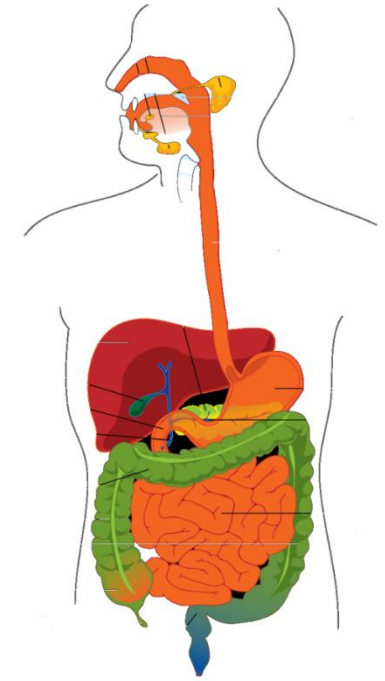


MIKROSKOPICKÁ ANATOMIE A VÝVOJ GIT

játra, pankreas, slinné žlázy
vývoj GIT



ŽLÁZY ASOCIOVANÉ S TRÁVICÍ TRUBICÍ: játra

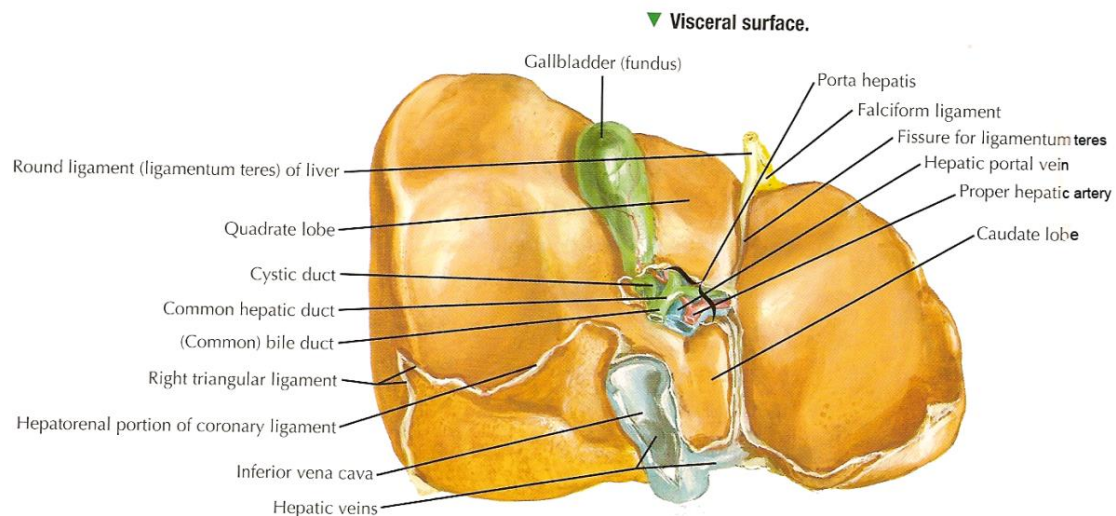
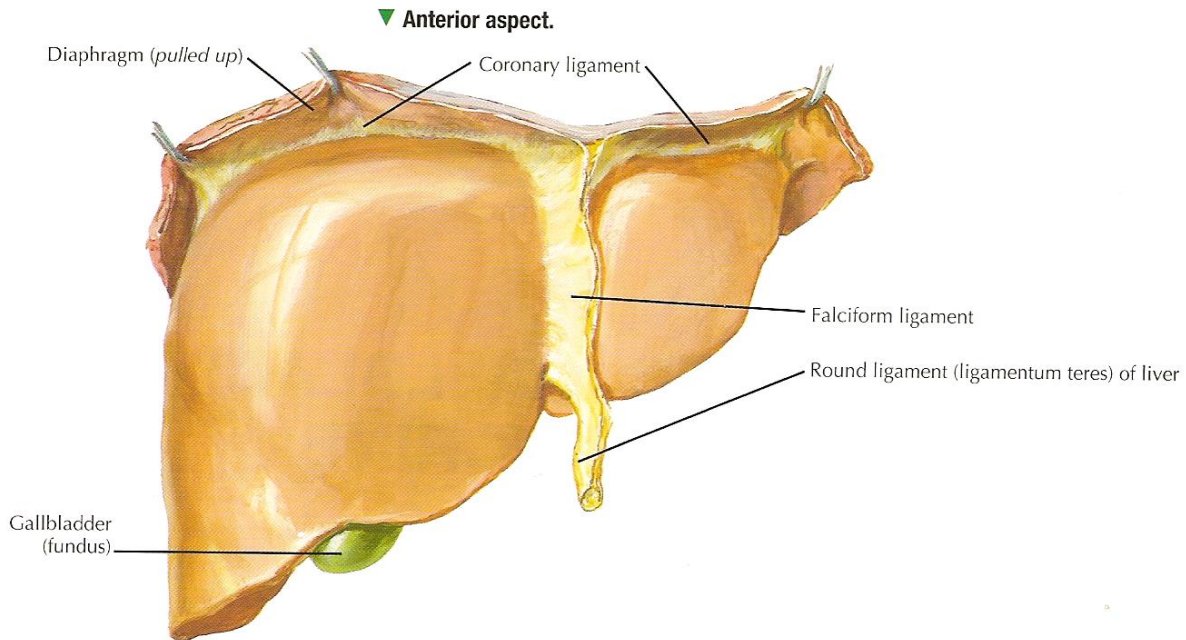
JÁTRA (HEPAR)

- Jaterní parenchym – největší žlázová tkáň lidského těla
- Nutritivní a funkční krevní zásobení
- Endokrinní i exokrinní funkce

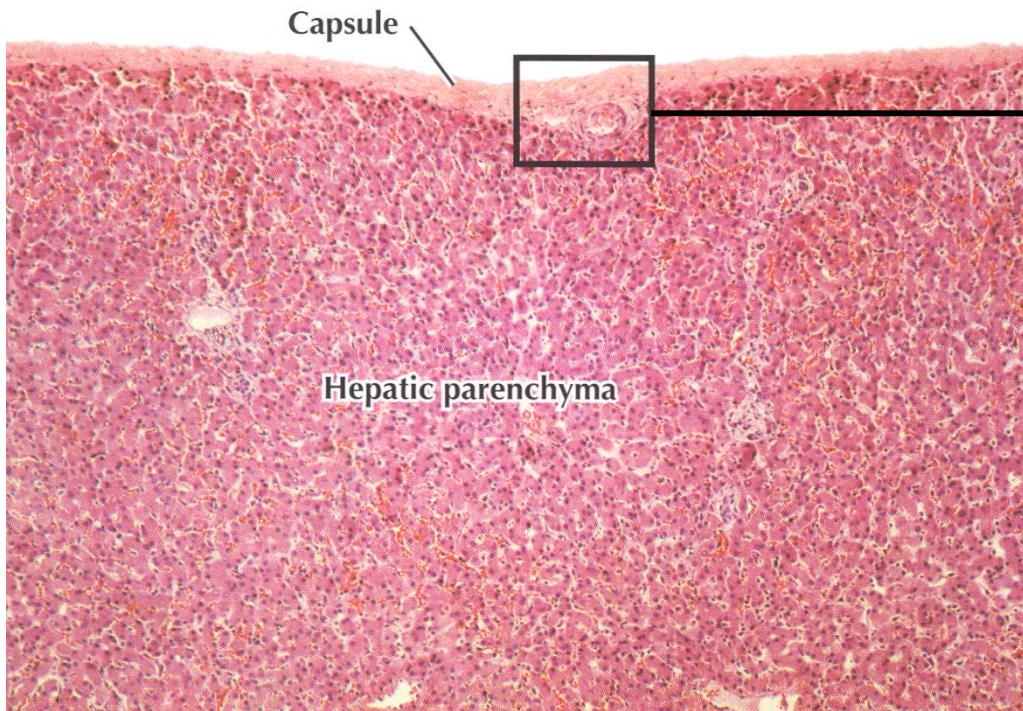
- Uniformní histologická struktura ve všech čtyřech hlavních anatomických oddílech (lalocích) i segmentech

- Hepatocyty a další buněčné typy
- Stroma pojivové tkáně
- Krevní a lymfatické cévy
- Sinusoidy
- Inervace

- Vazivové pouzdro
- Serózní pokryv

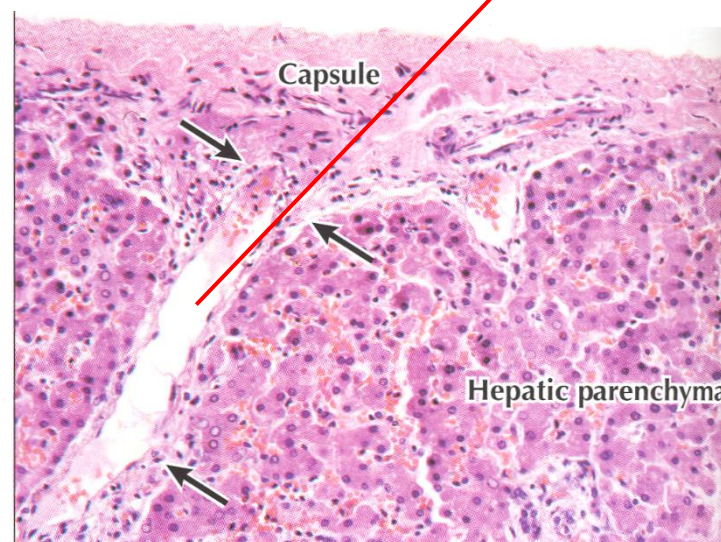
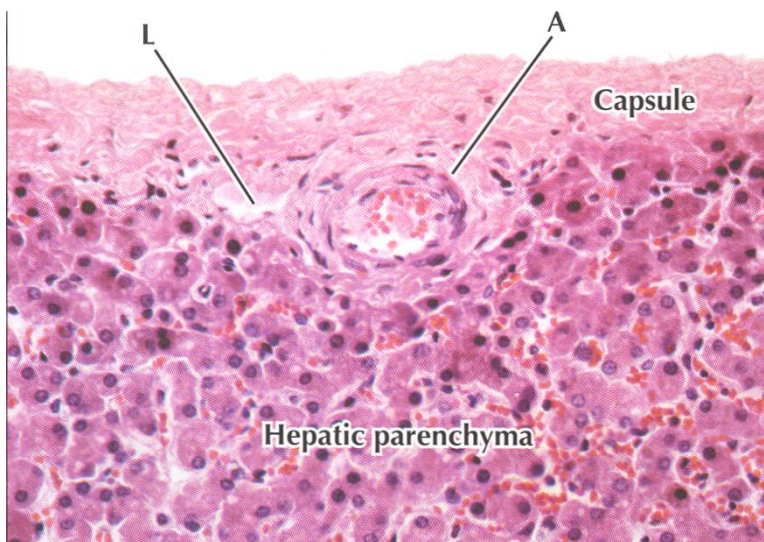
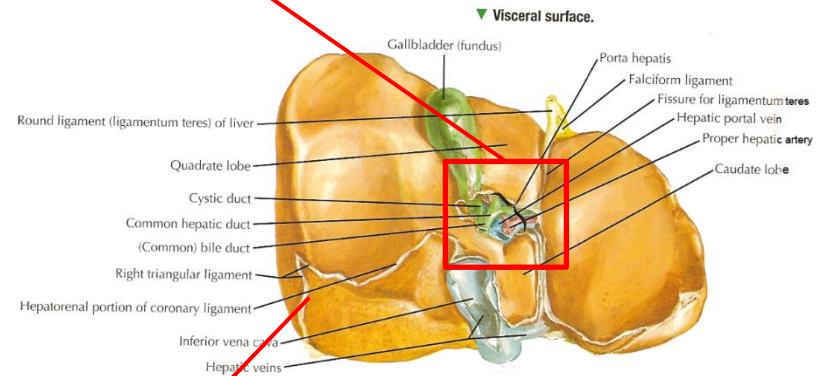


CAPSULA FIBROSA HEPATIS

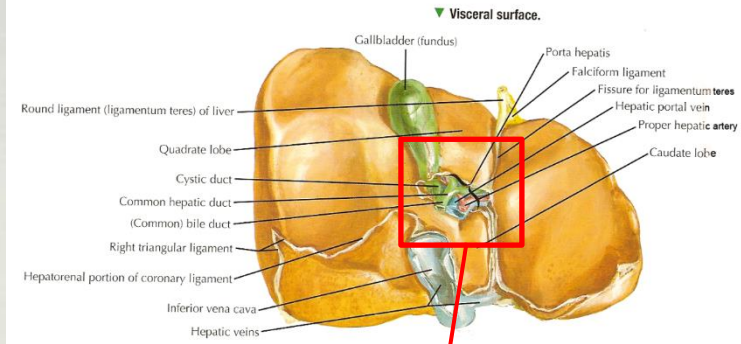
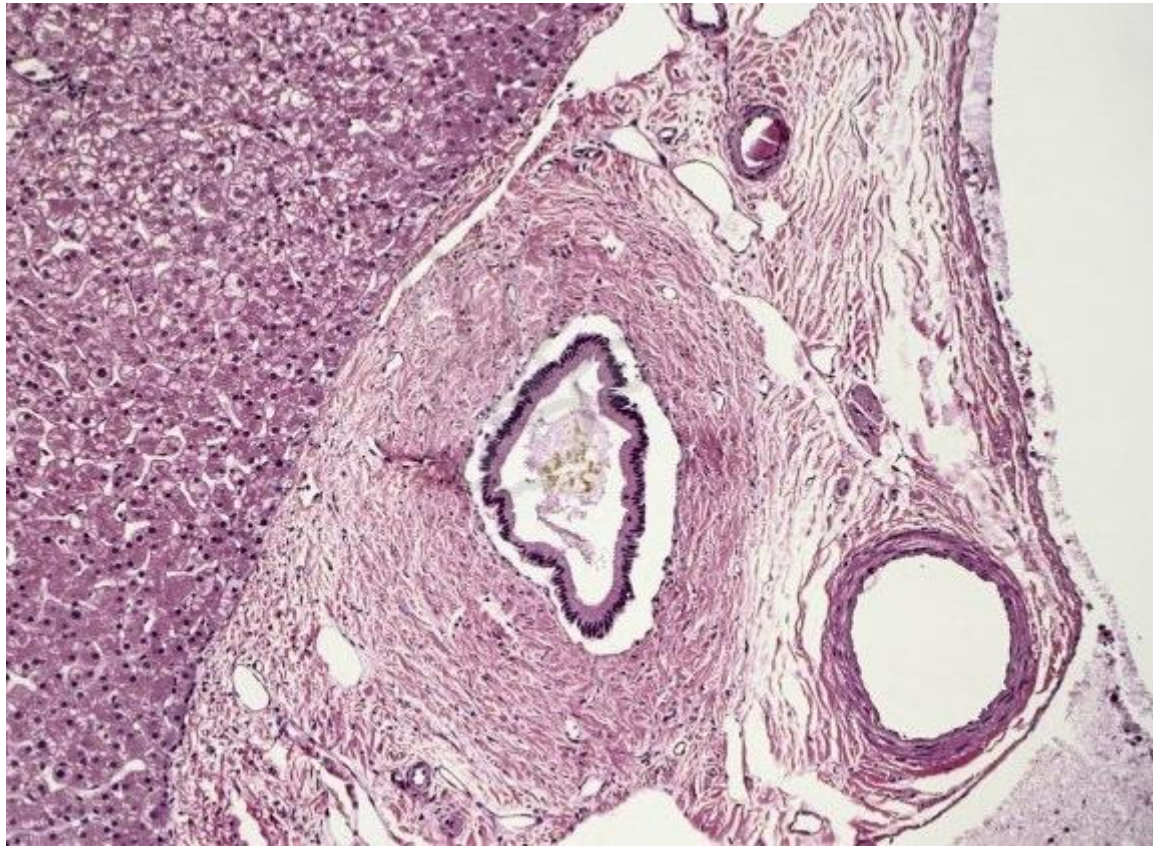


- Seróza - mesothelium
- Vazivo – kolagenní a elastická vlákna (Glissonovo pouzdro)
- 70-100 μ m

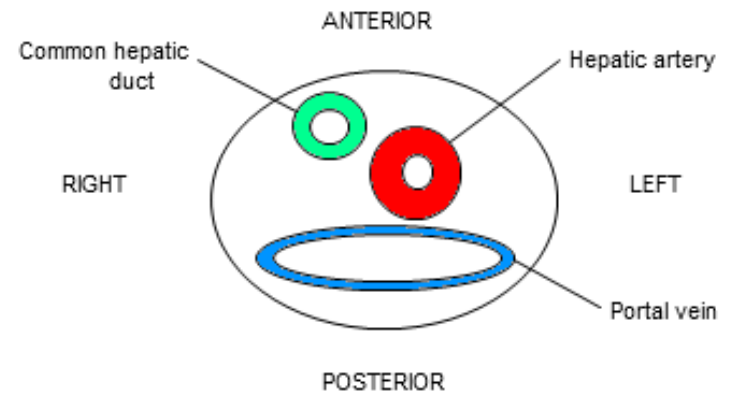
• Porta hepatis



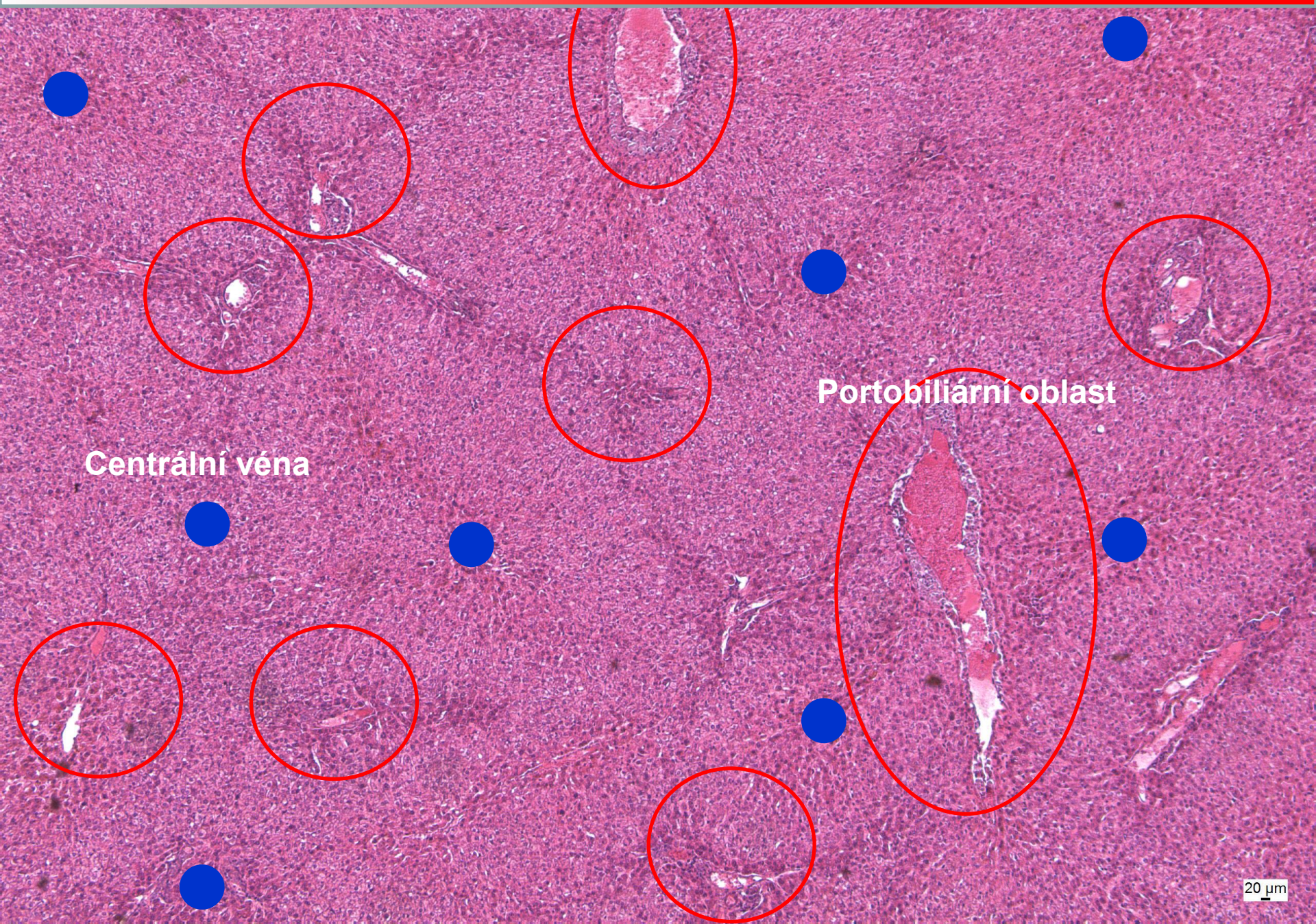
CAPSULA FIBROSA HEPATIS



Porta hepatis



JATERNÍ PARENCHYM



Centrální vena

Portobiliární oblast

FUNKČNÍ

- kapilární řečiště žaludku a střev
- vena portae
- interlobulární vény
- cirkumlobulární venuly

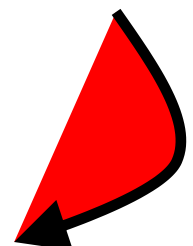
NUTRITIVNÍ

- aorta, truncus coeliacus
- arteria hepatica communis
- (segmentové tepny)
- interlobulární tepny
- cirkumlobulární arterioly



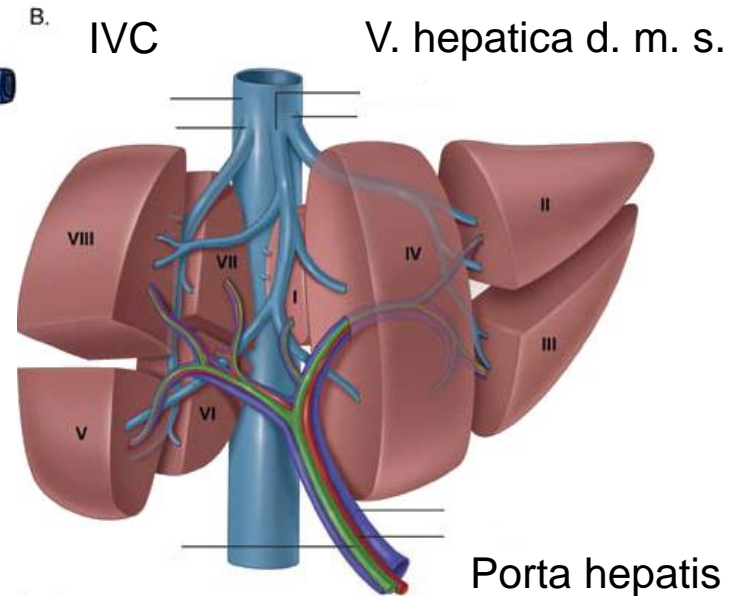
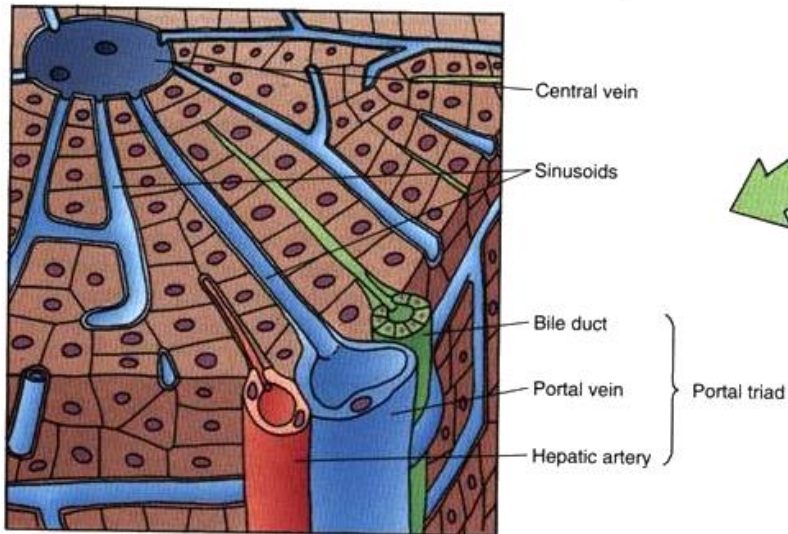
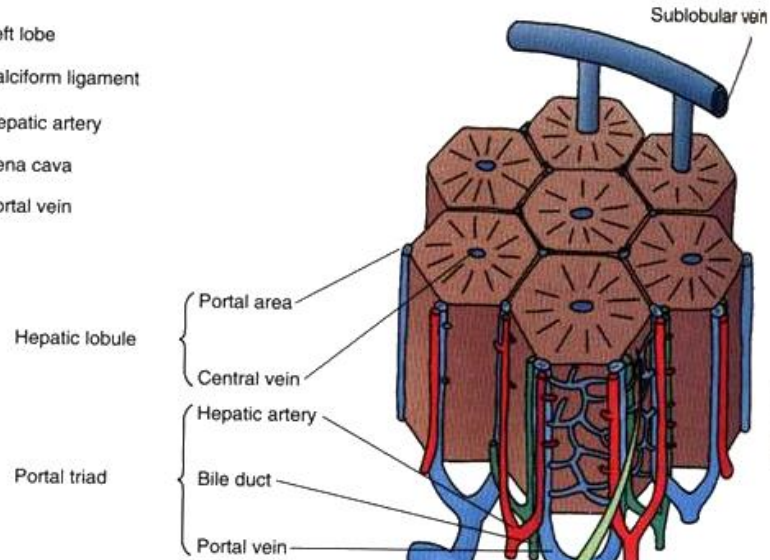
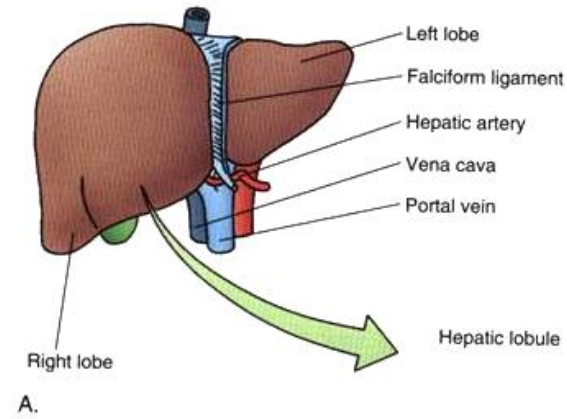
70-75%

- **játerní sinusoidy**
- venae centrales hepatis
- venae sublobulares
- venae hepaticae
- vena cava inferior

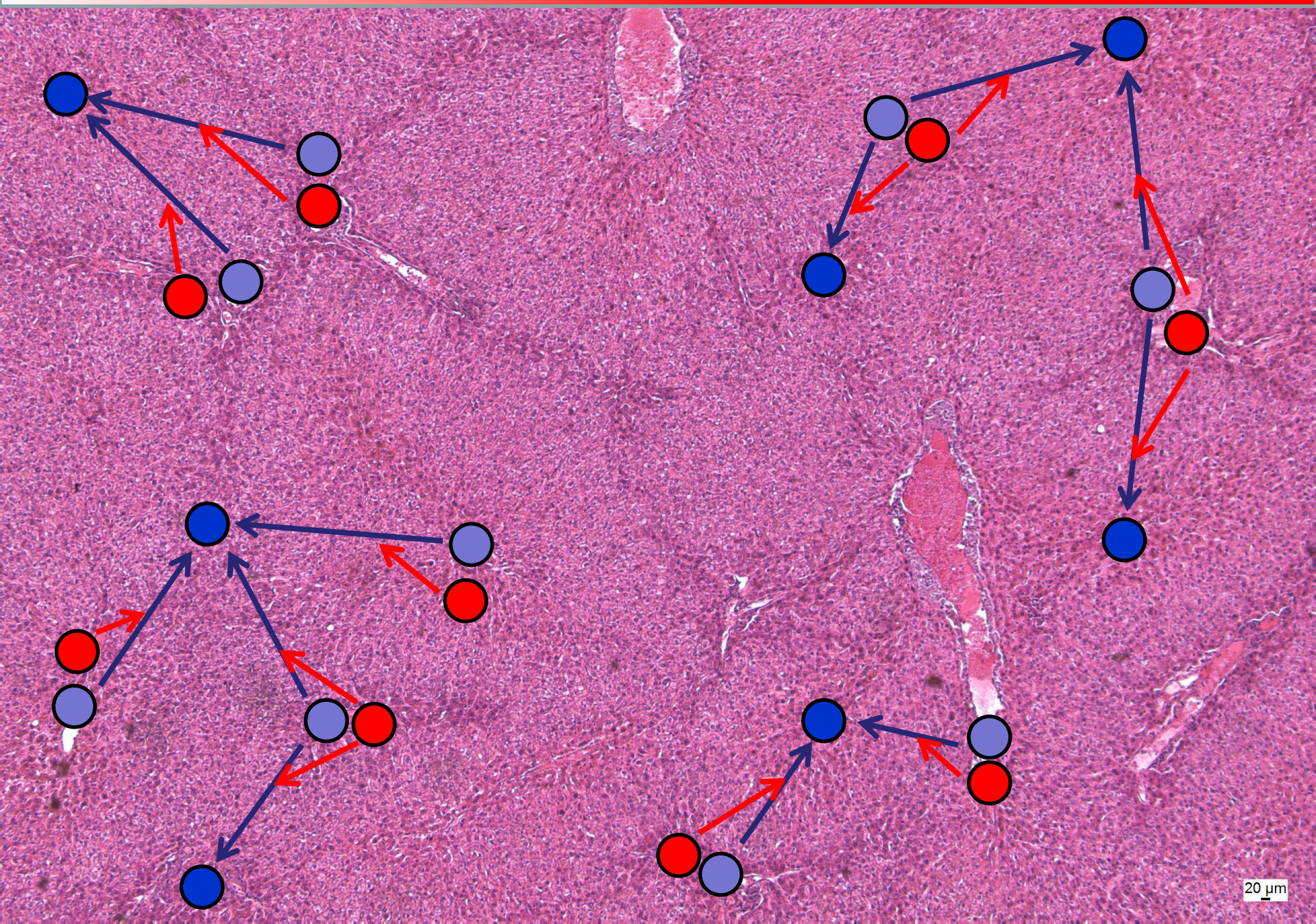


25-30%

VASKULARIZACE



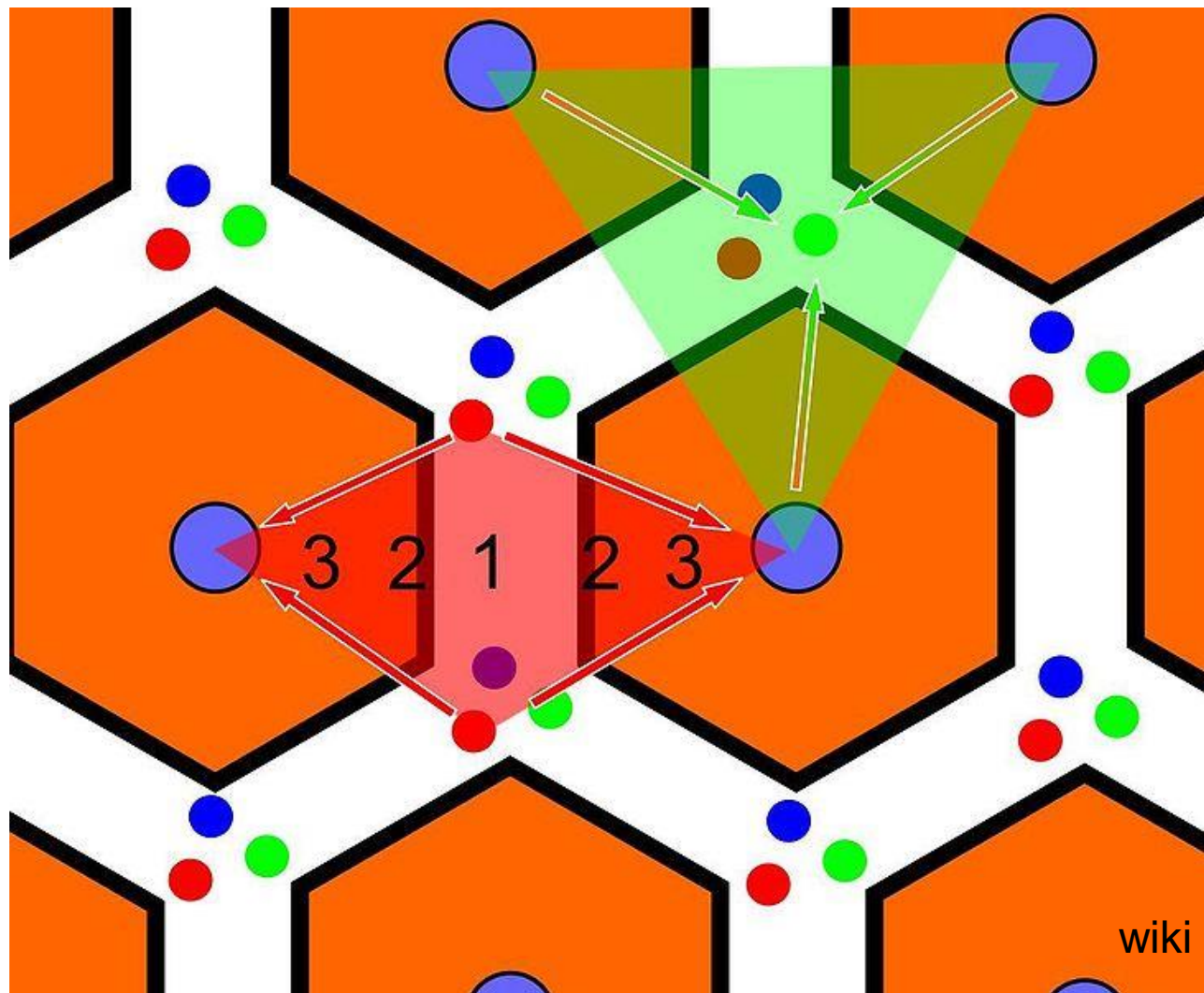
JATERNÍ PARENCHYM – PORTOBILIÁRNÍ OBLASTI A CENTRÁLNÍ VÉNY



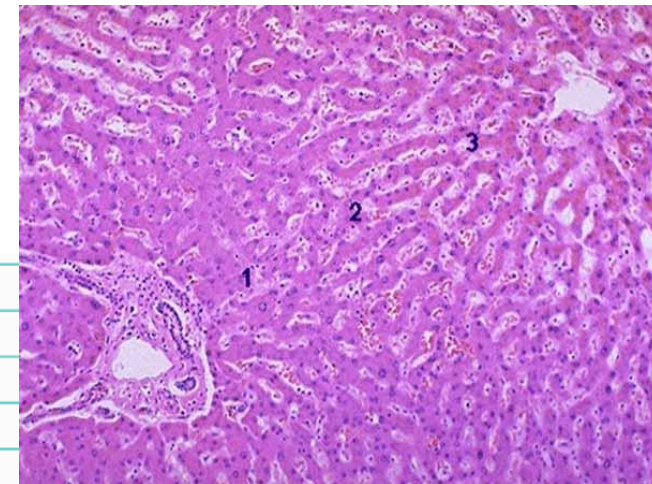
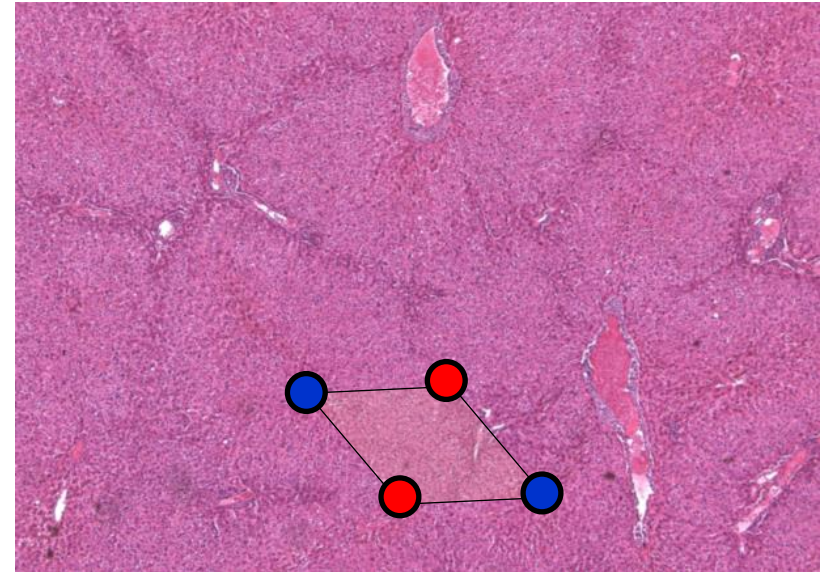
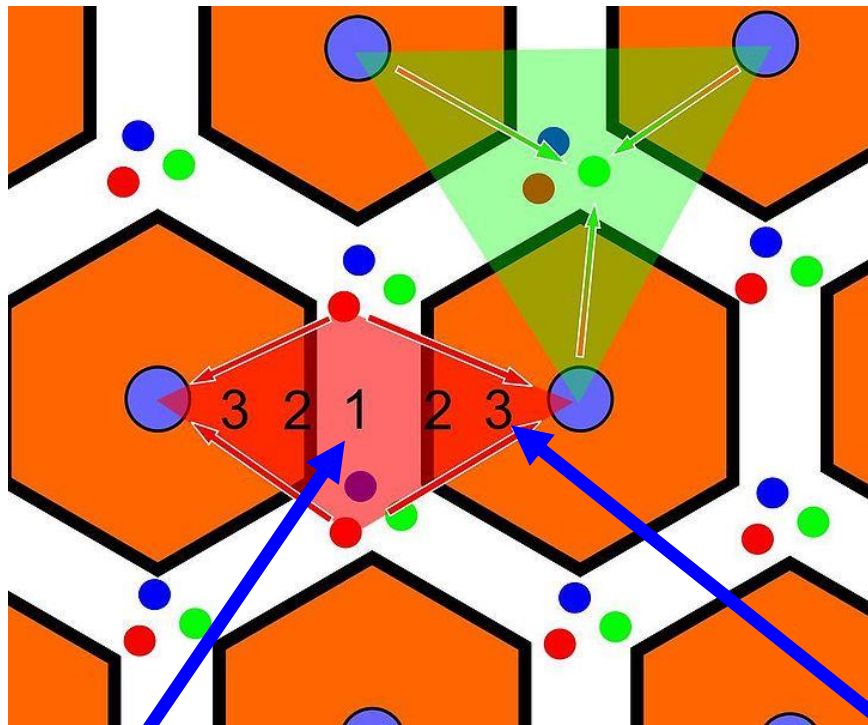
MIKROSKOPICKÉ ČLENĚNÍ JATERNÍ TKÁNĚ

Možné definice jednotek jaterního parenchymu

- **Morfologická** – lalůček centrální vény
 - **lobulus venae centralis**
- **Metabolická** – **jaterní acinus**
 - metabolická zóna 1 – 3
- **Funkční** - portální lalůček
 - **lobulus venae interlobularis**
 - *spíše historická jednotka*



JATERNÍ ACINUS – FYZIOLOGICKÁ JEDNOTKA



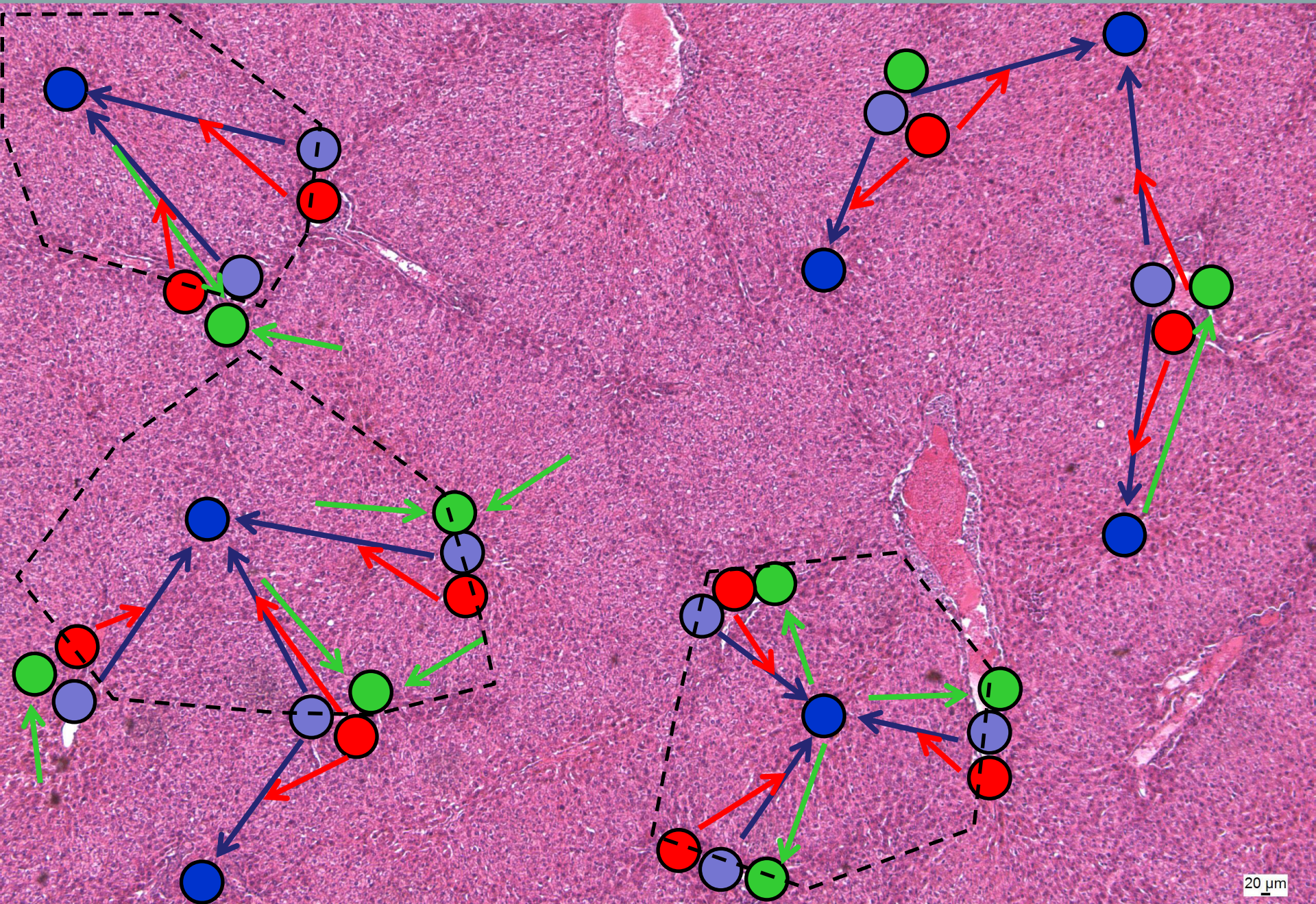
Zóna I (periportální)

převaha oxidačních dějů
 beta-oxidace mastných kyselin
 katabolismus aminokyselin
 glukoneogeneze
 tvorba močoviny
 syntéza cholesterolu (HMG-CoA reduktáza)
 glykogenolýza (uvolňování glukózy do krve)
 tvorba žluče

Zóna III (perivenózní)

syntéza glykogenu
 glykolýza
 lipogeneze
 ketogeneze
 tvorba glutaminu
 syntéza žlučových kyselin (cholesterol 7-alfa hydroxyláza)
 biotransformace

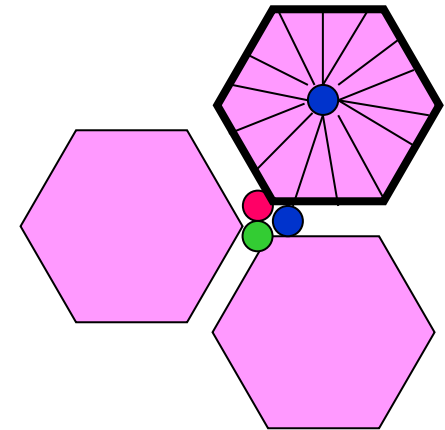
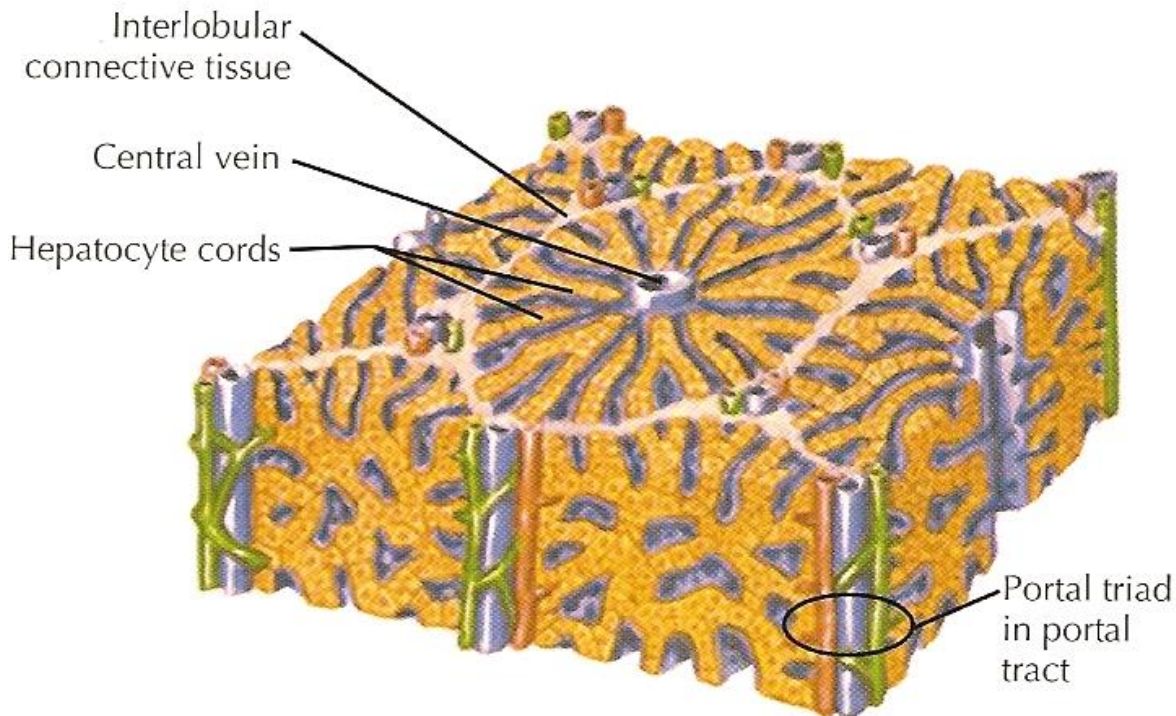
JATERNÍ PARENCHYM – PORTÁLNÍ TRIÁDY A CENTRÁLNÍ VÉNY



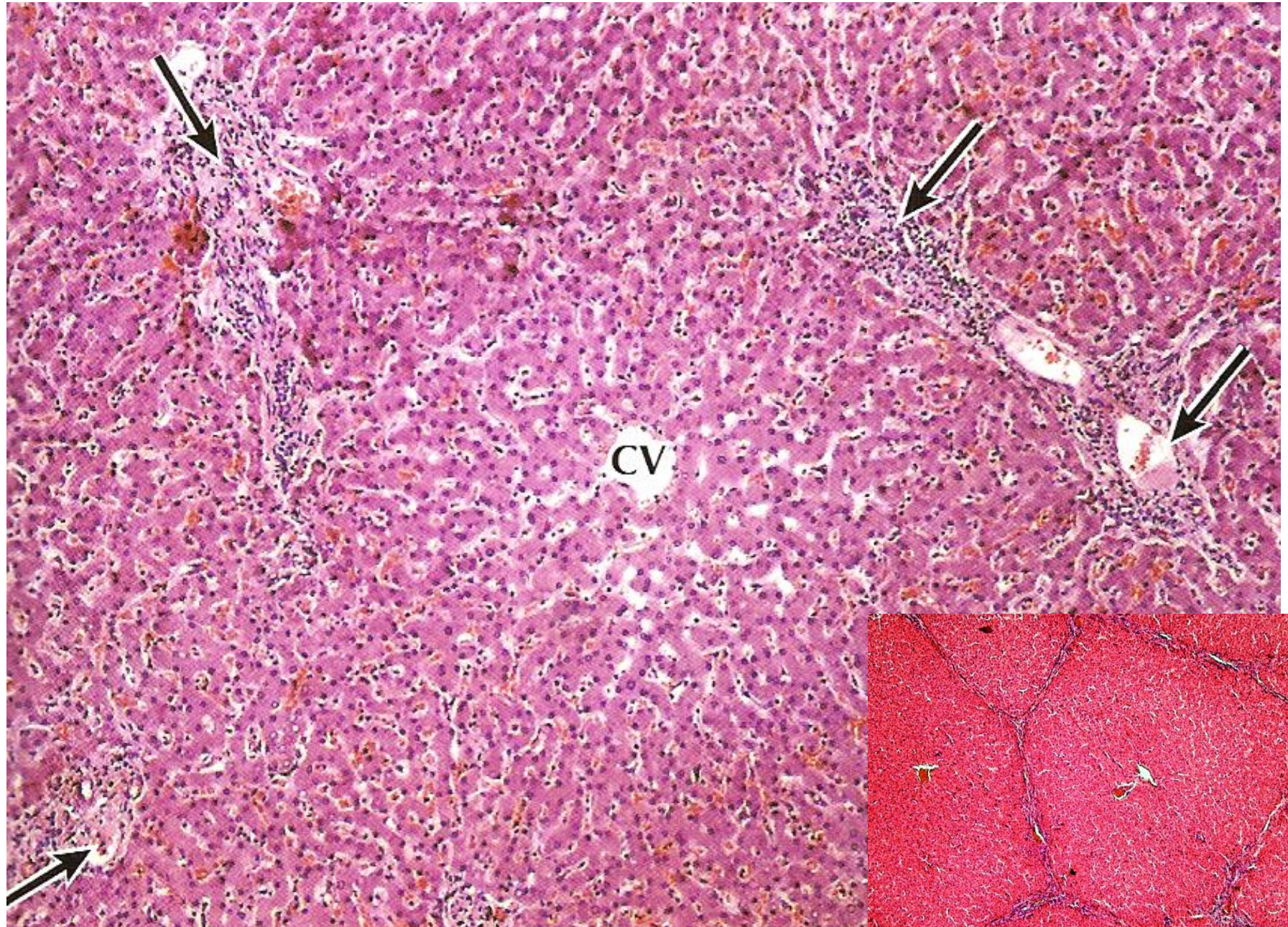
LALŮČEK CENTRÁLNÍ VÉNY

Lalůček centrální vény – **lobulus venae centralis**

- Klasická morfologická jednotka
- Polygonální jednotky (hexagonální), 0.7 x 2mm
- Centrální véna
- Trámce hepatocytů – radiální uspořádání
- Jaterní sinusoidy
- Portální triáda, portobiliární oblast



LALŮČEK CENTRÁLNÍ VÉNY (LOBULUS VENAE CENTRALIS)

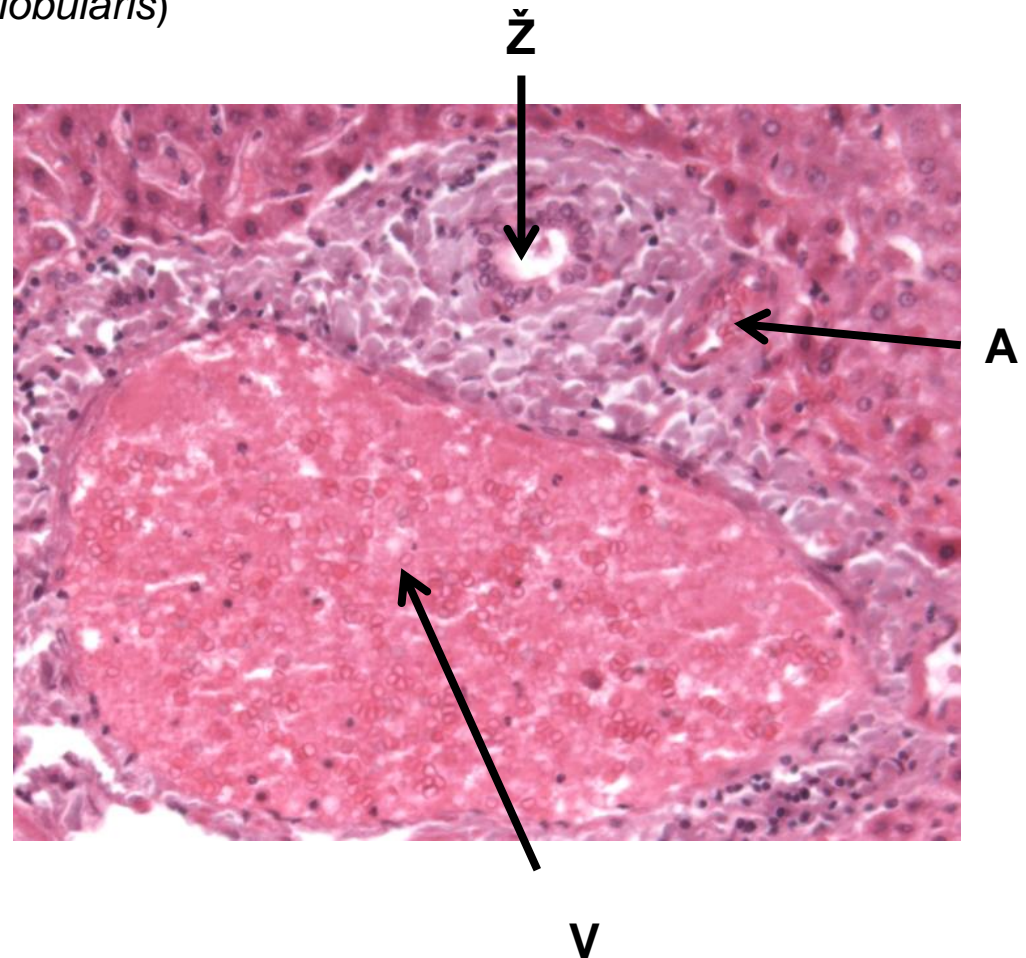
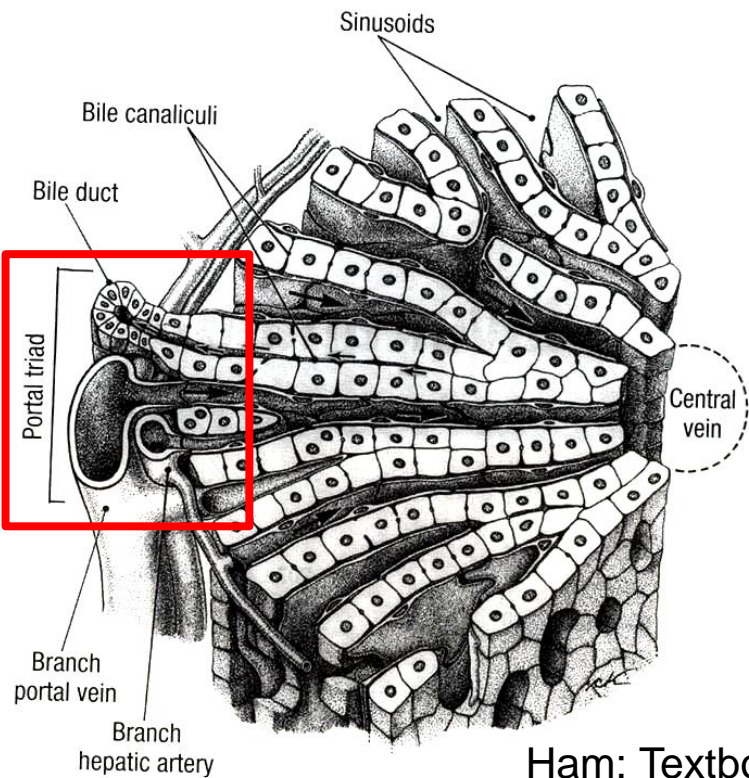


PORTÁLNÍ TRIÁDA

Kontakt tří-čtyř sousedících lalůčku

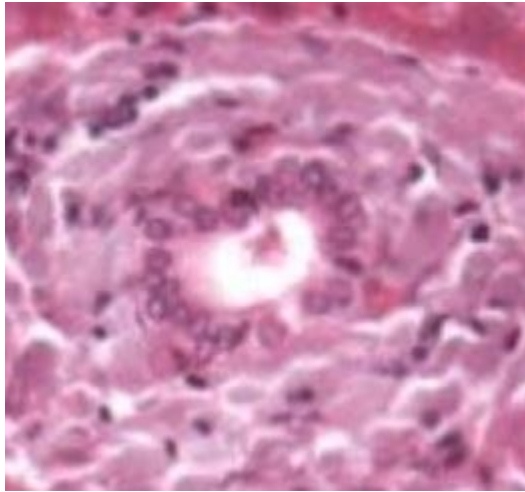
- **Interlobulární arterie** (*a. interlobularis*)
- **Interlobulární véna** (*v. interlobularis*)
- **Interlobulární žlučovod** (*d. bilifer interlobularis*)
- Lymfatické cévy
- Inervace – *nervus vagus*

Řídké intersticiální vazivo

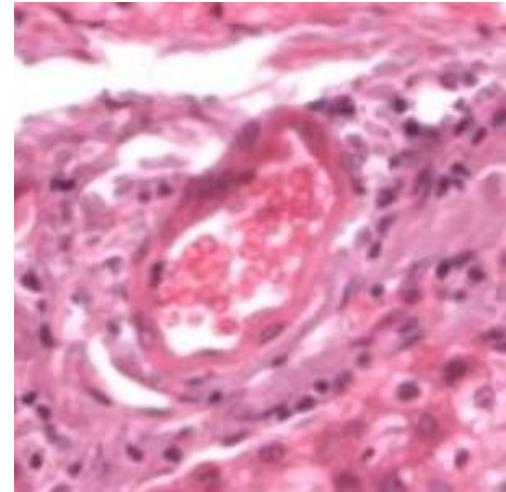


PORTÁLNÍ TRIÁDA

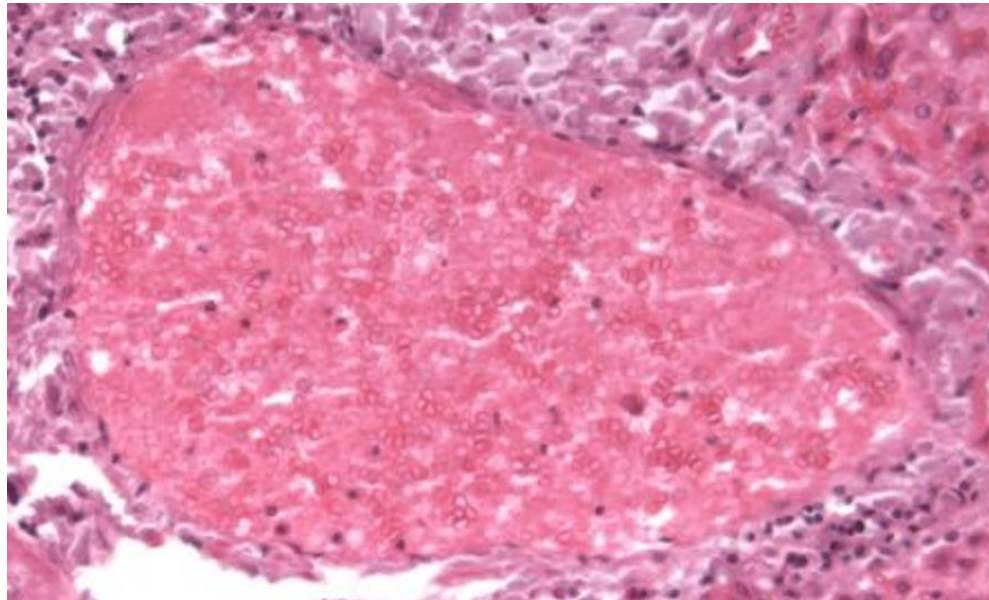
Interlobulární žlučovod



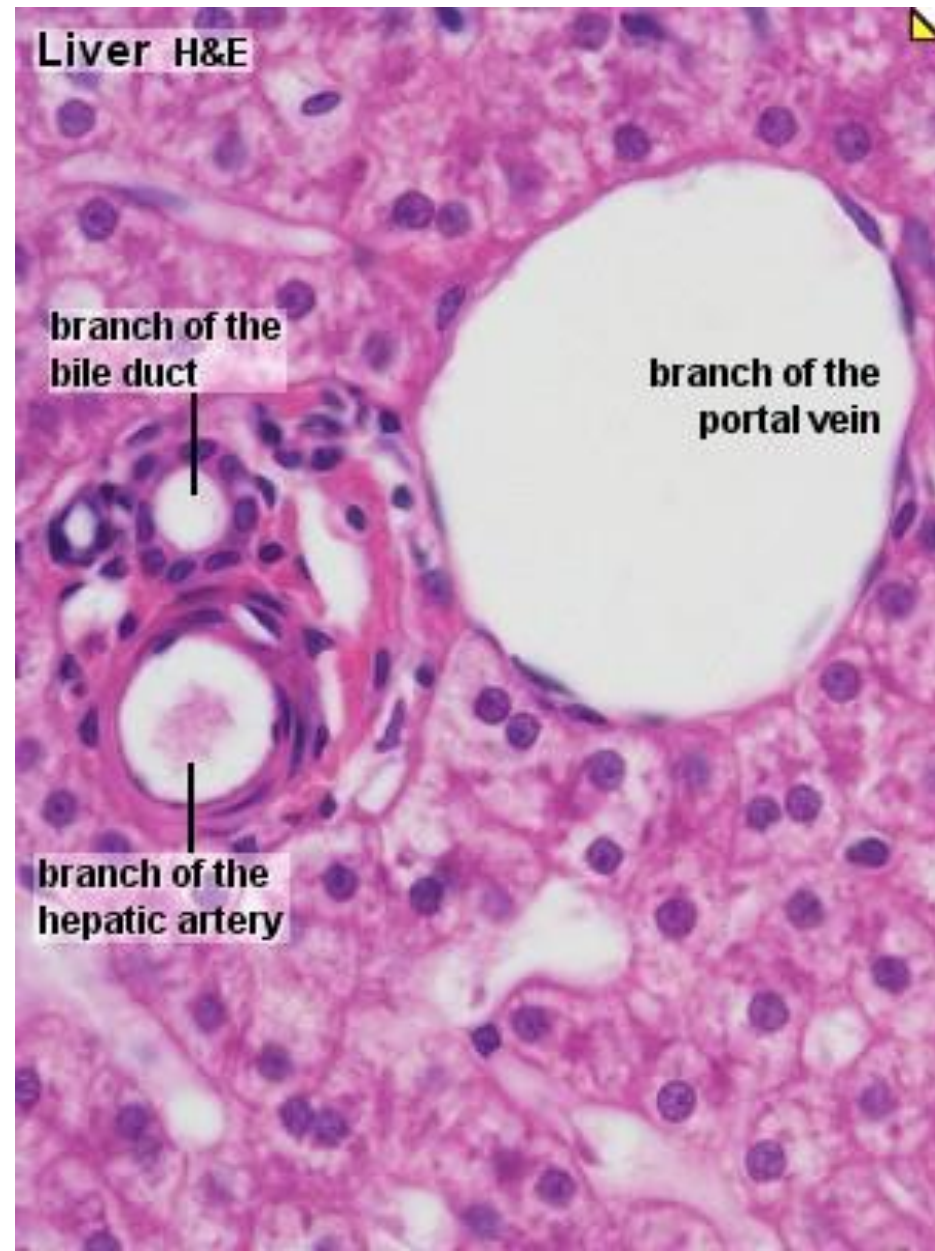
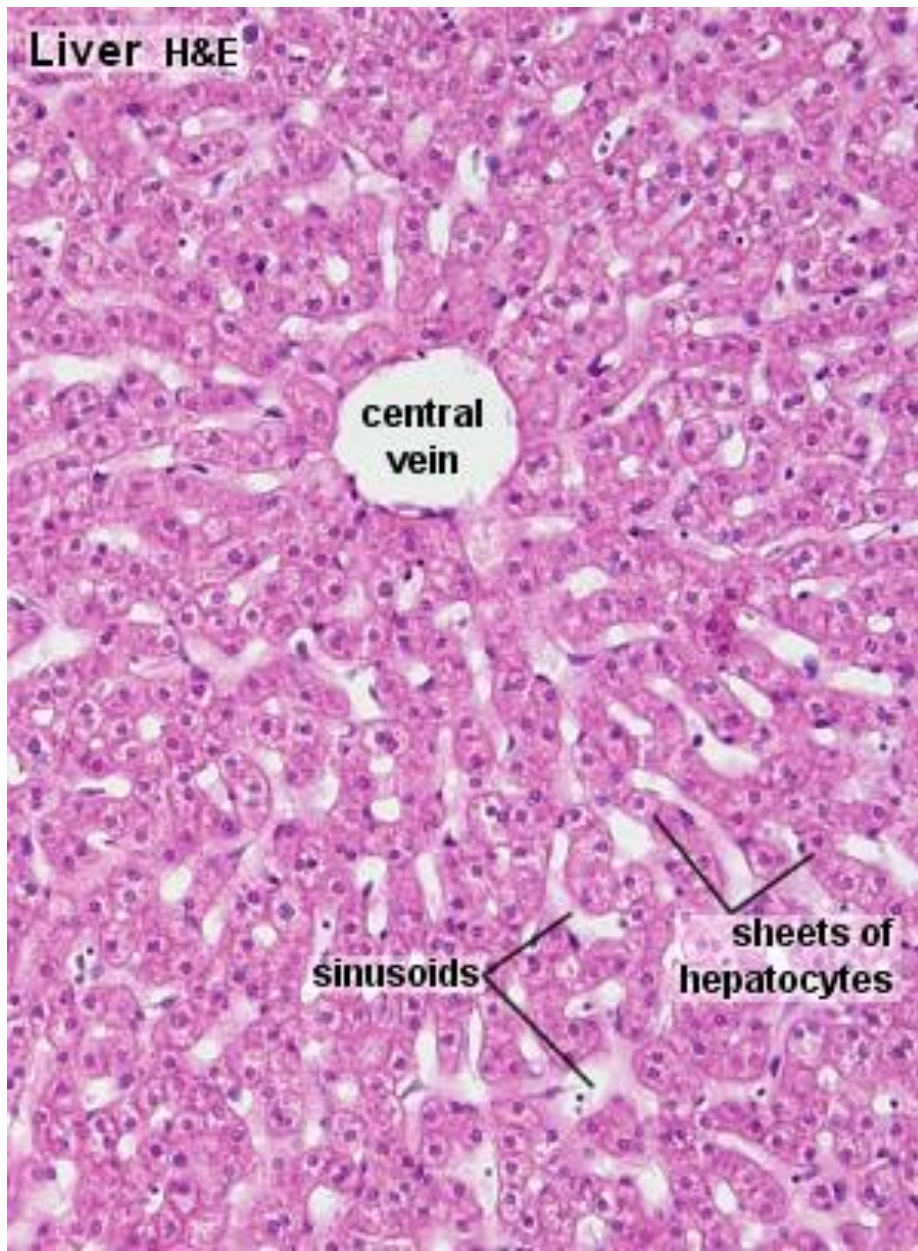
Interlobulární arterie



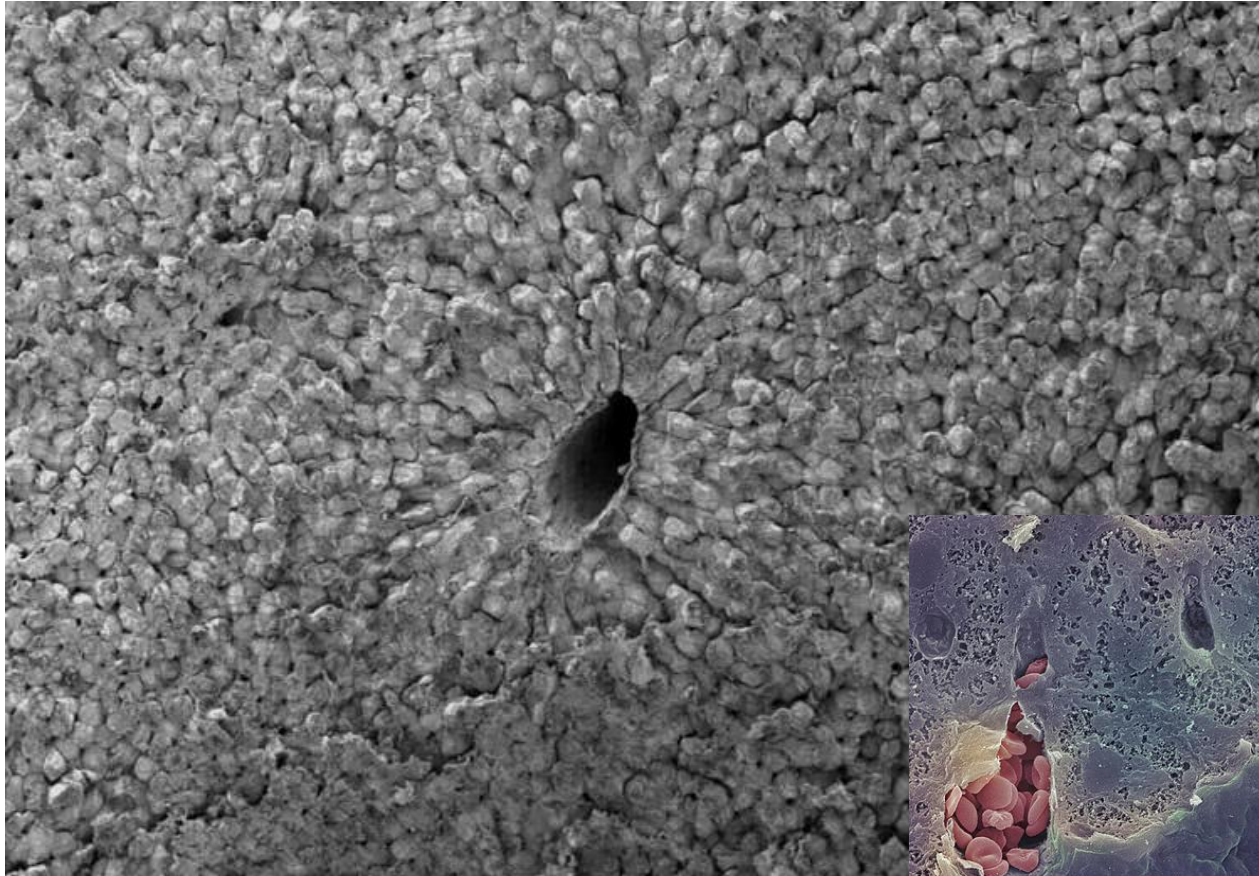
Interlobulární vena



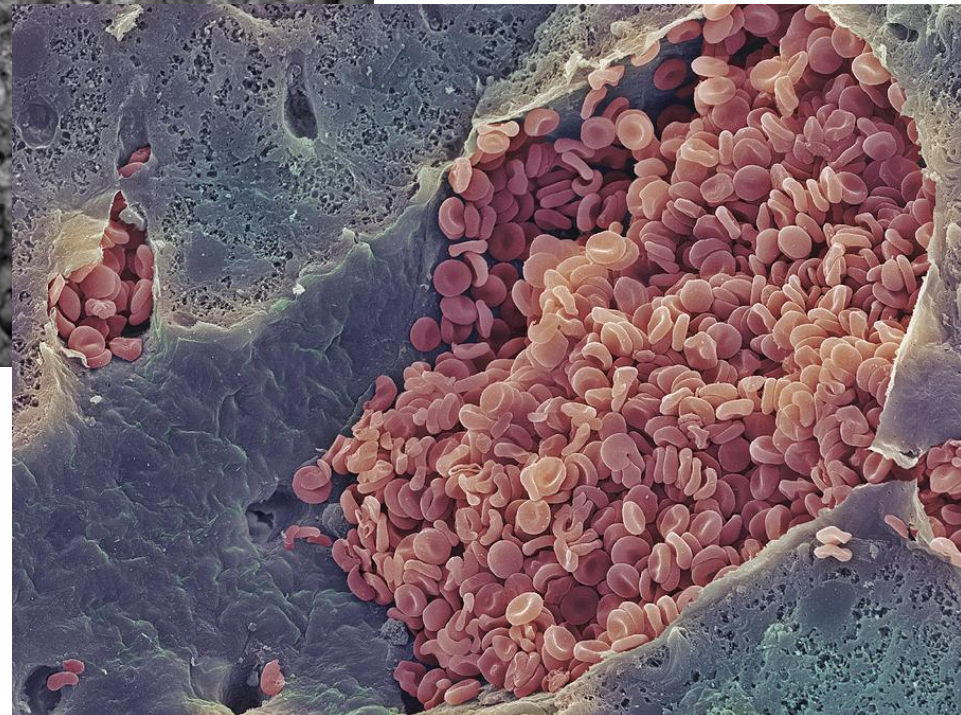
CENTRÁLNÍ VÉNA VS PORTÁLNÍ TRIÁDA



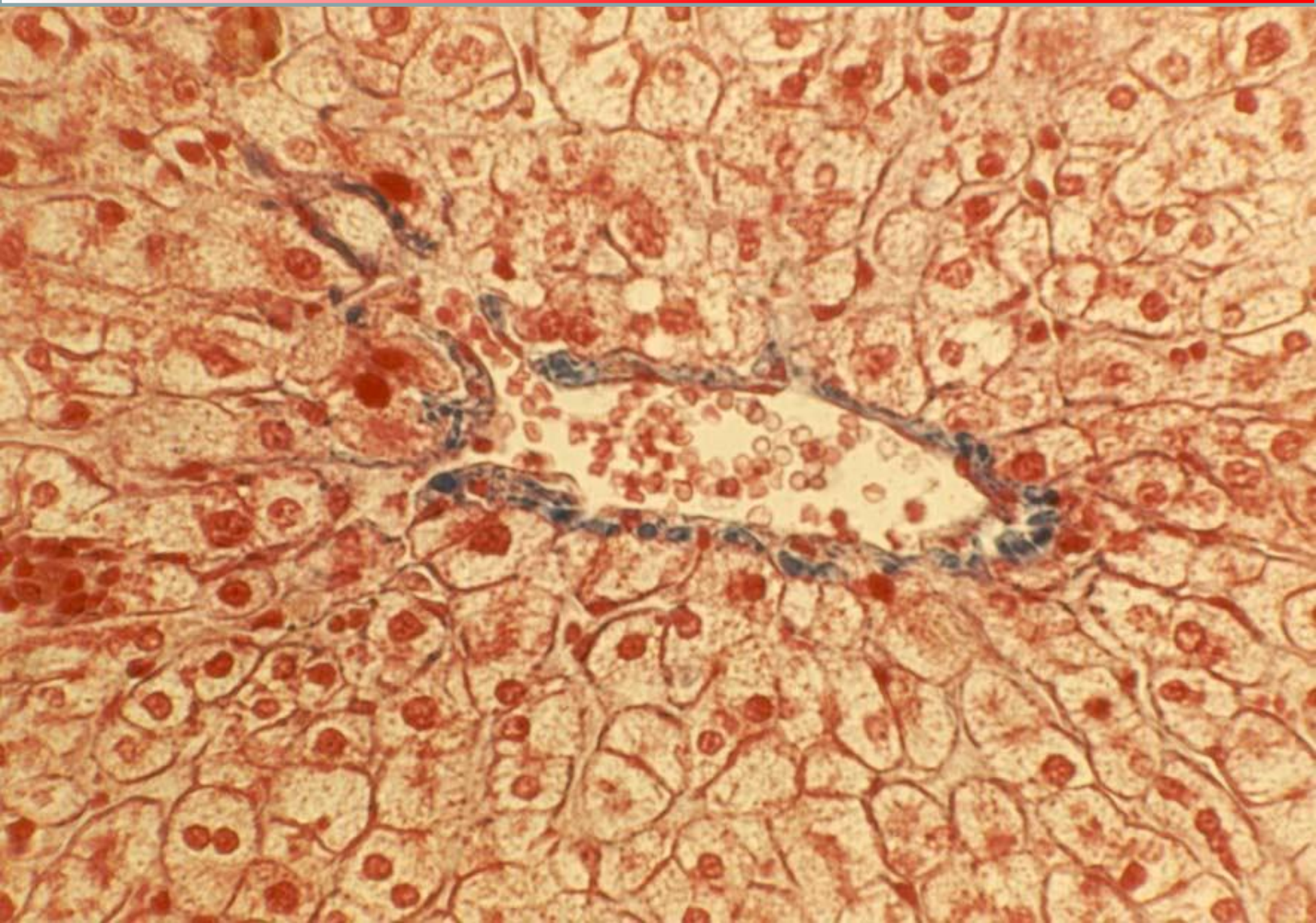
CENTRÁLNÍ VÉNA (VENA CENTRALIS)



- tenkostěnná vena
- kolagenní vlákna
- minimum svalových buněk



CENTRÁLNÍ VÉNA (VENA CENTRALIS)

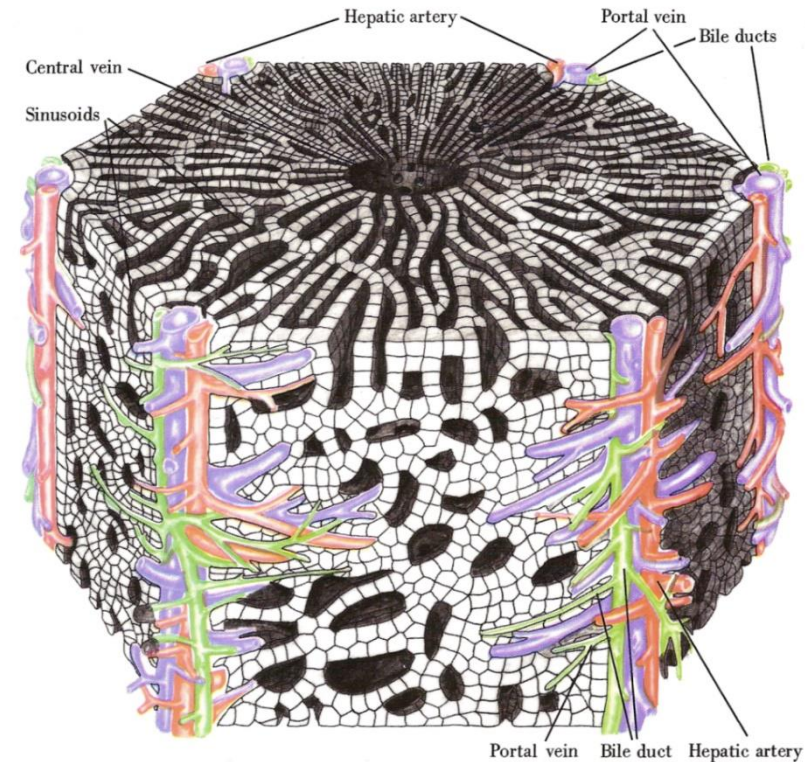


CENTRÁLNÍ VÉNA (VENA CENTRALIS)

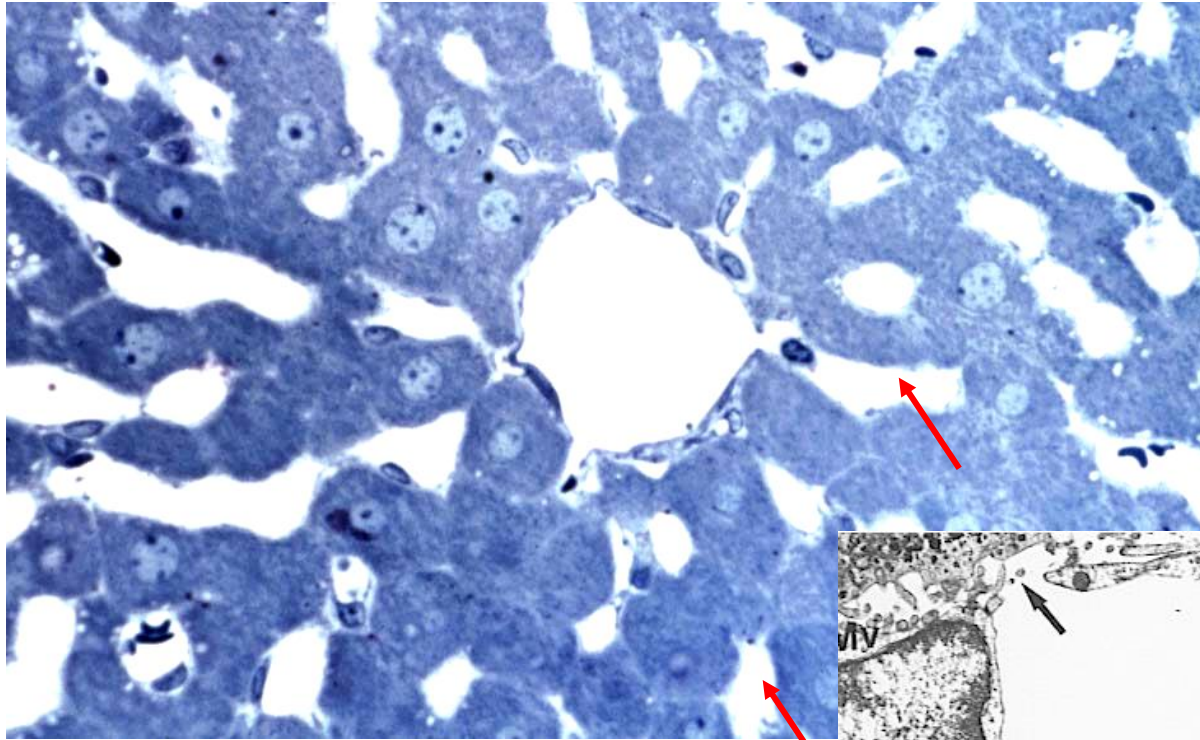


Sinusoidy

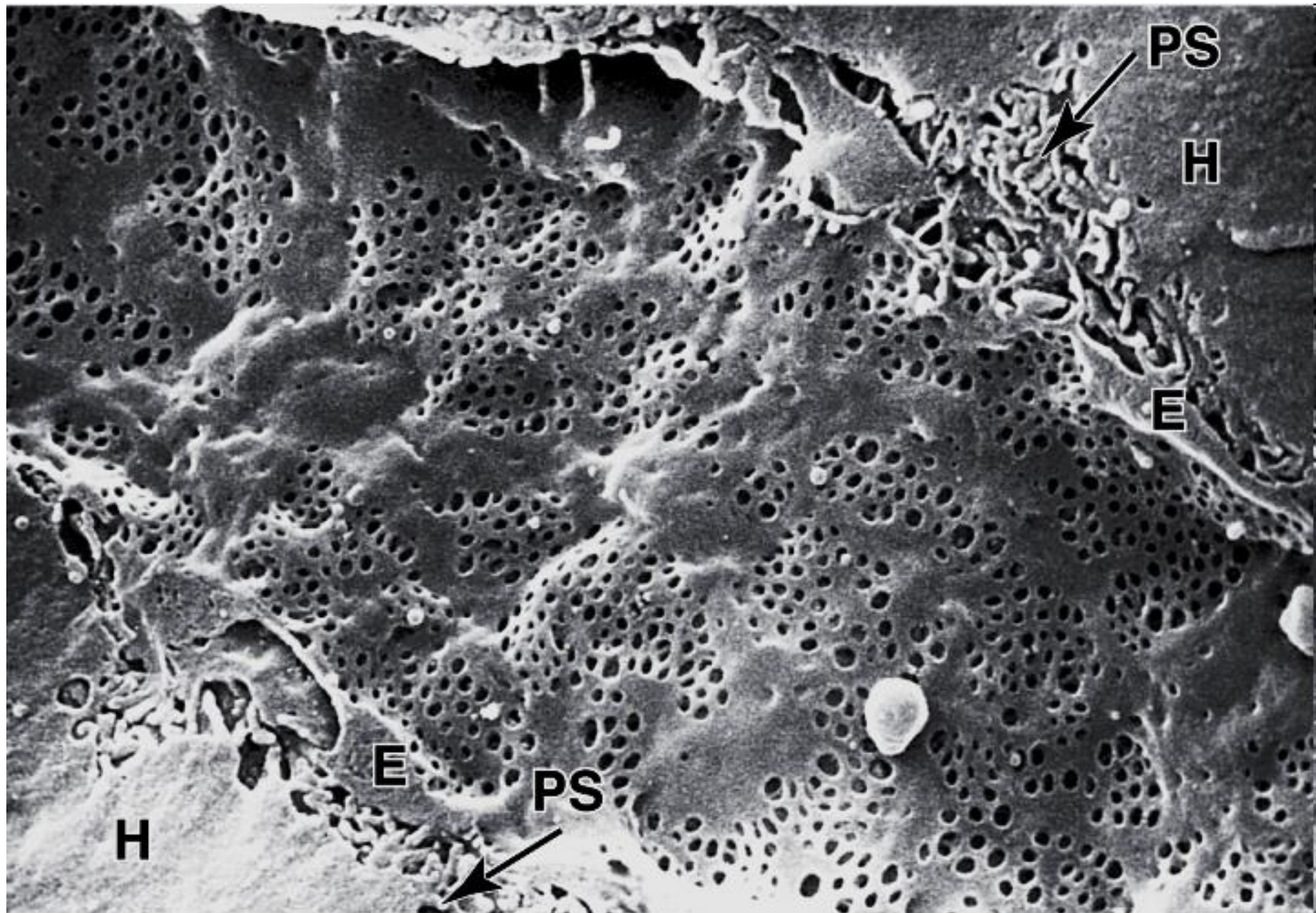
- 9-15 μ m
- Anastomozující síť plochých endoteliálních buněk
- Bez bazální membrány – minimální difuzní bariéra
- Fenestrace – 50-100nm, chybí diafragma
 - Insulin, farmaka, lipoproteiny, ...
- Intercelulární prostor
- Kupfferovy buňky (makrofágy)
- Perisinusoidální (Dissého) prostor
- Retikulární vlákna
- Perisinusoidální Itovy buňky



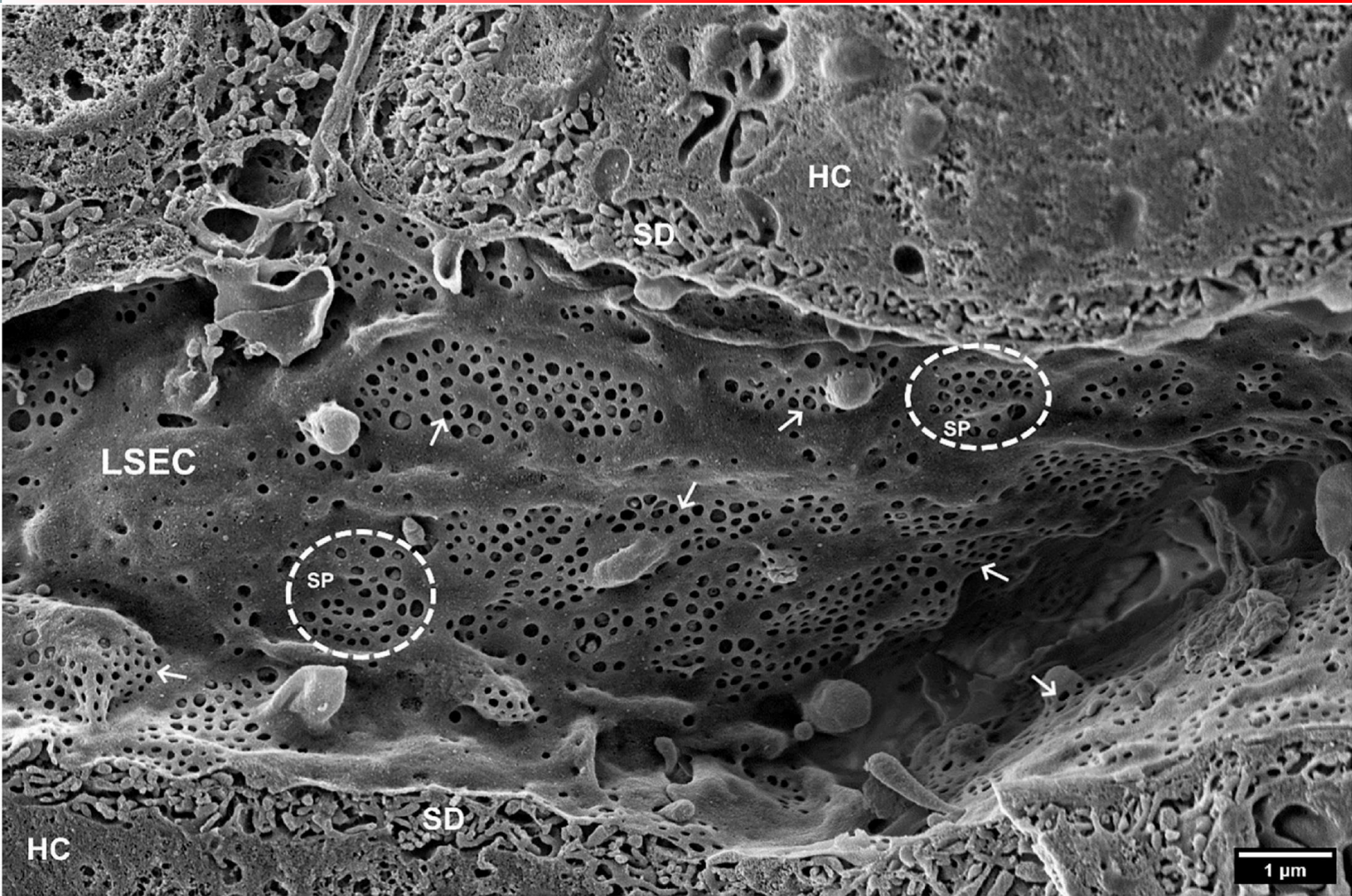
JATERNÍ SINUSOIDY



JATERNÍ SINUSOIDY



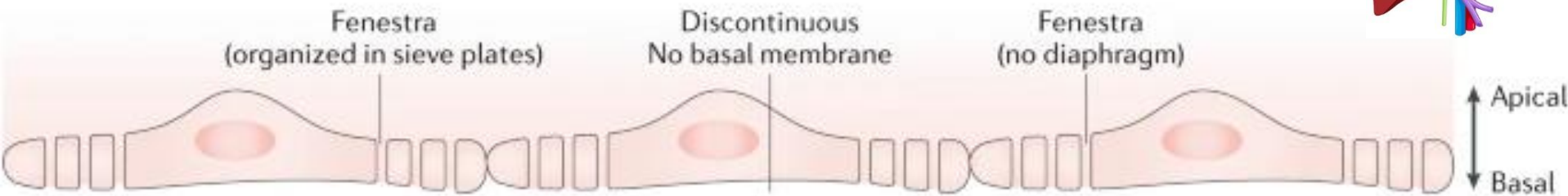
JATERNÍ SINUSOIDY



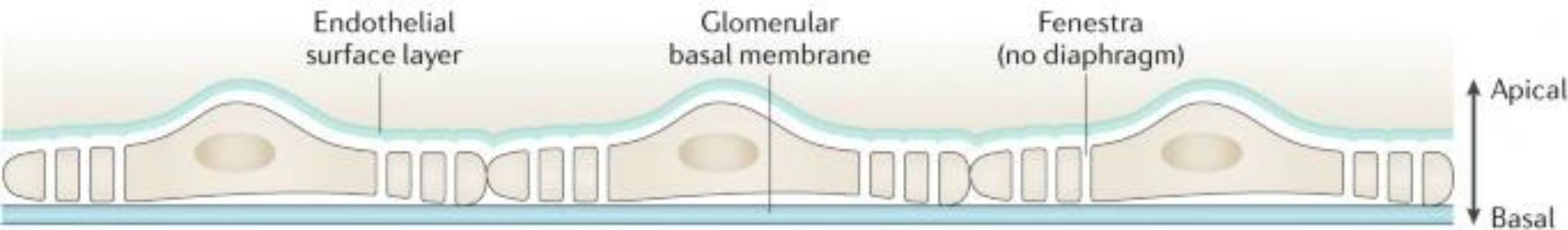
JATERNÍ SINUSOIDY

Fenestrace nejsou jen „díry v endotelu“

Fenestrated liver sinusoidal endothelial cells

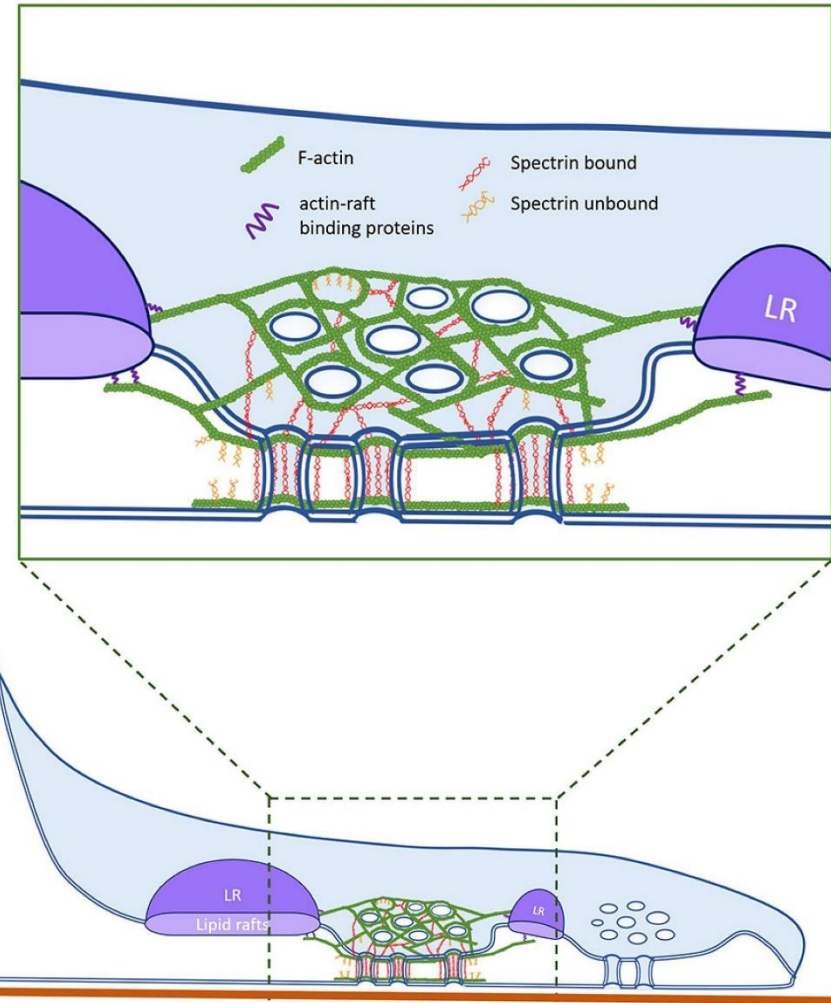
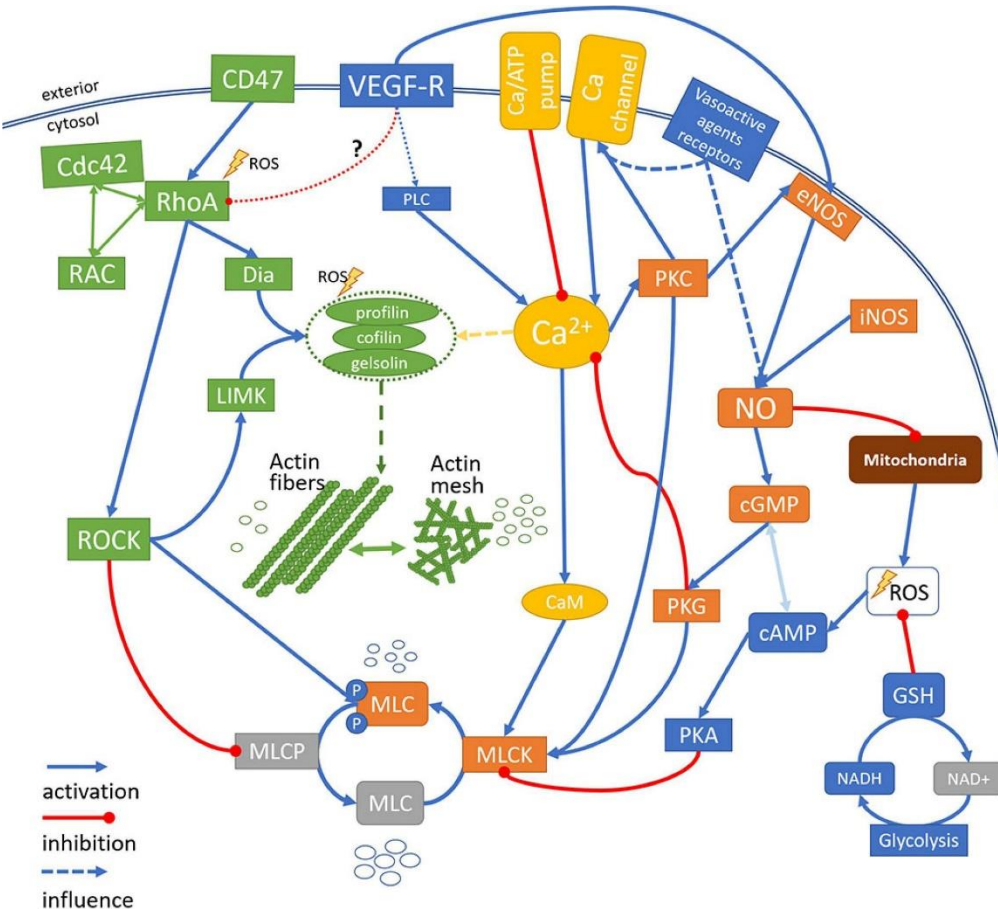


Fenestrated glomerular endothelial cells



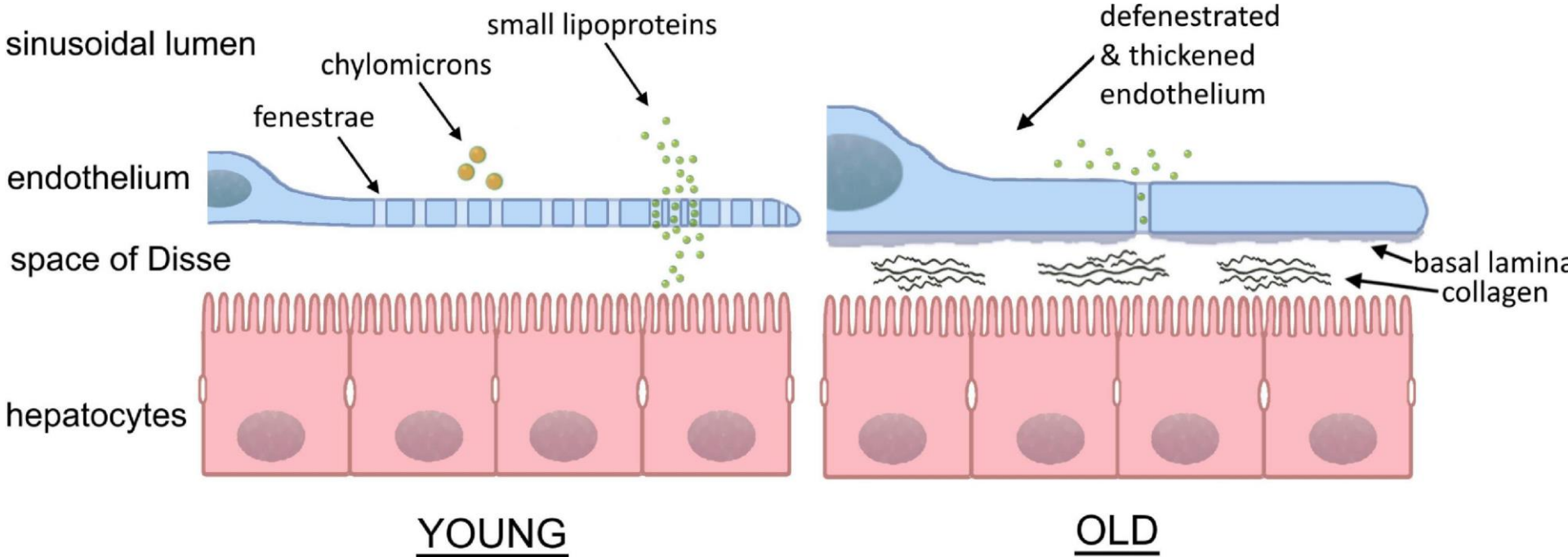
JATERNÍ SINUSOIDY

Fenestrace jsou složité dynamické membránové struktury



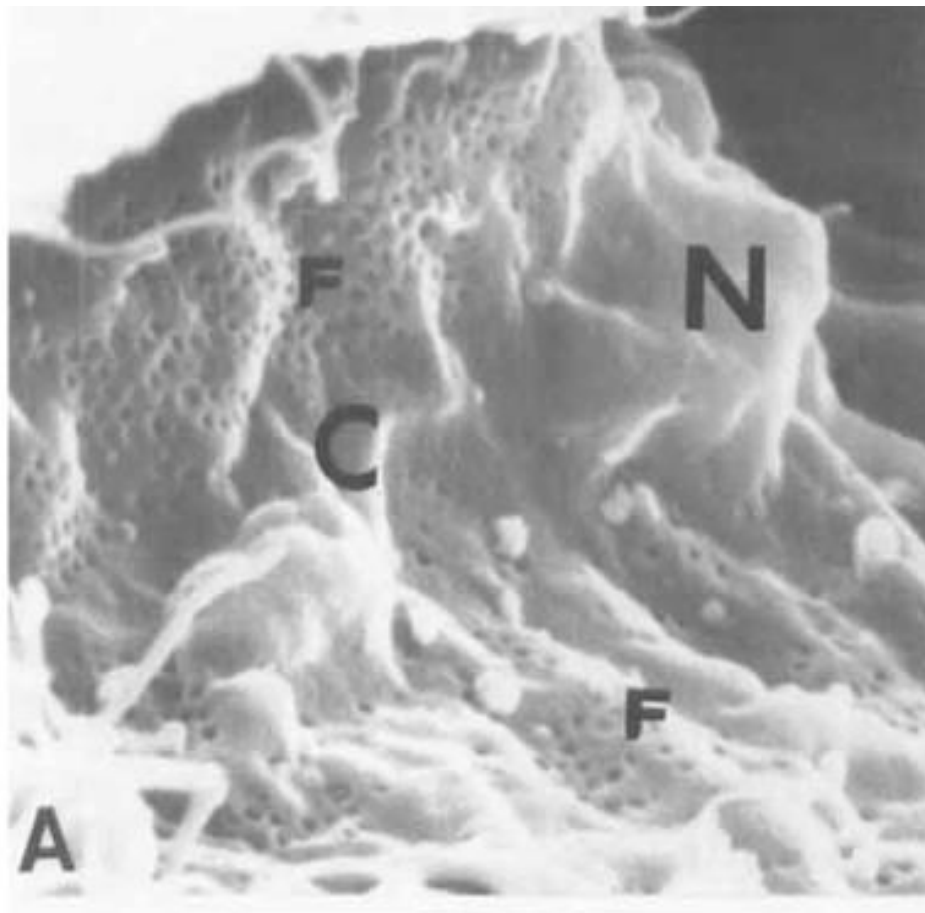
JATERNÍ SINUSOIDY

Struktura fenestrací se mění během stárnutí

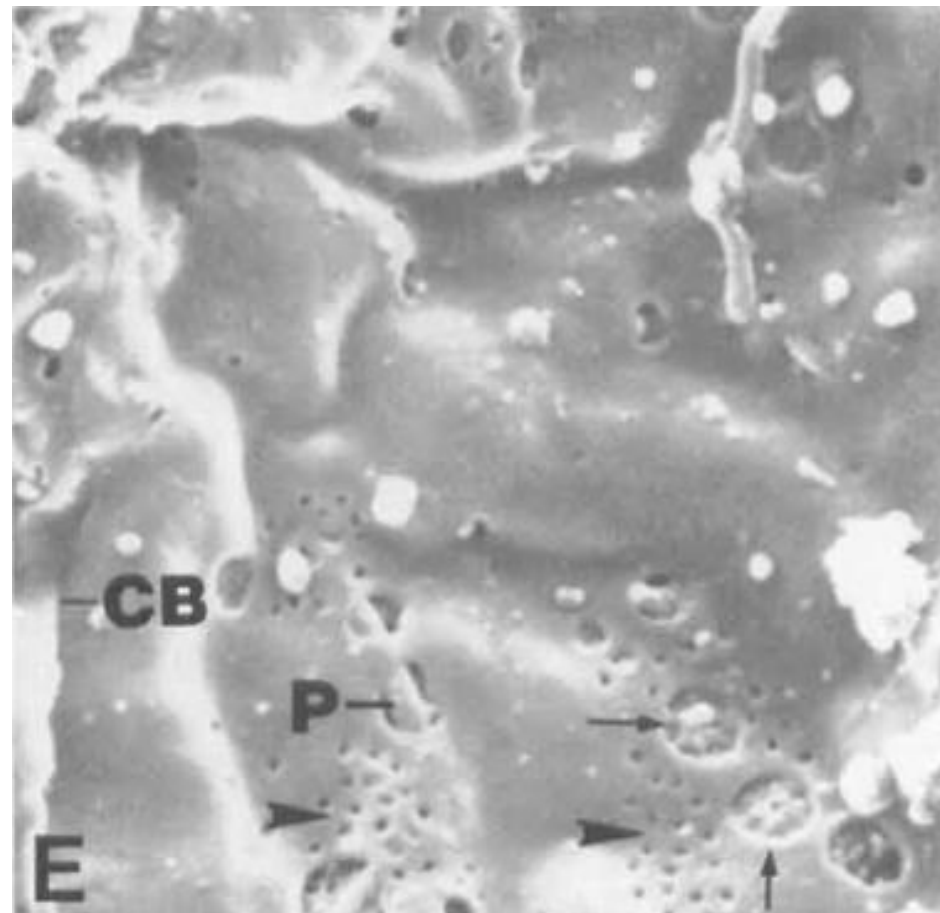


JATERNÍ SINUSOIDY

Struktura fenestrací se mění i po poškození



Normální



Alkohol

HEPATOCTYTY

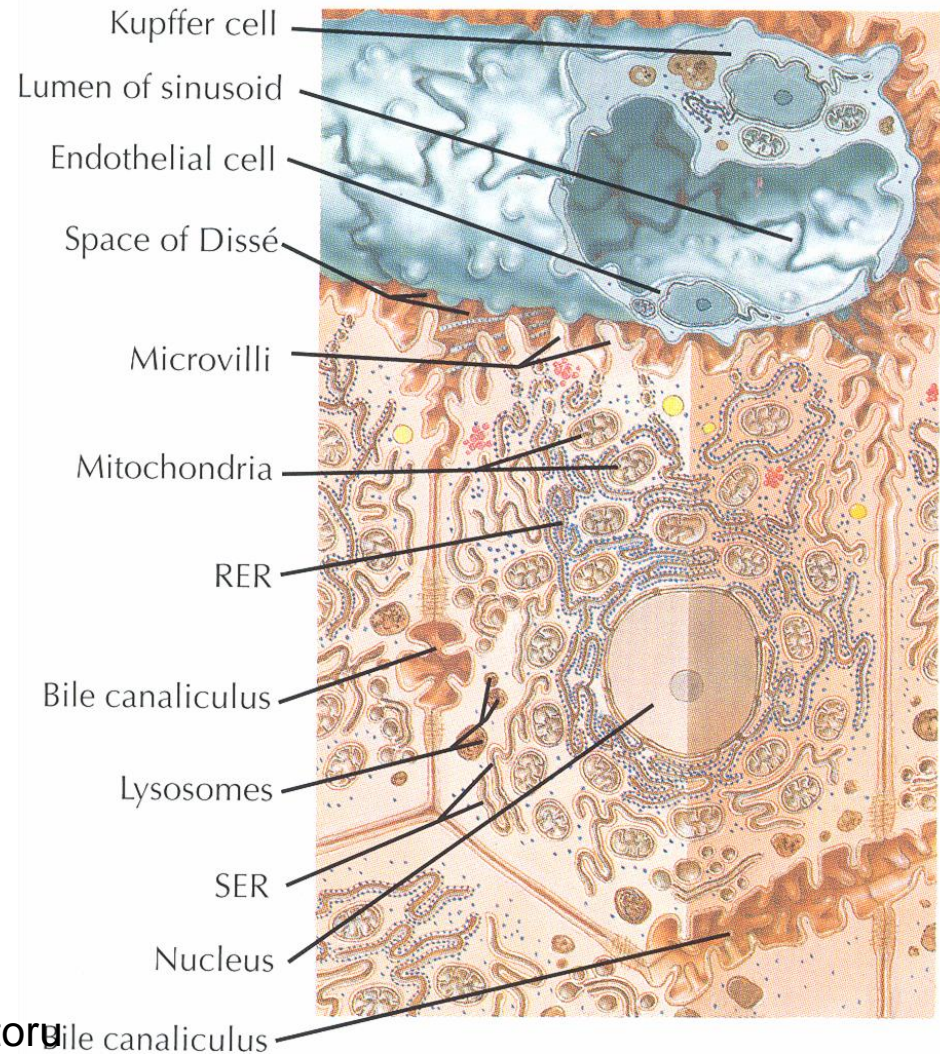
- Polygonální buňky jaterního parenchymu
- 20x30μm
- Nepravidelné trámce mezi sinusoidy
- Obvykle jedno centrálně umístěné jádro, ale dvou- a vícejaderné buňky jsou časté (20%)
- Jadérka
- Lyzosomy
- Glykogen
- Společný vývojový původ s cholangiocyty

Je to epitel

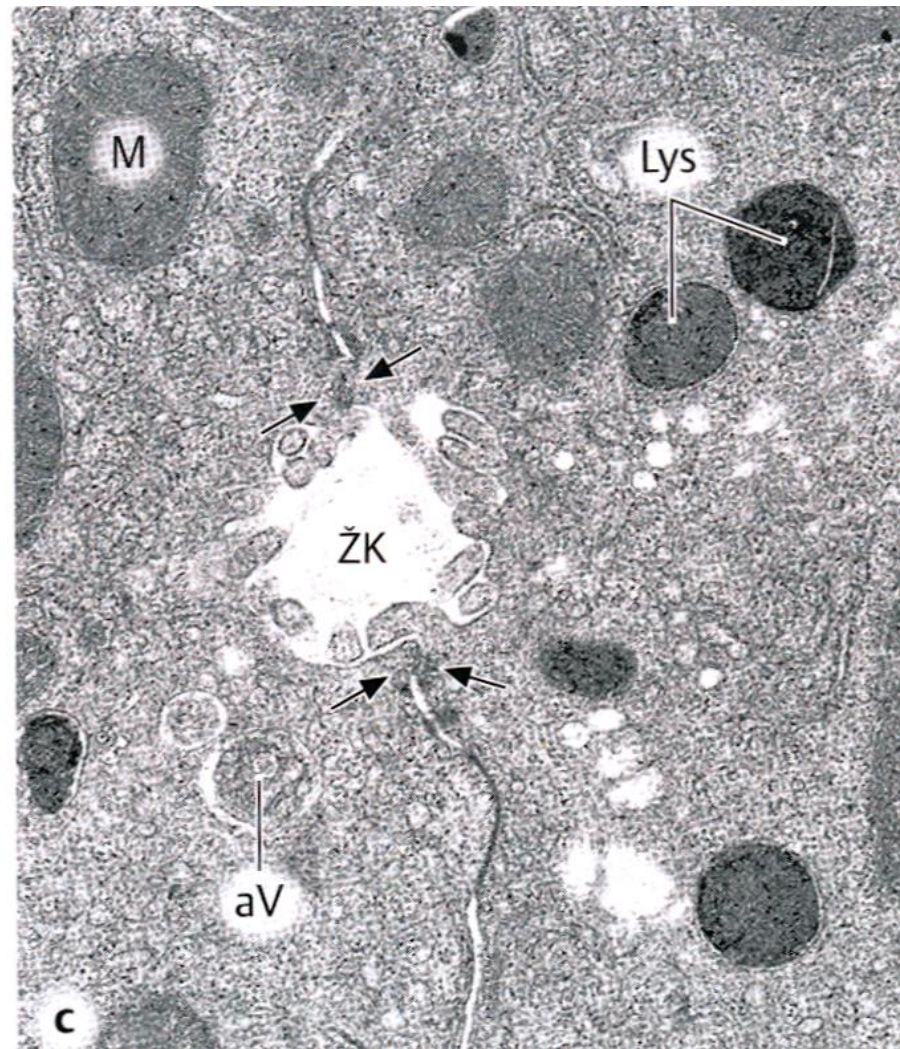
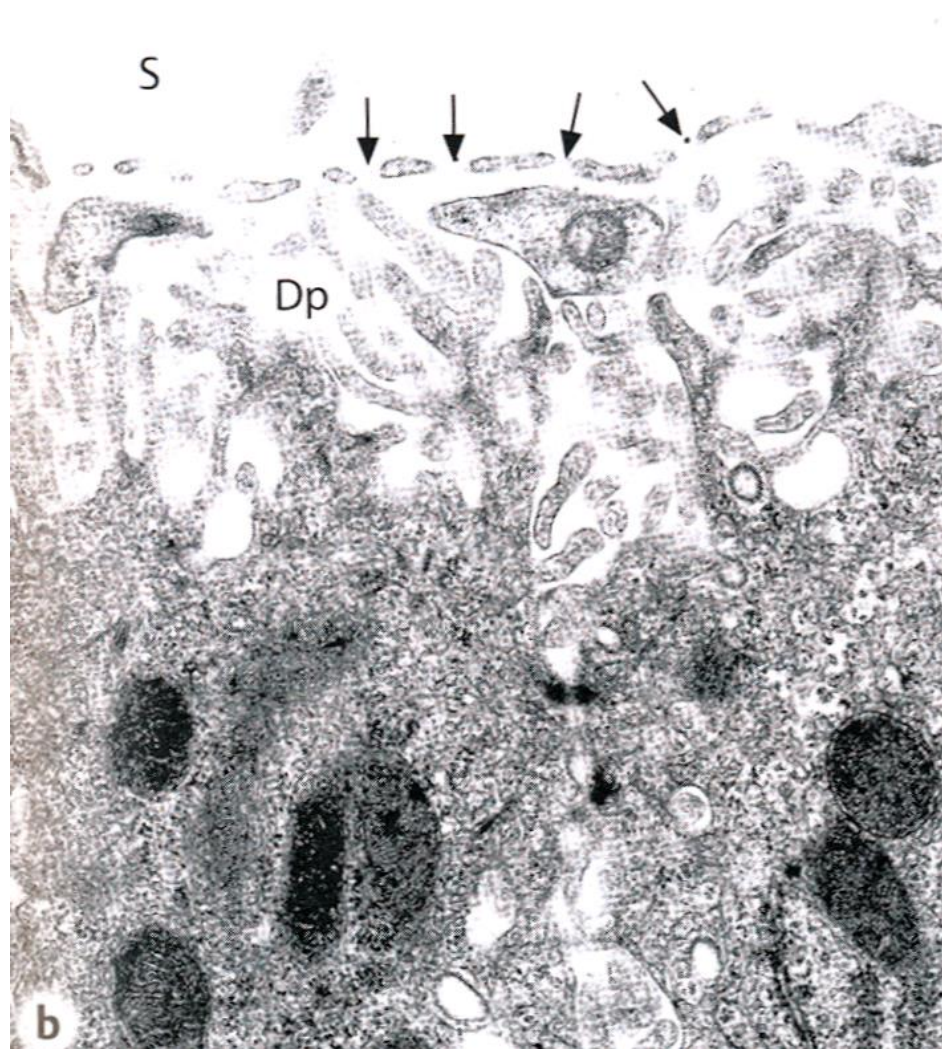
Funkční povrchy:

- **Žlučový pól** - sekreční – membrány sousedících hepatocytů tvořící žlučový kanálek
- **Krevní pól** - absorpční - sinusoidální – mikroklyky orientované do Disseho prostoru

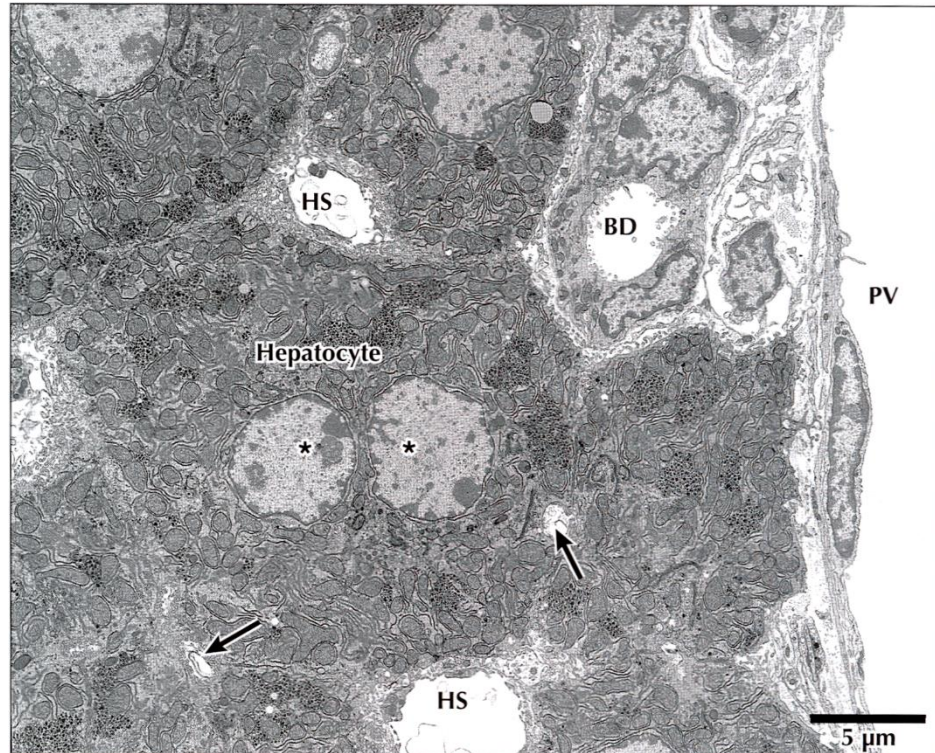
Membrány se spojovacími komplexy



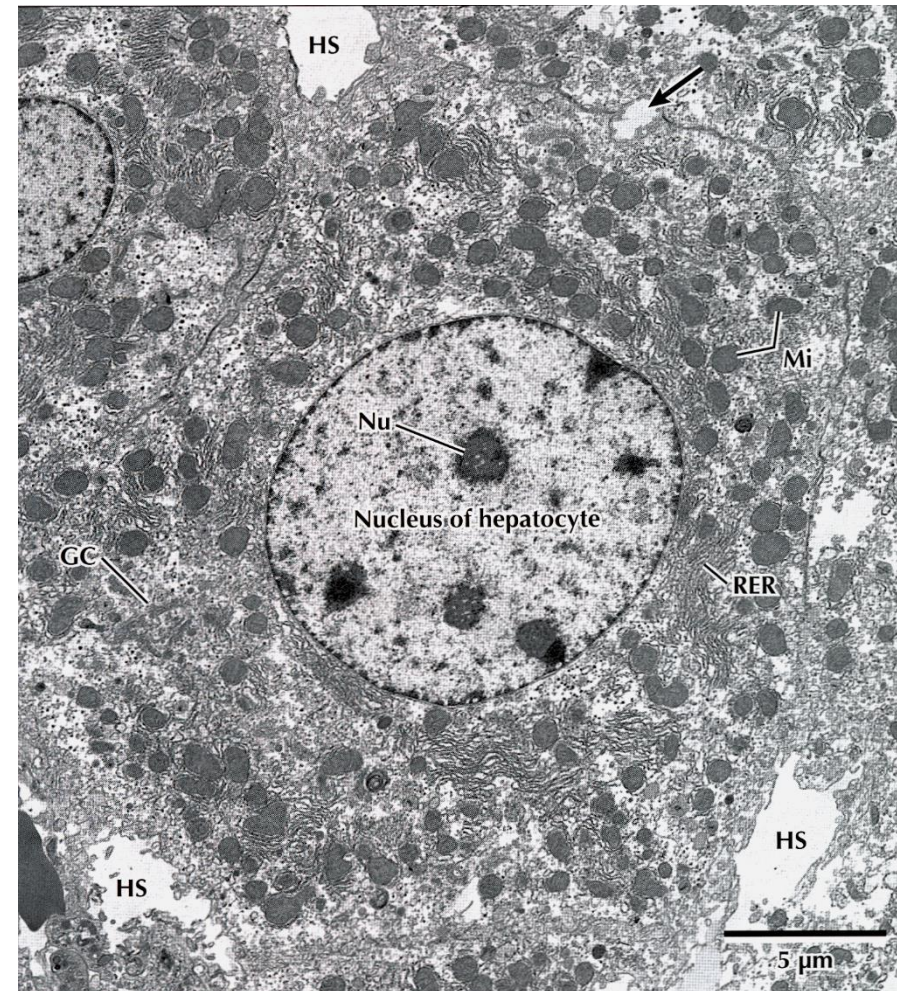
FUNKČNÍ DOMÉNY HEPATOCYTU



ULTRASTRUKTURA HEPATOCYTU

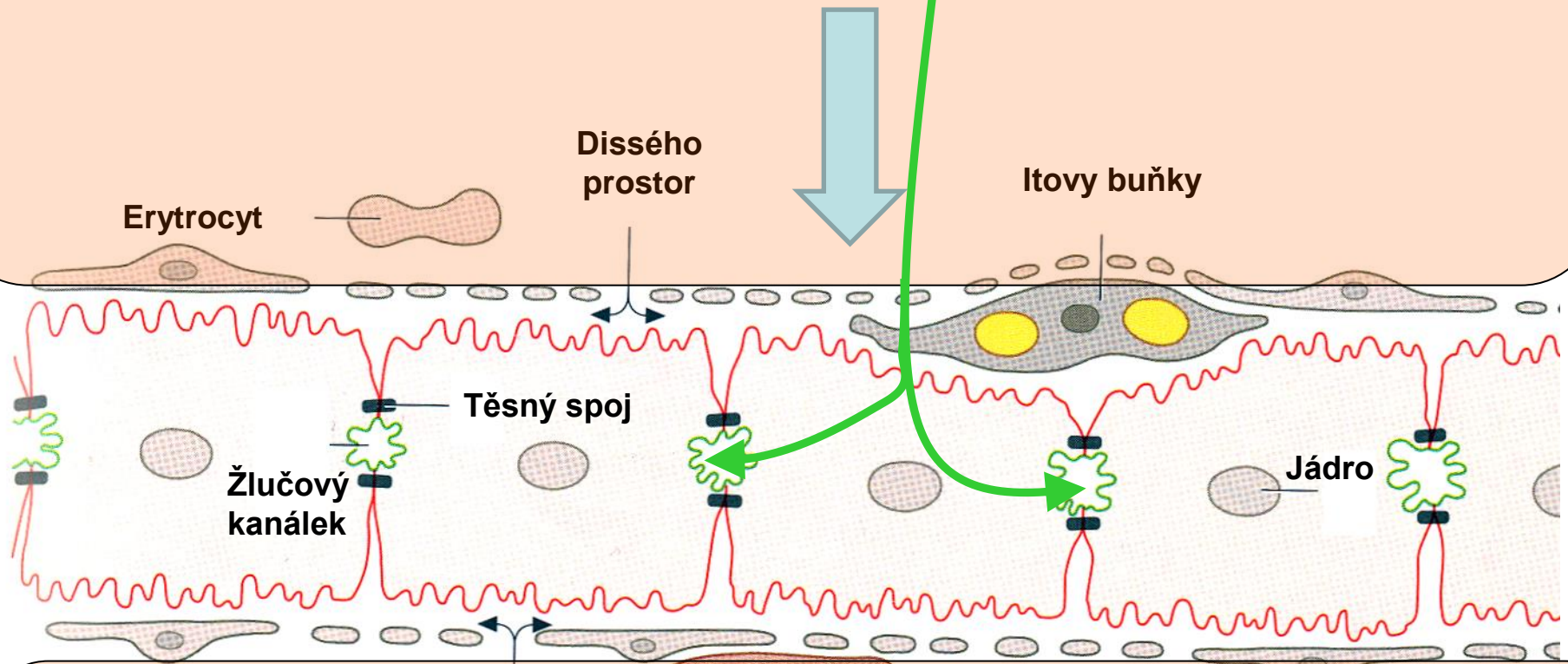


- Dlouhé mitochondrie s plochými nebo tubulárními kristami
- Zřetelné RER , SER a Golgi
- Glykogen, tukové kapénky, lysosomy, peroxisomy



FUNKČNÍ VZTAHY HEPATOCYTŮ

Z krevní plazmy:
Glukóza, aminokyseliny, žlučové kyseliny

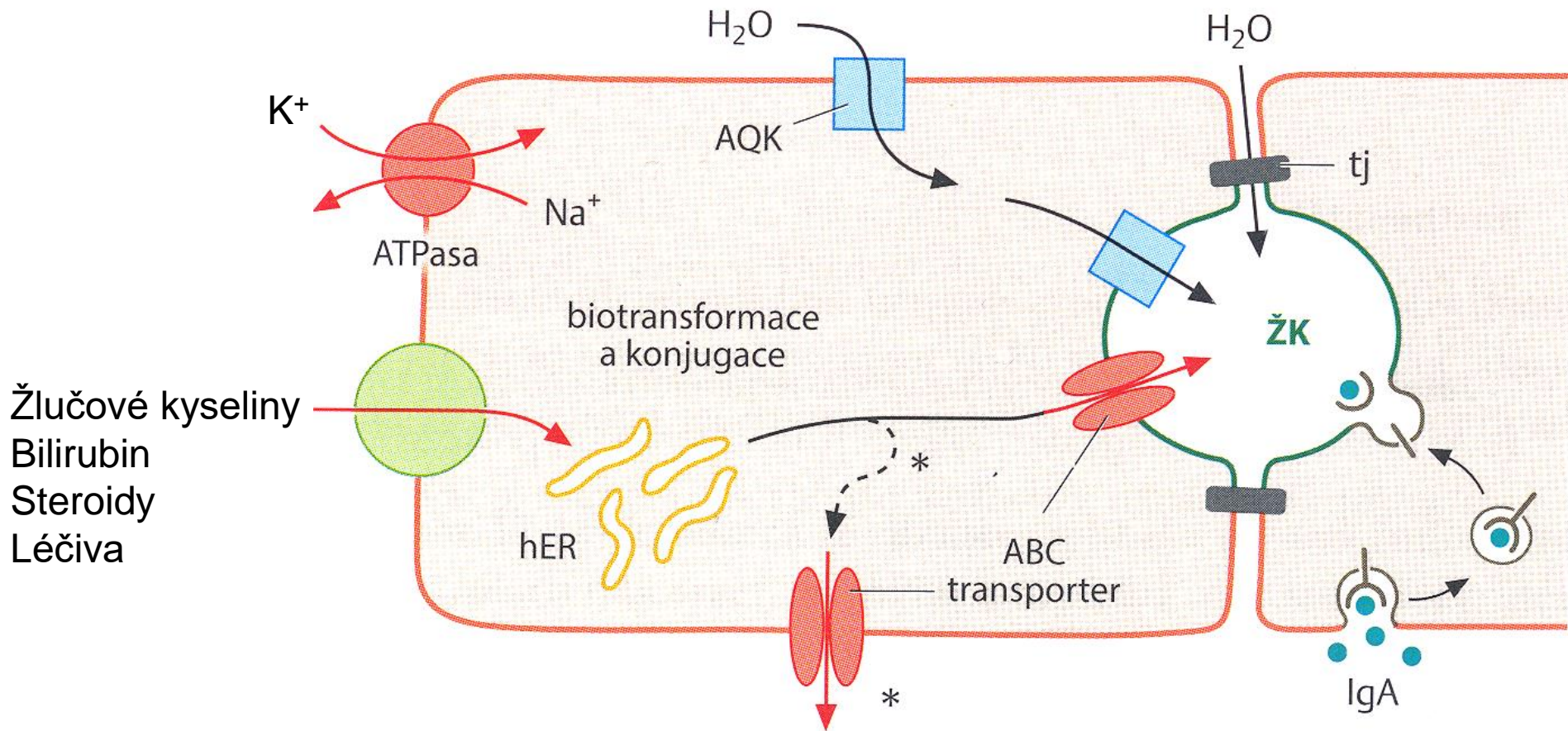


Disseho prostor
Kupferovy buňky



Krevní proteiny (sérový albumin, fibrinogen, protrombin, komplement, transferin, atd.)

FUNKČNÍ VZTAHY HEPATOCYTŮ

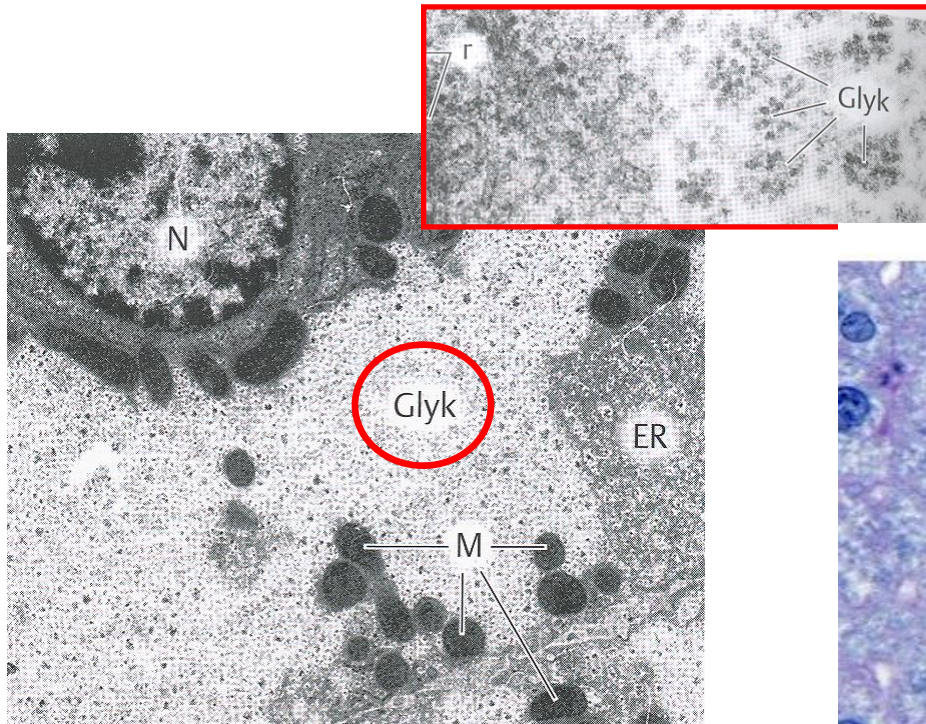


Poruchy sekrece žluči - cholestasa

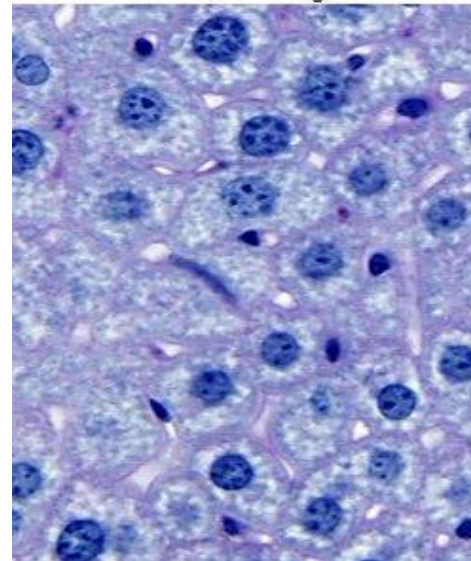
METABOLICKÁ AKTIVITA HEPATOCYTŮ

Syntéza a metabolismus látek krevní plazmy

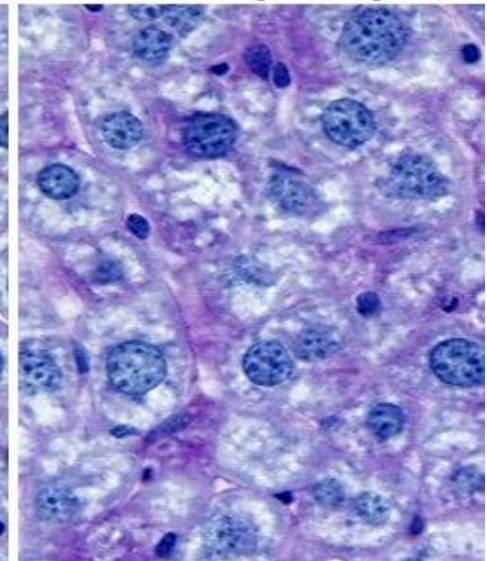
- **Proteosyntéza** – R ER + Golgi (plasmatické proteiny – albuminy, prothrombin, fibrinogen)
- **Metabolismus tuků** – S ER, peroxisomy (lipidová konverze mastných kyselin a glukózy, syntéza lipoproteinů)
- **Metabolismus glukózy a sacharidů** - syntéza glykogenu, glykogenolýza a glukoneogeneze (insulin / glukagon)



Fasted overnight



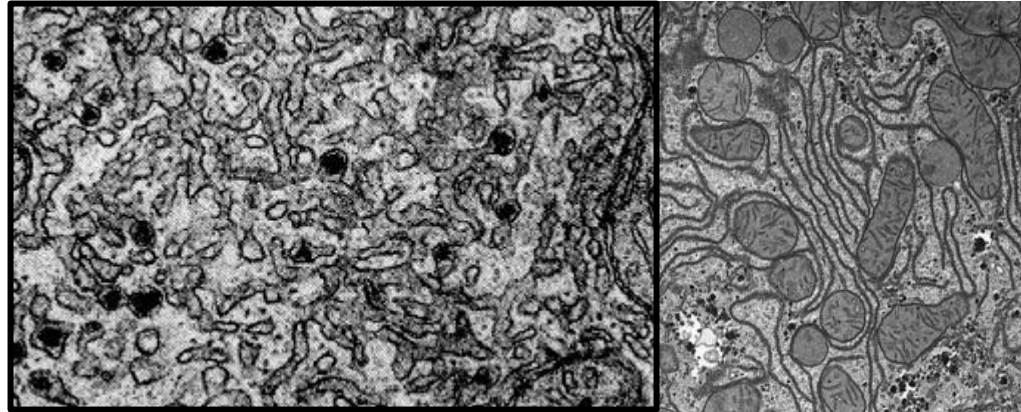
Two hours post-feeding



METABOLICKÁ AKTIVITA HEPATOCYTŮ

Detoxifikace

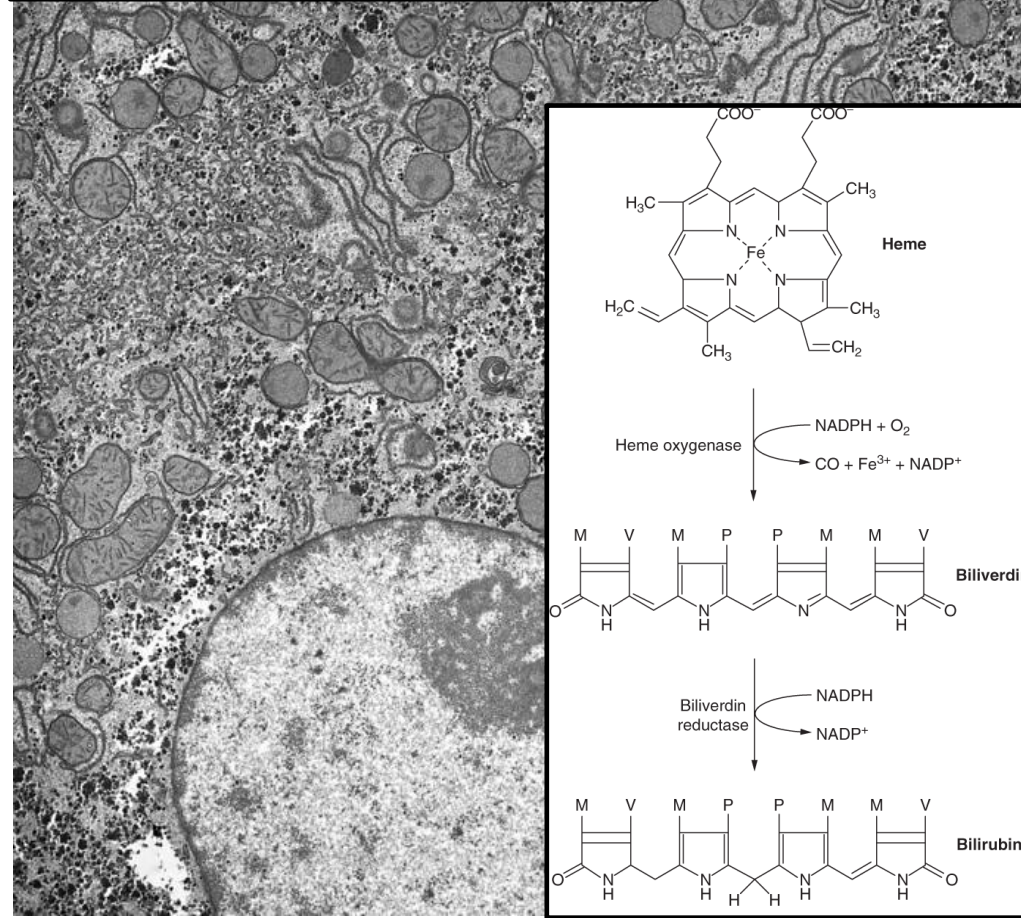
- sER (steroidy, barbituráty, polyaromatické látky rozpustné v tucích atd., endo- a exotoxiny)
- Lysozomy (autofagie, degradace endocytovaných molekul)
- Peroxisomy



Metabolismus a deponování vitamínů a stopových prvků

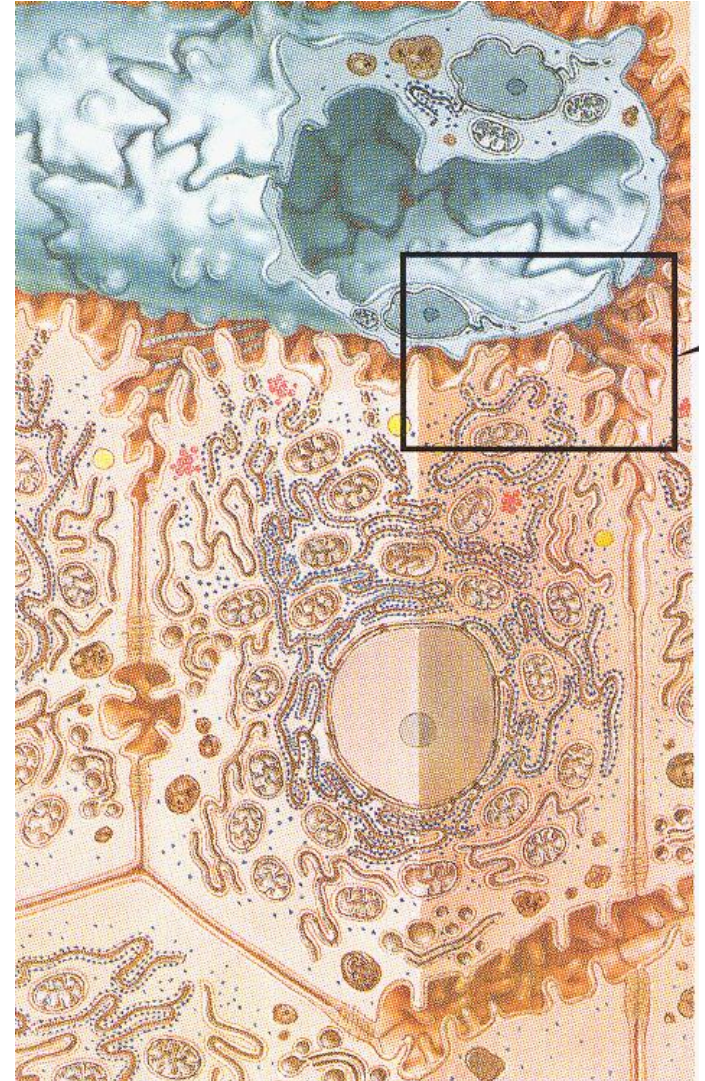
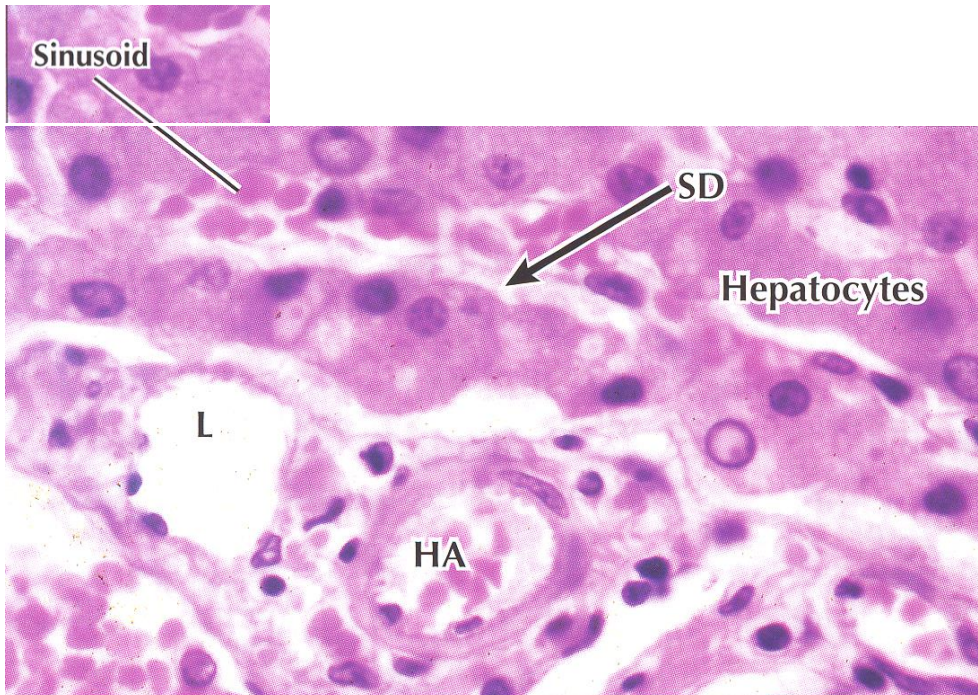
Produkce žluči

- Recyklace žlučových kyselin (90%)
- 10% syntéza de novo
- konjugace nerozpustného (toxického) bilirubinu a glukuronové kyseliny na rozpustný (netoxický) komplex bilirubin-glukuronid
- sER
- hyperbilirubinemie (nekonjugovaný/konjugovaný bilirubin)



DISSEHO PROSTOR

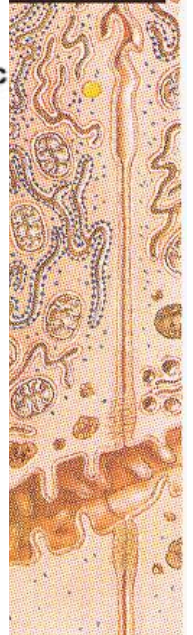
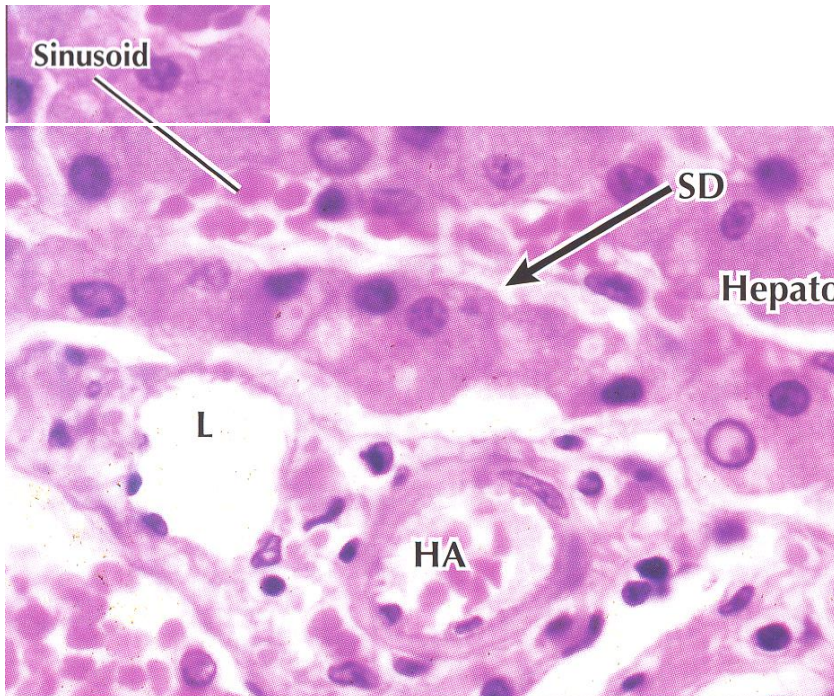
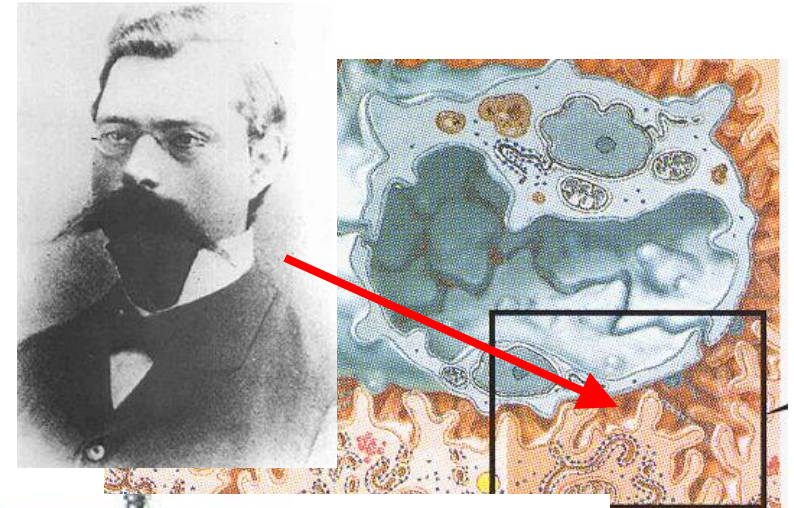
- Mezigibuněčný prostor mezi endoteliem sinusoid a hepatocyty
 - Spojení Dissého prostoru a lumen sinusoidů díky fenestrovaným endoteliálním buňkám
 - Hepatocyty v přímém kontaktu s krevní plazmou (mikroklky)
 - Itovy buňky



DISSEHO PROSTOR

Joseph Disse (1852-1912)

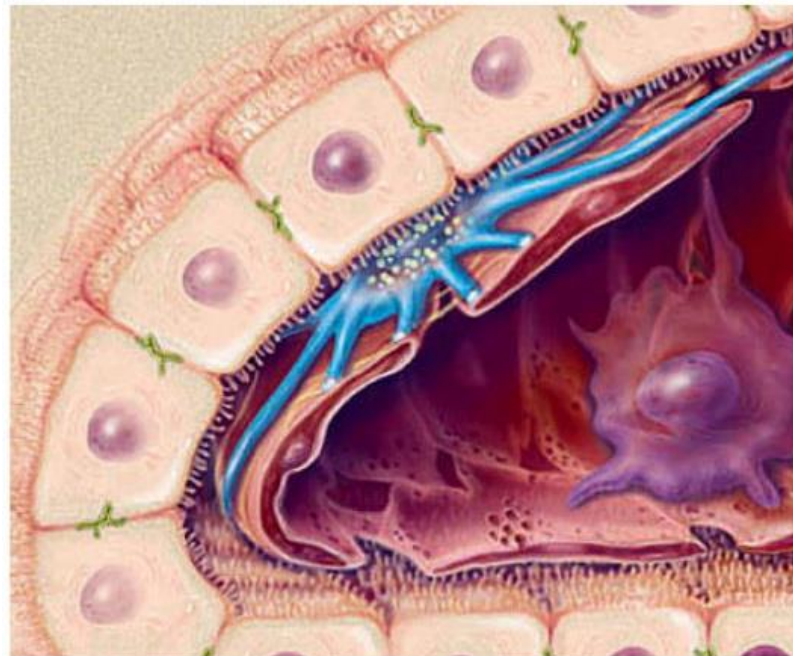
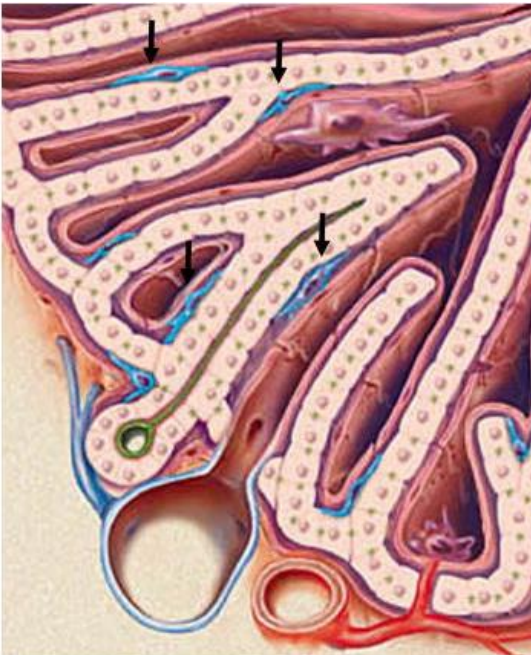
- Mezigibuněčný perisinusoidální prostor **mezi** endotelem sinusoid a hepatocyty
- Spojení Dissého prostoru a lumen sinusoidů díky fenestrovaným endoteliálním buňkám
- Hepatocyty v přímém kontaktu s krevní plazmou (mikroklky)
- Perisinusoidální **Itovy buňky**



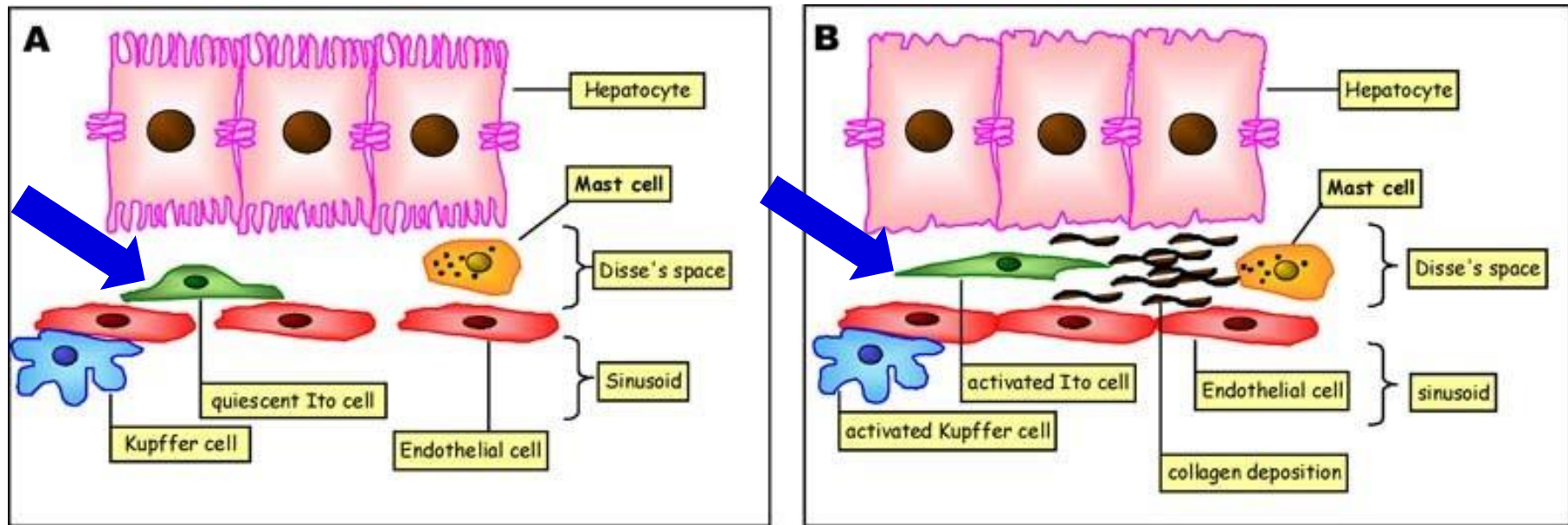
ITOVY BUŇKY

- Hvězdčovitě (stelátní, perisinusoidové) buňky
- Kupffer 1876
- Tukové kapénky (→ lipocyty)
- Deponují vitamin A
- Produkují jemné retikulární vazivo
- Antigen prezentující buňky (lipidové antigeny?)
- Pericyty, myofibroblasty?

Toshio Ito
1951



ITOVY BUŇKY



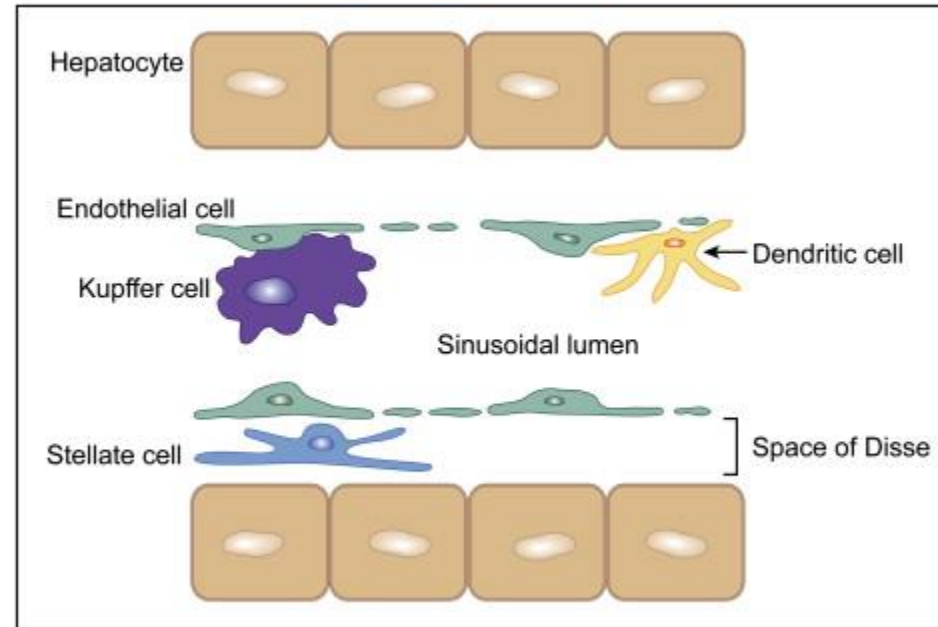
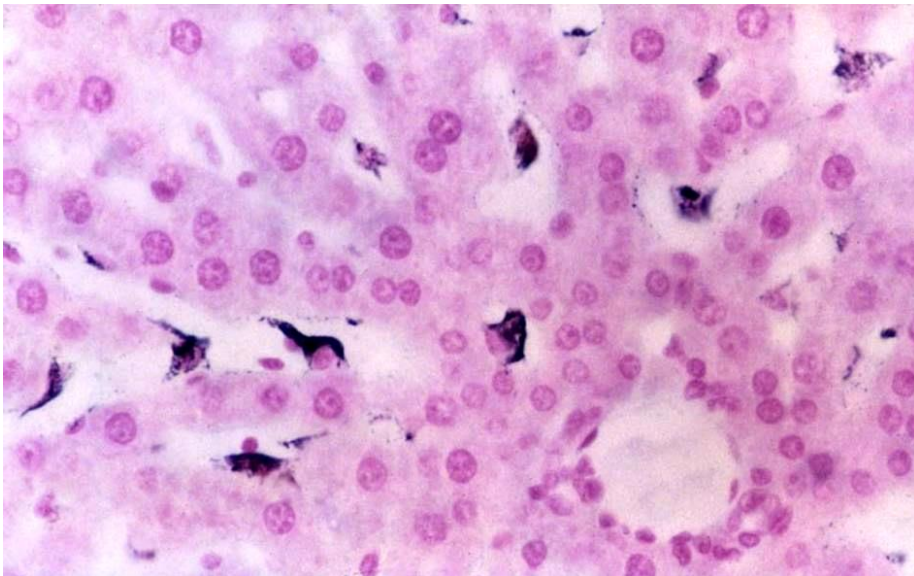
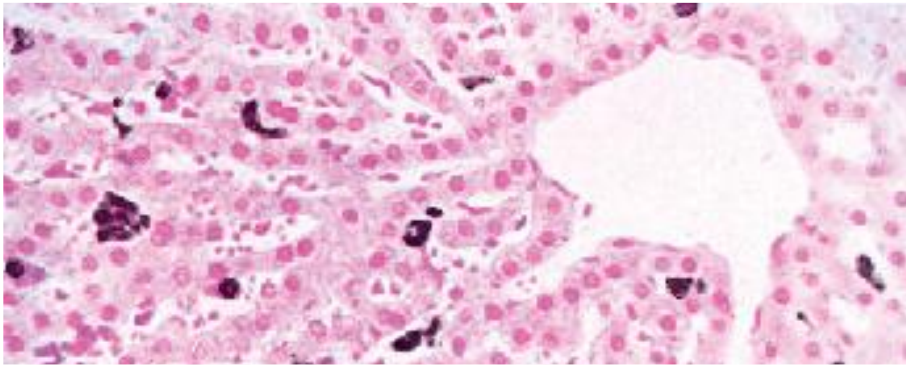
Asociace s patologiemi (fibrotická onemocnění, nádory)

KUPFFEROVY BUŇKY

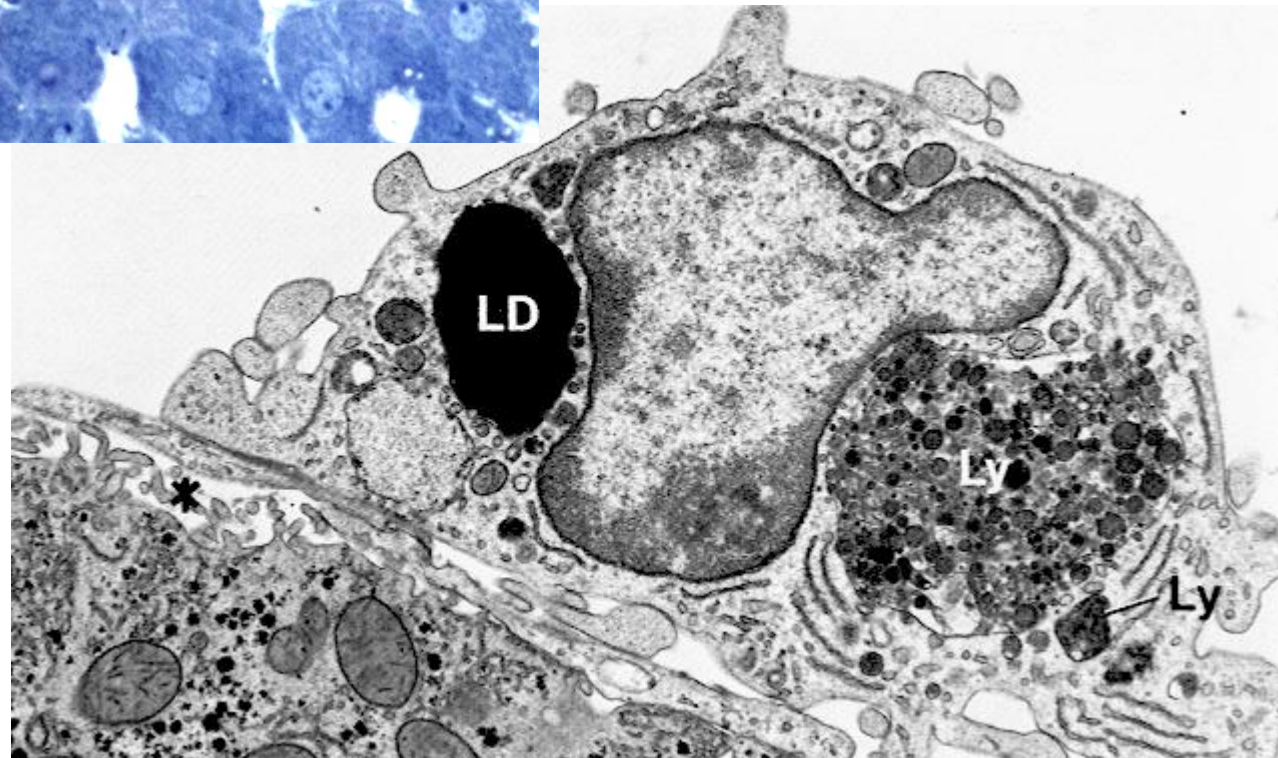
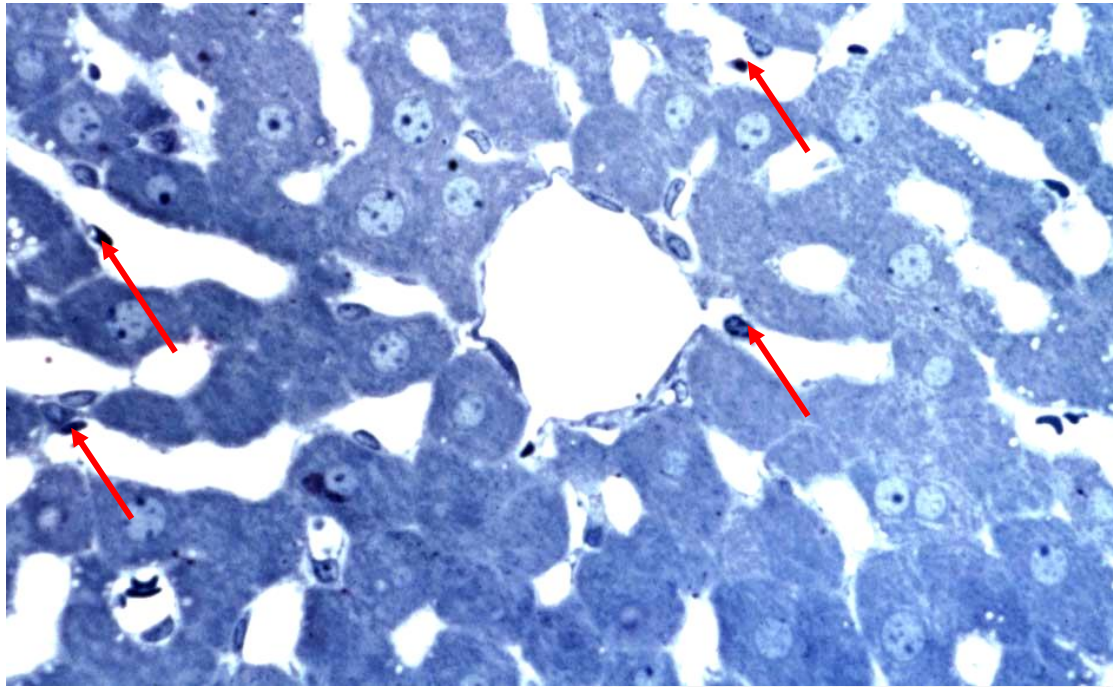
- Jaterní makrofágy v jaterních sinusoidách
- Mononukleární fagocytární systém
- Fagocytují cizí částice, poškozené erythrocyty, bakterie, ...



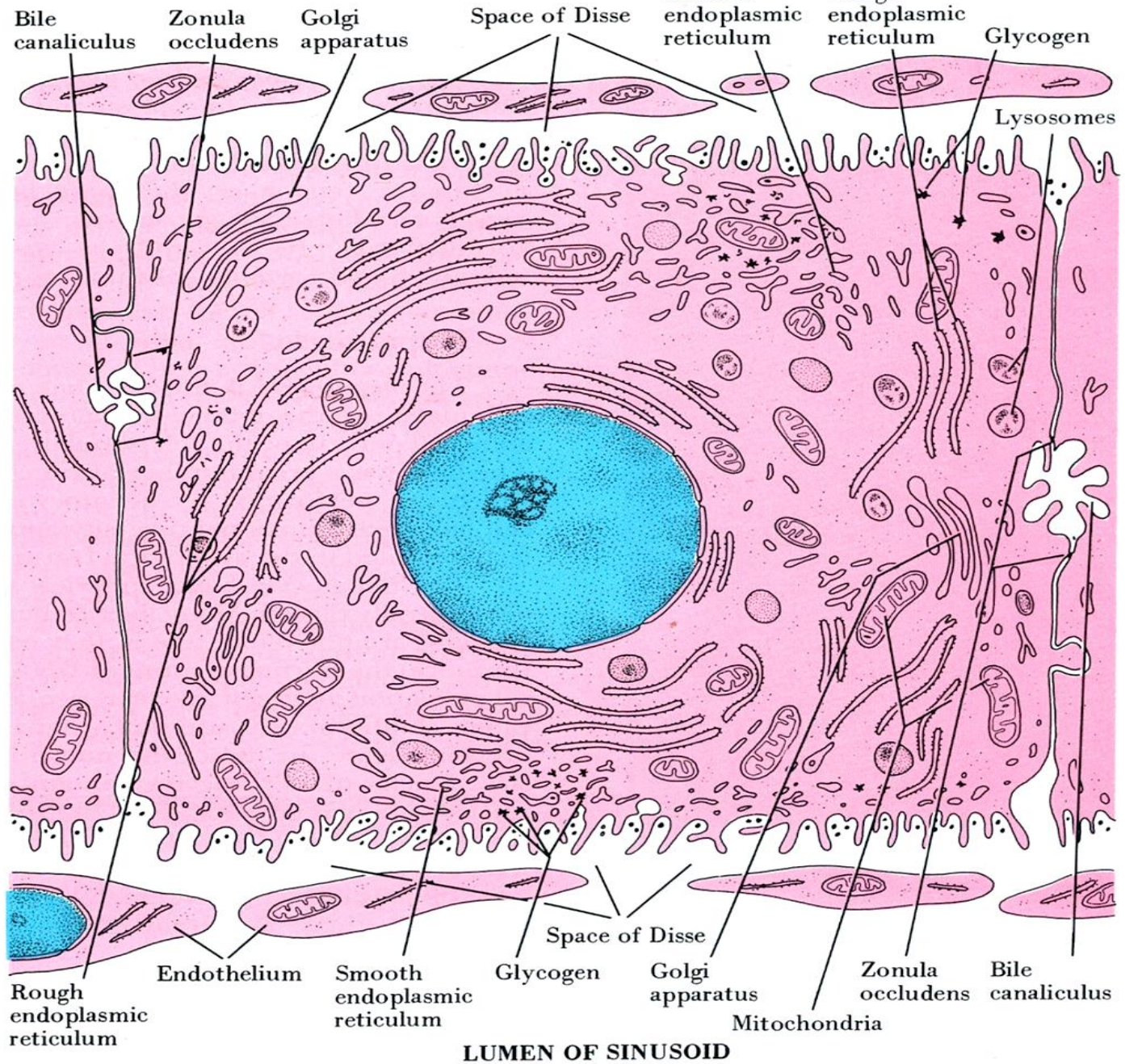
Karl Wilhelm Kupffer
1866



KUPFFEROVY BUŇKY

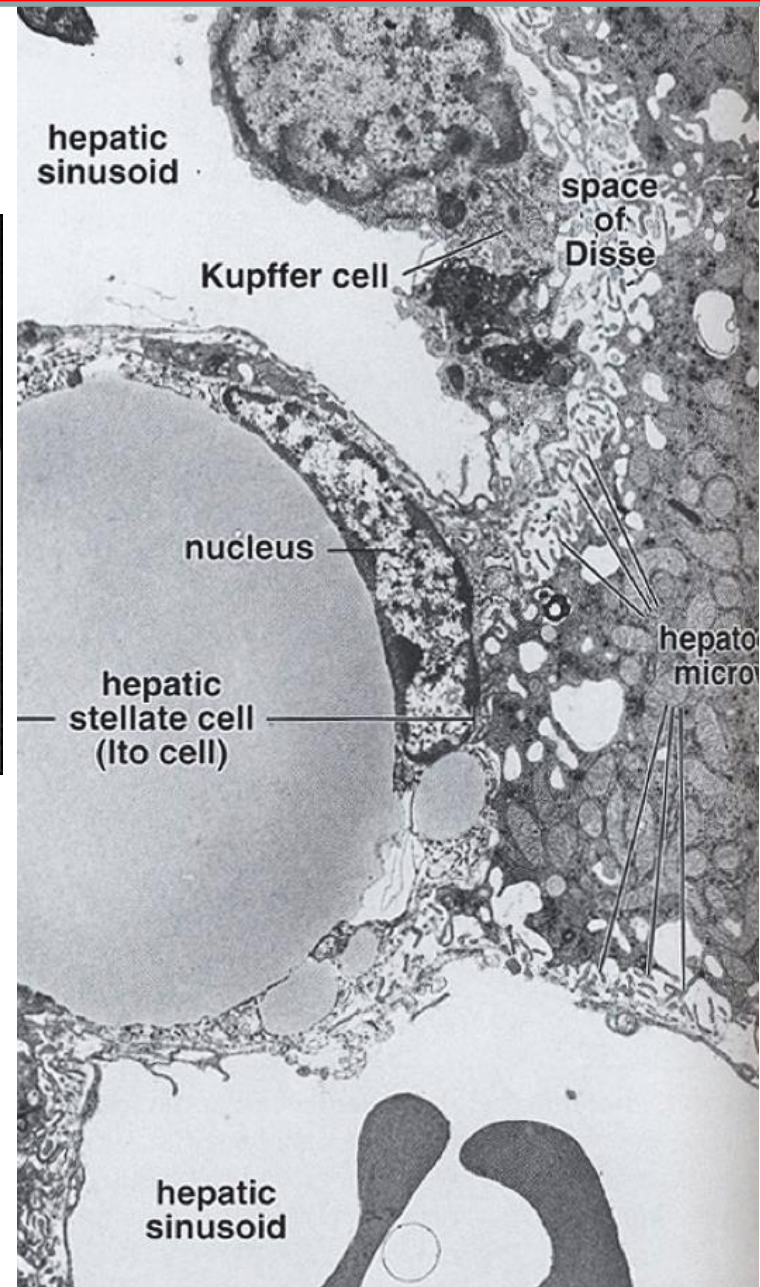
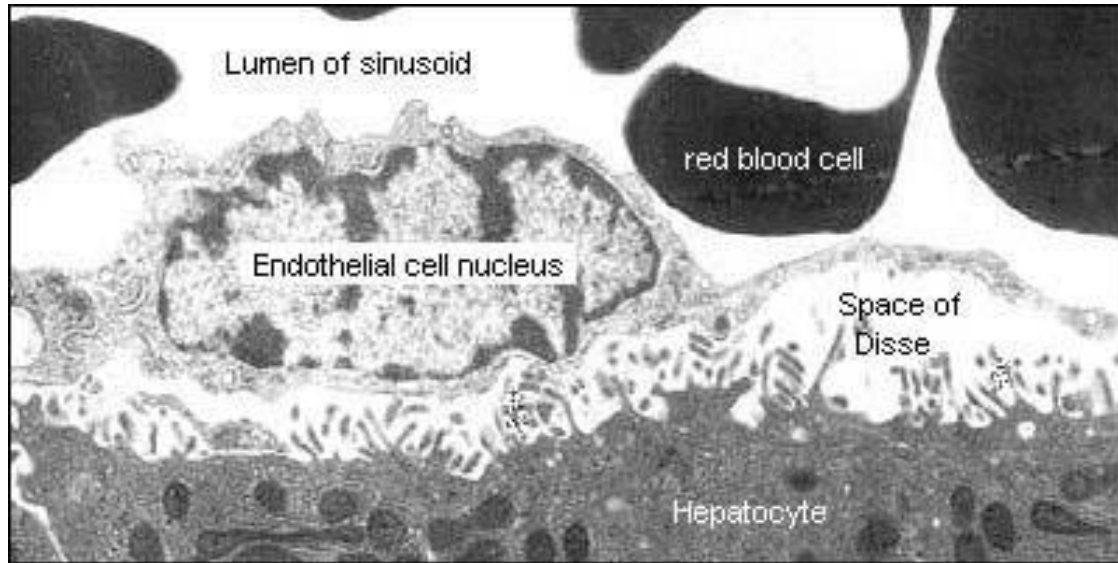


MIKROPROSTŘEDÍ DISSÉHO PROSTORU

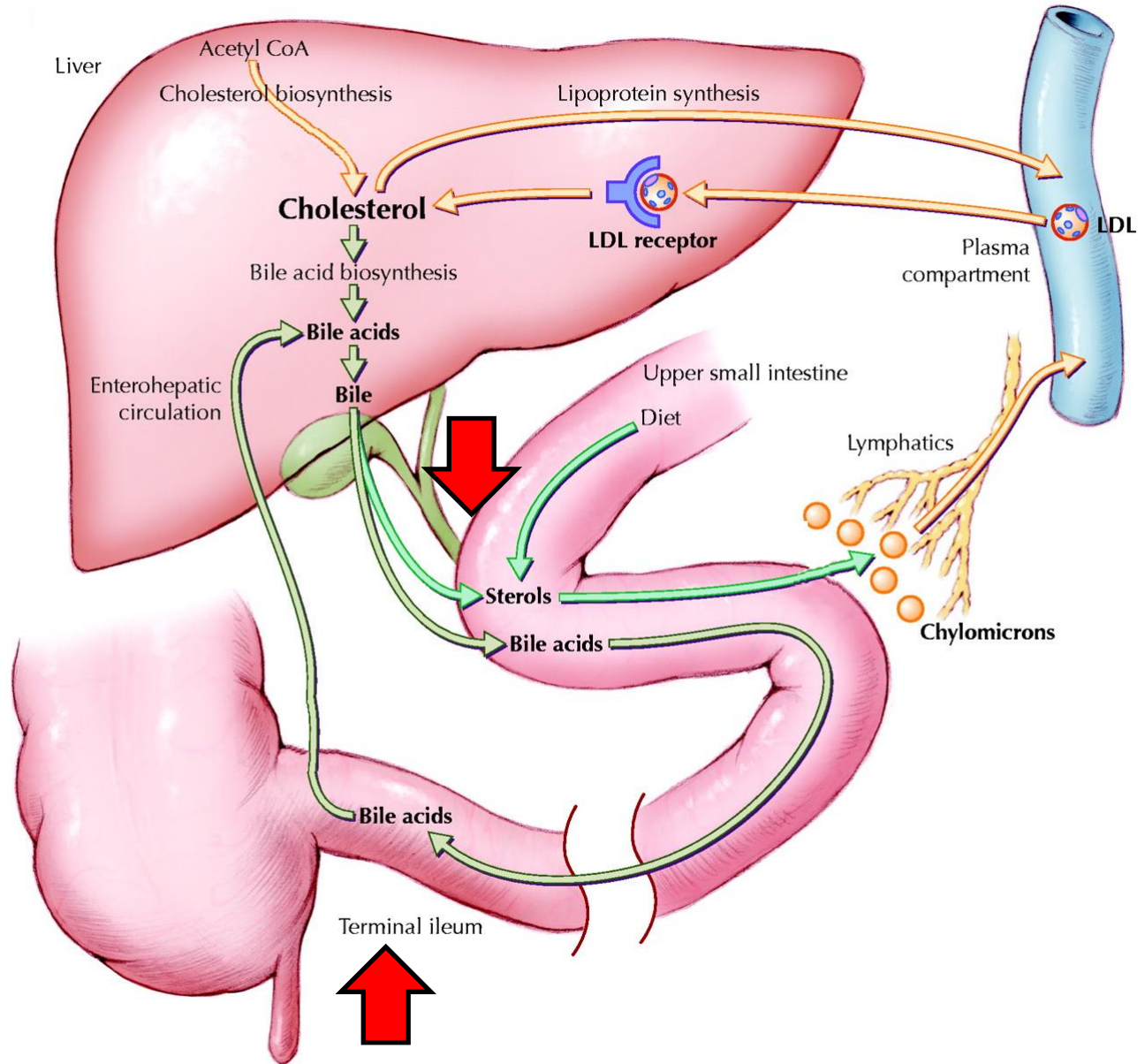


LUMEN OF SINUSOID

MIKROPROSTŘEDÍ DISSÉHO PROSTORU



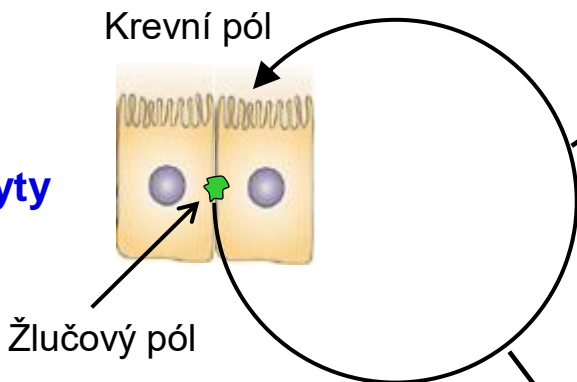
ENTEROHEPATICKÝ OBĚH



ENTEROHEPATICKÝ OBĚH

- Resorpce v terminální části ilea
- Vena portae
- Sinusoidy

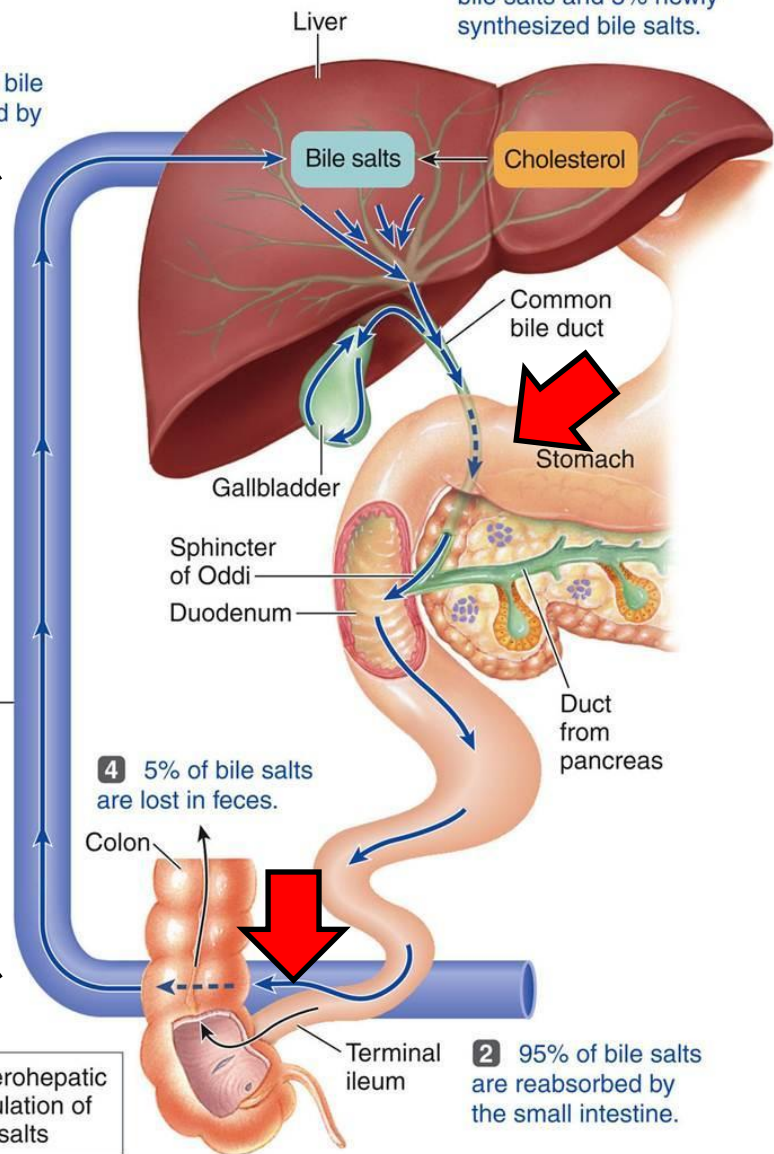
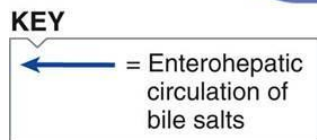
Hepatocyty



- Žlučové kanálky
- Intra a extrahepatální cesty
- Duodenum

3 Reabsorbed bile salts are recycled by enterohepatic circulation.

1 Secreted bile salts consist of 95% old, recycled bile salts and 5% newly synthesized bile salts.



4 5% of bile salts are lost in feces.

2 95% of bile salts are reabsorbed by the small intestine.

INTRAHEPATÁLNÍ

Žlučové kanálky

- mezibuněčný prostor mezi hepatocyty
- 1-2 μ m
- nemají stěnu, ohraničené jen membránami hepatocytů
- spojovací komplexy

Heringovy kanálky

- navazují na žlučové kanálky
- jednoduchý dlaždicový epitel

Interlobulární žlučovody

- cholangiocyty
- kubický nebo nízký cylindrický epitel + vazivo

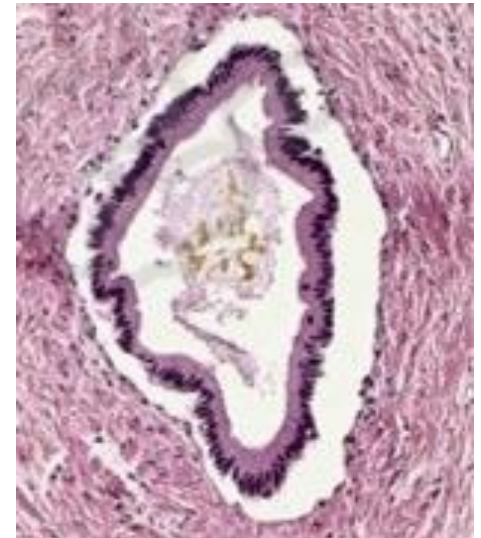
Lobární žlučovody

- ductus hepaticus dexter et sinister
- vysoký jednovrstevný cylindrický epitel
- mucinózní žlásky

EXTRAHEPATÁLNÍ

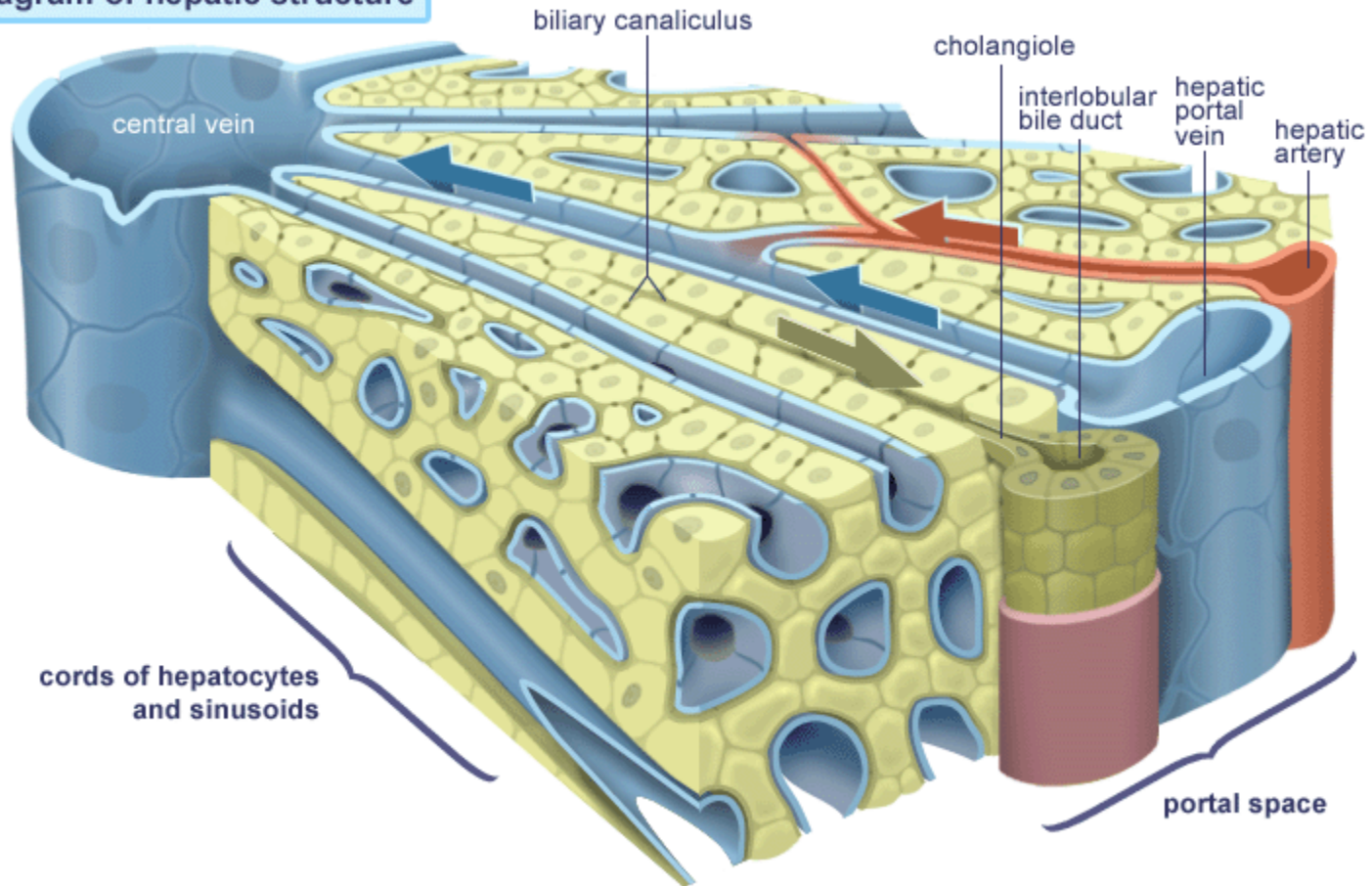
Ductus hepaticus, ductus cysticus, ductus choledochus

- sliznice
- fibromuskulární vrstva
- sfinkter



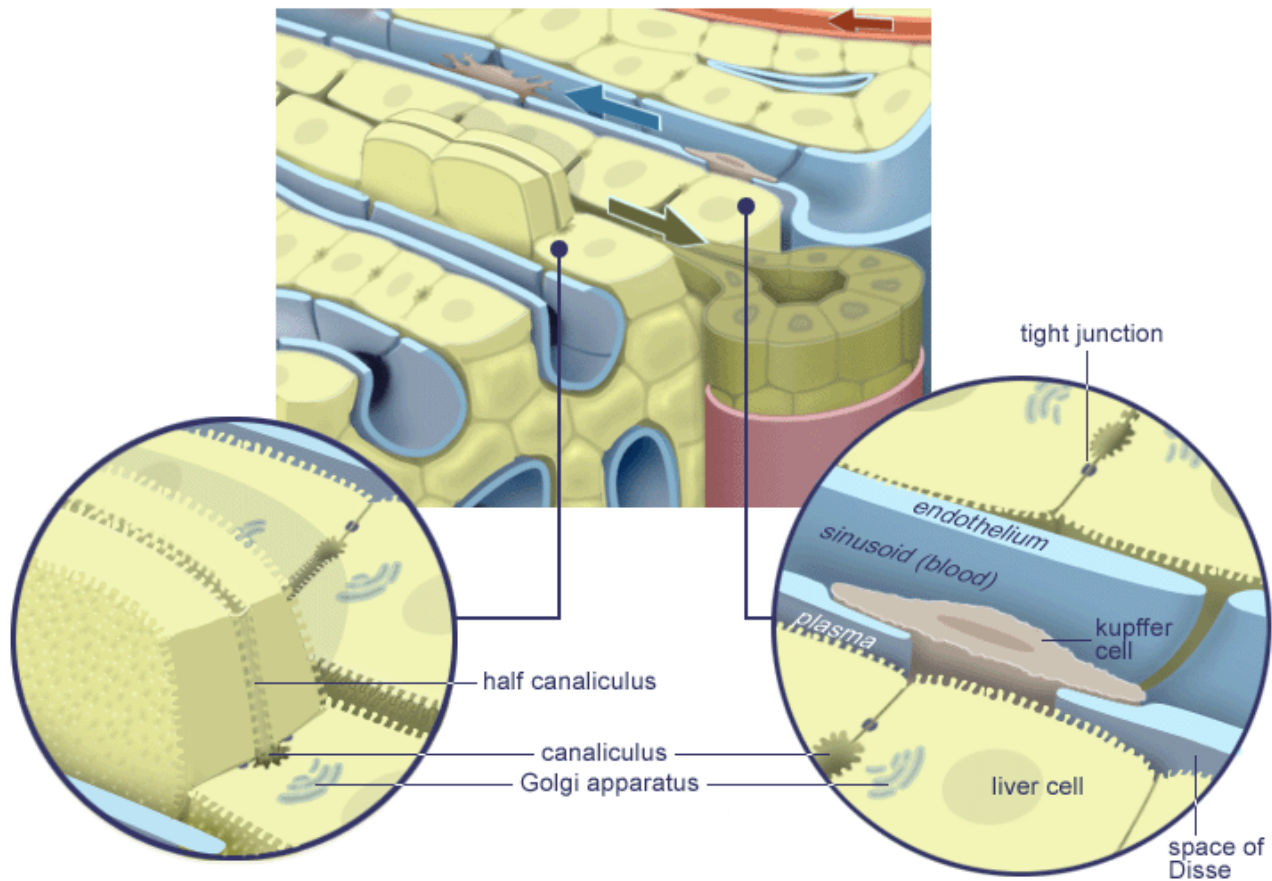
INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

Diagram of hepatic structure



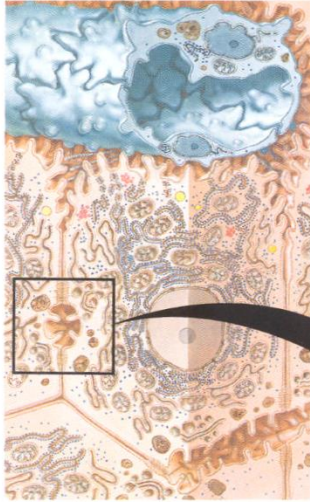
INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

Hepatic structure (close-up)

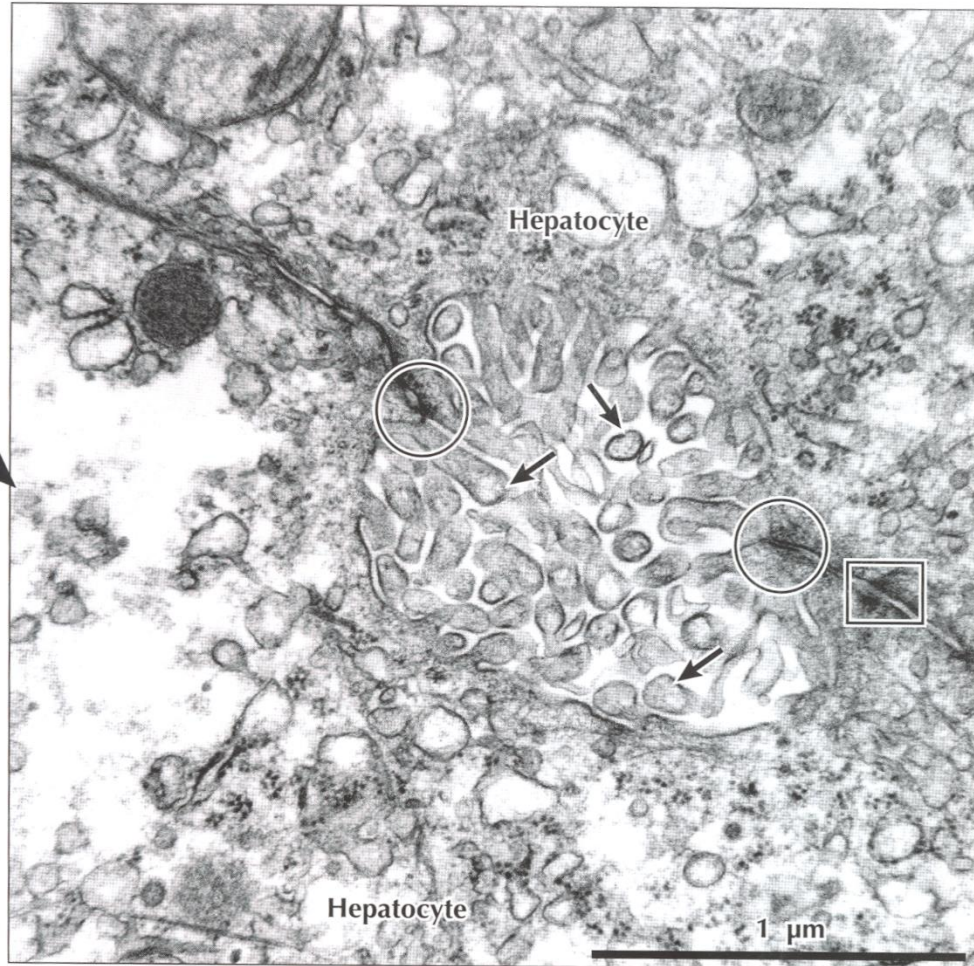


INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

▼ The box indicates a bile canaliculus.

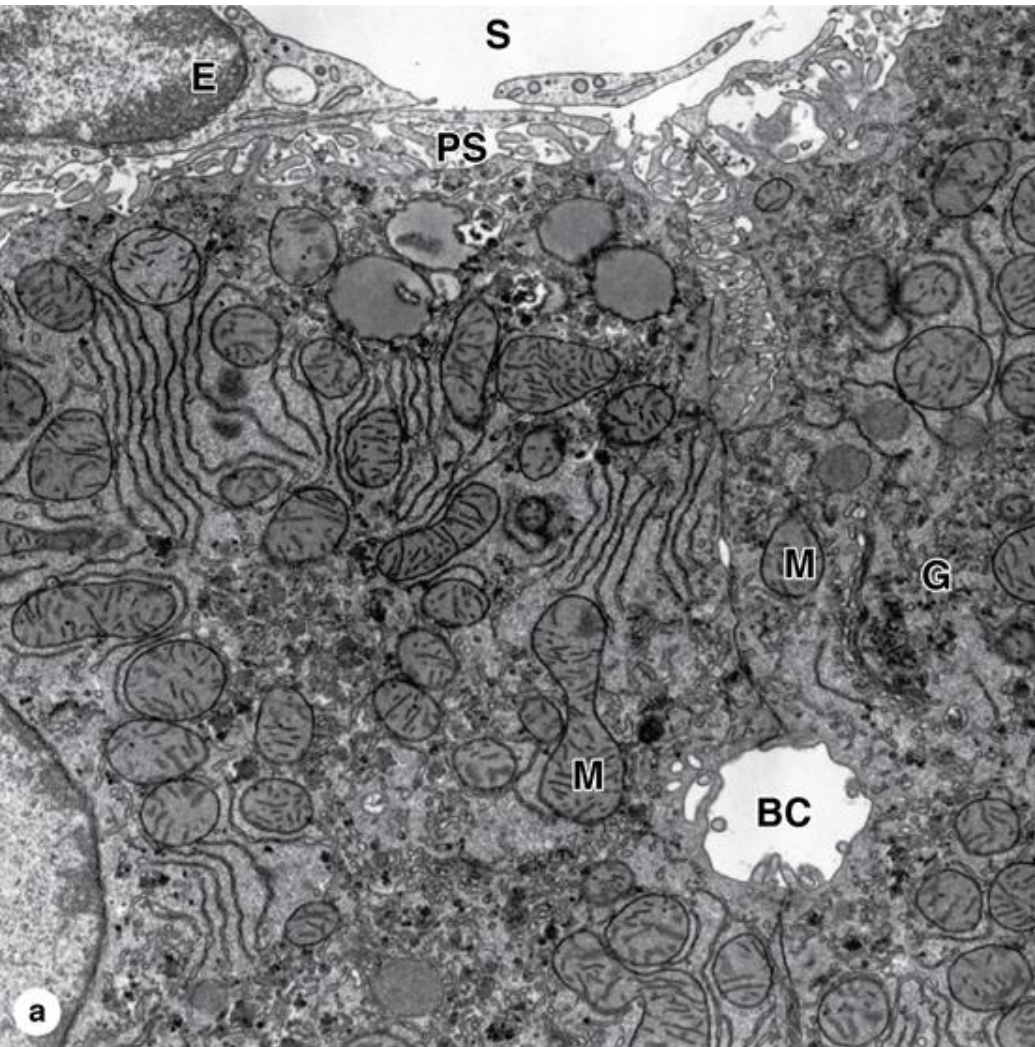


*F. Netter
M.D.*



▲ EM of a bile canaliculus in transverse section. The lumen shows short stubby microvilli (arrows) of two hepatocytes. Desmosomes (rectangle) and tight junctions (circles) link cell membranes, which seals the canaliculus and prevents bile leakage to surrounding tissues. 47,000 \times .

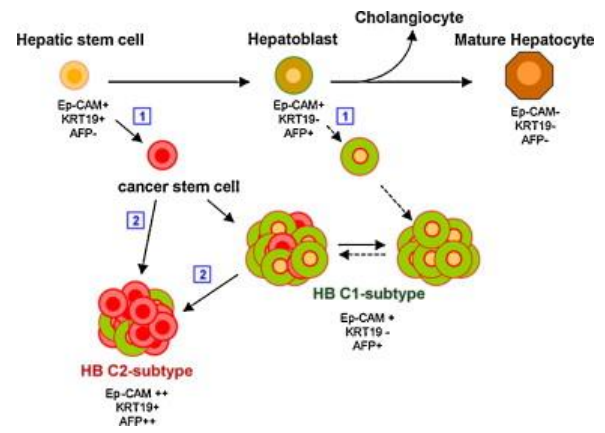
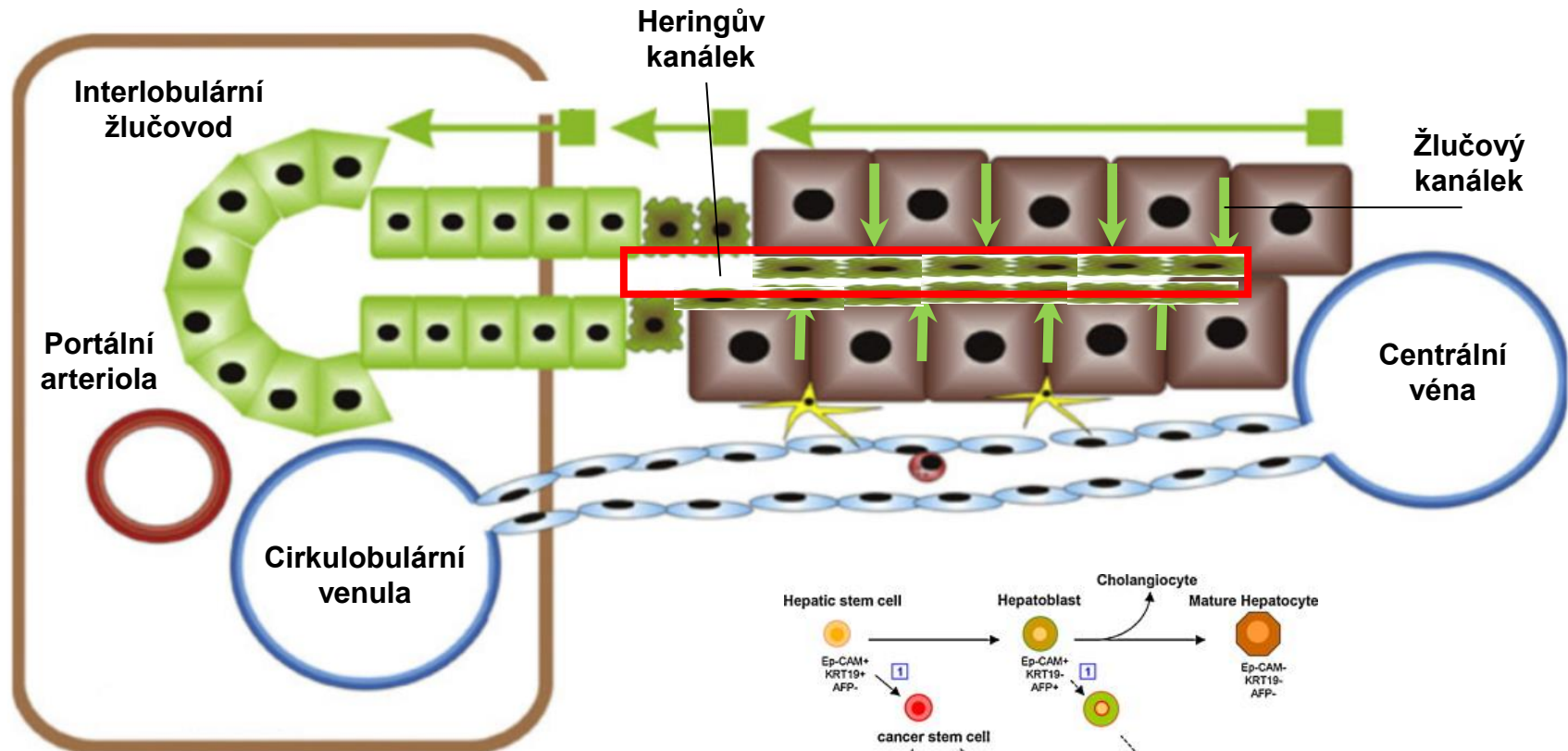
INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

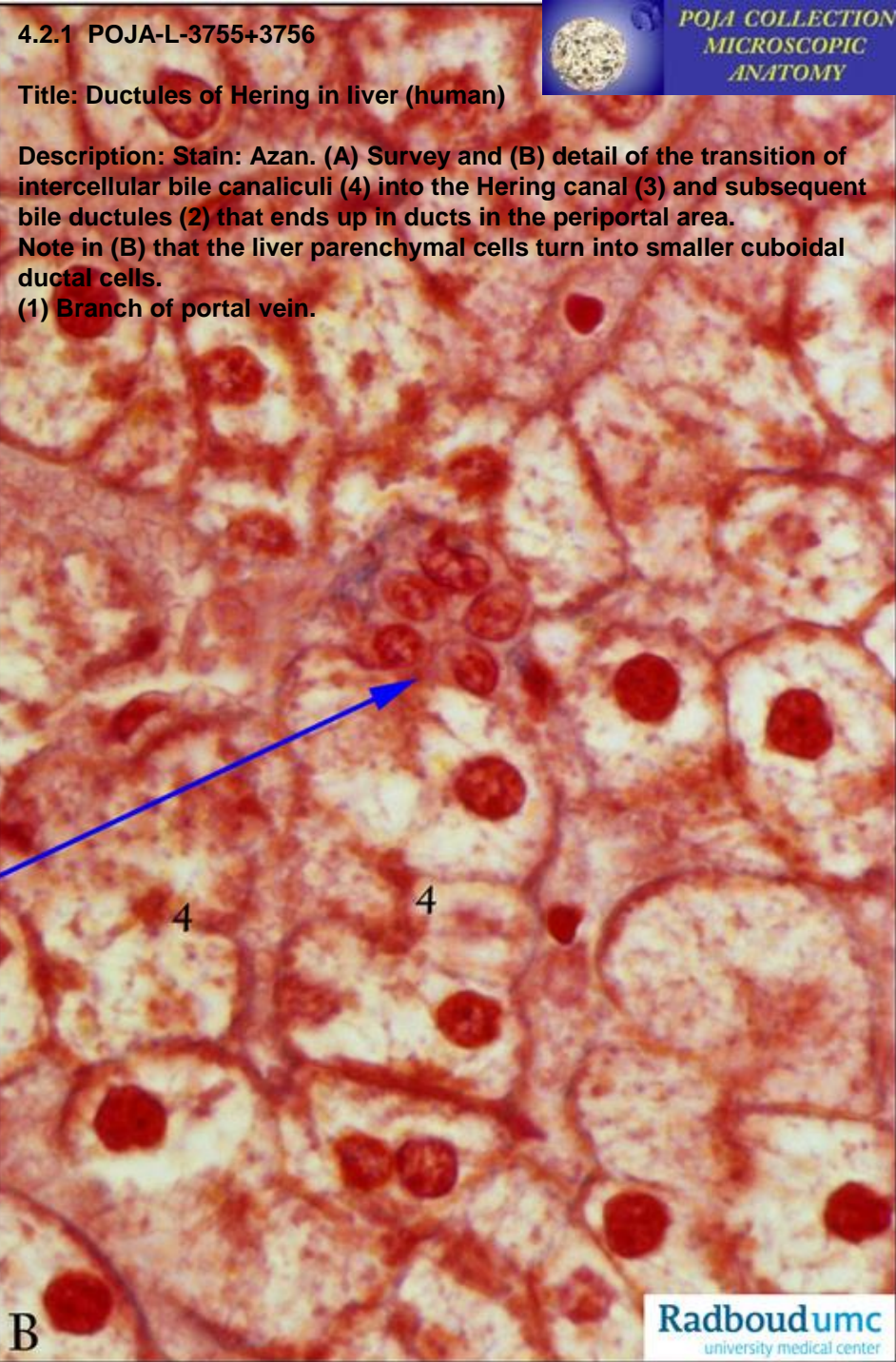
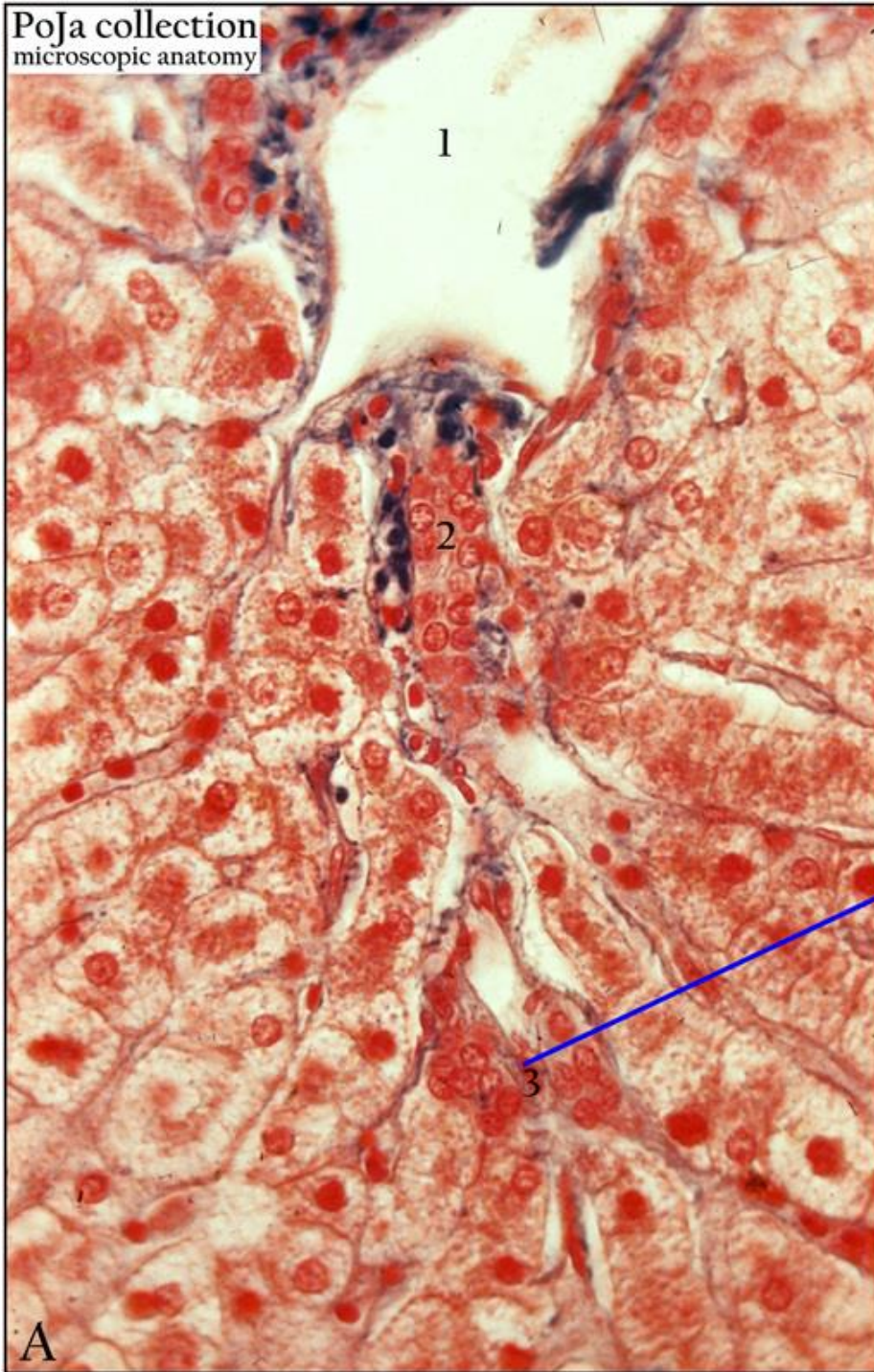


INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

CHOLANGIOCYTY

HEPATOCYTY





Title: Ductules of Hering in liver (human)

Description: Stain: Azan. (A) Survey and (B) detail of the transition of intercellular bile canaliculi (4) into the Hering canal (3) and subsequent bile ductules (2) that ends up in ducts in the periportal area. Note in (B) that the liver parenchymal cells turn into smaller cuboidal ductal cells. (1) Branch of portal vein.

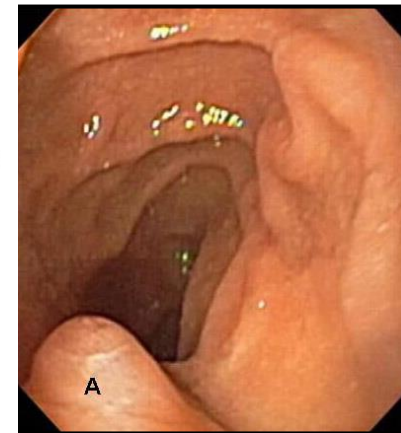
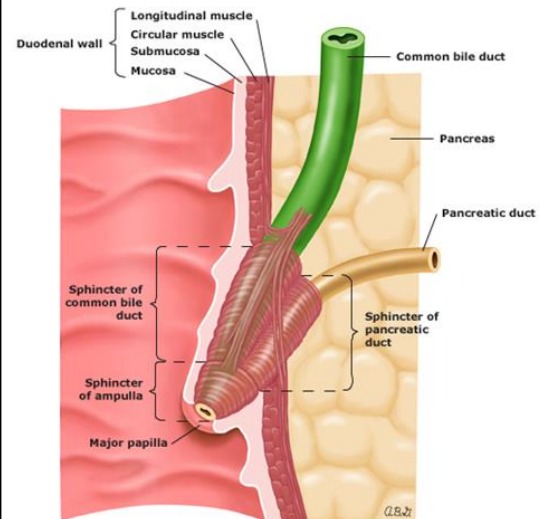
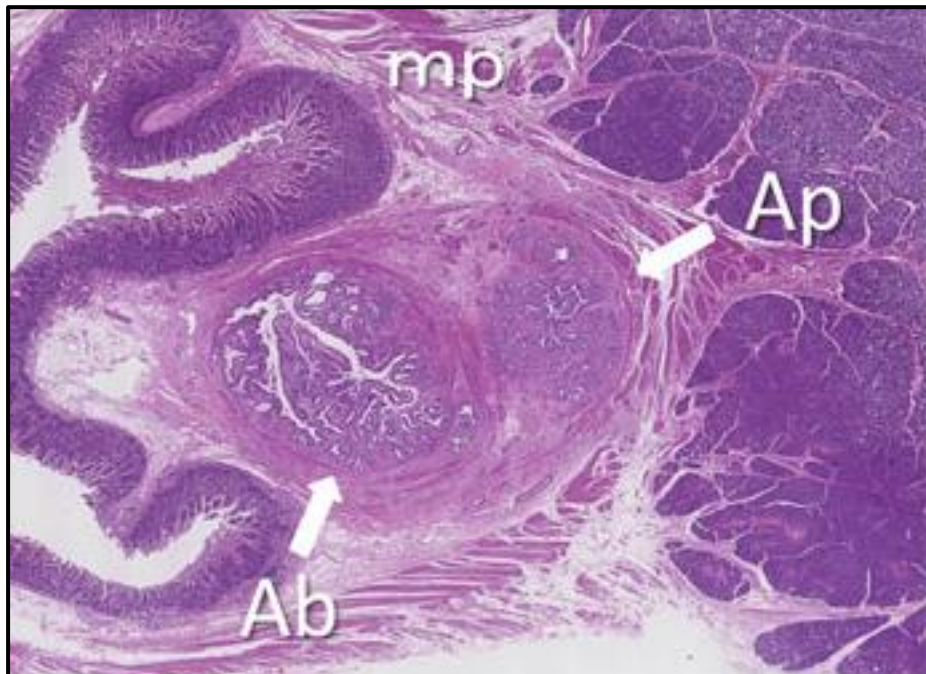
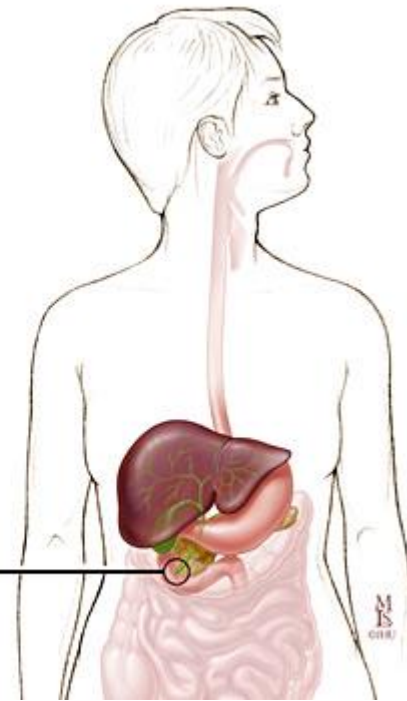
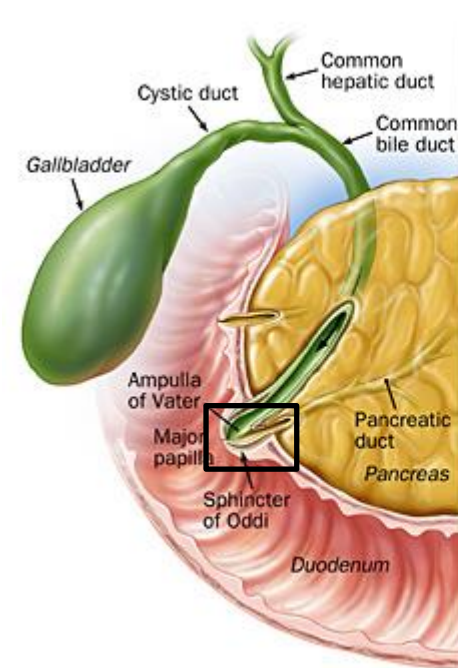
A

B

EXTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

d. hepaticus communis + d. cysticus → d. choledochus

papilla duodeni major
m. sphincter ampullae hepatoduodenalis (Oddiho sfinkter)



EXTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

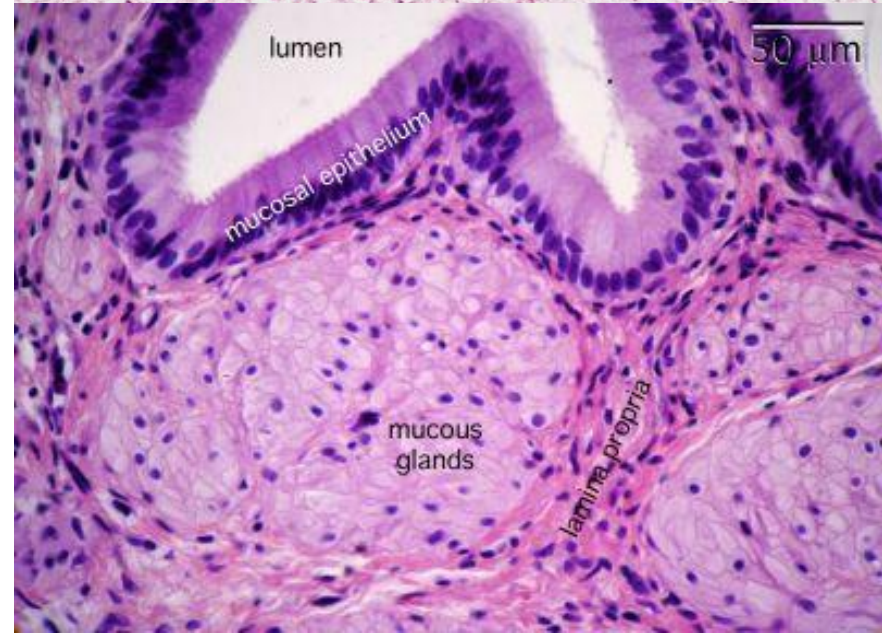
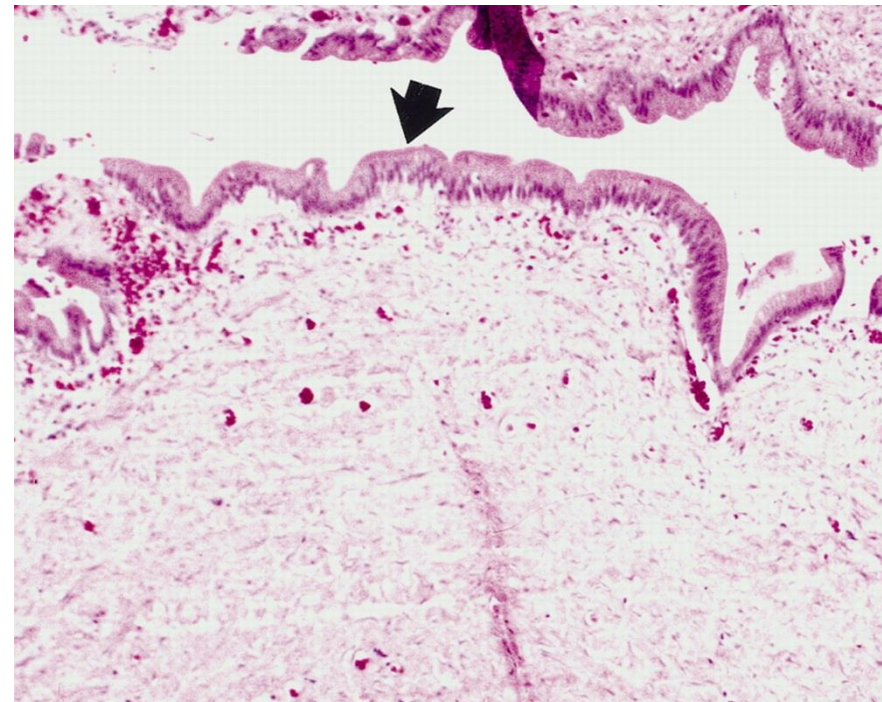
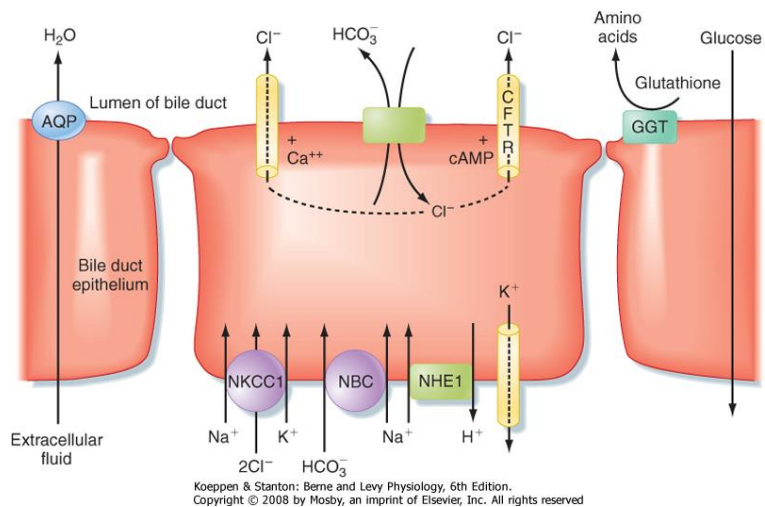
Sliznice

- podélné řasy
- jednovrstevný cylindrický epitel (cholangiocyty)
- ve vazivu mucinózní žlázký a pohárkové buňky

Fibromuskulární vrstva

- hustá síť kolagenních a elastických vláken
- leiomyocyty

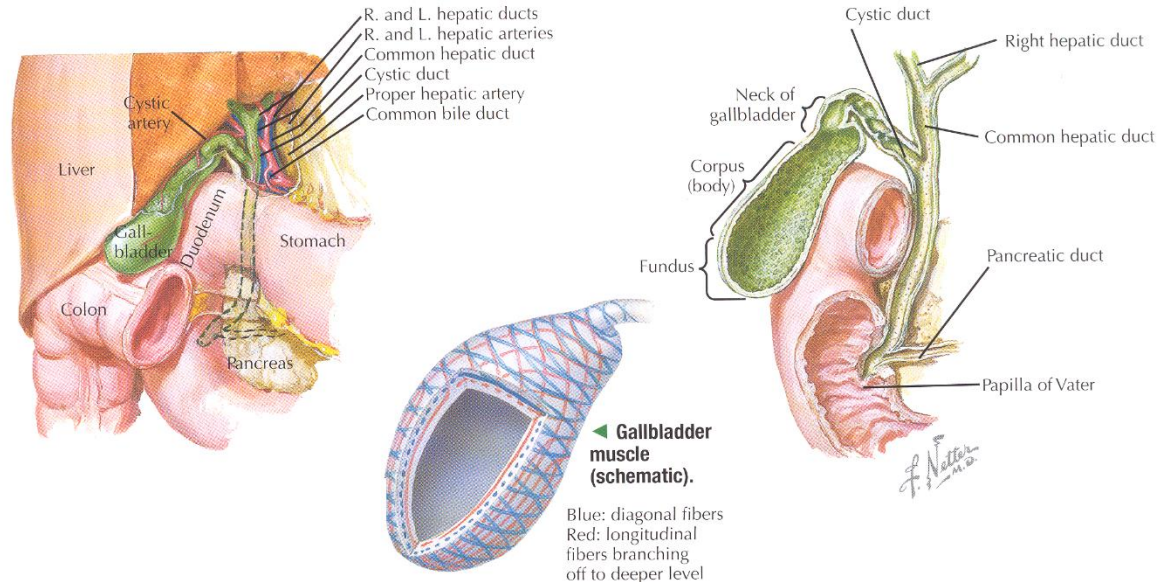
Modifikace žluči



ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)

Stěna silná 1-2mm

- Sliznice
- Svalová vrstva
- Seróza/adventicie



Sliznice

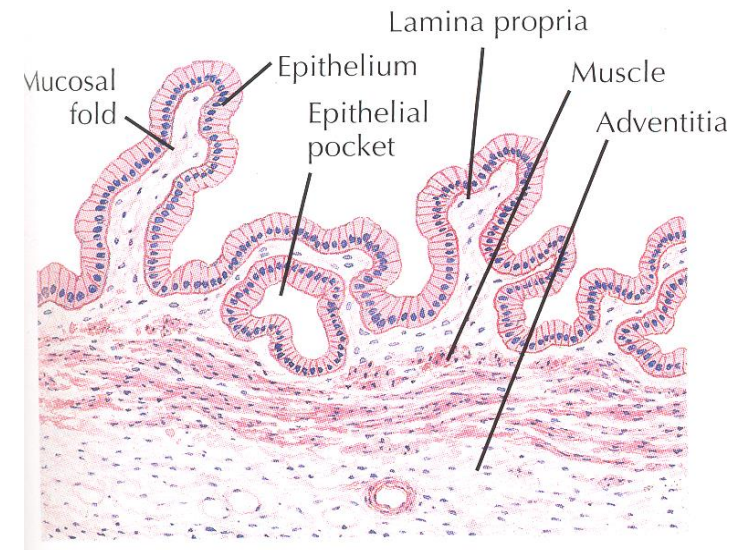
- slizniční řasy
- 20-50 μ m jednovrstevný cylindrický epitel s mikroklyky
- četné spojovací komplexy
- lamina propria mucosae - řídké kolagenní vazivo s mucinózními tuboalveolárními žlázkami
- lamina muscularis mucosae chybí

Svalová vrstva (Muscularis propria)

- prostorová síť hladkých svalových buněk,
- elastická vlákna

Seróza

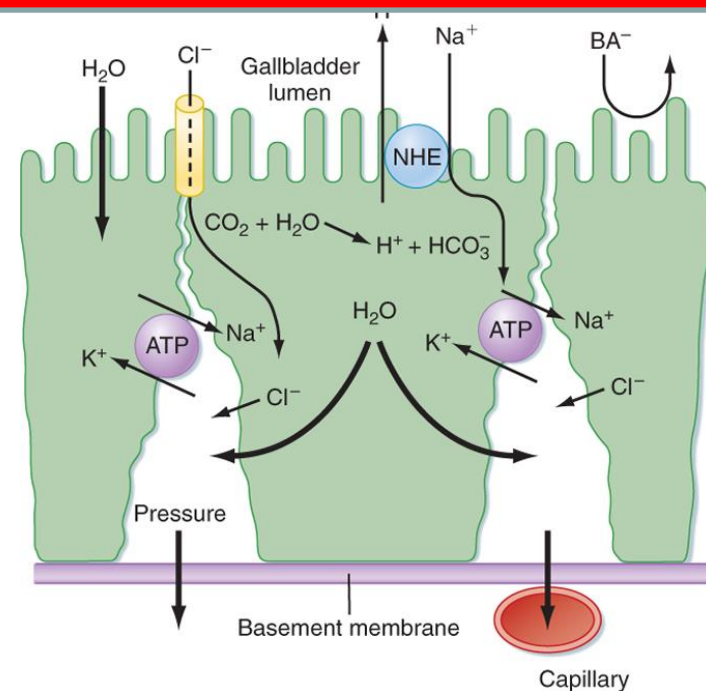
- mohutná vrstva **subserózního** vaziva (l. propria serosae)



ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)

Koncentrace žluči

- Sekrece žluči játry – cca 0,8-1l denně
- Cholecystokinin (enteroendokrinní buňky)
- Objem žlučníku 15-60 ml
- Resorpce vody

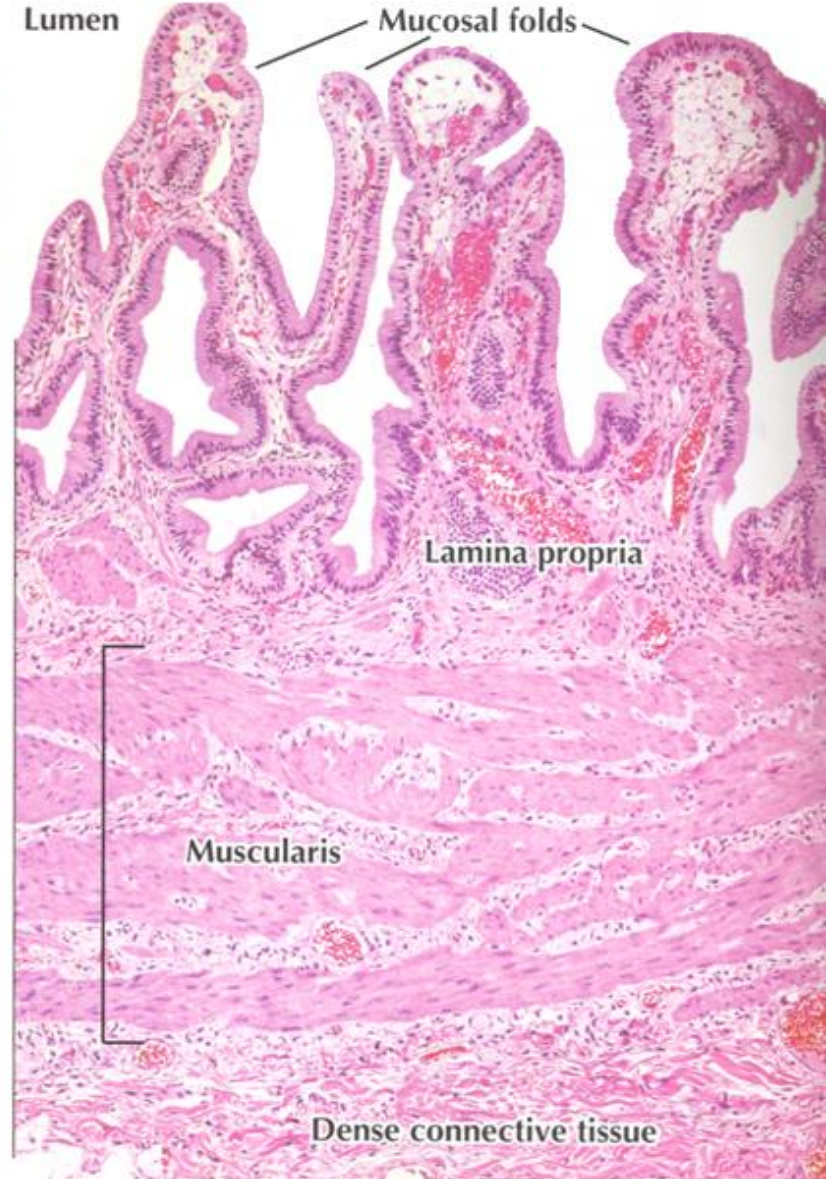
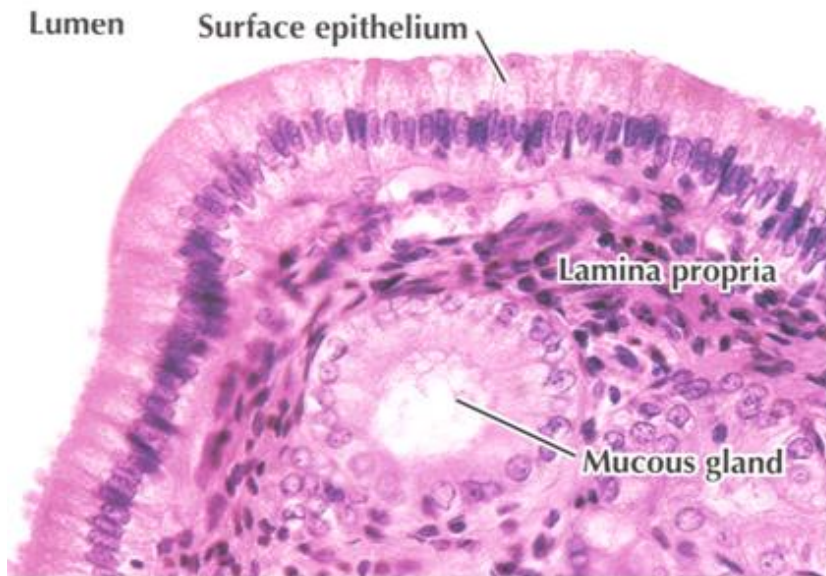
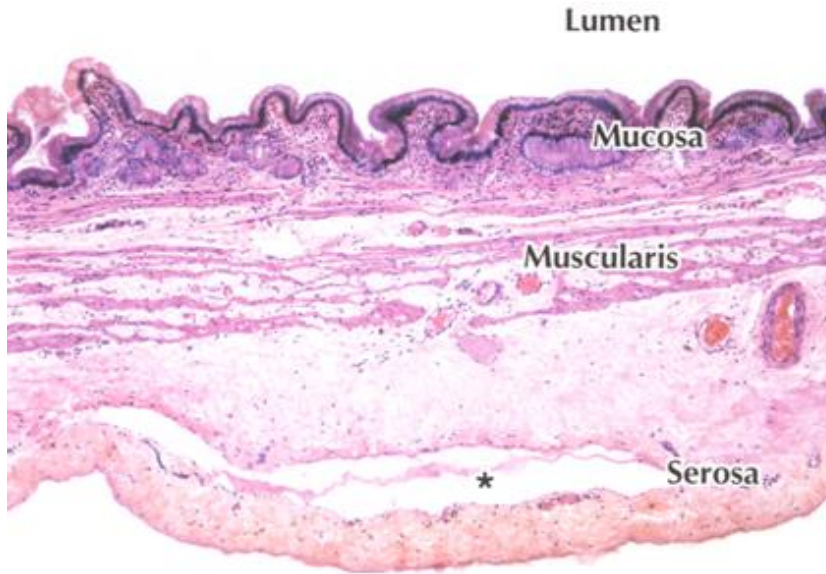


Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

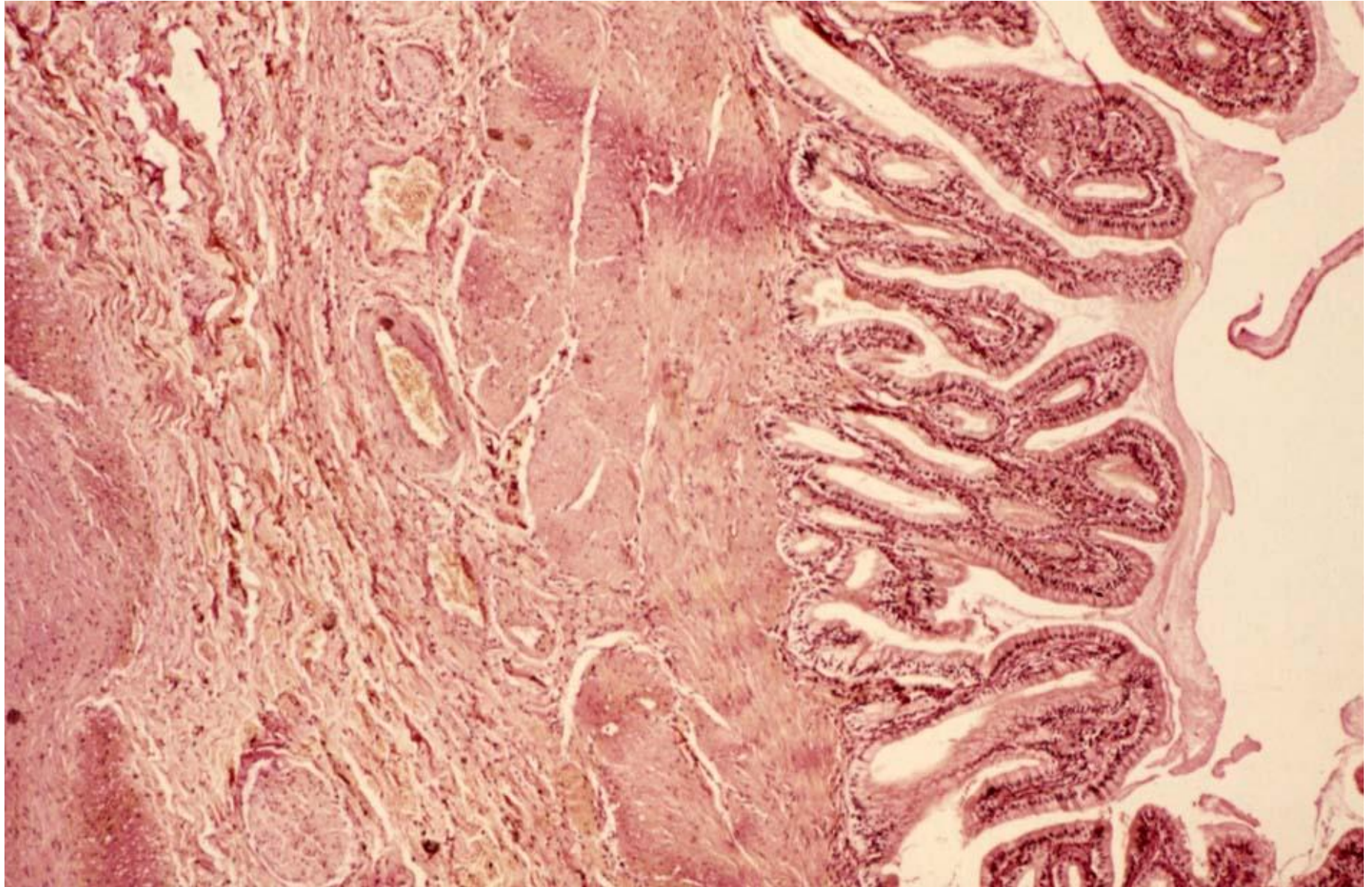
Approximate Values for Major Components of Liver and Gallbladder Bile

COMPONENT	LIVER BILE	GALLBLADDER BILE
Na ⁺ (mEq/L)	150	300 ↑
K ⁺ (mEq/L)	4.5	10 ↑
Ca ⁺⁺ (mEq/L)	4	20 ↑
Cl ⁻ (mEq/L)	80	5 ↓
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	25	12 ↓
Bile salts (mEq/L)	30	315 ↑
pH	7.4	6.5
Cholesterol (mg/100 mL)	110	600
Bilirubin (mg/100 mL)	100	1000

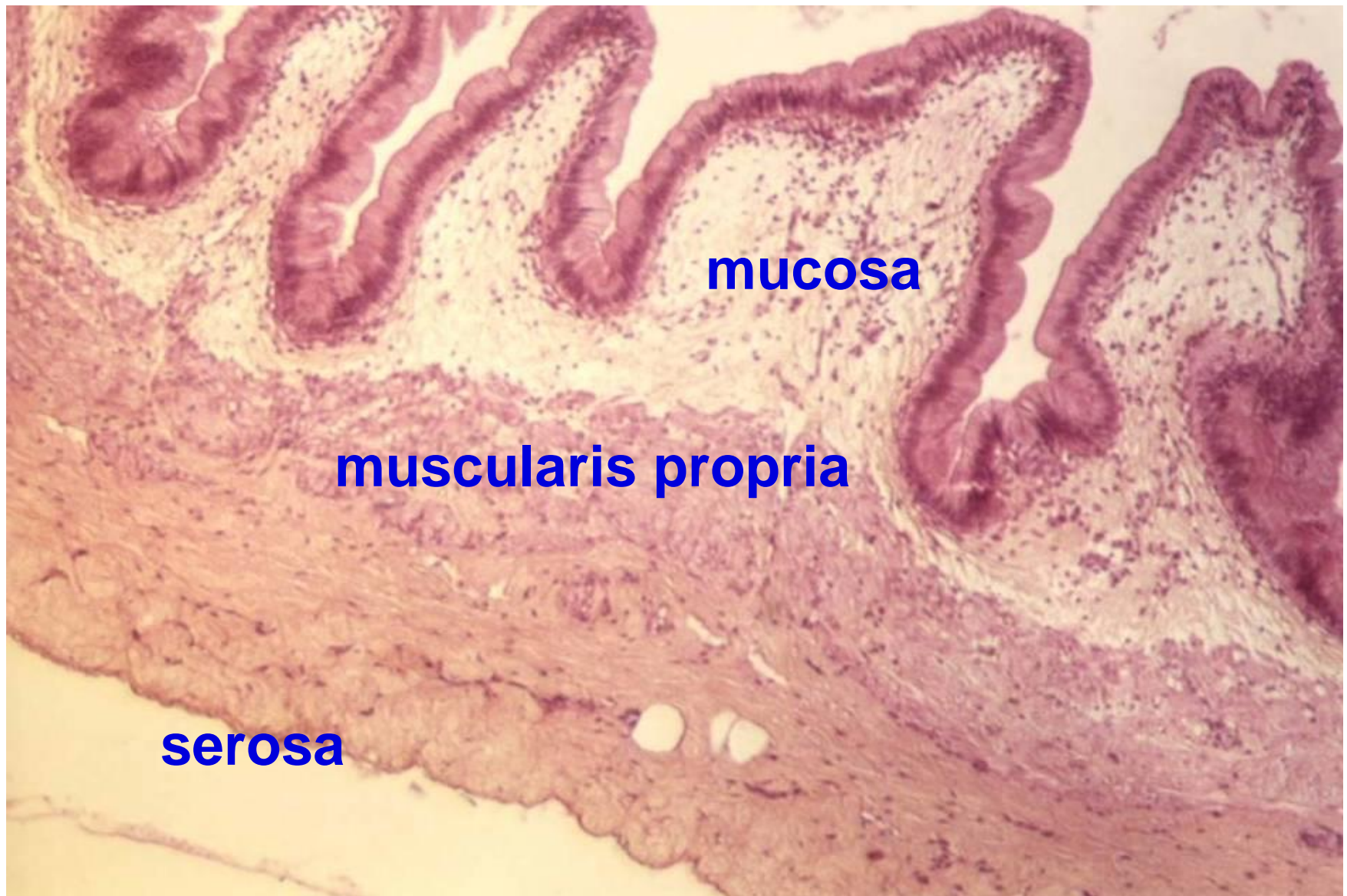
ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)



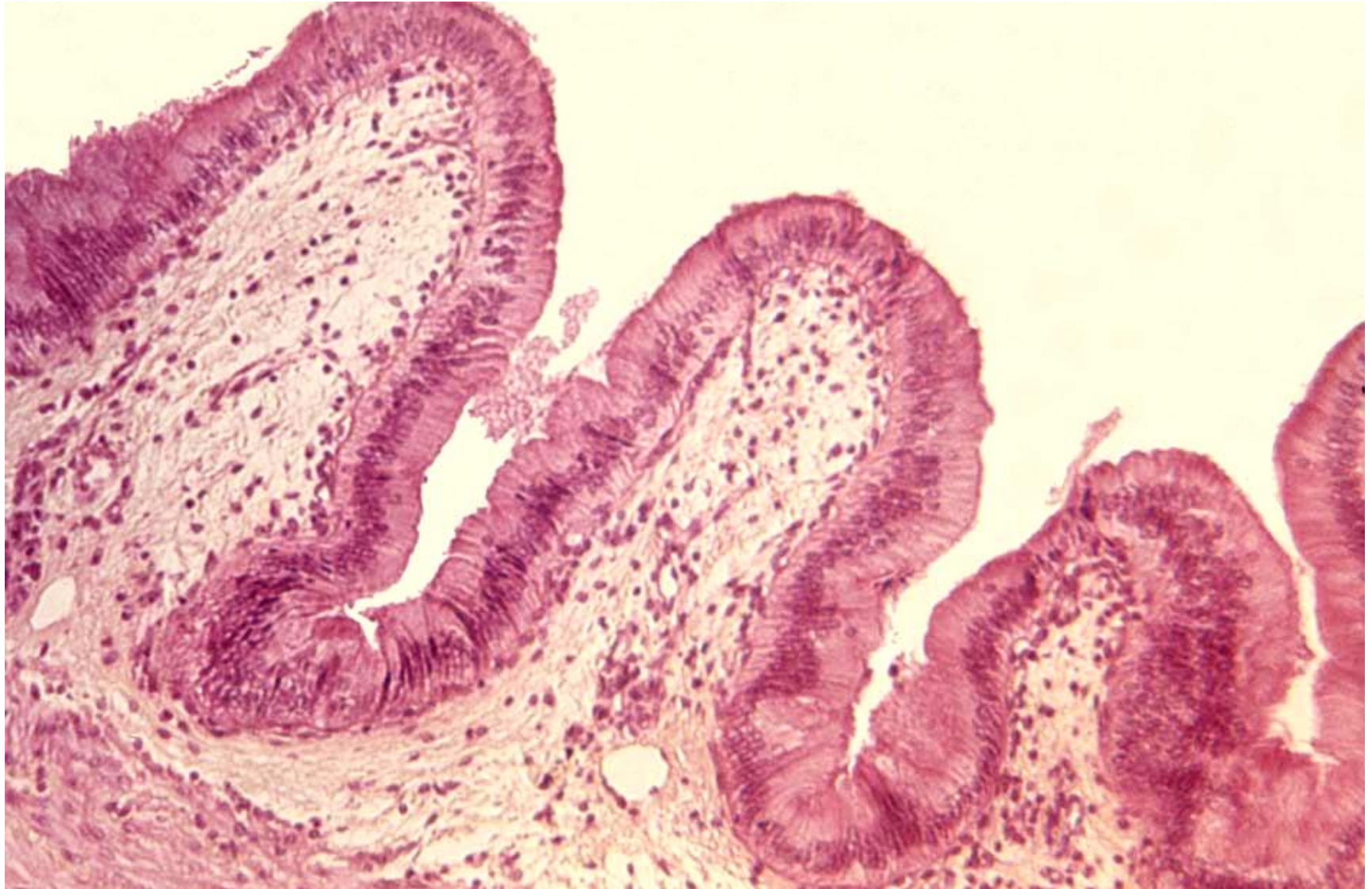
ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)



ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)



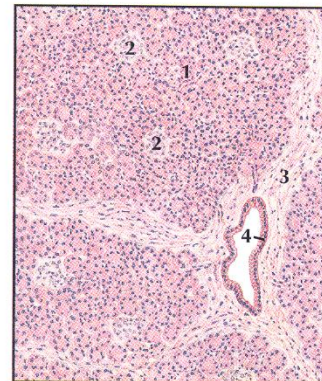
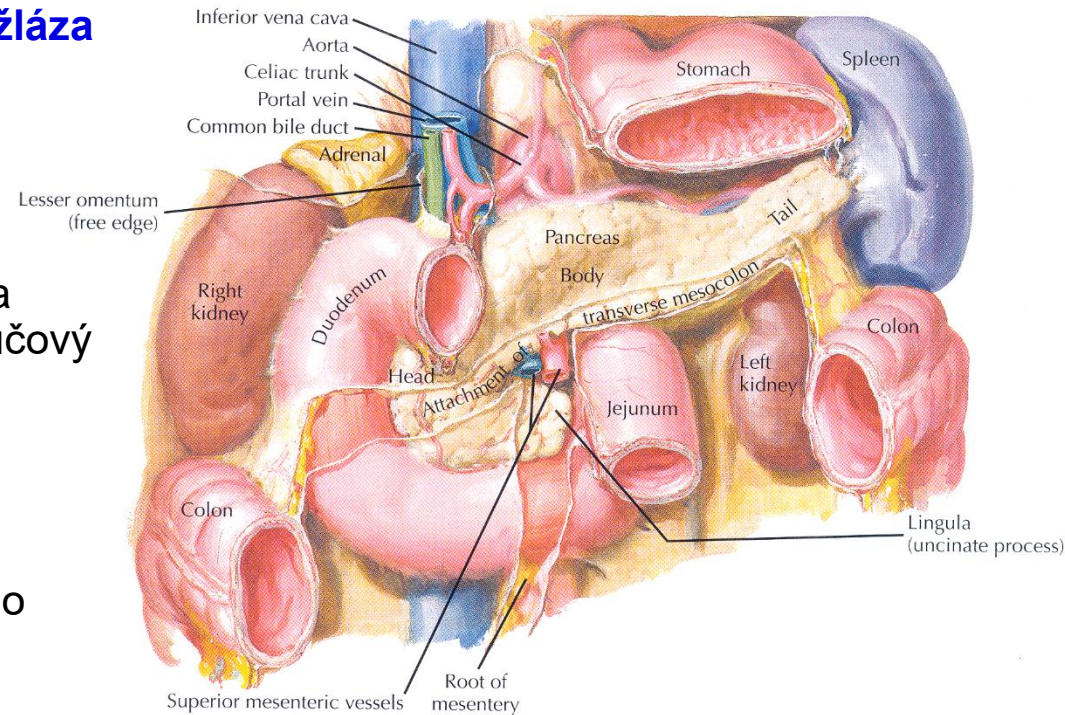
ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)



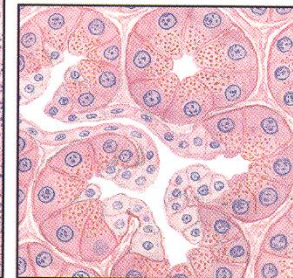
**ŽLÁZY ASOCIOVANÉ S
TRÁVICÍ TRUBICÍ:
pankreas**

SLINIVKA BŘIŠNÍ (PANCREAS)

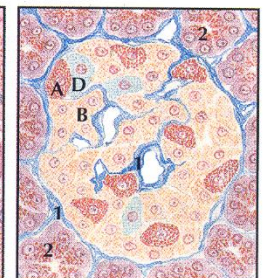
- Složená, čistě **serózní tuboalveolární žláza**
- **Exokrinní i endokrinní charakter**
 - pankreatický acinus
 - Langerhansovy ostrůvky
- Hlavní vývod (Wirsungův) ústí na papilla duodeni major (Vateri) jako společný žlučový a pankreatický vývod.
- Vedlejší vývod (Santorini), pokud je vytvořený, pak na papilla minor
- Vazivové pouzdro z hustého kolagenního vaziva
- Septa – krevní cévy, inervace a interlobulární vývody



Low-power section of pancreas
1. Acini, 2. islet, 3. interlobular septum, 4. interlobular duct



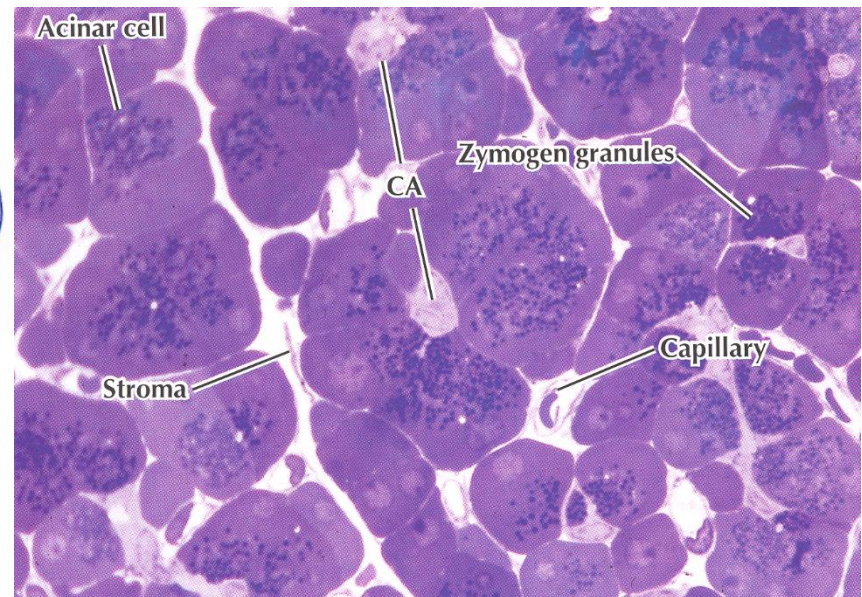
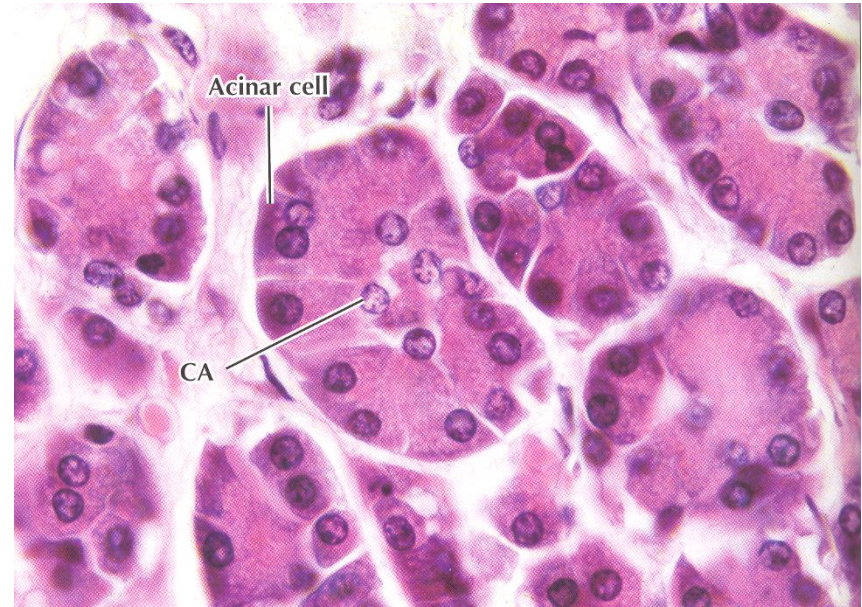
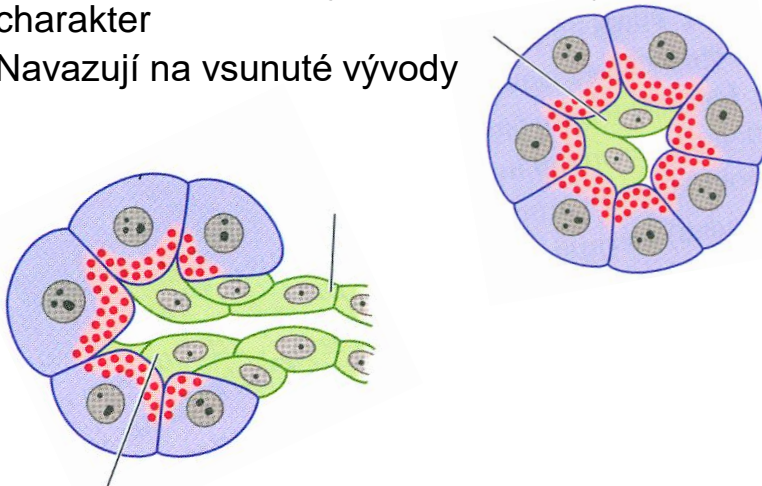
High magnification: acini, intercalated duct and zymogen granules



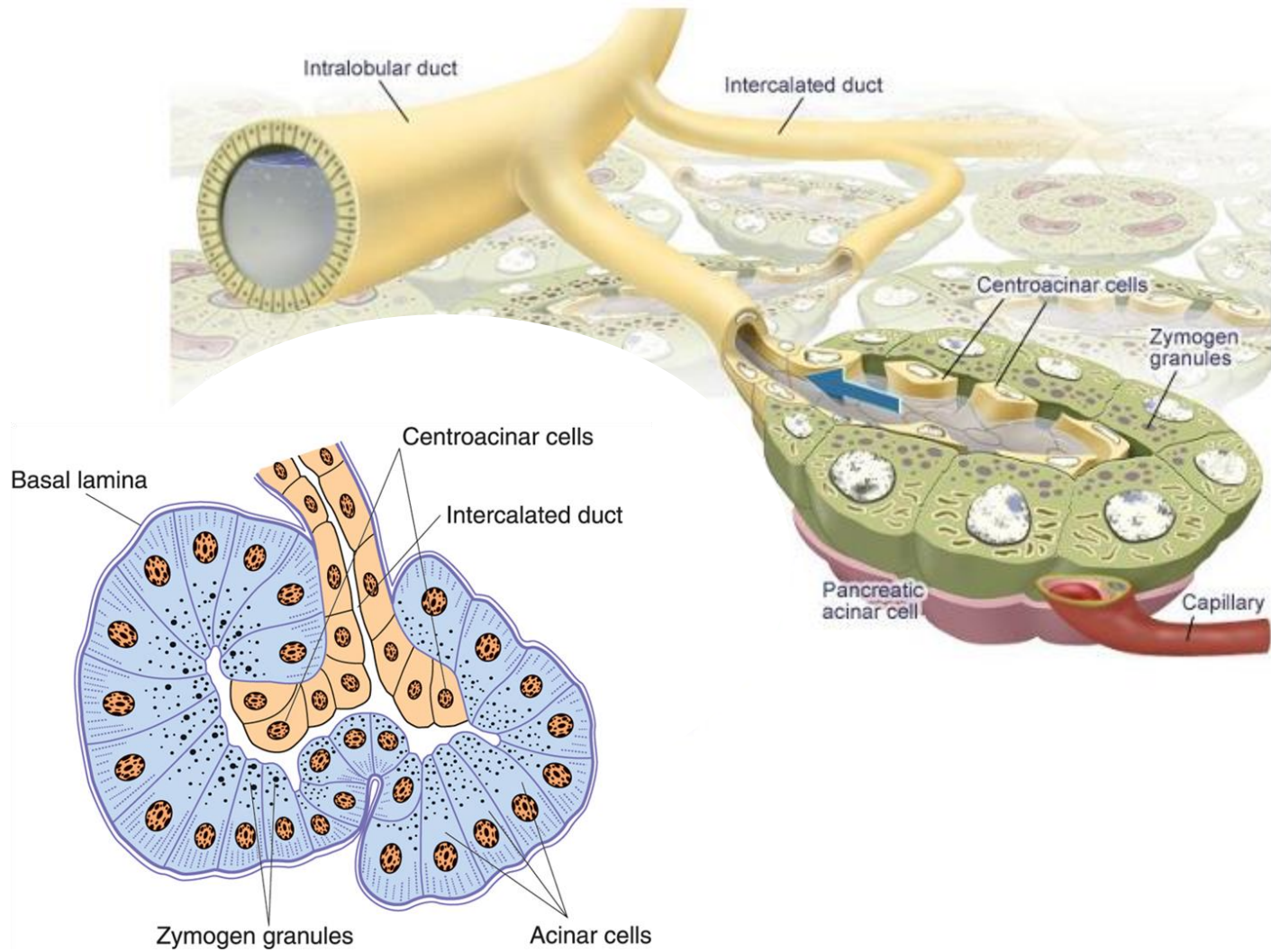
Pancreatic islet: A, B, and D cells. 1. Reticulum, 2. acini

PANKREATICKÝ ACINUS

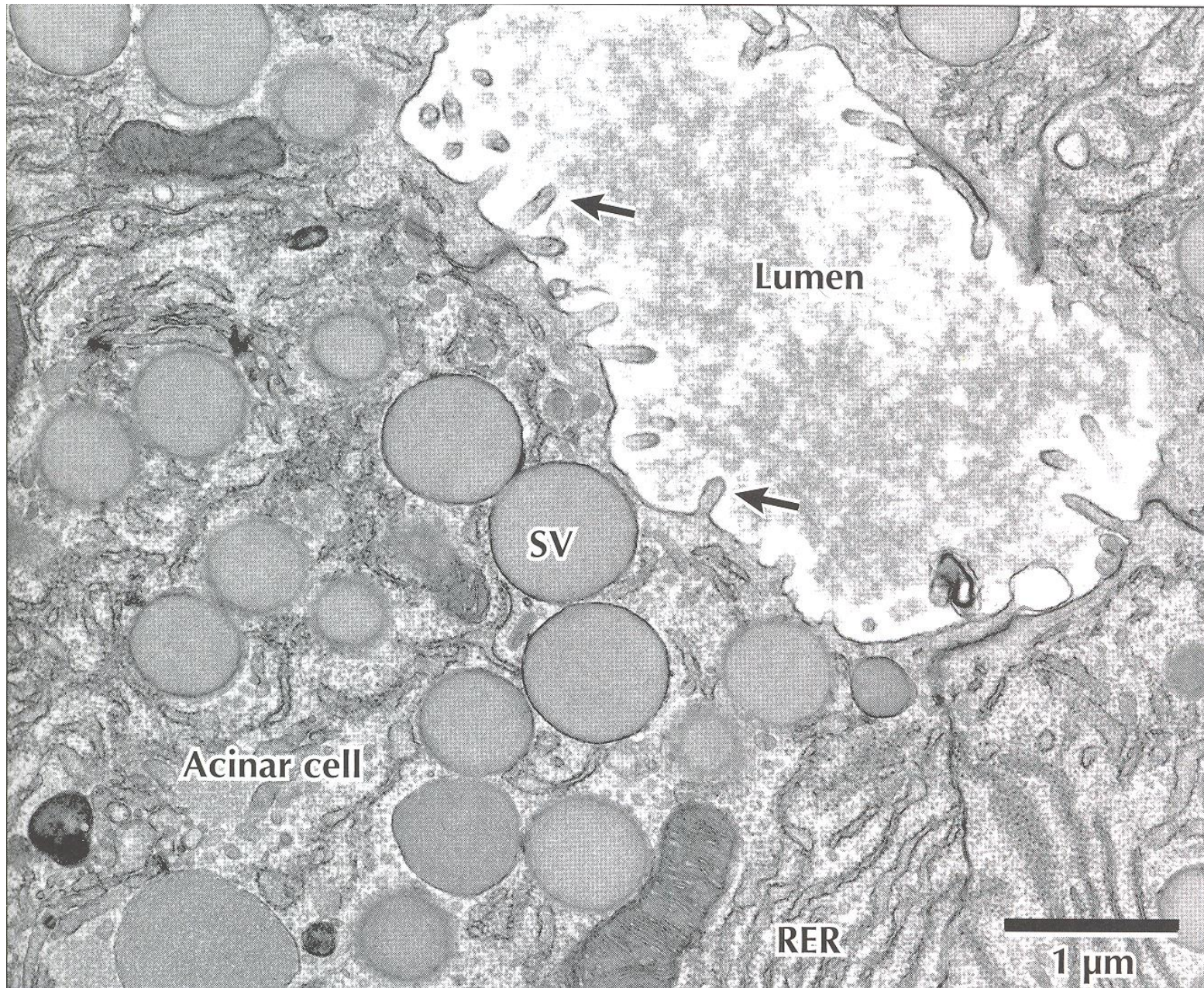
- Epiteliální buňky pyramidového tvaru
- Pankreatické trávicí enzymy
- Vsunuté vývody
- Serózní buňky acinů
 - Polarizované sekreční buňky
 - Bazofilní
 - Apikální část – Golgi a zymogenní granula
 - Microklky
 - Spojovací komplexy
- Centroacinózní buňky
 - Centrálně umístěné jádro, dlaždicový charakter
 - Navazují na vsunuté vývody



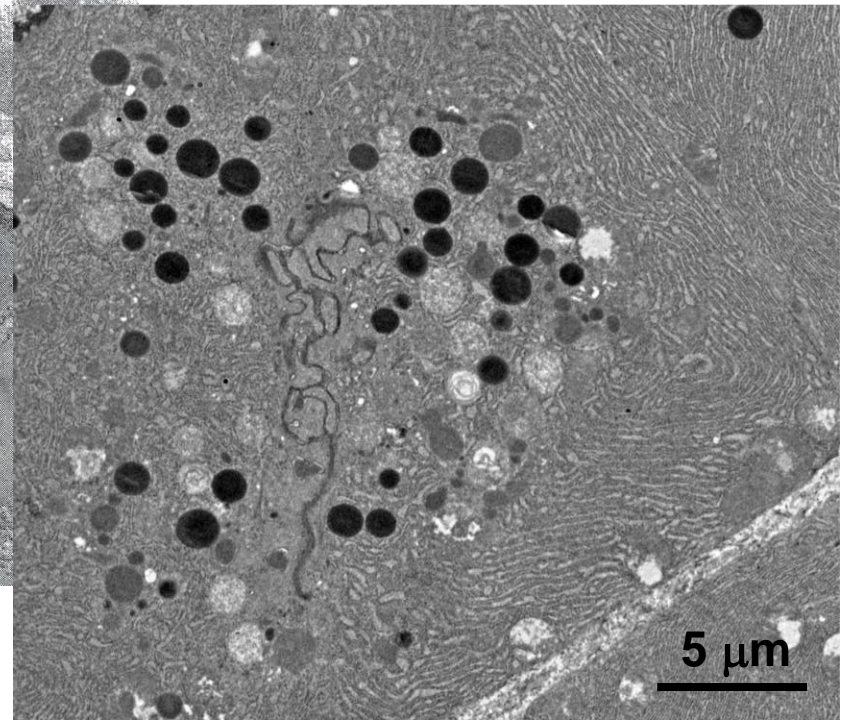
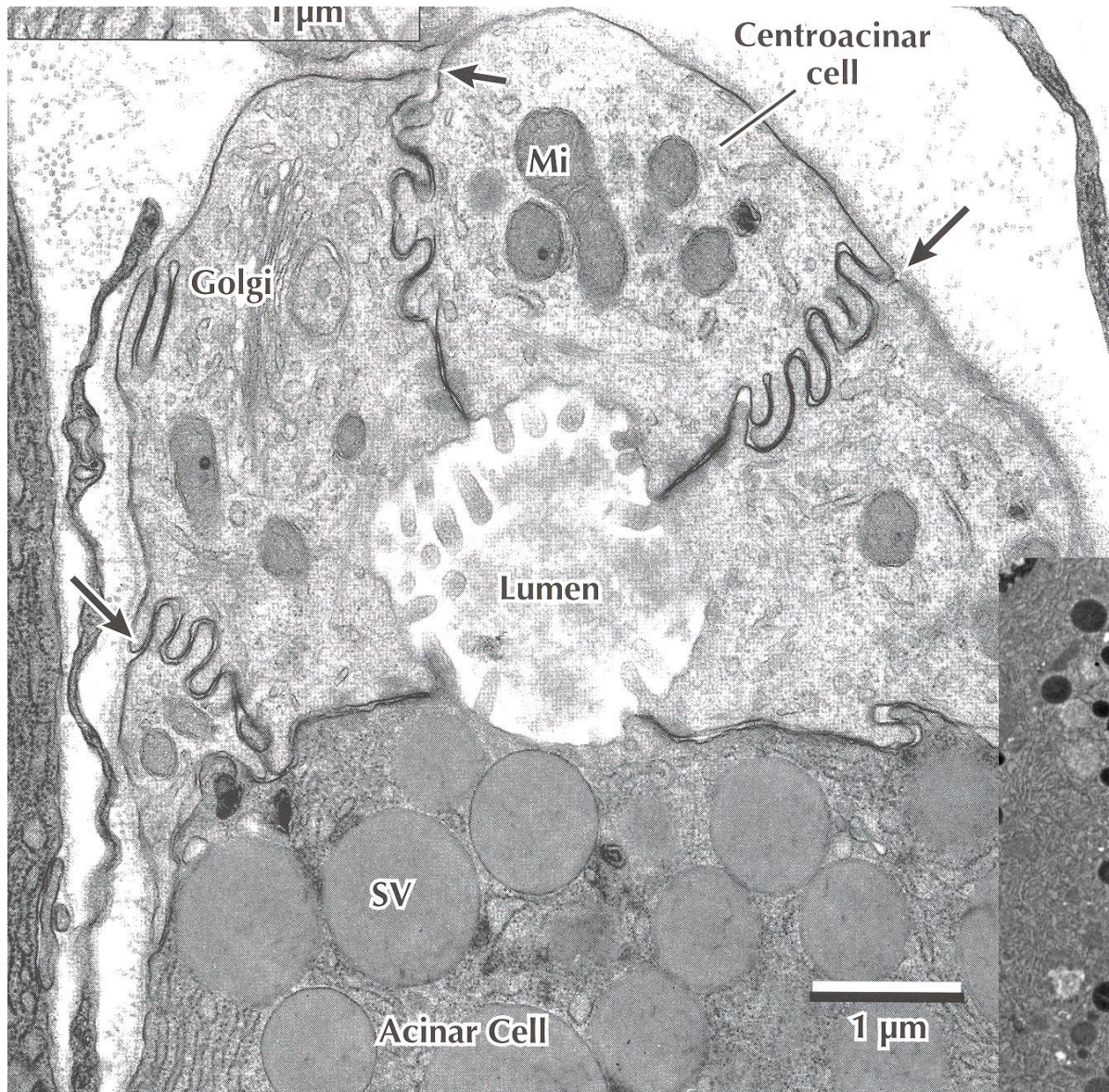
PANKREATICKÝ ACINUS



PANKREATICKÝ ACINUS



PANKREATICKÝ ACINUS



PANKREATICKÉ VÝVODY

- **Centroacinózní buňky**
- **Vsunuté vývody**
 - jednovrstevný plochý epitel + bazální membrána
- **Intralobulární a interlobulární vývody**
 - jednovrstevný kubický – nízký cylindrický epitel
- **Hlavní pankreatické vývody**
 - D. pancreaticus major – Wirsungi a D. pancreaticus accessorius – Santorini
 - vysoký, místy vrstevnatý cylindrický epitel a vrstva hustého kolagenního vaziva
 - intramurální mucinózní tubulózní žlázy, pohárkové buňky, EC buňky

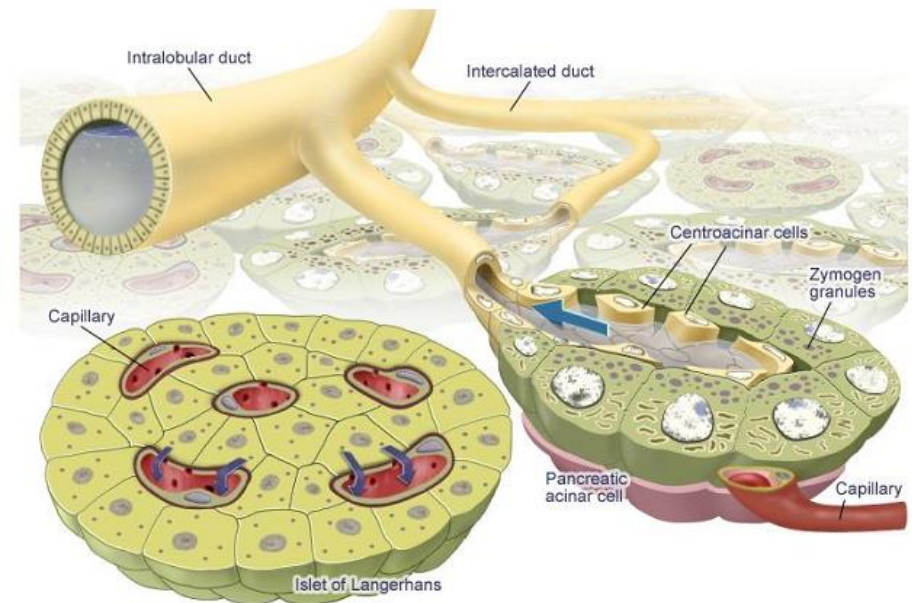
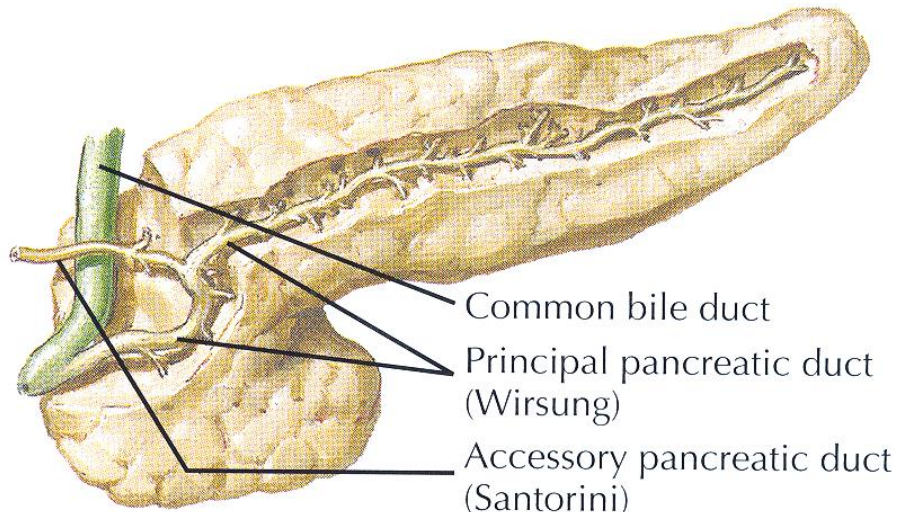
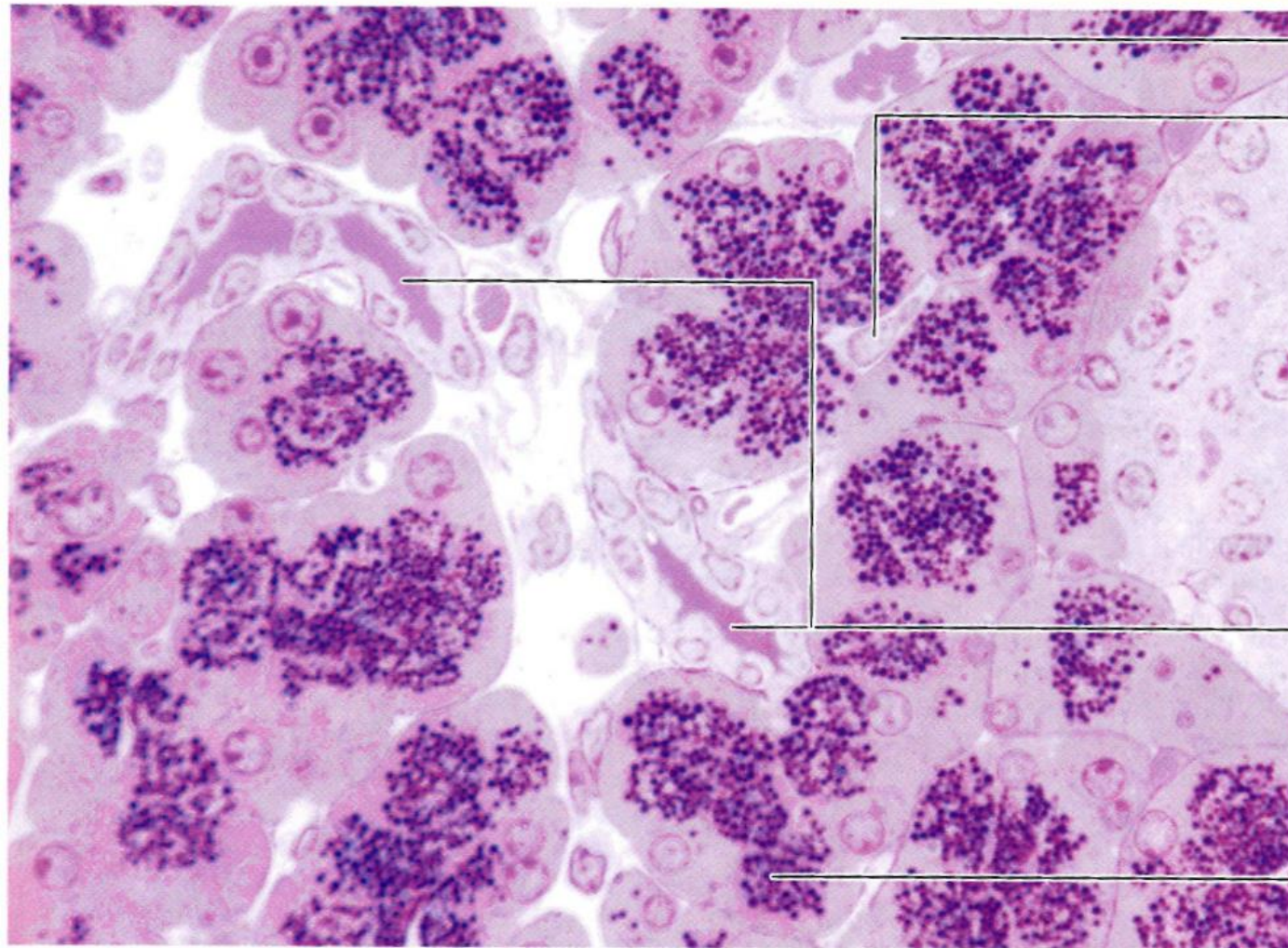


Figure 17-6. Exocrine pancreas



Capillary

Centroacinar cell

It is recognized by its location in the center of the pancreatic acinus and by its pale cytoplasm.

Islet of Langerhans

This endocrine component of the pancreas is surrounded by serous acini.

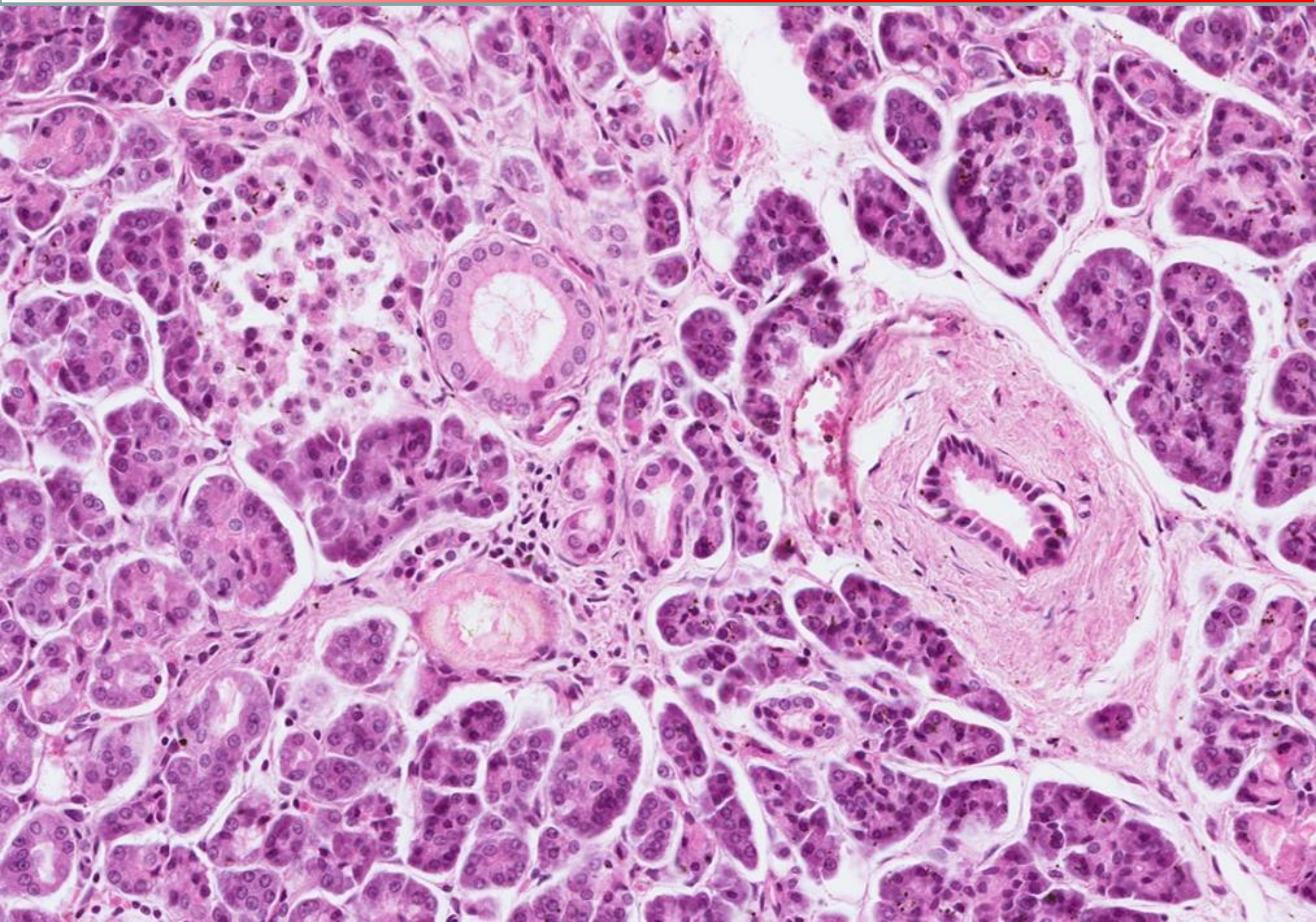
Intercalated duct

It is the continuation of the centroacinar cells into the connective tissue stroma.

Zymogen granules

They are present at the apical portion of the pancreatic acinar cell.

PANKREATICKÉ VÝVODY

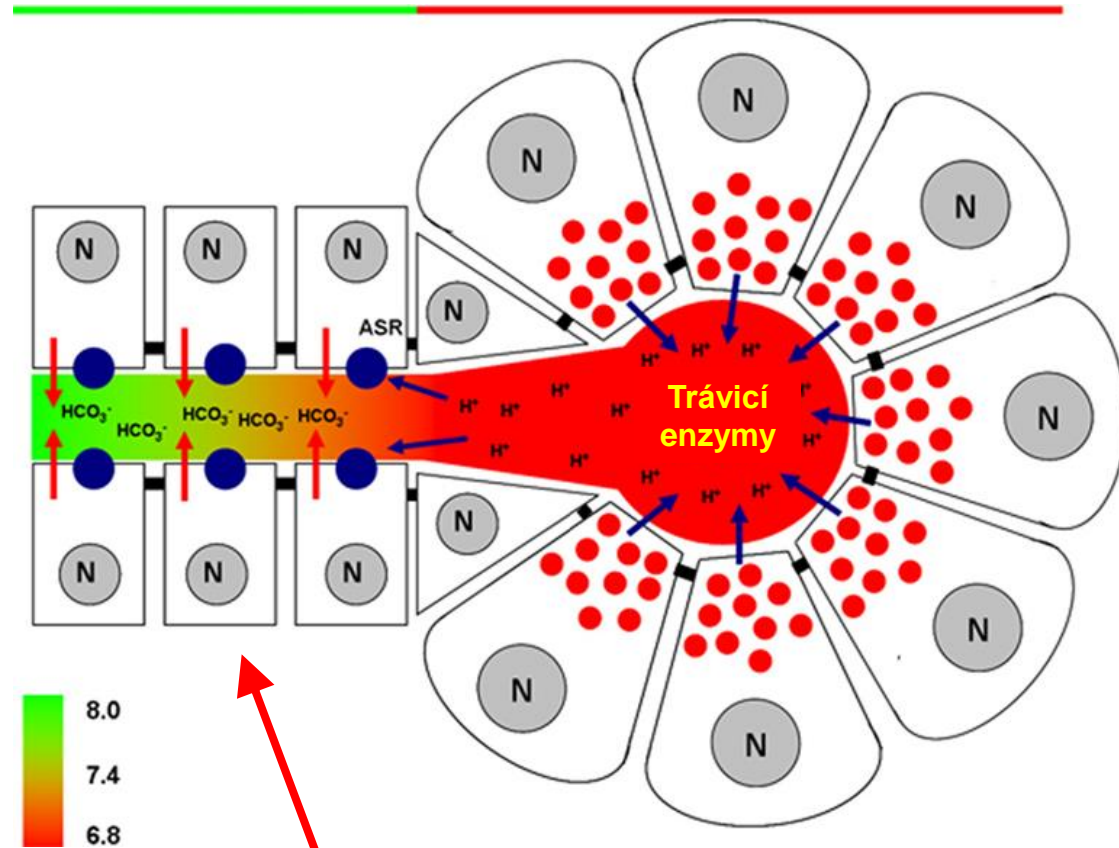
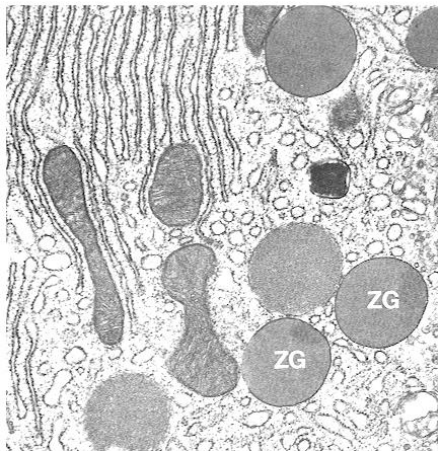


EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU

- cca 1000-2000 ml denně
- alkalické pH (8.8), HCO_3^- (epitel vsunutých vývodů)
- mucin (epitel velkých vývodů)

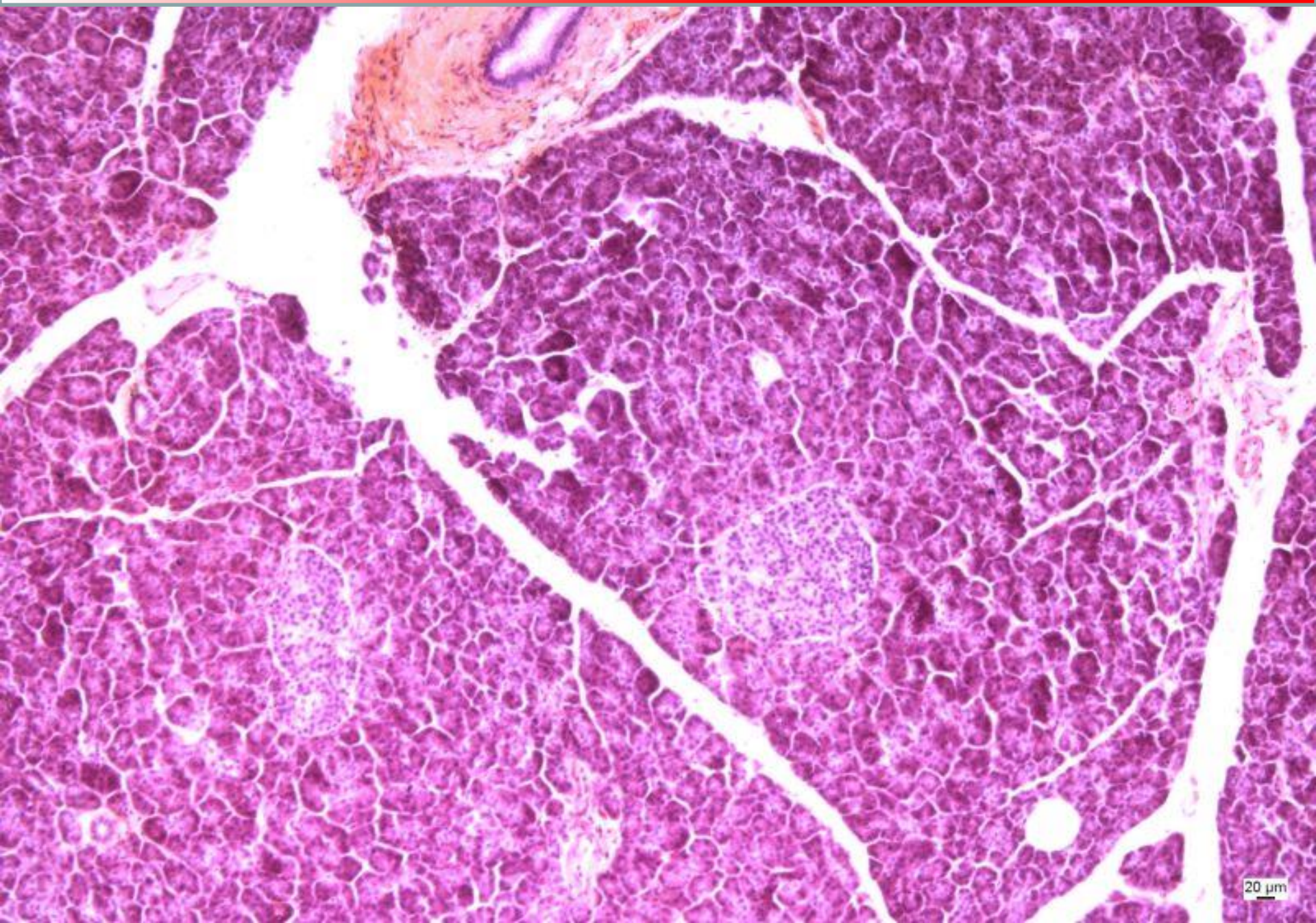
- Hydrolázy různého druhu

- Trypsinogen
- Chymotrypsinogen
- Proelastáza
- Karboxypeptidáza
- Pankreatická lipáza
- Amylázy
- ... 20

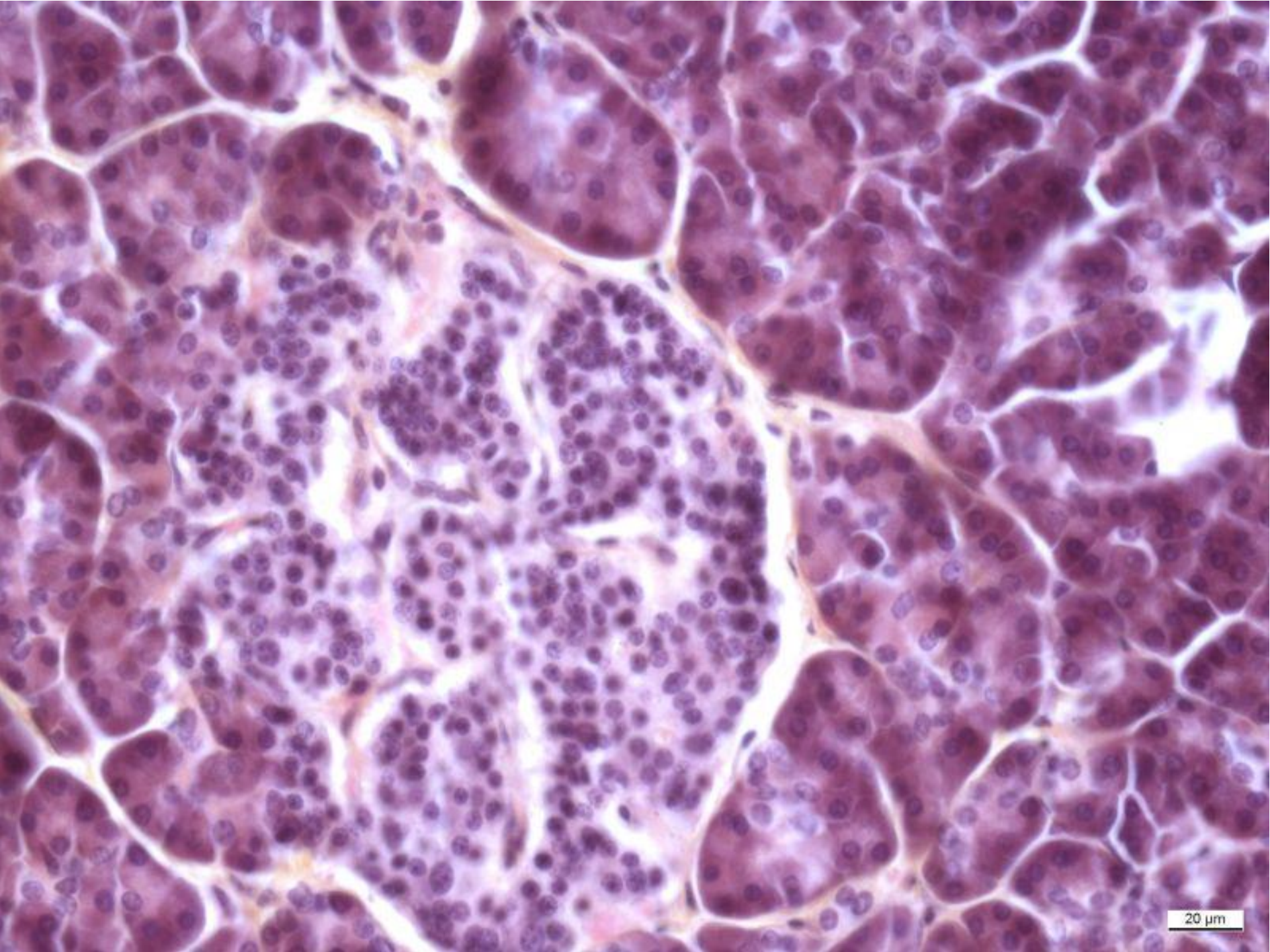


Hormonální regulace (sekretin, cholecystokinin) + parasympatikus

ENDOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU

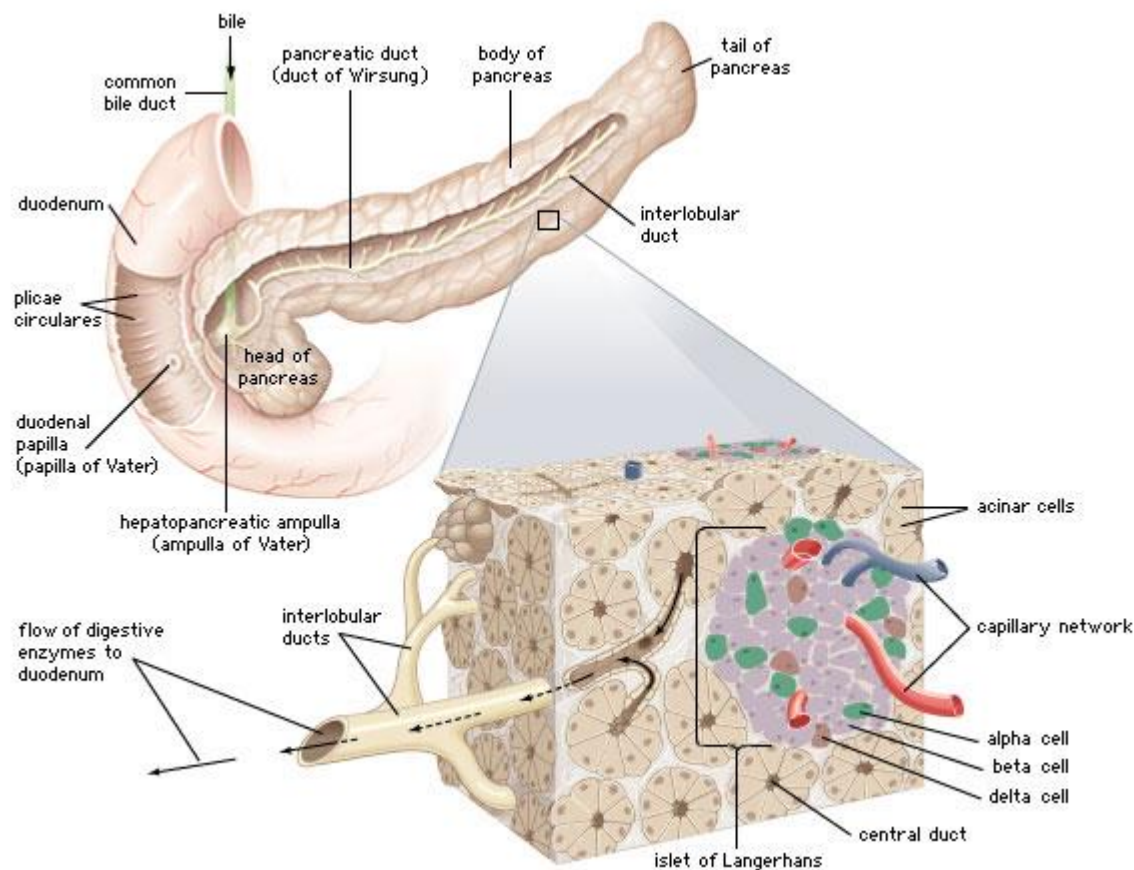


20 μ m



20 μ m

ENDOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU



Glukagon

- Spotřeba glykogenu v játrech a svalech
- Zvýšení hladiny krevní glukózy

Insulin

- Zvýšení permeability buněčných membrán pro glukózu
- Oxidace glukózy v tkáních
- Snížení hladiny krevní glukózy
- Syntéza glykogenu v játrech a svalech

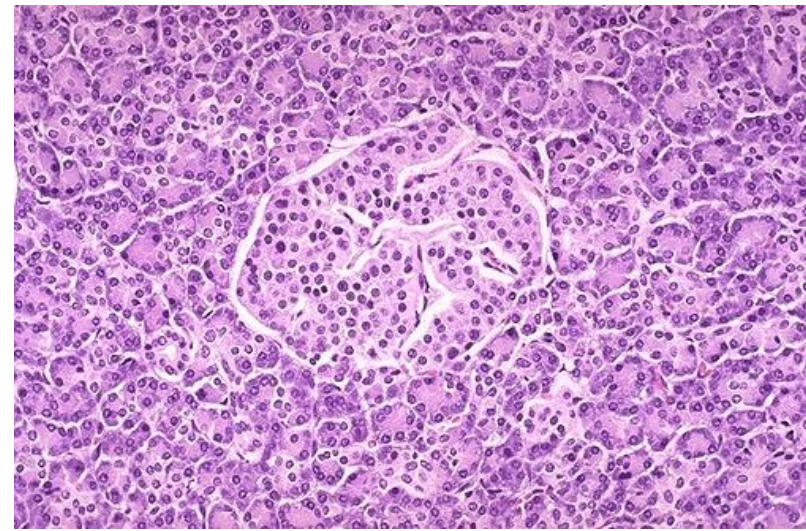
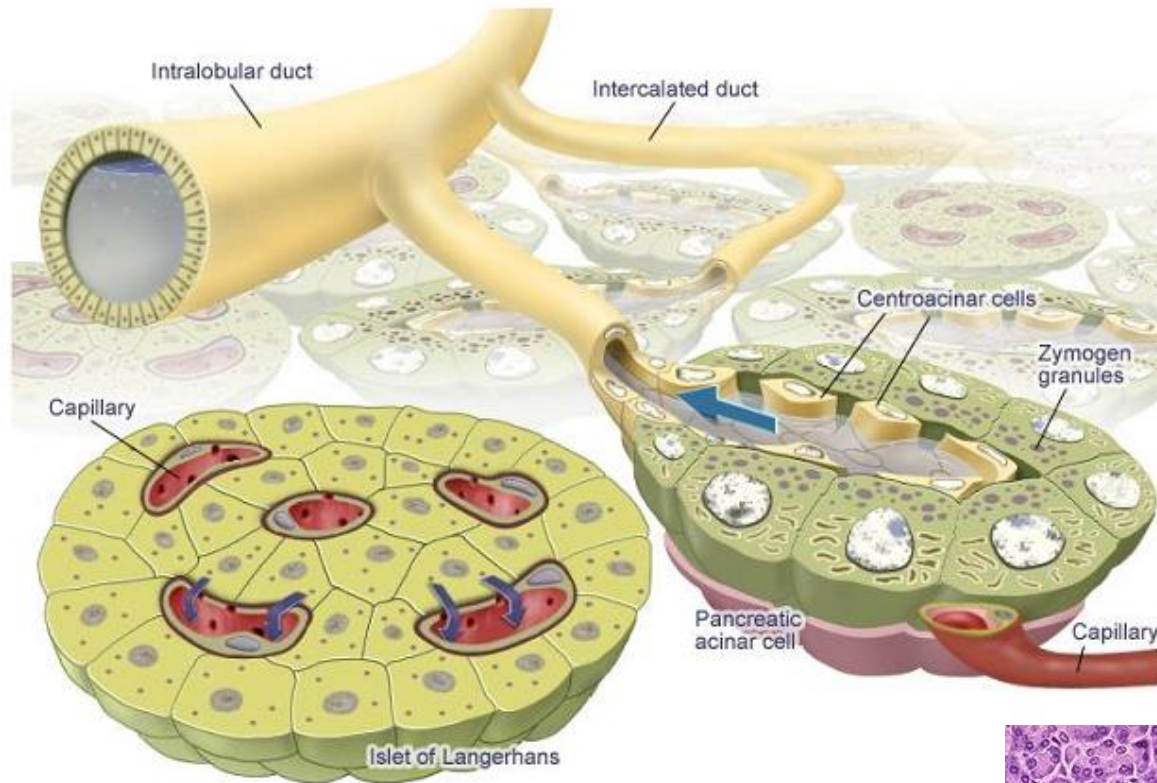
Pankreatický polypeptid

- Autoregulace pankreatické sekrece

Somatostatin

- Zastavuje uvolňování GIT hormonů

ENDOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU



LANGERHANSOVY OSTRŮVKY

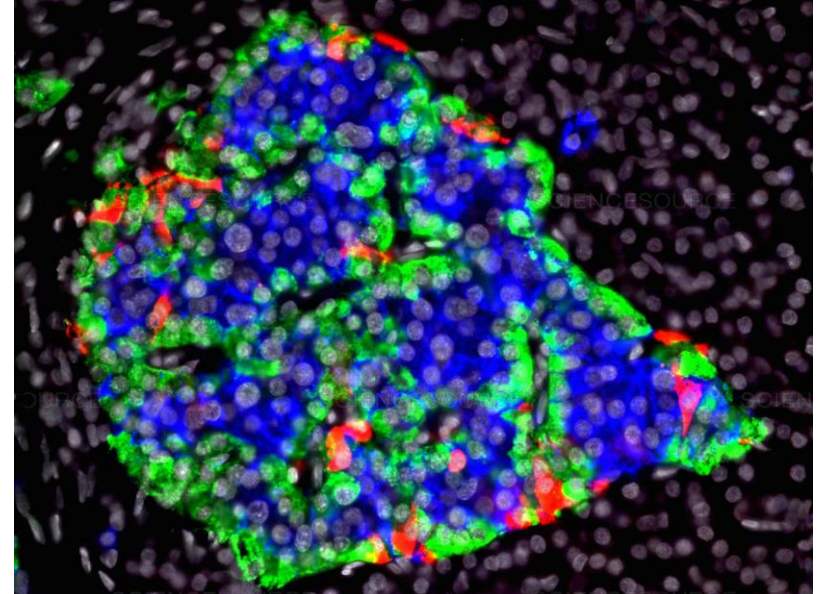
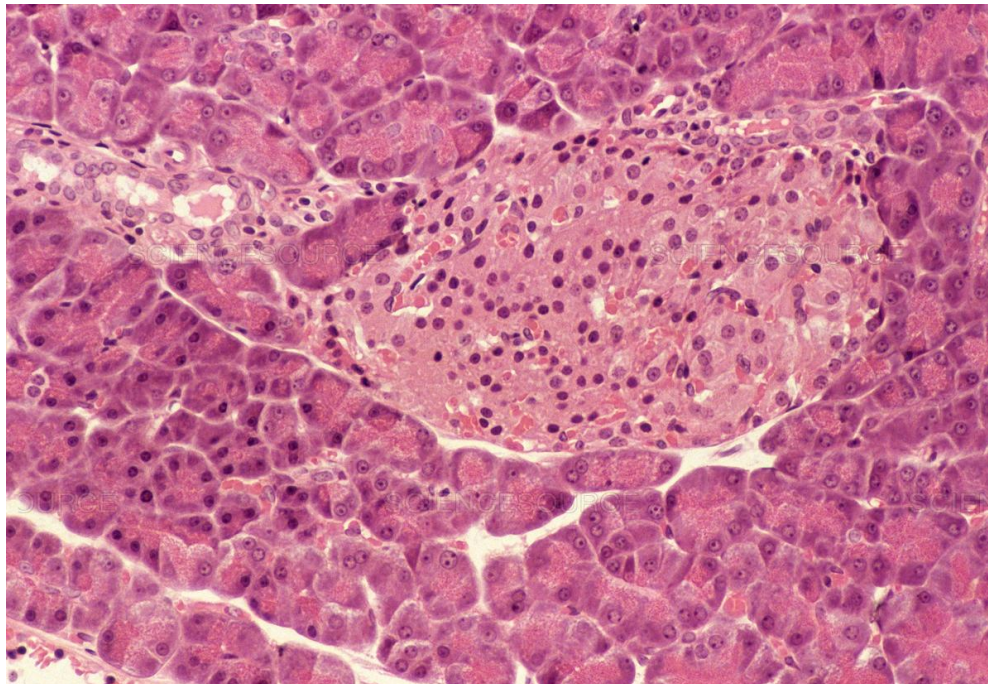
- Skupiny světle zbarvených buněk
- cca $1,5 \times 10^6$
- Tenké vazivové pouzdro
- **Trámce** epiteliálních endokrinních buněk
- Sinusoidy
- Stromální buňky (fibroblasty, stelátní buňky, ...)

A buňky: 20%, glukagon ■

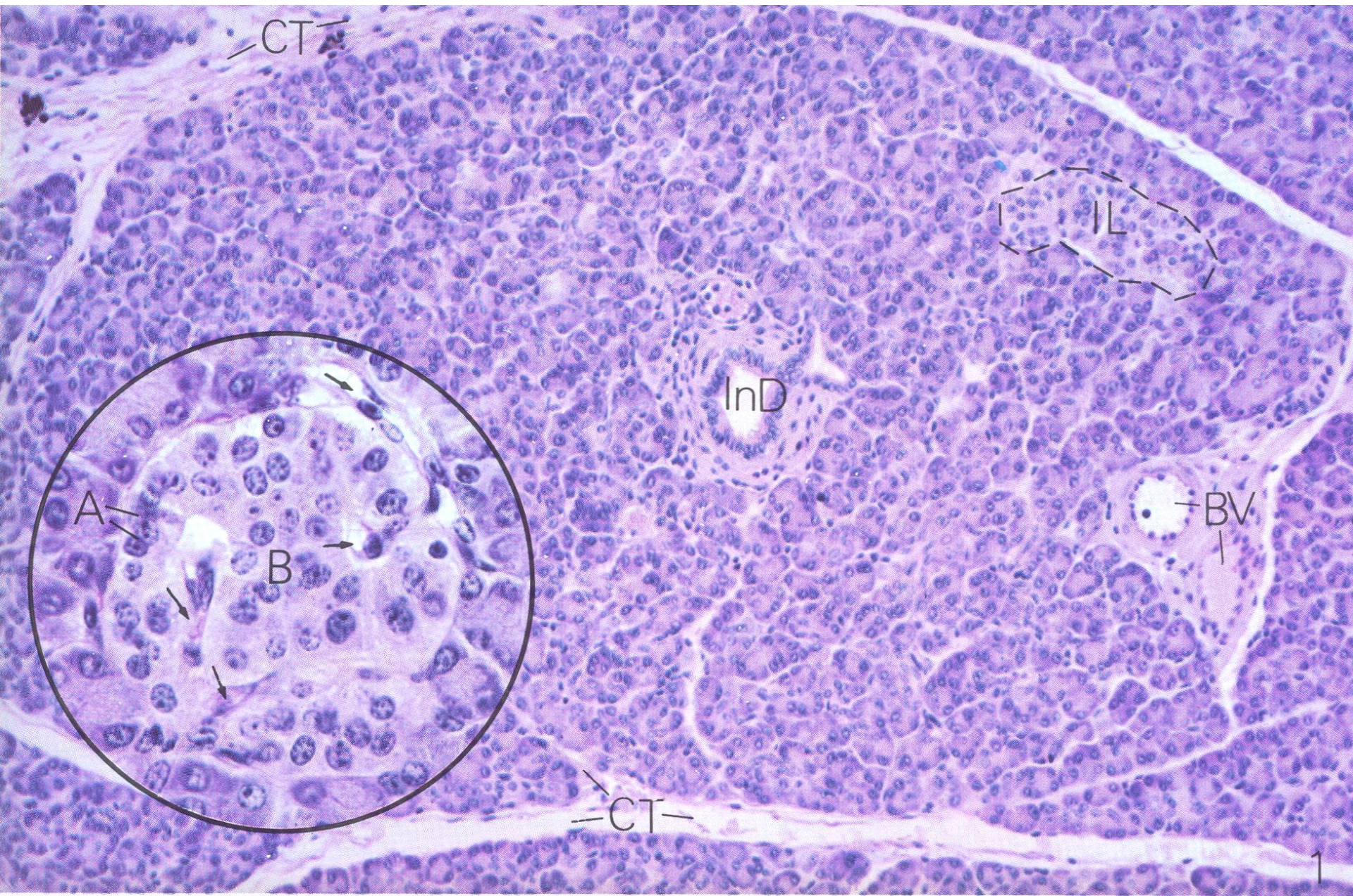
B buňky: 60-70%, insulin ■

D buňky: minoritní, somatostatin ■

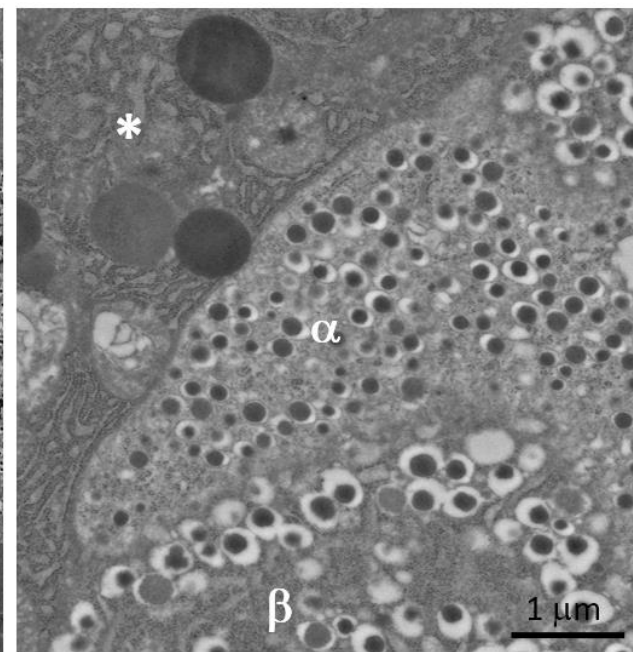
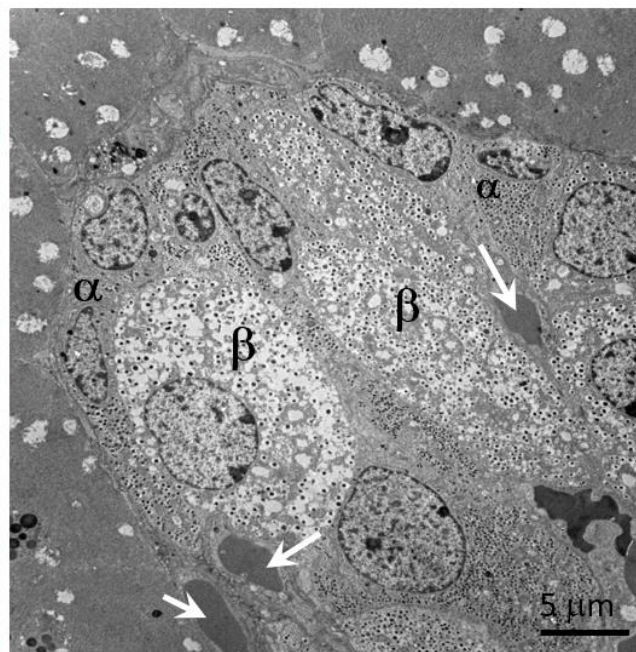
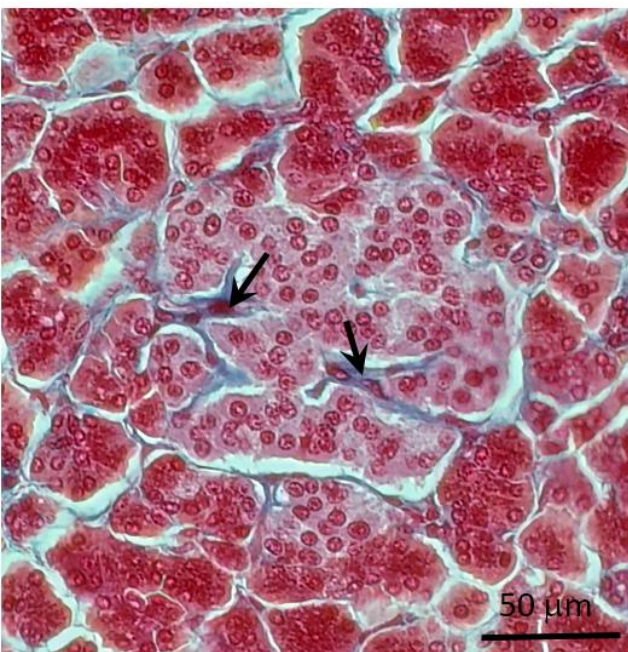
PP buňky: minoritní, pankreatický polypeptid



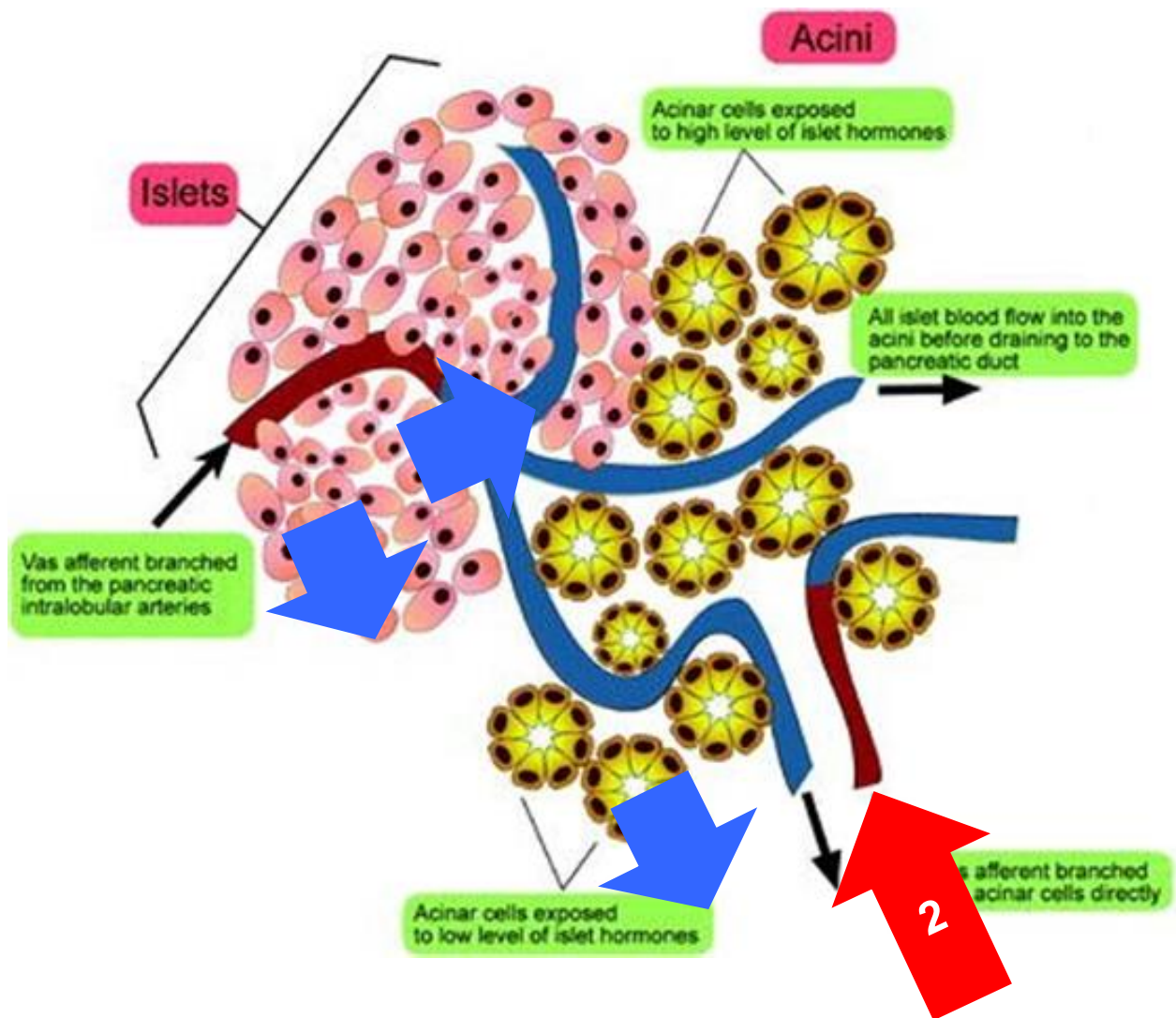
LANGERHANSOVY OSTRŮVKY



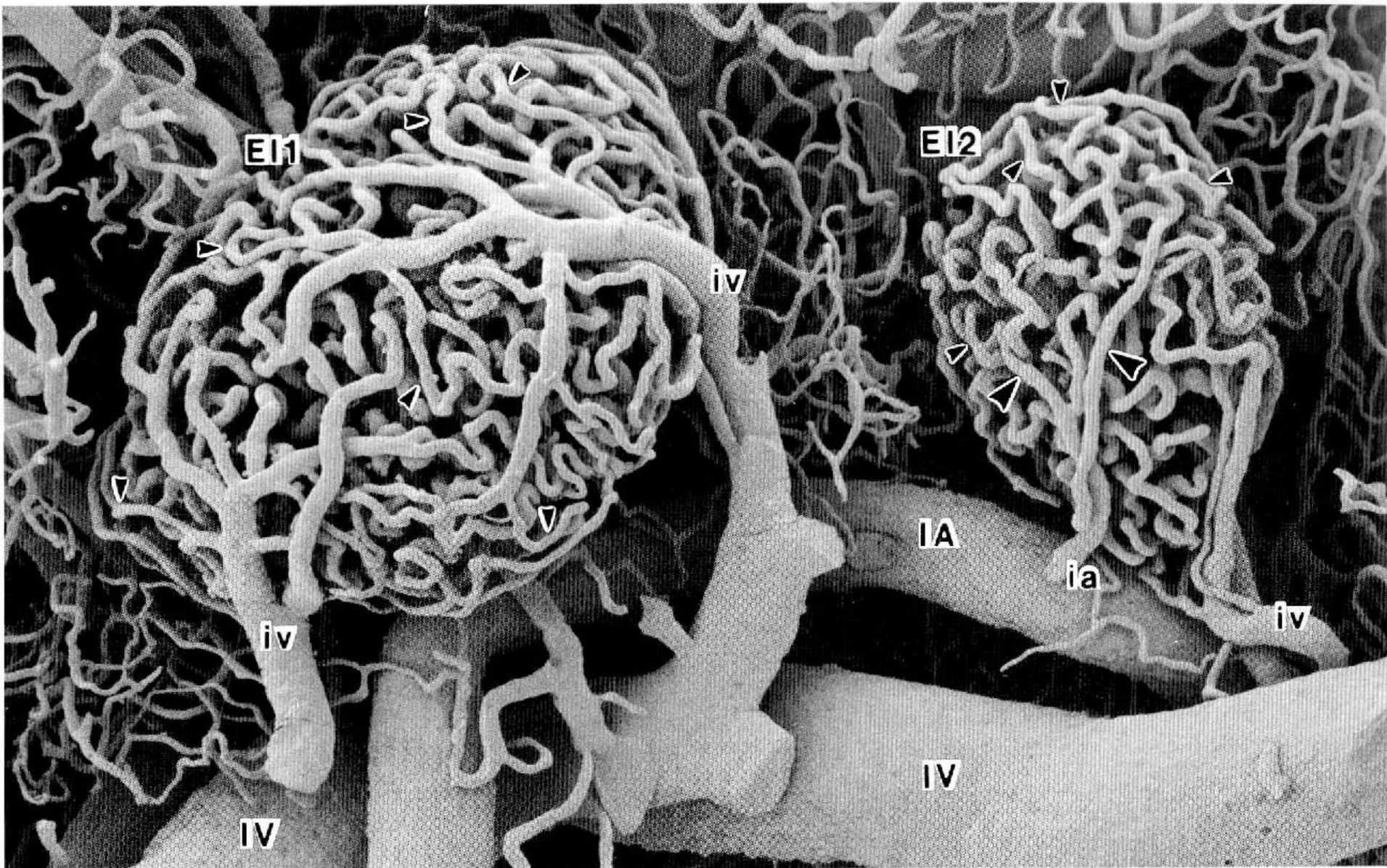
LANGERHANSOVY OSTRŮVKY



INSULO-ACINÁRNÍ PORTÁLNÍ SYSTÉM



INSULO-ACINÁRNÍ PORTÁLNÍ SYSTÉM

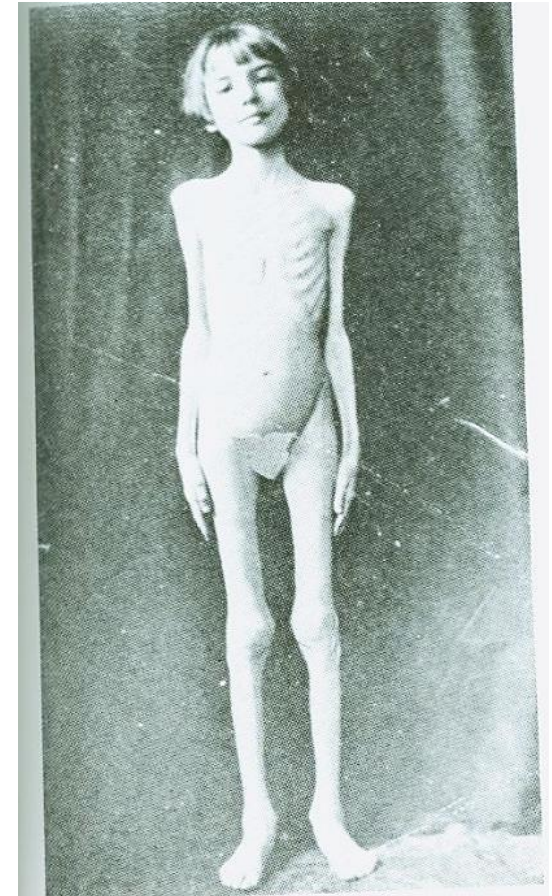


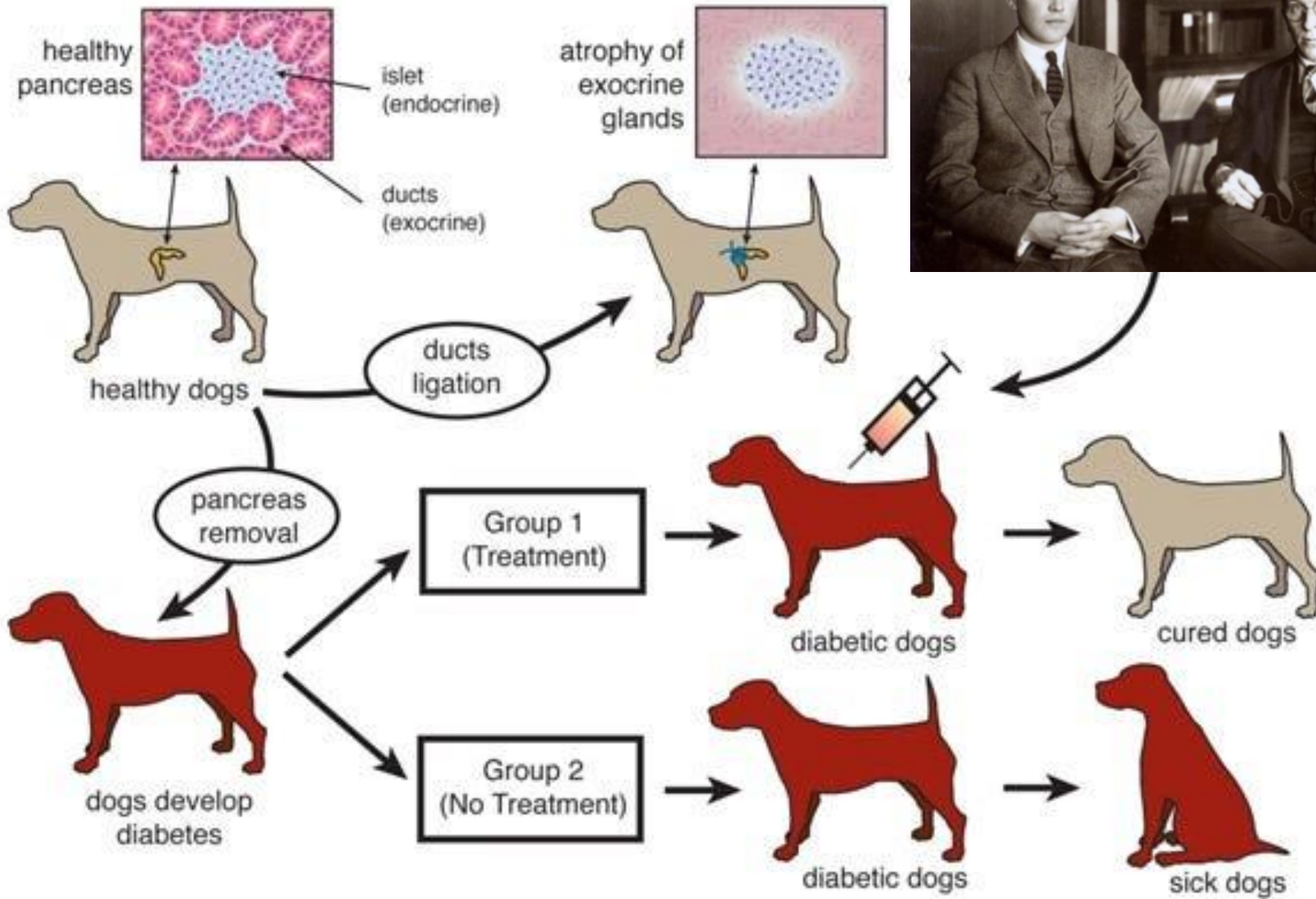
DM (I)

- Kachexie
- Ztráta zraku
- Ztráta končetin
- Diabetické koma
- Renální selhání
- Srdeční selhání
- Smrt



Frederick M. Allen
„starvation diet“
1921





STRUČNÁ HISTORIE LÉČBY DIABETU

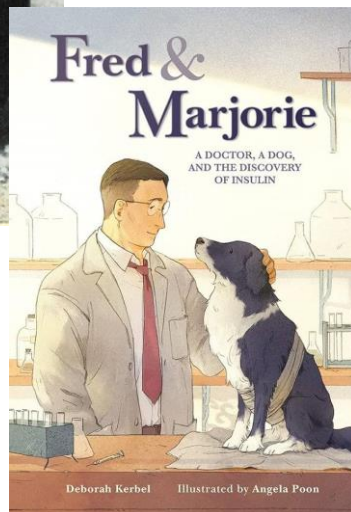
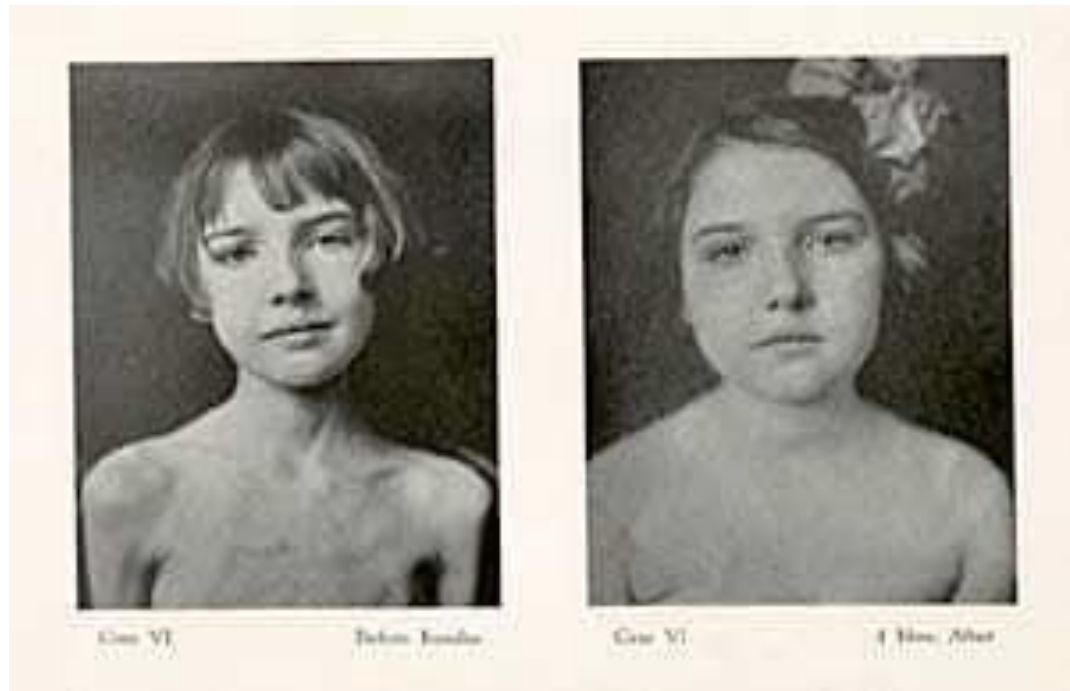
11th of January 1922, 14 year old Leonard Thompson became the first person in the world with autoimmune diabetes (type 1 diabetes) to receive insulin, isolated (“discovered”) by Frederick Banting and Charles Best 27th of July 1921 (the exact date is debated). Leonard was believed to have had the disease ~3 years when his father approved the experimental trial, and had only a few days left when he was drifting in and out of diabetic coma due to his high glucose and ketoacidosis (1). Within the first 24 hours improvement was seen, but they failed. Twelve days later, the 23d of January, the team (now including biochemist James Collip) resumed the administration of the extract and finally they were successful. Remarkable progresses was seen and Leonard left the clinic in the Spring 1922, and lived 13 more years but passed away at age 27, eventually of pneumonia



STRUČNÁ HISTORIE LÉČBY DIABETU




F.G. Banting, C. Best a
Pes 408
1922




1923

STRUČNÁ HISTORIE LÉČBY DIABETU



Lilly PROGRESS THROUGH RESEARCH

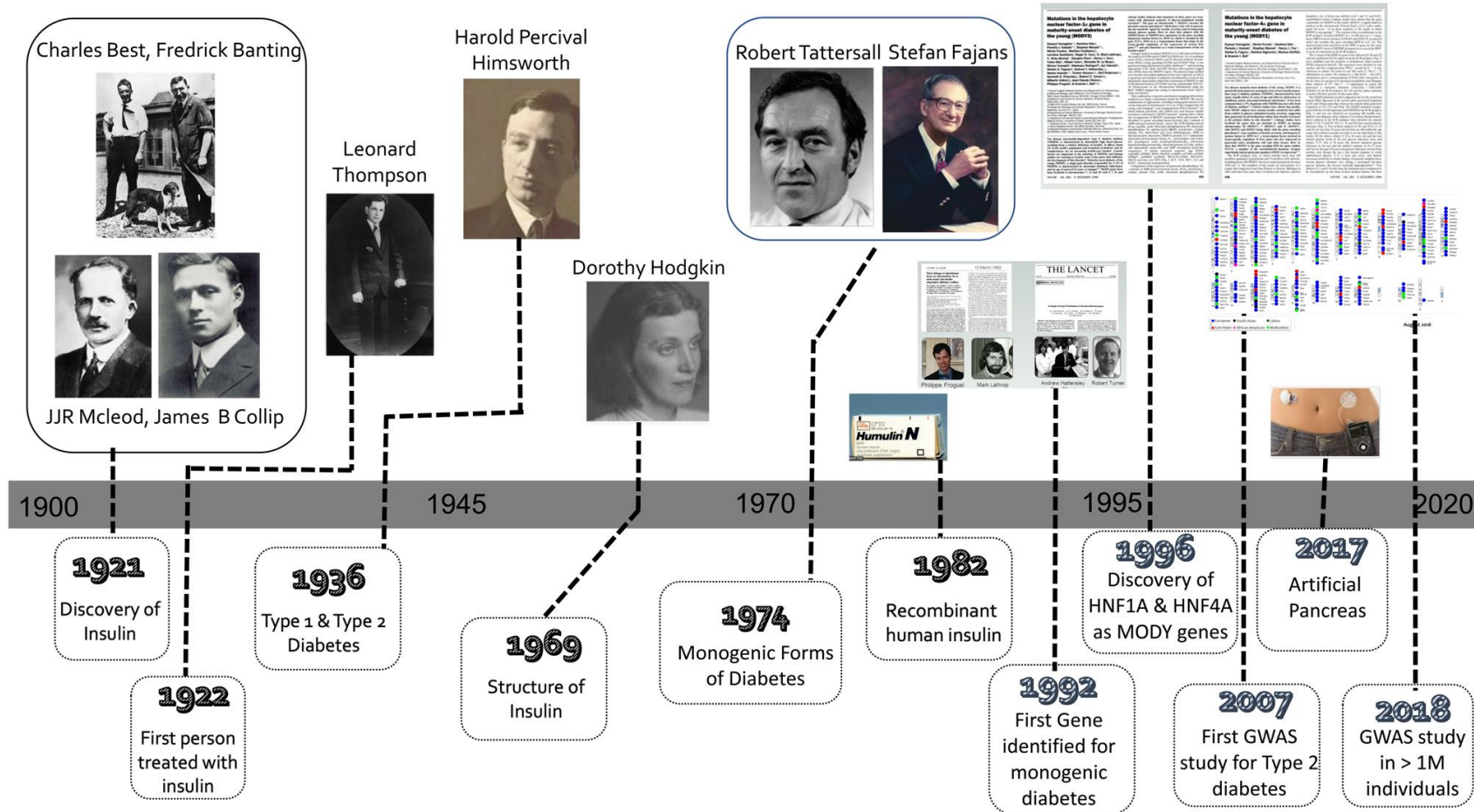
Iletin (Insulin, Lilly) was the first Insulin commercially available in the United States



The image displays several Lilly insulin products: a yellow vial labeled U-20, a blue vial labeled U-10, a green vial labeled U-80, and three boxes (yellow, green, and red) for U-40 insulin. Each product features the Lilly logo and the text 'LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, U.S.A.' and 'PH. O.S. Patented Oct. 8, 1921'.

The Insulin Era

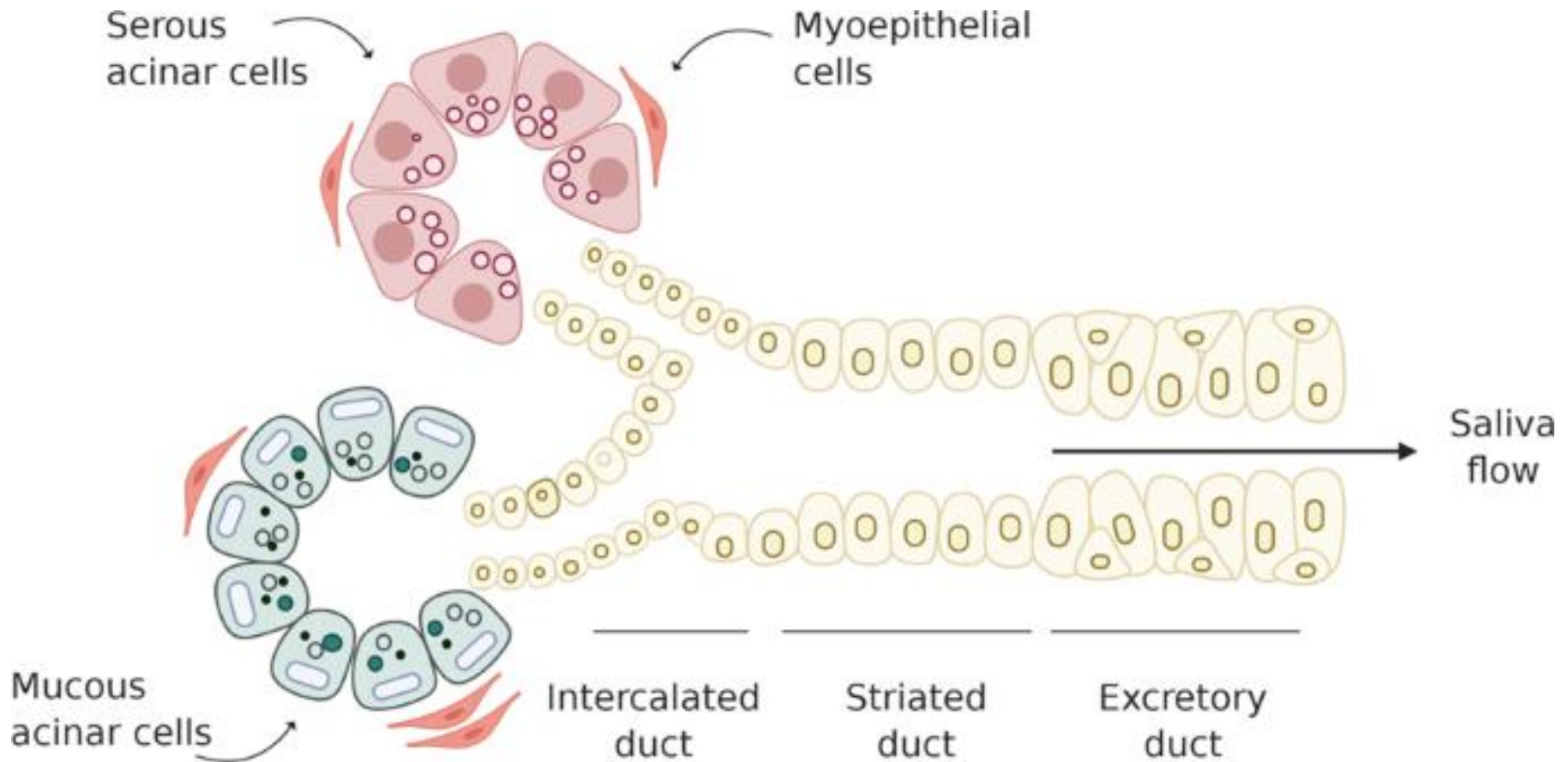
STRUČNÁ HISTORIE LÉČBY DIABETU



Timeline indicating key genetic discoveries in the context of our understanding of the hormone insulin and its use therapeutically.

**ŽLÁZY ASOCIOVANÉ S
TRÁVICÍ TRUBICÍ:
slinné žlázy**

OBEČNÁ SLINNÁ ŽLÁZA



VELKÉ SLINNÉ ŽLÁZY

Tuboalveolární serózní žlázy

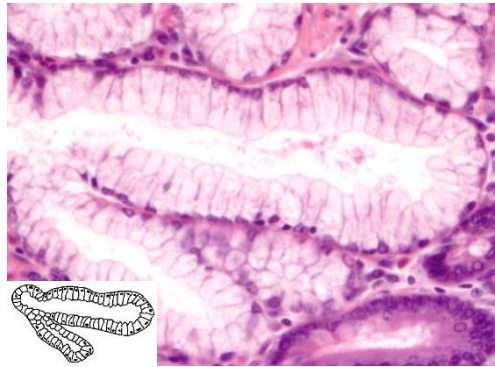
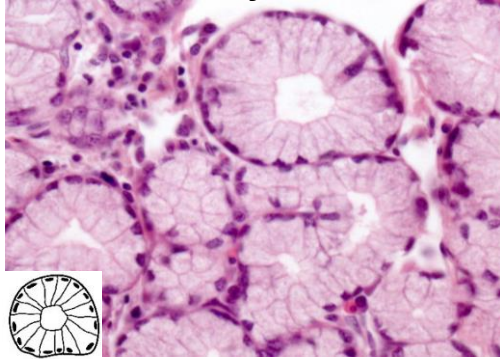
Sekreční jednotky:

- Serózní aciny
- Serózní demiluny
- Mucinózní tubuly
(v některé literatuře: mucinózní aciny/aciny mucinózního typu)

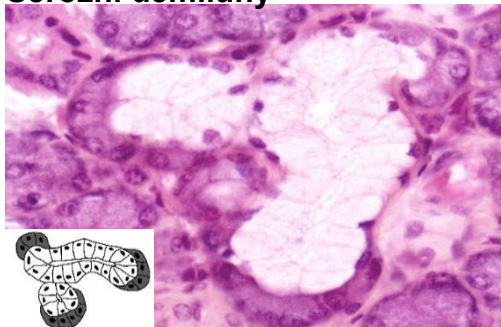
Vývody

- Vsunuté (žíhané), interlobulární, hlavní

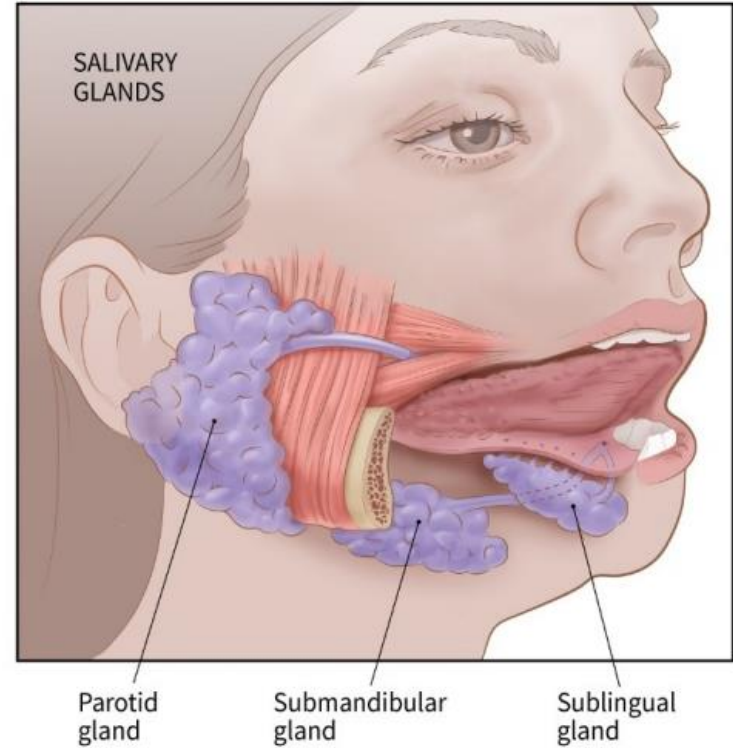
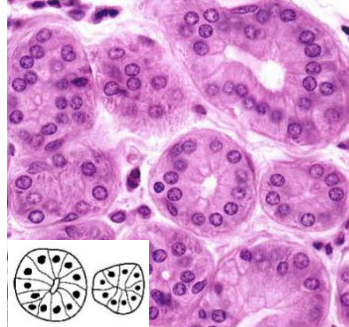
Mucinózní tubuly



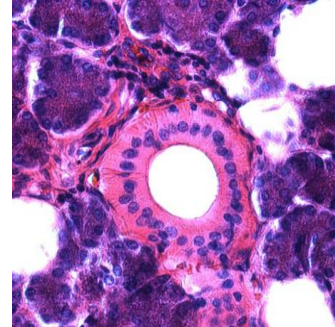
Serózní demiluny



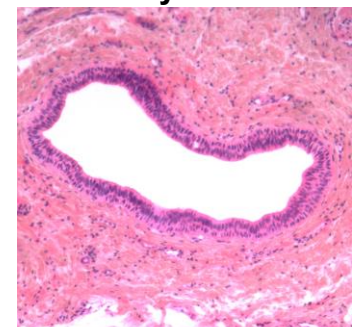
Serózní aciny



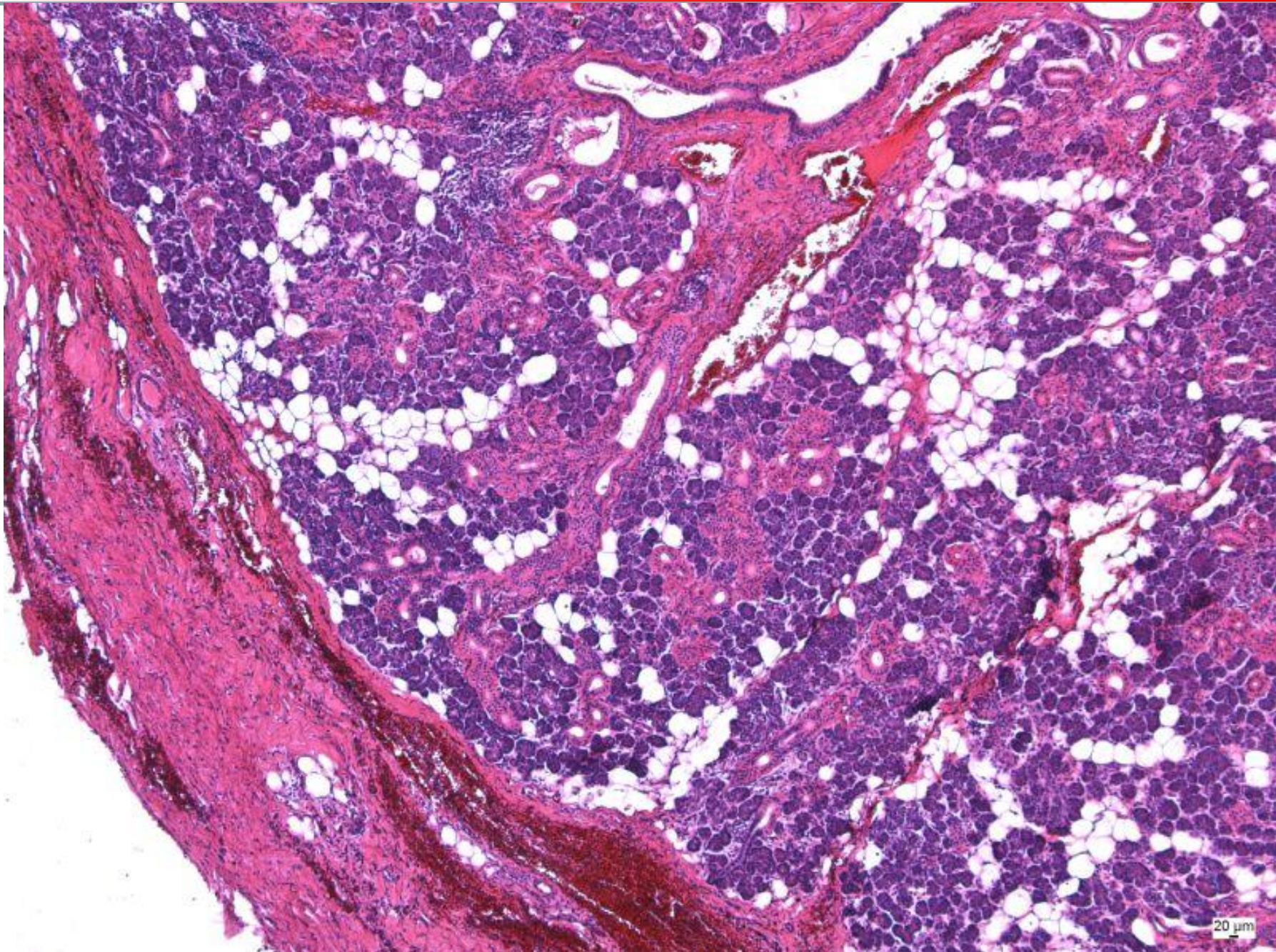
Žíhaný vývod



Hlavní vývod

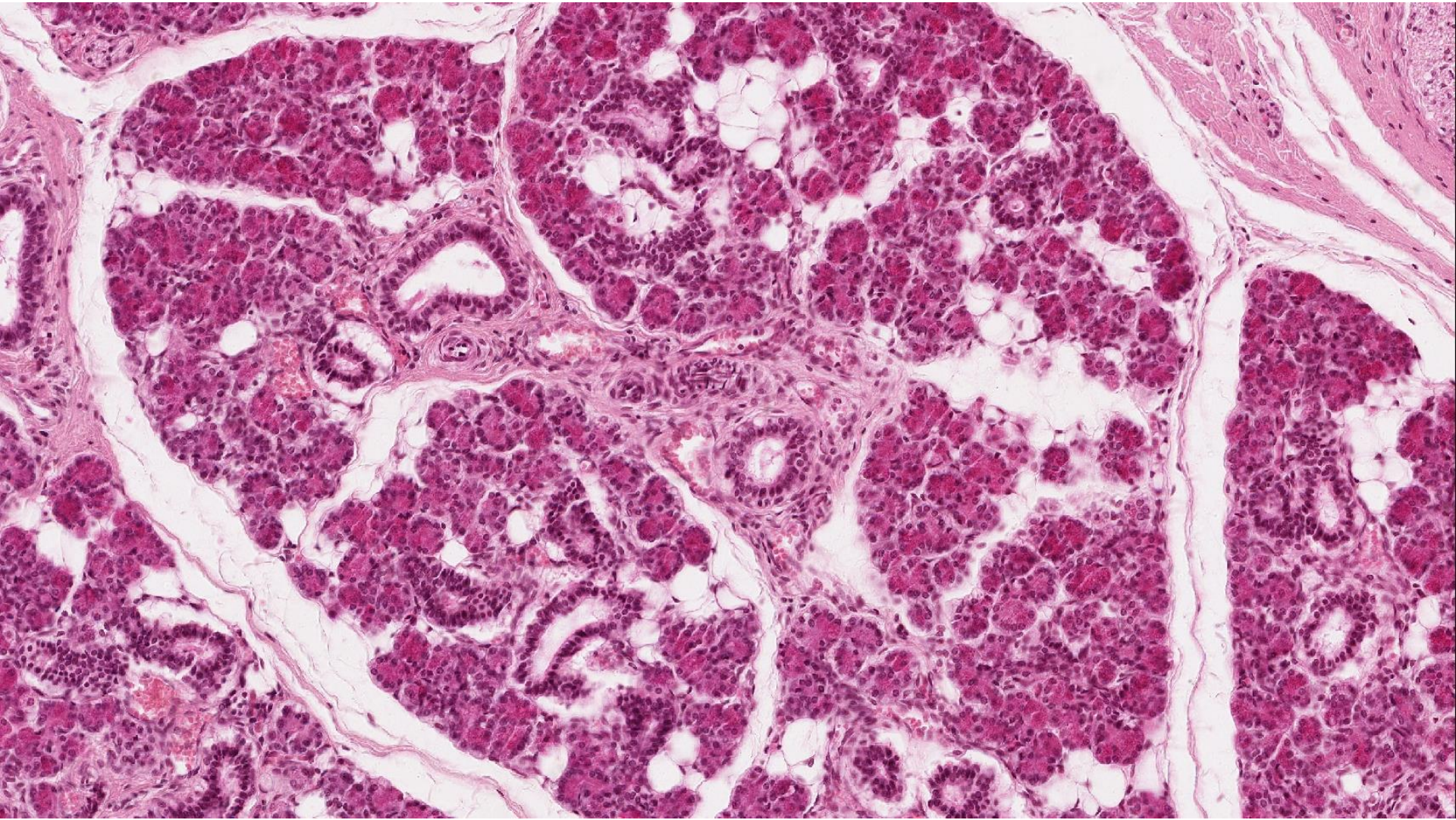


GL. PAROTIS

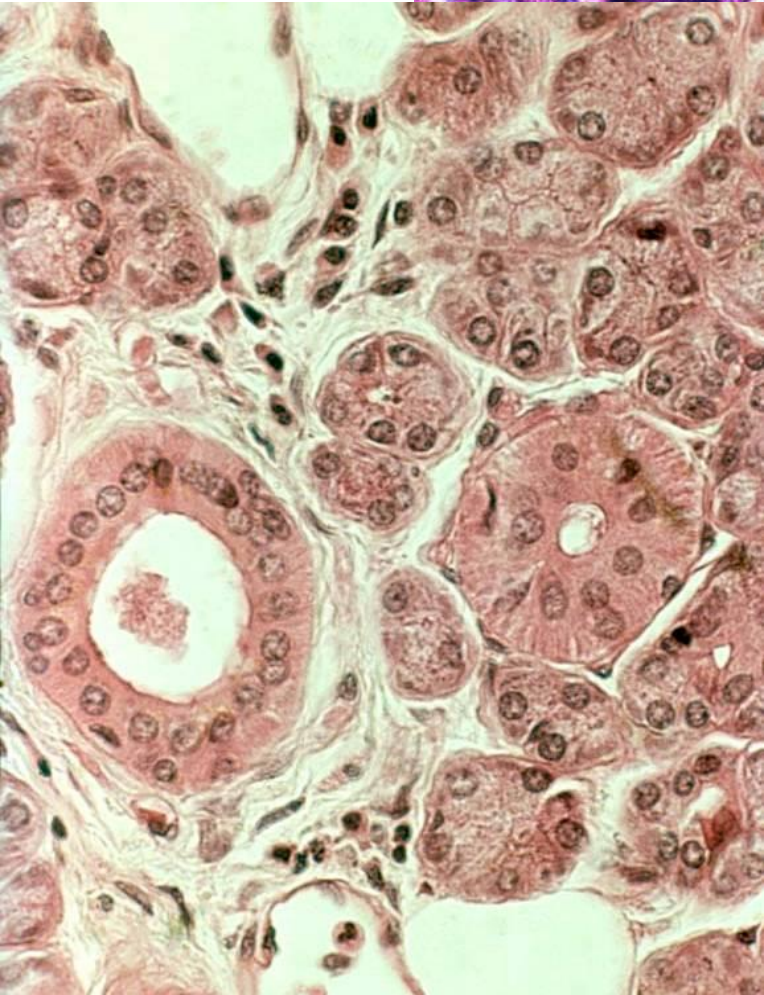
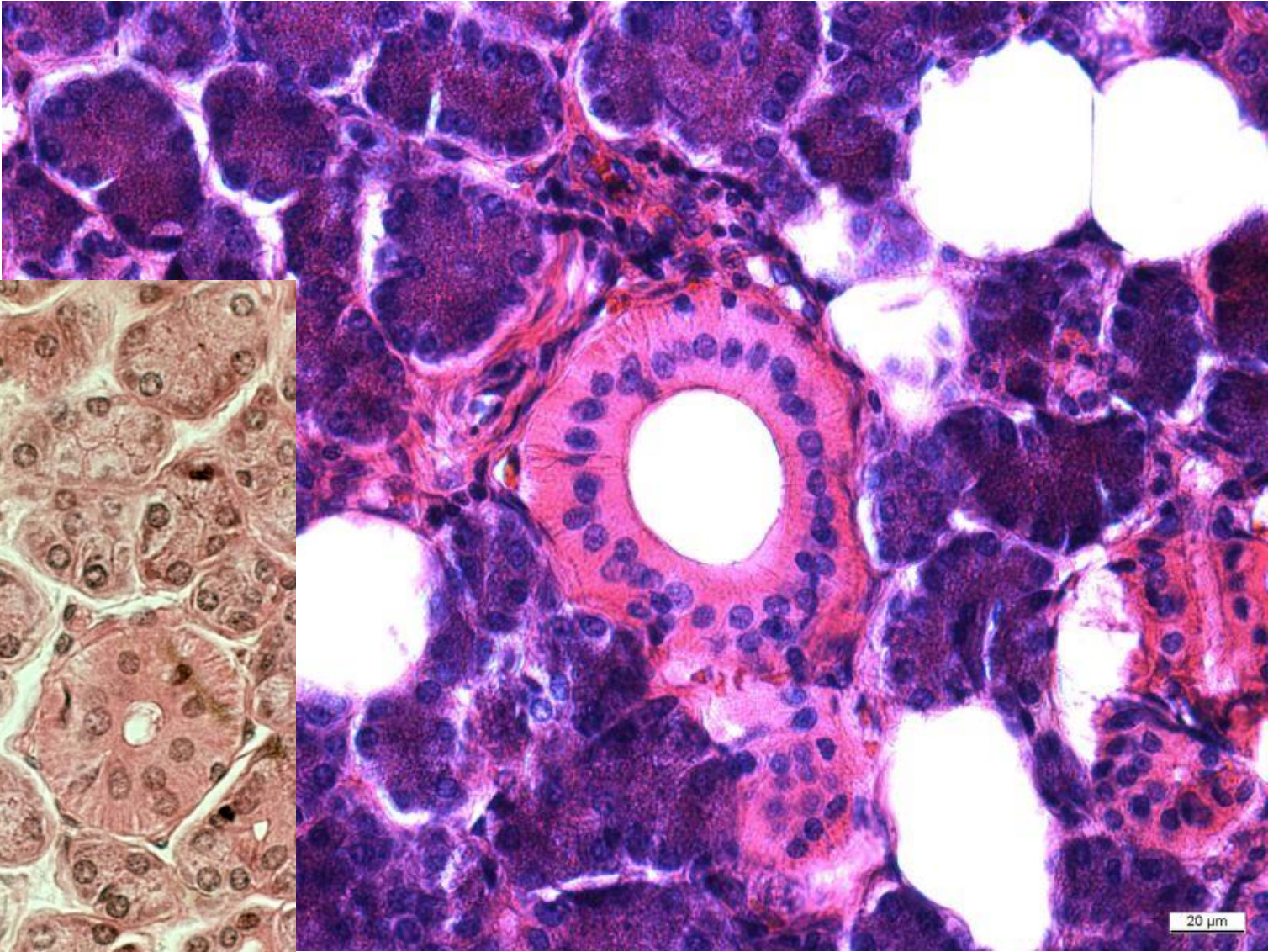


20 μ m

GL. PAROTIS

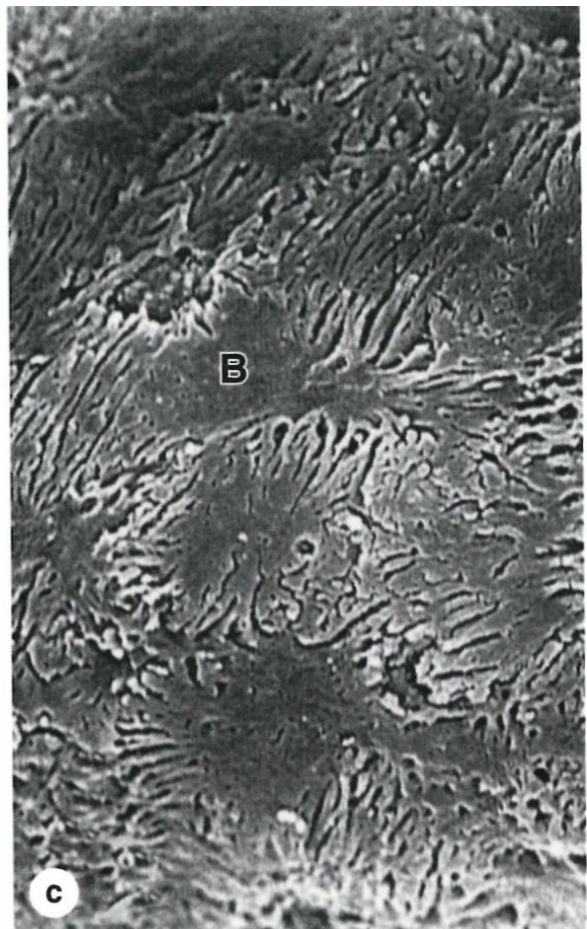
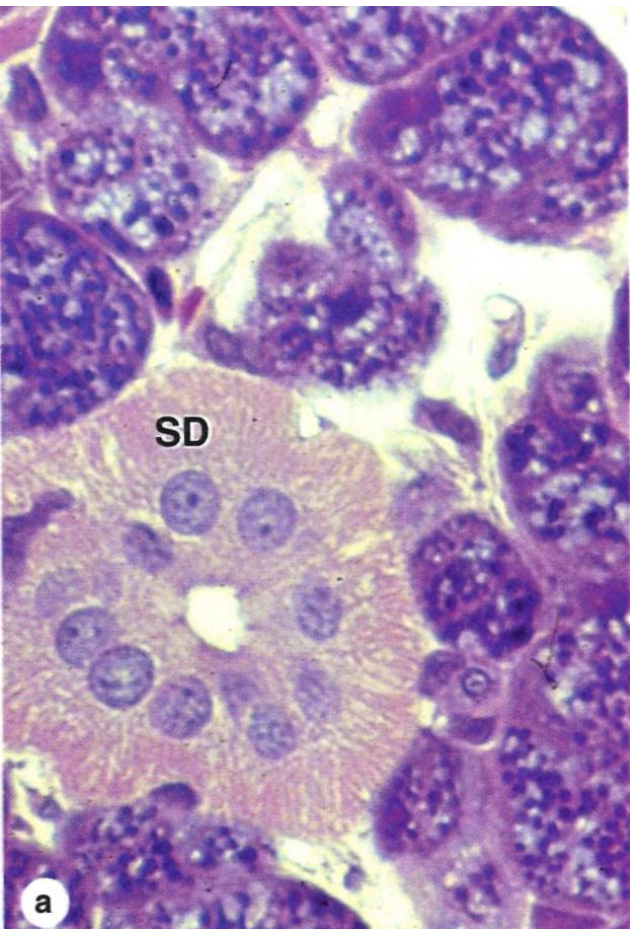


GL. PAROTIS

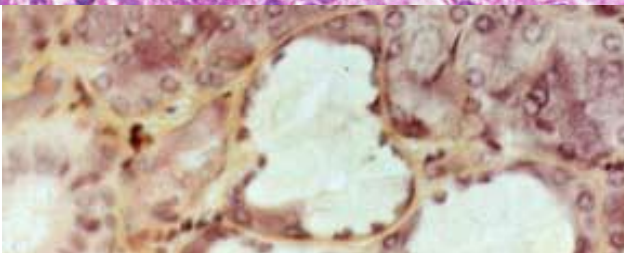
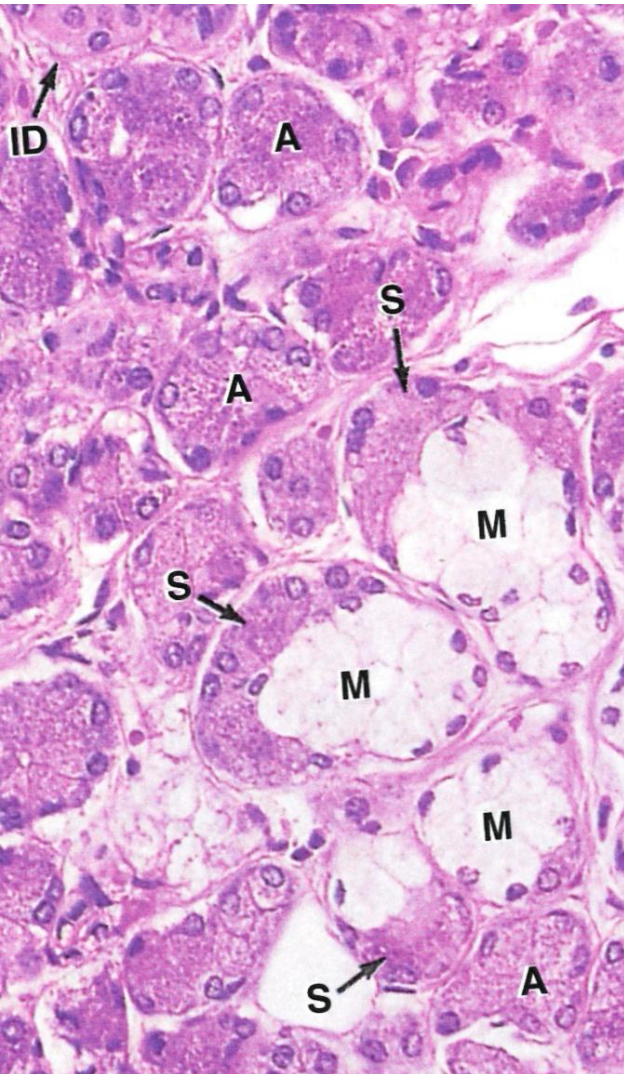


20 μ m

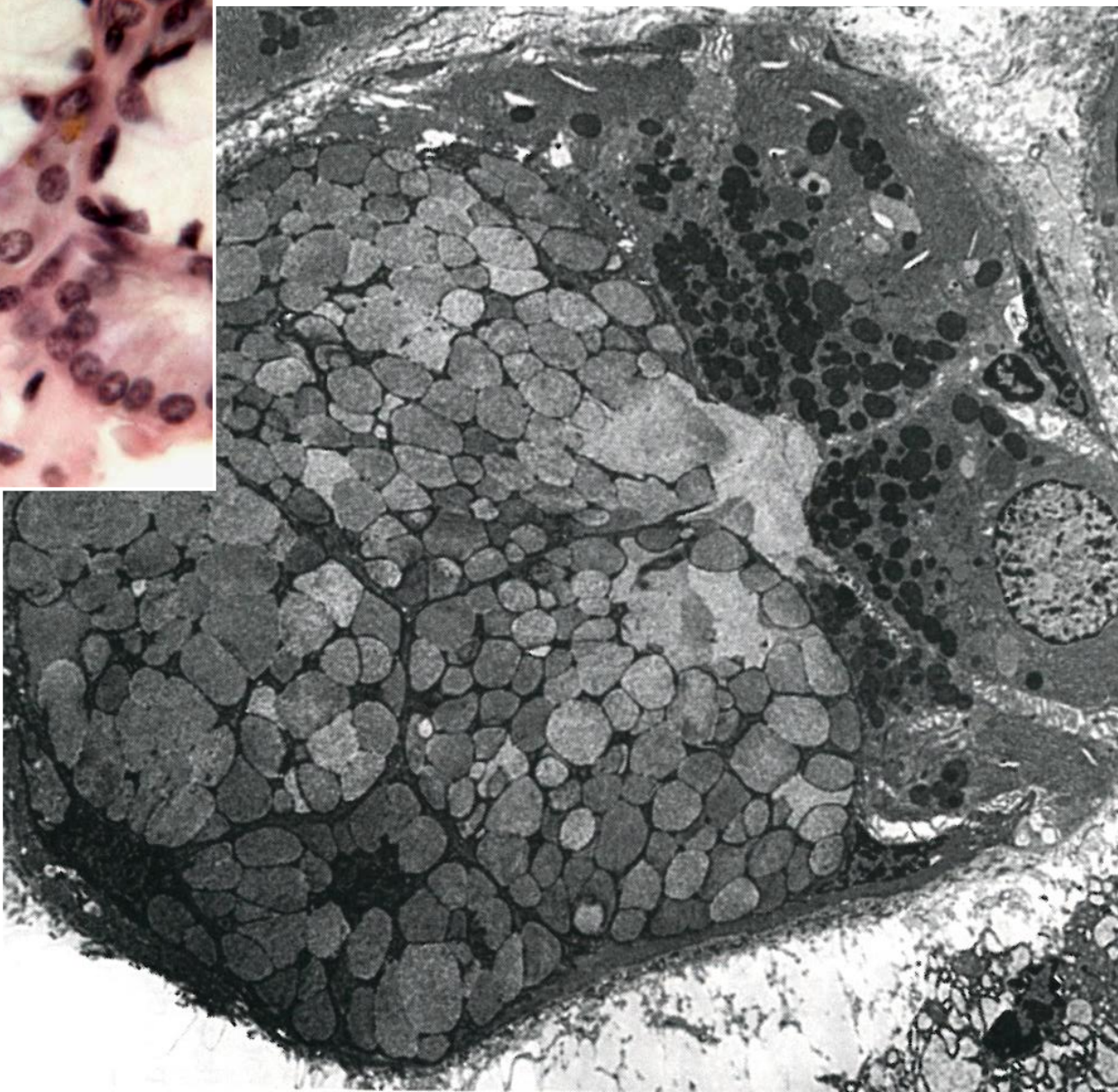
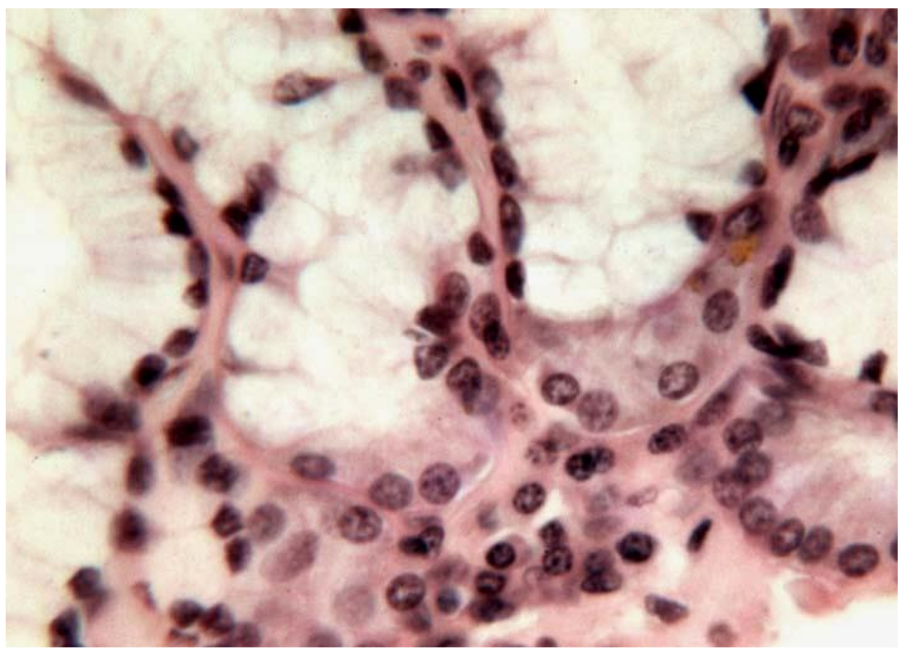
GL. PAROTIS – ŽÍHANÉ VÝVODY



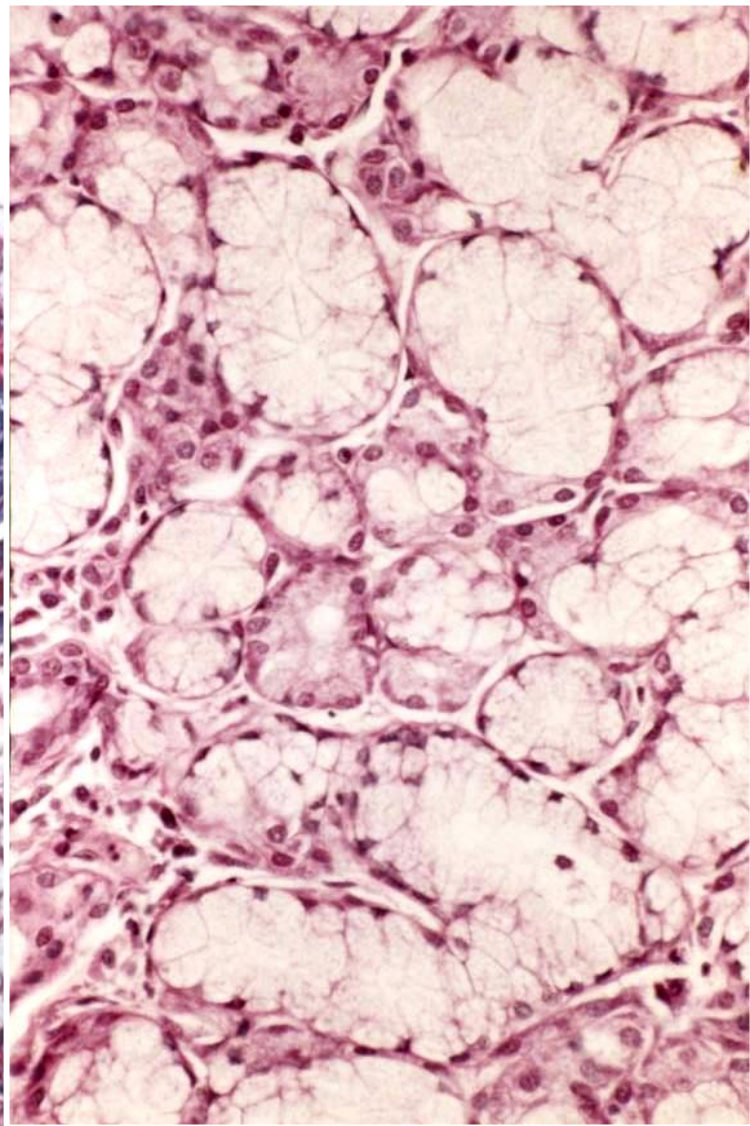
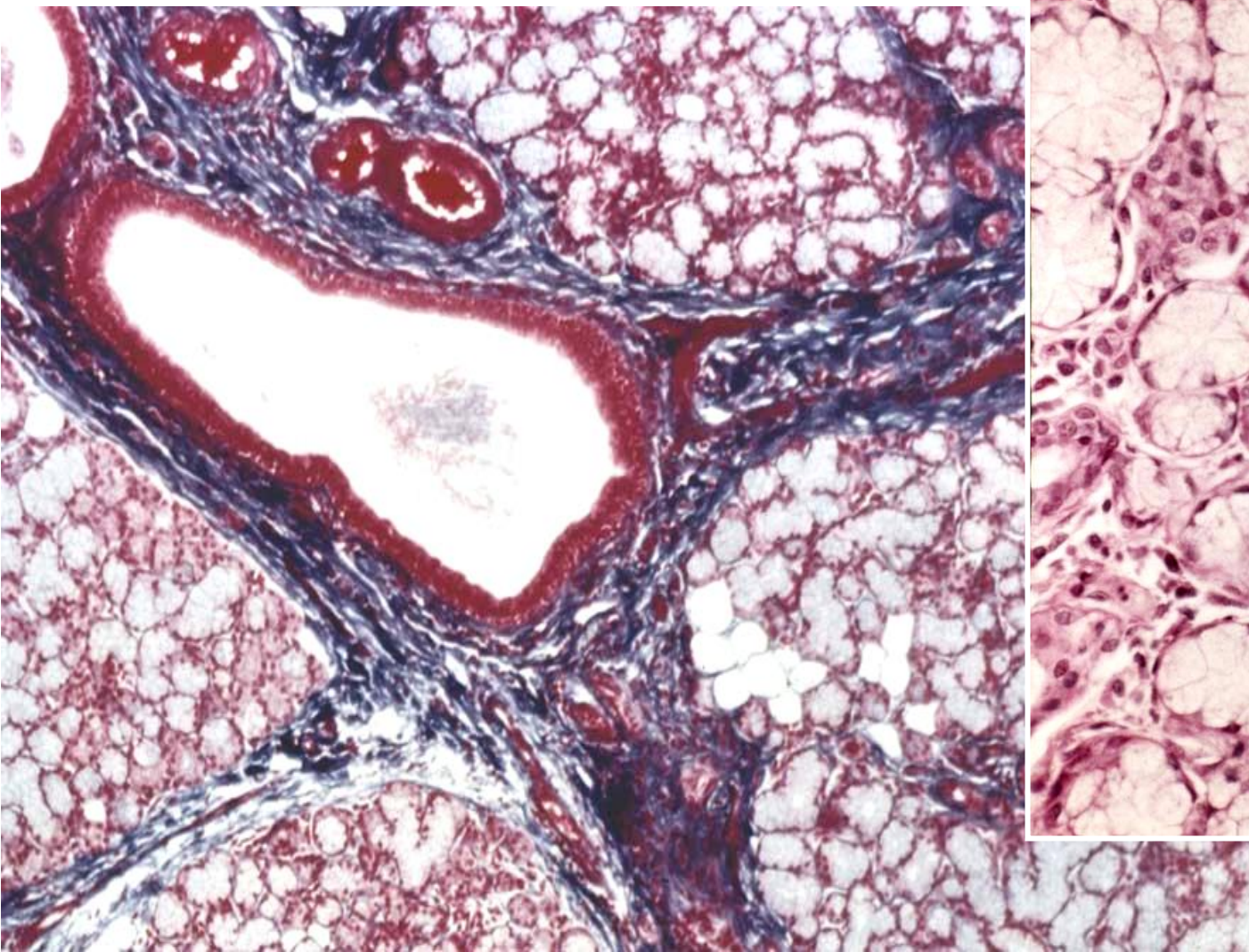
GL. SUBMANDIBULARIS – GIANUZZIHO LUNULY



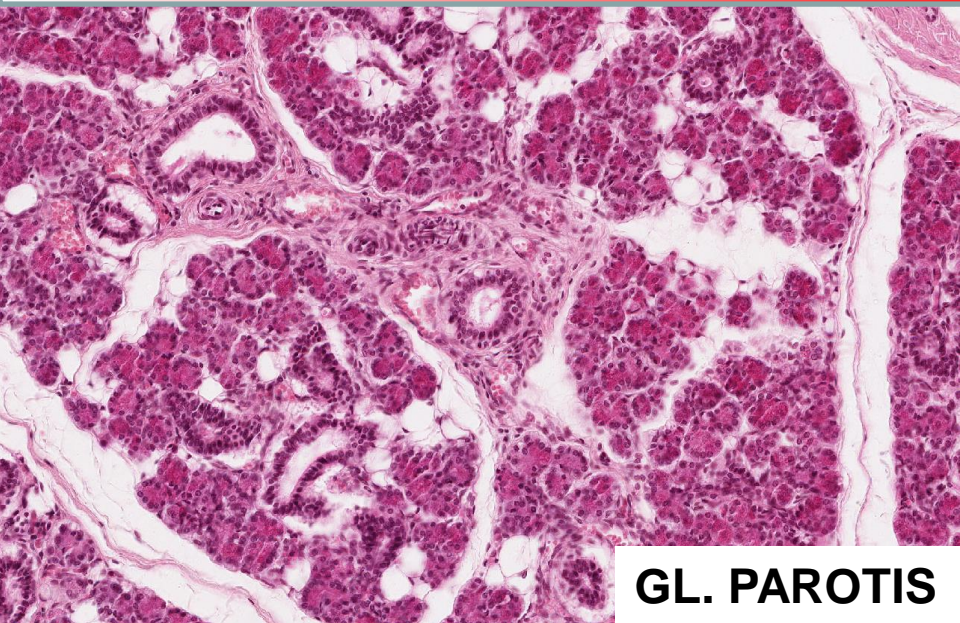
GL. SUBMANDIBULARIS – GIANUZZIHO LUNULY



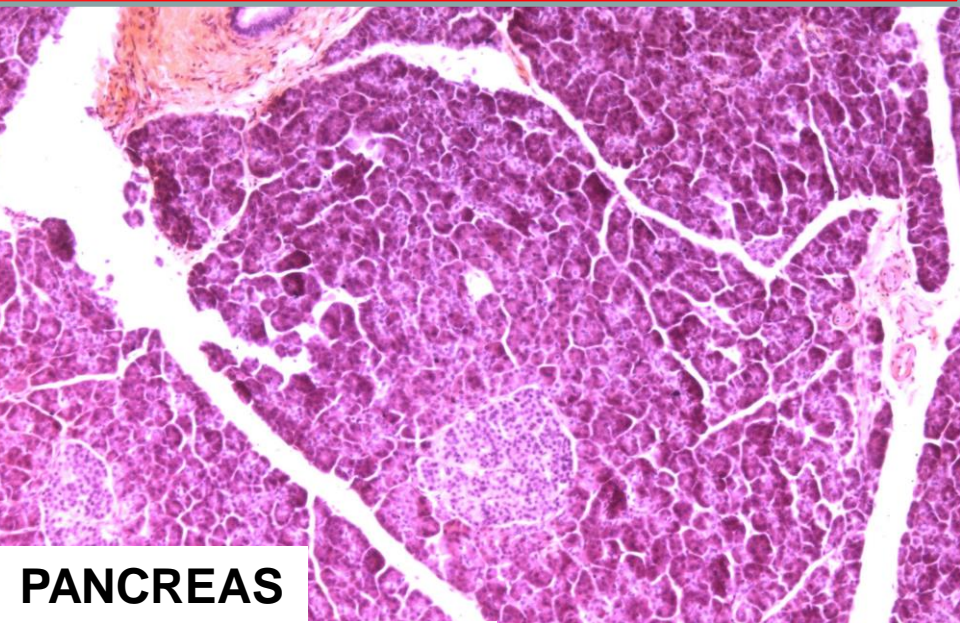
GL. SUBLINGUALIS



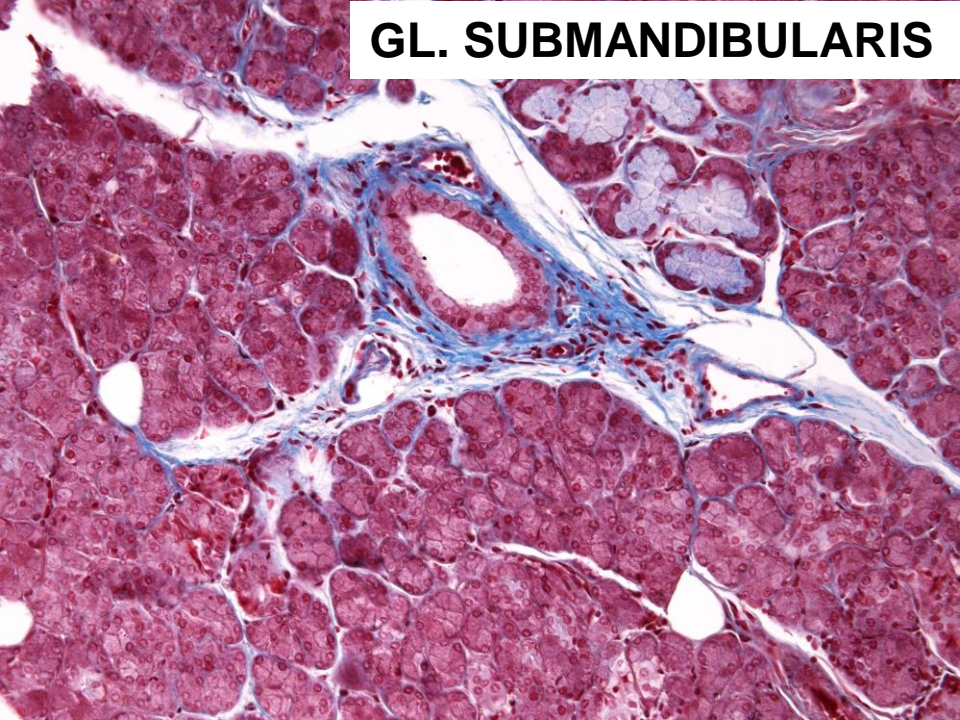
VELKÉ SLINNÉ ŽLÁZY



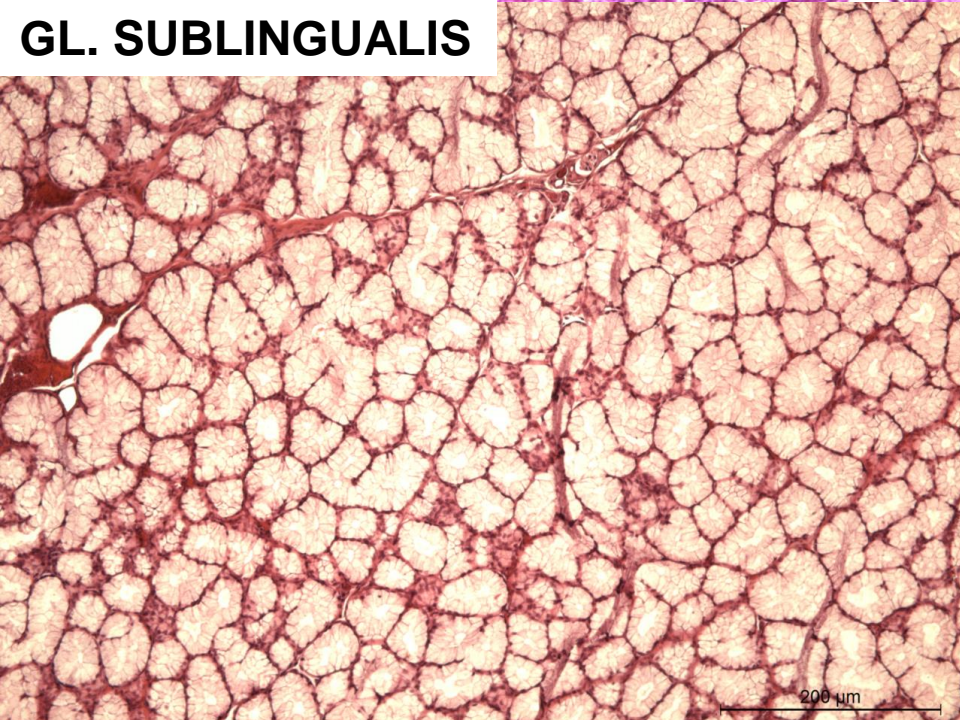
GL. PAROTIS



PANCREAS



GL. SUBMANDIBULARIS



GL. SUBLINGUALIS

VELKÉ SLINNÉ ŽLÁZY – VYÚSTĚNÍ A SLOŽENÍ SLIN

<i>Gl. parotis</i>	<i>Gl. submandibularis</i>	<i>Gl. sublingualis</i>
<i>ductus parotideus: M2</i>	<i>ductus submandibularis: caruncula sublingualis</i>	<i>ductus sublinguales minores: plica sublingualis</i> nebo i <i>ductus sublingualis major: caruncula sublingualis</i>
serózní	smíšená, převaha serózní složky	smíšená, převaha mucinózní složky

Slina

Serózní složka

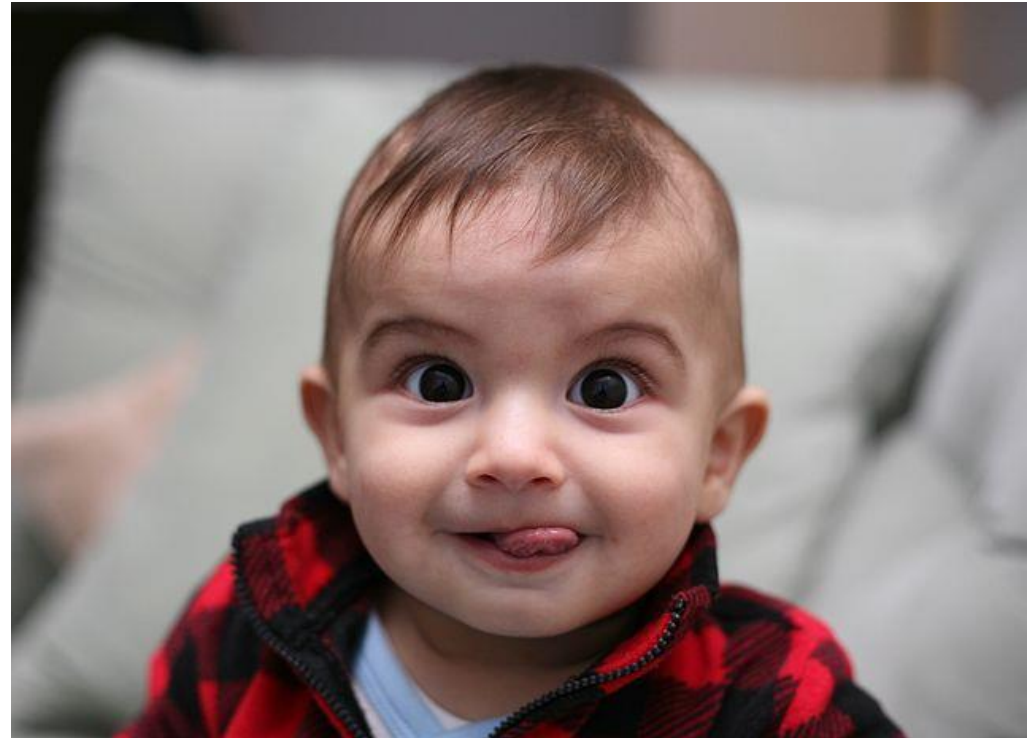
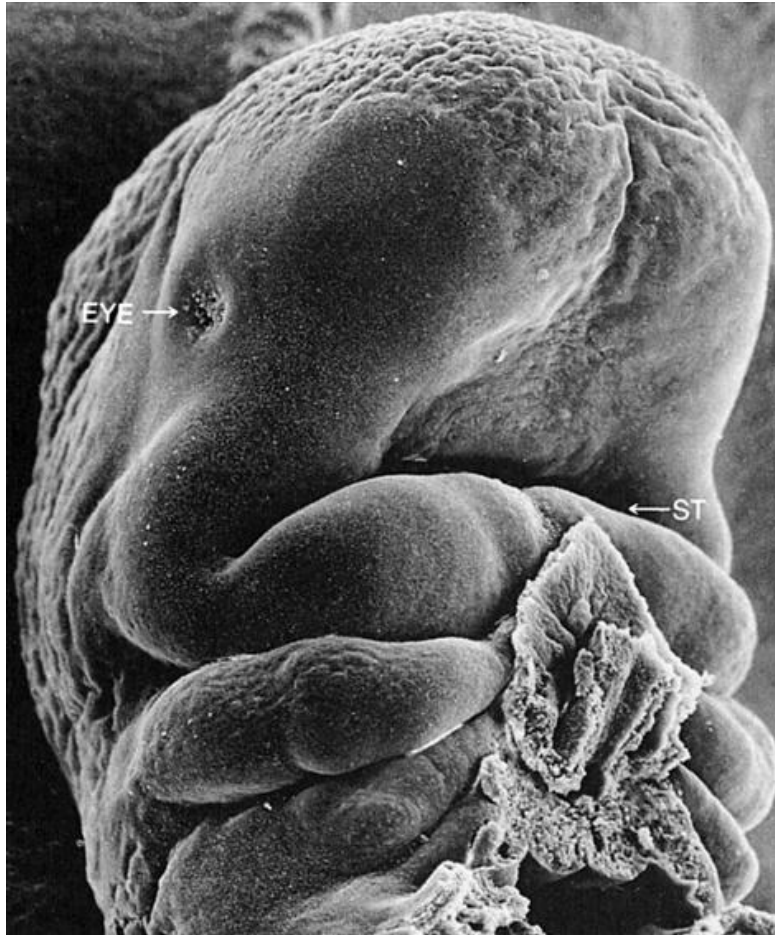
- α -amyláza
- Cystatiny
- Albumin
- Ig
- Statheriny
- Histatiny
- Lysozym

Mucinózní složka

- Mucin

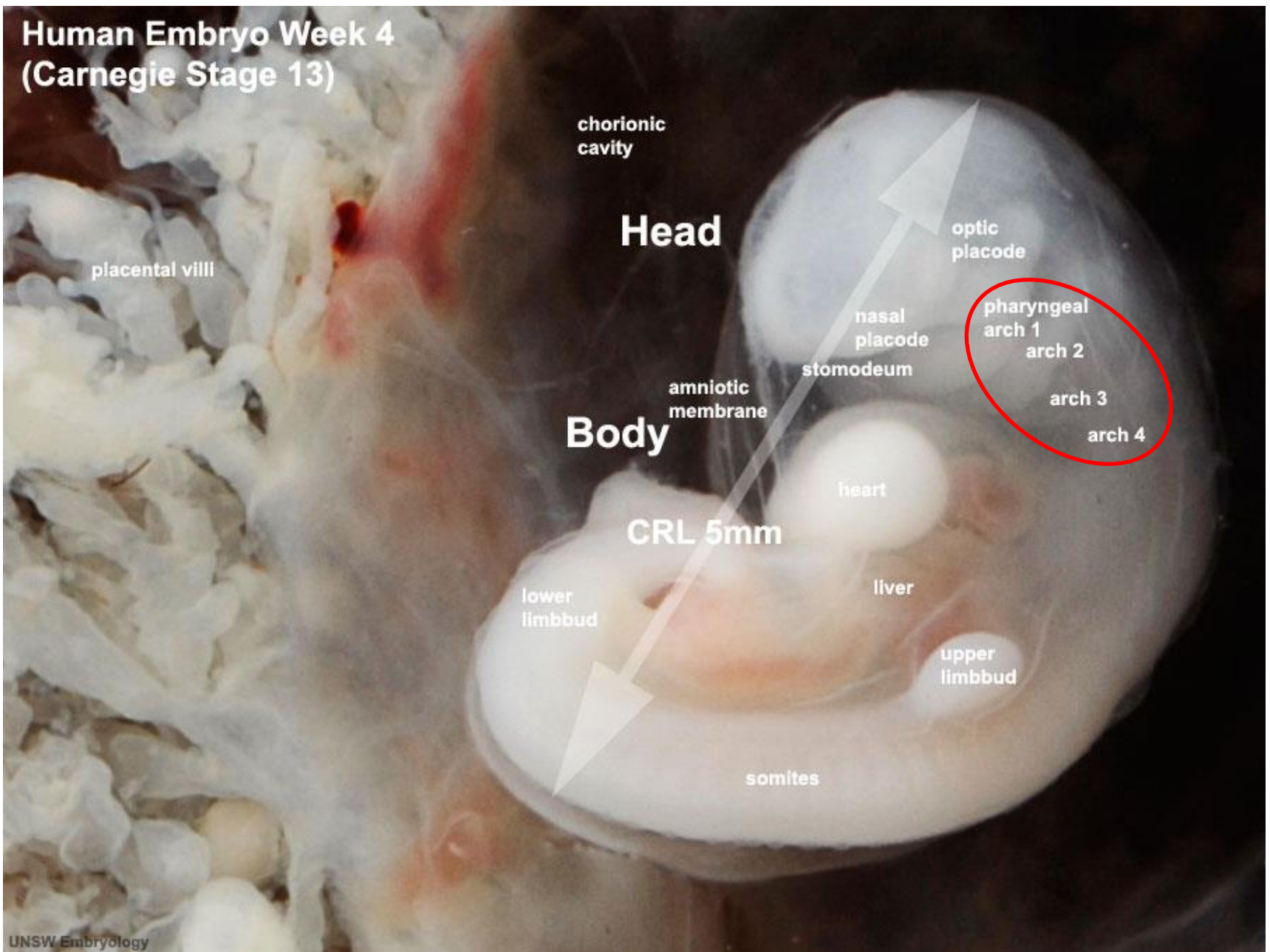
VÝVOJ GIT

obličej a ústní dutina



Klíčová vývojová struktura:
FARYNGOVÝ (ŽABERNÍ)
APARÁT

FARYNGOVÝ APARÁT



FARYNGOVÝ APARÁT

Faryngový oblouk

- sval
- chrupavka
- arterie
- nerv
- mezenchym/ektomezenchym

Ektodermální štěrby (vklesliny)

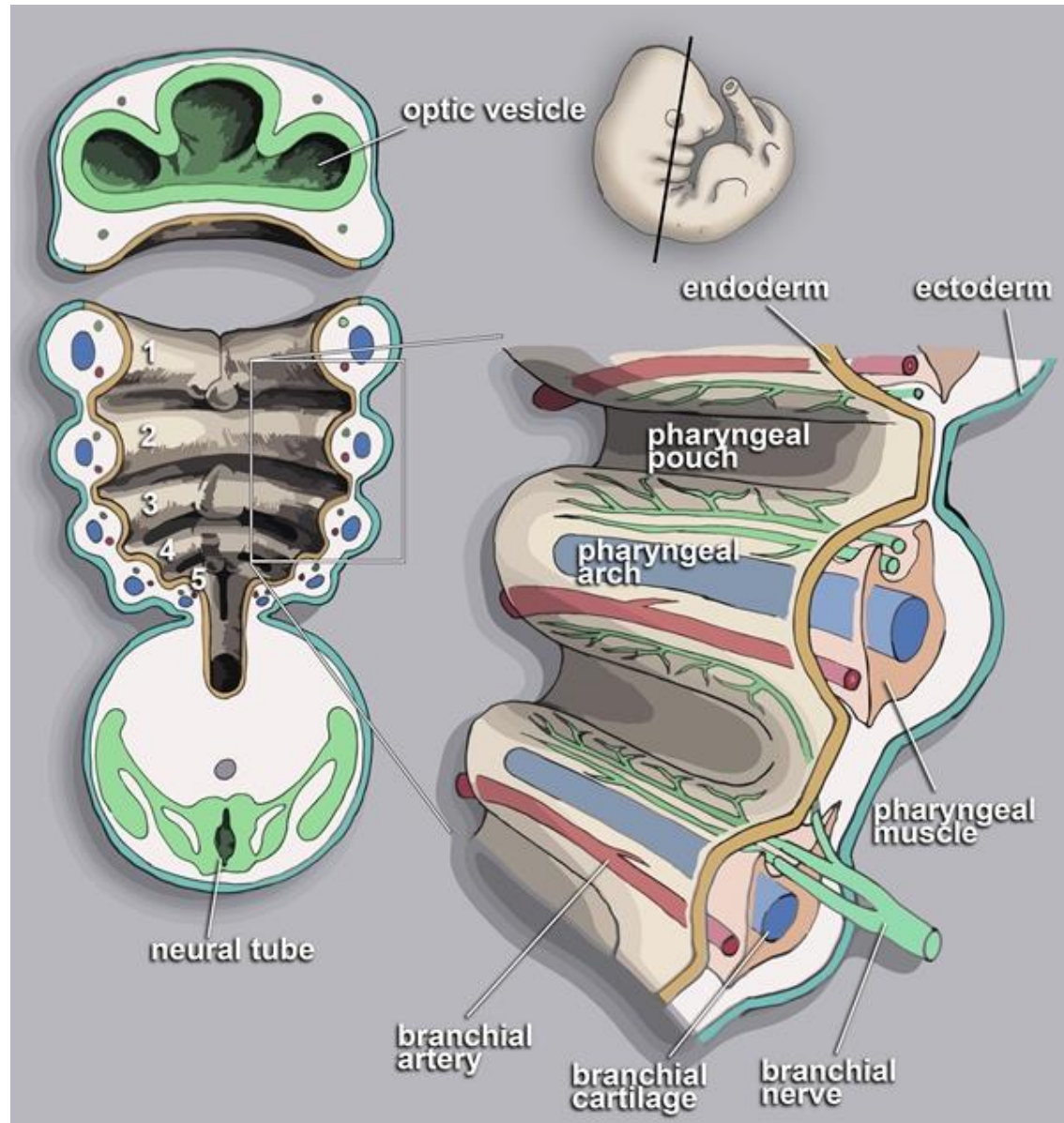
- z povrchu
- ektoderm

Faryngové výchlípky

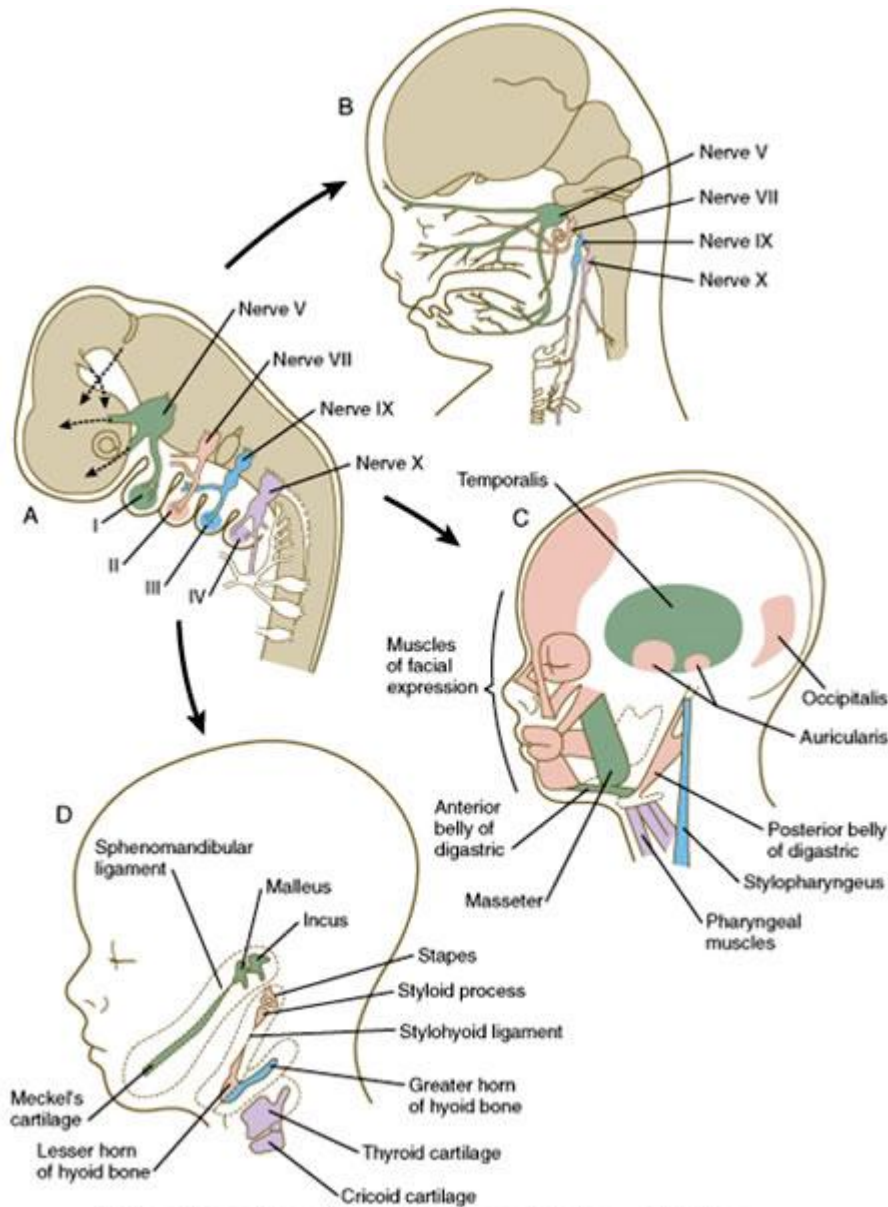
- laterálně z primitivního faryngu
- entoderm

Faryngové membrány

- kontakt štěrby a výchlípky
- ektoderm a entoderm
- *Membrana obturans/branchialis*



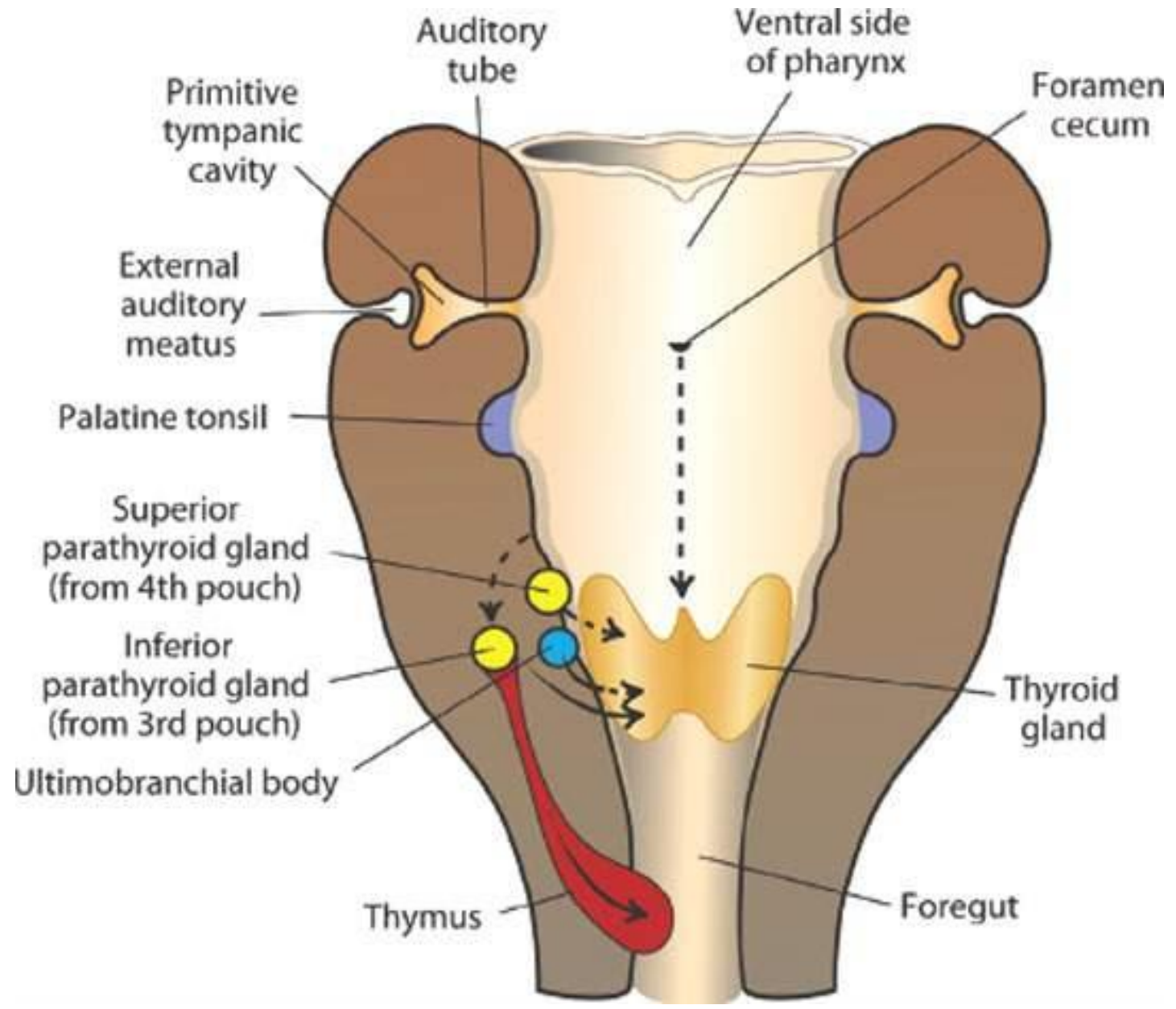
FARYNGOVÝ APARÁT



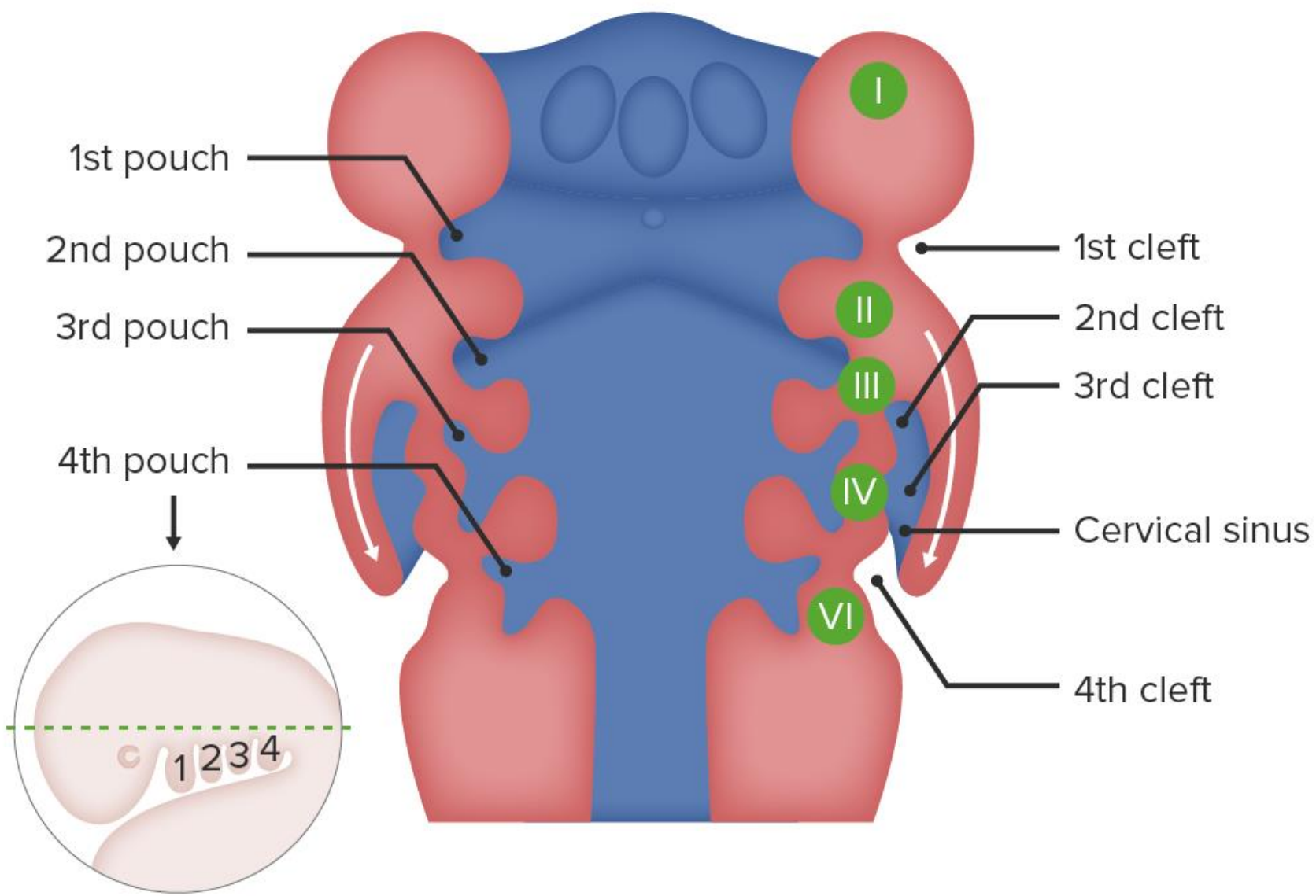
Deriváty faryngového aparátu

- Obličej včetně měkkých tkání
- Mimické a žvýkací svaly
- Jazyk
- Zevní a střední ucho
- Jazykva
- Chrupavky laryngu
- Thymus
- Příštítná tělíska
- Fossa tonsillaris (pro t. palatina)
- Velké arterie

FARYNGOVÝ APARÁT



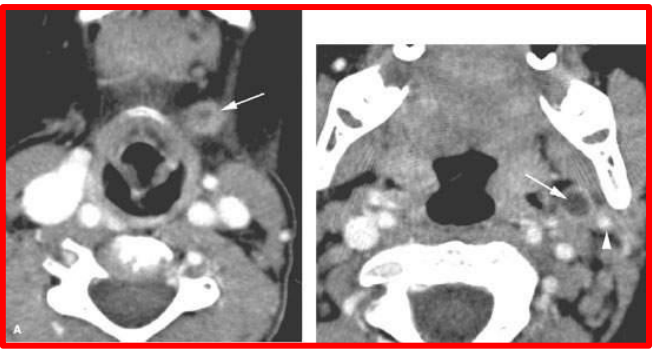
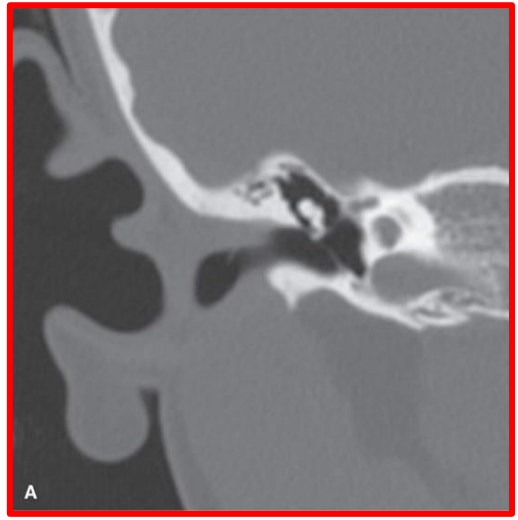
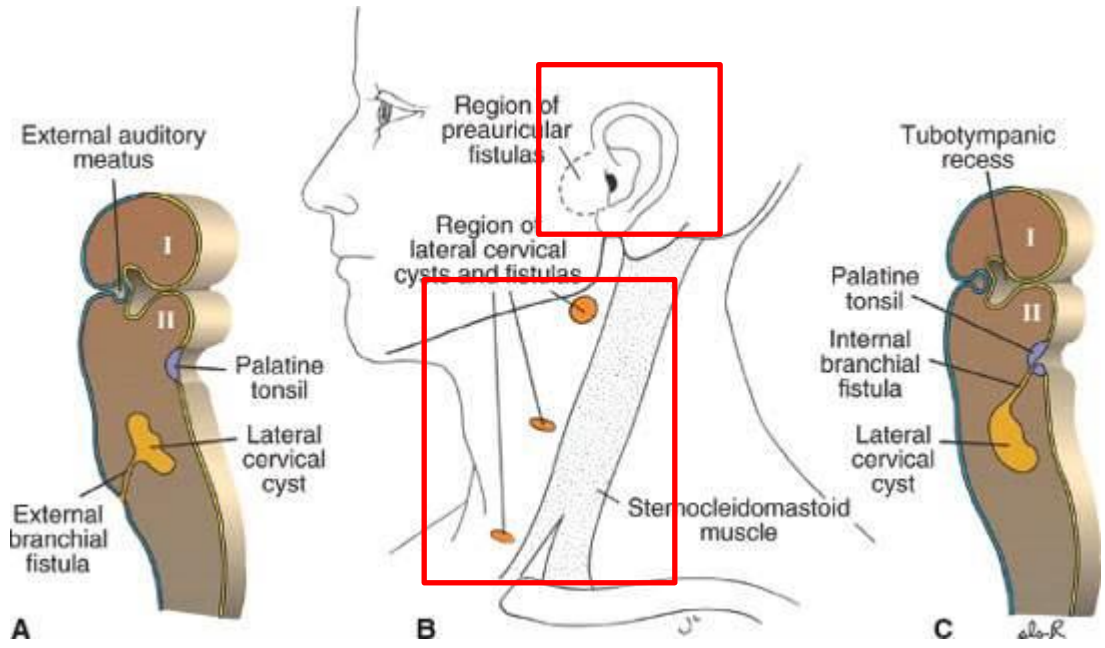
FARYNGOVÝ APARÁT – SINUS CERVICALIS



FARYNGOVÝ APARÁT A JEHO DERIVÁTY

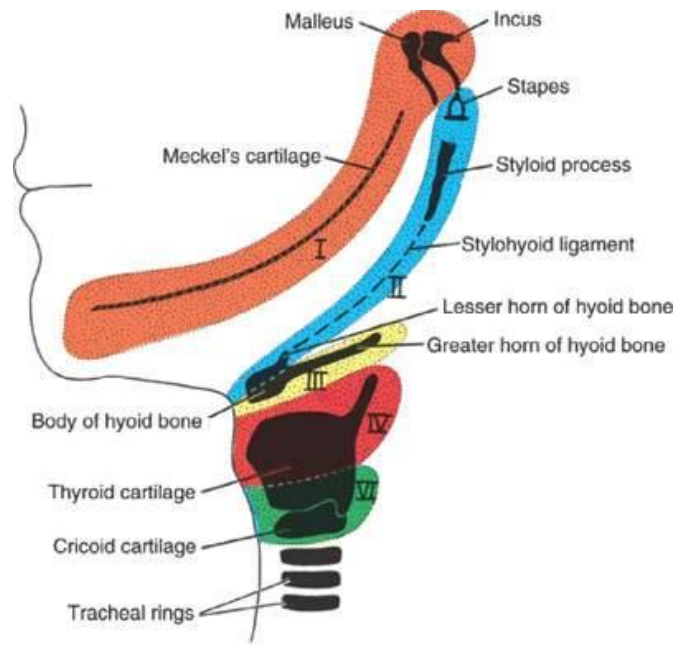
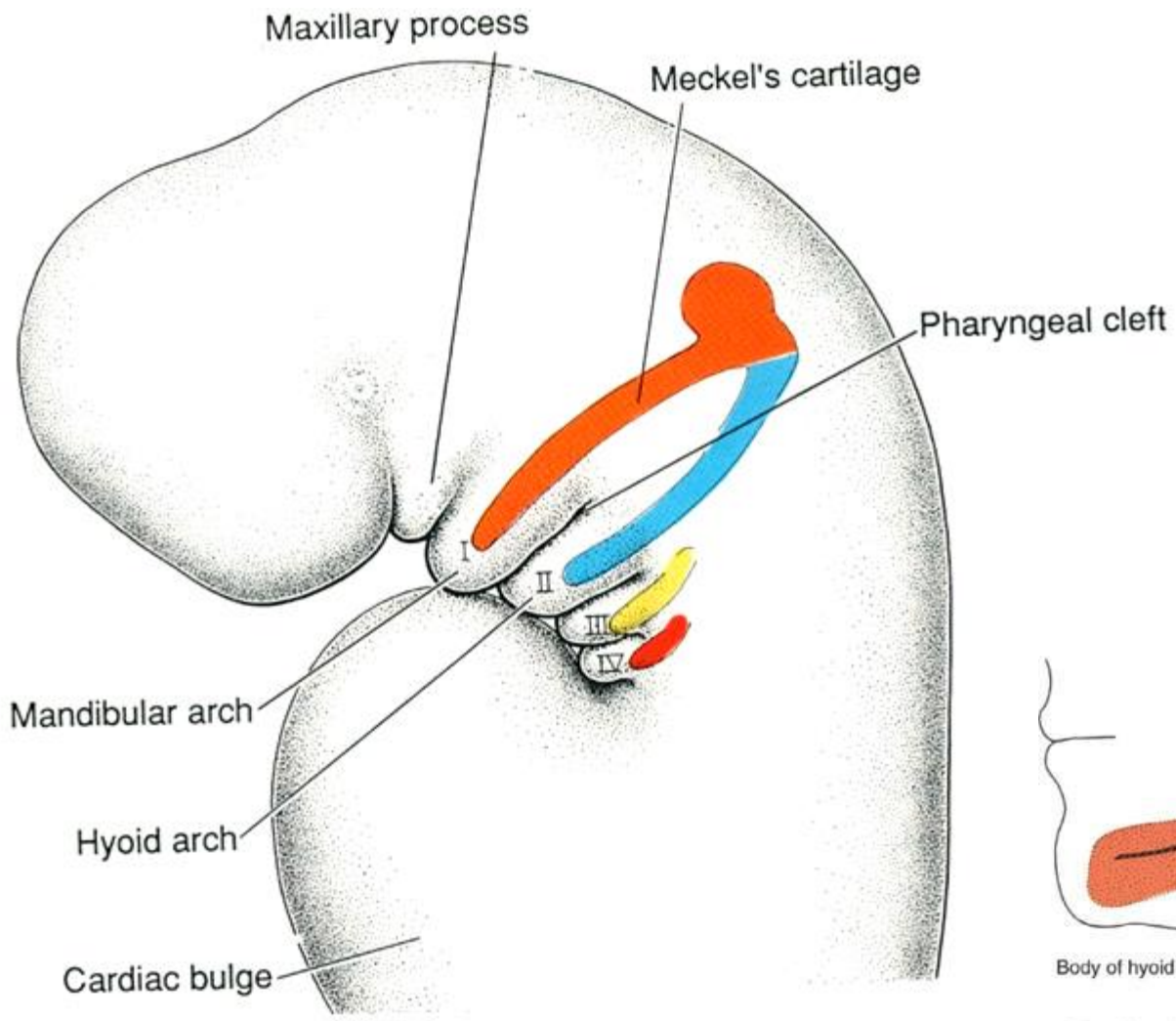
Derivát ektodermové brázdy	Faryngový oblouk	Aortální oblouk	Kraniální nerv	Příklad branchiomerních svalů	Deriváty skeletu	Deriváty entodermové výchlípky
vnější zvukovod	1 mandibulární	a. maxillaris	V trigeminus	žvýkácí	kladívko, kovadlinka lig. sphenomandib. Meckelova chrupavka	středoušní dutina, tuba auditiva
zanikají	2 hyoidní	a. stapedia a. hyoidea	VII facialis	mimické	třmínek proc. styloideus, hyoidní chrupavka	fossa tonsillaris
	3	a. carotis interna	IX glossopharyn geus	m. stylopharyn geus	hyoidní chrupavka	thymus, příštítná tělíska (inf)
	4	a. subclavia dx. a. arcus aortae	X vagus	svaly faryngu a laryngu	laryngeální chrupavky	příštítná tělíska (sup)

ABNORMALITY FARYNGOVÉHO APARÁTU



Radiology Key

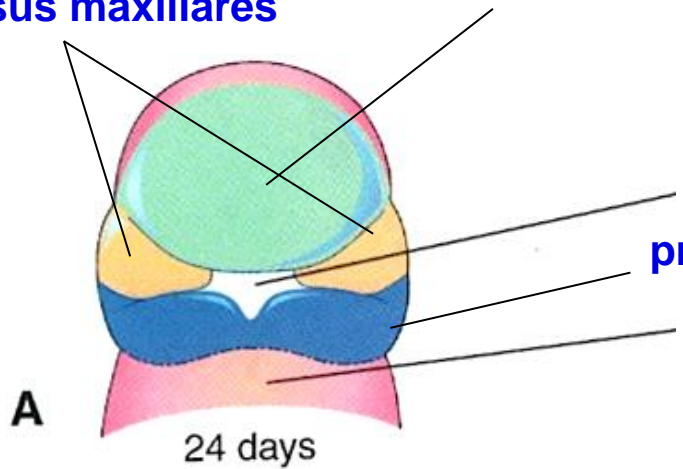
VÝVOJ OBLIČEJE



VÝVOJ OBLIČEJE

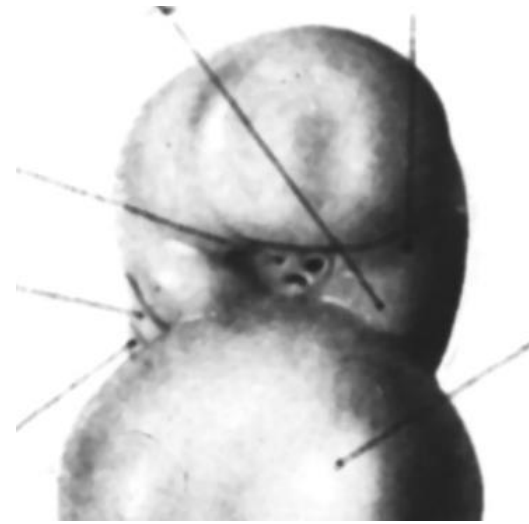
processus frontonasalis

processus maxillares



stomodeum

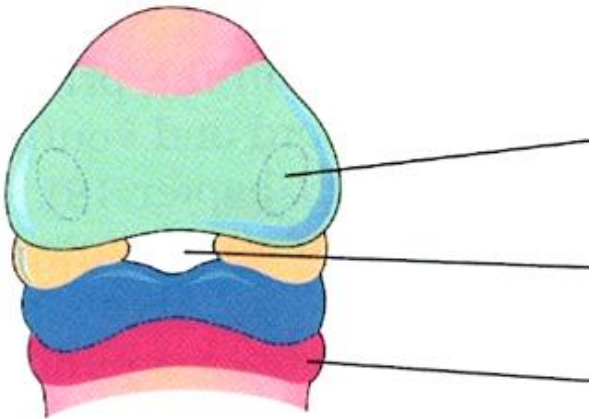
processus mandibularis



A

24 days

nasální plakoda



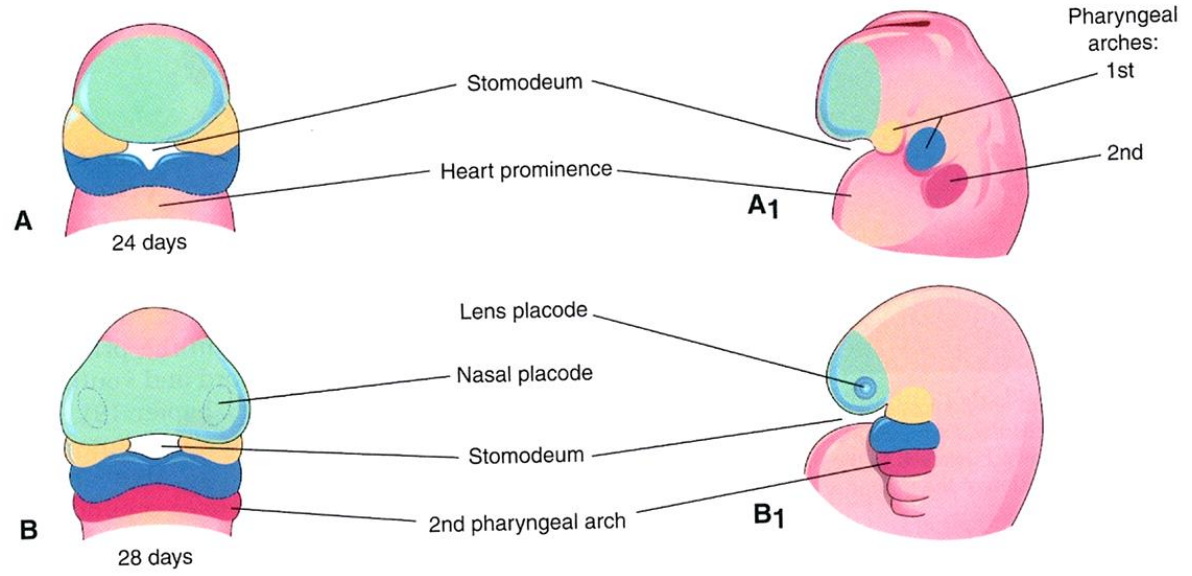
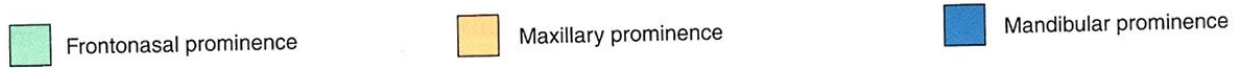
stomodeum

2. faryngový oblouk

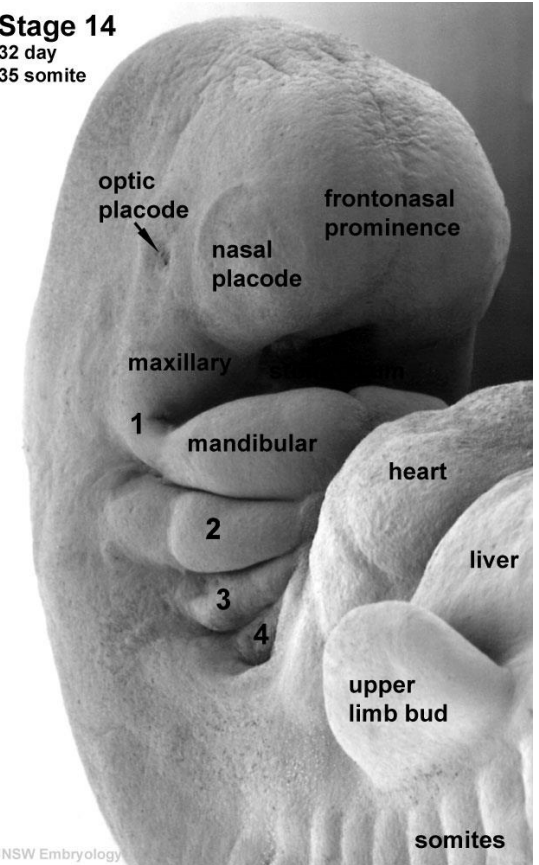
B

28 days

VÝVOJ OBLIČEJE

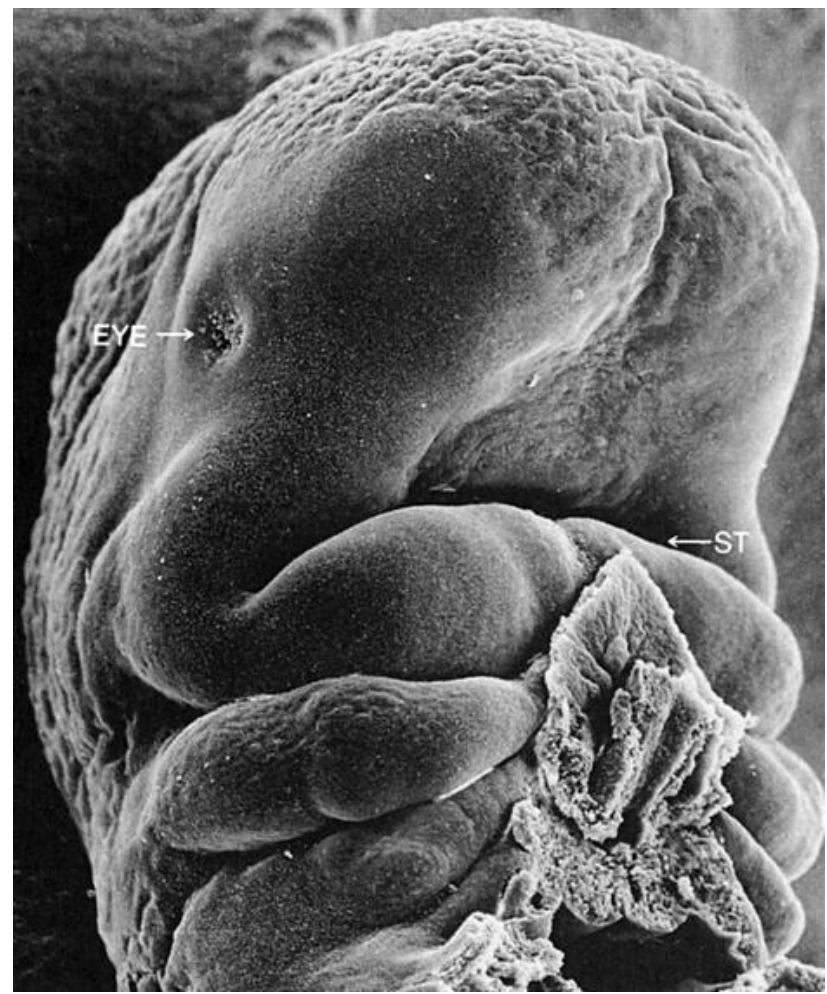
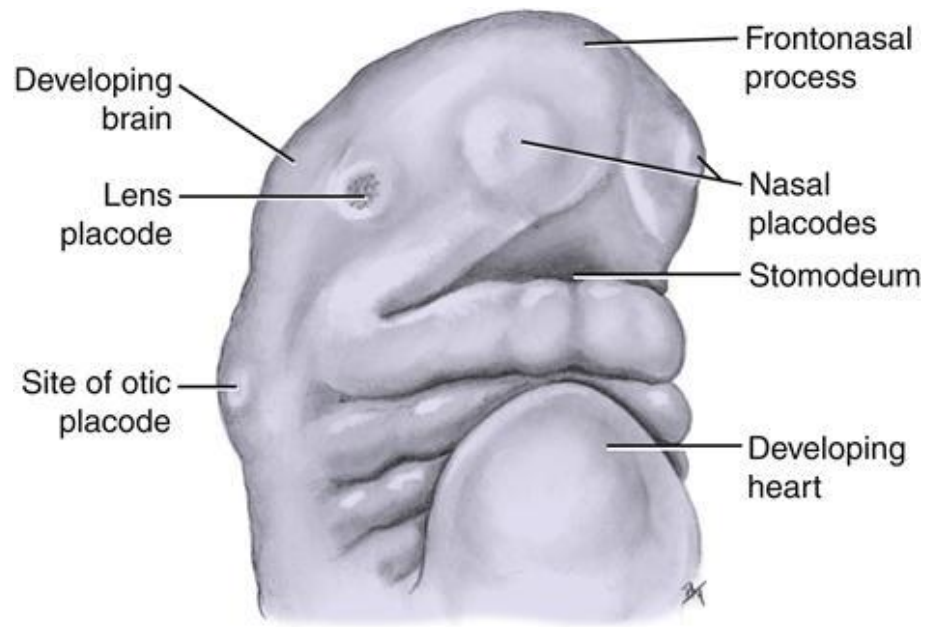


Stage 14
 32 day
 35 somite

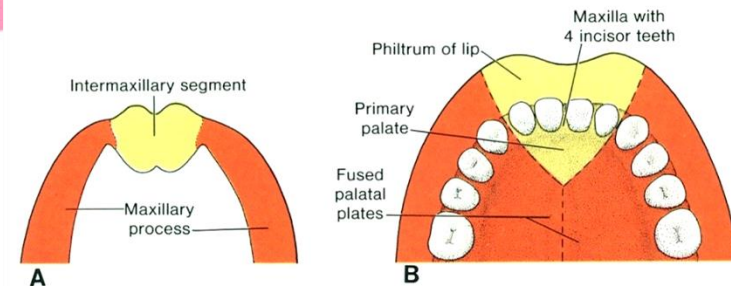
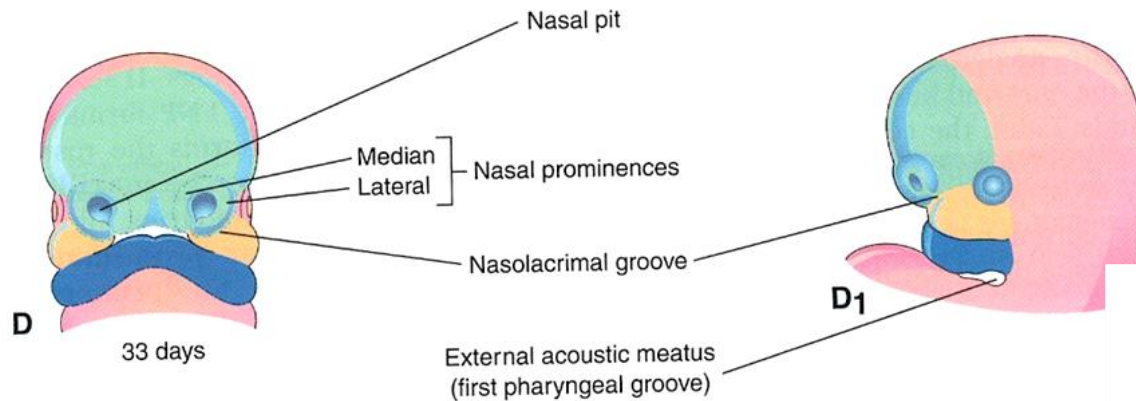
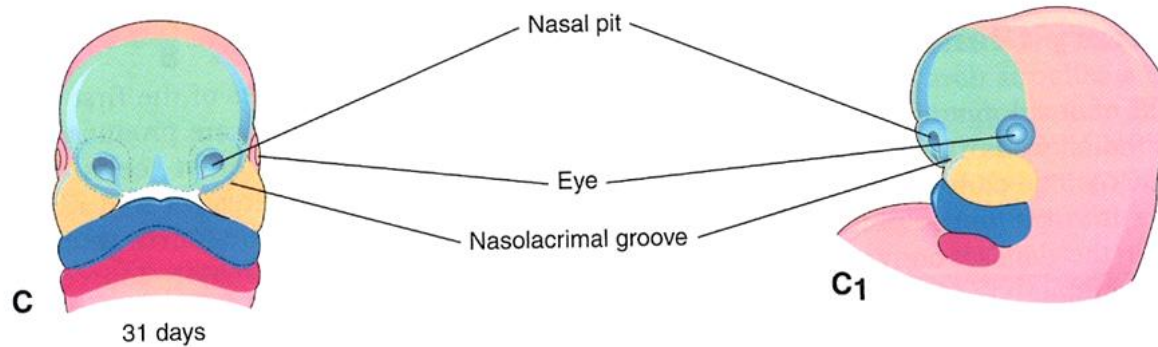


VÝVOJ OBLIČEJE

4. týden

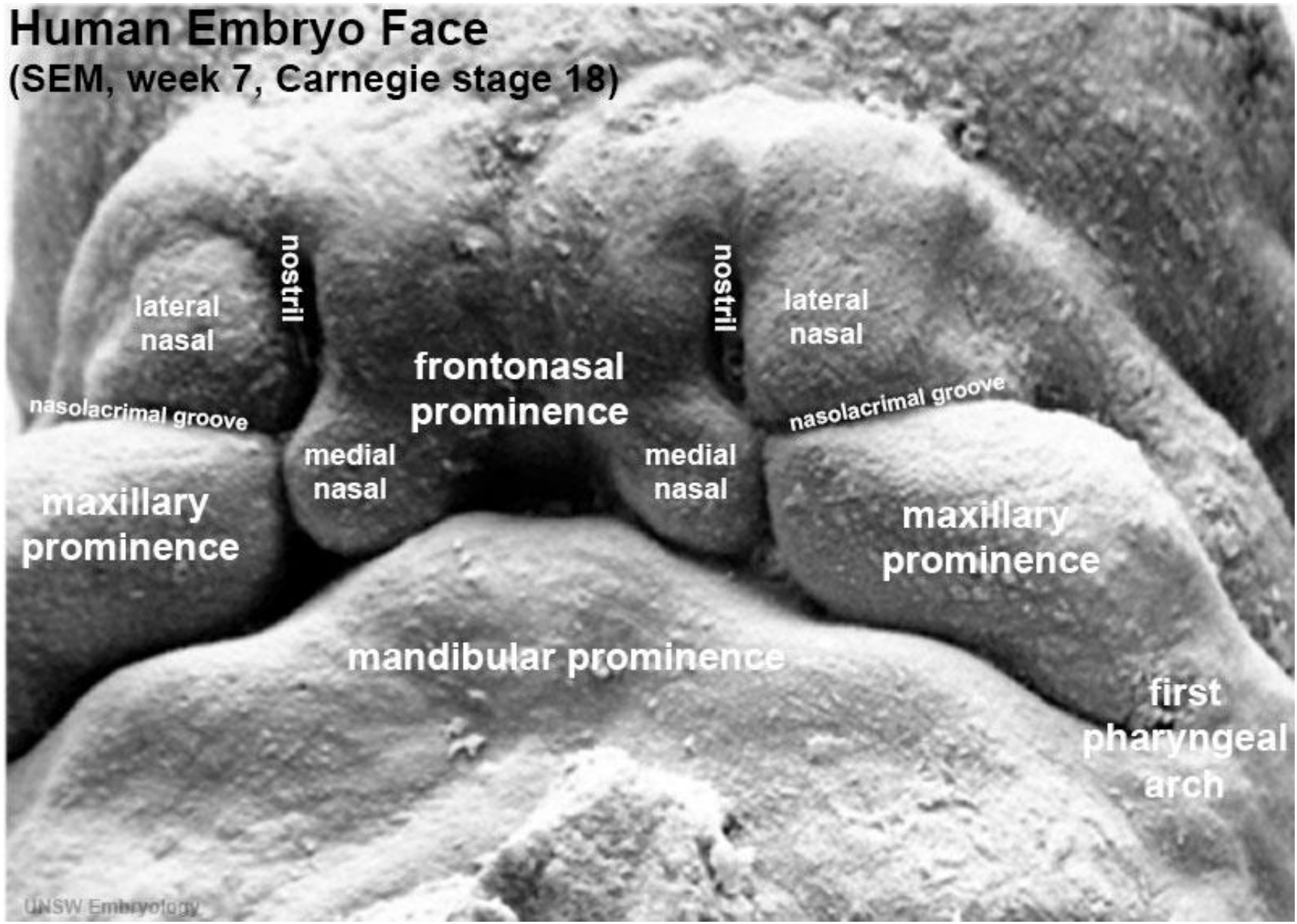


VÝVOJ OBLIČEJE

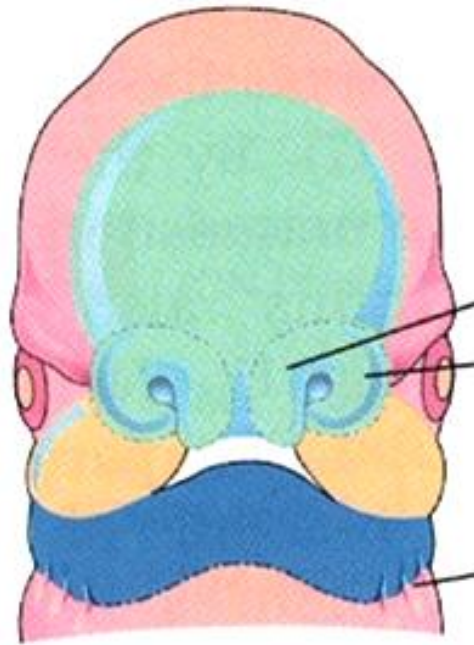


- čichové jamky jsou ohraničeny vally – mediální a laterální nosní vally
- zbytek čelního valu - **area triangularis** (základ pro hřbet a hrot nosu)
- mediální nosní vally spolu srostou a vsouvají se mezi maxilární výběžky jako **intermaxilární segment** (střední část horního rtu, část horní čelisti v oblasti řezáků a části patra – primární patro)

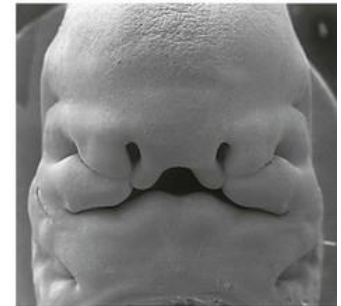
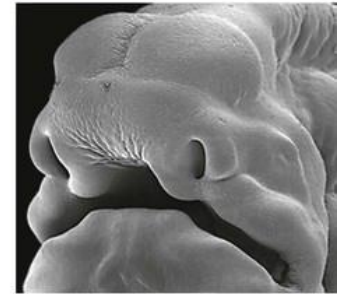
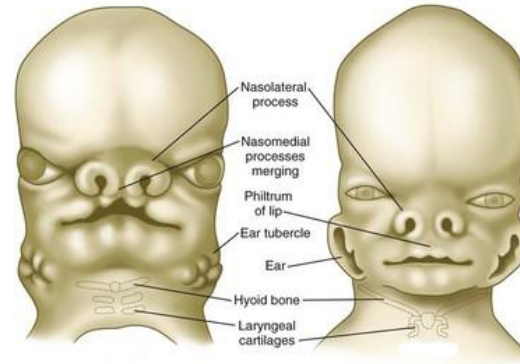
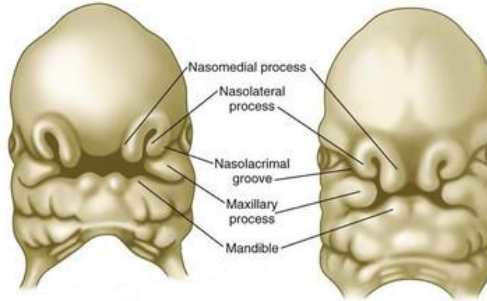
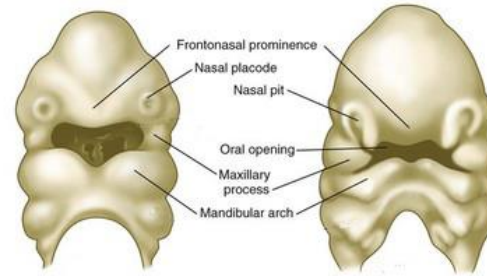
Human Embryo Face
(SEM, week 7, Carnegie stage 18)



VÝVOJ OBLIČEJE

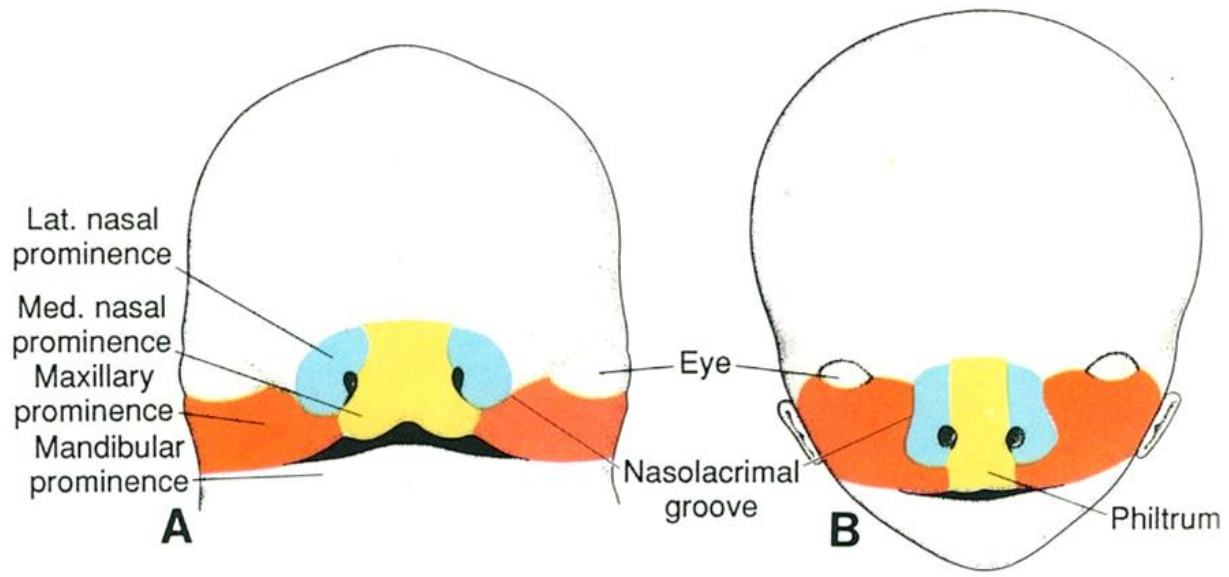


35 days



- maxilární výběžky srostou
 1. s intermaxilárním segmentem (vytvoření horní čelisti a rtu)
 2. s laterálními nosními valy – (zbytek horní čelisti a křídla nosu)
- laterální nosní valy jsou od maxilárních výběžků zpočátku odděleny rýhou – sulcus nasolacimalis, která se uzavře a vytvoří slzný kanálek

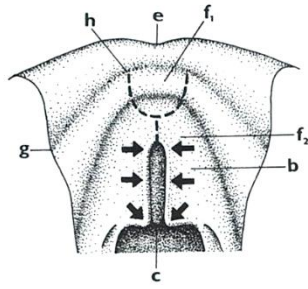
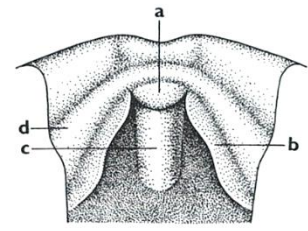
VÝVOJ OBLIČEJE



7. týden

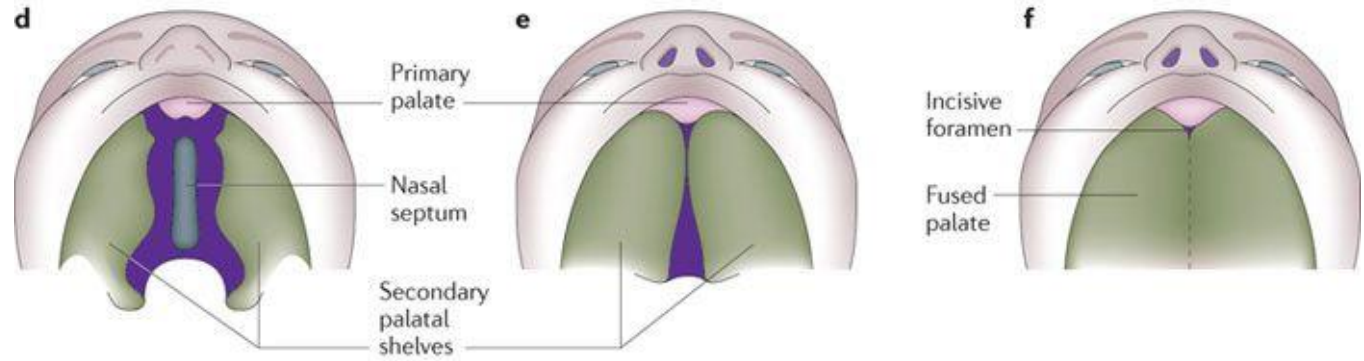
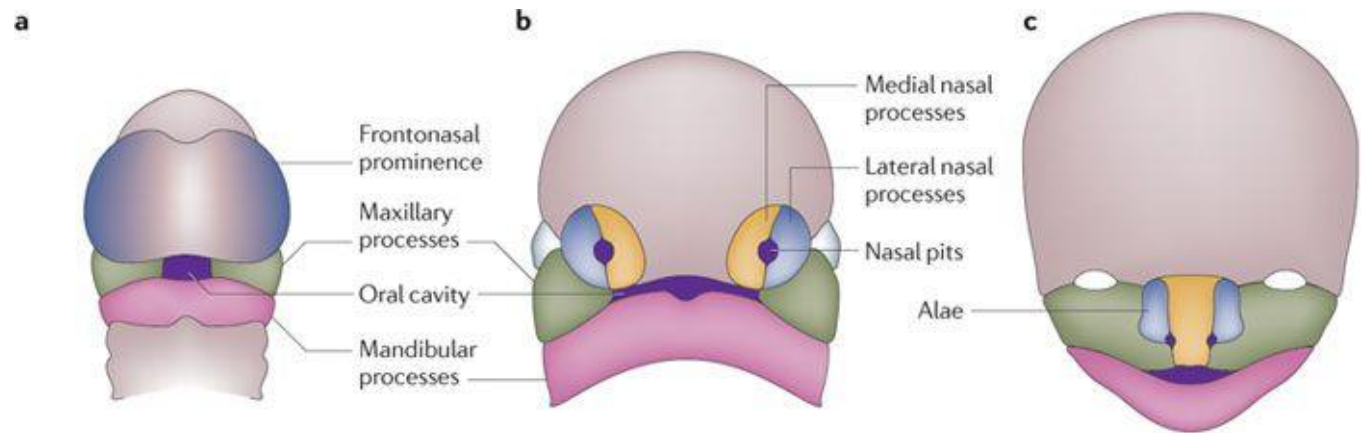
VÝVOJ OBLIČEJE – PATRO

- **primární patro** (intermaxilární segment)
- **sekundární patro** (laterální patrové ploténky)

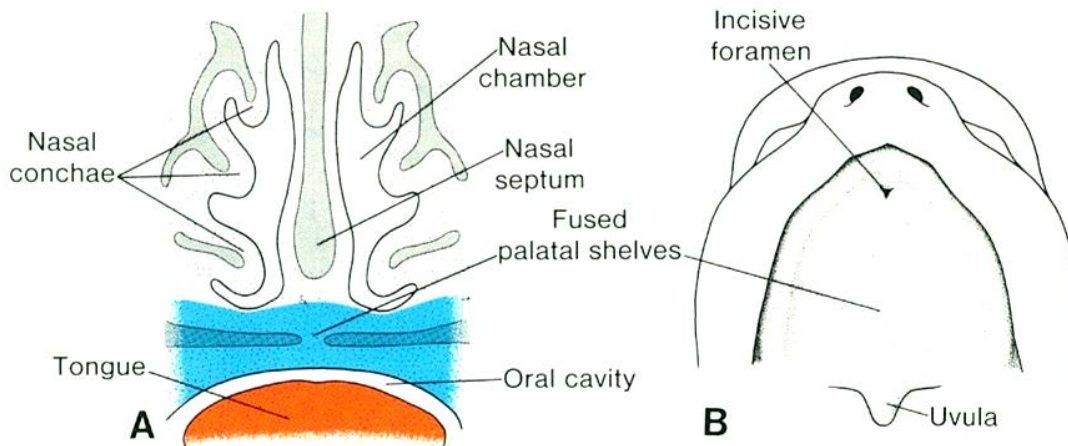
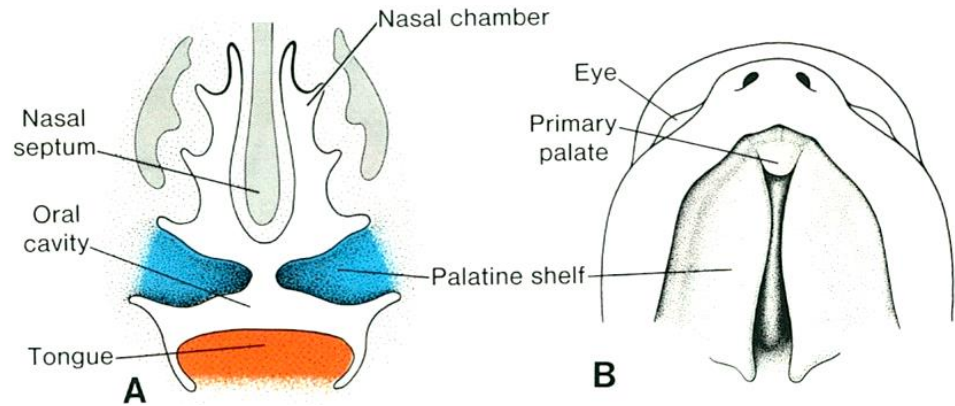
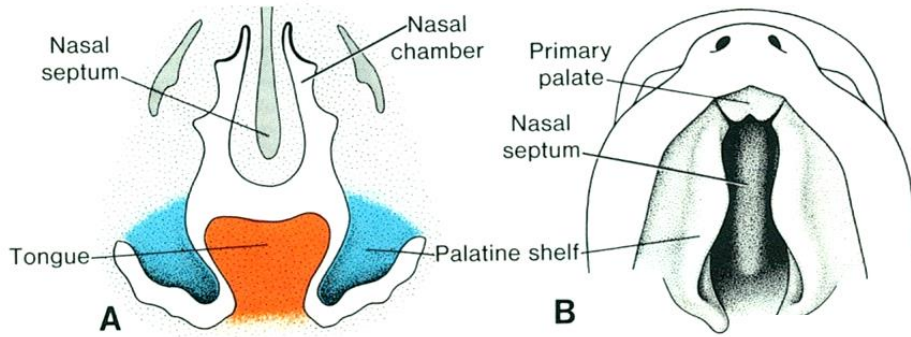


A

B



VÝVOJ OBLIČEJE – PATRO





VÝVOJ JAZYKA

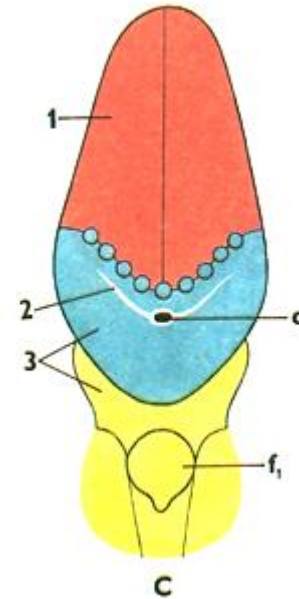
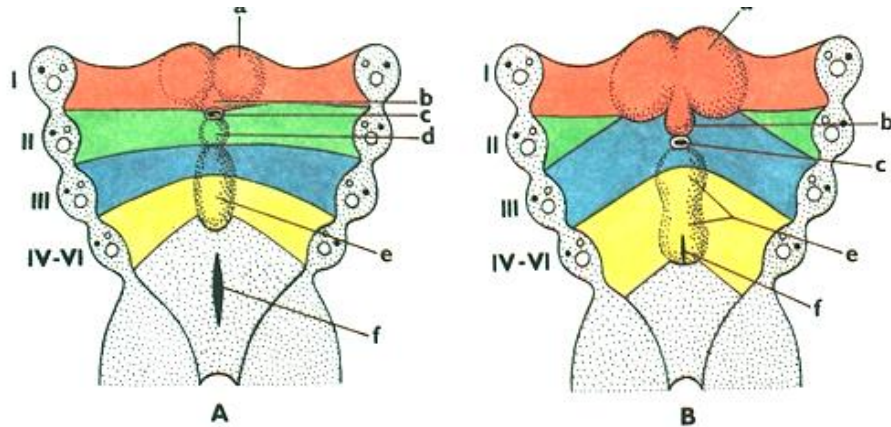
Základem jazyka je mezenchym faryngových oblouků I, III, IV

I. tuberculum linguale laterale (dx. et sin.) + tuberculum impar (linguale mediale)

→ apex a corpus

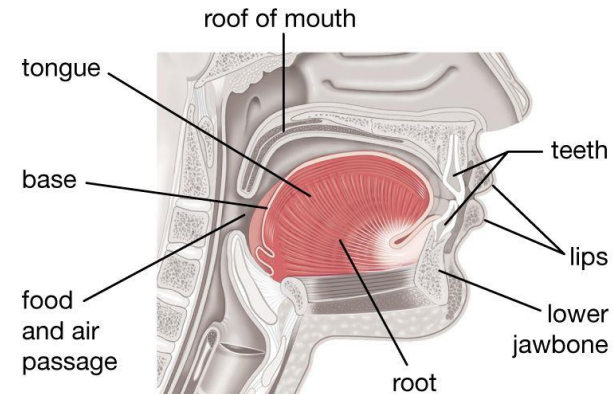
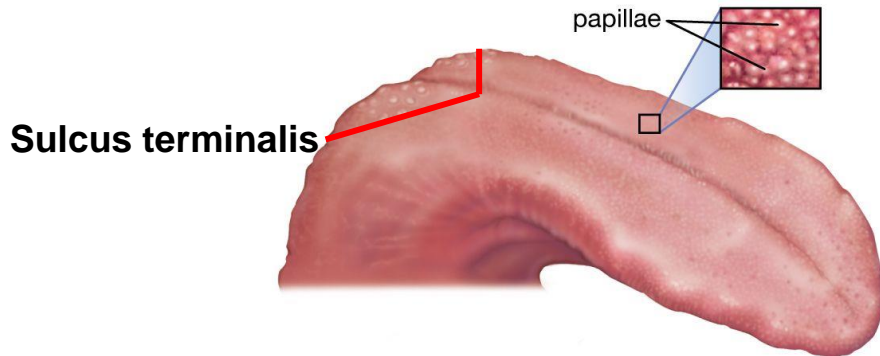
III-IV. copula + eminentia hypobranchialis → radix

Svalové buňky z okcipitálních myoblastů



Vztah k vývoji štítné žlázy
– ductus thyreoglossus a
foramen caecum

The human tongue

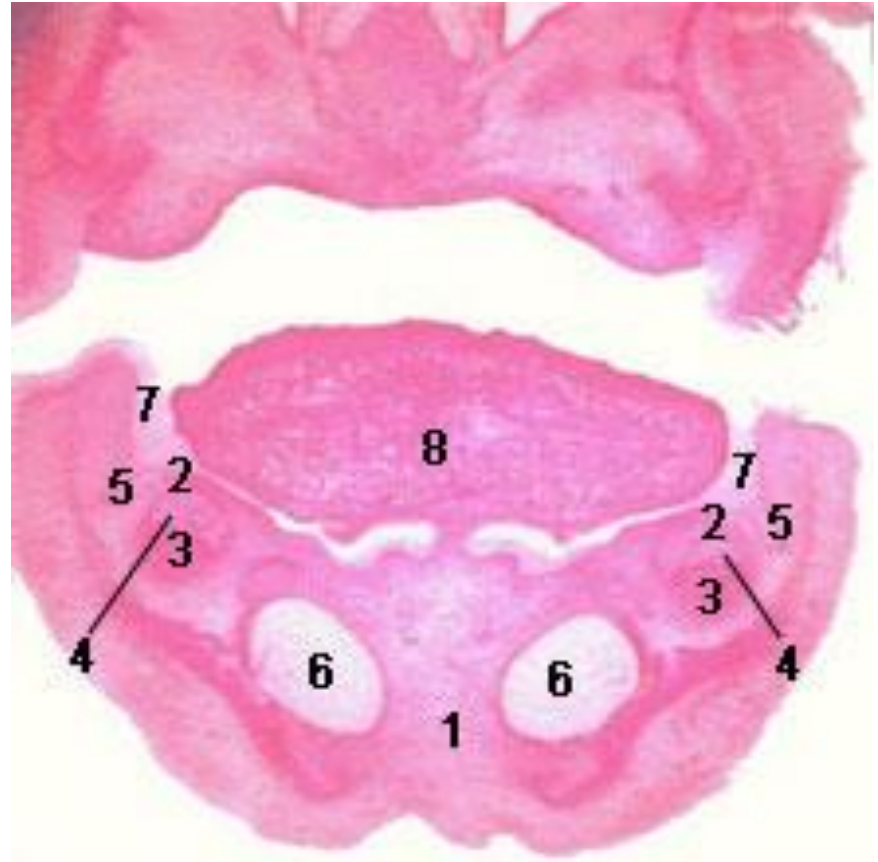


VÝVOJ VESTIBULUM ORIS

Vestibulární lišta

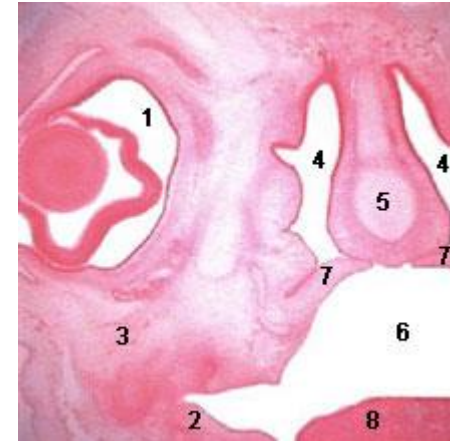
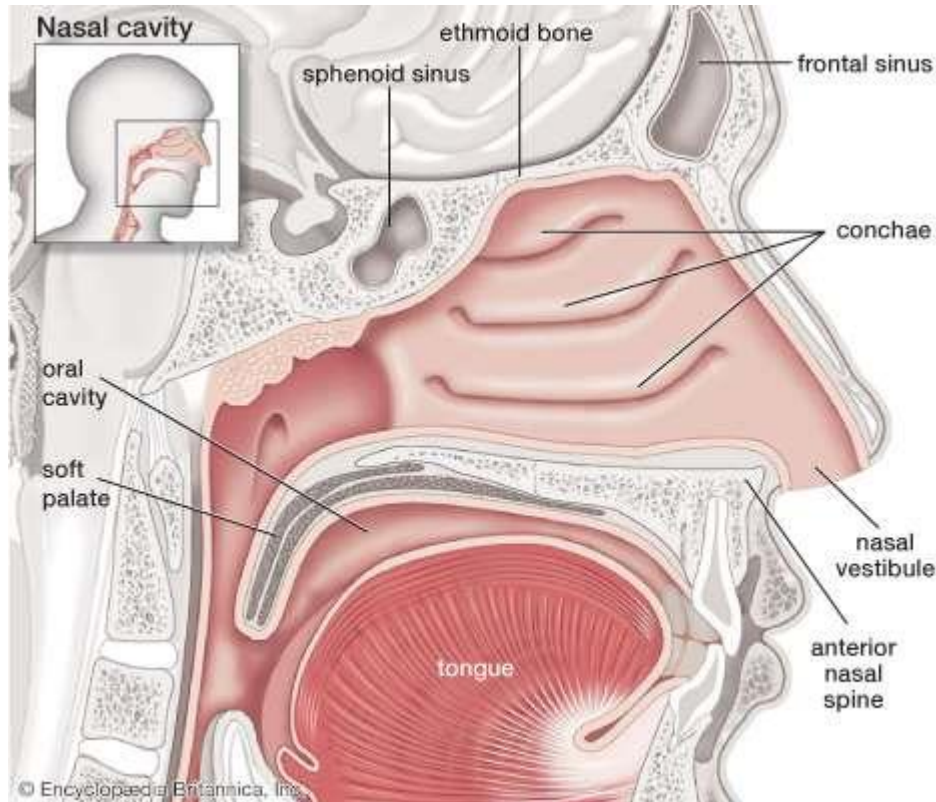
- definitivní ret
- gingivální val

1. Mandibula
2. Dentální lamina
3. Dentální papilla
4. Orgán skloviny
5. Labiogingivální lamina
6. Meckelova chrupavka
7. Orální epitel
8. Jazyk



VÝVOJ VESTIBULUM NASI

- Nazální kanálky – primitivní choany
- Nazální septum z area triangularis – splývá se sekundárním patrem

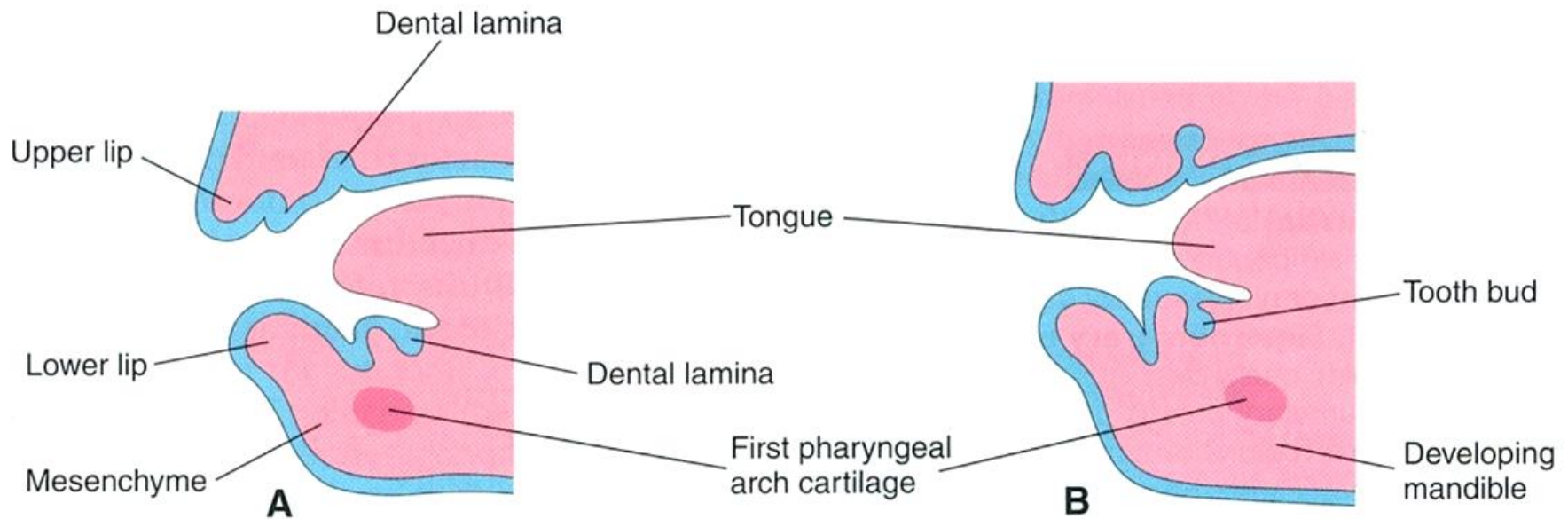


1. Oko
2. Mandibula
3. Maxila
4. Dutina nosní
5. Nosní septum
6. Dutina ústní
7. Patrové výběžky
8. Jazyk

VÝVOJ ZUBU

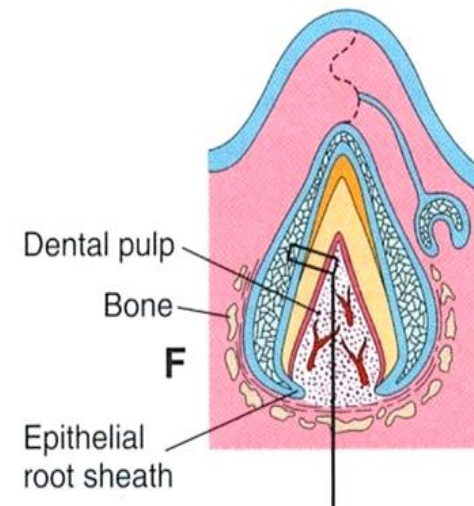
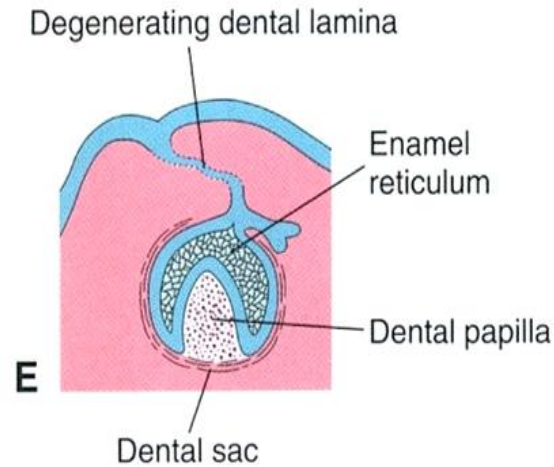
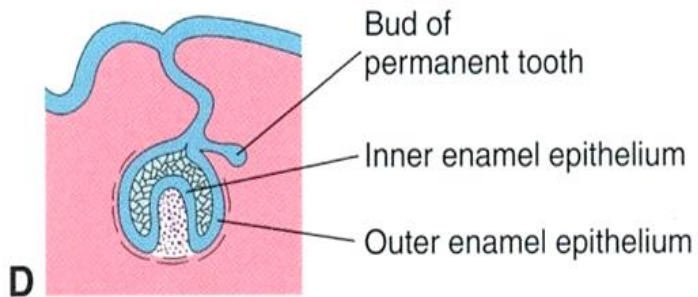
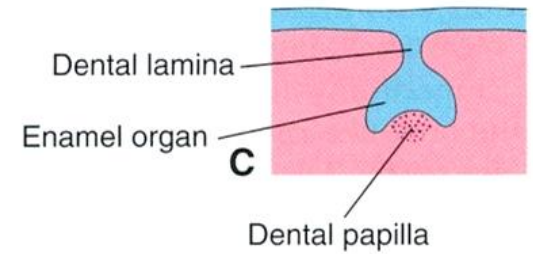
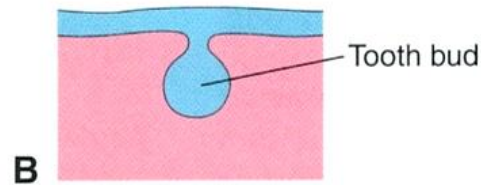
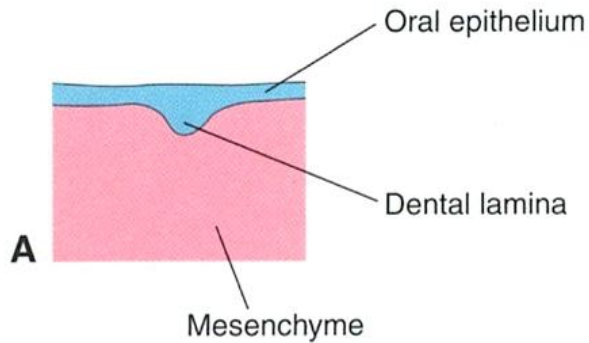
Interakce ektodermu a mesenchymu

- primární **dentální lamina** – dočasná dentice
- náhradní lamina (trvalé řezáky, špičáky, premoláry)
- sekundární lamina (trvalé moláry)

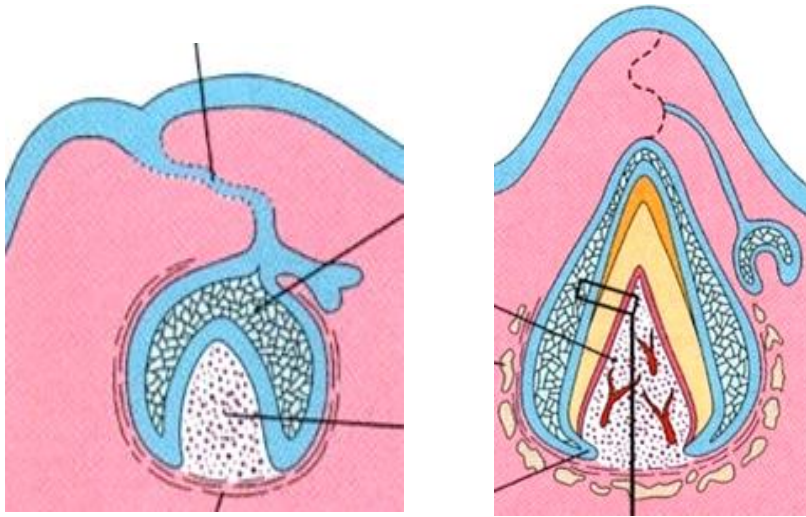


VÝVOJ ZUBU

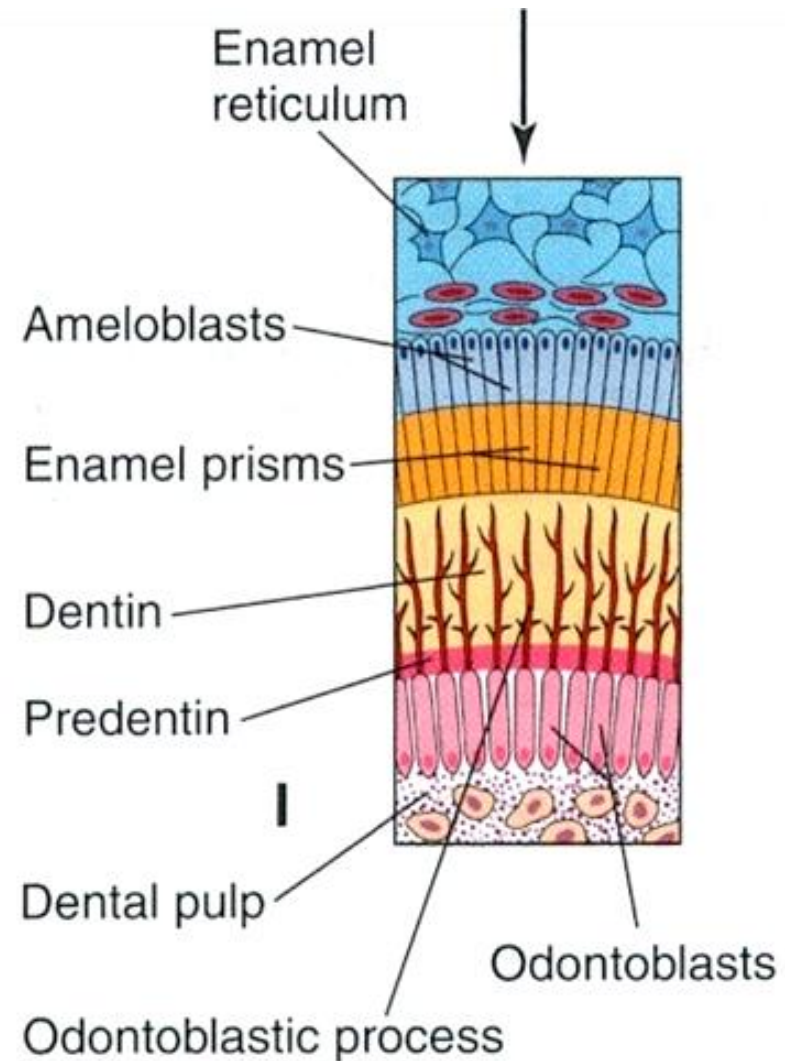
- Primordium
- Zubní váček (zubní papila)
- Zubní pohárek (orgán skloviny)



VÝVOJ ZUBU



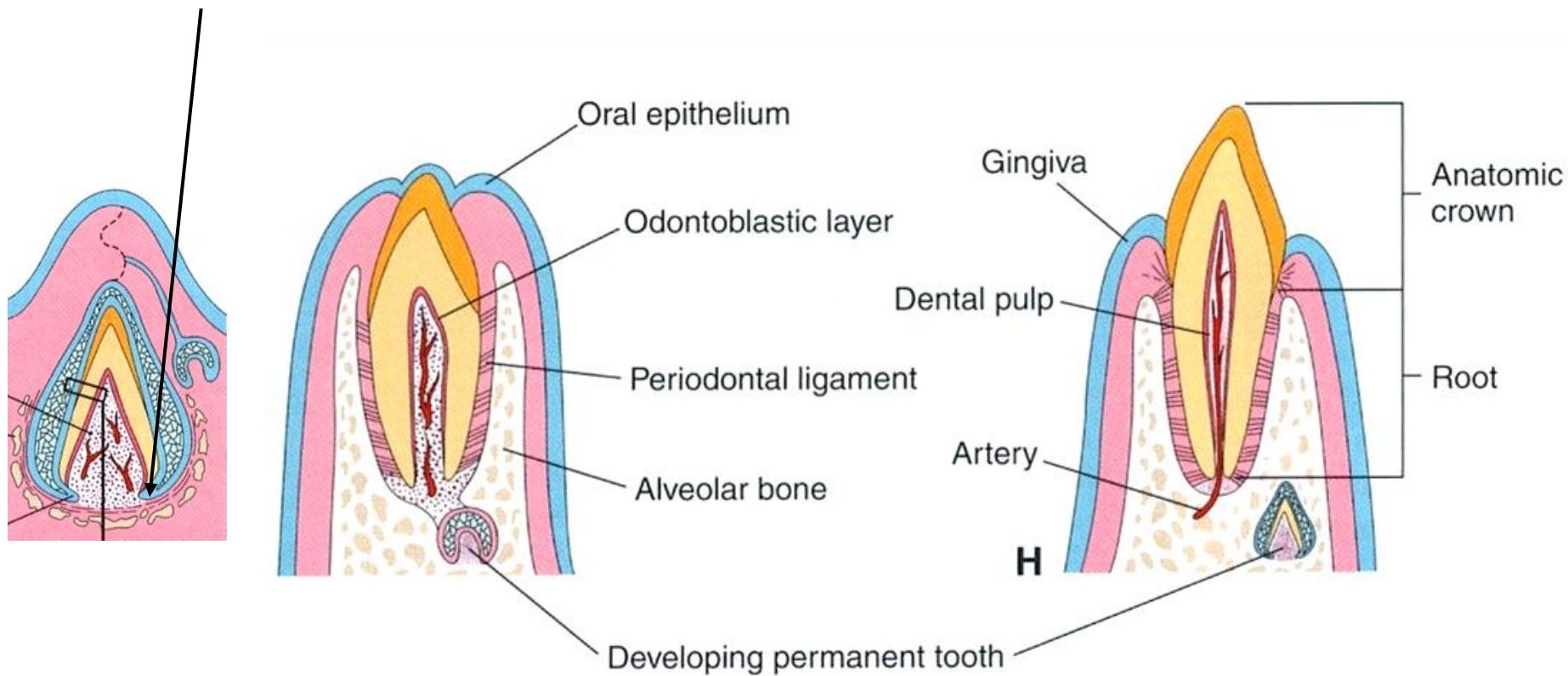
- orgán skloviny (zevní a vnitřní ameloblasty, pulpa skloviny – sklovinné retikulum) - produkce sklovinných prizmat
- diferenciace odontoblastů - ukládání dentinové matrix
- výběžky odontoblastů: Tomesova vlákna



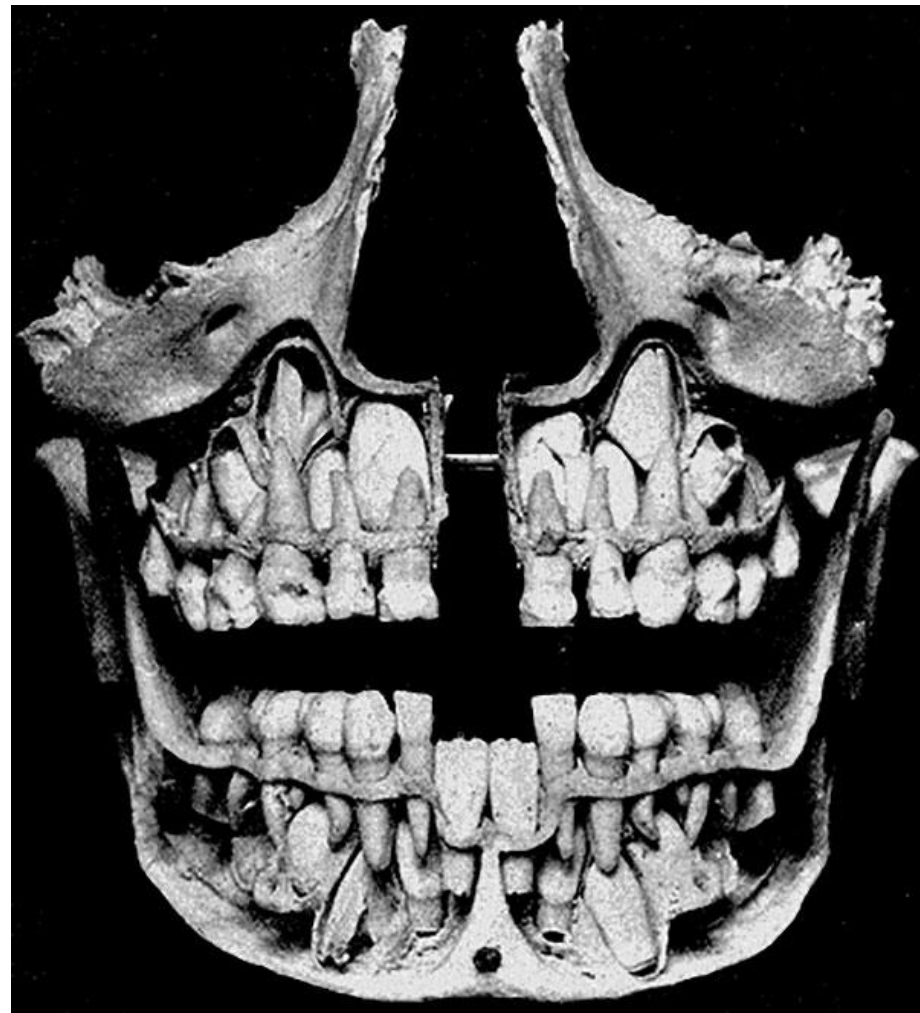
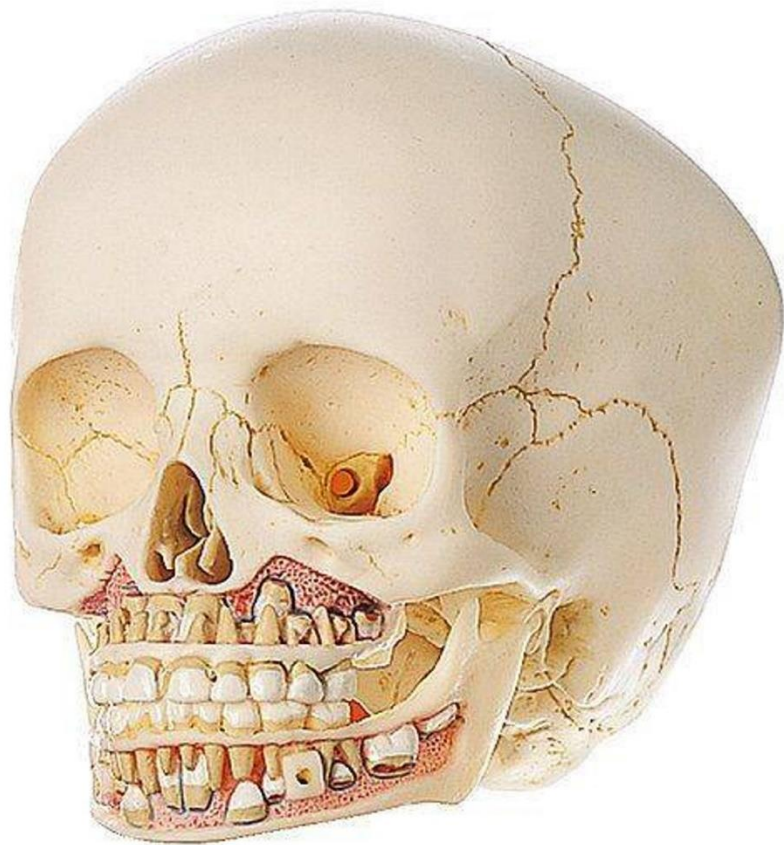
VÝVOJ ZUBU

vývoj kořene – prořezání zubu

cervikální klička → Hertwigova kořenová pochva

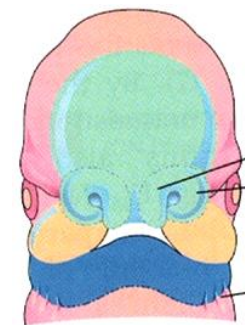


VÝVOJ ZUBU

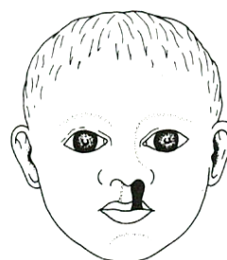


Rozštěp měkké tkáně

- rozštěp horního rtu (*cheiloschisis*) – laterální (uni, bi), mediální
- rozštěp dolního rtu – mediálně, kombinovaný s dalšími vadami (čelist, jazyk) – *gnathoschisis et cheiloschisis inf.*
- šikmý rozštěp (*fissura orbitofacialis*)
- příčný rozštěp (*fissura transversa*)



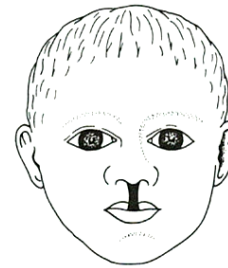
35 days



A



B



C



ABNORMALITY VÝVOJE OBLIČEJE - ROZŠTĚPOVÉ VADY

Rozštěp tvrdé tkáně

- horní čelist
- mezi špičkem a 2. řezákem
- unilaterálně nebo bilaterálně
- kombinována s rozštěpem patra (*cheilognathoschisis*)
- patro (*palatoschisis*)
- primární (před foramen incisivum)
- sekundární (za foramen incisivum)
- sdružené vady: *cheilognathopalatoschisis*

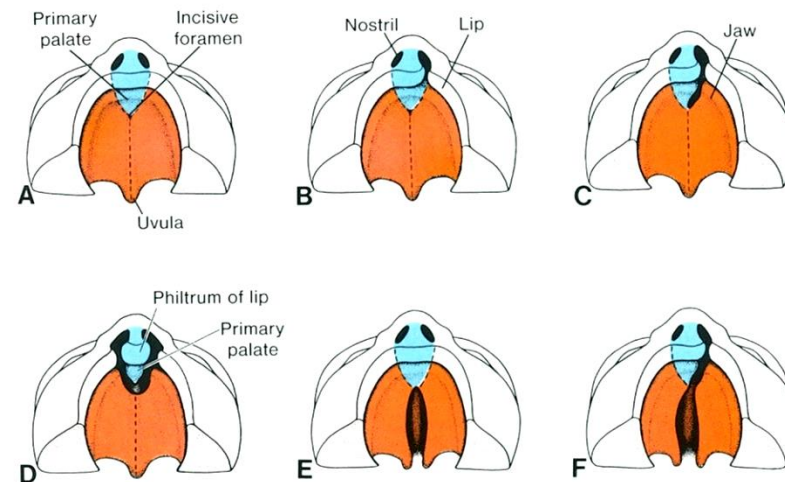
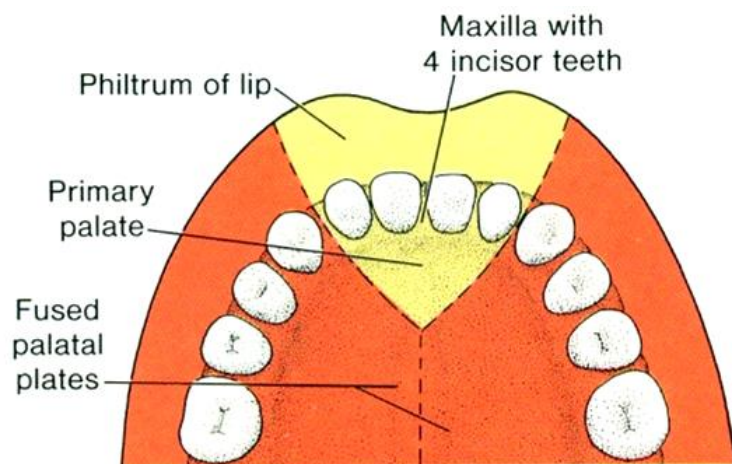


Figure 16-25. Ventral view of the palate, gum, lip, and nose. **A**, Normal. **B**, Unilateral cleft lip extending into the nose. **C**, Unilateral cleft involving lip and jaw, and extending to incisive foramen. **D**, Bilateral cleft involving lip and jaw. **E**, Isolated cleft palate. **F**, Cleft palate combined with unilateral anterior cleft.

ABNORMALITY VÝVOJE OBLIČEJE - ROZŠTĚPOVÉ VADY

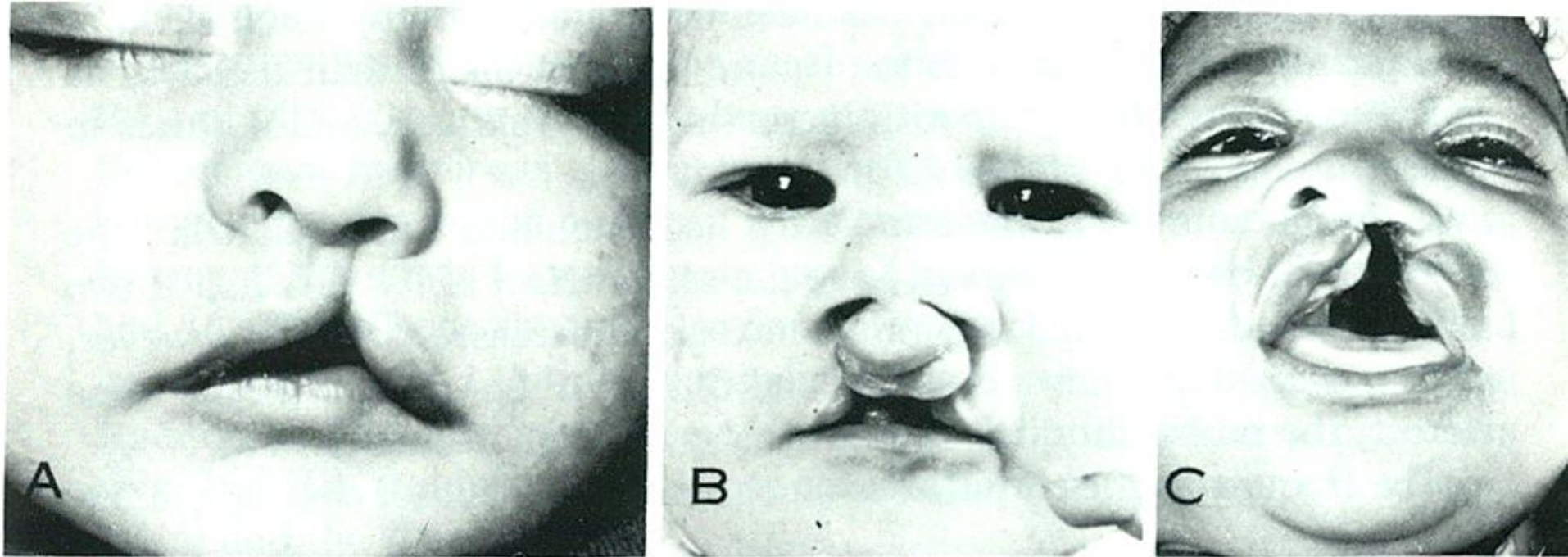
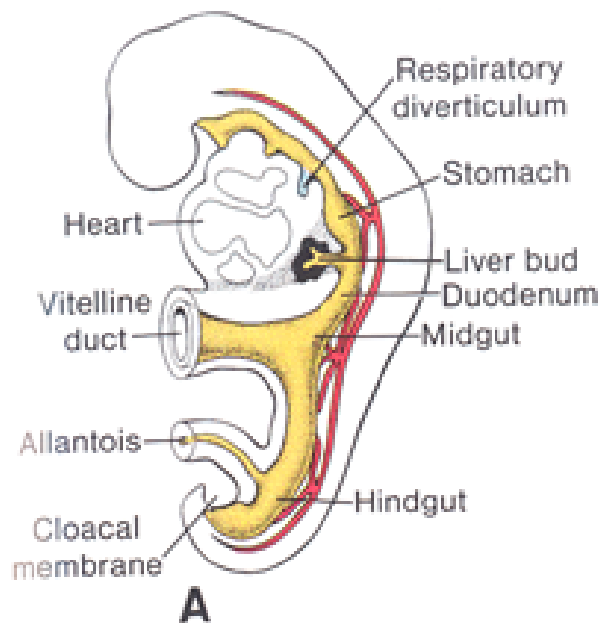


Figure 16-26. Photographs of incomplete cleft lip (A), bilateral cleft lip (B), and cleft lip, cleft jaw, and cleft palate (C). (Courtesy Dr. M. Edgerton, Department of Plastic Surgery, University of Virginia.)

VÝVOJ GIT: trávicí trubice, jater a pankreatu

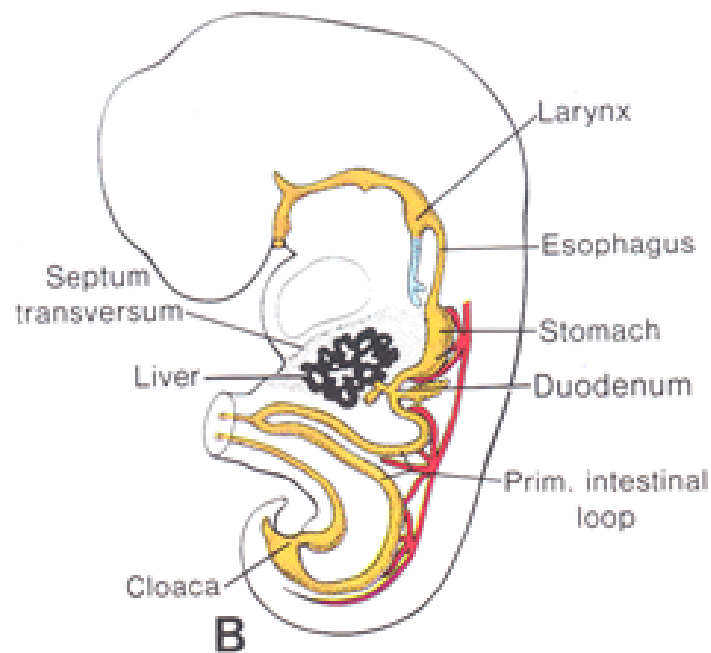
TÝDEN cca

4.



3 mm

5.

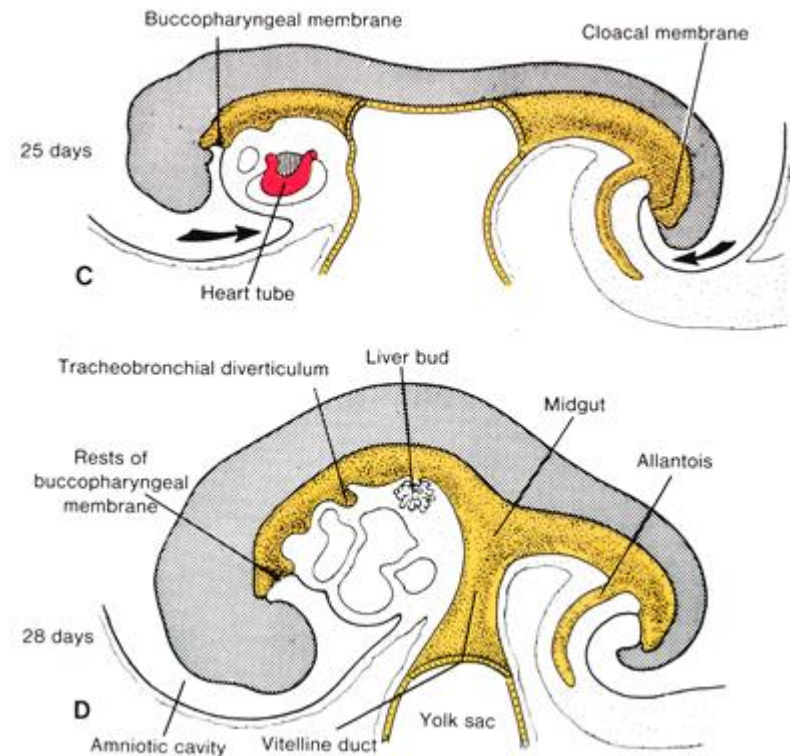
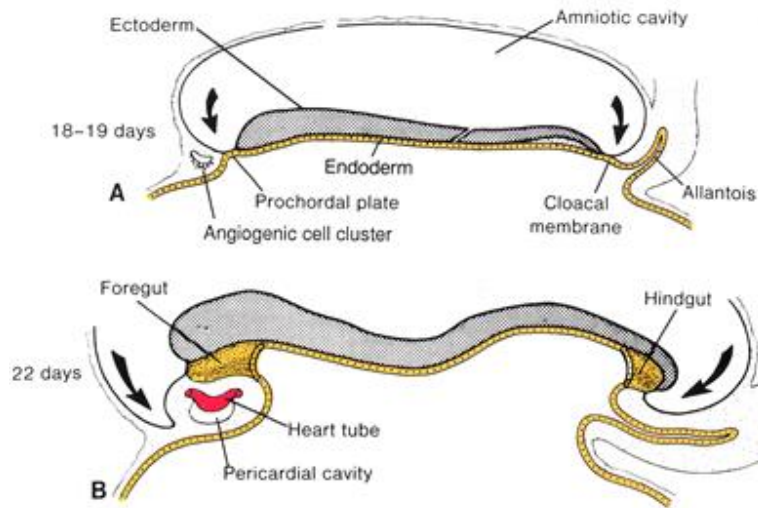
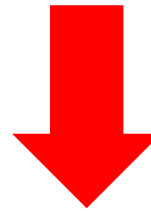


5 mm

VELIKOST EMBRYA

PRIMITIVNÍ STŘEVO

cefalokaudální a laterální flexe embrya



PRIMITIVNÍ STŘEVO

počátek 4. týdne

- orofaryngová (stomodeum) membrána
- kloaková (proktodeum) membrána

Přední střevo

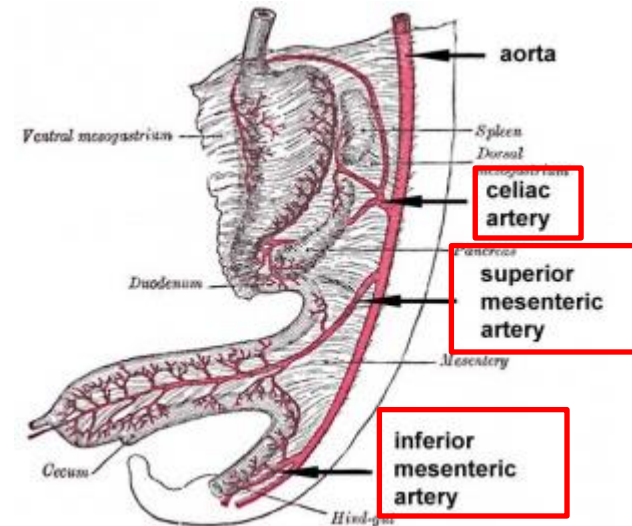
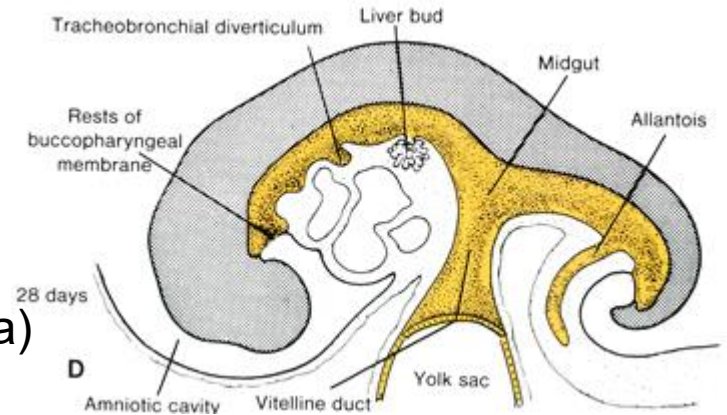
- primitivní farynx (→ a deriváty)
- dolní cesty dýchací (→ laryngotracheální výchlípka)
- **jícen a žaludek**
- **proximální duodenum**
- játra a žlučové cesty (→ jaterní divertikulum)
- pankreas (→ pankreatické výchlípky)
- ***Truncus coeliacus***

Střední střevo

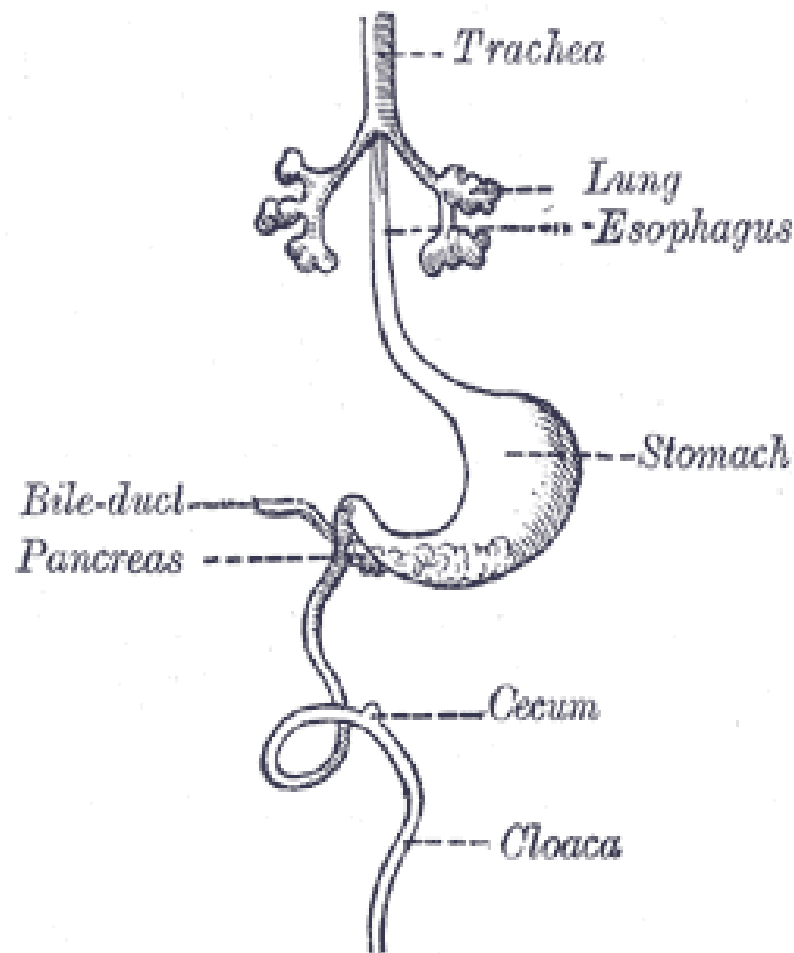
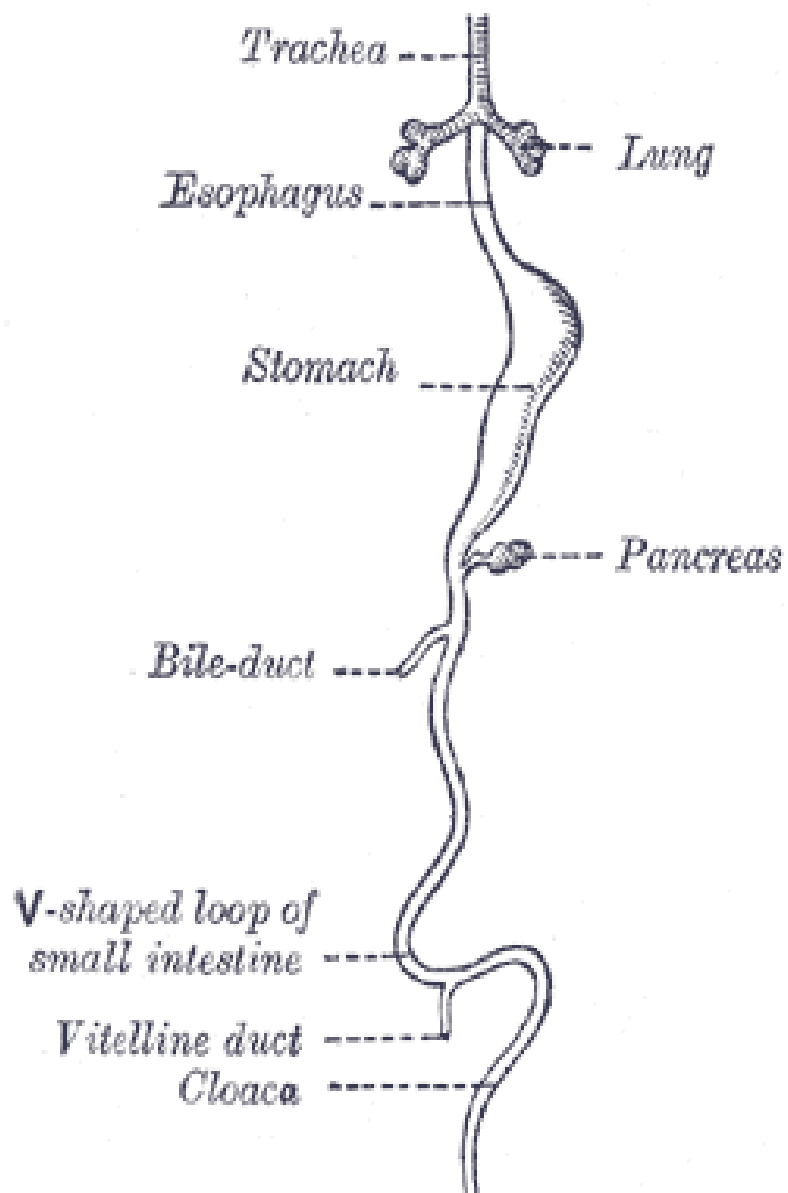
- distální duodenum, ileum, jejunum
- caecum, appendix, colon ascendens, colon transversum (1/2-2/3)
- ***A. mesenterica superior***

Zadní střevo

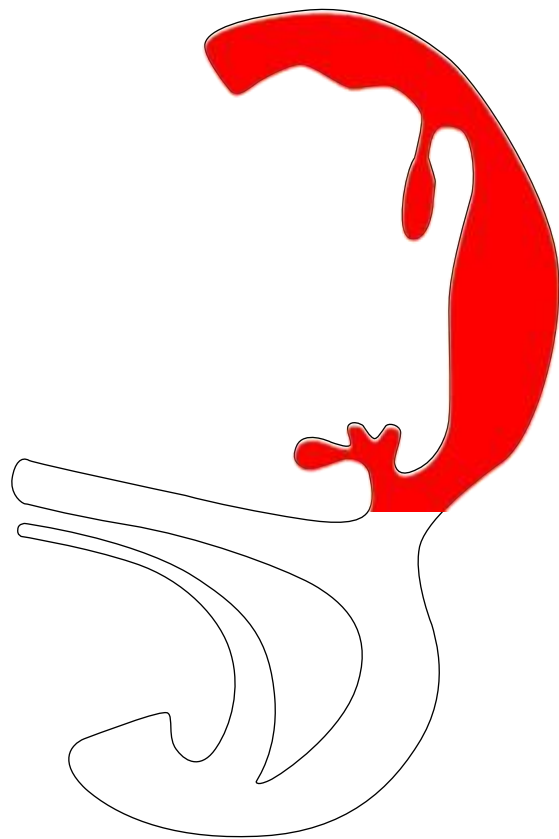
- colon transversum (1/3-1/2), colon descendens, colon sigmoideum
- rectum, anální kanál
- část močového systému (výstelka močového měcháře, uretry)
- ***A. mesenterica inferior***



VÝVOJ TRÁVICÍ TRUBICE

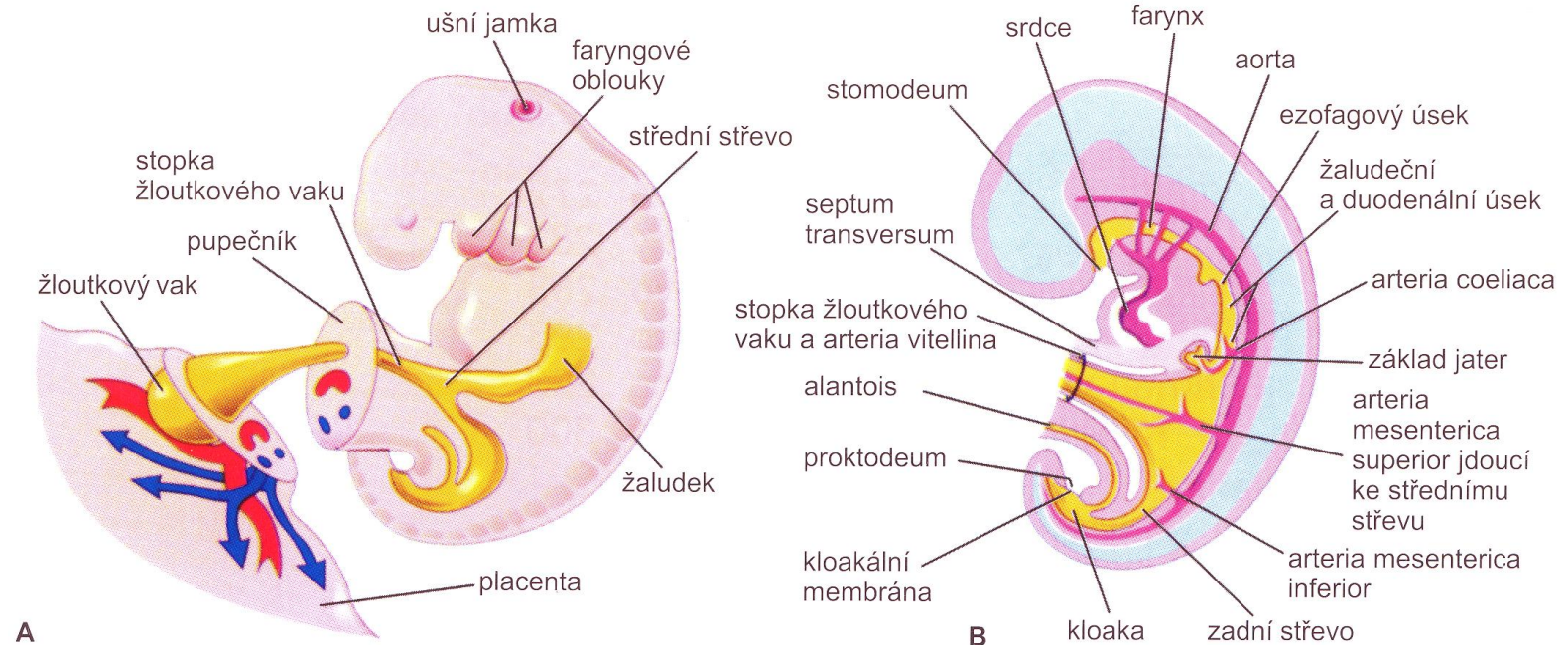
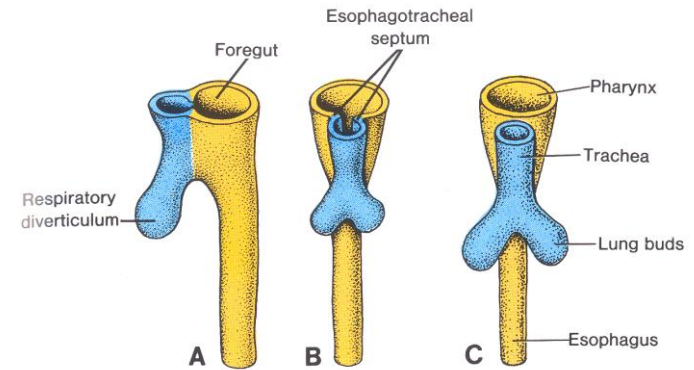


PŘEDNÍ STŘEVO



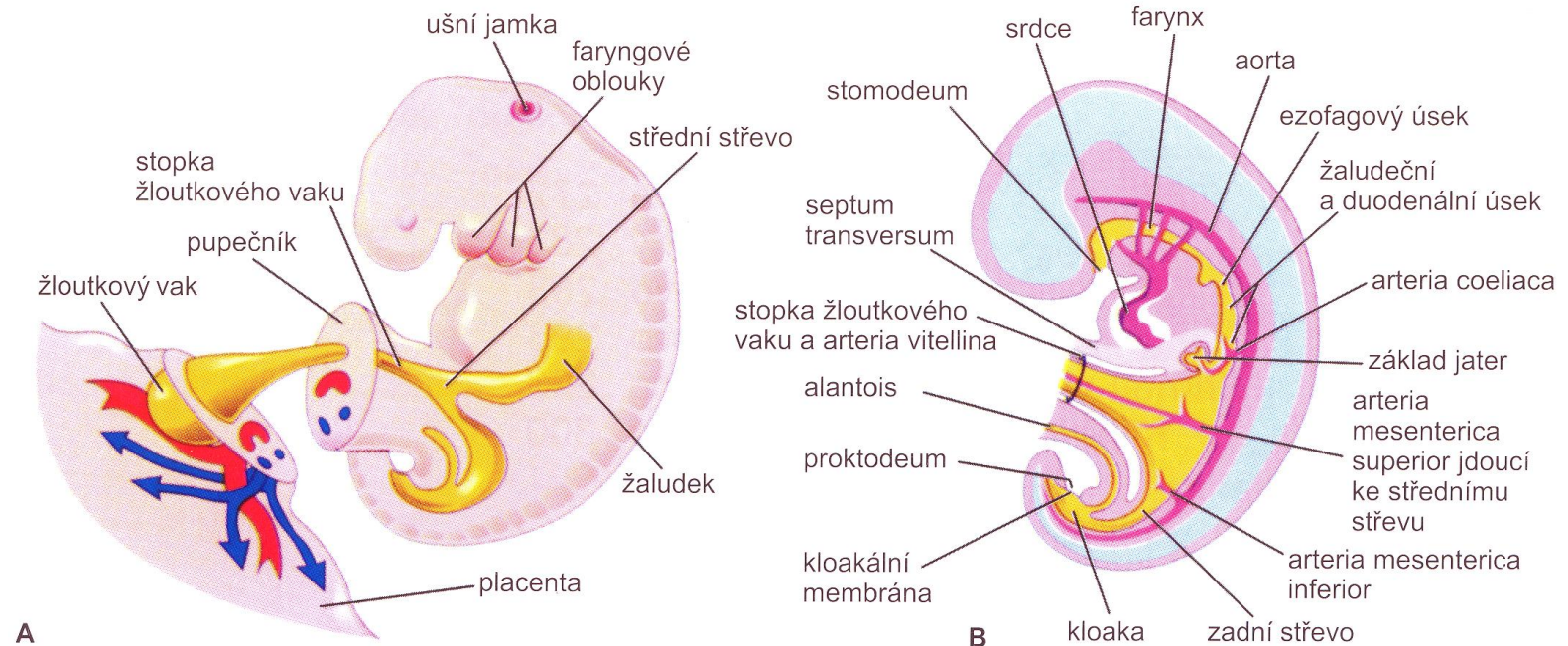
JÍCEN

- **derivát předního střeva**
- tracheoezofágové septum (4. týden)
- rychlý růst kaudálně díky vývoji srdce a plic (konečná relativní délka 7. týden)
- výstelka endodermového původu
- obliterace → rekanalizace do konce 8. týdne
- svalová vrstva z mezenchymu kaudálních faryngových oblouků nebo splanchnopleury



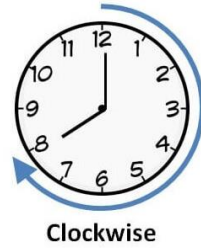
ŽALUDEK

- **derivát předního střeva**
- fusiformní dilatace (4. týden) v mediální rovině
- podélná a ventrolaterální expanze → vznik velké a malé křivky
- rotace žaludku



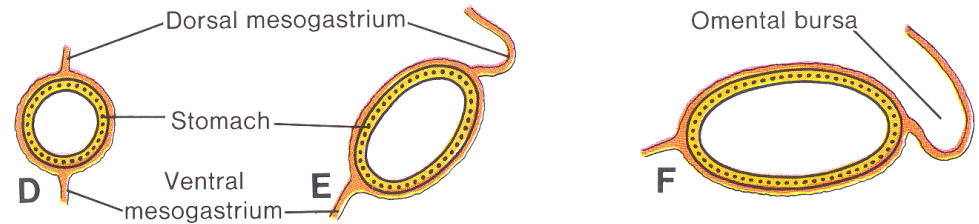
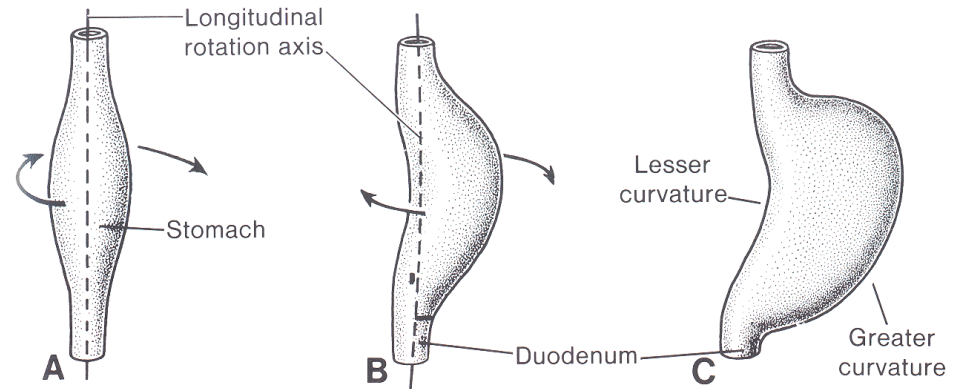
ŽALUDEK

- **rotace žaludku**
- **90°**



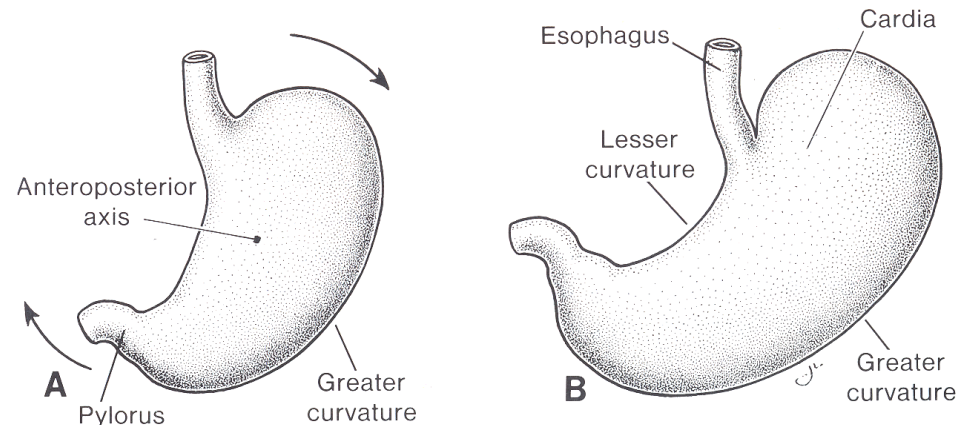
ventrální malá křivatura → doprava
dorsální velká křivatura → doleva
levá strana → ventrálně
pravá strana → dorsálně
kranální část → doleva kaudálně
kaudální část → doprava kranálně

→ výsledná anatomická *nervus vagus*



mezenteria žaludku

- mezogastrium dorsale (zadní)
→ bursa omentalis a omentum majus
- mezogastrium ventrale (přední)
→ fixace žaludku a duodena



DUODENUM

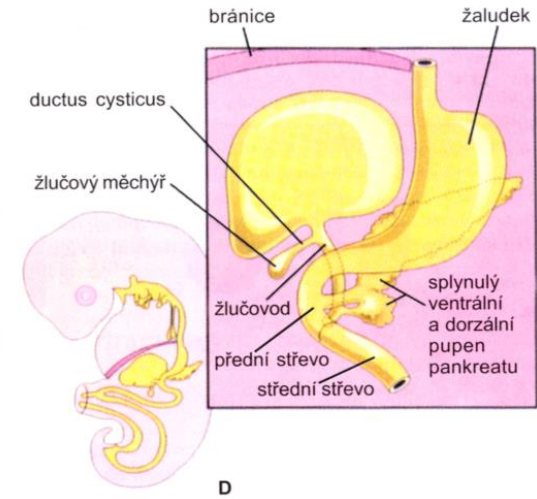
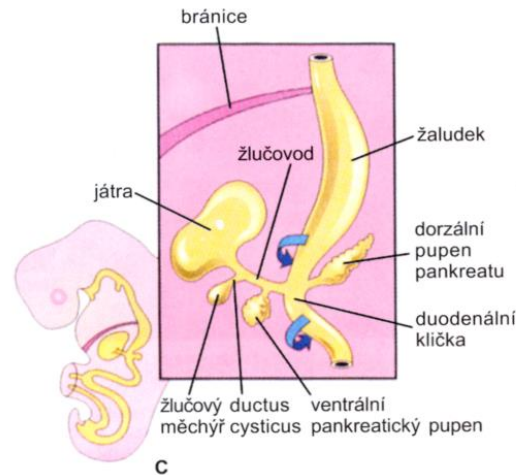
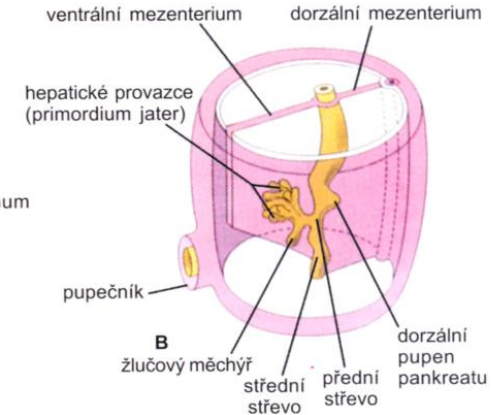
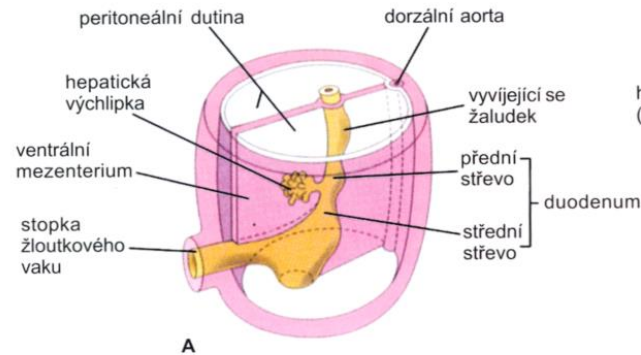
- z kaudálního předního a kraniálního středního střeva

- **duodenální klička**

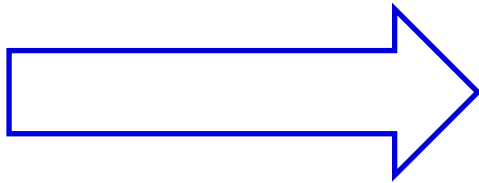
- 5.a 6. týden: **obliterace** v důsledku proliferace endodermu → **rekanalizace** a postupný vývoj definitivní výstelky: 8. týden

- **úzký vztah s vývojem jater a pankreatu**

- důsledek rotace žaludku a duodena: **retroperitoneální poloha duodena a pankreatu**



- **Výchlípka ventrální stěny embryonálního duodena = jaterní divertikulum**



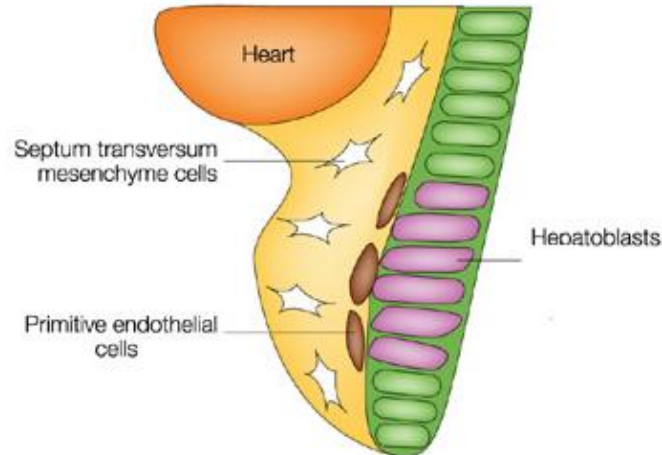
rychle proliferující buňky divertikula pronikají do ***septum transversum*** (= mesodermální ploténka mezi perikardiální dutinou a žloutkovým vakem) a vrůstají do **ventrálního mesenteria**

- **Výchlípka vytvoří klíčové části:**

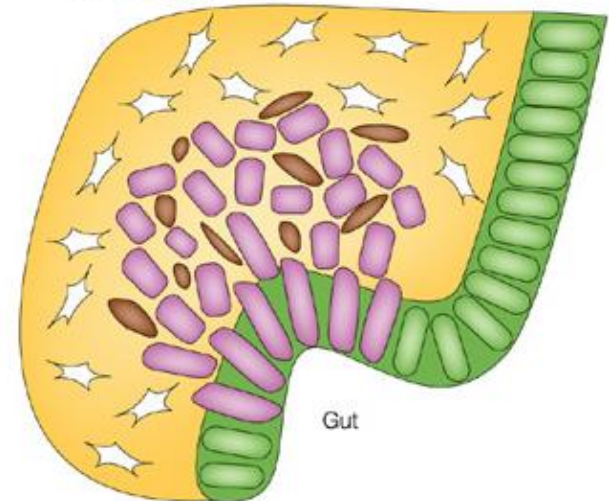
1. ***pars hepatica*** (jaterní parenchym + *ductus hepaticus*)

2. ***pars cystica*** (*ductus cysticus*: žlučník + vytváří d. *choledochus*)

a Post-specification
11-13-somite stage

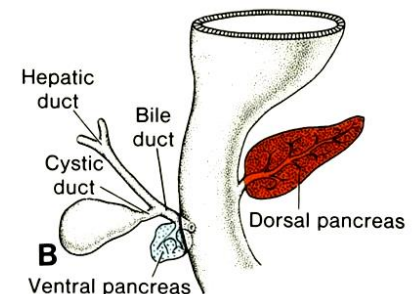
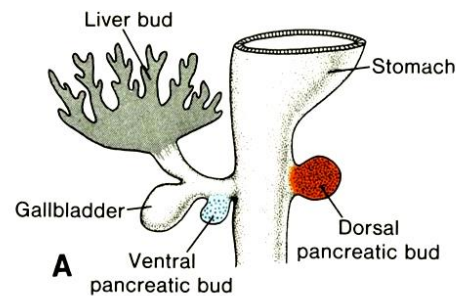
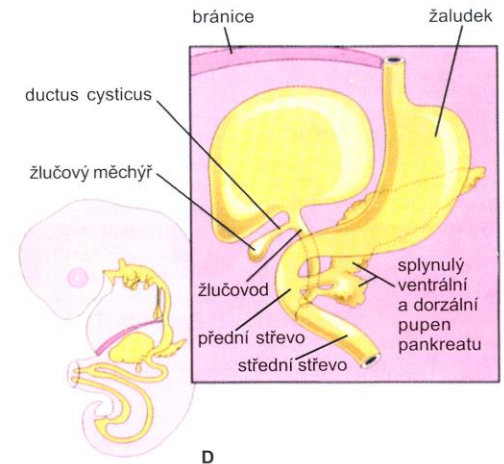
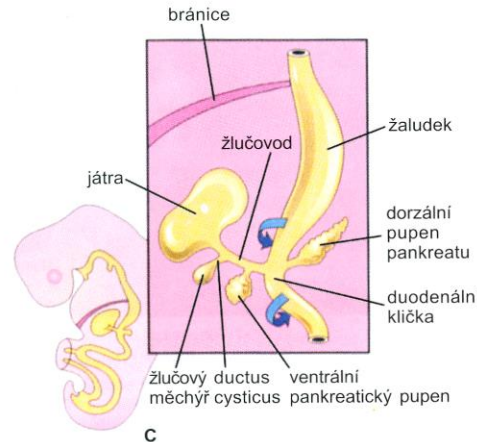
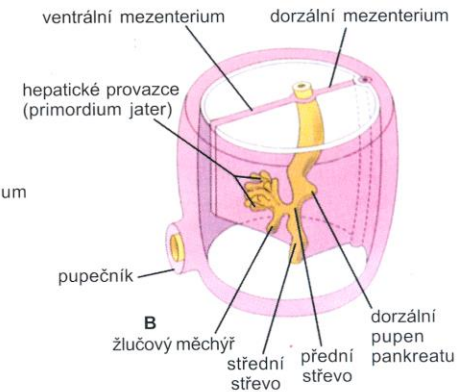
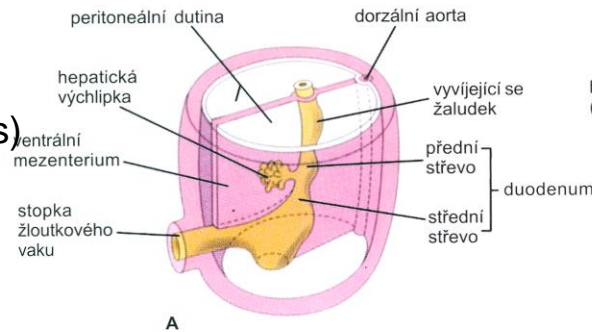


b Liver-bud stage
18-25-somite stage



VÝVOJ JATER A ŽLUČOVÝCH CEST

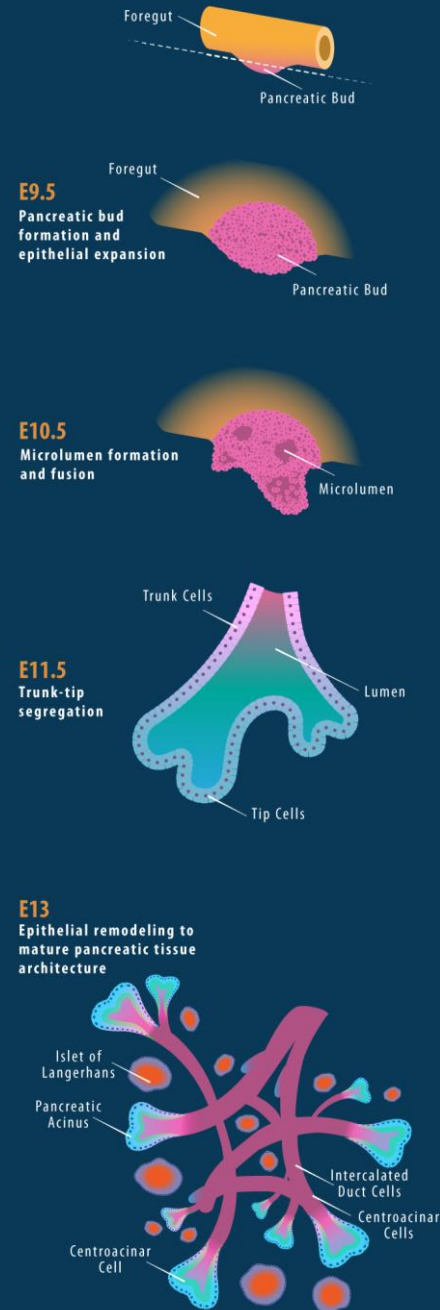
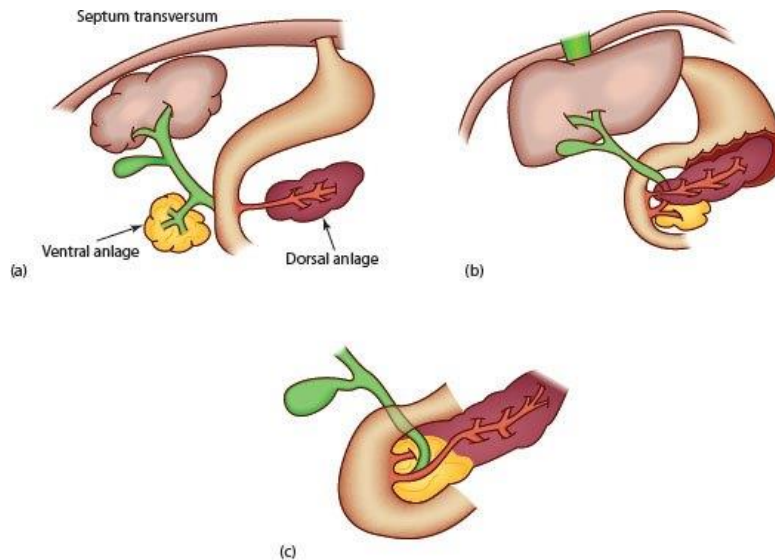
- Výchlípkovina ventrální stěny embryonálního duodena – **jaterní divertikulum**
- **Pars hepatica** (parenchym + ductus hepaticus) a **pars cystica** (ductus cysticus + žlučník) vytváří d. choledochus
- Rychle proliferující buňky pronikají do **septum transversum** (mesodermální ploténka mezi perikardiální dutinou a žloutkovým vakem) a vrůstají do **ventrálního mesenteria**
- Entoderm: jaterní trámce
- Interakce mezi buňkami jaterních trámců a vv. omphalomesentericae indukují vznik **jaterních sinusoid**
- Vazivo, Kupfferovy a hematopoetické buňky – z mesodermu septum transversum
- Mesoderm na povrchu diferencuje ve viscerální peritoneum
- 10. týden:
 - 10% těla
 - hematopoeze
- 12. týden: produkce žluči



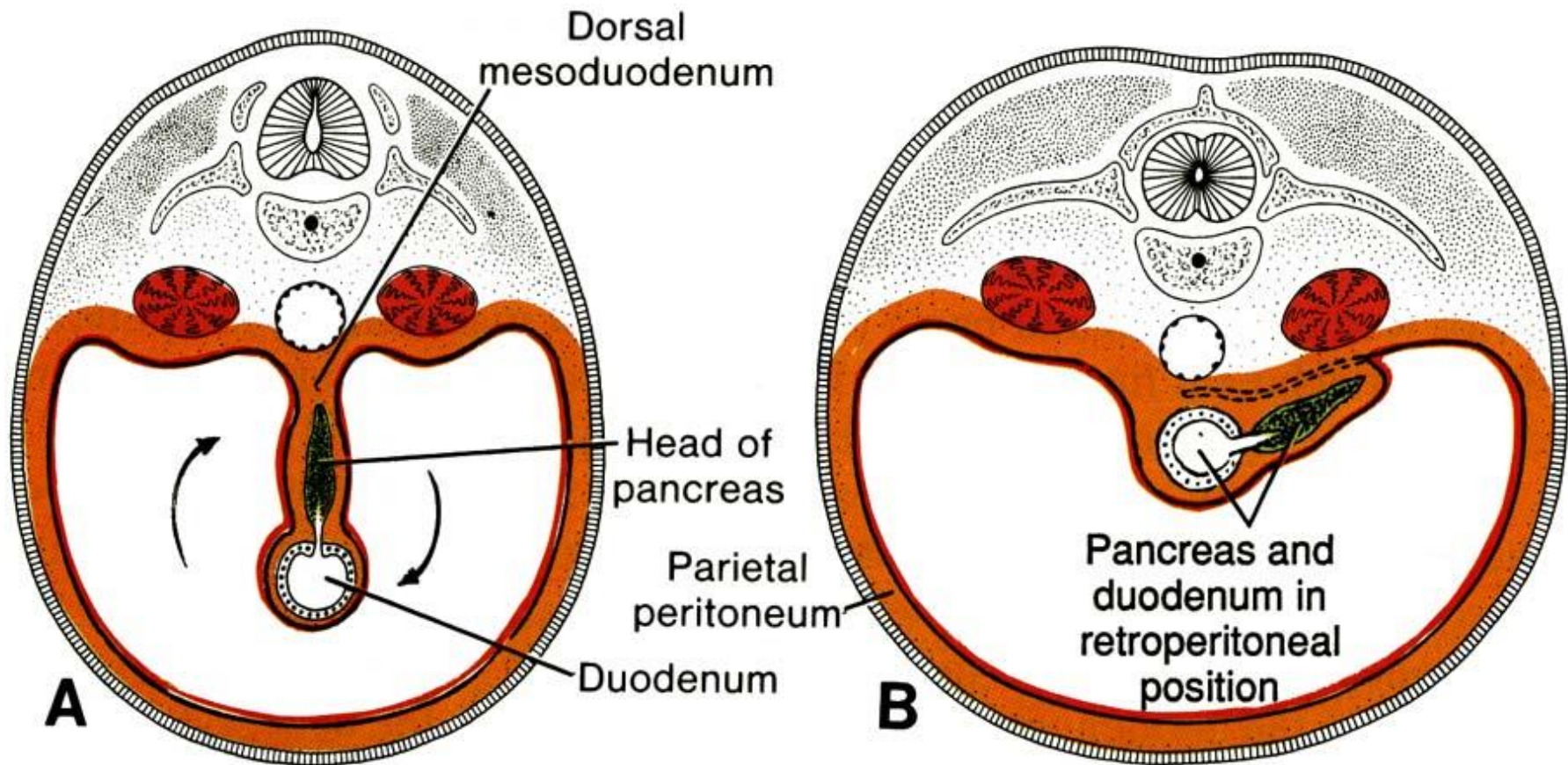
VÝVOJ PANKREATU

Pankreas

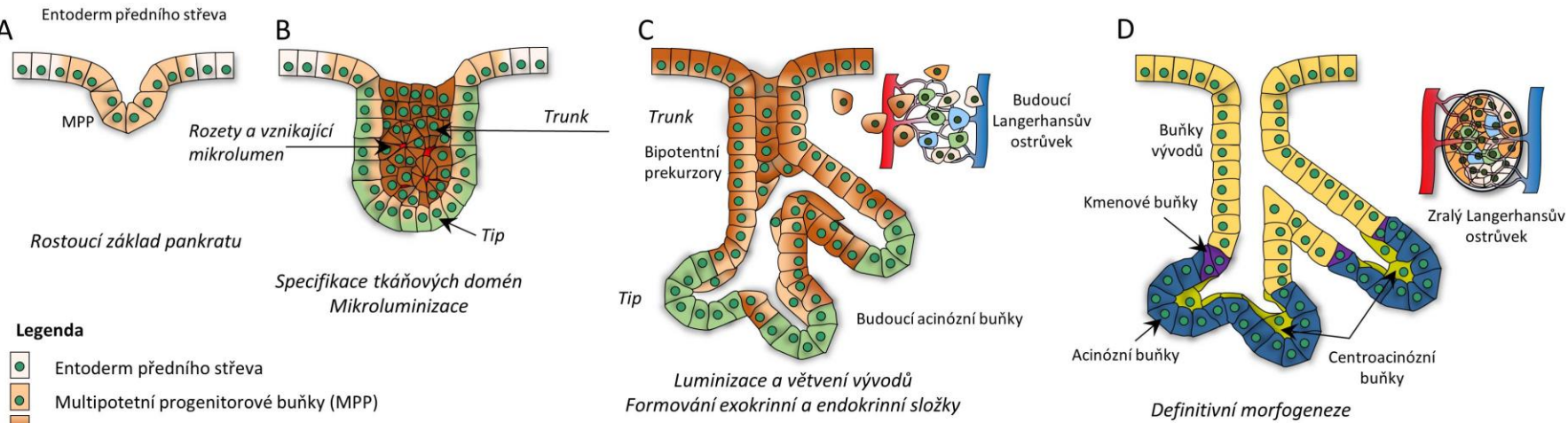
- dvojí výchlipka kaudálního úseku předního střeva
- **pancreas dorsale**
- **pancreas ventrale**
- rotace a růst
- **ductus pancreaticus** (major et accesorius)
 - vývod ventrálního pankreatu splývá s vývodem dorsálního pankreatu a dělí jej na proximální a distální část
 - proximální část dorsálního vývodu zaniká, případně přetrvává jako vedlejší vývod
 - vývod ventrálního pankreatu a distální část vývodu dorsálního pankreatu – hlavní vývod
- pankreas je **sekundárně retroperitoneální**
- Langerhansovy ostrůvky aktivní od 4. měsíce



PANKREAS – SEKUNDÁRNĚ RETROPERITONEÁLNÍ



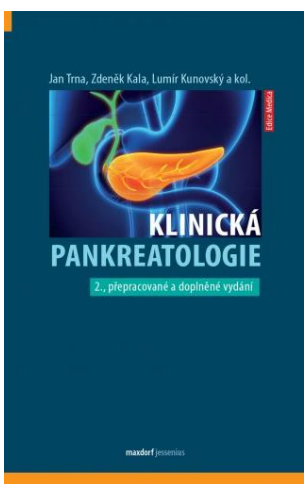
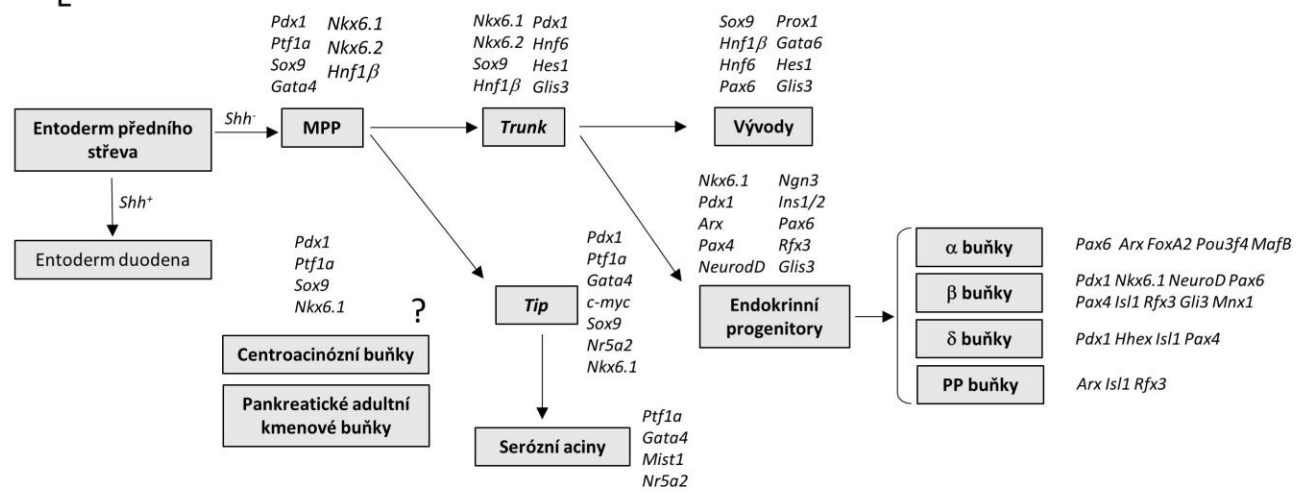
VÝVOJ PANKREATU



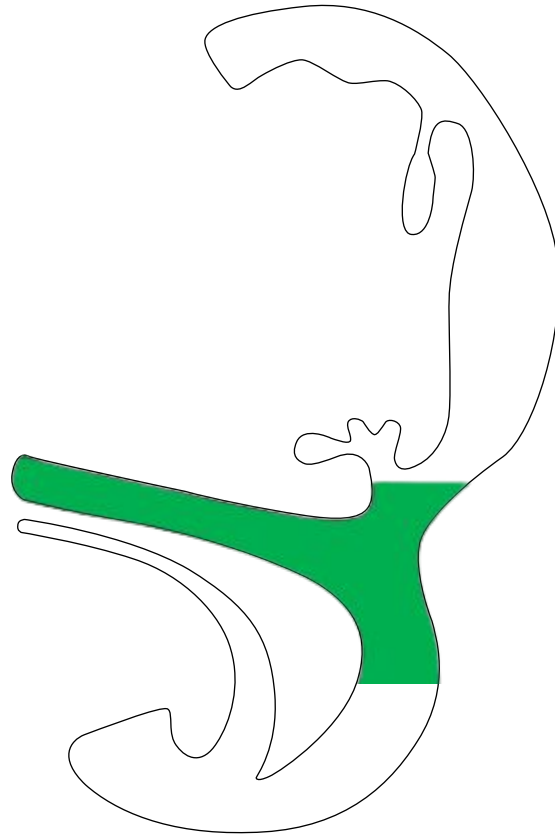
Legenda

- Entoderm předního střeva
- Multipotentní progenitorové buňky (MPP)
- Bipotentní prekurzory vývodů a endokrinních buněk
- Prekurzory acinózních buněk
- Duktální buňky
- Centroacinózní buňky
- Acinózní buňky
- Předpokládané adultní pankreatické kmenové buňky

E

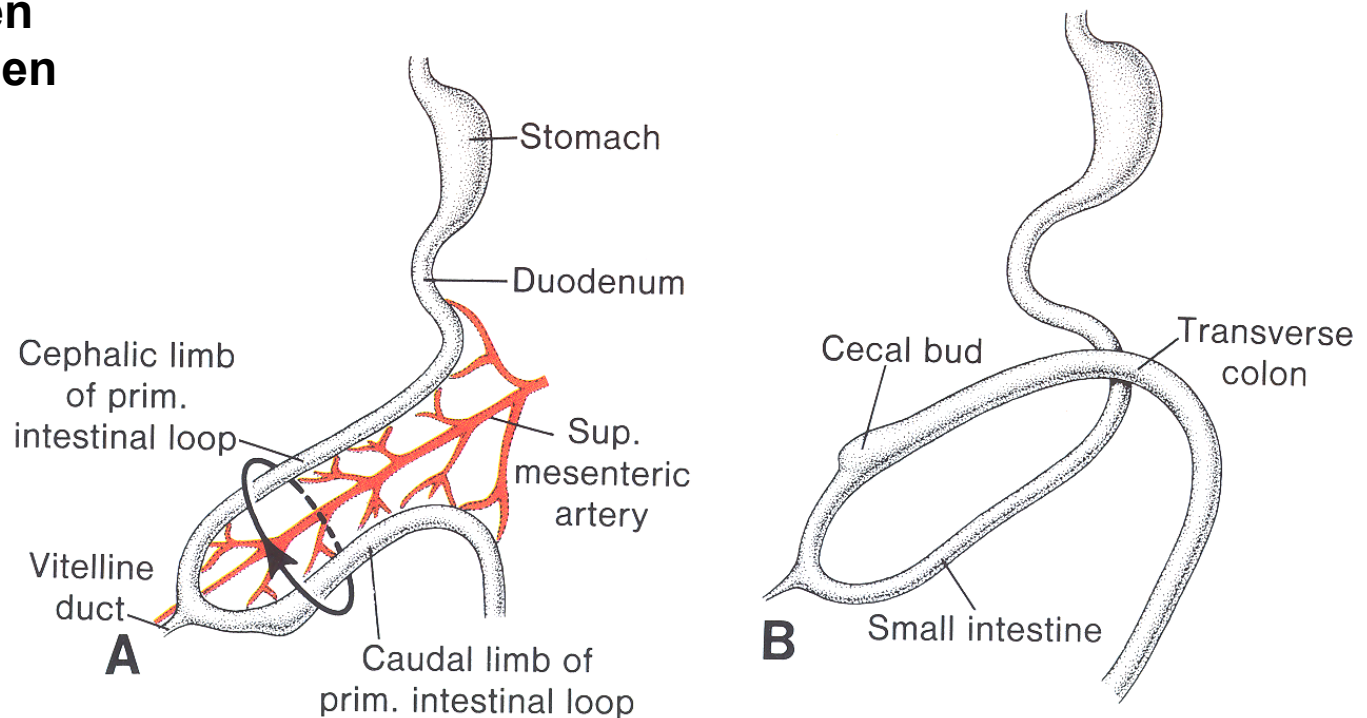


STŘEDNÍ STŘEVO



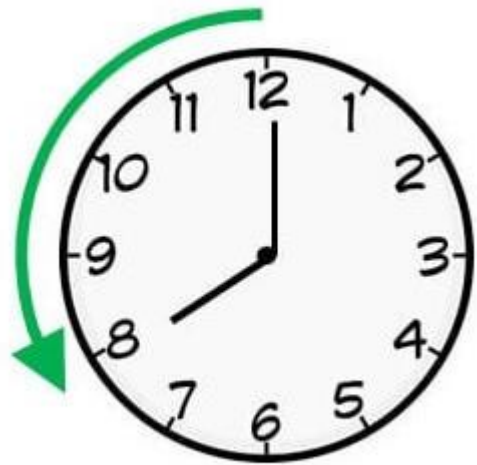
STŘEDNÍ STŘEVO A JEHO DERIVÁTY

- distální duodenum, ileum, jejunum, caecum, appendix, colon ascendens, colon transversum (1/2-2/3)
- *a. mesenterica superior*
- **pupeční klička** se dvěma raménky komunikuje se žloutkovým vakem
- komunikace s extraembryonálním coelomem – **fyziologická pupeční hernie** – 6. týden
- repozice 10. týden

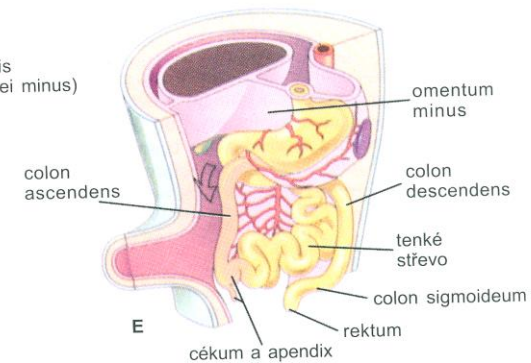
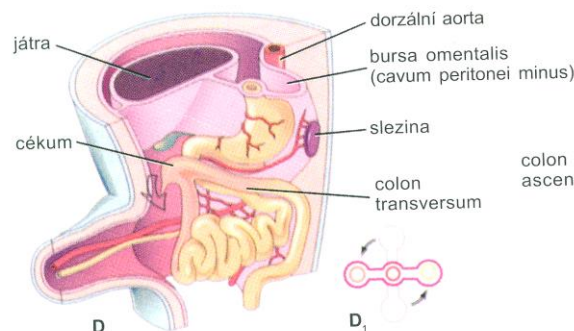
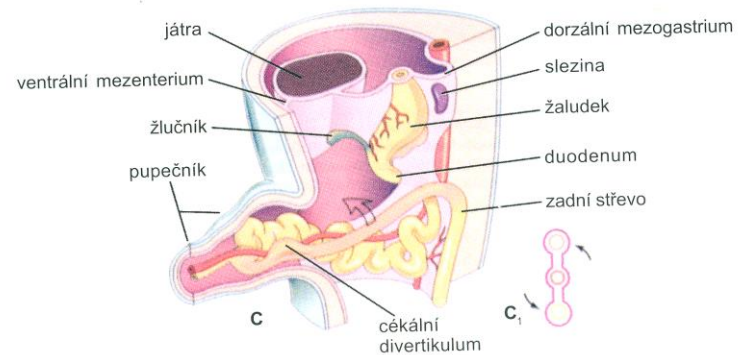
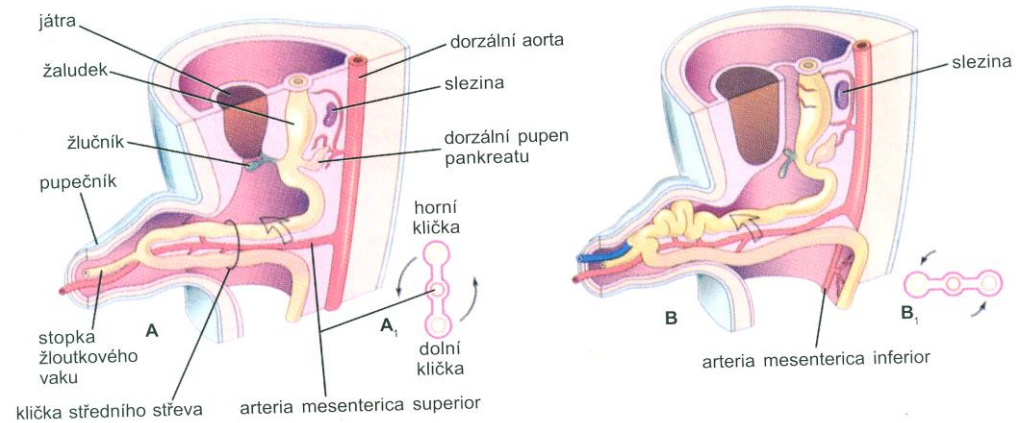


STŘEDNÍ STŘEVO – ROTACE

- v pupečnicku rotace o 90°
- po repozici rotace o dalších 180°



Anti-Clockwise



STŘEDNÍ STŘEVO – FYZIOLOGICKÁ UMBILIKÁLNÍ HERNIE

Human Fetus (10 week)



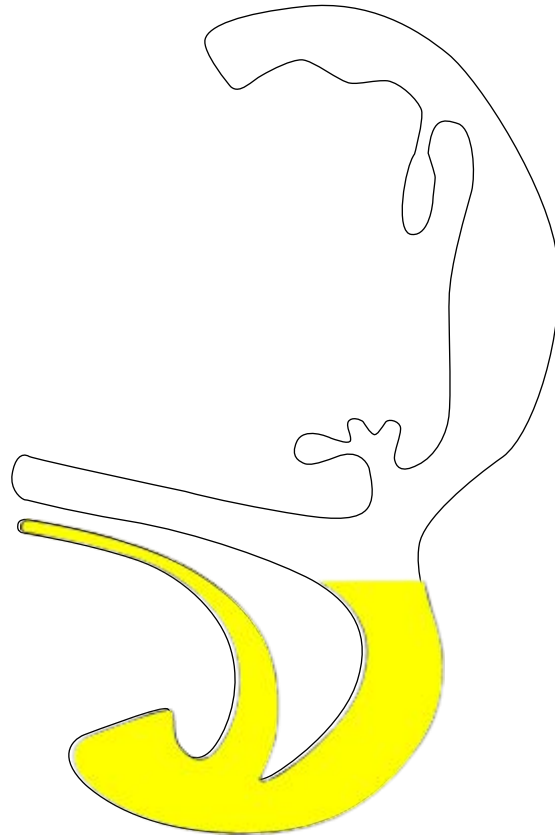
A grayscale 3D rendering of a developing embryo, showing the midgut region. The midgut is a long, tube-like structure that is shown in a curved, S-like shape. The text "Embryological Rotation of the Midgut" is overlaid on the image in a white, serif font.

Embryological Rotation of the Midgut

<https://www.youtube.com/watch?v=vJA1A0v6Aa4>



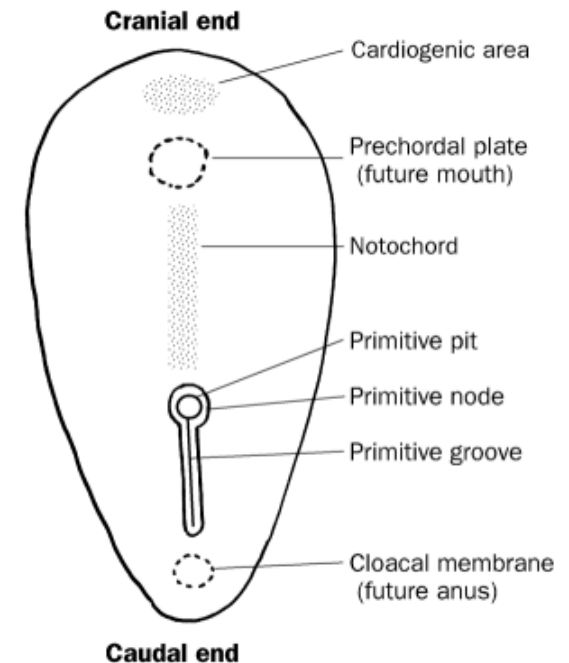
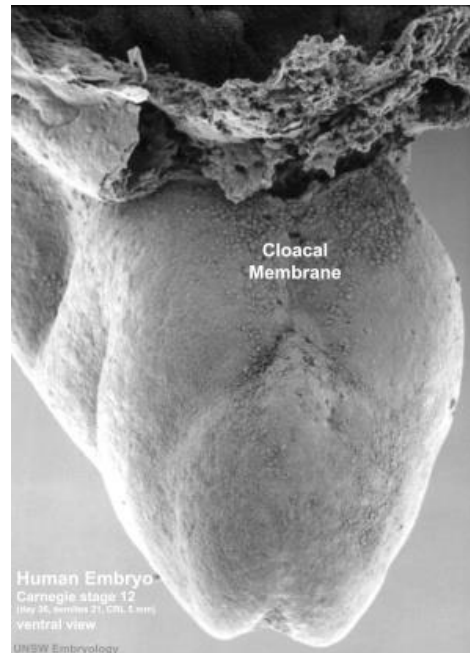
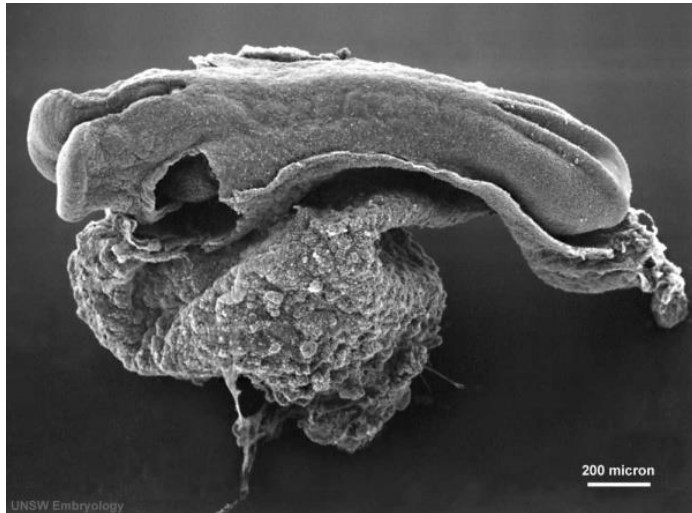
ZADNÍ STŘEVO



ZADNÍ STŘEVO A KLOAKA

- **colon transversum (1/3-1/2), colon descendens, colon sigmoideum**
- **rectum, anální kanál**
- **část močového systému**
- **a. mesenterica inferior**

- **kloaka**
 - **společné přechodné vyústění urogenitálního a trávicího systému**
 - **kloaková membrána - entoderm kloaky a ektoderm proktodea**



ZADNÍ STŘEVO A KLOAKA

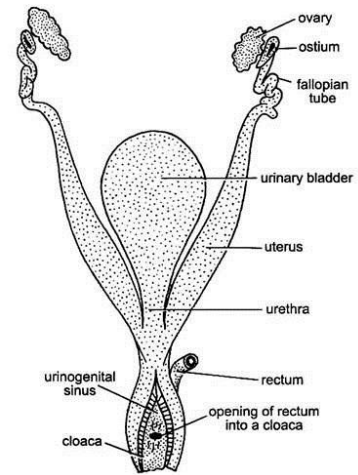


Fig. 31.6. Female reproductive system of platypus (Diagrammatic).

KLOAKA A JEJÍ DERIVÁTY

- **kloaka**
- kloaková membrána - entoderm kloaky a ektoderm proktodea

- **urorektální septum** dělí kloaku na dorsální **anorektální kanál** a ventrální **sinus urogenitalis**

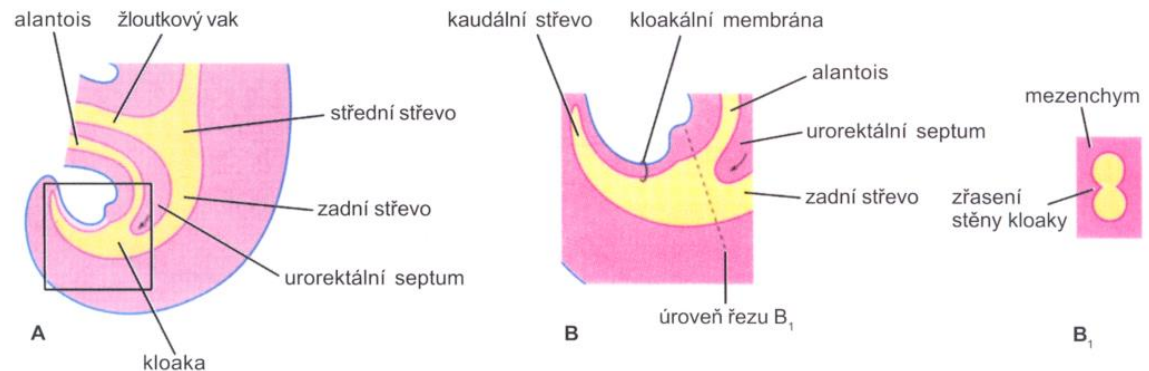
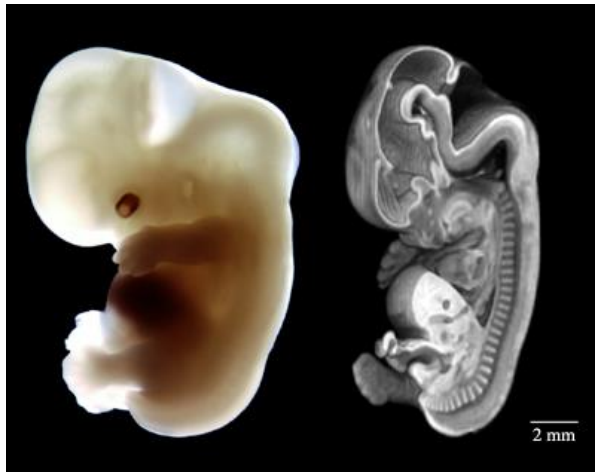


močový měchýř
urethra feminina
horní část urethra masculina
vestibulum vaginae

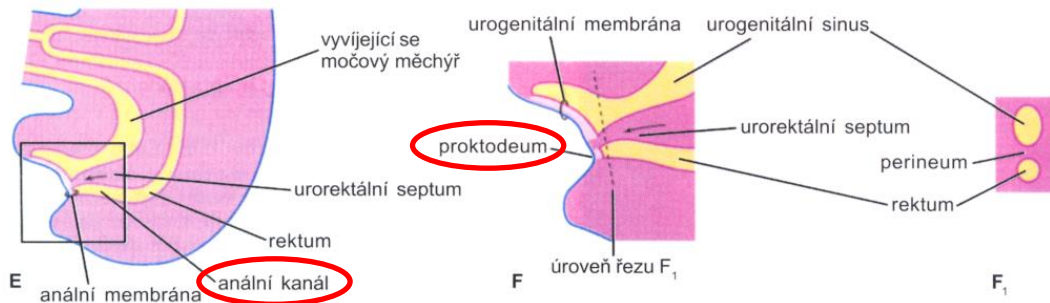
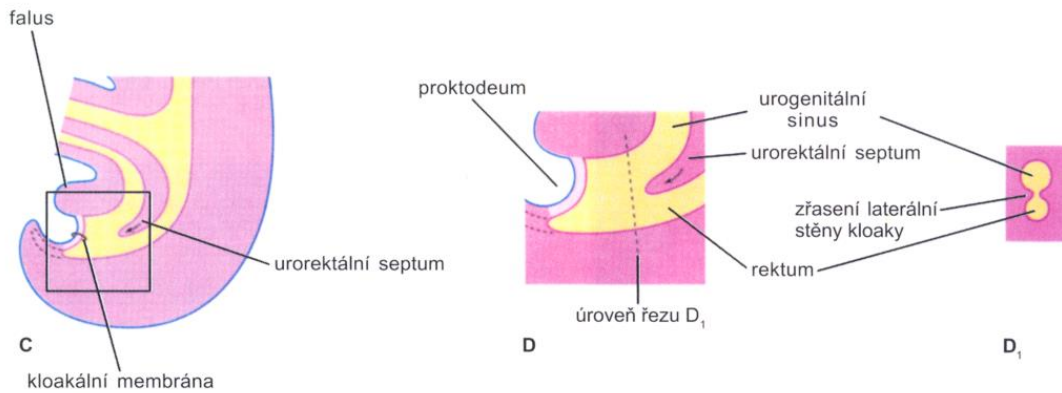
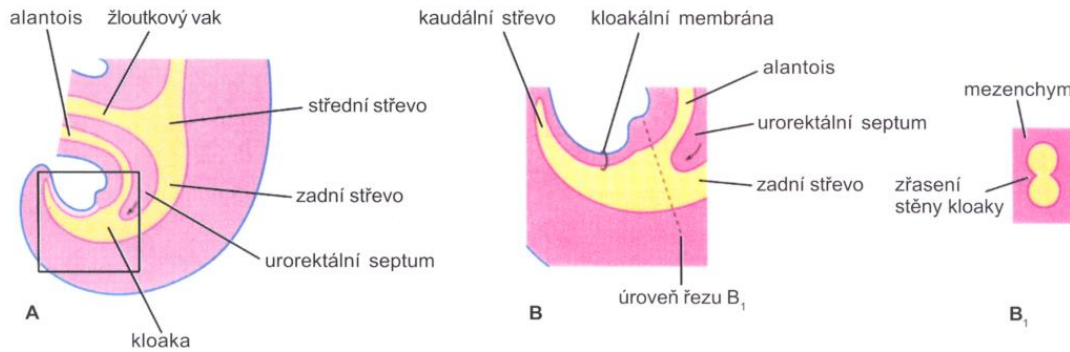


rektum
horní část
análního kanálu

- srůstem s kloakovou membránou vznikne membrana analis a membrana urogenitalis
- **perineum**
- 8. týden – perforace anální membrány



ZADNÍ STŘEVO – RECTUM A ANUS

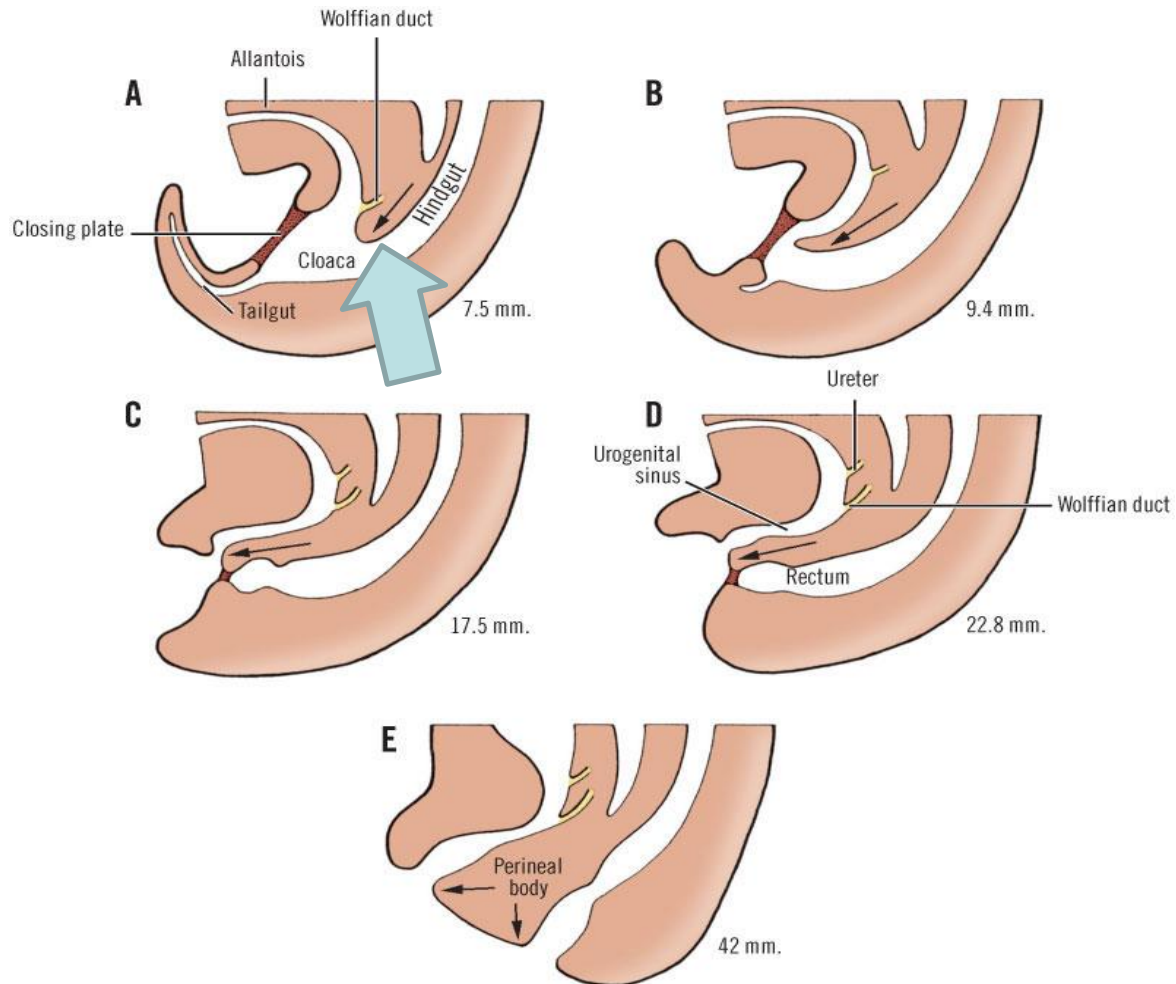


- **anální kanál**
2/3 ze **zadního střeva**,
1/3 z **proktodea**

linea pectinata – původní poloha anální membrány

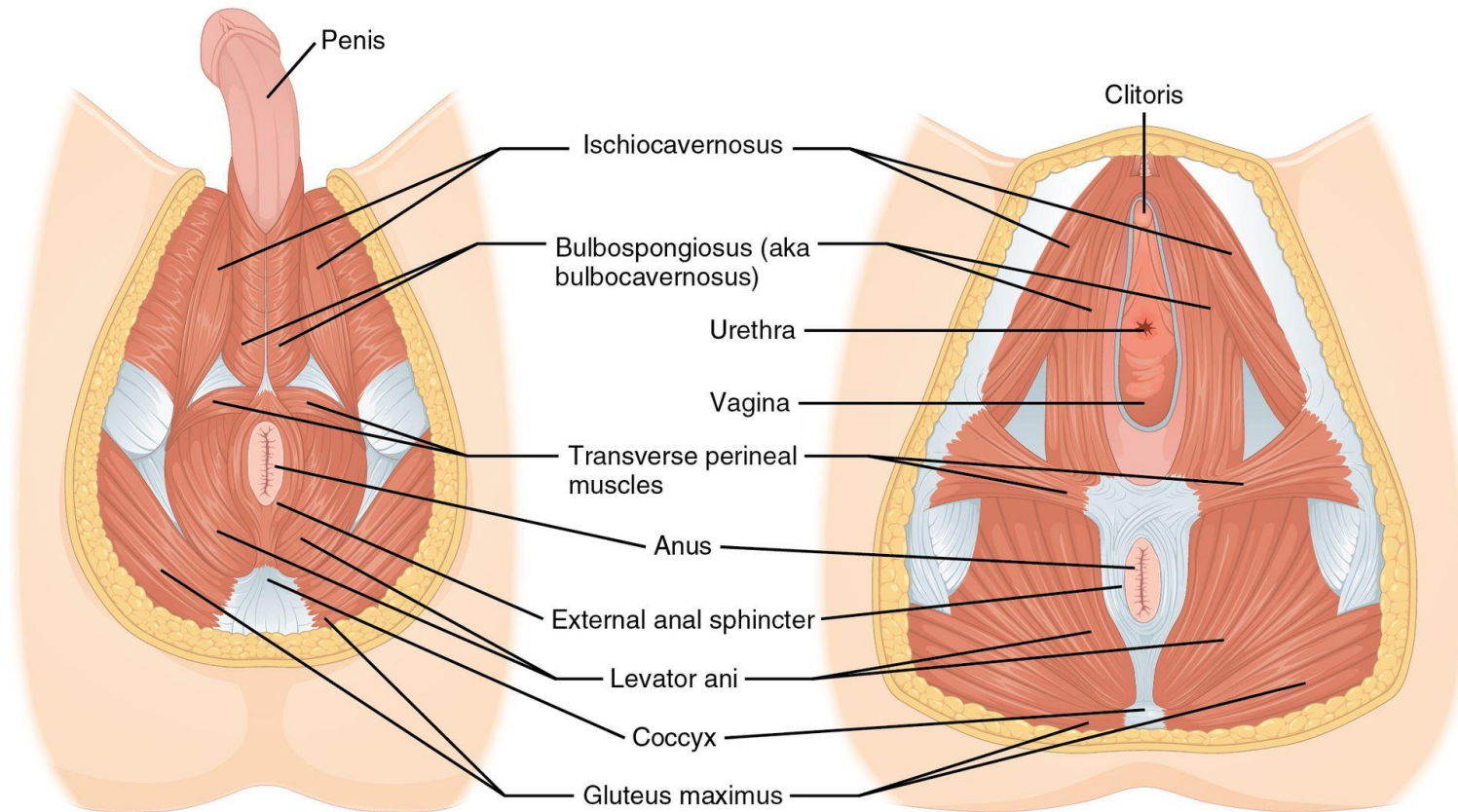
anokutánní linie – změna epitelu

VÝVOJ TRÁVICÍ TRUBICE



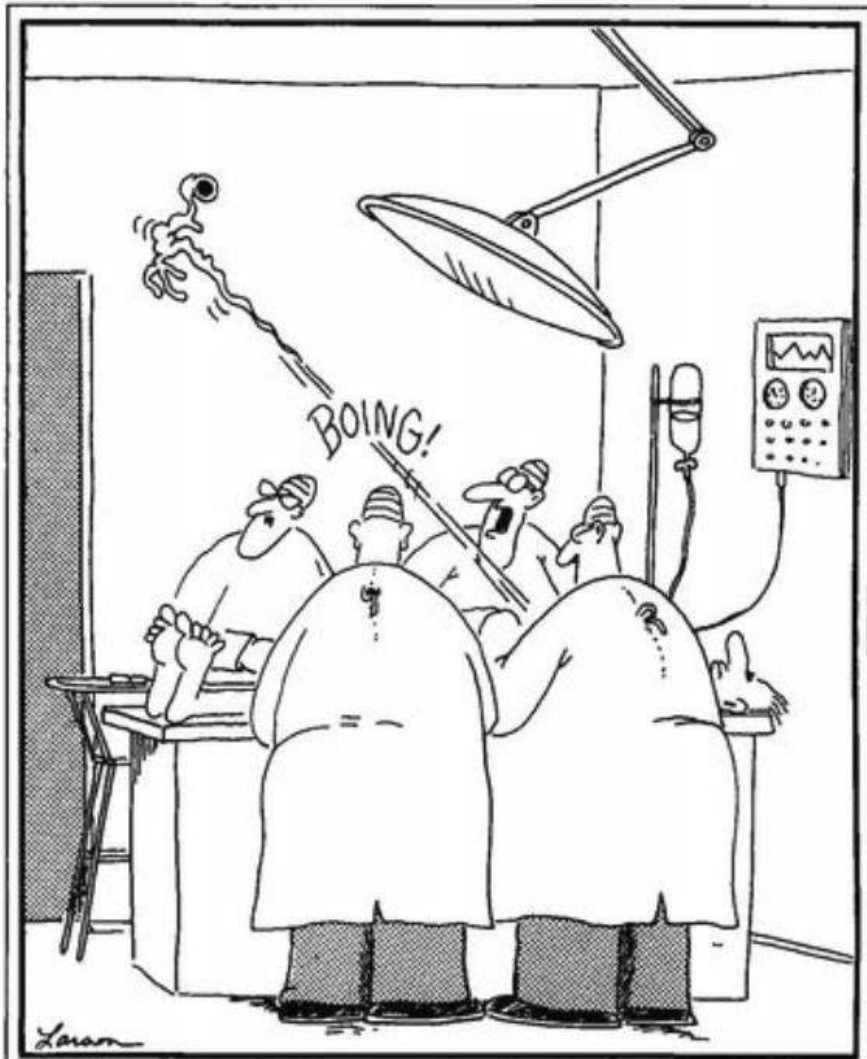
VÝVOJ TRÁVICÍ TRUBICE

- *M. sphincter cloacae* je rozdělený urorektálním septem na dvě části:
 - **m. sphincter ani externus** n. pudendus
nn. rectales inferiores
 - **m. transversus perinei superficialis**
m. bulbocavernosus
m. ischiocavernosus nn. perineales



Male perineal muscles: inferior view

Female perineal muscles: inferior view



"Whoa! Watch where that thing lands — we'll probably need it."

Děkuji za pozornost

Otázky? Komentáře?



pvanhara@med.muni.cz