

STABILITA VNITŘNÍHO PROSTŘEDÍ CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

Činnost jednotlivých neuronů i mozku jako celku vyžaduje specifické prostředí, které se odlišuje od prostředí ostatních tkání. Navíc, vzhledem k fyziologickým základům šíření nervových vzruchů, musí toto prostředí vykazovat relativně stabilní iontové složení.

CEREBROSPINÁLNÍ TEKUTINA (MOZKOMÍŠNÍ MOK)

Cerebrospinální tekutina (CST) představuje objemově významnou složku prostředí CNS, která vyplňuje mozkové komory a subarachnoideového prostor. Celkový objem CST je přibližně 150 ml, přičemž objem v komorách dosahuje asi 60 ml a v subarachnoideovém prostoru činí asi 90 ml.

Složení

CST je čirá, bezbarvá tekutina s malým obsahem proteinů, glukózy, iontů Ca^{2+} a K^{+} , ale s relativně velkým obsahem iontů Mg^{2+} a Na^{+} . Přestože v CST není žádná složka, která by nebyla obsažena v krevní plasmě, nelze CST chápat jako kapilární ultrafiltrát, protože větší část vzniká aktivní sekrecí (viz níže). CST obsahuje velmi málo buněčných komponent. Uvádí se, že 1 mm^3 CST zdravého jedince obsahuje 1-5 buněk.

Produkce

Přibližně 70% objemu CST je sekretováno z plexus chorioideus laterálních komor a stropu III. komory. Zbývající množství CST vzniká metabolickou činností buněk a z tohoto objemu tvoří kapilární ultrafiltrát asi 18%.

Cirkulace a vstřebávání

Vzhledem k převažující tvorbě v laterálních komorách protéká CST následně do III. komory přes foramen interventriculare a aqueductus cerebri do IV. komory. Odtud se CST dostává do subarachnoideového prostoru přes párové otvory *aperturae laterales ventriculi quarti* (foramina Luschkae) a nepárový otvor *apertura mediana ventriculi quarti* (foramen Magendii). Ze subarachnoideového prostoru se většina CST vrací pasivně do venózního systému přes *granulationes arachnoideales*, které funkčně odpovídají jednocestným celulárním kanálům.

Granulationes arachnoideales

V místě sinus sagittalis superioris tvoří pia mater a arachnoidea společné vyklenutí přes dura mater do uvedeného sinusu. V četných výchlípkách villi arachnoideales dochází k nejintenzivnějšímu vstřebávání CST do žilní krve. Děje se tak vzhledem k vyššímu hydrostatickému tlaku CST, než který je ve venózní krvi sinusu. Villi arachnoideales obsahují vzájemně spojené struktury podobné tubulům, které se otvírají, pokud tlak CST přesahuje tlak krve. Když je tomu naopak, tubuly kolabují a uzavírají se (pracují jako jednocestné chlopně). Při vyrovnaném tlaku CST a krve jsou na povrchu buněk vytvořeny četné mikroklyky, přes které dochází k aktivnímu transportu plazmatických proteinů včetně sérového albuminu. Granulationes arachnoideales jsou navíc vytvořeny i při kořenech spinálních nervů, kde se vychlípují do venózních pletení plexus venosus spinalis posterior.

Funkce CST

- **chrání mozek před poškozením**, které by mohlo nastat otřesy při náhlých pohybech hlavy
- **odstraňuje odpadní produkty metabolismu**, drog a dalších látek, které difundovaly z krve do CNS; průtokem přes komory a v kontaktu s pia mater transportuje CST rozpustné látky zpět do venózní krve přes villi arachnoideales
- **ovlivňuje mikroprostředí neuronů a gliie**, protože neexistuje difúzní bariéra mezi nervovou tkání a CST jak na straně ependymu v komorách, tak i na povrchu CNS, kde je membrana gliae limitans externa
- má významnou úlohu v imunitních reakcích CNS
- hraje významnou úlohu v **integraci funkce mozku a endokrinní soustavy**; některé tzv. "hormone-releasing" faktory jsou uvolňovány hypothalamem do extracelulárního prostoru nebo přímo do CST

BARIÉRY MEZI TEKUTINAMI CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

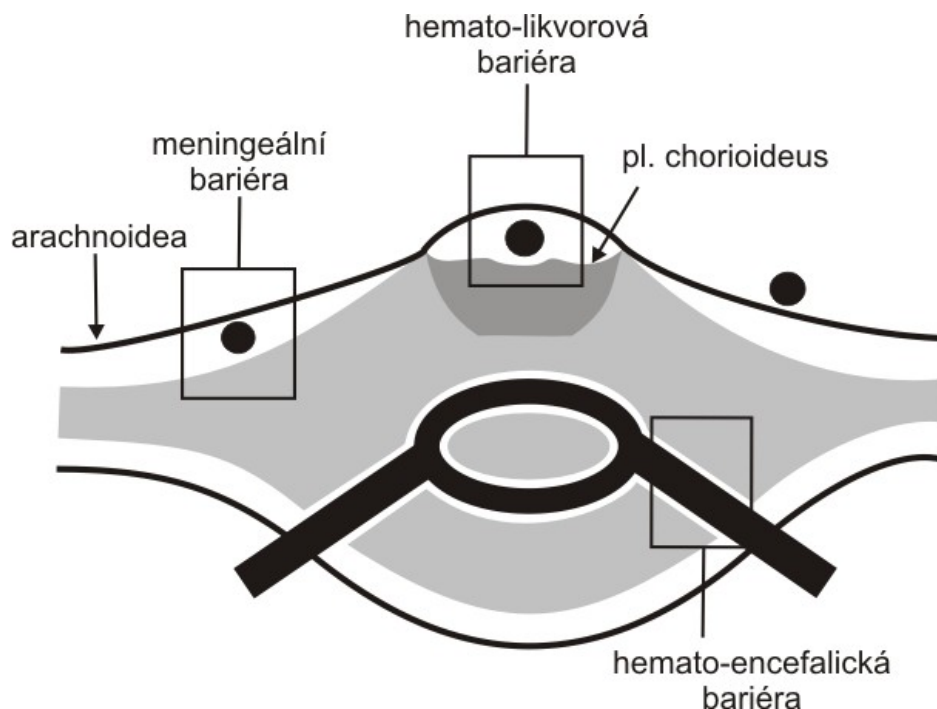
Jak již bylo obecně uvedeno v úvodu kapitoly, je činnost neuronů CNS výrazně závislá na udržení fyzikálních vlastností a chemického složení jejich mikroprostředí ve velmi úzce limitovaných hodnotách. Stabilita iontového složení v okolí neuronů je velmi významným

fenomémem pro integrační procesy CNS. Konstantní složení vnitřního prostředí CNS je zabezpečeno **systemem membránových struktur**, které regulují výměnu vody a v ní rozpustných látek **mezi vnitřním prostředím CNS, krevní plazmou a CST**.

Kompartmenty tekutin v centrální nervové soustavě

- intracelulární kompartmenty (zahrnují neurony a glii)
- extracelulární kompartmenty (jedná se o 20 nm široké štěrbiny mezi buňkami; odhaduje se, že objem extracelulárního prostoru dosahuje 25-40% celého mozku)
- CST
- krev v meningeálních cévách, které probíhají v dura mater

Mezi tekutinami existují v různém rozsahu bariérové mechanismy, které zabezpečují rozdílný obsah a koncentraci molekul. Pozici nejdůležitějších bariér mezi kompartmenty tekutin v mozku schématicky ukazuje .



Obr. xx. Schéma typů bariér CNS.

Meningeální bariéra

Meningeální bariéra je tvořena arachnoideou, která pokrývá větve aa. meningeae procházející v subarachnoidálním prostoru. Tato bariéra je vytvořena mezi CST a krví a společně s hemato-likvorovou bariérou přispívá k výrazně rozdílné koncentraci některých molekul v těchto tekutinách. Ependymální povrch komor a pia-gliální membrána na povrchu CNS netvoří bariéru, protože ani ependymové buňky, ani buňky pia mater nejsou spojeny těsnými spoji (tight junction).

Hemato-likvorová bariéra

Rozdílnou koncentraci některých molekul v krvi a CST udržuje meningeální a hemato-likvorová bariéra. Posledně jmenovaný typ bariéry se nachází v plexus chorioideus laterálních komor a III. komory, kde dochází k produkci největšího množství CST. V těchto místech jsou na ventrikulárním povrchu vytvořeny četné vilózní struktury. Fenestrované kapiláry přítomné v plexus chorioideus nemohou být strukturálním základem této bariéry, zatímco kapiláry v apikálních vilách mají endotelové buňky s těsnými spoji typu „tight junction“. Na povrchu plexus chorioideus je kubický epitel, jehož buňky mají rovněž těsná spojení typu „tight junction“. Endotel kapilár společně a epitel plexus chorioideus tvoří bariéru pro pasivní výměnu proteinů a hydrofilních látek mezi krví a CST.

Touto bariérou prochází voda, plyny a další molekuly rozpustné v tucích z krve do CST. Glukóza, aminokyseliny a některé kationy (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) jsou transportovány pomocí specifických nosičů; proteiny a ostatní hexózy (kromě glukózy) neprocházejí z krve do CST.

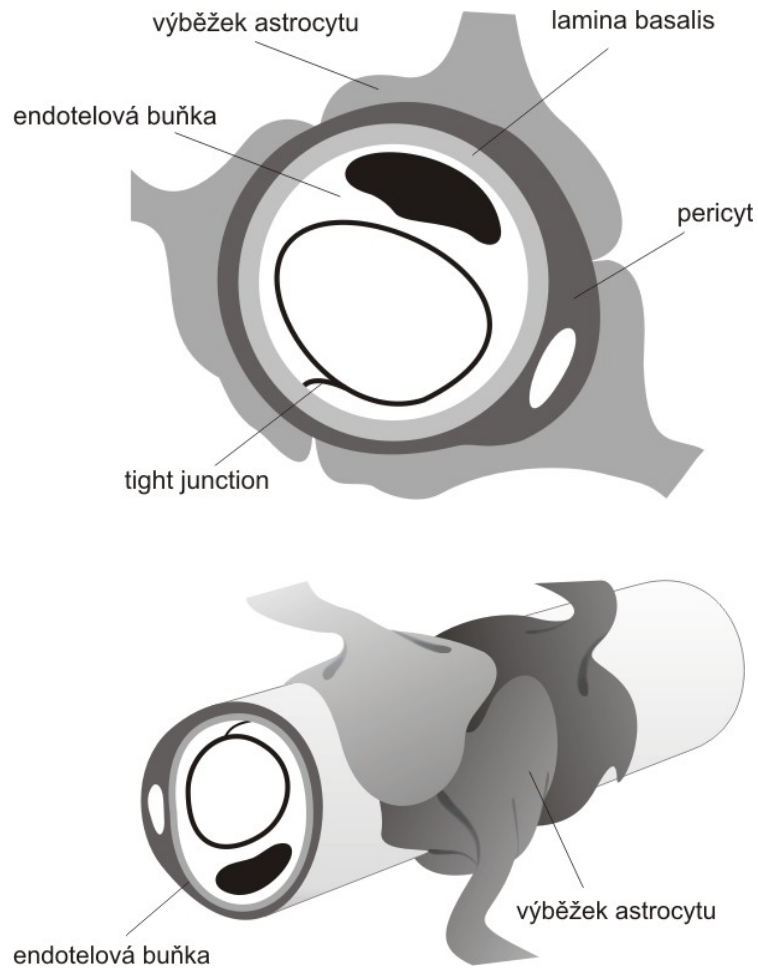
Hemato-encefalická bariéra (HEB)

Hemato-encefalická bariéra odděluje intersticiální tekutinu mozku od krve v cévách, které pronikají do nervové tkáně. Jedná se o nejlépe prostudovanou bariéru.

Strukturální základ HEB tvoří

- endotel mozkových kapilár
- homogenní lamina basalis
- četné výběžky astrocytů

Stěna mozkových kapilár je tvořena endotelovými buňkami, které jsou obklopené na vnějším povrchu pericyty a výběžky astrocytů (). . uvádí srovnání stavby kapilár v mozku a ve svalu.



Obr. 1. Prostorové uspořádání HEB

Tabulka 1.

	kapiláry v mozku	kapiláry ve svalu
spoje	pouze typu tight junction	gap junction
váčky	málo pinocytózních váčků	bohatý transport váčky
typ endotelu	souvislý, fenestrace pouze ve vymezených oblastech CNS	běžné fenestrace
mitochondrie	více	málo

Hemato-encefalickou bariéru nelze chápat jako bariéru absolutní, ale jako hranici membránových struktur s **přísně vymezenými transportními mechanismy**.

Transportní mechanismy přes endotel kapilár hemato-encefalické bariéry

- **pasivní difúze** - např. O₂, CO₂, lipofilní substance (barbituráty, heroin, nikotin nebo diazepam) snadno pronikají HEB a přímo působí na neurony
- **usnadněná difúze** - bez energetických nároků pomocí specifických molekulárních transportérů; např. pro glukózu, podobné specifické transportéry existují pro aminokyseliny; pro inhibiční neurotransmitery glycin a GABA existuje na vnějším povrchu endotelu kapilár nosič, který je nutný pro rychlé odstranění transmitterů z extracelulárního prostoru
- **aktivní transport** - vyžaduje energii; transport některých aminokyselin a iontů (K) z extracelulárního prostoru CNS a likvoru do krve proti koncentračnímu gradientu
- **transcytóza** - transport pomocí žíhaných váčků (coated vesicles) a jejich spojení v transendotelový kanál; selektivní transport pro určité molekuly, např. transport iontů Fe, které jsou vázány na transferin, ten se spojí se svým receptorem nacházejícím se na luminálním povrchu endotelu, komplex receptor-transferin je internalizován váčky a uvolněn na abuminálním povrchu endotelu kapiláry

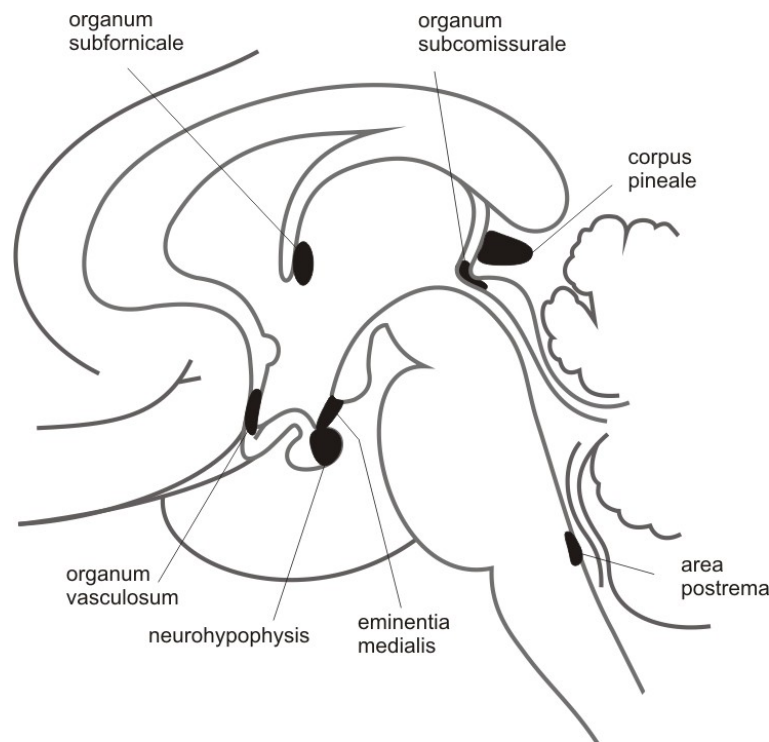
Endotel mozkových kapilár má ještě další významné vlastnosti, které zasahují do transportních mechanismů. Na endotelu mozkových kapilár existuje **výrazná polarizace** se selektivní lokalizací transportních systémů na vnějším nebo vnitřním povrchu. Metabolická aktivita endotelu mozkových kapilár je dána mimo jiné přítomností četných enzymatických systémů. V distribuci enzymů podél mozkových kapilár byla prokázána výrazná heterogenita zjištěná pouze histochemickými metodami. Vysoká aktivita některých enzymů vytváří v určitých úsecích mozkových kapilár **enzymatickou bariéru**, která zabraňuje průniku biologicky aktivních molekul.

Hemato-encefalická bariéra není dokonalá a stabilní. Souvislý typ endotelu s těsnými spoji typu "tight junction" je na určitých místech CNS a za určitých funkčních nebo patologických stavů nahrazen endotelem s fenestracemi. K takovým změnám dochází např. při epilepsii, v místě nádorů (astrocytom) nebo na specifických strukturách CNS, které jsou popisovány jako cirkumventrikulární orgány.

CIRKUMVENTRIKULÁRNÍ ORGÁNY

Cirkumventrikulární orgány (CVO) je souhrnné označení pro specializované okrsky ependymu, které se nacházejí v mediální rovině při komorovém, tedy ventrikulárním systému (viz Obr. XX). Jednotlivé okrsky ependymu jsou popisovány jako:

- **organum subcommissurale** (subkomisurální orgán)
- **organum subfornicale** (subfornikální orgán)
- **organum vasculosum laminae terminalis**
- **eminentia medialis**
- **area postrema**



Obr. XX. Schéma rozložení cirkumventrikulárních orgánů.

Z hlediska porušení HEB jsou k cirkumventrikulárním orgánům (strukturám) většinou řazeny také **šišinka (corpus pineale)** a **neurohypofýza**.

Cirkumventrikulární orgány jsou bohatě **vaskularizované**. V endotelu četných kapilár jsou vytvořeny fenestrace. Přítomnost specializovaných ependymových buněk, **tanycytů**, mezi kterými jsou těsné spoje typu "tight junction" zabraňuje uvolňování biologicky aktivních

molekul z cirkumventrikulárních orgánů do CST.

V cirkumventrikulárních strukturách byla zjištěna vysoká koncentrace neuropeptidů, které ovlivňují činnost neuronů, ale které nemohou procházet přes HEB. Předpokládá se proto, že cirkumventrikulární orgány mohou sloužit mozku k registraci rozmanitých vysokomolekulárních látek, které cirkulují v krvi nebo k jejich kontrolovanému transportu.

Přestože byl čtenář seznámen se základy strukturální stavby cirkumventrikulárních orgánů v základním kurzu neuroanatomie a histologie, dovoluji si předložit stručnou rekapitulaci cirkumventrikulárních orgánů z hlediska jejich možné funkce.

Organum vasculosum tvoří bohatě vaskularizovanou část lamina terminalis, která ohraničuje vpředu III. mozkovou komoru. Hustá síť krevních kapilár je doplněna širokými krevními sinusy. Bylo prokázáno, že přes tuto strukturu dochází k průniku peptidů z hypothalamu (ncl. supraopticus) do krevního řečiště. Na druhé straně vysoká koncentrace receptorů pro některé peptidy a proteiny ovlivňující činnost neuronů ukazuje, že zde také dochází k vychytávání těchto aktivních molekul z krevního řečiště.

Subfornikální orgán je vyvýšenina velikosti špendlíkové hlavičky ležící při foramina interventricularia. Jde o chemoreceptivní oblast, která je funkčně zapojena do regulace osmotického tlaku tělních tekutin.

Eminentia medialis je součástí tuber cinereum na dně III. mozkové komory. Tuto strukturu tvoří neurosekreční neurony, jejichž axony uvolňují tzv. releasing faktory do hypofyzálního portálního systému. Tímto způsobem má hypothalamus neurokrinní kontrolu funkce adenohipofýzy.

Epifýza (corpus pineale) vzniká z dorzokaudálního základu diencefala již ve 2. měsíci i.u. života, parenchym žlázy se však diferencuje ještě postnatálně až do puberty. Dutou stopku epifýzy vystýlá ependym. V dospělosti se zde vyskytují konkrementy - corpora arenacea "mozkový písek" (apatit a hydroxyapatit), ale dosud nebylo přímo prokázáno, zda jejich přítomnost přímo souvisí s intenzivním metabolismem fosforu. Přes povrchové pouzdro proniká hustá síť fenestrovaných krevních kapilár, axony z diencefala a vegetativní vlákna z ggl. cervicale sup. Parenchym žlázy obsahuje **pinealocyty**, jejichž dlouhé výběžky jsou v kontaktu s fenestrovanými kapilárami. Aferentace epifýzy je z ncl. corporis geniculati lat. (stimulace na základě světelných informací) a také postgangliovými sympatickými vlákny z ggl. cervicale sup. Pinealocyty produkují serotonin, noradrenalin a melatonin. Činnost žlázy je

ovlivňována světelnými stimuly (sezónní výkyvy) a uplatňuje se při regulaci cirkadiálních rytmů ("vnitřní hodiny"). Je rovněž známo, že produkty epifyzy brzdí vývoj pohlavních žláz v době před pubertou.

Subkomisurální orgán je lokalizován pod commissura posterior při vyústění aquaeductus cerebri (Sylvii) do III. komory. Je funkčně spojen s šišinkou, ale její bližší funkce není známa.

Area postrema je párová struktura na dně IV. komory při vyústění canalis centralis (obex). Obsahuje velké množství fenestrovaných, zprohýbaných kapilár a malých krevních lakun, malé neurony a buňky podobné astrocytům. Area postrema má spojení s ncl. solitarius a s jádry n. IX. a X., s hypothalamem a amygdalou. Tato struktura je velmi citlivá na některé toxiny cirkulující v CST. Spouští zvracení v odpovědi na cirkulaci některých dávidel (např. glykosidů digitalis a apomorfinu).

Neurohypofýza - axony neuronů ncl. paraventricularis a supraopticus jsou transportovány molekuly vasopressinu a oxytocinu, zde se shromažďují a uvolňují se přes fenestrované kapiláry do krevního řečiště, blíže viz základní kurz neuroanatomie.