

Embryologie člověka a základy teratologie

RNDr. Mária Hovořáková, PhD.

1.LF UK, Ústav Histologie a Embryologie, Albertov

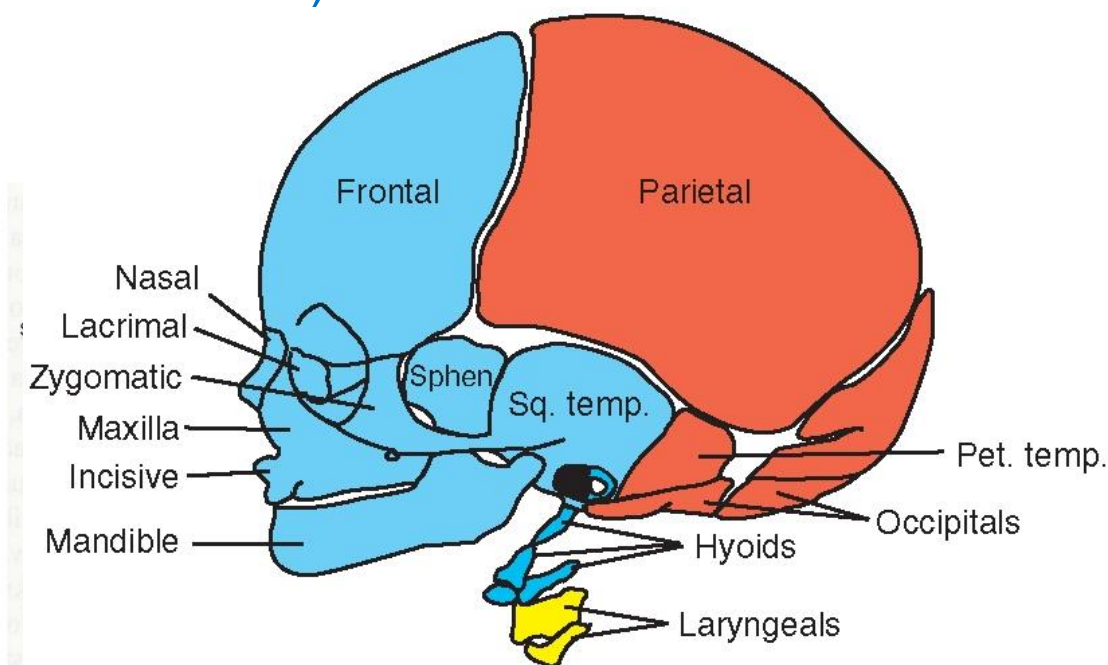
E-mail: Maria.Hovorakova@lf1.cuni.cz

Přednáška 6:

Hlava a krk, obličej, orofaciální rozštěpy, intermaxilární segment, specifika vývoje horního laterálního řezáku.

Hlava a krk

- Mesenchym tvořící hlavu a krk vzniká z paraaxiálního mesodermu, z ektomesenchymu z neurální lišty a z ektodermových plakod (zesílených oblastí ektodermu)



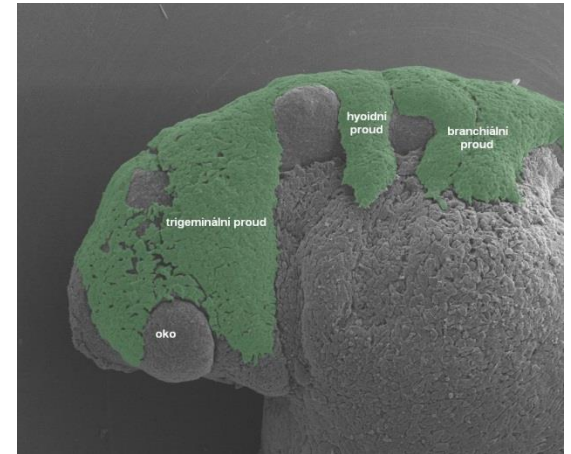
Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

červeně – nesegm. paraaxiální mesoderm

modře – mesenchym neurální lišty

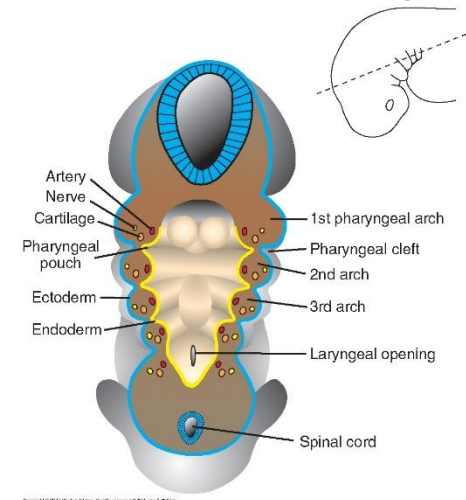
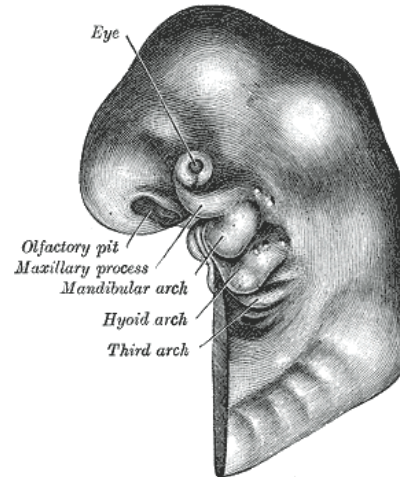
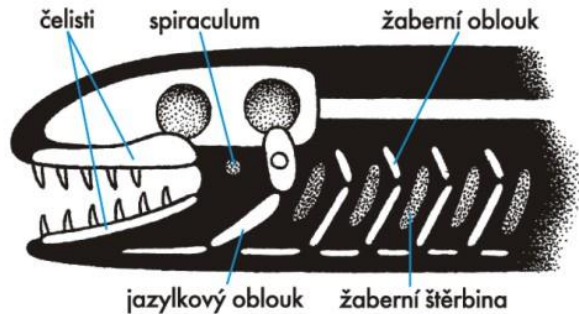
tmavá modrá a žlutá – deriváty žaberních oblouků
(z ektomesenchymu neurální lišty)

- **Hlavová neurální lišta** vzniká z neurektodermu od úrovně diencefala po rhombencephalon včetně
- Její buňky migrují **ventrálně** do žaberních oblouků a **rostrálně** podél předního mozku a očního pohárku do obličejové části hlavy

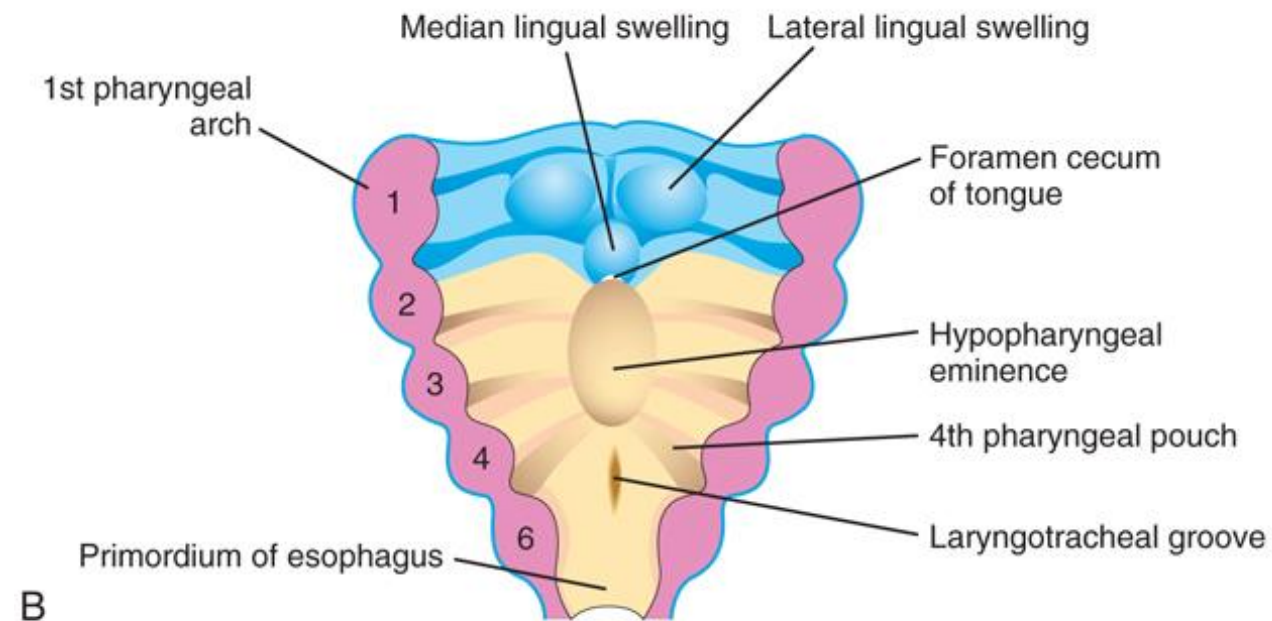
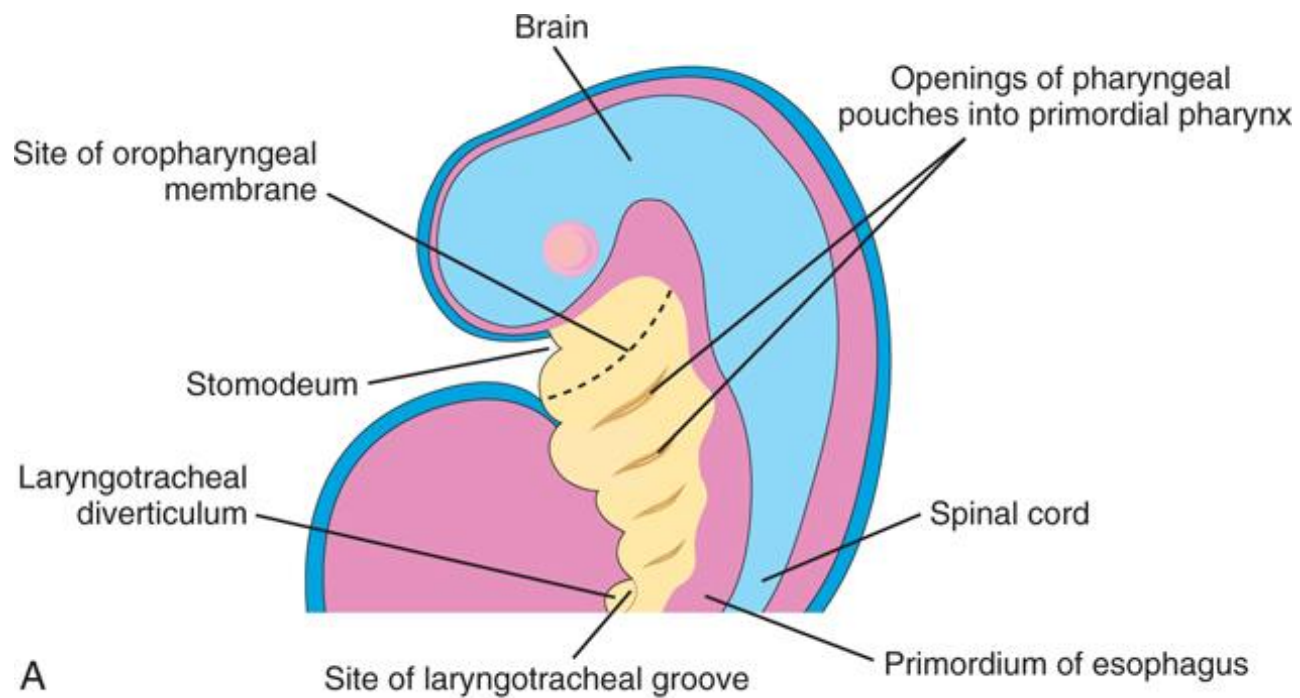


- Z **ektomesenchymu** se diferencuje **skelet obličeje** a **žaberních oblouků** a buňky dalších typů **pojiva** v uvedených oblastech tvořících chrupavky, zubovinu, šlachy, dermis, obaly mozku, stroma brzlíku a všech žláz v oblasti hlavy a krku
- Další deriváty **hlavové neurální lišty**: melanocyty, neurony a gliové buňky v gangliích **hlavových nervů** (V. VII. IX. a X.)

- Nejvýraznější struktura v hlavové oblasti – žaberní oblouky (faryngové – arcus branchiales - pharyngeales) – párové útvary vznikající ve 4. až 5. týdnu **tvořené sloupci mesodermu**, které jsou od sebe **oddělené prohlubněmi v ektodermu** – žaberní vklesliny



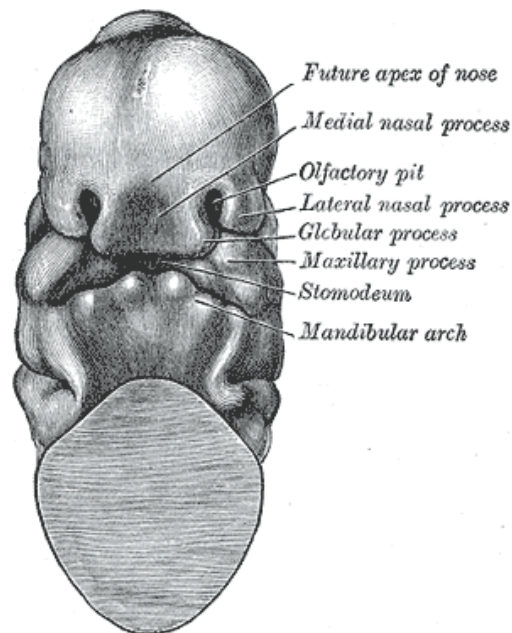
- Souběžně s vývojem vkleslin vzniká obdobná struktura **na vnitřní straně žaberních oblouků** tvořená **entodermem faryngu** – systém párových výchlípek – faryngeální – žaberní výchlípky – z laterální stěny hltanového oddílu střeva a kraniální části předního střeva (u člověka výchlípky prostupují mesenchymem, ale nikdy se nespojí s protilehlou vkleslinou a nevytvoří žaberní štěrbinu)

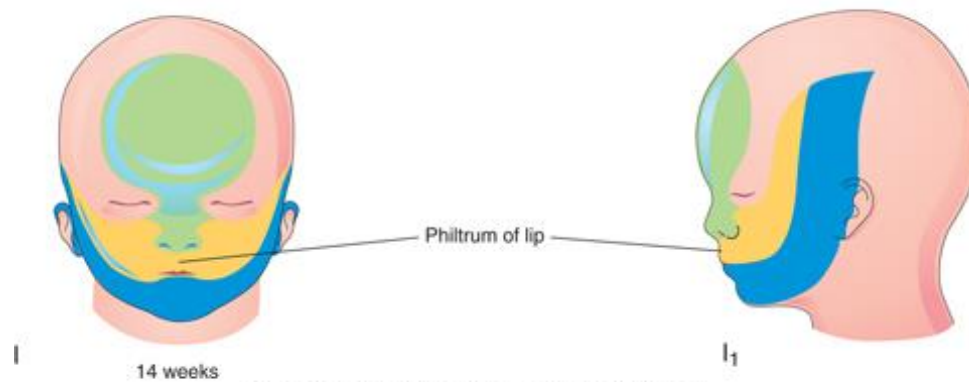
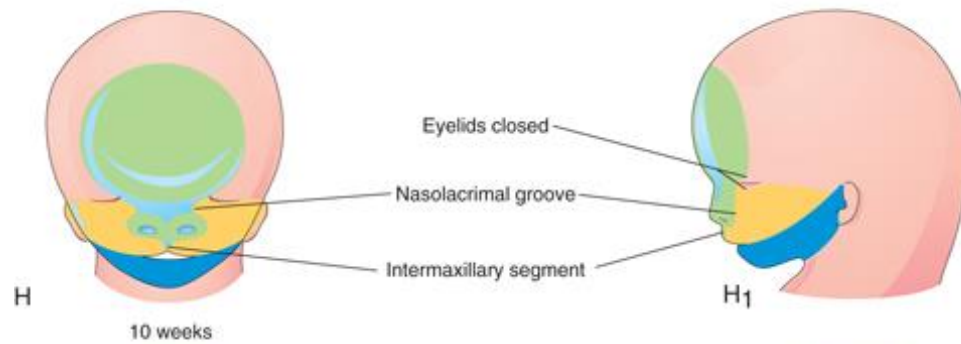
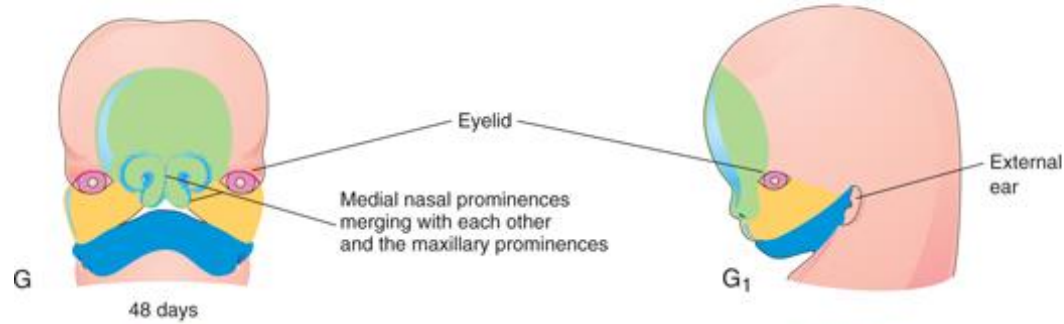
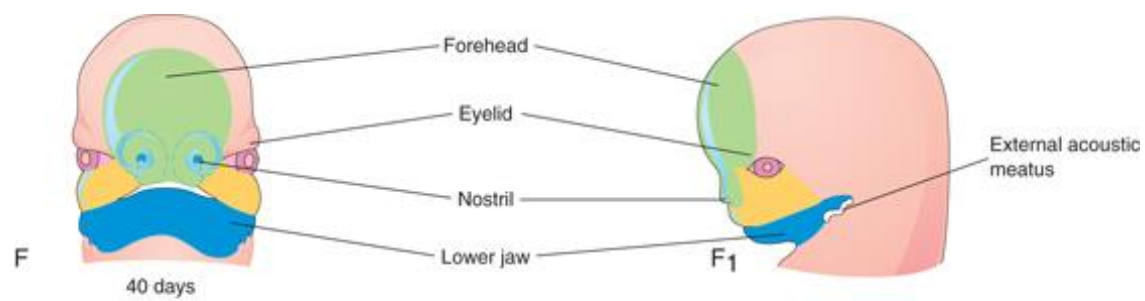


- Žaberní oblouky se významně podílejí na vývoji hlavy a krku
- Na konci 4. týdne – střední část obličeje tvořená stomodeem obklopeným prvním párem žaberních oblouků.
- 42. den je již obličej tvořen 5 výběžky:

mandibulární výběžky (ventrálně od stomodea) a maxilární výběžky (laterálně od stomodea), nasofrontální výběžek (kraniálně od stomodea) a později mediální a laterální nasální výběžky

- Vznik struktur obličeje je plně závislý na interakci mezi epitelem a mesenchymem

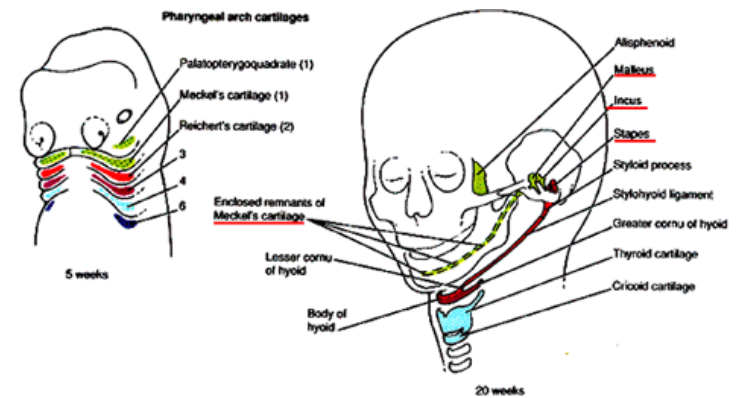




- Každý žaberní oblouk je tvořen mesenchymem – na zevním povrchu kryt ectodermem a na vnitřní straně entodermem
- Každý žaberní oblouk má svoji svalovinu inervovanou vlastním hlavovým nervem. Dole prochází každým obloukem tepna, která ho zásobuje krví a příslušné žíly.

1. Žaberní oblouk

- Tvoří dva výběžky:
 - **Maxilární výběžek** – kraniálně, zasahuje do oblasti oka
 - Z maxilárního výběžku vzniká desmogenní osifikací část **premaxily**, **maxila**, **os palatinum**, **os zygomaticum** a **kovadlinka**, **incus**
 - **Mandibulární výběžek** – kaudálněji, obsahuje **Meckelovu chrupavku** – tato v dalším vývoji téměř celá zaniká, přetrvává pouze jako **kladívko** – **malleus**
- **n. trigeminus** – je nervem 1. žaberního oblouku



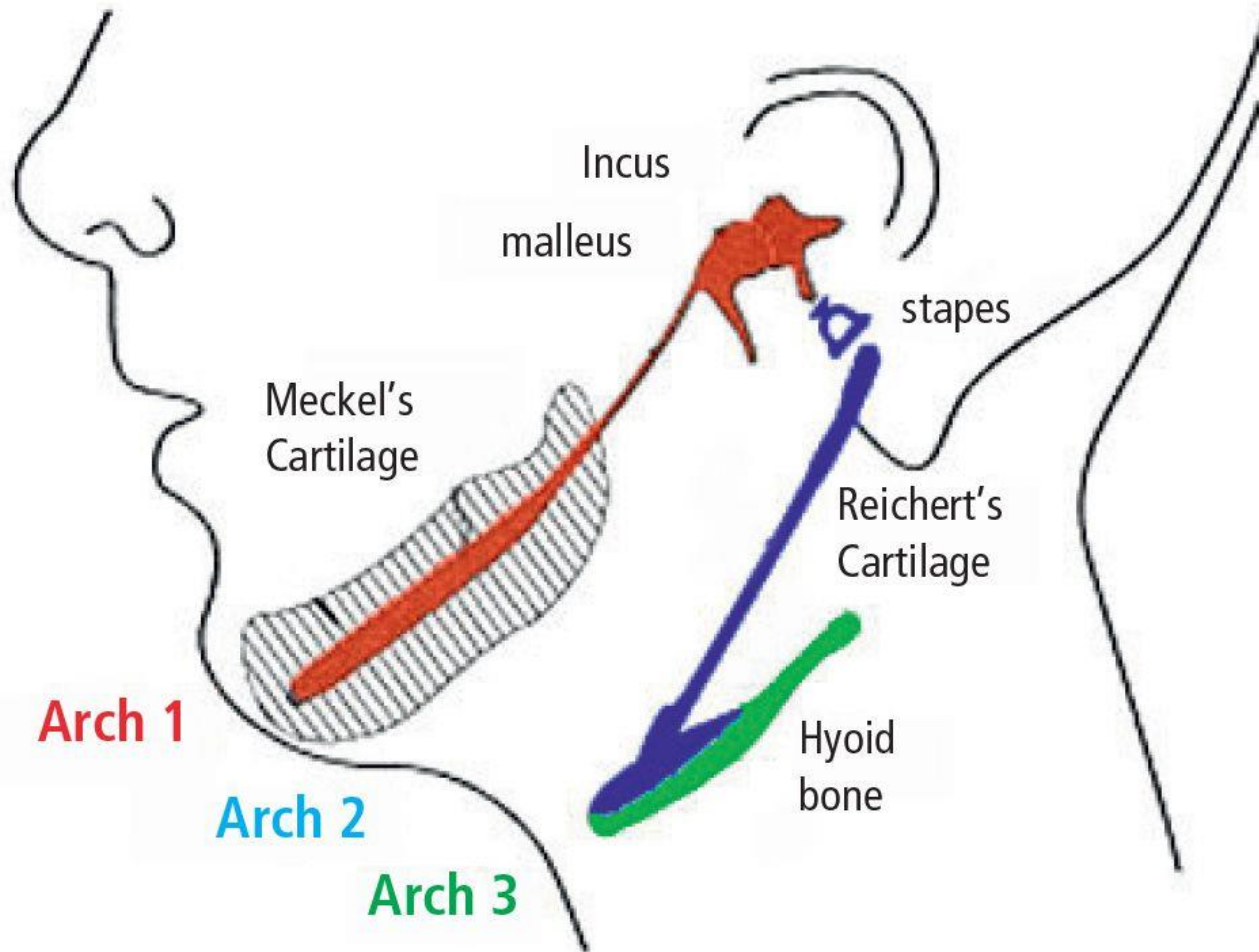
2. Žaberní oblouk (hyoidní – jazykový)

- Chrupavka 2. žaberního oblouku – Reichertova chrupavka – z ní vzniká dorsálně třmínek-stapes, processus styloideus, ligamentum stylohyoideum a ventrálně malé rohy jazyky, část těla jazyky – corpus ossis hyoidei
- Inervace svalů 2. žaberního oblouku – n. facialis

3. Žaberní oblouk

- Z chrupavky 3. žaberního oblouku vzniká část těla jazylky a její velké rohy
- Svaly – m. stylopharyngeus inervován n. glossopharyngeus

BRANCHIAL ARCH STRUCTURES

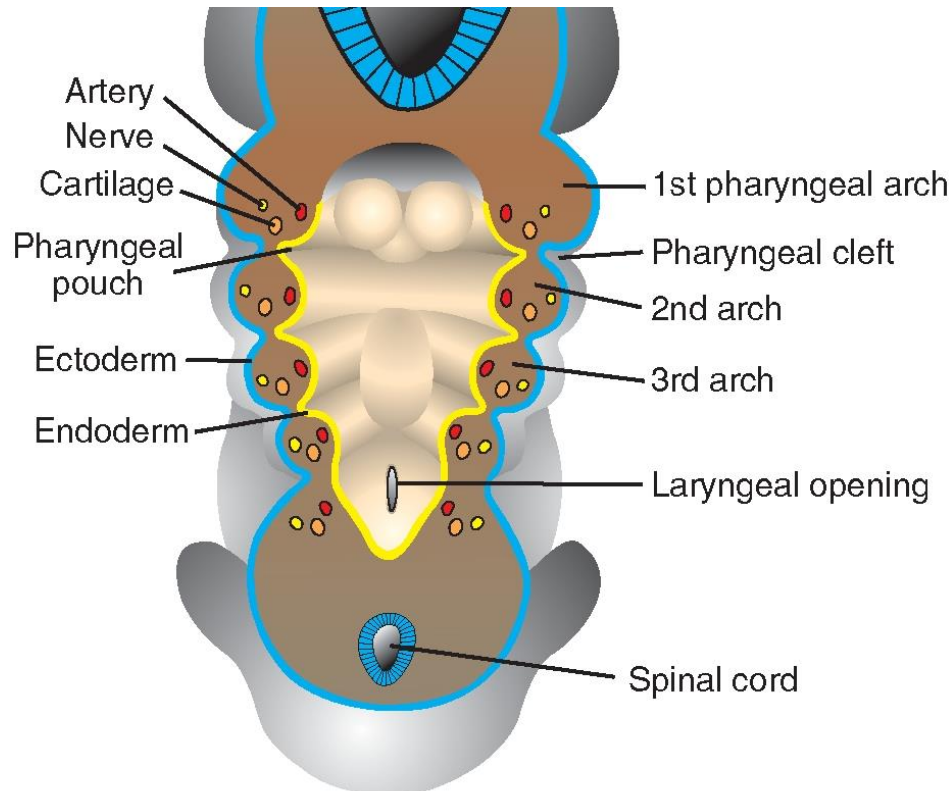


4. a 6. Žaberní oblouk

- Chrupavky hrtanu: štítná, prstencová a epiglottis (příklopka), hlasivkové a drobné hrtanové chrupavky
- 5. žaberní oblouk u člověka chybí, číslování se však dodržuje z hlediska fylogeneze!

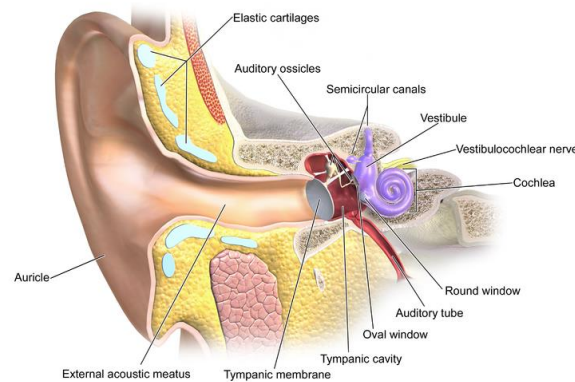
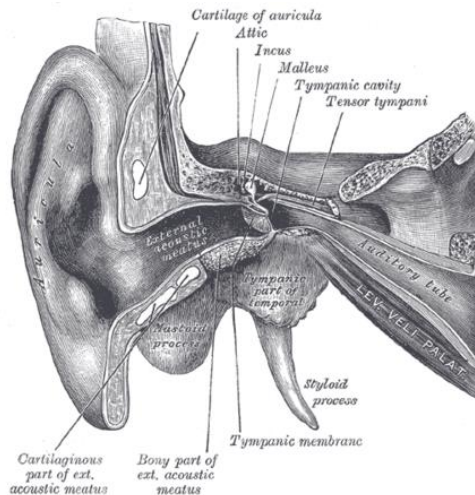
Žaberní výchlípky

- Lidské embryo má **5 párů** žaberních (entodermových – faryngových) výchlípek – **pátá je atypická a spíše je součástí 4. výchlípky**
- **Z buněk entodermu žaberních výchlípek vzniká řada důležitých orgánů – branchiogenní orgány**



1. Žaberní výchlípka

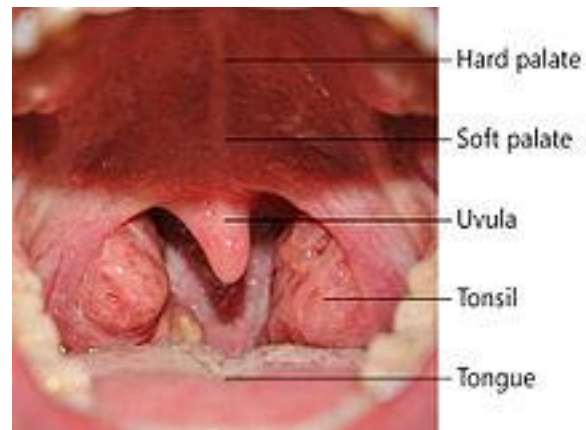
- Tvoří slepý výběžek – recessus tubotympanicus – je v těsném kontaktu s první ektodermovou vkleslinou, z níž později vzniká meatus acusticus externus (zevní zvukovod)
- Konec této výchlípky se rozšiřuje a tvoří primitivní středoušní dutinu
- Mediální část tvoří Eustachovu trubici - tuba pharyngotympanica (tuba auditiva)
- Výstelka primitivní středoušní dutiny spolu s ektodermem 1. žaberní vklesliny se později podílí na tvorbě bubínku – membrana tympani



The Anatomy of the Ear

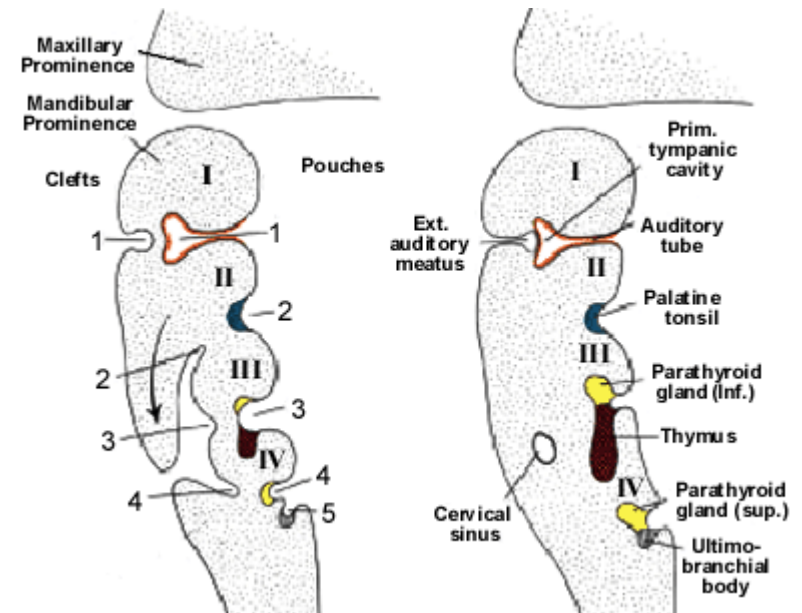
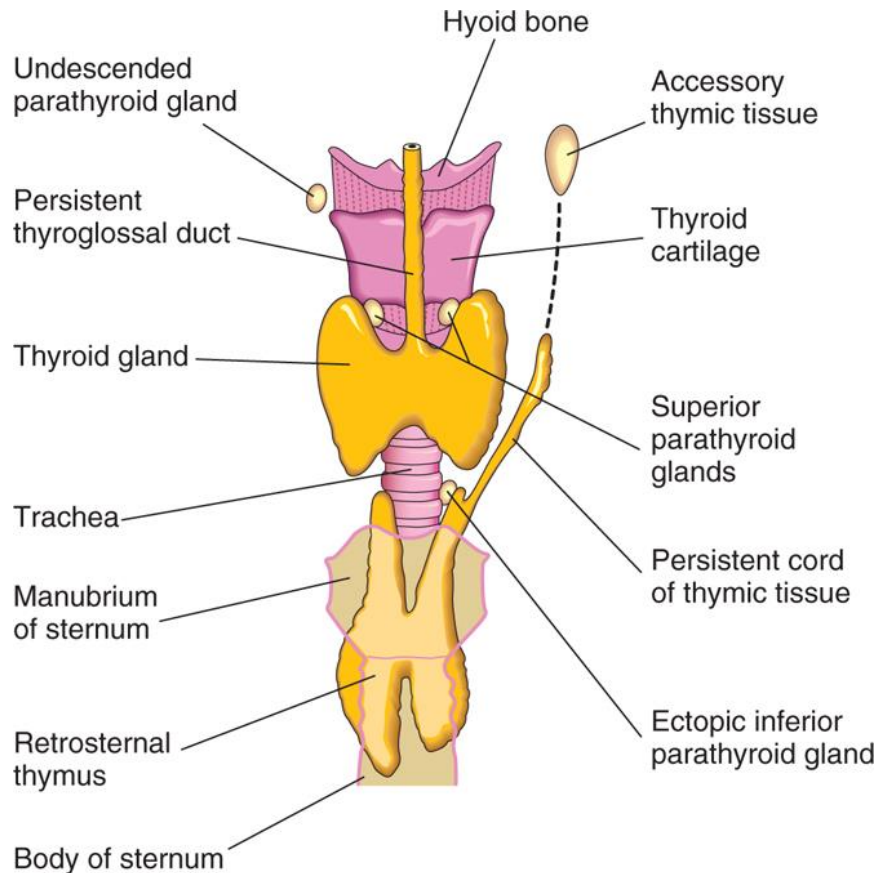
2. Žaberní výchlípka

- Epitelová výstelka proliferuje a tvoří pupeny – pronikají do okolitého mesenchymu a tvoří základ patrové mandle – tonsilla palatina – v průběhu 3. a 5. měsíce vývoje jsou osídlovány lymfatickými buňkami



3 a 4. Žaberní výchlipka

- Třetí výchlipka – základ brzlíku
- Třetí a čtvrtá výchlipka - příštítná tělíska



5. Žaberní výchlipka

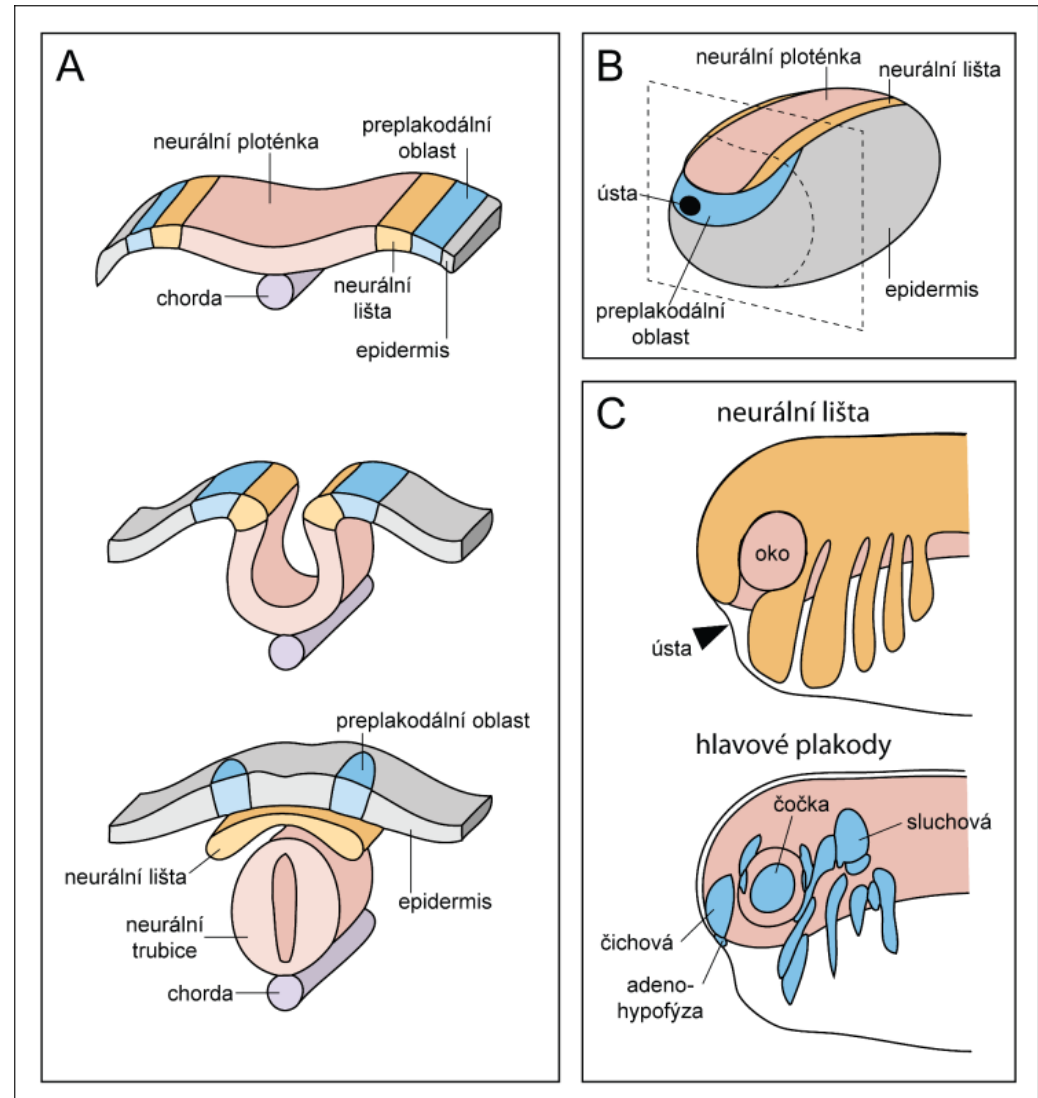
- Někdy považována za součást čtvrté (společně dávají vznik **parafolikulárním C-buňkám štítné žlázy** – produkce kalcitoninu – snižuje hladinu vápníku v krvi)

Žaberní vklesliny

- V 5. týdnu jsou vytvořeny 4 páry žaberních vkleslin, ale pouze jedna dává vznik nějaké definitivní struktury – dorsální část 1. žaberní vklesliny se zanořuje do hloubky a tvoří základ zevního zvukovodu – meatus acusticus externus – epitel na jeho dně je zdrojem buněk pro zevní plochu bubínku – membrana tympani
- Zbývající 3 vklesliny obliterují a ve 4. a 5. týdnu přes ně přerůstá rychle se vyvíjející 2. žaberní oblouk – dosahuje kaudálně až k srdečnímu hrbolku

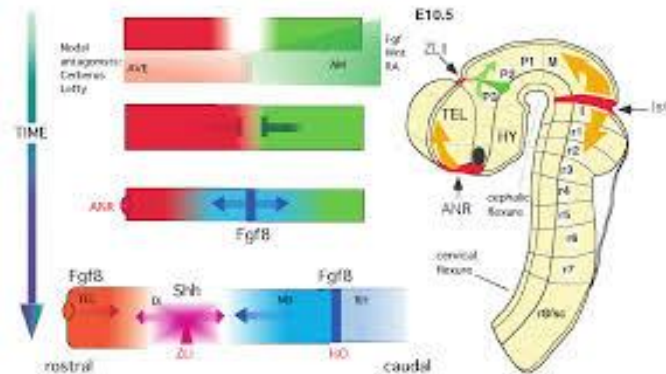
Molekulární mechanismy vývoje obličeje

- Indukce neurální lišty – proteiny BMP a WNT
- Buňky neurální lišty vznikají z okrajů neurálních valů na rozhraní ektodermu a epitelu neurální ploténky



Molekulární mechanismy vývoje obličeje

- Prekurzory neurální lišty procházejí na konci neurulace **epitelovo-mezenchymovou transformací** – je umožněna snížením adhesivity buněk a je zakončena jejich migrací do periferie
- V oblasti hlavy vznikají buňky hlavové neurální lišty NCC
- V mozkovém kmeni, který je **primárně segmentován**, vznikají buňky neurální lišty v úrovni všech 8 segmentů – rhombomer (R1-R8)

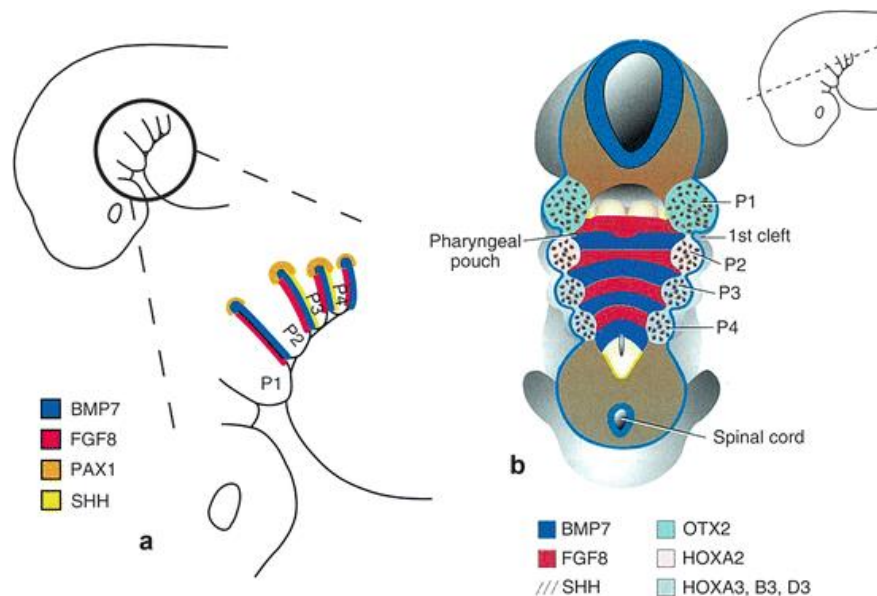


Molekulární mechanizmy vývoje obličeje

- vznik žaberních oblouků je řízen entodermem žaberních výchlípek! Žaberní oblouky se zakládají ještě před kolonizací buňkami neurální lišty (a zakládají se dokonce i bez nich)
- Žaberní výchlípky vznikají laterální migrací buněk entodermu primitivního farynx, kterou stimuluje FGF
- NCC tvoří všechna pojiva v žaberních obloucích

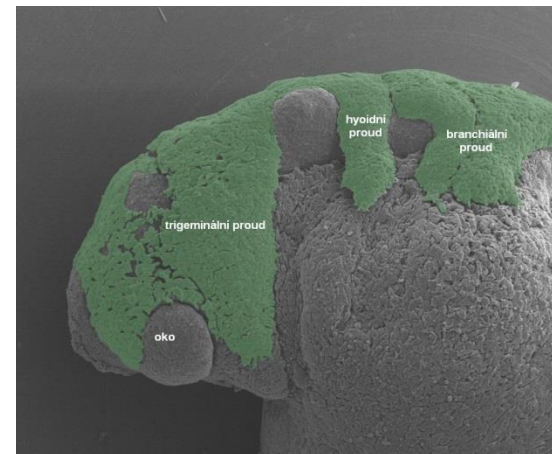
Molekulární mechanismy vývoje obličeje

- Jednotlivé **výchlipky** exprimují **charakteristické spektrum genů**:
- **BMP7** - v kraniálním okraji každé žaberní výchlipky, **FGF8** v jejich kaudálním okraji, **PAX1** v nejdorsálnější části entodermu každé výchlipky a **SHH** v kraniálním okraji entodermu pouze ve 2. a 3. žaberní výchlipce
- Společná exprese těchto morfogenů řídí **diferenciaci a morfogenesi mesenchymu žaberních oblouků** – tento proces je závislý na **signálech vycházejících z ektomesenchymu** (uplatnění epitelovo-mesenchymální interakce)



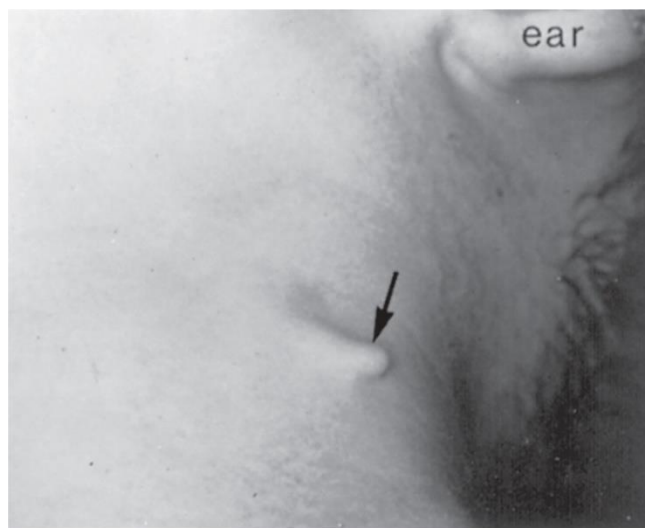
Molekulární mechanismy vývoje obličeje

- Specifická exprese *HOX* genů dává každému žabernímu oblouku specifickou schopnost odpovídat na signály z entodermu žaberních výchlipek a je podkladem jeho identity
- Proud NCC vycházející z diencefala a předního mesencefala osídluje nasofrontální výběžek a laterální nasální výběžky – zde se diferencuje skelet obličeje, v této oblasti se na epitelovo-mesenchymální interakci podílí povrchový ektoderm horní části obličeje, hlavními faktory molekulárních mechanismů jsou zde *SHH* a *FGF8*, ale specifické interakce nejsou úplně známe.



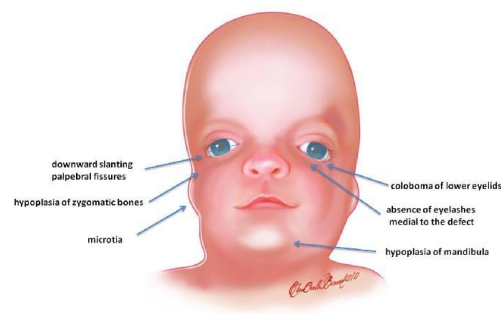
Vývojové vady v žaberní oblasti

- Ektopická lokalizace brzlíku a příštítných tělísek (ektopické okrsky těchto tkání, které migraci nedokončily – např. krční výběžky thymu, dolní příštítná tělíska v blízkosti thymu)
- Laterální krční (branchiální) cysty a píštěle (cysty pozůstatkem po sinus cervicalis, píštěle nejčastěji pozůstatky 3. a 4. vklesliny, kdy je 2. oblouk nepřeroste, ale mohou být i pozůstatky 2., 3., a 4. vklesliny – zůstávají spojeny s povrchem úzkým kanálkem těsně před m. sternocleidomastoideus obvykle s cystou, **vnitřní píštěle vzácné** – sinus otevřen do dutiny hltanu kanálkem vyúsťujícím v oblasti tonsil - **napodobují skutečné žaberní štěrby**)



Vývojové vady v žaberní oblasti

- Treacher-Collinsův syndrom – dysostosis mandibulofacialis – lící hypoplasie, nedostatečně vytvořené os zygomaticum, hypoplasie dolní čelisti, skloněná oční víčka, kolobom spodního víčka a malformace vnějšího ucha (AD dědičnost nebo mutace de novo)



- Goldenharův syndrom (dysplasia oculo-auriculo-vertebralis) - prominující čelo a **jednostranná hypoplasie obličeje**, microphthalmia, coloboma iridis, vývojové poruchy boltce, sluchové vady, anomálie obratlů, asi 50% další poruchy – srdeční vady, příčina není známa

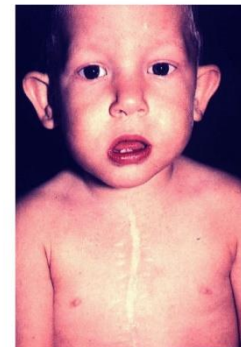
Vývojové vady v žaberní oblasti

- Pierre-robinův syndrom (Robinova sekvence) – samostatně nebo s jinými malformacemi, porucha 1. žaberního oblouku spojena s postižením dolní čelisti – micrognathia – rozštěp patra a glossoptosis (zapadající jazyk)



- DiGeorgův syndrom (velo-kardio-faciální syndrom) – nejzávažnější skupina malformací – poruchy výtokového traktu srdce a obličeje, také defekty imunity a hypokalcinemie, prognóza pacientů není dobrá

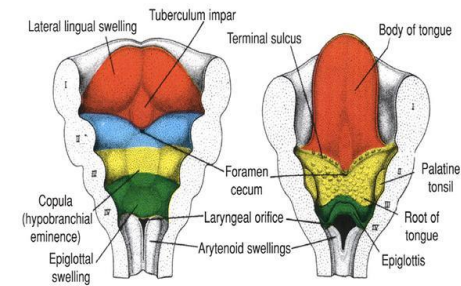
DiGeorge syndrome



Vývojové vady v žaberní oblasti

- NCC jsou stavebním materiálem pro vývoj obličeje a přední části krku, buňky srdeční neurální lišty se také podílejí na vytváření výtokové části srdce a jeho septace – orofaciální vady jsou proto často spojeny se srdečními defekty!!!!

Jazyk



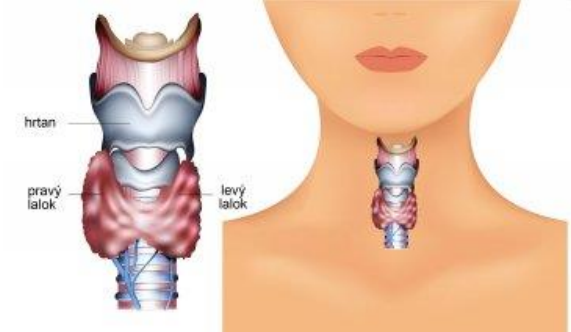
- Vzniká koncem 4. týdne ze dvou laterálních jazykových hrbolků a jednoho mediálního jazykového hrbolku, tuberculum impar (hrbolky vznikají v 1. žaberním oblouku – sliznice této části jazyka je inervovaná n. mandibularis z n. trigeminus)
- Zadní třetina jazyka také z několika základů – za tuberculum impar se z mesenchymu 2. žaberního oblouku tvoří mediální hrbolek copula a za ním ještě eminentia hypobranchialis z mesenchymu 3. a z části 4. žaberního oblouku, za nimi vzniká epiglottis z materiálu 4. žaberního oblouku
- Za epiglottis se formuje ústí hltanu ohraničeno výběžky hlasivkových chrupavek
- Tělo jazyka je od kořene odděleno žlábkem sulcus terminalis
- Kořen jazyka tedy vzniká ze 2., 3. a části 4. žaberního oblouku a je inervován n. glossopharyngeus a n. laryngeus superior

Jazyk - patologie

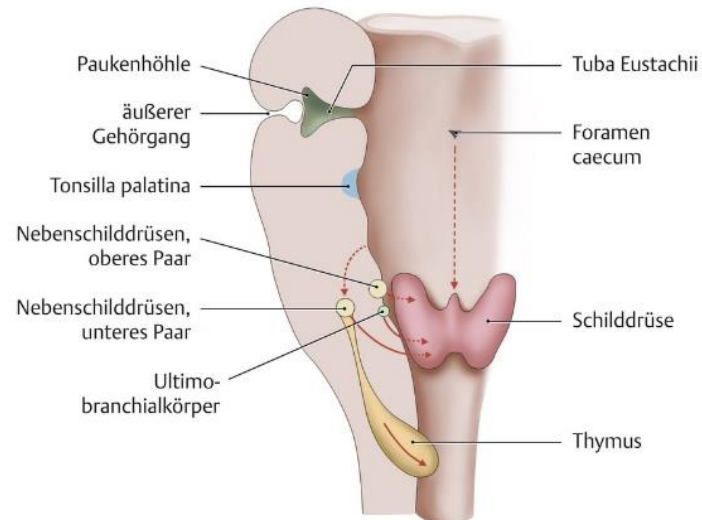
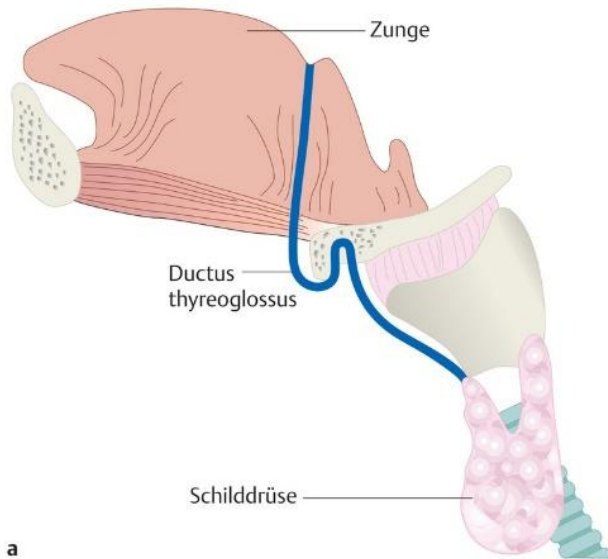
- **Vrozené znehybnění jazyka – ankyloglossia** – jazyk není uvolněn od spodiny dutiny ústní – vzácná anomálie, částečnou formou ankyloglossie je krátká uzdička – zasahuje až na špičku jazyka a omezuje jeho pohyblivost (normálně v této oblasti dojde k rozsáhlému zániku tkáně a frenulum zůstává jedinou spojkou mezi jazykem a spodinou dutiny ústní)



Štítná žláza

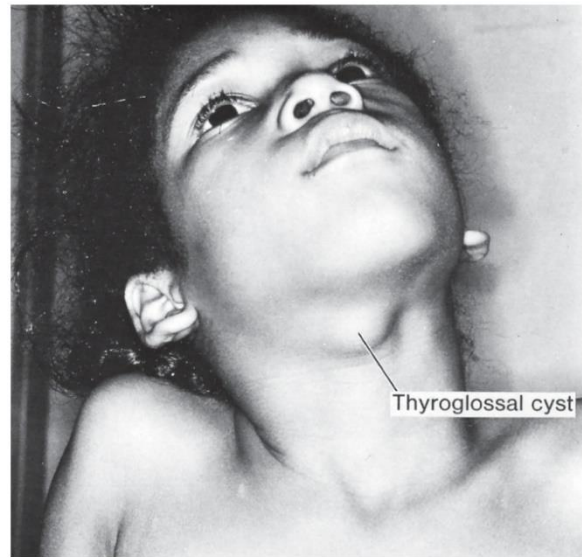


- Zakládá se proliferací epitelu na spodině dutiny faryngu mezi tuberculum impar a copulou – tomuto místu odpovídá později **foramen caecum**
- Základ štítné žlázy sestupuje do své finální polohy – před průdušnicí (**7. týden**) – oba laloky jsou spojené **isthmem**.
- **Funkční** – na konci **3. měsíce**, kdy jsou patrné první folikuly s koloidní substancí (folikulární buňky produkují do koloidu thyroxin a trijodthyronin, parafolikulární C-buňky kalcitonin - tyto buňky a vazivové stroma štítné žlázy pocházejí z ektomesenchymu neurální lišty)



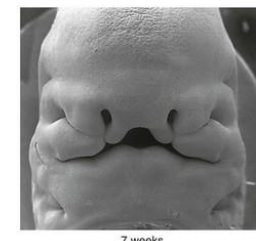
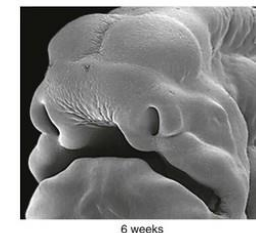
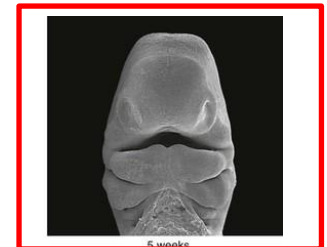
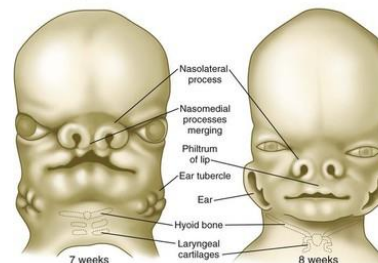
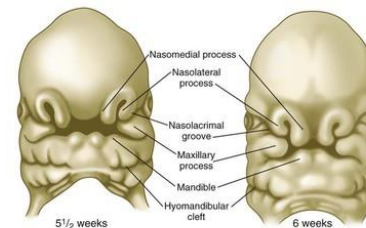
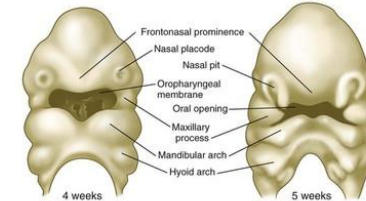
Štítná žláza - patologie

- Cysty podél migrační trasy štítné žlázy – pozůstatkem po ductus thyreoglossus, obvykle ve střední čáře, polovina v blízkosti těla jazyky či pod ní
- Mohou komunikovat s povrchem jazyka pomocí kanálku – píštěle ductus thyreoglossus (mohou vznikat sekundárně po prasknutí nebo jsou přítomné již při narození)
- Ektopická tkáň štítné žlázy – kdekoliv podél migrační trasy štítné žlázy, nejčastěji u kořene jazyka hned za foramen caecum – funkčně se projevuje stejně jako štítná žláza



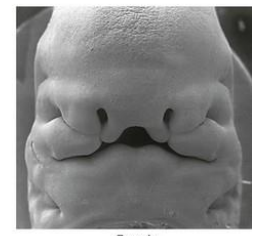
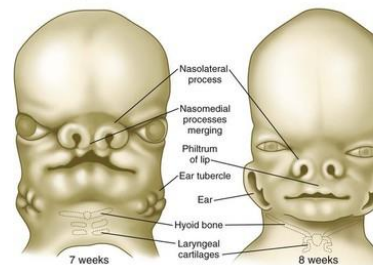
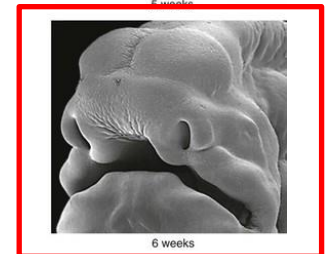
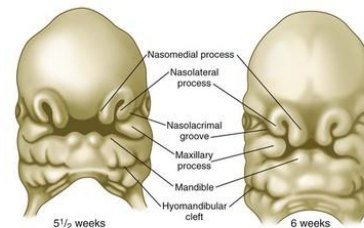
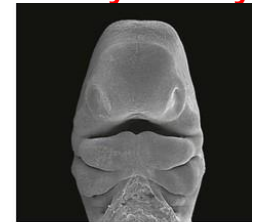
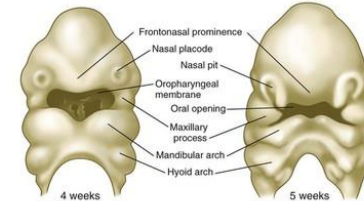
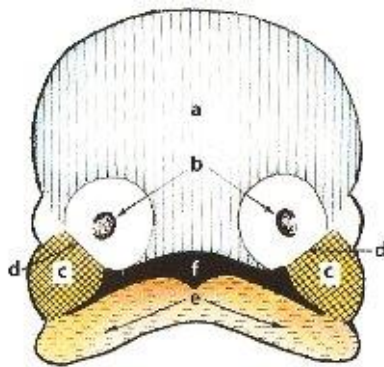
Obličej

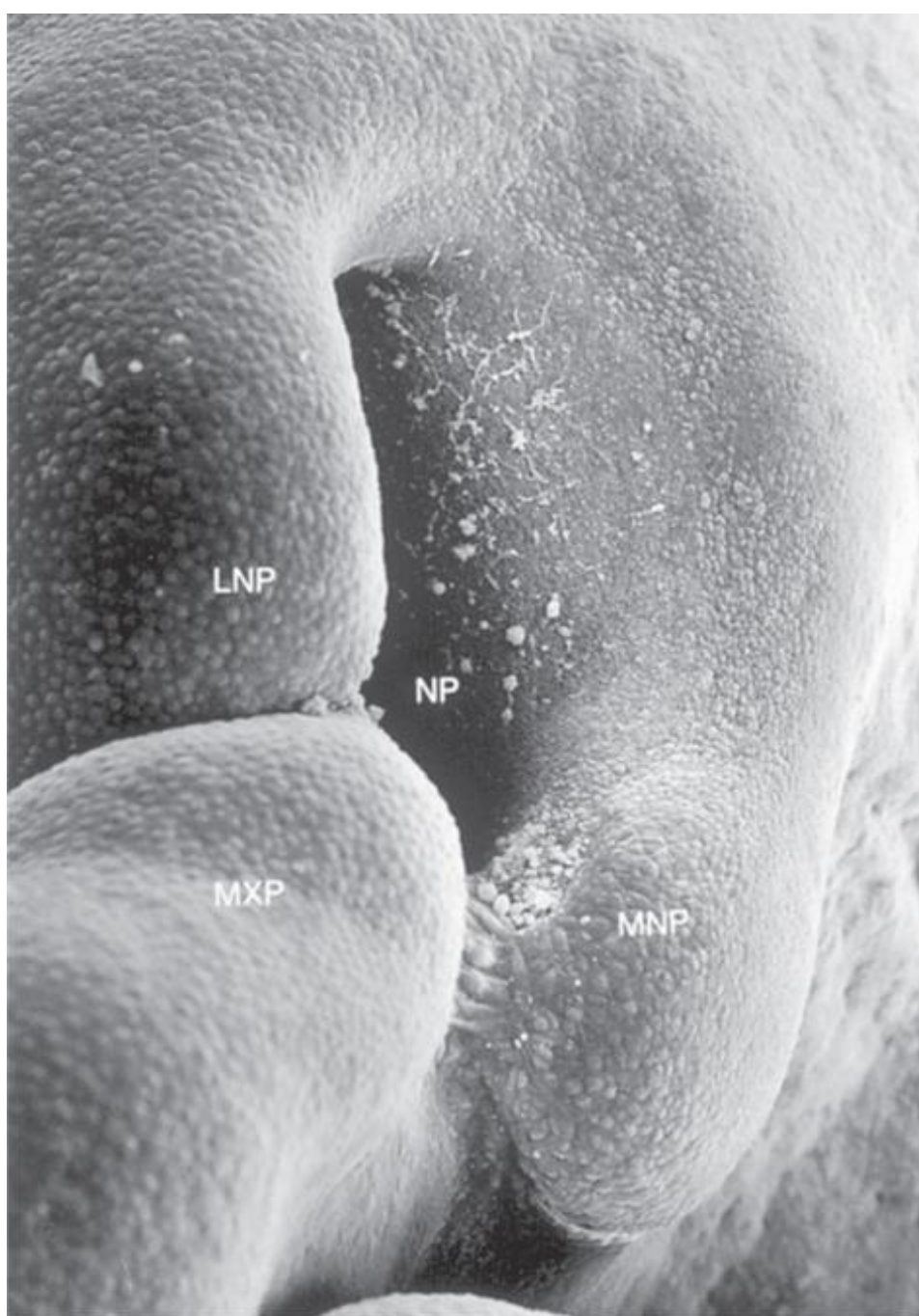
- Na konci 4. týdne – obličejové (faciální) výběžky (tvořeny ektomesenchymem z neurální lišty z 1. žaberního oblouku):
 - Maxilární výběžky – laterálně od stomodea
 - Mandibulární výběžky – kaudálně od stomodea
 - Frontonasální výběžek tvoří horní hranici stomodea a vzniká z mesenchymu pod ventrální částí mozkových váčků



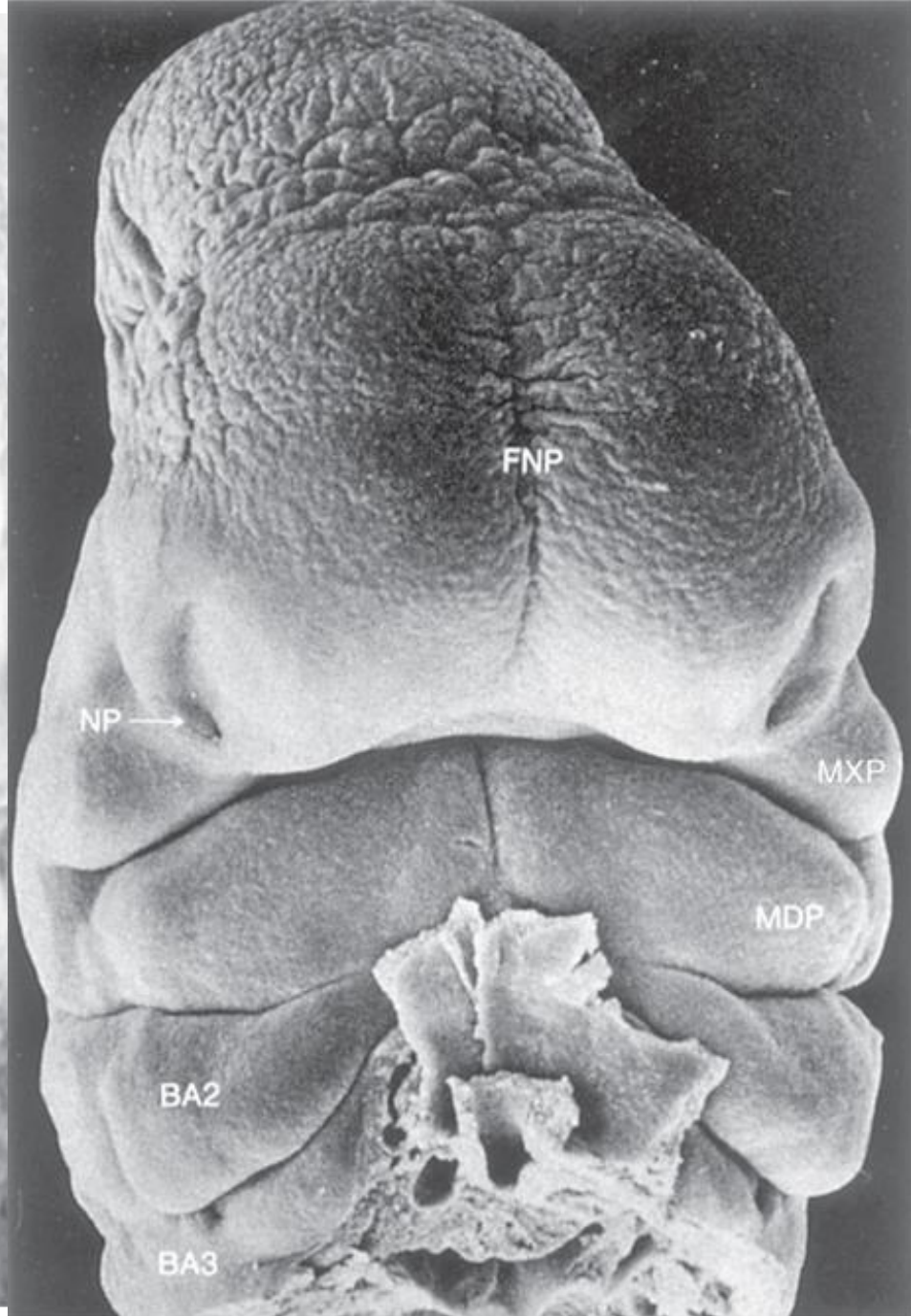
Obličej

- Na obou stranách frontonasálního výběžku vznikají ztlustění povrchového ektodermu – čichové plakody – jsou indukovány ventrální částí koncového mozku
- V 5. týdnu – čichové plakody se vchlípují a tvoří nosní jamky (nasal pits) – okolo jamek se tvoří tkáňový val – základ pro nosní výběžky – na laterální straně laterální nosní výběžky, na mediální straně mediální nosní výběžky (z frontonasálního výběžku)





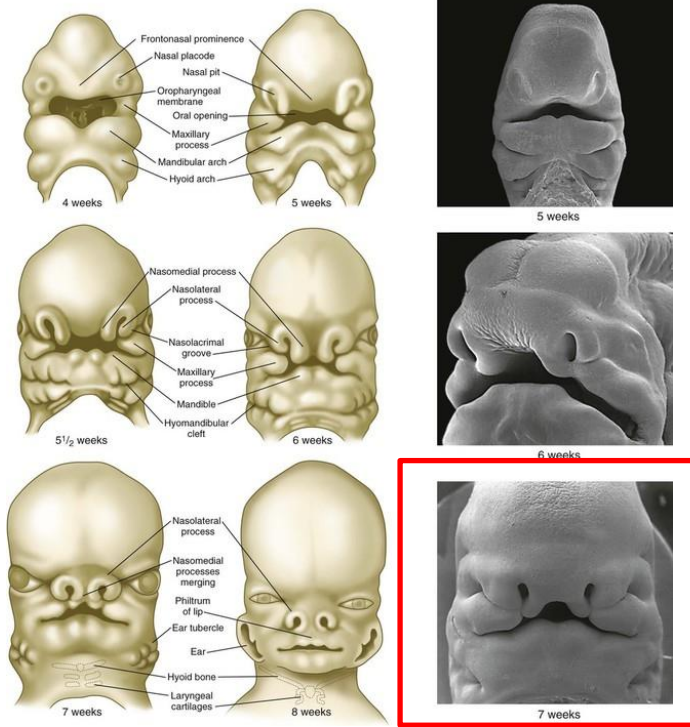
Moore et al: The Developing Human, 9e.
Copyright © 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

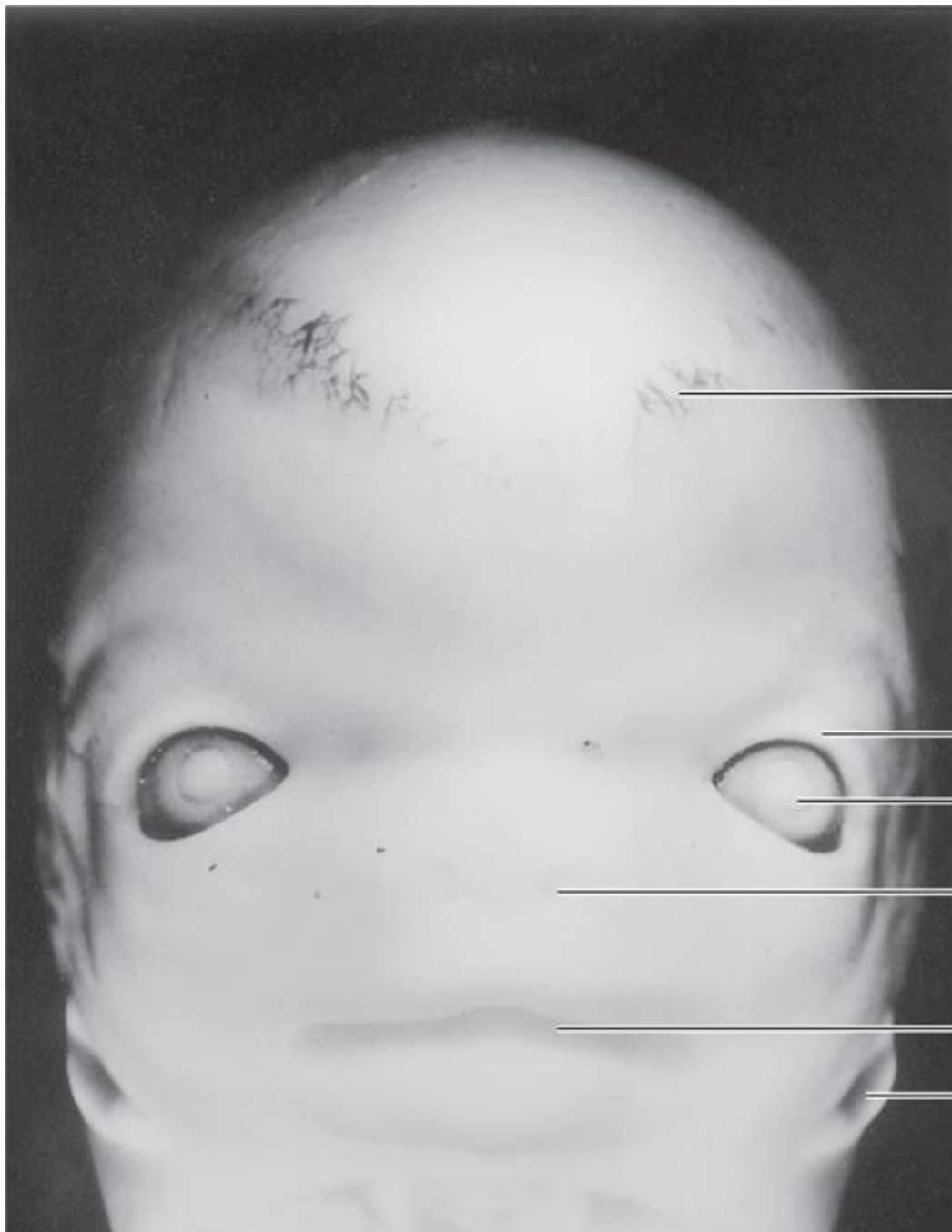


Moore et al: The Developing Human, 9e.
Copyright © 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Obličej

- Maxilární výběžky rostou mediálně – přitlačují mediální nasální výběžky ve střední čáře až spolu srostou – horní ret je tedy tvořen dvěma mediálními nasálními a dvěma maxilárními výběžky (laterální nasální výběžky se na vzniku horního rtu nepodílejí)
- Dolní ret a čelist jsou tvořeny mandibulárními výběžky, které splynou ve střední čáře





Scalp vascular plexus

Eyelid

Eye

Anterior naris (nostril)

Mouth

External ear

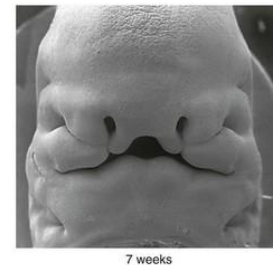
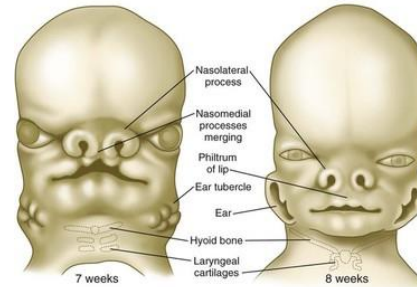
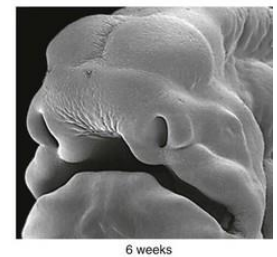
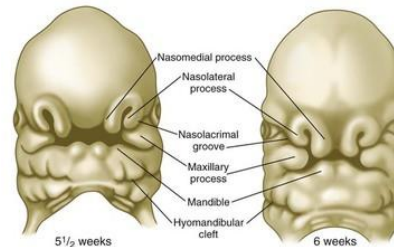
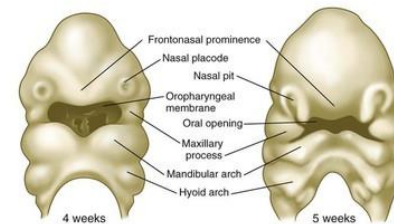
- Frontonazální výběžek – NCC z oblasti předního a středního mozku (Osumi-Yamashita et al., 1994)
- Maxilární a mandibulární výběžky – základ v prvním žaberním oblouku – osídlován NCC z kaudálnější oblasti středního mozku a ze zadního mozku (Imai et al., 1996)



Horní čelist – NCC různého původu!

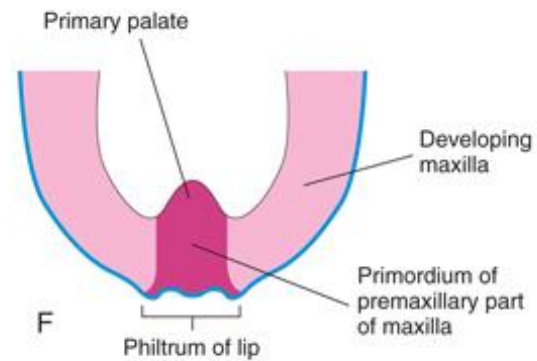
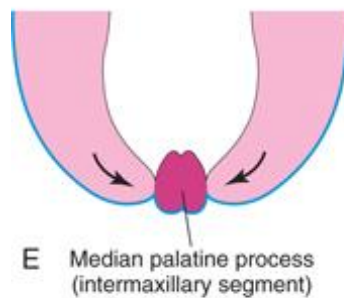
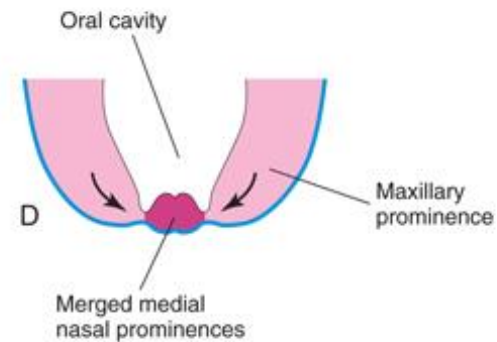
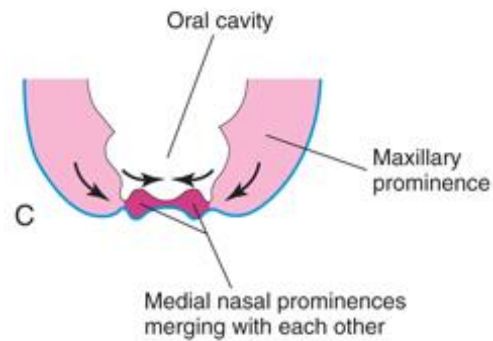
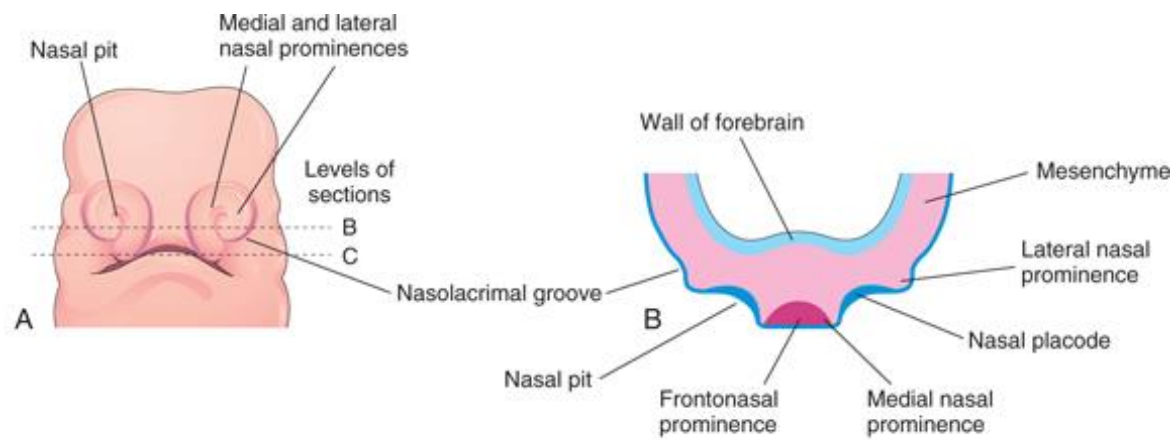
Obličej

- **Nos** tvoří 5 obličejových základů:
 - Frontální výběžek tvoří hřbet a kořen nosu
 - Splynulé mediální nasální výběžky tvoří hranu a špičku nosu
 - Laterální nasální výběžky tvoří křídla

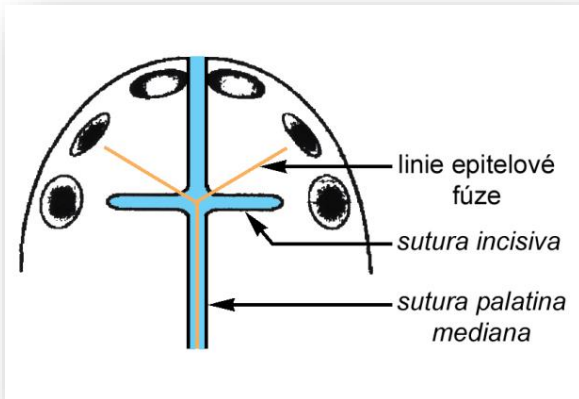


Obličej - intermaxilární segment

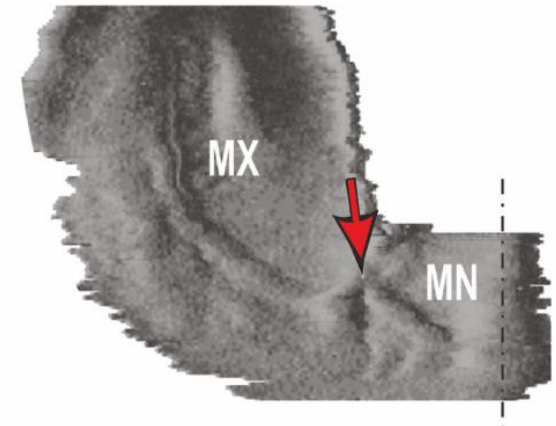
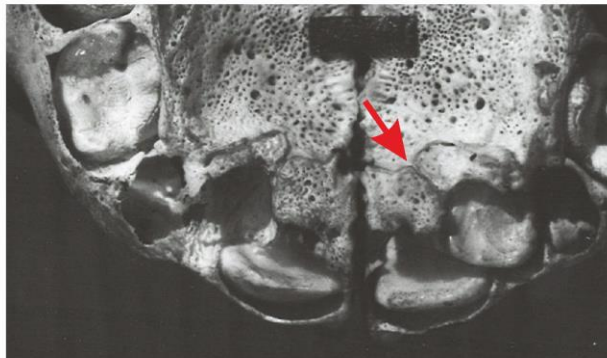
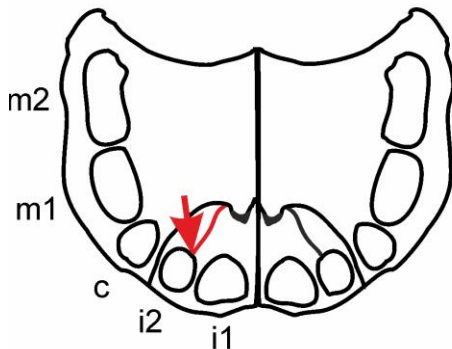
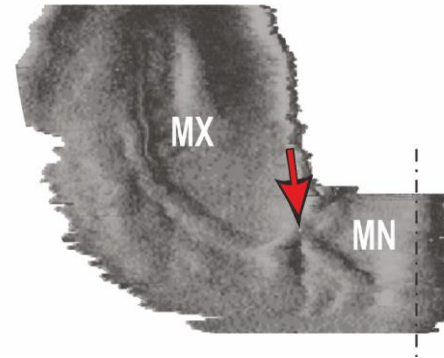
- V důsledku růstu maxilárních výběžků mediálním směrem nesplývají pouze povrchové části mediálních nosních výběžků, ale také jejich hlubší části.
- Splynutím mediálních nasálních výběžků vzniká intermaxilární segment (retní složka – philtrum, složka pro horní čelist – nese 4 řezáky, a patrová složka – tvoří primární patro)
- Intermaxilární segment přechází plynule do nosního septa – vzniká z frontálního výběžku



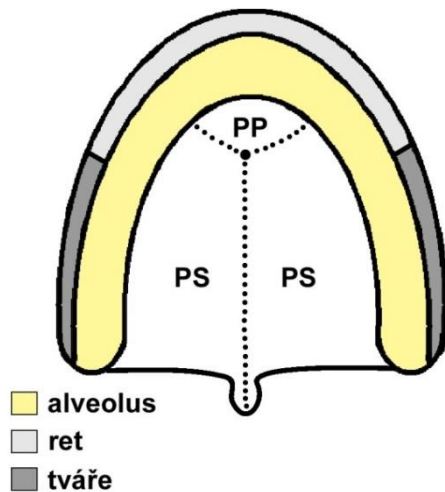
S. incisiva vs. linie fúze mn a mx intermaxilární segment



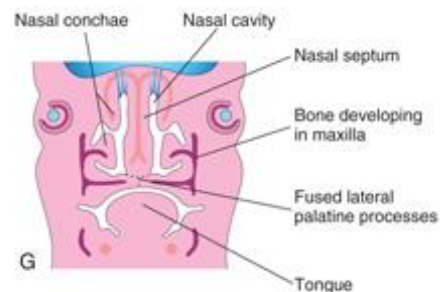
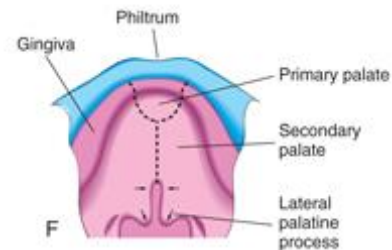
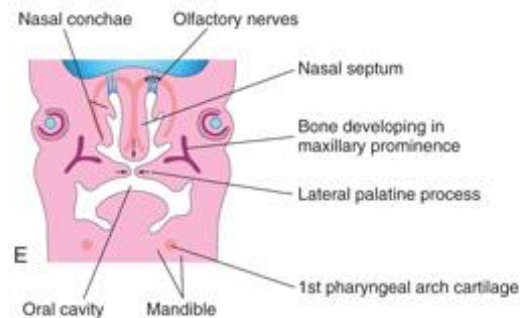
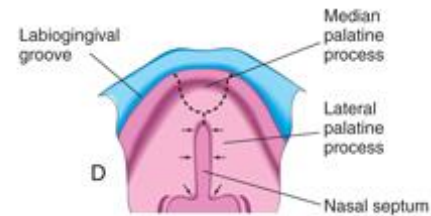
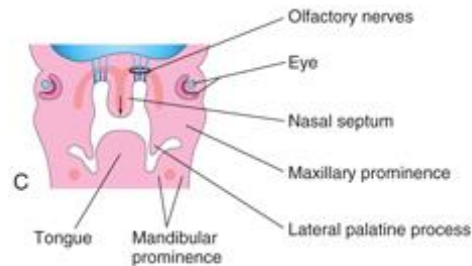
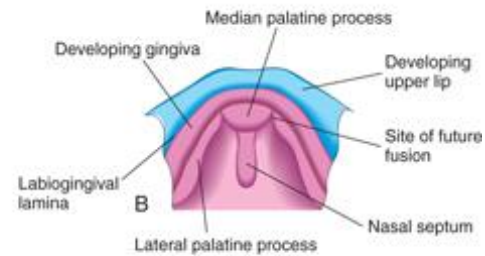
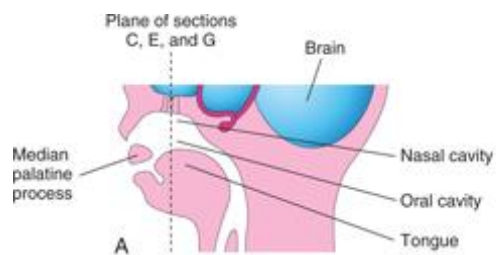
Lisson a Kjaer, 1997;
Barteczko a Jacob, 2004



Obličej – sekundární patro

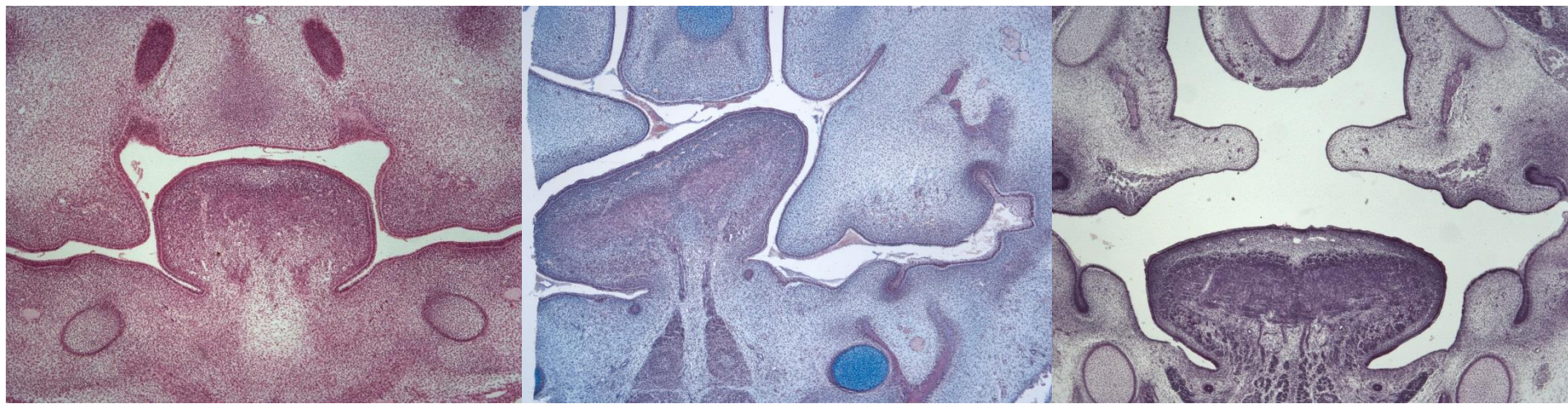


- Definitivní patro vzniká ze dvou patrových plotének maxilárních výběžků – objevují se 6. týden vývoje a zasahují šikmo dolů k laterálním okrajům jazyka
- V průběhu 7. týdne ploténky horizontalizují a srůstají ve střední čáře – vzniká sekundární patro
- Vpředu se sekundární patro spojuje s primárním patrem – na jejich rozhraní leží foramen incisivum
- Ve stejné době, kdy patrové ploténky srůstají ve střední čáře se k právě vytvořenému patru shora přikládá rostoucí nosní septum.



Horizontalizace patrových plotének

7.-8. týden

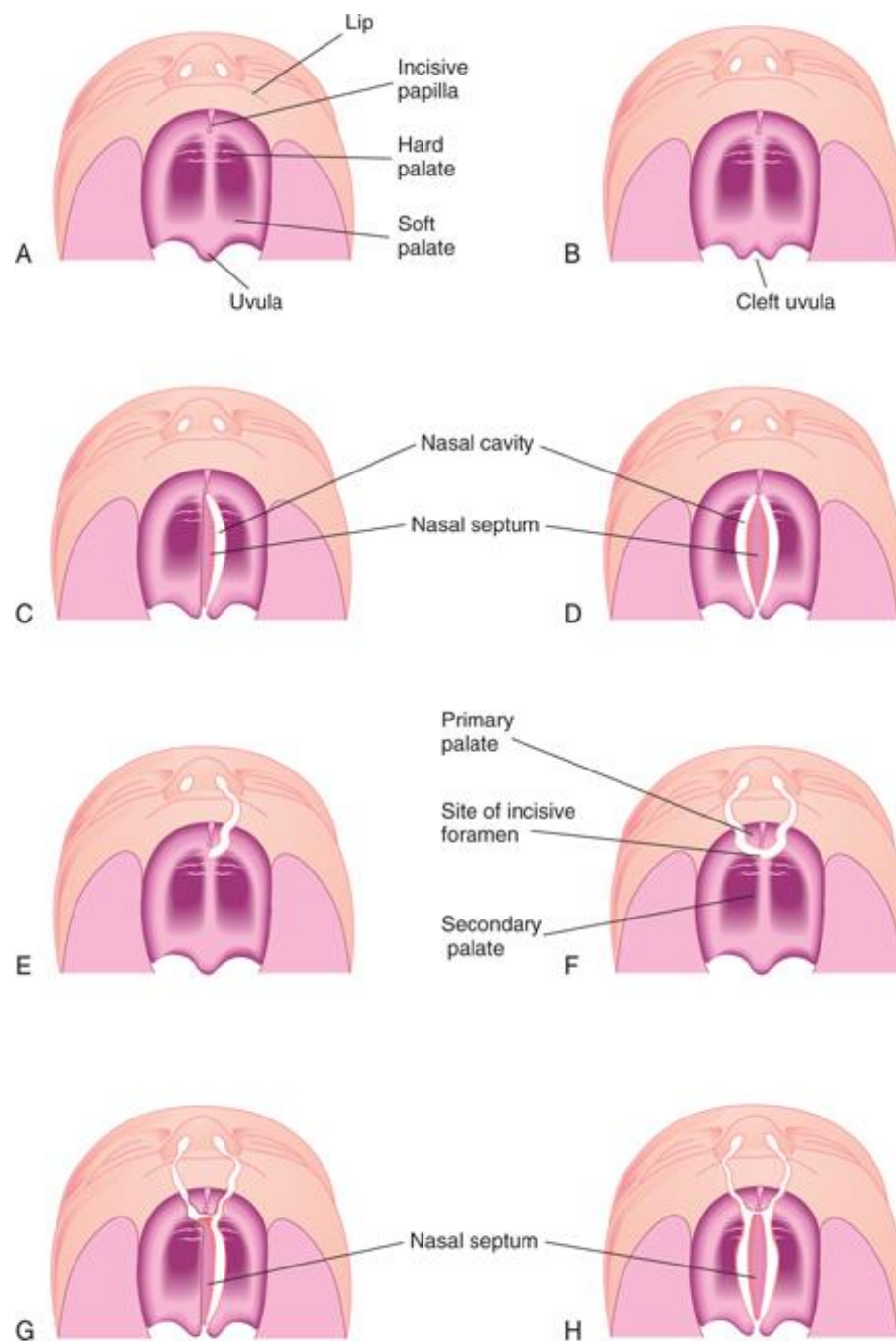


9. Týden – PP splývají ve střední čáře a vzniká sekundární patro

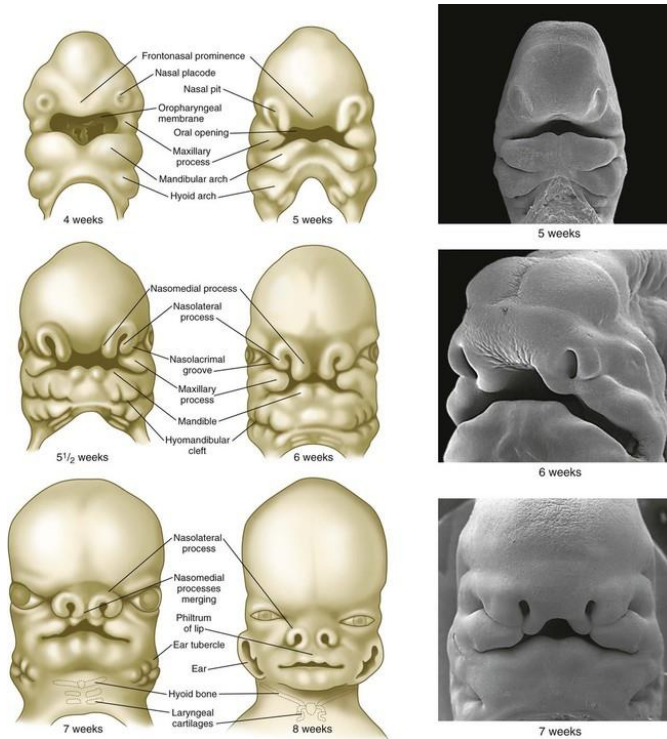
Obličej – patologie – orofaciální rozštěpy rtu a patra

- Unilaterální a bilaterální
- Izolované a kombinované
- Levostranné a pravostranné

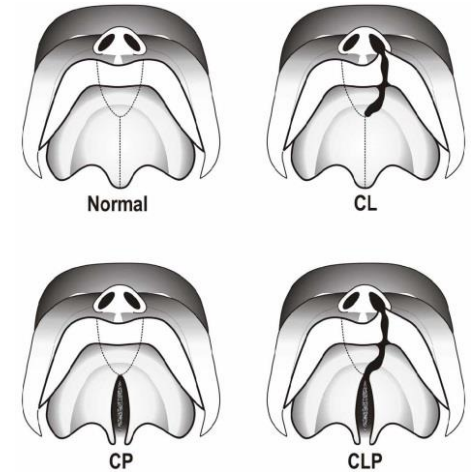




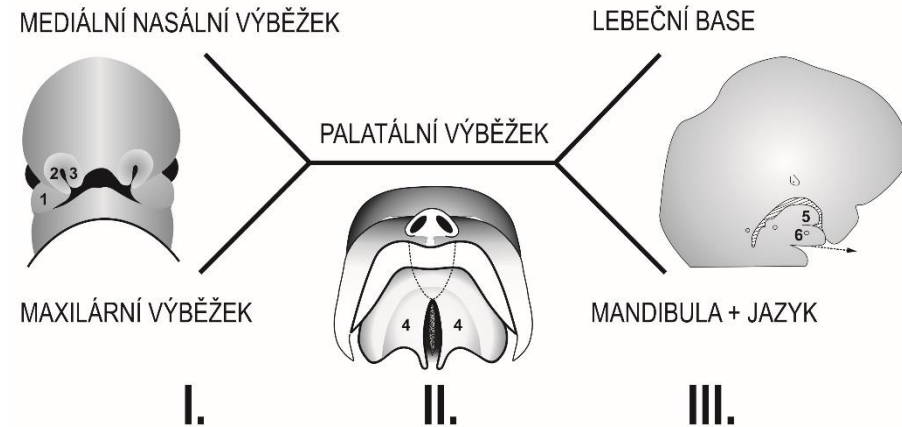
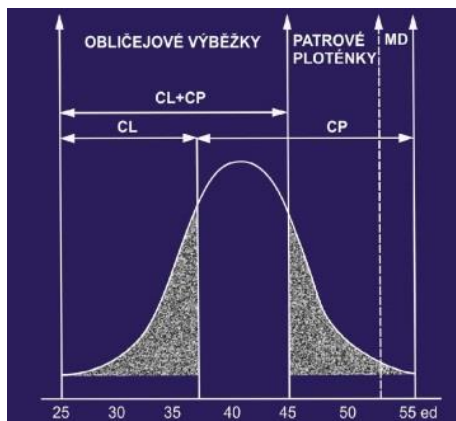
- Vývoj obličeje



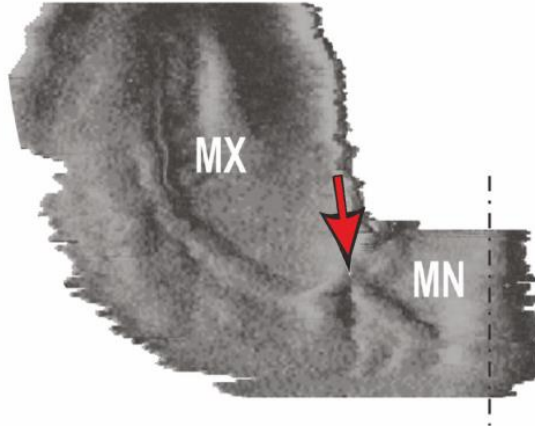
orofaciální rozštěpy:



- 3 kritické periody vzniku rozštěpů



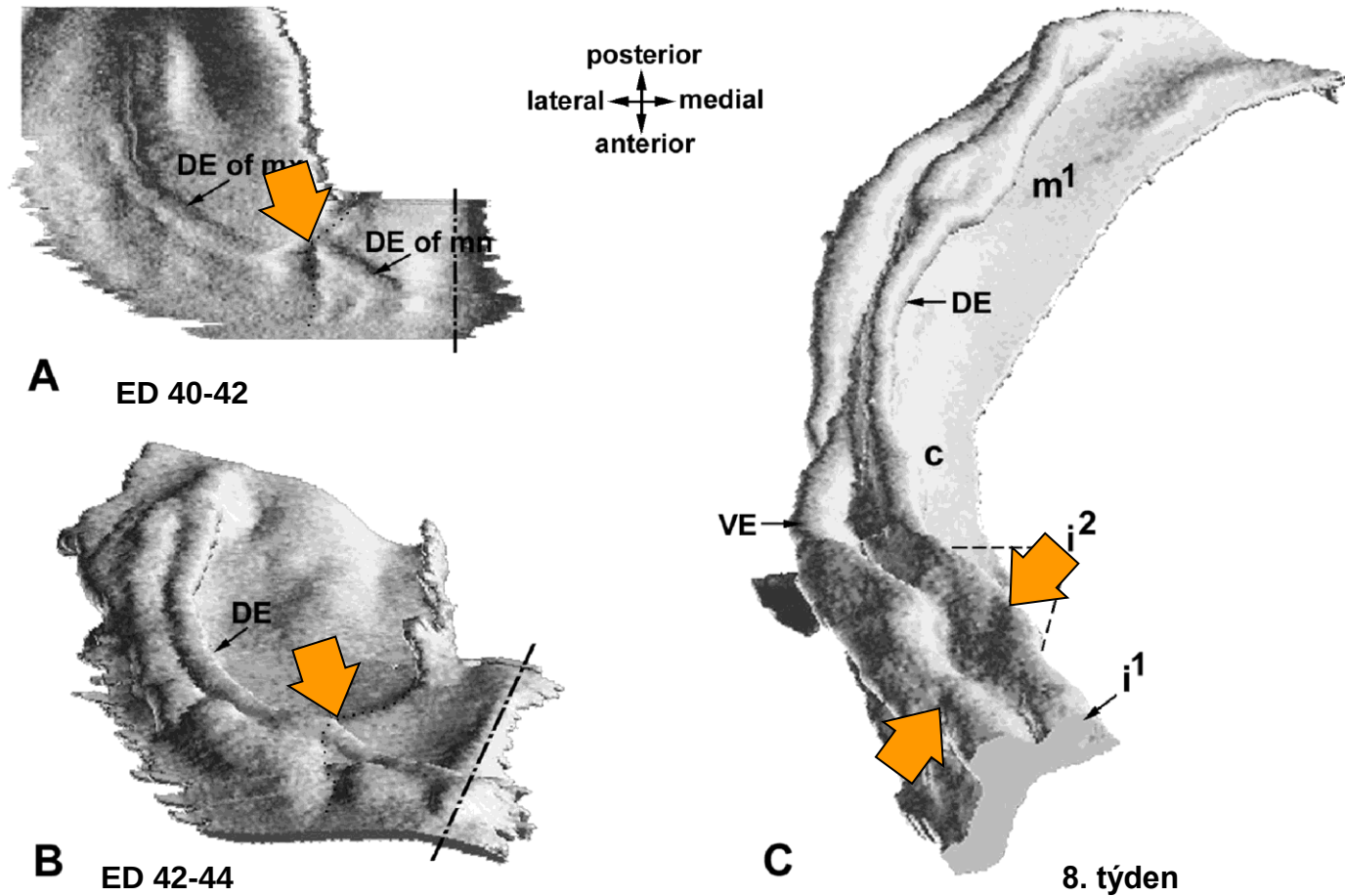
Obličej - intermaxilární segment a dvojí původ laterálního mléčného řezáku



Hovorakova et al., 2006

Normální vývoj dentice

počítačové 3D rekonstrukce (6. – 8. týden)



Obličej - intermaxilární segment a dvojí původ laterálního mléčného řezáku

