítomností bohatě vytvořeného granulárního ER. V apikálním úseku cytoplazmy jsou stádná granula chovající pepsinogen. Po vypuzení granul, v kyselém prostředí v žaludku, se pepsinogen mění na pepsin, který je proteolytickým enzymem. U člověka hlavní buňky vedle pepsinogenu produkují též lipázu.

Endokrinní buňky žaludečních žlázek jsou A-, D-, D₁ a EC buňky a jejich charakteristiky jsou uvedeny v oddílu "Endokrinní buňky zažívací trubice" (Kap. 18. Endokrinní systém str. 147).

Třetí oddíl žaludku - **pylorus** - se svou stavbou podobá více kardinii než fundu žaludku. Žaludeční jamky jsou v tomto úseku velmi hluboké. Do nich ústí pylorické žlásky, velmi podobné žlázkám kardinie (proti kterým je obrácený poměr hloubka jamky:hloubka žlázek). Žlásky vylučují mucinózní sekret. Jejich zcela typické mucinózní buňky mají oploštělá jádra při bazálním pólu. Sporadicky, vedle již výše uvedených endokrinních buněk, se v této části žaludku ještě nalézají G a PP buňky.

Lamina muscularis mucosae, proti jícnu, je ve stěně žaludku tvořena dvěma vrstvami hladkého svalstva (vnitřní cirkulární, zevní longitudinální). Z vnitřní vrstvy se často odštěpují snopce zasahující do tunica propria mucosae při rozhraní mezi žaludečními jamkami.

Tunica muscularis externa v žaludku má (proti stavebnímu schématu) zpravidla tři vrstvy. Třetí (atypická) vrstva je hned pod tela submucosa - podslizničním vazivem. Nejmhutněji je vytvořena v úseku kardinie, kde tvoří smyčku a odtud se šikmo rozbíhá po stěně žaludku. Zpravidla nedosahuje k pyloru. Pod ní se nalézající střední, cirkulární vrstva je v oblasti pyloru zesílena a tvoří zde kruhový svěrač. Nejzevnější vrstva bývá často zeslabena a je dobře vytvořena jen na obou kurvaturách žaludku.

20.3.3. Tenké střevo - *Intestinum tenue*

Funkcí tenkého střeva je další trávení již natrávené potravy, která přichází z žaludku a resorbce živin. Je cca 5 m dlouhé a k plnění funkce je jeho sliznice velmi dobře přizpůsobena. Tenké střevo je možné rozdělit do tří úseků: Duodenum, jejunum a ileum, ale většina charakteristických znaků je shodná.

Sliznice - **tunica mucosa** - je pro resorpční funkci přizpůsobena podstatným zvětšením povrchu. Asi od poloviny duodena (od papilla Vateri - vyústění žlučovodu a pankreatického vývodu) až ku konci ilea, sliznice vybíhá v příčné řasy - **plicae circulares** (Kerckringi) (H obr.216.). Tyto řasy jsou nejčastěji poloměsíčitě nebo spirálovité, mohou se i větvit. V ileu jsou málo vytvořené. Výsledný vliv tohoto uspořádání je asi trojnásobné zvětšení povrchu střeva.

Sliznice tvoří další jemnější výběžky. Na jejich stavbě se již podílejí jen tunica propria mucosae a epitel - jsou to tzv. klky - **villi intestinales** (H obr. 217.). Jsou to štíhlé listovité až prstovité výběžky, jen asi 0,5 - 1,5 mm dlouhé. Listovité klky bývají přítomny v duodenu a i v jejunu,

herba (l) - bylina
caro (g. carnis) (l) - maso
voru (l) - žeru, polykám

prstovitými se stávají hlavně v ileu. Aborálním směrem se jejich výška snižuje. (Mění se také dle typické potravy - u býložravců [herbivora] jsou nižší, u masožravců - [carnivora] vyšší). Přítomnost klků zvětšuje střešní povrch dále asi 10x. Další podstatné zvětšení resorpčního povrchu střeva podmiňuje přítomnost tzv. žíhané kutikuly na resorpčních buňkách - **enterocytech**. Žíhaná kutikula představuje vlastně hustě uspořádané mikrokilky - cylindrické výběžky, asi 0,1 μm v průměru a asi 1 μm vysoké. Zvětšení resorpčního povrchu mikrokilky je největší, bývá udáváno jako 20x.

Jak bylo již výše uvedeno, sliznice pokrývá řasy a epitel s lamina propria mucosae tvoří klky. Avšak mezi klky se do lamina propria mucosae zanořují krátké, přímé tubulózní žlázy - **Lieberkühnovy krypty (cryptae intestinales)**.

Jednovrstevný cylindrický epitel pokrývá jak klky, tak vystýlá i žlázy. Vzhledem k jiné funkci tenkého střeva než žaludku, zde nalézáme i jiné typy epitelových buněk.

V prvé řadě jsou to opět nediferencované epitelové buňky, dále enterocyty - buňky resorpční, buňky pohárkové, na dně (Lieberkühnových) krypt buňky Panethovy, různé typy endokrinních buněk a v posledních letech bývají též uváděny M-buňky.

Indiferentní buňky jsou uloženy v dolní části (Lieberkühnových) střevních krypt. Zde také zastihneme nejčastější mitozy. Buňky se zde dělí a diferencují. Většina se mění na enterocyty, méně na buňky pohárkové, Panethovy, případně na různé typy buněk endokrinních. Diferencované buňky se posunují nahoru z Lieberkühnových krypt a po povrchu klků apikálním směrem, aby nahradily odumírající buňky střevního epitelu. Perioda náhrady epitelových buněk tenkého střeva je udávána na asi 3-6 dní. Jen malá část, hlavně Panethovy buňky, sestupuje na dno krypty.

Enterocyty - resorpční buňky - jsou vysoké cylindrické epitelové buňky cca 25 μm vysoké a 8-10 μm v průměru. Chovají oválné jádro v dolní polovině buňky. Apikální membrána vytváří žíhanou kutikulu, která jednak podstatně zvětšuje resorpční povrch, jednak chová enzymy štěpící disacharidy na snadněji resorbovatelné monosacharidy. Zevní povrch mikrokilků je kryt tenkou vrstvičkou jemně vláknité substance, nazývané **glykokalyx**. Tato substance je PAS-pozitivní glykoprotein. Uvnitř každého mikrokilku je shluk mikrofilament chovajících aktin. Mikrofilamenta jsou jednak vzájemně propojena, jednak jsou spojena s membránou mikrokilku dalšími proteiny. Bazální konce těchto mikrofilament končí v plst'ovitě uspořádané vrstvičce mikrofilament v apikální části enterocytu. Laterální membrány buněk, při apikálním pólu, mají velmi dobře vyvinuté zonulae occludentes, adhaerentes, dezmosomy a nexy. Spíše v dolních laterálních částech vytvářejí membrány četné interdigitace se sousedními buňkami. Neapikálnější zóna cytoplazmy je protkána mikro- a intermediárními filamenti (viz též v Kap. 2. Cytologie oddíl 2.2.2.1. "membrána" na straně 17.

Hlavní úloha enterocytů je zajištění resorpce živin z tráveniny. Aminokyseliny a monosacharidy jsou aktivně resorbovány a transportovány, bez viditelného morfologického korelátu. Resorpce tuků, která se odehrává převážně v duodenu a počáteční části jejunu, za účasti žluči a pankreatické lipázy, má poněkud odchýlný průběh. Tuky jsou v trávenině rozloženy na glycerin a mastné kyseliny. Tyto složky jsou rovněž resorbovány, jejich vstup do buňky je však pasivní. V cytoplazmě vstupují do hladkého ER, kde dochází k resyntéze a drobné tukové kapky (0,2 - 1 μm) jsou obaleny lipoproteinem. Tyto kapky, nazývané též chylomikrony, vstupují do Golgiho aparátu a postupně putují k laterálním stěnám enterocytů, kde pochodem obdobným exocytóze, jsou vyloučeny do laterálního intercelulárního prostoru. Těmito, často rozšířenými štěrbinami, se dostávají až do řídkého vaziva lamina propria mucosae a zde převážně do lymfatických cest.

Mezi resorpční buňky jsou vloženy **buňky pohárkové**. Jejich množství se v tenkém střevě zvyšuje aborálním směrem. Tvar pohárkových buněk je velmi charakteristický. Rozšířená apikální část chová zrna mucinogenní, do zúžené nožky je směřováno zpravidla trojúhelníkovité jádro a další organely. Tyto buňky produkují kyselý glykoprotein (mucin), který je vylučován na apikálním pólu buňky a povléká celý střevní povrch. Produkt pohárkových buněk je PAS-pozitivní a barví se též intenzivně metachromaticky.

Panethovy buňky (enterocyti acidophili) jsou charakteristické pro báze Lieberkühnových krypt (nevyskytují se u herbivor). Mají pyramidální tvar a celkovým charakterem patří mezi buňky zymogenní. Granula ležící v apikální části buňky jsou ostře oxifilní, zatímco bazální část buňky chová granulární ER a barví se tedy bazicky. Podle imunohistochemických studií vylučují Panethovy buňky lysozym, enzym, který tráví stěny bakterií a takto napomáhá regulovat střevní floru.

Mezi epitelovými buňkami střevní sliznice bylo imunohistochemickými metodami prokázáno nejméně 12 typů endokrinních buněk. Jsou to hlavně S, I, EC-buňky, dále G a D-buňky, jichž s průběhem tenkého střeva ubývá a konečně A-buňky, jichž naopak přibývá. Jejich charakteristiky jsou v oddílu 18. Endokrinní systém - kapitola 18.10 "Endokrinní buňky zaživací trubice".

Konečně, mezi epitelovými buňkami střevní sliznice, byly popsány, nad Payerovými plakami tzv. **M-buňky** (membranózní epitelové buňky), charakteristické přítomností četných jamek na

horním povrchu a invaginacemi na bazálních a laterálních stěnách, podmíněných lymfocyty. Tyto buňky mohou přijímat antigen a transportují jej ku hlouběji uložené lymfoidní tkáni.

Lamina propria mucosae tenkého střeva je tvořena řídkým vazivem s četnými krevními i lymfatickými kapilárami, nervovými vlákny a buňkami hladkého svalu, odštěpujícími se od lamina muscularis mucosae. Těsně pod epitelem se nalézají lymfoidní buňky produkující protilátky a makrofágy. Tyto buňky zde vytvářejí imunologickou bariéru.

Lamina propria mucosae tvoří vazivový podklad klků a právě v těchto místech se nalézají četné buňky hladkého svalu, které svým smršťováním napomáhají hlavně vyprazdňování lymfatických kapilár. (Opětovné "natažení" mikrokloků je způsobeno tlakem krve v cévním řečišti klků.)

Lamina muscularis mucosae nemá odchylky proti běžnému stavebnímu schématu.

Podslizniční vazivo, s výjimkou počátku duodena, je rovněž stavěno podle základního schématu. V počáteční části duodena, od vrátníku až po papilla duodeni major, jsou v podslizničním vazivu, ale i v tunica propria mucosae, uloženy **duodenální žlázy Brunnerovy (glandulae duodenales)** (H obr. 219.). Jsou to rozvětvené tuboalveolární žlázy mucinozního typu. Avšak granula jejich buněk jsou menší než u pohárkových buněk a jejich sekret se nebarví metachromaticky. Je dosti alkalický (pH 8, 1 - 9,3). Povléká povrch sliznice duodena, kde jsou pohárkové buňky relativně málo četné a napomáhá neutralizovat trávení- nu přicházející z žaludku. Imunohistochemicky byl rovněž do buněk Brunnerových žlázek lokalizován urogastron, polypeptid, který tlumí sekreci HCl z krycích buněk sliznice fundu žaludku.

Sporadicky v duodenu a jejunu, mnohem častěji v ileu, se v podslizničním vazivu vyskytují nakupeniny lymfatické tkáně, Peyerovy plaky.

Zevní svalová vrstva a serosa jsou stavěny podle základního schématu.

20.3.4. *Thusté střevo - Intestinum crassum*

crassus (l)- tlustý
caecus (l)- slepý
rectum (l)- přímo

Podobně jako u tenkého střeva, i na tlustém střevu můžeme odlišit několik úseků: v první řadě je to slepé střevo (**intestinum caecum**) s červovitým přívěskem (**appendix vermiformis**), tračník - (**colon**) a konečník (**intestinum rectum**), jehož sliznice v řiti (**canalis analis**) se mění na kůži. Sliznice tlustého střeva zcela postrádá nejen řasy, ale i klky (H obr.220). Epitel pokrývající povrch tlustého střeva je opět jednovrstevný, cylindrický. Tento epitel vystýlá i hustě rozložené Lieberkühnovy krypty, které jsou hlubší než v tenkém střevě a jejichž hloubka se směrem ku konečníku zvětšuje. Epitel vystýlající krypty je tvořen enterocyty a velmi četnými pohárkovými buňkami. Dále se zde nalézají různé typy endokrinních buněk. Panethovy buňky nejsou zpravidla vytvořené. Enterocyty v Lieberkühnových kryptách mají méně a kratších mikrokloků. Celý morfologický obraz odpovídá funkci tlustého střeva. Sliznice nevylučuje žádné další enzymy, na rozkládání zbytků cukrů a bílkovin se podílí fyziologická bakteriální flóra.

Hlavní činností sliznice tlustého střeva je resorpce vody a tvorba hleny. Zpětná resorpce vody je ovšem pochopitelně pasivní, aktivní je vstřebávání sodíkových iontů, které doprovází voda. Těmito pochody je objem stolice redukován na cca 1/2 až 1/4. Sliznice tlustého střeva vylučuje některé těžko rozpustné látky, jako je fosforečnan vápenatý, sole různých kovů a pod. Sekret pohárkových buněk povléká sliznici a tak usnadňuje posouvání obsahu tlustého střeva a současně povléká i bakterie.

Sliznice **konečníku** (rekta) je poněkud silnější než v tračníku. I hloubka krypt je větší, krypty jsou však řidší. V epitelu jsou rozestry četné enterochromafinní buňky. Rovněž množství lymfatických folikulů je větší než v ostatním tlustém střevu.

Při vyústění zažívací trubice, v konečném úseku, se mění vysoký jednovrstevný cylindrický epitel opět v epitel vícevrstevný dlaždicový a dále v typickou epidermis. Sliznice zde tvoří 6-10 podélných řas (columnae anales), mizí zde muscularis mucosae a v submukóze se objevují tenkostěnné konvoluty arteriál, s četnými arterio-venózními anastomózami. Vytváří se zde corpus cavernosum recti. V příkopech mezi columnae rectales je často vytvořen vrstevnatý cylindrický epitel, mezi jehož buňkami se vyskytují mucinózní buňky. Do těchto míst ústí (u člověka rudimentární) proktodeální mucinózní žlázy (dobře vytvořené např. u karnivor). Záměna převažujícího jednovrstevného cylindrického epitelu za epitel vícevrstevný dlaždicový probíhá na ostré linii. V první části je vícevrstevný dlaždicový epitel tenký a jeho hranice s lamina propria je poměrně hladká. Vyskytují se zde mazové žlázy, bez vztahu k vlasovým folikulům. Dále se epitel mění na typický vícevrstevný dlaždicový epitel rohovější. Jeho hranice na vazivo je silně zvlhčená a buňky epidermis se vyznačují vyšší pigmentací. V této zóně jsou již vytvořeny i charakteristické potní a apokrinální žlázy (glandulae circumanales) a mazové žlázy ve spojení s vlasy.

proctos (ř)- konečník

Stavba lamina propria a lamina muscularis mucosae nevykazuje žádné zvláštnosti, snad jen lamina propria je poněkud bohatší na lymfoidní buňky a lymfatické folikuly, což je pravděpodobně reakce na bohatou bakteriální flóru obsahu tlustého střeva.

Tela submucosa je relativně silnější, častý je zde výskyt velkých lymfatických folikulů, rozkládajících se jak v lamina propria mucosae tak v tela submucosa (a tedy pronikajících přes lamina muscularis mucosae).

Tunica muscularis externa má odchylnou stavbu (jak je uvedeno již ve všeobecném popisu stavby zaživací trubice). Zatímco vrstva cirkulárně uspořádané svaloviny je v tlustém střevu poměrně normálně, rovnoměrně vytvořena, podélně orientovaná vrstva v úseku *intestinum caecum* a *colon* je redukována do tří, asi 1 cm širokých pásů - taeniae coli. Mezi těmito podélnými pásy longitudinálně uspořádaná svalovina téměř chybí. Již makroskopicky je patrné, že utváření cirkulární vrstvy zevní svaloviny není zcela rovnoměrné. V uvedených oddílech tlustého střeva se vyskytují makroskopicky zřetelné cirkulární řasy - plicae semicirculares. Na rozdíl od podobných řas tenkého střeva, kde se na jejich stavbě účastní jen sliznice (včetně lamina muscularis mucosae), na stavbě těchto řas tlustého střeva se účastní i podslizniční vazivo a cirkulární vrstva zevní svaloviny. Mezi těmito řasami se stěna tlustého střeva vyklenuje - vytváří haustra (haustra coli).

V konečniku (*intestinum rectum*) je longitudinální vrstva zevní svaloviny opět rovnoměrně rozložena po obvodu. Cirkulární vrstva hladké svaloviny (okolo místa záměny epitelů) je mohutnější - vytváří **musculus sphincter ani internus** (který nepodléhá volní inervaci). Longitudinální vrstva zde končí a okolo jejích zbytků, se zevní strany, se přikládá další kruhový svěrač - **musculus sphincter ani externus**, tvořený příčně pruhovaným svalem a tedy inervovaný takovými nervovými vlákny, jež můžeme svou vůlí ovlivnit.

Největší část tlustého střeva je na zevním povrchu pokryta serózou, jen krátký úsek na rektu a anu je kryt adventicií. Vazivo serózy místy chová prstovité nakupeniny tukové tkáně - **appendices epiploicae**.

Ze slepého střeva (*intestinum caecum*) vyrůstá červovitý přívěsek - **appendix vermiformis** (H obr. 221.). Jeho průměr je asi 6 mm. Lumen je zpravidla úzké, nepravidelné. Do sliznice jsou zanořeny krypty, které jsou mělké a ne tak četné, jak je tomu v ostatním tlustém střevu. Ve výstelce krypt se vedle enterocytů a pohárkových buněk nezdědka vyskytují i Panethovy buňky.

Lamina propria mucosae chová četné, velké lymfatické folikuly, prorážející přes slabou, špatně vyvinutou lamina muscularis mucosae do tela submucosa.

Zevní svalovina má dobře vytvořené obě vrstvy (cirkulární i longitudinální), nejsou zde taeniae coli. Na zevním povrchu je červovitý přívěsek kryt serosou.

20.3.5. Imunitní bariéra

Zaživací trubice, počínaje dutinou ústní a konče konečником, ve svém obsahu chová četné bakterie, proti jejichž produktům se organismus chrání lokální imunitní obranou. Např. ve střevě jsou antigeny vychytávány M-buňkami a opět uvolněny (na druhé straně buňky) do lamina propria mucosae. Zde jsou subepitelově uloženými makrofágy opět zachyceny a předány intra- a sub-epitelově uloženým T-lymfocytům (snad prostřednictvím tzv. dendritických buněk). Stimulované T-lymfocyty uvolní imunoregulační faktory, které dále aktivují B-lymfocyty, které na tento popud migrují lymfatickými nebo krevními cestami do lymfatických uzlin (např. mezenterálních) a do sleziny. Po pomnožení a vyzrání se jako zralé B-lymfocyty krevním oběhem navrátí do lamina propria mucosae, kde se usadí a dozrají v plazmatické buňky. Drtivá většina jimi produkováných imunoglobulinů (Ig) v tlustém střevě patří do třídy IgA (asi 90 %), méně do třídy IgM (asi 6 %) a nejméně k IgG (asi 4 %). I v duodenu, jejunu a ileu největší část protilátek je třídy IgA (80-85 %) a následují IgM (asi 10-15 %) a konečně IgG (zbytek). Jinými orgány, kde ve spektru secernovaných protilátek připadá přes 80 % na třídu IgA je glandula parotis a glandula submandibularis (na IgM připadá okolo 4-6 %, na IgG 3-5 % a jsou zde i protilátky třídy IgD - 1-3 %).

V bazální a laterální plazmalemmě enterocytů a serózních buněk slinných žláz se nalézá integrální glykoprotein, označovaný jako "sekreční komponenta" ("secretory component" - SC, o mol. hm. asi 80.000). Sekreční komponenta, za přítomnosti J-fetězce (pravděpodobně též produkovaného plazmatickými buňkami) váže diméry IgA, případně pentaméry IgM a umožní jejich inkorporaci (endocytózou) do cytoplazmy enterocytu nebo serózní buňky slinných žláz. Transport cytoplazmou je velmi rychlý a existuje hypotéza, že "sekreční komponenta" chrání komplex s IgA před poškozením enzymy vlastních lyzozomů. Z apikální plasmalemmy dochází k uvolnění celého komplexu do sekreční dutiny, včetně uvolňované nadbytečné "sekreční komponenty". Pokud jsou orgánem secernovány též IgG, mohou ve většině případů, bez dalšího přenašeče, propustovat epitelovými buňkami do sekrečního lumina.

20.4. Dutina ústní a její orgány

Zaživací systém počíná **dutinou ústní**. Jejím úkolem je rozmělnění přijímané potravy a promíchání se slinou, která obsahuje některé trávicí enzymy a povlékne i sousto potravy, aby bylo snáze spolknuto.

Dutina ústní je ohraničena rty a tváří, je vybavena zuby, které potravu rozmělnují, jazykem, tvrdým a měkkým patrem a přechází do hltanu. Do dutiny ústní rovněž ústí, vedle drobných, i

velké slinné žlázy (které budou popsány ku konci kapitoly a kde bude uvedena i stavba slinných žláz).

20.4.1. Ret - Labium oris

labium (l)- ret
os (g.oris) (l)- ústa

je tvořen příčně pruhovaným svalem (musculus orbicularis oris), který je pokryt vazivem, na které nasedá vícevrstevný dlaždicový epitel.

pilus (l)- vlas, chlup

Na vícevrstevném dlaždicovém epitelu rtu můžeme rozlišit tři zóny (H Obr. 183.): Se zevní strany rtu je to **vícevrstevný dlaždicový epitel rohovějící** s vlasy (vousy) a k vlasovému aparátu náležejícími adnexy, tj. snopci hladkého svalu (m. arrector pili) a mazovou žlázkou a dále žlázkami potními. Na straně přivrácené do dutiny ústní je sliznice kryta opět **vícevrstevným dlaždicovým epitelem**, ale **nerohovějícím**. Na této straně, pod epitelem ve vazivu jsou uloženy drobné slinné žlázy (smíšené - seromucinózní). Na obou stranách rtu submukoza vytváří nízké vazivové papily, které vícevrstevný dlaždicový epitel kryje v silné vrstvě a nerovnosti, způsobené vazivovými papilami stačí zarovnat. Na přechodu mezi oběma uvedenými zónami se nalézá třetí - **přechodná zóna červeně rtu**. U dospělého jedince se vyznačuje vysokými vazivovými papilami, které vícevrstevný dlaždicový epitel stačí ještě překrýt, avšak kapilární řečiště z apexů těchto papil silně prosvítá a propůjčuje této zóně typické červené zbarvení.

pars (l)- část, kus
glabrus (l)- hladký
villus (l)- klk

U novorozence - v této oblasti červeně rtu - jsou vytvořeny dvě části: 1) zevní, s hladkým povrchem - **pars glabra** a 2) **pars villosa**. Tato druhá část chová vysoké vazivové papily, kryté si ce vícevrstevným dlaždicovým epitelem, který však nestačí tyto nerovnosti vyrovnat a tak tyto útvary připomínají nitkovité papily jazyka. Tato oblast umožňuje těsnější sevření rtů při sání.

20.4.2. Tvář - Bucca

bucca (l)- tvář, líc

se v mikroskopické stavbě shoduje se stavbou rtu - zevní strana je kryta kůží tenkého typu (s vlasy), vnitřní strana sliznicí (s vícevrstevným dlaždicovým epitelem) a podklad tvoří příčně pruhovaný sval, který je opět s obou stran kryt vrstvami vaziva.

20.4.3. Jazyk - Lingua

lingua (l)- jazyk, řeč

je důležitý orgán dutiny ústní. Spoluúčastní se na zpracovávání potravy a rovněž na tvorbě hlásek při výslovnosti.

septum (l)- ohrada,
přepážka

Základ jazyka tvoří snopce vláken příčně pruhovaného svalu vzájemně se křížící ve třech rovínách. Podélně, ve střední čáře, je ve svalovině vytvořena vazivová přepážka - **septum linguae**. Je tvořena tuhým kolagenním vazivem, do něhož se upíná část svalových vláken. Na tento podklad se přikládá sliznice, tvořená jednak epitelem vícevrstevným dlaždicovým nerohovějícím, jednak slizničním vazivem. Na hřbetě jazyka je hlubší vrstva slizničního vaziva složena převážně ze silnějších snopců kolagenních vláken, je to tzv. **aponeurosis linguae**. Utváření sliznice na hřbetě a na spodině jazyka je odchýlné.

Zatímco spodina je poměrně hladká - vazivové papily tvořené lamina propria mucosae jsou poměrně nízké a vícevrstevný dlaždicovitý epitel je stačí plně zarovnat - na hřbetě jazyka jsou vytvořeny papily vysoké, většinou z primární papily vyběhají ještě papily sekundární. Podle mikroskopického obrazu můžeme odlišit čtyři typy papil.

filum (l)- nit

20.4.3.1. Papily nitkovité - papillae filiformes

Mají obvykle kónický tvar (H Obr.184, 185.). Primární vazivová papila vyběhá ve štíhlé vysoké sekundární papily. Vícevrstevný dlaždicový epitel, pokrývající nitkovité papily, často nad sekundárními papilami rohovatí (keratinizuje) a tvoří stromečkovité útvary, které se postupně odlupují. Přítomnost těchto papil podmiňuje sametový vzhled dorzálního povrchu jazyka. Při některých onemocněních je odlučování zrohovatělých čepiček těchto papil narušeno - povrch jazyka se pak jeví povleklý.

fungus (l)- houba

20.4.3.2. Papily houbovitě - papillae fungiformes

Jsou široké a jejich apikální část se ještě rozšiřuje (H Obr. 184.). Sekundární papily na apikálním povrchu jsou nízké a vícevrstevný dlaždicový epitel plně zarovná tyto nerovnosti, podmíněné sekundárními papilami. Epitel na jejich povrchu nerohovatí. Zcela vyjimečně se v tomto epitelu nalézají chuťové pohárky.

Tyto dva typy papil jsou rozesety po hřbetě jazyka - od hrotu až po sulcus terminalis.

V oblasti sulcus terminalis, který má tvar široce otevřeného V, a jehož vrchol tvoří foramen caecum - pozůstatek po ductus thyreoglossus - nalézáme třetí typ papil:

20.4.3.3. Papily hrazené - papillae (circum)vallatae

*circumvallo(l)- oběhnávám
náspem*

Jsou to velké papily, obvykle v počtu 6 - 12. Často mírně vystupují nad okolní povrch jazyka a jejich tělo je obklopeno valem, mezi nímž a papilou se nalézá brázda (H Obr. 186.). Sekundární papily jsou nízké a vícevrstevný dlaždicový epitel jimi podmíněné nerovnosti zpravidla zarovnáva. Na bocích hrazených papil i na boku valu, kde je obvykle vícevrstevný dlaždicový epitel tenčí, se nalézají světleji zbarvené soudečkovité útvary - chuťové pohárky - **caliculi gustatorii** (H Obr. 186.). Nápadné jsou nejen svým světlejším zbarvením, ale i postavením jader buněk je tvořících. Tato jádra jsou obvykle položena rovnoběžně s osou chuťového pohárku, tedy přibližně kolmo na jádra buněk vícevrstevného dlaždicového epitelu. Na povrchu epitelu chuťového pohárku bývá někdy zřetelná jamka - **porus gustatorius**, kterou pohárek komunikuje s prostorem cirkumpapilární brázdy. (Podrobnější stavba chuťových pohárků - viz Kap. 25. Smyslový systém str. 206.)

*calix (l)- pohár, číše
gustus (l)- chuť*

Do brázdy mezi hrazenou papilou a jejím valem, při její bázi, vyúsťují čistě serózní tubulózní žlázy von Ebnerovy (glandulae papillarum vallatarum), které obnovují prostředí okolo chuťových pohárků. Toto obnovování umožňuje rychle vnímat jinou chuť potravy. (Tyto žlázy jsou čistě serózní pouze u člověka, např. u psa jsou čistě mucinózní.)

20.4.3.4. Papily listovité - papillae foliatae

folium (l)- list, lupen

Jsou rovněž v zadních částech jazyka, po jeho stranách. U člověka je tento typ papil rudimentární a jsou poměrně špatně vyvinuté, proti některým zvířatům. Listovité papily chovají v epitelu po stranách rovněž chuťové pohárky, které jsou rovněž stále oplachovány sekretem serózních slinných žláz.

20.4.3.5. Kořen jazyka

*sulcus (l)- brázda
termino (l)- ohraničuji*

Za sulcus terminalis, zbývající část obvykle označujeme jako **kořen jazyka**. Na jeho hřbetní straně se pod zvrásněným povrchem nalézá nakupení lymfatické tkáně, tvořené někdy drobnými, jindy velkými, splývajícími lymfatickými folikuly. Je to tzv. jazyková mandle - **tonsilla lingualis** (H Obr. 188.).

Na povrchu se opět nalézá vícevrstevný dlaždicový nerohovějící epitel, který se místy zanořuje a tvoří tzv. krypty (cryptae tonsillares). Ve slizničním vazivu se nalézají četné lymfocyty, jejichž nakupení tvoří celé lymfatické folikuly. Lymfocyty prostupují vícevrstevným dlaždicovým epitelem jak na povrch jazyka, tak hlavně do krypt, kde obvykle četnými lymfocyty je zcela setřen typický charakter epitelu. Tonsilla lingualis je součástí **Waldeyerova lymfatického okruhu (anulus pharyngeus lymphoepithelialis)** při vstupu do hltanu, do něhož dále patří tonsilla palatina, tonsilla pharyngea a tubaria a lymfatická infiltrace sliznice měkkého patra a faryngu.

Pod lymfatickou tkání, na kořeni jazyka, jsou umístěny čistě mucinózní slinné žlázy Weberovy (glandulae linguales posteriores) (H Obr. 189.).

20.4.4. Patro - Palatum

palatum (l)- patro, klenba

Patro můžeme rozdělit na dvě části - tvrdé patro - **palatum durum** a měkké patro - **palatum molle**.

ruga (l)- vráska

Patro odděluje dutinu ústní od dutiny nosní. Tvrdé patro má kostěný podklad, měkké patro svalový. Sliznice tvrdého patra se skládá z kolagenního vaziva a **vícevrstevného dlaždicového epitelu nerohovějícího**. Je pevně spojena s periostem a je nepohyblivá. V přední části tvrdého patra jsou vytvořeny příčné, různě prohnuté lišty - **rugae palatinae**. Jejich tvar a počet je individuální. Spíše v postranních částech se mezi vazivovými pruhy nalézají tukové lalůčky a slinné žlázy. Slinných žláz přibývá směrem k měkkému patru. Jsou to mucinózní slinné žlázy, které plynule přecházejí do měkkého patra - ústí na stranu přivrácenou k dutině ústní. Orální sliznice měkkého patra se od sliznice tvrdého patra liší svým zbarvením. U tvrdého patra je růžová až bělavá, zatímco u měkkého patra je červená. Podklad měkkého patra, jak bylo již výše zmíněno, tvoří příčné pruhovaný sval. Submukoza ústní sliznice je bohatá na četná vlákna elastická (vedle vláken kolagenních) a jsou zde uloženy, rovněž výše zmíněné, četné **mucinózní žlázy**. Sliznice přivrácená do dutiny nosní je kryta typickým epitelem horních cest dýchacích - **víceřadým cylindrickým epitelem s řasinkami**. V tomto epitelu jsou rozestry pohárkové buňky.

Slizniční vazivo je zpravidla infiltrováno lymfocyty a nalézáme zde malé **seromucinózní žlázky**.

20.5. Zub – dnes

dens (l)- zub

20.5.1. Vývoj zubu

(viz Kap. 14.7.2. str. 105)

20.5.2. Stavba zubu

Chrup zdravého dospělého člověka tvoří 32 zubů, dětský (mléčný) chrup jen 20 zubů. Jejich základní stavba se neliší. Každý zub je tvořen třemi, ve své stavbě odchylnými tkáněmi (**H** Obr. 190.) Jsou to:

- 1) **sklovina** neboli **email** (**enamelum** nebo **substantia adamantina**),
- 2) **zubovina** neboli **dentin** (**dentinum**, dříve nazývaný **substantia eburnea**),
- 3) zubní **cement** (**cementum**, též **substantia ossea**).

Dutina uvnitř zubu je vyplněna zubní pulpou (**pulpa dentis**). Zub je upevněn závěsným aparátem v alveolárním výběžku čelisti a rovněž je poután k dásni. Nad daseň prominující část je označována jako zubní korunka, část zanořená do alveolárního výběžku čelisti jako kořen (nebo kořeny). Úzký pás mezi korunkou a kořenem, zevně krytý volnou dásní, je označován jako zubní krček.

adamas (ř) - ocel
ebur (l) - slonovina
os (g.ossis) (l) - kost

20.5.2.1. Sklovina, email - enamelum, substantia adamantina

pokrývá zubní korunku. Je nejtvrďší tkání v lidském organismu a její tvrdost je vyšší na kousacích hrbolcích a hranách, směrem k zubnímu krčku se snižuje. Nejpodstatnější složkou skloviny jsou vápenaté sole (přes 95 %), z nichž podstatná část připadá na hydroxyapatit. Organické látky tvoří jen asi 0,5 % a představují je hlavně dva glykoproteiny (amelogenin a enamelin). Při odvápnění, které předchází krájení histologických preparátů, se sklovina rozpadne. Studium skloviny je tedy možné hlavně na tenkých výbrusech.

Sklovina zubu je tvořena sekreční činností vnitřních ameloblastů - jak bylo uvedeno již v popisu embryonálního vývoje zubu. Je tvořena sklovinnými prizmaty (hranoly) (prismata adamantina), které jsou polygonální. V příčném průměru mají 3-5 μm a od dentino-sklovinné hranice probíhají přibližně kolmo až k povrchu korunky. Jejich průběh však není v celém rozsahu tloušťky skloviny přímý. Je zvlněný, v sousedních vrstvách (rovnoběžných s dentino-sklovinnou hranicí) opačný a tak na podélných výbrusech vznikají tzv. **Hunter-Schregerovy proužky** (striae adamantinae alternatae).

Jejich obraz je podmíněn odchylným lomem světla ve vrstvách skloviny s rozdílným průběhem prizmat. Obraz Hunter-Schregerových proužků probíhá přibližně kolmo k povrchu zubu.

Na příčných výbrusech zubní sklovinou je možné pozorovat **Retziusovy proužky** (striae adamantinae parallelae). Jsou koncentricky uspořádané a jejich obraz je podmíněn nerovnoměrnou mineralizací prizmat.

Sklovinná prizmata jsou téměř vyplněna (vzhledem k průběhu prizmatu) podélně orientovanými krystalky hydroxyapatitu. Tyto jehlicovité krystaly jsou 0,3-1 μm dlouhé a 12-40 nm široké. Na povrchu každého sklovinného prizmatu je pochva, která je tvořena nemineralizovanou sklovinnou matrix. Je asi 0,1-0,2 μm silná. Prostor mezi sklovinnými prizmaty je vyplněn interprizmatickou substancí. Tato substance se zásadně ve své stavbě neliší od stavby prizmat, ale má nižší obsah minerálních látek a krystalky hydroxyapatitu zde nejsou tak rovnoměrně uspořádány. Většina z nich má dlouhou osu naopak kolmo na osu sousedních prizmat.

Povrch skloviny zubu, který se prořezává, je kryt **Nasmythovou membránou** (cuticula substantiae adamantinae). Je tvořena dvěma kutikulami: 1) primární a 2) sekundární. Primární kutikula je poslední produkt ameloblastů po ukončení stavby skloviny. Pokrývá celou korunku zubu. Je amorfní a nemineralizovaná. Sekundární kutikula je pozůstatek degenerovaného epitelu sklovinného orgánu a epitelu dásně. Tato vrstva keratinizuje. Po prořezání zubu je Nasmythova membrána žvýkáním rychle rozrušena.

Hraniční plocha mezi sklovinou a dentinem není hladká. Směrem do dentinu jsou miskovitě prohlubně, dentin naopak vybíhá krátkými vřetenovitými výběžky do skloviny (**H** Obr.191.). Nejpravděpodobněji toto uspořádání zajišťuje pevnější připoutání skloviny na dentin.

20.5.2.2 Zubovina, dentin - dentinum, též substantia cardinalis dentini

vytváří základní tvar zubu. Rozkládá se mezi zubní dutinou a v korunce dosahuje až ke sklovině, v kořenu až k hranici s cementem. Původ dentinu je mezenchymální (viz embryonální vývoj zubu). Je produktem **odontoblastů**.

odons (g. odontos) (ř)- zub

Dentin je měkčí než sklovina, obsahuje asi 80 % anorganických a cca 20 % organických látek. Anorganické látky jsou opět představovány převážně hydroxyapatitem. Jeho destičkovité krystaly jsou menší než krystaly ve sklovině. Jsou cca 40-60 nm dlouhé, 30 nm široké a asi jen 2 nm silné. Hlavní část organických látek představuje kolagen I. (cca 8 % celkové hmotnosti). Zbytek připadá na amorfni základní hmotu. Právě tato mezibuněčná hmota dentinu je nazývána substantia cardinalis dentini.

I když dentin, pro vyšší obsah organických látek, je možné studovat na odvápněných řezech, přece jen jsou na výbrusech lépe patrné tzv. **Schregerovy proužky (striae dentini alternatae)**, probíhají přibližně rovnoběžně s povrchem dentinu. Příčinou tohoto jevu je esovitý průběh dentinových kanálků. Rovněž dentin jeví periodické rozdíly v mineralizaci a tyto rozdíly se projevují jako tzv. **von Ebnerovy inkrementální linie (fibrae tangentiales dentini)**.

Na rozhraní dentinu a zubní pulpy jsou uloženy **odontoblasty**. Jsou to ektomezenchymální elementy, které jsou zde epiteloidně uspořádány jako vysoké, štíhlé cylindrické buňky. Jejich protáhlé jádro je uloženo spíše v bazální části cytoplazmy. Z apikálního pólu vychází tenký, dlouhý cytoplazmatický výběžek, tzv. **Tomesovo vlákno (fibrae dentini)**. Cytoplazma odontoblastu chová vláknité mitochondrie, granulární endoplazmatické retikulum a silně rozvinutý Golgiho komplex. Od tohoto se odštěpují vakuoly, které putují apikálním směrem, jejich obsah se zahušťuje a konečně jsou procesem exocytózy uvolňovány z odontoblastu. Chovají stavební materiál základní substance dentinu. Fibrae dentini, na rozdíl od těla odontoblastu, chovají jen drobné mitochondrie, prakticky postrádá endoplazmatické retikulum a ribosomy, je však bohaté na mikrotubuly a mikrofilamenta. Při apikálním konci se Thomesova vlákna nezřídka větví a některá zasahují na krátkou vzdálenost až do skloviny.

Mezi odontoblasty jsou četná mezibuněčná spojení, stejně jako mezi odontoblasty a fibroblasty zubní pulpy. Mezi odontoblasty pronikají četné krevní kapiláry.

Jak bylo již výše uvedeno, dentinové kanálky probíhají esovitě. V první části - v dentinu při dentino-skloviněm rozhraní - je kanálek prohnutý směrem ku kořenu, v druhé části - blíže k rozhraní dentin-pulpa - je kanálek prohnutý směrem ku hrotu zubu. Vrstvička dentinu okolo kanálku (peritubulární dentin) je více mineralizovaná než ostatní intertubulární dentin. Poměrně úzkou vrstvu dentinu, obklopující zubní pulpu, nazýváme predentin (von Ebnerův dentin - praedentinum). Tato vrstva dentinu není mineralizovaná.

Tvorba dentinu pokračuje i po ukončení vývoje zubu. Do té doby vzniklý dentin je označován jako primární. Dále pokračuje tvorba dentinu pomaleji. Tento dentin, označován jako sekundární, se ukládá na primární dentin. Výsledek tohoto procesu je postupné zmenšování dřeňové dutiny zubu a jeho kořenového kanálku. Na rozhraní primárního a sekundárního dentinu bývá zřetelná přírůstová linie. Od předcházejících dvou dentinů, primárního a sekundárního, bývá ještě odlišován terciární dentin. Tvoří se jako reakce na vnější chronická dráždění, např. při postupujícím zubním kazu. Na rozdíl od charakteristické stavby primárního i sekundárního dentinu má stavbu atypickou. Dentinové kanálky jsou nepravidelné, někdy i chybějí. Jindy dochází i k zabudování odontoblastů do matrix dentinu a tyto odontoblasty pak rychle odumírají.

20.5.2.3. Kořen zubu

je povlečen zubním cementem - **cementum**. Svou strukturou se zubní cement nejvíce podobá stavbě kosti, i když můžeme odlišit dva typy cementu: 1) primární a 2) sekundární cement. **Primární**, také označován jako **acelulární cement**, se ukládá jako první vrstva na dentin a pokrývá zub od krčku až ku vrcholu kořene. Někdy, v apikální části kořene, může chybět. Do tohoto primárního cementu jsou zakotvena kolagenní vlákna (**Sharpeyova vlákna - fibrae perforantes**) závěsného zubního aparátu. Cement, obvykle na úzkém pruhu, v krajině zubního krčku, překrývá ukončení skloviny, řidčeji končí právě na její hranici. **Sekundární cement**, také označován jako **celulární**, se ukládá na vrstvičku primárního cementu a je výrazně vytvořen hlavně v dolní třetině zubního kořene a na apexu. Tento sekundární cement je tvořen lamelami, mezi kterými se nalézají dutinky, v nichž jsou uloženy buňky cementu - cementocyty.

Cementocyty - podobně jako osteocyty v kosti - jsou hvězdicovité buňky. Na rozdíl od osteocytů však mají méně výběžků, které jsou kratší a jsou méně pravidelné. Výběžky cementocytů jsou rovněž uloženy v jemných kanálcích v základní hmotě cementu (substantia intercellularis cementi) a vzájemně mezi sebou komunikují.

20.5.2.4. Zubní pulpa - pulpa dentis

je tvořena jemným vazivem, které vedle charakteristických buněk, vláken a základní amorfni hmoty, chová bohaté cévní a nervové pleteně. Vyplňuje dutinu zubu a kořenového kanálku (**H Obr. 195.**). Buňky zubní pulpy, vedle charakteristicky palisádovitě uspořádaných **odontoblastů**, jsou hlavně **fibroblasty**. Jejich tvar je buď hvězdicovitý nebo větvenitý. Jiné typy buněk se ve

zdravé zubní pulpě vyskytují sporadicky. Nejčtenější z nich jsou histiocyty a lymfoidní bloudivé buňky.

Zubní pulpa, pod vrstvou odontoblastů, chová vrstvu relativně chudou na buňky, která je označována jako Weilova bazální vrstva (stratum fibrosum pulpeae). Teprve pod ní je zubní pulpa bohatá na vřetenovité buňky, které svými výběžky jednak komunikují vzájemně mezi sebou, jednak s odontoblasty. Vedle amorfní metachromaticky barvitelné základní hmoty jsou zde (hlavně u mladých jedinců) četná argyrofilní (Korffova) vlákna (fibrae radiales dentini), probíhající převážně radiálně. Tato, na buňky bohatá část zubní pulpy, obsahuje rovněž bohaté cévní a nervové pleteně.

Cévy vstupují do dřevové dutiny kořenovým kanálkem - 3 i více arteriol. Na zásobení dřene se menší mírou podílejí i cévy pronikající do kořenového kanálku přes dentin u periodontia. Tenkostěnné arterioly se v zubní pulpě rozpadají na bohatou kapilární síť, jejíž větve pronikají až mezi odontoblasty. Z těchto kapilárních pletení se krev sbírá do venozního řečiště, které je rovněž opatřeno tenkými stěnami a přes foramen apicis dentis tyto venuly opouštějí zubní pulpu.

Jak bylo již výše uvedeno, zubní pulpa chová četná nervová vlákna. Tato vlákna můžeme rozdělit na dva typy: 1) vlákna nemyelinizovaná a 2) vlákna myelinizovaná. Nemyelinizovaná nervová vlákna byla pokládána za vlákna vazomotorická, myelinizovaná za senzorická, tedy zprostředkovávající pocit bolesti. V současné době je tato funkce přičítána i nemyelinizovaným nervovým vláknům. Nervová vlákna se v pulpě bohatě větví a vytvářejí plexus Raschkovi. Volná zakončení jemných nervových vláken byla popsána i na odontoblastech.

20.5.2.5. Ozubice - periodontální membrána - periodontium

je vrstvička vazivové tkáně obklopující zubní kořen a poutající zub do zubního alveolu (H Obr.197.). Periodont současně chová svazky kolagenních vláken, které se upínají do zubního cementu a současně druhým koncem do alveolárního výběžku čelisti (**Sharpeyova vlákna - fibrae perforantes**). Jejich soubor je nazýván závěsný aparát zubu. Podle směru jejich průběhu a jejich zakotvení můžeme rozlišit 6 typů svazků vláken (ligament):

- 1) Gingivální vlákna,
- 2) transeptální vlákna,
- 3) hřebenová vlákna,
- 4) horizontální vlákna,
- 5) šikmá vlákna a
- 6) apikální vlákna.

Gingivální vlákna vycházejí z cementu zubního krčku a upínají se do volné dásně (gingivy). Transeptální vlákna vycházejí rovněž z krčkové oblasti zubu, probíhají přes alveolární výběžek a upínají se do cementu sousedního zubu opět v oblasti krčku. Hřebenová vlákna vycházejí také z cementu krčkové oblasti zubu - těsně pod úponem epitelu - a jsou zakotvena do periostu vrcholu alveolárního výběžku. Horizontální vlákna vycházejí z cementu kořenové oblasti zubu, jejich průběh je horizontální a upínají se na kost alveolu. Šikmá vlákna probíhají od cementu apikální části kořene k periostu stěny zubního alveolu. Apikální vlákna vycházejí z cementu kořenového vrcholu a upínají se k periostu spodiny zubního alveolu.

V periodontu, mezi svazky kolagenních vláken závěsného aparátu zubu, jsou oblasti, v nichž fibrilární složka vaziva je méně zastoupena. V těchto místech probíhají cévy a nervy a tyto oblasti jsou rovněž bohatší na buňky periodontu. Jsou to hlavně fibroblasty, osteoblasty a cementoblasty - tedy buňky syntetizující příslušnou amorfní a fibrilární složku; dále jsou to odpovídající buňky resorpční (osteoklasty a pod.), histiocyty, lymfocyty, žírné buňky a buňky nediferencované. Syntetizující a resorpční buňky se účastní na přestavbě alveolární kosti, ligament a cementu, neboť celý systém závěsného aparátu se stále přestavuje, dle zatížení při skusu a pod.

V místech, kde daseň (gingiva) naléhá na zub je vytvořena mělká cirkulární brázda (sulcus gingivalis), hluboká asi 0,5-1 mm, za normálních poměrů vyplněná tekutinou prosakující ze subepitelového vaziva dásně. Tato tekutina má podstatný význam pro samočištění této brázdy. Na její bázi je vytvořena gingivodentální uzávěra, která má funkci bariéry mezi zevním prostředím ústní dutiny, včetně sulcus gingivalis, a vnitřním prostředím organismu - subepitelovým vazivem gingivy a periodontální membránou. Gingivodentální uzávěra je tvořena úponovým epitelem a dalšími strukturami, které jej poutají k zubu.

Úponový epitel vystylající úzký pás při gingivodentální uzávěře je tenčí než ostatní epitel dásně a při zubním krčku se ještě ztenčuje. Je tvořen pouze z buněk stratum basale a spinosum. Epitelové buňky jsou od vaziva odděleny bazální membránou (lamina basalis externa) a při membráně buněk bazální vrstvy jsou vytvořeny četné hemidesmosomy. Obdobné hemidesmosomy jsou vytvořeny při membráně buněk naléhajících na zub (buď sklovinu či cement). Mezi těmito zubními tkáněmi a epitelem je opět vytvořena bazální membrána (membrana basalis interna).

Zbývající část dásně je kryta vícevrstevným dlaždicovým epitelem, jehož tloušťka je podstatně větší na částech obklopujících zuby a tvořících mezi zuby interdentální papily než na ostatním povrchu gingivy. Tam, kde je vrstva dlaždicového epitelu silná, chová na povrchu tenkou vrstvičku zrohovělých buněk. Na ostatní gingivě, kryté tenčí vrstvou vícevrstevného dlaždicového epitelu buňky nerohovějí. **Lamina epithelialis** naléhá na tuhé vazivo, bohaté na kolagenní vlákna. Tato vazivová vrstva - **lamina propria mucosae** - je pevně spojena s periostem alveolárního výběžku čelisti. Lamina propria mucosae vysílá proti epitelu vysoké papily, které napomáhají pevnějšímu spojení obou tkání. Vazivo gingivy je relativně chudé na cévy, nervové zásobení je však bohaté.

20.6. Velké slinné žlázy přidružené k zaživací trubici

Vedle řady žláz již výše podrobně uvedených (kardiální žlázy, žlázy fundu žaludku, žlázy pylorické a duodenální) jsou v trávicí trubici rozestry četné drobné nebo velké žlázy slinné a ve své stavbě jim podobný pankreas (jeho exokrinní část). Dále v této části bude uvedena struktura největší žlázy zaživací trubice - jater a konečně stavba žlučového měchýře.

20.6.1. Slinné žlázy - *glandulae salivares*

20.6.1.1. Embryonální vývoj slinných žláz

je shodný, i když jejich epitelové buňky mají různý původ. Glandula parotis (příušní slinná žláza) je ektodermového původu, z výstelky stomodea. Obě další - Glandula submandibularis (podčelistní) a glandula sublingualis (podjazyková slinná žláza), se vyvíjejí z endodermu. Oba základy vznikají v prostoru mezi základem jazyka a mandibulou. Základ glandula sublingualis (vícečetný) se formuje laterálně od základu gl. submandibularis.

Solidní čepy epitelových buněk počínají proliferovat v 6. až 7. týdnu, (gl. sublingualis v osmém) větví se v solidní základy vývodů a později se tyto vývody luminizují. Zaoblené konce vývodů se diferencují v sekreční aciny.

20.6.1.2. Stavba slinných žláz obecně

Slinné žlázy jsou tvořeny ze sekrečních a vývodových oddílů. Sekreční oddíly u většiny slinných žláz jsou smíšené, skládají se jednak z částí serózních, jednak z mucinózních. Buňky i utváření sekretorických oddílů těchto serózních a mucinózních žláz jsou rozdílné.

Serózní buňky mají obvykle pyramidální tvar, který je podmíněn i tvarem sekrečních oddílů - **acinů**. Aciny jsou přibližně kulovitě tvaru. Serózní (zymogenní) buňky jsou typické, modelové, proteiny syntetizující a secernující elementy. Při široké bázi chovají bohatě vytvořené granulární endoplazmatické retikulum (ergastoplazma) a velké, kulovité jádro. V zóně nad jádrem je objemný Golgiho komplex a apikální část buňky je vyplněna zymogenními granuly. Zpravidla úzký apikální povrch buněk, opatřený krátkými mikrokly, ohraničuje úzké sekreční lumen žlázy. Sousední zymogenní buňky jsou spojeny charakteristickými spojovacími komplexy, tvořenými zonulae occludentes, adhaerentes, nexy a desmosomy. Serózní buňky svou bází naléhají na bazální membránu acinu. Často jsou však zde vmezeřeny myoepitelové (košičkové) buňky (myoepitheliocyty). Jejich tvar je hvězdicovitý nebo vřetenovitý. Mají kontrakční schopnost a svým stahem napomáhají vylučování sekretu z acinu do vývodových cest.

Mucinózní buňky jsou nejčastěji kubické až mírně cylindrické. Sekreční dutiny, které vystylají, mají převážně tubulózní tvar. Jádra mucinózních buněk jsou zpravidla oválná až měsíčkovitá, jejich dlouhá osa je kolmá na osu buňky. Jádra jsou přitížena k bázi buňky. Rovněž při bázi buňky je bohaté granulární endoplazmatické retikulum. Apikální část buňky je vyplněna mucinogenními granuly (hrudkami), jejichž vzhled - v elektronmikroskopickém obraze - je velmi různý. Někdy se granula jeví poměrně temná, jindy vyplněná vločkovitou substancí; velmi často v granulu nasedá temněji zobrazená část, v podobě měsíčku nebo prstence, na vločkovitou substancí.

Ve smíšených slinných žlázách často na mucinózní tubuly čepičkovitě nasedá serózní oddíl. Takové útvary nazýváme **Gianuzziho lunuly (portiones terminales mixtae)**.

Sekreční úseky pak ústí do větvi vývodového stromu. Jednotlivé jeho větve můžeme, dle jejich stavby (a částečně i dle velikosti), rozdělit do tří skupin:

1) Nejjemnější vývody, navazující na sekreční úseky, jsou nazývány **vsunuté vývody (ductus intercalati)**. Odvádějí sekret - slinu - hlavně ze serózních sekrečních oddílů, v mucinózních částech zpravidla chybějí - jejich buňky prodělaly mukoidní transformaci. Vsunuté vývody jsou vystlány nízkou kubickým až plochým jednovrstevným epitelem. Jejich jádra - vzhledem k velikosti buněk - jsou poměrně velká a jsou uložena při bázi buněk. Cytoplazma je bohatá na granulární ER a v apikální části jsou častá granula (pozitivně reagující při PAS reakci).

2) Druhou část vývodů představují tzv. **žihané úseky** nebo **žihané vývody (ductus striati)**. Proti předcházejícím větvím je jejich průměr větší (zpravidla více než dvojnásobný). Jsou vystlány jednou vrstvou poměrně vysokých cylindrických buněk, jejichž přibližně kulovitá jádra leží ve střední třetině až horní polovině buňky. Epitelové buňky těchto vývodů se vyznačují intenzivní barvitelností některými kyselými barvivy (např. eoziinem) a velmi často - po dobré fixaci - vykazují při bázi radiální žihání. Toto radiální žihání i barvitelnost je obrazem jednak

četných paralelně radiálně uspořádaných mitochondrií, jednak interdigitací výběžků bazálních částí těchto epitelových buněk. Taková stavba je charakteristická pro epitelové buňky s výrazným transportem vody a elektrolytů.

3) Největší vývody jsou vystlány jednovrstvným cylindrickým epitelem, v řadě vývodů největšího kalibru nalezneme i dvouřadý cylindrický epitel. Buňky obklopující lumen vývodu jsou cylindrické, při bázi epitelu vývodu jsou vmezeřeny buňky kubické. Tyto vývody jsou již doprovázeny větším množstvím vaziva. Před vyústěním do dutiny ústní, u velkých slinných žláz, se tento epitel nejprve přemění na epitel vícevrstvný cylindrický a ještě blíže k ústí pak na vícevrstvný dlaždicový epitel nerohovějící.

Do dutiny ústní a jícnu vyúsťuje řada malých a velkých slinných žláz. Mezi velké slinné žlázy počítáme párovou žlázu příušní (**glandula parotis**), žlázu podčelistní (**glandula submandibularis**) a žlázu podjazykovou (**glandula sublingualis**). Mezi malé slinné žlázy zařazujeme:

Název	Sekret
Glandulae labiales	seromucinózní
glandulae buccales	seromucinózní
glandulae sublinguales minores	převážně mucinózní
glandulae glossopalatinae	mucinózní
glandulae palatinae	mucinózní
glandulae oesophageales	mucinózní
a tři žlásky umístěné v jazyku:	
gl. linguales anteriores (Nuhni)	seromucinózní
gl. papillarum vallatarum (Ebneri) ³	serózní (u člověka)
gl. radice linguae (Weberi) ⁴	mucinózní

Velké slinné žlázy:

20.6.1.3. Příušní slinná žláza - glandula parotis

glandula (l)-žláza

Je dle charakteru sekrečních oddílů žlázou složenou, **čistě serózní**, má acinózní stavbu (H Obr.204, 205.). U člověka, sekreční granula serózních buněk jsou PAS-pozitivní, což prokazuje současnou přítomnost polysacharidové složky. Vývody příušní slinné žlázy mají velmi výrazně vytvořené vsunuté úseky. Vmezeřené vazivo chová četné plazmatické buňky a lymfocyty, které secernují imunoglobuliny IgA. Tento imunoglobulin přechází do sliny a je rezistentní proti natrávení enzymy obsaženými ve slině. Podílí se na obraných imunitních dějích v dutině ústní. Jak intralobární, tak interlobární vazivo chová proměnlivé množství tukových buněk.

20.6.1.4. Podčelistní slinná žláza - glandula submandibularis

Svým charakterem je to složená žláza tuboalveolární, **seromucinózní**. Převahu mají serózní, acinózní úseky. Vsunuté vývody jsou kratší a méně zřetelné než v glandula parotis. Serózní buňky chovají opět PAS pozitivní granula. Sekret serózních buněk obsahuje amylázu - enzym štěpící složené cukry na jednoduché. Tuboalveolární sekreční oddíly, buňky vsunutých a žíhaných vývodů vylučují další enzym - lyzozym, který je schopen hydrolyzovat stěny některých bakterií. Nejjednodušší možnost odlišení serózních a mucinózních buněk nabízí tvar jader: serózní buňky mají kulovitá, mucinózní buňky oploštělá až měsíčkovitá jádra, zpravidla přitíštěná k bázi buňky.

20.6.1.5. Podjazyková slinná žláza - glandula sublingualis

Je to opět složená tuboalveolární, seromucinózní žláza. Na rozdíl od glandula submandibularis zde převládají mucinózní - tubulózní - sekreční oddíly (H Obr. 206, 207.). Vsunuté vývody jsou sporadické, většinou podlehly mucinózní transformaci. Rovněž žíhané vývody jsou krátké a tedy v řezech méně početné. Zatímco v glandula submandibularis serózní buňky tvořily jak serózní aciny, tak Gianuzziho lunuly, v glandula sublingualis tvoří téměř jen tyto druhé útvary - čepičky ze serózních buněk, naléhají na mucinózní tubuly.

³ Žlásky Ebnerovy se rozkládají na hřbetě jazyka a vyúsťují do příkopu okolo hrazených papil

⁴ Žlásky Weberovy jsou proti předcházejícím uloženy dorzálněji při kořeni jazyka, zpravidla pod nakupením lymfatické tkáně - tzv. tonsila lingualis. Vývody těchto slinných žlázek vyúsťují do krypt vystlaných vrstevnatým dlaždicovým nerohovějícím epitelem

20.6.2. Slina - Saliva

Slina je tvořena jednak tekutou, jednak formovanou složkou. U člověka je asi 25 % sliny produkováno příušní, asi 70 % podčelistní a jen asi 5 % podjazykovou žlázou. Celkové množství produkovaných slin je asi 1-1,5 litru/24 hodin. Slina je mírně kyselá (pH 6,8), zpravidla čirá nebo lehce opalizuje. Úkolem slin je zvlhčení potravy a usnadnění klouzání sousta při polykání. Další funkcí je hydrolyza složených cukrů (amylázou) a spoluúčast na imunologické obraně dutiny ústní (sekreční IgA) a natrávení stěn některých bakterií (lyzozym).

Tekutá složka sliny je tvořena vodou, v ní rozpuštěnými anorganickými solemi (NaCl, NaHCO₃) a organickými látkami (glykoproteiny, enzymy, sekreční IgA, atd.).

Formovanou složku představují hlavně odloupané epitelové buňky a tzv. slinná tělíska (corpuscula salivaria). Epitelové buňky jsou obvykle velké, ploché, polyedrické elementy s granulovanou cytoplazmou a oválným jádrem. Slinná tělíska jsou pozměněné lymfocyty a polymorfonukleáry.

20.7. Slinivka břišní - pancreas

Pankreas představuje smíšenou exokrinně-endokrinní žlázu. Endokrinní podíl pankreatického parenchymu tvoří Langerhansovy ostrůvky (viz Kap. 18. Endokrinní systém str.128).

Exokrinní část je tvořena složenou čistě serózní žlázou. Sekreční útvary jsou aciny a navazují na vývody. Stavba exokrinní části pankreatu je tedy velmi podobná stavbě příušní slinné žlázy. Nejpodstatnější rozdíl proti gland. parotis je přítomnost Langerhansových ostrůvků a nepřítomnost žíhaných vývodů. K méně nápadným odchylkám proti gl. parotis patří jednak nepřítomnost myoepitelových buněk mezi acinózními buňkami a bazální membránou, jednak přítomnost centroacínózních buněk v acinech. Tyto buňky se světlou cytoplazmou představují pokračování vsunutých vývodů do pankreatických acinů. Někdy vytvářejí neúplnou druhou řadu epitelových buněk, částečně oddělujících serózní buňky od lumina acinu. Vsunuté vývody navazují na větší interlobulární vývody, které jsou zpravidla vystlány jednovrstevným cylindrickým epitelem. Velké vývody (**ductus pancreaticus [Wirsungii]** a **ductus pancreaticus accessorius -[Santorini]**) mají v epitelové výstelce nezřídka i pohárkové buňky. Výstelku těchto hlavních vývodů tvoří nejčastěji dvouvrstevný cylindrický epitel. Častým nálezem jsou ve vývodech roztroušené jednotlivé endokrinní buňky (nebo jejich malé skupinky). Tyto buňky jsou obvykle A-, D- a PP buňky (podobné těmto typům buněk v Langerhansových ostrůvcích).

Zevně sekretorické aciny jsou tvořeny zymogenními buňkami. Jsou to vysoce polarizované buňky, které pro svou stavbu se staly objektem studií tvorby a výdeje sekretu proteinové povahy. Chovají velké kulovité jádro. V zóně pod jádrem je nahromadění granulárního ER, apikální část buňky je vyplněna zymogenními granuly. Množství granul je závislé od toho, v jakém stádiu produkce sekretu se buňka nalézá. Při barvení hematoxylin-eozinem se granula přibarvují červeně, jsou oxyfilní. Na rozdíl od granul podobných buněk slinných žláz nejsou PAS pozitivní. V elektron-mikroskopickém obraze jsou zralá granula kulovitá, jsou tvořena temnou dřeví, na kterou velmi těsně naléhá obalová membrána.

Fyziologická poznámka

Pankreas vylučuje do střeva vodnatý sekret, bohatý na ionty (zvláště HCO₃⁻) a četné enzymy, respektive proenzymy, zpravidla aktivované až ve střevním luminu. Jsou to: trypsinogen, chymotrypsinogen, amyláza, triacylglycerol-lipáza, ribo- a deoxyribonukleáza, fosfolipáza A₂ a elastáza.

Pankreatická sekrece je ovlivňována hlavně dvěma polypeptidy, vylučovanými S a I buňkami epitelu tenkého střeva - sekretinem a cholecystokininem. Sekretin vyvolává sekreci pankreatického sekretu bohatého na vodu a bikarbonátové ionty, poměrně chudého na enzymy. Tento sekret neutralisuje kyselé pH tráveniny (chymu), která přichází do střeva ze žaludku.

Cholecystokinin vyvolává výdej sekretu chudšího na vodu a ionty, ale bohatého na enzymy. Na regulaci pankreatické sekrece se rovněž podílejí nervová vlákna, hlavně větve nervi vagi.

Na povrchu je pankreas pokryt jemným vazivovým pouzdrém, které vysílá do parenchymu septa, oddělující pankreatické lalůčky. V tomto vazivu jsou četné cévy, interlobulární vývody a nervová vlákna.

20.8. Játra - hepar

Játra jsou největší žlázou zaživacího systému, jejich hmotnost je okolo 1,5 kg. Játra představují centrální orgán metabolismu. Hlavní podíl krve přiváděné do jater (cca 70-80 %) přichází přes vena portae, která sbírá krev ze všech nepárových orgánů dutiny břišní. Játra tedy procházejí všechny látky resorbované ve střevě a v nich probíhají nejdůležitější pochody další transformace vstřebaných látek, z části jejich hromadění, ale i jejich detoxikace a vylučování do žluče.

pan (ř)- celý
kreas (ř) - maso

hepar (ř)- játra
iecur (l)- játra

Játra jsou na povrchu kryta tenkým vazivovým pouzdrém (**tunica fibrosa**), které se ztlustuje směrem k jaternímu hilu, kde do jater vstupují vena portae a arteria hepatica a vycházejí pravý a levý ductus hepaticus a lymfatické cévy. Na převážné části povrchu, s výjimkou místa, kde jsou játra připojena k bránici a kde k játrům přirůstá žlučník, se na povrch pouzdra ještě přikládá viscerální peritoneum (**tunica serosa**). Celá tato pokrývka (tunica fibrosa + t. serosa) bývá nazývána **Glissonovo pouzdro**.

porta (l) - brána

Vazivo tunica fibrosa perivascularis proniká podél cév a žlučvodů do jaterního parenchymu a doprovází větve v. portae, a. hepatica a ductus choledochus až do míst styku několika jaterních lalůček a tvoří zde tzv. **portobiliární prostory (trias hepatis)**, kde ve vazivu probíhá **vena interlobularis** (větve v. portae), **arteria interlobularis** (větve a. hepatica) a **ductus interlobularis biliferus** (větve ductus choledochus) (H Obr. 224.). U zdravého člověka je výskyt intrahepatického vaziva omezen téměř jen do těchto portobiliárních prostorů (capsula fibrosa perivascularis), u některých obratlovců (např. u prasete) z vrcholů těchto (na řezu) trojúhelníkovitých útvarů vybíhají tenké vazivové lamely, velmi zřetelně oddělující jaterní lalůčky.

lobus (l) - lalok

Základní morfologickou jednotkou jaterního parenchymu je **jaterní lalůček (lobulus hepatis)**. Jaterní lalůčky jsou cca 0,7-2 mm velké útvary, na příčném řezu polygonální, na podélném řezu spíše prizmatické. V místech styku tří nebo více jaterních lalůček se nalézá výše zmíněný portobiliární prostor. Osu jaterního lalůčku tvoří **vena centralis** (větve vena hepatica) (H Obr. 225.). Od periferie lalůčku se k této žíle radiálně sbíhají **Remakovy trámce (trabeculae hepaticae)**, tvořené jaterními buňkami - hepatocyty. Trámce jaterních buněk mezi sebou bohatě anastomozují a vytvářejí tak trojrozměrnou houbovitou síť.

Jaterní buňka - hepatocyt - je polyedrická buňka velikosti cca 20-30 µm. Na preparátech barvených hematoxylin-eozinem je cytoplazma eozinofilní (pro přítomnost četných mitochondrií a hladkého ER). Hepatocyty nalézající se v různých místech jaterního lalůčku mají odchylný vzhled a odlišují se vzájemně histochemickými a biochemickými charakteristikami a obsahem paraplastických substancí. Vedle diploidních jader k častým nálezům patří jádra tetraploidní a ani oktoploidní jádra nejsou zvláštností (1-2 %). Rovněž dvojjaderné hepatocyty jsou časté.

Ultrastruktura hepatocytu je značně závislá na funkčním stavu buňky. Vedle značně proměnlivého množství pinocytických váčků a volných ribosomů kolísá proporce hladkého ER, které vykazuje jasnou závislost na stavu střídání glykogenu a glykogenolýze, ale i na detoxikačních pochodech. Zpravidla převládá granulární ER. Jaterní buňky jsou bohaté na mitochondrie. Rovněž objem Golgiho komplexu a množství lyzosomů vykazují určité kolísání. Tyto dvě poslední orgány se zpravidla nalézají v blízkosti primárních žlučových kapilár (canaliculi biliferi).

V prostorech mezi trámci jaterních buněk se rozkládá řečiště jaterních sinusoid, v nichž se slévá krev **funkčního a nutritivního jaterního oběhu**. Jaterní sinusoidy se vyznačují variabilně širokým průsvitem, jsou vystlány neúplnou výstelkou z endotelových buněk, které mají četné fenestrace. Tyto fenestrace nejsou překlenuty tenkou ploténkou - diafragmou. Průměr těchto otvůrků (fenestrací) kolísá okolo 100 nm. Endotelové buňky sinusoid nenaléhají na bazální membránu (která zde není ani vytvořena).

Mezi endotelovými buňkami sinusoid a jaterními buňkami se nalézá **Disseho prostor (spatium perisinusoideum)**, do kterého zasahují mikrokly hepatocytů a dále se v něm nalézají retikulární vlákna. Krev protékající jaterními sinusoidami proniká štěrbinami mezi endotelovými buňkami až do Disseho prostor a dostává se do přímého kontaktu s jaterními buňkami, což podstatně usnadňuje vzájemnou látkovou výměnu.

Jaterní sinusoidy, vedle endotelových buněk, chovají von **Kupfferovy buňky (endotheliocytí stellati)**. Jsou to hvězdčovitité, poměrně velké buňky, které mají fagocytární a střídací schopnost. Naléhají na endotelové buňky a nejčastější jsou v místech větvení sinusoid.

v. Kupfferovy buňky vznikají z monocytů kostní dřeně a z jaterního oběhu vychytávají poškozené buňky nebo jejich části (např. erytrocytů), bakterie a některé makromolekuly. Jsou, mimo jiné, schopné střídat některá vitální barviva (trypanovou modř nebo červeň), což může napomoci jejich demonstraci. Jejich cytoplazma, proti cytoplazmě endotelových buněk, chová hojně granulární ER, primární a sekundární lyzosomy a jejich nejrůznější formy. Velmi často jsou v nich prokazatelné i peroxisomy.

Vedle těchto v. Kupfferových hvězdčovitých buněk se v přibližně stejné lokalizaci - ale v Disseho prostorech - nalézají rovněž hvězdčovitité, tuk střídající buňky (Iteho buňky [prv je popsal ITO]). V tukových vakuolách, vyskytujících se v cytoplazmě, střídají A-vitamin. Avšak jejich úloha v transportu a metabolismu A-vitaminu není dosud objasněna.

Játra, podobně jako plíce, mají **dva krevní oběhy** : 1) funkční a 2) nutritivní.

Funkční oběh je představován větvemi vena portae, která přivádí krev z nepárových orgánů dutiny břišní. Tato krev je odkysličená, ale bohatá na živiny. Vena portae, po vstupu do jater v jaterním hilu, se bohatě větví a její větve vstupují do portobiliárních prostorů jako **venae interlobulares**. Zde se opět dále rozvětvují a tyto větvičky obkružují jaterní lalůček - **venae perilobulares**. Během svého průběhu mezi lalůčky vydávají krátké **venulae praecapillares**, které přivádějí krev do **sinusoid** jaterního lalůčku. Dále krev protéká těmito sinusoidami od periferie lalůčku do jeho centra, kde se sbírá do **vena centralis**. Centrální žíla probíhá podélně lalůčkem, postupně sbírá krev z jeho sinusoid a její průřez se zvětšuje. Při bázi lalůčku vystupuje z lalůčku a předává krev do širších sublobulárních ven (**vena sublobularis**), které se nadále spojují do několika jaterních žil (**vena hepatica**), ústících do dolní duté žíly (**vena cava inferior**).

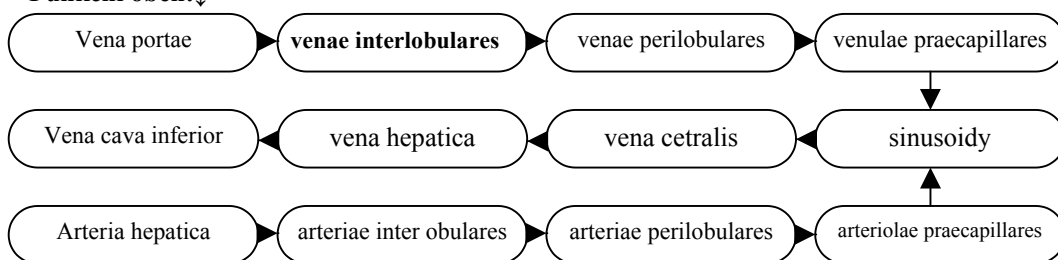
cavus (l)- dutý
infernus (l)- dolní, spodní

Nutritivní jaterní oběh je tvořen větvemi arteria hepatica a její větve mají obdobné názvy. **Arteria hepatica** přivádí do jater krev okysličenou a vstupuje do jater rovněž v jaterním hilu. Její větve doprovázejí větve vena portae, obdobně se rozvětvují a vstupují do **portobiliárních prostor** jako **arteriae interlobulares**. (Jejich rozpoznání v řezu portobiliárním prostorem není potíže, neboť vzhledem ku svému kalibru, mají velmi silně vytvořenou tunica media z buněk hladkého svalu.) Převážná část těchto arterií rovněž vydává větve z části obkružující jaterní lalůček (**arteriae perilobulares**), které krátkými spojkami opět ústí do jaterních sinusoid. Část větviček z arteriae interlobulares ústí přímo do jaterních sinusoid. Vedle toho, arteriae interlobulares ještě vydávají krátké větvičky rozpadající se do kapilárního řečiště, které zásobuje vazivo a žlučovody portobiliárních prostor. Silná tunica media interlobulárních arterií umožňuje regulaci vstupu krve do perilobulárních arterií a tím i do jaterních sinusoid.



Schéma krevního oběhu jater:

Funkční oběh: ↓



Nutritivní oběh: ↑

Krev tedy protéká jaterním lalůčkem od periferie k centru a tedy i všechny metabolity resorbované ve stěvě, včetně toxických látek, se nejprve dostávají k buňkám v periferní části jaterních lalůček a později až do jejich centrálních částí. To z části vysvětluje odchýlné chování a často i vzhled nejperifernějších hepatocytů lalůčku oproti těm, které se nalézají v centrální oblasti.

Výše uvedený klasický popis jaterního lalůčku a jeho krevní zásobení vychází z mikroskopicko-anatomických poměrů. Na druhé straně, u exokrinních žláz, se ve schématických popisech vždy nalézá vývod v centru lalůčku (u výše uvedeného klasického jaterního lalůčku je však na periférii). K překlenutí těchto diskrepancí byly navrženy dva funkční modely: 1) portální lalůček a 2) jaterní acinus.

Portální lalůček má trojúhelníkovitý tvar. Vrcholy (rovnostředného) trojúhelníku se nalézají při centrálních vénách tří sousedních lalůček a v těžišti tohoto trojúhelníku je portobiliární prostor s interlobulárními žlučovody (ductuli interlobulares biliferi). Ani tento model však nevysvětluje všechny nálezy na jaterním parenchymu. Proto byl formulován návrh druhého modelu:

Jaterní acinus (Rappaportův) má tvar kosočtverce, jehož dva protilehlé vrcholy tvoří centrální vény dvou sousedních lalůček, oba zbývající vrcholy tvoří přilehlé portobiliární prostory. Vezmeme-li v úvahu dále krevní zásobení (viz schéma), můžeme vymezit v každém lalůčku oboustranně, podél hranice mezi sousedními lalůčky, tři zóny. Prvá, která tvoří zónu nejlépe zásobenou jak okysličenou krví, tak živinami, ale i toxickými látkami, druhou - intermediární a třetí přimykající se k vena centralis, která dostává krev nejvíce odkysličenou a i jinak pozměněnou metabolismem jaterních buněk v zóně 1. a 2., které tvoří převážnou část parenchymu. Tomuto modelu nejlépe odpovídá nalezená dislokace různých enzymů i patologické změny při poruchách prokrvení. Např. po nakrmení - buňky první zóny jsou přednostně zásobeny glukózou a stírají ji v podobě glykogenu. Glukóza nevyužitá hepatocyty první zóny je pak zachycena v zóně druhé, a konečně v zóně třetí. Naopak, při hladovění, je nejprve mobilizován glykogen z první zóny, aby vyrovnal glykemii krve chudé na glukózu. Buňky druhé a konečně třetí zóny počnou reagovat až po vyplavení veškerého glykogenu z hepatocytů předcházející zóny. Podobně se projevují i patologické změny při poruchách krevního zásobení nebo při intoxikaci.

Jaterní buňky tedy tvoří radiálně orientované **jaterní trámce**, které mezi sebou bohatě anastomozují a tak vytvářejí trojrozměrnou síť. Každá jaterní buňka v jaterních trámčích, prostřednictvím Disseho prostoru, je v kontaktu s řečištěm jaterních sinusoid (vasa hemocapillaria sinusoida). V místech styku dvou jaterních buněk je obvykle mezi nimi vytvořen jemný intercelulární kanálek - **primární žlučové kapiláry (canaliculi biliferi)**. Tyto primární žlučové kapiláry jsou součástí žlučových cest. Primární žlučové kapiláry jsou tubulozní útvary o průřezu 1-2 µm. Jsou ohrazeny pouze hepatocyty, do jejich luminální části několik málo krátkých mikrokleků a plazmalemmy hepatocytů, v těsném sousedství primárních žlučových kapilár, jsou vybaveny spojovacími komplexy (zonula occludens). Nežádá se zde rovněž vyskytují nexy, které umožňují vzájemnou mezibuněčnou komunikaci a tedy i koordinaci aktivity buněk. Primární žlučové kapiláry vytvářejí komplexní síť anastomozujících žlučových cest, počínající v blízkosti vena centralis jaterního lalůčku a postupující k jeho periférii (tedy proti proudu krevního toku). Teprve na samé periférii jaterního lalůčku se primární žlučové kapiláry připojují na samostatný vývodový systém - **Heringovy kanálky - ductuli biliferi**. Heringovy kanálky, nalézající se v nepatrném množství perilobulárního vaziva, jsou tedy prvou částí žlučových vývodných cest s vlastním epitelem. Jsou vystlány plochým až kubickým epitelem se světlou cytoplazmou. Heringovy kanálky v portobiliárním prostoru ústí do interlobulárních žlučovodů (**ductuli interlobulares**). Jejich stěna je tvořena jednovrstevným kubickým epitelem a tenkou vazivovou lamina propria. Interlobulární žlučovody dále doprovázejí větve vena portae, spojují se ve větší vývodové kanálky, až konečně opouštějí jaterní parenchym jako **ductus hepaticus dexter et sinister**. Tyto žlučovody jsou vystlány jednovrstevným cylindrickým epitelem.

Když žlučové vývodové cesty opustí jaterní parenchym, pozmění se i jejich stavba. Jejich stěna je tvořena dvěma zřetelnými vrstvami:

- 1) sliznicí a 2) fibromuskulární vrstvou.

Sliznice je pokryta vysokým, jednovrstevným epitelem, který naléhá na silnou lamina propria, tvořenou kolagenním vazivem s příměsí elastických vláken. Sliznice vytváří četné řasy, za normálního stavu téměř vyplňující lumen vývodných cest.

chole (ř)- žluč

Fibromuskulární vrstva, vedle četných vláken kolagenních a elastických, chová proměnlivé množství buněk hladkého svalu. Nejčastěji je svalových buněk velmi málo, pouze při vyústění ductus choledochus je jich větší množství - vytvářejí zde **musculus sphincter hepatoduodenalis** - **Oddi**. Ve sliznici extrahepatických žlučovodů bývají často přítomné mukoidní žlásky.

Jak částečně vyplývá z výše uvedeného, funkce jater je velmi rozličná. Jaterní buňky pracují současně jako kdyby játra byla jak endokrinní, tak i exokrinní žlázou neboť současně syntetizují a střežují určité látky, jiné detoxikují a další transportují.

Jaterní buňky vedle syntézy vlastních proteinů současně produkují i plazmatické proteiny jako jsou albumin, fibrinogen, prothrombin a lipoproteiny. Jejich syntéza probíhá na granulárním ER a i jinak je obdobou syntézy proteinů např. v endokrinních buňkách, s jediným rozdílem. Jaterní buňka postrádá schopnost střežat tyto proteiny v podobě granul a vylučuje je přímo do krevního oběhu. Asi 5 % těchto proteinů je syntetizováno v Kupfferovými buňkami, zbývajících asi 95 % buňkami jaterními.

Současně jaterní buňky pracují jako buňky exokrinní žlázy - produkují žluč. Žluč, vedle vody a elektrolytů, obsahuje žlučové kyseliny, fosfolipidy, cholesterol a žlučová barviva. Převážná část těchto komponent (asi 90 %) je získávána reabsorpce v distálním střevním oddílu a krevním oběhem je přiváděna zpět do jater (enterohepatický oběh). Jen asi

10 % je jaterními buňkami syntetizována de novo. Tato syntéza se odehrává na hladkém ER jaterní buňky. Z cholesterolu syntetizovaná kyselina cholová je zde konjugována s aminokyselinou glycinem, případně taurinem, a produkt je vylučován do primárních žlučových kapilár. Druhou složku žluči tvoří žlučová barviva. Hlavní podíl připadá na bilirubin. Z rozpadlých erytrocytů je uvolněn hemoglobin. V buňkách monocyto-makrofágového systému (mezi něž patří i v Kupfferovy buňky) se hemoglobin rozpadne na hem a globin. Globin je odbourán na aminokyseliny. Hem - po odštěpení Fe^{2+} , využitého pro novou tvorbu hemoglobinu - je pozmeněn na biliverdin, který je dále redukován na bilirubin a je transportován do hepatocytů. Na transportu bilirubinu se účastní glykoproteiny, lokalizované na membráně hepatocytu v Disseho prostoru. Protože bilirubin je ve vodě nerozpustný, v cytoplazmě jaterní buňky se váže na přítomný ligandin, s nímž je v buňce transportován na membrány hladkého ER. Zde je konjugován s kyselinou glukuronovou a vzniklý bilirubinbisglukosiduronát je převážně vyloučen rovněž do primárních žlučových kapilár. Malá část je již v hepatocytech redukována na urobilinogen a též vyloučena do žluče.

Další funkcí jaterního parenchymu, jak bylo již výše uvedeno, je detoxikace. Krevní oběh přináší do jater řadu toxických látek, ať zplodin metabolismu organismu nebo vstřebaných substancí ze zevního prostředí (nebo i podaných léků). Většina z nich je inaktivována oxidací, metylací, případně vazbou na kyselinu glukuronovou. Tuto vazbu zprostředkovává glukuronyltransferáza, stejný enzym, jako při vazbě bilirubinu. Tento enzym je lokalizován v hladkém ER.

V hepatocytech jsou rovněž střeženy některé metabolity - v prvé řadě tuky (triacylglyceroly) a glykogen. Tyto energeticky bohaté sloučeniny zajišťují pro organismus zásobu energie v období mezi příjmem živin. Játra jsou také hlavním místem střežení různých vitaminů, hlavně vitamínu A.

Konečně, hepatocyty jsou schopné provádět glukoneogenezi (novotvorbu glukosy). Východními látkami jsou pyruvát a laktát, dále to mohou být některé aminokyseliny a i tuky. Při desaminaci aminokyselin vzniká močovina, která je krví odnášena do ledvin, které ji vyloučí.

20.9. Žlučový měchýř – vesica fellea

fel (l)- žluč

chole (ř)- žluč

vesica (l)- měchýř

kystis (ř)- měchýř

Žlučový měchýř je hruškovitý, dutý orgán, o objemu cca 30-50 ml, spojený s vývodovými žlučovými cestami přes ductus cysticus. Je na spodní ploše jater. Stěna žlučníku je asi 1-2 mm silná a je tvořena třemi vrstvami: 1) **Tunica mucosa**, 2) **tunica muscularis** a 3) **tunica serosa**. (H Obr. 229.)

Na vnitřním povrchu žlučového měchýře sliznice vyběhá v četné řasy, které jsou síťovitě uspořádány, někdy vzájemně srůstají a mezi nimi bývají jamky. V blízkosti ductus cysticus jsou často do lamina propria mucosae zanořené tuboalveolární žlásky. Sliznice žlučového měchýře se skládá ze dvou vrstev. Na povrchu je kryta vysokým jednovrstevným cylindrickým epitelem. Jeho buňky mají na apikálním povrchu nepřilíhající četné, krátké mikrokilky. Při apikálním konci jsou epitelové buňky vzájemně poutány spojovacími komplexy. Elipsoidní jádra se nalézají v dolní polovině buněk. Ultrastrukturálně jsou epitelové buňky bohaté na mitochondrie a ribosomy, v horní polovině cytoplazmy chovají mukopolysacharidová prosekreční granula. Vyloučený sekret tvoří na povrchu buněk tenký kryt, chránící epitelové buňky před působením žluče. Pod epitelovou pokrývkou se nalézá vazivová lamina propria mucosae, bohatá na fibrocyty, bloudivé buňky a na hustou, ale jemnou síť subepitelově uložených kapilár.

Svalová vrstva je poměrně tenká a je složena ze snopců buněk hladkého svalu s vysokou účastí vláken kolagenních a elastických. Na řezu jsou snopce buněk hladkého svalu zdánlivě uspořádány plexiformně. Tento obraz je podmíněn průběhem snopců svalových buněk, které tvoří jakési šroubovice, výška jejichž závitů se směrem od ductus cysticus k fundu zvyšuje a směr těchto šroubovic se navzájem kříží. Dále, v oblasti fundu, se na této stavbě spoluúčastní slabá vrstvička podélně orientovaných svalových buněk.

Třetí nejzevnější vrstva - tunica serosa - je tvořena poměrně silnou vazivovou vrstvou nesoucí velké cévy a bohatou na tukové buňky. Na převážné části povrchu je kryta tenkým serózním (peritoneálním) epitelem, na části povrchu, kde se žlučový měchýř přikládá k játrům, je místo serózy jen vrstvička jemného kolagenního vaziva - tunica adventitia, která srůstá s jaterním pouzdrem.

Hlavní funkce žlučníku je hromadění žluči a její koncentrace. Ve žlučovém měchýři dochází ku zpětné resorpci vody (současně se sodíkovými ionty - sodíková pumpa). Hlavní impuls k vydání žluče z měchýře poskytuje cholecystokinin, polypeptid vylučovaný I-buňkami, nalézajícími se v epitelu duodena a počátku tenkého střeva.

21. Vylučovací systém - Systema uropoeticum

21.1. Vývoj ledvin

21.1.1. Typy ledvin: pro-, mezo- a metanefros

pro- (ř)- před
mesos (ř)- střední
meta- (ř)- po

nephros (ř)- ledvina

Z buněčného materiálu lokalizovaného po obou stranách neurální trubice, na rozhraní mezi somity a nesegmentovaným mezodermem, z tzv. **nefrotomů**, se záhy po zformování prvních somitů vytvářejí horizontálně probíhající krátké epitelové tubuly, které se na dorzálním okraji pospojovávají v podélně probíhající vývod. Tak vzniká ve 4. týdnu gestace nejjednodušší typ ledviny, **pronefros**, který se omezuje jen na cervikální oblast. Tento exkreční aparát má podobu několika trubiček komunikujících na svém začátku s coelomovou dutinou, odkud do nich proudí tekutina a na konci vyústí do **pronefrického vývodu**. V tělní stěně před vchodem do kanálku bývá cévní klubičko, glomus, jako další místo vzniku "moči" transudací z krevní plazmy. Tento typ ledviny dosahuje plného funkčního rozvoje jen u nižších obratlovců (žraloci, ryby), kdežto u člověka je rudimentární. Nicméně vykonává tu důležitou **funkci morfogenetickou** - párový pronefrický vývod prorůstá směrem kaudálním a v kontaktu s nefrogenním blastémem, vzniknuvším z nefrotomového materiálu, **indukuje** v 5. týdnu gestace **vznik kanálků s krevními klubičky, nefronů mezonefros**. Lze na nich rozlišit několik segmentů tubulů, obdobných jako v nefronech ledvin dospělých, nazývaných **metanefros** (viz dále). Mezonefrická ledvina se liší malým počtem nefronů, jejich segmentálním uspořádáním a chyběním Henleho kličky. Její nefrony drénuje **mezonefrický vývod**, který prorůstá směrem kaudálním až vyústí do horní části kloaky. Mezonefros se vyznačuje zvláštním cévním zásobením - **portálním krevním oběhem** - který je vytvořen i v metanefros u dospělých plazů a ptáků, tedy u poikilotermních obratlovců s krevním tlakem klesajícím na velmi nízké hodnoty a u homoiotermních s malým minutovým oběhem. U embrya má též význam - zvětšuje objem peritubulárně protékající krve a přispívá k tvorbě moči tubulární sekrecí za situace, kdy je krevní oběh ještě nevykonný a nevyvíjí dostatečný tlak, nutný pro filtraci krve v glomerulech. Peritubulární portální krevní oběh de facto umožňuje dialýzu krve přes tubulární stěnu. Na konci 5. týdne gestace, když mezonefrický vývod dosáhl komunikace s dutinou kloaky, se z něho těsně nad tímto ústím vychlípuje výběžek, **ureterální pupen**, který vrůstá směrem kranálním do mezenchymu lokalizovaného při dorzální stěně mezonefros. Je to buněčný materiál, který je svým umístěním a lokálními interakcemi zřejmě determinován pro formování nefronů a nazývá se **metanefrogenní blastém**. Interakcí mezi ureterálním pupenem a metanefrogenním blastémem dochází jednak k proliferaci v obou buněčných populacích, jednak k transformaci blastému v epitelové základy nefronů, tj. k tzv. **indukci nefronů**. Podle nejnovějších poznatků se na tomto procesu podílejí i výběžky embryonálních neuronů¹⁰.

21.1.2. Indukce nefronů

je proces tvorby nefronů, v jehož průběhu je možno vysledovat několik fází:

- zformování řídkého mezenchymu v solidní buněčný kondenzát, "kulovité tělísko",
- vytvoření "čárkovitého tělíska", nazývaného tak podle podlouhlé štěrbiniky vzniknuvší v solidním kulovitém tělísku,
- vznik "esovitého tělíska" diferenciací růstem a polarizací jeho buněk a rozvojem dutinky uvnitř primordia nefronu; vrůstání cév do glomerulu
- napojení kanálku vznikajícího nefronu na větev ureterálního pupenu a jeho další růst
- diferenciacie viscerálního listu Bowmanova váčku a zrání renálního tělíska

Podkladem popsané sekvence dějů je na úrovni molekulární postupná aktivace příslušných částí genomu mezenchymálních buněk, vyvolávaná vzájemným působením všech čtyř zúčastněných buněčných populací - nefrogenního blastému, ureterálního pupenu, embryonálních neuronů a primordiálních endotelových buněk.

21.2. Ledvina – funkce a strukturální uspořádání

Ledvina je párový orgán, který je nezbytnou komponentou homeostatického aparátu, udržujícího stále složení vnitřního prostředí. Její hlavní funkcí je kontrola objemu a elektrolytového složení extracelulární tekutiny, dále vylučování metabolických zplodin, přebytečných a toxic-

ren (l)- ledvina

kých látek a regulace krevního tlaku a množství erytrocytů. Poslední dvě funkce vykonává prostřednictvím hormonů reninu a erythropoetinu, které vylučuje přímo do krve jako žláza s vnitřní sekrecí. K realizaci tohoto spektra aktivit je ledvina vybavena jednak epitelovými strukturami, **nefrony**, vykonávajícími transportní, analytickou a syntetickou činnost, jednak specializovaným **cévním řečištěm**, které je nezbytným činitelem při vzniku moči a spoluúčinkuje při transportních procesech a konečně **intersticiem**, které vytváří podmínky pro činnost obou komponent a produkuje řadu lokálních a systémových hormonů¹⁾. Makrostruktura ledviny je vyztužena pruhy kolagenního vaziva tvořícího tzv. **vazivovou kostru ledviny**²⁾. Na povrchu je ledvina pokryta **vazivovým pouzdem** a obklopena tukovým polštářem. Uvnitř má dutinu, do níž je vložena **pánvička ledvinová** shromažďující moč.

21.2.1. Základní pojmy

21.2.1.1. Nefrony - segmentace a uspořádání

Ledvina se skládá přibližně z milionu jednotek, **nefronů**. Každý **nefron** začíná **renálním tělískem**, **corpusculum renale (Malpighi)**, které se skládá z **Bowmanova váčku**, **capsula glomeruli (Bowman)** a cévního klubíčka, **glomerulum** (avšak vžitě je pojmenováno **glomerulus**). Tyto dvě komponenty fungují jako nálevka s vloženým filtrem. Stěnou filtru se z krve protékající glomerulárními kapilárami odděluje větší část nízkomolekulárních složek krevní plazmy a vzniká **primární moč**. Ta protéká **segmenty kanálku nefronu - proximálním tubulem, tubulus proximalis**, v němž se ještě dále rozlišuje stočená část, **pars contorta**, a přímá část, **pars recta, Henleho kličkou** s jejím sestupným, **pars descendens**, a vzestupným raménkem, **pars ascendens**, a dále **distálním tubulem, tubulus distalis**, rovněž rozlišeným podle průběhu na dva úseky, přímý, **pars recta** a stočený, **pars convoluta**. Přitom je objem primární moči redukován a činnostmi specializovaných tubulárních buněk upravován i co do složení. Z nefronu moč odtéká do nejbližšího **sběracího kanálku, tubulus colligens**, který se spojuje s dalšími v systém slévajících se a stále mohutnějících sběracích vývodů, **ductus colligentes medullares**. Ty ústí **papilárními vývody, ductus papillares (Bellini)** do **kalichů, calices renales, ledvinové pánvičky, pelvis renalis** a přivádějí do ní moč o konečném objemu a složení.

21.2.1.2. Anatomická stavba ledviny⁴⁾

Pravidelné uspořádání nefronů v ledvině, v 10-12 etážích⁵⁾ nad sebou, podmiňuje makroskopické strukturování její hmoty - rozlišení zevně uložené kůry (**cortex**) a uvnitř situované dřene (**medulla**). Každý nefron je částečně uložen v kůře a částečně ve dřeni, i když jeho větší úsek je v kůře. Především tam najdeme jeho iniciální segment, renální tělísko, jehož poloha v kůře je důležitým vodítkem pro rozlišení vývojově starších a mladších nefronů. Renální tělíška nejstarších nefronů se nacházejí v nejhlubší vrstvě kůry, v blízkosti dřene (příslušné nefrony se proto označují jako **juxtamedulární**), kdežto u mladších nefronů jsou seřazena v kůře nad sebou v pořadí, v jakém nefrony vznikaly, od starších až po nejmladší, které leží nejbliže povrchu ledviny a označují se proto jako **superficiální**. Dále se v kůře nacházejí stočené části obou tubulů, proximálního a distálního (**pars convoluta tubuli proximalis et distalis**). V místech, kde stočené úseky proximálních tubulů přecházejí v přímé (**pars recta tubuli proximalis**) začíná dřev uspořádaná do 10 - 18 pyramidovitých útvarů zasahujících svými bázemi do korové tkáně. Tyto **pyramides renales** představují centrální část organizačně vyšších úseků ledviny, **lobuli et lobi renales**. Jsou tvořeny jednak systémem spojujících se sběracích kanálků a vývodů, jednak Henleho kličkami a přímými úseky distálních tubulů, jimiž nefrony do počátečních oddílů těchto sběracích vývodů ústí. Ductus colligentes probíhají od povrchu ledviny až na konec pyramid a drénují všechny nefrony obklopující příslušnou pyramidu, od superficiálních po juxtamedulární. Podle rozložení segmentů nefronů lze dřev ještě podrobněji dělit na část zevní (**medulla externa**) a část vnitřní, hlubokou (**medulla interna**). Hranice mezi nimi je ve výši přechodu tenkého vzestupného raménka Henleho kliček (**ramus ascendens**) juxtamedulárních nefronů do jejich dostatečného raménka. Medulla externa lze dále rozdělit na dvě vrstvy - **zevní proužek**, kam ještě dosahují přímé úseky proximálních tubulů, a **vnitřní proužek**, kde se vyskytují již jen přímé úseky distálních tubulů a Henleho kličky. Medulla interna je konstituována jen Henleho kličkami juxtamedulárních nefronů a terminálními úseky sběracích vývodů. Toto uspořádání představuje strukturální podklad pro činnost tzv. **protiproudového systému** (viz dále), který v intersticiu dřene vytváří kortiko-papilární osmotický gradient, nutný pro koncentrování moči. Vrcholy pyramid, **papillae renales**, vyčnívají do prostoru kalichů, **calices renales, minores et**

iuxta (l) - vedle, blízko

majores, a otvírají se do nich ústími **hlavních sběracích vývodů, ductus papillares (Bellini)**. Odvádějí moč do prostoru pánvičky ledvinné, **pelvis renalis**, kterou začínají vývodní cesty močové.

Korová tkáň mezi medulárními pyramidami tvoří sloupečky nazývané **columnae renales (Bertini)**.

21.2.1.3. Cévní zásobení ledviny

zajišťuje **arteria renalis**, která do ní vstupuje rozdělena do dvou větví, přední a zadní. Pak se několikanásobně větví a vydává **aa.interlobares**, které vystupují mezi dřevnými pyramidami k pomezí kůry a dřene. Tam se z nich vytvářejí **aa.arquatae**, z nichž odstupují kolmo k povrchu ledviny v ose každé **columna renalis aa.corticales radiatae**. Tyto tepny zásobují jednotlivé glomeruly, které jsou rozmístěny po jejich obvodu asi v 10-12 vrstvách odpovídajících přibližně 15 populacím nefronů⁵⁾ prostřednictvím **arteriolae afferentes**. Po průtoku kapilárními klíčkami glomerulu se krev **odvádí** cestou **arteriola efferens** opětovně se větvící do **peritubulárních kapilár**, vytvářejících síť kolem sousedících proximálních a distálních tubulů. Eferentní arterioly juxtamedulárních glomerulů se rozvětvují do protáhlých úzkých klíček, sledujících přímé úseky distálních tubulů a Henleho klíčky, do dřene jako tzv. **vasa recta descendentes et ascendentes**. Ascendentní kapiláry dřene ústí do **vv.arquatae**, probíhajících na pomezí kůry a dřene paralelně s **aa.arquatae**. Vlévají se do nich i **vv. corticales radiatae**, drenující peritubulární kortikální síť včetně **vv.stellatae**, do nichž se sbírá krev ze superficiálních nefronů a ledvinového pouzdra. Hlavními drenážními žilami jsou analogicky k arteriím **vv. interlobares** spojující se v jedné **v.renalis**.

arcus (l) - oblouk

stella (l) - hvězda

21.2.2. Funkční zapojení segmentů nefronů a jejich strukturální adaptace

Způsob, kterým ledvina odděluje látky vylučované z krevního oběhu, představuje neúčinnější a současně neekonomičtější variantu řešení. V principu jde o to, že se na začátku nefronů z krevní plazmy průběžně **odfiltrávají** všechny její nízkomolekulární složky včetně vody (cca 170 l za den) a z takto vzniklé **primární moči** se pak v proximálních ledvinových kanálcích zase větší část vody a elektrolytů zpětně **izotonicky zresorbuje**. Výsledkem je, že jen menší frakce, asi 5-15 % odfiltrované plazmy, zůstává v tubulech a je dále pasážována Henleho klíčkami a distálními tubuly, jakož i sběracími tubuly, kde je specializovanou činností jejich buněk (zpětná **resorpce** vody a elektrolytů, **sekrece** vybraných iontů, **exkrece** některých molekul atd.) upravena co do složení a objemu tak, aby nakonec byly v 1-2 litrech definitivní moči vyloučeny jen odpadní a přebytečné látky.

21.2.2.1. Renální (Malpighiho) tělísko

je počáteční segment nefronu, kde dochází k ultrafiltraci krevní plazmy a zachycení primární moči. Skládá se z **parietálního a viscerálního listu Bowmanova váčku a cévního klubíčka (glomerulu)**. Ultrafiltrace se odehrává v **glomerulu** působením hydrostatického tlaku krve, který protlačuje stěnou glomerulárních kapilár a jejich bazální membránou do prostoru Bowmanova váčku, tzv. **močového prostoru** renálního tělíska, všechny molekuly menší než je molekula albuminu (cca 65 kD). Zevně je tento prostor ohraničen **parietálním listem** Bowmanova váčku. Ten je tvořen plochým epitelem podporovaným bazální laminou a tenkou sítí retikulárních vláken. V oblasti močového pólu renálního tělíska přechází do počátečního úseku proximálního tubulu. **Viscerální list** Bowmanova váčku je součástí glomerulárního filtru. Tvoří jej vrstva buněk, **podocytů**, které jsou opatřeny velkým množstvím prstovitých výběžků, jimiž objímají povrch glomerulárních kapilár a jež se na periferii ještě dále větví v sekundární výběžky, **pedicelae**. Ty jsou zakotveny v bazální membráně, která je společná s protilehlými endotelovými buňkami glomerulárních kapilár. Glomerulární kapiláry jsou fenestrovány, takže v mezerách mezi pedikly tvoří rozhraní mezi krví a močovým prostorem Bowmanova váčku, **glomerulární filtr**, jen zdvojená společná **bazální membrána**, tvořená centrálně situovanou **lamina densa**, kterou na endotelové a podocytové straně lemují **laminae raeae**. Je to selektivní makromolekulární filtr, kde kolagen typu IV, tvořící lamina densa, představuje fyzikální filtr v pravém slova smyslu a místa tvořená heparan sulfátovým polyaniontem v **laminae raeae** fungují jako elektricky nabitá bariéra. V těsném kontaktu s glomerulárními kapilárami se vyskytuje ještě jeden typ buněk - **mezangiální buňky**. Jsou to elementy s mnoha výběžky a bohatou výbavou mikrofilament, které se vyskytují v mezerách mezi dvěma sousedními kapilárami, tam,

pus (g. podos) (ř) - noha

kde je spojuje společná bazální membrána. Podobají se pericytům, napětím svých výběžků ovlivňují průsvit kapilár a jsou schopny pohlcovat makromolekuly uvíznuvší v glomerulárním filtru a tím jej čistit.

21.2.2.2. Proximální tubulus

je místem, kde probíhá obligátní izotonická resorpce chloridu sodného z primární moči a kde se objem ultrafiltrátu krevní plazmy zmenšuje o 80-95 %. Hnací silou tohoto pochodu je aktivní transport sodíkových iontů. Buňky proximálního tubulu představují typický polarizovaný epitel s jádrem ležícím při bázi buněk vybavený 1) pro resorpční epitely typickým apikálním **kartáčovým lemem**, mnohonásobně zvětšujícím tubulární povrch, jehož četné kanálky mezi bázemi mikroklyk zvyšují kapacitu pro absorpci makromolekul (vchlipováním kanalikulárních membrán vznikají pinocytické váčky, ty splývají s lyzosity a v nich dochází k degradaci obsahu a jeho redistribuci.⁶⁾); 2) četnými mitochondriemi, seřazenými při bázích buněk paralelně s jejich osou, a značným zprohýbáním bazální plazmalemy, které zvětšuje její plochu. Na vnitřní straně plazmalemy se v těchto místech prokazuje enzym reprezentující sodíkovou pumpu, transportní ATPáza. Podobné záhyby se vyskytují i na bocích buněk, proto se tento systém utváření plazmalemy nazývá **bazolaterální labyrint**.

21.2.2.3. Henleho klička

navazuje na pars recta proximálního tubulu. Její tenké sestupné raménko je prostupné pro vodu, ne však pro NaCl, kdežto tenké vzestupné raménko chlorid sodný propouští a vodu ne, stejně jako tlusté raménko, jehož buňky mají navíc schopnost aktivně transportovat chloridové (a sodíkové) ionty. Buňky **tenkého raménka** jsou proto ploché, chudé na organely, s nepatrně vyznačenými mikroklyky na apikálním povrchu, kdežto buňky **tlustého raménka** připomínají spíše epitel vystylající distální tubuly. Henleho kličky juxtamedulárních nefronů jsou nejdelší ze všech, dosahují až k papile a jsou hlavním činitelem tzv. **protiproudového systému**. Ten, díky přenosu relativně malých kvant sodíku a chloridu tubulárními buňkami po délce vzestupné části Henleho kliček, z tubulární tekutiny do intersticia bez difuze vody vytváří osmotický gradient v medulárním intersticiu a vytváří podmínky pro koncentrování moči v distálních tubulech a sběracích vývodech.

21.2.2.4. Distální tubulus

je místem, kde se pod vlivem nervové a hormonální regulace definitivně upravuje objem a složení moči. Je tvořen buňkami nižšími než proximální tubulus, bez kartáčového lemu na apikálním povrchu, ale s bazolaterálním labyrintem buněčné membrány a četnými mitochondriemi v jeho záhybech, svědčícími o schopnosti aktivně transportovat sodík. Na zvýšení koncentrace **aldosteronu** v krevní plazmě tyto buňky reagují zpětnou resorpcí sodíku a sekrecí draselných iontů. Blízko přechodu pars recta v pars convoluta naléhá tubulární stěna na vaskulární pól vlastního renálního tělíska. V tomto místě je tvořena skupinou modifikovaných buněk cylindrického tvaru s jádry těsně na sebe naléhajícími - odtud její název **macula densa**. Jsou to specializované buňky opatřené chemoreceptory pro detekci koncentrace chloridových iontů v tubulární tekutině a tvoří součást juxtaglomerulárního aparátu (viz níže).

21.2.3. Juxtaglomerulární aparát

Protože je pro funkci glomerulárního filtru nezbytné udržování hydrostatického tlaku krve na určité minimální úrovni (70 mm Hg), je v ledvině přítomen detektor a současně i regulátor úrovně krevního tlaku - juxtaglomerulární aparát, jenž patří k vybavení každého nefronu. **Juxtaglomerulární aparát** je místem autonomní regulace průtoku krve glomerulem, kde se v každém nefronu zvláště vytváří rovnováha mezi množstvím filtrované moči a výkonem tubulárních buněk. **Renin**, který je jím produkován, však současně může ovlivňovat celkovou úroveň systémového krevního tlaku. (Je součástí renin-angiotenzinového systému, vyvolává tvorbu angiotenzinu II, vazoaktivní látky, která zvyšuje tonus hladké svaloviny arterií. V ledvině tak zmenšuje průtok krve jednotlivými glomeruly i celou ledvinou, v systémovém oběhu zvětšuje periferní odpor a zvyšuje krevní tlak). K juxtaglomerulárnímu aparátu patří specializovaný úsek distálního tubulu, **macula densa**, o němž již bylo řečeno, že její buňky jsou schopny monitorovat koncentraci chloridových iontů a na základě jejich aktuálních hodnot ovlivňovat produkci enzymu **reninu** modifikovanými buňkami hladké svaloviny v medii **aferentních arterií**, tzv. **granulárními buňkami** (zvanými též **juxtaglomerulární⁷⁾** nebo **epiteloidní⁸⁾**). Třetí kompo-

mentou tohoto aparátu jsou **buňky extraglomerulárního mezangia**, nazývané také **Goormaghtighovy buňky**⁸⁾, které plynule navazují na intraglomerulární mezangium v oblasti mezi aa. afferens a efferens a vytvářejí tam polštářek (odtud též název Polkissen nebo Lacis buňky). Jsou vybaveny myofibrilami, a to především ve svých četných výbězcích a vyznačují se spojeními typu nexů. Předpokládá se, že zprostředkují funkční propojení buněk macula densa s efektorovými buňkami juxtaglomerulárního aparátu.

21.2.4. Intersticiium

zahrnuje v ledvině extravaskulární intertubulární prostory renálního parenchymu s připojenými buňkami a extracelulární hmotou. Je spojeno všude s bazální membránou tubulů a cév. Umožňuje a skutečně moduluje téměř veškerou látkovou výměnu mezi tubulárními a vaskulárními elementy renálního parenchymu, podmiňuje členění ledviny do funkčních zón, zásadně ovlivňuje růst a diferenciaci parenchymových buněk, určuje poddajnost cév náležejících k peritubulární mikrocirkulaci a produkuje lokální a systémové hormony. Podle lokalizace se rozlišuje **intersticiium korové** (peritubulární, periarteriální a dále specializované - jako např. extra- a intraglomerulární mezangium) a **medulární**, členěné podobně. Skládají je jak buněčné elementy (fibroblastům podobné buňky a buňky s tukovými kapénkami, makrofágy, intersticiální dendritické buňky a pericyty), tak extracelulární fibrilární struktury, proteoglykany, glykoproteiny a rovněž intersticiální tekutina. **Fibroblastům podobné buňky** a **buňky s tukovými kapénkami** produkují extracelulární hmotu - vlákna a základní substanci, ale také prostaglandiny, erythropoetin a adenosin (renální autocoid). V ledvinové kůře se k intersticiu počítá i lymfatická drenáž lokalizovaná ve vazivu kolem arterií a ono samo přispívá k distribuci reninu a angiotenzinu uvnitř ledviny a k pohybu makrofágů.

21.2.5. Sběrací vývody a pánvička ledvinová

Sběrací kanálky a vývody (**tubuli et ductus colligentes**), napojené spojovacími úseky na distální tubuly, shromažďují moč ze všech populací nefronů a procházejí celou tloušťkou ledvinového parenchymu, od pouzdra až po hrot papily. Proto se při popisu označují podle lokalizace jako **sběrací tubuly kortikální, tubuli colligentes corticales, zevní a vnitřní dřevňové vývody, ductus colligentes medullares externae et internae** a konečně **ductus papillares (Bellini)**. Jejich průsvit se přitom stále zvětšuje, dosahuje maxima v ductus papillares. Stěnu tvoří převážně **hlavní buňky, cellulae principales**, světlé, v kortikální oblasti kubického tvaru, vybavené nečetnými mitochondriemi a záhyby bazální části plazmalemmy (=místo aktivního transportu sodíku), a pospojované četnými desmosomy. Vývody v medulární oblasti jsou tvořeny buňkami cylindrickými, s menším množstvím mitochondrií a záhybů plazmalemmy a s přibývajícím lyzozomy. Mezi hlavními buňkami jsou roztroušeny tmavě se barvící **buňky interkalární, cellulae intercalatae**, s lumenálním povrchem zprohýbaným výraznými mikroklky, s četnými mitochondriemi a hustým hladkým endoplazmatickým retikulem, vybavené enzymem karboanhydrázou, který odštěpuje z hydrogenuhličitanových aniontů vodíkové ionty. Ty se zde vylučují do moči podobně jako amoniak. Pod vlivem **antidiuretického hormonu (vasopresinu)** se sběrací tubuly a vývody stávají prostupnými pro vodu, která proniká stěnami kanálků do intersticia a tak v nich dochází k regulovanému koncentrování moči.

*intercalo (I)- vkládám,
vsunují*

21.3. Vývodní cesty močové

(viz doporučená literatura) mají za úkol dopravit definitivní moč z těla ven, aniž by se z ní po cestě nějaké složky resorbovaly. Jsou proto vystlány, od kalichů až po střední část uretry, specializovaným epitelem přechodním⁶⁾, který se vyznačuje distenzibilitou a těsností intercelulárních kontaktů.

Literatura

- 1) Lemley, K.V., & Kriz, W.: Anatomy of the renal interstitium. *Kidney Internat.*, 39, 370-381, 1991
- 2) Doležel, S.: The connective tissue skeleton in the mammalian kidney and its innervation. *Acta Anat.*, 93, 194-209, 1975
- 3) Kriz, W., & Bankir, L.: A standard nomenclature for structures of the kidney. *Pflügers Arch.* 411, 113-120, 1988
- 4) Feneis H.: *Anatomický obrazový slovník*, 4.přepracované vydání (1. české), Avicenum, ZN Praha, 1981
- 5) Osathanondh, V., & Potter, E.L.: Development of the human kidney as shown by microdissection. IV and V. *Arch.Path.*, 82, 391-411, 1966
- 6) Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O.: *Basic Histology*, a Lange Medical Book, Publishing Division of Prentice Hall, U.S.A., 1989
- 7) Bulger, R.E.: The urinary system. pp. 831-879, In: *Histology*, 4th edition, L.Weiss, R.O.Greep, McGraw-Hill Book Comp., New York, London, 1977
- 8) Kriz, W., & Kaissling, B.: Structural organization of the mammalian kidney. In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, pp 265-306, eds. D.W.Seldin and G. Giebisch, Raven Press, New York 1985
- 9) Carlson, B.M.: The development of the urogenital system. In: *Patten's Foundations of Embryology*, pp.440-479, 4th edition, McGraw-Hill Book Co., New York, London, 1981
- 10) Sariola, H., Ekblom, P., Henke-Fahle, S.: Embryonic neurons as in vitro inducers of differentiation of nephrogenic mesenchyme. *Develop. Biol.* 132, 271-281, 1989
- 11) Ekblom, P.: Basement membrane proteins and growth factors in kidney differentiation. In: *The Role of Extracellular Matrix in Development* pp. 173-206, Alan R. Liss, New York, 1984

22. Kožní systém

adnexus (l)- připojení,
spojení

Bariérový systém kožní (integumentum commune) tvoří kůže a její deriváty, tzv. kožní adnexa, tj. vlasový aparát, nehet, ekkrinní žlázy potní, apokrinní žlázy aromatické, holokrinní žlázy mazové a jako zvláštní kožní derivát mléčná žláza.

Na povrchu těla se nalézají různé typy kůže, které vyhovují různým funkčním požadavkům. Mají však stejnou základní stavbu.

22.1. Základní stavba a funkce kůže

epi- (ř)- nad
derma (ř)- kůže, rouno

Zevní povrch kůže, cutis je tvořen epitelem a nazývá se pokožka, neboli epidermis. Epidermis pokrývá hlouběji uloženou vrstvu, tvořenou hustším fibroelastickým vazivem, která se nazývá škára, neboli dermis (corium).

Dermis se člení na část spojenou s epidermis, vrstvu papilární - stratum papillare a na vrstvu hlubší, síťovitou - stratum reticulare. Kůže je s podkladem spojena podkožním vazivem - tela subcutanea. (Tab. 1.)

Tabulka 1. Schéma členění vrstev kůže

Cutis	Epidermis	Stratum disjunctum Stratum corneum Stratum lucidum Stratum granulosum Stratum spinosum Stratum basale	Stratum germinativum Malpighi
	Dermis	Stratum papillare Stratum reticulare	
	Tela subcutanea		

Kůže je nejtěžším orgánem v těle (asi 16% celkové tělesné váhy) a představuje u dospělého člověka 1,2-2,3 m² styčného povrchu se zevním prostředím. Tohoto údaje se někdy používá při přepočtu dávek léčiv z pokusného zvířete na člověka.

Kůže má čtyři hlavní funkce:

A) Funkce ochranná - kůže chrání organismus proti fyzikálním, chemickým a biologickým vlivům a brání též dehydrataci organismu. Na ochranné funkci se především podílí mnohvrstevný dlaždicový rohovějící epitel epidermis, který je velmi málo propustný pro většinu látek a současně je i dobrým termickým izolantem. Ochranu proti mikrobům, zajišťují v kůži přítomné elementy imunitního systému a UV záření je zachycováno pigmentem v epidermis.

B) Smyslové vnímání - kůže je největším sensorickým orgánem těla a obsahuje množství receptorů pro vnímání hmatu, tlaku, bolesti, chladu a tepla.

C) Termoregulace - u člověka je kůže hlavním orgánem termoregulačních pochodů. Tělo je chráněno před ztrátami tepla přítomností vlasů a podkožním tukovým vazivem. Uvolňování tepla je usnadňováno jednak odpařováním potu z povrchu kůže, jednak reflexně zvýšeným průtokem bohatě vaskularizovanou sítí dermis.

D) Účast na metabolických procesech - podkožní tuková tkáň vytváří velkou energetickou zásobu, především ve formě triacylglycerolů. Vitamin D je syntetizován v epidermis a doplňuje tak vitamin D, exogenně dodávaný potravou.

22.2. Původ tkání kožního systému

22.2.1. Vývoj kožního epitelu

peri (ř)- okolo

Kůže má dvojí původ: povrchová vrstva, epidermis a její deriváty se vyvíjejí z ektodermu, hluboká vrstva, dermis, se vyvíjí z mezenchymu, uloženého pod ektodermem. Během 3. a 4. měsíce se mezenchym diferencuje na vazivo.

spina (l)- trn
lucidus (l)- jasný, zářivý
corneus (l)- rohový

Povrch embrya je z počátku pokryt epitelem, jednou vrstvou ektodermových buněk, oddělených od mezenchymu bazální membránou. Později se epitel rozdělí na dvě vrstvy, a to povrchovou vrstvu plochých buněk, periderm nebo epitrichium a na hlubší vrstvu bazální, tvořenou prizmatickým jednovrstevným epitelem, který se stává budoucí zárodečnou vrstvou epidermis. Proliferací buněk basální vrstvy vznikne třetí, intermediární vrstva, která se postupně ztlušťuje a mění se na vícevrstevný dlaždicový epitel. Ve čtvrtém měsíci vývoje má kůže již definitivní stavbu, je

možno odlišit stratum basale, spinosum, granulosum, lucidum a corneum. Později do dermis vcestovávají z neurální lišty (crista neuralis) melanoblasty (viz text učebnice).

22.2.2. Vývoj kožních žláz

Mazové žlázy se vyvíjejí v 5. měsíci, nejdříve jako epidermové čepy, tvořící se v epitelové stěně vlasového folikulu, které pronikají do okolního vaziva, přičemž se v koncových částech laločnatě rozšiřují (viz text učebnice). V anální krajině, na glans penis a labia minora se mazové žlázy vyvíjejí opět z epidermových čepů, které však nejsou vázány na vlasové folikuly. Podobně se vyvíjejí i tarzální mazové žlázy víčka.

Potní žlázy se vyvíjejí ze solidních epidermových čepů, vrůstajících do dermis ve 4. měsíci. Později se čepy stáčejí do klubiček a luminizují (viz text učebnice).

Stejně se zakládají a vyvíjejí i aromatické žlázy potní v axille, víčkách, zevním zvukovodu a na mons pubis.

Mléčná žláza. Vzniká ve 4. týdnu vývoje ve formě podélně ztuštělých pruhů epidermis, jako tzv. lineae lactariae, neboli mléčné lišty, které probíhají symetricky na přední straně těla embrya od základů proximálních končetin k ventrální a mediální oblasti distálního končetinového pupenu. V horním úseku se mléčné lišty ztlustňují, pronikají do mezenchymu a vytvářejí základy mléčné žlázy (viz text učebnice). V časném období fetálním toto ektodermové ztlustění proliferuje a vytváří 16-20 sekundárních čepů, které se v 8.-9. měsíci luminizují v mlékovody, ductus lactiferi. Dále se tvoří čepy terciární, z kterých se vyvíjejí malé vývody intralobulární a základy budoucích alveolů mléčné žlázy. Nad základem žlázy se v epidermu později vyvíjejí jamky, do kterých ústí ductus lactiferi. Mezenchym, který se rozrůstá v okolí vývodů a žlázy, vyzvedá epidermis nad úroveň kůže, vyvíjí se prsní bradavka a její dvorec, mammilla et areola mammae. V období porodu je vývoj po stránce kvalitativní v podstatě dokončen a mléčné žlázy plodu reagují nepatrnou sekrecí na prolaktin vytvářený v hypofýze matky.

U mužského pohlaví zůstávají mléčné žlázy rudimentární. Jejich patologické zvětšení se nazývá gynecomastie.

U žen prodělávají mléčné žlázy výrazné strukturální změny v závislosti na hormonální regulaci (viz dále "Mléčná žláza" str. 192). Někdy lze nadpočetné prsní bradavky najít v místech zbytků lineae mammae, (tzv. polythelia), chybění prsní bradavky se nazývá athelia, chybění celých prsů se nazývá amastia, někdy se mohou vyvinout v průběhu mléčné lišty i nadpočetné celé mléčné žlázy - polymastia.

22.2.3. Vývoj vlasového aparátu

Vlasový aparát se vyvíjí tak, že ve 3. měsíci dochází k mnohočetné fokální epidermální proliferaci, pronikající do dermis. Do konce tohoto proliferujícího epitelového čepu se vchlipuje mezenchym ve formě vlasové papily. Nejhlouběji uložená část tohoto čepu nabývá podkovovitý tvar a vytváří tak vlasový bulbus; epidermální buňky bulbu jsou zárodečnou tkání, ze které se diferencuje vlasový folikl a vlastní vlas (viz text učebnice).

22.2.4. Vývoj nehtu

Nehet - (unguis) - vzniká na konci 3. měsíce, nejdříve jako ztlustělá epidermis, tzv. primární nehtové políčko. Tato políčka jsou umístěna u hrotů prstů, odkud putují na jejich dorzální stranu (viz text učebnice).

22.3. Vrozené vady kožního systému

Naevi pigmentosi. Pravidelným nálezem je pigmentový naevus. Některé mají původ v melanoblastech, jiné vznikají z povrchového ektodermu.

Ichthyosis simplex - vada se projevuje suchou a šupinatou kůží, spojenou se sníženou sekrecí mazových a potních žláz. Přenášena je jednoduchým autosomálním genem.

22.4. Stavba kůže a jejích derivátů

Epidermis je tvořena vícevrstevným dlaždicovým keratinizujícím epitelem, který nasedá na dermis prostřednictvím lamina basalis a obsahuje roztroušené buňky 3 typů: Melanocyty (melanoepitheliocyty), Langerhansovy buňky (epidermocyty surculati albi) a Merkelovy buňky. Podle typu kůže rozeznává se tzv. tlustý typ kůže (hladké a bez vlasu) se silnou rohovou vrstvou, která se nalézá např. na palma manus nebo planta pedis a na tenký typ kůže, ve které se zpravi-

analís (l)- řitní

lac (l)- mléko
fe alveolus (l)- malá dutina

poly- (ř)- mnoho

naevus (l)- mateřské
znaménko
ichthys (ř)- ryba

keras (ř)- roh

dla nalézají vlasy a která se nalézá na ostatních částech těla. Ve spodních vrstvách epidermis se epitelové buňky množí (stratum germinativum), posunují se vzhůru k povrchu a nahrazují odloupané keratinizované buňky. Keratinizační proces probíhá převážně ve středních vrstvách epidermis a vrchní vrstvy tvoří již neživé rohovitě destičky, které se z povrchu epitelu odlupují jako šupinky, kožní prach. Tento proces probíhá za normálních podmínek nepřetržitě. Při keratinizaci se v buňkách syntetizuje a ukládá specifický vláknitý skleroprotein - keratin (viz dále "stratum corneum" str. 189). Buněčné organely jsou odbourávány lyzozomálními hydrolytickými enzymy autolyzozomů, kterých během keratinisace přibývá.

U člověka probíhají dva typy keratinizace:

Epidermální typ keratinizace je charakterisován přechodným objevením se keratohyalinových zrn v buňkách, úplným vymizením jádra, částečným rozrušením desmosomů a ukládáním tuku v buňkách. V buňkách se ukládá keratin A s malým obsahem síry.

Při rohovém typu keratinizace se netvoří keratohyalinová zrna, bývají zachovány zbytky jader, desmosomy přetrvávají a tuk se netvoří. V buňkách se ukládá keratin B s velkým obsahem síry.

Epidermis je tvořena celkem pěti vrstvami keratin produkujících buněk (keratinocytů), které jsou uspořádány následovně:

22.4.1. Stratum basale (cylindricum)

je tvořeno jednou vrstvou bazofilních cylindrických nebo kubických buněk, intenzivně se dělících, spočívajících na lamina basalis. Z bazálních částí buněk vyběhají do vaziva prstovité výběžky, které lemuje lamina basalis. Desmosomy, ke kterým se v cytoplazmě upínají tonofilamenta spojují buňky této vrstvy mezi sebou. Hemidesmosomy, nalézající se v bazální plasmalemmě pomáhají zpevnovat spojení mezi těmito buňkami a lamina basalis. Ve všech buňkách stratum basale se nalézají filamenta cytotokeratinu asi 10 nm silná.

22.4.2. Stratum spinosum

je tvořeno vrstvami polyedrických buněk, často mírně oploštělých. Buňky jsou mezi sebou spojeny desmosomy do nichž se paprscitě upínají svazky tonofilament. Název vrstvy je odvozen z odvodněných preparátů, kdy desmosomy vystupují v podobě ostnitých výběžků. V buňkách této vrstvy jsou velmi časté mitozy.

Vzhledem k mitotické aktivitě buněk stratum basale a stratum spinosum, jsou obě vrstvy označovány společným názvem stratum germinativum Malpighi.

Ve stratum basale, stratum spinosum a ve folikulu vlasu se mezi epitelovými buňkami nalézají buňky nazývané melanocyty. Melanocyty ovlivňují barvu kůže syntetizující hnědočerný pigment zvaný eumelanin, případně žluto-červený pigment, obsahující cystein, phaeomelanin; tento pigment se nalézá ve formě granul v těle buněk a v jejich stromkovitě se větvících výběžcích, kterými je přenášen do buněk stratum germinativum. Melanocyty nejsou připojeny k sousedním keratinocytům desmosomy, ale jsou připojeny k lamina basalis pomocí hemidesmosomů.

Syntéza melaninu, melanogeneza, probíhá uvnitř melanocytů. V Golgiho aparátu vznikají bezbarvé vezikuly (obsahující tyrosinázu). Působením tyrosinázy je nejdříve transformován tyrosin na 3,4 dihydroxyfenylalanin (DOPA) a pak na dopachinon, který je po sérii transformací přeměněn na barevný melanin. Tyrosináza je syntetizována v ribosomech naléhajících na membránu granulárního endoplazmatického retikula, jehož váčky se začleňují do Golgiho aparátu. Vezikuly uvolněné z Golgiho aparátu se nazývají melanosomy. Později tyto struktury ztrácejí tyrosinázovou aktivitu a stávají se zralými melaninovými granuly.

Ultrafialové světlo podporuje tvorbu melaninu. Melanin chrání stratum germinativum před nepříznivými účinky slunečního záření.

Klinická aplikace

Pigmentace kůže se zvyšuje u Addisonovy choroby, způsobené dysfunkcí nadledvin.

Albinismus je vrozená neschopnost melanocytů syntetizovat melanin a je způsobena nepřítomností tyrosinázové aktivity nebo neschopností buněk vychytávat tyrosin. Důsledkem je, že kůže není chráněna před slunečním zářením melaninem, což může vést k vyššímu výskytu karcinomu kůže.

Geneticky podmíněná degenerace a vymizení všech melanocytů má za následek okrskovou depigmentaci, nazývanou vitiligo. Zvláště pak ve stratum spinosum se dále nalézají méně početné Langerhansovy buňky. Jsou to buňky hvězdicovitého tvaru; mají světlou cytoplazmu a laločnaté jádro. V jejich cytoplazmě se nalézají charakteristické inkluze tyčinkovitého tvaru, tzv. Birbeckova granula. Tyto buňky jsou zodpovědné za zpracovávání a následné předání antigenů lymfoidním buňkám. Bylo prokázáno, že Langerhansovy buňky vznikají z monocytů; náleží do monocytomakrofágového systému.

*spinosus (l)- trnitý,
bodlinatý*

*germino (l)- pučím,
vyrážím*

*melanos (ř)- černý
phaeos (ř)- zahnědlý*

albus (l)- bílý, bílý

Ve stratum spinosum se dále nalézají nepočtené Merkelovy buňky. V jejich světlé cytoplazmě se nalézají malá temná granula s ještě temnějším centrem. Histochemické průkazy poukazují na vztah těchto buněk k difuznímu neuroendokrinnímu systému.

22.4.3. *Stratum granulosum*

hyalos (ř)- sklo

je charakterizováno několika vrstvami plochých či polygonálních buněk, ve kterých začíná proces keratinizace. Tyto buňky syntetizují protein keratohyalin. V jejich cytoplazmě a jádru se nalézají keratohyalinová granula, která nejsou obklopena membránou. Jádro a organely se činností lyzozomů narušují, až v buňkách zůstanou, kromě keratohyalinových granul, jen husté svazky keratinizovaných tonofilament.

22.4.4. *Stratum lucidum*

je tenká vrstva odumřelých epitelových buněk bez jader, ve kterých se nalézá eleidin - světlo-lomná eozinofilní bílkovina. Tato vrstva je patrná pouze v tlustém typu kůže. V elektronovém mikroskopu tyto extrémně oploštělé eozinofilní buňky nemají již prokazatelné buněčné organely.

22.4.5. *Stratum corneum*

je povrchovou vrstvou epidermis, tvořenou 15-20 vrstvami pevně spojených oploštělých bezjaderných keratinizovaných buněk v podobě plochých destiček. Jejich cytoplazma je prostoupena keratinem. Po keratinizaci buňky obsahují pouze fibrilární a amorfní proteiny a ztlustělé cytoplazmatické membrány.

22.4.6. *Stratum disjunctum*

disiunctus (l)- rozdělený

Buňky nejvyšších vrstev ztrácejí mezibuněčná spojení a odlupují se jako zrohovatělé destičky. Proces obnovy epidermis, tj. doba od vzniku nové buňky ve stratum germinativum k její exfoliaci trvá přibližně 27 dnů.

Klinická aplikace

Při onemocnění psoriásou (lupénkou), dochází ke zvýšení proliferace buněk ve stratum germinativum, což má za následek velké ztluštění epidermis a zrychlení obnovy buněk epidermis na pouhých 7 dní.

Při onemocnění scarlatinou (spálou) jsou napadeny buňky spodních vrstev epidermis, a to tak, že se jejich pozdější keratinizace poruší tím způsobem, že intercelulární spojení přetrvávají, a proto se zrohovatělé buňky neodlupují jednotlivě, ale v celých šupinách a plátech.

22.5. Škára (dermis, corium)

Dermis je vazivovou vrstvou kůže, ostře oddělenou od epidermis, nepravidelně zvlněnou bazální membránou. Tloušťka dermis je různá, závisí na části těla. Zajišťuje kůži její mechanickou pevnost a odolnost.

22.5.1. *Stratum papillare*

je vrstva řídkého kolagenního vaziva, bohatého na kolagenní vlákna, vytvářejícího mnoho konických výběžků, tzv. dermálních papil, které jsou zaklíněny mezi odpovídajícími výběžky epidermis do dermis, tj. epidermální krusty, uskutečňující tak těsné připojení epidermis k dermis (Povrchový reliéf kůže - viz učebnice).

22.5.2. *Stratum reticulare*

hlubší vrstva dermis, je silnější a je tvořena nepravidelně uspořádaným hustým vazivem s četnými svazky kolagenních vláken. Volných buněk je velmi málo. Fibrily obsahují glykosaminoglykan. Hlavním typem glykosaminoglykanu v kůži je dermatansulfát.

Dermis dále obsahuje síť elastických fibril. Z této oblasti fibrily směřují k povrchu, stávají se postupně tenčími a končí inzercí na lamina basalis. Fibrily postupně směrem k lamina basalis ztrácejí amorfní elastinovou komponentu, pouze mikrofibrilární komponenty se připojují k lamina basalis. Elastičnost kůže je podmíněna touto sítí.

Klinická aplikace

Změny v kůži, způsobené věkem, je možno sledovat histologicky a biochemicky. Kolagenní fibrily se ztlušují s věkem, elastické fibrily se stále zmnožují a ztlušují, takže obsah elastinu v kůži se zvýší od narození do dospělého věku asi 5x. Ve stáří je také patrné tzv. příčné pruhování kolagenních fibril, vymizení elastických fibril, degenerace těchto fibril, způsobená mimořádnou expozicí slunečním paprskům, tzv. solární elastoza. Kůže se tak stává více fragilní, ztrácí pružnost a tvoří se vrásky.

Dalším vzácným druhem onemocnění je pemphigus, charakteristický tvorbou velkých puchýřů. Je způsoben ztrátou mezibuněčných spojení mezi keratinocyty.

22.6. Podkožní vazivo (hypoderm, tela subcutanea)

Podkožní vazivo umožňuje spojení kůže s podkladem, který je tvořen svalovou fascií, periostem nebo perichondriem; pohyb kůže nad těmito tkáněmi je závislý na uspořádání kolagenního a tukového vaziva. Řídké kolagenní vazivo je např. pod kůží víček, kde je kůže volně pohyblivá, husté kolagenní vazivo je např. pod kůží nosu nebo ušního boltce. Jinak je podkožní vazivo tvořeno lalůčky tukového vaziva. Mezi lalůčky jsou pruhy kolagenního vaziva, které spojují korium a podklad kůže (retinacula cutis). Podkožní tukové vazivo (panniculus adiposus) je různě tloušťky. V kožním vazivu se místy nalézají svazky hladkého svalstva (areola mammae, labium minus, scrotum). Ke kůži obličej se upínají snopce příčné pruhovaného svalstva.

*panniculus (l)- polštář
adiposus (l)- tukový*

22.7. Cévní, lymfatické a nervové zásobení kůže

22.7.1. Arterie

Arterie, zásobující kůži, se nalézají hluboko v podkoží, odkud vysílají větve, probíhající vzhůru, kde vytvářejí dva plexy anastomozujících cév. Hluběji uložený plexus je uložen mezi podkožním vazivem a dermis, plexus subcutaneus. Výše k povrchu uložený plexus leží pod dermálními papilami, jako plexus subpapillaris.

Cévy z plexus subcutaneus zásobují tukovou tkáň v podkoží a vazivo hlubších částí dermis; vytvářejí kapilární síť, která obklopuje a zásobuje hlouběji uložené mazové a potní žlázy a části vlasů v podkoží.

Cévy z plexus subpapillaris zásobují povrchové části dermis, stratum papillare a vytvářejí kapilární síť kolem blíže k povrchu uložených adnex. Jemné větve zásobují dermální papily, v každé papile vytvářejí kapilární kličku.

22.7.2. Vény

Venozní zásobení je uspořádáno ve venozních plexech, odpovídajících uložením arteriálnímu zásobení. Početné arteriovenozní spojky, anastomozy, jsou v kůži časté a umožňují rychlé přímé arteriovenozní spojení, což je důležité pro termoregulaci, kdy je kontrolován průtok krve do příslušných částí dermis.

22.7.3. Lymfatické cévy

Lymfatické cévy začínají jako slepé váčky v dermálních papilách, přecházejí v cévy, které vytvářejí plexy, svou povahou odpovídající plexům krevních cév.

22.7.4. Inervace

Inervace kůže se děje vlákny cerebrospinálního a autonomního nervového systému, které tvoří hluboké plexy v podkoží a koriu.

Nemyelinizovaná nervová vlákna přicházejí ke žlázám a k mm. arrectores pilorum.

Myelinizovaná vlákna senzitivní a sensorická směřují do kožního vaziva, kde tvoří plexy; z nich jdou větve do smyslových tělísek kůže nebo probíhají volně, tvoříce volná nervová zakončení ve vazivu stratum papillare dermis, v kožních žlázách a intraepiteliálně v epidermis.

Smyslová tělíska (receptory)(viz Kap. 11.9. str. 88) jsou aferentní opouzdřená zakončení. Jsou uložena jednak v povrchových vrstvách dermis, hlavně v dermálních papilách jako tělíska Meissnerova (corpuscula tactus), spolu s volnými zakončeními, umožňující jemné hmatové vnímání. V hlubších vrstvách dermis se nalézají tělíska Krauseho (clavae terminales) pro vnímání chladu a tělíska Ruffiniho (corpuscula articularia) pro vnímání tepla. Vnímání hluboké citlivosti zprostředkovávají tělíska Vater-Pacciniho (corpuscula lamellosa), uložena hluboko v kožním a podkožním vazivu. Receptory ve vlasovém folikulu umožňují taktilní vnímání.

Klinická aplikace

Nádory kůže

Celou jednu třetinu všech nádorů tvoří nádory kůže. Většina těchto nádorů se tvoří jednak z buněk stratum basale, stratum spinosum nebo z melanocytů; tak vzniká poměrně benigní karcinom - basaliom, spinocelulární karcinom - akanthom a zhoubný melanom. Prvé dva uvedené typy nádorů mohou být včas diagnostikovány a excidovány. Naproti tomu maligní melanom je invazivně rostoucí nádor z melanocytů, který se ve zvýšené míře vyskytuje převážně u lidí se světlou kůží, a to na místech vystavených zvýšenému vlivu slunečního záření. Rychle se dělicí, maligně

přeměněné melanocyty pronikají přes lamina basalis do dermis a dále do krevních a lymfatických cév, čímž dochází k rozšíření do celého těla. Maligní melanom představuje 1-3 % všech nádorů.

22.8. Žlázy kožní

Kožní žlázy u člověka jsou holokrinní žlázy mazové, ekkrinní žlázy potní, apokrinní žlázy aromatické a mléčná žláza.

22.8.1. Holokrinní žlázy mazové (*glandulae sebaceae*)

*sebum (l)- tuk
tarsus (l)- víčko*

jsou zanořeny v koriu kůže. (Distribuce žlaz viz učebnice). Zpravidla jsou připojeny na vlasový aparát. Samostatné jsou např. ve víčku - glandulae tarsales Meibomi.

Mazové žlázy tvoří alveoly a secernují holokrinním typem sekrece. Sekreční alveoly vyplňuje vrstevnatý sekreční epitel. Na obvodu alveolu se nalézá vrstva plochých až kubických buněk s bazofilní cytoplazmou, bohatou na ribosomy, naléhající na lamina basalis. Buňky této vrstvy proliferují a postupně se diferencují v buňky s cytoplazmou naplněnou tukovými kapénkami, které degenerují a postupně se posunují do centra alveolu až k vývodu a tímto na povrch kůže. Stávají se kožním mazem. Epitel alveolů se mění plynule do vícevrstevného dlaždicového epitelu krátkých vývodů a tento přechází do vnější epitelové pochvy vlasu. Kontrakci musculus arrector pili se sekret vytlačuje z mazové žlásky do vlasového folikulu; u žláz samostatně uložených přechází epitel přímo do pokožky.

Tukový sekret mazových žlaz obsahuje směs lipidů, zahrnujících triacylglyceroly, vosky, squalen, cholesterol a jeho estery. Mazové žlásky zahajují svou funkci v pubertě. Jejich funkci reguluje u mužů testosteron, u žen je to kombinující se účinek ovariálních a nadledvinkových androgenů.

Vylučování kožního mazu je nepřetržité a porucha v normální sekreci a transportu mazu je jedním z důvodů pro vznik hnisavých folikulitid a akné.

22.8.2. Ekkrinní žlázy potní - *glandulae sudoriferae (eccrinae)*

sudor (l)- pot

Jsou velmi početné, nalézají se v kůži téměř na celém těle (distribuce viz učebnice).

Sekreční část žlázy je zanořena do dermis a je obklopena myoepitelovými buňkami. Kontrakce těchto buněk napomáhá vyprazdňování sekretu. Sekreční část tvoří jednoduchý nerozvětvený sekreční tubulus s úzkým lumenem, vyúsťující do ještě užšího vývodu, ústícího na povrch kůže. Vývody jsou nerozvětvené.

mucus (l) - širší hlen, sliz

Sekreční tubulus je dlouhý asi 0,25 mm, na hranici kůže a podkoží je klubíčkovitě stočen. Je tvořen laminou basalis a jednovrstevným sekrečním epitelem se dvěma typy sekrečních buněk - tmavými a světlými. Tmavé buňky (sudoriferocyti obscuri) (mucinogenní) jsou pyramidálního tvaru a vystylají lumen tubulů. Mají užší bázi a část apikální, ze které vystupují mikrokilky. Bazální části buněk nedosahují k lamina basalis - jsou zde interpolovány šroubovitě uspořádané myoepitelové buňky. V apikální části se nalézají sekreční vesikuly s mukopolysacharidovým sekretem. Světlé buňky (sudoriferocyti lucidi) mají užší apikální zakončení, v eoziophilní cytoplazmě se nenacházejí žádná granula, jsou zde však hojně glykogenové partikule, mitochondrie, dobře vyvinuté hladké endoplazmatické retikulum, někdy i kapénky tuku a melanin. Bazální membrána vytváří četné invaginace, charakteristické pro buňky účastnící se transepitelové absorpce solí a transportu tekutin. Vývody jsou vystlány dvouvstevným kubickým krycím epitelem. Mezi periferně uloženými buňkami majícími početné mitochondrie a laminou basalis se nalézají myoepitelové buňky (myoepitheliocyti). Vývod probíhá šroubovitě přes epidermis, ve stratum corneum nemá již vlastní epitel, je pouze štěrbinou mezi buňkami. Potní žlázy ústí póry na kožních políčkách, kde jsou lupou viditelné.

Tekutina secernovaná těmito žlázami je řídká a obsahuje minimum proteinů. Jejimi hlavními složkami jsou voda, chlorid sodný, urea, amoniak a kyselina močová. Tekutina v lumen sekreční části žlázy je ultrafiltrátem krevní plasmy.

22.8.3. Apokrinní žlázy aromatické - *glandulae sudoriferae apocrinae*

Tyto žlásky jsou větší než ekkrinní potní žlázy. (Distribuce viz Učebnice.)

Plného vývinu, spjatého s nástupem sekrece, dosahují až v pubertě, pod vlivem pohlavních hormonů. Jejich sekret je viskózní, obsahuje bílkoviny, málo lipidů a aromatické látky. Je bez baktericidních účinků.

Žlázy aromatické jsou rozvětvené tubulozní žlázy, které vyúsťují krátkými vývody do vlasových folikulů, nad vyústěním mazové žlázy. Tubuly vystýlá jednovrstevný sekreční epitel, tvořený buňkami kubickými nebo cylindrickými. V eozinofilní cytoplazmě se nad bazálně uloženým jádrem hromadí sekret z odštěpených částí apikální cytoplazmy, který je ztekucen a vylučován do lumin. Z lumin je sekret vyprazdňován prostřednictvím myoepitelových buněk.

22.8.4. Mléčná žláza - *Mamma, glandula mammaria*

Mléčná žláza je specializovaná kožní žláza, uložená v podkožním vazivu. Její funkcí je sekrece mateřského mléka, určeného pro výživu novorozence. Její stavba se mění podle různých funkčních stádií. Parenchym žlázy je uložen v prsu, corpus mammae, který je kryt kůží.

Mléčná žláza vytváří 15-20 laloků, z nichž každý je samostatnou žlázou tuboalveolárního typu, se svým systémem vývodů. Laloky jsou opouzdřeny kolagenním vazivem s hojnými buňkami tukovými; laloky se dále člení na lalůčky, lobuli. Epitelové stroma žláz se nalézá v řídkém kolagenním vazivu. Vývody intraalveolární (ductus lactiferi intraalveolares) ústí do vývodů interalveolárních (ductus lactiferi interalveolares) a ty do lobárního vývodu (ductus lactiferus lobaris). Z každého laloku směřuje k prsni bradavce vlastní lobární vývod, mlékovod, ductus lactiferus colligens, dlouhý 2-4,5 cm. Před vyústěním do prsní bradavky se mlékovod rozšiřuje v sinus lactiferus, v bradavce se opět zúží a vyúsťí viditelným pórem - porus lactiferus - na bradavce.

U novorozenců obojího pohlaví se velikost žlázek pohybuje od 3,5 do 9 mm. Žlázy jsou tvořeny větvičnými se tubuly, které mohou být dilatovány sekrečním materiálem, vylučujícím se v malém množství v prvních dnech po porodu pod vlivem hormonů placenty a dělohy. U mužů se mléčná žláza dále nevyvíjí, zůstává rudimentární.

Vývoj během puberty. V pubertě se mléčná žláza u žen silně vyvíjí. Tento vývoj je jedním z charakteristických pohlavních znaků. Během této doby se zvětšuje velikost prsů a vytvářejí se prominující bradavky. Zvětšování prsů během puberty je provázeno hromaděním tukové tkáně a kolagenního vaziva za současného rozrůstání mlékovodů. Proliferace mlékovodů a akumulace tuku je způsobena zvýšenou sekrecí estrogenů v pubertě. Stavba mléčné žlázy dosahuje funkčního stádia mléčné žlázy u dospělé ženy. Vyvíjí se uspořádání vývodů, které bylo popsáno výše.

Neúplně luminizované žlázové tubuly jsou vystlány jednovrstevným kubickým nebo cylindrickým epitelem. Nejsou známky sekrece. V prostoru mezi tímto epitelem a lamina basalis se nalézají myoepitelové buňky. Vývod lobární je vystlán též kubickým až cylindrickým epitelem, dále, směrem k bradavce, dvouvrstevným cylindrickým epitelem. Tento epitel se mění v sinus lactiferus, v jeho navenek se otevírající části, v epitel vícevrstevný dlaždicový. V jeho stěně se nalézá vazivo i hladký sval.

Intraalveolární vazivo, obklopující žlázové tubuly, obsahuje hojné fibrocyty, přítomny jsou též lymfocyty a plazmatické buňky. Ke konci gravidity populace plazmatických buněk významně vzrůstá. Tyto buňky secernují imunoglobuliny (sekreční IgA), které spoluvytvářejí pasivní imunitu u novorozence. Interalveolární vazivo je tvořeno hustěji uspořádaným kolagenním vazivem, jsou zde přítomny tukové lalůčky.

Prsní bradavka (mamilla - papilla mammae) je zevně kryta keratinizovaným vícevrstevným dlaždicovým epitelem, přecházejícím do epitelu okolní pokožky. Kůže okolo prsní bradavky vytváří dvorec - areola mammae. Epitel bradavky spočívá na vazivu bohatém na svalové buňky. Tyto buňky jsou uspořádány kruhovitě kolem hlouběji uložených mlékovodů a podélně k nim v místech, kde tyto vstupují do bradavky. V bradavce se nalézá hojně senzitivních nervových zakončení.

Popsané klidové stádium mléčné žlázy dospělé ženy trvá až do gravidity. Taková mléčná žláza se nazývá mamma non lactans.

Mléčná žláza během gravidity podléhá intenzivnímu růstu, což je způsobeno především proliferací alveolů a sekrečních tubulů, nalézajících se v koncových částech intraalveolárních vývodů v lalůčkách.

Alveoly jsou tvořeny sférickými skupinami epitelových buněk, které se stávají aktivními strukturami, secernujícími mléko ve fázi vylučování mléka (laktaci). V apikální části alveolárních buněk se nalézají nepočetné tukové kapénky a membránou ohraničené sekreční vakuoly, které obsahují jeden i více denzních agregátů mléčných proteinů. Počet sekrečních vakuol a tukových kapének vzrůstá během laktace. Každý sekreční alveolus obklopuje 4-6 hvězdicovitých myoepitelových buněk. Množství vazivového stromatu a tukové tkáně, vzhledem k žlázo-
vému stromatu, výrazně klesá. Na- vzdory tomuto procesu růstu jsou známky sekrece až do

pozdních fází gravidity řídké. Růst mléčné žlázy během gravidity je výsledkem synergické aktivity estrogenů, prolaktinu a lidského placentárního laktogenu. Tyto hormony stimulují růst sekrečních částí žlázy, především alveolů.

Mléčná žláza během laktace - mamma lactans. Mateřské mléko je produkováno epitelovými buňkami sekrečních alveolů (až 1 mm širokých) a hromadí se v jejich luminech a uvnitř mlékovodů. Sekreční buňky jednovrstevného sekrečního epitelu alveolů se stávají níže kubickými a v jejich cytoplazmě se objevují sférické kapénky obsahující různé neutrální triacylglyceroly. Tyto tukové kapénky se odlučují do lumina v částech cytoplazmy s částmi apikální buněčné membrány, tedy apokrinním typem sekrece.

Bazofilní cytoplazma sekrečních buněk má dobře vyvinuté granulární endoplazmatické retikulum a hojně mitochondrií. V zoně nad jádrem je uložen rozvinutý Golgiho aparát, ze kterého se oddělují vezikuly obsahující proteinový sekret. Tento sestává převážně z mléčných proteinů a vylučují se exocytosou - ekrinní extrusí.

Sinus lactiferus. Během laktace sekreci a vyprazdňování mléka ze sekrečních částí a z vývodů účinně napomáhají myoepitelové buňky. Hladká svalovina v areola mammae stahuje a otevírá vývody žlaz. Kojenec při sání vytlačuje mléko ze sinus lactiferus tlakem rtů, stimuluje taktilní receptory v bradavce, což má za následek uvolnění hypofyzárního hormonu - oxytocinu. Tento hormon vyvolá kontrakce myoepitelových buněk v alveolech a vývodech, což má za následek vypuzení mléka (ejekce). První sekret, objevující se po narození se nazývá kolostrum. Je bohaté na protilátky (především na sekreční IgA).

Po ukončení laktace vrací se mléčná žláza do klidového stavu. Sekrece se zastaví, sekreční části zanikají a podléhají degeneraci (involuci); to se projeví v autofagické absorpci buněčných komponent. Mrtvé buňky jsou odstraňovány makrofágy. Myoepitelové buňky a lamina basalis perzistují do příští gravidity. Žlazové vývody a sinus lactiferus se zúží, po laktaci zůstává ve žláze méně žlazového parenchymu než v laktaci, avšak více, než v průběhu gravidity.

V menopauze a po ní mléčná žláza podléhá involuci, sekreční části atrofují, zůstává jen část vývodů.

Klinická aplikace

V době kojení mohou negativní emoční stimuly inhibovat uvolnění oxytocinu, což zabrání reflexu vypuzujícímu mléko (milk-ejection reflex).

Mastitis je zánětlivé onemocnění především částí prsní bradavky - infekčního původu, které vzniká během kojení zanesením mikrobiální infekce drobnými oděrkami. Je velmi bolestivé a často znemožňuje dočasně kojení.

Karcinom prsu. Incidence karcinomu prsu u žen je vysoká. Většina těchto nádorů vzniká z epitelových buněk ductus lactiferi. Často tyto buňky metastazují do plic, mozku nebo kostí. Včasně rozpoznání (vlastní pozorování) a léčba snižují stupeň úmrtnosti.

*men, menos (ř)- měsíc
pausis (ř)-přestávka*

22.9. Vlasový aparát

Růst vlasů je ovlivňován nejen pohlavními, ale také nadledvinkovými a thyroidálními hormony a faktory genetickými.

Každý vlas má stejnou stavbu. Část vlasu nad pokožkou se nazývá scapus pili, část zanořená do kůže je kořen vlasu, radix pili. Kořen vlasu končí v podkožním vazivu kyjovitým ztluštěním, které se nazývá vlasová cibulka, bulbus pili. Kořen vlasu je obalen epitelovými pochvami (vnitřní a zevní) a zevně od nich pochvou vazivovou. Bulbus pili a pochvy dohromady tvoří invaginaci epidermis, vlasový folikul, z něhož vlas vzniká. Do vlasového bulbu se zespoda zanořuje okolní řídké vazivo jako dermální papila s cévami, které jsou nutné pro výživu vlasového folikulu. Ztráta cirkulace krve vede k zániku folikulu.

Každý vlasový folikul je spojen s jednou či více mazovými žlázami, někdy též s apokrinní potní žlázou. Mazový vývod ústí do prostoru mezi vlastní vlas a zevní epitelovou pochvou. (Těsně pod vyústěním mazové žlázy končí vnitřní epitelová pochva.) Vlas je uložen v kůži v šikmé poloze; na té straně, kde vlas svírá s povrchem tupý úhel, je mimo mazovou žlázu umístěn snopec hladkého svalu, m. arrector pili, který probíhá šikmo od vazivové pochvy vlasu do koría. Šikmo uložený vlas se jeho kontrakcí vzpřimuje.

Mitoticky aktivní nediferencované buňky se nalézají pouze v bulbus pili, nad bulbem epitel postupně rohovatí. Zbývající kořen a volná část vlasu je ze zrohovatělého epitelu. Bulbus pili je uložen v podkožním vazivu a je tvořen epitelovou matrix. Zevní vrstvu epitelových buněk bulbu tvoří buňky cylindrické, které nasadají na bazální membránu. Epitelové buňky matrix bulbu jsou polygonální, spojené dezmosomy. V bulbu se též nalézají melanocyty, tvořící vlasový pigment melanin, který schází u šedivých vlasů. Epitelové buňky bulbu jsou během periody růstu ekvivalentní epitelovým buňkám stratum germinativum epidermis. Tyto buňky se konstantně dělí a diferencují v následující typy:

*scapus (l)- násada
bulbus (l)- cibule, koule*

apokrino (ř)- odlučují

22.9.1. Dřeň vlasu, medulla pili

V určitých typech silných vlasů (např. vousach) nalezneme buňky dřeně vlasu. V jejich buňkách se nalézají trichohyalinová zrna a zrna melaninu. V tenkých vlasech dřeň není.

22.9.2. Kůra vlasu, cortex pili

Buňky, nalézající se kolem centrální kořenové části vlasu se množí a diferencují v silně keratinizované, pevně spojené vřetenovité buňky, vytvářející **kůru vlasu, cortex pili**. I v těchto buňkách se nalézá melanin.

22.9.3. Kutikula vlasu, cuticula pili

Dále směrem k periférii jsou buňky **kutikuly vlasu (cuticula pili)**; je to vrstva buněk, které jsou kubické na úrovni bulbu, potom se stávají vyššími cylindrickými ve směru k apexu vlasu. Ještě výše se mění jejich poloha z horizontální do vertikální a vytvářejí vrstvu plochých, silně keratinizovaných, taškovitě se překrývajících buněk, pokrývajících kůru vlasu. Volné konce buněk směřují k povrchu vlasu.

22.9.4. Vnitřní epitelová pochva (vagina radiculis interna)

Z nejzevnějších buněk spodní části bulbu vznikají buňky **vnitřní epitelové pochvy (vagina radiculis interna)**. Její epitel směrem vzhůru postupně rohovatí až k vyústění mazové žlázy. Na této pochvě se rozlišuje kutikula pochvy (cuticula vaginae), Huxleyova (stratum epitheliale granuliferum) a Henleova vrstva (stratum epitheliale pallidum); kutikula je podobné stavby jako kutikula vlasu, volné konce však směřují opačně, tj. k vlasovému bulbu. Buňky kutikuly vlasu a kutikuly vnitřní epitelové pochvy jsou do sebe vklíněny volnými konci. Huxleyovu vrstvu tvoří v dolní části folikulu buňky polygonálního tvaru. Tyto buňky chovají zrna trichohyalinu. Keratinizují, později než povrchněji uložená Henleova vrstva tvořená plochými zrohovatělými epitelovými buňkami.

22.9.5. Vnější epitelová pochva (vagina radiculis externa)

Zevně od těchto struktur jsou buňky **vnější epitelové pochvy (vagina radiculis externa)**. Na povrchu zevní epitelové pochvy se nalézá nebuněčná hyalinní vrstvička, sklovitá blanka (membrana basalis), zesílená lamina basalis, která odděluje vlasový folikul od dermis.

22.9.6. Vazivová pochva (bursa pili)

Vazivo dermis, které obsahuje folikul, je v těchto místech hustší a vytváří **vazivovou pochvu (bursa pili)**. Tato pochva má vnitřní cirkulární a vnější longitudinální vrstvu vaziva a připevňuje vlas k okolí.

Barva vlasu je způsobena aktivitou melanocytů nalézajících se mezi papilou a epitelovými buňkami kořene vlasu, kde se tvoří pigment, přítomný v dřeni a kůře vlasu. Melanocyty tvoří a předávají melanin epitelovým buňkám obdobným mechanismem jako v epidermis.

22.10. Nehet - unguis

Nehet je cca 0,5 mm silná ploténka, tvořená zrohovatělými epitelovými buňkami, nalézající se na dorzálním povrchu distální falangy prstu. Proximální část nehtu tvoří kořen (radix unguis), distálně je tělo nehtu (corpus unguis). Nehtovou ploténku ohraničují se stran kožní valy, které vzadu přecházejí v kožní řasy. Rása pokrývá kořen nehtu a bělavou horní část nehtu, lunula unguis. Zrohovatělý epitel epidermis, přecházející ze spodní strany řasy na lunulu se jmenuje eponychium, epidermis pod volným okrajem nehtu je hyponychium. Nehtová ploténka je součástí **nehtového aparátu**, který má část epidermální a dermální. Tvrdou epidermální část - nehtovou ploténku, tvoří zrohovatělé buňky stratum corneum, v nichž se nalézá keratinový materiál a husté svazky keratinizovaných tonofilament. Měkká epidermální část se nalézá pod nehtovou ploténkou a tvoří nehtové lůžko (lectulum unguis). Proximálně od lůžka, pod kořenem nehtu, se nalézá epidermální matrix. Odpovídající stratum germinativum Malpighi epidermis.

Dermální část nehtového aparátu spojuje nehet s periostem falangy.

Je-li nehet odstraněn, epidermis pod corpus unguis silně rohovatí a chrání nehtové lůžko. Nová nehtová ploténka vyrůstá z epidermální matrix.

Literatura

- Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelly, R.O.: Basic histology. 6th ed. Prentice-Hall International, Inc. Appleton and Lange. San Mateo, CA. 1989.
- Klika, E., Vacek, Z., Dvořák, M., Kapeller, K.: Histologie. Avicenum, Praha. 1985.

23. Pohlavní systém mužský - *systema genitalia masculina*

Prvořadým úkolem mužského pohlavního systému je produkovat pohlavní buňky, spermie, zajistit jejich vyzrání, výživu a životnost. Tuto činnost vykonává párová mužská pohlavní žláza, **varle, testis**, spolu s vývody bezprostředně na ni navazujícími - **rete testis** a **ductuli efferentes testis**. Výstelka vývodních cest pohlavních, **ductus epididymidis, ductus deferens** a **urethra masculina** spolu s přídatnými žlázami, nazývanými **vesiculae seminales** a **prostata**, pak zprostředkuje sekreci tekutiny, v níž jsou spermie vývodními cestami transportovány z těla ven (sperma) a dále do ženských pohlavních cest do blízkosti oocyty.

23.1. Vznik a vývoj gonád

Geneticky je pohlaví embrya determinováno již v okamžiku oplození vajíčka, ale vliv genomu na specifické utváření gonád se projeví později. V průběhu svého vývoje **gonády** projdou čtyřmi fázemi:

- 1) formování základu gonády (vznik **genitální lišty**) - 3.-4. týden gestace.
 - 2) utváření rámcové struktury společně pro obě pohlaví v podobě **indiferentních gonád** a jejich osazení **prvopohlavními buňkami**, primordiálními zárodečnými buňkami - 5.-7. týden.
 - 3) diferenciací tkání vedoucí k odlišení pohlavních žláz a vývoji **testes** a **ovaria** - od 7. týdne gestace do narození.
 - 4) strukturální a funkční maturace gonád - postnatálně v období pohlavního dozrávání, puberty.
- U 3-týdenního embrya se na přední ploše mezonefros objeví párová **genitální lišta** v podobě podlouhlých útvarů vznikajících proliferací coelomového epitelu a zahuštěním mezenchymu nalézajícího se pod ním. V téže době do ní začínají ze stěny žloutkového vaku migrovat **primordiální zárodečné buňky**. Cestují podél dorzálního mezenteria do povrchové vrstvy genitální lišty celkem asi 3 týdny, takže teprve v 6. týdnu dosáhnou cíle. Mají pak rozhodující vliv na další vývoj gonád - indukují proliferaci coelomového epitelu a vznik **primárních provazců** v indiferentních gonádách

23.1.1. Vývoj testes

U embryí mužského pohlaví solidní primární pohlavní provazce pod vlivem Y chromosomu, který kóduje **faktor determinující testis (TDF)** dále proliferují a vytvářejí do hloubky penetrující **medulární provazce**, základ **tubuli seminiferi**. V nich lze ve **4. měsíci gestace** rozlišit vedle prvopohlavních buněk elementy provazců diferencující se v podpůrné **Sertoliho buňky (folliculocyty testis)**. Až do puberty zůstávají semenotvorné kanálky bez lumin. Směrem k hilu se medulární provazce rozpadají v síť jemných pruhů buněk, z nichž se později vyvine **rete testis**. Z některých mezenchymálních buněk původní genitální lišty se diferencují **intersticiální Leydigovy buňky (glandulocyty testis)**, které od 8. měsíce gestace produkují mužský pohlavní hormon, **testosteron**, který ovlivňuje další diferenciaci pohlavních vývodů a zevních genitalií.

23.1.2. Vývoj pohlavních vývodů

Gonády obojího pohlaví vznikají z genitálních lišt lokalizovaných na ventrálním povrchu mezonefros. Jsou s tímto embryonálním typem ledviny v těsném kontaktu a po vzniku metanefrické ledviny, kdy mezonefros ztrácí funkční krevní oběh, získává část jejich kanálků, těch, které se nalézají v oblasti příštího testis (**epigenitální kanálky**), napojení na rete testis a stávají se součástí mužských vývodních cest pohlavních jako **ductuli efferentes**. Ostatní mezonefrické tubuly (**paragenitální kanálky**) a u zárodků ženského pohlaví vůbec všechny, jakož i celé mezonefros podléhají regresi a v dospělosti lze najít stopy jejich existence v podobě rudimentárních struktur jako jsou u mužů **paradidymis** a u žen **epoophoron** nebo **paroophoron** (včetně zbytku vývodu mezonefros). Vývoj vývodních cest a zevního genitálu probíhá u obou pohlaví pod vlivem hormonů. Sertoliho buňky ve fetálních testes produkují **substanci inhibující Müllerův vývod (MIS)**, který vyvolá u zárodků mužského pohlaví regresi **paramezonefrického, Müllerova, vývodu** (ten vzniká v období morfogeneze mezonefros jako kranio-kaudálně se konstituující párová řasa a později trubice z coelomového epitelu, sledující po dorzolaterálním okraji ductus mesonefricus Wolffii až do horního oddílu kloaky, do tzv. **urogenitálního sinu** a představuje základ ženských vývodních cest pohlavních). Současně testes produkují testosteron, který v buňkách vybavených specifickými receptory vyvolává cestou aktivace genomu produkci specifických proteinů. Díky tomu dochází k přeměně **mezonefrického (Wolffova) vývodu** v **ductus epididymidis** a vlivem jeho dalšího růstu v **ductus deferens**, který před svým vyústě-

ním do urogenitálního sinu kloaky vytváří epitelovou výchlípku, z níž se vyvine **vesicula seminalis**. Mezitím se vlivem diferenciálního růstu proměnily i tvar i proporce jednotlivých oddílů kloaky - oddělil se močový měchýř a již předtím **anorektální kanál**. Z výchlípky stěny horního oddílu močové trubice, těsně pod močovým měchýřem, vzniká další přídatná mužská žláza **prostata**.

23.1.3. Descensus testium

Pro správnou funkci testes je nutné, aby spermatogeneza probíhala při teplotě nižší než je teplota uvnitř těla. Proto ještě před narozením sestupují varlata tříselným kanálem ven z dutiny tělní, do skrota.

Vývoj zevního genitálu, poruchy vývoje a mikroskopická anatomie mužského pohlavního ústrojí - viz doporučené učebnice.

24. Pohlavní systém ženský - Systema genitalia feminina

ovarium (l)- vaječník
tuba uterina(l)- vejcovod
vagina (l)- pochva

Ženský pohlavní systém zahrnuje pohlavní orgány vnitřní (ovarium, tuba uterina, uterus, vagina) a zevní.

Z hlediska struktury a funkce pohlavních orgánů rozeznáváme během života ženy několik období:

prenatální
infantilní

menarché - nástup hormonálně řízených cyklických změn

reprodukční - hormonálně řízené cyklické změny pohlavních orgánů, jejichž smyslem je produkce zralých vajíček - oocytů, příprava na těhotenství a zajištění podmínek pro prenatální vývoj nového jedince.

menopauza = klimakterium - vyhasínání hormonálně řízených cyklických změn
postmenopauza

oon (ř)- vejce

24.1. Prenatální vývoj

Vývoj vnitřních i zevních pohlavních orgánů u ženy je paralelou vývoje pohlavních orgánů u muže (viz doporučené učebnice a skripta).

24.1.1. Vývoj ženských pohlavních buněk

Přibližně koncem 1. měsíce prenatálního vývoje se primordiální zárodečné buňky - **oogonie** objevují v endodermu žloutkového vaku a za intenzivního mitotického dělení (perioda množení) migrují do genitálních lišt. V oblasti kůry budoucích ovarii pokračuje perioda množení oogonií do 5. měsíce prenatálního vývoje.

Během 3.-7. měsíce vývoje část oogonií postupně zvětšuje svůj objem (perioda růstu) - mění se v **primární oocyty**, které vstupují do profáze 1. meiotického dělení. Po dosažení diplotenního stadia (4 sady DNA, formace tetrad, crossing over) se 1.meiotické dělení oocyty zastavuje a k jeho dokončení dojde až těsně před ovulací příslušného oocyty v období menarché - menopauza. Okolo těchto oocytů se diferencuje 1 vrstva plochých epitelových (folikulárních) buněk, které jsou derivátem krycího (coelomového) epitelu ovaria. Primární oocyt + 1 vrstva plochých epitelových buněk = **primordiální folikul ovaria**.

Okolo 5. prenatálního měsíce dosahuje počet zárodečných buněk (oogonií + primárních oocytů) v ovariu svého maxima. Od 5. měsíce prenatálního vývoje do konce reprodukčního období života ženy probíhá fyziologický zánik zárodečných buněk, k němuž může dojít na kterémkoli stadiu jejich vývoje.

Do konce 7. prenatálního měsíce zaniká většina oogonií, které se včas nediferencovaly v primární oocyty s výjimkou malého počtu přežívajících ("reservních?") oogonií při povrchu ovaria. Část primárních oocytů rovněž zaniká. Všechny přežívající primární oocyty dosáhnou ještě před narozením diplotenního stadia profáze 1. meiotického dělení a v primordiálních folikulech budou čekat na svou ovulaci, pokud do té doby rovněž nezaniknou.

Poznámka:

Je patrné, že oocyty, které dosahují periody zrání až ke konci reprodukčního období ženy, čekají na svou ovulaci a tedy i dokončení prvního zracího dělení cca 40 let. V současné době není známo, zdali právě diplotenní stadium 1. zracího dělení je tím nejvhodnějším stavem zárodečné buňky, který by jí poskytoval ochranu před škodlivými exo i endogenními vlivy. Ze zkušenosti však vyplývá, že se zvyšujícím se věkem ženy stoupá i procento výskytu chromosomálních poruch u plodu (např. Downův syndrom).

24.1.2. Počet zárodečných buněk

Odhaduje se, že celkové množství zárodečných buněk se během druhé poloviny prenatálního vývoje postupně snižuje z maximálního počtu cca 7 milionů (5. měsíc) na 700000 - 2 miliony (v době narození), do puberty se tento počet sníží na pouhých 400000, z nichž jen cca 500 dosáhne stadia ovulace (viz též „Atrézie folikulů“).

*ovarium (l)- vaječník
oophoros (ř)- vaječník*

24.2. Vaječník - ovarium

V ovariu se produkují zralé pohlavní buňky (dokončuje se zde perioda množení a probíhá perioda růstu a zrání pohlavních buněk). Epitelové (folikulární) i vazivové buňky ovaria, které obklopují vyvíjející se oocyty, mají schopnost produkovat pohlavní hormony.

Ovarium má vejčitý tvar (velikost cca 4 x 1.5 x 1 cm). Na histologickém řezu je lze rozčlenit ve tři navzájem neostře ohraničené části:

branka = hilus ovarii

dřeň = medulla ovarii = zona vasculosa

kůra = cortex ovarii = zona corticalis

Duplikaturou peritonea - **mezovariem** - je ovarium zavěšeno na ligamentum latum uteri. Mezovariem jsou do **hilu** ovaria přiváděny cévy a nervy, mezi nimiž jsou roztroušené i snopce hladké svaloviny. Cévy a nervy přicházející z hilu se větví v centrální části ovaria - v zona vasculosa.

Zona vasculosa je tvořena řídkým vazivem s většími větvemi krevních a lymfatických cév a nervy.

Zona corticalis obsahuje ovariální folikuly - **folliculi ovarici** - na různém stadiu diferenciaci, v závislosti na stáří ženy příp. na fázi menstruačního cyklu. Folikuly jsou uloženy ve vazivovém stromatu z fibroblastů větvenitěho tvaru, které mají schopnost specificky reagovat na hormonální impulzy. Směrem k povrchu ovaria se vazivové stroma zahušťuje v tenkou, neostře ohraničenou vrstvu - **tunica albuginea**, která podmiňuje bělavou barvu ovarii.

Poznámka:

Při patologickém ztlusnění tunica albuginea (Stein-Leventhalův syndrom) se zvyšuje lesk a bělost povrchu ovarii - tzv. "porcelánová ovaria". Tento stav bývá příčinou sterility, neboť ztlusťelá tunica albuginea brání perforaci folikulu při ovulaci.

Na povrchu zona corticalis je krycí epitel - 1 vrstva plochých až kubických buněk coelomového původu. Derivátem tohoto epitelu jsou folikulární buňky. (Dříve se chybně předpokládalo, že derivátem krycího epitelu ovaria jsou přímo oocyty a proto byl tento epitel označován jako zárodečný -epithelium germinale). V místě hilu přechází krycí epitel ovaria v mezotel na povrchu mezovaria, který je rovněž coelomového původu.

24.2.1. Funkce ovaria

V kůře ovaria jsou přítomny primordiální ovariální folikuly, které během reprodukčního období života ženy v periodických cyklech postupně rostou a dozrávají: **f. primordiální - f. rostoucí jednovrstevný - f. rostoucí mnohovrstevný - f. rostoucí s dutinou - f. Graafův.**

Poznámka: Terminologické označení vývojových stadií ovariálního folikulu není v doporučených učebnicích jednotné. Zde užíváme označení vycházející z morfologického uspořádání folikulárních buněk, které je charakteristické pro jednotlivá stadia.

Růst a zrání folikulů je řízeno folikulostimulačním hormonem hypofýzy (**FSH**). Dochází k němu v preovulační (=folikulární) fázi ovariálního cyklu. Folikulární buňky rostoucích folikulů produkují estrogény. Konečná fáze zrání folikulu a uvolnění části folikulu s oocytem z ovaria při ovulaci je řízena **luteinizačním hormonem** hypofýzy (**LH**). Zbytek folikulu, který v kůře ovaria po ovulaci zůstává, spolu s přilehlými buňkami stromatu, se vlivem luteinizačního hormonu přemění ve žluté tělíčko (**corpus luteum**), jehož buňky produkují progesteron a estrogény v postovulační (=luteální) fázi ovariálního cyklu.

24.2.2. Ovariální folikuly a jejich zrání

24.2.2.1. Primordiální folikuly - folliculi ovarici primarii

Na stadiu primordiálního folikulu jsou všechny ovariální folikuly v období od narození do menarché. Folikul obsahuje oocyt prvního řádu na počátku 1. meiotického dělení + 1 vrstvu plochých folikulárních buněk.

Oocyt (průměr 25-30 μm) má světlé jádro, 1-2 výrazná jadérka. Buněčné organely jsou soustředěny v silněji se barvicím okrsku cytoplazmy poblíž jádra, která tvoří tzv. **žloutkové jádro Balbianiho**.

Ploché **folikulární buňky** jsou navzájem spojeny desmosomy a od okolního vazivového stromatu ovaria jsou odděleny bazální membránou.

Od menarché začínají folikuly cyklicky dozrávat. Růst a zrání folikulů zahrnuje nejen změny oocytu a folikulárních buněk, ale i změny přilehlého stromatu ovaria.

24.2.2.2. Folikuly rostoucí jednovrstevné

Jádro oocytu se zvětšuje, bývá označováno jako **vesicula germinativa**.

Mitochondrie se množí, endoplazmatické reticulum hypertrofuje, Golgiho komplex se přesunuje k buněčnému povrchu. Ploché **folikulární buňky** se mění v kubické.

theca (ř) - pouzdro

24.2.2.3. Folikuly rostoucí mnohvrstevné

Mitotickým dělením folikulárních buněk vzniká vícevrstevný epitel obklopující oocyt. Oocyt odděluje od vrstvy folikulárních buněk tenká vrstva amorfní hmoty (v hematox.-eoz. preparátu růžová) - **zona pellucida**. Na jejím vytvoření se podílí jak oocyt, tak folikulární buňky. Obsahuje množství glykoproteinů a je oblastí, kde dochází k mezibuněčným spojením (tvorba **nexů**) mezi mikrokilky oocytu a výběžky folikulárních buněk. Reakcí vazivového stromatu na změny ve folikulu je koncentrické uspořádání přilehlé vrstvy fibroblastů - vznik **theca folliculi**.

24.2.2.4. Folikuly rostoucí s dutinou - folliculi ovarici vesiculosi

Folikul se dále zvětšuje, především díky množení folikulárních buněk a vzniku intercelulárních dutinek vyplněných folikulární tekutinou - **liquor folliculi**. Dutinky posléze splývají až vytvoří jednotnou dutinu - **antrum folliculi**.

antrum (l) - jeskyně

Liquor folliculi je transudát krevní plazmy obohacený sekretem folikulárních buněk. Obsahuje anorganické ionty, glykosaminoglykany, různé bílkoviny včetně vazebných bílkovin steroidů. Theca folliculi se diferencuje ve vrstvu vnitřní - **tunica interna** a vrstvu zevní - **tunica externa**.

24.2.2.5. Zralý (Graafův) folikul

Oocyt má průměr 125-150 μm . Liquor folliculi se množí a z vrstvy folikulárních buněk, zatlačené k periférii, vzniká tzv. **stratum granulosum**. Do antrum folliculi se vyklenuje pouze ostrůvek folikulárních buněk obklopujících vlastní oocyt - **cumulus oophorus**. Dobře patrná **zona pellucida** odděluje oocyt od přilehlé, první vrstvy folikulárních buněk, které jsou cylindrické a mají k oocytu radiální uspořádání a nazývají se **corona radiata**. **Tunica interna** je tvořena polyedrickými epiteloidními buňkami, v jejichž cytoplazmě jsou struktury svědčící o sekreci steroidů: množství hladkého endoplazmatického retikula, tubulózní mitochondrie (tj. mitochondrie s tubulárními kristami), kapénky lipidů. Bylo zjištěno, že buňky tunica interna (theca folliculi interna) secernují androstendion, který odtud přechází do folikulárních buněk, kde se mění v estradiol. Tunica interna obsahuje bohaté kapilární pleteně, charakteristické pro žlázy s vnitřní sekrecí. **Tunica externa** je tvořena koncentricky uspořádaným vazivovým stromatem, přivádějícím k folikulu cévy a nervy.

Hranice mezi theca folliculi interna a externa není ostrá. Theca folliculi interna je od folikulárních buněk oddělena dobře vytvořenou **bazální membránou** - tzv. **membránou Slavjanského (mambrana basalis folliculi)**.

24.2.3. Ovulace

Při ovulaci, k níž dochází cca 14 dní před menstruací, se zralé vajíčko obalené vrstvou zona pellucida a corona radiata, spolu s liquor folliculi a nepatrným množstvím krve, uvolňuje z vaječníku a je "uchopeno" abdominálním koncem vejcovodu, který v době ovulace na vaječník těsně naléhá. Ovulace je řízena a kontrolována nervovými vlivy a hypofýzou. Je známo, že pro nástup ovulace je nezbytné zvýšení hladiny LH. Vlastní mechanismus ovulace však není do dnes znám (hypoteticky se např. předpokládalo zvýšení tlaku uvnitř folikulu v důsledku zvýšení množství liquor folliculi nebo smrštěním snopců hladké svaloviny ovariálního stromatu). V současné době je uznávána hypotéza o lokálním zvýšení aktivity proteáz (kolagenázy, plazminu), která má za následek rozrušení stěny ovaria nad zralým folikulem. Ovulaci bezprostředně předchází zblednutí tohoto okrsku stěny ovaria označované jako **stigma**, v důsledku komprese jejího cévního řečiště vyklenujícím se folikulem.

Těsně před ovulací (v důsledku zvýšení hladiny LH) se v oocytu **dokončuje první zrací dělení** - vzniká oocyt II. řádu a 1. pólové tělíčko (viz kap. 4. Gametogeneza str. 35). Během ovulace začíná druhé zrací dělení, které se zastavuje v metafázi a je dokončeno pouze v případě oplození vajíčka.

Oplozením vajíčka vzniká zygota, v případě, že k oplození nedojde, vajíčko degeneruje během cca 24 hodin.

24.2.4. Žluté tělísko - Corpus luteum

Stratum granulosum, které po ovulaci v kůře ovaria zůstává + bazální membrána (Slavjanského) + naléhající vrstva tunica interna (theca folliculi interna) se po ovulaci zřasí okolo krevního výronu, který vyplnil prostor uvolněný odchodem liquor folliculi a cumulus oophorus. **Buňky stratum granulosum se mění v granulosa-luteinní, buňky tunica interna se mění v theca-luteinní.** Granulosa- i theca-luteinní buňky jsou funkčními elementy endokrinní žlázy s časově omezenou existencí - **corpus luteum** (žluté tělísko). Během prvních dnů vývoje žlutého tělíska prorůstají široké kapiláry z vrstvy tunica interna přes rozpadající se (nezbytný předpoklad!) Slavjanského membránu také do vrstvy granulosa-luteinních buněk. Dobré prokrvení je podmínkou funkce endokrinních žláz. Úkolem žlutého tělíska je začít produkovat progesteron a pokračovat v produkci estrogenů. Progesteron brání zrání dalších folikulů a ovulaci a pod jeho vlivem se děložní sliznice připravuje na nidaci.

Na řezu žlutým tělískem lze rozlišit 4 části:

1. V centru je krevní koagulum, které je postupně nahrazováno pojivovou tkání.
2. Organizující se koagulum obklopuje silná zvlhčená vrstva velkých polyedrických granulosa-luteinních buněk, jejichž elektron-mikroskopická struktura (hladké endoplazmatické retikulum, tubulární mitochondrie, kapénky lipidů) svědčí o sekreci steroidů. (Zmohutnění této vrstvy ve srovnání se stratum granulosum Graafova folikulu je způsobeno zvětšením objemu buněk, nikoli zvýšením jejich počtu!). Žlutou barvu této vrstvě dodává lipochromní pigment lutein.
3. Záhyby vrstvy předchozí vyplňuje se zevní strany tenká vrstva theca-luteinních buněk, které mají rovněž charakter steroidy-secernujících buněk, jsou však menší a tmavěji barvitelné, než buňky granulosa-luteinní.
4. Zevní obal žlutého tělíska je tvořen koncentricky uspořádanými elementy vazivového stromatu kůry ovaria, které pocházejí z tunica (theca) folliculi externa.

Další osud žlutého tělíska záleží na tom, zdali došlo k nidaci a sekreci placentárního choriového gonadotropinu, který udržuje další existenci i vývoj žlutého tělíska - **corpus luteum graviditatis** (průměr dosahuje až 5 cm). Bylo prokázáno, že ke konci těhotenství žluté tělísko produkuje rovněž relaxin.

Pokud k nidaci nedojde, funkce žlutého tělíska končí po 10-14 dnech, tzv. luteální fáze ovariálního cyklu (v důsledku poklesu LH hormonu) a žluté tělísko - **corpus luteum menstruationis** (průměr 1 cm) se mění ve vazivovou a později hyalinní jizvu, tzv. bílé tělísko - **corpus albicans**. Corpus albicans je složeno z pásů hyalinu do nichž vbíhají septa z fibrocytů. Materiál jizvy je po delší době resorbován makrofágy a nahrazen stromatem.

24.2.5. Atrézie (zánik) folikulů

atretos (ř)- neotevřený

Od prenatalního vývoje až do období postmenopauzy zaniká většina oocytů (viz výše). Nejintenzivnější je proces atrézie folikulů v obdobích, kdy dochází ke značným výkyvům hormonálních hladin (po narození - kdy přestane působení mateřských hormonů, v pubertě a v těhotenství). Proces zániku folikulu je charakterizován zástavou mitotického dělení folikulárních buněk, jejich odloučením od bazální membrány a zánikem oocyty.

K zániku folikulu může dojít na kterémkoli stadiu jeho vývoje:

24.2.5.1. Primordiální folikul

zaniká beze stopy. Lem z folikulárních buněk je nejdříve nepravidelný, buňky se zmenšují a ztrácejí soudržnost. Oocyt i folikulární buňky posléze podléhají autolýze a vzniklý prostor je ihned vyplněn ovariálním stromatem.

24.2.5.2. Rostoucí folikuly menších rozměrů

(jedno i vícevrstevné) zanikají obdobným způsobem s tím rozdílem, že bazální membrána (Slavjanského) hyalinizuje a v důsledku kolapsu folikulu se zvlhčí a přetrvává jako jediná struktura ještě určitou dobu po jeho zániku.

24.2.5.3. Zánik folikulů větších rozměrů

(folikulů rostoucích s dutinou, f. zralých) je provázen degenerací většího množství buněk, což vyvolává reakci v ovariálním stromatu (vcetovávání a diferenciaci makrofágů). Tkáňový defekt je nahrazen hyalinní jizvou - vzniká malé corpus albicans, které po určité době mizí. Ačkoli oocyt a folikulární buňky degenerují během atrézie folikulů, buňky theca folliculi interna často

přetrvávají a jsou sekretoricky aktivní - nazývají se intersticiální buňky a jsou považovány za zdroj ovariálních androgenů.

Atrézie folikulů a ovulace

V současné době je uznávána představa tzv. **dominantního folikulu**. Na začátku ovariálního cyklu vstupuje do procesu zrání v jednom z ovarií množství primordiálních folikulů, stimulovaných FSH. Od tohoto okamžiku však probíhá neúprosná selekce, v jejímž důsledku zbude obvykle pouze jediný - dominantní folikul schopný ovulace, zatímco ostatní se mění ve folikuly atretické. V ojedinělých případech mohou dozrát dva dominantní folikuly a oplozením obou oocytů, které se z nich při ovulaci uvolní, vznikají dvouvejčná dvojčata.

24.2.6. Další struktury při ovariu

V ligamentum latum uteri se nacházejí struktury, které jsou reziduem po zaniklých strukturách embryonálního období:

Epoophoron - 10-20 úzkých paralelně probíhajících kanálků (= střední část mesonephros).

Gärtnerův kanálek - (= kaudální část Wolfova vývodu).

Paroophoron - cysta v blízkosti hrany děložní (= kaudální část mesonephros).

Uvedené struktury jsou vystlány kubickým až cylindrickým epitelem s řasinkami či bez nich, který může být sekretoricky aktivní. Mohou být východiskem pro vznik cyst nebo vzácně i nádorového bujení.

24.3. Vejcovod – tuba uterina

24.3.1. Funkce vejcovodu

je uchopit po ovulaci vajíčko s povrchu vaječnicku, poskytnou optimální podmínky pro oplození a výživu embrya v prvních dnech po oplození, dopravit embryo včas do dělohy, bránit vzestupu infekce z vývodných cest pohlavních do břišní dutiny.

24.3.2 Stavba vejcovodu

Vejcovod je svalová trubice (délka 10-15 cm, šířka 6-8 mm), která má 4 části: ostium abdominale (infundibulum tubae + fimbriae tubae), ampulla, isthmus, pars uterina.

Stěna vejcovodu má 3 vrstvy:

24.3.2.1. Tunica mucosa

vybíhá v řasy, jejichž větvení i výška se směrem k děložnímu ústí snižují. Sliznice se skládá z krycího epitelu a lamina propria mucosae.

a. Epitel je jednovrstevný cylindrický. Je tvořen dvěma typy buněk: buňkami s řasinkami a buňkami sekrečními, jejichž proporce se mění v závislosti na úseku tuby a na fázi menstruačního cyklu (sekrečních buněk přibývá směrem k děložnímu ústí a ve druhé fázi menstruačního cyklu).

- **Buňky sekreční** produkují sekret, který má význam pro ochranu a výživu oocytu (zygoty, moruly) a pro aktivaci (kapacitaci) spermií.

- **Buňky s řasinkami**, které kmitají směrem k děloze, se účastní (spolu se svalovinou) posouvání sekretu do dělohy. Se sekretem je posouváno i vajíčko (zygota, morula) a případné mikroorganismy, které by mohly z vývodných cest vniknout do břišní dutiny (ascendentní infekce). Bylo prokázáno, že část řasinek kmitá opačným směrem - k abdominálnímu ústí (patrně usnadňuje pohyb spermií).

b. Lamina propria je oddělena od epitelu bazální laminou. Skládá se z řídkého vaziva, které tvoří i stroma slizničních řas. Zvýšení prokrvení lamina propria v době ovulace zvyšuje rigiditu vejcovodu a tím umožňuje jeho přiblížení k ovariu.

24.3.2.2. Tunica muscularis

se zesiluje směrem k uteru. Má dvě vrstvy hladké svaloviny:

vnitřní - spirální

zevní - longitudinální

Svalová vrstva umožňuje přiblížení vejcovodu k ovariu v době ovulace a účastní se posunu sekretu směrem do dělohy.

24.3.2.3. Tunica serosa

salpinx (ř)- trubka

je z řídkého kolagenního vaziva s příměsí hladkých svalových vláken. Na povrchu přivráceném do peritoneální dutiny je kryta **mezotelem** (=plochý epitel mezodermového původu). Pouze v místě, kde se tuba prostřednictvím mezosalpinx upíná k ligamentum latum uteri je **tunica adventitia**.

Skladba stěny vejcovodů a dělohy je v principu obdobná (stejný vývojový původ - Müllerovy vývody) a navzájem se liší pouze proporční zastoupení jednotlivých komponent.

	sekreční buňky	řasinkové buňky	řasy	svalovina
tuba-infundibulum	+	+++	+++	+
tuba-ampulla	++	+++	+++	++
tuba-isthmus	+++	++	++	+++
tuba-pars uterina	+++	+	+	+++
uterus	++++	(+)	-	++++

Tato podobnost umožňuje m.j. ektopickou nidaci embrya ve stěně vejcovodu (tubární gravidita) k níž může, na omezenou dobu, dojít za patologických podmínek (tubární neprůchodnost způsobená pozánětlivými změnami). Lamina propria tuby reaguje na nidaci podobně jako lamina propria endometria - deciduální přeměnou vazivových buněk.

24.4. Děloha - uterus

uterus (l)- děloha
(h)ystera (ř)- děloha

Uterus se skládá ze 4 částí: fundus, corpus, isthmus, cervix (cervix lze rozlišit v portio supravaginalis a vaginalis). V reprodukčním období probíhají účinkem ovariálních hormonů v děloze (kromě cervixu) změny, které se opakují v cca 28-mi denních cyklech. První až 4. den cyklu se z dělohy odplavuje povrchová část děložní sliznice (stratum functionale) spolu s menstruačním krvácením. Od konce menstruace do ovulace se obnovuje děložní sliznice. Ve druhé polovině cyklu se sliznice připravuje na nidaci embrya. Pokud se nidace uskuteční, ve stěně dělohy dochází k těhotenským změnám (viz kap. Plodové obaly a placenta str. 214). Pokud k nidaci nedojde, povrchové 4/5 sliznice na konci cyklu podléhají nekróze a v rámci dalšího menstruačního krvácení se odloučí.

24.4.1. Stěna uteru

Stěna dělohy má v principu obdobné vrstvy jako stěna jiných dutých orgánů, v případě dělohy však mají tyto vrstvy speciální názvy:

24.4.1.1. Tunica serosa = perimetrium

peri (ř)- okolo
metra (ř)- děloha

je peritoneální povlak na přední stěně (do úrovně klenby močového měchýře) a zadní stěně (do úrovně vaginální klenby). Perimetrium se skládá z plochého epitelu - mezotelu, který nasedá na tenkou vrstvu řídkého vaziva.

24.4.1.2. Tunica adventitia = parametrium

se nachází v místech nekrytých peritoneem (při hranách děložních, v oblasti přední strany isthmus a cervixu), souvisí s řídkým vazivem uvnitř lig. latum uteri. Toto vazivo obsahuje cévní a nervové kmeny a místy se zahušťuje v parametrální vazy.

24.4.1.3. Tunica muscularis = myometrium

mys (g. myos) (ř)- sval

je cca 15 mm silná, skládá se z hustě uspořádaných svalových vláken s malým množstvím intersticiálního vaziva. Svalové buňky jsou vřetenovité a dosahují délky 40-90 μm (nejdelší v těle). Během těhotenství dochází jednak k jejich množení (hyperplázie), jednak k jejich zvětšování (hypertrofie). (Myoarchitektonika a její změny za těhotenství a porodu - viz učebnice anatomie).

Tunica submucosa chybí!!! Její přítomnost by umožňovala klouzání sliznice po vrstvě svalové, což by způsobilo vznik slizniční řasy v místě nidace s následným odtržením sliznice ztěžklé přítomností placenty a plodu.

24.4.1.4. Tunica mucosa = endometrium

endos (ř)- uvnitř

se skládá z epitelu a ze slizničního vaziva, které obsahuje děložní žlázy (glandulae uterinae) ústící do dutiny děložní.

Epitel je jednovrstevný cylindrický, střídají se zde buňky s řasinkami a buňky sekreční. Povrchový epitel do hloubky přechází se výstelku glandulae uterinae. Povrchový epitel i epitel žlázek je od vaziva lamina propria oddělen bazální membránou.

Lamina propria mucosae, je řídká, bohatá na buňky (fibroblasty schopné reagovat na hormonální podněty, bloudivé buňky, makrofágy), chudá na vlákna (z vláken jsou přítomna hlavně retikulární, málo vlákn kolagenní, elastická chybí).

Glandulae uterinae jsou jednoduché, tubulózní, na koncích někdy rozvětvené, zaujímají celou výšku sliznice (báze žlázek v blízkosti myometria, ústí na povrchu sliznice). Epitel žlázek je jednovrstevný, cylindrický.

Sliznice se dělí na vrstvu **stratum functionale** (při menstruaci se odlučuje) a **stratum basale** (při menstruaci zůstává a umožňuje regeneraci sliznice). Ve stratum basale leží báze děložních žlázek ve slizničním vazivu, které je ve srovnání se stratum functionale bohatší na buňky a retikulární vlákna.

Cévní zásobenění sliznice má uspořádání, které umožňuje její funkční změny. Jsou zde 2 nezávislé systémy: arterioly ve stratum basale a arterioly ve stratum functionale.

24.4.2. Menstruační cyklus

Změny v endometriu

24.4.2.1. Fáze menstruační = desquamační

trvá 1-4 dny. Během této doby se doplavuje stratum functionale sliznice. Zůstává stratum basale s bázemi děložních žlázek, z jejichž epitelu probíhá epitelizace obnaženého povrchu.

24.4.2.2. Fáze regenerační

zahrnuje fázi epitelizace děložního lumen, která je ukončena 4.-5. den cyklu.

24.4.2.3. Fáze proliferační (5.-14. den cyklu)

označovaná také jako **folikulární** - probíhá pod vlivem estrogenů, produkovaných zrajícím ovariálním folikulem. Během tohoto období se **hyperplázií** (t.j. přibýváním elementů) obnovuje stratum functionale endometria. Proliferuje epitel žlázek i buňky vaziva, zmnožují se vazivová vlákna a mezibuněčná hmota.

Epitelové buňky mají v apikální části prokazatelnou zvýšenou aktivitu alkalických fosfatáz, jádra jsou lokalizována při bázi, cytoplazma je bazofilní (přítomnost zrnitého EPR).

24.4.2.4. Fáze sekreční (15.-27. den cyklu)

označovaná též jako **luteální** - probíhá pod vlivem hormonů žlutého tělíska. Během této fáze endometrium připravuje optimální podmínky pro nidaci. Stratum functionale sliznice se zvyšuje především **hypertrofií** (t.j. zvětšováním elementů) a zvýšenou vaskularizací a edémem stromatu. Mitosy jsou řídké. Ve žlázkách přibývá sekretu, který obsahuje mucin, glykogen a lipidy, lumen se rozšiřuje a žlázky se šroubovitě stáčí (kromě bazální a apikální části!). Na základě uspořádání žlázek a stromatu lze zona functionalis rozdělit v **stratum spongiosum**, kde žlázky vykazují uvedené změny a **stratum compactum** (tenká povrchová vrstva, v níž apikální konce žlázek jsou užší a probíhají přímo).

V **epitelových buňkách** jsou na počátku sekreční fáze jádra v apikální polovině, v bazální části buněk lze prokázat glykogen. Od 20. dne je situace opačná a glykogen z apikální části buněk je secernován do lumen. Koncem sekreční fáze je žlázkami secernován i mucin.

Fibroblasty stromatu se zvětšují, v cytoplazmě se hromadí glykogen a lipidy.

Arterioly se prodlužují a spirálovitě stáčí.

Na vrcholu sekreční fáze sliznice děložní poskytuje optimální podmínky pro nidaci. Pokud k nidaci dojde, dochází k **deciduální přeměně** stromatu (fibrocyty se mění v deciduální buňky epiteloidního charakteru (velikosti 50-100 μm) s vysokou aktivitou enzymů a koncentrací glykogenu a lipidů v cytoplazmě). Pokud k nidaci nedojde, nastává poslední fáze cyklu.

24.4.2.5. Ischemická (premenstruační) fáze

Několikahodinová kontrakce spirálovitých arteriol v důsledku poklesu hladin ovariálních hormonů má za následek nedokrvění (ischemii) stratum functionale (stratum basale má nezávislé cévní zásobenění!) a jeho nekrózu. Do postižené oblasti vcestovávají bílé krvinky. Nastupují dege-

nerativní pochody ve stromatu, žlázkách i stěně cév provázené pyknózou jader, rozpadem buněk a uvolněním enzymů z leukocytů.

Kontrakce přírodních arteriol po několika hodinách povolí a obnoví se přísun krve. Stěna cév ležících v ischemické oblasti se však mezitím porušila natolik, že dochází ke krevním výronům, které vedou k další autolýze. Nakonec se celá nekrobiotická vrstva stratum functionale odplaví v rámci menstruačního krvácení.

Při zástavě menstruačního krvácení se podílí kontrakce myometria a vazokonstrikce přírodních arterií v myometriu.

Menstruační krev je směsí arteriální a venózní krve.

POZOR! Díky enzymům z rozpadlé sliznice se menstruační krev nesráží! Důležitý diferenciálně diagnostický znak při děložním krvácení neznámé povahy.

Změny v isthmus uteri během menstruačního cyklu jsou minimální: Síla endometria odpovídá vrstvě stratum basale (0.5-1 mm). Žlázky zůstávají úzké, sekret je minimální a obsahuje hlavně mucin, při menstruaci se odlučuje jen povrchový slizniční epitel.

24.4.3. Děložní hrdlo - Cervix uteri

Cervix uteri má 2 části: **portio supravaginalis** (obklopeno parametriem) a **portio vaginalis** neboli **čípek** (ční do pochvy).

24.4.3.1. Tunica mucosa

Sliznice cervikálního kanálu je 2-5 mm silná, vybíhá v řasy - **plicae palmatae** a neodlučuje se během menstruace. **Epitel** je jednovrstevný, vysoký cylindrický, secernuje mucin. **Lamina propria** obsahuje husté kolagenní vazivo a mucinózní rozvětvené **cervikální žlázky (glandulae cervicales uteri)**, v nichž dochází jen k nepatrným změnám během menstruačního cyklu. Během těhotenství žlázky proliferyjí a sekret obsahuje více mucinu (zvyšuje se jeho vazkost - ochrana před retrográdní infekcí). Pokud dojde k obliteraci ústí cervikálních žlázek (např. zhojení traumatu po interrupci, porodu nebo v důsledku metaplazie - viz dále), vznikají **retenční cysty - ovula cervicalia (Nabothi)**.

Cervikální sekret hraje důležitou roli při fertilizaci. Alkalické pH sekretu a jeho složení má význam pro výživu a pohyb spermií. V období ovulace musí být sekret řidší, aby dovolil pronikání spermií do dělohy. V luteální fázi (účinkem progesteronu) se naopak jeho viskozita zvyšuje takže brání pronikání spermií a mikroorganismů do dělohy.

Povrch děložního čípku je kryt vrstevnatým plochým merohovějícím epitelem. Hranice mezi tímto epitelem a jednovrstevným cylindrickým epitelem cervikálního kanálu leží při vaginálním ústí cervikálního kanálu. Vícevrstevný dlaždicový epitel je mechanicky mnohem odolnější a mnohem lépe snáší kyselé vaginální prostředí než epitel cylindrický. Buňky dlaždicového epitelu, podobně jako ve vagině, obsahují v cytoplazmě glykogen (při Schillerově zkoušce se epitel in situ barví Lugolovým roztokem hnědě - diagnostická pomůcka při rozlišení dlaždicového a cylindrického epitelu na čípku). Někdy totiž cylindrický epitel z děložního kanálu nahradí v určitém okrsku plochý vrstevnatý epitel čípku - tzv. **ektopium** nebo **ektropium** (např. v důsledku hormonálních změn, následkem poranění čípku porodem). Následná metaplazie tohoto epitelu v epitel dlaždicový může proběhnout patologickým směrem - přes epitel abnormální a atypický až ke karcinomu.

Lamina propria vybíhá proti dlaždicovému epitelu v papily.

24.4.3.2. Tunica muscularis

má 3 vrstvy - cirkulární, longitudinální, cirkulární (význam myoarchitektoniky pro těhotenství a porod - viz učebnice anatomie).

24.4.3.3. Tunica adventitia

viz uterus str. 202

24.5. Pochva - vagina

Vagina je trubice, jejíž stěna se skládá ze vrstev: Tunica mucosa, muscularis a adventitia.

24.5.1. Tunica mucosa

je tvořena vrstvou epitelu, který je bazální membránou oddělen od lamina propria mucosae.

a. Epitel je vícevrstevný plochý s náznakem rohovění (t.j. povrchové buňky obsahují malé množství keratohyalinu, ale nikdy se nezmění ve zcela keratinisované bezjaderné elementy). Postupné vyzrávání epitelových buněk probíhá ve směru od báze k povrchu epitelu (souvisí s obnovou epitelu z bazálních buněk, při níž jsou starší elementy vysouvány směrem k povrchu a nejstarší elementy odlučovány do lumen). Vzhled jednotlivých generací epitelových buněk: **1. bazální, 2. parabazální, 3. intermediální, 4. prekornifikované, 5. kornifikované** - je natolik charakteristický, že je možné této skutečnosti využívat při tzv. poševní cytologii (viz níže). Pod vlivem estrogenu se epitelová vrstva zvyšuje, epitelové buňky dozrávají až do stadia 5 a syntetizují a hromadí glykogen. Glykogen je po desquamaci a následném rozpadu povrchových buněk uvolňován do lumen vaginy, kde je bakteriální florou (Döderleinův laktobacil) přeměňován na kyselinu mléčnou. Ta udržuje kyselé pH vaginálního prostředí (důležité pro ochranu před ascendentní bakteriální infekcí a pro usměrnění pohybu spermií, které jsou imobilizovány kyselým pH a dávají proto přednost alkalickému pH cervikálního kanálu).

b. Lamina propria mucosae vybíhá proti epitelu v papily. Je tvořena bohatě vaskularizovaným řídkým vazivem, které obsahuje množství elastických vláken, lymfocytů a granulocytů. Uvedené bílé krvinky mají schopnost pronikat bazální membránou i vrstvou epitelových buněk do lumen.

Vaginální sekret: Sliznice vaginy neobsahuje žlázy!!! Sekret v lumen pochází z cervikálních žlázek. Součástí sekretu se stává i buněčný detritus, leukocyty a glykogen pocházející z vaginální sliznice a během sexuální stimulace i tekutina, která pochází z cévních pletení lamina propria a proniká vrstvou sliznice do lumen.

24.5.2. *Tunica muscularis*

se skládá z tenké vnitřní cirkulární a silné zevní longitudinální vrstvy hladké svaloviny.

24.5.3. *Tunica adventitia*

je z hustšího vaziva s množstvím elastických vláken a cévních a nervových pletení.

24.5.4. *Poševní cytologie*

Při této metodě se buňky získané stěrem s povrchu vaginální sliznice na skle nabarví (podobně jako krevní nátěry) a hodnotí se jejich typ a proporční zastoupení. Protože 5 stupňů vyzrávání epitelových buněk sliznice a jejich deskvamace jsou ovlivňovány hormonálně, je možné této rychlé a nenáročné metody využít při detekci např. hormonálních poruch fáze menstruačního cyklu.

24.6. Zevní pohlavní orgány

Mikroskopická stavba zevních pohlavních orgánů a vývojové vady ženského pohlavního systému - viz doporučené učebnice.

25. Smyslový systém - systema sensuum

25.1. Základní pojmy

Smyslový systém sestává z množiny receptorů, reagujících na změny fyzikálních a chemických poměrů v organismu a jeho okolí vznikem nervových vzruchů, které přivádí do CNS. Podle stimulů, které jsou pro ně adekvátní, dělíme receptory na **senzitivní**, specialisované na vnímání tlaku, vibrace, teploty a bolesti, **proprioceptory**, zprostředkující informace o poloze těla i jeho částí v prostoru, **chemoreceptory**, citlivé na přítomnost i kvantitu specifických molekul (chuť, čich, pH, syčení krve O₂ a CO₂, aj.), **fotoreceptory**, reagující na fotony viditelné části spektra a konečně **audioreceptory**, které umožňují vnímat zvuk. Receptory (obzvláště posledních dvou jmenovaných typů) vyžadují navíc k dokonalosti své funkce řadu složitých struktur pomocných, s nimiž dohromady vytvářejí **smyslové orgány**.

proprius (l)- vlastní

Branou vstupu pro podněty z organismu i jeho okolí je vždy cytoplazmatická membrána či její modifikace, vytvářející **vnímavý povrch**. Podle toho, zda vnímavý povrch je či není součástí neuronu, rozeznáváme receptory **neuronové a epitelové**.

25.1.1. Receptory neuronální

(primární receptorové buňky) jsou opět dvojího typu.

25.1.1.1.

Vnímavý povrch je tvořen (případně opouzdřenou) terminální arborizací axonu (periferního výběžku buňky kraniospinálních ganglií), jako je tomu u smyslových tělísek kožních a většiny proprioceptorů.

25.1.1.2.

Vnímavý povrch je součástí periferně dislokovaného perikarya senzorickeho neuronu, jak je tomu v čichovém epitelu a sítnici.

Neuronové receptory fungují jako biologické převodníky měnící **adekvátní stimuly přímo na akční potenciál**, který přivádějí do CNS.

25.1.2. Receptory epitelové

(sekundární receptorové buňky) - jsou specializované epitelie (nervového původu), synapticky napojené na aferentní vlákna neuronů kraniospinálních ganglií. Na adekvátní podněty reagují vznikem receptorového potenciálu, jenž uvolní molekuly transmiteru směrem k postsynaptické membráně neuronu, který vytváří periferní synapse zpravidla s několika epitelovými receptory. Práh pro vznik akčního potenciálu v tomto neuronu převádějícím vzruch do CNS může být tedy dosahován sumací signálů z několika smyslových buněk. Smyslový podnět je takto modulován ještě před tím, než je informace předána do CNS. Příkladem epitelových receptorů jsou vláskové buňky vnitřního ucha a smyslové buňky chuťových pohárků.

25.2. Mateřské tkáně smyslového systému

Zdrojem vlastních funkčních elementů smyslového systému je přirozeně **ektoderm**, ať již v podobě stěny neurální trubice (základ oka), terčíků ztluštělého povrchového epitelu, zvaných **plakody** (základ vnitřního ucha, čichový orgán) či buněk neurální listy (receptory kožní, svalové a útrobní). Pouzdra a pomocná ústrojí smyslových orgánů vznikají z mezenchymu.

25.3. Oko – oculus, organum visus

je uloženo v orbitě pod tuhým vazivovým obalem (fascia Tenoni - vaginae bulbi) v řídkém systému kolagenních vláken, umožňujícím jeho volný rotační pohyb ovládaný okohybnými svaly.

Skládá se:

- z tuhé kulovité fibrózní schránky,
- pružné čočky měnící své optické vlastnosti napětím vláken závěsného aparátu a ze

- c) systému fotosenzitivních a nervových elementů, které digitalizují obraz zaostřený čočkou na očním pozadí a předávají jej k dalšímu zpracování do CNS.

Stěna oka je tvořena třemi koncentrickými vrstvami: a) **tunica externa** s. fibrosa bulbi

(sclera a cornea)

b) **tunica media** s. vasculosa bulbi (chorioidea, corpus ciliare a iris)

c) **tunica interna** s. nervosa bulbi (retina)

*skleros (ř)- tvrdý
cornu (l)- roh
cilium (l)- řasinka
iris (l)- duha
rete (l)- síť*

25.3.1. Vývoj oka

Základy fotorecepční **tunica interna oculi** vznikají začátkem 4. týdne jako párové výchlípky předního mozkového váčku v oblasti budoucího diencefala. Tyto výchlípky - **oční váčky**, se laterálně dostávají do kontaktu s povrchovým ektodermem a indukují v něm **základ čočky**. Brzy po té se jejich konvexní povrch vchlipuje dovnitř a váčky se takto mění ve dvouvrstevné **oční pohárky**, ze kterých se vyvíjí **sítnice (retina)**. Oční pohárky mají na dolním obvodu stopky (budoucí **nervus opticus**) podélný invaginační zářez, zvaný **fissura chorioidea**. V mezenchymu, vyplňujícím fissuru se konstituuje **arteria hyaloidea** (budoucí **a. centralis retinae**), jež se touto cestou dostává do dutiny očního **posklo** hárku, aby zásobila vnitřní vrstvy sítnice. Fissura chorioidea se v 7. týdnu uzavírá zacelujíc nálevkovitý obvod očního váčku v okrouhlou primitivní **zornici**. Během tohoto procesu se zvyšuje epitel základu čočky a vytvoří ektodermové ztlustění - **čočkovou plakodu**, jež se záhy invaginací do nitra očního pohárku promění ve váčkovitý orgánový základ čočky. Z mezenchymu uvězněného spolu se základem čočky a a. centralis retinae v dutině očního pohárku vzniká později **sklivec (corpus vitreum)**.

hyalos (ř)- skleněný

vitreus (l)- skleněný

Koncem 5. týdne je oční pohárek obsahující základ čočky obklopen řídkým mezenchymem, který se v souvislosti s vývojem mozkových plen (pachymeninx a leptomeninges) diferencuje ve dvě vrstvy. Vnitřní, silně vaskularizovaná a pigmentovaná **cévnatka (chorioidea)**, odpovídá pia mater a zevní, fibrózní vrstva **scleary**, pokračuje plynule v dura mater telencephali, obalující stopku očního váčku, jenž je základem nervus opticus. Takto vznikají **tunica media a tunica externa oculi**.

*pachys (ř)- tlustý
leptos (ř)- tenký*

Složitější vývoj se odehrává v oblasti primitivní zornice. V mezenchymu, uzavřeném mezi přední plochu čočky a povrchový ektoderm se objevují extracelulární vakuoly, splývající záhy v dutinu **přední komory oční (camera anterior bulbi)**. Mezenchym je takto rozštěpen ve dvě vrstvy. Z vrstvy **přední**, přiléhající k povrchovému ektodermu (základu **epithelium corneae**) vzniká bezcévná **substantia propria bulbi** s **keratocyty** a jediná vrstva plochých buněk, oddělujících rohovku od přední komory - tzv. **endothelium corneae**. Transparentní rohovka přechází po zevním obvodu očního pohárku plynule v budoucí tuhé fibrózní vazivo skléry.

Mezenchymová vrstva **zadní** se přikládá k přední ploše čočky, formujíc efemérní **membrana iridopupillaris**. Na obvodu pak přilehne k okraji primitivní zornice, tvořené invaginačním ohybem stěny očních váčků, k budoucí **pars iridica a ciliaris retinae**. Spolu s těmito útvary se podílí na vzniku **duhovky (iris)** a **řasnatého tělesa (corpus ciliare)**, vytvářejíc **m. sphincter a dilatator pupillae** i **m. ciliaris** a elastickou síť **zonula ciliaris**, dříve nazývanou **lig. suspensorium lentis (zonula Zinnii)**.

25.3.2. Sítnice - Retina

Stěna očního pohárku sestává z duplikatury - původně dvou stěn neurální trubice, které jsou k sobě přiloženy vnitřním povrchem -membrana limitans gliae interna. Zatímco stěna zevní se redukuje na jedinou vrstvu buněk stádajících melanin - **stratum pigmentosum retinae**, stěna vnitřní se diferencuje v rozsahu optické části sítnice ve vysoce specializovaný světločivý systém. Děje se tak přirozeně způsobem analogickým histogenezi stěny neurální trubice (viz Kap. 11. Nervová tkáň str. 82). Výsledkem diferenciacie je pak v zásadě **trojvrstevné** uspořádání funkčních elementů (vzpomeň na allocortex!) s dvěma synaptickými poli. Vlastní světločivé elementy (**tyčinky - bacilli a čípky - coní**) (1. vrstva - stratum neuroepitheliale) přivrácené ke stratum pigmentosum retinae jsou prostřednictvím bipolárních interneuronů (2. vrstva - stratum ganglionare retinae) propojeny s gangliovými buňkami (3. vrstva - stratum ganglionare nervi optici), vysílajícími axony do CNS. Axony gangliových buněk konstituují nervus opticus. Nosnou kostru celého systému vytvářejí pilíře modifikované glie, tzv. **Müllerovy buňky (gliocyty fibrae sustentantes)** a horizontální asociaci zprostředkují **amakrinní buňky**, což jsou neurony vzdáleně připomínající Purkyňovy buňky mozečku postrádající axon. Toto jednoduché základní schéma umožňuje pochopit desetivrstvý koncept klasické histologie, popisující sítnici zvnějšku směrem dovnitř, tedy **proti** chodu čočkou kondenzovaných paprsků světla:

25.3.2.1. jednovrstevný pigmentový epitel

obsahující zanořené

25.3.2.2. tyčinky a čípky

(přesněji řečeno jejich zevní segmenty - analogie cilií ependymu)

25.3.2.3. membrana limitans gliae externa

(původně vazebný systém kontaktů membrana limitans glialis interna stěny neurální trubice)

25.3.2.4. vrstva jader tyčinek a čípků

25.3.2.5. zevní vrstva plexiformní

(synaptické pole tyčinek, čípků a buněk bipolárních)

25.3.2.6. vrstva jader buněk bipolárních

25.3.2.7. vnitřní vrstva plexiformní

(synaptické pole buněk bipolárních a gangliových)

25.3.2.8. vrstva buněk gangliových (ganglion retinae)

25.3.2.9. vrstva horizontálně uspořádaných axonů buněk gangliových

25.3.2.10. membrana limitans gliae interna

(membrana limitans glialis externa neurální trubice)

Vzájemná adheze pigmentové a neurální vrstvy retiny je zajištěna pouze mikrovilozitami pigmentových buněk a cylindrickým tvarem zanořených apikálních částí fotoreceptorů, takže obě vrstvy se mohou odchlípit (**ablatio retinae**). Tento závažný patologický stav lze úspěšně léčit přibodováním odchlípené části laserovým paprskem.

ablatio (l)- odnětí

25.3.3. Histofyziologie retiny

Světlo procházející sítnicí se absorbuje ve vrstvě tyčinek a čípků a rozkládá specifické pigmenty obsažené v jejich cytoplasmě (**rhodopsin** a **iodopsin**). Rhodopsin je složen z aldehydu vitamínu A (**retinalu**) a bílkovinného nosiče **opsinu**. Fotony mění retinal z izomeru 11-cis na all-trans, což vede k disociaci retinalu od vazby na opsin a odbarvení (**vybělení**) pigmentu. Tento proces vyvolá difuzi kalciových iontů do nitra tyčinky, které redukují prostupnost cytoplazmatické membrány pro natrium. Uzavření natriových kanálů vyvolá **hyperpolarizaci** membrány a vznik elektrického signálu přenášeného na dendrity ganglion retinae pomocí bipolárních, amakrinních a horizontálních buněk a odtud již ve formě klasického nervového vzruchu do CNS. Jeden bipolární neuron je propojen buď s několika tyčinkami nebo s jediným čípkem, což je podstatou rozdílu v jejich rozlišovací schopnosti. Po hyperpolarizaci se za přispění energie mitochondrií pigment opět rekonstituuje a proces se může opakovat.

rhodos (ř)- růžový

25.3.4. Vrozené vady a patologické procesy

Coloboma - zářez začínající na obvodu pupily, který může pokračovat přes corpus ciliare až k optickému nervu. Vzniká neuzavřením fisura chorioidea. Nejčastější je **coloboma iridis**.

Kongenitální katarakta - vrozený zákal čočky, obvykle geneticky determinovaný. Může jej způsobit i **infekce rubeolou** mezi 4.-7. týdnem těhotenství.

Microphthalmia - oko vrozeně malé či redukované na mikroskopický, silně pigmentovaný zbytek očního váčku (tzv. **microphthalmia cystica** - **anophthalmia**). Prvý typ bývá spojován s intrauterinní infekcí **toxoplazmozou** či **cytomegalovirem**.

Cyclopia - úplné či neúplné splynutí obou očí ve střední čáře podmíněné vývojově nerozdvojením předních mozkových váčků (**holoprosencefalie**). Trpěl jí bájný obr **Polyfēmos**.

kolobos (ř)- komolý

katara (ř)- kletba

holos (ř)- celý

presbys (ř)- stařec

Senilní změny čočky: presbyopie - dalekozrakost podmíněná ztrátou pružnosti čočky a **cataracta senilis**.

glaukos (ř)- modrooký

Glaucoma - tzv. zelený zákal. Vzestup nitroočního tlaku, podmíněný poruchou hydrodynamiky komorové tekutiny. Neléčený vede k tlakové atrofii sítnice.

Poruchy transparency jsou nejčastěji následkem poranění bezcévné rohovky, do které při hojivých procesech, po zánětu vrostou cévy a zakalí ji. S poruchou ozónové vrstvy stratosféry nabývá na aktuálnosti **solární keratitis** - mléčné zkalení rohovky, podmíněné toxickým účinkem kyslíkových radikálů vznikajících v rohovkovém epitelu účinkem ultrafialových paprsků.

25.4. Ucho – organum vestibulocochleare

se skládá ze tří vývojově a funkčně odlišných částí sloužících k zachycení, mechanickém převodu, digitalizaci a transmisi zvukových vln do CNS. **Zevní ucho** se vyvíjí z dorzální části první žaberní štěrbin (zevní zvukovod) a šesti mezenchymových hrbolků kol vyústění první a druhé žaberní štěrbin (boltec). Je tedy kryto a vystláno **ektodermem**. Základem pro **ucho střední** je postranní výběžek první (**endodermové**) faryngeální výchlípky, se kterou zůstává ve spojení prostřednictvím **tuba auditiva (Eustachi)**. Vlastní receptivní část - **ucho vnitřní**, vzniká ze sluchového váčku indukovaného během neuromerizace rhombencefala. Materiál pro sluchové kůstky obsažené ve středním uchu poskytuje jednak Meckelova chrupavka prvního (mandibulárního) oblouku (**malleus a incus**), jednak i oblouk druhý, hyoidní (chrupavka Reichertova - **stapes**). Přenos signálu ze statoakustických receptorů do CNS zajišťují výběžky **bipolárních** neuronů **ganglion statoacusticum** vznikajícího z rhombencefalické neurální lišty.

25.4.1. Vývoj vnitřního ucha

Dvaadvacátý den se objeví po obou stranách rhombencefala ztluštění povrchového ektodermu - **otická plakoda (placoda acustica)**, která se invaginací záhy promění ve **sluchový váček (otocystu - vesicula acustica)**, jejíž stěna má strukturu analogickou neurální trubici. Otocysta je zdrojem recepčních elementů statoakustického ústrojí - **vláskových buněk** a té části složitějšího přídatného ústrojí - **membranozního labyrintu**, jenž je vyplněn **endolymfou**. Z ventrální části sluchového váčku se vyvíjí **sacculus a ductus cochlearis**, z jeho části dorsální pak **utriculus, canales semicirculares a ductus endolymphaticus**. Obě části zůstávají spojeny pomocí **ductus reuniens**. V osmém týdnu se základ ductus cochlearis prodlužuje a stáčí v řídké mezenchymové hmotě ve dva a půl závitů hlemýždě. Mezenchym obklopující ductus cochlearis se záhy diferencuje v prochondrální blastém, ve kterém se v 10. týdnu objeví dutinky, splývající v **perilymfatický prostor scala vestibuli a scala tympani**, lemující endolymfatický labyrint derivátů sluchového váčku (**scala media**). Obdobným způsobem se vyvíjejí i **ampullae a canales semicirculares** odvozené z utriculu. Zatímco perilymfa (složením běžná extracelulární tekutina) slouží převážně k hydraulickému převodu vibrací, endolymfa (lišící se inverzním poměrem sodíkových a draslíkových iontů) má především funkci homeostatickou. Sekreci endolymfy zajišťuje vaskularizovaný epitel zevní stěny scala media, tzv. **stria vascularis**.

scala (l) - schodiště

25.4.2. Obecné schéma statoakustického receptoru

Vnímavý povrch statoakustických receptorů odpovídá vnitřnímu povrchu stěny sluchového váčku, uspořádané obdobně jako stěna neurální trubice (viz 25.4.1. str. 209). Zdrojem receptorů je proto (podobně jako v sítnici) **neuroepitel** uzpůsobený pro čítí **orientovaného tlaku a vibrací**. Na rozdíl od sítnice nejsou gangliové buňky integrální součástí recepční vrstvy, nýbrž jsou, jak je tomu pravidlem ve smyslovém systému, soustředěny v dislokovaném ganglion statoacusticum kraniospinálního typu (výjimka !: **bipolární buňky**). Dalším rozdílem oproti sítnici je nepřítomnost asociačních neuronů. Prvotní analýza akustických signálů je totiž umožněna složitým prostorově mechanickým uspořádáním - tzv. **tonotopii**.

Statoakustický receptor tedy tvoří:

25.4.2.1. Smyslové (vláskové) buňky

původně neuroepitelové buňky s modifikovanými kinociliemi a stereociliemi, jejichž konformací vzniká prvotní signál.

25.4.2.2. Amorfni substance

bohatá na glykoproteiny, do které jsou stereocilie resp. kinocilie zanořeny (**cupula, membrana tectoria**).

25.4.2.3. Podpurné buňky prizmatického tvaru

často obsahující svazky tonofibril, s mechanickou a metabolickou funkcí, nazývané různými jmény (buňky pilřřové, Hensenovy, Claudiusovy, Boettcherovy, Deitersovy)

25.4.2.4. Centripetální vlákna bipolárních buněk ggl. spirale cochleae

vytvářející terminální zakončení na bazálním (případně i) postranním povrchu smyslových buněk.

Ohybem stereocilií (v případě statického ústrojí kinocilií) vláskových buněk, ke kterému dochází při relativní dislokaci amorfni substance (váhou **statolitů**, prouděním endolymfy či kmitem **bazilární membrány**) vzniká depolarizace cytomembrány vláskových buněk, vedoucí k uvolnění dosud neznámého mediátoru, jenž vyvolá akční potenciál bipolární buňky ganglion spirale cochleae.

Podrobný klasický popis, viz skripta a běžné učebnice histologie.

lithos (ř) - kámen

25.4.3. Vrozené vady a patologické procesy

Vrozená hluchota (hluchoněmost) podmíněná abnormálním vývojem vnitřního ucha, chyběním sluchových kůstek (syndrom 1. či 2. faryngeálního oblouku) bývá záležitostí genetickou či následkem infekce rubeolou v 7.-8. týdnu.

Presbykusie - stařecká nedoslýchavost. Projevuje se postupnou ztrátou percepce tónů vysoké frekvence (od 20 kHz dolů), které jsou normálně vnímány v bazální části hlemýždě. Později bývá umocněná sklerozujícími procesy převodního aparátu a okrouhlého okénka.

Otitis media - častá afekce raného věku. Vzniká infekcí přicházející nejčastěji cestou tuba pharyngotympanica, která je u novorozenců krátká a relativně široká. Neléčena vede ke spontánní perforaci bubínku.

Akustické trauma vzniká expozicemi hlukem o větší intenzitě než 100 db. Vede k reverzibilní metabolické alteraci vláskových buněk, až k jejich nekroze a perforacím bazilární membrány.

Ototoxické působení chemických látek. Neblaze známá jsou v tomto ohledu některá léčiva ovlivňující transport elektrolytů (diuretika), cis-platina a streptomycin.

26. Fetální perioda

26.1. Vývoj fétu

Období od začátku 9.týdne do konce intrauterinního života (vývoje) je známé jako fetální perioda. Charakteristické pro toto období je vyzrávání tkání a orgánů a rychlý růst těla zárodku. Vyvolat vývojové strukturální malformace lze jen u několika málo orgánů (např. rozštěp močové trubice, malformace ušních boltců). Zato však lze vyvolat škálu drobných strukturálních malformací, které nelze odhalit pouhým pohledem, ale projevují se poruchou funkce orgánu (např. u CNS poruchou chování jedince).

Vývojové stáří fétu lze odhadovat měřením jeho délky. Nejčastěji se používá výška v sedě, tzv. temeno-kostrční (TK) délka. Méně často je používána temeno-patní (TP) délka. Je to z toho důvodu, že změřit fétus včetně nohou bývá obtížné neboť nohy nejsou napjaté a chyba měření je velká.

Temeno-kostrční délka, udávaná v centimetrech, koreluje s věkem, udávaným v týdnech (Tabulka 1).

Tabulka 1. Změny délky a hmotnosti fétu během 9.-40. týdne těhotenství

týden	lunární měsíc	TK délka (cm)	hmotnost (g)
9-12	3	5-8	10-45
13-16	4	9-14	60-200
17-20	5	15-19	250-450
21-24	6	20-23	500-820
25-28	7	24-27	900-1300
29-32	8	28-30	1400-2100
33-36	9	31-34	2200-2900
37-40	10	35-36	3000-3400

Délka prenatalního vývoje (období početí-porod) trvá 266 dní, tj. 38 týdnů. Gynekologové však udávají délku těhotenství od prvního dne poslední menstruace, tj. 280 dní = 40 týdnů.

Odhadovat stáří zárodku lze nejen jeho měřením, ale i vážením. Tabulka 1. ukazuje plynulé přibývání hmotnosti zárodku během 3.-8. lunárního měsíce. Poslední dva měsíce prenatalního života však fétus svou hmotnost prakticky zdvojnásobí. Oba parametry - (jak délkový, tak váhový) - selhávají při odhadu věku zárodku v těch případech, kdy došlo k opoždění vývoje plodu - **růstové retardaci**. Růstová retardace zárodku se vyskytuje často u plodů s vývojovými strukturálními anomáliemi, ale někdy i u plodů, které nemají viditelnou strukturální anomálii (dvojčata, matka kouřila během těhotenství). Dále je důležité vědět, že existují pohlavní rozdíly v porodní hmotnosti novorozenců - děvčata jsou asi o 200 g lehčí než chlapeci. K určení stáří spontánně potracených zárodků, nebo u novorozenců s nízkou porodní hmotností, je pak zapotřebí použít další morfologická kritéria.

26.2. Morfologické změny fétu během 3. - 9. měsíce

Velice pozoruhodnou změnou během fetálního vývoje je relativní zpomalení růstu hlavy vzhledem k růstu těla fétu. Počátkem třetího měsíce zaujímá velikost hlavy asi polovinu TK (CR) délky. Na počátku 5.měsíce zaujímá hlava jednu třetinu a při narození pouze jednu čtvrtinu celkové TP délky (měřeno od hlavy až k patě zárodku).

Během třetího měsíce prenatalního života se oči a uši dostávají do definitivní pozice na hlavě. Končetiny jsou relativně delší ve srovnání s tělem, i když dolní končetiny jsou stále ještě menší než horní. Pohlaví plodu je již bezpečně rozpoznatelné. Zpočátku třetího měsíce je v pupěčnicku střevní klička (fyziologická pupěčnicková hernie), která je vtažena okolo 11.týdne zase zpět do břišní dutiny. U plodů potracených na konci 3.měsíce je patrná muskulární aktivita. Tento pohyb však při normálním těhotenství matky ještě nevnímají.

Během 4.-5.měsíce roste fétus velmi rychle a na konci první poloviny těhotenství dosahuje TK délky 15 cm (polovina délky při narození). Hmotnost však vzrůstá pomaleji a fétus váží okolo 500 g. Fétus pokrývají jemné chloupky - lanugo. Obočí a vlasy jsou viditelné. Pohyb fétu během 5.měsíce je matkou obvykle zcela jasně rozpoznatelný.

Ve druhé polovině těhotenství (6.-10.měsíc) hmotnost plodu plynule narůstá. Výjimku tvoří poslední dva měsíce těhotenství, kdy se hmotnost plodu zdvojnásobí.

Během 6.měsíce je kůže fétu načervenalá a vrásčitá, protože chybí tuková tkáň. Předčasně narozený fétus během 6. a první poloviny 7.měsíce má pramalou naději na přežití. Některé orgány jsou již schopné funkce, ale plíce ani centrální nervový systém nejsou dostatečně diferencovány a koordinace mezi oběma životně důležitými orgány chybí.

Poslední dva měsíce těhotenství mizí vrásky na kůži, protože se pod kůží ukládá tuk. Kůže zárodku je pokryta bělavým tukem (mazem?) - **vernix caseosa**, jenž je secernován kožními žlázkami.

Od 28.týdne těhotenství je fétus schopen přežít i když s velkými potížemi. Na konci 9.měsíce je obvod hlavičky větší než-li obvod ramen, trupu a pánve, což je velmi důležitá okolnost, uplatňující se při průchodu plodu porodním kanálem.

Donošený plod váží 3000-4000 g, TK délka je asi 36 cm a celková délka asi 50 cm. Testes mají být v šourku, nehty dosahují ke konečkům prstů, kůže je vyhlazena a obočí a řasy jsou dobře vytvořené.

26.3. Určení porodního termínu

Datum porodu lze nejpřesněji vypočítat přičtením 266 dní (38 týdnů) k termínu oplodnění. Oocyt je obvykle oplodněn 12 hodin po ovulaci. Těhotné ženy chodí obvykle za svým gynekolo-

gem, když se nedostaví dvě následující menstruace (asi 6.týden těhotenství). Určit přesně termín oplodňující soulože je často nemožné, i když existuje velké procento žen, které určí tento termín s přesností ne na den, nýbrž na hodinu.

Gynekologové proto stanovují termín porodu 280 dní (40 týdnů) od prvního dne krvácení při poslední menstruaci. Tento výpočet je velice přesný u žen s pravidelným menstruačním cyklem. **U žen s cyklem nepravidelným dochází k nepřesnostem při výpočtu. Je třeba říci, že časové období mezi ovulací a následnou menstruací je konstantní (14 dní plus minus 1 den), ale časové období mezi ovulací a předchozí menstruací je velmi variabilní. Další komplikací pro výpočet termínu porodu je krátké krvácení okolo 14. dne po oplodnění, jako výsledek erozivní aktivity trofoblastu.**

Díky výše zmíněným těžkostem při určování termínu porodu se většina fétů rodí s rozdílem až 10-14 dní od vypočteného termínu. Když se dítě narodí dříve, hovoří se o předčasném narození, když později, tak o "přenášení".

Vhodnou metodou zpřesňující termín porodu je ultrazvukové vyšetření plodu, během něhož je možné přesně změřit TK délku plodu v 7.-14. týdnu těhotenství, biparietální vzdálenost, délku femuru, obvod hlavičky a obvod břicha.

26.4. Abnormální růst fétu

Intrauterinní růstová retardace přibližně znamená, že dítě je lehčí o 10% než je očekávaný váhový průměr, vzhledem k příslušné délce těhotenství.

Za podezřelé faktory, jež přispívají k růstové retardaci, se považují: chromosomální aberace (asi 10% případů), infekční choroby během těhotenství (např. cytomegalovirus, toxoplazmoza, syphilis a zarděnky), chorobné stavy matky (hypertenzní choroba, nemoci ledvin a srdce), socioekonomické podmínky, kouření, alkohol a léky či drogy.

Velcí novorozenci (nadprůměrní jak délkou, tak hmotností) jsou obvykle u matek s diabetem či u přenášených těhotenství.

26.5. Prenatální diagnostika

V současné době existuje několik možností, jak prenatálně odhalit některé vývojové vady. Nejméně traumatizující a patrně nejbezpečnější je vyšetření plodu ultrazvukem. Pomocí tohoto vyšetření lze určit velikost a pozici fétu v děloze, mnohočetné těhotenství, placentu praeviu, malformace srdce, malformace CNS (hydrocephalus, exencephalus), cystické ledviny a některé další vývojové poruchy. Další metodou, která informuje o stavu plodu, je vyšetření plodové vody. Odběr plodové vody (amniocentéza) se provádí transabdominálně z amniového vaku obvykle po 14. týdnu těhotenství v množství 20-30 ml. Nález vysokého titru **α -fetoproteinů** signalizuje s velkou pravděpodobností přítomnost rozštěpové vady CNS (spina bifida nebo exencephalie). Vyšetřením fetálních buněk přítomných v amniové tekutině lze určit pohlaví plodu, chromosomální odchylky (např. monosomie, trisomie atd.) a některé metabolické vývojové vady.

Mezi nejnovější techniky užívané pro prenatální diagnostiku patří odběr kousků choriových klků. Tato tkáň obsahuje velké množství rychle se dělících buněk, což umožňuje prakticky okamžitě provádět chromosomální a biochemické vyšetření, aniž je nutné čekat na dlouhodobou kultivaci buněk získaných při amniocentéze. Další předností této metody je, že ji lze provádět již 8.týden těhotenství. Nevýhodou naopak je, že pomocí tohoto vyšetření nelze stanovit α -fetoproteiny.

Časná detekce vývojové poruchy umožňuje včas rozhodnout o případném indikovaném přerušení těhotenství, které se může provádět se souhlasem matky.

Vyšetření plodu ultrazvukem je u nás rutinně používáno prakticky u všech těhotenství. Ostatní dvě metody jsou používány pouze v případech, kdy je riziko vývojové vady zvýšeno. Indikací pro užití těchto vyšetření je:

1. Věk matky nad 35 let (zvýšené riziko chromosomálně podmíněných vrozených vad)
2. výskyt vrozené vady v rodině
3. výskyt vrozené vady v předchozím těhotenství
4. chromosomové aberace zjištěné u jednoho z rodičů.

27. Placenta a plodové obaly

Oboustranné funkční propojení mezi zárodkem a matkou je zajištěno pomocí placenty. Placenta slouží zárodku jako plíce, ledviny, střevo, pravděpodobně jako fetální játra a co více, i jako komplexní endokrinní orgán. Z krevního oběhu matky jsou do krevního oběhu zárodku aktivně transportovány kyslík a živiny, opačným směrem putuje kysličník uhličitý a nepotřebné metabolické produkty. Placentou proniká i většina léčiv a chemických látek z prostředí.

27.1. Vývoj placenty

Vývoj placenty začíná ihned po uhníždění blastocysty v endometriu dělohy. Na vzniku placenty se podílejí tkáně mateřské - těhotenské endometrium = **decidua** a tkáně embryonální - **trofoblast**. Obě části placenty mají odlišný genotyp a přesto po celou dobu těhotenství dobře "spolupracují". Přestože zárodek představuje cizorodý transplantát, nevyvolává za normálních okolností v mateřském organismu imunitní reakci vedoucí k odhojení. Okolnosti tohoto jevu nejsou doposud plně vyvětleny (viz dále).

27.1.1. Endometrium - deciduální reakce

V době nidace (cca týden po oplodnění) je endometrium na vrcholu sekreční fáze prosáknuté tekutinou a skvěle prokrvené. Slizniční žlázy produkují hlenovitý sekret. Asi 2-3 dny po začátku implantace proběhne v endometriu dělohy tzv. **deciduální reakce**. Vazivové buňky endometria se přeměňují ve velké deciduální buňky, které obsahují velké množství glykogenu a kapének lipidů. Kapiláry se v okolí blastocysty zmnožují a mění se na tenkostěnné sinusoidy. Deciduální reakce se postupně rozšíří na celou děložní sliznici (pars functionalis), která se změní v "blánu padavou" - membrana decidua. Vzhledem k poloze zárodku rozlišujeme děložní sliznici na **decidua basalis** pod zárodkem (místo budoucí placenty), na **decidua marginalis** po stranách zárodku a na **decidua capsularis** nad zárodkem. Ostatní části děložní sliznice se nazývají **decidua parietalis**.

27.1.2. Trofoblast

Vývojovým prekurzorem parenchymu zárodečné části placenty je stěna blastocysty - **trofoblast**, který je odpovědný zpočátku vývoje za proces implantace (začíná 6. embryonální den). Trofoblast se diferencuje ve dvě morfologicky i funkčně odlišné části - **cytotrofoblast - Langhansovy buňky (vnitřní část)** a **syncytiotrofoblast neboli plazmoditrofoblast (zevní část - myšleno z pohledu od zárodku)**. Buňky cytotrofoblastu se rychle dělí. Zároveň zanikají nebo se nevytvářejí buněčné membrány čímž vzniká mnohojaderný útvar syncytium. Syncytiotrofoblast pučí do okolí ve formě prstovitých výběžků, které působením proteolytických enzymů narušují děložní sliznici. Rozpadlá děložní sliznice poskytuje výživný substrát pro zárodek - **histiotrofické stádium výživy**. Výživné látky procházejí syncytiotrofoblastem a cytotrofoblastem do zárodku. Po devátém dni vývoje zárodku se v syncytiotrofoblastu vytvářejí vakuoly, které splývají ve větší dutiny zvané lakuny - **lakunární stádium vývoje trofoblastu**. Lakuny se postupně vzájemně propojují a vytvoří tak prostorovou síť. Do těchto prostorů se při postupném narušování mateřských kapilár, které se překrví a přeměňují v tzv. sinusoidy, vylévá krev. Krev pak omývá syncytiotrofoblast a výživa jde k zárodku přímo z krve matky - hemotrofický způsob výživy. Tím se utvoří základ uteroplacentárního oběhu.

27.1.2.1. Tvorba choriových klků

Buňky cytotrofoblastu začínají po celém povrchu plodového vejce lokálně penetrovat do syncytiotrofoblastu a vytvářejí tak **primární choriové klky**. **Sekundární choriové klky** obsahují navíc, v centru klků, mezenchymové buňky z extraembryonálního mezodermu (asi 14. den vývoje). Ve třetím týdnu vývoje se začínají tvořit krevní ostrůvky v mezenchymu zárodku i v mezenchymu choriových klků. Z krevních ostrůvků se postupně stávají kapiláry. Choriové klky, které obsahují krevní kapiláry, nazýváme **terciární**. Tím je vytvořen předpoklad pro výměnu látek mezi krví matky, (která volně omývá povrch klků) a krví plodu (v kapilárách uvnitř choriových klků).

27.1.2.2. Chorion frondosum

Soustava terciálních choriiových klků vyrůstající s choriiové ploténky (tj. mezenchym krytý epitelem amnia) se nazývá **chorion frondosum**. Konce některých choriiových klků vrůstají do decidui, kde jsou pevně uchyceny a nazýváme je **úponové** choriiové klky. Ze svahů úponových klků vyrůstají tzv. **volné** klky, které se dále větví a rozrůstají. Úponové a volné klky tvoří dohromady fetální část placenty. Během dalšího vývoje placenty pak chorion frondosum zůstává pouze v oblasti decidua basalis, zatímco v oblasti decidua capsularis a decidua marginalis klky postupně degenerují a vzniká hladká oblast nazývaná **chorion laeve**.

27.2. Stavba zralé placenty

Placentu dělíme na fetální a mateřskou část podle toho z které tkáň vznikla.

27.2.1. Fetální část placenty

zralé placenty má dvě komponenty:

27.2.1.1. Choriiová plotna (membrána)

Jedná se o vazivo (mezenchym) ve kterém vedou pupečnickové cévy. Se strany plodu je choriiová membrána pokrytá epitelem amnia, se strany opačné, kde vyrůstají choriiové klky směřující k decidui, je kryta cytotrofoblastem a syncytiotrofoblastem. Větve dvou umbilikálních arterií vstupují z choriiové plotny do choriiových úponových klků a do klků volných, kde se postupně větví na síť kapilár. Z volných klků se sbíhají venuly do vén v úponových klcích a ty ústí do původně dvou a později do jediné větve vena umbilicalis v choriiové plotně. Vény vedou krev z choriiové plotny do pupečnicku a do těla zárodku, arterie naopak. **Pozor!** Umbilikální arterie vedou krev s nízkým obsahem kyslíku z plodu do placenty a umbilikální vena vede okysličenou a živinami bohatou krev z placenty do zárodku.

27.2.1.2. Choriiové klky

Choriiové klky vyrůstají na zevním povrchu choriiové plotny. Uvnitř choriiových klků je rosolovitě vazivo, v němž jsou velké fagocytující **Hofbauerovy** buňky. Z počátku vývoje placenty je na povrchu klku souvislá vrstva cytotrofoblastu (Langhansovy buňky) a z nich vznikající vrstva syncytiotrofoblastu. Po 4. měsíci vývoje se buňky cytotrofoblastu postupně ztrácejí a vytvoří už souvislou vrstvu. Rovněž vrstva syncytiotrofoblastu je ztenčena a na jeho povrchu se vytvoří lem z mikrokloků což zvětšuje jeho resorpční plochu. Ztenčení syncytiotrofoblastu a nesouvislost vrstvy buněk cytotrofoblastu umožňuje lepší přestup výživných látek z krve matky do krve zárodku.

27.2.2. Mateřská část placenty

Je tvořena bazální plotnou = decidua basalis, která obsahuje mateřské cévy a dna uterinních žlázek a je pokryta směrem k zárodku vrstvou trofoblastu. Trofoblastický obal je hraniční zonou mezi fetální a mateřskou částí placenty. Z bazální plotny směrem k fetální části placenty míří placentární septa jež neúplně oddělují jamky v decidua basalis, vyhloubené jednotlivými fetálními kotyledony (fetální kotyledon = jeden úponový klk + soustava jeho volných klků). Placentární septa z bazální ploténky nevyrůstají, ale jsou to neresorbované zbytky decidua basalis právě v místech, kde nejsou úponové klky. Na povrch trofoblastového obalu ústí arterie, z nichž tryská krev pod tlakem do prostoru mezi choriiové klky, až k choriiové membráně. Počet arterií dosahuje jednoho sta a za jednu minutu vtéká do placenty asi 500 ml mateřské krve. Krev se vrací zpět k bazální ploténce a vtéká do mateřských venul.

Placenta se s růstem plodu neustále zvětšuje a na konci těhotenství pokrývá 30% plochy uteru, váží okolo 500-600 g, její průměr je 15 - 25 cm a výška 3 cm. K odloučení placenty od stěny uteru a k jejímu vypuzení dochází asi 30 minut po porodu dítěte (v rámci tzv. třetí doby porodní).

27.2.3. Placentární bariéra

Placentární bariéra je strukturálně funkční bariéra, která brání mísení fetální a mateřské krve v placentě a umožňuje přestup některých látek mezi oběma krevními oběhy.

Mateřskou krev oddělují od fetální krve následující vrstvy (původu embryonálního a fetálního):

1. endotel a bazální membrána kapilár
2. vazivo choriových klků
3. bazální membrána a cytotrofoblast
4. syncytiotrofoblast

Na struktuře a funkčních vlastnostech těchto vrstev závisí funkce placentární bariéry.

27.3. Funkce placenty

27.3.1. Výživa a dýchání plodu

Plocha choriových klků je variabilní od 4 do 14 m². Fetus odebírá z mateřské cirkulace 20-30 ml kyslíku za minutu, což vysvětluje proč i krátkodobé přerušení saturace kyslíkem má fatální následek pro fetus. Kromě kyslíku je z mateřské krve do krve zárodku transportována voda, elektrolyty, glukóza, proteiny, tuky, vitamíny, hormony a protilátky. Opačným směrem pak putují kysličník uhličitý a produkty látkové výměny plodu.

27.3.2. Endokrinní funkce

Placenta produkuje hormony, které v dospělosti vylučují hypofýza, ovarium a ledviny. Syntéza hormonů probíhá v choriových klcích a jedná se o: choriový gonadotropin, který se vylučuje močí a využívá se k časné diagnostice těhotenství, somatomammotropin (dříve placentární laktogen). Dále pak choriový TSH, ACTH a FSH, progesteron a estrogeny, oxytocin, vazopresin, relaxin a renin.

27.3.3. Ochranná bariéra

Krev obou krevních oběhů se za normálních podmínek v placentě nemísí a tak vznikl termín - placentární bariéra. Bohužel jako bariéra pro oba krevní oběhy nefunguje stoprocentně, což způsobuje v některých případech averzivní odpověď mateřského organismu a zvýšené riziko poškození vyvíjejícího se zárodku např. **fetální erythroblastosu**. V případě, že matka je Rh-negativní a plod Rh-pozitivní a proniknou-li červené krvinky plodu do mateřského organismu, vytvoří se v mateřském organismu protilátky proti nim. Protilátka proti červeným krvinkám plodu pronikne zpět do plodu a začne rozkládat červené krvinky v nadměrném množství. Intenzivní rozklad červených krvinek (hemolýza) vede u plodu k vyplavování mladých forem erytrocytů - erythroblastosis fetalis - a k vzestupu hladiny bilirubinu, což je degradační produkt hemoglobinu.

Postupující anémie plodu v druhé polovině těhotenství může končit smrtí plodu. Po narození pak vysoké množství uvolněného **bilirubinu** (novorozenec má žlutou až oranžovou barvu!) ohrožuje novorozence toxickým působením na nervovou tkáň. Stupeň poškození plodu lze kontrolovat z amniové tekutiny a provést intrauterinní krevní transfuzi do fetu a nebo vyměnit krev plodu ihned po porodu a tím zabránit jeho smrti či poškození mozkových buněk.

V lehčích případech lze po porodu snížit hladinu bilirubinu ozařováním novorozence intenzivním světlem modré nebo bílé barvy, což urychluje rozklad bilirubinu v kůži. Běžně se provádí prevence fetální erythroblastosy serem anti-Rh, které je injikováno, v průběhu těhotenství, matkám se zvýšeným titrem protilátek.

Už vůbec neplatí, že by placenta tvořila účinnou ochranou bariéru bránící průniku cizorodých látek k zárodku jako jsou léky, alkohol, nikotin, průmyslové chemikálie, bakterie, viry či fyzikální faktory.

27.4. Amniová dutina a pupečník

27.4.1. Amniová dutina

Amniová dutina se začíná vyvíjet již 7. den po oplodnění jako úzká šterbina mezi embryoblastem a trofoblastem. Strop amniové dutiny je tvořen jednovrstevným epitelem - plochými amnioblasty a později i extraembryonálním somatickým mezodermem (mezoblastem). Po 4. týdnu vývoje se začíná amniová dutina rozšiřovat, až obklopí celé embryo. Stěna amniové dutiny přechází na ventrální straně do stěny zárodku v místě, které se nazývá kožní pupek. Postranní ohraničující rýhy zárodku stlačují mezi sebou žloutkový vak a zárodečný stvol do společného základu pupečníku (zárodečný stvol = pruh extraembryonálního somatického mezodermu mezi

trofoblastem a amniovým váčkem). Primitivní pupečník obsahuje následující extraembryonální komponenty:

- a) stěnu amnia
- b) žloutkový váček + vitelinní cévy
- c) zárodečný stvol
- d) allantois
- e) umbilikální cévy

27.4.2. Pupečník

Prostřednictvím pupečníku komunikuje embryonální coelom s coelomem extraembryonálním a mezi 6.-10. týdnem vývoje se do tohoto pupečnickového prostoru vsune střevní klička - fyziologická pupečnicková hernie. Koncem třetího týdne vývoje komunikace mezi břišní dutinou a extraembryonálním coelomem zanikne.

Během dalšího vývoje se pupečník zužuje a prodlužuje. Allantois, vitelinní cévy a žloutkový váček obliterují, a pupečnickem procházejí pouze dvě arterie a jedna vena umbilicalis. Na povrchu pupečníku je amniový epitel. Mezenchym uvnitř pupečníku, jenž vznikl z extraembryonálního mezodermu amnia, žloutkového vaku a zárodečného stvolu, se přemění v rosolovité vazivo.

Při narození je pupečník dlouhý 50 cm (měřeno od kožního pupku k fetálnímu konci placenty) a v průměru měří 2 cm.

27.4.3. Plodové obaly

Zárodek je uložen v amniovém vaku, který leží v choriové dutině. Postupně, jak amniový vak roste, zanikne choriová dutina (celý extraembryonální prostor) a extraembryonální mezoderm amnia splyne s extraembryonálním mezodermem choria. Tomuto jednotnému plodovému obalu se říká amniochorion. Uvnitř amniochoria je amniový epitel, zevně pak choriové klky v oblasti chorion frondosum a nebo tenká vazivová vrstva v oblasti chorion laeve.

27.4.4. Plodový vak

Růst zárodka pokračuje dál, až spolu s přibývajícím amniovou tekutinou vyplní celé cavum uteri. Decidua capsularis (nad zárodkem) sroste s protilehlou decidua parietalis čímž zanikne cavum uteri. Plodový obal amniochorion sroste s deciduou a společně pak tvoří plodový vak. Existuje pouze jedno místo v oblasti hrdla děložního, kde zůstává zbytek decidua capsularis a cavum uteri. S pokračujícím růstem plodu se zvětšuje celý uterus jenž vyklenuje břišní stěnu.

27.4.5. Amniová tekutina

Amniová tekutina, neboli plodová voda, poskytuje během těhotenství optimální prostředí pro vyvíjející se plod a umožňuje mu volný pohyb. Zároveň plod chrání proti nárazům a otřesům, udržuje stálou teplotu a účastní se na transportu některých látek. Ve 2. měsíci vývoje je objem amniové tekutiny 5-10 ml, ve 3. měsíci se zvýší na 100 ml, ve 4. měsíci dosáhne 250 ml. Maximum plodové vody je 38. týden gravidity - 1 litr! Před porodem se pohybuje množství amniové tekutiny okolo 250 ml. Obměna plodové vody probíhá velmi rychle: na konci těhotenství se obmění za dvě hodiny. Plod amniovou tekutinu polyká a ta se dostává, po vstřebání střevem zárodka, do cév plodu a odtud do placenty.

Tvorba amniové tekutiny je dílem jak plodu, tak i matky. Před 20. týdnem těhotenství tvoří hlavní podíl matka, po tomto termínu tvoří hlavní podíl plod. Od 20. týdne těhotenství vylučuje plod do amniové tekutiny také moč. Chemické složení amniové tekutiny je v jednotlivých fázích vývoje plodu dobře známo a lze ho využít k **prenatální diagnostice vývojových vad**. Plodová voda dále obsahuje buňky embrya (hlavně z pokožky embrya a z urogenitálního traktu), které mohou sloužit k cytologickému vyšetření plodu (k určení chromosomálních vývojových vad, ke zjištění metabolických poruch, pohlaví plodu atd.).

27.5. Vývojové anomálie placenty

27.5.1. Mola hydatinoza

Invaze syncytiotrofoblastu se vymkne kontrole, choriové klky mohou vyplnit celé cavum uteri (zárodek pochopitelně uhynie). Tento proces se může ještě dále přeměnit na zhoubný nádor - choriocarcinom (po potratu moly vzniká choriocarcinom u 2-4% žen!). Diagnosticky cenné je, že patologicky změněný trofoblast produkuje zvýšené množství gonadotropinů, které se dají zjistit v moči ženy.

27.5.2. Abnormální uložení placenty

- Placenta praevia - zárodek se implantuje v dolní polovině uteru a placenta uzavře částečně, nebo zcela cervix uteri. Již kolem 29. týdne těhotenství nebo až během porodu, kdy se hrdlo děložní otevírá, se tato anomálie projeví silným krvácením následkem roztržení placenty. Hrozí nebezpečí vykrvácení matky i plodu. Diagnóza této anomálie se provádí pomocí ultrazvukového vyšetření a je tedy možné včas předejít nebezpečným komplikacím.

- Placenta accreta - při hypoplazii decidua basalis vrůstají choriové klky až na hranici svaloviny, se kterou srůstají. Vrostou-li choriové klky až do svaloviny, vzniká tzv. placenta increta. Po porodu se placenta accreta nebo increta neoddělí od uteru a je nutné placentu odstranit chirurgicky.

27.5.3. Abnormální tvary placenty

- Placenta membranacea - tenká a na velké ploše, vytvořena i v místě chorion laeve.

- Placenta bipartita (tripartita) - dva nebo tři laloky nekompletně oddělené, cévy propojují vzájemně jednotlivé laloky a spojí se před vstupem do pupečnicku.

- Placenta duplex, triplex, multiplex - laloky jsou zcela odděleny a z pupečnicku jde ke každému laloku samostatné cévní zásobení.

- Placenta succenturiata - kromě hlavní placenty existují další jeden či dva akcesorní laloky. Cévy z akcesorních laloků přecházejí přes choriovou membránu (ploténku) do hlavní placenty. Klinicky je velmi důležité tento typ placenty včas rozpoznat a neopomenout akcesorní laloky po porodu vybavit z dělohy.

- Placenta fenestrata - obsahuje políčka, ve kterých se nevytvořila tkáň placenty, chybějí jak choriové klky, tak choriová membrána.

- Placenta circumvallata - centrální část placenty, kde se upíná pupečník je nižší. Směrem k okrajům se placenta zvyšuje.

- Placenta velamentosa - pupečník je připojen mimo placentu.

- Extrémně malá placenta - u matek s hypertenzní chorobou

- Extrémně velká placenta - u hydrops congenitus jako následek fetální erythroblastózy způsobené nadměrným rozpadem červených krvinek při Rh negativitě matky a Rh pozitivitě plodu.

27.5.4. Placentární infarkt

Ucpáním cév v choriovém klku se posléze objeví nekróza, která se projevuje jako tuhá světlá oblast. Při infarktech většího rozsahu může plod odumřít.

27.6. Vývojové anomálie pupečnicku

Velmi krátký pupečník působí potíže během porodu, velmi dlouhý pupečník se může omotat okolo krku plodu a způsobit jeho smrt.

Další anomálií pak je chybění arteria umbilicalis (v pupečnicku je tedy pouze jedna). Připojení pupečnicku je na neobvyklém místě tj.

insertio marginalis (na okraji pupečnicku) či

insertio velamentosa (mimo placentu).

27.7. Anomálie v množství plodové vody

Zvýšení množství plodové vody nad 2 litry se nazývá hydramnion. Vyskytuje se při vývojových vadách CNS, kdy je mozkomíšní mok vylučován do amniové dutiny nebo při atrézii někte-

rého místa trávicího traktu (plodová tekutina je normálně trávicím traktem vstřebávána). Velmi často se hydramnion vyskytuje u matek s diabetes mellitus (cukrovkou).

Snížené množství amniové tekutiny - oligohydramnion - se spojuje s poruchou funkce fetálních ledvin nebo únikem amniové tekutiny v souvislosti s rupturou amniového vaku. Oligohydramnion je příčinou vývojových anomálií plodu, např. deformace a atypické rozštěpy orofaciální krajiny, anomálie končetin vzniklé zaškrcením některé části končetiny uváznuvší v otvoru amnia.

27.8. Imunologický vztah matky a plodu

Vývoj plodu v těle matky představuje výjimku ze zákonů imunologie. Jak mužské pohlavní buňky, tak i později fenotypy zárodku, které jsou odrazem genotypu otce, jsou z hlediska imunologického pro matku cizí. Přesto mateřský organismus nereaguje imunitní averzivní reakcí a zárodek neodvrhne. Na vysvětlení tohoto jevu existuje několik hypotéz. Především od začátku implantace leží mezi tkáněmi plodu a matky trofoblast, který patrně tvoří imunologickou bariéru (antigeny trofoblastu jsou zakryty vrstvou mukoproteinu). Dále se soudí, že imunitní reakce těhotné ženy je snížena pouze vůči plodu, ale nikoliv vůči lymfocytům jiných osob. V buňkách trofoblastu a v placentě byla prokázána přítomnost proteinů s imunosupresivním účinkem, které se objevují v plazmě těhotných žen.

27.9. Vícečetná těhotenství

27.9.1. Dvouvejčná dvojčata

Během ovulace se uvolní současně dva zralé oocyty, které jsou oplodněny dvěma různými spermii. Oba plody mají samostatné obaly (amnion a chorion) a samostatnou placentu a odlišné genetické vybavení. Plody mohou být stejného anebo různého pohlaví. Výskyt dvouvejčných dvojčat se různí od populace k populaci. U žen žluté rasy je frekvence dvojčat 0.4%, u žen bílé pleti je 0.8% a u žen černé pleti dokonce 2%. Frekvence dvojčat nárůstá v závislosti na věku matky. U žen starších 37 let je frekvence 7x větší než u 20-ti letých. Zjistilo se, že hladina FSH signalizuje výskyt dvojčat a že hladina FSH se s věkem žen zvyšuje. Často je možné pozorovat mnohočetná těhotenství u žen po skončení hormonální antikoncepce.

27.9.2. Jednovaječná dvojčata

Už z názvu plyne, že se jedná o vývoj dvou jedinců z jedné zygoty. Dvojčata jsou geneticky identická a mají vždy stejné pohlaví. Obecně platí pravidlo: Čím později k rozdělení dojde, tím více mají dva jedinci společného: Jednovaječná dvojčata vznikají nejčastěji oddělením buněk embryoblastu, kdy vzniknou dva samostatní jedinci, kteří mají společný trofoblast, tj. i jeho deriváty - společné chorion a placentu. Amnion má každý zárodek samostatně. Zřídka dochází k neúplnému oddělení embryoblastu (asi 4% případů) a oba zárodky pak mají všechny obaly i placentu společnou. Za této situace pak mohou zůstat zárodky buď zcela odděleny, anebo částečně srostlé. Výsledkem této poruchy jsou nejrůznější druhy srostlých dvojčat, jež se klasifikují podle části těla nebo hlavy, kterou jsou srostlá a podle rozsahu srůstu. V některých ojedinělých příznivých případech je možné chirurgicky oddělit částečně srostlá dvojčata a umožnit jim normální život. Další způsob rozdělení jednoho oplozeného vejce je velice časný a to již v samotných počátcích rýhování blastomér. Oba zárodky se implantují samostatně a proto mají plodové obaly i placentu samostatnou (asi 30% případů).

27.10. Fylogenetická poznámka k vývoji placenty

Placenta, jako přechodný orgán s výše uvedenými funkcemi, se nevyvinula ihned v této komplikované podobě, ale prošla u savců rovněž podstatnými změnami během vývoje.

Část, nejprimitivnějších savců, je označována jako **mammalia ovipara** - Prototheria - vejcorodí, tedy savci rodící vejce (např. ptakopysk, ježura).

Větší část však již tvoří jakousi placentu a jsou souhrnně označováni jako **mammalia vivipara** - Eutheria - živorodí, (např. vačice a klokan), ale vzájemné vztahy choria a děložní sliznice jsou velmi různé.

Nejjednodušší vztah je takový, že chorion zůstává hladké - **bez klků** a při vypuzení zárodku s obaly zůstává endometrium neporušené. Protože výživné látky a plyny musí procházet (od matky k plodu): a) stěnou děložních cév,

- b) vazivem endometria,
- c) děložním epitelem,
- d) epitelem choria,
- e) mezenchymem choria a
- f) stěnou choriových cév,

je výživa poměrně nedokonalá, zárodky se rodí ve velmi časném vývojovém stadiu (vačnatci, např. klokan). Protože chorion nevytváří klky (je hladké), bývá tento typ označován jako **semi-placenta avillosa** a skupina savců jako **aplacentalia**, neboť v určitém smyslu se placenta nevyvíjí.

U zbývajících savců již chorion tvoří klky, mezi sliznicí dělohy a choriovými klky se vyvinou různé vztahy - převážná část savců je tedy zahrnována mezi **placentalia** - Monodelphia. Vytvoření choriových klků po celém povrchu podstatně zlepšuje výživu plodu. Tyto savce můžeme, dle vztahu choriových klků a děložní sliznice, rozdělit na **adeciduata**, kde chorion nesrůstá se sliznicí dělohy a **deciduata**, kde choriové klky pevně vrůstají do sliznice, která se mění na deciduu. **Adeciduata** i **deciduata** můžeme dále rozdělit vždy do dvou skupin.

V případě, že choriové klky vrůstají pouze do děložních žlázek, jejichž epitel není rozrušen, mluvíme o **semiplacenta epitheliochorialis**. Počet bariér, jimiž prostupují plyny a výživné látky je opět šest (jako u **semiplacenta avillosa**), klky však zvětšují resorpční povrch. (Kromě toho, kapiláry choriových klků jsou uloženy těsně pod epitelem klků a vrůstají až mezi epitelové buňky. Podobně i kapiláry děložní sliznice jsou v těsné blízkosti epitelu.) Taková placenta se vyskytuje např. u prasete, koně a dalších.

Vyšší stupeň představuje **semiplacenta syndesmochorialis**, kde bariéra je snížena o odbouraný epitel endometria. Choriové klky se tvoří v četných ohraničených oblastech, tedy ve skupinkách, které nazýváme kotyledony. Tyto kotyledony se ve slizničním vazivu zanořují do jamek, či dutinek (*carunculae*). Jamka s kotyledonem tvoří tzv. placentom. Tento typ placenty se vyskytuje u některých přežvýkavců, např. u krávy a ovce.

Rovněž u **deciduát** můžeme odlišit dva typy placent. Rozhodáním *tunica propria mucosae* endometria, až k endotelu sinusoidních kapilár, je odstraněna další bariérová vrstva pro výživu, a protože choriové klky se dostávají do kontaktu s endotelem, je tento typ placenty nazýván **placenta endotheliochorialis**. Tento typ placenty se vytváří např. u šelem a má zpravidla tvar pásu.

Poslední typ placenty je nazýván **placenta haemochorialis**, kde je tedy odbourána další bariéra - endotel sinusoid a choriové klky jsou omývány mateřskou krví. Hemochoriální placenta má obvykle diskovitý tvar a podle šířky intervilózních prostor můžeme rozpoznat dvě formy:

Placenta labyrinthica má intervilózní prostory úzké, šterbinovité. Nalézáme ji u některých hlodavců a hmyzožravců.

Placenta haemochorialis olliformis má intervilózní prostory relativně široké. S tímto typem placenty se setkáme u vyšších primátů a u člověka.

Prvé dva typy placent (**semiplacenta epitheliochorialis** a **syndesmochorialis**) pro výživu zárodku zpracovávají sekret děložních žlázek, resp. detritus z rozrušených buněk epitelových a části vaziva děložní sliznice. Tento způsob výživy je označován jako histiotrofní na rozdíl od hemotrofní výživy, kdy choriové klky přejímají živiny přímo z mateřské krve, která je omývá.

28. Vrozené vady - teratologie

28.1. Vymezení pojmů

*teras (ř)- věštní znamení,
zrůda*

Teratologie je nauka o vrozených vadách, tj. o zjevných či skrytých defektech organismu, jež vznikají v důsledku působení zevních a/nebo genetických faktorů na vývojové procesy.

Vrozená vada pak znamená odchylku struktury, funkce či biochemizmu přesahující meze normální variability druhu, jež vznikla prenatálně a svého nositele znevýhodňuje vzhledem k ostatním jedincům. Vrozené vady (VV) takto dělíme na defekty strukturální (monstrosity, malformace), funkční (jež zahrnují defekty chování (behaviorální)) a biochemické (VV metabolismu). U obou posledních kategorií chybí výrazné postižení strukturální. Od malformací je třeba odlišit deformace, které nevznikají odchylkou vývojového procesu nýbrž druhotným znetvořením hotového orgánu mechanickým stresem (např. tlakem děložní stěny při oligohydramnion). Takový zásah do vývojového procesu označujeme termínem disrupce (např. malformace paže vyvolaná adhezí amniového pruhu ke končetinovému pupenu).

*malum (l)- zlo, vada
behaviour (a)- chování*

Vývojová vada je vzhledem k vrozené vadě termínem nadřazeným. Všechny VV vznikají odchylkou vývojového procesu v prenatálním období, ale ne všechny vývojovými vadami postižené plody se dožívají narození. **V případě defektů strukturálních se jejich počet redukuje prenatální extinkcí v poměru 1:10.** Na jednoho novorozence se strukturálním defektem připadá zhruba 9 předčasně (potratem či porodem mrtvého plodu) zaniklých těhotenství. Fenomen teratogenezy tedy nerozlučně provází smrt - zánik plodu. Tato **selekce**, omezující výskyt strukturálních VV je však zanedbatelná v případě defektů funkčních.

Prenatální selekce a výskyt vrozených vad jsou charakteristickými populačními parametry, jež vyplývají z genofondu a životních podmínek etnických skupin. V současné době se odhad prenatálních ztrát člověka odhaduje na 50-70% ! K naprosté většině těchto ztrát dochází během implantace a v raném období embryonálním, takže je nelze běžnými metodami diagnostikovat.

Pojmem **embryotoxicita** označujeme jednak potenciál zevních faktorů narušit vývojový proces, jednak i jejich efekt na vyvíjející se organismus. **Projevy embryotoxicity jsou růstová retardace, vývojová vada a smrt.** O tom, v kterou z těchto kategorií expozice embryotoxickému faktoru vyústí, rozhoduje povaha a dávka faktoru, na straně jedné, a stav mateřského organismu a zárodku, na straně druhé. Stavem v tomto případě rozumíme genotyp, fenotyp (vývojové stadium) i aktuální běh funkčních systémů (dramatyp) obou biologických entit. Zatímco u mateřského organismu jsou rozhodující systémy ovládající farmakokinetiku a biotransformaci cizorodých látek, u zárodku jsou to pak systémy morfogenetické (viz Embryologie).

*drama (ř)- výjev
kineo (ř)- pohybují*

28.2. Okolnosti vzniku vrozených vad

28.2.1. Mechanismy

Obecným mechanismem vzniku vývojových vad je narušení funkce morfogenetických systémů nejrůznější etiologie, jež se vždy projeví odchylkou průběhu základních morfogenetických procesů (tj. buněčné proliferace, migrace, asociace a smrti - viz Embryologie).

28.2.1.1.

Podkladem narušení funkce morfogenetických systémů může být **genetický** defekt přítomný již v oplozeném vejci, vnesený gametou, která obsahuje mutantní gen rodiče, či defekt vzniklý během gametogeneze jako čerstvá mutace. Mutace či jiný genetický defekt vzniklý v blastomeře může dát vznik **mozaice** (viz Biologie). Zvláštní, poměrně častou kategorií tvoří chromosomové aberace vznikající non-disjunkcí (Downův syndrom).

28.2.1.2.

K narušení funkce morfogenetických systémů dochází však také později v průběhu individuálního vývoje působením **embryotoxických faktorů** či **metabolitů** cizorodých látek zasahujících do buněčných funkcí nespočetnými biochemickými mechanismy. Zvláště nebezpečné jsou pak ty, které interferují přímo se základními morfogenetickými procesy (např. cytostatika interferující se syntézou DNA) nebo mutageny produkující letální genové kombinace, které vedou k

masivnímu zániku postižených buněk. K narušení morfogenetických funkcí embryotoxickými faktory a ke vzniku VV dochází teprve při postižení určitého počtu (prahové proporce) buněk morfogenetického systému, který již nemůže být reparován. Teratogeneza navozená během embryogeneze a všech následujících vývojových období je proto jevem prahovým.

28.2.1.3.

Příčinou odchylky vývojových procesů může být též nedostatek (případně i nadbytek) esenciálních faktorů metabolických dějů, jako jsou aminokyseliny, vitaminy, minerály a stopové prvky.

28.2.1.4.

Chod morfogenetických procesů lze odchýlit též změnou fyzikálních a fyzikálně chemických podmínek mikroprostředí, ve kterém se odehrávají (např. zvýšenou teplotou, změnami pH a osmotického tlaku).

28.2.1.5.

Morfogenetické procesy mohou narušit i některé viry, bakteriální toxiny a paraziti (např. virus žardének, cytomegalovirus a toxoplazmoza)

28.2.1.6.

Příčinou vývojové vady může též být zcela normální reakce morfogenetického systému na chybné regulační signály. Takto vznikají VV při nadbytku či nedostatku hormonů. Možná je i situace zcela opačná, tj. snížená reaktivita morfogenetického systému při nedostatečně diferenciaci buněčných receptorů.

Vzhledem k tomu, že metabolismus, farmakokinetika a biotransformace cizorodých látek a imunitní procesy v mateřském organismu a základní morfogenetické procesy i diferenciaci receptorů buněčných populací zárodku jsou v zásadě determinovány geneticky, je vznik vrozené vady nejčastěji výslednicí interakce genetických a zevních (negenetických) faktorů. Hovoříme proto o multifaktoriální-polygenní etiologii.

28.2.2. Význam času

Z embryologie víme, že vývoj organismu postupuje od celku k jednotlivostem. Morfogenetické systémy zpočátku vytvářejí základ celého zárodku, během embryogeneze pak základy orgánových systémů a orgánů, v období fetálním orgánové komponenty a jejich histologickou strukturu. V období perinatálním mgs poté postupně dotvářejí regulační a integrační systémy organismu. Každý z morfogenetických systémů má svoji **kritickou periodu**, v jejímž průběhu lze zevními faktory narušit jeho funkci a vyvolat tím vývojovou vadu. **Kritickou periodou vad strukturálních je období embryogeneze, defekty funkční vznikají v období fetálním a perinatálním a vrozené defekty biochemizmu (VV metabolické) během gametogeneze, popřípadě blastogeneze.** Vznik vady je pochopitelně vázán na to, zda buňky cílového morfogenetického systému jsou na působení toho kterého faktoru citlivé, tj. nacházejí-li se v **senzitivní periodě** (např. jsou-li již u nich vyvinuty receptory pro danou látku). Nezbytnou podmínkou vzniku vývojové vady je, aby se v okamžiku expozice kryla kritická perioda cílového morfogenetického systému se senzitivní periodou jeho buněčných populací pro faktor, kterému je vystaven. Rozložení některých kritických period strukturálních VV na časové ose vývoje znázorňuje následující tabulka:

<i>system/defekt</i>	<i>dny</i>
CNS	16 - 37
dysrafické defekty	16 - 26
hernie	29 - 33
mikrocefalie	26 - 37
CVS	20 - 40
aortální oblouky	20 - 29
transposice	23 - 30
defekt septa komor	28 - 40
končetiny	24 - 36
proximální	24 - 35

distální	25 - 36
oko	22 - 40
mikroftalmie cystická	22 - 24
jiné formy	25 - 33
biftalmie	28 - 40
obličej	28 - 57
rozštěp rtu (a patra)	28 - 40
rozštěp patra	40 - 57
(isolovaný)	
zevní genitálie	45 - 63

28.2.3. Dávka a odpověď v teratologii

Jak již bylo uvedeno, vznik vývojové vady působením zevního faktoru je jevem prahovým (28.2.1.3) a pro každý faktor existuje neškodné dávkové pásmo. Po překročení dávkového prahu začne v exponované populaci narůstat výskyt projevů embryotoxicity nad obvyklou standardní mez, což se projeví především zvyšováním prenatalních ztrát. V nich jsou obsaženy nejen zárodky umírající bezprostředně po působení embryotoxických faktorů, ale i ty postižené strukturálními vadami (viz 28.1. str. 221). V experimentu lze snadno dokázat, že pozitivní závislost mezi dávkou a odpovědí existuje jen v případě zárodků mrtvých či sečteme-li všechny projevy embryotoxicity dohromady. Počet zárodků malformovaných nejprve vzrůstá, poté se v poměrně širokém dávkovém pásmu nemění a při dalším zvyšování dávek dokonce klesá, protože zárodky zaniknou dříve než se u nich stačí objevit vývojová vada. V důsledku toho je detekce teratogenních efektů u člověka nesmírně obtížná a **výskyt strukturálních VV nelze považovat za věrohodný ukazatel embryotoxického potenciálu prostředí**. Není tedy překvapující, že během několika desetiletí se výskyt VV ve velkých souborech, registrovaný při narození, stále pohybuje mezi 1-3%, vzdor narůstajícímu embryotoxickému potenciálu prostředí, ve kterém lidé druhé poloviny 20. století žijí.

28.3. Vrozené vady u člověka

28.3.1. Etiologie

<i>Genetické příčiny</i>	15-20%
<i>Zevní faktory celkem</i>	10%
Léky a záření	1%
Mechanické interference (uterus, obaly)	2%
Infekce	3%
Chorobné stavy matky	4%
<i>Příčina neprokázána</i>	65-70%

(Předpokládá se, že jde vesměs o interakci genetických a zevních faktorů a/nebo synergické působení několika podprahových dávek. Existuje též názor, že oněch 65-70% představuje náhodné chyby složitého procesu vývoje.)

Tato statistika se týká výhradně VV strukturálních, vrozené funkční defekty, mezi něž lze obecně zahrnout i sníženou odolnost vůči zevním inzultům, představují dosud velkou neznámou. Lze jen uvést, že výskyt lehké mozkové dysfunkce (LMD), která má nesporně souvislost s vývojovým poškozením, se v dětské populaci pohybuje mezi 12-22%.

28.3.1.1. Známé teratogenní faktory

Přestože, jak jsme byli uvedli (28.2.3.), je nesmírně obtížné v lidské populaci teratogenní efekt jednoznačně prokázat, známe zhruba dvě desítky faktorů, o jejichž schopnosti vyvolávat VV u člověka není pochyby. Jsou to:

- pronikavá radiace, hypertermie
- **rubeola**, toxoplazmoza, cytomegalovirus, virus herpes I, II, syfilis
- **diabetes**, virilizující tumory, fenylketonurie, poruchy funkce štítné žlázy
- **thalidomid** (contergan), **androgenní hormony**, cytostatika a imunosupresiva, **diethylstilbestrol**, **izotretinoin**, **alkohol**, antikoagulantia kumarinové řady, difenylhydantoin, strumigeny a anti-thyreoidální přípravky, valproáty, tetracyklin a lithium

- organické sloučeniny rtuť, olovo

-

Kromě toho existuje několik stovek látek, jejichž embryotoxicita je prokázána v laboratorních pokusech.

28.3.2. Výčet nejobvyklejších typů VV

28.3.2.1. Chromosomové a genetické defekty

trisomie 21 (morbus Down), trisomie 17-18, trisomie 13-15

abnormality sex chromosomů: Klinefelter (XXY, XXXY), Turner (X0), Triple X syndrom (XXX)

strukturální defekty chromosomů: cri du chat syndrom (parciální delece 4-5)

metabolické defekty: fenylketonurie, mucoviscidosis, chondrodystrofie

28.3.2.2. Strukturální defekty multifaktoriální- polygenní etiologie

28.3.2.2.1. Monstra duplicia - defekty dvojčat symetrické či asymetrické

částečné splynutí v nejrůznějších oblastech variabilního rozsahu. Názvosloví tvořeno termínem oblasti splynutí s příponou - *pagus* (př. cephalothoracopagus symmetros).

pagos (ř)- ztuhlý

28.3.2.2.2. Monstra simplicia

CMS: defekty funkce kaudálního morfogenetického systému: sirenómie, kaudální regrese, atresia ani

CNS: holoprosencefalie, arhinencefalie, cyklopie

defekty neurální trubice (NTD) - anencefalie, myelo-rhachischisis, spina bifida, encefalo-mye-
lokéle, hydrocefalus

CVS: abnormální poloha srdce (dextrocardia, ectopia cordis)

VCC- vitium cordis congenitum: foramen ovale patens, persistens

defekt mezikomorové přepážky

konotrunkální defekty (Fallotova tetralogie, truncus arteriosus persistens, **transpozice** velkých
cév)

defekty aortálních oblouků (koarktace aorty, arcus aortae duplex, arcus aortae dexter, ductus
arteriosus persistens)

obličej a krk: typické (cheilo- gnatho- palatoschisis) a atypické rozštěpy (fissura mediana,
fissura obliqua faciei), micro- a macrostomia, výrůstky před tragem

syndrom prvního faryngeálního oblouku: dysostosis mandibulofacialis (Treacher-Collins),
Pierre-Robinův syndrom, Di-Georgeův syndrom

končetiny: redukční deformity: amelie, hemimelie transverzální a longitudinální syndaktylie
polydaktylie

deformace a disrupce luxatio coxae congenita, pes equinovarus a calcaneovalgus

tělní stěna: hernia umbilicalis, coelosomie

oko: anoftalmie, mikroftalmie, coloboma, kongenitální katarakta

pneumogastrický systém: píštěle (fistulae) a atresie, mesenterium commune, coecum mobile,
megacolon congenitum (Hirschprungova nemoc), pylorostenóza

urogenitální systém: agenesis renum, ren arcuatus, ren migrans, exstrofie močového měchýře,
hypo- a epispadie, retentio testis, anomálie uterovaginálního kanálu (uterus duplex, vagina
septa), gonadální dysplazie viz abnormality sex-chromosomů.

equus (l)- kůň
varus (l)- křivý
valgus (l)- vybočený

strophé (ř)- obrat