

NĚKOLIK POZNÁMEK KE STAVBĚ NERVOVÉ SOUSTAVY

Nervová tkáň je tvořena dvěma základními typy buněk: **neurony a glii**. Přestože se i v současnosti ještě v některých učebnicích uvádí, že neuron je základní stavební a funkční jednotkou nervové tkáně, je třeba si uvědomit, že normální funkce nervové soustavy je nemyslitelná bez gliových buněk.

Neuron lze charakterizovat jako buňku, která je specializovaná pro příjem, transformaci, šíření (vedení) a zpracování informací. Od buněk jiných tkání, se neurony odlišují svou schopností vzájemně rychle a specificky komunikovat a to i na velkou vzdálenost.

NEURON

Stručný přehled mikroskopické stavby neuronu

Neuron tvoří tělo (soma, perikaryon) a jeho funkčně diferencované výběžky. Perikaryon je centrum metabolické aktivity neuronu. Obsahuje jádro (nucleus), v němž se nachází jadérko (nucleolus) a u žen sex-chromatin. Probíhající intenzivní metabolické procesy v neuronu jsou spojeny s výskytem bohatého granulárního endoplazmatického retikula (Nisslova substance). Golgiho aparát je obdobně jako v jiných somatických buňkách zapojen do konečné úpravy a transportu glykoproteinů. Mitochondrie jsou zdrojem energie pro zabezpečení všech základních funkčních projevů neuronu.

Výběžky, u kterých je přenos informací veden směrem k neuronu, tedy celulipetálně, jsou **dendrity**. Jiné výběžky, které vedou informace z neuronu k cílové struktuře, tedy celulifugálně, jsou označovány jako **axony**. Rozdíly mezi dendrity a axony nejsou jen ve směru vedení informací, ale také v zastoupení cytoskeletárních elementů a rozsahu transportovaných molekul.

Cytoskelet neuronu tvoří mikrotubuly, neurofilamenta a mikrofilamenta. **Mikrotubuly** vznikají polymerizací globulárních jednotek, které jsou tvořeny dimérem tubulinu. Mikrotubuly neuronů mají vnější průměr 25-28 nm. Podílejí se na udržení tvaru neuronů. V axonech existuje polarizace mikrotubulů tak, že (+) je na mikrotubulech u konce výběžku a (-) u perikarya. V dendritech není polarizace mikrotubulů tak diferencovaná, protože na obou

stranách mikrotubulů existuje (+) i (-). Podél mikrotubulů probíhá **transport organel**, který je v axonech výraznější.

Neurofilamenta jsou vláknité struktury o průměru 10 nm, nacházející se hlavně v axonech. Mají mnoho společných vlastností s intermediálními fibrilami jiných typů buněk. Vykazují argentoofilii, což je základem všech speciálních stříbřících histologických metod, jejichž využitím bylo dosaženo výrazných pokroků při studiu nervové soustavy. Polypeptidy tvořící neurofilamenta mají molekulovou hmotnost přibližně 70 (68-73) kDa, 150 a 200 kD.

Mikrofilamenta jsou nejtenčí cytoskeletární struktury (5-7 nm), jsou tvořena polymerem globulinového aktinu, který se nachází ve všech buňkách. V neuronech jsou mikrofilamenta většinou pod axolemou v místě synaptických kontaktů. Depolymerizace aktinu je nezbytným předpokladem pro uvolnění transmiterů ze synaptických váček.

Transport molekul v neuronu

Perikaryon zaujímá přibližně 1/10 objemu neuronu, zatímco zbývající objem připadá na jeho výběžky, které vykazují výraznou rozmanitost v síle, délce a větvení. Vzhledem k tomu, že podstatná část molekul je syntetizována v perikaryu, je nutné, aby byl zabezpečen transport vytvořených molekul do periferních partií neuronu. Děje se tak axoplazmatickým transportem, který podle směru vzhledem k perikaryu rozlišujeme na **anterográdní**, ve směru od těla neuronu a **retrográdní**, to je z periférie k perikaryu.

Anterográdní axoplazmatický transport zabezpečuje materiál pro růst a obnovu struktur periferně od těla, které mají kratší životnost než je životnost neuronu jako celku. Druhou významnou skupinou molekul, která je anterográdně transportována, představují molekuly pro tvorbu, udržení a funkci synapsí.

Podle rychlosti lze anterográdní axoplazmatický transport dělit na **pomalý a rychlý**. **Pomalým anterográdním transportem** (1-12 mm/den) jsou transportovány molekuly cytoskeletu (subjednotky mikrotubulů, neurofilament, mikrofilament). Tento typ transportu má značný význam pro obnovu poškozených neuronálních výběžků. **Rychlý anterográdní transport** (až 410 mm/den) zabezpečuje transport hlavně molekul, které mají vztah k tvorbě synaptických váček obsahujících transmitery. Tímto způsobem jsou rovněž transportovány glykoproteiny a lipidy membránových struktur a membránově vázané enzymy.

Retrográdní axoplazmatický transport (150-200 mm/den) zabezpečuje transport

vyčerpaných a použitých organel (mitochondrií, ER), membránových struktur při jejich recyklizaci, včetně membránových receptorů. Po dosažení perikarya podléhají retrogradně transportované struktury degradaci, do které jsou zapojeny lysozomální enzymy. Retrogradně jsou transportovány rovněž trofické a signální molekuly. Posledně jmenované molekuly slouží jako zdroj informací o událostech v okolí vzdálených struktur neuronu., které jsou retrogradně transportovány z extraneuronálního mikroprostředí. Neuron rozpoznává tímto způsobem také cílové struktury během vývoje a při regeneraci.

Axoplazmatický transport molekul probíhá nezávisle na mechanismech syntézy molekul, takže pokračuje i v izolovaných výbězcích bez přítomnosti perikarya. Bylo rovněž zjištěno, že se transport molekul v neuronu nemění při elektrickém dráždění.

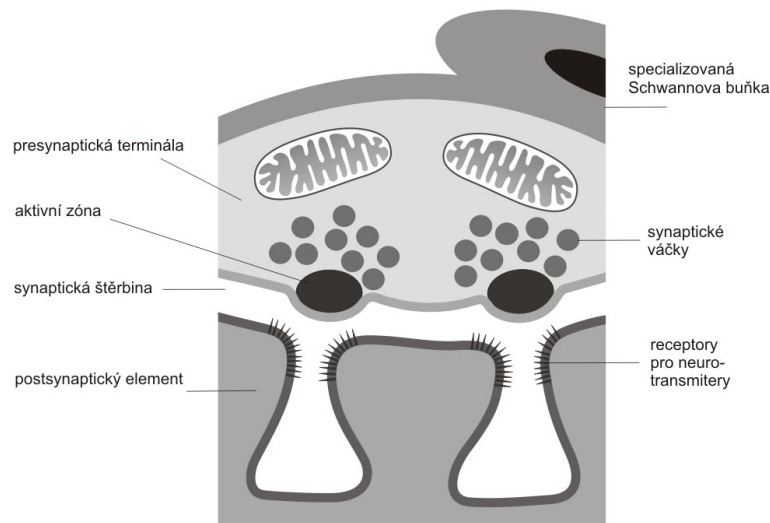
Klinická poznámka - Retrogradním axoplazmatickým transportem mohou být šířeny virové partikule např. herpes simplex, rabies, polio virus, např. ze sliznice nosohltanu do ggl. trigeminale a dále transneuronálně do CNS. Podobným způsobem jsou transportovány i některé kovy (olovo, hliník) nebo toxiny. Klasickým příkladem je retrogradní transport tetanotoxinu. Po poranění může být rána infikována hlinou nebo prachem s obsahem Clostridium tetani, který produkuje tetanotoxin. Ten je internalizován axolemou (endocytóza) nervových zakončení a retrogradně transportován do míchy. Transneuronálním transportem proniká až k Renshawovým buňkám, které inhibují aktivitu motoneuronů. Tetanotoxin blokuje uvolňování inhibičního mediátoru (glycinu), takže motoneurony jsou mimo kontrolu. Příslušné svaly (hlavně obličej, žvýkáci a zad) vykazují prolongovaný spasmus. Defekty v anterogradním transportu postihují distální partie dlouhých nervů a vyvolávají progresivní neuropathie.

Synapse

Komunikace mezi neurony nebo mezi neurony a efektory se uskutečňuje prostřednictvím kontaktu prostorově vyčleněných oblastí na plazmatické membráně - **synapsí**. Podle mechanismu převodu informace existují dva základní typy synapsí: **elektrické a chemické**.

Přenos informace v **elektrických synapsích** se děje vzájemnou výměnou iontů mezi neurony prostřednictvím specializovaných iontových kanálů, jejichž jednotka je popisována jako **connexon** (jednotka podobná spojení typu gap junction). Elektrické synapse umožňují komunikaci nejen dvou, ale i více neuronů, čímž přispívají k synchronizaci jejich aktivity. U člověka se tento typ synapsí vyskytuje například mezi neurony v oblastech prodloužené míchy, které řídí dýchání.

Chemické synapse jsou tvořeny čtyřmi základními strukturálními elementy: **presynaptická terminála, aktivní zóna, synaptická štěrbiná a postsynaptický element.**



Obr. 1. Schéma nervosvalové ploténky a základní strukturální elementy chemické synapse.

Presynaptická terminála je rozšířená část axonu (button-synaptický knoflík), která obsahuje váčky rozmanité velikosti a denzity. Katz a del Castillo (1957) popsali synaptické váčky jako strukturální jednotky, které slouží pro uvolnění transmiterů po určitých kvantech. Mediátor váček se může uvolnit ze synaptických na kterémkoliv místě v celém rozsahu presynaptické membrány nebo jen na specializovaných místech, které se označují jako **aktivní zóny**.

Aktivní zóny jsou místa na presynaptické membráně, kde dochází k fúzi synaptických váček s axolemou a tím k uvolnění transmiterů z presynaptických elementů. Při fúzi synaptických váček s axolemou dochází nejen k uvolnění transmiterů, ale i k zahájení recyklizace membrán synaptických váček.

Synaptická štěrbiná mezi pre- a postsynaptickými strukturami dosahuje většinou šířky 30-50 nm. V případě nervosvalové ploténky je vyplněna materiálem, který má charakter lamina basalis.

Postsynaptický element je v případě interneuronových synapsí část axolemy specializovaná pro příjem (navázání) transmiteru. V případě přenosu informací na efektor tvoří postsynaptický element buď buňka příčně pruhovaného nebo hladkého svalu, respektive žlázová buňka. Nervosvalová ploténka je tzv. **přímý typ** chemické synapse, ve které je

postsynaptická membrána specializovaná pro příjem mediátorů. V případě synapsí autonomních nervů s buňkami hladké svaloviny nebo se žlázovou buňkou (**nepřímý typ chemické synapse**) jsou synaptické váčky uvolňovány na kterémkoliv místě preterminální zóny, stejně tak příjem informace postsynaptickým elementem se děje na morfoloicky nediferencovaném místě plazmatické membrány. Hlavní rozdíly mezi elektrickými a chemickými synapsemi jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 1.

elektrické synapse	chemické synapse
redukce extracel. prostoru (2nm)	zvětšení extracel. prost. (30-60 nm)
kontinuita cytoplasmy	není kontinuita mezi pre- a postsynaptickým elementem
přenos informace proudem iontů	přenos informace - chemický transmitter
min. synaptické zpoždění	synap. zpoždění (1-5 msec i větší)
dvojsměrný tok informace	jednosměrný tok informace
přenos rychlý - stereotypní	přenos - flexibilní, plastický

Synapse mezi neuronem a efektoem

Nervosvalová ploténka (Obr. 1) představuje typickou chemickou synapsi. Presynaptická motorická terminála obsahuje aktivní zóny, ve kterých je mediátor (acetylcholin, ACh) uvolňován exocytózou ze synaptických váček. Receptory pro příjem mediátoru (ACh receptory) jsou lokalizovány na postsynaptické sarkolemě, která je tvarována invaginacemi zvětšujícími její povrch.

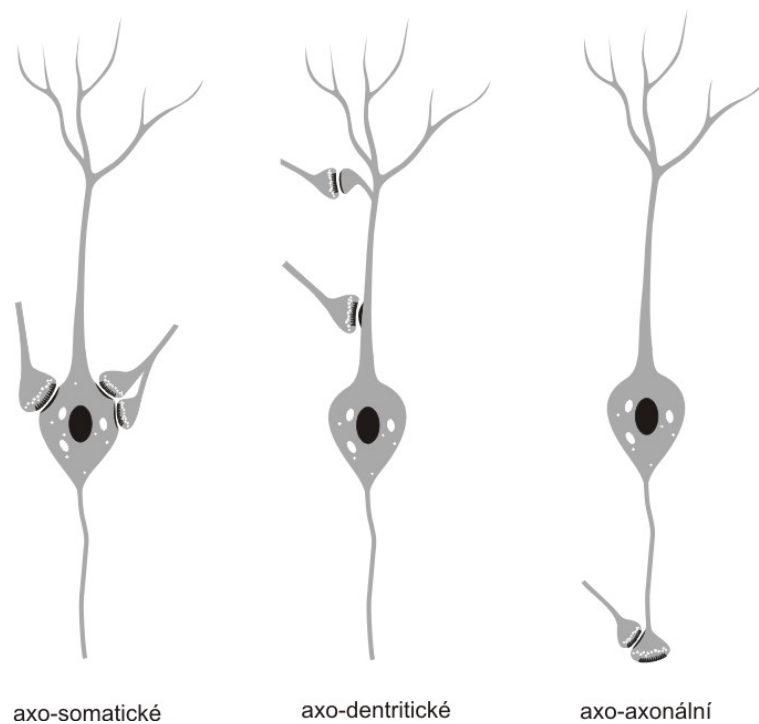
Terminální úsek vegetativních axonů je rozšířen v řadu varikózit, ve kterých se nacházejí váčky obsahující mediátory. K uvolnění synaptických váček z varikózit nedochází na určitých specializovaných místech, ale probíhá v kterémkoliv místě povrchu, protože presynaptická membrána neobsahuje specializované aktivní zóny. Rovněž postsynaptická plazmatická membrána efektoru, např. buněk hladké svaloviny není morfoloicky modifikována.

Synapse mezi neurony

Interneuronové synapse můžeme dále klasifikovat podle konečného účinku na postsynaptický element na **synapse excitační a inhibiční**, podle místa kontaktů na synapse **axo-dendritické**

a **axo-somatické** (jsou v CNS člověka nejrozšířenější) a dále na synapse **axo-axonální** a **dendro-dendritické**.

Rozložení inhibičních a excitačních synapsí, eventuálně jejich poměr, jsou rozhodující pro funkční projevy jednotlivých neuronů. Inhibiční a excitační synapse mají rozdílnou ultrastrukturu, v excitačních synapsích slouží často jako transmitter glutamát, zatímco v synapsích inhibičních je většinou neurotransmitterem GABA nebo glycin.



Obr. 2. Schéma základního rozložení synapsí mezi neurony. Synapse axo-somatické a axo-dendritické jsou nejrozšířenější, synapse axo-axonální se vyskytují méně často a jsou základem pro presynaptickou facilitaci a inhibici.

Synapse axo-dendritické. Dendrity neuronů CNS jsou komplikovaně rozvětvené do tzv. dendritického stromu. Na povrchu každé větve dendritického stromu se nachází velké množství **dendritických trnů**. Každý dendritický trn je vysoce specializovanou strukturou pro příjem informací prostřednictvím jedné synapse. Axo-dendritické synapse jsou převážně excitační.

Synapse axo-somatické jsou většinou synapse inhibiční (neurotransmitter GABA, glycin).

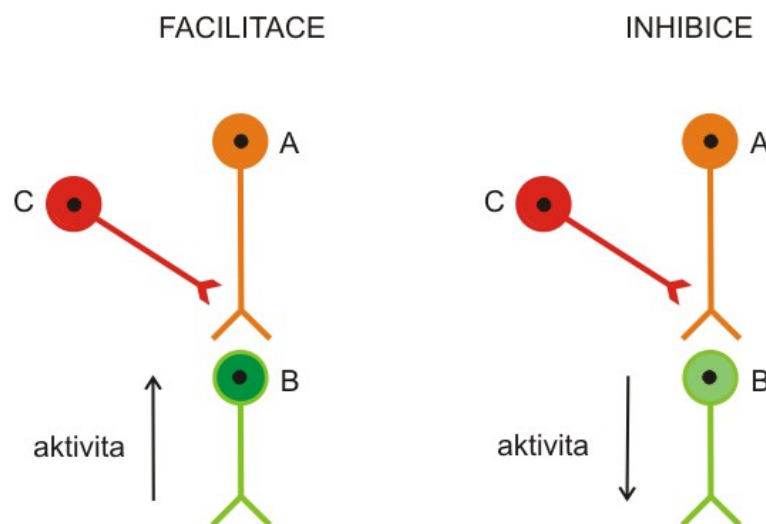
Synapse axo-axonální se vyskytují buď na iniciačním segmentu axonu nebo na presynaptickém butonu. Většinou nemají přímý vliv na postsynaptický neuron ve smyslu jeho

excitace nebo inhibice, moduluje (kontroluje) pouze množství neurotransmiteru, které je uvolněno postsynaptickým neuronem (presynaptická facilitace a inhibice).

Presynaptická facilitace a inhibice ()

Presynaptickou facilitaci způsobují synapse, ve kterých jeden neuron (1) uvolní excitační mediátor ještě před vlastním průběhem impulsů v jiném neuronu (2). To vyvolá větší exocytosu synaptických váček z neuronu (2) a větší kvantum uvolněného mediátoru působí na dendritickou zónu neuronu (3), který je tak silněji stimulován. Jestliže neuron (1) uvolní inhibiční mediátor, neuron (2) uvolní méně mediátoru, který působí na neuron (3), který je tak méně stimulován (**presynaptická inhibice**). Presynaptická facilitace a inhibice může trvat minuty až hodiny, oba typy modulační jsou pravděpodobně velmi významné pro učení a paměť.

PRESYNAPTICKÁ



. Schéma presynaptické facilitace a inhibice.

Dendro-denritické synapse jsou vytvořeny mezi dendritickými trny neuronů, spíše než pro přenos impulsů slouží ke vzájemnému přenosu elektrotonusu. V případě jednosměrné dendro-denritické synapse jsou synaptické váčky přítomny pouze v jednom dendritickém trnu. Dendro-denritické synapse jsou velmi početné v přepojovacích jádrech thalamu a mezi tyčinkami a čípkami v sítnici.

GLIOVÉ BUŇKY

Obecné funkce gliových buněk

Nedílnou součástí nervové tkáně jsou gliové buňky, které zabezpečují řadu funkcí nezbytných pro normální činnost nervové soustavy. Obecně gliové buňky slouží jako:

podpůrné elementy, které oddělují jednotlivé neurony od sebe

"metaři" odklízějící zbytky neuronů po jejich smrti nebo poškození

producenti myelinového obalu, který urychluje vedení vzruchů podél axonů

elementy, které udržují stálost iontového prostředí v intercelulárním prostoru nervové soustavy, což je nezbytná podmínka pro normální funkci neuronů (např. udržení koncentrace K^+ nebo odstranění transmiterů ze synaptického prostoru)

zdroj pro zabezpečení výživy neuronů a hlavně pro jejich vzdálené výběžky

možný zdroj informací k identifikaci cesty pro migrující neurony nebo jejich prorůstající axony během ontogenetického vývoje přispívají

významně se účastní imunitních reakcí nervové soustavy

GLIOVÉ BUŇKY CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

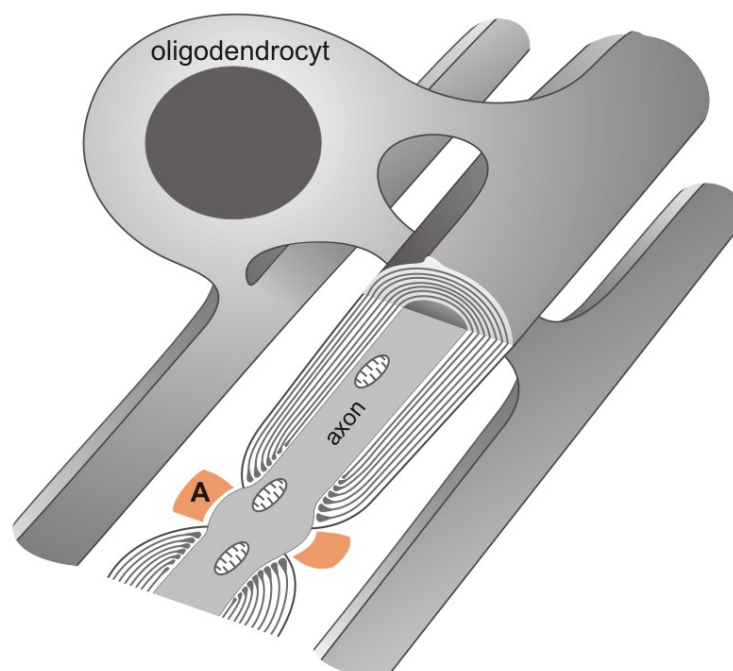
Gliové buňky CNS se rozdělují do dvou větších skupin označovaných jako **makroglie**, do které jsou řazeny astrocyty a oligodendrocyty, a **mikroglie**. K makrogliovým elementům rovněž patří lokální gliové buňky, např. ependymové buňky, Müllerovy buňky v sítnici, Bergmannovy gliové buňky mozečku nebo pituicyty v neurohypofýze apod.

Makrogliové buňky CNS mají původ v **neurální trubici**. Prekurzorní makrogliové buňky (glioblasty) vznikají z neuroepiteliálních germinálních buněk. Zralé oligodendrocyty inhibují růst axonů, proto jejich diferenciaci probíhá v pozdějším období (postnatálně) až po vytvoření neuronálních výběžků. U člověka pokračuje gliogeneze i po ukončení neurogeneze. Makrogliové buňky se významnou měrou podílejí na postnatálním objemovém růstu CNS.

Astrocyty se vyznačují četnými výběžky a velkým množstvím výrazných cytoskeletárních komponent, která jsou označována jako gliofilamenta. Podle morfologie lze rozlišit fibrilární a plazmatické astrocyty. **Fibrilární astrocyty** charakterizují velmi dlouhé výběžky, vyskytují

se převážně v bílé hmotě CNS mezi neurity, kde mají hlavně podpůrnou funkci. **Plazmatický typ astrocytů** je četný v šedé hmotě CNS, kde obklopují svými výběžky dendrity a synaptické komplexy. Plazmatické astrocyty, jejichž výběžky pokrývají Ranviérový zářez, jsou také označovány jako perinodální astrocyty (obr. 4). V obou posledně jmenovaných případech udržují astrocyty stálost vnějšího prostředí, zvláště koncentraci extracelulárního K^+ a některých transmitteru, které vznikají při aktivaci neuronů. Jiné typy plazmatických astrocytů vysílají výběžky, které jsou v kontaktu s krevními kapilárami, kde jsou strukturální součástí hematoencefalické bariéry (obr.) a současně s nervovou buňkou, což napovídá jejich účasti na zabezpečení transportu metabolitů k neuronům.

V posledních letech přibývají důkazy o tom, že určitá část astrocytů se plně nediferencuje a zachovává si schopnost dělení i v dospělém organismu. Jedná se o tzv. **kmenové astrocyty**, které vysílají velmi tenké výběžky udržující kontakt s neurony, axony, krevními kapilárami, ependymem a buňkami pia mater (zde se podílí na tvorbě **glia limitans externa**). Tento typ astrocytů proliferuje při poškození CNS (gliosis) a podílí se na tvorbě jizvy.



Obr. 4. Schéma prostorového uspořádání myelinových obalů vytvořených jedním oligodendrocytem (upraveno podle Bunge, 1968). V prostoru Ranviérova zářezu se nacházejí výběžky astrocytů (A).

Intrafascikulární oligodendrocyty (obr. 4) tvoří kolem axonů myelinový obal. Na rozdíl od Schwannových buněk v PNS se jeden oligodendrocyt podílí na tvorbě myelinového obalu u většího počtu axonů. Některé oligodendrocyty se nacházejí v blízkosti těl neuronů (**perineuronální oligodendrocyty**), netvoří myelinový obal a společně s astrocyty a mikroglíí jsou označovány jako **perineuronální satelity**.

Mikrogliové buňky jsou mezodermového původu, vznikají ze specifické populace mononukleárních leukocytů. Jejich diferenciaci probíhá během embryogeneze a časně postnatálně. Funkčně jsou blízké makrofágům a mají významnou úlohu při poškození a regeneračních procesech v CNS. V místě poškození maturované CNS se objevují makrofágy pocházející z endogenní mikroglie i z krevních monocytů.

Ependymové buňky vystylají povrch dutin CNS a pokrývají plexus chorioideus. Podílejí se na tvorbě mozkomíšního moku. Většina ependymových buněk má na apikálním povrchu cilie nebo mikrovilky. Tancyty v hypothalamu a epitelové buňky plexus chorioideus jsou specifickým typem ependymových buněk.

GLIOVÉ BUŇKY PERIFERNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

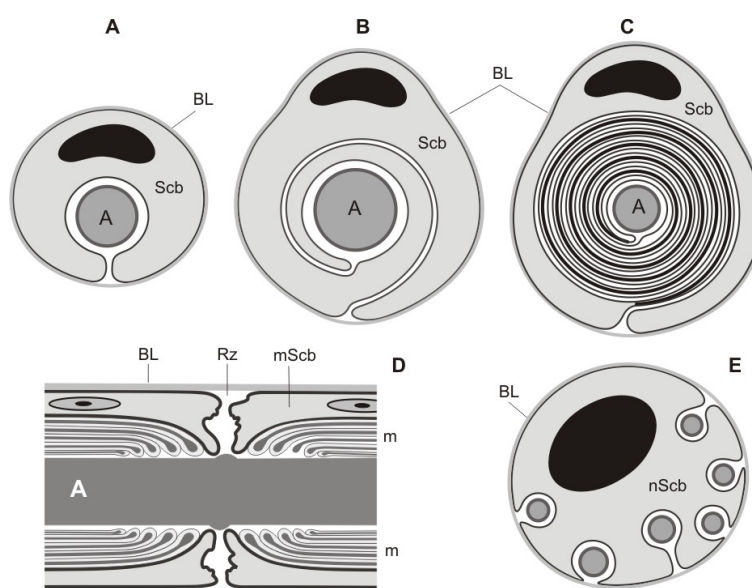
Jednotlivé typy gliových buněk v PNS vznikají během ontogenetického vývoje z prekurzorových buněk, které mají původ převážně v neurální liště. Diferenciaci periferních gliových elementů zahrnuje řadu vývojových stádií, čímž se velmi podobá hematopoeze. V dospělém organismu lze rozlišit čtyři fenotypově vyhraněné periferní gliové elementy: **satelitní gliové buňky** obklopují těla neuronů v somatosenzorických a autonomních gangliích, **Schwannovy buňky tvořící myelinový obal** a **nemyelinizující Schwannovy buňky** kolem axonů v periferních nervech, **terminální Schwannovy buňky** obklopují dendritické zóny aferentních axonů nebo terminály motorických axonů v nervosvalové ploténce. Všechny typy periferních gliových buněk hrají významnou úlohu při reakci struktur PNS na poškození a při následných reparačních procesech.

Tvorba myelinových obalů axonů v periferní a centrální nervové soustavě

Myelinový obal je tvořen koncentrovanými plazmatickými membránami myelinizujících gliových buněk. Myelin obsahuje **fosfolipidy** (fosfatidyletanolamin a lecitin, 26-44 % sušiny), **glykolipidy** (sfingomyelin, cerebrosidy a **gangliosidy**, 12-22%), **steroly** (hlavně cholesterol

11-12%) a **specifické proteiny** (P_0 pouze v PNS, MBP /myelin basic protein/, MAG /myelin-associated glycoprotein/ jsou v obou typech myelinu).

Myelin v PNS je tvořen Schwannovou buňkou (obr. 5A-D). Signál pro změny v metabolismu Schwannovy buňky, které vedou k myelinizaci axonů (A), se nachází ve formě glykoproteinů na povrchu axolemy; v neuronu je tato signalizace geneticky naprogramována. Tloušťka myelinového obalu je přímo úměrná kalibru axonu. Ukázalo se však, že průměr axonů není rozhodující stimul pro spuštění myelinizace, přestože průměr většiny myelinizovaných axonů v PNS savců je **větší než 1 μm** . Po reinervaci lze však v periferních nervech zjistit velké množství myelinizovaných axonů, které mají průměr menší než 1 μm . U člověka začíná myelinizace ještě před narozením, ale hlavní díl myelinizace probíhá postnatálně.



Obr. 5A-C. Schématické znázornění jednotlivých stupňů myelinizace Schwannovou buňkou (Scb). D. Myelinový obal (m) určitého úseku axonu je tvořen jednou Schwannovou buňkou. Jednotlivé úseky myelinu se setkávají v místě označovaném jako Ranvierův zářez (Rz), kde myelinizující Schwannovy buňky (mScb) vytvářejí směrem k axolemě četné cytoplazmatické výběžky. Tyto výběžky společně s bazální laminou (BL), která v Ranvierově zářezu přechází z jedné Schwannovy buňky na druhou, hrají významnou roli při udržování stálosti iontového prostředí při tzv. saltatorním vedení vzruchu. Obr. 5E. Signál pro Schwannovy buňky, aby vytvořily nebo nevytvořily myelinový obal, je přítomen na povrchu axolemy příslušných axonů. Jedna Schwannova buňka (nScb) vydává cytoplazmatické výběžky, které obalují několik nemyelinizovaných axonů. Na povrchu tohoto komplexu je vytvořena bazální lamina (BL).

Pro myelinizaci je nutná přítomnost bazální laminy (BL) na vnějším (abaxonálním) povrchu Schwannových buněk. V elektronovém mikroskopu lze pozorovat v myelinovém obalu střídání elektron-opticky tmavých a světlých lamel, které odpovídají střídání proteinových a lipidových vrstev plazmatické membrány Schwannových buněk.

Myelinové obaly axonů CNS jsou tvořeny výběžky oligodendrocytů podobným způsobem jako v PNS výběžky Schwannových buněk. Bylo však zjištěno, že oligodendrocyty v kultuře *in vitro* syntetizují základní komponenty myelinu i bez kontaktu s axolemou. Na rozdíl od Schwannovy buňky v periferním nervu může jeden oligodendrocyt tvořit myelinový obal na několika axonech, které mají často průměr jen 0,2 μm . Ranviéřův zářez v CNS není izolován od okolního prostoru bazální laminou, ale přikládají se zde výběžky astrocytů.