

Embryologie člověka a základy teratologie

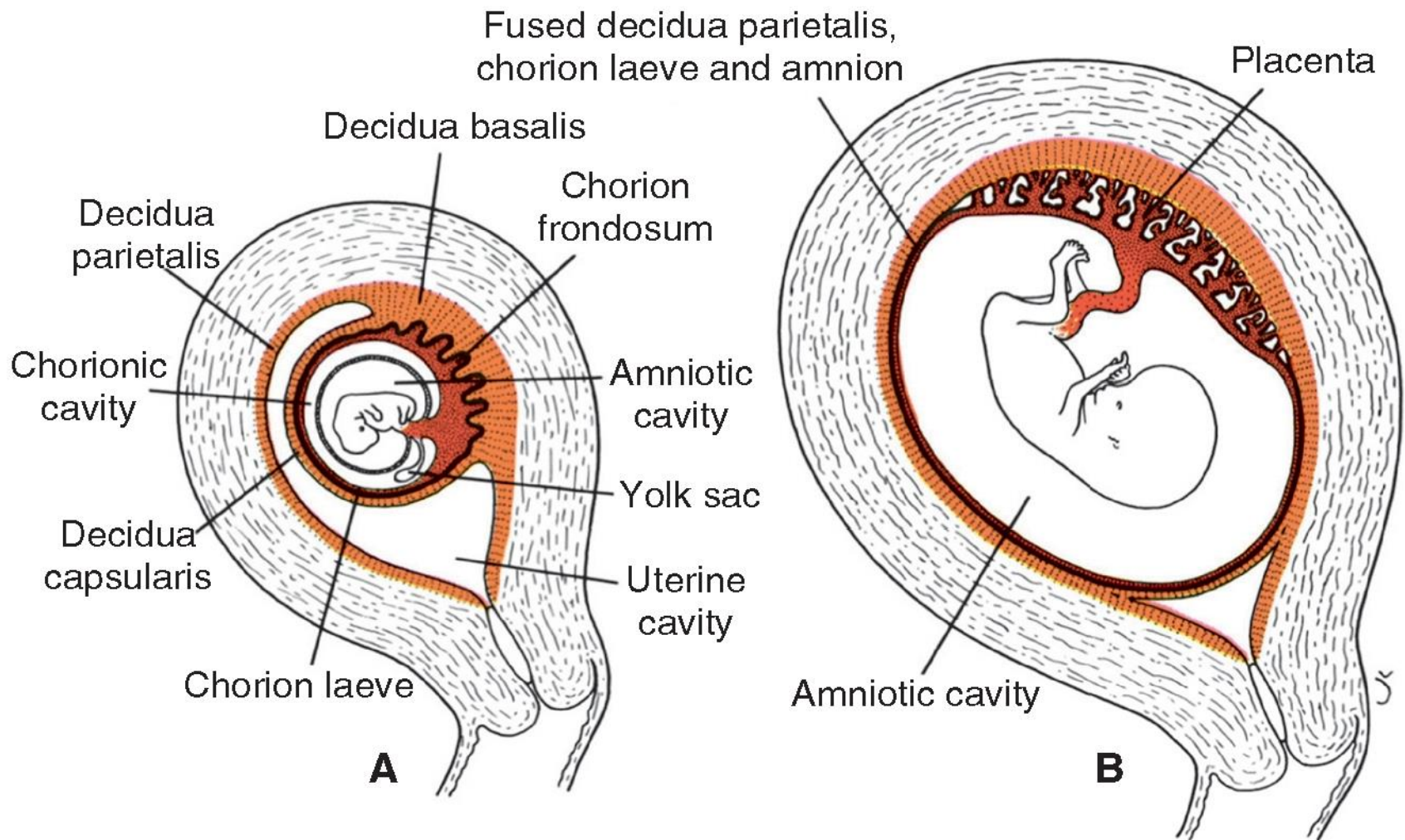
RNDr. Mária Hovořáková, PhD.

1.LF UK, Ústav Histologie a Embryologie, Albertov

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

Přednáška 5:

Problémy v graviditě, vícečetná těhotenství, poruchy vývoje dvojčat, teratologie.



Anomálie placenty

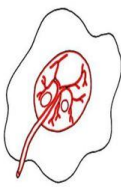
děložní stěna

pupčovník



placenta membranacea

fenestrace



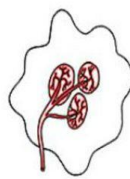
placenta fenestrata



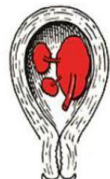
placenta tripartita



placenta duplex



placenta triplex



placenta succenturiata



Normal



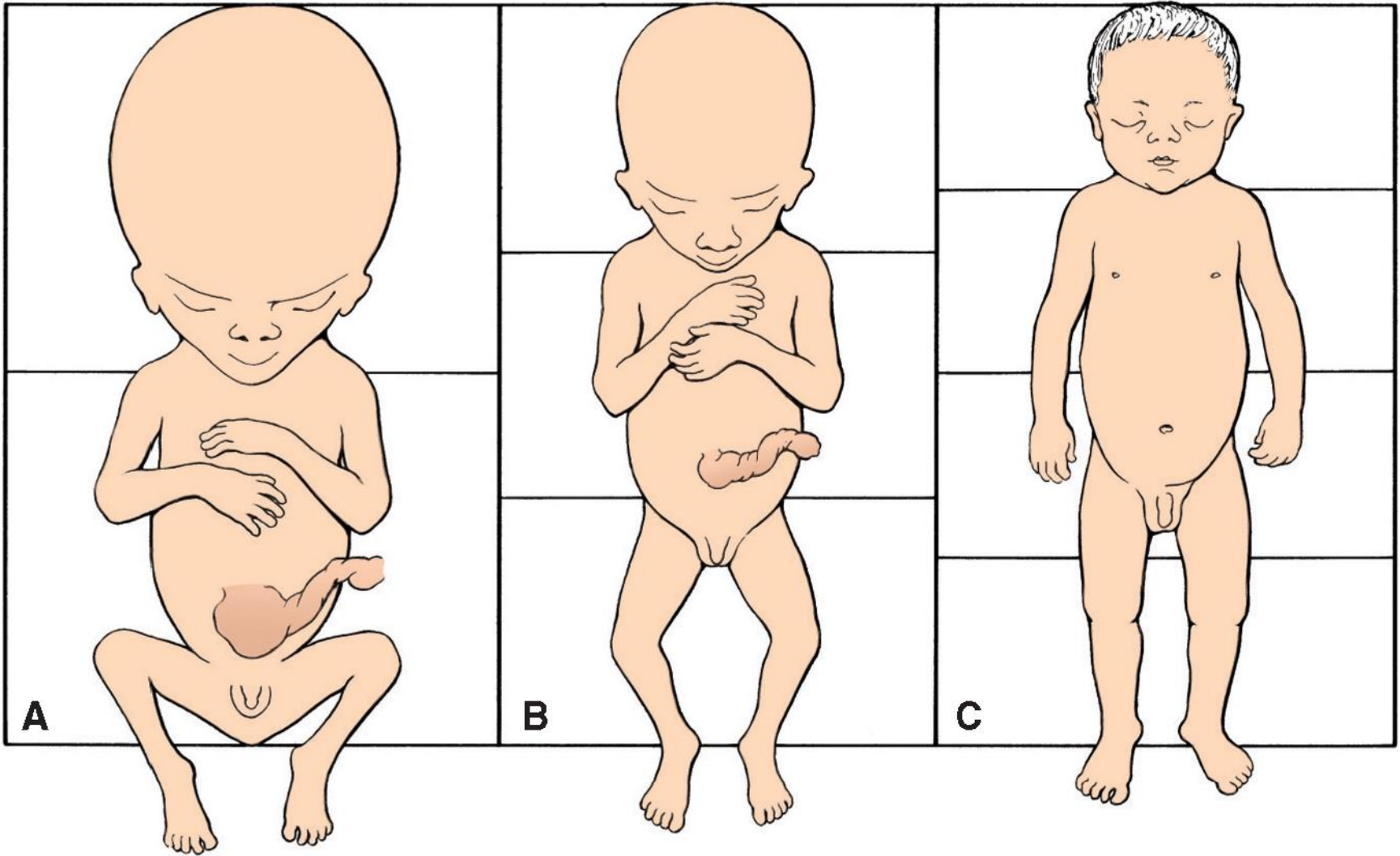
Total placenta previa



Partial placenta previa



Marginal placenta previa



3rd month

5th month

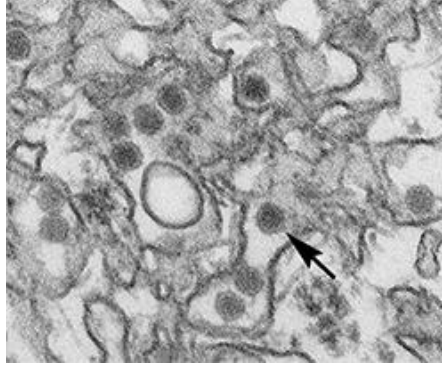
At birth

Fetální erythroblastosa a fetální hydrops

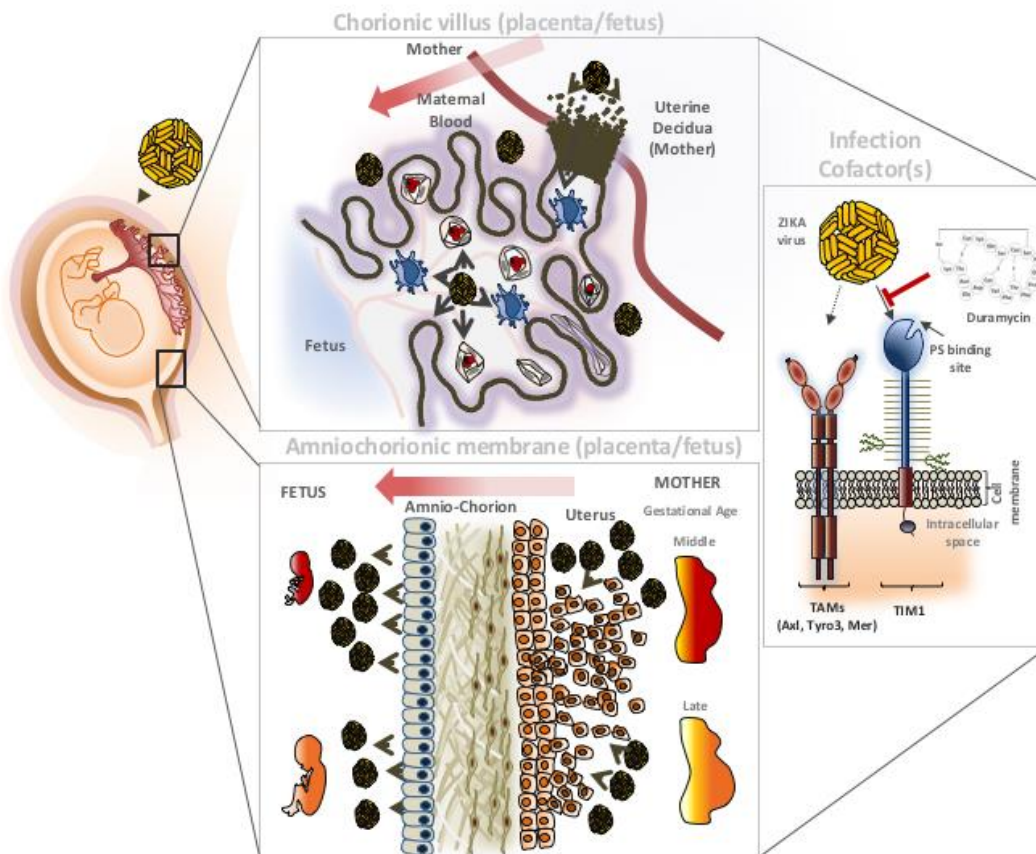
- Existuje více než 400 erytrocytárních antigenů – většina nezpůsobuje v graviditě problémy, některé mohou stimulovat v mateřském organismu tvorbu protilátek proti fetálním krvinkám – isoimunisace – protilátky prostupují placentou do fetálního oběhu a napadají fetální erytrocyty – dochází k jejich hemolyse – hemolytická nemoc novorozenců (erythroblastosis fetalis)
- Hemolysa vede k uvolňování erytroblastů do krve – anémie – následkem může být tzv. fetální hydrops (edém a nahromadění tekutiny v tělních dutinách) až odumření fétu
- Nejtěžší případy – způsobeny antigeny Rh systému krevních skupin!
- Rh negativní matka a Rh pozitivní plod - Rh inkompatibilita – dochází k imunisaci! – dochází k ní již po první expozici – tj. po prvním těhotenství – vede k závažnějšímu průběhu v každém dalším těhotenství (léčba podávání anti-Rh-imunoglobulinů tlumících imunitní odpověď matky)

Placentární „bariéra“

- Placenta pro hormony selektivně propustná v obou směrech
- Mateřský hormon thyroxin – prochází pomalu
- Syntetické progestiny podané matce procházejí velmi rychle – mají maskulinizační účinek
- Prochází mnoho virů – rubeola, cytomegalovirus, Coxsackie, variola, varicella, morbilli, poliomyelitida (některé mohou v těle plodu vyvolat infekci s následkem vrozených vývojových vad)
- Řada léků a drog – velmi rychlý přestup placentou a škodlivý účinek



2 Potential Routes of Zika Vertical Infection



When we think of Zika, we picture children like Duda born with microcephaly. But now evidence is mounting that the damage caused by Zika may be much wider. Children with conditions ranging from failing eyesight and autism to joint stiffness and unexplained infections are emerging at a frightening rate.

Preeklampsie

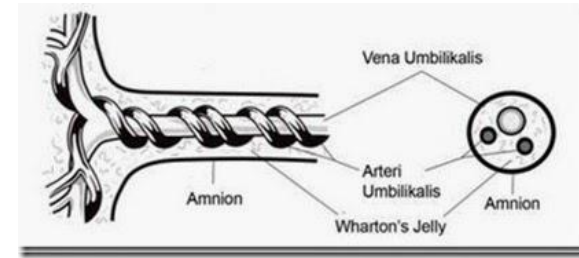
- Stav charakterizovaný mateřskou hypertenzí, proteinurií a edémy – vyvíjí se náhle kdykoliv po 20. týdnu těhotenství – následek růstová retardace plodu, smrt fétu nebo matky (vyšší výskyt preeklampsie u žen – kuřáček)

1. hypertenze TK $\geq 160/110$ mm Hg, opakovaná měření, TK nereaguje na terapii
2. proteinurie 5 g/24 hod a vyšší
3. postupný vzestup urikemie $> 320 \mu\text{mol/l}$
4. postupný vzestup kreatininu v séru $> 88 \mu\text{mol/l}$
5. oligurie < 400 ml/24 hod
6. hyperreflexie
7. poruchy vidění: fotofobie, skotomy, modro-červené vidění
8. plicní edém nebo cyanóza
9. bolesti hlavy v okcipitální krajině až poruchy vědomí
10. bolesti v epigastriu
11. pokles trombocytů pod $100 \times 10^9/\text{l}$ nebo známky mikroangiopatické hemolytické anémie, tj. nález schistocytů nebo vzestup hladiny laktátdehydrogenázy a přímého bilirubinu (HELLP syndrom)
12. granulované válce, erytrocyty v močovém sedimentu

Amnion a pupečník

- Primitivní kožní pupek – oválná linie v místě přechodu mezi amniem a embryonálním ektodermem (amnioektodermové spojení)
- V 5. týdnu – pupkem prochází:
 1. **Zárodečný stvol** (obsahující allantois, dvě tepny a jednu žílu – tzv, pupečnickové cévy)
 2. **Ductus omphaloentericus** (ductus vitellinus – doprovázený omfalomesenterickými cévami)
 3. **Pupečnickový coelom** (kanál spojující intraembryonální coelom s choriovou dutinou – extraembryonálním coelomem)
- Během dalšího vývoje amnion obaluje zárodečný stvol a d. omphaloentericus – vzniká primitivní pupečník

Amnion a pupečník



- Primitivní pupečník obsahuje v distální části ductus omphaloentericus a pupečnickové cévy, v proximálním úseku střevní kličky a rudimentární allantois (žloutkový váček je v choriové dutině a je připojen k pupečníku prostřednictvím ductus omphaloentericus, na konci 3. měsíce se zvětší amniová dutina – amnion se dostává do kontaktu s choriem a choriová dutina vymizí, žloutkový váček se svrašťuje a obliteruje)
- Břišní dutina je dočasně příliš malá pro rychle se vyvíjející střevní kličky – vstupují do pupečnickového coelomu – fyziologická pupeční hernie – koncem 3. měsíce se kličky vrací do břišní dutiny a pupečnickový coelom obliteruje
- V pupečníku obliterují allantois, ductus omphaloentericus a jeho cévy.
- Extraembryonální mesoderm pupečníku se přemění na rosolovité vazivo – Whartonův rosol – ochranná vrstva – vazivo bohaté na proteoglykany - v něm probíhají pupečnickové (umbilikální) cévy

Anomálie pupečníku

- Při narození – pupečník cca 50-60cm dlouhý, průměr cca 2cm
- Vlnitý průběh – podmíněný nepravými uzly
- Dlouhý pupečník – omotání kolem krku
- Krátký pupečník – nebezpečí odtržení placenty od stěny dělohy při porodu
- Normálně v pupečníku dvě tepny a jedna žíla – 1/200 novorozenců jen jedna tepna – tato anomálie ve 20% doprovázena srdeční vadou nebo jinou cévní anomálií



Torze pupečníku

Amniové pruhy

- Roztržení amnia – následek jsou amniové pruhy – mohou se obtočit kolem částí těla fétu a způsobit amputace, prstencovité konstriktory

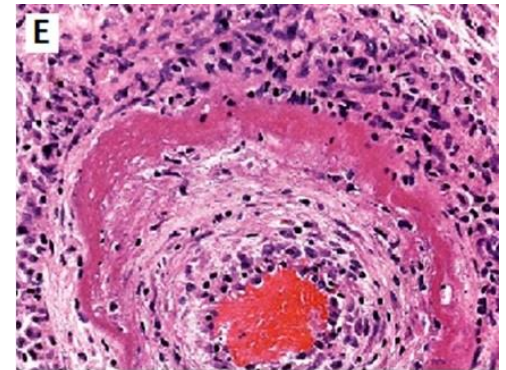


Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



Změny placenty na konci těhotenství

- Snížení výměny mezi oběma cirkulacemi:
 - ✓ Fibrosní přeměna vaziva klků
 - ✓ Zesílení basálních membrán fetálních kapilár
 - ✓ Obliterační změny malých kapilár v klcích
 - ✓ Ukládání fibrinoidu na povrch klků ve spojovací zóně při decidua basalis a při choriové ploténce
- Nadměrná tvorba fibrinoidu často vede k infarktům části placentárního labyrintu nebo celého kotyledonu



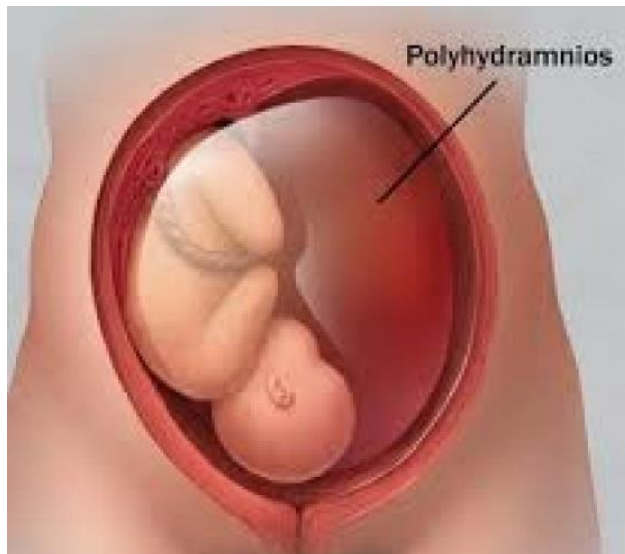
Fibrinoid necrosis in an artery. The wall of the artery is bright pink with dark neutrophils

Amniová tekutina

- Amniová dutina vyplněná čirou tekutinou – z části produkovaná amniovým epitelem, ale primárne pochází z mateřské krve
- Objem se postupně zvětšuje – 10. týden = 30ml, 20. týden = 450ml, koncem 37. týdne = 800-1000ml
- V časném období těhotenství chrání embryo zavěšené na pupečníku proti nárazům, zabraňuje srůstu amnia s povrchem embrya a dovoluje embryu volně se pohybovat
- Objem tekutiny se vymění během 3 hodin!
- Od zač. 5. měsíce – plod polyká amniovou tekutinu – denně vypije cca 400ml (cca ½ množství!)
- Od 5. měsíce plod do amniové tekutiny močí – jeho moč složena převážně z vody (funkci vylučovacího orgánu plní placenta)
- V průběhu porodu při neporušených plodových obalech amniová tekutina pomáhá dilatovat cervikální kanál!

Amniová tekutina

- **Hydramnion, polyhydramnion** – příliš velké množství amniové tekutiny (1500 – 2000ml)
- **Oligohydramnion** – příliš malý objem amniové tekutiny (400ml)
- Obě tyto poruchy – zvýšený výskyt vrozených vývojových vad
- **Předčasná ruptura amnia** – nejčastější příčina předčasného porodu (10% těhotenství)



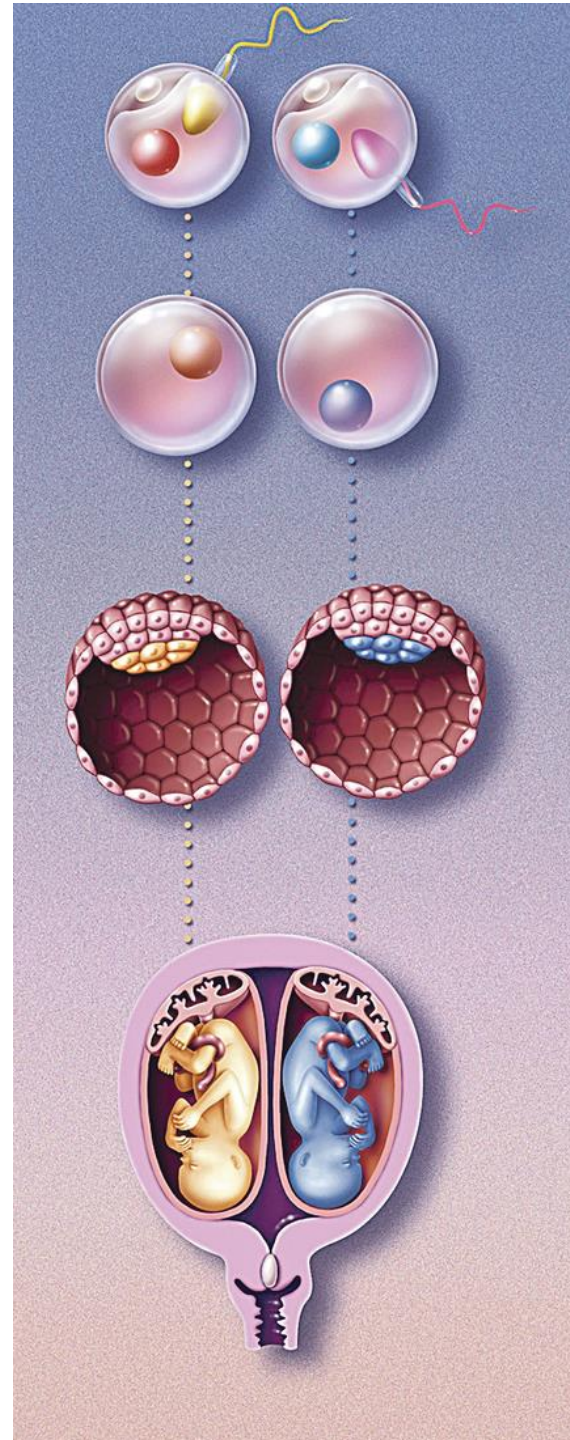
Plodové obaly dvojčat

- Uspořádání plodových obalů u dvojčat – **značná variabilita** – závisí na typu dvojčat a v případě jednovaječných dvojčat na době jejich oddělení

Dizygotní dvojčata

- 2/3 dvojčat jsou dizygotní – dvouvaječná
- Incidence 7-11/1000 narozených
- Incidence stoupá s věkem matky
- Vznikají po ovulaci dvou oocytů, které jsou oplozeny různými spermii
- Zygoty jsou zcela geneticky odlišné – mohou ale nemusí si být stejného pohlaví, jejich podobnost nevybočuje podobnosti mezi sourozenci
- Zygoty implantují samostatně v děloze
- Obvykle každé embryo má svou placentu, amnion a chorion
- Někdy mohou jejich placenty splynout – může dojít k míchání erytrocytů obou dvojčat (mosaicizmus erytrocytů)
- Při těsné aposici choriových vaků může také dojít k jejich splynutí
- Často pocházejí z asistované reprodukce

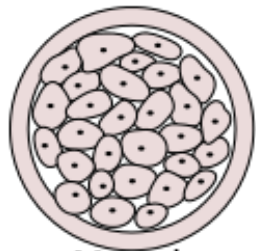
Dizygotní dvojčata



Monozygotní dvojčata

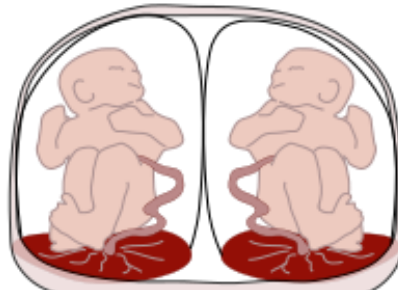
- Z jednoho oplozeného vajíčka – monozygotní – identická – jednovaječná (shoda znaků – krevních skupin, otisků prstů, pohlaví, fyzická podobnost – zaměnitelná, barva očí a vlasů)
- 3-4/1000 novorozenců
- Vznikají rozdělením zygoty v různých etapách vývoje
- Nejčastěji pravděpodobně u dvoubuněčného stádia – blastocysty se implantují samostatně – každé embryo bude mít vlastní amnion a chorion i placentu – uspořádání podobné jako u dvouvaječných dvojčat
- Rozdělením časně blastocysty – vnitřní buněčná masa se rozdělí na dvě samostatné skupiny buněk – uloženy ve společné dutině blastocysty – obě embrya mají společnou placentu a chorion, každé má vlastní amnion
- Vzácně rozdělení ve stádiu bilaminárního terčíku před vznikem primitivního proužku – embrya mají společné amnion i chorion a placentu (krevní zásobené obvykle vyrovnané)
- Trojčata 1/7600 narozených (v poslední době však častější u žen po léčbě poruch ovulace)

Monozygotní dvojčata

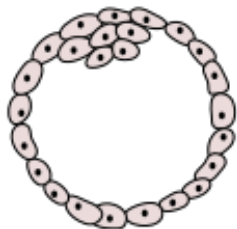


Morula

Cleavage
→
Days 1-3

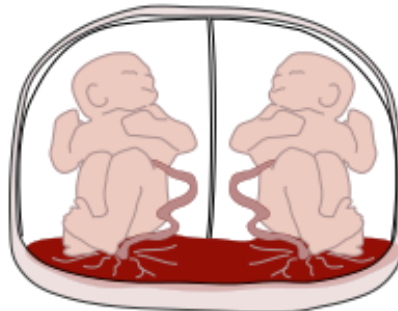


Dichorionic/Diamniotic

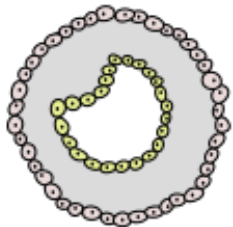


Blastocyst

Cleavage
→
Days 4-8

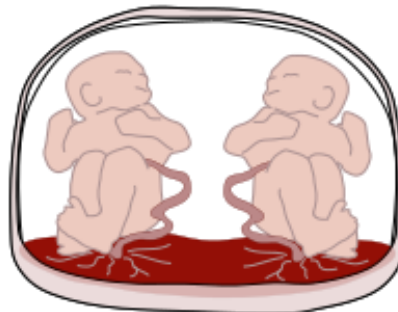


Monochorionic/Diamniotic

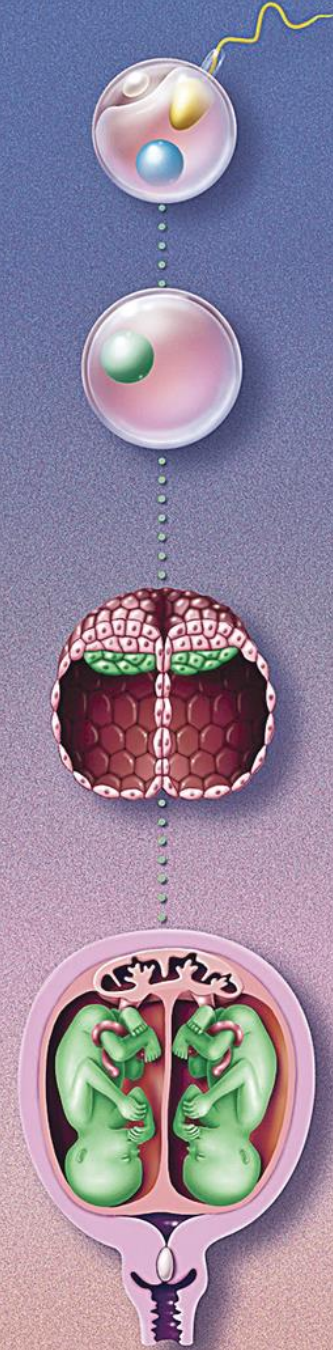


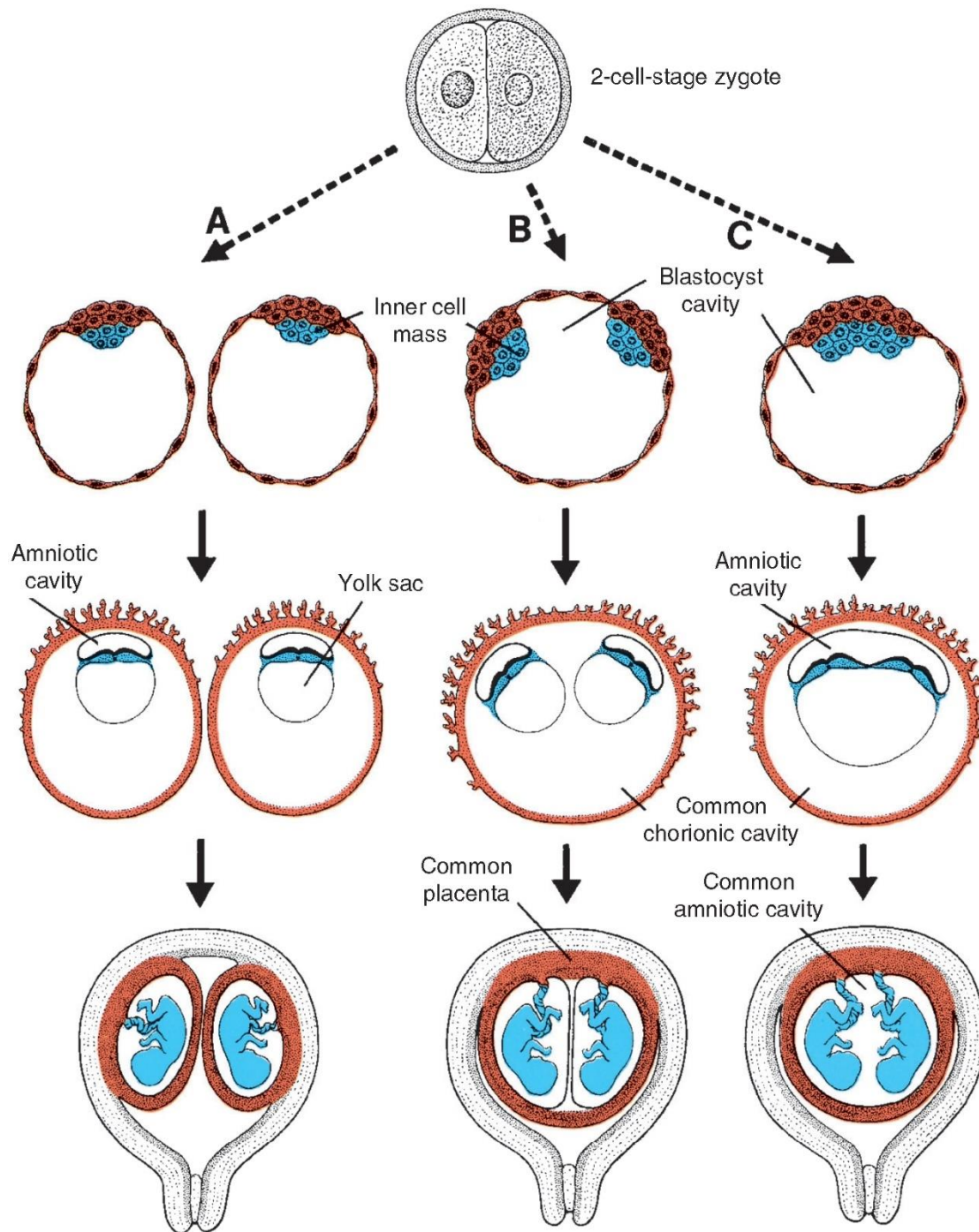
Implanted
Blastocyst

Cleavage
→
Days 8-13



Monochorionic/Monoamniotic





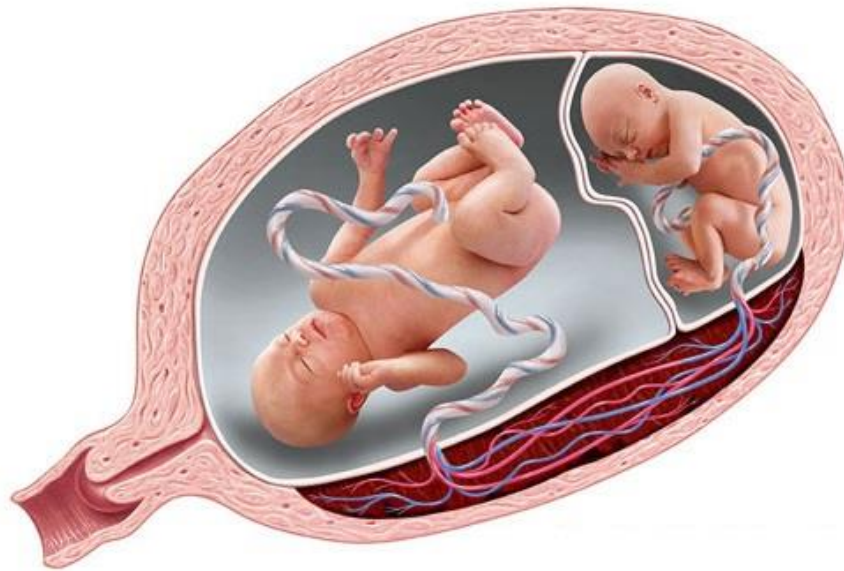
Poruchy vývoje dvojčat

- Těhotenství s dvojčaty – vyšší výskyt mortality a morbidity a tendence k předčasnému porodu
- 12% předčasně narozených dětí jsou dvojčata a obvykle jsou menší
- NPH a nezralost u dvojčat jsou velké riziko
- 10-20% dvojčat umírá (početí dvojčat je častější než jejich narození – mnoho dvojčat odumírá před narozením – tzv. vymizelé dvojče – termín, kdy odumře jedno z dvojčat – fétů v průběhu prvního nebo začátkem druhého trimestru – výsledek resorpce fétu nebo tvorby fetus papyraceus



Poruchy vývoje dvojčat

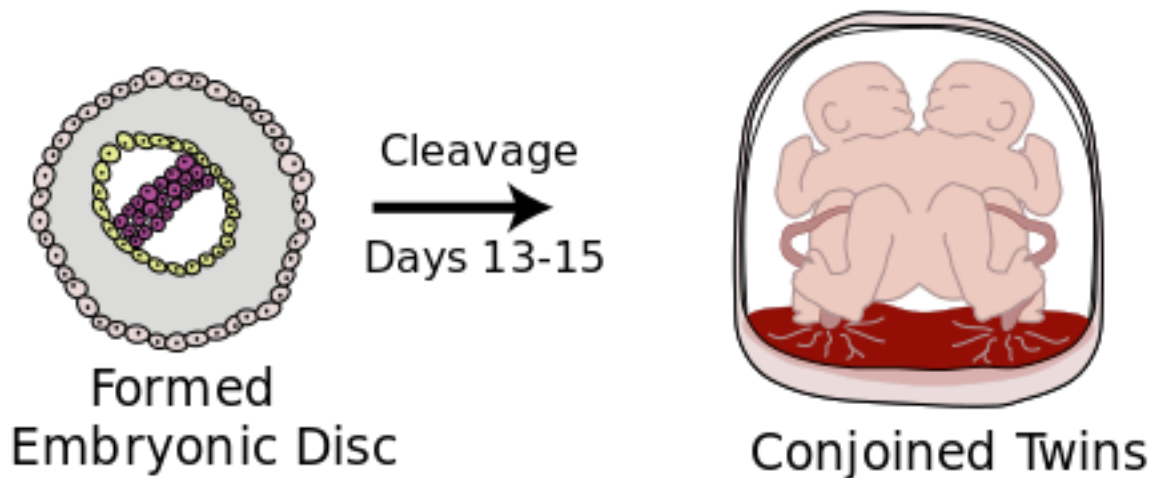
- **Syndrom transfuze dvojčat** – 5-15% monochoriálních monozygotních dvojčat – placentární cévy tvoří anastomosisy – jsou v tomto případě tvořeny tak, že jedno z dvojčat dostává většinu krve a přívod krve k druhému dvojčeti je omezen – jedno dvojče je větší než druhé – v 60-100% případů odumírají obě z těchto dvojčat

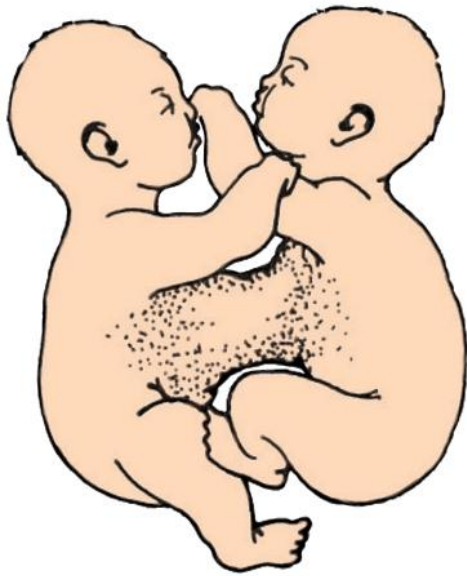


Syndrom fetu-fetální transfuze

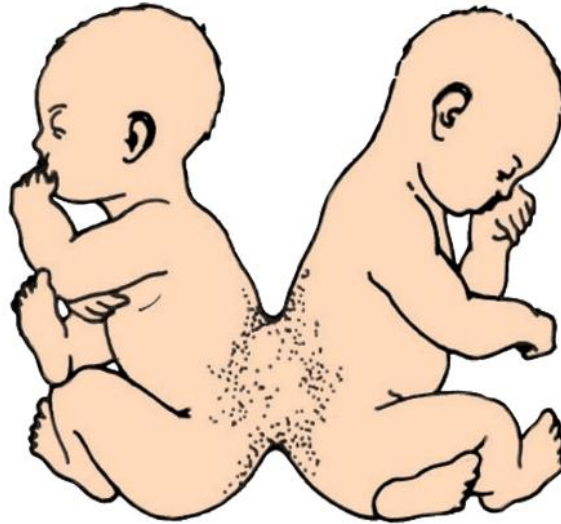
Poruchy vývoje dvojčat

- V pozdějších stádiích – neúplné rozdělení primitivního uzlu a proužku zárodečného terčíku – vznik siamských (srostlých) dvojčat – thoracopagus, pygopagus, craniopagus, cephalothoracopagus, někdy pouze kůží, či srostlými játry (příčina srostlých dvojčat – např. porucha exprese genů – Goosecoid)





Thoracopagus

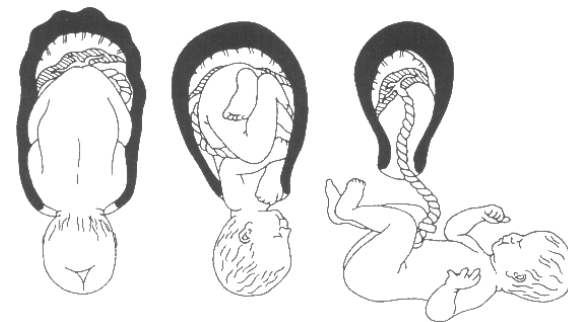


Pygopagus



Craniopagus

Porod



- Poslední 2-4 týdny v myometriu fáze přípravy na porod – ztlustění myometria v horní části dělohy a ztenčení dolní části a cervixu
- Porod – tři fáze:
 1. První doba porodní – otevírací – končí dilatací cervixu – hlavní roli hrají děložní kontrakce – vtlačují dolní pól vaku plodových blan proti cervikálnímu kanálu a dilatují jej (po ruptuře plodových obalů tlak vykonává obvykle hlavička dítěte) – na počátku kontrakce obvykle po 10 minutách
 2. Druhá doba porodní – porod dítěte – plod vypuzován kontrakcemi dělohy a později aktivním stahem břišního svalstva – tzv břišní lis (kontrakce se zrychlují – interval kratší než minuta a trvají 30-90 sekund)
 3. Třetí doba porodní – porod placenty a plodových obalů

Předčasný porod

Faktory spouštějící porod nejsou zcela známy, uplatňuje se:

- Může dojít k selhání faktorů, které udržují těhotenství (např. pokles hormonů)
- Aktivace indukce porodu stimulačními faktory působícími na dělohu
- Předčasný porod nedonošených dětí je druhá nejčastější příčina novorozenecké úmrtnosti (před 34. týdnem)
- Rizikové faktory: mateřská hypertenze, diabetes matky, infekce matky, předčasné odlučování placenty

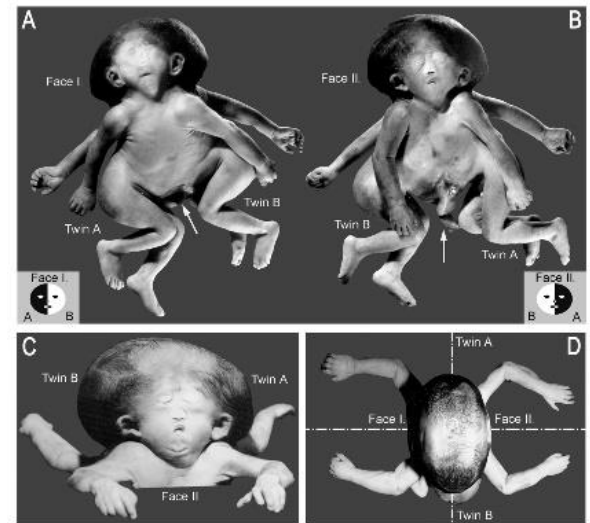
- Teratologie

Vrozené vady

- V průběhu prvních 14 dní teratogen svým působením zárodek většinou usmrtí.
- V průběhu 3. – 8. týdne se vyvíjí většina orgánů – organogeneze
- Populace buněk vytvářející základy orgánů jsou citlivé na mutace a vlivy vnějšího prostředí – organogeneze je obdobím, kdy vzniká většina velkých vývojových vad
- Od 8. týdne – funkční porucha

Teratologie

- nauka o vrozených vadách tj. o defektech organismu, jež vznikají v důsledku negativního působení zevních nebo genetických faktorů na individuální vývoj, tzv. **teratogenů**.
- řecké teras/teratos - zrůdnost či obludnost



(Hovořáková et al., 2008)

- Teratogen – látka, která způsobí vznik vývojové vady (teratologii jako takové bude věnována přednáška), například thalidomid ($C_{13}H_{10}N_2O_4$) – fokomelie (1961 – německý pediatr Lenz) – lék Contergan – léčba nevolnosti v těhotenství (sedativum a hypnotikum)



Teratologie

- nauka o vrozených vadách tj. o defektech organismu, jež vznikají v důsledku negativního působení zevních nebo genetických faktorů na individuální vývoj, tzv. **teratogenů**.
- řecké teras/teratos - zrudnost či obludnost

- **Vrozená vada:**

Trvalá odchylka struktury, funkce či biochemismu přesahující normální variabilitu druhu, která vznikla prenatálně narušením vývojového procesu.

1. **Velké** strukturální – malformace, monstrozity
2. **Malé** – porucha funkce nebo metabolismu

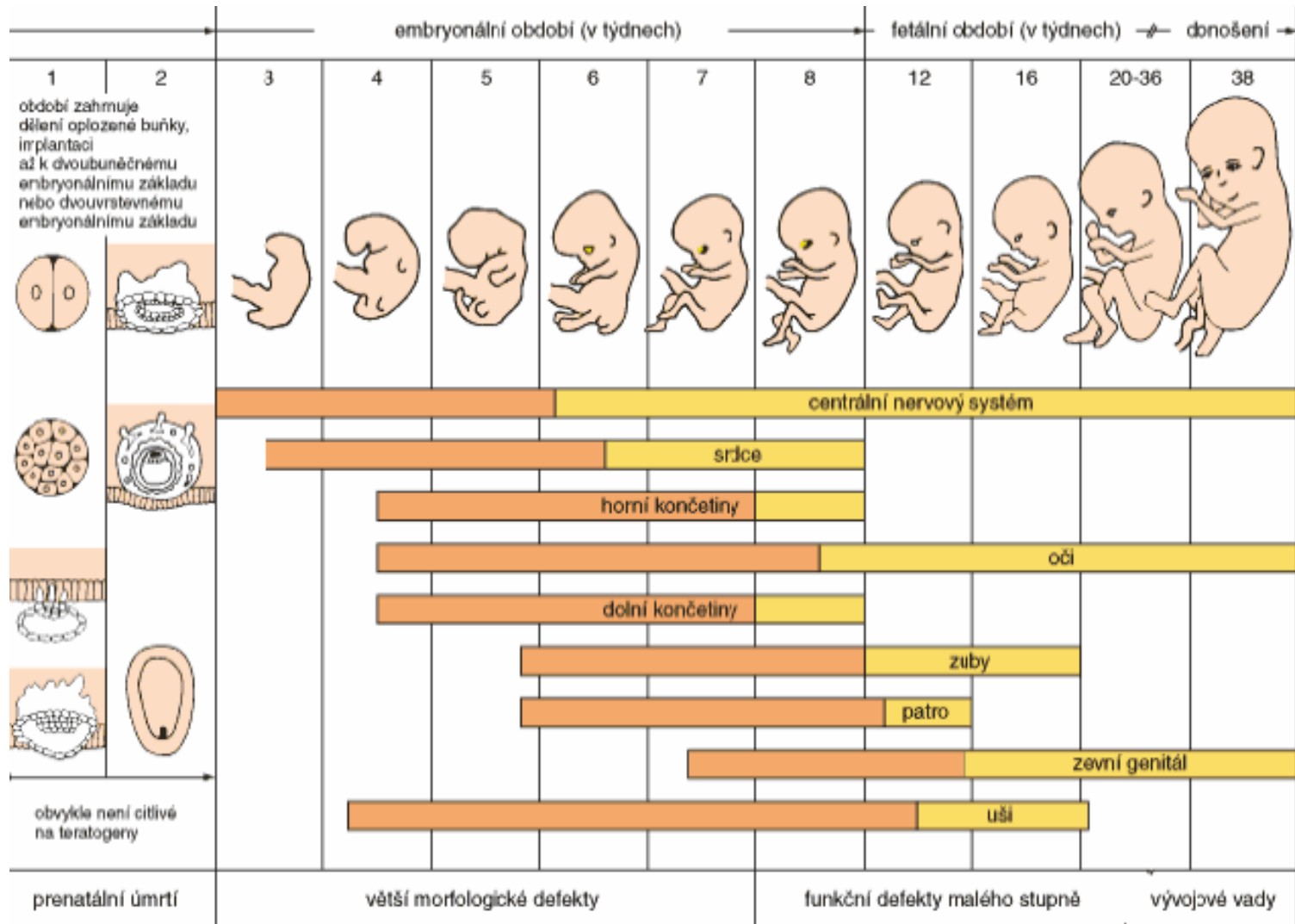


- Teratom – nádor diskutabilního původu - často obsahují nejrůznější tkáně (střevní epitel, kosti, vlasy, svaly) – předpokládá se, že vznikají z pluripotentních kmenových buněk – schopné se diferencovat v kterýkoliv ze tří zárodečných listů nebo jejich derivátů, jejich zdrojem mohou být také prvopohlavní buňky vychýlené ze své migrační dráhy, či buňky epiblastu migrující skrze primitivní proužek



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Prenatální ztráty a kritická perioda vzniku vývojových vad



- Z pohledu teratologie je důležité určení začátku těhotenství

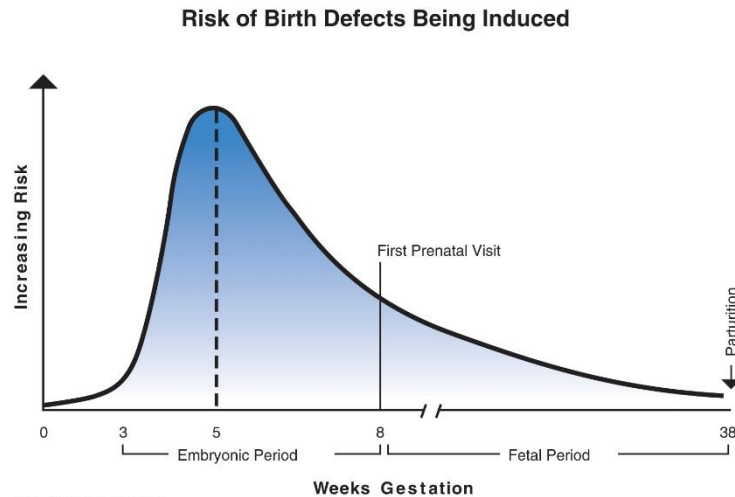
Teratogen

- **Definice kvalitativní:** Faktor zevního prostředí povahy chemické, fyzikální či biologické, který je schopen vyvolat u potomstva exponovaných jedinců vrozenou vadu, jež není dědičná
- Stane-li se dědičnou pak tuto látku nazýváme mutagen a musela působit před anebo v období vzniku zygoty
- **Definice kvantitativní:** je to faktor vyskytující se v prostředí **v takové dávce**, která v exponované části populace výrazně zvýší výskyt vrozených vad nad jejich spontánní výskyt v populaci neexponované

Základní principy teratogeneze

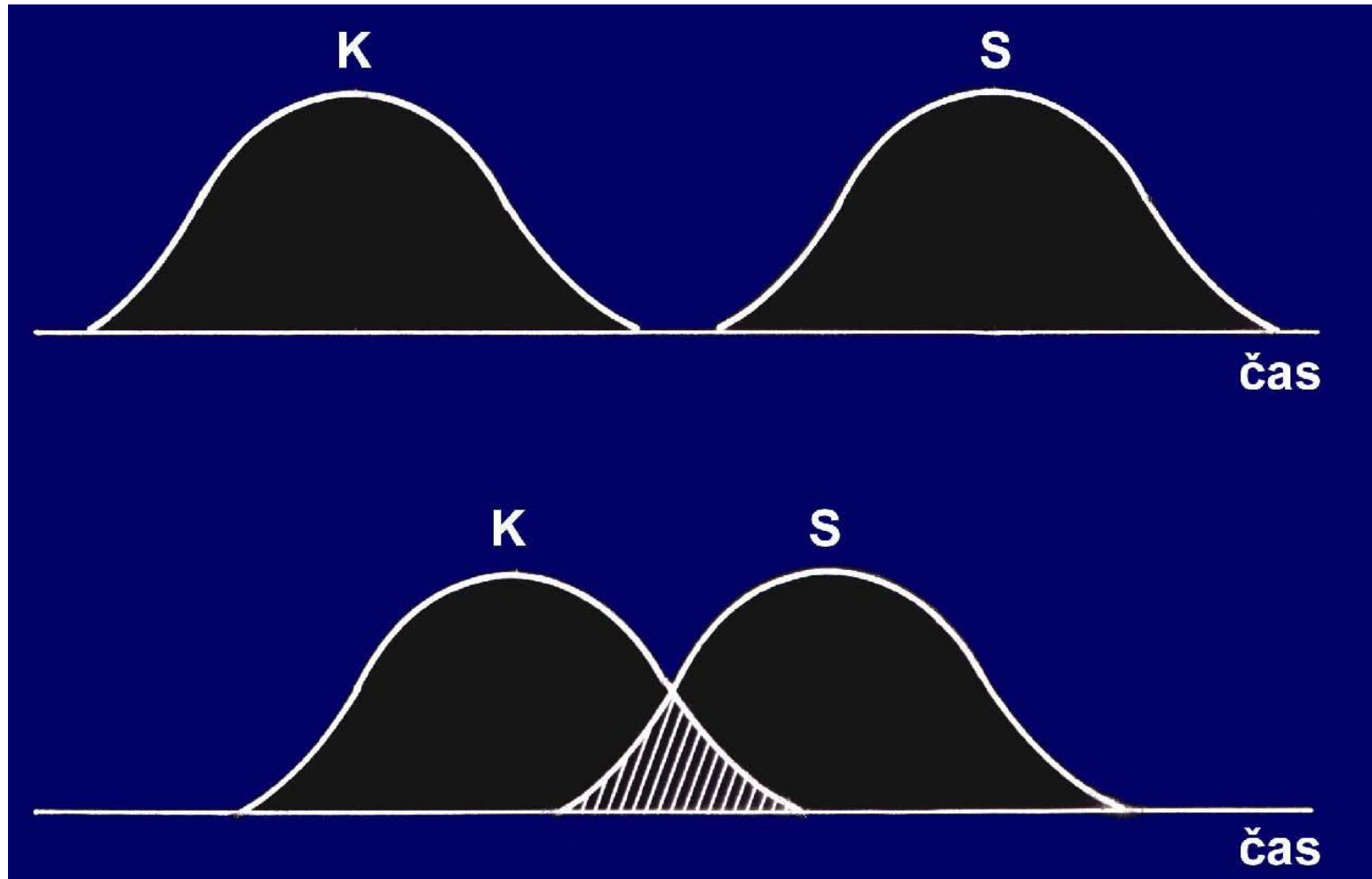
(Wilson, 1959, *Environment and Birth Defects*)

1. citlivost k teratogenezi je druhově a individuálně specifická
2. citlivost k teratogennímu agens se mění v závislosti na vývojovém stádiu zárodku v době expozice (kritická perioda)



3. teratogenní agens působí na vyvíjející se tkáně a buňky specifickým způsobem (senzitivní perioda)

Kritická a senzitivní perioda vzniku vývojových vad

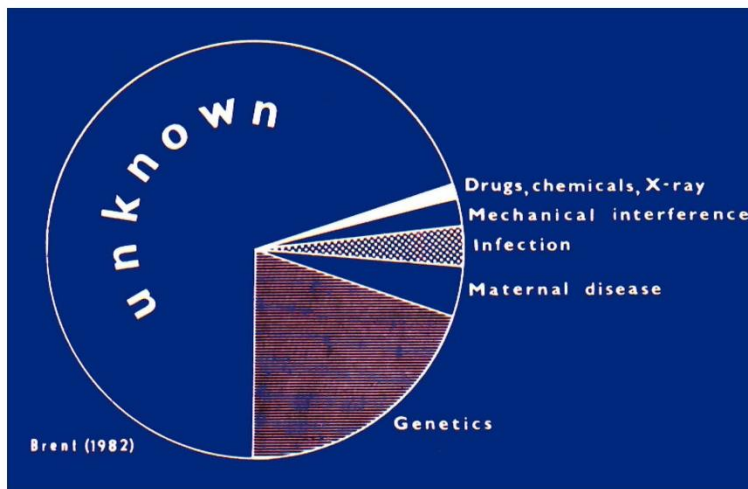


Etiologie vrozených vad:

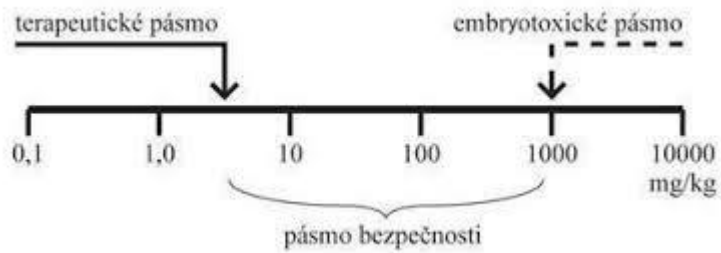
- Vnější – zevní vlivy –
teratogeny (prenatální a
perinatální infekce,
chemické látky, ozáření...)
- Vnitřní – genetické faktory
- Multifaktoriální VV
- Neznámé VV

Různé projevy embryotoxicity!!!:

- Malformace - vada
- Smrt
- Růstová retardace

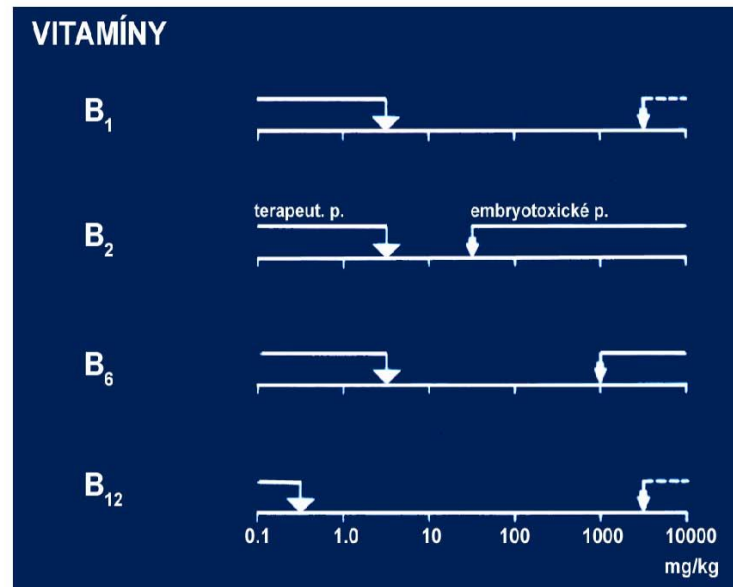
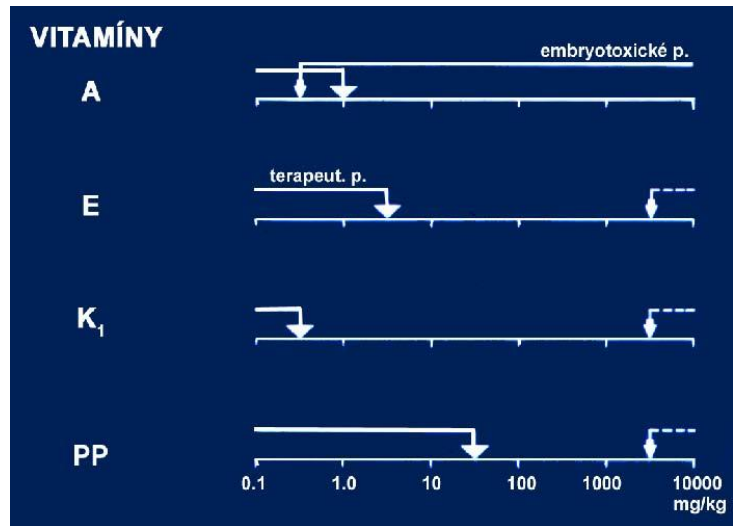
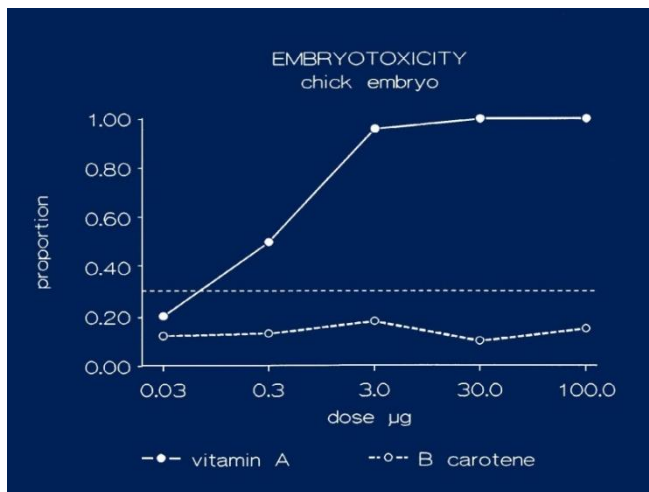


Pásmo bezpečnosti

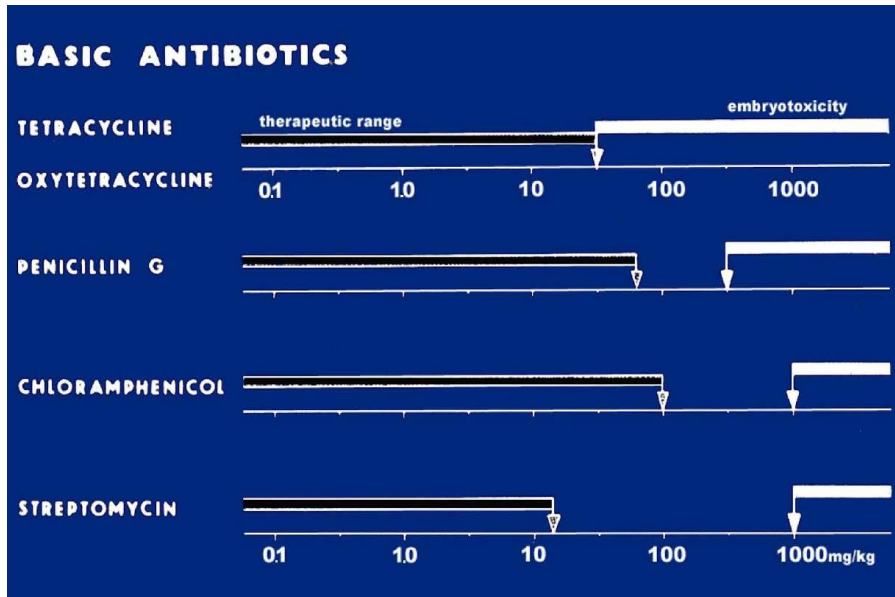


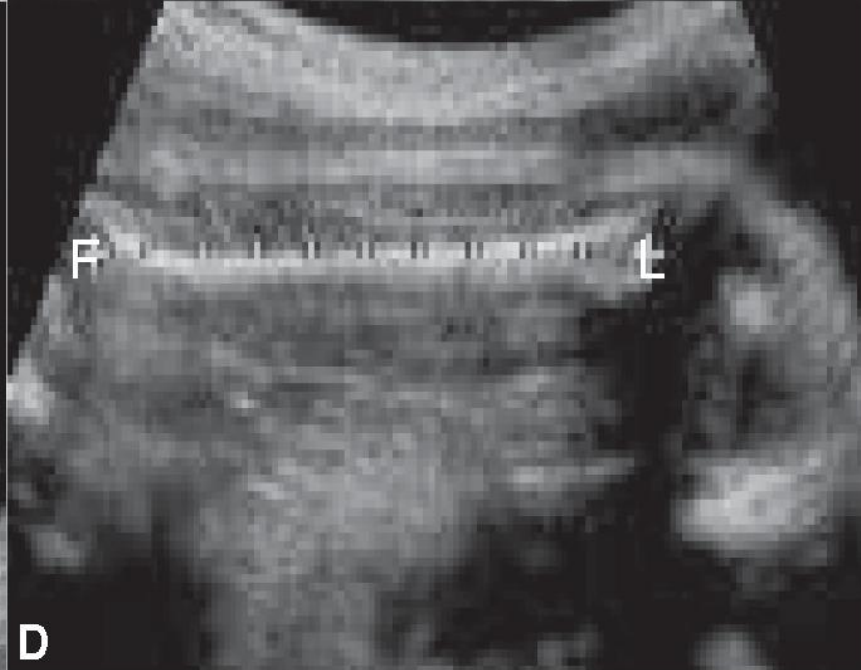
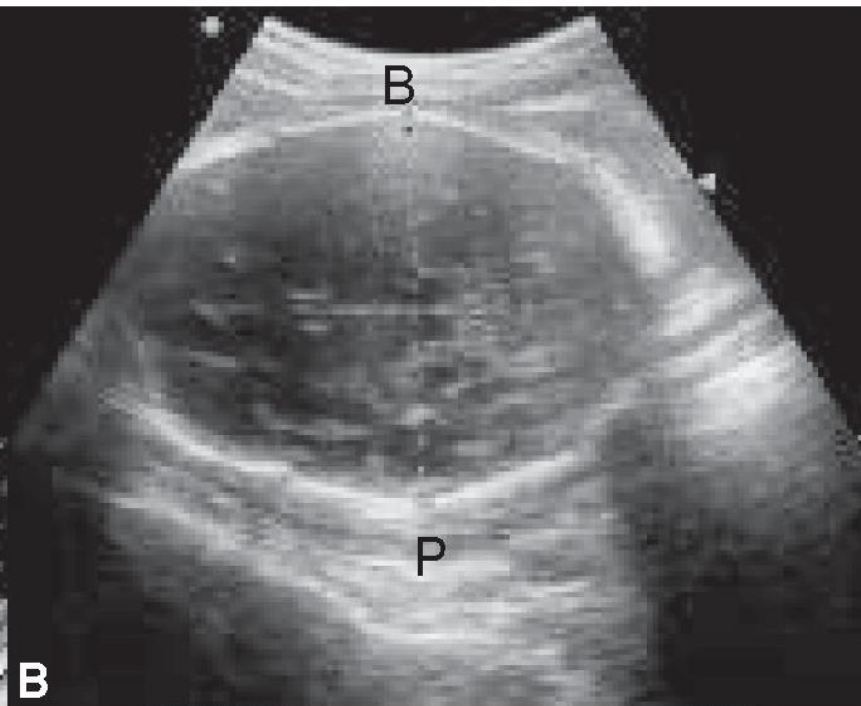
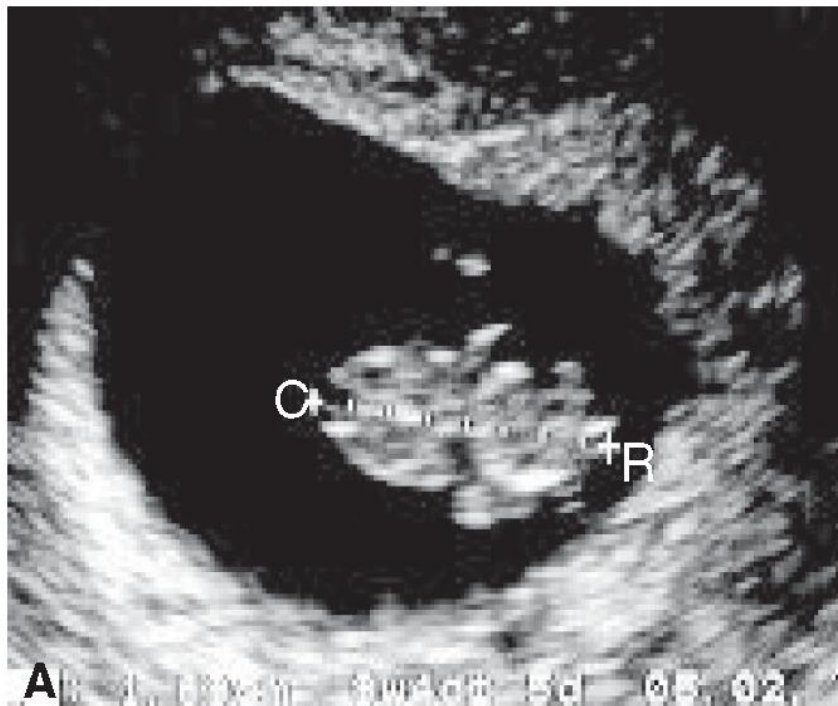
Lammer, 1985 – Izotretinoid – léčba akné

Vitamín A – kraniofaciální a srdeční vady, defekty neurální trubice

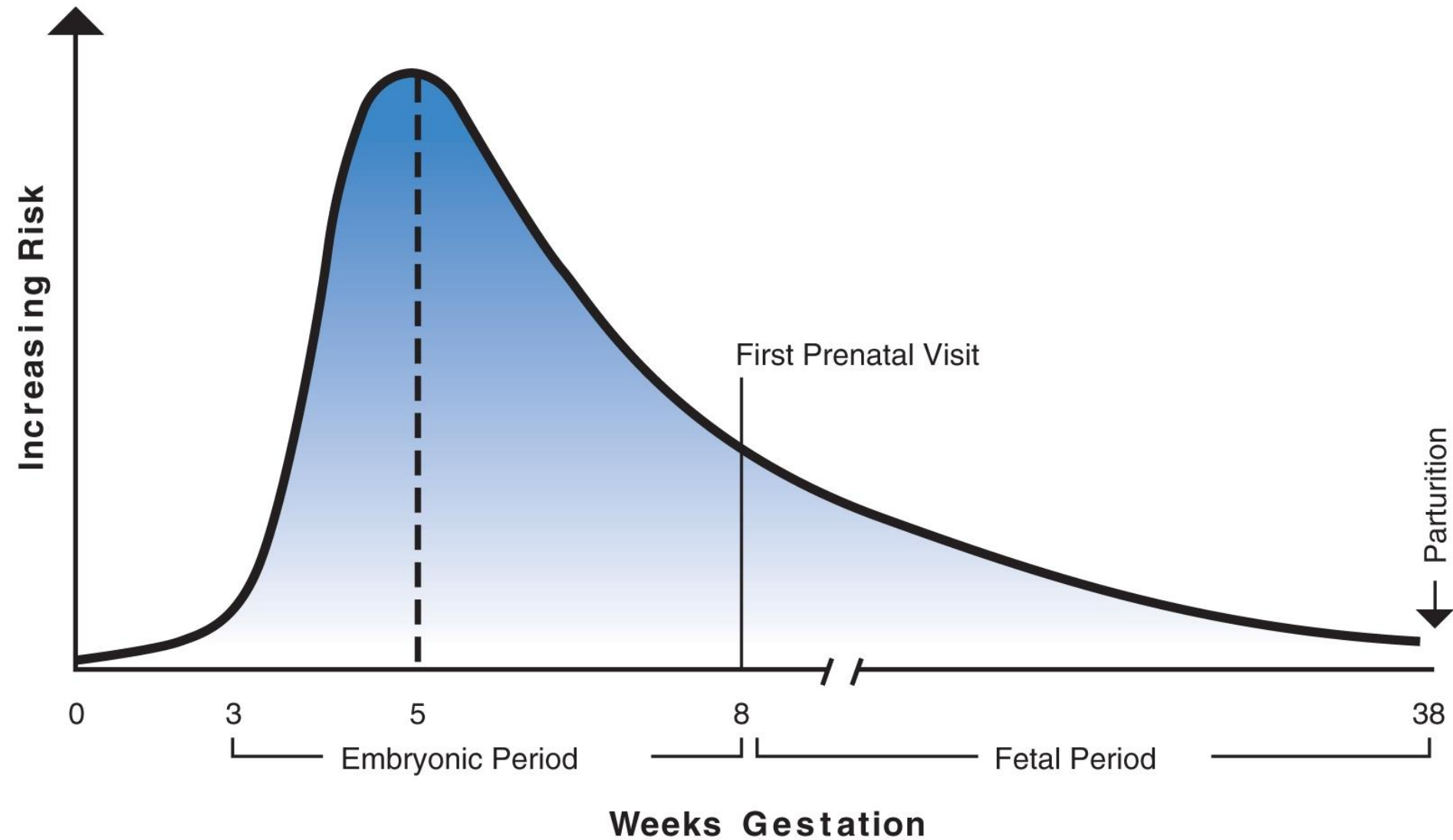


Pásmo bezpečnosti u antibiotik





Risk of Birth Defects Being Induced



Prevence vývojových vad

- **Pravidelné užívání kyseliny listové** – snižuje výskyt defektů neurální trubice (spina bifida, anencephalus) a redukuje riziko vad způsobených hypertermií
- **Prenatální screening:** ultrasonografie, aminocentéza, vyšetření krevního séra matky (AFP- normálně syntetizován ve fetálních játrech)