
Nervová složka zralých cystických teratomů ovaria

Kohout A.

Fingerlandův ústav patologie Lékařské fakulty UK
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn

Zralé cystické teratomy ovaria obsahují ve 30–50 % případů nervovou tkáň, která může dosahovat vysokého stupně diferenciaci. Tato studie se zaměřila na výzkum nervové složky zralého cystického teratomu ovaria pomocí metod patologovi běžně dostupných, včetně impregnačních technik, imunohistochemie a elektronové mikroskopie.

Z celkem 212 zralých cystických teratomů ovaria byla nervová tkáň nalezena v 72 případech (34 %), což odpovídá literárním údajům. Na světelně mikroskopické úrovni bylo možné rozlišit 5 kategorií podle stupně diferenciaci: 0 – pouze periferní nervová tkáň, 1 – solidní gliové uzlíky, 2 – gliové cysty, 3 – gliová tkáň s hojnými roztroušenými neurony a konečně 4 – organoidně uspořádaná nervová tkáň připomínající některé struktury CNS. Kromě ložisek připomínajících šedou hmotu míchy a mozkovou kůru byla v pěti případech zastížena i diferencovaná kůra mozečku. Ve většině ložisek nervové tkáně převládaly astrocyty, které místy jevíly reaktivní změny, včetně gemistocytů a tvorby Rosenthalových vláken.

I neuronální elementy jevíly často degenerativní změny, zejména v méně diferencovaných ložiscích nervové tkáně. Tyto změny lze vysvětlit změnami lokálními poměry v teratomu a hypoxickými vlivy. Na rozdíl od některých literárních údajů byly v nervové tkáni většiny teratomů tohoto souboru zastíženy i oligodendrocyty a myelin. Ultrastrukturálně byly v nervové komponentě prokázány neurony s plně vyvinutými synapsi a dendritické trny přítomné na dendritech Purkyňových buněk mozečkové kůry.

Výsledky získané vyšetřením souboru teratomů této studie potvrdily a obohatily literární údaje o vysokém stupni diferenciaci jejich nervové složky. Diferencovaná nervová tkáň teratomu představuje jedinečnou přirozenou modelovou situaci vhodnou k výzkumu některých aspektů neurohistologie a neuropatologie, jako je synaptogeneze či myelinogeneze.

Klíčová slova: zralý cystický teratom ovaria – nervová tkáň – diferenciaci – synapse – elektronová mikroskopie

Summary

Nervous Component of Mature Cystic Ovarian Teratomas

In 30–50 percent of cases mature cystic ovarian teratomas contain a nervous tissue which can be highly differentiated. This study was focused on research of the nervous component of mature cystic ovarian teratomas with generally available methods to pathologists, including impregnation techniques, immunohistochemistry and electron microscopy.

From the total number of 212 mature cystic ovarian teratomas, the nervous tissue was found in 72 cases (34%), which corresponds to the literature data. According to its differentiation, it was possible to distinguish five categories of nervous tissue by light microscopy: 0 peripheral nervous tissue only, 1 – solid glial nodules, 2 – glial cysts, 3 – glial tissue with abundant scattered neurons and, finally, 4 – organoid nervous tissue similar to certain CNS structures. Apart from the foci similar to grey matter of the spinal cord and cerebral cortex, those of differentiated cerebellar cortex were present as well. Astrocytes mostly predominated in the nervous tissue, and they sometimes showed reactive changes including gemistocytes and formation of Rosenthal fibres. Neuronal elements also showed degenerative changes quite frequently, especially in a less differentiated nervous component. These changes might have developed due to an abnormal location of the nervous tissue or its hypoxia in the teratoma. Contrary to some literature data, oligodendrocytes and myelin were present in the nervous tissue of most of our cases. Ultrastructurally, neurons with fully developed synapses were observed in the nervous component, and dendritic spines were present on dendrites of Purkinje cells of cerebellar cortex. The results obtained from the examination of teratomas in this study confirmed and enriched the literature data concerning the high degree of differentiation of their nervous components. We suggest that the differentiated nervous tissue of teratoma represents a unique natural model suitable for research of some aspects of neurohistology and neuropathology, e.g. synaptogenesis or myelinogenesis.

Key words: mature cystic ovarian teratoma – nervous tissue – differentiation – synapsis – electron microscopy

Čes.-slov. Patol., 41, 2005, No. 1, p. 18–28

K relativně častým patologickým procesům v bioptické praxi každého oddělení patologie náleží také zralé cystické teratomy ovaria, které představují asi 20 % všech ovariaálních nádorů (27). Jejich složkou je ve 30–50 % případů i nervová tkáň (32), které však je v písemnictví věnována jen malá pozornost. Velké monografie gynekologické patologie i studie uveřejňované v odborných časopisech, jejichž tématem jsou zralé teratomy ovaria, se obvykle omezují na konstatování přítomnosti diferencované nervové tkáně v těchto nádorech, případně stručně vyjmenování elementů, které ji tvoří.

Ze studií, které se cíleně zabývají nervovou komponentou zralých cystických teratomů ovaria, vyplývá, že tato tkáň může dosahovat poměrně vysokého stupně diferenciaci a může obsahovat struktury obdobné strukturám normálního CNS (29, 30). Zvláštní okolností je přitom fakt, že diferencovaná nervová tkáň ve zralém teratomu ovaria se zjevně vyvíjí bez dostatečné aferentace. Naskytá se tedy otázka, zda zralé cystické teratomy ovaria nemohou sloužit jako snadno dostupný zdroj diferencované nervové tkáně pro výzkum některých aspektů neurohistologie a neuropatologie (3). Cílem této studie je proto sestavit z případů rutinní bioptické praxe i z archivních případů soubor, který by se stal výchozím materiálem pro studium výskytu a diferenciaci nervové tkáně v benigním teratomu ovaria, prostudovat tuto tkáň patologovi běžně dostupnými metodami a obohatit písemnictví o poznatky týkající se její struktury a stupně diferenciaci.

Materiál a metodika

V rámci rutinního bioptického provozu bylo na Fingerlandově ústavu patologie v období od 1.1.1991 do 29.2.2004 (tedy během 13 let a 2 měsíců) vyšetřeno 212 zralých cystických teratomů ovaria, pocházejících od pacientek ve věku 2–72 let (průměrný věk 33,5 let).

Z tohoto počtu pocházelo 131 případů z archivního materiálu; 81 případů jsme měli možnost sami extenzivně vyšetřit. V celkem 72 případech (34%) byla v teratomu histologicky prokázána přítomnost nervové tkáně a tyto tvoří vlastní soubor této studie.

Operační resekáty s ovariaálními teratomy byly k histologickému vyšetření zaslány fixované 10% roztokem formaldehydu. Byly dodány vcelku nebo ve formě vícečetných potrhanych částic. Vcelku dodané teratomy byly rozstříženy a po vyprázdnění obsahu dermoidní cysty bylo pátráno po Rokitanského hrbolku či jiném ztluštění stěny, které by mohlo obsahovat nervovou tkáň. Tato místa pak byla rozřezána na

paralelní lamely o tloušťce 2–4 mm, které byly označeny čísly. Každá lichá lamela byla zpracována pro histologické vyšetření, zatímco sudé lamely byly uchovány ve fixačním roztoku pro elektronmikroskopické vyšetření či pro aplikaci neurohistologických impregnačních metod. Případná tvrdá kostní nebo zubní tkáň byla z lamel opatrně odstraněna ještě před vlastním histologickým zpracováním, neboť použití odvápnovacích roztoků by mohlo nepříznivě ovlivnit případné imunohistochemické vyšetření. V případech dodaných ve formě potrhanych částic byly výše uvedeným postupem zpracovány částice, které nejspíše odpovídaly Rokitanského hrbolku.

Z lamel zpracovaných klasickou parafinovou technikou byly zhotoveny histologické řezy tloušťky 3 μ m, které byly rutinně barveny metodou hematoxylin-eozin. V 10 vybraných případech byly použity speciální barvicí metody a imunohistochemické vyšetření; výběr těchto případů se řídil histologickým nálezem v řezech barvených hematoxylinem-eozinem tak, aby byly zastoupeny různé stupně diferenciaci nervové tkáně v teratomu.

Ze speciálních barvicích metod byla použita luxolová modř k průkazu myelinových pochev a modrý trichrom podle Massona k odlišení kolagenního vaziva a nervové tkáně.

Imunohistochemicky jsme ve vybraných případech prokazovali expresi GFAP (gliálního fibrilárního acidického proteinu; Sigma-Aldrich, klon G-A-5, ředění 1:400), S-100 proteinu (DAKO, polyklonální, ředění 1:4000), synaptofysinu (DAKO, polyklonální, ředění 1:200), neurofilament (Exbio, klon NF-1, ředění 1:50), antigenu HLA-DP, DQ, DR (DAKO, klon CR3/43, ředění 1:50) a CD31 (DAKO, klon JC70A, ředění 1:10).

V jednom případě byly části lamel obsahující nervovou tkáň připomínající mozkovou kůru impregnovány zlatosublimátem podle Cajala a ve dvou případech byla provedena impregnace rychlou Golgiho metodou s použitím 2% roztoků dvojjchromanu draselného a dusičnanu stříbrného.

V šesti případech bylo provedeno i cílené elektronmikroskopické vyšetření nervové tkáně teratomu. Z číslovaných sudých tkáňových lamel, ponechaných v běžné formolové fixaci, byly odebrány bločky o velikosti 1x1x3mm, prefixovány směsí glutaraldehydu a paraformaldehydu ve fosfátovém pufru podle Palaye, postfixovány 2% kyselinou osmičelou, odvodněny v etanolu a po převedení do acetonu zality do směsi epoxypryskyřic Epon-Durcupan. Polosilné plastové řezy tloušťky 0,5 μ m byly barveny toluidinovou modří. Kontrastování bylo provedeno jak uranylacetátem v blocích, tak znovu uranylacetátem a citrátem olova

v ultratenkých řezech. Ty byly studovány v elektronovém mikroskopu Philips EM 208.

Výsledky

A. Makroskopická a mikroskopická charakteristika zralých cystických teratomů ovaria

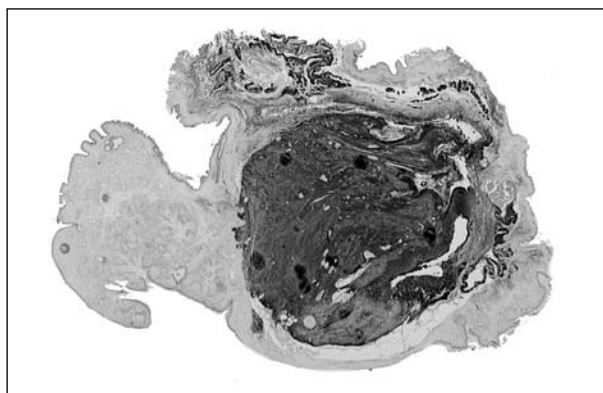
Celistvé ovariální teratomy měly vzhled tenkostěnné cysty vyplněné kašovitým materiálem s různým množstvím vlasů. Na vnitřním povrchu cysty se obvykle vyklenoval Rokitanského hrbolky průměru 10–30mm, ze kterého zpravidla vyrůstaly vlasy. Na řezu hrbolkem byla obvykle patrná tuková tkáň a různé množství solidních či cystických bělošedých okrsků, tvořených různými typy tkání. Dost často zde byla zastížena také kostní tkáň či zuby. Někdy nebyl klasický Rokitanského hrbolky vytvořen a ve stěně cysty se nacházelo jedno nebo více ložisek ztlustění, ze kterých rovněž vyrůstaly vlasy a která na řezu vykazovala obdobný makroskopický vzhled jako Rokitanského hrbolky.

Mikroskopicky byly nalezeny organoidně uspořádané tkáně, které se ve zralém cystickém teratomu běžně vyskytují. Ve všech případech byla přítomna kůže s kožními adnexy, která tvořila výstelku cysty, tuková tkáň a kolagenní vazivo. Velmi často byly zastíženy bronchiální cysty vystlané respiračním epitelem, v jejichž stěně byla hladká svalovina, lalůčky séromucinózních žláz a ložiska hyalinní chrupavky. Méně často byly přítomny cysty vystlané jednovrstevným cylindrickým mucinózním epitelem střevního typu. Vzácně byla přítomna tkáň štítné žlázy. Dost často byla obrovskobuněčná granulomatózní reakce kolem úlomků vlasů.

B. Nervová tkáň zralých cystických teratomů ovaria a její diferenciac

Nervová tkáň se v pozorovaných případech zralého cystického ovariálního teratomu vyskytovala nejčastěji v oblasti Rokitanského hrbolku nebo ve stěně dermoidní cysty. Někdy byla poměrně dobře ohraničená, jindy měla charakter nepravidelných anastomozujících pruhů promísených s kolagenním vazivem. K odlišení nervové tkáně od vaziva přispělo barvení modrým trichromem a imunohistochemické reakce s GFAP a S-100 proteinem (obr. 1).

Podle stupně diferenciac bylo možno rozlišit pět diferenciacních kategorií nervové tkáně, označených 0–4. Toto rozdělení zčásti vychází z morfoloických kategorií neurální tkáně ve zralých teratomech ovaria popsaných Bolodeoku



Obr. 1. Pozitivita imunohistochemické reakce proti S-100 proteinu v oblasti centrální a periferní nervové tkáně. Histotopogram

et al. (3). Rozdělení teratomů našeho souboru podle jednotlivých diferenciacních kategorií je uvedeno v tabulce 1. Současná přítomnost různých diferenciacních kategorií v rámci jednoho případu byla častá.

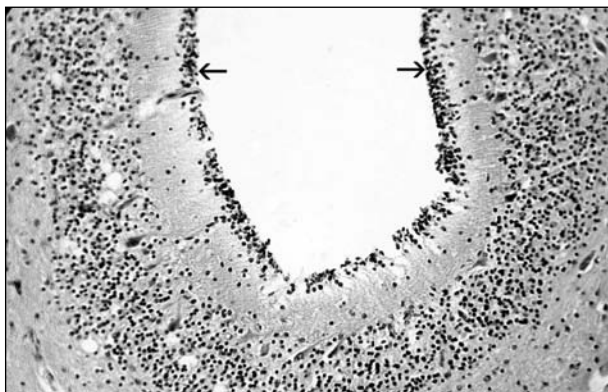
Tab. 1. Rozdělení teratomů analyzovaného souboru podle nejvyšší dosažené diferenciac nervové tkáně

Kategorie 0	3	4,2 %
Kategorie 1	20	27,8 %
Kategorie 2	18	25,0 %
Kategorie 3	17	23,6 %
Kategorie 4	14	19,4 %
Celkem	72	100,0 %

Kategorie 0 byla tvořena pouze strukturami periferního nervového systému. Byly zde přítomny periferní nervy a periferní ganglia, která se vyskytovala ve stěně teratomových cyst, či ležela ve vazivové či tukové tkáni zdánlivě bez vztahu k ostatním složkám teratomu. Kategorie 1, definovaná jako okrsky gliové tkáně tvořené převážně fibrózními astrocyty, byla ve vyšetřovaném souboru nejčastější (téměř 28 % případů). Jako kategorie 2 byly hodnoceny gliové cysty s ependymální výstelkou, která však někdy zčásti nebo úplně chyběla. Kategorii 3 tvořila solidně uspořádaná ložiska nervové tkáně obsahující kromě glie také hojně roztroušené neurony. Organizace nervové tkáně byla v těchto ložiscích chaotická, bez organoidního uspořádání, které by připomínalo nějakou konkrétní strukturu CNS.

Kategorie 4 obsahovala nejvíce diferencovanou organoidně uspořádanou nervovou tkáň připomínající normální struktury CNS, zejména šedou hmotu předních rohů míšních, mozkovou kůru (včetně naznačeného radiálního uspořádání neuronů), či kůru mozečku. Ložiska se zřetelnou cerebelární diferenciací byla přítomna v pěti

případech. Kromě plně diferencovaných ložisek mozečkové kůry byla zaznamenána ložiska hypoplastická či s určitými známkami nezralosti, reprezentovanými zevní granulózní Obersteinerovou vrstvou (obr. 2). V ložiscích připomínajících mozkovou kůru byly dosti často přítomny koncentrické psamomatózní či amorfní hrudkovité kalcifikace. Ve čtyřech případech byly zastíženy drobné cysty a tubuly, jejichž výstelka připomínala pigmentový epitel sítnice; sensorická komponenta sítnice však vytvořena nebyla.



Obr. 2. Dosud nezralá kůra mozečku se zevní granulózní (Obersteinerovou) vrstvou (šipky). Barvení HE, zvětšení 100krát

C. Podrobný mikroskopický popis jednotlivých elementů nervové tkáně v teratomech

Výskyt jednotlivých elementů nervové tkáně v analyzovaném souboru je uveden v tabulce 2.

Tab. 2. Výskyt jednotlivých elementů nervové tkáně ve zralém cystickém teratomu ovaria

Celkem	72	100,0 %
Neurony	53	73,6 %
Astrocyty	69	95,8 %
Oligodendrocyty	65	90,3 %
Mikroglie	67	93,1 %
Ependym	30	41,7 %
Plexus chorioideus	18	25,0 %
Meningy	25	34,7 %
Melanocyty v meningách	11	15,3 %
Periferní nervový systém	46	63,9 %
Pigmentový epitel sítnice	4	5,6 %

Neurony

V ložiscích nervové tkáně nižšího stupně diferenciace (kategorie 1 a 2) byly v parafinových řezech barvených hematoxylinem-eozinem patrné ojedinělé malé neurony, jejichž cytoplazma byla v důsledku regresivních změn obvykle tmavá a svrašťelá. V nervové tkáni

diferenční kategorie 3 byly kromě malých, nejspíše bipolárních neuronů zastíženy i velké multipolární neurony, z nichž některé rovněž vykazovaly regresivní změny. V nejvíce diferencované nervové tkáni kategorie 4 byly přítomny také velké multipolární neurony se zřetelnou Nisslovou substancí v cytoplasmě, které připomínaly míšní aaa-motoneurony. Mozečková kůra obsahovala plně diferencované Purkyňovy buňky a malé kulaté neurony granulózní vrstvy (obr. 2). V oblastech připomínajících kortex bylo místy patrné naznačené uspořádání neuronů do sloupců. V řezech impregnovaných podle Golgiho byly v takových oblastech zastíženy neurony charakteru pyramidových buněk s odstupujícími dendrity a často i s patrným axonálním odstupovým konusem (obr. 3). Imunohistochemicky bylo v neuropilu těchto ložisek zastíženo velké množství neuronálních výběžků, které tvořily hustou síť. V některých perikaryích bylo patrné malé množství lipofuscinu.



Obr. 3. Pyramidová buňka s odstupujícími dendrity. Impregnace rychlou Golgiho metodou, zvětšení 600krát

V polosilných plastových řezech a elektronogramech měla perikarya neuronů světlá kulatá, oválná nebo mírně indentovaná jádra s jemným chromatinem a výrazným jadérkem. Ultrastruktura cytoplazmy perikarya obvykle vykazovala poměrně málo granulózního endoplazmatického retikula a naopak byla bohatá na neurofilamenty a volné ribosomy seskupené do polyribosomů. V dendritech bylo velmi málo mikrotubulů, které někdy zcela chyběly. Axony se zřetelnými neurofilamenty vytvářely často butony "en passant" ve formě nodozit s nakupením sférických vezikul, často s příměsí větších granulózních vezikul. S výjimkou oblasti mozečku nebyl vytvořen charakteristický neuropil, ale neuronální perikarya i jejich výběžky byly utlačeny spleť astrocytových výběžků hustě vyplněných gliofilamenty. V axonech bylo v některých případech nalezeno nahromadění organel jako následek přerušování axonálního transportu.

S výjimkou dendritů Purkyňových buněk se nepodařilo s jistotou identifikovat dendritické trny, a to ani v místech s naznačenou neokortikální diferenciací. V Golgiho impregnační metodě bylo nalezeno jen málo míst, kde mohlo být určité podezření, že bradavčité prominence na jinak hladkých dendritech by

mohly představovat dendritický trn. Takovým místům snad mohly odpovídat profily, které byly ojediněle pozorovány při elektronmikroskopickém vyšetření.

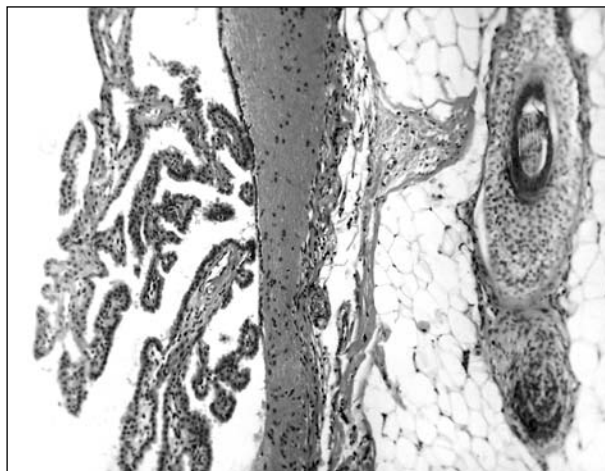
Příležitostně pozorované symetrické interneuronální kontakty typu punctum adhaerens bez nahromadění synaptických váček bylo možno považovat za prekuzory synapsí. V malém množství byly pozorovány krátké asymetrické synapse nezralého vzhledu pouze s několika nahromaděnými vezikulami. Většina pozorovaných synapsí však dosahovala vysokého stupně diferenciaci a byly nerozlišitelné od synapsí v normální centrální nervové tkáni (obr. 4). Byly pozorovány jak axosomatické, tak axodendritické synapse. Vždy se jednalo o asymetrický typ s výraznou postsynaptickou denzitou (Gray I). Imunohistochemická reakce s protilátkou proti synaptofysinu někdy zvýraznila axosomatické butony silnou pozitivitou lemující neuronální perikaryon. „Perforované“ synapse, které se vyskytují zejména v neokortexu a které jsou výrazem dlouhodobé synaptické potenciace, nebyly nalezeny.



Obr. 4. Axodendritická synapse. S – postsynaptický element. Elektronogram, měřítko = 300 nm

Ependym

Ependym tvořil výstelku gliových cyst (obr. 5) a ependymové rozety a tubuly v solidních ložiscích nervové tkáně.



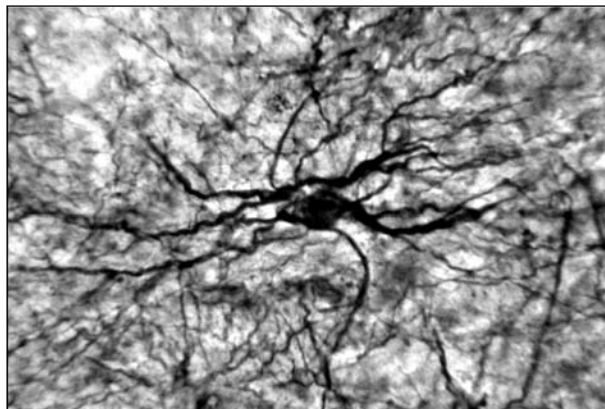
Obr. 5. Plexus chorioideus v ependymové cystě (v levé části obrázku). Barvení HE, zvětšení 100krát

Ultrastrukturálně měly ependymové buňky oválná jádra s jemně granulárním chromatinem. Na apikálním pólu byly vytvořeny mikroklyky a kinocilie s typickým vzorcem 9 + 2 mikrotubulárních dvojic. Mezi jednotlivými buňkami byly v oblasti apikálního pólu vytvořeny rozsáhlé intercelulární kontakty typu zonula adhaerens. Spodina buněk naléhala na hustou spleť fibrilárních astrocytů.

Astrocyty

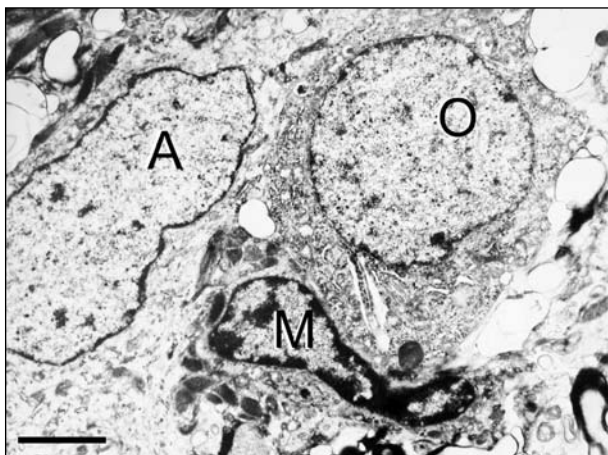
Astrocyty ve všech případech v nervové složce převládaly a méně diferencovaná nervová tkáň (kategorie 1 a 2) byla tvořena prakticky výhradně těmito buňkami.

V parafinových řezech barvených hematoxylinem-eozinem bylo možno astrocyty rozpoznat podle oválného jádra s jemně rozptýleným chromatinem a nenápadným drobným jadérkem. Imunohistochemicky astrocyty exprimovaly GFAP (gliální fibrilární acidický protein) a S-100 protein. Na okraji



Obr. 6. Fibrilární astrocyt. Impregnace dle Cajala, zvětšení 400krát

ložisek nervové tkáně a místy kolem cév bylo patrné zahuštění výběžků astroglie, které odpovídalo superficiální a perivaskulární limitující membráně CNS. Astrocytární výběžky byly kromě imunohistochemie vizualizovány pomocí impregnačních metod podle Cajala (obr. 6) a Golgiho.



Obr. 7. Astrocyt (A), oligodendrocyt (O) a mikroglie (M). Elektronogram, měřítko = 3 nm

Elektronmikroskopicky měly astrocyty často charakter reaktivních proliferativních astrocytů – gemistocytů. Jádra byla někdy zdvojená až vícečetná. Řídká cytoplazma obsahovala nepočetné organely (obr. 7) a malé množství profilů granulárního a hladkého endoplazmatického retikula s příměsí glykogenových granul. Mitochondrie byly většinou zbobtnalé. Převážná většina astrocytů byla fibrilárního typu a v jejich cytoplazmě byly přítomny svazky gliofilament, vytvářející hustou spleť. Protoplazmatické astrocyty nebyly v žádném z vyšetřených případů nalezeny, kromě tkáně mozečku, kde se vyskytovaly Bergmannovy astrocyty.

Jako degenerativní produkt gliofilament byla v některých případech zastižena ve spleti astrocytárních výběžků Rosenthalova vlákna, která bylo možné nejčastěji pozorovat ve stěně gliových cyst.

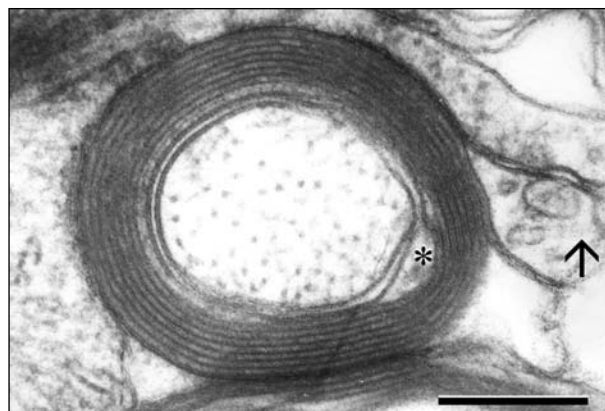
Oligodendroglie a myelin

Oligodendrocyty byly zastiženy v naprosté většině případů; nejvíce jich bylo v ložiscích nervové tkáně diferenciačních kategorií 3 a 4. Byly identifikovány podle tmavých kulatých jader, která jsou podstatně menší než jádra astrocytů. V některých případech se oligodendrocyty nacházely v pozici satelitních oligodendrocytů kolem perikaryí neuronů.

Elektronmikroskopicky měly oligodendrocyty středně denzní cytoplazmu (obr. 7) a jejich identita byla potvrzena častým velmi těsným

kontaktem s myelinem a přítomností patognomonických lyzozomů s krystaloidními inkluzemi. Tenké výběžky byly v oblasti myelinové pochvy zřetelné jako zevní a vnitřní cytoplazmatický „jazýček“, představující přechod oligodendroglie do první otáčky myelinu a zbytek jeho cytoplazmy v otáčce poslední (obr. 8). Centrální myelinizované axony byly přítomny v různém množství ve všech elektronmikroskopicky vyšetřených vzorcích.

V řezech barvených luxolovou modří byla zastižena ojedinělá myelinizovaná nervová vlákna i v méně diferencované nervové tkáni; v diferencovanějších ložiscích jich ovšem bylo přítomno mnohem více.



Obr. 8. Centrální myelinizovaný axon s dobře patrným zevním i vnitřním jazýčkem oligodendroglie cytoplazmy (šipka, hvězdička). Elektronogram, měřítko = 300 nm

Mikroglie

V parafinových řezech barvených hematoxylinem-eozinem i v polosilných plastových řezech byla mikroglie identifikována podle tmavého angulárního jádra, které je podstatně menší než jádro astrocytu a délka jeho delší osy je srovnatelná s průměrem jádra oligodendroglie. V některých případech jsou patrné početnější lyzozomy (obr. 7).

Ve vybraných případech byl proveden imunohistochemický průkaz mikroglie pomocí protilátky CR3/43, která kromě perikarya znázornila i její výběžky. Mikroglie byla přítomna ve všech těchto případech a to zejména perivaskulárně a při okraji okrsků nervové tkáně.

Plexus chorioideus

Plexus chorioideus se poměrně často vyskytoval ve formě drobných trsů v gliových cystách (obr. 5). Jeho klky byly na povrchu kryty jednovrstevným kubickým epitelem. V místech úponu plexu gliová tkáň ve stěně cysty chyběla a bylo zde patrné vchlipování okolního řídkého

kolagenního vaziva, vytvářejícího stroma plexu. Stroma obsahovalo drobné krevní cévy a zcela ojedinělé psamomatózní kalcifikace.

Meningy

V některých případech byla nervová tkáň obdána úzkým pruhem řídkého vaziva, obsahujícího i četné cévy a melanocyty. Ultrastrukturálně byl povrch nervové tkáně ohraničen oploštělými výběžky astrocytů krytých bazální membránou, na niž nasedaly elementy vzhledu arachnoidálních buněk a skupiny kolagenních vláken. Naopak v místech, kde se kolagenní vazivo zanořovalo do nitra nervové tkáně, se astrocytové výběžky volně proplétaly s kolagenními vlákny, aniž by byla vytvořena bazální membrána.

Krevní cévy

V nervové tkáni byly přítomny krevní cévy charakteru kapilár i větších cév. Ložiska nervové tkáně diferenciací kategorie 1 obsahovala jen malé množství kapilár a téměř žádné větší cévy. V gliových cystách byly krevní cévy zejména při jejich abluminálních okrajích. Nervová tkáň vyšších diferenciací měla dobře vyvinutou vaskularizaci, která místy připomínala kapilární síť mozkové kůry. V těchto ložiscích byly přítomny i větší krevní cévy obdané Virchow-Robinovy prostory. Endotel zastižených krevních cév byl převážně plochý.

V polosilných plastových řezech byly kapiláry a cévy většího kalibru snadno identifikovatelné podle erytrocytů obvykle přítomných v luminu. Ultrastrukturálně měly endotelové buňky kapilár ve všech případech dobře vytvořené intercelulární kontakty. Vůči okolní nervové tkáni byly ohraničeny dobře patrnou bazální membránou, na niž nasedaly astrocytové výběžky, což bylo možné znázornit aplikací protilátky proti GFAP.

Periferní nervový systém

Periferní nervy byly přítomny ve většině pozorovaných případů a v barvení luxolovou modří bylo patrné, že obsahují myelinizovaná nervová vlákna. V polosilných plastových řezech bylo možno v ideálně podélných řezech zastihnout i Schmidt-Lantermannovy kónusy. Elektronmikroskopicky byly identifikovány Schwannovy buňky s dobře vytvořenou bazální membránou, které obklopovaly jak nemyelinizované, tak myelinizované axony.

Periferní nervová ganglia, obsahující velké okrouhlé neurony s vezikulárním jádrem a nápadným jádérkem, obklopené satelitními buňkami a nervovými vlákny, byla někdy přítomna ve stěně organoidně uspořádaných struktur (např. bronchiálních cyst), jindy se zdála ležet bez vztahu k okolním strukturám.

Diskuse

Teratomy ovaria se obecně řadí k nádorům ze zárodečných buněk (28, 34). Vznik teratomů je dnes nejčastěji vysvětlován partenogenetickou teorií, předpokládající jejich původ z primordiální zárodečné buňky po prvním meiotickém dělení (17, 18, 34, 39). Nejčastějším typem ovariálního teratomu je zralý cystický teratom (dermoidní cista), který je tvořen zralými deriváty všech tří zárodečných listů, přičemž dominují tkáně ektodermální (34). Ve studii zahrnující 100 případů byly ektodermální struktury zastiženy ve 100 %, mezodermální v 93 % a endodermální v 71 % případů (2). Tkáně mají pravidelné organoidní uspořádání, čímž se liší od teratomu nezralého (34).

Ve zralém cystickém teratomu ovaria se při dostatečném vyšetření nalezne diferencovaná nervová tkáň poměrně často. V sestavě 225 zralých ovariálních teratomů byla zastižena mozková tkáň ve 37 %, nervy ve 47 %, gangliové buňky v 19 % a ependym ve 25 % případů (2). K podobným výsledkům dospěli i Pesce et al. (26) (z 52 zralých cystických teratomů ovaria nervovou tkáň našli v 18 případech) a Bolodeoku et al. (3) (46 % z celkového počtu 42 zralých teratomů ovaria). Z 212 případů zralého cystického teratomu ovaria bylo na základě přítomnosti nervové tkáně do vlastního souboru této studie vybráno 72 případů, tedy 34 %. Přestože byl zčásti použit archivní materiál a nebylo tudíž možné zaručit dostatečné vyšetření všech teratomů, neliší se procento výskytu nervové tkáně výrazněji od literárních údajů.

Přítomnost elementů nervové tkáně i stupeň její diferenciace bylo možné hodnotit poměrně spolehlivě již z rutinního barvení hematoxylinem-eozinem, takže speciální barvení, imunohistochemická vyšetření a impregnační metody byly použity jen ve vybraných případech. Rovněž elektronmikroskopicky byly vyšetřeny jen vybrané případy, obsahující vysoce diferencovanou nervovou tkáň. Ultrastrukturální vyšetření tkání z bioptických vzorků tohoto souboru bylo spojeno s četnými úskalími, jako např. mechanickým zhmožděním a hypoxií tkáně během operace, nevhodnou fixací 10% nepufrovaným formaldehydem a sníženým průnikem fixačního činidla do vzorku. Elektronmikroskopické vyšetření bylo proto zatíženo výskytem řady artefaktů. Dlouhodobé zkušenosti v oblasti elektronové mikroskopie nervové tkáně na pracovišti však umožnily tyto artefakty správně interpretovat.

Ve své studii rozlišovali Bolodeoku et al. (3) čtyři morfologické kategorie nervové tkáně podle stupně její diferenciace či podobnosti s normální

tkání CNS. První kategorií byly pouhé neohraničené gliové uzly, do druhé kategorie („subependymal-like“) zařadili autoři gliové cysty vystlané ependyem, třetí kategorii („neuroglial“) tvořila ložiska obsahující roztroušené neurony v gliové tkáni a do čtvrté kategorie patřila organoidně uspořádaná nervová tkáň připomínající normální šedou hmotu CNS. Takovéto rozdělení bylo použito i při vyšetřování souboru této studie. Případy, které obsahovaly pouze struktury periferního nervového systému, byly zařazeny do kategorie 0. Protože jedním z cílů této studie bylo zjistit, do jaké míry se může nervová tkáň ve zralém cystickém teratomu ovaria diferencovat, byly jednotlivé případy posuzovány podle nejvyšší dosažené diferenciací kategorie.

Ložiska nervové tkáně teratomů souboru této studie se dosti často vyskytovala v blízkosti dermoidní cysty, což pravděpodobně odpovídá společnému ektodermálnímu původu těchto tkání. Solidní ložiska nejspíše vznikla z neuroektodermu, který se zanořil do mezodermu, aniž vytvořil neurální trubici (32). Gliální cysty diferenciací kategorie 2 při svém vzniku pravděpodobně napodobují věrněji normální proces neurulace a mohly by představovat pozůstatky neurální trubice, ve kterých vnitřní vrstva neuroepitelu vyžrála v ependym a zbylá část neurálních prekurzorů se diferencovala převážně v glii. Tuto domněnku podporuje i nález neuroepiteliálních tubulů, obklopených více diferencovanými neuronálními a gliovými elementy v myším nezralém ovariálním teratomu (35).

Část gliových cyst jevila dilataci, k níž zřejmě podstatně přispěla sekrece z plexus chorioideus. V některých dilatovaných cystách však nebyl plexus chorioideus zastižen, takže k dilataci cysty zřejmě vede i transudace tekutiny z cév gliové tkáně (14).

Méně často má nervová složka zralého cystického teratomu ovaria charakter organoidně uspořádaných struktur připomínajících normální šedou hmotu centrálního nervstva (3). Ojediněle se našla dobře diferencovaná tkáň mozečku (5, 6, 21, 29). V některých z těchto případů byla popsána persistence zevní granulární Obersteinerovy vrstvy, svědčící o fetálním stádiu maturace (21, 29). V rámci této studie bylo nalezeno pět případů obsahujících okrsky diferencované kůry mozečku. Ačkoli byla mozečková kůra v některých případech hypoplastická a v jednom případě jevila známky nezralosti v podobě přetrvávající zevní granulární Obersteinerovy vrstvy, přesto byly ve všech případech patrné všechny její vrstvy a hlavní elementy, které se v ní za normálních okolností vyskytují. Ze studií, zabývajících se ektopií mozečkové kůry u dětí vyplývá, že proliferace

a migrace Purkyňových buněk a neuronů granulární vrstvy je nezávislá na zevních synaptických vlivech a řídí se vlastním genetickým programem (4). Tento genetický program zřejmě určuje i laminární uspořádání mozečkové kůry a diferenciaci neuronů. Dnes je známa řada regulačních genů, které určují regionální vývoj mozečku, jejichž delece vede k anomáliím mozečkové tkáně (8). Značný stupeň autonomie vývoje kůry mozečku na zevních faktorech by mohl vysvětlit přítomnost dobře diferencované mozečkové kůry ve zralém cystickém ovariálním teratomu.

Hojná přítomnost elementů periferního nervového systému, melanocytů a struktur připomínajících meningy svědčila o tom, že se na vývoji nervové tkáně zralého cystického teratomu ovaria musí podílet i struktury crista neuralis.

Zajímavým nálezem byly též cystické či tubulární struktury vystlané pigmentovaným epitelem, který připomínal pigmentový epitel sítnice. Tyto útvary byly některými autory hodnoceny jako rudimentární optický váček (23). Velmi vzácně byla popsána diferencovaná tkáň sítnice, včetně sensorických struktur (22). V souboru této studie nebyl takový stupeň vývoje očních struktur zastižen. Příčinou nedokonalého vývoje očního pohárku v teratomu je pravděpodobně nedostatečná vaskularizace (22).

V nervové složce zralých cystických ovariálních teratomů jsou neurony zastiženy méně často (7, 14, 26). Nervové buňky jsou zpravidla nepravidelně rozptýleny v gliové tkáni (29); jejich organoidní uspořádání je méně časté (3, 26). Rovněž v této studii byly neurony hojnější v nervové tkáni vyšších diferenciací kategorií. V solidních gliových uzlicích a gliových cystách navíc často jevíly regresivní změny, které patrně souvisely s abnormálním uspořádáním nervové tkáně v teratomu a její relativní hypoxií (30).

Teoreticky by se dalo uvažovat o tom, že v nervové tkáni teratomu nebudou vytvořeny žádné synapse, protože zde nutně chybí přísun aferentních signálů. Centrální synapse v různém stádiu diferenciaci v nervové tkáni teratomů nebo implantátů z nich přenesených však našla již řada autorů (9, 11, 20, 25, 30, 35, 37, 38). V explantátech nervové tkáně kultivovaných *in vitro* byla zaznamenána bioelektrická aktivita a vznik synaptických kontaktů (literární odkazy viz: 24). Akční potenciály mohou vznikat v neuronální tkáňové kultuře (15) a byly prokázány i v nervové tkáni teratomu (31). Omezené podmínky pro tvorbu synapsí tu tedy existují. Pro některé neurony však zřejmě ani takováto aferentní stimulace není absolutní podmínkou a rozhodujícím spouštějícím mechanismem pro vznik synapse a postsynaptického dendritického trnu je genetická výbava neuronu. Zdá se však, že neurony fylogeneticky mladších

částí mozku nejsou schopny tvořit trny a postsynaptická místa ještě před příchodem aferentačních axonů. Lze se domnívat, že právě nedostatek stimulačních aferentních signálů byl důvodem, proč v této studii nebyly nalezeny dendritické trny, tak charakteristické právě v korových oblastech normálního mozku; axony z podkorových center nemusely být v dostatečném počtu vytvořeny nebo byly dezorganizovány. Naproti tomu nález hojných dendritických trnů na dendritech Purkyňových buněk pravděpodobně potvrzuje fakt, že indukční role aferentních signálů není nutnou podmínkou navozující tvorbu trnů a synapsí a že tyto buňky mají vývoj dendritických trnů a jejich postsynaptických membránových specializací geneticky naprogramován (1, 13, 33).

Ve většině okrsků nervové tkáně v souhlase s literaturou jednoznačně převažovaly gliové elementy (3, 7, 9, 14, 30). Lze se domnívat, že spíše než nedostatečná diferenciatní potence teratomového neuroektodermu by mohly být důvodem tohoto jevu lokální poměry, včetně nepravidelného uspořádání složek a nedostatečné vaskularizace vyvíjející se nervové tkáně v teratomu. Dominujícím typem glie byly astrocyty, které měly převážně charakter fibrilárních astrocytů a velmi často jevíly reaktivní změny, což je ve shodě s literárními údaji (9, 26, 30).

V našem souboru i v případech uváděných v literatuře (3, 10, 26, 36) byla v nervové tkáni relativně často nalezena Rosenthalova vlákna, která reprezentují intracelulární nahromadění hyalinního eozinofilního materiálu ve výběžcích astrocytů, pozorované u celé řady neuropatologických procesů. Současné názory na jejich vznik zahrnují latentní metabolickou abnormalitu astrocytů (12) a hromadění gliofilament, změněných ubikvitinací (19). Spouštěcím mechanismem pro jejich vznik by mohlo být porušení hematoencefalické bariéry (16). V souhlase s literárními údaji byla ve sledovaném souboru Rosenthalova vlákna přítomna většinou v ložiscích nervové tkáně nižších diferenciatních kategorií. Zralé cystické teratomy ovaria tedy představují jeden z alternativních zdrojů nervové tkáně pro výzkum Rosenthalových vláken (3).

Literární údaje o výskytu oligodendrogliie v nervové tkáni ovariálních teratomů se liší. V ovariálním teratomu myši, který vykazoval neurální diferenciaci, našel Pappas (25) oligodendrocyty, zralé myelinizované axony centrálního charakteru i synapse. Doporučil proto teratom jako vhodný objekt ke studiu myelinizace a synaptogeneze. Oligodendroglie a centrální myelin, jakož i elementy periferního nervového systému se Schwannovými buňkami a periferním myelinem, našli i Luse a Vietti (20). Naopak Scott a Pesce (30) oligodendroglie ani

myelin nenašli; podle jejich názoru se nevytvořila v důsledku vaskulární nedostatečnosti. Herman et al. (11) rovněž nenalezli oligodendroglie ani myelin, ale nejspíše proto, že studovali příliš nezralou nervovou tkáň.

V našem souboru byla oligodendrogliie nalezena ve většině (90,3 %) případů, ačkoli byly patrné značné rozdíly mezi nervovou tkání vyšších a nižších kategorií diferenciacie. Solidní gliové okrsky a gliové cysty obsahovaly jen ojedinělé oligodendrocyty. Naopak v dobře diferencované nervové tkáni byla oligodendrogliie bohatě zastoupena. S množstvím oligodendrogliie korelovalo (ve vybraných případech barvených luxolovou modří nebo vyšetřovaných elektronmikroskopicky) i množství myelinu.

Na rozdíl od studie Pesce et al. (26), ve které byla mikroglie zastižena pouze ve třech případech z 52 zralých teratomů ovaria, byla v našem souboru prokázána jádra typická pro mikroglie v 93,1 % případů. Hojná přítomnost těchto elementů by mohla souviset, podobně jako reaktivní změny astrocytů, se specifickými poměry nervové tkáně ve zralých ovariálních teratomech.

Závěrem lze říci, že studie prokázala vyzrávání nervové tkáně v benigním teratomu ovaria až do velmi diferencovaných a zcela specializovaných forem. Vzhledem k nálezu diferencovaných synapsí, oligodendrogliie a myelinu je tato tkáň vhodná pro studium synaptogeneze a myelinogeneze.

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Josefu Špačkovi, DrSc., za pomoc při přípravě fotodokumentace.

Literatura

1. **Altman, J., Anderson, W. J.:** Experimental reorganisation of the cerebellar cortex. I. Morphological effects of elimination of microneurons with prolonged X-irradiation started at birth. *J. Comp. Neurol.*, 146, 1972, s. 355–406. – 2. **Blackwell, W. J. et al.:** Dermoid cysts of the ovary: their clinical and pathological significance. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 51, 1946, s. 151–172 (cit. dle Talerman 2002). – 3. **Bolodeoku, E., Khan, M., Pinto, T., Thomas, A., Doshi, R.:** Rosenthal fibre formation in nervous tissues of benign ovarian cystic teratomas – a study of immunoreactivity for glial fibrillary acidic protein. *Histopathology*, 31, 1997, s. 486–488. – 4. **Chang, A. H., Kaufmann, W. E., Brat, D. J.:** Ectopic cerebellum presenting as a suprasellar mass in infancy: implications for cerebellar development. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 4, 2001, s. 89–93. – 5. **Ferrer, I., Galofre, E., Soler, T.:** Structure of an isolated cerebellum and related nuclei developed within the matrix of a mature ovarian teratoma. *Childs. Nerv. Syst.*, 2, 1986, s. 266–269. – 6. **Fichera, G.:** Rhombencephalic tissue in an ovarian teratoma with cerebellar foliation and maturation of the postnatal type. *Pathologica*, 87, 1995, s. 203–210. – 7. **Fogt, F., Vortmeyer, A.O., Ahn, G., DeGirolami, U., Hunt, R.B., Daly, T., Loda,**

- M.:** Neural cyst of the ovary with central nervous system microvasculature. *Histopathology*, 24, 1994, s. 477–480. – 8. **Goldowitz, D., Hamre, K.:** The cells and molecules that make a cerebellum. *Trends. Neurosci.*, 21, 1998, s. 375–382. – 9. **Gonzalez-Campora, R., Nogales, F.F., Davidson, H.G., Mendez, J.A.:** Case report: ultrastructure of mature neurogenic implants from ovarian immature teratoma. *Histopathology*, 3, 1979, s. 233–240. – 10. **Hardman, J.M., Schochet, S.S., Libcke, J.H., Earle, K.M.:** Rosenthal fibres in ovarian teratomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 93, 1972, s. 448–452. – 11. **Herman, M.M., Sipe, J.C., Rubinstein, L.J., Vandenberg, S.R., Spence, A.M., Vraa-Jensen, J.:** An experimental mouse testicular teratoma as a model for neuroepithelial neoplasia and differentiation. II. Electron microscopy. *Am. J. Pathol.*, 81, 1975, s. 421–444. – 12. **Herndon, R.N., Rubinstein, L.J., Freeman, J.M.:** Light and electron microscopic observation on Rosenthal fibres in Alexander's disease and in multiple sclerosis. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 24, 1970, s. 524–551. – 13. **Hirano, A., Dembitzer, H.M.:** Observations on the development of the weaver mouse cerebellum. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 33, 1974, s. 354–364. – 14. **Karten, G., Sher, J.H., Marsh, M.R., Caruso, P., Minkowitz, S.:** Neurogenic cyst of the ovary. A rare form of benign cystic teratoma. *Arch. Pathol.*, 86, 1968, s. 563–567. – 15. **Kirov, S.A., Sorra, K.E., Harris, K.M.:** Slices have more synapses than perfusion-fixed hippocampus from both young and mature rats. *J. Neurosci.*, 19, 1999, s. 2876–2886. – 16. **Kren, Y., Gaskin, F., Horopian, D.S., Brosnan, C.:** Nickel induction of Rosenthal fibres in rat brain. *Brain. Research.*, 210, 1981, s. 419–425. – 17. **Linder, D., Power, J.:** Further evidence for post-meiotic origin of teratomas in the human female. *Ann. Hum. Genet.*, 34, 1970, s. 21–30. – 18. **Linder, D., McCaw, B.K., Hecht, F.:** Parthenogenetic origin of benign ovarian teratomas. *N. Engl. J. Med.*, 292, 1975, s. 63–66. – 19. **Lowe, J., Morrell, K., Lennox, G., Landon, M., Mayer, R.J.:** Rosenthal fibres are based on the ubiquitination of glial filaments. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 15, 1989, s. 45–53. – 20. **Luse, S.A., Vietti, T.:** Ovarian teratoma. Ultrastructure and neural component. *Cancer*, 21, 1968, s. 38–52. – 21. **MacSween, R.N.M.:** Foetal cerebellar tissue in an ovarian teratoma. *J. Pathol. Bacteriol.*, 96, 1968, s. 513–514. – 22. **McManis, J., Angevine, J.M.:** Retinal tissue in benign cystic ovarian teratoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 51, 1969, s. 508–510. – 23. **Mercur, L., Farkas, T.G., Anker, P.M., Brill, R., Mund, M.L.:** Developing eye in an ovarian teratoma. *Arch. Ophthalmol.*, 94, 1976, s. 597–598. – 24. **Němeček, S., Lodin, Z., Wolff, J., Vyskočil, F.:** Neurobiologie. Avicenum, Praha, 1972. – 25. **Pappas, C.:** CNS myelin and synapses in spontaneous mouse ovarian teratoma showing neural differentiation. An immunohistochemical and electron microscopic study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 40, 1981, s. 289–297. – 26. **Pesce, C., Tobia, F., Scott, T.:** Microglia in teratomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 67, 1985, s. 332–336. – 27. **Peterson, W.F., Prevost, E.C., Edmunds, F.T., Hundley, J.M., Morris, F.K.:** Benign cystic teratomas of the ovary; a clinico-statistical study of 1,007 cases with review of the literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 70, 1955, s. 368–382. – 28. **Rejthar, A., Vojtěšek, B.:** Obecná patologie nádorového růstu. Grada, Praha, 2002. – 29. **Remadi, S., Burkhardt, K., Straccia, A.T., Pizzolato, G., MacGee, W.:** Well differentiated cerebellar tissue within a mature cystic teratoma. *Pathol. Res. Pract.*, 194, 1998, s. 371–374. – 30. **Scott, T., Pesce, C.:** The ultrastructure of the nervous tissue in a benign teratoma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 73, 1987, s. 281–286. – 31. **Slack, J.R., Morgan, R.H., Hooper, M. L.:** Action potentials recorded intracellularly from differentiated mouse teratocarcinoma cells in culture. *Exp. Cell Res.*, 107, 1977, s. 457–459. – 32. **Sobolewska, G.:** Die morphologische Analyse der neuroektodermalen Elemente in reifen Ovarialteratomen. *Zentralbl. Gynäkol.*, 111, 1989, s. 1246–1252. – 33. **Sotelo, C.:** Anatomical, physiological and biochemical studies of the cerebellum from mutant mice. II. Morphological study of cerebellar cortical neurons and circuits in the weaver mouse. *Brain Res.*, 94, 1975, s. 19–44. – 34. **Talerman, A.:** Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman, R.J., ed., *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 5th edition, Springer Verlag: 2002, s. 967–1033. – 35. **Tresman, R.L., Evans, M.J.:** A light and electron microscopical study of the nervous tissue of mouse teratomas. *J. Neurocytol.*, 4, 1975, s. 301–314. – 36. **Trojanowski, J.Q., Hickey, W.F.:** Human teratomas express differentiated neural antigens. An immunohistochemical study with anti-neurofilament, anti-glial filament, and anti-myelin basic protein monoclonal antibodies. *Am. J. Pathol.*, 115, 1984, s. 383–389. – 37. **Vance, R.P., Geisinger, K.R., Randall, M.B., Marshall, R.B.:** Immature neural elements in immature teratomas. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 90, 1988, s. 397–411. – 38. **Vandenberg, S.R., Chatel, M., Griffith, O.M., DeArmond, S.J., Pappas, C., Herman, M.M.:** Neural differentiation in the OTT-6050 mouse teratoma. Production of a tumor fraction restricted to stem cells and neural cells after centrifugal elutriation. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histol.*, 392, 1981, s. 281–294. – 39. **Vortmeyer, A. O., Devourassoux-Shisheboran, M., Li, G., Mohr, V., Tavassoli, F., Zhuang, Z.:** Short communication. Microdissection-based analysis of mature ovarian teratoma. *Am. J. Pathol.*, 154, 1999, s. 987–991.

MUDr. Aleš Kohout, PhD.
Fingerlandův ústav patologie
Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové
tel.: 49 583 2297
e-mail: kohouale@fnhk.cz

Stranův zákon:

Když všechno ostatní selže, zkuste to, co navrhol šéf.

Brintnallův zákon:

Dostanete-li dva protichůdné příkazy, splňte je oba.

Shapirův zákon odměňování:

Ten, kdo odvádí nejméně práce, sklízí největší uznání.

Scottův zákon o podnikavosti:

Do chodeb úřadu se nikdy nevydávejte bez kousku papíru v ruce.