

Embryologie člověka a základy teratologie

RNDr. Mária Hovořáková, PhD.

1. LF UK, Ústav Histologie a Embryologie, Albertov

E-mail: Maria.Hovorakova@lf1.cuni.cz

Přednáška 10:

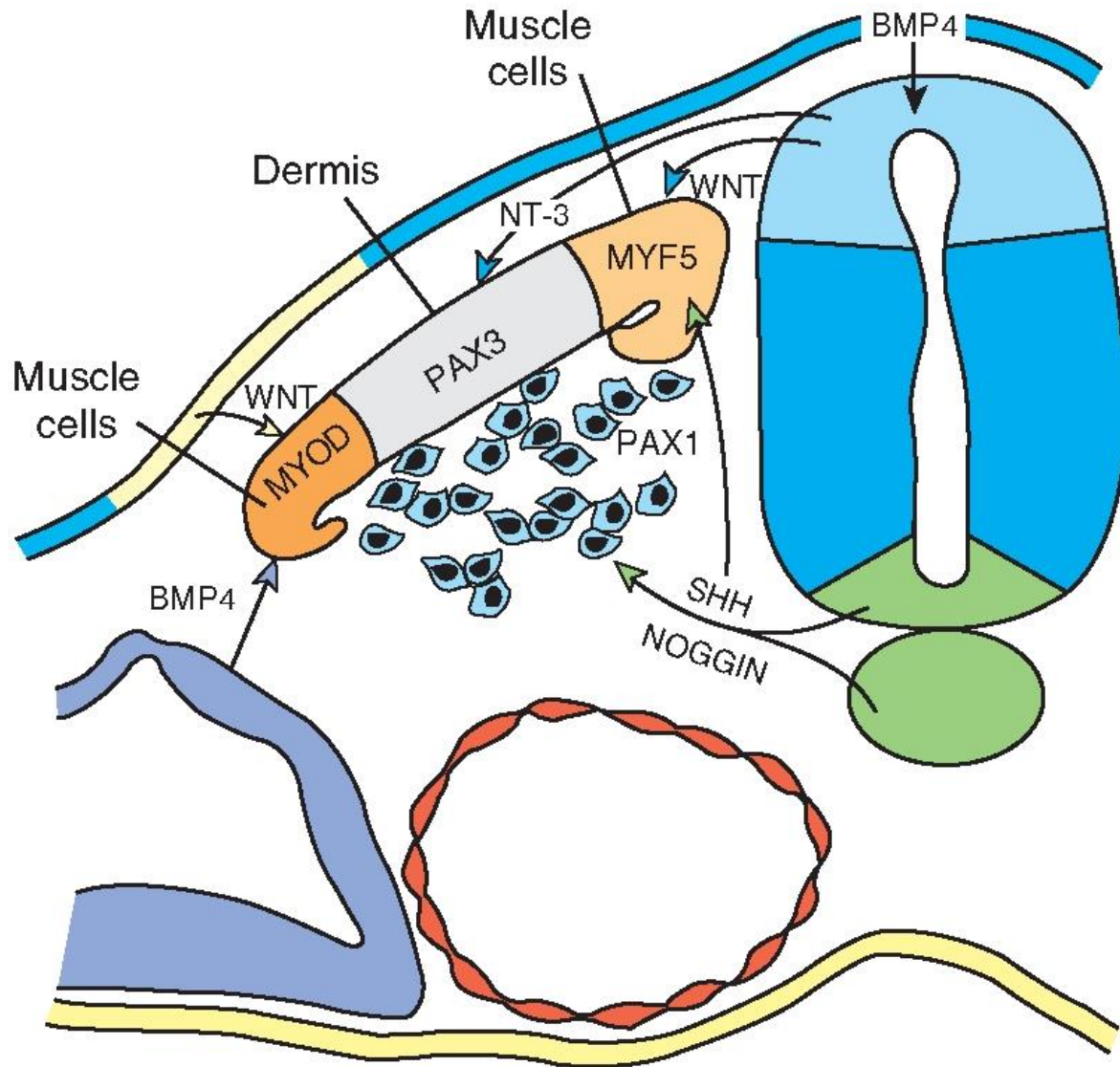
Svalový systém

Tělní dutiny

Kardiovaskulární systém

Systemy – svalový systém

- Svalová tkáň – z materiálu středního zárodečného listu
- Kosterní svaly – z paraaxiálního mesodermu
- Hladká svalovina – z mesodermu splanchnopleury (a z ektodermu – myoepithelové buňky v mléčné žláze a v potních žlázách), část hladké svaloviny v oblasti obličeje a přední strany krku pochází z neurální lišty, m. ciliaris (akomodace oka) také z neurální lišty a svaly duhovky z neuroepithelu očního pohárku
- Srdeční svalovina – z kardiogenního mesenchymu splanchnopleury

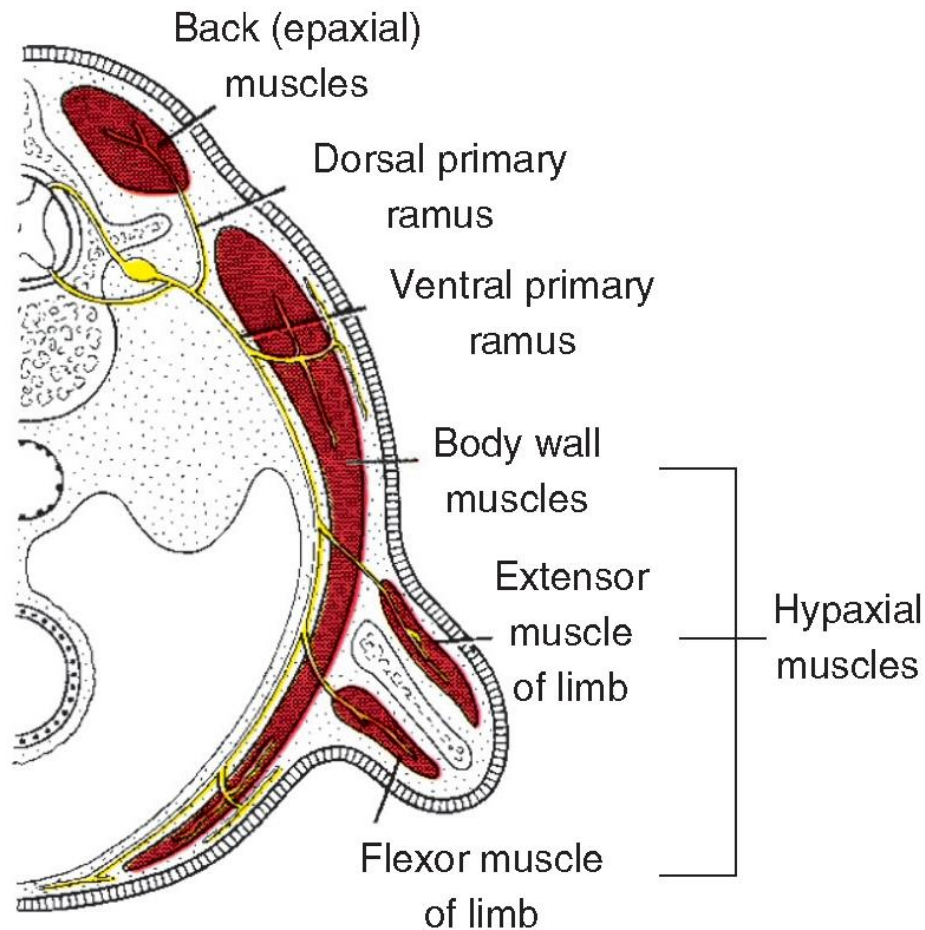


Systemy – svalový systém

- Kosterní svalstvo – paraaxiální mesoderm:
 1. Somity – z nich se vyvíjí svalstvo osového skeletu, tělní stěny a končetin
 2. Nesegmentovaný paraaxiální mesoderm (somitomery) – z nich svaly hlavy
- Somitové myogenní buňky se vyvíjejí v dorsomediálním (epimera) a ve ventrolaterálním (hypomera) okraji dermomyotomu.
- **Epimera** se diferencuje v hluboké zádové svaly, **epaxiální (dorsální) svaly**, inervované z ramus posteriores míšních nervů.
- **Hypomera** je zdrojem myogenních buněk pro svaly končetin a svaly tělní stěny, **hypaxiální (ventrální) svaly**, inervované z ramus anteriores míšních nervů.

Epimera se diferencuje v hluboké zádové svaly, **epaxiální (dorsální) svaly**, inervované z ramus posteriores míšních nervů.

Hypomera je zdrojem myogenních buněk pro svaly končetin a svaly tělní stěny, **hypaxiální (ventrální) svaly**, inervované z ramus anteriores míšních nervů.

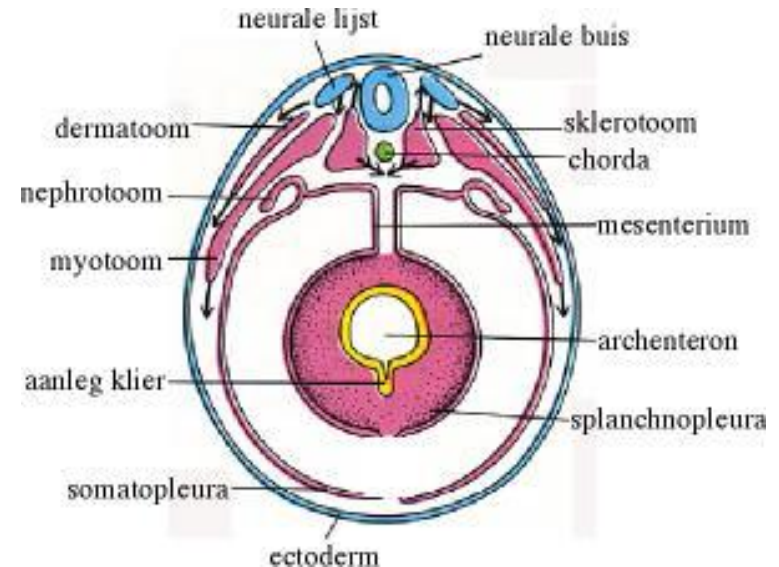
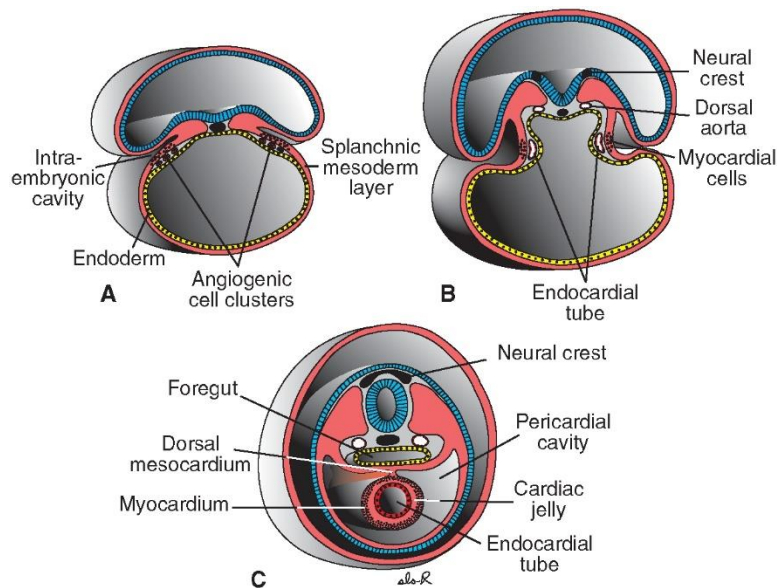




Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

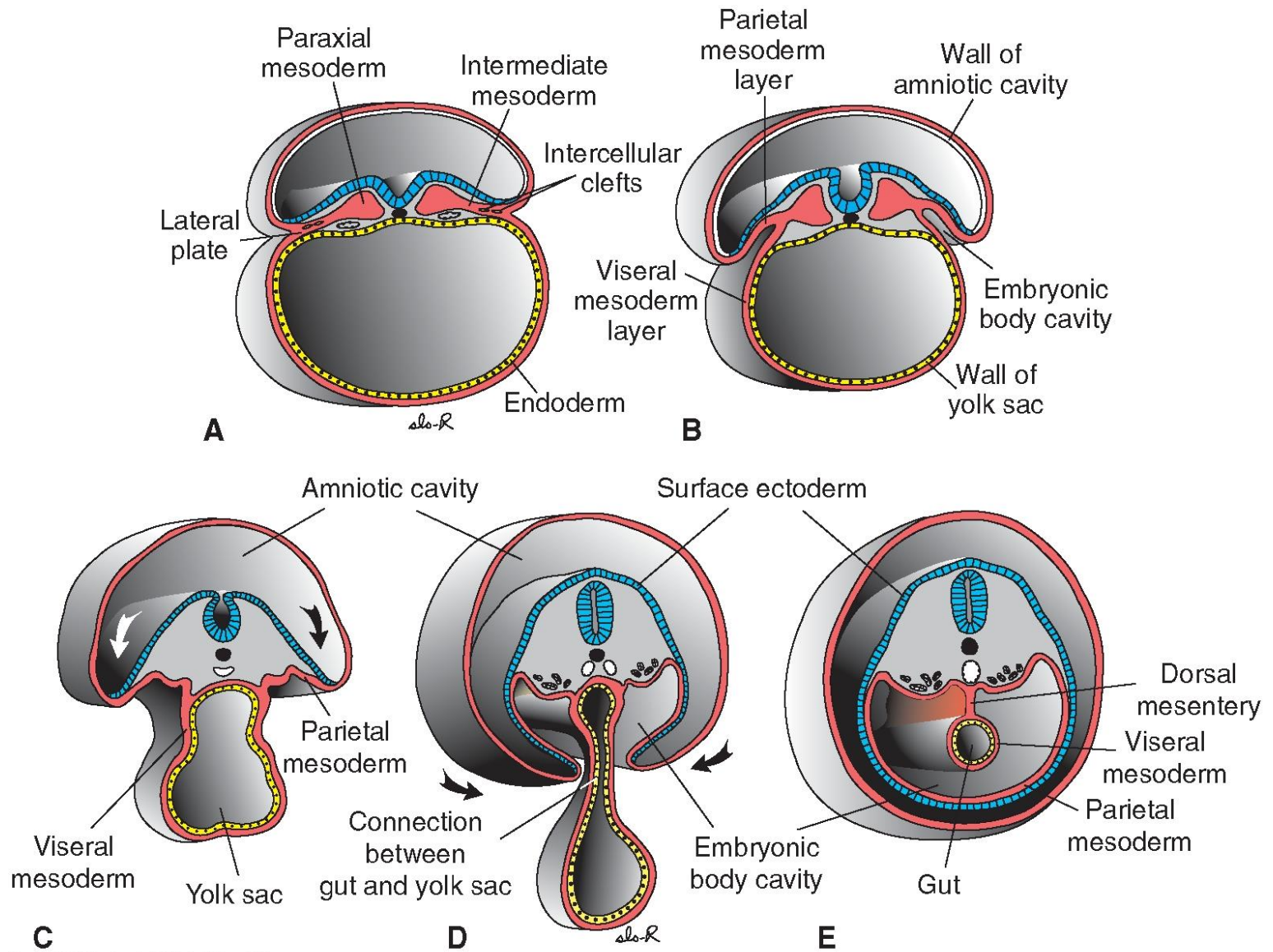
Systemy – tělní dutiny

- Koncem 3. týdne v mesodermu laterální ploténky se zvětšují mezibuněčné prostory – jejich splýváním vzniká intraembryonální tělní dutina ohraničená somatopleurou a splanchnopleurou. Tato dutina sahá od hrudní do pánevní oblasti zárodku. Její tvar závisí od zakřivení zárodku.



Systemy – tělní dutiny

- Somatopleura tvoří parietální list serózní blány - vystýlá peritoneální, pleurální a perikardovou dutinu
- Splanchnopleura tvoří viscerální list serózní blány - pokrývá plíce, srdce a břišní orgány
- Oba tyto listy v sebe přecházejí v místě hilu těchto orgánů a tvoří jejich závěs - mesenterium

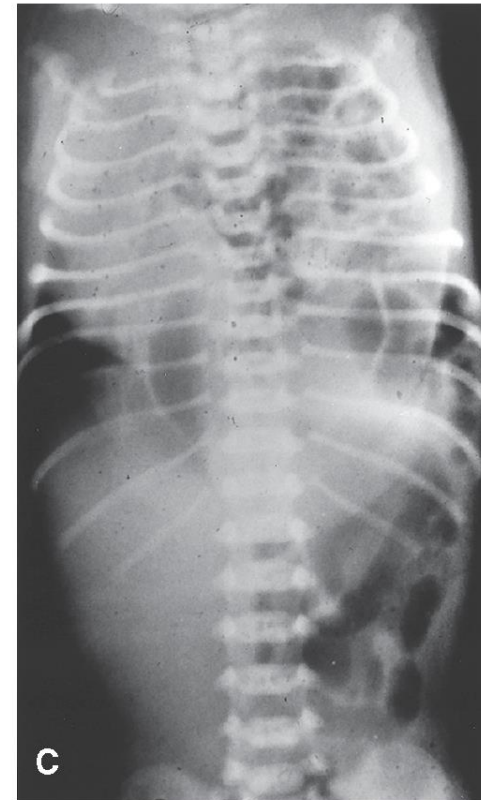
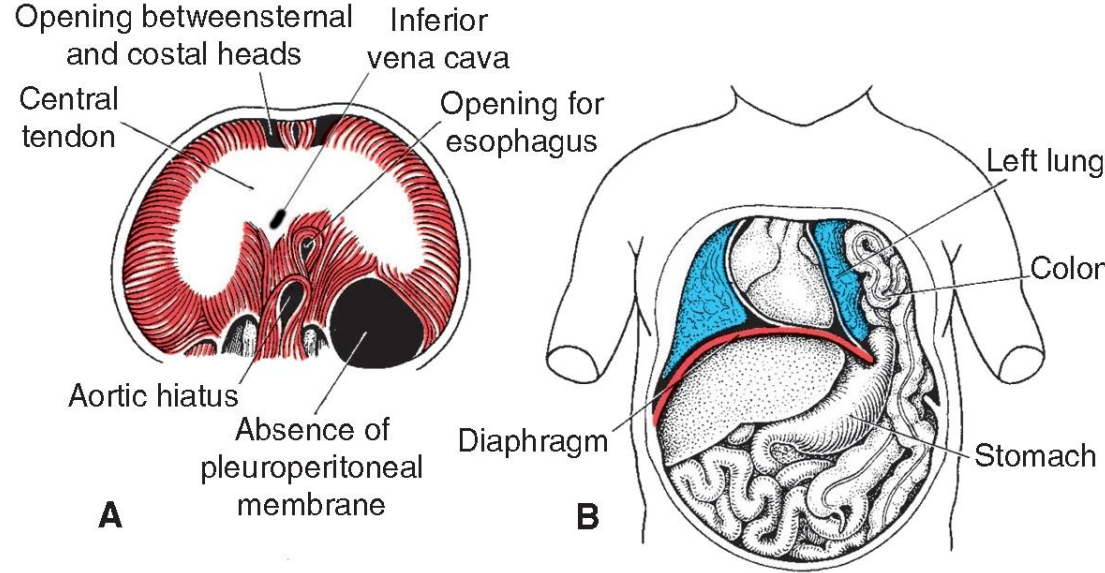


Systemy – tělní dutiny

- Serózní blána vystýlající břišní dutinu – peritoneum
- Serózní blány v hrudní dutině – pleura a perikard
- Bránice rozděluje tělní dutinu na dutinu hrudní a dutinu peritoneální.

Systémy – tělní dutiny

Vrozené brániční kýly – podmíněny defektem pleuroperitoneálních membrán, častěji se vyskytují na levé straně 85 – 90% (frekvence 1:2000), peritoneální a pleurální dutina spojena podél zadní tělní stěny zárodku – břišní orgány jsou vytlačovány do pleurální dutiny, do hrudní dutiny mohou být vytlačovány střevní kličky, žaludek, slezina a část jater, plíce jsou stlačovány a srdce je vysunuto dopředu – hypoplazie plic - většinou končí úmrtím (75%)



Systemy – tělní dutiny

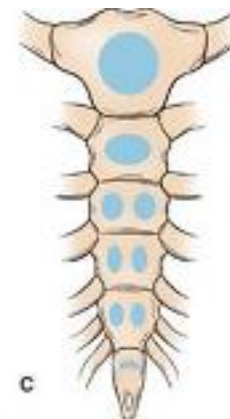
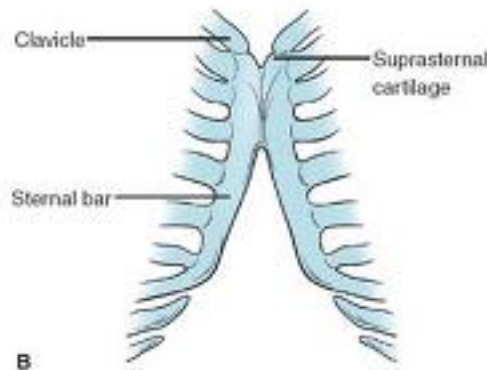
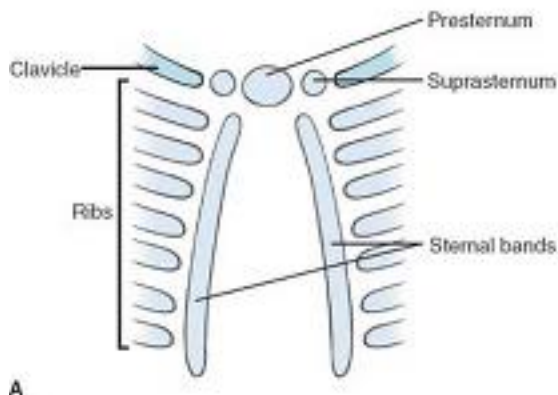
vrozené vady tělní stěny

- Defekty srdce, břišních orgánů a močovopohlavního ústrojí – většina je důsledkem selhání zárodku vytvořit hlavový a ocasní ohyb a stáčet se také v transversální rovině, což uzavírá přední stěnu zárodku

Systemy – tělní dutiny

vrozené vady tělní stěny

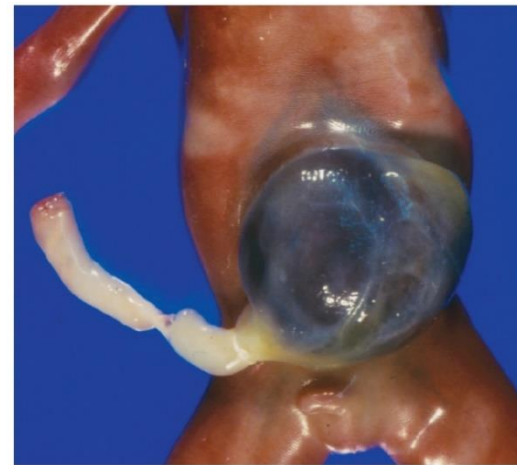
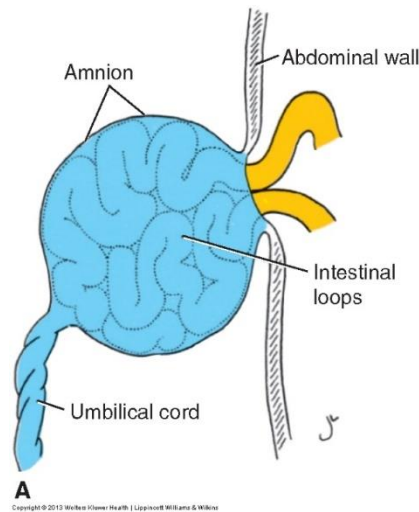
- Rozštěp hrudní kosti** – nedojde ke srůstu mesodermových valů, které jsou po stranách střední čáry základem sternu. **Nesrostou-li obě sternální lišty, či chybí-li jejich dolní třetina**, může vyhřeznout srdce mimo tělní dutinu (**ectopia cordis**). Pokud tato vada postihuje nejen **hrudník**, ale i **břicho**, vzniká soubor poruch – **Cantrellova pentalogie** (rozštěp sternu, ectopia cordis, omfalokéla, hernie v přední části bránice a některé vrozené srdeční vady – např. defekt mezikomorové přepážky nebo Fallotova tetralogie)



Systemy – tělní dutiny

vrozené vady tělní stěny

- **Omfalokéla** – pokud nedojde mezi 6.–10. týdnem k zatažení fyziologické střevní hernie – břišní orgány zůstávají vyhrězlé (játra, tenké a tlusté střevo, žaludek, slezina, močový měchýř), jsou vždy pokryté amniem (2,5/10000, 25% úmrtnost, doprovodné vady – defekty srdce (50%), poruchy uzávěru neurální trubice (40%), u přežívajících novorozenců časté chromosomové poruchy – 15%)



Systemy – tělní dutiny

vrozené vady tělní stěny

- **Laparoschisis** (gastroschisis) – (1:10000) **výhřez břišních orgánů břišní stěnou do amniotické dutiny, laterálně od pupku** – obvykle vpravo, útroby nejsou pokryté amniem ani parietálním peritoneem, mohou být poškozeny přímým stykem s amniotickou tekutinou, laparoschisis není doprovázena chromozomovými aberacemi a dalšími vadami, počet přežívajících vysoký, ale hrozí riziko zúžení střev – poškození cévního zásobení a odumírání úseků střev s následkem smrti plodu



- Při omfalokéle i při laparoschisis je **zvýšená hladina α -fetoproteinů** v amniotické tekutině – diagnostika prenatálně

Systemy – tělní dutiny

vrozené vady tělní stěny

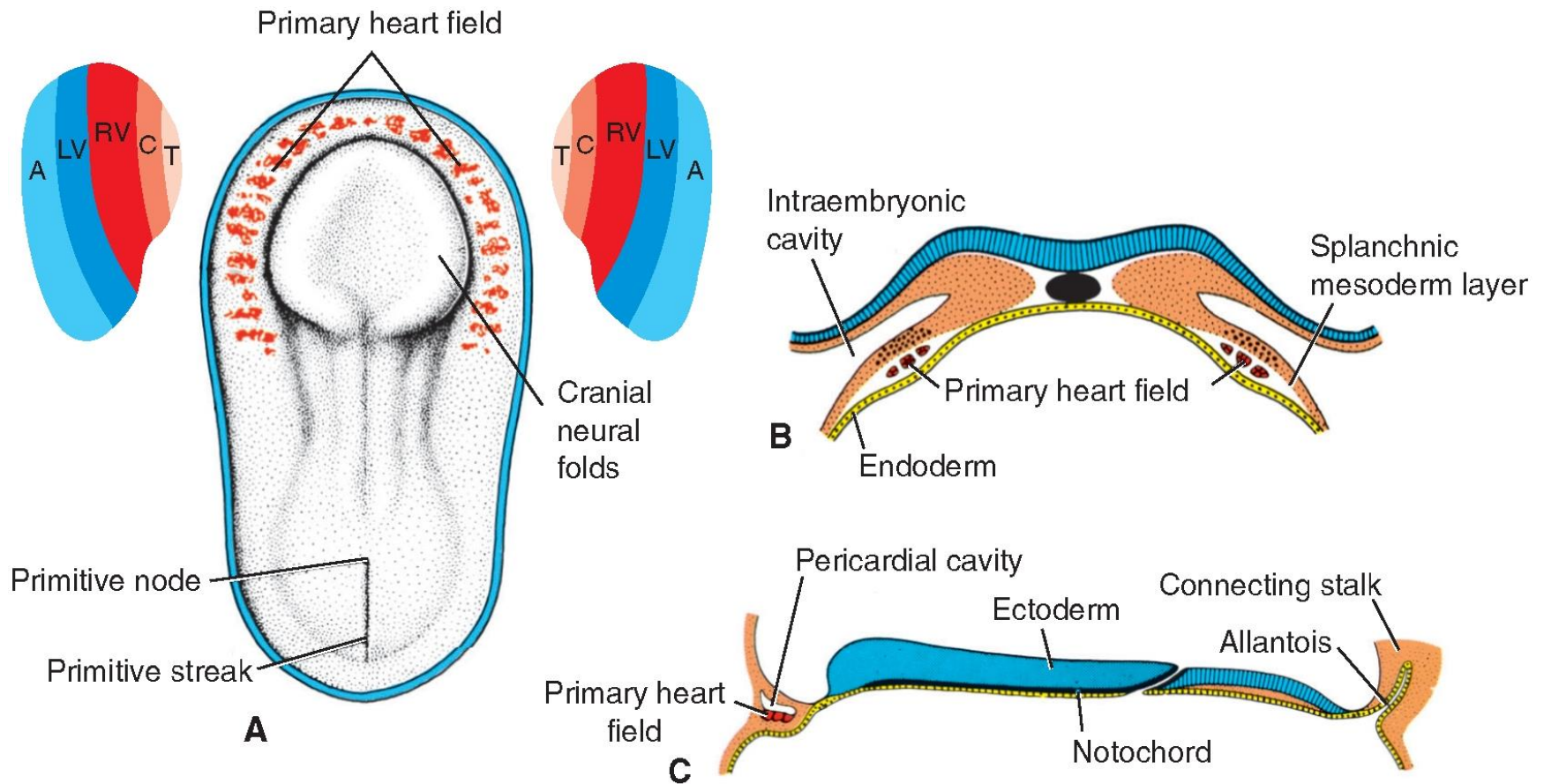
- **Extrofie močového měchýře a kloaky** – neuzavření tělní stěny v pánevní oblasti – močový měchýř se dostává na povrch zárodku, v případě výhřezu kloaky je obnažen močový měchýř i konečník

Systémy – kardiovaskulární systém

Založení kardiogenních polí

- Polovina 3. týdne – začíná se vyvíjet **cévní systém** (potřeby výživy zárodku již nepokrývá difuze)
- Kardiogenní buňky – v epiblastu (laterálně od primitivního proužku), migrují skrze primitivní proužek v přesně definovaném pořadí. Buňky pro tvorbu **levé komory** migrují jako první, buňky vytvářející kraniálněji a kaudálněji uložené oddíly migrují později. Tyto buňky jsou obsaženy v mesodermu splanchopleury – v tomto presomitovém období indukuje entoderm faryngu uložený pod těmito buňkami jejich diferenciaci v **srdeční myoblasty**. Ve splanchopleure se zároveň objevují **angiogenní buňky** – z nich se diferencují **krevní a endothelové buňky** a začínají se tvořit cévy (**vaskulogeneze**). Skupiny těchto buněk postupně splývají – vzniká **podkovovitá trubice** vystlaná endothelem a obklopená myoblasty – tato oblast embrya se nazývá **kardiogenní pole** – z intraembryonální dutiny kolem něho se později oddělí perikardová dutina.
- Další hemangiogenní buňky mimo kardiogenní oblast se tvoří bilaterálně podél střední osy zárodečného terčíku – z nich vznikají párové podélné cévy – **dorsální aorty**

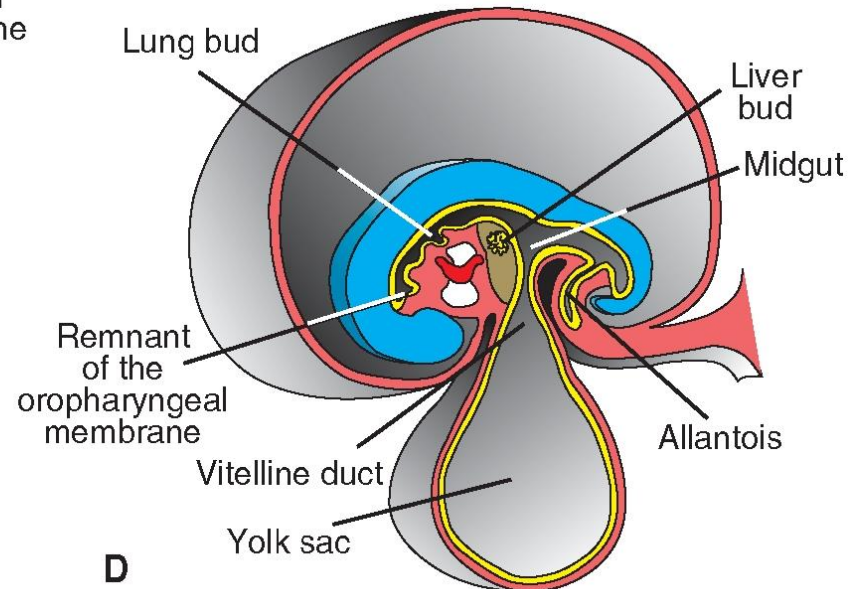
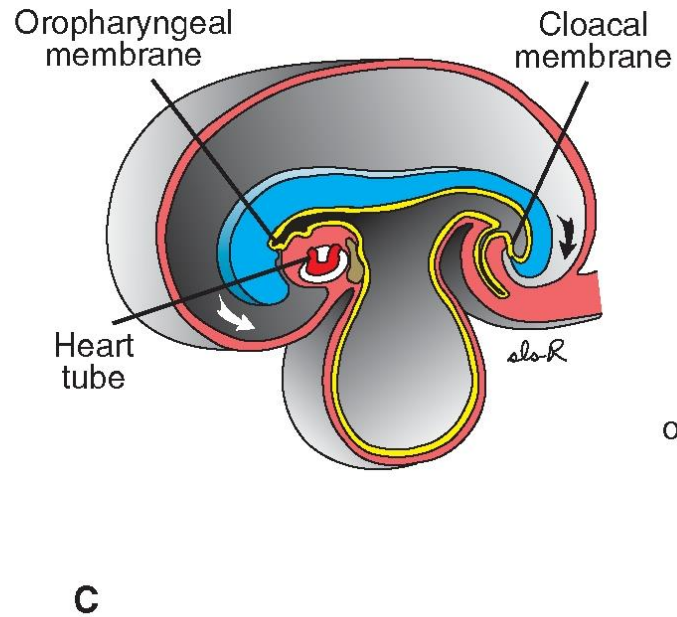
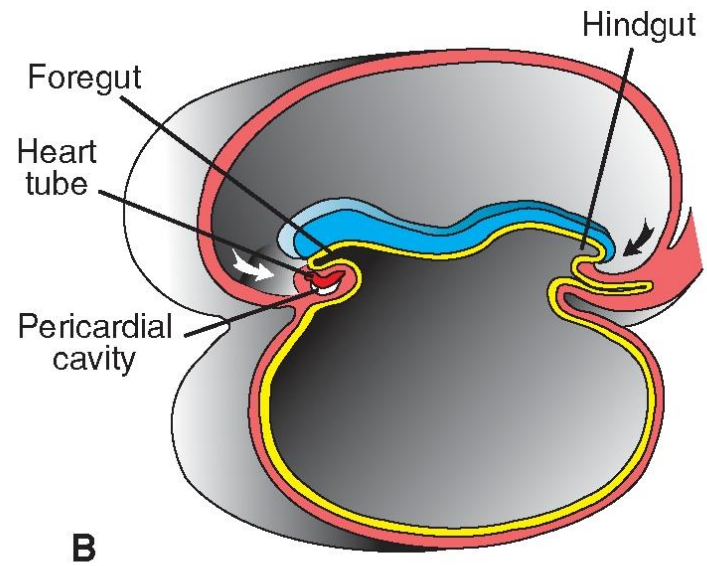
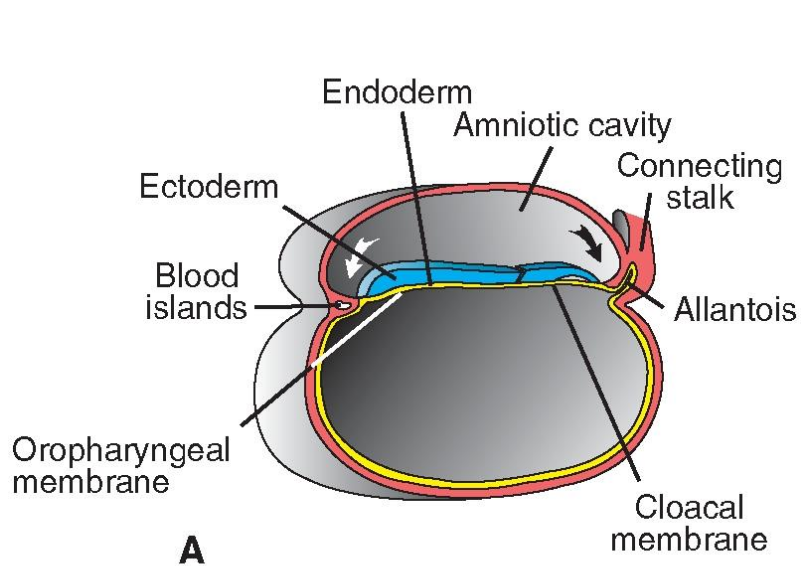
Kardiogenní pole



Systémy – kardiovaskulární systém

vznik a poloha srdeční trubice

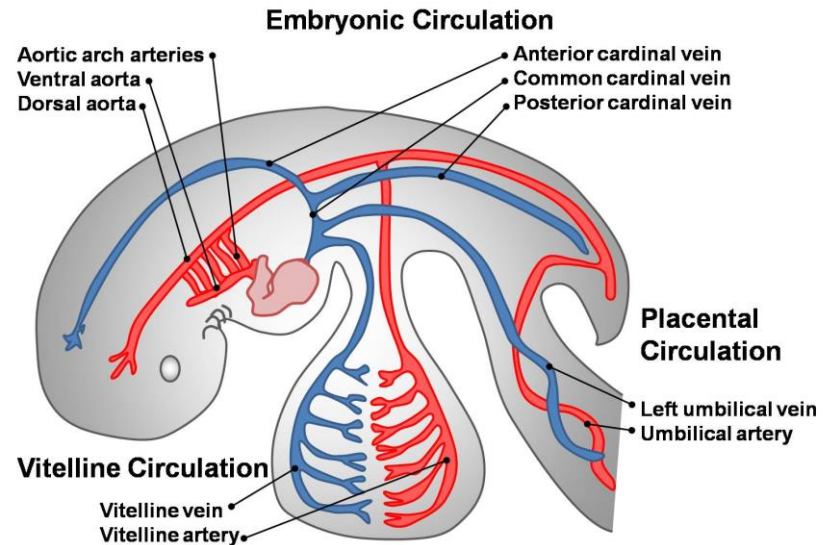
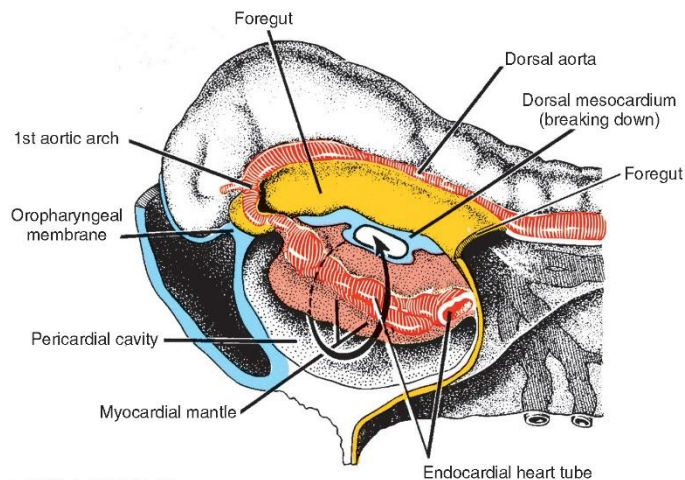
- Centrální část kardiogenní oblasti zpočátku pod orofaryngovou membránou a neurální ploténkou!
- Po uzavření neurální trubice a vytvoření mozkových váčků CNS roste rychle kraniálně – přesáhne přes centrální kardiogenní oblast a budoucí perikardovou dutinu. Růstem mozku a vznikem kraniálních ohybů mozku je orofaryngová membrána tažena dopředu, srdce a perikardová dutina sestupují nejprve do krční a poté do hrudní oblasti.



Systémy – kardiovaskulární systém

vznik a poloha srdeční trubice

- S kraniokaudálním ohnutím se embryo ohýbá také v transversální rovině – tím splývají kaudální oblasti párových srdečních základů s výjimkou jejich nejkaudálnějších konců. Současně expanduje vrcholová část podkovovité oblasti – tvoří budoucí výtokový oddíl srdce a komory – **srdce se stává souvislou trubicí** – složená z vnitřní endothelové výstelky a z vnější myokardové vrstvy, trubice **na svém kaudálním konci přijímá žilní přítoky a na kraniálním konci začíná pumpovat krev prvním aortálním obloukem do dorsální aorty.**



Systémy – kardiovaskulární systém

vznik a poloha srdeční trubice

- Vyvíjející se srdeční trubice se stále více **vyklenuje do perikardové dutiny**, zpočátku je připevněná k dorsální straně perikardové dutiny tzv. dorsálním mesenteriem – v dalším vývoji vymizí a tím vznikne **sinus transversus pericardii** – spojuje obě strany perikardové dutiny – **srdce je nyní zavěšeno v této dutině cévami na svém kraniálním a kaudálním konci**

Systémy – kardiovaskulární systém

vznik a poloha srdeční trubice

- V průběhu těchto změn se myokard ztlusťuje a produkuje tzv- srdeční rosol – **cardiac jelly** – mohutná vrstva mezibuněčné hmoty s vysokým obsahem kys. hyaluronové, **odděluje myokard od endokardu**

Systémy – kardiovaskulární systém

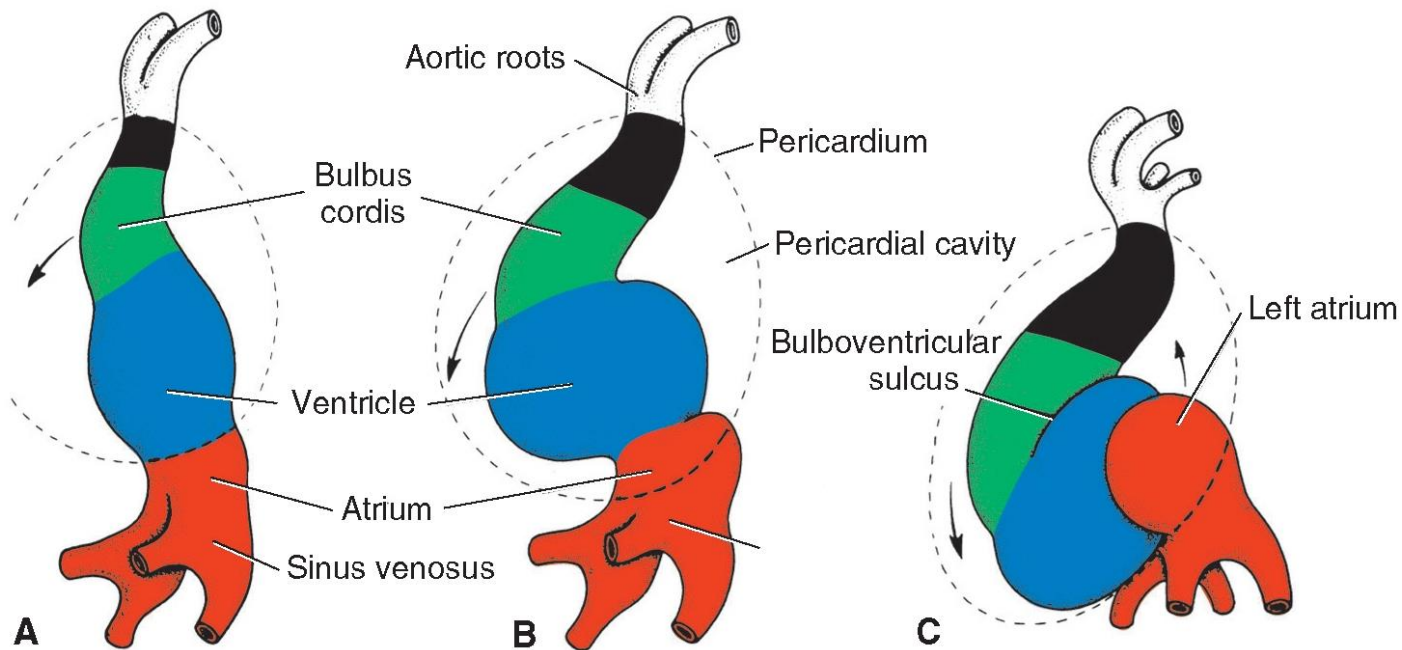
vznik a poloha srdeční trubice

- Zároveň se z mesothelových buněk tvoří **proepikardový orgán** uložený na povrchu septum transversum v blízkosti sinus venosus – migrací jeho buněk po povrchu srdce vzniká většina epikardu (zbytek z mesothelových buněk z výtokové části srdce)
- Tím se vytváří **tři vrstvy srdeční trubice**:
 1. **Endokard** – tvoří endothelovou výstelku srdce
 2. **Myokard** – tvoří svalovinu stěny srdeční
 3. **Epikard** – viscerální list perikardu – pokrývá povrch srdeční trubice (z této zevní vrstvy se procesem vaskulogenese diferencuje řečiště věnčitých cév)

Systemy – kardiovaskulární systém

vznik srdeční kličky

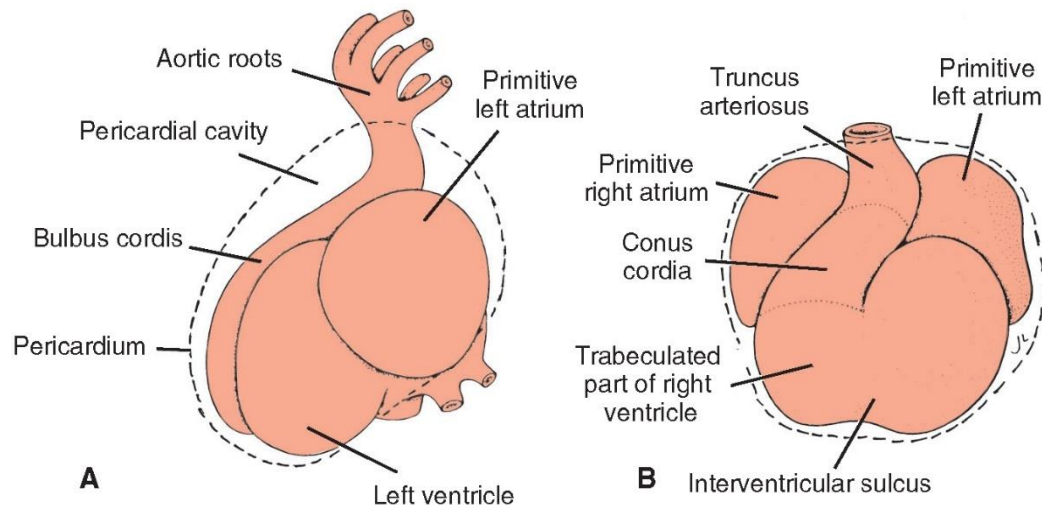
- Srdeční trubice se prodlužuje a 23. den se začíná ohýbat –
 - kraniální část se ohýbá ventrálně, kaudálně a doprava,
 - kaudální (atriální) část se posouvá dorso-kraniálně a doleva



Systémy – kardiovaskulární systém

vznik srdeční kličky

- Proces je **dokončen 28. den** – vzniká **srdeční klička**
- Atriální oddíl (původně párová struktura mimo perikardovou dutinu) vytváří společnou **předsíň** a je zainkorporován do perikardové dutiny
- Předsíňo-komorový přechod zůstává úzký a vytváří **canalis atrioventricularis** – spojuje **primitivní předsíň** a komoru
- **Bulbus cordis** je úzký s výjimkou třetiny blíže komoře – z této části vzniká trabekulární část pravé komory
- Ze střední třetiny bulbu nazývané **conus arteriosus** vzniknou výtokové části obou komor



Systémy – kardiovaskulární systém

vznik srdeční kličky

- Po vzniku kličky se na vnitřní (původně hladké) straně srdeční trubice začínají vytvářet trámečky svaloviny ve dvou oblastech po stranách foramen interventriculare primum, stěna bulbu zůstává dočasně hladká. Primitivní komora, která je nyní trabekularisována se nazývá primitivní levá komora! Podobně trabekularisovaná část bulbus cordis může být označovaná jako primitivní pravá komora

Systemy – kardiovaskulární systém

vznik srdeční kličky

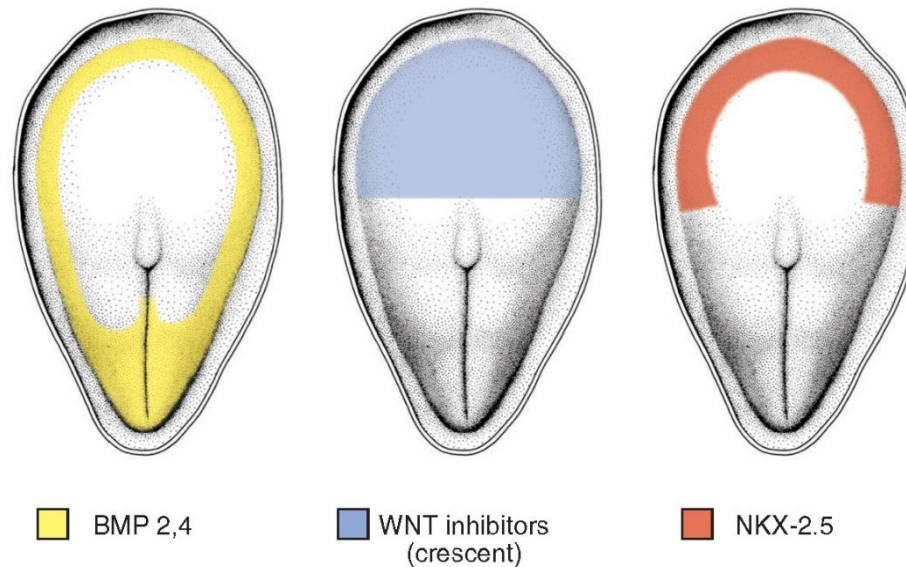
- Původně pravostranná část srdeční trubice v úseku truncus et conus arteriosus se v perikardové dutině přesouvá mediálně! – tato změna polohy je způsobena vznikem dvou příčných rozšíření předsíně vyklenujících se po stranách bulbus cordis

Systémy – kardiovaskulární systém odchylky vývoje srdeční kličky

- Dextrokardie – srdce se nachází v hrudníku vpravo – způsobena ohnutím kličky doleva místo doprava
- Dextrokardie může být sdružena se situs inversus – úplné převrácení polohy všech asymetricky uložených orgánů (1:7000), tito jedinci mají obvykle srdeční činnost normální, provázenou mírně zvýšeným rizikem srdečních vad
- Poruchy laterality – určení laterality orgánů v těle se jeví jako náhodné – tj. některé orgány jsou správně a jiné leží opačně

Systémy – kardiovaskulární systém molekulární regulace vývoje srdce

- Kombinace aktivace BMP a inhibice WNT pomocí Cerberus a Crescent indukuje expresi *NKX2.5* – klíčového genu kardiogeneze – regulace kardiogenní oblasti!



- Vznik srdeční kličky – geny určující lateralitu *Nodal* a *Lefty-2* – tyto geny indukují expresi transkripčního faktoru *PITX2* v mesodermu laterální ploténky vlevo a později vlevo v srdeční trubici – uplatnění během vzniku srdeční kličky

Systémy – kardiovaskulární systém

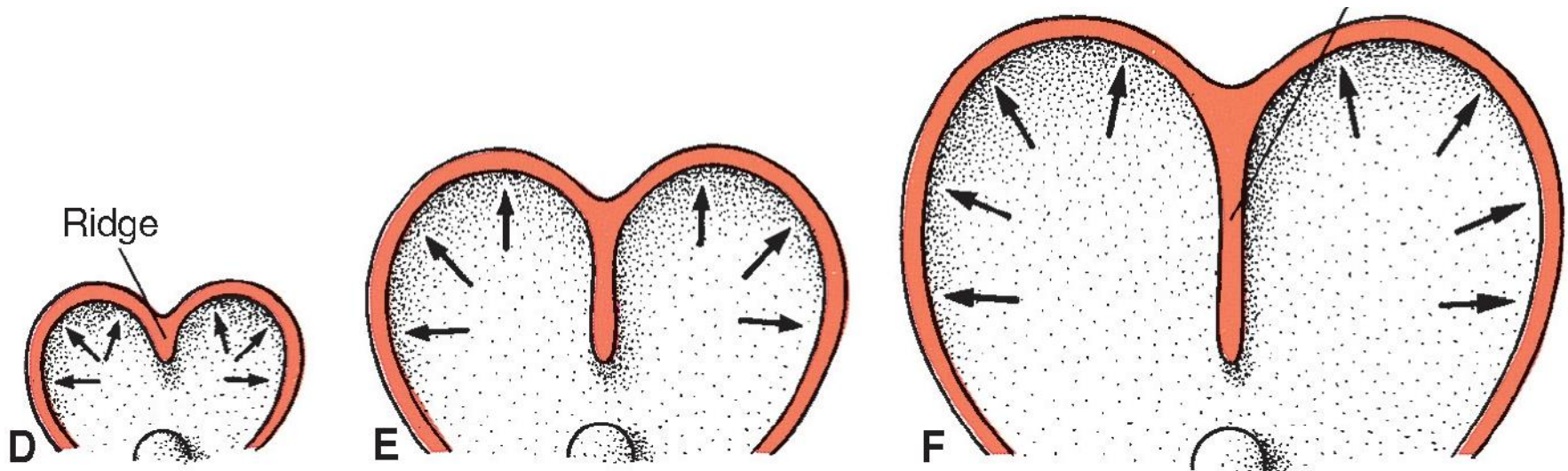
vznik srdečních přepážek

- Hlavní srdeční přepážky se tvoří mezi 27. a 37. dnem (zárodek roste od délky cca 5mm do cca 16-17mm)
- 2 mechanismy vzniku přepážky:
 1. Aktivní růst dvou tkáňových mas, jež se k sobě přibližují až se spojí, čímž dojde k rozdělení lumen ve dva kanály anebo aktivním růstem jedné tkáňové masy, jež roste až dosáhne protější strany lumina
- Procesy jsou závislé na ukládání extracelulární matrix a proliferaci buněk.
- Tyto tkáňové masy nazýváme **endokardové polštářky** – podílejí se na tvorbě vazivové části předsíňového a komorového septa, na rozdělení canalis atrioventricularis na pravé a levé atriventrikulární ústí, na tvorbě atriventrikulárních chlopní a na septaci conus et truncus arteriosus na aorta ascendens a truncus pulmonalis

Systémy – kardiovaskulární systém

vznik srdečních přepážek

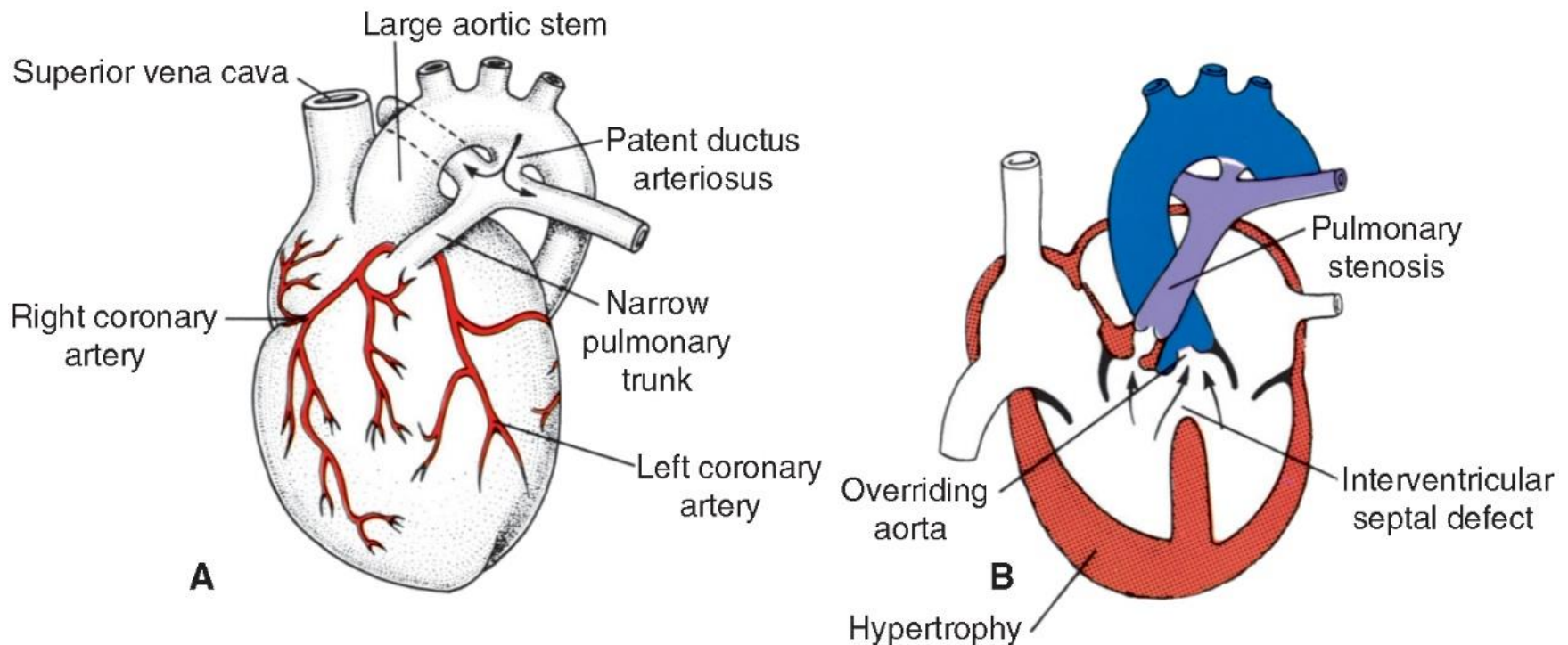
- Hlavní srdeční přepážky se tvoří mezi 27. a 37. dnem (zárodek roste od délky cca 5mm do cca 16-17mm)
- 2 mechanismy vzniku přepážky:
 1. První mechanismus vychází z endokardových polštářků, které se postupně sblíží a spojují.
 2. Druhý mechanismus nevychází z endokardových polštářků, ale z růstu okolitých tkání, zatímco úzký pruh tkáně přestane růst – okolité tkáně rostou dále a materiál těchto tkání se tím přibližuje až mezi oběma částmi zůstane pouze úzká komunikace, která zaniká teprve druhotně růstem okolitých tkání – takto dochází k septaci při oddělování předsíní i komor



Systémy – kardiovaskulární systém

vrozené srdeční vady

- Defekty předsíňového a komorového septa a malformace velkých cév – jako transpozice aorty a truncus pulmonalis, či Fallotova tetralogie – častá kombinace srdečních a kraniofaciálních malformací – protože buňky endokardových polštářčích pocházejí převážně z neurální lišty!!!



Systémy – kardiovaskulární systém

vrozené srdeční vady

- Defekty srdce a cév – největší skupina vrozených vad u člověka (1%) u živě narozených dětí (výskyt u mrtvě narozených dětí je 10x vyšší!)
- 8% srdečních vad má genetickou příčinu
- 2% jsou způsobeny teratogeny (thalidomid, infekce virem zarděnek, rubeola, retinoidy (vitamín A), alkohol, další rizikové faktory – insulin závislý diabetes matky, hypertenze)
- Většina má multifaktoriální etiologii
- 6-10% dětí se srdeční vadou má nebalansovanou chromosomovou aberaci, 1/3 dětí s anomáliemi chromosomů má vrozenou srdeční vadu, u trisomie 18 je frekvence srdečních vad téměř 100%! Malformace srdce jsou součástí mnoha klinických syndromů s anomáliemi obličeje (DiGeorgův, Goldenharův a Downův syndrom)

Systémy – kardiovaskulární systém

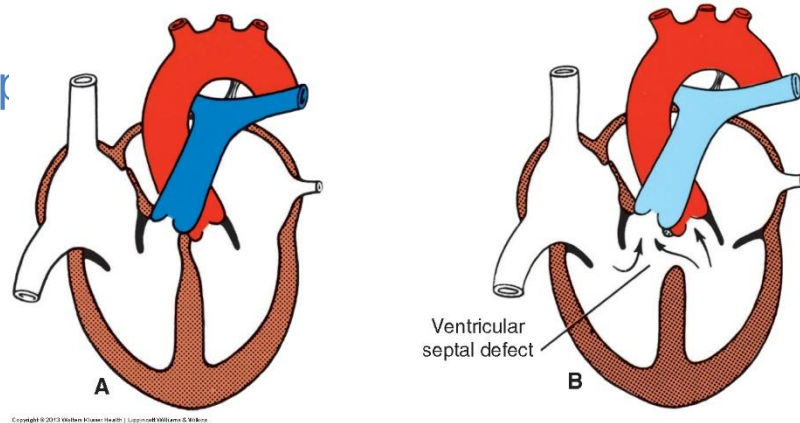
vrozené srdeční vady

- Mutace v genu specifikujícím srdce **NKX2.5** – AD defekty předsíňového septa, při kterých persistuje foramen secundum, Fallotova tetralogie
- Mutace v genu **TBX5** – Holtové-Oramův syndrom – AD syndrom, 1:100000, anomálie končetin a defekty předsíňového septa (jeden ze syndromů skupiny syndromů ruka-srdce – ilustrují, jak se stejné geny podílejí na vzniku různých struktur)
- Defekt předsíňového septa – 6,4 na 10000 porodů, ženy:muži = 2:1,
 - ❑ nejvýznamnější typ - **foramen secundum persistens** – široký otvor mezi levou a pravou předsíní (buď nadměrnou apoptosou v septum primum anebo nedostatečným vývojem septum secundum) – může vést k hemodynamicky významnému nitrosrdečnímu zkratu zleva doprava
 - ❑ Nejzávažnější – úplná absence předsíňového septa – **cor triloculare biventriculare**
 - ❑ Předčasný uzávěr foramen ovale – vede k masivní hypertrofii pravé komory a hypoplasii levostranných srdečních struktur (s důsledkem nejčastěji úmrtí do několika dnů po narození)
 - ❑ Pokud nedojde ke splynutí endokardových polštářků, persituje canalis atrioventricularis

Systémy – kardiovaskulární systém

vrozené srdeční vady

- Defekt septum interventriculare – v jeho membranosní části je nejčastější samostatně se vyskytující vrozenou vadou srdce (12:10000 porodů), může však být asociován s poruchami septace výtokové části srdce, podle velikosti defektu skrze truncus aortou, někdy zasahuje až do p

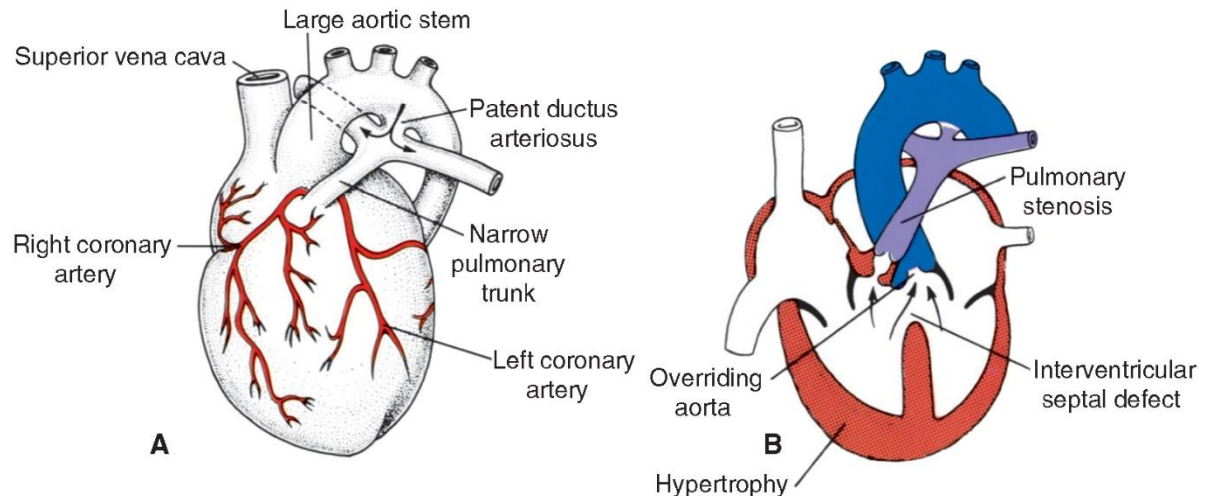


Systemy – kardiovaskulární systém

vrozené srdeční vady

- Fallotova tetralogie – nejčastější vada výtokové části srdce (9,6 : 10000 porodů), vzniká asymetrickým rozdělením conus arteriosus, při němž je septum posunuto dopředu – vyvolává 4 defekty:
 - a) Zúžení výtokové části pravé komory
 - b) Velký defekt septum interventriculare
 - c) Nasedání aorty přímo na defekt septum interventriculare
 - d) Hypertrofie stěny pravé komory (z důvodu zvýšeného tlaku v pravé komoře)

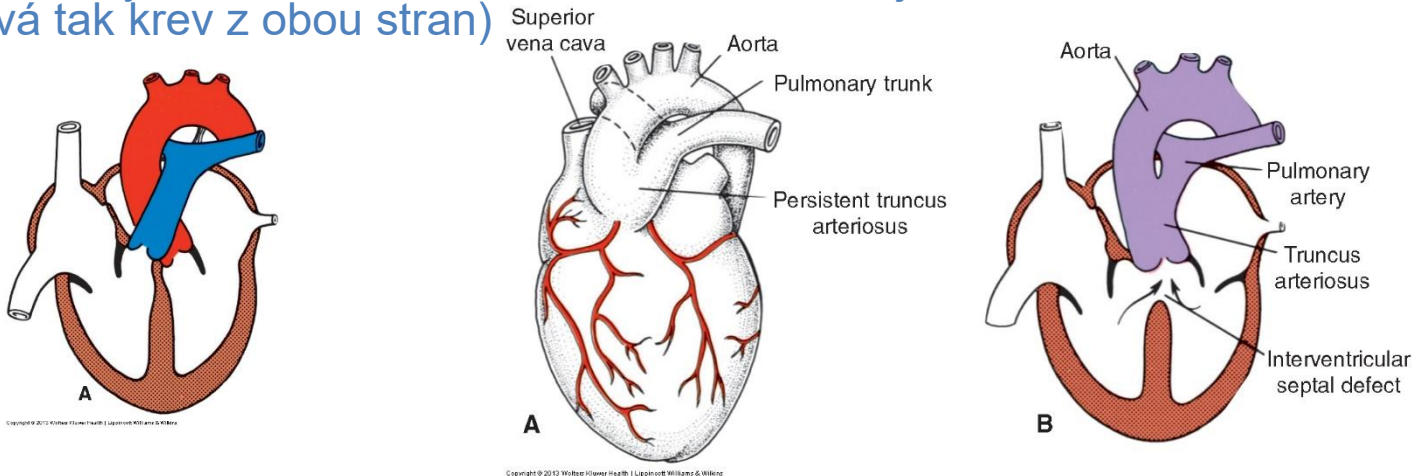
Vada je slučitelná se životem, lze ji chirurgicky korigovat



Systemy – kardiovaskulární systém

vrozené srdeční vady

- Přetrvávající truncus arteriosus – 0,8 : 10000 porodů, začátek truncus arteriosus je nerozdělen a truncus pulmonaris odstupuje od aorty až po krátkém společném průběhu – **vždy provázen defektem mezikomorové přepážky** (nerozdělený conus a truncus arteriosus komunikuje s oběma komorami a dostává tak krev z obou stran)

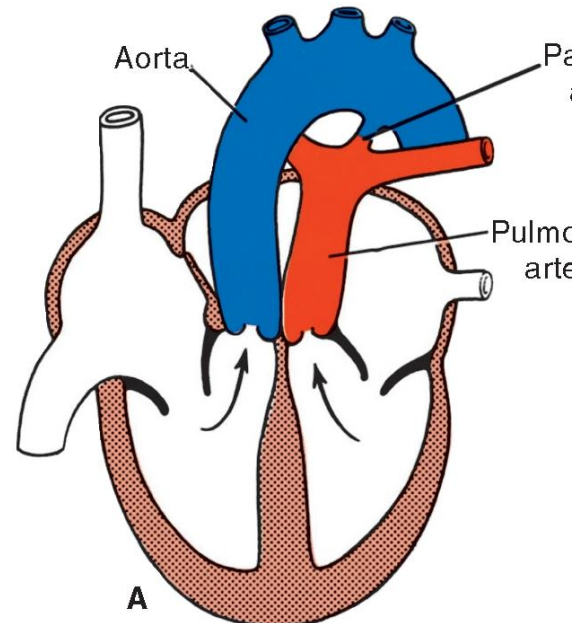
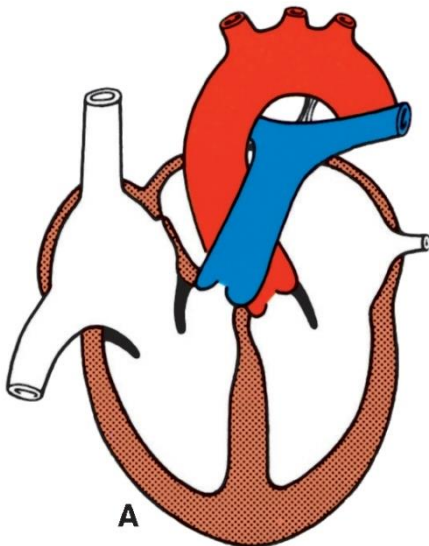


- Transpozice velkých cév – když aortopulmonální septum směřuje přímo ke komorám (normální je spirálovitý průběh) – aorta pak začíná v pravé komoře a truncus pulmonalis v levé (4,8 : 10000 porodů), **někdy defekt sdružen s defektem pars membranacea septi interventricularis a často s otevřením ductus arteriosus** (důvodem poruchy proliferace a migrace buněk neurální lišty)

Systémy – kardiovaskulární systém

vrozené srdeční vady

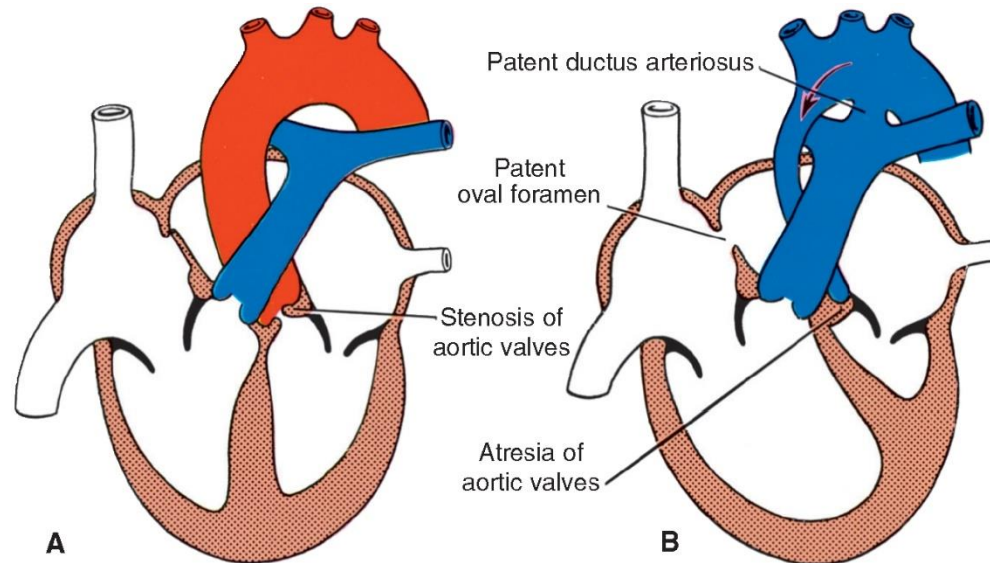
- Transpozice velkých cév – když aortapulmonální septum směřuje přímo ke komorám (normální je spirálovitý průběh) – aorta pak začíná v pravé komoře a truncus pulmonalis v levé (4,8 : 10000 porodů), někdy defekt sdružen s defektem pars membranacea septi interventricularis a často s otevřením ductus arteriosus (důvodem poruchy proliferace a migrace buněk neurální lišty)



Systémy – kardiovaskulární systém

vrozené srdeční vady

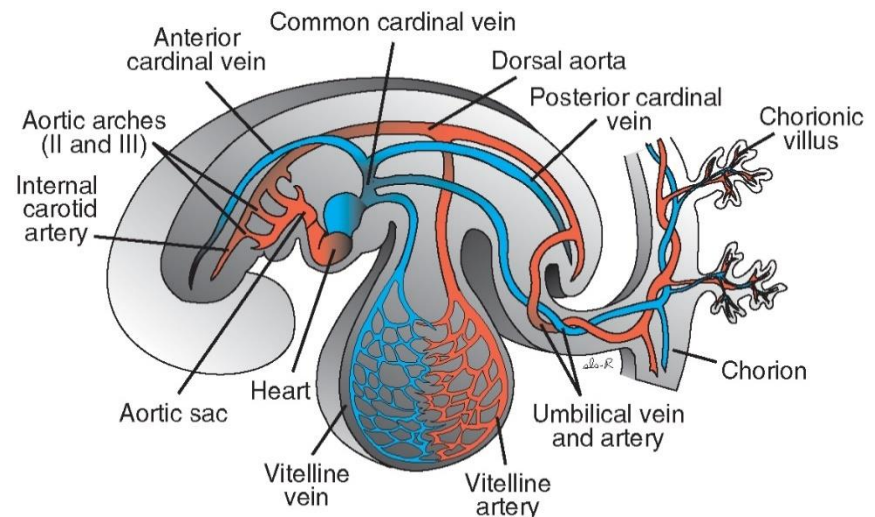
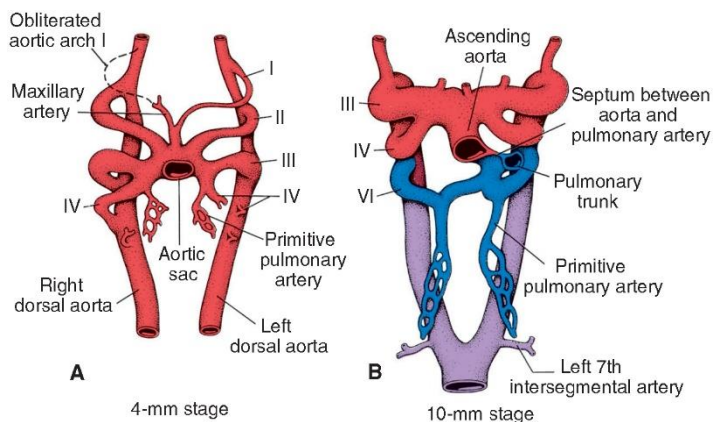
- Stenosa chlopně aortální nebo pulmonální – při srůstu valvulae semilunares v různém rozsahu (incidence 3-4 : 10000 porodů)
- Atresie aortální chlopně – úplný srůst vela semilunaria – **levostranné oddíly srdce jsou výrazně hypoplastické** (levá komora a levá předsíň a aorta) – **omezení toku krve do levé poloviny srdce** a nedostatečný růst levostranných srdečních oddílů



Systémy – kardiovaskulární systém

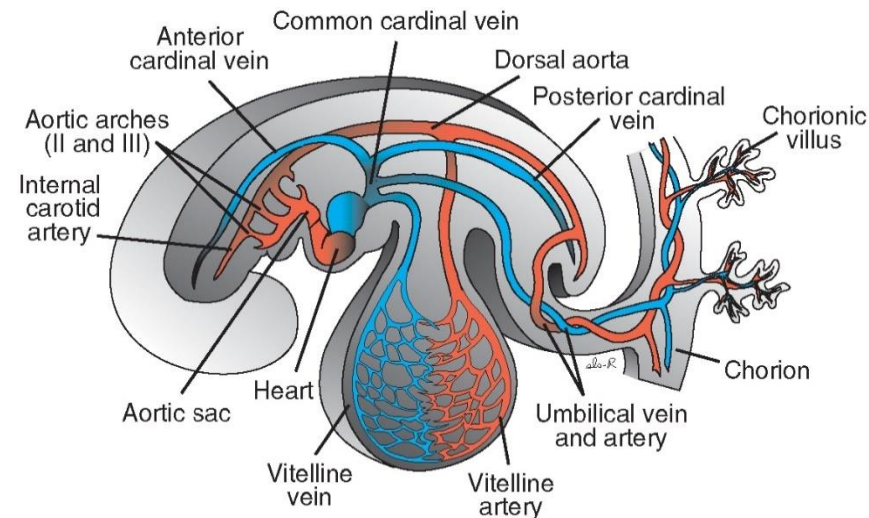
vývoj cév

- Aortální oblouky jsou součástí všech žaberních oblouků – z nich vznikají 4 důležité cévy:
 - a) Arteriae carotides (3. oblouk)
 - b) Oblouk aorty (levý 4. oblouk)
 - c) Truncus pulmonalis (6. oblouk) – ve fetálním období je spojen s aortou pomocí ductus arteriosus
 - d) Pravá arteria subclavia (tvořená pravým 4. obloukem, distální částí dorsální aorty a 7. intersegmentovou tepnou)



Systémy – kardiovaskulární systém vývoj cév

- **Arteriae vitellinae** - zpočátku zásobují žloutkový váček, později z nich vznikají cévy, které zásobují část předního střeva, střední a zadní střevo.
- **Párové arteriae umbilicales** - po porodu je jejich konečný úsek obliterován a vzniká ligamentum umbilicale mediale, z počátečního úseku vznikají arteriae vesicales superiores

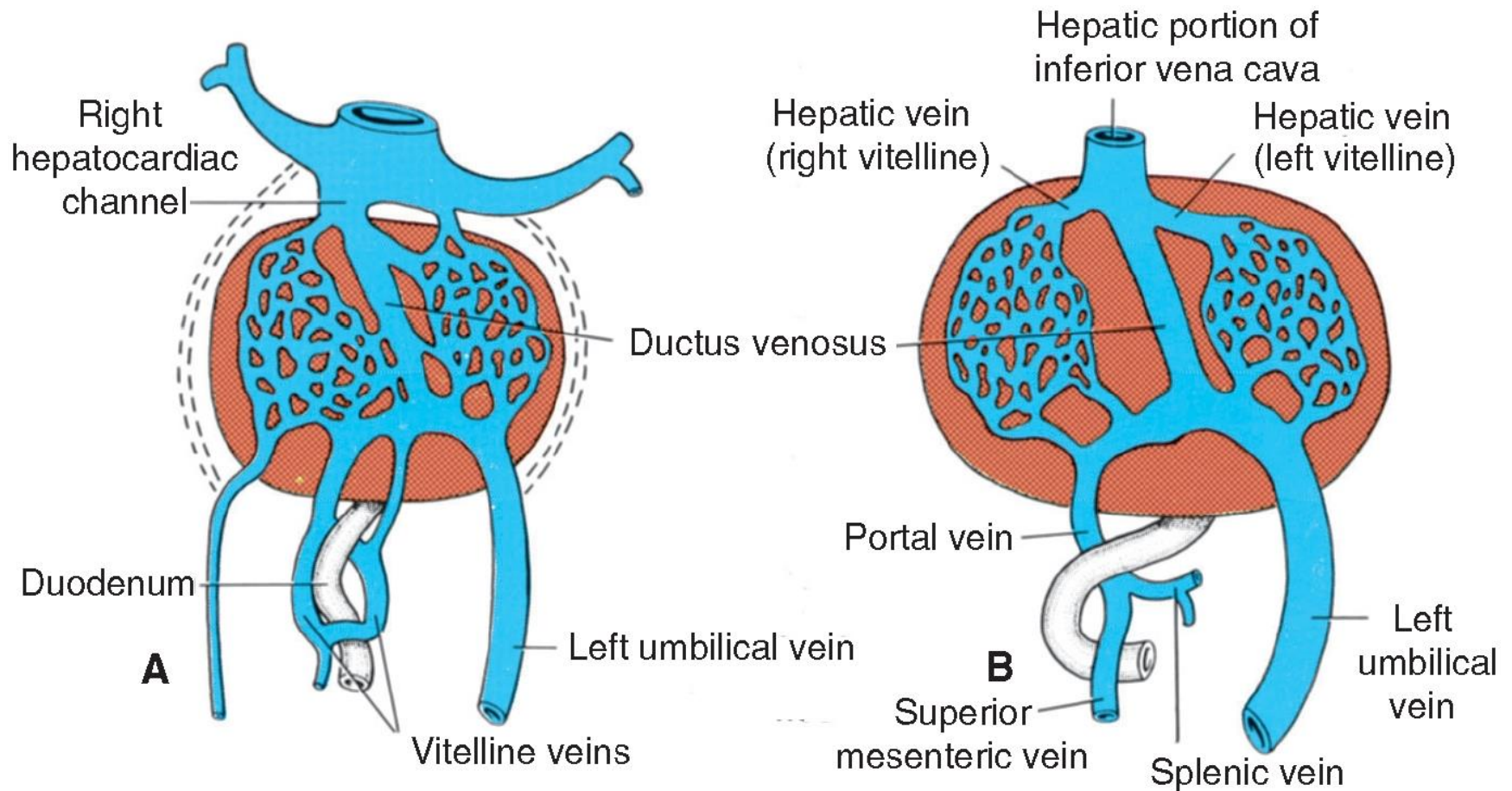


Systémy – kardiovaskulární systém

vývoj cév – žilní systém

- Žilní systém – 3 části:
 1. Systém venae vitellinae – přeměňuje se v portální systém
 2. Systém venae cardinales – mění se v systém vv. Cavae (dutých žil)
 3. Systém vena umbilicalis – zaniká po narození

Venae umbilicales

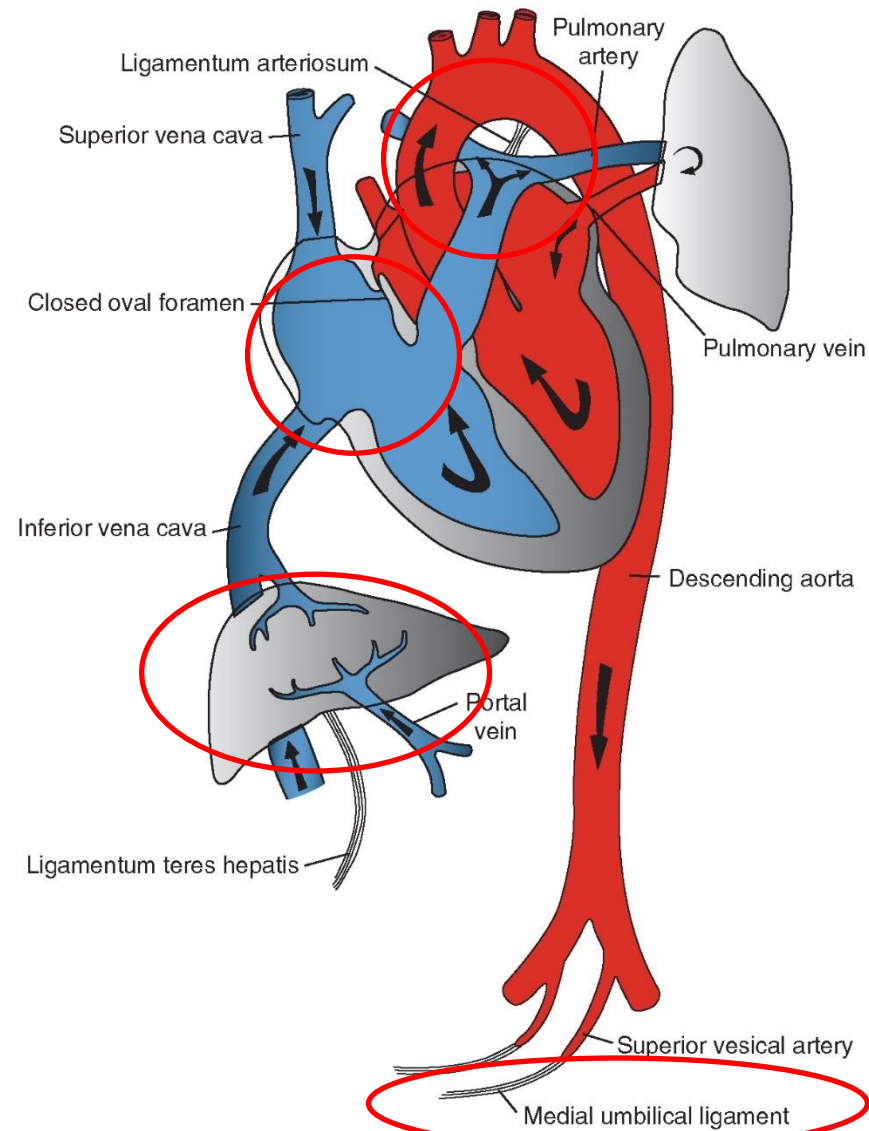
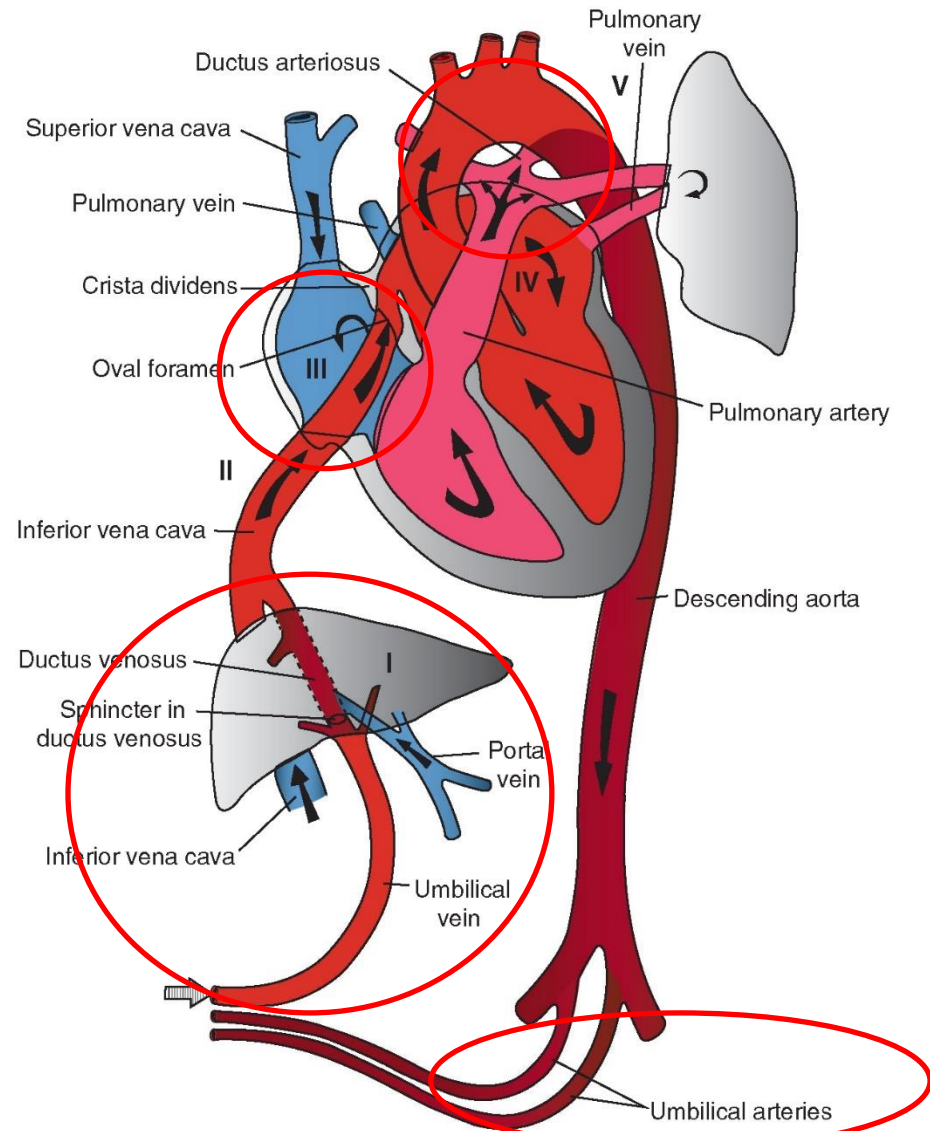


Systémy – kardiovaskulární systém

vývoj cév – změny po narození

- Během fetálního období plod zásobován placentární cirkulací
- Po narození k výměně plynů začínají sloužit plíce!
- Po narození a v následujícím měsíci nastávají tyto změny:
 - a. Uzávěr ductus arteriosus
 - b. Uzávěr foramen ovale
 - c. Uzávěr vena umbilicalis – přeměňuje se v ligamentum teres hepatis, ductus venosus se rovněž uzavírá a mění se v ligamentum venosum
 - d. Arteriae umbilicales se mění v ligamenta umbilicalia medalia

Fetální oběh před narozením a po narození



Systémy – kardiovaskulární systém

vývoj cév – lymfatický systém

- Vyvíjí se později než systém kardiovaskulární
- Zakládá se ve formě 6 vaků: 2 jugulární, 2 iliakální, retroperitoneální a cisterna chyli
- Vytvářejí se četné lymfatické cévy, které spojením s jednotlivými vaky zabezpečují drenáž z tkání a orgánů