

**Západočeská univerzita v Plzni**

**Fakulta filozofická**

**Diplomová práce**

**Syntopie mesonefros v prenatálním vývoji  
člověka**

**Tereza Gerátová**

Plzeň 2016

**Západočeská univerzita v Plzni**

**Fakulta filozofická**

Katedra antropologie

Studijní program Antropologie

Studijní obor Antropologie populací minulosti

**Diplomová práce**

**Syntopie mesonefros v prenatálním vývoji**

**člověka**

**Tereza Gerátová**

*Vedoucí práce:*

Doc. MUDr. et Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie v Plzni, NTIS

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni

Plzeň 2016

**Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem práci zpracoval(a) samostatně a použil(a) jen uvedených pramenů a literatury.

*Plzeň, duben 2016*

.....

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce Doc. MUDr. et Mgr. Zbyňku Tonaovi, Ph.D., který mi poskytl cenné rady během mikroskopického zkoumání a zpracování diplomové práce. Dále pak rodině a mému příteli Viktorovi za podporu. Mé poděkování patří rovněž celému oddělení Ústavu histologie a Embrylogie Lékařské fakulty v Plzni za pomoc a milé pracovní prostředí.

## Obsah

1. Úvod .....	1
2. Seznam použitých zkratk .....	5
3. Močopohlavní systém .....	7
3. 1 Močový systém .....	9
3. 1. 1 Pronefros .....	9
3. 1. 2 Mesonefros .....	10
3. 1. 3 Metanefros .....	15
3. 1. 4 Intrarenální vývodní cesty, ledvinná pánvička a ureter .....	18
3. 1. 5 Vývoj nefronů .....	19
3. 1. 6 Vývoj močového měchýře, močové trubice, kloaky .....	20
4. Vývoj pohlavního systému .....	22
4. 1 Vývoj gonád .....	23
4. 1. 1 Indiferentní gonády .....	24
4. 1. 2 Určení pohlaví .....	25
4.2 Vývoj testes .....	26
4. 3 Vývoj ovaríí .....	28
4.4 Vývodné cesty pohlavní .....	30
4.4.1 Indiferentní stádium .....	30
4. 4. 2 Mužské vývodné cesty .....	34
4. 4. 3 Ženské vývodné pohlavní cesty .....	35
4. 5 Uterovaginální kanál a ligamentum latum uteri .....	36
4. 5. 1 Uterus a vagina .....	37
4. 5. 2 Vagina (pochva) .....	38
4. 5. 3 Přídatné ženské pohlavní žlázy .....	39
4. 5. 4 Vestigiální struktury odvozené od pohlavních vývodů embrya .....	39
4. 6 Zevní pohlavní orgány .....	39
4. 6. 1 Indiferentní stádium .....	39
4. 6. 2 Vývoj zevních pohlavních orgánů u muže .....	40
4. 6. 3 Vývoj zevních pohlavních orgánů u ženy .....	41
4. 6. 4 Vývoj tříselného kanálu .....	43
4. 6. 5 Sestup varlat .....	43
4. 6. 6 Sestup vaječníků .....	45

5. Vrozené a vývojové vady .....	46
5.1 Fáze embryonálního vývoje.....	46
5.2 Teratologie.....	48
5.2.2 Příklady teratogenů .....	50
5.3 Vývojové vady močového systému .....	51
5.3.1 Vrozené vývojové vady ledvin .....	51
5.3.2 Nádory ledvin.....	54
5.3.3 Ledvinná pánvička a močovod.....	55
5.3.4 Vývojové vady měchýře.....	55
5.4 Vrozené vady pohlavního ústrojí.....	56
5.4.1 Hermafroditismus.....	56
5.4.2 Ovariální a testikulární hypoplazie .....	57
5.4.3 Vývojové vady varlete.....	58
5.4.4 Kryptochismus .....	58
5.4.5 Hydrokéla varlete .....	59
5.4.6 Vývojové vady penisu .....	59
5.4.7 Vývojové vady vaječníku.....	59
5.4.8 Vývojové vady dělohy a pochvy.....	59
6. Historie zkoumaných preparátů .....	62
7. Metodika .....	65
7.1 Pracoviště .....	65
7.2 Použité technologie .....	66
7.3 Programy .....	66
7.5 Materiál .....	69
7.6 Mikroskopické pozorování a fotodokumentace.....	71
7.7 Periodizace stáří embryologických zárodků .....	76
7.7.1 Historie .....	76
7.7.2 Carnegie stage .....	77
8. Časové události při vývoji mesonefros .....	82
8.1 Pronefros .....	84
8.2 Mesonefros.....	85
8.3 Metanefros .....	89
8.4 Vývoj mužských pohlavních vývodů a žláz .....	91
8.6 Vývoj trávicího ústrojí dle Kapeller a Pospíšilová (1996).....	92

9. Výsledky mikroskopického pozorování a fotodokumentace.....	105
10. Diskuze.....	135
11. Závěr.....	148
12. Literatura.....	154
13. Resume.....	158
14. Přílohy.....	160
14. 1 Seznam obrázků.....	160
14. 2 Seznam tabulek.....	160

## 1. Úvod

Genotypově je pohlaví jedince určeno v okamžiku splynutí samčího a samičího prvojádra oplozeného vajíčka. Během embryonálního a nejčasnějšího fetálního období však oba pohlaví procházejí fenotypicky indiferentním stadiem vývoje gonád a vnitřních i vnějších pohlavních orgánů.

Ve vývoji močového ústrojí lze rozeznávat tři stádia:

- Pronefros (u člověka je orgánem rudimentálním)
- Mesonefros (druhé stádium dosahuje většího rozvoje a přechodně je ve funkci exkreční žlázy)
- Metanefros (definitivní ledvina)

Separace metanefros od mezonefros je doprovázena oddělením ledviny od genitálních vývodů.

Ve vývoji mesonefros u člověka je popisována diferenciací mesonefros od 5. týdne v intermediárním mesodermu horní krční oblasti a postupný rozvoj v nesegmentovaném nefrogenním mesodermu až do úrovně třetího lumbálního obratle.

Tento rozvoj je však vystřídán kраниokaudálně postupující regresí mesonefros. U ženského pohlaví probíhá od 9. týdne progresivní zánik mesonefros včetně jejich vývodu (*ductus mesonephricus Wolffii*). U mužského pohlaví perzistuje kaudální část mesonefros jakožto kanálky nadvarlete a mezonefrický vývod přetrvává jako chámovod.

Mesonefros a jejich vývod tak procházejí významnými změnami, během nichž se dostávají do kontaktu s řadou okolních orgánů, jejichž velikost a vzájemná pozice se však



během prenatálního vývoje rovněž mění. Popis těchto anatomických prostorových vztahů (syntopie) mesonefros v literatuře je u obou pohlaví zcela útržkovitý a v ucelené podobě nebyl dosud publikován.

Cílem diplomové práce je zmapovat a doplnit na embryologických sériích dostupných ve sbírkách Ústavu histologie a embryologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni syntopii mesonefros společně s co nejpřesnějším možným určením stáří dostupných zárodků tak, aby bylo možné podrobněji popsat rozsah mesonefros a jejich vývodu ve vztahu k okolním orgánům, zejména ke gonádám, močovému a trávicímu systému.

Pro popis bylo vymezeno časové rozmezí do 8. týdne (konec embryonálního období).

Pro výzkum mesonefros v prenatálním období člověka, byl použit materiál z embryologických sérií, které jsou dostupná ve sbírkách Ústavu histologie a embryologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni. Pro úplný přehled jsem dostala k dispozici 40 sérií, pořídila přes 1300 fotografií a prozkoumala přes 2000 řezů. Ze všeho jsem následně vybrala do diplomové práce důležité série a fotografie.

Výzkum byl veden na dvou pracovištích. Prvním pracovištěm byl Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty v Plzni. Druhým pracovištěm bylo výzkumné centrum NTIS – Nové technologie pro informační společnost Západočeské univerzity v Plzni.

Zkoumání a fotodokumentace histologických embryologických preparátů probíhala pomocí světelného

mikroskopu Olympus Bx 41, který byl propojen s programem Cell^D 2.8 (Build 1233) a scannerem Slide Scanner ZEISS Axio Scan.Z1 (Bližší informace o technických parametrech budou uvedeny v kapitole Metodika).

Diplomová práce je koncipována do dvou hlavních částí, teoretické a výsledkové. V první části, tedy teoretické, bude popsán vývoj močového a pohlavního systému u embrya. Kapitola, pojednávající o vývoji močového systému se bude věnovat vývoji pronefros, mesonefros, metanefros a v závěru intrarenálními vývodnými cestami, ledvinnou pánvičkou a ureterem.

Další kapitola, která se věnuje vývoji vnitřního pohlavního systému, se zaměřuje na gonády (testis, ovarium) a vývodné cesty pohlavní – u této kapitoly se budu dále soustředit blíže na indiferentní stádium vývodných pohlavních cest, mužských a ženských cest vývodných.

Rovněž se v následující kapitole o pohlavním systému budu věnovat zevním pohlavním orgánům. Opět tato část bude zahrnovat popis jak indiferentního stádia, tak vývoj u mužských a ženských zevních pohlavních orgánů. V závěru se zaměřím také na sestup varlat a vaječnicků.

Pátá kapitola se zabývá vrozenými a vývojovými vadami a onemocněními, které souvisí s močopohlavním systémem. Je však třeba upozornit, že tato problematika je velice rozsáhlá a mnohdy není známa přesná příčina onemocnění. Cílem této diplomové práce nejsou vývojové vady, proto se touto problematikou nebudu zabývat více dopodrobna.

Druhá část diplomové práce zahrnuje představení a výsledky výzkumu v souvislosti s vývojem mesonefros v prenatálním vývoji člověka. Na začátku bude představen samotný výzkum a historie zkoumaných preparátů. Dále bude popsána použitá metodika během výzkumu. V další kapitole pak bude představena vytvořená rešerše z odborné literatury ohledně vývoje mesonefros a budou zde představeny různé časové úseky i s jejich změnami. Tato kapitola má za cíl poukázat na nejednoznačnost ohledně vývoje mesonefros v odborné histologické a embryologické literatuře.

Nejdůležitější částí pak bude představení výsledků vlastního mikroskopického pozorování histologického materiálu s výslednou fotodokumentací vybraných sérií, kde byla zaznamenána přítomnost mezonefros. Výsledné fotografie se týkají období do 8. embryonálního týdne a jednu fotografií z 9. týdne, tedy ze začátku fetálního období (podrobnosti ohledně časového rozlišení embryonálního a fetálního období budou vysvětleny v následující kapitole 2). Veškeré mikroskopické fotografie jsou opatřeny vlastním popisem rozsahu mesonefros a jejich vývodu ve vztahu k okolním orgánům, zejména ke gonádám, močovému a trávicímu systému.

V diskuzi bude následně shrnuto vlastní pozorování a tabulka, která bude obsahovat vlastní vypořádané informace ve srovnání s informacemi, které jsou dostupné v současné odborné literatuře.

V závěru práce jsou zdůrazněny hlavní přínosy této diplomové práce.

## 2. Seznam použitých zkratek

a.	arteria
AMH	anti-müllerovský hormon
AZAN oranž G	azokarmín, anilínová modř a
CS	Carnegie stádium
CNS	centrální nervový systém
CRL	crown-rump length (viz též TK)
d.	ductus
DDS	Denysův-Drashův syndrom
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
FGF9	Fibroblast Growth Factor 9
hCG	lidský choriový gonadotropin
TDF	testis-determinující faktor
TK	temeno-kostrční délka
INSL-3	Insulin-like 3
lig.	ligamentum
L4	4. lumbální obratel
L 3	3. lumbální obratel
L5	5. lumbální obratel
MIS	müllerovská inhibiční substance
n.	nervus
RNA	Ribonukleová kyselina
SRY	Sex-determining region of the Y chromosome

SOX9	autosomální gen
TAFII105	Transcription faktor II 105; gen odpovědný za diferenciaci ovaria
TFIID D	transcription initiation factor II
SF1	steroidogenní faktor 1
v.	vena
VACTERL	vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, limb anomalies
WAGR syndrom	Wilm's tumour, Aniridia, Genital abnormalities, mental Retardation
WNT4 determinující ovarium	Wingless/Int-4, gen
Wnt-2	Wingless/Int-2
Wnt	Wingless/Int

### 3. Močopohlavní systém

Urogenitální soustava může být funkčně rozdělena na systém močový (vylučovací) a systém pohlavní (reprodukční) (Moore a Persaud 2002). V embryologickém vývoji jsou tyto systémy navzájem těsně svázány (Sadler 2011). Topografické vztahy mezi oběma systémy, ale zejména to, že některé orgány s původně exkretční funkcí v definitivních poměrech převzaly genitální funkce (u mužského pohlaví) (Čech 2011). Oba se vyvíjejí ze společného mesodermového valu (intermediární mesoderm) probíhajícího podél zadní stěny břišní a vývody obou systémů zpočátku ústí do společné dutiny, kloaky (Sadler 2011). Souvisí spolu i po stránce anatomické, především u dospělých mužů, kde například uretra slouží odvádění moči i semene. Přestože jsou oba systémy u dospělých žen odděleny, uretra i vagina se otevírají do společného prostoru či dutiny – *vestibulum vaginae* – mezi *labia minora* (Moore a Persaud 2002).

Během vytváření záhybů v horizontální rovině se intermediální mesoderm přesouvá ventrálním směrem a ztrácí své spojení se somity. Po obou stranách dorzální aorty se tak vytváří podélná elevace mesodermu – urogenitální lišta, která má za následek vznik močového a pohlavního systému. Laterální část urogenitální lišty, jež je základem vylučovacího systému, se nazývá nefrogenní provazec nebo také lišta. Mediální část, ze které vznikají pohlavní žlázy, se nazývá lišta genitální neboli gonadální (Moore a Persaud 2002).

Mesoderm<sup>1</sup> vytvořený na obou stranách od střední čáry během gastrulace se diferencuje do tří pododdílů: paraxiální mesoderm, intermediální mesoderm (tzv. *nephrostome*), a laterální deska mesodermu. Intermediální mezoderm dává za vznik nefrické struktury embrya, části nadledvin, gonádám a pohlavnímu vývodnému systému (Larsen 1997).

Strukturně a funkčně důležité součásti obou systémů derivují z mezodermu spojovacích částí prvosegmentů, zvaných stopky či nefrotomy, které se rozkládají mezi somity a nesegmentovaným mezodermem somatopleury a splachnopleury. Zatímco kraniální nefrotomy vykazují podobně jako prvosegmenty metamerické uspořádání, kaudální nefrotomy velmi záhy splynou v souvislou buněčnou masu, označovanou jako nefrogenní blastém (Čech 2011).

V průběhu embryonálního vývoje se z tohoto blastému vyvíjejí v kraniokaudální posloupnosti tři párové orgány (Larsen 1997). Ty rozeznáváme jako tři stádia vývoje močového ústrojí:

- 1) Pronefros (u člověka je orgánem rudimentárním)
- 2) Mesonefros (druhé stádium dosahuje většího rozvoje a přechodně funguje jako exkretční žláza)
- 3) Metanefros (definitivní ledvina)

---

<sup>1</sup> **Mezoderm**, střední zárodeční list, je mateřskou tkání vaziva, chrupavky, kosti, kosterního i hladkého svalstva, srdce, krevních mízních cév, ledvin, ovarí a varlat, vývodných cest pohlavních, serózní výstelky tělních dutin (perikardiální, pleurální a peritoneální), sleziny a kůry nadledvin (Moore a Persaud 2002).

Prvý z výše zmíněných orgánů je rudimentární a u člověka není funkční. Druhý orgán se může funkčně uplatňovat jen v krátkém časovém úseku časného fetálního období. A třetím typem orgánu je definitivní ledvina (Sadler 2011).

Separace metanefros od mezonefros je doprovázena oddělením ledviny od pohlavních vývodů.

### **3. 1 Močový systém**

#### **3. 1. 1 Pronefros**

Pronefros, známá jako předledvina, se vyvíjí u zárodků člověka v krční krajině z prvních šesti nefrotomů už koncem 3. týdne vývoje (Čech 2011). Nefrogenní lišta se diferencuje ve shluky buněk, které představují rudimentární vylučovací jednotky, nefrotomy. Kraniální nefrotomy zanikají dříve, než se vytvoří ty, které leží kaudálně (Sadler 2011).

Skládá se ze 7-10 zřetelných skupin buněk v oblasti krční (Sadler 2011). Z původně plných nefrotomů vzniknou nejprve váčky a jejich oploštěním a protažením v dorzálním směru nakonec krátké trubičky, zvané tubuly pronefros. Larsen (1997) uvádí, že brzy ve 4. týdnu - intermediální mezoderm kolem 5. až 7. krční oblasti dává za vznik malému kanálku, vytvořeném epitelizací intermediálního mesodermu. Konec kanálku prolifерuje směrem ke kloace, se kterou se spojí jako Wolffův vývod (*ductus Wolffii*). Tvorba tubulů pronefros probíhá v kraniokaudálním sledu a kanálky už koncem 1. měsíce zanikají (Čech 2011). Na konci 4. týdne už nejsou struktury pronefros patrné (Sadler 2011). Regresi podlehe také horní oddíl Wolffova vývodu, kdežto jeho kaudální s kloakou spojený úsek se naproti tomu udrží



a stane se vývodem mesonefros. Pronefros je funkční u raných stádií některých ryb a obojživelníků. U člověka existuje jen v přechodné fázi v období 3. -4. týdnu, jakožto exkretční orgán se neuplatňuje (Čech 2011).

První (kraniální) kanálky pronefros degenerují ještě předtím, než jsou formovány poslední. Pronefros kompletně zanikají na konci 4. týdne (El – Rakhawy 1991). Kraniální část podélných kanálků pronefros degenerují, ale zbytek hraje důležitou roli v pozdější fázi vývoje – u mesonefros (El – Rakhawy 1991).

Larsen (1997) uvádí, že pronefros (z latinského slova „první ledvina) se podobají funkčnímu embryonálnímu pronefros u některých nižších obratlovců.

### **3. 1. 2 Mesonefros**

Druhé stádium vývoje močových orgánů, mesonefros (známá také jako prvoledvina), dosahuje většího rozvoje a přechodně tak funguje jako exkretční žláza (Vacek 1992) U lidských embryí takto funguje jako provizorní exkretční orgán mezi 5. až 7. týdnem vývoje (Čech 2011).

Tyto velké protáhlé exkretční orgány se objevují koncem čtvrtého týdne kaudálně od rudimentárních prvoledvin. Jsou dobře vyvinuty a slouží jako prozatímní ledviny až do doby formace permanentních ledvin. Mesonefros se skládá z glomerulů (klubíček cévních kapilár) a mesonefrických tubulů (kanálků). Tubuly se otevírají do mesonefrického duktů (vývodu), který kaudálně navazuje na původní vývod pronefros. *Ductus mesonephridicus* ústí do kloaky, která představuje dočasně společné zakončení trávicího, močového a pohlavního systému. Mesonephros

degenerují ke konci prvního trimestru, avšak jejich tubuly zůstávají zachovány jako *ductuli efferentes testis*. *Ductus mesonephridici* (Wolffovy vývody) u mužů dávají vznik několika dospělým derivátům (Moore a Persaud 2002).

Základem pro vznik mesonefros je souvislý pás mezodermu vzniklý splynutím stopek prvosegmentů, tzv. nefrogenní blastém. Lze ho rozdělit na oddíl kraniální, sahající asi od 6. krčního prvosegmentu až po 3. prvosegment lumbální – oddíl mesonefrogenní – a oddíl kaudální, daleko kratší, sahající od 3. až po 5. prvosegment lumbální – oddíl metanefrogenní (Vacek 1992).

Mesonefros (prvoledvina) a *ductus mesonephricus* pocházejí z intermediárního mesodermu v úrovni od horních hrudních po horní bederní (L3) segmenty. Prvé vylučovací kanálky mesonefros se objevují na začátku 4. týdne vývoje, v období zániku pronefros. Rychle se prodlužují, vytvářejí kličku ve tvaru písmene S a získávají kontakt s klubíčkem kapilár, které na jejich mediálním konci tvoří glomerulus. Kanálky vytvářejí okolo glomerulu Bowmanovo pouzdro a spolu s ním tvoří útvar nazývaný *corpusculum renale*. Laterálně vyústují kanálky do podélně orientovaného odvodného kanálku, *ductus mesonephricus* neboli *ductus Wolffi* (Sadler 2011).

Mesonefros je v polovině 2. měsíce velký vejčitý orgán po stranách střední čáry. Mediálně od něho se vyvíjí pohlavní žláza a celý val tvořený oběma těmito orgány podmiňuje řasu, která se vyklenuje do mesodermové coelomové dutiny jakožto *plica urogenitalis*. Zatímco se kaudální kanálky stále diferencují, vykazují kraniální kanálky a glomeruly známky

degradace a na konci druhého měsíce většina z nich zanikne. U mužského pohlaví několik kaudálních kanálků a *ductus mesonephricus* persistují a podílejí se na utváření vývodných pohlavních cest, kdežto u ženského pohlaví zanikají (Sadler 2011).

Na esovitě ohnutých kanálcích mesonefros se rozlišují 3 oddíly:

1. oddíl mediální, vřetenovitě rozšířený v tenkostěnný váček, proti kterému vyrůstá větévka od *a. mesonephridica*, která se rozpadne ve vlasečnicové klubíčko (glomerulus), jež vtlačí stěnu vakovitě rozšířeného konce dovnitř váčku (základ Bowmanova pouzdra) (Čech 2011)
2. střední úsek, esovitě stočený, vystlaný cylindrickými buňkami, tzv. *tubulus secretorius* (Čech 2011)
3. laterální oddíl, vystlaný buňkami bez sekrečních schopností, vyústující do *ductus mesonephricus* (Wolffův vývod), tzv. *tubulus collectivus* (Vacek 1992). Plní funkci vývodu a vystylají ho ploché až nízké kubické buňky (Čech 2011)

Wolffův vývod (*ductus mesonephricus*) se tak postupně stává společným vývodem mezonefros. Pouzdro glomerulu kalichovitě objímá klubíčko složené z cévních kliček příslušné *a. mesonephridica*. Vzniká tak primitivní ledvinné tělíčko, složené z cévního klubíčka (glomerula), obemknutého viscerálním a parietálním listem rozšířeného mediálního úseku kanálku mesonefros. Mesonefros přechodně funguje jako exkreční orgán (Vacek 1992).

Ještě dříve, nežli kraniokaudálně postupující vývoj mezonefros dosáhne své kaudální hranice, začínají v jeho kraniálních partiích procesy regrese a degenerace. Kraniální kanálky mezonefros zanikají, zatím co ještě kaudálnější kanálky jsou dosud ve funkci, popřípadě nejsou ještě vytvořeny (Vacek 1992). První kanálky se utvářejí mezi 22. až 23. dnem vývoje a koncem 1. měsíce jich bývá asi 40. (Čech) Jejich vývoj pokračuje rychle směrem kaudálním i kraniálním, takže u embryí o temenokostrční (TK) délce 8 mm, tj. asi ve stáří 5 týdnů, kdy mezonefros dosahuje vrcholu svého rozvoje, sahá asi od 8. segmentu cervikálního až po 3. segment lumbální a po každé straně se skládá asi ze 40 za sebou uložených kanálků (Vacek 1992).

Tímto způsobem se postupně posunuje kraniální hranice mezonefros kaudálním směrem, avšak počet jednotlivých kanálků zůstává přibližně stejný. U embryí, starých 7 týdnů s TK přibližně 20 mm, leží kraniální hranice mezonefros ve výši 1. lumbálního segmentu a kaudální hranice ve výši 3. lumbálního segmentu, takže se mezonefros výrazně zmenšují. Počet kanálků však stále čítá na každé straně až 40, nové kanálky se i po zániku kraniální části mezonefros tvoří pučením od kanálků již existujících (Vacek 1992). Z uvedených vývojových mechanismů vyplývá i skutečnost, že podat vyčerpávající popis neustále se proměňujících anatomických vztahů mezonefros vůči podobně proměnlivým okolním orgánům není jednoduché.

Souvislý pás mezonefrogenního blastému se sekundárně segmentuje ve skupiny buněčné, jejichž počet neodpovídá počtu prvosegmentů, ale je značně větší. V každé skupině buněk se vytvoří uprostřed lumen, takže

vznikne váček mesonefros. Každý váček mezonefros roste do délky laterálním směrem k *ductus mesonephricus* (Wolffi), uloženému pod ektodermem. Růstem mediálních částí váčku do délky se váčky přeměňují v kanálky. Soubor segmentálně za sebou uložených kanálků mesonefros vyklenuje po obou stranách dorzálního mezenteria tělní stěnu v podélný val, zvaný urogenitální řasa – *plica urogenitalis*. Při jejím laterálním okraji probíhá kaudálním směrem *ductus mesonephricus* (Wolffi). Pokračujícím růstem a stáčením kanálků mesonefros se urogenitální řasa vyklenuje do tělní dutiny jako Wolffovo těleso. Zatímco laterodorsální část urogenitální řasy tvoří vlastní mesonefros, medioventrální základ pohlavní žlázy; *plica urogenitalis* se tak rozdělí na laterální *plica mesonephridica* a mediální *plica genitalis* (Vacek 1992).

Po omezení rozvoje mesonefros na 1.- 3. lumbální segment setrvává mesonefros určitou dobu v klidu, pak dochází k jeho další přeměně, uskutečňující se spojením s pohlavní žlázou. Tím se mění funkce mezonefros z funkce orgánu močotvorného na funkci vývodu orgánů pohlavních (Vacek 1992).

Z kanálků mesonefros se uchovají jen vývodní úseky, *tubuli collectorii*, které se po krátkém klidovém období zapojí do vývoje vývodných pohlavních cest (Čech 2011).

Laterální hrot každého rozvinutého mesonefrického kanálku se spojí Wolffovým vývodem, čímž se otevírá kanál z vylučovacích jednotek. Tím se stává funkční odvodnou cestou močovou a funguje takto mezi 6 až 10 týdnem. Množství produkované moči je poměrně malé. Po 10.

týdnech přestávají být mesonefros exkrece aktivní a ustupují u obou pohlaví (Larsen 1997). Většina kanálků a glomerulů v mesonefrickém systému mizí na konci 2. měsíce (El – Rakhawy 1991). Jen několik kanálků přetrvává a bude ležet později u varlete nebo vaječníku (El- Rakhawy 1991). A co se stane s Wolffovým vývodem? Osud Wolffova vývodu se liší v závislosti na pohlaví embrya - u žen mizí a u mužů se stane chámovodem (El- Rakhawy 1991).

### 3. 1. 3 Metanefros

Metanefros je třetím vylučovacím orgánem, který se objevuje ve vývoji. Tato ledvina je definitivní (někdy nazývána také permanentní či trvalá). Metanefros je trvalé a funkční u ledvin ptáků, plazů a savců (El- Rakhawy 1991). Základ metanefros se objevuje v 5. týdnu. Její vylučovací jednotky se vyvíjejí z metanefrogenního mesodermu obdobným způsobem jako u mesonefros. Vývoj odvodné soustavy kanálků je ale odlišný od předchozích typů ledviny (Sadler 2011).

Co se týče sběracího systému, tak sběrací a odvodné kanálky definitivní ledviny se vyvíjejí z ureterového pupenu, který vyrůstá z *ductus mesonephricus* blízko jeho vyústění do kloaky. Pupen vrůstá do tkáně metanefrogenního blastému, která tak tvoří nad jeho periferním koncem kondenzovanou čepičku. Pupen se vzápětí rozšiřuje, vytváří primitivní ledvinovou pánvičku a rozdělí se na kraniální a kaudální část, základ příštích calices majores (Sadler 2011).

Vývoj této definitivní ledviny probíhá kaudálně od mesonefros (Čech 2011). Metanefros se vyvíjí tedy ze dvou základů:

a) z metanefrogenního blastému, vzniklého splynutím nefrotomů L4 a L5, evtl. i S1, který dává původ nefronům (vyjma cévních klubíček),

b) z ureterového pupenu, což jest dorzální výchlipka Wolffova vývodu, z níž se vyvinou intrarenální a část extrarenálních vývodných cest (až po močový měchýř).

Oba základy se za vývoje vzájemně ovlivňují. Ureterový pupen indukují a stimuluje diferenciaci metanefrogenního blastému v jednotlivé nefrony (Čech 2011).

Každý kalich tvoří dva nové pupeny, které pronikají do tkáně metanefros a pokračují v rozdělování, dokud nevznikne 12 nebo i více generací rozvětvených kanálků. Ty se tvoří postupně na periferii do konce 5. měsíce. Kanálky druhého řádu se zvětšují a vztahují do sebe kanálky třetí a čtvrté generace za vzniku *calices minores* (kalíšků). V průběhu dalšího vývoje se sběrací a odvodné kanálky páté a následujících generací značně prodlužují za současné konvergence ke *calices minores* a vzniku *pyramides renales*. Ureterový pupen je tedy základem ureteru, pánvičky ledvinové, malých a velkých kalichů a přibližně 1-3 milionů sběracích a odvodných kanálků (Sadler 2011).

Každý nově vytvořený sběrací kanálek má na svém periferním konci čepičku tkáně metanefros. Sběrací kanálky indukují v této tkáni tvorbu malých váčků, *vesiculae renales*, tvořených buňkami metanefros, ze kterých postupně vznikají malé kanálky, stočené do tvaru písmene S. Proti konci esovitého kanálku rostou kapiláry a vytvářejí klubíčka, glomeruly. Tyto kanálky a jejich glomeruly jsou základem

vylučovací jednotky, nefronu. Periferní konec každého nefronu tvoří okolo glomerulu Bowmanovo pouzdro, do kterého je glomerulus nakonec zavzat. Opačný konec kanálku se otevírá do sběracího kanálku, a umožňuje tak průchod z Bowmanova pouzdra do odvodné jednotky. Vylučovací kanálek roste do délky a vytváří proximální stočený kanálek, Henleho kličku a distální stočený kanálek (Sadler 2011). Ledvina tedy vzniká ze dvou základů a) z mesodermu metanefros, z něhož pochází vylučovací jednotka; a b) z ureterového pupenu, který vytváří sběrný a odvodný systém (Sadler 2011).

Mezi desátým a osmnáctým týdnem těhotenství se množství glomerulů postupně zvětšuje a jejich počet narůstá až do 23. týdne, kdy dosáhne své horní hranice (Moore a Persaud 2002).

Nefrony se vytvoří pouze v prenatálním období a při narození je jich v každé ledvině zhruba milion. Moč se začíná tvořit od desátého týdne vývoje krátce poté, co se začínají diferencovat kapiláry glomerulů. Při narození je na povrchu ledviny naznačeno členění na lalůčky; to ale vymizí ještě v dětství, jako důsledek dalšího růstu nefronů, aniž se přitom zvětšuje jejich počet (Sadler 2011).

Diferenciace ureterového pupenu a vytvoření sběrných kanálků: ureterový pupen začíná - ve 4. týdnu - jako následek (divertikl) z dorsomediální stěny Wolfova vývodu (mesonefrického vývodu) blízko k jeho vstupu do kloaky (El-Rakhawy 1991).

Studie ve tkáňových kulturách ukázaly, že větvení ureterálního pupenu je indukováno metanefrickým



mezodermem a diferenciaci nefronu naopak závisí na indukčním působení sběracího kanálku. Předpokládá se, že na morfogenezi ledvin, obzvláště na vývoji nefronu, se podílí Wnt-2, člen rodiny Wnt genů. K formaci renálních tubulů je v nefrogenním blastému nezbytná exprese receptoru pro nervový růstový faktor (Moore a Persaud 2002).

Fetální ledviny jsou na povrchu rozděleny na zevně rozlišitelné laloky, tzv. renkuly. Ke konci fetálního období lobace mizí, avšak zůstává stále ještě naznačena u ledvin novorozenců. S dalším narůstáním a zvětšováním nefronů obvykle zcela zanikne během dětství. U dospělých je lobace ledvin zastřena s výjimkou vzácných případů, kdy jsou laloky zřetelné jako u určitých druhů zvířat (např. u šelem či kopytníků). Při porodu obsahuje každá ledvina na osm set tisíc až milion nefronů. Zvětšování orgánu po narození je především důsledkem prodlužování proximálních stočených kanálků a Henleových kliček, stejně jako růstu intersticia. Nyní se předpokládá, že při porodu je struktura nefronu dokončena s výjimkou předčasně narozených dětí. Funkční dozrávání ledvin však narozením nekončí. Glomerulární filtrace začíná okolo devátého týdne a její objem po porodu narůstá (Moore a Persaud 2002).

### **3. 1. 4 Intrarenální vývodní cesty, ledvinná pánvička a ureter**

Intrarenální vývodní cesty, ledvinná pánvička a ureter pochází z ureterového pupenu, který se zakládá koncem 4. týdne na zadní straně Wolffova vývodu v místě ohybu před jeho vyústěním do kloaky. Pupen prolifерuje dorzokraniálně a luminizuje se, přičemž jeho slepý vakovitě rozšířený konec – základ primitivní ledvinné pánvičky, záhy doroste

k metanefrogennímu blastému. Z konce primitivní pánvičky vyrůstá 6 primitivních tubulů (1 kraniální pólový, 2 centrální ventrální, 2 centrální dorzální a 1 kaudální pólový), které pronikají do metanefrogenního blastému a stávají se základem velkých ledvinných kalichů. Oblasti metanefrogenní tkáně příslušející primárním tubulům se označují renculi a jsou odděleny zářezy. Z distálního konce každého primárního kanálku vyrůstají 2 až 4 sekundární tubuly, jejichž rozšířením se vytvoří malé kalichy. Na koncích sekundárních tubulů proliferyjí terciární kanálky, jež se diferencují v papilární vývody (*ductus papillares*). Jelikož růst a vychlipování distálních konců papilárních vývodů pokračuje až do 6. měsíce, vznikne tímto způsobem zhruba 10 dalších generací tubulů, které dají původ sběracím kanálkům (*tubuli colligentes*) (Čech 2011).

Souběžně s vyrůstáním tubulů dochází k segmentaci metanefrogenního blastému na stále menší a menší jednotky, které po vytvoření poslední generace sběracích kanálků nasedají na jejich distální slepé konce ve formě buněčných shluků, majících podobu čepiček (Čech 2011).

### **3. 1. 5 Vývoj nefronů**

Periferní (proximální) konec každého tubulu se rozšiřuje v tenký kulovitý váček, do kterého se posléze vtlačí klubíčko krevních vlásečnic, čímž vznikne definitivní Malpighiho ledvinné tělísko (*corpusculum renis*). Esovitě prohnutá střední část kanálku nefronu se rychle prodlužuje a v blízkosti tělíska, k němuž patří, se několikanásobně zprohýbá (proximální tubulus). Potom proximální kanálek vstupuje do dřeně ledviny, otáčí se (Henleova klička) a vrací

se nazpět k příslušnému tělísku, kde znovu vytváří několik ohybů a klíček (distální tubulus). Konec distálního kanálku se po krátkém průběhu (spojovací segment) nakonec napojí na nejbližší sběrací kanálek, čímž může odtékat z nefronu do kloaky (Čech 2011).

První funkceschopné nefrony se v ledvině diferencují už počátkem 4. měsíce a jejich vývoj pokračuje až do porodu (Čech 2011).

Z mezenchymu v okolí metanefrogenního blastému se vyvine vazivové a tukové pouzdro ledviny (Čech 2011).

*Ascensus renis* je relativní kraniální vzestup orgánu v průběhu vývoje, který je podmíněn tím, že lumbosakrální krajina plodu roste rychleji než samotná ledvina. Vzestup začíná ve 3. měsíci nitroděložního vývoje a končí postnatálním obdobím (Čech 2011).

### **3. 1. 6 Vývoj močového měchýře, močové trubice, kloaky**

Z horní části urogenitálního sinu vzniká močový měchýř, do něhož ústí uretery, sestouplé z Wolffových kanálků. U ženy vzniká ze sinu také uretra, u muže její proximální část. Ze spodní části sinu vzniká u ženy *vestibulum vaginae* (poševní předsíň), u muže *pars spongiosa* uretry. Ventrálně se allantoida vazovitě přeměňuje v urachus. Močový měchýř je tedy původu entodermálního (Slípka 2012).

Kloaka je kaudální, vřetenovitě rozšířený oddíl trávicí trubice. Ventrální ohraničení kloaky (stěnu) tvoří kloakální membrána, kterou mezenchym proliferující v jejím okolí vyzdvihne v tzv. kloakový hrbolek, patrný na zárodku mezi základy dolních končetin. Do břišního stvolu, později

pupečníku, z kloaky vyrůstá prstovitá výchlípka – *ductus allantoideus* a po stranách ústí do kloaky oba Wolffovy vývody se založenými ureterovými pupeny. Čelně postavenou mezenchymovou přepážkou, zvanou urorektální septum (*septum urorectale*), jež roste z místa odstupu *ductus allantoideus* proti kloakové membráně, se kloaka rozdělí na 2 oddíly:

- zadní rektální, jenž je pokračováním zadního předkloakového střeva a dává původ konečníku,
- přední urogenitální, který sestává z vesikouretrálního základu a *sinus urogenitalis*, mezi nimiž hranici tvoří vyústění Wolffových vývodů (se základy ureterů) (Čech 2011).

Po srůstu urorektálního septa s kloakální membránou (koncem 2. měsíce) se tato rozdělí na přední úsek, zvaný urogenitální membrána (*membrana urogenitalis*) a úsek zadní, zvaný membrána anální (*membrana analis*). V průběhu 9. týdne obě membrány perforují (proděraví), čímž vpředu vznikne *orificium urogenitale primitivum* (primitivní urogenitální ústí) a vzadu *apertura ani* (primitivní anální otvor). Zbytek kloakové membrány mezi otvory spolu s kaudálním koncem urorektálního septa vytvoří základ hráze (perineum) (Čech 2011).

#### 4. Vývoj pohlavního systému

Diferenciace pohlaví je komplexní proces, do kterého je zapojena řada genů, včetně některých genů autosomálních. Klíčem k sexuálnímu dimorfismu je chromosom Y, který na svém krátkém raménku (Y p11)2 obsahuje gen, determinující varle nazývaný SRY (sex-determining region on Y). Proteinový produkt tohoto genu je transkripční faktor iniciující genovou kaskádu, která vyvolá redukci až zánik pohlavních cest opačného pohlaví. Protein SRY je faktor determinující vznik varlete; pod jeho vlivem vzniká mužské pohlaví, při jeho nepřítomnosti je navozen vývoj ženského pohlaví (Sadler 2011).

Časně období vývoje pohlavního systému je u zárodků obou pohlaví tvořeno obdobnými výchozími strukturami, a proto o něm hovoříme jako o indiferentním stádiu (Moore a Persaud 2002).

Morfologicky nediferencované prvopohlavní buňky – gonocyty vznikají již ve 3. týdnu v mezenchymu žloutkového váčku, kloaky a allantois. Odtud migrují podél dorzálního mezenteria do základu gonád – genitální lišty. Povrchový epitel genitální lišty prolifereje a vysílá do hloubky primární epitelové trámce. Základ gonády se dále rozdělí na tyto vrstvy, a to:

- a) povrchovou vrstvu
- b) kortikální a hlubokou vrstvu
- c) medulární vrstvu (Tato vrstva sousedí s kanálky mesonefros (Lichnovský a Malinský 2006).

V tomto indiferentním stádiu obsahují gonády tyto složky:

1. Gonocyty
2. Coelomový epitel
3. Mezenchym (Lichnovský a Malinský 2006)

#### 4. 1 Vývoj gonád

Určení pohlaví a projev začíná genetickou determinací pohlaví (tj, 46, XX nebo 46, XY), která nastává již během fertilizace (Larsen 1997). Samotné pohlavní žlázy vyvíjejí své znaky typické pro mužské nebo ženské pohlaví teprve v sedmém týdnu vývoje (Sadler 2011). Gonády jsou prvotně založeny jako podélné párové lišty, *plicae genitales*. Vznikají proliferací coelomového epitelu a kondensací mesenchymu uloženého pod ním. K osídlení základu gonád prvopohlavními buňkami dochází teprve v šestém týdnu vývoje (Sadler 2011).

Prvopohlavní buňky se objevují v časném vývojovém stadiu mezi entodermovými buňkami ve stěně žloutkového váčku, v blízkosti allantois. V 5. týdnu vývoje migrují améboidními pohyby dorsálním mesenteriem zadního střeva a na začátku 6. týdne vcestují do genitální lišty. Pokud ke vcestování nedojde, gonády se nevyvinou. Prvopohlavní buňky mají tudíž induktivní vliv na vývoj gonády ve vaječník nebo varle (Sadler 2011).

Krátce před tím a poté, kdy se prvopohlavní buňky objeví v genitální liště, začne její povrchový epitel proliferovat a jeho buňky pronikají do mesenchymu pod ním. Tvoří zde řadu solidních nepravidelně utvářených buněčných pruhů, zvaných medulární provazce. Tyto provazce jsou spojeny s povrchovým epitelem a zatím není možné rozlišit, o které

jde pohlaví. Toto stadium vývoje se nazývá stadium indiferentní gonády (Sadler 2011).

Pohlavní žlázy (testes a ovaria) pocházejí z mezotelu (mezodermového epitelu) vystylajícího zadní břišní stěnu, z mezenchymu (embryonálního vaziva), jenž leží pod ním a z primordiálních zárodečných buněk (Moore a Persaud 2002).

#### **4. 1. 1 Indiferentní gonády**

Počátek stadia vývoje gonád lze pozorovat v pátém týdnu, kdy se v ohraničené oblasti na mediální straně mesonefros ztlušťuje mezotel. Proliferace tohoto epitelu s přilehlým mezenchymem vyzdvihuje na mediálně obráceném obvodu mesonefros gonadální (genitální lištu). Do mezenchymového podkladu lišty brzy vrůstají prstovité epitelové výběžky - primární zárodečné provazce. Indiferentní gonáda se v tomto stadiu skládá ze zevní kůry a vnitřní medulární vrstvy. U zárodků s chromozomovým komplexem XX se kortex indiferentní gonády diferencuje v ovarium a dřeň regreduje. U embryí se sex-chromozomovým komplexem XY se dřeň přeměňuje v testis a kůra s výjimkou zbytků zaniká (Moore a Persaud 2002).

Primordiální zárodečné buňky - tyto velké, kulovité prvopohlavní buňky jsou viditelné již začátkem čtvrtého týdne mezi endodermovými elementy žloutkového vaku poblíž odstupu alantois. Během vytváření embryonálních záhybů je dorzální část žloutkového vaku inkorporována do zárodku a zárodečné buňky cestují podél dorzálního mezenteria zadního střeva do genitálních lišt. V šestém týdnu vstupují prvopohlavní buňky do přilehlého mezenchymu a jsou

zavzaty do primárních zárodečných provazců (Moore a Persaud 2002).

#### 4. 1. 2 Určení pohlaví

Chromozomové a genetické pohlaví je dáno při oplození a záleží na tom, zda oocyt, jenž je nositelem chromozomu X, je oplozen spermií nesoucí chromozom X nebo Y. Diferenciace gonády je pak určena komplexem pohlavních chromozomů (XX, nebo YY). Před sedmým týdnem je vzhled gonád u obou pohlaví stejný, a nazývají se proto indiferentními gonádami. Vývoj mužského fenotypu vyžaduje přítomnost Y-chromozomu, avšak pro určení pohlaví je rozhodující jen jeho krátké raménko. V pohlaví určující oblasti Y-chromozomu byl lokalizován gen SRY pro testis-determinující faktor (TDF). Vývoj ženského genotypu vyžaduje dva chromozomy X. Na determinaci pohlaví se zde podílí řada oblastí a genů X-chromozomu (Moore a Persaud 2002).

Y-chromozom má determinující vliv na dřeň indiferentní gonády, která se pod jeho vlivem vyvine v testis. Testikulární diferenciace, tj. přeměna primárních zárodečných provazců na semenotvorné kanálky, se odbývá pod přímým vlivem testikulárního diferenciačního faktoru TDF, jehož exprese je řízena chromozomem Y. Nepřítomnost Y-chromozomu (např. v XX-chromozomové sadě) vede k diferenciaci ovaria. Komplex pohlavních chromozomů, jenž vzniká při oplození, tedy ve svých důsledcích determinuje i směr sexuální diferenciace genitálního traktu a zevních pohlavních orgánů. Ty jsou ovšem závislé na tvorbě mužských pohlavních



horomů (androgenů), zejména testosteronu, který je vytvářen ve fetálních testech (Moore a Persaud 2002).

## 4.2 Vývoj testes

V kortikální vrstvě zanikají primární trámce a dochází k proliferaci mezenchymu, který vytvoří povrchovou vazivovou *tunica albuginea*. V medulární vrstvě se diferencují sekundární medulární pruhy a dávají vznik semenotvorným kanálkům, do kterých se ukládají gonocyty, ze kterých se diferencují spermatogonie. Z přilehlých kanálků mesonefros se vytvoří kanálky *rete testis* a vývodné kanálky varlete (*ductuli efferentes testis*) v nadvarleti (Lichnovský a Malinský 2006).

Ve třech složkách indiferentní gonády se diferencují tyto struktury:

1. Gonocyty – dávají vznik spermatogoniím, které se dále až do puberty nedělí.
2. Coelomový epitel se diferencuje na podpůrné Sertoliho buňky stočených semenotvorných kanálků.
3. Mezenchym – vytvoří jednak povrchovou *tunica albuginea* a uvnitř intersticiium s Leydigovými buňkami (Lichnovský a Malinský 2006).

Ze zárodků, které v pohlavním chromozomovém komplexu mají Y, se obvykle vyvíjejí varlata. Vývoj testes je výsledkem koordinované činnosti řady genů. SRY gen pro TDF funguje jako přepínač, který obrací vývoj indiferentních gonád směrem k testes. TDF odpovídá za kondenzaci primárních zárodečných provazců i za jejich průnik do dřene

indiferentní gonády, kde se rozvětvují a anastomózuji mezi sebou, čímž vytvářejí *rete testis*. Spojením zárodečných semenotvorných (testikulárních) provazců s povrchovým epitelem se ztrácí vznikem silného vazivového pouzdra *tunica albuginea*. Vývoj tuhé *tunica albuginea* je u fetu charakteristickou diagnostickou známkou testikulárního vývoje. Postupně se rostoucí testis odděluje od degenerujících mesonephroi a získává vlastní vazivový závěs – mezorchium. Testikulární provazce se mění na semenotvorné kanálky, *tubuli recti* a *rete testis* (Moore a Persaud 2002).

*Tubuli seminiferi contorti* jsou postupně oddělovány mezenchymem, ve kterém se diferencují intersticiální (Leydigovy) buňky. Zhruba kolem osmého týdne začínají tyto elementy secernovat androgenní hormony – testosteron a androstendion, jež indukují maskulinní přeměnu mezonefrických duktů a zevních genitálií. Produkce testosteronu je stimulována lidským choriovým gonadotropinem (hCG), jenž dosahuje svého vrcholu v období mezi 8. až 12. týdnem. Kromě testosteronu produkují varlata plodu glykoprotein, známý jako anti-müllerovský hormon (AMH) či müllerovská inhibiční substance (MIS). AMH je tvořen sustentakulárními (Sertoliho) buňkami až do puberty, po níž se jeho produkce snižuje. AMH zastavuje vývoj paramezonefrických (Müllerových) vývodů (Moore a Persaud 2002).

Během 7. týdne, diferenciací Sertoliho buňek, spolu s intersticiálními buňkami gonád, uspořádat za vzniku varlete šňůry, obklopující zárodečné buňky v centru syntézy šňůry. V pubertě, varlete šňůry stanou kanalizována

a diferencovat do systému semenných kanálků (Larsen 1997).

Semenotvorné kanálky zůstávají dlouhou dobu solidní (tj. bez lumina) a teprve během puberty v nich začne vznikat průsvit. Ve stěně *tubuli seminiferi* nacházíme dva druhy buněk:

- Sertoliho buňky, podpůrné elementy odvozené z povrchového epitelu testis.
- spermatogonie, primordiální buňky vznikající z elementů prvopohlavních.

Sertoliho buňky tvoří většinou buněčné populace semenotvorného epitelu fetálních varlat. V pozdějším vývoji se povrchový epitel testis oplošťuje a mění na mezotel kryjící zevní povrch dospělých varlat. *Rete testis* se napojuje na 15 – 20 kanálků mesonefros, které se stanou *ductuli efferentes*. Kanálky jsou spojeny s vývodem mesonefros, jenž se transformuje v *ductus epididymidis* (Moore a Persaud 2002).

#### 4. 3 Vývoj ovaríí

V diferencujícím se ovariu zaniká medulární část, včetně přilehlých kanálků. Povrchový coelomový epitel pokračuje v proliferaaci, vytváří kortikální pruhy, do kterých vcestují gonocyty, diferencující se na oogonie. Buňky kortikálních pruhů se diferencují na folikulární buňky, které vytvoří s primárními oocyty primordiální folikuly (Lichnovský a Malinský 2006).

Tři složky indiferentní gonády dávají za vznik těmto strukturám:

1. Gonocyty – se diferencují na oogonie a primární oocyty, zahájí první zrací dělení, které se zastaví ve stadiu diktyotenním a pokračuje až v pubertě.
2. Coelomový epitel dává vznik folikulárním buňkám.
3. Mezenchym – vytvoří vazivové stroma (Lichnovský a Malinský 2006)

U zárodků ženského pohlaví probíhá vývoj gonád velmi zvolna. Geny pro vývoj pohlavních žláz nesou především X-chromozomy, avšak vývoj ovarii kontroluje i autozomální gen. Ovarium nelze histologicky indentifikovat dříve, než kolem desátého týdne. Primární zárodečné provazce nezbytně, avšak přesto pronikají do dřeně a vytvářejí rudimentární *rete ovarii*. Tato struktura včetně primárních provazců za normálních okolností degeneruje a vymizí. Sekundární zárodečné provazce (kortikální provazce) vyrůstají v časně fetální periodě z povrchového epitelu vyvíjejícího se v ovaria do přilehlého meneznchymu. Povrchový epitel je odvozen z mezotelu. Jak se kortikální provazce zvětšují, zaujmou do sebe primordiální zárodečné buňky. Asi kolem 16. týdne se kortikální provazce rozpadají v izolované buněčné shluky – primordiální folikuly -, z nichž každý obsahuje oogonium, pocházející z primordiální zárodečné buňky, obklopené jedinou vrstvou oploštělých folikulárních elementů odvozených ze zárodečných provazců. Aktivní proliferací oogonií vzniknou během fetálního období tisíce primordiálních folikulů (Moore a Persaud 2002).

Na rozdíl od mužské gonády povrchový epitel ženské gonády dále proliferuje a v sedmém týdnu z něho vznikne druhá generace provazců, kortikální provazce, které zůstávají stále blízko povrchu. Ve čtvrtém měsíci se tyto provazce

rozpadnou v izolované ostrůvky buněk a každý z nich obklopuje jednu či více prvopohlavních buněk. Prvopohlavní buňky mitoticky proliferují, obklopují se jednou vrstvou buněk a vytvářejí primární folikuly. Povrchové buňky, které vznikly z buněk povrchového epitelu, jsou označovány jako folikulární buňky a prvopohlavní buňka, kterou obklopují, je nyní nazývána oogonie (Sadler 2011).

Po narození již žádná další oogonia nevznikají. Ačkoliv mnohá oogonia před porodem degenerují, kolem dvou milionů se před porodem přemění v primární oocyty. Po narození se povrchový epitel ovaria oplošťuje a přemění na jedinou vrstvu buněk navazující v ovariálním hilu na mezotel peritonea. Tento povrchový epitel byl dříve nazýván „epitelem germinálním“, což je nepatřičné, protože je nyní nezvratně dokázáno, že zárodečné buňky se diferencují z buněk prvopohlavních. Povrchový epitel se separuje od folikulů v kůře tenkým vazivovým pouzdem – *tunica albuginea*. Po oddělení ovaria od regredujících mesonephroi se vytvoří mezovarium, jež slouží jako mezenterální závěs (Moore a Persaud 2002).

## **4.4 Vývodné cesty pohlavní**

### **4.4.1 Indiferentní stádium**

Původně mají embrya mužského i ženského pohlaví oba páry vývodných cest: mesonefrický (Wolffův) vývod a paramesonefrický (Müllerův) vývod. *Ductus paramesonephricus* vzniká jako podélná invaginace coelomového epitelu na anterolaterálním povrchu urogenitální lišty. Na kraniálním konci má nálevkovitý otvor, kterým se otvírá do dutiny břišní. Kaudálně běží nejprve

laterálně od mesonefrického vývodu, potom ho kříží ventrálně a roste dále kaudálně a mediálně. Ve střední čáře přichází do kontaktu s druhostranným paramesonefrickým vývodem. Oba kanálky jsou nejprve odděleny septem, ale později splynou a vytvoří uterovaginální kanál. Společný dolní hrot obou vývodů roste dále kaudálně k zadní stěně sinus urogenitalis, kde vytváří malou vyvýšeninu, paramesonefrický (Müllerův) hrbolk. Po stranách Müllerova hrbolku se do sinus urogenitalis otevírá vpravo i vlevo *ductus mesonephricus* (Sadler 2011).

Základ vývodných cest pohlavních představují dva již shora popsané kanálky – *ductus mesonephricus Wolffii* a *ductus paramesonephricus Mülleri*. Částečně se na nich podílejí kanálky mezonefros, které v období od začátku 3. měsíce jsou redukovány na kaudální úsek na úrovni 2. a 3. lumbálního segmentu, přičemž glomeruly mesonefros zanikají (Lichnovský a Malinský 2006).

*Ductus mesonephricus Wolffii* hraje důležitou roli ve vývoji mužského reprodukčního systému. Zatímco *ductus paramesonephricus Mülleri* hraje klíčovou úlohu ve vývoji reprodukčního traktu u žen (Moore a Persaud 2002).

Během 5. až 6. týdne se pohlavní systém nachází v indiferentním stadiu, kdy jsou současně přítomny oba páry vývodů (Moore a Persaud 2002), tj. jak Müllerův vývod, tak Wolffův vývod.

*Ductus mesonephridici*, které odváděly moč z mezonefrické ledviny, hrají zásadní roli ve vývoji reprodukčního systému muže. Pod vlivem testosteronu, vytvářeného fetálními varlaty v osmém týdnu, se proximální část obou mezonefrických

duktů intenzivně stáčí, aby vytvořila epididymis. Zbytek tohoto vývodu se pak mění na *ductus deferens* a *ductuli ejaculatorii*. U ženských plodů mesonefrické dukty téměř úplně vymizí a přetrvává jen několik nefunkčních zbytků (Moore a Persaud 2002).

Na diferenciaci pohlaví se podílejí také estrogény. Pod jejich vlivem se Müllerovy paramesonefrické kanálky diferencují v *tuba uterina*, *uterus*, *cervix uteri* a horní část vagíny. Estrogény navíc působí na indiferentní zevní pohlavní orgány a ovlivňují utváření *labia majora*, *labia minora*, *clitoris* a dolní části vagíny (Sadler 2011).

Paramesonefrické vývody se vyvíjejí laterálně od gonád Wolffových vývodů a mají zásadní význam ve vývoji ženského reprodukčního systému. Paramesonefrické kanálky vznikají na obou stranách podélným vchlípením mezotelu na zevní straně mesonefros. Okraje těchto invaginací se k sobě přiblíží a splynou v paramesonefrické vývody. Nálevkovitá kraniální ústí se otevírají do peritoneální dutiny. Paramesonefrické vývody sbíhají kaudálně, rovnoběžně s vývody mesonefros, až do budoucí pánevní krajiny zárodku. Tam se ventrálně od Wolffových vývodů sbíhají a ve střední rovině srostou v uterovaginální primordium tvaru písmene Y. Tato tubulární struktura vyčnívá na zadní stěně urogenitálního sinu jako malá vyvýšenina – sinusový (Müllerův) hrbolek (Moore a Persaud 2002).

SRY je řídicí orgán vývoje varlat. Kóduje transkripční faktor, který se zřejmě uplatňuje spolu s autosomálním genem SOX9, jehož expresi navozuje. Transkripční faktor SOX9 aktivuje expresi dalších genů, které jsou zodpovědné

za diferenciaci varlat. Je známo, že SOX9 se váže na promotor genu anti-Müllerovského hormonu (AMH) a pravděpodobně navozuje jeho expresi. Geny SRY a/nebo SOX9 indikují ve varlatech tvorbu FGF9, který jako chemotaktický faktor navádí kanálky mesonefrického vývodu do základu gonády. Bez penetrace těchto kanálků by vývoj varlete nepokračoval. V dalším vývoji SRY buď přímo, nebo nepřímo (pomocí SOX9) zvyšuje produkci steroidogenního faktoru 1 (SF1), který stimuluje diferenciaci Sertoliho buněk a Leydigových buněk. SF1 společně s SOX9 zvyšují koncentraci AMH, což vede k regresi Müllerových paramesonefrických vývodů (Sadler 2011).

V Leydigových buňkách navyšuje SF1 expresi genů pro enzymy nutné k tvorbě testosteronu. Testosteron se váže na buňky cílových tkání, kde může být konvertován pomocí 5 $\alpha$ -reduktasy a dihydrotestosteron. Testosteron a dihydrotestosteron se vážou na specifický vysoce afinitní intracelulární receptor a tento komplex je transportován do jádra, kde reguluje transkripci tkáňově specifických genů. Testosteronový receptorový komplex zprostředkovává maskulinisaci mesonefrických vývodů, ze kterých vznikají *ductus deferenss*, *glandula vesiculosa*, *epididymis* a *ductuli efferntes testis*. Dihydrotestosteronový receptorový komplex ovlivňuje diferenciaci mužských zevních pohlavních orgánů (Sadler 2011).

WNT4 je gen determinující ovarium. Tento gen zvyšuje expresi genu DAX1, který patří do rodiny jaderných steroidních receptorů a tlumí funkci SOX9. Gen WNT4 kromě toho ovlivňuje expresi dalších genů odpovědných za diferenciaci ovaria, ale jeho cílové geny nebyly dosud



identifikovány. Jeden z nich by mohl být gen TAFII105, jehož proteinový produkt je podjednotkou transkripčního faktoru TFIID (spolu s TATA-box vazebným proteinem). TAFII105 je tak součástí komplexu, jež je rozeznáván RNA polymerasou II ve folikulárních buňkách ovaria. U myších samic, které nesyntetisují tyto podjednotku, se ovaria netvoří (Sadler 2011).

#### 4. 4. 2 Mužské vývodné cesty

Kanálky mesonefros se dělí na kaudální a kraniální skupinu. Kraniální skupina je označovaná jako epigenitální. Je spojována se základy semenotvorných kanálků varlete a vytváří *rete testis* a *ductuli efferentes* hlavy budoucího nadvarlete. Kaudální skupina, zvaná paragenitální, se většinou s *rete testis* nespojuje a dává vznik *paradidymis* se slepě končícími a abertantními kanálky (Lichnovský a Malinský 2006).

Buňky fetálních varlat produkují maskulinizační hormony (např. testosteron) a müllerovskou inhibiční substanci (MIS). Sertoliho buňky začnou vytvářet MIS v 6. - 7. týdnu. Intersticiální buňky počnou vyrábět testosteron v 8. týdnu. Testosteron, jehož produkce je podporována hCG, stimuluje mesonefrické dukty k přeměně na mužské pohlavní vývody, zatímco MIS způsobuje zánik Müllerových vývodů prostřednictvím epitel-mezenchymální transformace. Během degenerace mezonefros jsou některé mesonefrické tubuly transformovány v *ductuli efferentes*. Tyto duktuly se otevírají do Wolffova vývodu, jenž byl v tomto úseku přeměněn ve vývod nadvarlete – ductus epididymidis. Distálně od nadvarlete získává vývod mezonefros tlustý obal hladkého

svalstva a stává se z něj *ductus deferens*. Postranní výběžky kaudálních konců obou Wolffových vývodů dají vznik *vesiculae seminales*. Tato párová žláza vyměšuje sekret, který vyživuje spermie. Úseky mesonefrického ductu, ležící mezi vývody této žlázy a uretrou, se promění v *ductus ejaculatorii* (Moore a Persaud 2002).

Ductus Mülleri u mužského pohlaví zcela zaniká, až na dva malé rudimenty. V kraniální části je to appendix testis a v kaudální části *utriculus prostaticus* (Lichnovský a Malinský 2006).

#### 4. 4. 3 Ženské vývodné pohlavní cesty

U ženy se pohlavní cesty vyvíjejí z pravého a levého *ductus paramesonephricus Mülleri* (Sadler 2011). Müllerův vývod se stává u ženského pohlavní hlavní vývodní cestou (Čech 2011).

Ductus Mülleri dává vznik podstatné části vývodných pohlavních cest u ženy (Lichnovský a Malinský 2006).

Jeho průběh rozdělujeme na tři úseky:

1. V kraniální části probíhá vertikálně, laterálně od *ductus Wolffii*.
2. Ve střední části se stáčí horizontálně a kříží Wolffův vývod.  
Tyto dvě části dávají vznik vejcovodu – *tuba uterina*.
3. Kaudální část probíhá opět vertikálně, mediálně od Wolffova vývodu. Oboustranné Müllerovy vývody se zde spojují v jednotný kanálek – *canalis uterovaginalis*.

*Ductus Wolffii* a kanálky mesonefros zanikají (Lichnovský a Malinský 2006). Mesonefros se tedy u žen na vývoji vývodních cest nepodílí. Jeho zbytky lze nalézt v mezovariu (Čech 2011). Jako rudimentární orgány zůstávají zbytky slepých kanálků, kraniálně epoophoron, kaudálně paroophoron, uložené později v *mesosalpinx* a v nejkaudálnější části *canalis Gärtneri* (Lichnovský a Malinský 2006).

U obou pohlaví se konečná část Wolffova vývodu, ze které se odděluje ureterový pupen, podílí na vývoji vývodních močových cest (Lichnovský a Malinský 2006).

#### **4. 5 Uterovaginální kanál a ligamentum latum uteri**

V kraniálním úseku směřuje celá *plica urogenitalis* laterálním směrem, ve střední části se stáčí mediálně a v kaudální části se obě protilehlé řasy spojí v mediální rovině. Spojením Müllerových vývodů vzniká uterovaginální kanál, po jeho stranách leží Wolffovy vývody, které později zanikají. Spojením urogenitálních řas vznikne duplikatura peritonea – *ligamentum latum uteri*, které vytvoří příčnou řasu v malé pánvi, čímž vzniknou dvě peritoneální výchlipky – dorzálně *excavatio retrouterina* (Douglasi) a ventrálně *excavatio vesicouterina* (Lichnovský a Malinský 2006).

Spojené Müllerovy vývody tvoří *corpus* a *cervix uteri*. Ty jsou obklopeny vrstvami mesenchymu, z něhož vznikne svalová vrstva dělohy, *myometrium*. Jeho peritoneální pokrývka je *perimetrium* (Sadler 2011).

#### 4. 5. 1 Uterus a vagina

Konec uterovaginálního kanálku se přiloží na zadní stěnu *sinus urogenitalis*, která v tomto místě ztlušťuje a vytvoří hrbolek – *tuberculum Mülleri*. Po jeho stranách vyústí Wolffovy vývody. Vaginální ploténka se od dolního konce postupně luminizuje. Vzniká *vestibulum vaginae* a luminizace pokračuje do hloubky, směrem k uteru, kde se kolem cervixu rozšiřuje v poševní klenbu – *fornix vaginae*. Vchod do luminizované vaginy uzavírá tenká mesenchymová ploténka, křtá entodermem – hymen, ve kterém se sekundárně vytvoří otvor – *orificium vaginae* (Lichnovský a Malinský 2006).

#### 4. 5. 2 Vagina (pochva)

Krátce poté, kdy kompaktní hroty Müllerových vývodů dosáhly k *sinus urogenitalis* (Sadler 2011). Dalším bujením entodermu *sinus urogenitalis* vznikají po stranách Müllerova hrbolko další dva hrbolky - Tyto pupeny se nazývají sinovaginální bulby (Lichnovský a Malinský 2006). Jejich buňky proliferují a obrůstají Müllerův hrbolek a vytváření vaginální proténku. Müllerův hrbolek zanikne a uzavřou se ústí Wolffových vývodů, které také postupně zanikají. Proliferace buněk vaginální ploténky pokračuje a ploténka se kraniálním směrem prodlužuje a vzdálenost mezi uterem a *sinus urogenitalis* se zvětšuje. V ploténce se postupně tvoří lumen a v pátém měsíci vývoje je již zcela luminizovaná. Kolem děložního krku se lumen rozšiřuje a vznikají poševní klenby, *fornices vaginae*. Vagina vzniká tedy ze dvou základů, z horního úseku, který je derivátem uterovaginálního kanálu, a z dolního úseku, který vzniká ze *sinus urogenitalis* (Sadler 2011).

Dutina vaginy zůstává oddělena od *sinus urogenitalis* tenkou ploténkou tkáně, kterou nazýváme hymen. Hymen sestává z mesenchymu pokrytého epitelem *sinus urogenitalis* a epitelem vaginy. Perinatálně v něm vzniká malý otvor, *ostium vaginae* (Sadler 2011).

U plodů ženského pohlaví mohou perzistovat zbytky kraniálních a kaudálních kanálků mesonefros v závěsu mesovaria, kde tvoří epoophoron a paroophoron. Mesonefrický vývod vymizí s výjimkou malé kraniální části, která se nachází v epoophoron, a někdy i malé kaudální části, která leží při laterální stěně uteru a vaginy jako

luminizovaný či solidní Gartnerův kanálek. Zde mohou později vznikat Gartnerovy cysty (Sadler 2011).

#### **4. 5. 3 Přídavné ženské pohlavní žlázy**

Z uretry vrůstají do okolního mesenchymu epitelové pupeny a dávají vznik glandulae urethrales a paraurethrales. Tyto žlázy odpovídají mužské prostatě. Výrůstky z urogenitálního sinu vytvoří *glandulae vestibulares majores*, které jsou homologní s bulbouretrálními žlázkami u mužů (Moore a Persaud 2002).

#### **4. 5. 4 Vestigiální struktury odvozené od pohlavních vývodů embrya**

Během přeměny mesonefrických a paramesonefrických duktů v dospělé orgány se některé z jejich částí zachovávají jako vestigiální struktury. Tyto zbytky nejsou obvykle viditelné, pokud se nestanou východiskem patologických změn (Moore a Persaud 2002).

### **4. 6 Zevní pohlavní orgány**

#### **4. 6. 1 Indiferentní stádium**

Do sedmého týdne je vývoj zevních genitálií u obou pohlaví stejný. (Moore) Odlišné znaky se začínají objevovat během devátého týdne, avšak zevní pohlavní orgány nejsou plně diferencované před dvanáctým týdnem. Od čtvrtého do počátku sedmého týdne jsou zevní genitálie nediferencované. Čech (2011) uvádí, že, podle vnějších pohlavních orgánů ještě není možno odlišit pohlaví zárodku v období na konci 6. týdne.

Ve 3. týdnu vývoje dochází k migraci mezenchymových buněk z oblasti primitivního proužku do blízkosti kloakální

membrány a vytvářejí tak kloakové řasy. Ty se dále ventrálně spojují a formují pohlavní hrbolek. (Čech). Moore a Persaud (1998) tvrdí, že proliferující mezenchym u obou pohlaví na horním konci kloakální membrány vytváří na horním konci kloakální membrány genitální hrbolek až ve 4. týdnu. V 6. týdnu se rozdělí kloakální membrána na urogenitální a anální membránu a kloakové řasy se analogicky rozdělí na urogenitální (pohlavní) a anální řasy. (Čech 2011)

Po obou stranách kloakální membrány se brzy navíc objeví vnější labioskrotální (genitální) valy a vnitřní urogenitální (uretrální) návalky. Genitální hrbolek se prodlužuje ve falus. Když na konci 6. týdne splývá urorektální septum s kloakální membránou, rozdělí ji na dorzální anální a ventrální urogenitální membránu. Urogenitální brázdy, jež leží ve střední čáře obklopena urogenitálními návalky. Anální i urogenitální membrána do týdne anebo o něco později perforuje, čímž vzniká anus a urogenitální ústí. U fetů ženského pohlaví se uretra a vagina otevírají do společného prostoru *vestibulum vaginae* (Moore a Persaud 2002).

#### **4. 6. 2 Vývoj zevních pohlavních orgánu u muže**

U zárodku mužského pohlaví je nejcharakterističtější znakem dalšího vývoje růst pohlavního hrbolu ve phallus. (Čech)

Maskulinizace indiferentních zevních genitálií je indukována testosteronem vylučovaným fetálními varlaty. Jak se prodlužuje phallus a vzniká penis, tak se vytvářejí urogenitální návalky na ventrální straně penisu postranní stěny uretrální brázdy, která je vystlaná endodermálními elementy uretrální ploténky, vybíhající z falické části

urogenitálního sinu. Urogenitální návalky spolu splývají na ventrální straně penisu, čímž vzniká spongiózní část uretry. Povrchový ektoderm srůstá ve střední čáře penisu, vytvářeje rhaps penis, čímž se spongiózní uretra stává součástí pyje. Vrůstání ektodermu na vrcholu glans penis vytváří buněčný provazec – glandulární (uretrální) ploténku, jež roste směrem ke kořeni pyje a setkává se s *pars spongiosa urethrae*. Ploténka se kanalizuje a napojí na dříve již vytvořenou močovou trubici, čímž je dokončena terminální část uretry, posunující její ústí až na vrchol *glans penis* (Moore a Persaud 2002).

V průběhu dvanáctého týdne dochází po obvodu *glans penis* k cirkulárnímu vrůstání ektodermu. Oddělením od povrchu *glans penis* pak vzniká preputium (předkožka) – krycí kožní záhyb. Po nějakou dobu line preputium pevně k povrchu *glans penis*, takže po narození je nelze retrahovat. K rozrušení adherujících povrchů dochází v raném dětství. *Corpora cavernosa penis* a corpus spongiosum pensis se vyvíjejí z falického mezenchymu. Labioskrotální valy rostou proti sobě a splývají ve skrotum. Linie fúze těchto návalků je zřetelně viditelná jako raphe scroti (Moore a Persaud 2002).

Skrotální (v indiferentním stadiu pohlavní) valy jsou původně uloženy laterálně od pohlavních řas. Při růstu falu se ocitají relativně kaudálně a blízko sebe. Po vzájemném srůstu vytvoří každý val jednu polovinu skrota a jejich mediální strany se spojí v septum scroti (Čech 2011).

#### **4. 6. 3 Vývoj zevních pohlavních orgánů u ženy**

Co se týče feminizace indiferentních zevních genitálií, tak tato problematika není úplně objasněna. Ovšem



předpokládá se, že se zde uplatňují estrogény, které vytváří placenta a fetální ovaria (Moore a Persaud 2002). U zárodku ženského pohlaví roste pohlavní hrbolek v daleko menším rozsahu, než u mužského a přemění se v klitoris (Čech 2011).

Klitoris je v 18. týdnu dosud relativně velkým útvarem. Vyvíjí se obdobně jako penis, avšak urogenitální návalky spolu nesrostou, s výjimkou zadní části, kde vytvářejí *frenulum labii minoris* (Moore a Persaud 2002). Z nespojených částí urogenitálních návalků pak vznikají malé stydké pysky (*labia minora*). Pohlavní valy zmohtní a zformují se ve velké stydké pysky (*labia maiora*). Z urogenitální štěrbiny pochází *vestibulum vaginae*. Původní souvislý hymen se částečně otvírá a vagina tak komunikuje s vestibulem (Čech 2011).

*Praeputium clitoridis* se vyvíjí podobně jako předkožka u mužského pohlaví. Určování pohlaví podle velikosti genitálních hrbolků ultrazvukem v době mezi třetím a čtvrtým měsíci vede někdy k chybnému závěru, protože i u ženského pohlaví jsou genitální hrbolky relativně veliké (Sadler 2011).

#### 4. 6. 4 Vývoj tříselného kanálu

Tříselné kanály vytvářejí dráhu pro sestup varlat z jejich intraabdominální polohy přední stěnou břišní do skrota. Inguinální kanály se vyvíjejí u obou pohlaví, protože výchozím stavem je indiferentní stádium vývoje. Po regresi mesonefros zbývá *ligamentum – gubernaculum*, které od kaudálního pólu gonád sbíhá po obou stranách břicha. Gubernakulum probíhá šikmo přední stěnou břišní v místě příštího tříselného kanálu a upíná se kaudálně na vnitřní plochu labioskrotálních valů (budoucích polovin skrota či *labia majora*) (Moore a Persaud 2002).

Výběžek peritonea – *processus vaginalis* – se vytvoří ventrálně od gubernakula a vysouvá se břišní stěnou podél cesty jím vyznačené. *Processus vaginalis* před sebou unáší výběžky jednotlivých vrstev břišní stěny, které formují stěny tříselného kanálu. U mužů tvoří tyto vrstvy obaly varlete a *ductus deferens*. Otvor vzniklý v tranverzální fascii prostupem *processus vaginalis* se označuje jako *anulus inguinalis profundus* a obdobné ústí v aponeuróze zevního šikmého břišního svalu nazýváme *anulus inguinalis superficialis* (Moore a Persaud 2002).

#### 4. 6. 5 Sestup varlat

Disproporcionální růst kaudální části plodu se projevuje změnami topografických vztahů jednotlivých orgánů. Zatímco základ ledviny se přesunuje směrem kraniálním (*ascensus renis*), gonády sestupují kaudálně, dochází k jejich descensu, který je zvláště výrazný u varlete (Lichnovský a Malinský 2006).

Na konci druhého měsíce je varle se zbytkem mesonefros připevněno k zadní stěně břišní dutiny pomocí *plica urogenitalis*. Kaudálně tato lišta přechází ve vazivový pruh, *gubernaculum testis*. Je tvořen zahuštěním mesenchymu bohatého na extracelulární matrix a sahá od dolního pólu varlete do tříselné krajiny. Před sestupem varlete končí při dolním okraji diferencujícího se zevního a vnitřního šikmého břišního svalu. Později, když varle začíná sestupovat směrem k tříselnému kanálu, diferencuje se extraabdominální úsek gubernakula, který vyrůstá z tříselné krajiny do skrotálního valu. Když varle prochází tříselným kanálem, je tento úsek gubernakula fixován ke spodině skrota. U ženského pohlaví se gubernaculum vytvoří také a persistuje jako *lig. teres uteri* a *lig. ovarii proprium* (Sadler 2011).

Do 26. týdne sestoupily testes retroperitoneálně (vně peritonea) ze zadní břišní stěny do úrovně *anulus inguinalis profundus*. Tato změna polohy souvisí se zvětšením pánve a prodloužením trupu zárodku. Transabdominální posun testes je větším dílem pohybem relativním, jenž je vyvolán oddalováním horní partie břicha od části dolní (budoucí pánevní krajiny) (Moore a Persaud 2002).

O příčinách prostupu varlat inguinálním kanálem do skrota je dosud známo jen velice málo, avšak jsou postupně objasňovány. Je jisté, že je tento proces jistě řízen androgeny (např. testosteronem) (Moore a Persaud 2002). Stejného názoru je i Sadler (2011), který tvrdí, že zřejmé, že intraabdominální fáze sestupu je ovlivněna aktivitou signální molekuly INSL-3, která je produkována Leydigovými buňkami varlete. Je-li u myši *Insl-3* vyřazen z funkce, sestup se

zastaví. Transinguinální fáze sestupu se zdá být pod vlivem testosteronu (Sadler 2011).

Úloha gubernakula při sestupu varlat je nejistá (Moore a Persaud 2002). Je patrné, že se gubernakulum zkracuje a stahuje varle (gubernakulum obsahuje hladké svalové buňky). Uvažuje se i o vlivu *n. genitofemoralis* na tento děj (Sadler 2011). Zpočátku v přední stěně břišní vytyčuje dráhu, kterou sleduje *processus vaginalis peritoinei* při formaci inguinálního kanálu. Gubernakulum též zakotvuje testis do skrota a pravděpodobně kontroluje jeho sestup. Prostup inguinálním kanálem může být též usnadněn zvýšením intraabdominálního tlaku následkem růstu břišních útrobu. Sestup varlat tříselným kanálem do skrota obvykle začíná v 26. týdnu a trvá 2 až 3 dny (Moore a Persaud 2002). Sadler (2011) tvrdí, že za normálních okolností se dostanou varlata do oblasti inguinálního kanálu kolem 12. týdne vývoje, kanálem prostoupí až kolem 28. týdne a do skrota sestoupí kolem 33. týdne. Testes sestupují zevně od peritonea a *processus vaginalis*. Po vstupu varlat do skrota se tříselný kanál okolo *funiculus spermaticus* protahuje (Moore a Persaud 2002).

#### 4. 6. 6 Sestup vaječníků

Sestup gonád je u ženského pohlaví mnohem kratší a končí krátce po překročení hranice mezi velkou a malou pánví, když se gubernaculum ovarii překříží s *ductus Mülleri*. Z *plica urogenitalis* se zachová závěsný vaz ovaria s jeho cévami, *lig. suspensorium ovarii*, a z gubernakula vznikne *lig. ovarii proprium* a *lig. teres uteri*, které prochází tříselným kanálem a končí v *labia majora pudendi* (Sadler 2011).

## **5. Vrozené a vývojové vady**

### **5.1 Fáze embryonálního vývoje**

Ve vývoji člověka popisujeme několik mechanismů, které jsou vzájemně propojené a jedna na druhé závislé:

- prvním mechanismem vývoje je růst (zvětšování velikosti), jež zahrnuje dělení buněk a vytváření buněčných produktů
- dalším vývojovým mechanismem je morfogeneze (vývoj tvaru), která v sobě zahrnuje množství buněčných pohybů. Morfogeneze je pečlivě propracovaným procesem, v jehož průběhu dochází v přesném časovém sledu k mnoha složitým interakcím. Pohyb buněk umožňuje jejich vzájemnou interakci během formování tkání a orgánů.
- třetím procesem je diferenciací (zrání fyziologických pochodů). Dověšení diferenciací má za následek vznik tkání a orgánů, které jsou schopny zastávat specializované funkce (Moore a Persaud 2002).

Tato diplomová práce se zabývá jedním z nejcitlivějších období v prenatálním vývoji člověka. Protože tkáně a orgány se rychle vyvíjejí v rozmezí 4.–8. týdne, expozice zárodku teratogenům během tohoto období může mít za následek těžké vrozené vady. Teratogeny jsou faktory různé povahy, jako např. léčiva a viry, jež vyvolávají vrozené vady nebo zvyšují jejich výskyt. Teratogeny jsou účinné v průběhu aktivní diferenciací tkání a orgánů (Moore a Persaud 2002).

V této kapitole si popíšeme vrozené vývojové vady.

Vrozené vývojové vady můžeme definovat jako poruchu zdraví strukturní, funkční nebo metabolické povahy, která nastala před narozením jedince (Čech 2011).

Mezi znaky vrozených vad patří:

- výskyt ve všech populacích
- vznikají vlivem genetických či epigenetických vlivů či jejich kombinací
- příčinou chybná morfogeneze nebo histogeneze (Čech 2011).

Kromě termínu vrozená vývojová vada lze použít i jiná označení:

- Malformace (těžké znetvoření, užíváno ve spojení s přívlastkem kongenitální = vrozené). Značí se morfologickým defektem orgánu, jeho části nebo některé části těla v důsledku chybného vývoje od úplného počátku.
- Disrupce (disrupere – rozlomit). Morfologický defekt orgánu, jeho části nebo některé části těla, který vznikl následkem přerušení nebo jiného zásahu do průběhu normálního vývoje. Vznikají působením teratogenů a nejsou dědičné.
- Deformace (znetvoření). Užívá se pro označení tvarových nebo polohových vad orgánů (či částí těla), které vznikly působením mechanických faktorů.
- Dysplazie (dys – nesprávný, plassein – tvořit) = abnormální uspořádání buněk ve tkáni nebo orgánu způsobené chybnou histogenezí (Čech 2011).

Četnost vrozených vad u jednotlivých orgánů je velmi rozdílná. Mezi vrozené vady s velkou frekvencí patří vrozené srdeční vady, drobné skeletní mutilace. Vady se střední frekvencí se řadí vrozené vady močového pohlavního ústrojí, hydrocefalus, stenózy a atrézie jícnu a střeva, rozštěpové vady dutiny ústní, Downův syndrom apod. Vady s nízkou frekvencí jsou kombinované skeletní vady, vrozené vady dýchacího a kožního ústrojí (Čech 2011).

Zde v této kapitole si popíšeme vady močově-pohlavního ústrojí.

## **5. 2 Teratologie**

Teratologie je vědní disciplína, která se zabývá příčinami a mechanismy vzniku vývojových vad. Ačkoliv je lidský zárodek v děloze chráněn před mechanickými vlivy, existují zevní faktory tzv. teratogeny, které mohou vyvolat při expozici matky vývojové vady (disrupce). Tento teratogen je označován jako faktor, který je schopen vyvolat vrozenou vadu, či zvýšit její výskyt v populaci (Moore a Persaud 2002).

Zle předpokládat, že zhruba 10-15 % vrozených vývojových vad je způsobeno faktory vnějšího prostředí (teratogeny). Genetický podklad se pohybuje v rozmezí zhruba 10-15 % (sem se řadí chromosomové anomálie, genové mutace) a 70-80 % vzniká kombinací genetických faktorů a faktorů vnějšího prostředí (Čech 2011)

Genetické a zevní faktory mohou odchýlit embryonální vývoj ovlivněním intracelulárních kompartmentů, buněčných povrchů, extracelulární matrix a prostředí plodu. Žádná základní hypotéza, která by uvedené mechanismy objasnila,

není k dispozici. Předpokládá se, že počáteční buněčná odpověď může mít více než jednu podobu, která vyústí ve spektrum různých následků – buněčná smrt, porucha buněčných interakcí, snížení biosyntézy substrátů apod). Nakonec mohou tyto různé typy patologických procesů společnou cestou dospět až k takovým finálním jevům, jako jsou zánik plodu, vývojové vady, intrauterinní růstová retardace nebo funkční abnormality (Moore a Persaud 2002).

Teratogeny se podle povahy rozdělují na fyzikální, chemické a biologické. Mezi fyzikální se řadí ionizující záření, radioizotopy, hypertermie, mechanické vlivy. Mezi chemické patří léky (thalidomid, cytostatika, antibiotika, kortikoidy, androgeny, vitamin A), alkohol a drogy, těžké kovy, pesticidy, radioaktivní jód, alkaloidy, polychlorované bifenyly. K biologickým teratogenům se řadí některé viry (spalničky, zarděnky, herpes simplex – opar a herpes zoster – pásový opar), prvok *Toxoplasma gondii*, spirochéta *Treponema pallidum* (Čech 2011).

Pokud panuje podezření na teratogenní účinek faktoru, musíme vycházet z kritických vývojových period, dávky léčiva či chemikálie, genotypu (genetické konstituce) zárodka (Moore a Persaud 2002).

Vývojové stádium, ve kterém je zárodek vystaven působení agens, jako je léčivo či virus, určuje jeho vnímavost k teratogenu. K nejkritičtější periodě vývoje dochází tehdy, dosahuje-li buněčné dělení, morfogeneze a diferenciaci svého vrcholu (Moore a Persaud 2002). Teratogeny mohou vyvolat mentální retardaci jak během embryonálního vývoje, tak během fetálního vývoje. Teratogeny, které působí během



prvních 14 dnů zárodek, buď usmrtí, nebo je jejich negativní účinek kompenzován mocnými regeneračními schopnostmi raného embrya (Moore a Persaud 2002).

Nejkritičtější období, kdy lze zárodek nejsnadněji poškodit, je tehdy, když se formují tkáně a orgány (Moore a Persaud 2002).

Bylo zjištěno, že vyšší teratogenní efekt mají podněty slabší intenzity než silné podněty, které většinou způsobí odumření celého plodového vejce. Citlivost zárodku vůči teratogenům je vysoká zejména v organogenetickém období, tj. mezi 15. až 60. dnem embryonálního vývoje, kdy se utvářejí základy orgánů nebo orgánových systémů. Toto období se označuje jako kritická perioda.(Čech 2011).

## **5. 2. 2 Příklady teratogenů**

Mezi nejznámější teratogeny patří například vliv kouření cigaret. Li et al. (1996) ve své studii ukázal, že kouření může mít negativní dopad na vývoj močových cest. Studii prováděl u 118 dětí ve Washingtonu (Porovnával těžké a lehké kuřačky). Vyskytly se vady jako například ageneze, dysplazie nebo absence ledvin.

Nora and Nora (1975) provedly studii u 19 matek. Ukázalo se, že u dětí žen, které užívaly pilulky obsahující progestiny a estrogény v kritické vývojové periodě, se objevil VACTERL syndrom (vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, limb anomalies).

## **5. 3 Vývojové vady močového systému**

### **5. 3. 1 Vrozené vývojové vady ledvin**

Vrozené vývojové vady ledvin můžeme rozdělit do těchto skupin:

1. Anomálie počtu ledvin
2. Anomálie polohy ledvin
3. Anomálie struktury parenchymu ledvin
4. Anomálie ledvinných cév (Molčan 2011)

#### **1. Anomálie počtu ledvin**

a) Ageneze ledvin - Znamená to, že je nepřítomna jedna, nebo obě ledviny. Při jednostranné agenezi a při normálně vyvinuté solitární ledvině může být člověk bez příznaků. Oboustranná ageneze ledvin není slučitelná se životem (Molčan 2011).

Renální dysplasie a ageneze představují škálu vážných malformací, které vyžadují dialysu a transplantaci v prvních letech života. Multicystická dysplastická ledvina je příkladem tohoto typu abnormalit, při kterých jsou početné odvodné kanálky obklopeny nediferencovanými buňkami. Jde o selhání vývoje nefronu a selhání větvení ureterového pupenu, takže se vůbec nevyvinuly sběrací kanálky. V některých případech vedou tyto defekty k involuci ledvin a k agenesi ledviny. K agenesi ledviny může také dojít, pokud selže interakce mezi mesodermem metanefros a ureterovým pupenem. (Sadler 2011).

Ageneze ledviny vzniká při poruše indukce metanefrogenního blastému ureterálním pupenem. Stav může vzniknout při poruše vývoje ureterálního pupenu nebo

Wolffova vývodu, neschopnosti ureterálního pupenu dosáhnout metanefrogenní blastém, nebo při nepřítomnosti nebo abnormalitě blastému (Molčan 2011).

b) Nadpočetná ledvina – přítomnost více než dvou ledvin. Skutečnou incidenci lze těžko určit, zatím bylo popsáno přibližně 80 případů. Vyšší výskyt je na levé straně (Molčan 2011). Vzniká při porušení vývoje ureterálního pupenu a metanefrogenního blastému. Nadpočetná ledvina je samostatný orgán, se svým krevním zásobením, sběrným systémem, kapsulí ohraničeným parenchymem. Ipsilaterální močovody mohou být spojené – 50 %, nebo separované – 50 % vyústění může být i ektopické. Dvě hlavní ledviny bývají většinou normální, nadpočetná menší (Molčan 2011).

## **2. Anomálie polohy ledvin**

a) Ektopie ledviny - Ledvina je přítomná, ale není uložena v normální pozici. Jednoduchá ektopie ledviny. Faktory, které brání správnému vzestupu ledviny během embryonálního vývoje – porucha vývoje ureterálního pupenu, defekt metanefrogenní tkáně, genetické abnormality, onemocnění matky, teratogenní vlivy. Ektopická ledvina může být v polohách: pánevní, iliakální, abdominální, hrudní, kontralaterální nebo zkřížené. Zkřížená renální ektopie může být spojena se srůstem ledvin (Molčan 2011).

b) Anomálie tvaru ledvin - Ektopie ledviny se spojením ledvin a podkovitá ledvina. Ledvina může být uložena ektopicky na opačné straně, než je vstup jejího močovodu (zkřížená ektopie) (Molčan 2011).

Příčina zkřížené ektopie je neznámá. Spojení metanefrogenních částí může nastat, když jsou základy ledvin ještě v pánvi před začátkem jejich kraniální migrace, nebo může být v pozdějším období jejich vzestupu. Možné tvary spojených ledvin: ledviny jsou uloženy a spojené nad sebou – ektopická ledvina je nad nebo pod správně uloženou ledvinou, spojení do tvaru koláče, tvaru L, tvaru S, tvaru disku. U všech spojení ledvin má močovod z jednotlivých částí normální vyústění. Cévní zásobení každé ledviny je různé. Podkovitá ledvina vzniká spojením dvou ledvin, které jsou uloženy normálně, ale jsou spojené parenchymatózním můstkem nejčastěji v oblasti dolních pólů ledvin. U podkovité ledviny spojení nastává před ukončením rotace ledvin. Močovody směřují dopředu nad jejich isthmus. Ledviny jsou často uloženy v nižší poloze (Molčan 2011).

### **3. Anomálie struktury ledvin**

Dysgeneze ledviny - Renální dysgeneze je porucha vývoje ledviny která se týká její velikosti, tvaru nebo struktury. Dysgeneze zahrnuje tři základní typy: dysplazie, hypoplazie a cystické změny.

Jako příklad cystického onemocnění ledvin lze uvést polycystické ledviny. Tato anomálie je charakterizována velkými houbovitými ledvinami. Uvnitř se nachází cystičky 1-2 mm velké, způsobené abnormální proliferací a dilatací renálních tubulů. Může se sdružovat s cystickou proliferací žlučových cest, která může vést k jaterní fibróze. Typické je zvětšení ledvin, oligohydramnion, hypoplazie plic a časné úmrtí. Poměr obvodu ledviny k obvodu břicha je velmi vysoký. Polycystické ledviny mají nějakou forem. Přičemž

perinatální jsou fatální, neonatální jsou fatální do 3 měsíců věku, infantilní se projevují do 6 měsíců života a bývají postižena játra a juvenilní, kdy je začátek u dětí ve věku 1 – 5 let (doprovázeno těžkým poškozením jater) (Hájek, Kulovaný, Macek 2000).

#### **4. Anomálie ledvinných cév**

Představuje abnormální cévní zásobení ledviny. 72% jedinců má jedinou renální arterii na každé straně, u 30% je jedna nebo více akcesorních arterií. Arteriovenózní píštěl je vzácná anomálie (Molčan 2011).

Polární renální arterie jsou následkem poruchy kompletní degenerace všech primitivních cévních kanálů. Arteriovenózní píštěl může být vrozená přibližně ve 25 % případů, pak idiopatická, získaná. Nejčastěji je získaná (v 70 %) následkem traumatu, operačního zákroku, nádorového onemocnění, zánětu (Molčan 2011).

#### **5. 3. 2 Nádory ledvin**

Wilmsův nádor je nádor ledvin, který obvykle postihuje děti do 5. roku života, ale může se vyskytnout i u fetů. Wilmsův nádor je podmíněn mutací genu WT1 na chromosomu 11 (11 p 13) a může být spojen s dalšími odchylkami a syndromy, jako je např. WAGR syndrom (Wilm's tumour, Antiridia, Genital abnormalities, mental Retardation) a podobný Denysův-Drashův syndrom (DDS), který se projevuje selháváním ledvin, pseudohermafroditismem a rozvojem Wilmsova nádoru (Sadler 2011).

### 5. 3. 3 Ledvinná pánvička a močovod

Zdvojení ureteru je důsledkem časného rozštěpení ureterového pupenu. Rozštěpení může být částečné nebo úplné a metanefros může být rozdělen do dvou částí, každá s vlastní pánvičkou a ureterem. Častěji ovšem mají obě části některé laloky společné v důsledku nepravidelného rozložení odvodných kanálků. Vzácně se jeden ureter otevírá do měchýře a druhý ektopický ústí do vaginy, uretry nebo vestibula. Tato abnormalita vzniká, když se založí dva ureterové pupeny. Obvykle je jeden pupen v normální poloze, kdežto druhý pupen stáhl dolů *ductus mesonephricus*. Abnormálně se pak jeho vyústění nachází v měchýři, urethře, vagině nebo v oblasti nadvarlete (Sadler 2011).

### 5. 3. 4 Vývojové vady měchýře

a) Exstrofie močového měchýře – představuje těžkou anomálii. Exstrofie je charakterizována obnažením a protruzí zadní stěny měchýře. *Trigonum vesicae* spolu s ústím ureterů jsou exponovány na povrch a z evertovaného měchýře odkapává moč. S kompletní exstrofií jsou spojeny epispadie<sup>2</sup> a široký rozestup stydkých kostí. V některých případech je penis rozdělen na dvě části a obě půlky skrota jsou od sebe značně vzdálené. Příčinou exstrofie močového měchýře je neúplný uzávěr přední břišní stěny ve střední čáře. Defekt postihuje nejen břišní stěnu, ale také ventrální část močového měchýře a vzniká následkem poruchy migrace mezenchymových buněk mezi ektoderm břišní stěny a kloaku v průběhu čtvrtého týdne (Moore a Persaud 2002).

<sup>2</sup> Vrozený rozštěp uretry s vyústěním na přední straně penisu (*dorsum penis*) (Čech 2011).

b) Píštěle urachu (*fistulae urachii*) – mají původ v perzistenci *ductus allantoideus*, který po rozdělení kloaky spojuje vrchol močového měchýře s pupkem. Píštělí může odtékat moč, buď permanentně anebo jen při močení. Při obliteraci zevního a vnitřního ústí píštělového kanálu se vytvoří cysta urachu, která může dorůst až do obřích rozměrů (Čech 2011).

c) Hypospadiie – vrožený rozštěp uretry, který se otevírá na zadní, uretrální straně penisu. Jde o vadu poměrně častou. Soudí se, že je způsobena sníženou produkcí androgenů ve varlatech fétu, což má za následek zpomalení vývoje pohlavních řas (*plicae genitales*) a poruchy jejich srůstu (Čech 2011).

#### **5. 4 Vrožené vady pohlavního ústrojí**

Vady pohlavního ústrojí můžeme rozdělit na vady, které jsou podmíněné geneticky nebo poruchou mechanismů určujících jedince, popř. podmíněné hormonálně. Nebo růstové, polohové a rozštěpové vady pohlavních orgánů (Čech 2011).

##### **5. 4. 1 Hermafroditismus**

Pohlavní obojetnictví může vzniknout na genetickém podkladě anebo je způsobeno chybnou determinací pohlaví, vyznačují se tím, že zevní genitál není jednoznačně diferencován ve smyslu mužském nebo ženském a že habitus jedince neodpovídá typu gonády (Čech 2011).

Rozlišuje se:

*Hermafroditismus verus*, u kterého varle a vaječník tvoří společný orgán, zvaný ovotestis, přítomný buď na jedné,

nebo obou stranách. Častější jsou však případy, kdy jedinec má na jedné straně varle a na druhé ovarium (*hermafroditismus versus lateralis*). Vzhled vývodních cest a zevních pohlavních orgánů je značně variabilní; u pravého laterálního hermafroditismu odpovídá typu žlázy příslušné strany. Vzniká nerozdělením nebo ztrátou pohlavních chromosomů během mitotického dělení zygoty (genotyp jedinců 45, X/46, XX; 45,X/46, XY; 47, XXY/46X aj.) (Čech 2011).

*Pseudohermafroditismus masculinus* – postižení jedinci mají karyotyp 46, XY a varlata, avšak zevní pohlavní orgány jsou ženského typu. Vzniká při vrozených poruchách metabolismu a snížené produkci testosteronu nebo při necitlivosti cílových buněk a tkání k tomuto hormonu. Krajní variantou maskulinního pseudohermafroditismu je syndrom testikulární feminizace, projevující se výraznou feminizací celého habitu postiženého (Čech 2011).

*Pseudohermafroditismus femininus* – postižení jedinci mají karyotyp 46, XX a vaječníky, avšak zevní pohlavní orgány jsou mužského typu; habitus jedince bývá maskulinizován v různém stupni. Ženský pseudohermafroditismus je nejčastěji způsoben nadbytkem androgenů, a to buď arteficiálním (pokud je matka užívala v období mezi 8. – 12. týdnem těhotenství) anebo vrozeném u androgenitálního syndromu (Čech 2011).

#### **5. 4. 2 Ovariální a testikulární hypoplazie**

Jde o vady způsobené aberacemi gonochromosomů. Jedinci s ovariální hypoplazií, zvanou Turnerův syndrom, mají nejčastěji karyotyp 45, X a malá ovaria bez folikulů i



oocytů. Vejcovody, děloha, pochva a zevní orgány zůstávají až do dospělosti v infantilním stavu. Frekvence syndromu je asi 1:5000. Testikulární hypoplazie, Klinefelterův syndrom, je podle statistik ještě častější – frekvence 1:500 až 1:1000. Postižení jedinci mají 47 chromosomů s kombinací heterochromosomů XXY (47, XXY). V popředí objektivního nálezu stojí atrofie varlat, projevující se histologicky hyalinizací až fibrózou zárodečného epitelu stočených kanálků varlete a degenerací Leydigových buněk. Neléčení jedinci trpící touto vadou mají eunuchoidní habitus (Čech 2011).

#### **5. 4. 3 Vývojové vady varlete**

*Torsio testis* je otočení varlete kolem podélné osy, takže nadvarle nesměřuje dorzokraniálně, ale ventrokraniálně. Příčinou bývá dlouhé a tenké mezorchium. Jestliže rotace přesáhne 180 stupňů, hrozí zaškrcení cév v semenném provazci se všemi z toho vyplývajícími důsledky (Čech 2011).

#### **5. 4. 4 Kryptochismus**

Kryptochismus či *retentio testis* je stav, kdy varle nesestoupí do šourku a je zadrženo v břišní dutině (*retentio testis abdominalis*) nebo v tříselném kanálu (*retentio testis inguinalis*). Vyskytuje se jedno- nebo oboustraně u 3 až 5% novorozenců mužského pohlaví. Pokud se varle ze skrota přemísťuje do tříselného kanálu a vrací se zpět, jde o *testis migrans* (Čech 2011).

#### **5. 4. 5 Hydrokéla varlete**

Vada se vyznačuje hromaděním tekutiny v *cavum serosum scroti* (*tunica vaginalis testis propria*). Vzniká perzistenci proximálního úseku *processus vaginalis peritonei*, který za normálních poměrů obvykle před narozením obliteruje. Pokud se serózní výpotek hromadí pouze v horní části *processus vaginalis* a je oddělen jak od *cavum serosum scroti*, tak i dutiny abdominální, hovoří se o hydrokéle *funiculi spermatici* (Čech 2011).

#### **5. 4. 6 Vývojové vady penisu**

Jsou celkem vzácné. Při nesplynutí (či neúplném srůstu) původně párových pohlavních hrbolků v jeden se vyvine dvojitý penis (*penis duplex*, *penis bifidus*) a pokud se genitální hrbolky vůbec nezaloží, vznikne stav zvaný ageneze penisu. Malformace penisu bývají spojeny s anomáliemi vývodních močových cest (Čech 2011).

#### **5. 4. 7 Vývojové vady vaječníku**

V klinické praxi připadá v úvahu retence a heterotopie ovaria. V případě retence vaječník nedokončí sestup a je uložen výš, než odpovídá anatomické normě, zatímco u heterotopie se vaječník v důsledku maldescensu (chybného sestupu) nachází na atypickém místě. Jde o vady s vzácným výskytem (Čech 2011).

#### **5. 4. 8 Vývojové vady dělohy a pochvy**

Většina děložních malformací má původ v poruchách fúze kaudálních úseků Müllerových vývodů. Pokud Müllerovy vývody nesrostou anebo srostou pouze částečně, vznikne dle Čecha (2011):

- *uterus duplex separatus* (děloha rozdělená na dvě poloviny, z nichž každá má vlastní vaginu).
- *uterus didelphys cum vagina septa* (rozdělená děloha se společnou pochvou, která je přepažena septem)
- *uterus bicornis bicollis* (děloha s rozděleným tělem a krčkem, pochva společná)
- *uterus bilocularis septus* či *uterus septus duplex* (zevně normální děloha, ale rozdělená v celém rozsahu septem)
- *uterus septus unicollis* (zevně normální děloha s neúplně rozděleným tělem)
- *uterus biforis* (zevně normální děloha se septem v oblasti děložního krčku)
- V případě aplazie (ageneze) nebo hypoplazie jednoho z Müllerových vývodů vznikne:
  - *uterus unicornis* (poloviční děloha s jedním rohem)
  - *uterus bicornis cum cornu rudimentario* (děloha, jež má jeden z děložních rohů zakrnělý)

Oboustranná hypoplazie Müllerových vývodů nebo jejich degenerace má za následek vznik rudimentární dělohy nebo dělohy a pochvy (Čech 2011).

Vrozené nevyvinutí pochvy – nastane v důsledku nezaložení vaginální ploténky. Vada bývá sdružena s agenezí dělohy a vyskytuje se podle statistických šetření 1:4000 fétů ženského pohlaví (Čech 2011).

Atrézie vagíny (*imperforatio vaginae*) je stav, kdy se nevytvoří lumen vagíny; dochází k ní při poruchách kanalizace vaginální ploténky. Do stejné kategorie vad patří i *hymen imperforatus*, kdy v panenské bláně chybí otvor, resp. otvůrky a vchod do pochvy je uzavřen. Vzniká nebezpečí hydrokolpos (*hydrometrokolpos*), což jest hromadění tekutiny a sekretů v uzavřené pochvě (Čech 2011).

## 6. Historie zkoumaných preparátů

Embryologické vzorky, které jsem v rámci diplomové práce zkoumala, pochází z Ústavu histologie a embryologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni. Vzorky pochází z embryologického muzea.

Na počátku samotné historie embryologického muzea, v roce 1947, stojí významná osobnost – Prof. MUDr. RNDr. Otto Slabý, DrSc. (Byl rovněž žákem prof. Frankenbergera). Prof. Slabý byl spoluzakladatel plzeňské Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a zakladatel a první vedoucí Histologicko-embryologického ústavu v Plzni. V roce 1945 se stal asistentem Embryologického ústavu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Evolučně-morfologické zaměření vedoucího ústavu prof. MUDr. Zdeňka Frankenbergera ovlivnilo akademický růst i habilitační práci mladého docenta Slabého, který byl začátkem roku 1948 pověřen založením vybudováním a vedením ústavu histologie a embryologie na Lékařské fakultě UK v Plzni, existující od r. 1945. Doc. Slabý dokázal získat pro ústav postupně jak materiální vybavení (z části ze zrušené pražské německé fakulty a z akce UNRRA), tak i spolupracovníky (Kočová 2016).

Od počátku ústavu byla iniciována a podporována docentem Slabým také intenzivní vědecká práce. Zapojil všechny spolupracovníky i přátelé do systematického sběru zárodků a plodů různých obratlovců tak, že postupně vznikala sbírka komparativně embryologického a teratologického materiálu, která svým rozsahem patřila k největším v Evropě (Kočová 2016).

V Plzni jako přednosta ústavu působil prof. Slabý do roku 1979, ale i poté jako emeritus pokračoval v činnosti vědeckého pracovníka, publikoval a zajímal se stále o práci svých spolupracovníků (Kočová 2016).

Ústav spolupracoval s akademickými ústavami, jako byla Lékařská fakulta nebo Akademie věd v Brně. Dále pak se zdravotnickými pracovišti, zvláště pak od roku 1958. (Dříve se embrya z uměle přerušenoého těhotenství dávala do odpadů.) Do roku 1958 nepovoloval zákon uměle vyvolat potrat. Je velmi pravděpodobné, že k potratům u žen docházelo pokoutně (Demografie.info). V roce 1958 byl ustanoven Zákon o umělém přerušení těhotenství (č. 68/1957 Sb.)<sup>3</sup>, který zlegalizoval uměle vyvolaný potrat. Díky potratovému zákonu se pak získané vzorky dávaly z operačního sálu do fixační tekutiny a mohlo tak díky tomu docházet k uchování a dalšímu laboratornímu zkoumání embryologických vzorků (Kočová 2016).

Ústav rovněž spolupracoval se ZOO v Praze a Plzni. Ze ZOO Nitra pochází například vzorky ovcí. Dále pak z Košic – kdy vzorky zpracovala dr. prof. Viera Rajtová. Ke sběru materiálu docházelo během expedic v ČSR i v zahraničí (Kočová 2016).

V laboratoři ústavu docházelo ke zpracování embryologických sérií. Rovněž byli noví vědečtí pracovníci školeni v histologické technice.

---

<sup>3</sup> Zákon č. 68/1957 Sb., o umělém přerušení těhotenství. In: Sbírnka zákonů republiky Československé, ze dne 30. 12. 1957, částka 33 (30. 12. 1957). Dostupný také na: <http://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=68&r=1957>

Na sbírce pracovali spolupracovníci prof. MUDr. RNDr. O. Slabého, DrSc. -

As. RNDr. MUDr. Jaroslav Slípka (DrSc., doc. prof.)

As. MUDr. Miroslav Matějka, (CSc., doc.)

As. MUDr. Karel Kacerovský

As. MUDr. Jitka Pecháčková – Kočová (CSc., doc.)<sup>4</sup>

Velkou část preparátů zpracoval doc. Slípka. Dále pak As. MUDr. Miroslav Matějka, (CSc., doc.), který vytvořil spoustu prvků z oblasti břišní (Kočová 2016)

V průběhu fungování Ústavu histologie a embryologie v Plzni docházelo ke školení dalších vědeckých pracovníků v histologické technice. Mezi tyto osobnosti patří RNDr. Milan Klíma – doc. prof. (delfíni), Mgr. Zbyněk Tonar (MUDr., Ph.D., doc) sběr a zpracování materiálu, fotodokumentace. V Ústavu se momentálně provádí například 3D rekonstrukce, klasifikace preparátů sbírek a publikace pro výuku i výzkum (Kočová 2016).

---

<sup>4</sup> Interview s As. MUDr. Jitka Pecháčková – Kočová (CSc., doc.)

## 7. Metodika

V rámci výzkumu diplomové práce proběhla identifikace různých stadií vývoje mesonefros a Wolffova a Müllerova vývodu a okolních struktur ve světelném mikroskopu.

Byly pořízeny mikroskopické fotodokumentace, popis rozsahu vývoje mesonefros a okolních orgánů u zárodků v rozmezí do 8. týdne embryologického vývoje.

Dále pak proběhlo ztotožnění vybraných sérií se stávající kartotékou muzea a proveden odhad stáří zárodku či plodu.

Každá z pozorovaných sérií byla unikátní a zachycovala odlišné vývojové stadium, proto výsledky neměly statistickou povahu.

Terminologie a popis pozorovaných struktur latinsky *Terminologia embryologica* FIPAT (2009) a její české ekvivalenty Sadler (2011).

### 7. 1 Pracoviště

V rámci pozorování a zkoumání histologických embryologických vzorků, jsem zpracovávala materiál pro svou diplomovou práci na dvou pracovištích. Jako první bylo nutné projít vybrané histologické vzorky a pořídit jejich mikroskopickou fotodokumentaci a zkoumat rozsah vývoje mesonefros a okolních orgánů. Pro tyto účely jsem pracovala v Ústavu histologie a embryologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni. Druhým pracovištěm se stalo výzkumné centrum NTIS – Nové technologie pro informační společnost



ZČU. Zde byla vybraná histologická sklíčka oskenována pro lepší rozlišení. Výhodou při tomto skenování bylo, že snímky z fotodokumentace byly ve větším rozlišení a bylo možné rovněž zachytit celé řez zárodky, které přesahovaly zorné pole objektivů konvenčního mikroskopu.

## **7. 2 Použité technologie**

V Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty UK v Plzni jsem pracovala se světelným mikroskopem Olympus BX 41, kamera Color View III (Soft Imaging system, GmbH, Tokyo, Japonsko).

Pro fotodokumentaci mikroskopických preparátů byl použit software Cell^D 2.8 (Build 1233, Soft Imaging System, GmbH).

Ve výzkumném centru NTIS – Nové technologie pro informační společnost ZČU jsem pracovala se scannerem Slide Scanner ZEISS Axio Scan.Z1 (Zeiss, Jena, Německo).

Pro práci byl využit software Advanced Scan Profile Wizard – ZEN slidescan 2012.

## **7. 3 Programy**

Microsoft Office Word, 2007.

Microsoft Office Excel, 2007

Pixasa 39 – pro úpravu mikroskopických fotografií

## 7. 4 Problémy při zpracování

Během pozorování a pořizování mikroskopické fotodokumentace embryologických vzorků jsem narazila na řadu problémů, které částečně znesnadňovaly analýzu zkoumaných preparátů.

Ke zpracování své diplomové práce jsem dostala k dispozici krabice, které obsahovaly sklíčka s embryologickými vzorky. Často se stávalo, že série, která byla uložena v příslušné krabici, nebyla kompletní a potřebné sklíčko úplně chybělo. Domnívám se, že kvůli tomu je velmi obtížné vytvořit u některých sérií její 3D rekonstrukci (kdy je potřeba mít k dispozici technicky naprosto dokonalou sérii). Rovněž pak v každé krabici bylo uvedeno označení série, rozměr TK délky, použitý druh barvení a u starších preparátů byla uvedena informace i o tom, jestli se jednalo o mužské či ženské pohlaví. Problém v tomto případě představovat situaci, kdy série tyto informace neobsahovaly. Bylo nutné potřebné informace dohledat (např. druh barvení).

Sklíčka s preparáty, která byla uložena v krabicích, byla někdy poškrábána, obsahovala praskliny, bubliny, prach, případně byla úplně polámana. Takto poničená sklíčka se nacházela přibližně v každé druhé sérii. Poničení sklíček velmi komplikovalo mikroskopické pozorování a bylo zdrojem některých artefaktů patrných na mikrofotografiích.

Sklíčka s preparáty z Ústavu histologie a embryologie Lékařské fakulty UK jsou různého stáří a některá pochází i z 60. let 20. stol. S tím souvisí změny techniky zpracování embryologických preparátů. Dříve se sklíčka, do kterých byly preparáty ukládány, lámala a brousila ručně a v důsledku

toho neměla úplně stejné rozměry, jako preparáty, které pochází z pozdější doby. Rovněž se v průběhu vývoje měnila i tloušťka sklíček. Tvar a tloušťka sklíček s embryologickými preparáty byly jednou z nejvíce problematických částí během zkoumání. Právě tloušťka se odrážela na snímání scanneru a mikroskopu. V mikroskopu bylo problematické zaostření. U scanneru z výzkumného střediska NTIS se problémy projevily daleko více. Preparáty vykazovaly nerovnosti, což komplikovalo jak ruční, tak automatické ostřední. Sklíčka nestandardních rozměrů (např. nepravoúhlého tvaru či s odchylkami rozměrů kolem 1 mm) byla jen s obtížemi vkládána do držáku preparátů. Sklíčka ze sérií obsahovala místy nečistoty, které nebylo možno vyčistit ani manuálně, protože byly obsaženy přímo v montovacím médiu pod krycím sklem. Tyto nečistoty rušily celkový obraz během mikroskopického zkoumání a fotodokumentace. Jedním z větších problémů bylo dále nekонтрастní a místy již vybledlé barvení. Embryologické preparáty nevznikaly ve stejnou dobu, proto v důsledku stáří u některých preparátů vybledlo barvení. Barvení u těchto archivních vzorků se nemusí chovat zcela standardně.

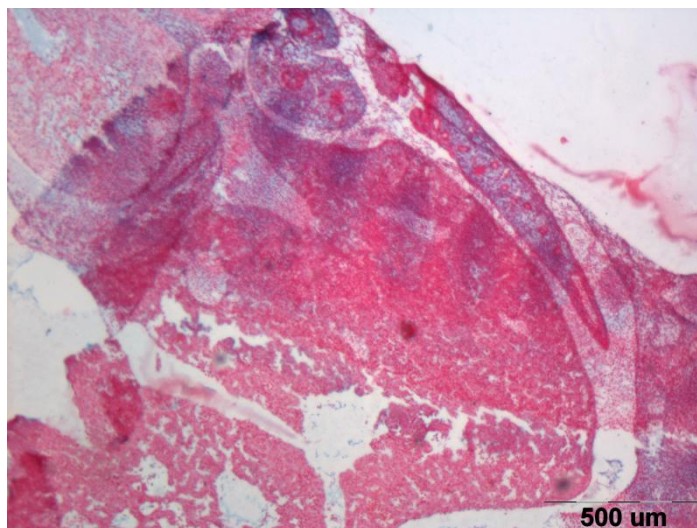
Za velký problém zle označit velké poškození některých preparátů. Ty byly mnohdy velmi potrhány. Někdy byla takto série ze čtvrtiny poškozena a nebylo možno mikroskopické pozorování mesonefros. U několika preparátů se vyskytly sklady<sup>5</sup> a artefakty<sup>6</sup>, které vznikly během preparace.

---

<sup>5</sup> Sklad = odborný název pro přehnutou, či překrytou tkáň jinou vrstvou tkáně. K této situaci dochází například během krájení při laboratorním zpracování.

<sup>6</sup> Artefakt = odborný název pro poškozenou část tkáně. Vzniká v důsledku procesu laboratorního zpracování.

### Obrázek 1. Ukázka poškození řezu



Výše zmíněná poškození, která znesnadňují obrazové pozorování histologických preparátů, mohou vzniknout nejen během chybného laboratorního zpracování, ale díky různým okolnostem již během odběru (tuto skutečnost histologická laboratoř nemůže ovlivnit) (Tonar a Voller 2006).

### 7. 5 Materiál

V Ústavu histologie a embryologie LF v Plzni jsem dostala ke zpracování této diplomové práce několik krabic, které obsahovaly série histologických embryologických preparátů. Tyto preparáty pochází z Muzea histologie a embryologie LF v Plzni. V krabici byla uložena histologická sklíčka s embryologickými vzorky. Množství těchto sklíček v krabici bylo různé. Počet se pohyboval průměrně kolem padesáti, někdy více. Několik sérií (pokud bylo embryo velké) bylo rozloženo do dvou nebo tří krabic. U každé série bylo uvedeno uvedené označení (např. AG) a uvnitř byly

upřesňující informace k danému preparátu. Obsažené informace byly nejčastěji:

1. Velikost zárodku udávaná jako temenokostrční délka (uvedeno jako TK).
2. Použitý druh barvení (alcianová modř, jádrová červeň; AZAN; hematoxin-eozin).
3. Pokud byl preparát starší (mimo embryologické indiferentní stádium), byla někdy obsažena informace, zda se jedná o plod mužského či ženského pohlaví.
4. Byl zde uveden směr, kterým byly preparáty řezány (horizontální, frontální)
5. Dále obsahovaly série doplňující, vyzorované informace.

Pokud některé z výše uvedených informací nebyly u sérií přítomny, bylo nutné chybějící části dohledat, což souviselo s další částí této diplomové práce.

Každé histologické sklíčko obsahovalo histologický řez. Počet se pohyboval od 1 do 24.

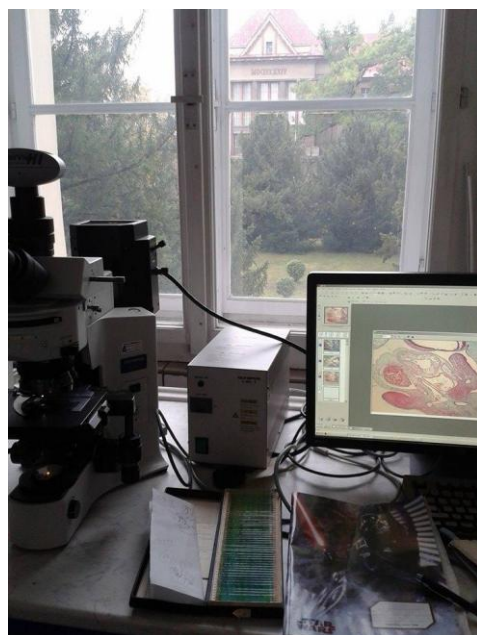
Pro účely výzkumu vývoje mesonephros u histologických embryologických vzorků jsem pro tuto diplomovou práci zvolila histologické preparáty, jejichž výčet se nachází v Tabulce 3.

Celkový počet dostupných krabic s histologickými preparáty byl 40. Počet vybraných sérií k výzkumu činí 19. Celkový počet nafocených fotografií, které byly pořízeny během mikroskopické fotodokumentace a skenování, byl zhruba 1300. Počet prozkoumaných řezů byl zhruba 2500.

## 7. 6 Mikroskopické pozorování a fotodokumentace

V Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty UK v Plzni jsem pracovala se světelným mikroskopem Olympus BX 41, kamera Color View III.

### Obrázek 2. Fotografování řezů pomocí světelného mikroskopu.



Pracovala jsem s mikroskopem, který byl propojen s počítačem. Jednotlivé řezy jsem fotila pomocí programu Cell-d. (Obrázek 2 ukazuje, že světelný mikroskop je přes kameru adjustovanou na trinokulárové hlavici propojen s počítačem. Software následně zobrazuje živý obraz na monitoru.) Jednotlivé snímky jsem ukládala do složek, které byly označené příslušným kódem, který byl totožný s kódem na krabici, která obsahovala příslušné embryologické řezy. Krabice obsahovala jednoho jedince, kromě několika případů, kdy byl exemplář tak velký, že byl rozdělen do tří samostatných krabic.

Pro vkládání kalibrového měřítka k fotografiím jsem použila vždy v programu funkci Scale Bar a následně Draw into overlay. Měřítka byla vždy zvolena v souladu s použitým objektivem, tedy v našem případě na 4x, 10x 20x. Přičemž velikost kalibrového měřítka se vždy měnila (500  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$ ).

U několika řezů jsem použila rovněž funkci na vyvážení bílé barvy na mikroskopické fotografii.

Vzhledem k tomu, že objektivy světelného mikroskopu v laboratoři Ústavu histologie a embryologie v Plzni nedokázaly v řadě případů zachytit celý histologický preparát, ale jen jeho vybrané části, bylo nutné pracovat i na jiném pracovišti. Pro tyto účely bylo zvoleno výzkumné centrum NTIS. Zde byl využit skener Slide Scanner ZEISS Axio Scan.Z1 (Zeiss, Jena, Německo).

### **Obrázek 3. Histologický skener ZEISS Axio Scan. Z1 v NTIS**



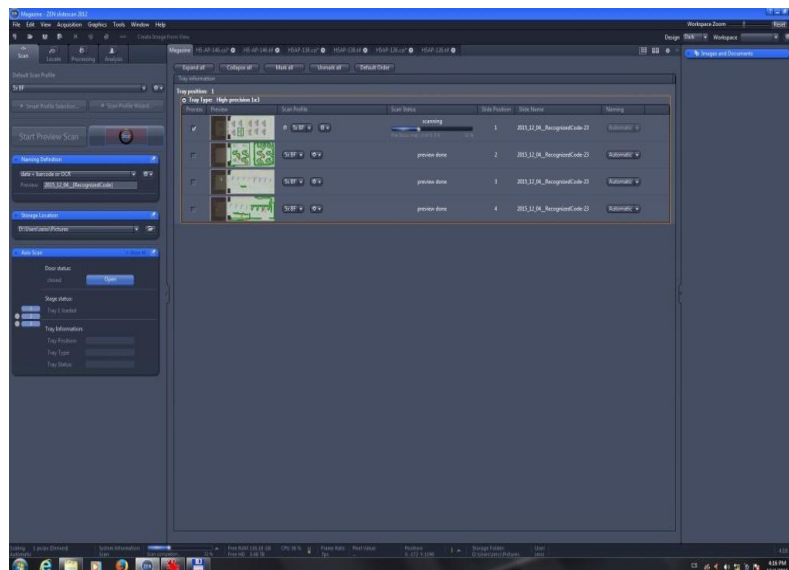
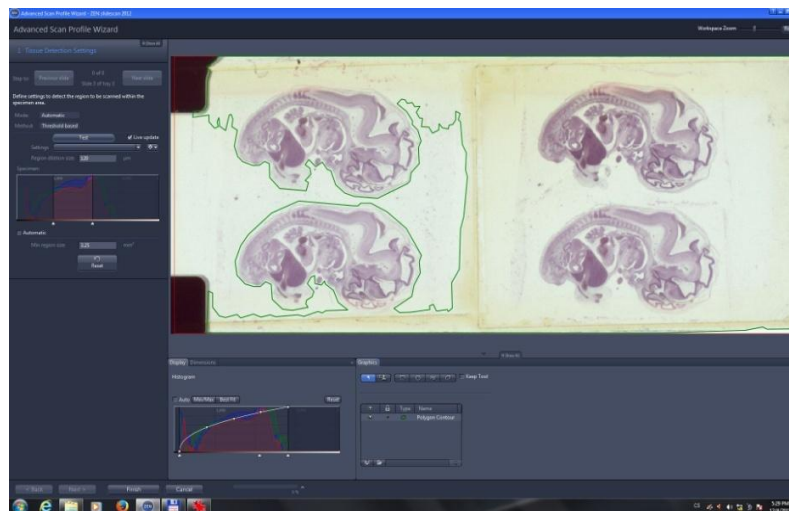
Obrázek 3 ukazuje, jak skener snímá histologická sklíčka a pomocí obslužného software skládá jednotlivá zorná pole objektivu ve výsledný kompozitní obraz s vysokým rozlišením. Ten se zobrazuje v připojeném počítači.

Vybraná sklíčka, která jsem vkládala do skeneru po 1 až 3 kusech. Bylo možné vkládat sklíčka i po více kusech, ale vzhledem k tomu, že sklíčka byla vytvářena v různém období a zpracovávána jinou technikou (starší skla byla ručně broušena), docházelo k situaci, že nosič skel ve skeneru byl přetížen a skla se zasekla.

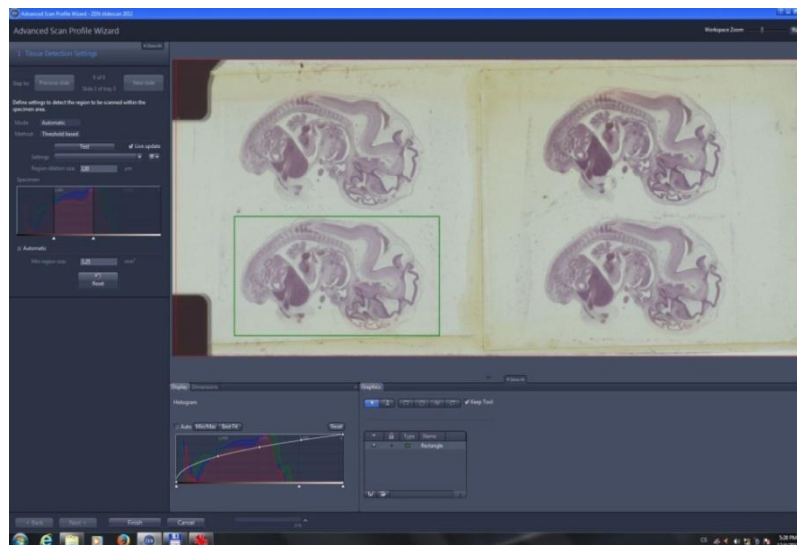
Histologické vzorky jsem následně prohlížela v počítači. Pro práci byl využit software Advanced Scan Profile Wizard – ZEN slidescan 2012. Software umožňoval automatické zaostření, ale vzhledem k různé tloušťce skel to nebylo příliš možné. Bylo problematické kvalitně zaostřit, proto jsem musela zvolit ruční zaostřování, které software rovněž umožňoval. Obraz bylo možno také ořezat, aby nebyl příliš velký. Poté, co byl obraz histologického preparátu správně zaostřen, bylo provedeno skenování. Do výsledného obrazu se poté vkládalo měřítko.

Níže jsou fotografie s postupem skenování.



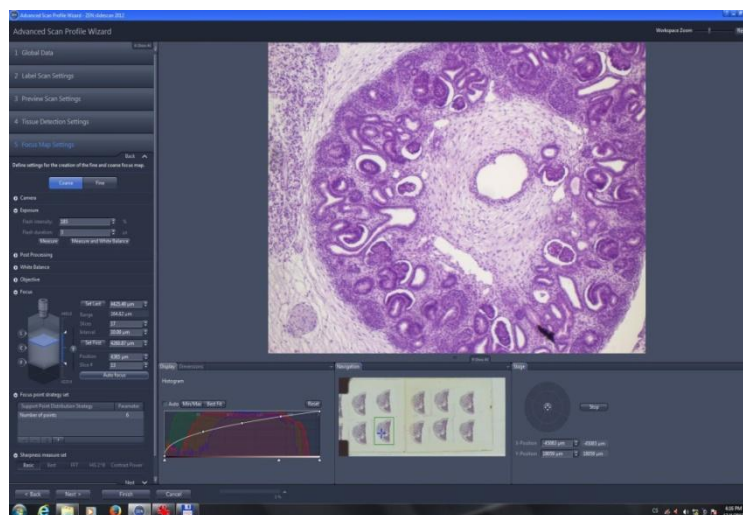
**Obrázek 4. Skenování histologických sklíčků****Obrázek 5. Automatické ořezání**

## Obrázek 6. Manuální ořezání a výběr preparátu



Jak ze snímku patrné, tak skener snímal celé vložené sklíčko, proto bylo nutné vybrat ručně vhodný snímek a vyříznout ho.

## Obrázek 7. Zaostření



Poté, co byla u vybraných histologických embryologických vzorků provedena fotodokumentace, bylo nutné popsat a prozkoumat fotografie, tím, že u nich bylo určeno stáří a velikost pomocí Carnegie stádií a provést

komparaci vývoje mesonefros se stávající literaturou (komparace s histologickou a embryologickou literaturou byla prováděna již během mikroskopického pozorování, neboť byla nutná znalost toho, kdy končí a kdy přibližně začíná mesonephros). To vše bude dále specifikováno v následující kapitole.

## **7. 7 Periodizace stáří embryologických zárodků**

### **7. 7.1 Historie**

Koncem 19. století se Wilhelm His jako první pokusil vytvořit komparativní popis lidských embryí (Wellner 2013).

Brzy poté (roku 1914) vytvořil Franklin P. Mall první formální systém klasifikace stádií lidských zárodků. Stal se mimo jiné zakladatelem *Department of Embryology of the Carnegie Institution of Washington*. Vytvořil tak základ pro současnou podobu Carnegie systému vývojových stádií, jenž je využíván pro popis vývojového stupně embryí. K dispozici máme tedy 23 Carnegie stádií, jež představují vývojové stupně embryí (Wellner 2013).

Nástupcem F. P. Malla se stal George L. Streeter, který pokračoval na práci na embryologických stádiích. Streeterovi se nelíbilo užívání pojmu „stage“ (příliš velká asociace k věku embryí). Místo toho používal pojem „horizon“, který je kombinací úrovně věku a organizačních struktur (Streeter 1951).

Systém prodělal další změny. V 70. letech minulého století se Ronan O'Rahilly navrátil k používání termínu „stage“ namísto „horizon“. Carnegie stádia byla doplněna

v roce 1975 fotografiemi, které pořídil Raymond F. Gasser (Wellner 2013).

Carnegie stádia byla doplněna v roce 1975 fotografiemi, které pořídil Raymond F. Gasser. V současné době jsou vývojová stádia tak, jak jsou uvedena v monografii z roku 1987, ponechána relativně nezměněna (O'Rahilly a Müller 1987).

### 7. 7. 2 Carnegie stage

Pro periodizaci embryonálního období (do 56. dne) se pracuje s Carnegie stádii (anglicky Carnegie stage).

### Obrázek 8. Carnegie stádia.



Zdroj [embryo.soad.umich.edu](http://embryo.soad.umich.edu)

Carnegie stádia jsou rozdělena do 23 stádií (Butler a Juurlink 1987). Je zde obsažena informace o přibližné velikosti v mm a přibližném dni stáří zárodku. V každém stádiu jsou uvedeny změny, ke kterým dochází během vývoje.

Je třeba zdůraznit, že při určování, do jakého stádia embrya zařadit, panuje vždy jistá neurčitost. Carnegie stádia jsou dána kombinací několika znaků, ne jen jedním (Larsen 1997). A vývoj je postupný a nejsou jasně a striktně určené hranice, kdy jedno stádium končí a kde další začíná. Může tedy docházet k situaci, kdy se jednotlivá stádia překrývají. Je to kombinace vnějších a vnitřních znaků a Stádia jsou definována libovolně. Systém Carnegie stádii tedy není přímo odvozován od chronologického stáří embrya a jeho velikosti.

V rámci této diplomové práce jsem Carnegie stádia použila při odhadu stáří a velikosti vzorků. Dle atlasů, se kterými bylo pracováno, bylo u embryí odhadováno či převzato:

1. Carnegie stádium
2. Velikost v mm (temenokostrční délka)
3. Stáří ve dnech

Tato metodologie s pomocí využití Carnegie stádií byla nejvíce užitečná v situaci, kdy série obsahovala jen informaci o velikosti embrya v mm. Díky tomu bylo možné určit přibližné stáří embrya na dny. U všech histologických embryologických preparátů, které jsem zkoumala, bylo určeno Carnegie stadium.

Vzhledem k tomu, jak jsou embryologické vzorky rozmanité, mohou být do stejného Carnegie stádia zařazena embrya, která jsou lehce rozdílné velikosti a stáří, ale jen v případě, že jejich vzhled je podobný.

Dle Butler a Juurlink (1987) jsem si vytvořila kratší tabulku, která obsahovala stručné informace o stupni Carnegie stádia (v tabulce označeno dále jen jako C.S.), rozměry temeno-kostrční délky v mm a dny postkoncepčního stáří.

Podrobnější informace k jednotlivým stádiím pak byly obsaženy v knihách od Butler a Juurlink (1987), O'Rahilly a Müller (1987), Larsen (1997), Hinrichsen (1990). A obsahovaly podrobné informace k jednotlivým stádiím (změny, vývoj apod.).

U Butler a Juurlink (1987) je navíc u každého vývojového stupně Carnegie stádii je popsána vnější podoba, velikost a stáří embrya, úroveň vývoje orgánových soustav a tělesných dutin. V literatuře lze dohledat i fotografie vzhledu embrya v daném stádiu (zejména od CS9-CS23)

Kratší tabulka sloužila spíše pro rychlejší orientaci při určování velikosti v temeno-kostrční délce a dnech. Je třeba upozornit, že určení je vždy orientační, přičemž některá stádia se časově či svými rozměry překrývala.

**Tabulka 1. Carnegie stádium dle Buttler a Juurlink (1987).**

<b>Carnegie stádium</b>	<b>Velikost v mm (TKD)</b>	<b>Den</b>
C. S. 1		1
C. S. 2		2-3
C. S. 3		4-5
C. S. 4		5-6
C. S. 5		7-12
C. S. 6		13-15
C. S. 7		15-17
C. S. 8		17-19
C. S. 9	1,5-2,5	20
C. S. 10	2,0-3,5	22
C. S. 11	2,0-4,5	24
C. S. 12	3,0-5,0	26-30
C. S. 13	4,0-6,0	28-32
C. S. 14	5,0-7,0	31-35
C. S. 15	7,0-9,0	35-38
C. S. 16	8,0-11,0	37-42
C. S. 17	11,0- 14,0	42-44
C. S. 18	13,0-17,0	44-48
C. S. 19	16,0-18,0	48-51
C. S. 20	18,0-20,0	51-53
C. S. 21	22,0-24,0	53-54
C. S. 22	23,0-28,0	54-56
C. S. 23	27,0-31,0	56-60

Vzhledem k tomu, že jsem pozorovala vývoj mesonefros zejména u embryí starých do konce 8. týdne, využila jsem nejvíce Carnegie stádia od stádia 11 (Butler a Juurlink 1987).

Dalším důležitým krokem byla komparace zkoumaných preparátů se stávající literaturou a obrazová analýza. To vše si představíme v následujících kapitolách.



## 8. Časové události při vývoji mesonefros

Cílem této kapitoly bylo uspořádat informace získané rešerší odborné literatury do časové souslednosti dokladující postupný vývoj a anatomické vztahy pronefros, mesonefros a metanefros, přičemž důraz byl kladem na mesonefros. Dalším cílem bylo ztotožnit časové pochody se stádii užívanými pro periodizaci embryonálního vývoje. V neposlední řadě bylo nutné uvést stručně vývoj okolních struktur pohlavního a trávicího systému, s nimiž vlastní mesonefros nejvíce přicházejí do kontaktu.

Z nejobecnějšího hlediska můžeme časovou osu vývoje urogenitálního systému rozdělit do období embryonálního (což je do 8. týdne) a fetálního (od 9. týdne).

Z makroskopického hlediska vývoj probíhá dle Cochard (2002) podle následující časové osy:

**5. týden** - Urogenitální hřebeny se tvoří z intermediálního mezodermu a zárodečné buňky migrují ze střevní stěny. Ureterální pupen vstoupil do metanephrického mezodermu.

**6. – 7. týden** - Hlavní a vedlejší kalichy rozvíjející se ledviny začnou stoupat. Začnou se tvořit nefrony a připojí se k hromadným kanálkům a fungují od 10 týdnů.

**2. měsíc** – indiferentní fáze se shodným základem u obou pohlaví.

**10. – 12. týden** - U mužů se primární pohlavní trámce přeměňují v semenné kanálky. U žen se z druhotných pohlavních trámců tvoří folikuly.

**8.-9. měsíc** Varlata sestupují tříselným kanálem do skrota.

Pro popis vývoje mesonefros v prenatálním období bylo vymezeno časové rozmezí do 8. týdne, což je konec embryonálního období. Od 9. týdne začíná období fetální. Je zajímavé, že Cochard (2002) uvádí jako začátek fetálního období 7. týden. Ve velké části odborné embryologické literatury se začátek fetálního období pohybuje od 9. týdne. Dle Malinského a Lichnovského (2006) embryonální období zahrnuje etapy od rozdělení zygoty na dvoubuněčné embryo do konce 2. měsíce (8 týdnů). V tomto poměrně krátkém časovém úseku probíhá diferenciací embryonálních kmenových buněk. Vzniknou tři základní zárodečné listy, které jsou známé jako ektoderm, entoderm a mezoderm. Z těchto zárodečných listů se dále diferencují jednotlivé tkáně a orgány. Vznikají rovněž přechodné útvary, jako jsou žaberní oblouky, ocasní výběžek, hrbol srdeční či jaterní. Dále pak vznikají rudimentální orgány, jako je allantois a žloutkový váček, které však postupem času zanikají. Na konci embryonálního období je vytvořen základ pro všechny orgány, které jsou však v různých stupních diferenciací a samotný zevní tvar embrya má v základních rysech podobu postnatálního jedince (Malinský a Lichnovský 2006).

Po embryonálním období přichází tzv. fetální období, jehož začátek představuje 9. týden (začátek 3. měsíce) až do konce samotné gravidity. Opět dochází k důležitým změnám, jež byly zahájeny v embryonálním období. Tyto změny se projevují morfologickým a funkčním dozráváním, diferenciací orgánů a tkání a maturací. Tyto procesy označujeme jako histogeneze. Je třeba zmínit, že ve fetálním období se řada orgánů chová odlišně, než je tomu v postnatálním období. To je zapříčiněno tím, že plod žije ve vodním prostředí plodové

vody a výměna látek a dýchacích plynů probíhá díky placentě. Fetus nedýchá a krev musí cirkulovat odlišným způsobem. Pro krve tvorbu jsou primární v tomto období játra a slezina. Kůže je pokryta primárním ochlupením – tzv. lanugo, které před porodem vymizí (Lichnovský a Malinský 2006).

Většina orgánů na konci fetálního období je diferencována tak, že je schopna vykonávat základní životní funkce (polykací reflex v trávicím traktu, peristaltika, sekrece žluči, resorpce v tenkém střevě a stejně je tomu tak i v jiných systémech). Po porodu pak pupečník přestane být závislý na placentě (po podvazu pupečníku), což se změnami v dýchacím systému (rozepnutí plic) a oběhovém systému (přechod na definitivní oběh) (Lichnovský a Malinský 2006).

Do sedmého týdne se pohybujeme v indiferentním stádiu. Mužské či ženské rysy nového jedince vyvíjet dříve než v sedmém týdnu (Moore a Persaud 2002).

## **8. 1 Pronefros**

### **3. týden**

Vzniká ve 3. týdnu v úseku kraniálním a cervikálním na přibližně sedm segmentů, které však nesouhlasí se segmentací somitickou. Rozsah můžeme zjistit jen přibližně, protože zatímco se zakládají segmenty cervikální, kraniální už zanikají (Slípka 2012). Sadler (2011) a Larsen (1997) o vzniku hovoří až ve 4. týdnu, kdy tyto shluky představují rudimentární vylučovací jednotky, nefrotomy.

První kanálky se utvářejí mezi 22. až 23. dnem vývoje a koncem 1. měsíce jich bývá asi 40. S růstem

a prodlužováním kanálků se zvětšuje i celkový objem prvoledviny, která v rozsahu hrudních a bederních somitů vytvoří na zadní tělní stěně po stranách dorzálního mezenteria objemný a protáhlý val (viz Wolffovo těleso) (Čech 2011).

#### **4. týdne**

Na konci 4. týdne už nejsou struktury pronefros patrné (Sadler 2011).

U člověka není pronefros funkční a jeho rudimenty zanikají už během tohoto týdne (Slípka 2012).

### **8. 2 Mesonefros**

#### **24. den**

Zde se poprvé objeví mesonefrické kanálky. Mesonefrické tubuly tvoří v kraniokaudálním pořadí celou hrudní a bederní oblast. Čím více kraniální páry ustoupí, kaudální páry tvoří, a konečná mesonephroid obsahovat asi 20 párů, omezeno na prvních tři bederní segmenty. Mesonefros obsahují funkční jednotky nephrických jednotek skládajících se z glomerulů, Bowmanových kapsulí, mesonefrických trubiček a mesonefrického vývodu (Larsen 1997).

#### **Začátek 4. týdne**

Mesonefros (prvoledvina) a *ductus mesonephricus* pocházejí z intermediárního mesodermu v úrovni od horních hrudních po horní bederní (L3) segmenty. Prvé vylučovací kanálky mesonefros se objevují na začátku 4. týdne vývoje, v období zániku pronephros (Sadler 2011).

## Konec 4. týdne

Objevují se protáhlé exkreceční orgány kaudálně od rudimentárních prvoledvin. Jsou dobře vyvinuty a slouží jako prozatimní ledviny až do doby formace permanentních ledvin (Moore a Persaud 2002).

V době degenerace pronefros se ve 4 týdnu rozpadá nefrogenní lišta v rozsahu 6. cervikálního až 3. lumbálního somitu ve velké množství segmentů, které luminizují v esovité tubuly mezonefrosu (Slípka 2012).

Mesonefrické kanálky se začnou vyvíjet v páru uvnitř podlouhlé masy intermediálního mezodermu, který je umístěný po obou stranách páteře, z horní hrudní oblasti na třetí úrovni bederní. Tyto nárůsty se nazývají mesonefros (mesonefrická lišta). Asi 40 mesonefrických tubulů se vytváří v kraniokaudálním směru (Larsen 1997).

## Polovina 2. měsíce

Mesonefros tvoří velký vejčitý orgán, který se vyklenuje do coelomové dutiny, čímž tvoří podélný mesonefrický hřeben na obou stranách od střední čáry (El - Rakhawy 1991).

Mesonefros je v polovině 2. měsíce velký vejčitý orgán po stranách střední čáry (Sadler 2011).

## 4.-7. týden

V průběhu čtvrtého až sedmého týdne vývoje rozdělí *septum urorectale* kloaku na *sinus urogenitalis* uložený vpředu a *canalis analis* ležící vzadu (Sadler 2011).

Za vzestupu ledvin se jejich ústí posouvají kraniálně, kdežto ústí *ductus mesonephricus* se k sobě přibližují a u mužského pohlaví ústí do prostatické části uretry jako *ductus ejaculatorii* (Sadler 2011). U ženského pohlaví *ductus mesonephricus* nad odstupem ureterového pupenu zaniká (Sadler 2011).

## **Polovina 2. měsíce**

Největšího rozvoje dosahuje prvoledvina uprostřed 2. měsíce, kdy je spolu s játry největším orgánem zárodku a vyklenuje celou oblast mezi somity a coelomem v mesonefrický hřeben, známá jako Wolffovo těleso (Slípka 2012).

## **5. týden**

Ve vývoji mesonefros u člověka je popisována diference mesonefros od 5. týdne v intermediárním mesodermu horní krční oblasti a postupný rozvoj v nesegmentovaném nefrogenním mesodermu až do úrovně třetího lumbálního obratle (Larsen 1997).

Tento rozvoj je však vystřídán kraniokaudálně postupující regresí mesonefros.

Kraniální oblasti mesonefros výrazně regreduje (Larsen 1997). Takže jen asi 20 párů kanálků zabírá první tři bederní úrovně.

Mesonefrické kanálky se diferencují do vylučovacích jednotek připomínajících nefron s mediálním koncem trubičky, tvořící vak ve tvaru misky, nazývané Bowmanovo

pouzdro, které obtéká kolem hloučku kapilár, které se nazývají glomeruly a tvoří ledvinná tělíska (Larsen 1997).

Časný vývoj mesonefrického vylučovacího kanálku. Jsou přítomny – glomeruly v Bowmanově pouzdru, ductus mesonephricus, vylučovací kanálky mesonefrros, gonadální lišta (EI – Rakhawy 1991).

**6. týden** - Ureterální pupen proniká metanefrickou tkání (EI - Rakhawy 1991).

#### **4. – 7. týden**

V průběhu čtvrtého až sedmého týdne vývoje rozdělí *septum urorectale* kloaku na *sinus urogenitalis* uložený vpředu a *canalis analis* ležící vzadu (Sadler 2011).

Během diferenciací kloaky jsou kaudální části *ductus mesonephricus* vtaženy do stěny močového měchýře. Uretery, které původně odstupovaly z *ductus mesonephricus*, ústí v důsledku tohoto vtažení nyní do měchýře samostatně. Za vzestupu ledvin se jejich ústí posouvají kraniálně, kdežto ústí *ductus mesonephricus* se k sobě přibližují a u mužského pohlaví ústí do prostatické části urethry jako *ductus ejaculatorii*. U ženského pohlaví *ductus mesonephricus* nad odstupem ureterového pupenu zaniká (Sadler 2011).

#### **Konec 2. měsíce**

Mediálně od něho se vyvíjí pohlavní žláza a celý val tvořený oběma těmito orgány podmiňuje řasu *plica urogenitalis*. Zatímco se kaudální kanálky stále diferencují, vykazují kraniální kanálky a glomeruly známky degradace a na konci druhého měsíce většina z nich zanikne. U

mužského pohlaví několik kaudálních kanálků a *ductus mesonephricus* persistují a podílejí se na utváření vývodných pohlavních cest, kdežto u ženského pohlaví zanikají (El-Rakhawy 1991).

Většina kanálků a glomerulů v mesonefrickém systému degenerují a mizí na konci 2. měsíce (El-Rakhawy 1991).

Ke konci 2. měsíce se mesonefros zmenšuje a zaujímá pouze oblast 1. -3. lumbálního segmentu (Čech 2011).

### **Začátek 3. měsíce**

Kanálky mesonefros jsou redukovány na kaudální úsek na úrovni 2. a 3. lumbálního segmentu, přičemž glomeruly mesonefros zanikají (Malinský a Lichnovský 2006).

## **8. 3 Metanefros**

### **5. týden**

První známky metanefros se objevují již v 5. týdnu jako divertikulum Wolffova kanálku, označovaném jako metanefrotický pupen (Slípka 2012).

### **7. týden**

V době, kdy dochází k sexuální diferenciaci gonád (na konci 7 týdne) se nejprve orientuje pouze Wolffův vývod a mesonefros. Wolffův vývod leží laterálně od mesonefros, v tak zvaném wolffovo tělísku, je zde hned pod coelomovým epitelem, který je zde zesílen (Hinrichsen 1990).



## 10. týden

Moč se začíná tvořit od desátého týdne vývoje krátce poté, co se začínají diferencovat kapiláry glomerulů (Sadler 2011).

Laterální hrot každé trubičky se spojí s Wolffovým vývodem, takže otevřená část z vylučovacích jednotek je funkční mezi 6 až 10 týdnem a produkují malé množství moči. Po 10 týdnech, přestanou fungovat a pak ustoupí. Mesonefrické kanálky ustupují u žen. Nicméně, u mužů mesonefrické kanály přetrvávají, plus několik modifikovaných mesonefrických kanálků přetrvává a tvoří důležité prvky mužského pohlavního vývodního systému (Sadler 2011).

## 12. týden

Definitivní ledviny, které se vyvinuly ze základu metanefros, jsou funkční na počátku 12. týdne (Sadler 2011).

K Müllerovu vývodu se shromažďuje okolí buněk, které vytvoří hustou, mezenchymální manžetu. U mužských plodů toto pouzdro zůstane až do 12. týdne. Zabraňuje další diferenciaci z Müllerova vývodu a přispívá nakonec (u mužského rozvoje) k regresi vývodu, zatímco muňky manžety a epitelu se mísí a splynout v okolním mezenchymu (Hinrichsen 1990).

Regrese Müllerova vývodu u mužského plodu je způsobena hormonem (anti-müllerický hormon: AMH) glykoprotein, který je tvořen nosnými buňkami (pro-Sertoliho buňky) plodu varlat (Hinrichsen 1990).

### **Konec 3. měsíce**

Ke konci třetího měsíce začíná epitel prostatické části uretry proliferovat a tvoří početné výchlípky zasahující do mesenchymu, který uretru obklápí (Sadler 2011).

## **8. 4 Vývoj mužských pohlavních vývodů a žláz**

### **6. – 7. týden**

Buňky fetálních varlat produkují maskulinizační hormony (např. testosteron) a müllerovskou inhibiční substanci (MIS). Sertoliho buňky začnou vytvářet MIS v 6.-7. týdnu (Moore a Persaud 2002).

### **8. týden**

Intersticiální buňky počnou vyrábět testosteron v týdnu osmém. Testosteron, jehož produkce je podporována hCG, stimuluje mesonefrické dukty k přeměně na mužské pohlavní vývody, zatímco MIS způsobuje zánik Müllerových vývodů prostřednictvím epitel-mezenchymální transformace (Moore a Persaud 2002).

## **8. 5 Vývoj ženských pohlavních vývodů a žláz**

U zárodků, u nichž se vyvinula ovaria, mesonefrické vývody z nedostatku testosteronu zanikají a paramesonefrické dukty se v důsledku chybění MIS dále vyvíjejí. Pohlavní přítomnosti ovarí a hormonů nezávisí. Paramesonefrické vývody jsou východiskem většiny ženského pohlavního traktu. *Tubae uterinae* se vyvíjejí z nesrostlých horních úseků Müllerových vývodů a jejich kaudální splynulé části formují uterovaginální primordium. Jak samotný termín naznačuje, dává tento základ vznik

děloze a pochvě (horní části). Endometriální stroma a myometrium se vyvinou z přilehlého splanchického mezenchymu (Moore a Persaud 2002).

Splývání obou paramesonefrických duktů k sobě též přibližuje dva peritoneální záhyby, což vytvoří jednak pravé a levé *ligamentum latum uteri*, jednak *excavatio rectouterina* a *vesicouterina* (Moore a Persaud 2002).

S vývojem mesonefros je spojena i organogeneze okolních orgánů. Proto si zde krátce popíšeme i vývoj trávicího ústrojí.

## **8. 6 Vývoj trávicího ústrojí dle Kapeller a Pospíšilová (1996)**

**6. týden:** břišní klička středního střeva se vysouvá do extraembryonálního coelomu pupečníku, začíná fyziologická umbilikální hernie

**7. týden:** rotace břišní kličky střeva o 90° okolo a. mesenterica superior proti směru hodinových ručiček.

**10. týden:** tenké střevo se vrací do břišní dutiny a dochází k další rotaci o 90°.

**11. týden:** tlusté střevo v břišní dutině, *caecum* (slepé střevo) leží v pravém horním kvadrantu, dochází k poslední rotaci o 90°, fyziologická herniace střevní kličky končí.

Fetální období: sestoupení slepého střeva do jeho normální polohy.

Rotace žaludku a formování bursa omentalis

**5. týden:** primitivní žaludek a jeho mezogastria v mediální rovině (malé dutinky, základ *bursa omentalis*)

**6. týden:** *bursa omentalis* se rozšiřuje doleva, začíná rotace žaludku doprava.

**7. týden:** dorzální mezogastrium se rozšiřuje vlevo a dolů. *Bursa omentalis* se zvětšuje. Žaludek se otočil podle dlouhé osy o 90° doprava (ve směru hodinových ručiček).

Ventrální základ pankreatu se přesouvá k dorzálnímu základu. Hlavní vývod pankreatu vznikne z jeho ventrálního základu.

Postupné stádium rozdělení kloaky urorektálním septem na *rectum* a *sinus urogenitalis*: V sedmém týdnu urorektální septum srůstá s kloakovou membránou, rozděluje ji na dorzální část – anální membránu a ventrální část – urogenitální membránu. Dolní střevo, které vybíhá z kloaky ventrálně do ocasu, degeneruje a zanikne (Kapeller a Pospíšilová 1996).

## **8. 7 vývoj v Carnegie stádiu podle O´Rahilly a Müller (1987), Butler a Juurlink (1987)**

### **Stádium 10**

V intermediálním mezoderm je patrných 10 párů somitů. Nefrogenní lišta se diferencuje z tohoto mezodermálního základu (O´Rahilly a Müller 1987)

### **Stádium 11**

Wolffův vývod se vyvíjí nejprve jako solidní struktura bez průsvitu přímo z nefrogenické lišty laterálně k somitům 8-

13. Nefrogenní tkáň se vyvine do nefrických váčků, které jsou spojeny (s prvními solidními) kanálky s Wolffovým vývodem.

Kloakální membrána má uprostřed oválnou prohlubeň. Prvotní zárodečné buňky migrují z trávicího traktu do zadního střeva (O'Rahilly a Müller 1987)

### **Stádium 12**

Počet nefrických váčků se zvyšuje progresivní diferenciací kaudálně od nefrogenní lišty. Wolffův vývod jako první končí slepě bezprostředně krátce před kloakou, ale brzy se na ni napojí a luminizuje se (O'Rahilly a Müller 1987).

Prvotní zárodečné buňky jsou přítomny ve stěně zadního střeva (O'Rahilly a Müller 1987).

Embryo má v tomto stádiu 21 až 29 párů somitů. Zvýšení objemu míchy, somitů a mesonefros podmiňuje značné změny tvaru a velikosti těla zárodka, které má nyní tvar písmene C. (Butler a Juurlink 1987).

### **Stádium 13**

Prvotní zárodečné buňky v počtu několika set až tisíc migrují ze zadního střeva do mesonefrického základu gonády (O'Rahilly a Müller 1987).

### **Stádium 14**

Mesonefros se v tomto stadiu rozvíjí v kraniokaudálním směru (O'Rahilly a Müller 1987).

Coelomové povrchové buňky mají rozmanitý diferenciační potenciál a přispívají k vývoji periardu, obalu jater, a vnější pojivové vrstvy trávicí trubice (serózy).

V případě mesonefros se coelomové buňky vchlipují v řadu podélných epitelových kanálků, které se podílejí na vzniku mesonefros (O'Rahilly a Müller 1987).

Mesonefritické kanálky od začátku vykazují regionální diferenciaci. Proximální konec se záhy napojuje na Wolffův vývod, a tato část kanálku přetrvává jako sběrný kanálek. Distální volný konec současně expanduje do podoby – mesonefrických tělísek, z nichž vznikají sekreční segmenty nefronů (O'Rahilly a Müller 1987).

Z oblasti *veca cardinalis caudalis* přicházejí k mesonefrickým kanálkům angiogenní populace buněk které směřují k základům mesonefrických tělísek (O'Rahilly a Müller 1987).

Prvotní zárodečné buňky migrují z mezenteria na gonadální lištu. Gonadální lišta je mikroskopicky patrná jako proliferace mesodermu podél mediálního povrchu mesonefros (O'Rahilly, Müller 1987).

Mesonefros jsou v tomto stadiu mikroskopicky dobře patrné, z hlediska exkrečního však patrně dosud nejsou funkční. Nejlépe vyvinuté mesonefrické váčky tvoří základy glomerulů, sekrečního segmentu a odvodného kanálku. V mesonefros dochází i k vaskulogenezi, kdy vznikají cévy de novo bez anatomické souvislosti s podpůrnými tepnami ze segmentálních větví dorsální aorty. Ureterální vychlipka je pokryta čepičkou metanefrogenního mezodermu (Butler a Juurlink 1987).

## Stádium 15

Ureterální pupen se prodlužuje a jeho špička je rozšířena jako pánevní částí močovodu. Primární urogenitální sinus je rozeznatelný.

Gonadální lišta obsahuje četné zárodečné buňky (O'Rahilly a Müller 1987).

Stádia 15 až 18 jsou primárně rozlišitelná zejména na základě vývojových změn v oblasti oka, ucha, plic a ledvin (metanefros) (Butler a Juurlink 1987).

## Stádium 16

Metanefros, které se nyní podobají ledvině, jsou stále v sakrální úrovni. Močovod se prodlužuje a v pokročilejších embryí se pánev močovodu se rozdělí na rostrální a kaudální pól. Urorektální septum je dobře zřetelné (O'Rahilly a Müller 1987).

Základ gonád jeví indukci a proliferaci coelomového epitelu a invazi podkladového mesonephrického vazivového stromatu. V těsné blízkosti jsou pozorovatelné základy paramesonefrických kanálků, které mají podobu invaginací a zahuštění coelomového epitelu v oblasti nad mesonefros (O'Rahilly a Müller 1987).

## Stádium 17

Mesonefros tvoří epitel viscerální vrstvy glomerulárního pouzdra a tudíž mohou shromažďovat moč. Ledvinná pánvička se člení na tři hlavní oddíly, objevují se kalichy. *Sinus urogenitalis* se člení na pánevní část (*vesico-urethrální*

*kanál*) a falickou část (definitivní *sinus urogenitalis*) (O'Rahilly a Müller 1987).

Paramesonephritické kanálky, které se mohou objevit v předchozím stupni, vznikají invaginací z coelomového epitelu. Genitální hrbol tvoří falus ve stádiu 17 nebo 18.

V ledvinné pánvičce jsou dobře patrné vyvinuté kalichy (Butler a Juurlink 1987).

Atrioventrikulární kanály srdečních oddílů jsou zcela odděleny, plicní a aortální kmeny jsou částečně odděleny. Slepé střevo je přítomno. Dorzální a ventrální základ slinivky splývají, ale stále mají oddělené vývodné systémy. V játrech se rozvíjejí žlučovody. Ústí z paramesonephrického vývodu je definováno (Butler a Juurlink 1987).

### **Stádium 18**

Embryo má TK 15 mm. Proliferující coelomový epitel se vchlípil a pokračuje dále kaudálně jako Müllerův vývod podél Wolfova vývodu (Hinrichsen 1990).

Od stadia 18 získává Wolffův vývod i močovou průchodnost. Společný vylučovací kanál mizí a kloakální membrána začíná perforovat (O'Rahilly a Müller 1987).

Paramesonephrické kanály jsou přítomny ve všech embryí stadiu 18. (O'Rahilly a Müller 1987).

### **Stádium 19**

V metanefros vznikají základy nefronů (Butler a Juurlink 1987).



Kloakální membrána díky tlaku moči praská ve stádiu 18 či 19, přetrvává anální membrána (O'Rahilly a Müller 1987).

V základu varlete vzniká *rete testis* a semenotvorné kanálky jsou patrné u stádia 19-23. Současně se tvoří na povrchu tunica albuginea. Obdobně se u vaječníku vyvíjí *rete ovarii* (O'Rahilly a Müller 1987).

Přítomnost pohlavních trámců varlete a základu *tunica albuginea* ve stádiu 19 umožňuje stanovení pohlavní diference u zárodku mužského pohlaví (O'Rahilly a Müller 1987).

### **Stádium 20**

Ledvinné kanálky metanefros mají tvar písmene S a mají vyvinuté lumen (O'Rahilly a Müller 1987).

Vnější povrch metanefros je laločnatě rozdělen (O'Rahilly a Müller 1987).

Varle má eliptický tvar a hladký povrch. Obsahuje krátké, rovné kanálky obklopené mezenchymálním pouzdem a *rete testis*. *Tunica albuginea* plynule podkládá coelomový epitel (O'Rahilly a Müller 1987).

Vaječník má válcovitý tvar a nerovný povrch. Na povrchu má jednovrstevný kubický epitel. Od stadia 20 lze histologicky bezpečně vaječník rozpoznat (O'Rahilly a Müller 1987).

### **Stádium 21**

Glomeruly metanefros jsou drobné velikosti (Butler a Juurlink 1987),

Základy semenotvorných kanálků mají podobu větviček se a anastomozujících trámců. (O'Rahilly a Müller 1987).

### **Stádium 22**

V metanefros se objevují první velké glomeruly (Butler a Juurlink 1987).

### **Stádium 23**

V metanefros pozorujeme velký počet glomerulů s krátkými nebo dlouhými kanálky. Průběh kanálků je zvlněný (Butler a Juurlink 1987).

Objevují se první nefrony fetálního typu - sekreční kanálky se prodlužují, získávají zvlněný průběh. Epitel v tubulech je jednovrstevný kubický nebo cylindrický. Roste podíl velkých glomerulů (O'Rahilly a Müller 1987).

Ledviny stoupají ze sakrální úrovně stádia 13-15 na bederní úroveň ve stádiích 17-23. Ve stádiu 23 jsou obvykle již na úrovni bederních obratlů L1-3.

Kanálky varlete jsou vyvinuty a jsou v kontaktu s *rete testis*, ovšem dosud bez funkčního propojení s kanálky mesonefros. Započala diferenciací intersticiálních buněk (O'Rahilly, Müller 1987).

*Rete ovarii* není spojeno s mesonefritickými kanálky, které regredují (O'Rahilly a Müller 1987).

Paramesonefrické kanálky ústí do urogenitálního sinu a spojují se navzájem ve střední rovině (O'Rahilly a Müller 1987).

**Tabulka 2. Přehledné shrnutí vývoje základů močového systému dle Sadler (2011), Vacek (1992), Larsen (1997), Hinrichsen (1990), Razek (2006), O'Rahilly a Müller (1987), Moor a Persaud (2002), Carlson (2009), El- Rakhawy (1991).**

Čas	Nefrogenní lišta	Pronefros	Mesonefros	Metanefros	Vývodný systém
3. týden	-	- vznik v krční oblasti z nefrotomů v úrovni 7. - 14. somitů	-	-	- propojením a splynutím dorzolaterálních konců tubulů se vytvoří krátký podélný kanálek, jehož kaudální konec prolifерuje směrem ke kloace, se kterou spojí jako Wolffův vývod (ductus Wolffii)
4. týden	-	- na konci 4. týdne už nejsou struktury pronefros patrné - 24. až 25. den mizí pronefros	- protáhlé exkreční orgány se objevují koncem čtvrtého týdne kaudálně od rudimentárních prvoledvin - první kanálky se utvářejí mezi 22. až 23. dnem vývoje a		- regresi podlehne také horní oddíl Wolffova vývodu, kdežto jeho kaudální s kloakou spojený úsek se naproti tomu

			koncem 1. měsíce jich bývá asi 40. (Čech)		udrží a stane se vývodem mezonefros
5. týden	-	- kanálky v regresi	<p>- kraniálně segmentované ve vylučovací jednotky, jejich kanálky ústí do d. Wolffi</p> <p>- kaudální oddíl dosud jednotný</p> <p>- mesonefros se zakládá společně s gonádou uvnitř podélné lišty, zvané plica urogenitalis, která se na přelomu 4. a 5. týdne utváří po pravé a levé straně dorzálního závěsu střeva (mezenteria). Lišta v dalších dnech mohutní a vyklenuje do célomové dutiny jako Wolffovo těleso (corpus Wolffi).</p> <p>- to se koncem 5. týdne podélnou rýhou rozdělí na ventromediální pohlavní řasu (plica genitalis) a dorzolaterální mesonefridickou řasu</p>	<p>- ureterální pupen je obklopen nefrogenním blastémem</p> <p>- první známky metanefros se objevují již v 5. týdnu jako divertikulum Wolffova kanálku, označovaném jako metanefrotický pupen.</p>	<p>- d. Wolffi ústí do kloaky a větví se v ureterální pupen</p> <p>- laterální konce kanálků proliferyjí k Wolffovu vývodu (ductus mesonephricus), s nímž se nakonec spojí</p>
2. měsíc	-	-	- mesonefros je v polovině 2. měsíce velký vejčitý orgán po	-	- v průběhu čtvrtého až sedmého týdne

			<p>stranách střední čáry.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u embryí starých 7 týdnů, asi 20 mm dlouhých, leží kraniální hranice mezonefros ve výši I. lumbálního segmentu, kaudální hranice ve výši 3. lumbálního segmentu, takže se mezonefros výrazně zmenšuje</li> <li>- laterální hrot každého rozvinutého mesonefrického kanálku se spojí Wolffovým vývodem, čímž se otevírá kanál z vylučovacích jednotek a je tak funkční mezi asi 6 až 10 týdnem a produkují malé množství moči</li> <li>- V době, kdy dochází k sexuální diferenciaci gonád (na konci 7 týdne) se nejprve orientuje pouze Wolffův vývod a mezonefros. Wolffův vývod leží laterálně od mezonefros, v tak zvaném wolffovo tělísku, je zde hned pod coelomovým epitelem, který je zde zesílen</li> </ul>		<p>vývoje rozdělí septum urorectale kloaku na sinus urogenitalis uložený vpředu a canalis analis ležící vzadu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- za vzestupu ledvin se jejich ústí posouvají kranálně, kdežto ústí ductus mesonephricus se k sobě přibližují a u mužského pohlaví ústí do prostatické části urethry jako ductus ejaculatorii</li> <li>- u ženského pohlaví ductus mesonefricus nad odstupem ureterového pupenu zaniká</li> <li>- Wolffův vývod u žen mizí a u mužů se stane chámovodem -</li> </ul>
--	--	--	--	--	---

					-paramesonefrické kanály jsou přítomny ve všech embryí stadiu 18
3. měsíc			- mesonefros degenerují ke konci prvního trimestru, avšak jejich tubuly zůstávají zachovány jako ductuli efferentes testis a ductus mesonephridici (Wolffovy vývody) u mužů dávají vznik několika dospělým derivátům	- moč je produkována od 10. týdne, od 12. týdne již významně přispívá k tvorbě amniové tekutiny - metanefros díky růstu a změně zakřivení trupu a pánve prenatalně migrují ze sakrální oblasti kraniálně do úrovně L3-L5 Ascensus ledviny je doprovázen změnou cévního zásobení	- laterální hrot každé rozvinuté mesonefrické trubičky se spojí s Wolffovým vývodem, takže otevřená část z vylučovacích jednotek je funkční mezi 6 až 10 týdnem a produkují malé množství moči - Po 10. týdnech přestávají --- mesonefrické kanálky fungovat a pak ustupují. - mesonephrické kanálky rovněž ustoupí u žen. - u mužů mezonefrické

					kanálky, plus několik modifikovaných mesonefrických kanálků přetrvá a tvoří důležité prvky mužského pohlavního vývodného systému.
--	--	--	--	--	---

## **9. Výsledky mikroskopického pozorování a fotodokumentace**

Z dostupných sérií jsem pro mikroskopické pozorování s následnou fotodokumentací vybrala následující vzorky (Tabulka 3).

V prvním sloupci je uvedena velikost embryologického vzorku v temeno-kostrční délce (dále jen TK). Ve druhém sloupci je uvedeno odhadnuté Carnegie stádium (dále jen CS). Ve třetím sloupci je uveden den, který přísluší danému CS. V posledním sloupci je uvedeno barvení, které bylo použito při histologickém laboratorním zpracování embryologických preparátů.

Vybrané vzorky (vyjma posledního preparátu) se pohybují v období do 8. týdne embryologického vývoje. Červená čára značí konec periody embryologického období a představuje začátek období fetálního. Poslední zkoumaná série se nachází v období fetálním. Tento vzorek byl zařazen do výzkumu proto, aby poukázal změny na přelomu embryonálního a fetálního období.



**Tabulka 3. Zkoumaný materiál.**

Série (TK délka)	Carnegie stádium	Den	Barvení
4,5 mm	12 - 13	26 - 28	alciánová modř, jádrová červeň
6 mm A	14	32	AZAN (vybledlé)
6 mm B	14	32	alciánová modř, jádrová červeň
6 mm frontálně	14	32	hematoxylin - eozin
6,5 mm	14	32	alciánová modř, jádrová červeň
7, 5 mm	15	35 - 38	hematoxylin - eozin
8 mm	15 - 16	34 - 36	alciánová modř, jádrová červeň
10 mm	16	37	alciánová modř, jádrová červeň
11 mm	16 - 17	39 - 41	alciánová modř, jádrová červeň
12 mm	17	41	hematoxylin - eozin
12 mm	17	41	hematoxylin - eozin
12,5 mm	17	41	hematoxylin - eozin
13 mm	17 - 18	41 - 43	hematoxylin - eozin
14 mm	18	43 - 44	hematoxylin - eozin
14 mm	18	43 - 44	hematoxylin - eozin
14 mm	18	43 - 44	hematoxylin - eozin
7. týden, 18 mm	19	45 - 46	hematoxylin - eozin
8. týden, 21 – 25 mm (odhadnuto)	20 - 21	50 - 52	hematoxylin - eozin
9. týden, 49 mm, žena (odhadnuto)			

\* Červená čára značí začátek fetálního období.

## TK 4,5 mm

Sagitální řez

Carnegie stádium 12 – 13

Den: 26 – 28

Barvení: alcianová modř, jádrová červeň



1. Srdeční komory
2. Mesonefros v úrovni spodních hrudních a bederních somitů
3. Vena cardinalis posterior
4. Mezenchym septum transversum se vznikajícími játry

Nejvýznamnější embryologický vzorek ze všech zkoumaných sérií. Podařilo se zde zachytit mesonefros jako již velmi vyvinutý orgán. Je vzácností, že je mesonefros zachyceno už u tak raného zárodka. V literatuře toto rané období mesonefros není příliš detailně zpracováno. Například Larsen (1997) tvrdí, že mesonefros v této fázi teprve vznikají a zde na snímku můžeme vidět, že už je vyvinuto ve značném rozsahu. Stejně tak je tomu u Hinrichsen (1990) či Razek (2006).

## TK 6 mm A

Sagitální řez

Carnegie stádium: 14

Den: 3

Barvení: Pravděpodobně AZAN (vybledlé barvení)



1. Vena cardinalis posterior
2. Wolffův vývod
3. Kaudální konec mesonefros
4. Mezenchym plica mesonephrica
5. Coelomová dutina



1. Mezenchym splachnopleury
2. Vena cardinalis posterior
3. Aorta
4. Pleuroperikardinální řasy
5. Myokard komor

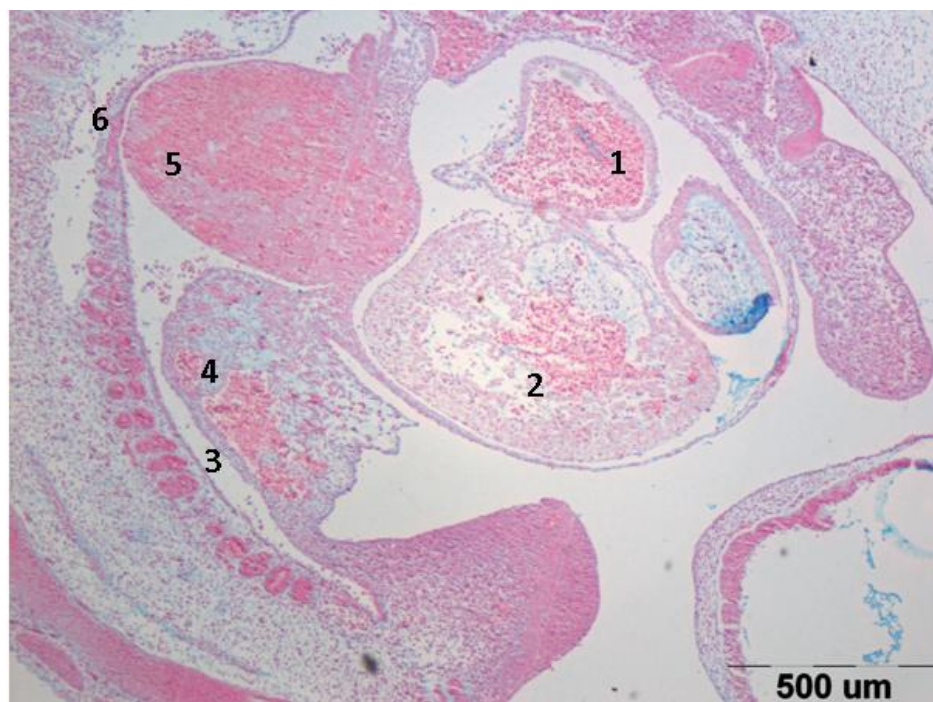
## TK 6 mm B

Sagitální řez

Carnegie stádium: 14

Den: 32

Barvení: alcianová modř,  
jádrová červeň



1. Srdeční síň (pravý oddíl)
2. Komorový oddíl srdce
3. Coelom
4. Dorzální mesenterium
5. Játra
6. Kraniální počátek mesonefros

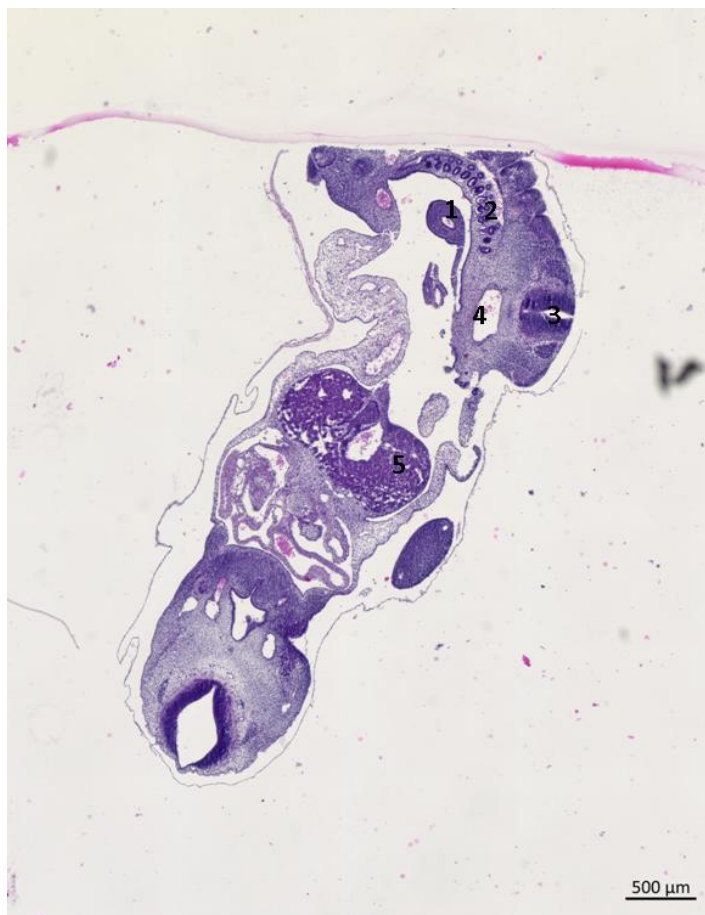
**TK 6 mm**

Frontální řez

Carnegie stádium: 14

Den: 32

Barvení: hematoxylin, eozin



1. Zadní střevo
2. Mesonefros
3. Mícha
4. Aorta
5. Játra
6. Coelomová dutina

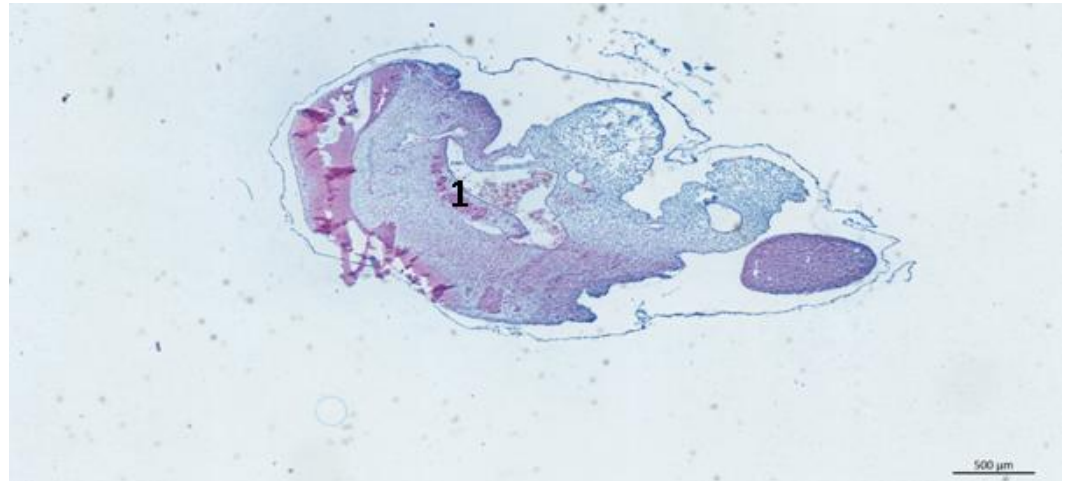
**TK 6,5 mm**

Sagitální řez

Carnegie stádium: 14

Den: 32

Barvení: alcianová modř, jádrová červeň



1. Mesonefros



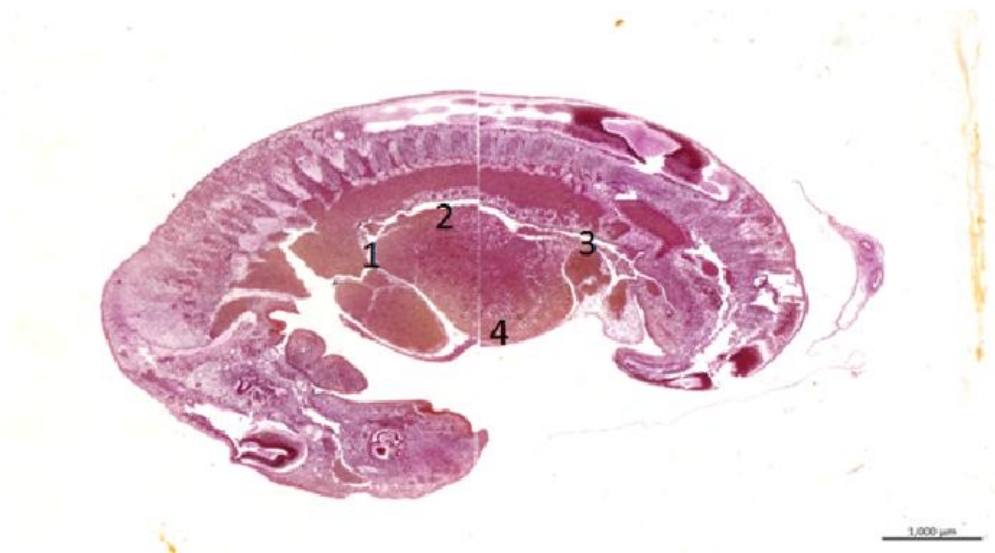
**TK 7,5 mm**

Sagitální řez

Carnegie stádium: 15

Den: 35 – 38

Barvení: hematoxylin, eozin



1. Kraniální začátek mesonefros
2. Coelomová dutina
3. Kaudální konec mesonefros
4. Základ srdce

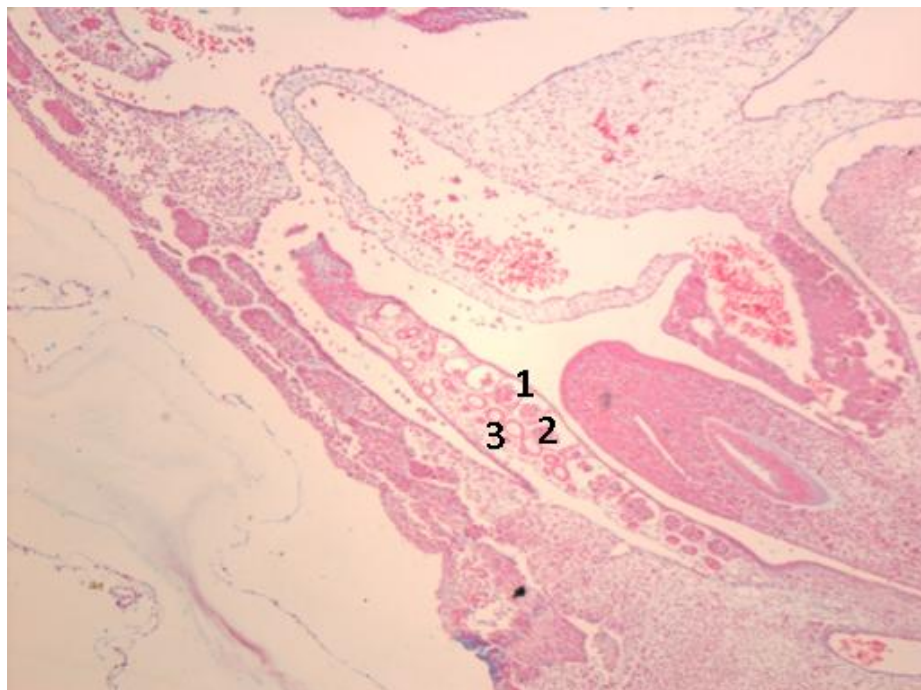
## TK 8 mm

Sagitální řez

Carnegie stádium: 15-16 (přesné zařazení nejisté, není dostatek důkazů pro zařazení do jednoho stádia)

Den: 34 – 36

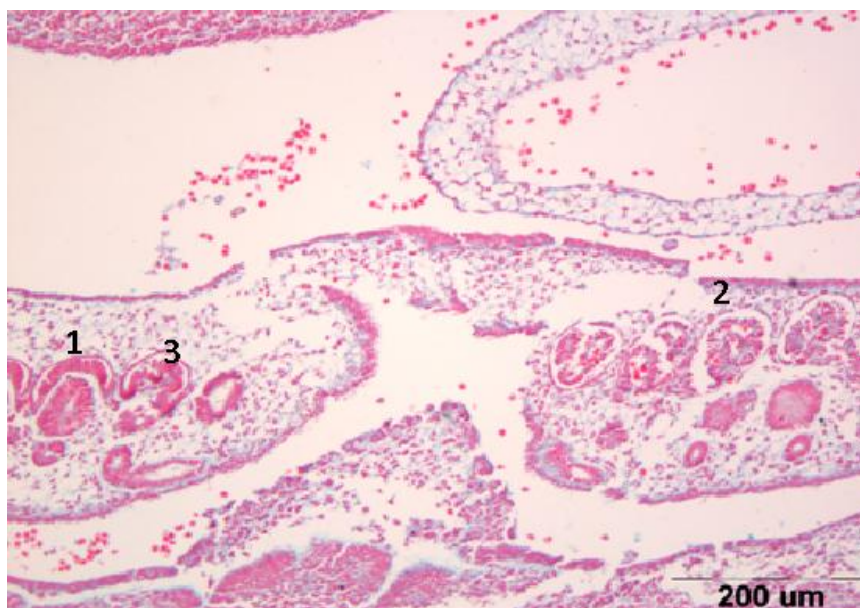
Barvení: alcianová modř, jádrová červeň



1. Mesonefrický glomerulus
2. Uvnitř se nachází klubičko cévních kapilár filtrující primitivní moč
3. Kanálky mesonefros (tubuli mesonephrici)

Primitivní moč odtéká kanálkem a je sbíraná Wolffovým vývodem, který ústí do kloaky.





1. Kaudálně vznikají glomeruly a vtlačují se do pouzdra
2. Kraniálně jsou glomeruly dobře vyvinuté
3. Kraniálně to již proběhlo a kaudálně ne

Jak je zde patrné, průběh vývoje u mesonefros není stejný ve všech jeho částech. Zatímco v jedné části stále vznikají nové glomeruly, v horní části již vyvinuté jsou.



1. Kaudální úsek střeva
2. Wolffův kanál



3. Kloaka

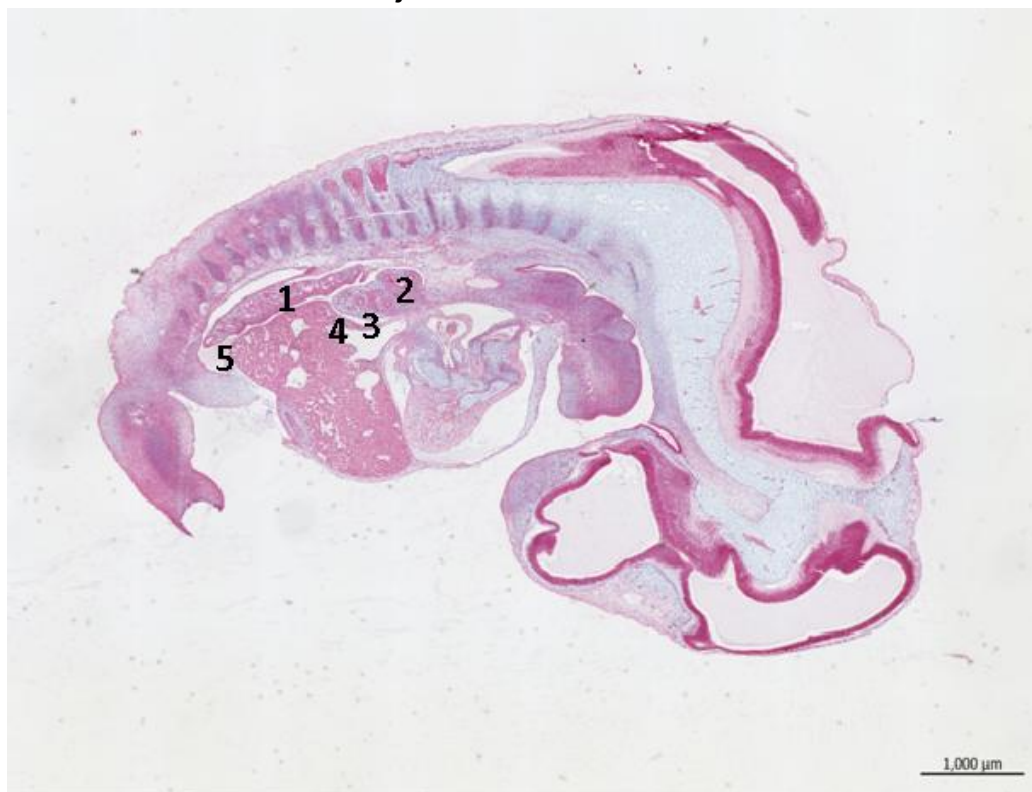
**TK 10 mm**

Sagitální řez

Carnegie stádium: 16

Den: 37

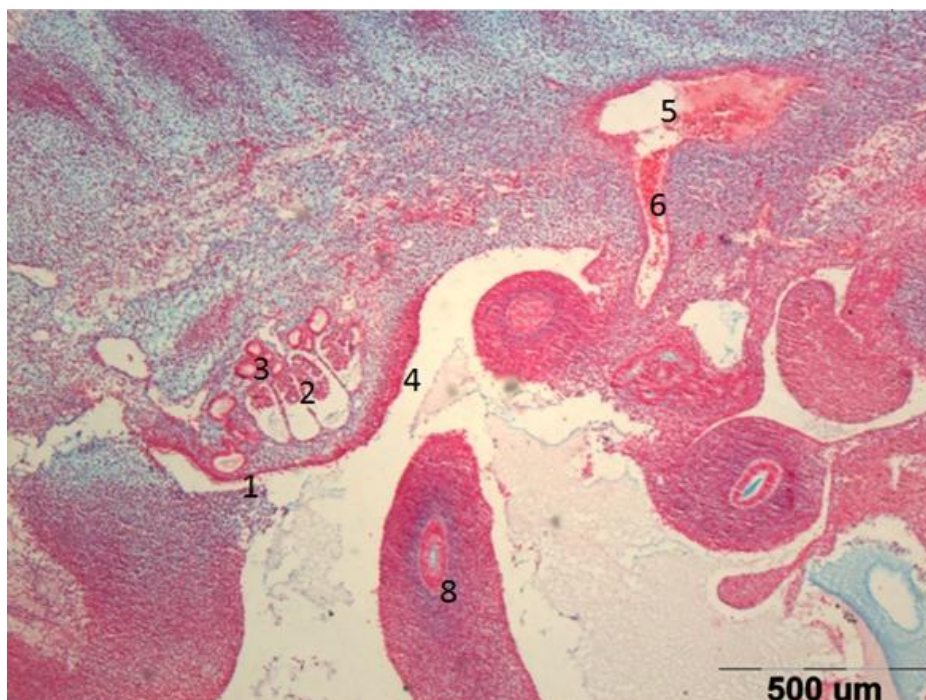
Barvení: alcianová modř, jádrová červeň



1. Mesonefros
2. Dorzální základ pankreatu
3. Duodenum
4. Ventrální základ pankreatu
5. Wolffův vývod

Na tomto snímku mesonefros kraniálně dosahují k úrovni duodena a ventrálního pankreatu.

Zde na snímku můžeme vidět, jak vypadá kaudální konec mesonefros.



1. Wolffův vývod
2. Mesonefrické glomeruly
3. Tubuli mesonephrici
4. Okraj genitální lišty – základ gonády
5. Aorta
6. Arteria mesenterica superior
8. Klička středního střeva (směřující do oblasti fyziologické umbilikální hernie)



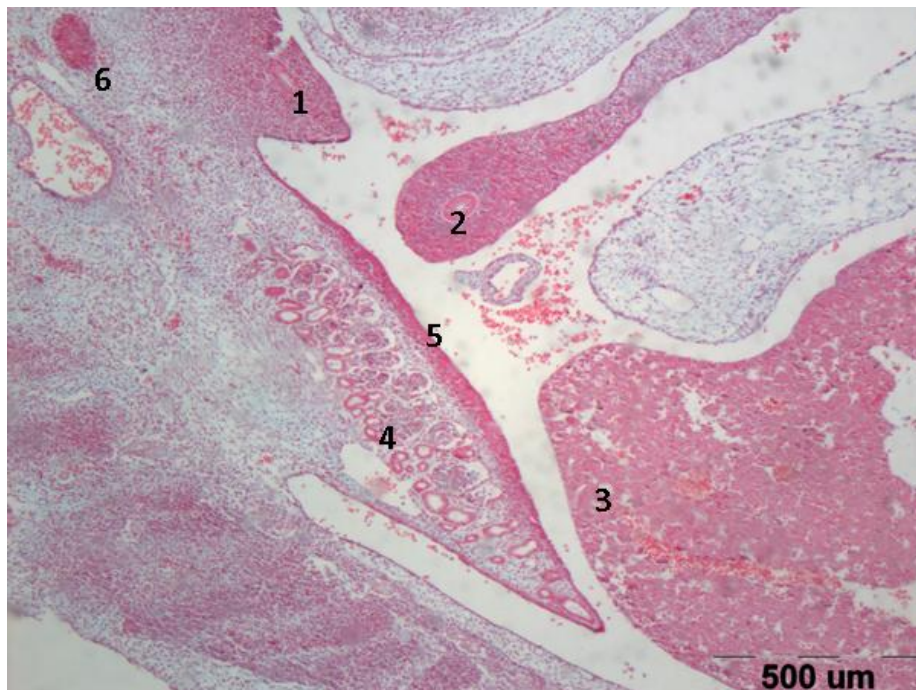
## TK 11 mm

Sagitální řez, snímek orientován kaudálním koncem směrem  
vzhůru

Carnegie stádium: 16 – 17

Den: 39 – 41

Barvení: alcianová modř, jádrová červeň



1. Alantois
2. Klička středního střeva
3. Játra
4. Mesonefros
5. Proliferace coelomového epitelu  
(genitální lišta)
6. Základ metanefros,  
Ureterální pupen (uvnitř),  
kolem je metanefrogenní blastém

**TK 11 mm**

Sagitální řez

Carnegie stádium: 16 – 17

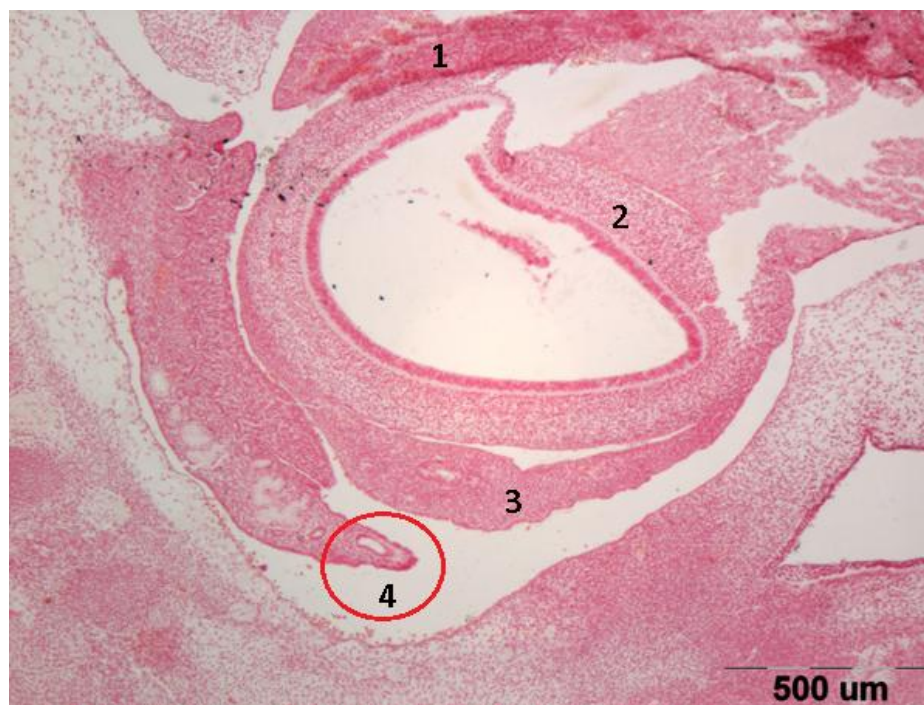
Den: 39 – 41

Barvení: hematoxylin-eozin

V kraniální části jsou dobře vyvinuté glomeruly.  
V kaudální části teprve vznikají.



1. Játra (vypadlé části, artefakty)
2. Střevo
3. Mesonefros
4. Retroperitoneální vazivo



1. Játra
2. Střevo
3. Alantois
4. Wolffův vývod

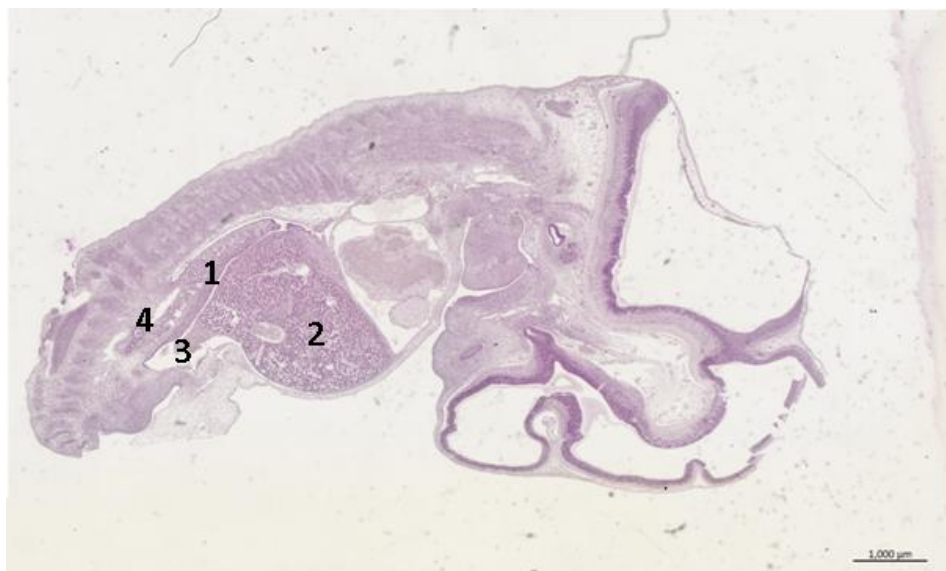
## TK 12 mm

Sagitální řez

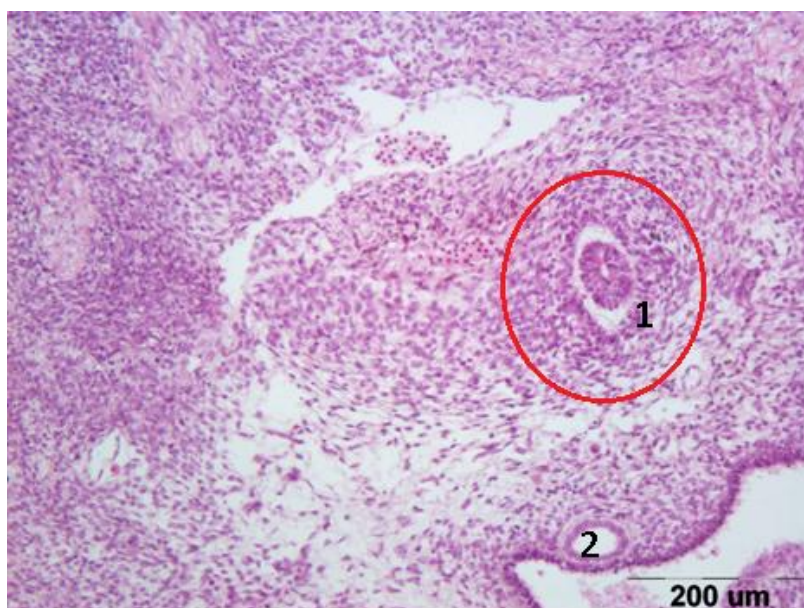
Carnegie stádium: 17

Den: 41

Barvení: hematoxylin – eozin

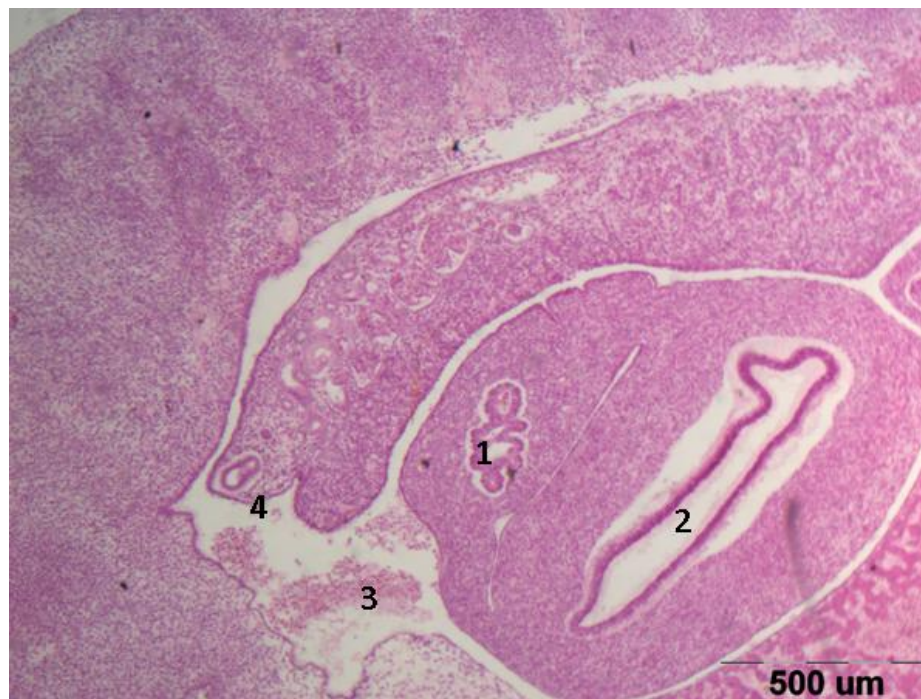


1. Mesonefros
2. Játra
3. Wolffův vývod
4. Ureterální pupen, ten je obklopen metanefrogenním blastémem



1. Základ metanefros
2. Wolffův vývod





1. Dorsální základ pankreatu
2. Střední střevo
3. Coelomová dutina
4. Wolffův vývod

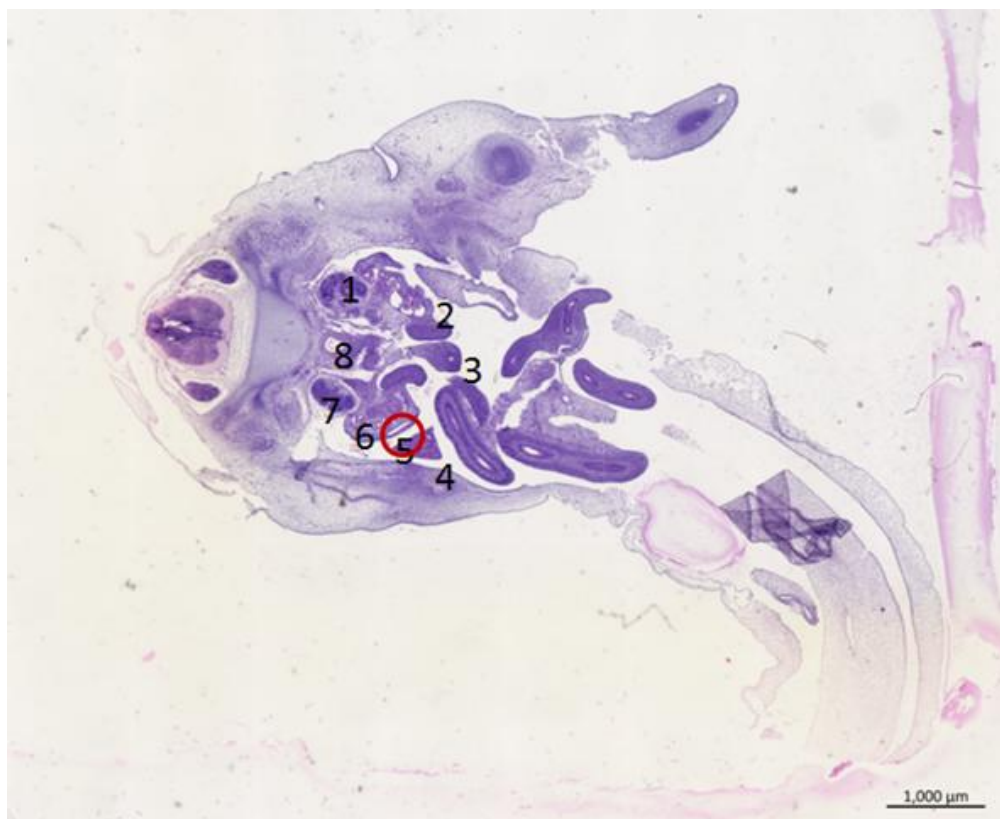
## TK 12 mm

Frontální řez

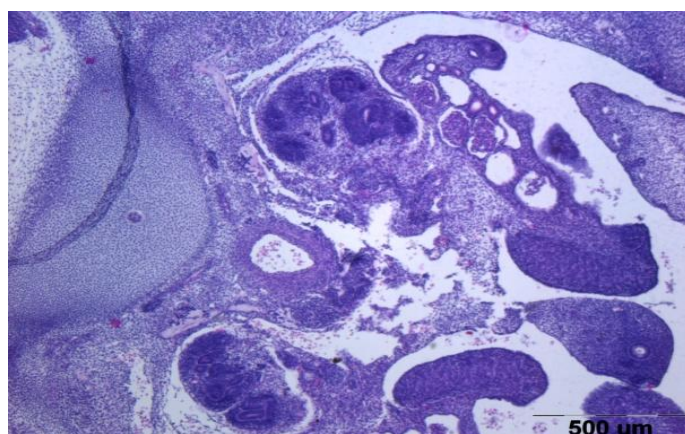
Carnegie stádium: 17

Den: 41

Barvení: hematoxylin-eozin



1. Metanefros
2. Základ gonády
3. Zadní střevo
4. Játra
5. Wolffův vývod
6. Mesonefros
7. Metanefros
8. Aorta



**TK 12,5 mm**

Sagitální řez

Carnegie stádium: 17

Den: 41

Barvení: hematoxylin-eozin



1. Wolffův vývod
2. Kaudálně v kontaktu se zadní stěnou tělní
3. Kolem dokola obklopen peritoneální dutinou
4. Mesonefros je směrem ventrálně v kontaktu s játry

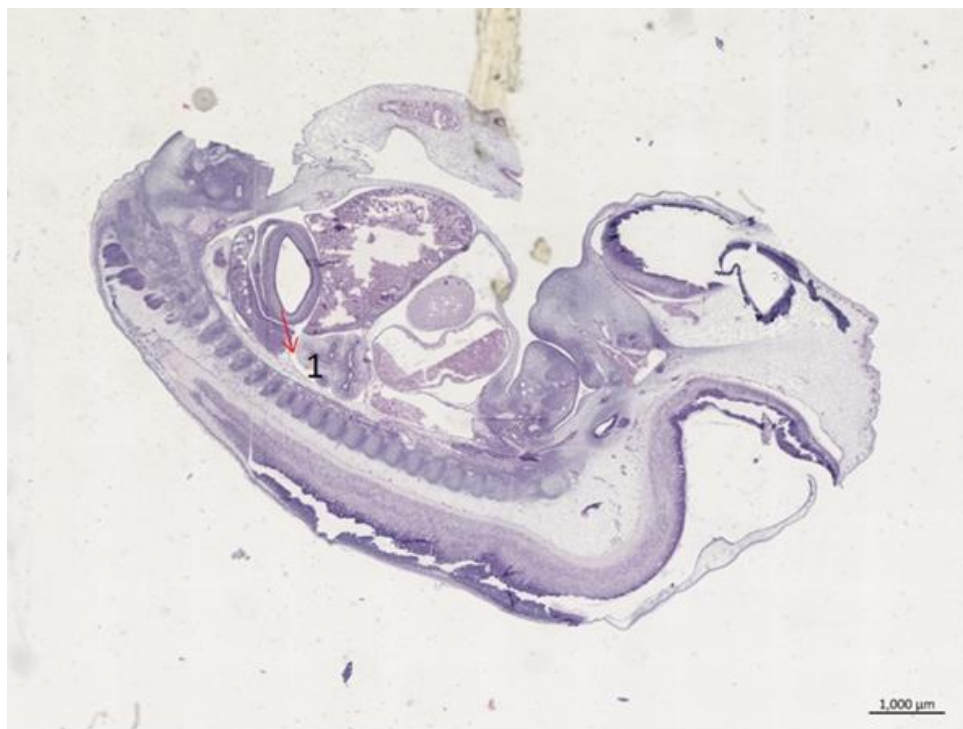
**TK 13 mm**

Sagitální řez

Carnegie stádium: 17 – 18

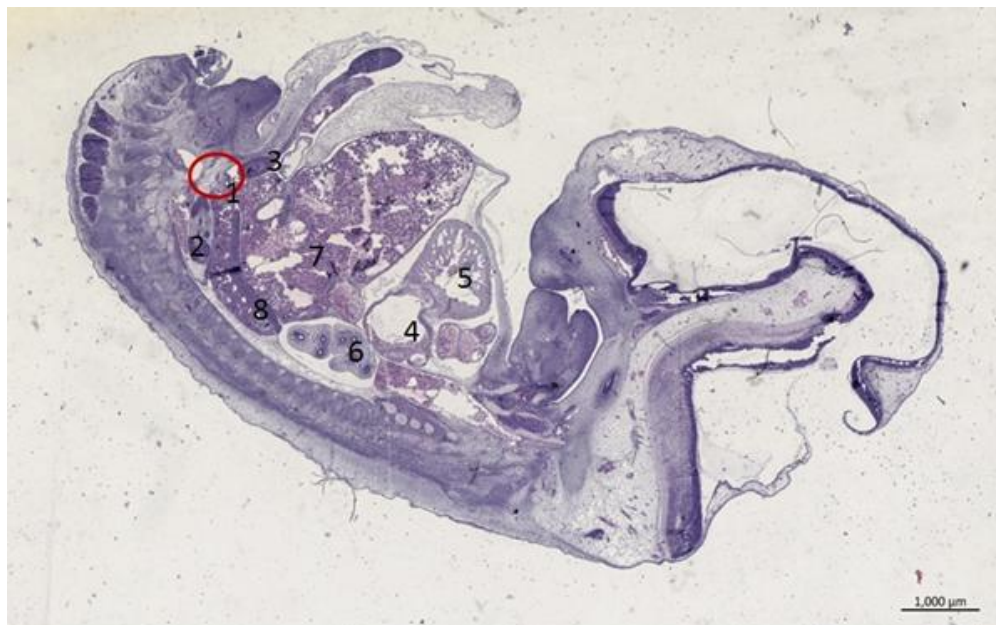
Den: 41 – 43

Barvení: hematoxylin-eozin



1. Pleuroperitoneální kanál (až sem v tomto stádiu dosahuje mesonefros) – dosud neuzavřená komunikace mezi dutinou břišní a dutinou pleurální.





1. Wolffův vývod
2. Metanefros
3. Střevo
4. Pravá síň
5. Pravá komora
6. Základ plic – průdušky
7. Játra
8. Mesonefros

## TK 14 mm

Transversální řez

Carnegie stádium: 18

Den: 43 – 44

Barvení: hematoxylin- eozin



1. Žebra
2. Základ metanefros
3. Kanálky mesonefros
4. Mesonefros
5. Wolffův vývod
6. Střevní kličky
7. Aorta
8. Chorda dorsalis
9. Tělo obratle
10. Míšní ganglia
11. Mícha

**TK 14 mm**

Transversální řez

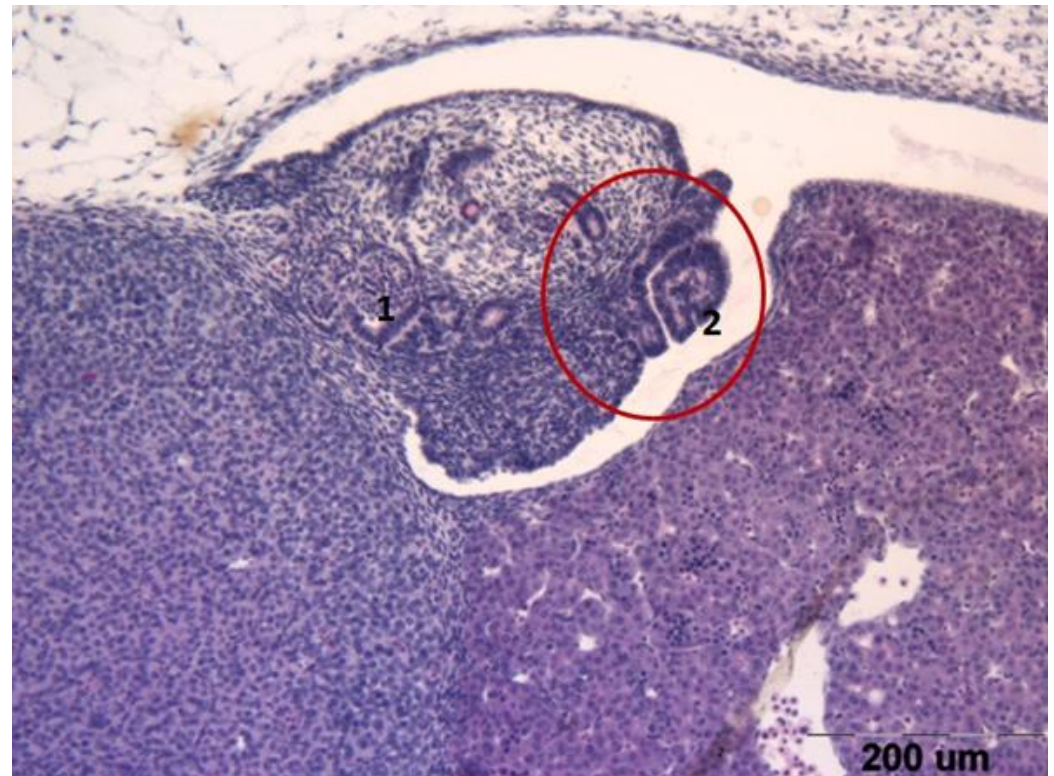
Carnegie stádium: 18

Den: 43 – 44

Barvení: hematoxylin-eozin



1. Základ paramesonefrického (Müllerova) vývodu
2. Střevo
3. Mesonefros
4. Základ gonád



1. Glomerulus mesonefros
2. Müllerův vývod (bílý prostor) vchlípující se z coelomového epitelu



**TK 14 mm**

Frontální řez

Carnegie stádium: 18

Den: 43 – 44

Barvení: hematoxylin-eozin



1. Mesonefros

2. Gonáda

**TK 18 mm**

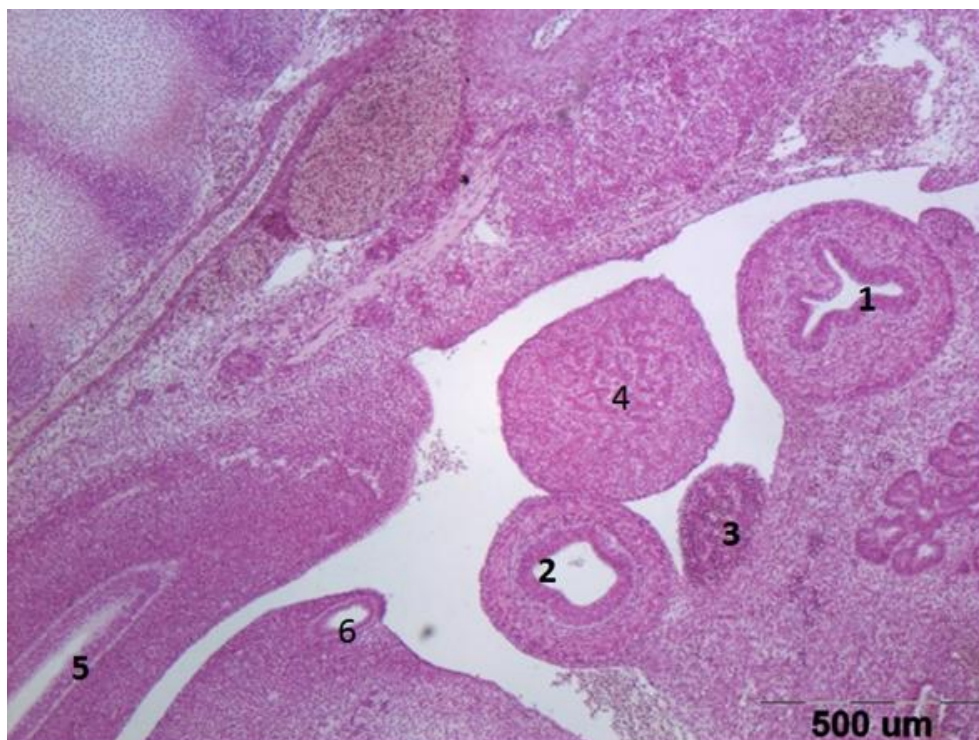
Sagitální řez

Carnegie stádium: 19

Den: 45 – 46

7. týden

Barvení: hematoxylin-eozin



1. Střední střevo
2. Střední střevo
3. Základ sleziny v dorzálním mezenteriu
4. Játra
5. Zadní střevo
6. Wolffův vývod

## TK 21 – 25 mm

Sagitální řez

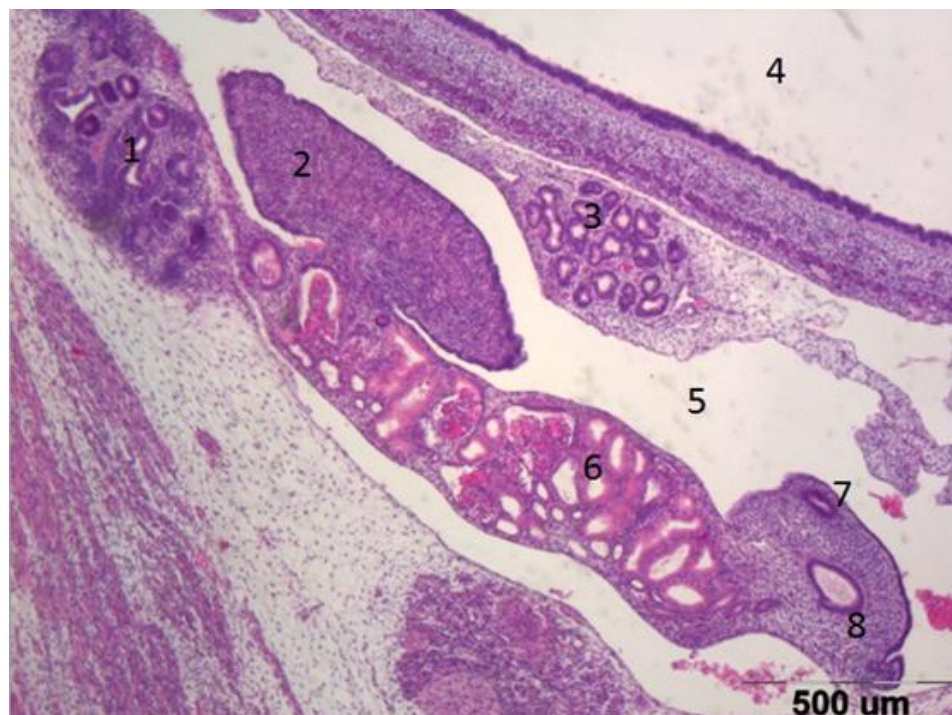
Carnegie stádium: 20 – 21

Den: 50 – 52

8. týden

TK nevedeno, odhadnuto na 21 – 25 mm

Barvení: hematoxylin-eozin



1. Metanefros
2. Základ gonády
3. Pankreas
4. Střední střevo
5. Coelomová dutina
6. Mesonefros
7. Müllerův vývo
8. Wolffův vývod

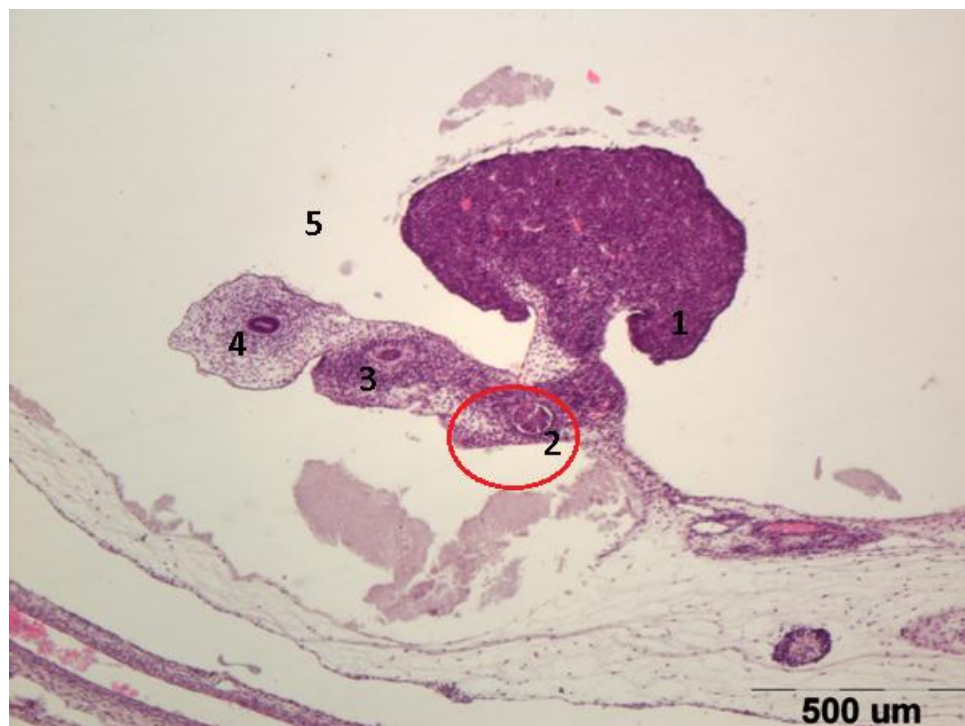
V 8. týdnu končí embryonální vývoj a začíná fetální vývoj (9. týden)!

## 9. týden, TK 49 mm

Sagitální řez

49 mm, konec 9. týdne (fetální období).

Barvení: hematoxylin-eozin.



1. Gonáda vyvíjející se ve vaječník
2. Zbytky mesonefros
3. Zbytky Wolffova vývodu
4. Müllerův vývod
5. Peritonální dutina

V dostupné literatuře byl přítomnost zbytku mesonefros popsána pouze u Hinrichsen (1990), jinde u ženského plodu chybí Larsen (1997), El-Rakhawy (1991), Razek (2006)!



Zde můžeme vidět pohled na celý řez. V označeném místě se nachází detail s gonádou, zbytky mesonefros a zbytky Wolffova vývodu.



## 10. Diskuze

Vývoj močového systému je úzce provázán se systémem pohlavním. Jak je patrné v kapitole o vývoji močového a pohlavního systému, tak oba výše zmíněné systémy vznikají z populace buněk intermediárního mesodermu, který spojuje segmentovaný paraaxiální somitický mesoderm laterálním mesodermem somatopleury a splanchopleury (Moore a Persaud 2002). Z mesoedrmální nefrogenní lišty vznikají postupně v kraniokaudálním směru tři párové vylučovací orgány, které jsou známé jako pronefros, mesonefros a metanefros (Larsen 1997).

Pronefros funguje jako předledvina a u lidských embryí funguje jen velmi krátkou dobu, což je v období 3. až 4. týdnů. Jakmile jednotlivé segmenty pronefros vzniknou, tak začnou zanikat a nemají exkreční funkci. Na konci 4. týdne už nejsou struktury pronefros patrné.

Mesonefros, které je druhým stádiem vývoje močotvorných orgánů, dosahuje většího rozvoje a přechodně tak funguje jako exkreční žláza (Vacek 1992). U lidských embryí funguje jako provizorní exkreční orgán mezi 5. až 7. týdnem vývoje (Čech 2011).

Podle literatury se mesonefros objevuje koncem čtvrtého týdne kaudálně od rudimentárních prvoledvin. Jsou dobře vyvinuty a slouží jako prozatimní ledviny až do doby formace permanentních ledvin. Mesonefros se skládá z glomerulů a mezonefrických tubulů. Tubuly se otevírají do mezonefrického ductu, který byl původně vývodem pronefros. *Ductus mesonephridicus* ústí do kloaky. Mesonefros degeneruje ke konci prvního trimestru, avšak jejich tubuly

zůstávají zachovány jako *ductuli efferentes testis* a *ductus mesonephridici* (Wolffovy vývody) u mužů dávají vznik několika dospělým derivátům.

Pronefros je definitivní ledvinou. Je funkční u plazů, ptáků a savců. Vzniká v 5. týdnu ze dvou základů. První - z *d. mesonephricus* se v blízkosti kloaky vyklenuje ureterový pupen, který se dále luminizuje v základ ureteru a v periférii se rozšiřuje na základ ledvinné pánvičky větvící se později na kalichy, kalíšky a sběrací kanálky. Z ureterového pupenu následně vzniká sběrný a odvodný systém. Druhým základ je z metanefrogenního mesodermu, což je v sakrální oblasti nefrogenní lišty obklopující ureterový pupen. V metanefrogenním blastému vznikají váčky *vesiculae renales*, z nich pak esovitě stočené kanálky metanefros, z nichž vznikají tubuly nefronu. Proximálně tvoří kanálky Bowmanovo pouzdro obklopující kapilární kličky a distálně se napojují na sběrací kanálky. Z metanefrogenního blastému tak vzniká funkční parenchym ledviny s přibližně 1. mil. nefronů (Sadler 2011) Moč je produkována od 10. týdne a od 12. týdne již významně přispívá k tvorbě amniové tekutiny.

Co se týče kloaky, tak je zprvu uzavřená kloakální membránou a ústí do ní *d. mesonephricus*. Ventrálně vybíhá v allantois. Během 4-7. týdne je kloaka rozdělena kloakálním septem.

Močový měchýř zprvu souvisí s allantois kanálkem. Ze střední a kaudální části sinus urogenitalis vzniká u ženy celá uretra a vestibulum vaginae a vaginální čep, z něž po luminizací vzniká kaudální část vaginy.

U muže proximální uretra, z níž se vychlipují tubuly žlázek budoucí prostaty.

V rámci přehledu struktur vznikajících z dočasných útvarů během vývoje urogenitálního systému vzniká např. ze sinus vaginalis u obou pohlaví močový měchýř u žen uretra a kaudální část pochvy. U mužů pak uretra, prostata. Z Wolffových vývodů a z kanálků mezonefros vzniká u obou pohlaví např. ureter, ledvinná pánvička, kalichy. Ductus Wolffii a kanálky mezonefros u žen zanikají.

V další kapitole byl popsán vývoj pohlavního systému. Jak je patrné, gonády i vnější pohlavní orgány nejprve procházejí indiferentním vývojovým stádiem, které je společné pro obě pohlaví. V tomto stádiu nelze určit pohlaví jedince. Napřed jsme si popsali indiferentní gonády. Během 5. až 6. týdne se pohlavní systém nachází v indiferentním stadiu, kdy jsou přítomny oba páry vývodů (Moore a Persaud 2002). Jak Müllerův vývod, tak Wolffův vývod. Následně byl pak popsán vývoj testis a ovaria a vývodných cest pohlavních.

Následující kapitola byla věnována vývojovým vadám a nemocem. Tato problematika je poměrně rozsáhlá a nebylo cílem této diplomové práce vytvořit podrobný popis vývojových vad močopohlavního systému. Proto byl v kapitole představen jen obecný přehled nejznámějších vývojových vad u močového a pohlavního systému. Velký problém představuje fakt, že u mnoha vad panuje nejasnost ohledně příčiny vzniku. Přesto zde byly zmíněny některé teratogeny, které mají vliv na vývoj. Co se týče studií, tak zle například zmínit Li et al. (1996) nebo Nora and Nora (1975).



Druhou polovinu práce tvoří výsledky výzkumu. Cílem této diplomové práce bylo zmapovat a doplnit na embryologických sériích dostupných ve sbírkách Ústavu histologie a embryologie LF UK v Plzni syntopii mesonefros společně s co nejpřesnějším možným určením stáří zárodků tak, aby bylo možné podrobněji popsat rozsah mesonefros a jejich vývodu ve vztahu k okolním orgánům, zejména ke gonádám, močovému a trávicímu systému. Pro popis bylo určeno časové rozmezí do 8. týdne.

Počátek a rozsah prvoledviny, tedy mesonefros, se v odborné lékařské a histologické literatuře různí. Proto jsem vytvořila rešerši, která je sepsána v kapitole Metodologie. Přehledné shrnutí vývoje základů močového systému (mesonefros) představím zde v diskuzi v Tabulce 4. Zdrojem pro přehled mesonefros z literárních údajů byl Sadler (2011), Moore a Persaud (2002), Razek (2006), El - Rakhawy (1991), O'Rahilly a Müller (1987), Hinrichsen (1990), Larsen (1997), Butler a Juurlink (1987).

**Tabulka 4. Srovnání literárních údajů a vlastních pozorování.**

Čas	Mesonefros – literární údaje	Mesonefros – vlastní pozorování
3. týden	-	-
4. týden	<p>- mesonefrické kanálky se <b>začnou</b> vyvíjet v páru uvnitř podlouhlé masy intermediálního mezodermu, který je umístěný po obou stranách páteře, z horní hrudní oblasti na třetí úrovni bederní. Tyto nárůsty se nazývají mesonefros (mesonefrická lišta).</p> <p>- asi 40 mesonefrických tubulů se vytváří v kraniokaudálním směru</p>	<p>- TK 4,5 mm, CS 12 – 13 (Den 26 – 28)</p> <p>- <b>mesonefros je zde již značně vyvinuto jako velký orgán</b></p> <p>- <b>mesonefros v úrovni spodních hrudních a bederních somitů.</b></p> <p>- je zde také mezenchym septum transversum se vznikajícími játry.</p> <p>- vena cardinalis posterior a srdeční komory přítomny</p>
5. týden	<p>- kraniálně segmentované ve vylučovací jednotky, jejich kanálky ústí do d. Wolffi</p> <p>- kaudální oddíl dosud jednotný</p> <p>- kraniální oblast mesonefros výrazně regreduje</p> <p>- jen 20 párů kanálků zabírá první tři bederní úrovně.</p> <p>- mesonefrické kanálky se diferencují do vylučovacích jednotek připomínajících nefron s mediálním koncem trubičky, tvořící vak ve tvaru misky, nazývané Bowmanovo pouzdro, které obtéká kolem hloučku kapilár, které se nazývají glomeruly a tvoří ledvinná tělíska</p>	<p>- TK 6 mm Wolffův vývod a kaudální konec mesonefros, které jsou vedle coelomové dutiny a nedaleko vena cardinalis posterior</p> <p>- TK 7,5 mm - rozsah mezonefros od jeho kaudálního konce po kraniální, který se táhne podél coelomové dutiny</p> <p>- srdce je velkým orgánem</p> <p>- TK 8 mm, CS 15-16 zřetelný mesonefrický glomerulus (uvnitř klubíčko cévních kapilár), filtrující primitivní moč.</p> <p>- kanálky mesonefros (tubuli mesonephrici).</p> <p>- primitivní moč odtéká kanálkem a je sbírána Wolffovým vývodem, který ústí do kloaky</p> <p>- průběh vývoje u mesonephros není stejný ve všech částech. Zatímco v jedné části stále vznikají nové glomeruly, v horní části již vyvinuté jsou</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- CS 16, TK 10 mm- mesonefros kraniálně dosahuje k úrovni duodena a ventrálního pankreatu</li> <li>- přítomen dorzální i ventrální základ pankreatu, kličku středního střeva (směřující do oblasti fyziologické umbilikální hernie)</li> <li>- můžeme spatřit proliferaci coelomového epitelu (genitální lišta). Genitální lišta je základem gonády</li> <li>- alantois přítomno</li> <li>- játra jsou velký orgán</li> <li>- přítomen základ metanefros - ureterální pupen (uvnitř), který je obklopen metanefrogenním blastémem.</li> <li>- v kraniální části jsou dobře vyvinuté glomeruly</li> <li>- v kaudální části teprve vznikají. Jsou zde přítomna játra, střevo, mesonefros, alantois, Wolffův vývod.</li> <li>- ureterální pupen je obklopen metanefrogenním blastémem.</li> <li>- Játra z velké části sousedí s mezonefros.</li> <li>- základ gonády, které leží vedle zadního střeva a mesonefros</li> <li>- V blízkosti jater leží mesonefros a Wolffův vývod.</li> <li>-</li> </ul>
6. týden	- ureterální pupen proniká metanefrickou tkání	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (CS 17) Wolffův vývod, který je kaudálně v kontaktu ze zadní stěnou tělní. Kolem dokola obklopen peritoneální dutinou.</li> <li>- mesonefros je směrem ventrálně v kontraktu s játry.</li> <li>- TK 13 mm - mesonefros v tomto stádiu dosahuje až k pleuroperitoneálnímu kanálu – dosud neuzavřená komunikace mezi dutinou břišní a dutinou pleurální.</li> <li>- Z většího snímku sagitálního</li> </ul>

		<p>řezu embrya o velikosti TK 13 mm můžeme vidět dominující játra, pod nimiž leží mesonefros a následně metanefros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lze spatřit základ plic – průdušky. U srdce vidíme pravou síň a pravou komoru</li> <li>- TK 14 mm -základ paramesonefrického (Müllerova)vývodu, střevo, mesonefros a základ gonád.</li> <li>- Müllerův vývod vchlipující se z coelomového epitelu.</li> </ul>
7. týden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- v době, kdy dochází k sexuální diferenciaci gonád (na konci 7. týdne) se nejprve orientuje pouze Wolffův vývod a mesonefros. Wolffův vývod leží laterálně od mesonefros, v tak zvaném wolffovo tělísku, je zde hned pod coelomovým epitelem, který je zde zesílen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wolffův vývod, který leží nedaleko zadního střeva. Dominují zde játra a střední střevo. V dorzálním mezenteriu leží základ sleziny.</li> </ul>
2. měsíc	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tvoří velký vejčitý orgán, který se vyklenuje do coelomové dutiny, čímž tvoří podélný mesonefrický hřeben na obou stranách od střední čáry</li> <li>- největšího rozvoje dosahuje uprostřed 2. měsíce, kdy je spolu s játry největším orgánem zárodku a vyklenuje celou oblast mezi somity a coelomem v mezonefrický hřeben, známá jako Wolffovo těleso</li> <li>Většina kanálků a glomerulů v mesonefrickém systému degenerují a mizí na konci 2. měsíce.</li> <li>- ke konci 2. měsíce se mezonefros zmenšuje a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (8. týden) lze spatřit základ gonády, metanefros, pankreas, střední střevo, coelomovou dutinu, mesonefros, Müllerův a Wolffův vývod</li> <li>- mesonefros je velký orgán spolu</li> <li>- přítomen Müllerův vývod a Wolffův vývod</li> <li>- mesonefros vyklenuje oblast mezi somity a coelomem</li> </ul>

	<p>zaujímá pouze oblast 1. -3. lumbálního segmentu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z kanálků mesonefros se uchovávají jen vývodní úseky, tubuli collectorii, které po krátkém klidovém období se zapojí do vývoje vývodných pohlavních cest.</li> <li>- jen několik kanálků přetrvává a bude ležet později u varlete nebo vaječníku</li> </ul>	
3. měsíc	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kanálky mesonefros jsou redukovány na kaudální úsek na úrovni 2. a 3. lumbálního segmentu</li> <li>- glomeruly mezonefros zanikají</li> <li>- u ženského pohlavní: cca od 9. týdne progresivní zánik mesonefros a jejich vývodu</li> <li>- u mužského pohlavní přetrvává kaudální část mesonefros jakožto kanálky nadvarlete a chámovod</li> </ul>	<p>(konec 9. týdne) přítomny zbytky mesonefros u <b>ženského pohlavní</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- přítomny zbytky Wolffova vývodu</li> <li>- přítomen Müllerův vývod</li> <li>- gonáda vyvíjející se ve vaječník</li> <li>- gonáda spolu s Müllerovým vývodem, zbytky Wolffova vývodu, zbytky mesonefros se vyklenují do peritoneální dutiny</li> </ul>

\* Tučně jsou vyznačeny nově popsány nálezy založené na vlastním pozorování při zpracování diplomové práce.

Periodizace embryonálního období (do 56. dne) je rozčleněna pomocí Carnegie stádia. Při určování je vždy jistá neurčitost. Carnegie stádia jsou dána kombinací několika znaků, ne jen jedním (Larsen 1997). K dispozici máme 23 Carnegie stádií (Butler a Juurlink 1987). U zkoumaných histologických preparátů bylo převzato či odhadnuto (dle embryologických atlasů)

1. Carnegie stádium
2. Velikost v mm
3. Stáří ve dnech

Výsledné mikroskopické fotografie, které byly pořízeny v Ústavu histologie a embryologie LF UK v Plzni a ve výzkumném centru NTIS, byly následně popsány.

První a nejvýznamnější embryologický vzorek ze všech zkoumaných sérií představuje embryo, TK 4,5 mm. (Jedná se o sagitální řez) Byl zařazen do Caregie stádia 12 – 13 (Den 26 – 28). Nejvýznamnější embryologický vzorek ze všech zkoumaných sérií. Podařilo se zde zachytit mesonefros jako již velmi vyvinutý orgán. Je vzácností, že je mesonephros zachyceno už u tak malého embryologického vzorku. V literatuře toto rané období mesonephros není příliš detailně zpracováno. Například Larsen (1997) tvrdí, že mesonephros v této fázi teprve vznikají a zde na snímku můžeme vidět, že už je vyvinuto ve značném rozsahu. Stejně tak je tomu u Hinrichsena (1990) či Razeka (2006).

Můžeme spatřit mesonefros v úrovni spodních hrudních a bederních somitů. Je zde také mezenchym septum transversum se vznikajícími játry. Nachází se zde také *vena cardinalis posterior* a srdeční komory.

Vzorek o velikosti TK 6 mm (sagitální řez) byl zařazen do Carnegie stádia 14 (den 32). U tohoto vzorku bylo problematické barvení. Můžeme zde spatřit např. Wolffův vývod a kaudální konec mesonefros, které jsou vedle coelomové dutiny a nedaleko *vena cardinalis posterior*.

U preparátu o velikosti TK 7,5 mm, Carnegie stádium 15 (den 35-38), můžeme vidět celý rozsah mesonefros od jeho kaudálního konce po kranální, který se táhne podél coelomové dutiny. V tomto sagitálním řezu je možné vidět také srdce, jakožto velký orgán.

Na preparát o velikosti TK 8 mm, Carnegie stádium 15-16 (den 34-36), můžeme zřetelně vidět mesonefrický glomerulus, ve kterém se nachází klubíčko cévních kapilár, filtrující primitivní moč. Dále pak kanálky mesonefros (tubuli mesonephrici). Primitivní moč odtéká kanálkem a je sbíraná Wolffovým vývodem, který ústí do kloaky. Jak je zde patrné, průběh vývoje u mesonefros není stejný ve všech jeho částech. Zatímco v jedné části stále vznikají nové glomeruly, v horní části již vyvinuté jsou.

TK 10 mm, Carnegie stádium 16 (Den 37). Na tomto snímku mesonefros kraniálně dosahují k úrovni duodena a ventrálního pankreatu. Na snímcích lze spatřit dorzální i ventrální základ pankreatu, kličku středního střeva (směřující do oblasti fyziologické umbilikální hernie) Dále pak okraj genitální lišty, což je základ gonády.

U snímku TK 11 mm, Carnegie stádium 16 – 17 (den 39-41) můžeme spatřit proliferaci coelomového epitelu (genitální lišta). Alantois a játra, která jsou velkým orgánem. A základ – metanefros Ureterální pupen (uvnitř), který je obklopen metanefrogenním blastémem.

U dalšího preparát o stejné velikosti můžeme spatřit, že v kraniální části jsou dobře vyvinuté glomeruly. V kaudální části teprve vznikají. Jsou zde přítomna játra, střevo, mesonefros, alantois, Wolffův vývod.

U sagitálního řezu TK 12 mm, Carnegie stádium 17 (den 41), můžeme vidět, jak je ureterální pupen obklopen metanefrogenním blastémem. Játra zde z velké části sousedí s mezonefros.

Frontální řez embrya TK 12 mm, Carnegie stádia 17 (den 41) ukazuje metanefros, základ gonády, které leží vedle zadního střeva. V blízkosti jater leží mesonefros a Wolffův vývod.

TK 12,5 mm, Carnegie stádium 17 (Den 41) ukazuje Wolffův vývod, který je kaudálně v kontaktu se zadní stěnou tělní. Kolem dokola obklopen peritoneální dutinou. Mesonefros je směrem ventrálně v kontraktu s játry.

Sagitální řez TK 13 mm, Carnegie stádium 17 – 18 (den 41-43) ukazuje, že mesonefros v tomto stádiu dosahuje až k pleuroperitoneálnímu kanálu – dosud neuzavřená komunikace mezi dutinou břišní a dutinou pleurální. Z většího snímku sagitálního řezu embrya o velikosti TK 13 mm můžeme vidět dominující játra, pod nimiž leží mesonefros a následně metanefros. Lze spatřit základ plic – průdušky. U srdce vidíme pravou síň a pravou komoru.

Transversální řez embrya TK 14 mm, Carnegie stádium 18 (den 43-44) nám dává pohled na základ metanefros a mezonefros spolu s kanálky. Můžeme zde spatřit i žebra.

Transversální řez TK 14 mm, Carnegie stádium 18 (den 43-44) nám poskytuje pohled na základ paramesonefrického (Müllerova) vývodu, střevo, mesonefros a základ gonád. Müllerův vývod (bílý prostor) vchlipující se z coelomového epitelu.

Na frontálním řezu TK 14 mm, Carnegie stádium 18 (den 43-44) můžeme spatřit mesonefros a poměrně velkou gonádu.



7. týden vývoje představuje embryo o velikosti TK 18 mm. Řadí se do Carnegie stádia 19 (Den 45-46). Je zde Wolffův vývod, který leží nedaleko zadního střeva. Dominují zde játra a střední střevo. V dorzálním mesenteriu leží základ sleziny.

Předposlední preparát tvoří embryo, které je staré 8. týdnů. Vzhledem k tomu, že nebyla uvedena velikost, bylo nutné ji odvodit z okolních struktur. Byla odhadnuta TK 21 – 25 mm. Dále pak Carnegie stádium 20-21 (den 50-52). Je třeba upozornit, že v 8. týdnu končí embryonální vývoj a začíná fetální vývoj (9. týden)! Lze spatřit základ gonády, metanefros, pankreas, střední střevo, coelomovou dutinu, mesonefros, Müllerův a Wolffův vývod.

Poslední zkoumaný preparát představuje začátek fetálního období. Preparát pochází z konce 9. týdne a je velký TK 49 mm. Je zde přítomna gonáda, která se vyvíjí ve vaječník. Nejdůležitějším zjištěním pak bylo, že se zde nacházely zbytky mesonefros a zbytky Wolffova vývodu. Je zde přítomen Müllerův vývod. V dostupné literatuře byl přítomnost zbytku mesonefros popsána pouze u Hinrichsen (1990), jinde u ženského plodu chybí Larsen(1997), El-Rakhawy (1991), Razek (2006)!

Jak se tedy ukázalo, k regresi mesonefros dochází v kraniokaudálním směru. Vznik a zánik mezonefros se v literatuře různí a časová osa není striktně daná a je poměrně variabilní, což ukázal první preparát z embryonálního období, TK 4,5 a preparát z 9. týdne, tedy období fetálního. Mesonefros je poměrně náročný model pro studium organogeneze a určení pohlaví.

Mezi studie, které se zabývají mesonefros, lze zmínit například studii od Sainio (1999), která poukazuje na to, že tento přechodný orgán funguje jen dočasně a jeho anatomie, poloha a osud se u savců výrazně liší. Poukazuje také na funkční podobnost mesonefros a metanefros. Mnoho molekul, které regulují vývoj metanefros, jsou také aktivní u mesonefros. Mesonefros může sloužit jako sekreční orgán u některých savců více, než u jiných. A je větším zdrojem kmenových buněk, včetně somatických buněk v mužské gonádě.

Jako další možný výzkum by bylo možné provést vyhledání technicky dokonalých sérií umožňujících 3D rekonstrukci mesonefros v průběhu embryonálního vývoje.

Mezi studie, které se zabývají 3D rekonstrukcí (u myší) mohu zmínit například *3D reconstruction of the mouse's mesonephros* (Vazquez 1998).

Možné další výzkumné otázky, které by bylo možno řešit, patří diskuze o variabilitě vývoje mesonefros a jejich vývodů a jejich vztahu k vrozeným a vývojovým vadám. Dále pak doplnit popis sérií, které jsou za vymezenou hranicí 8. týdnů. Řešení těchto otázek by však vyžadovalo dostupnost a zpracování velmi rozsáhlého materiálu od zárodků a plodů.

## 11. Závěr

Přestože je chromozomové a genetické pohlaví embrya určeno při fertilizaci druhem spermie, která vejce oplodní, nejsou mužské či ženské rysy nového jedince v mikroskopických preparátech patrné dříve než v sedmém týdnu. Časné období vývoje pohlavního systému je u všech zárodků podobné, a proto o něm hovoříme jako o indiferentním stádiu sexuálního vývoje (Moore a Persaud 2002).

Jak bylo zmíněno v předchozích kapitolách (3, 4), močový a pohlavní systém jsou úzce vývojově spjaté, oba se vyvíjejí z mezodermy a během vývoje se některé orgány, které patří k močové soustavě, se stávají součástí soustavy pohlavní. Nejvíce je tento vztah patrná na perzistenci spodních kanálků mezonefros, z nichž vzniká hlava nadvarlete a napojení vývodných kanálků varlete (Slípka 2012).

U vývoje močového systému rozeznáváme tři exkretční typy, jenž jsou známe ve fylogenezi savců. První je pronefros, druhá je mesonefros a třetí metanefros. Pronefros (předledvina) je funkční jen u larev a některých ryb a obojživelníků. U zárodku člověka se objevuje jen krátce, není funkční a zaniká, aniž by zanechával rudimentární orgány. Přesto je význam pronefros jako rekapitulačního orgánu značný, protože pronefrotický kanálek se podílí na indukci další fáze vývoje močových orgánů. Druhý typ – mesonefros (prvoledvina), funguje přechodně jako dočasný exkretční orgán. Celoživotně funguje jen u dospělých ryb a obojživelníků. Třetím typem je metanefros (definitivní ledvina). Tato definitivní ledvina je funkční u savců, ptáků a

plazů, které řadíme mezi suchozemská amniota (Slípka 2012). Tyto tři orgány se vyvíjejí v časové a kranio-kaudální posloupnosti, což znamená, že pronefros se vyvíjejí jako první a jsou nejkraniálněji a metanefros se vyvíjí jako poslední a leží nejkaudálněji (Slípka 2012).

Co se týče vývodných cest, tak *ductus Wolffii* tvoří podstatnou část mužských vývodných cest. Z kraniální části vzniká *ductus epididymidis*, která dále pokračuje jako dlouhý *ductus deferens*, na jeho kaudální části se vychlipuje *vesicula seminalis*, a jako *ductus ejaculatorius* ústí do uretry (Lichnovský a Malinský 2006).

*Ductus Mülleri* u mužského pohlaví zcela zaniká, až na dva malé rudimenty. V kraniální části je to *appendix testis* a v kaudální části *utriculus prostaticus*.

U ženských vývodných cest dává *ductus Mülleri* vznik podstatné části vývodných pohlavních cest u ženy. Jeho průběh rozdělujeme na tři úseky. V kraniální části probíhá vertikálně, laterálně od *ductus Wolffii*. Ve střední části se stáčí horizontálně a kříží Wolffův vývod. Tyto dvě části dávají vznik vejcovodu – *tuba uterina*. Třetí, kaudální část probíhá opět vertikálně, a to mediálně od Wolffova vývodu. Oboustranné Müllerovy vývody se zde spojují v jednotný kanálek – *canalis uterovaginalis*, který je základem děložního těla a kraniální části pochvy. *Ductus Wolffii* a kanálky mezonefros u žen zanikají.

U obou pohlaví se konečná část Wolffova vývodu, ze které se odděluje ureterový pupen, podílí na vývoji vývodných močových cest.

Ve čtvrté kapitole byl popsán pohlavní vývoj. Prostor byl věnován indiferentnímu vývoji gonád a dále pak vývoji varlat a vaječníku. Dále se práce zabývala vývodnými pohlavními cestami, které se rovněž napřed pohybovaly v indiferentním stádiu. Byl zde i popis vývoje uteru a vaginy. V závěru pak byl popsán vývoj zevních pohlavních orgánů spolu se sestupem varlat a vaječníku.

Jak bylo zmíněno v kapitole 5. Vrozené a vývojové vady, tkáně a orgány se rychle vyvíjejí právě v rozmezí 4.-8. týdne. Zárodek je v tomto těžkém období velmi citlivý na působení teratogenů. Negativní vlivy v tomto období můžou mít za následek těžké vrozené vady, které mnohdy bývají neslučitelné se životem. Cílem této diplomové práce nebylo zmapovat veškeré onemocnění močopohlavní soustavy, ale přiblížit, k jakým vrozeným vývojovým vadám může dojít. U močového systému to byla například anomálie počtu ledvin (ageneze), anomálie polohy ledvin, anomálie struktury parenchymu ledvin či anomálie ledvinných cév, nádorová onemocnění či vady močového měchýře (exstrofie) U pohlavního systému to byl například hermafroditismus, či vývojové vady penisu a vaječníku. Je třeba upozornit, že mnoho z těchto nemocí nemá jasně daný původ vzniku a tato problematika by potřebovala prostor v samostatné diplomové práci.

Tato práce si vytkla za cíl popsat a zdokumentovat histologické embryologické série právě z nejkritičtějšího období vývoje močového systému. Cílem práce mělo být zdokumentování vývoje mesonefros v prenatálním období člověka, porovnat se stávající literaturou a pokud možno rozšířit dosavadní pozorování.

Pozorováním a popisem 19 sérií řezů zárodky člověka ve stáří od začátku 4 týdne do konce 9. týdne zárodečného vývoje jsem doplnila dosud známý popis vývoje a prostorových anatomických vztahů mesonefros následujícím způsobem:

Dosud známý popis vývoje mesonefros (dle údajů z tabulky v diskuzi číslo 5) byl rozšířen o zdokumentování preparátu zárodku o velikosti TK 4,5. To při absekcí informací o tomto stadiu v dosavadní literatuře představuje nejvýznamnější embryologický vzorek ze všech zkoumaných sérií. Podařilo se zde zachytit mesonefros jako již velmi vyvinutý orgán. Je vzácností, že je mesonefros zachyceno už u tak malého embryologického vzorku (TK 4,5, Carnegie stádium 12-13). V literatuře toto rané období mesonefros není příliš detailně zpracováno. Většinou se hovoří o vzniku ve 4. týdnu. Například Larsen (1997) tvrdí, že mesonefros v této fázi teprve vznikají a z histologického snímku můžeme vidět, že už je vyvinuto ve značném rozsahu. Stejně tak je tomu u Hinrichsen (1990) či Razek (2006).

Jak je ze získaného pozorování patrné, průběh vývoje u mesonefros není stejný ve všech jeho částech. Zatímco v jedné části stále vznikají nové glomeruly, v horní části již vyvinuté jsou. To bylo patrné například u vzorku o velikosti TK 8 mm (Carnegie stádium 15-16). Rovněž u tohoto preparátu lze spatřit, jak je primitivní moč sbírána Wolffovým vývodem a stéká do kloaky.

U embrya o velikosti TK10 mm bylo zachycen dorsální základ pankreatu. Na tomto snímku mesonefros kraniálně dosahují k úrovni duodena a ventrálního pankreatu.

U embrya o velikosti TK 11 mm můžeme spatřit základ metanefros s ureterálním pupenem uvnitř.

U snímku TK 12 (Carnegie stádium 12) pak můžeme spatřit, že je ureterální pupen obklopen metanefrogenním blastémem.

Následující frontální řez snímku TK 12 mm (Carnegie stádium 12) ukazuje metanefros a základ gonády.

Snímek TK 12,5 mm (Carnegie stádium 17) dává možnost spatřit Wolffův vývod, který je kaudálně v kontaktu se zadní stěnou tělní a kolem dokola obklopen peritoneální dutinou. Mesonefros je směrem ventrálně v kontaktu s játry.

U TK 13 mm (Carnegie stádium 17-18) lze vidět pleuroperitoneální kanál a jeho vztah k mesonefros, které v tomto stádiu dosahuje kraniálně až ke kanálu, který představuje dosud neuzavřenou komunikaci mezi dutinou břišní a dutinou pleurální.

Co se týče organogeneze, tak v průběhu pozorování bylo patrné, že u většiny stadií je ventrálně nejbližším základem mesonefros základ jater.

Vývoj mesonefros postupoval kraniokaudální regresí. Postup vývoje a regrese se pohyboval podle informací, které byly dostupné v literatuře (Tabulka 2).

V osmém týdnu mesonefros dosahovalo co do velikosti svého vrcholu. Osmý týden představoval rovněž konec embryonálního vývoje. Pro přechod do fetálního období byl zařazen významný preparát z konce 9. týdne, u kterého se povedl zjistit, že jsou přítomny zbytky mesonefros u

ženského pohlaví. Rovněž byly přítomny zbytky Wolffova vývodu a byla přítomna gonáda, která se vyvíjela ve vaječník. V dostupné literatuře byl přítomnost zbytku mesonefros popsána pouze u Hinrichsen (1990), jinde u ženského plodu chybí (Larsen 1997), (El- Rakhawy 1991), (Razek 2006).

Tyto nálezy byly mikrofotograficky zdokumentovány a popsány - bylo odhadnuto stáří zárodku, u některých snímků i velikost a prostorové vztahy k okolním orgánům.

Jak je z histologických snímků patrné, mesonefros (prvoledvina) je v jeho vývojové fázi (od 4. do 8. týdne) na první pohled poměrně velký orgán, který funguje provizorně jako exkretční orgán. Jeho vývoj není plynulý. V jedné části vznikají nové části a v druhé už jsou. Rovněž pak dochází podobně k regresi mesonefros. V průběhu svého vývoje je v blízkosti s řadou orgánů, jako jsou játra či pankreas, či střední střevo. Bohužel, odborná literatura je často útržkovitá a spíše, než vývoji mesonefros, jsou přístupnější detailnější informace k metanefros, což je definitivní ledvina. Výsledky výzkumu, bylo možné uskutečnit také díky kvalitním histologickým preparátům, které jsem dostala k dispozici v Ústavu histologie a embryologie LF UK v Plzni.



## 12. Literatura

Butler, H., a Juurlink, B. H. J. 1987. *An atlas for staging mammalian and Chin embryos*, II. Title, Florida, by CRC Press, Inc.

Carlson, B. M. 2009. *Human embryology and developmental biology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.

Cochard, L. R. 2002. *Netter's Atlas of Human Embryology*. MediMedia, Teterboro.

Čech, S. 2011. *Vývoj močového ústrojí* In Trávník, P., a Čech, S. 2011. *Základy obecné a speciální embryologie pro klinické embryology*. Vyd. 1. Brno: YBUX. Věda (YBUX).

Čech, S. (2011). *Základy teratologie člověka* In In Trávník, P., a Čech, S. (2011). *Základy obecné a speciální embryologie pro klinické embryology*. Vyd. 1. Brno: YBUX. Věda (YBUX).

FIPAT. 2009. *Terminologia Embryologica: International Anatomical Terminology*. Thieme; 1 Blg edition.

Hájek, Z., Kulovaný, E., Macek, M. 2002. *Základy prenatální diagnostiky*. Grada Publishing, spol. s.r.o.

Hinrichsen, K. V. 1990. *Humanembryologie: Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*. Springer-Verlag, Berlin.

Kapeller, K., a Pospíšilová, V. 1996. *Embryologický atlas*. Martin : Osveta.

Larsen, W. J. 1997. *Human Embryology*. 2nd edition. Churchill Livingstone, New York.

Moore K. L., a Persaud, T. V. N. 2002. *Zrození člověka: embryologie s klinickým zaměřením*. 1. české vyd. Praha: ISV. Lékařství. ISBN 80-85866-94-3.

Nora, A. H., Nora, J. J. A. 1975. *syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure*. Arch Environ Health. 30:17–21. [PubMed]

O'Rahilly, R., a Müller, F. 1987. *Developmental stages in human embryos*. Carnegie Institution of Washington. Printing by Meriden-Stinehour Press, Meriden, Connecticut.

Razek, V. H. A. 2006. *Atlas der Embryologie mit tabellarischer Synopsis*. Tabellenband. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. III. Title. Canada.

Rakhawy, M. T. EL. (1991). *Illustrative Embryology. Normal and abnormal Human Development*. Anatomy Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt.

Sadler, T. W. 2011. *Langmanova lékařská embryologie*. Překlad 10. vydání (editoři Grim M., Naňka O.). Praha : Grada.

Sainio, K. 1999. *Developmental Biology Programme*, Institute of Biotechnology, University of Helsinki, Finland. Int. J. Dev. Biol. 43: 435 – 439. UBC Press.

Streeter G. L. 1951. *Developmental horizons in human embryos*. Age groups XI to XXIII. Collected papers from the Contributions to embryology published by the Carnegie Institution of Washington. Carnegie institution of Washington, Washington, D. C.

Smith. B. R. 2013. *The Multi-Dimensional Human Embryo*. View Photos, Animations, and MRI Images by Selecting an Embryo Below. Dostupné z: <http://embryo.soad.umich.edu/>)

Slípka, J. 2012. *Základy embryologie*. Praha: Karolinum.

Malínský, J., Lichnovský V. 2006. *Přehled embryologie člověka v obrazech*. 3., přeprac. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.

Molčan, J. *Vrozené a vývojové vady ledvin* in: Hanuš T. (2011). *Urologie*. Vyd. 1. V Praze: Triton. Lékařské repetitorium.

Tonar Z., a Voller J. 2006. *Fotodokumentace prenatálního vývoje člověka a vybraných savců*. Příloha závěrečné zprávy grantu FRVŠ F3 325. Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty UK v Plzni, pp. 73.

Von Hassan Abdel Razek. 2006. *Atlas der Embryologie mit tabellarischer Synopsis*. Tabellenband. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. III. Title. Canada.

Vacek Z. 1992. *Embryologie pro pediatrii*. Učebnice pro lékařské fakulty. 2. dop. vyd. Praha : Univerzita Karlova : Karolinum.

Vazquez, M. D., Bouchet, P., Mallet, J. L., Foliguet, B., Gérard, H. and LeHeup, B. (1998), *3D Reconstruction of the Mouse's Mesonephros*. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 27: 283–287. doi: 10.1111/j.1439-0264.1998.tb00194.x

Wellner, K. (2013) *Carnegie Stages*. Arizona State University. School of Life Sciences. Center for Biology and Society. The Embryo Project Encyclopedia [online]. Wednesday, September 25, 2013 - 11:53 [cit. 2016-04-19]. Dostupné z: <https://embryo.asu.edu>.

Li, D. K. *Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urinary tract anomalies*. Am J Public Health. 1996 Feb;86(2):249-53.

Zákon č. 68/1957 Sb., o umělém přerušení těhotenství. In: Sběrka zákonů republiky Československé, ze dne 30. 12. 1957, částka 33 (30. 12. 1957). Dostupný také na: <http://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=68&r=1957>

*Potratovost. Historie potratovosti*. Demografické informační centrum. ISSN 1801-2914. Dostupné z [http://www.demografie.info/?cz\\_potratovosthistorie](http://www.demografie.info/?cz_potratovosthistorie)

Interview

Téma: Historie histologických preparátů na LF UK v Plzni.  
Informace poskytla As. MUDr. Jitka Pecháčková – Kočová (CSc., doc.), Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni.  
18.1.2016

### 13. Resume

Three stages can be distinguished during the development of the urinary system in human. First, pronephros appear as a rudimentary organ. Second, mesonephros achieve a more significant development and temporarily serve as an excretory organ. Third, metanephros develop as the final kidney.

All three paired organs develop within the intermediary nephrogenic mesoderm. Mesonephros differentiate from 5th week in the cervical region and gradually develop to the level of the third lumbar vertebra. This development, however, is replaced by craniocaudally advancing regression of mesonephros. In female, a progressive reduction of mesonephros occurs in 9th week. This includes also involution of the mesonephric (Wolffian) duct. In male, caudal part of the mesonephros persists as efferent ductules of testis, thus becoming part of the epididymis. The mesonephric duct persists as the ductus deferens.

During its development, mesonephros and the mesonephric duct undergoes significant changes. It is surrounded by and come in contact with a number of adjacent organs. Both size mutual positions of mesonephros and its anatomical surroundings varies greatly. A comprehensive description of these anatomical spatial relations (syntopy) of mesonephros has not yet been published.

The aim of the thesis is to describe the development of mesonephros in several embryological series of sections available in the collections of the Department of Histology

and Embryology, Faculty of Medicine in Pilsen. The staging of the embryos is to be done and the embryonic age should be estimated. Important findings and observations should be documented using microphotographs describing both mesonephros and surrounding organs.

The thesis is divided into two main parts: theoretical part and results. The first part reviews the literature for the embryonic development of the urinary and genital system. The development of genital systems covers both internal and external genital organs. Special attention is given to indifferent stages and to differentiation in male and female embryos and fetuses. Another chapter deals with congenital and developmental defects and diseases related to genitourinary system. It should be noted however, that this topic is very extensive and often does not know the exact cause of the disease.

The second part is based on own observations of mesonephros done in embryonic series. The history of the specimens under study is reviewed. The methods used in the thesis are described. The present knowledge on development of mesonephros is summarized with respect to the timepoints. This demonstrated the present gaps in the knowledge on development of mesonephros in embryological literature.

Original microscopic observations of mesonephros are presented using labelled photomicrographs. The resulting photographs relate to the period up to the eighth week. One series from the 9th week was added to illustrate the beginning of the fetal period.

## 14. Přílohy

### 14. 1 Seznam obrázků

Obrázek 1.	
Ukázka poškození řezu	69
Obrázek 2.	
Fotografování řezů pomocí světelného mikroskopu	71
Obrázek 3.	
Histologický skener ZEISS Axio Scan. Z1 v NTIS	72
Obrázek 4.	
Skenování histologických sklíček.	74
Obrázek 5.	
Automatické ořezání.	74
Obrázek 6.	
Manuální ořezání a výběr preparátu.	75
Obrázek 7.	
Zaostření.	75
Obrázek 8.	
Carnegie stádia	77

### 14. 2 Seznam tabulek

Tabulka 1.	
Carnegie stádium dle Buttler a Juurlink (1987)	80
Tabulka 2. Přehledné shrnutí vývoje základů močového systému dle Sadler (2011), Vacek (1992), Larsen (1997), Hinrichsen (1990), Razek (2006), O´Rahilly a Müller (1987), Moor a Persaud (2002), El- Rakhawy (1991).	100
Tabulka 3.	
Zkoumaný materiál	106
Tabulka 4.	
Srovnání literárních údajů a vlastních pozorování	139