

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:

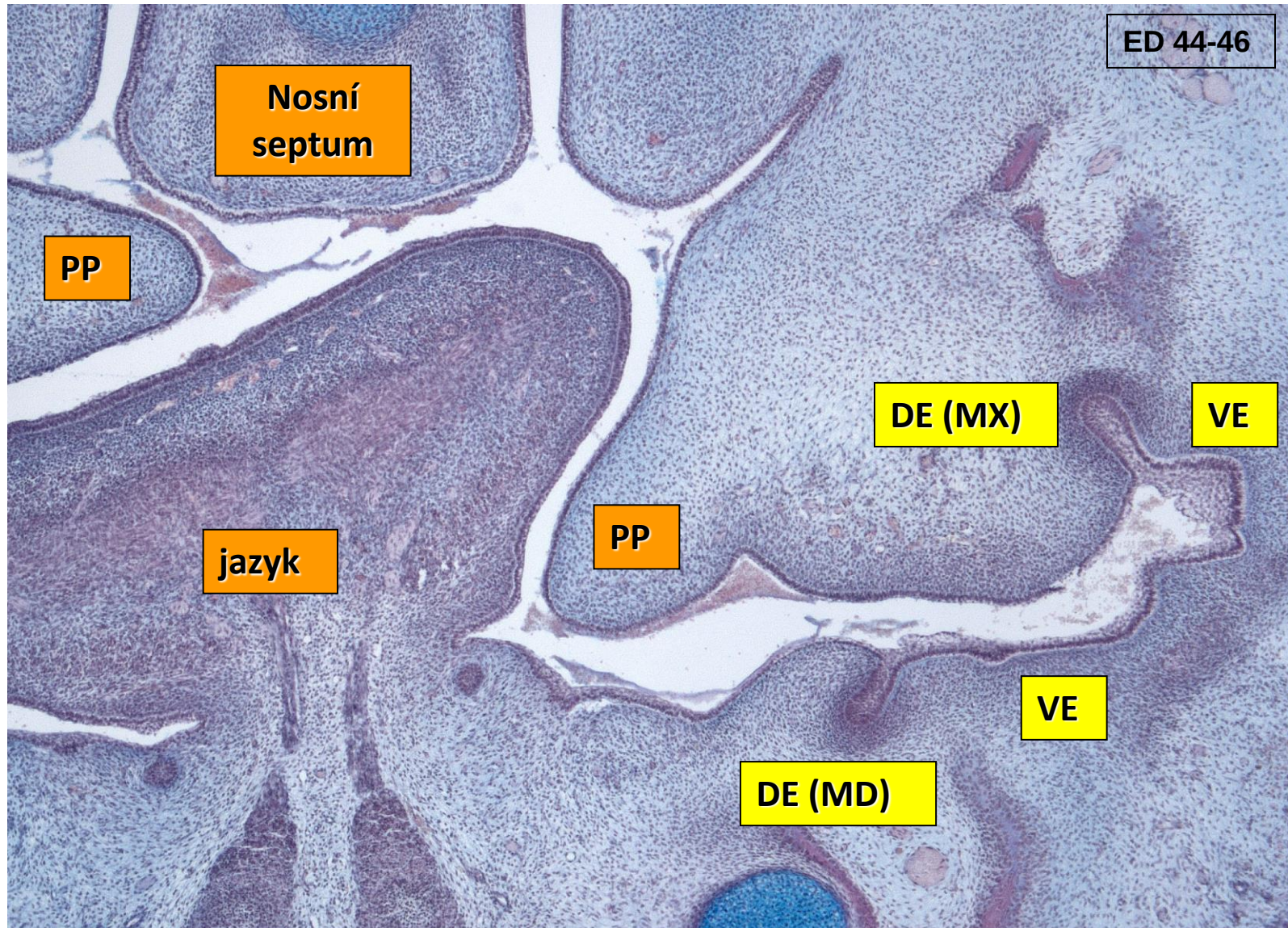
Zuby.

CNS.

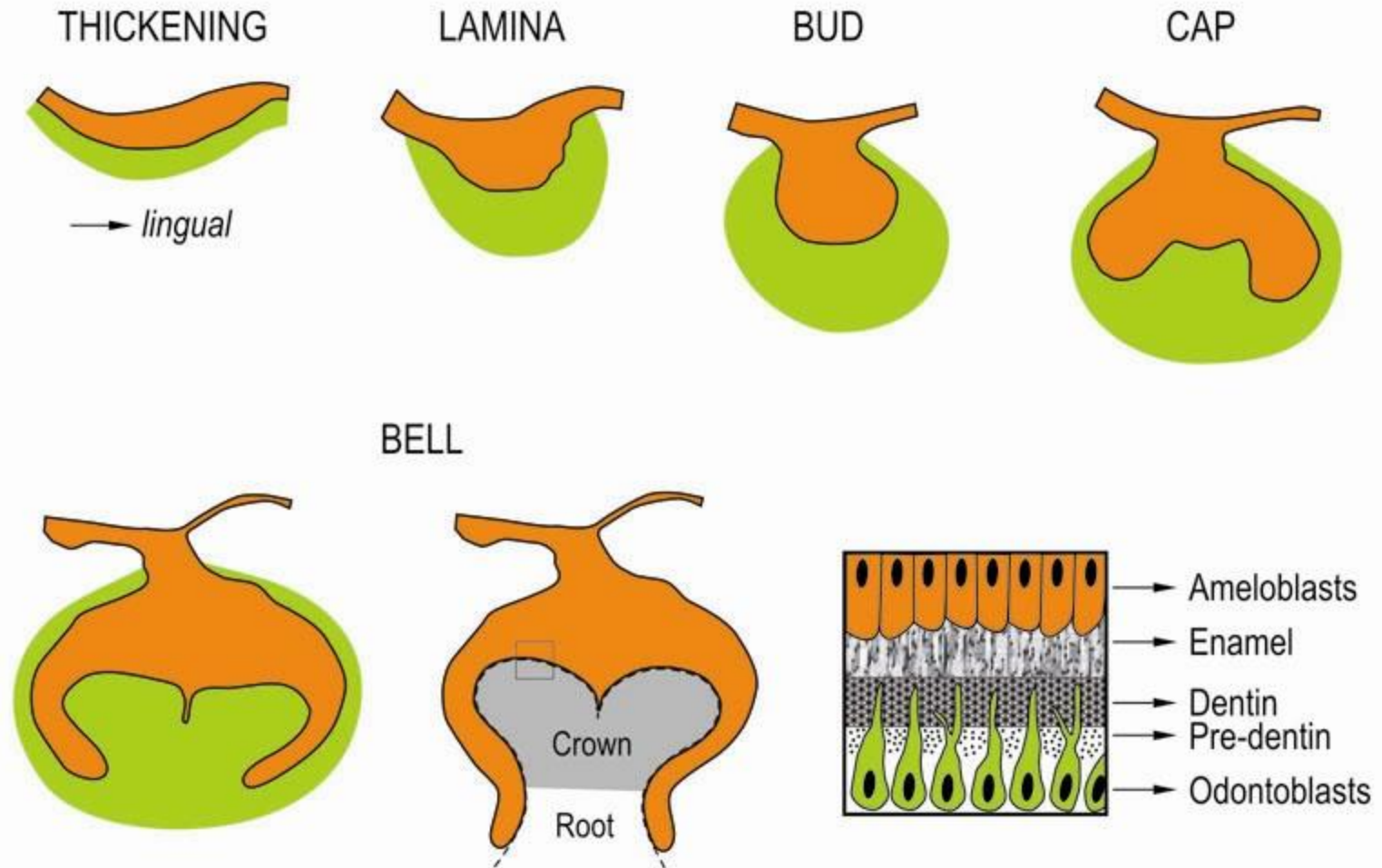
- Zuby

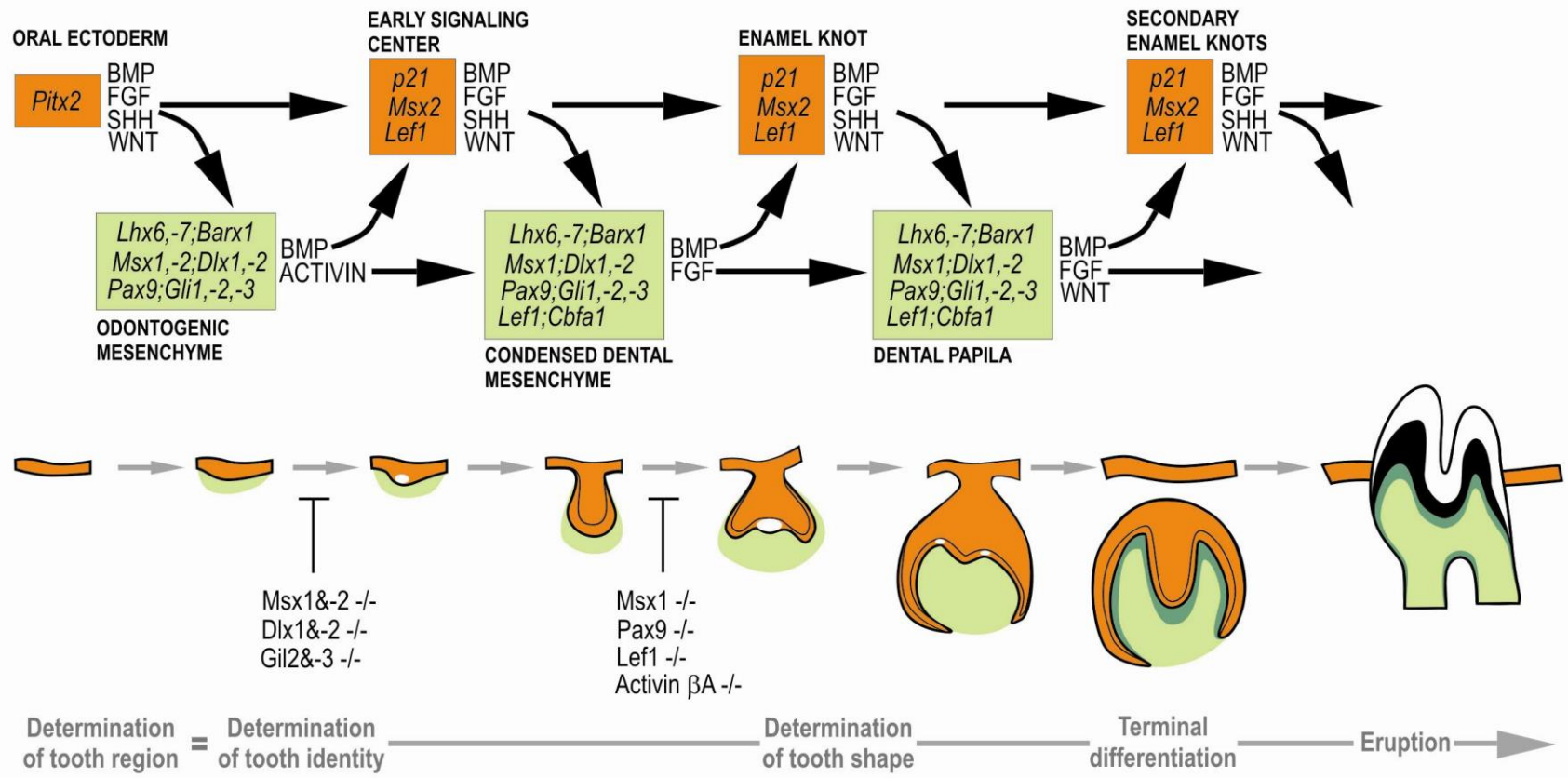
- Diferenciace odontogenního epitelu u člověka – koncem 5. týdne (ještě před splynutím faciálních výběžků! – Ooe, 1957; Nery et al., 1970)

- Embryonální dutina ústní



- Zuby





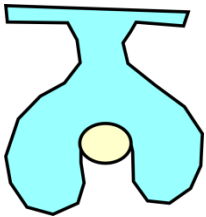
Iniciace

- Odontogeneze je iniciována ústním epitelem - ektodermálními deriváty prvního pharyngeálního oblouku (Mina and Kollar, 1987, Lumsden, 1988).
- Po ED11.5 (myš) se odontogenní potenciál přesunuje do mezenchymu (Mina and Kollar, 1987).
- Nejčasnější marker polohy budoucích zubů – Pax9 (výsledek antagonistické interakce FGF a BMP, Neubuser et al., 1997).

Vznik zubního pupene

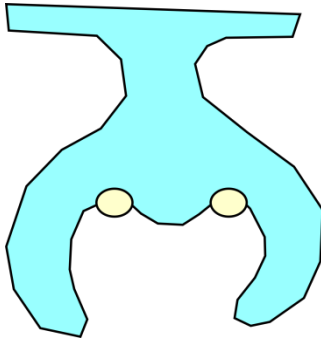
- ED12.5 (myš) – vznik pupene – na jeho vrcholu – signální centrum - exprese signálních molekul (BMP, HH, FGF, WNT) a jiných genů (*p21*, *Msx2*, *Lef1*) – kondenzace mezenchymu

Primární sklovinný uzel (primary enamel knot - pEK)



- ED14.5 (myš) – **primární sklovinný uzlík** (Butler, 1956; shluk epitelových buněk ve středu zubního pohárku) – předpokládá se, že je indukován **expresí Bmp-4 v mezenchymu** (Jernvall et al., 1998).
- **Signální centrum vývoje pohárku savčího zubu** (Jernvall et al., 1994)
- Exprese signálních molekul (SHH, BMP-2,-4,-7, FGF-4,-9, Lef1, Msx2, p21, WNT-3,-6,-10a, -10b)
- **Neproliferující buňky** (nedostatek FGF receptorů – Jernvall et al., 1994)
- **Zaniká apoptoticky** na stádiu ED15.5, je následován sekundárními sklovinnými uzlíky (SEKs)

Secondary enamel knot (SEK)

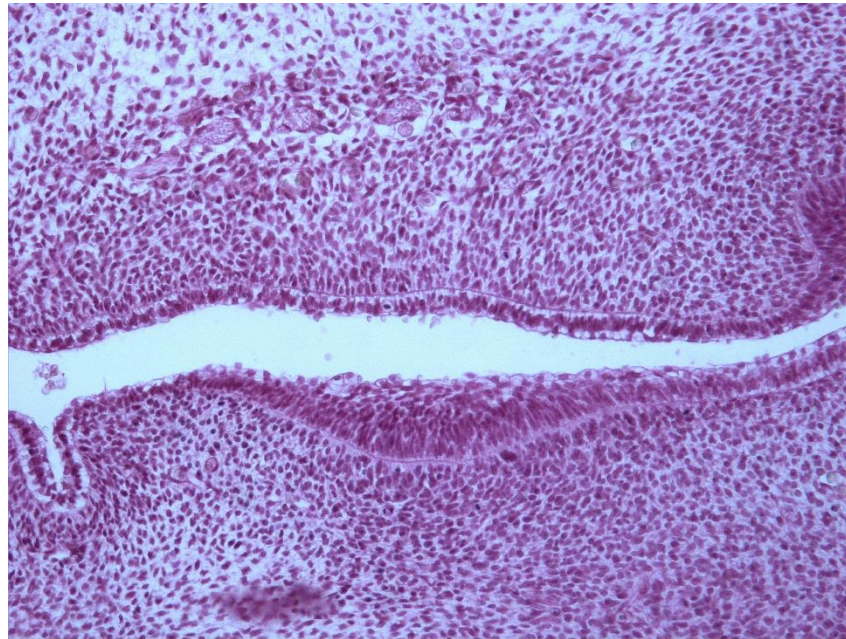


- Iniciace formace zubních hrbolků u více-hrbolkových zubů (tvar zubní korunky)
- Neproliferující buňky
- Fgf-4 exprese (Jernvall et al., 1994)
- Zaniká apoptoticky (Vaahtokari et al. 1996)

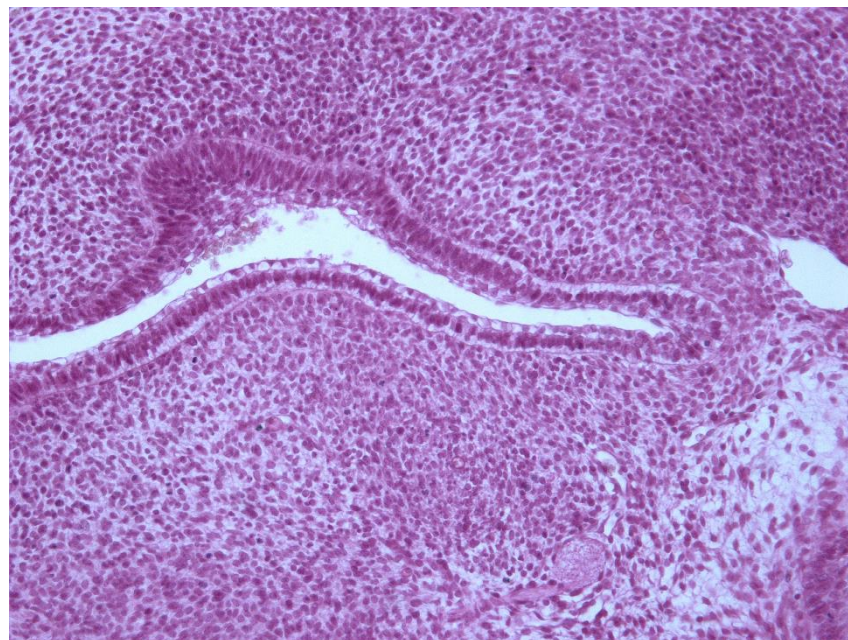
„Terciární sklovinný uzlík“

- Exprese markeru sklovinného uzlu Slit1 na vrcholcích zubních hrbolků po vymizení FGF-4 signálu
- Objevuje se v čase začínající kalcifikace zubů
- Regulace finálního tvaru zubní korunky a formace tvrdých tkání (Luukko et al., 2003).

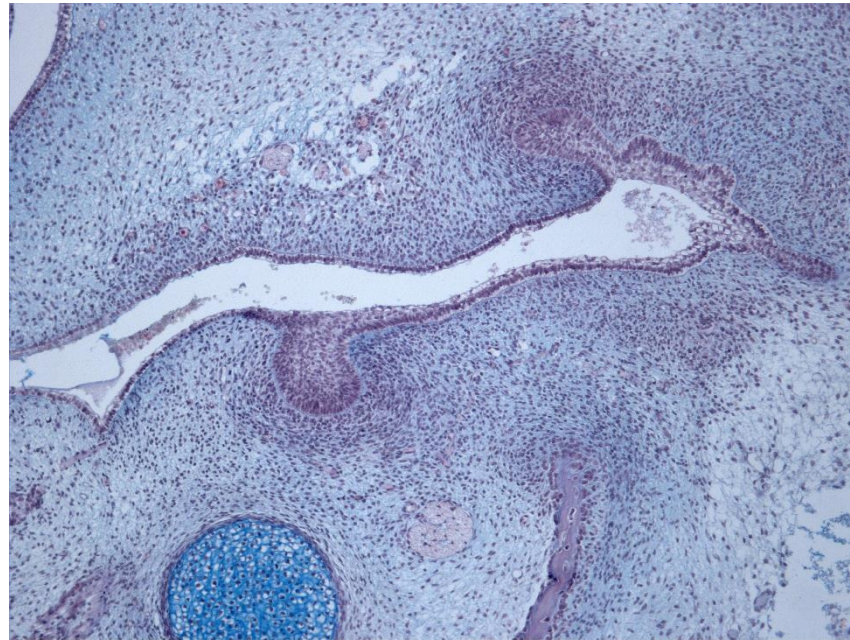
Ztluštění epitelu (thickening)



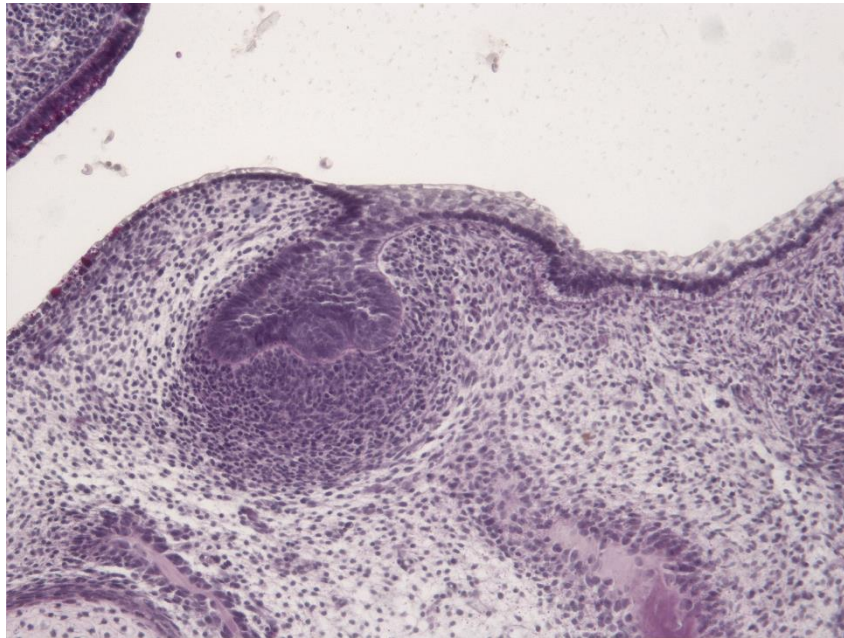
Stádium zubní lišty (lamina stage)



Pupen (bud stage)

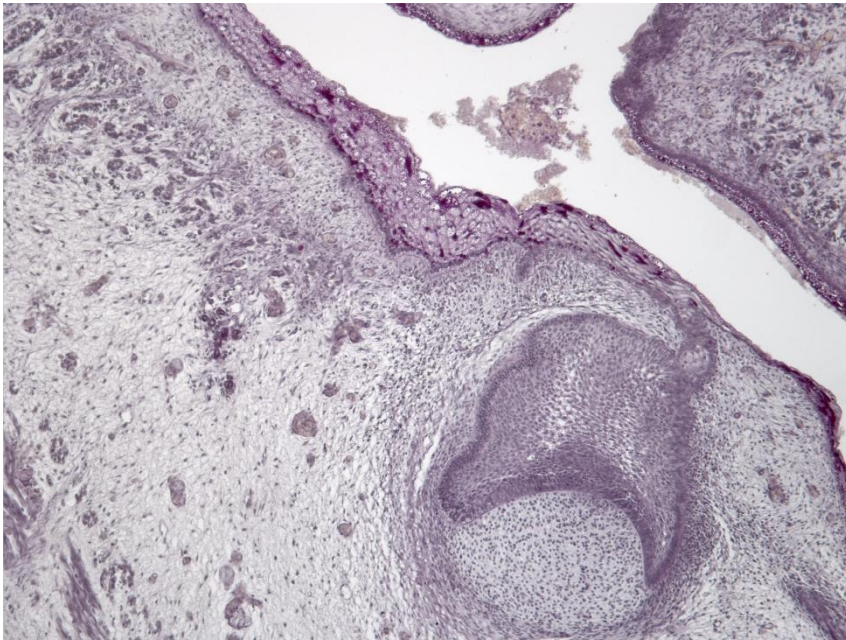


Pohárek (cap stage)



Sklovinný uzlík – „enamel knot“ zvýšená denzita buněk ve střední části sklovinného orgánu (ED14.5 – myš – Jernvall, 1994)

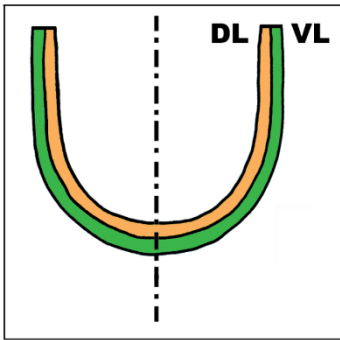
Zvonek (bell stage)



V pokročilém stádiu – **diferenciace**
tvrdých tkání

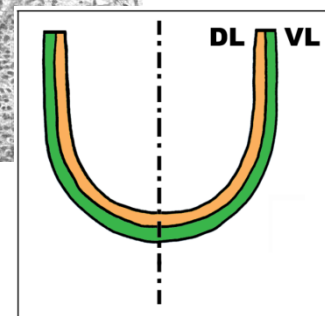
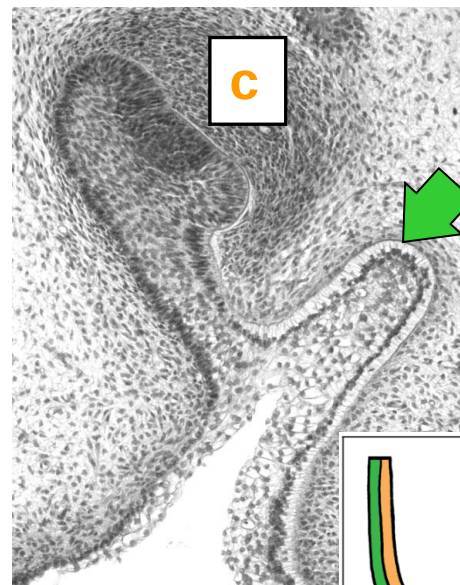
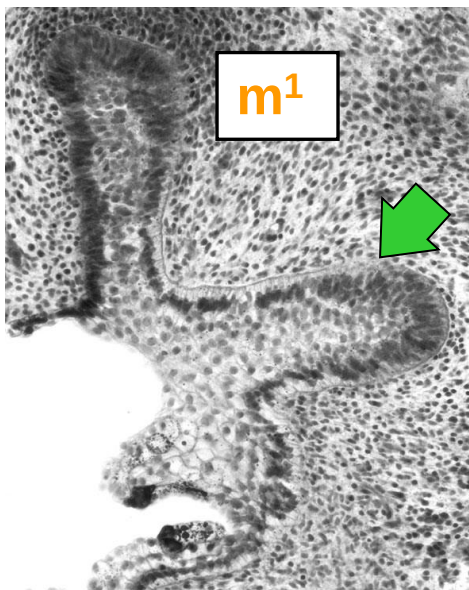
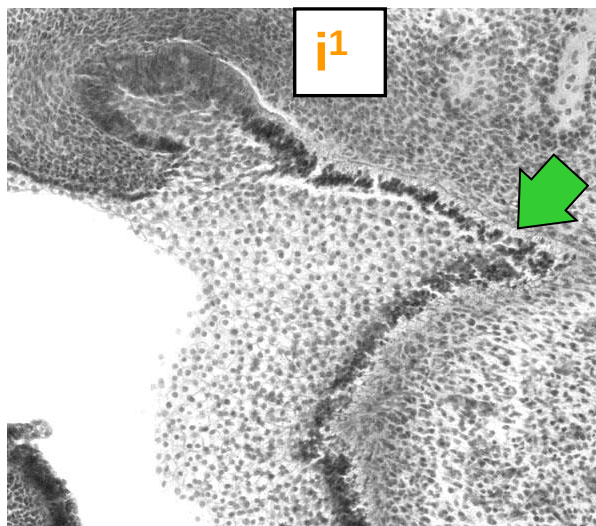
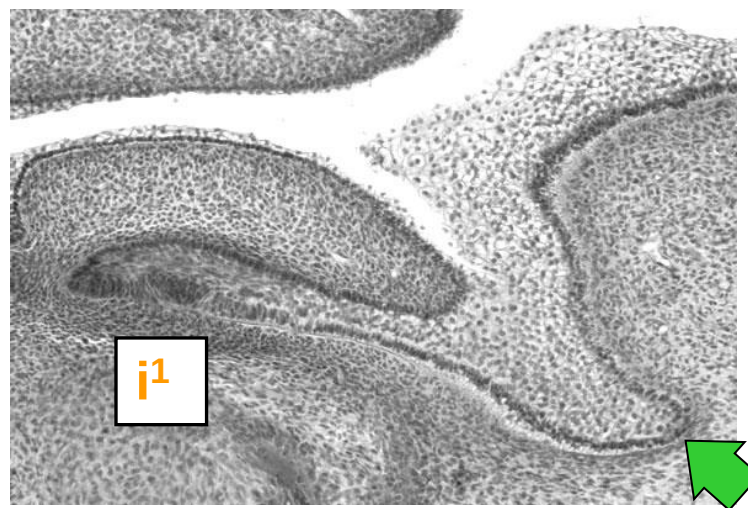
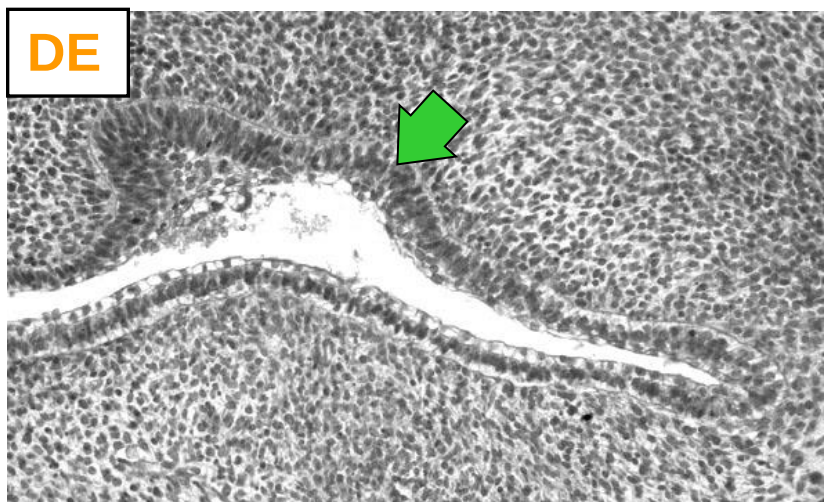


Obličej – zuby



Klasická představa o vývoji lidské dentice a *vestibulum oris*

DL – zubní lišta, VL – vestibulární lišta



Stádia zubního vývoje ve 2D vs. 3D

Podle tvaru zubního epitelu

2D

Thickening



Lamina



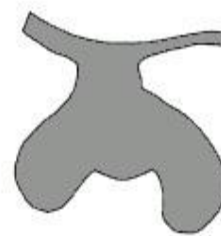
Bud



Cap



Cap

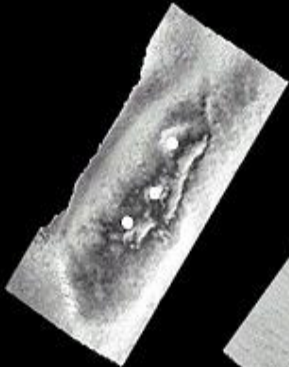


Bell

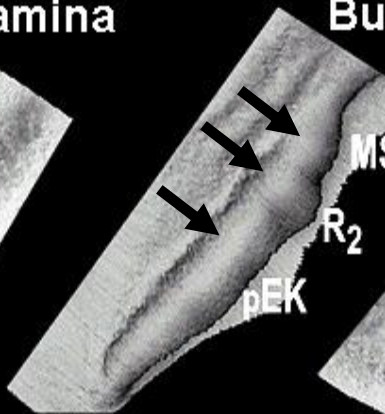


3D

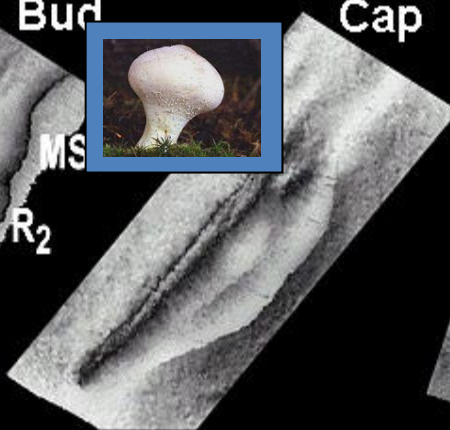
Lamina



Bud



Cap



Cap



Bell



Co je co?

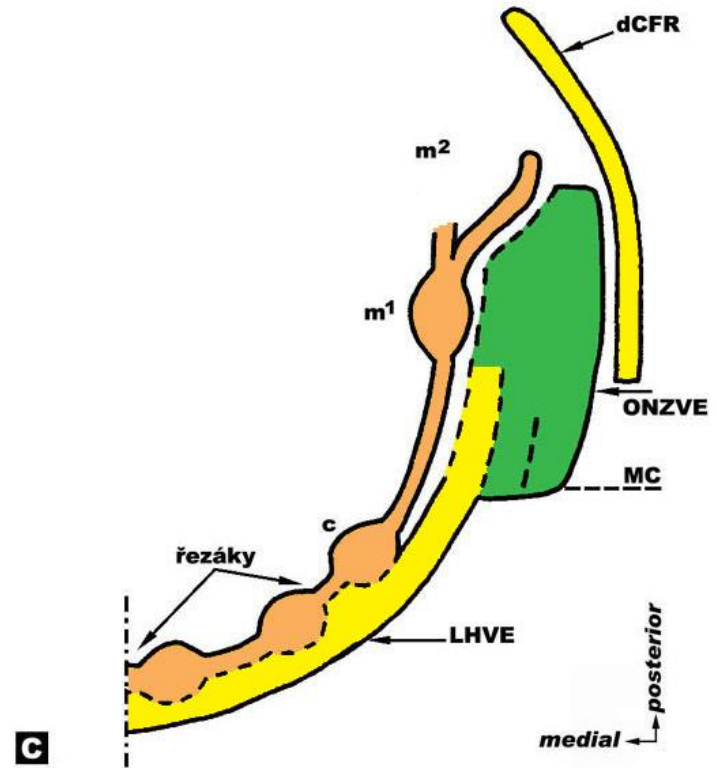
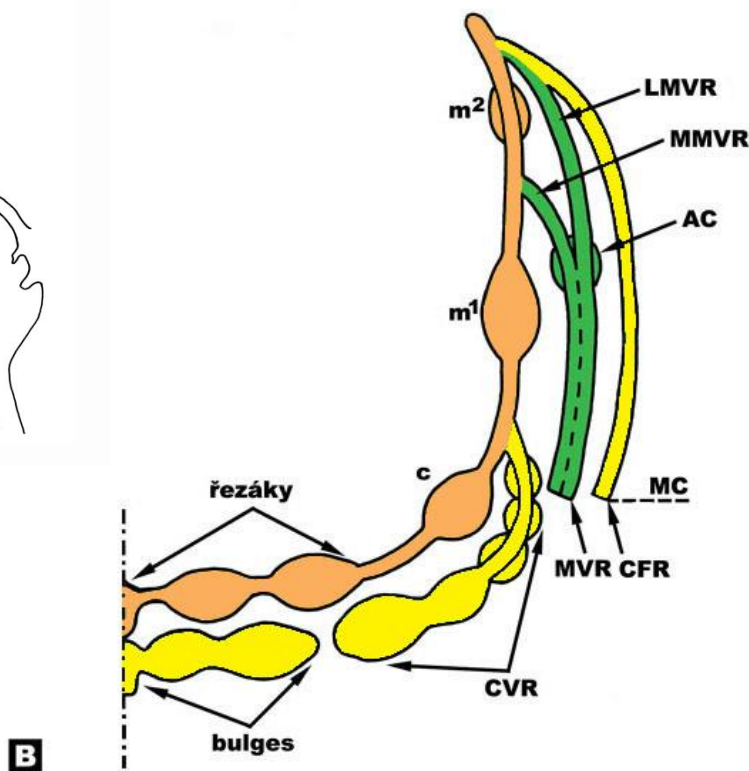
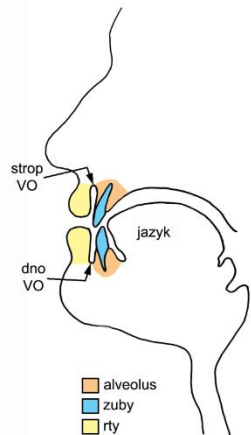
Co je „vestibulární“?

Co je „dentální“?

Epitel pravého kvadrantu
horní čelisti (8. týden)



- V horní čelisti a v tvářové oblasti dolní čelisti se dentální a vestibulární epitel vyvíjejí samostatně.
- V dolní čelisti v oblasti řezáků a špičáku je dentální a vestibulární epitel původně součástí jednoho společného ztlustění epitelu.
- Neexistuje souvislá vestibulární lišta dávající vznik *vestibulum oris*.



DE ??? VE???



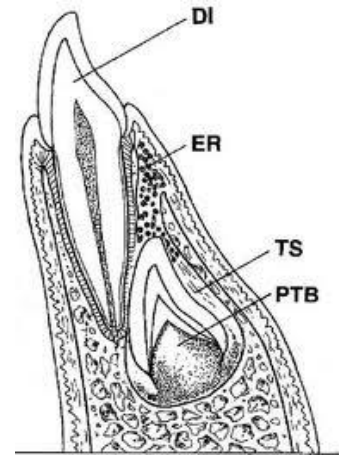
Odontogenní potenciál VE?



Hanemann et al. Head & Face Medicine 2013, 9:15

Permanentní dentice

- Prenatální vývoj – 20. týden
- Náhradní zubní lišta – distálně od druhé dočasné stoličky
- Sekundární zubní lišta – lingvální výběžky primární zubní lišty (základy permanentní dentice – 3. měsíc prenatálního vývoje)



Novorozenec

- Má kompletní základy dočasné dentice
- U trvalé dentice má vytvořený základ řezáků, špičáků a prvních molárů
- Premoláry se začínají tvořit

Vývojové poruchy dentice

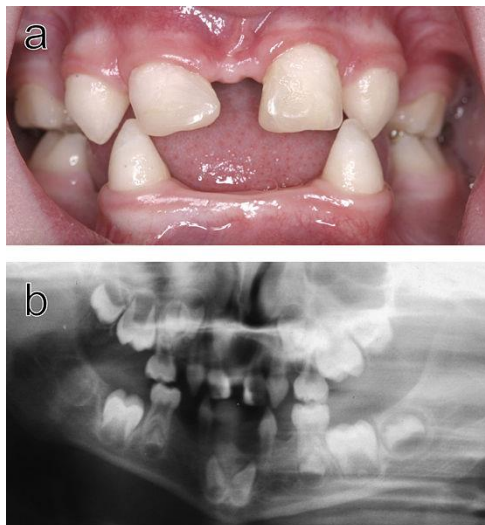
- Změny velikosti zubů (mikrodoncie, makrodoncie)
- Změny počtu zubů (anodoncie, hypodoncie, oligodoncie, hyperdoncie)
- Změny tvaru zubů (akcesorní hrbolky, nadpočetné kořeny, zdvojený zub, změny tvaru kořenů)
- Anomálie struktury zubů (amelogenesis, dentinogenesis imperfekta, hypoplasie skloviny, dentinu)
- Anomálie polohy zubů (rotace, infraokluze – nedosahují okluzní roviny, retence)
- Poruchy prořezávání zubů – z hlediska časového

Zubní anomálie asociované s CLP

- Hypodoncie asociovaná u 80% dětí s nesyndromickým rozštěpem (Shapira et al., 1999), **nejčastěji chybí horní permanentní laterální řezáky** (74%), jejich absence častá i u sourozenců pacientů s rozštěpy! (Eerens et al., 2001)
- U pacientů s rozštěpy **častější hypodoncie i v oblasti mimo rozštěp** (Shapira et al., 1999), 10 x častěji na straně rozštěpu – levá predominance
- U pacientů s rozštěpy **častější nadpočetné zuby!** (Tannure et al., 2012)
- Vysoká frekvence **nadpočetných laterálních řezáků v deciduální dentici** – 40-73% (Bohn, 1950; Hansen a Mehdinia, 2002)

Ektodermální dysplazie

- Defekty ektodermálních derivátů různého stupně
- Přední zuby konické nebo čípkovité
- Hypodoncie až anodoncie
- AD, AR nebo X- vázaná dědičnost – nejčastější – tzv. XLHED



Rieger syndrom



- AD dedičnost
- Anomálie oka, umbilikální anomálie, **hypodoncie**
- V kombinaci s jinými somatickými anomáliemi - Axenfeld-Rieger syndrom ARS (např. i defekty sluchu)

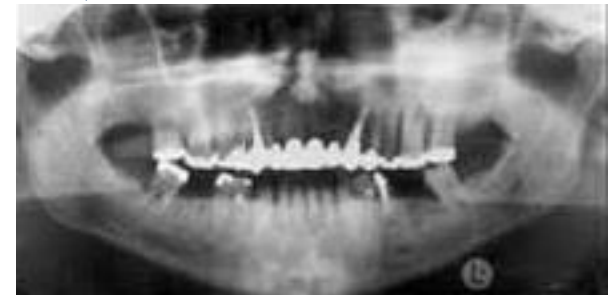
Cleidocranial dysplasia CCD

- AD dedičnost
- Mutace v RUNX2 (kóduje TF aktivující diferenciace osteoblastů)
- 1/3 jsou sporadické a představují mutaci de novo
- Růstová retardace, opožděné uzavírání fontanel, brachydaktýlie.....
- Opožděná erupce zubů, nadpočetné zuby, cysty, hypoplázie skloviny



Gardnerův syndrom

- AD dedičnost
- Gastrointestinální polypy, osteomy, nádory kůže a měkkých tkání, retinální léze
- Mutace v APC (protein hrající úlohu v potlačování nádorového bujení – antagonist WNT signální dráhy – Barth et al., 1997) na 5q21 (Grodén et al., 1991; Kinzler et al., 1991)
- **Dentální anomálie u 30-75% pacientů:** neprořezané zuby, hypodoncie, tvarové anomálie zubů, nadpočetné zuby, odontomy, cysty, fúze kořenů molárů, mnohočetné kazy, hypercementoza



- Množství dalších syndromů je spojeno s výskytem dentálních anomálií, např. i **Downův syndrom** (oligodoncie)

Čípkovitý mesiodens v trvalé (vlevo) a
dočasné (vpravo) dentici



Merglová, Ivančáková, 2011

Pravé zubní srostlice zubů 12, 11 a 21, 22



Merglová, Ivančáková, 2011

Nepravá zubní
srostlice
3. Horní molár a
distomolár



Merglová, Ivančáková, 2011

Složený odontom



Merglová, Ivančáková, 2011

Čípkovité zuby



Merglová, Ivančáková, 2011

Hrbolkovité a soudkovité zuby



Merglová, Ivančáková, 2011

Abnormální kořeny dolních premolárů



Merglová, Ivančáková, 2011

Abnormální kořeny horního řezáku (vlevo) a špičáku (vpravo)



Merglová, Ivančáková, 2011

Abnormální kořeny horních řezáků



Merglová, Ivančáková, 2011



Dnes evaginatus
(nepublikovaná data)

Anomálie struktury zubů

- Amelogenesis imperfecta AI
- Dentinogenesis imperfecta DI



Jedná se o poruchy diferenciacie tvrdých zubních tkání, případně mineralizace zubů (hypoplázie skloviny, dentinu a pod.)

Hypoplastické změny tvrdých tkání způsobené tetracyklinovými antibiotiky



Merglová, Ivančáková, 2011

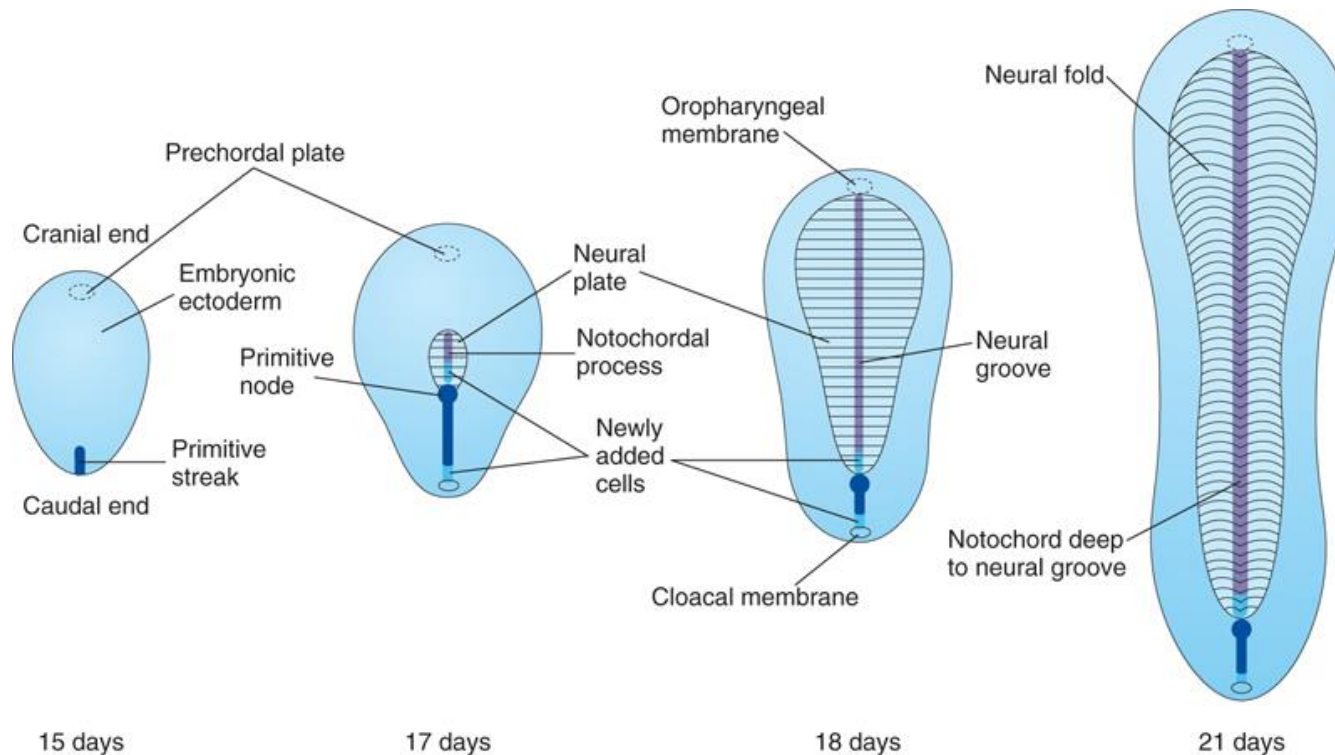
Anomálie polohy a poruchy prořezávání zubů

- Anomálie postavení zubů (rotace, infraokluze – zuby nedosahují okluzní roviny zubořadí)
- Retence zubů (zuby jsou vyvinuty, ale neprořezávají se, např. M3)

- CNS

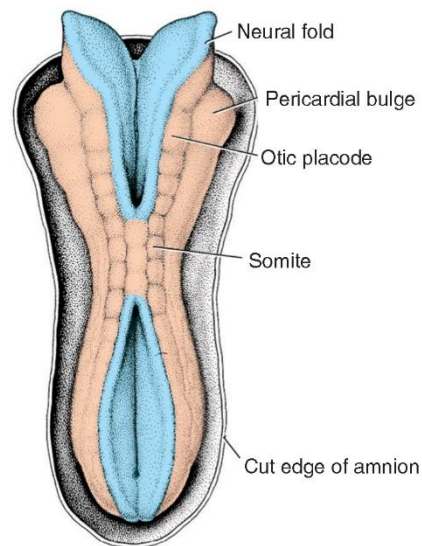
CNS

- Základ CNS – 3. týden – neurální ploténka (ztluštělý ektoderm) – ve střední čáře na dorsální straně embrya před primitivním uzlem (Hensenovým)
- Laterální okraje ploténky se zvedají a vytváří neurální valy

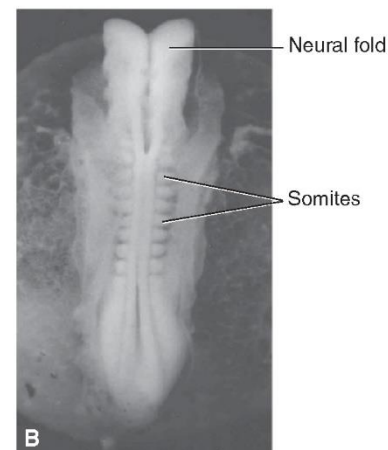


CNS

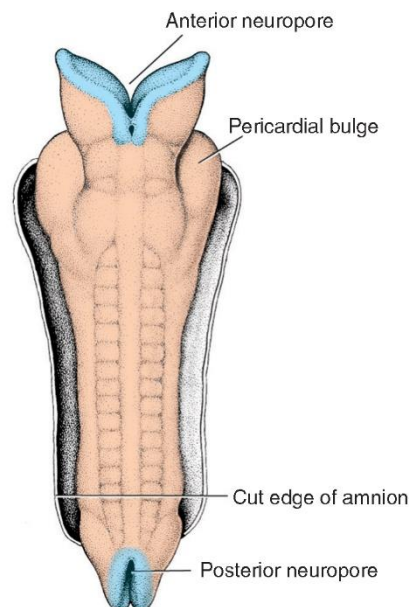
- Během dalšího vývoje se neurální valy dále zvedají a přibližují k sobě ve střední čáře, až srostou – neurální trubice – srůstat začíná v krční krajině (místo prvního srůstu – později přední mozek), pokračuje kraniálně a kaudálně, konec trubice otevřený – neuroporus anterior et posterior, úplné uzavření NA – 25. den (stádium 18 – 20 somitů), NP – o dva dny později



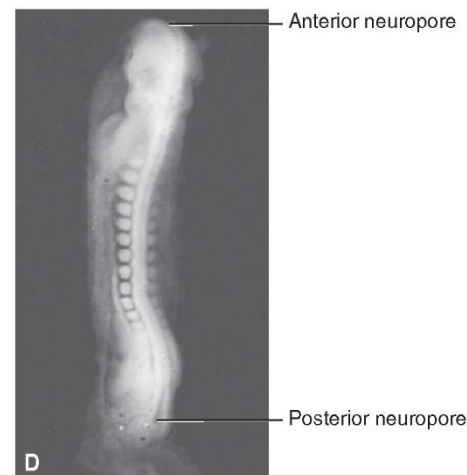
22 days



22 days



23 days



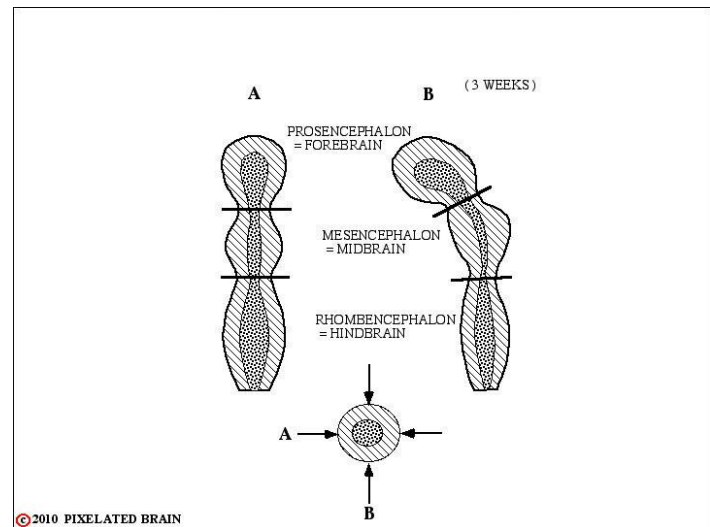
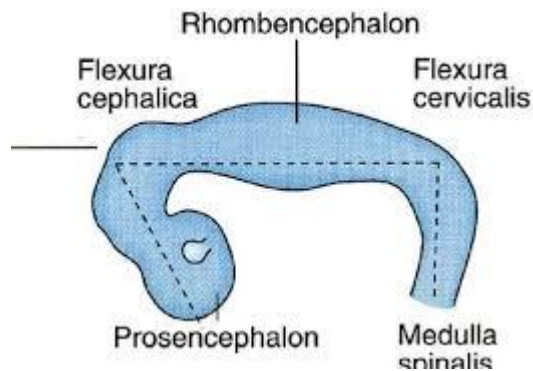
23 days

C

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

CNS

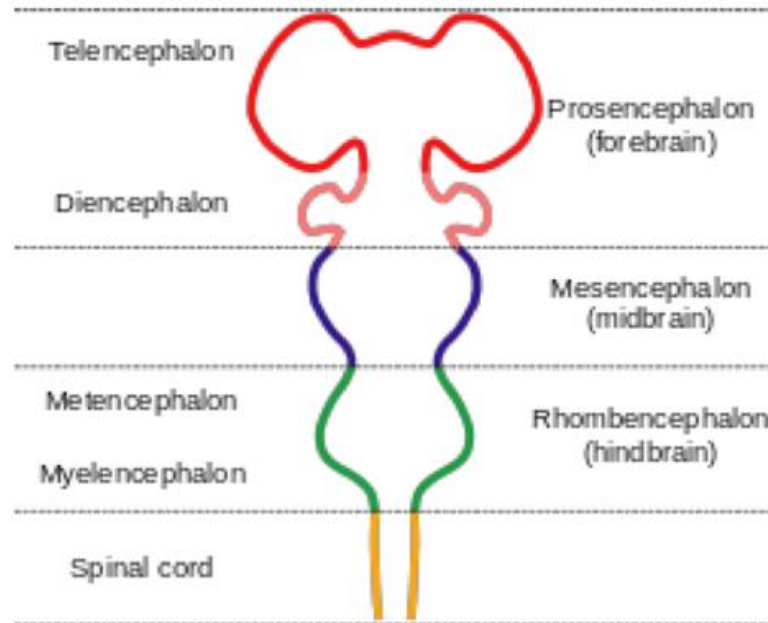
- Na hlavovém konci neurální trubice – tři rozšíření – primární mozkové váčky:
 - a. Prosencephalon (přední mozek)
 - b. Mesencephalon (střední mozek)
 - c. Rhombencephalon (zadní mozek)



- Současně se tvoří dvě ohbí:
 - a. Flexura cervicalis (týlní ohbí) – na hranici zadního mozku a míchy
 - b. Flexura cephalica (temenní ohbí) – v oblasti středního mozku

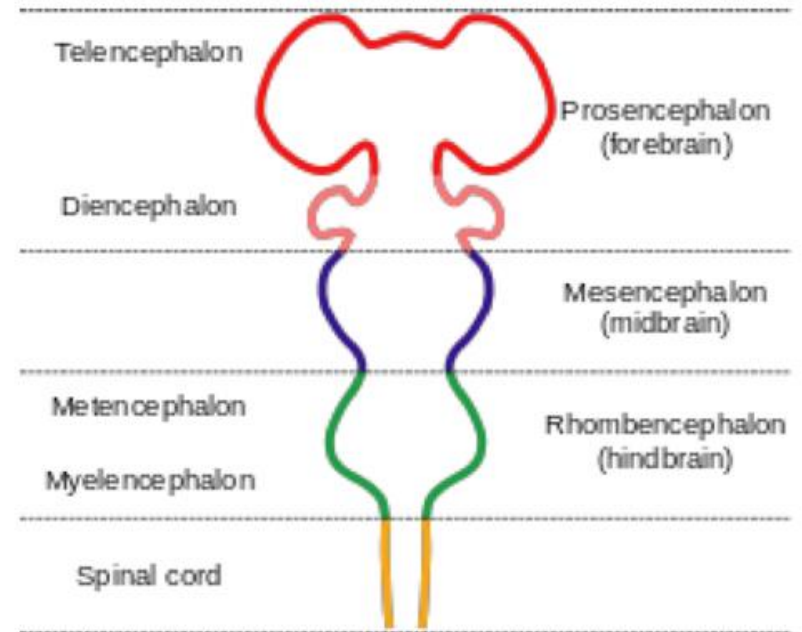
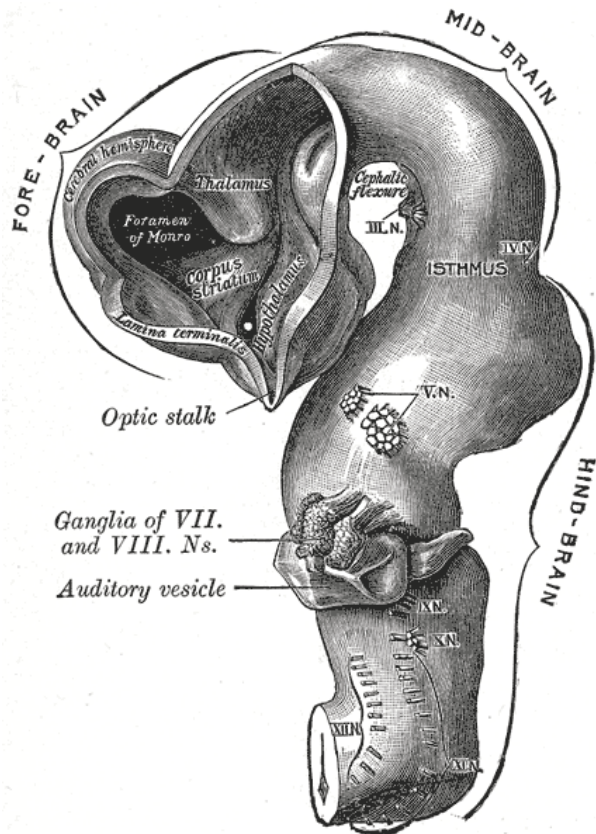
CNS

- 5. týden –
- Prosencephalon – 2 části:
 - a. Telencephalon – jeho střední část – lamina terminalis, dvě postranní vyklenutí (základy hemisfér)
 - b. Diencephalon (mezimozek) – z něj vyrůstají oční váčky



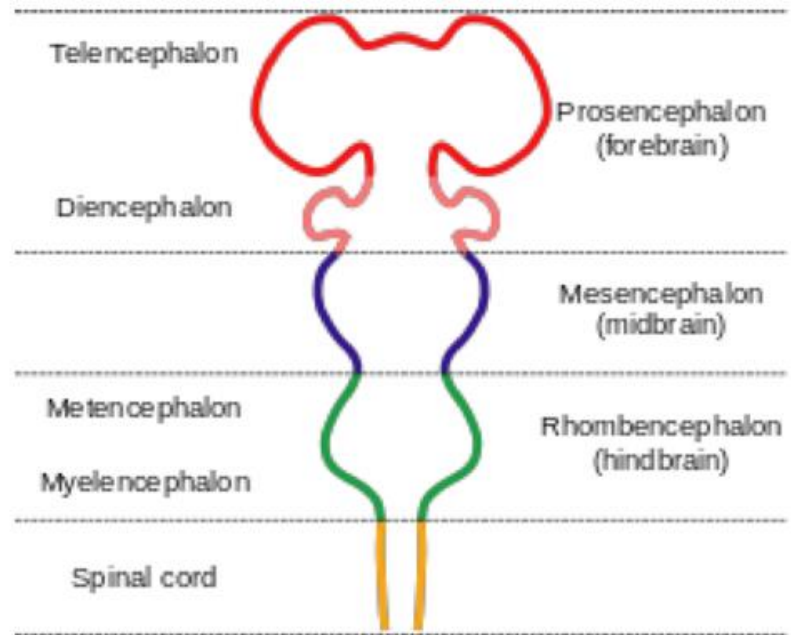
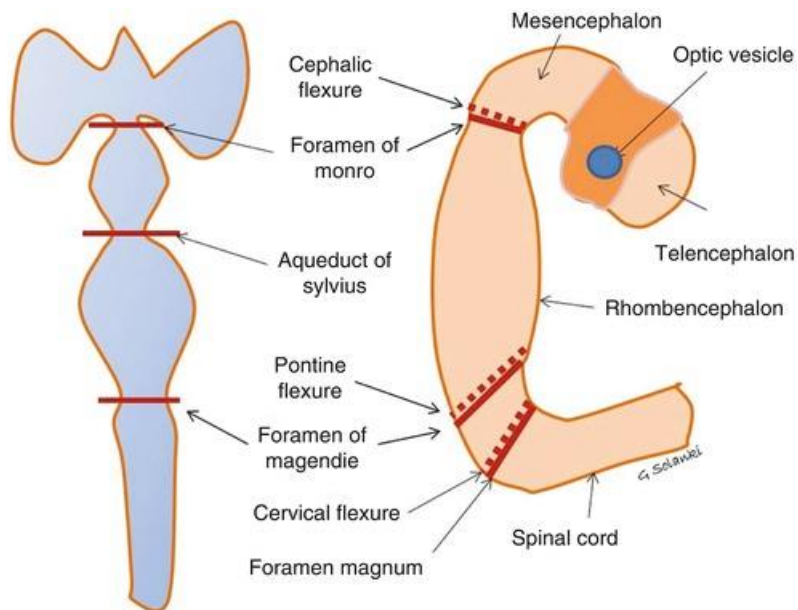
CNS

- Mesencephalon a rhombencephalon jsou od sebe odděleny zúžením **isthmus rhombencephali**

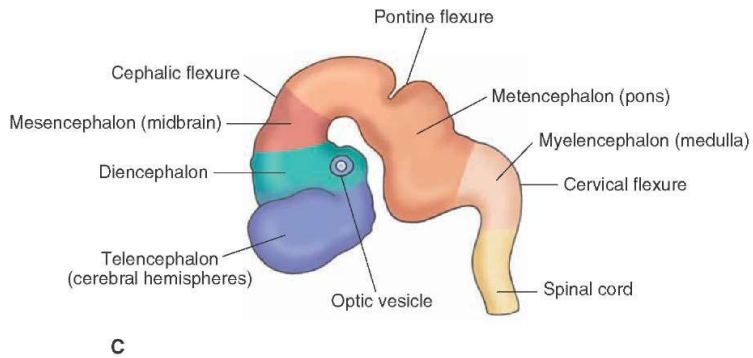
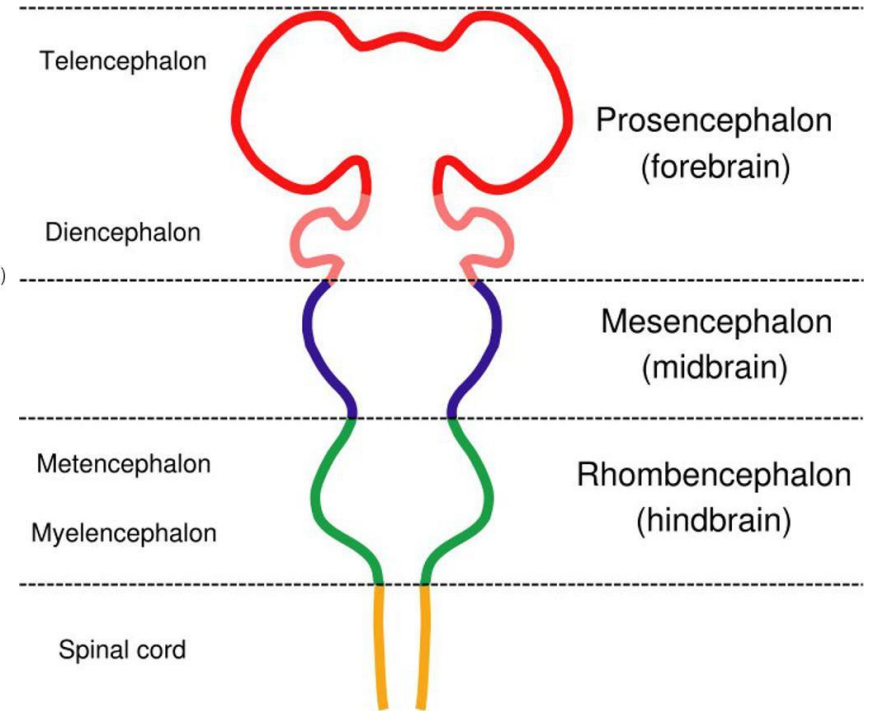
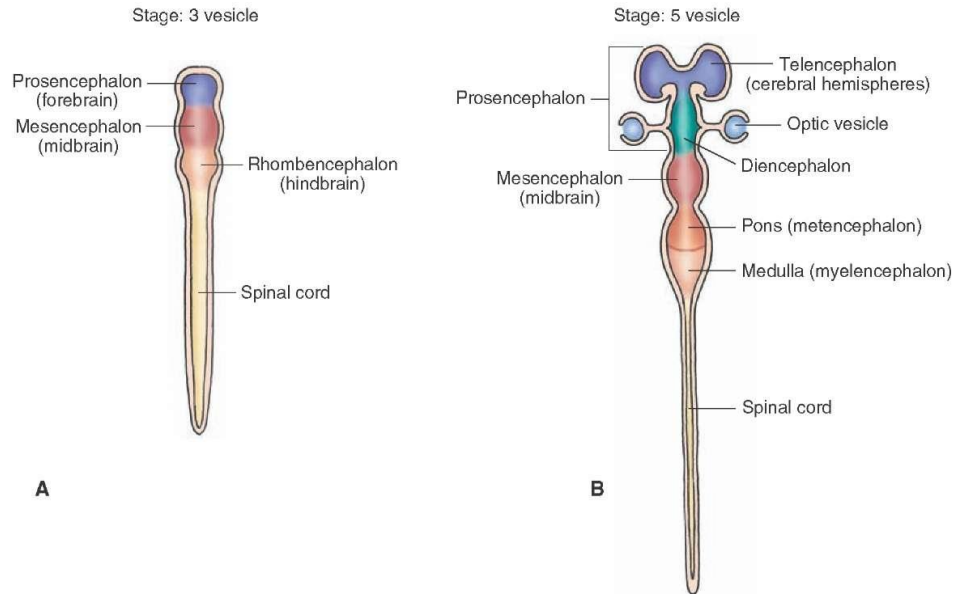


CNS

- Rhombencephalon – 2 části:
 - a. Metencephalon – základ Varolova mostu a mozečku
 - b. Myelencephalon – prodloužená mícha
- Mezi metencephalon a myelencephalon – flexura pontis

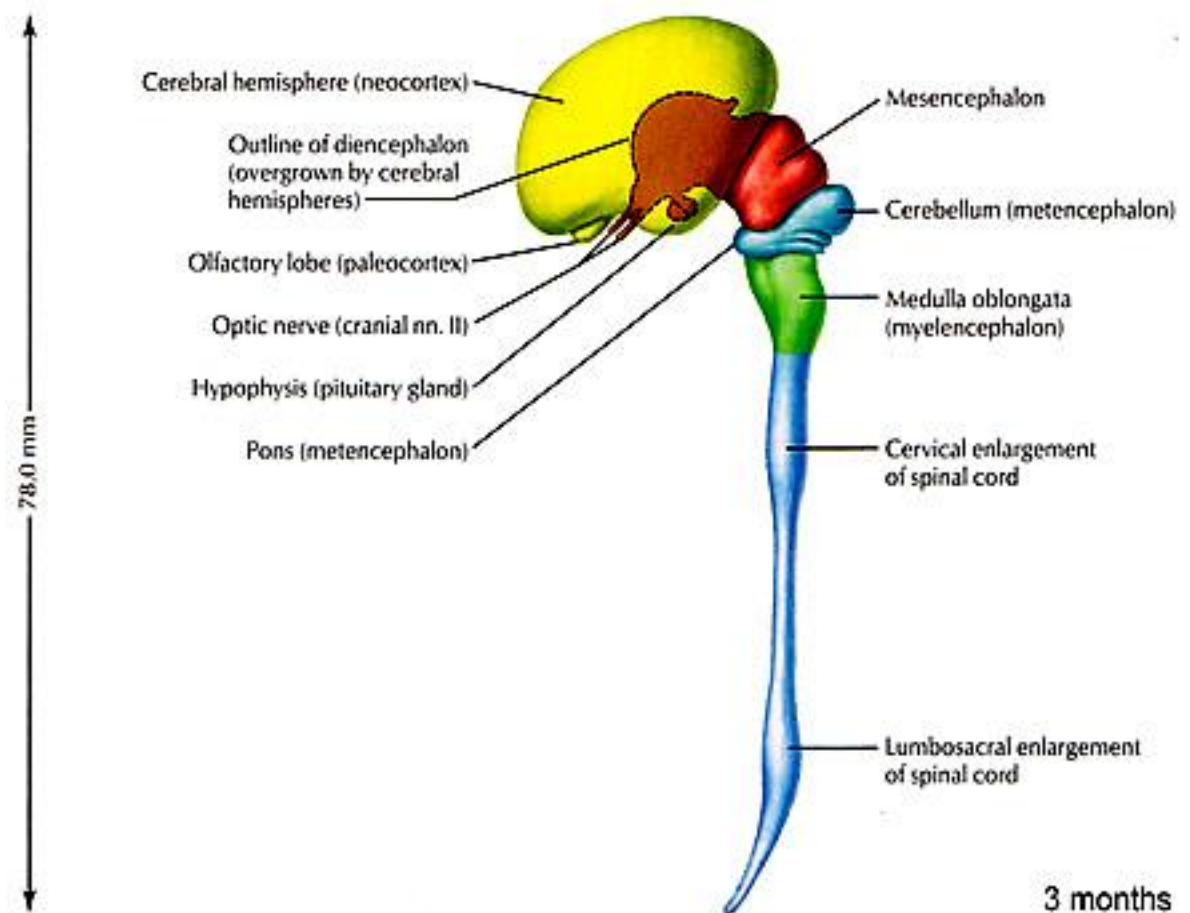


CNS



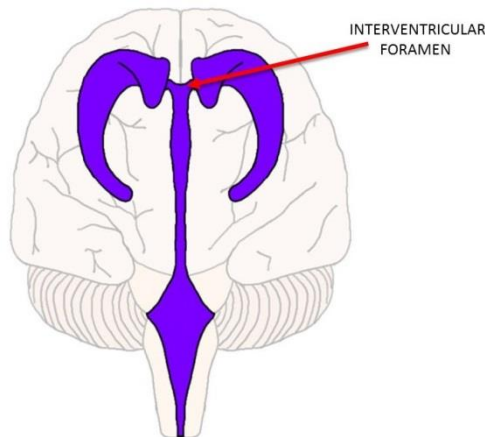
CNS

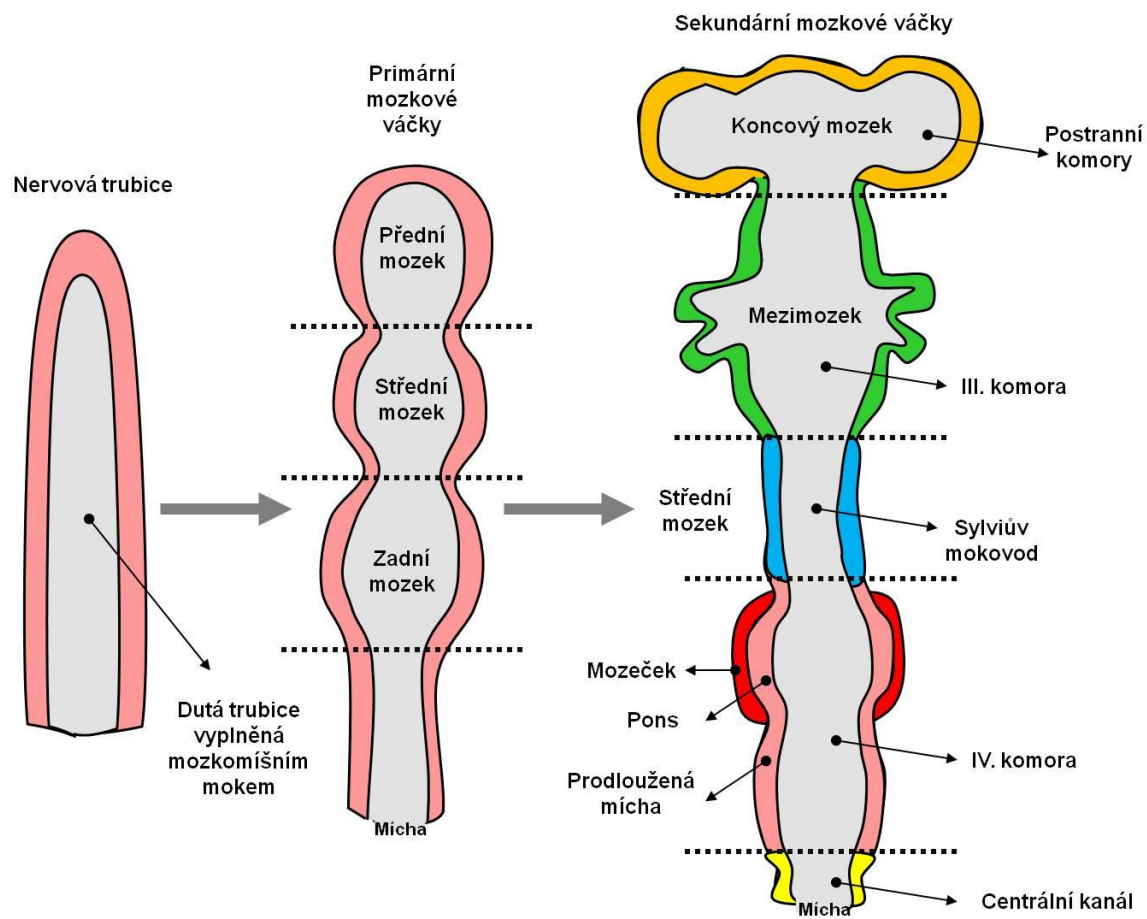
- Hřbetní mícha – medulla spinalis – má uvnitř kanálek – canalis centralis – pokračuje do dutin v centrálních váčcích



CNS

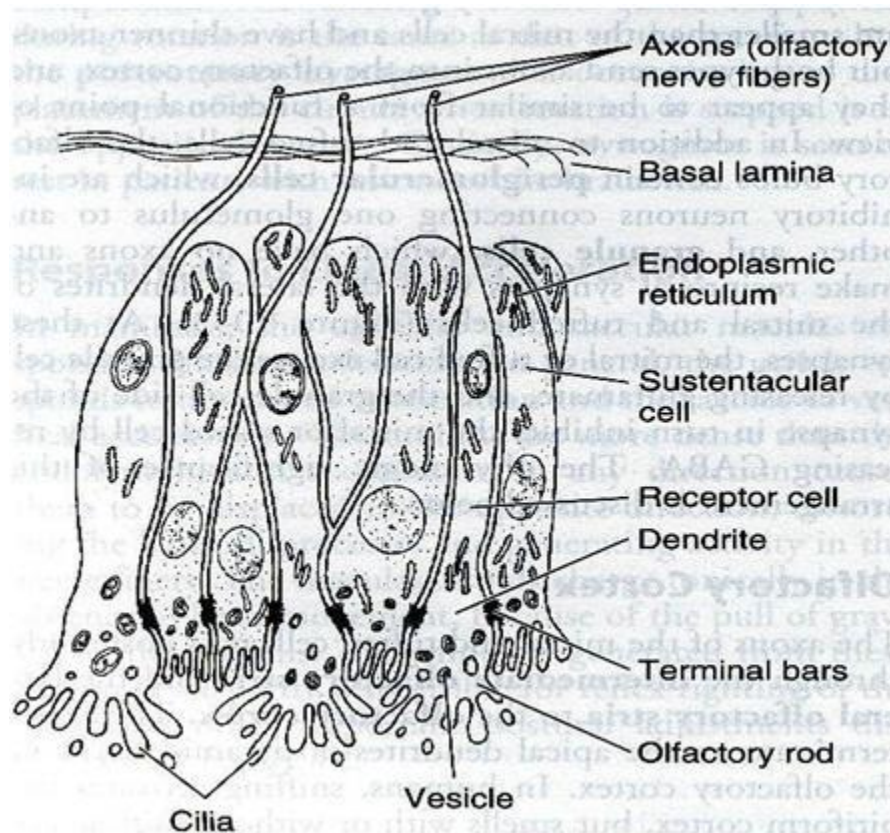
- Hřbetní mícha – medulla spinalis – má uvnitř kanálek – canalis centralis – pokračuje do dutin v centrálních váčcích:
 - a. Uvnitř rhomencephala se rozšiřuje ve čtvrtou komoru,
 - b. V diencephalu ve třetí komoru
 - c. A v mozkových hemisférách do postranních komor
- Dutina uvnitř mesencephala spojuje třetí a čtvrtou komoru, její lumen se postupně zúží a vytvoří aqueductus mesencephali (Sylvii), laterální (postranní) komory jsou spojeny se třetí komorou pomocí foramen interventriculare (Monroi)





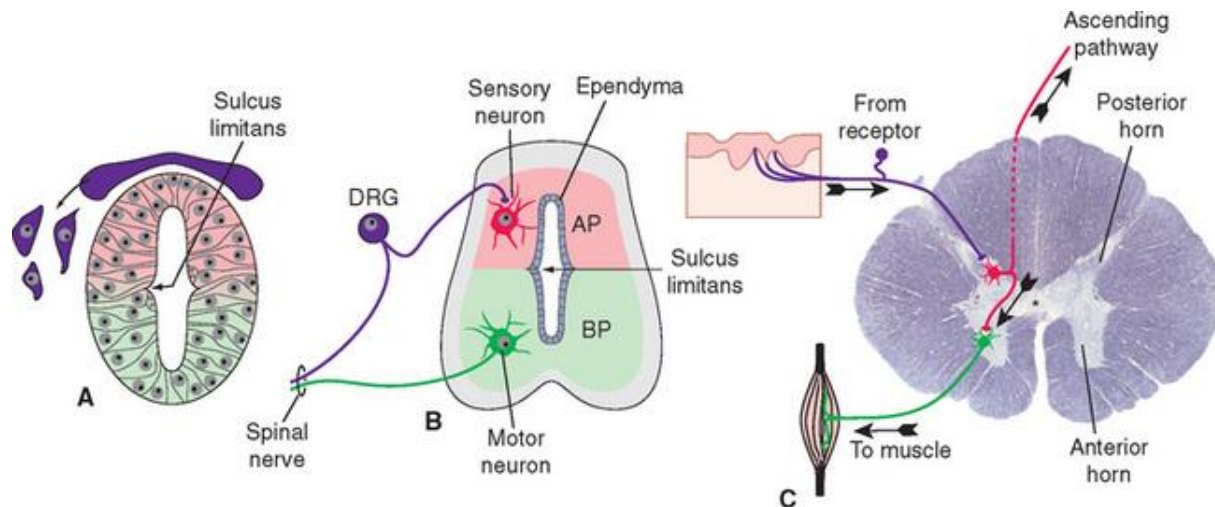
CNS - mícha

- Stěnu právě uzavřené neurální trubice tvoří **neuroepitelové buňky** – buňky se rychle dělí – silná vrstva víceřadého neuroepitelu



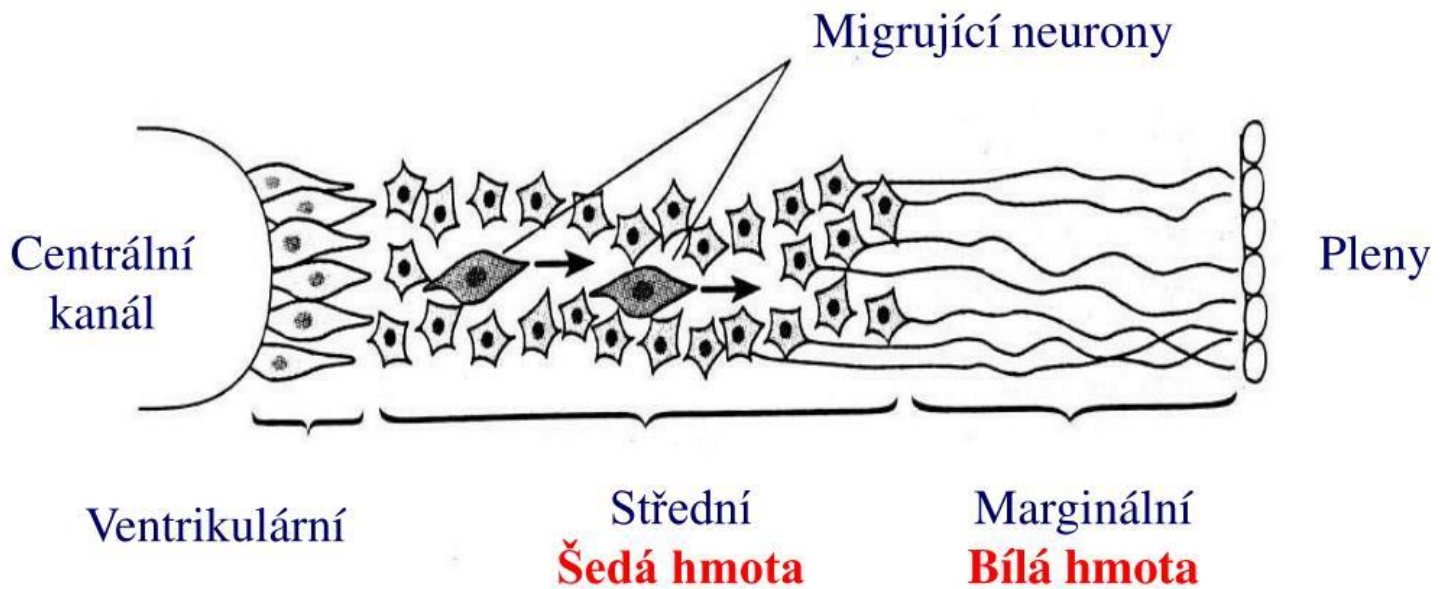
CNS - mícha

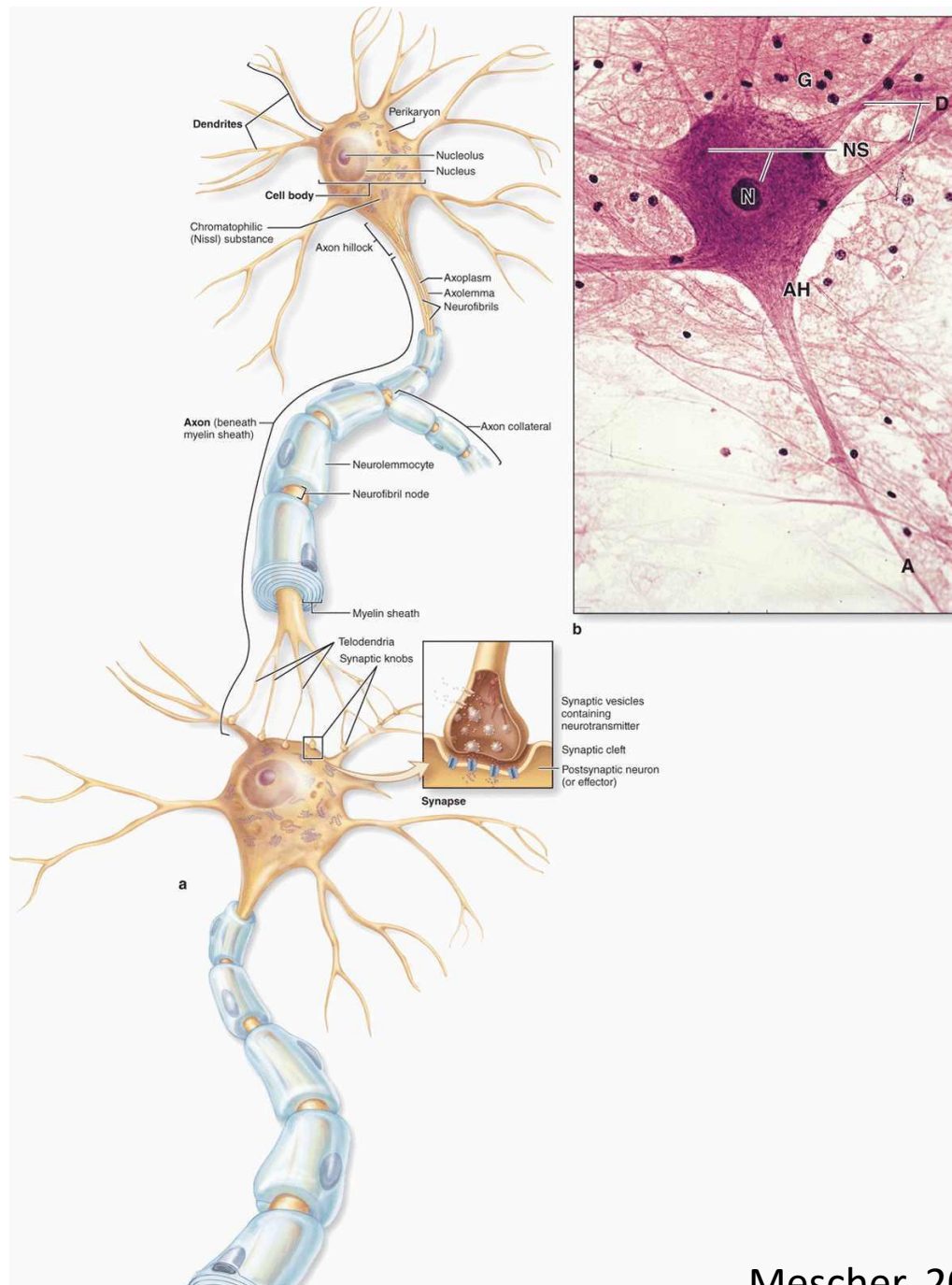
- Po uzavření NT se z buněk neuroepitelu začnou diferencovat **neuroblasty** – **prekurzorové buňky neuronů** (světlá nukleoplasma, tmavé jádro) – vytvářejí plášťovou vrstvu kolem neuroepitelové vrstvy. Z plášťové vrstvy bude později **šedá hmota míšní**
- Okrajová vrstva míchy obsahuje **nervová vlákna vystupující z neuroblastů plášťové vrstvy** – **myelinisací těchto vláken získává okrajová vrstva bělavý vzhled** – **bílá hmota míšní**
- Ventrální ztlustění míchy – **basální ploténka** – **motorická oblast míchy**
- Dorsální ztlustění míchy – **alární ploténka** – **sensitivní oblast míchy**
- Hranicí mezi ventrálním a dorsálním ztlustěním je **sulcus limitans**



Migrace neuronů v CNS

Mícha

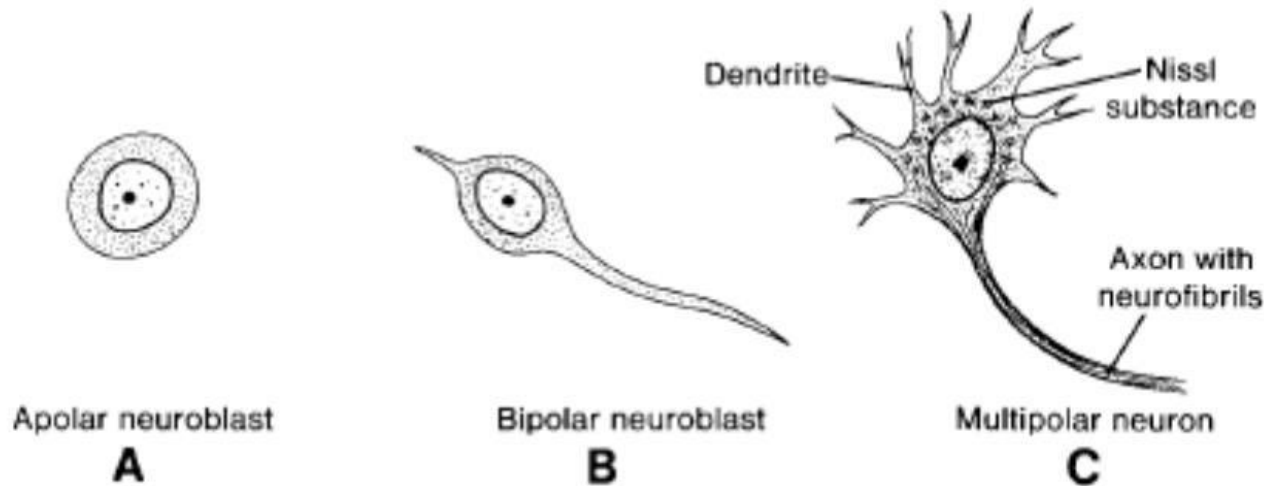




CNS – histogeneze NT

- neuroblasty (prekursorové buňky neuronů) – mají **centrální výběžek** – směřuje k lumen centrálního kanálku míchy – **přechodný dendrit**
- při **vycestovávání** do plášťové vrstvy **centrální výběžek mizí** – dočasně apolární neuroblast
- Později se diferencují **dva nové cytoplasmatické výběžky** na protějších stranách buněčného těla (bipolární neuroblast) – rychleji rostoucí primitivní axon a druhý na opačné straně se větví v primitivní dendrity – tím vzniká mutlipolární neuroblast – z něho se vyvíjí zralá nervová buňka – neuron

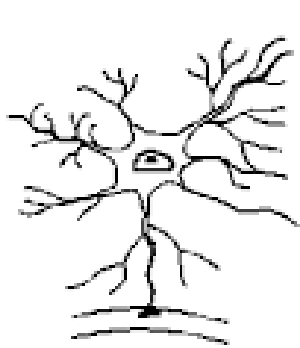
NEURON FORMATION



- Neurons develop from neuroblasts of the neuroepithelium and migrate into the **mantle layer**.
- The **neuroblast** changes into a **bipolar cell**.
- Bipolar cell has a **primitive axon** and **dendrite**.
- The **single dendrite degenerates** and is **replaced** by **multiple dendrites** forming a **multipolar neuroblast**.
- Neurons that fail to make **viable contacts** are destined to **degenerate**.
- **Axons** have few branches and their axonal growth cones are directed to their targets by tropic factors.

CNS – histogeneze NT

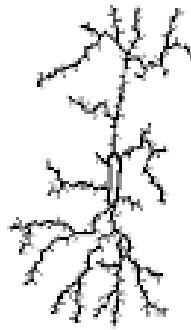
- Podpůrné buňky nervové tkáně – **gliové buňky** – vznikají z glioblastů – pocházejí z **neuroepitelových buněk**
- Glioblasty migrují z neuroepitelové periventrikulární vrstvy do plášťové vrstvy, kde se diferencují v astrocyty plasmatické a fibrilární
- Dalším typem podpůrných buněk vzniklých z glioblastů jsou oligodendrocyty – v okrajové zóně vytvářejí myelinizované pochvy kolem axonů okrajové zóny
- Ve druhé polovině vývoje CNS – třetí druh podpůrných buněk – mikroglie – schopnost fagocytovat – pocházejí z mesenchymu vrůstajících cév
- Neuroepitelové buňky v periventrikulární zóně se diferencují v ependymové buňky vystýlající dutiny CNS
- V periventrikulární zóně jsou lokalizovány také kmenové nervové buňky



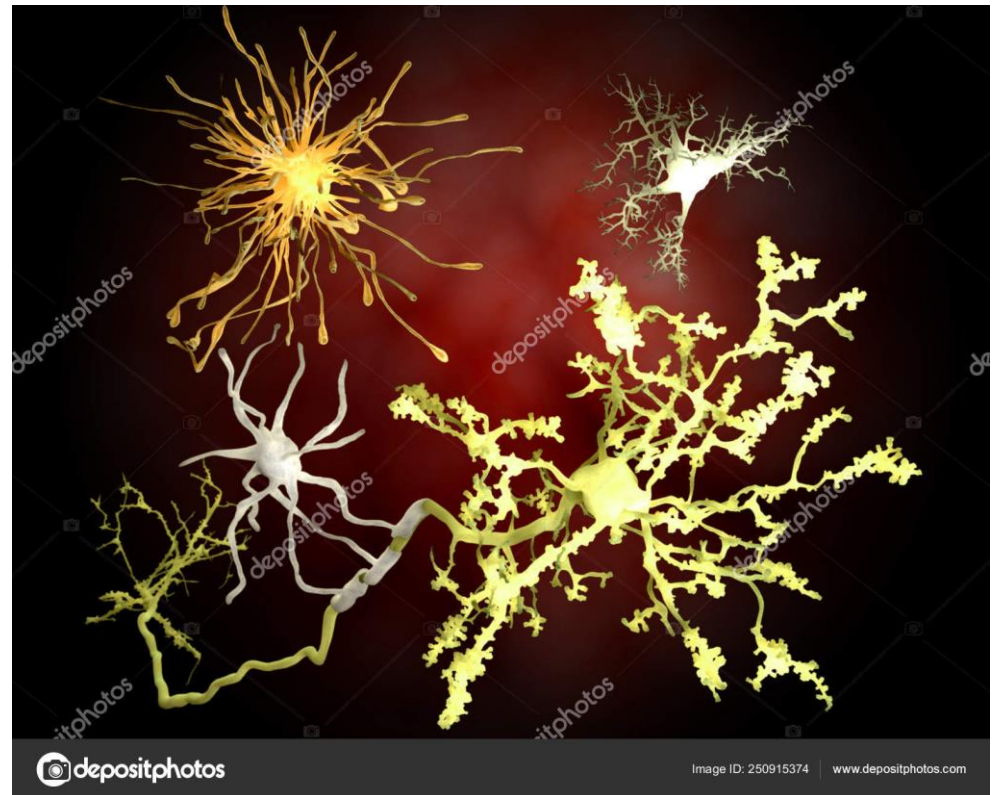
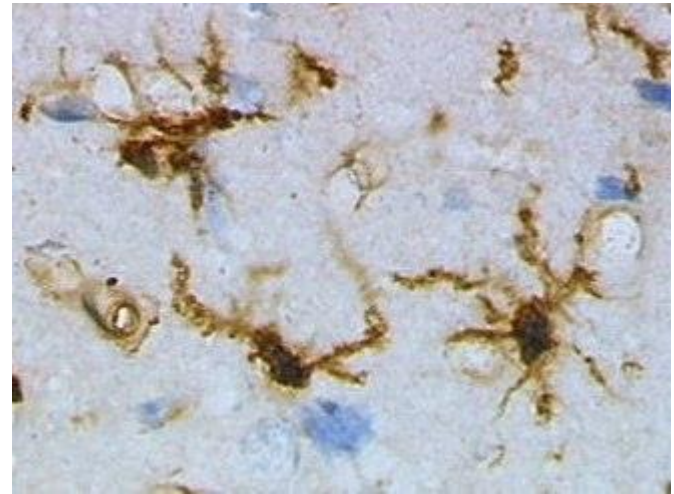
astrocyt



oligodendrocyt



mikroglie

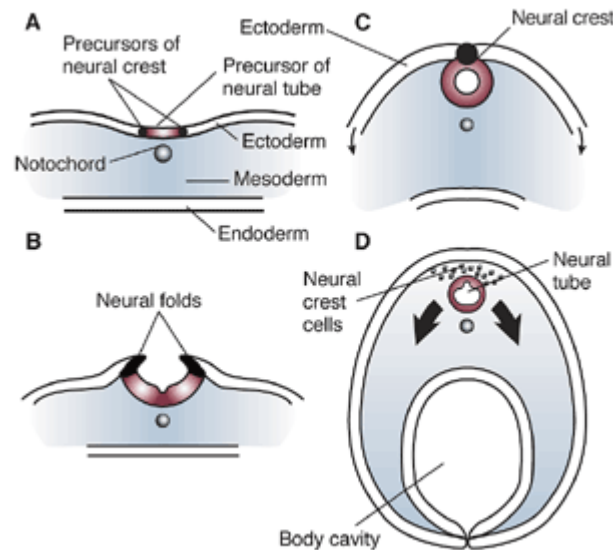
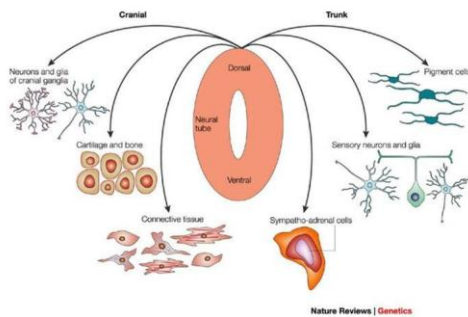


CNS – histogeneze NT

buňky neurální lišty

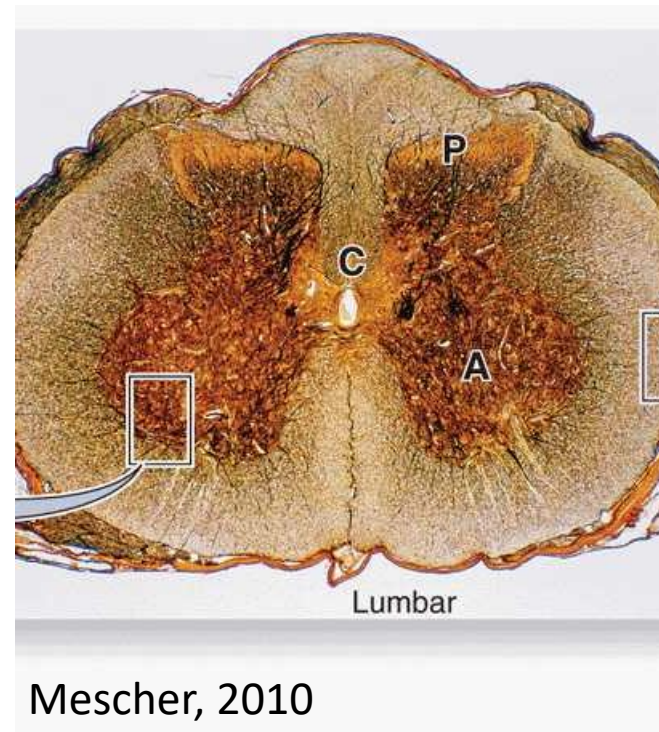
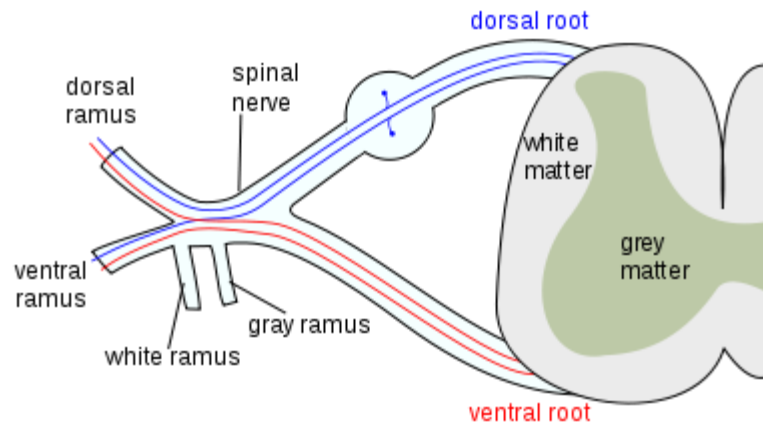
- Diferencují se během neurulace podél okrajů neurálních valů v celé délce NT kromě rostrální části prosencefala
- Uvolňují se z neuroektodermu a migrují do periferie - vznikají z nich především spinální ganglia na zadních kořenech míšních nervů a jiné typy buněk (Schwannovy, postgangliové neurony autonomních nervů, buňky dřeně nadledvin, melanocyty, odontoblasty, část obalů mozku, mesenchym žaberních oblouků)

Neurální lišta

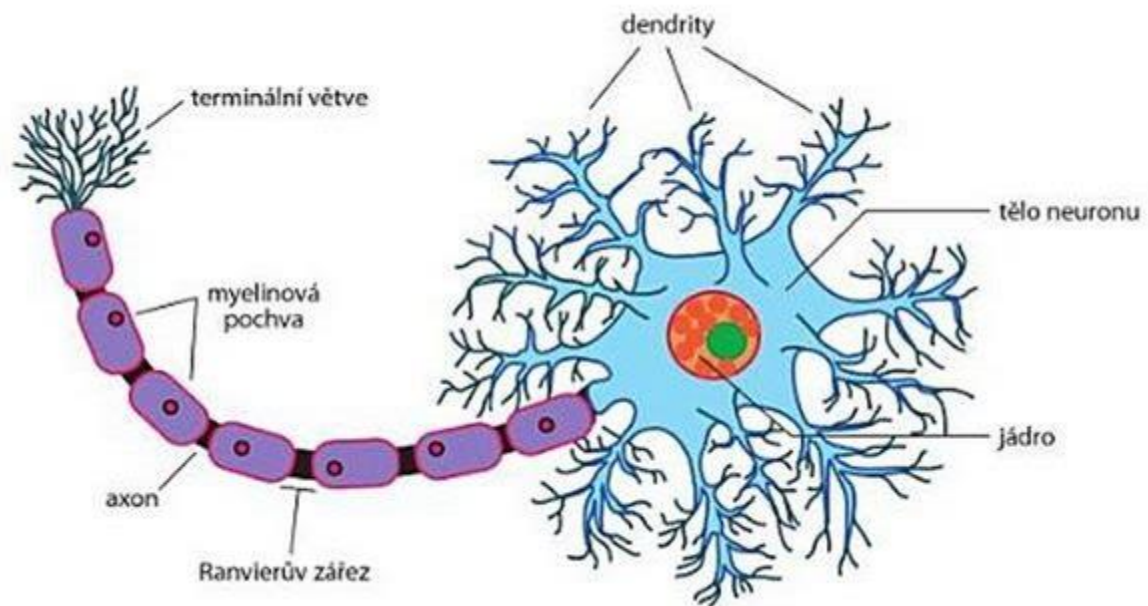


CNS – histogeneze NT míšní nervy

- Ve 4. týdnu vyrůstají z předních rohů míchy axony motoneuronů – tvoří přední míšní kořeny
- Zadní míšní kořeny jsou tvořeny soubory vláken vycházejících z buněk spinálních ganglií



Mescher, 2010



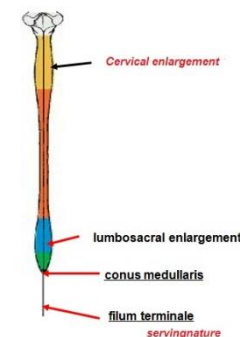
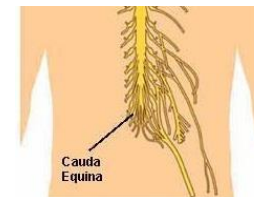
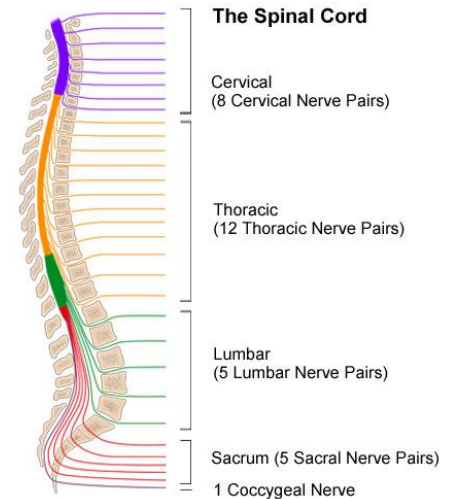
CNS – histogeneze NT myelinizace

- Myelinovou pochvu periferních nervů tvoří Schwannovy buňky – pocházejí z neurální lišty, migrují do periferie, obtáčejí se kolem axonů a tvoří kolem 4. měsíce Schwannovu myelinovou pochvu (lamely myelinu podmiňují bělavou barvu vláken)
- Myelinová pochva CNS má jiný původ! Je tvořena výběžky oligodendrocytů otáčejících se vždy současně okolo několika axonů
- Některé axony přicházející do míchy z vyšších oddílů mozku nejsou myelinizované ještě na konci prvního roku života
- Dráhy CNS myelinizují až v době, kdy se začínají funkčně uplatňovat

CNS – histogeneze NT

změny polohy míchy v páteřním kanálu

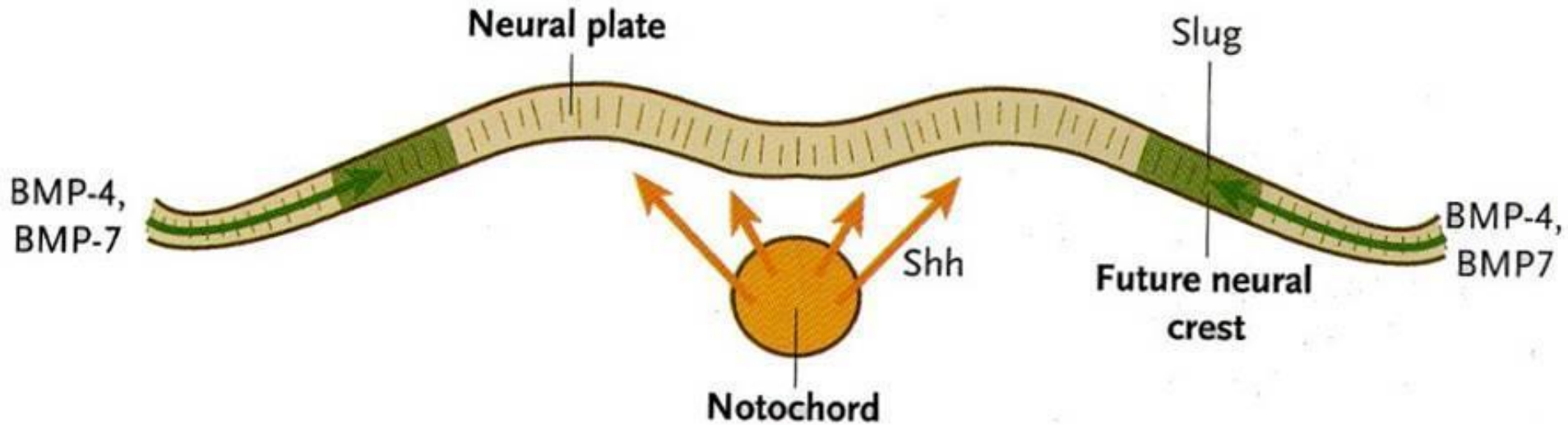
- 3. měsíc – mícha leží v celé délce páteřního kanálu, míšní nervy vstupují do foramina intervertebralia v úrovních svých výstupů z míchy
- V dalším vývoji se však páteřní kanál a dura mater prodlužují rychleji než mícha – její konec se nachází stále ve vyšších partiích
- U novorozence – konec míchy ve výši 3. bederního obratle
- Výsledkem – šikmý průběh kořenových vláken míšních nervů od místa svého výstupu z míchy kaudálně směrem k příslušnému foramen intervertebrale
- Pod koncem míchy tvoří kořeny svazek vláken cauda equina
- Dura mater zůstává fixovaná ke stěnám páteřního kanálu a neposouvá se s míchou
- V dospělosti končí mícha na úrovni L2-L3, dále pokračuje jen tenké vlákno – filum terminale – upíná se k periostu kostrče
- (při lumbální punkci k odběru mozkomíšního moku se jehla zavádí do subarachnoideového prostoru zavádí v úrovni dolní bederní páteře – nepoškodí se mícha)



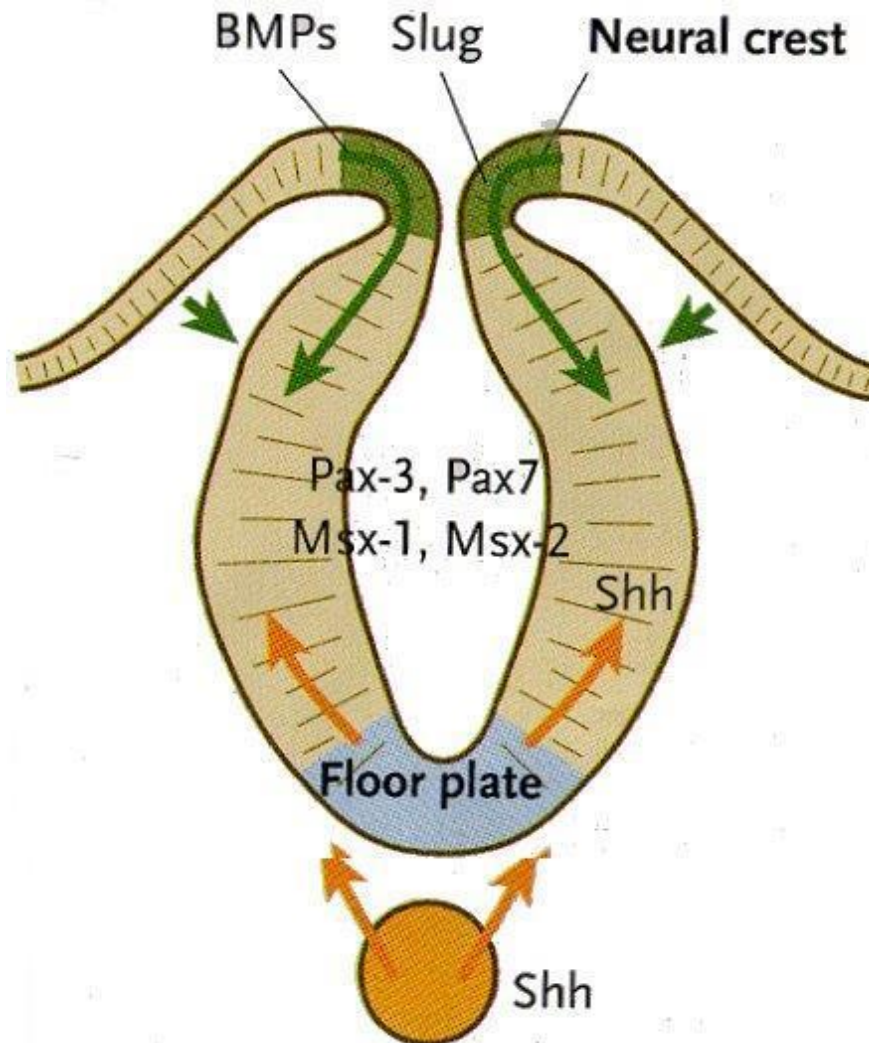
CNS – molekulární kontrola diferenciace míchy

- Dorsální sensitivní oblast vyvíjející se míchy je determinována gradientem BMP4 produkované ektodermem pokrývajícím nervovou trubici
- Ventrální motorická oblast je indukována SHH z chorda dorsalis
- Ektoderm produkuje BMP4, BMP7 a WNT – vzniká druhé signální centrum ve stropové ploténce – aktivuje kaskádu BMP5 a BMP7, Aktivinu a Dorsalinu – gradient klesající od stropové ploténky dále
- Ve spodinové ploténce vzniká rovněž sekundární signalizační centrum – SHH se snižuje z ventrálních do dorsálních částí NT
- Proti sobě tedy vznikají dva gradienty členů SHH a TGF β rodiny – tyto gradienty aktivují transkripční faktory řídící diferenciaci sensitivních a motorických neuronů (PAX3 a 7 – diferenciace sensitivních neuronů, NKX6.1 a Pax6 – motoneurony)

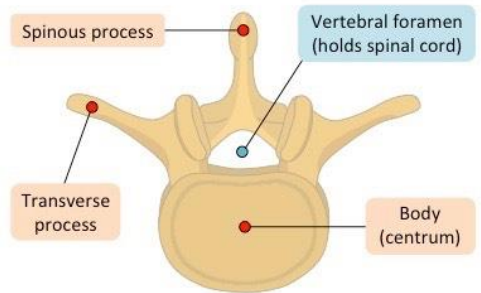
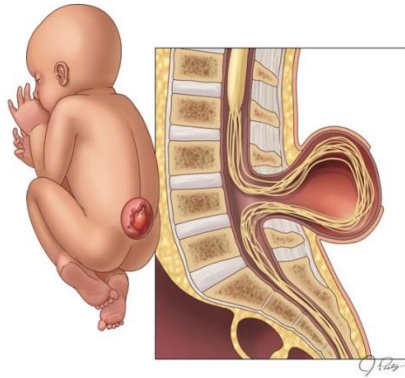
CNS – molekulární kontrola diferenciace míchy



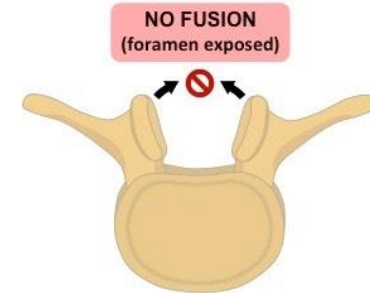
CNS – molekulární kontrola diferenciace míchy



CNS – defekty NT

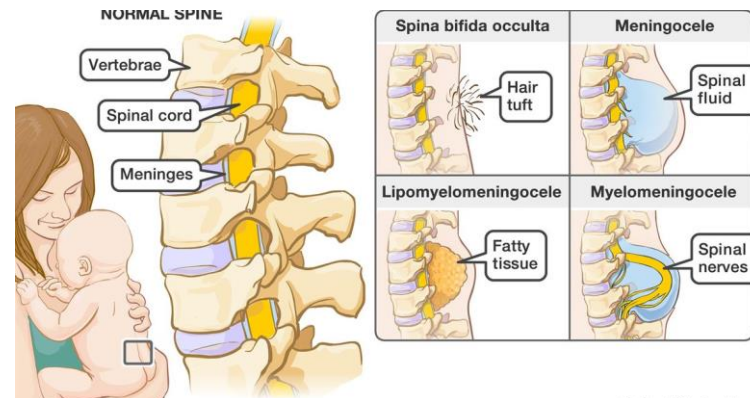
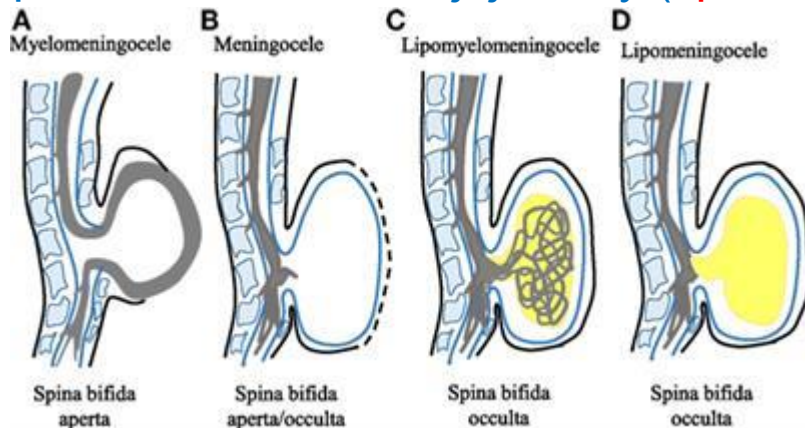


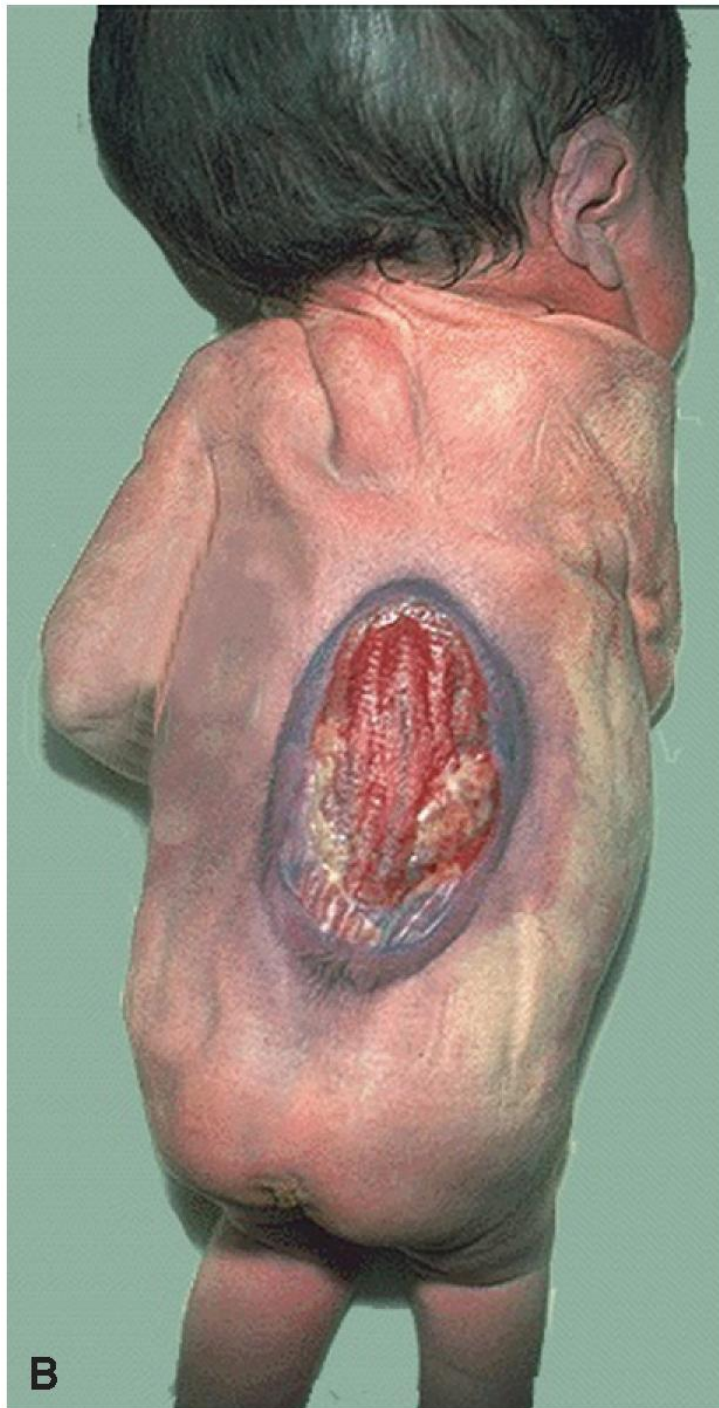
Normal Human Vertebrae (Thoracic)



Spina Bifida Vertebrae (Thoracic)

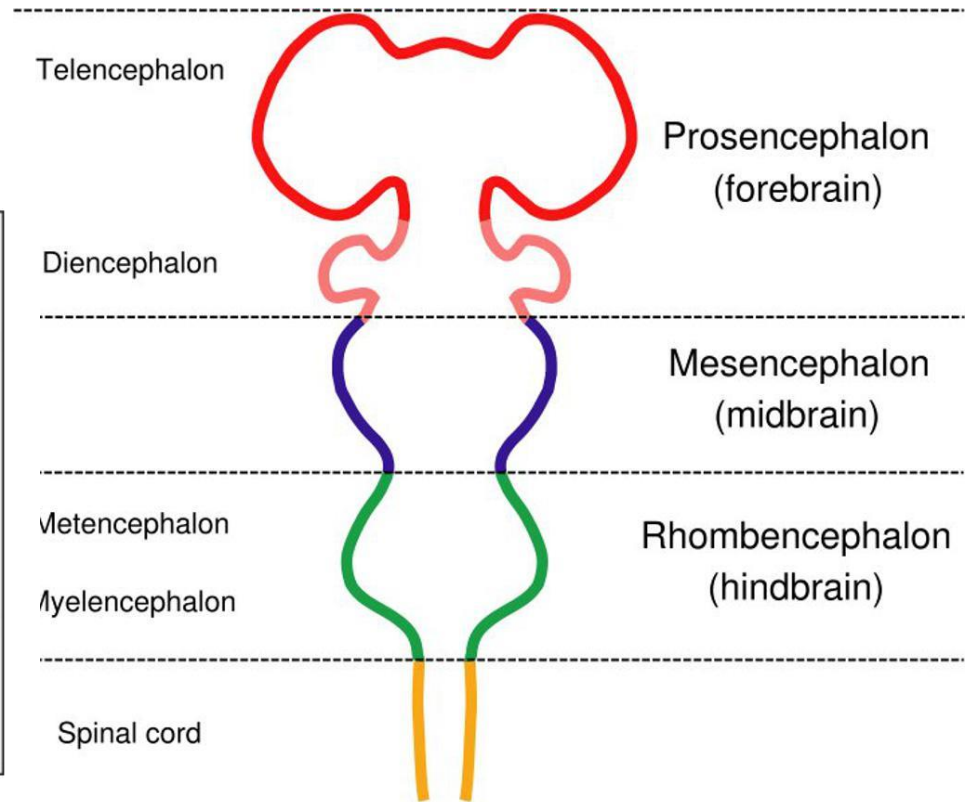
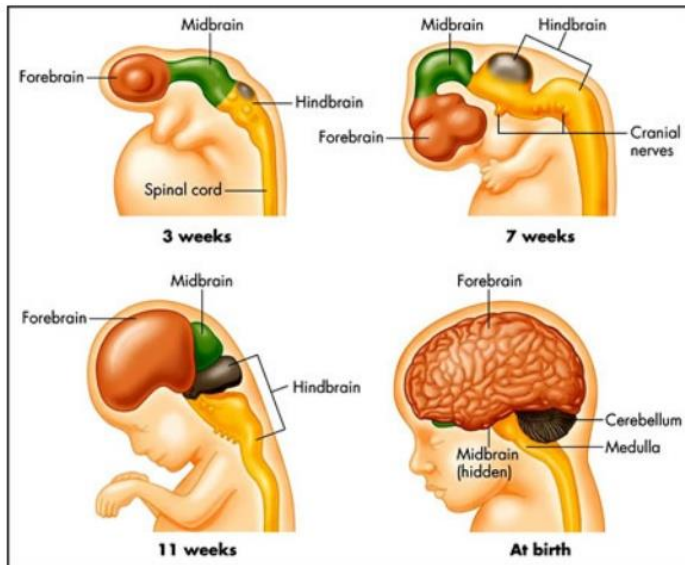
- Poruchy uzávěru NT ve 3. – 4. embryonálním týdnu – mohou postihovat míchu, míšní obaly, obratle, svaly a kůži, těžké formy postihují CNS
- **Spina bifida** – oblast páteře, neuzavření obratlového oblouku, může a nemusí postihovat i míchu a její obaly (**spina bifida occulta a cystica**)





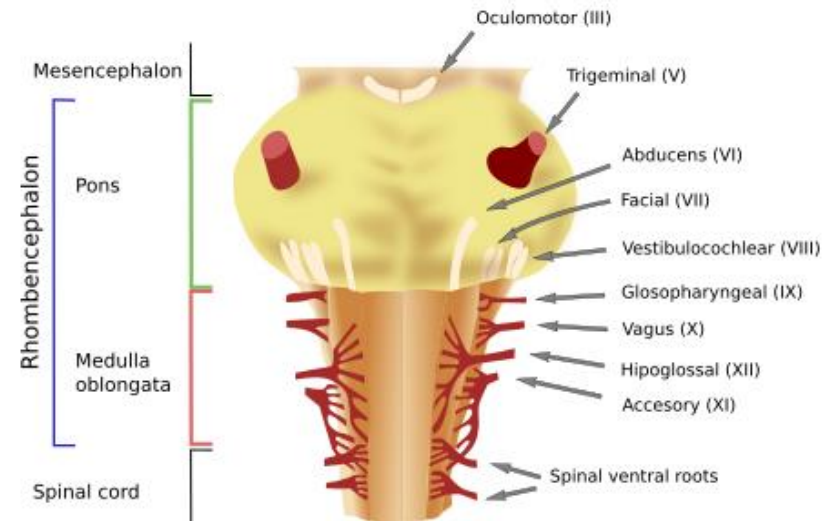
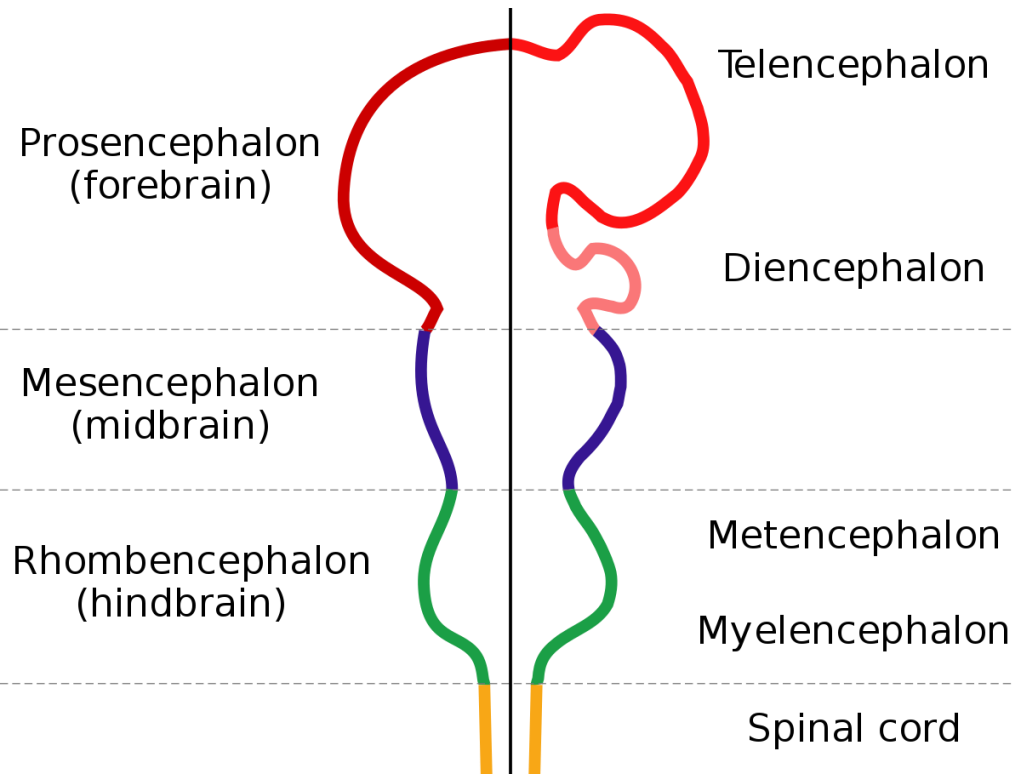
CNS - mozek

- Basální a alární ploténku reprezentující motorickou a sensitivní oblast odděluje sulcus limitans v rhombencefalu i v mesencefalu. V prosencefalu je toto dělení setřeno **velkým rozvojem alární části a redukcí basální ploténky**



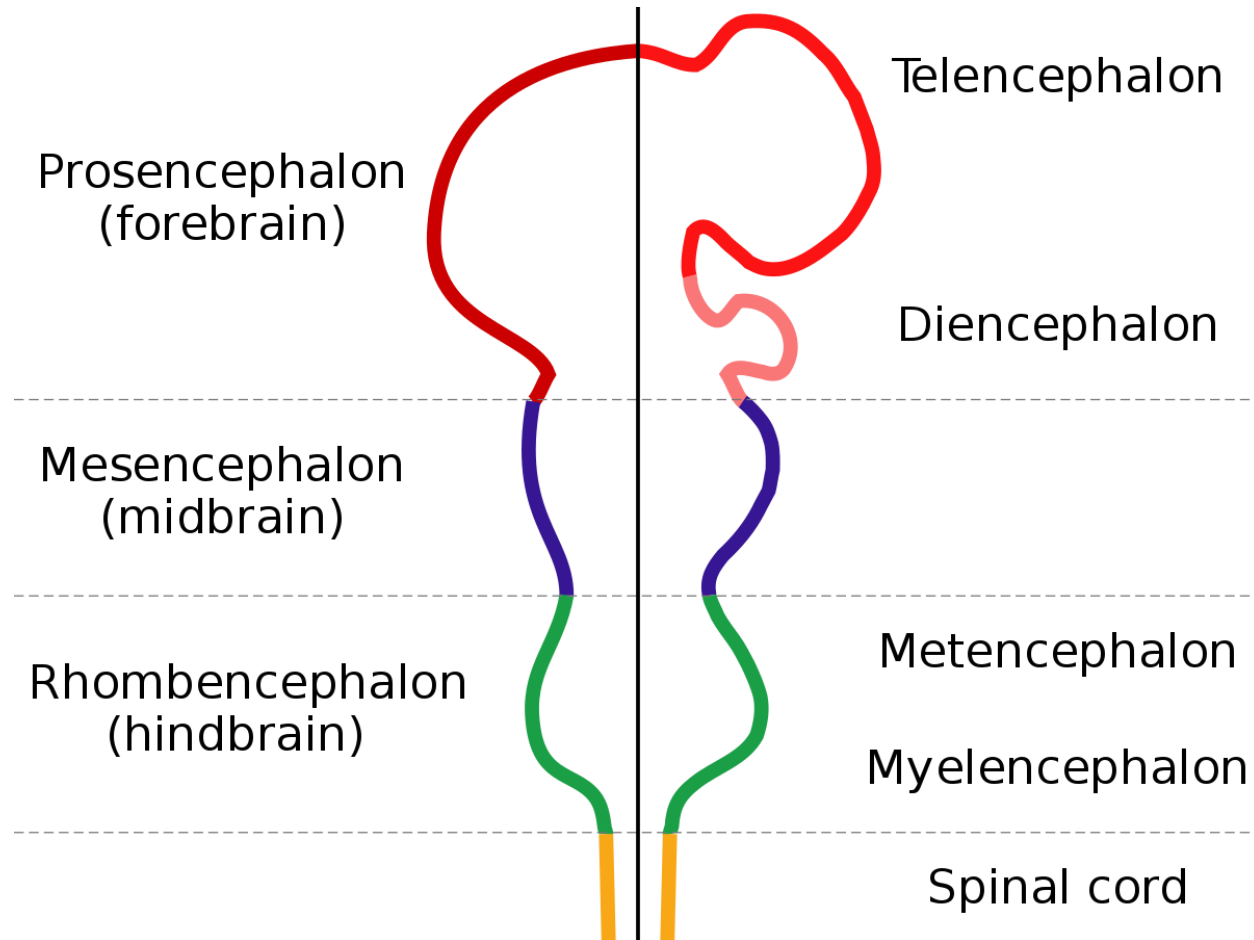
CNS - mozek

- Rhombencephalon se později rozdělí na:
 - a. **myelencephalon** – základ **medulla oblongata**
 - b. **metencephalon** – z něj se vyvíjí **mozeček** – **cerebellum** (koordinační centrum posturálních mechanismů) a **pons cerebri** – jímž procházejí svazky vláken mezi míchou a mozkovou kůrou a z kůry do mozečku



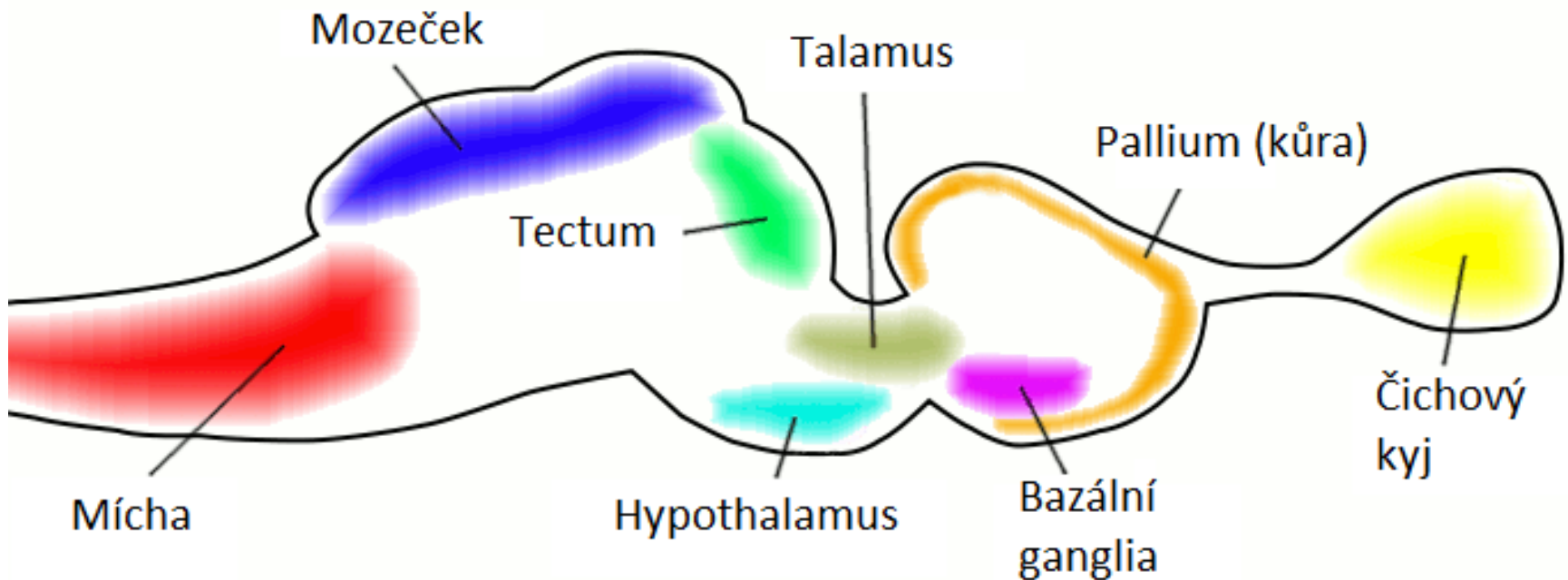
CNS - mozek

- Prosencephalon –
- Mezimozek (diencephalon) se vyvíjí ze střední části prosencephala



CNS - mozek

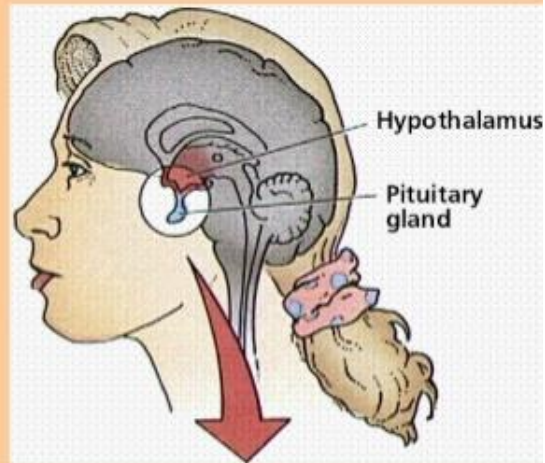
- V oblasti stropové a alární ploténky se vyvíjí thalamus a hypothalamus (produkce hormonů, thyrotropin, gonadotropin, růstový hormon, corticotrophin, somatostatin, dopamine), ale stropová a alární ploténka nejsou patrné!



CNS - mozek

- Ze **spodiny diencephala** v oblasti infundibula se vyvíjí základ zadní části hypofyzy – **neurohypophysis** – (uskladnění hormonů hypothalamu) je složená z pituicytů a končí v ní vlákna z hypothalamu. Ventrální část hypofyzy vzniká z **ektodermové Rathkeho výchlípky** ve stropu stomodea – z ní vzniká **adenohypophysis**

- It lies in a depression of the sphenoid bone called hypophyseal fossa
- It consists of two parts:
 - **neurohypophysis** of neural origin developed as a downgrowth from the floor of the third ventricle (posterior pituitary)
 - **Adenohypophysis** of ectodermal origin formed as an up growth from the buccal cavity (anterior pituitary)



EMBRYOLOGICAL DEVELOPMENT

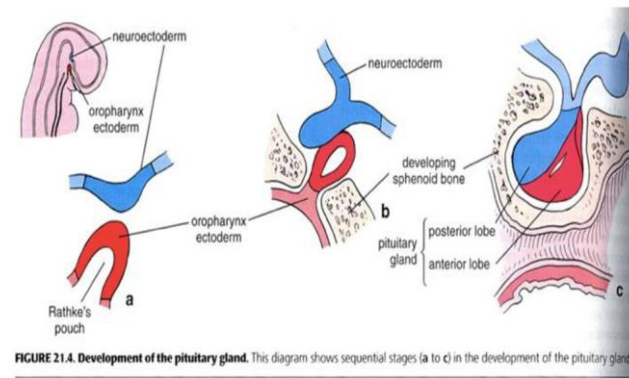
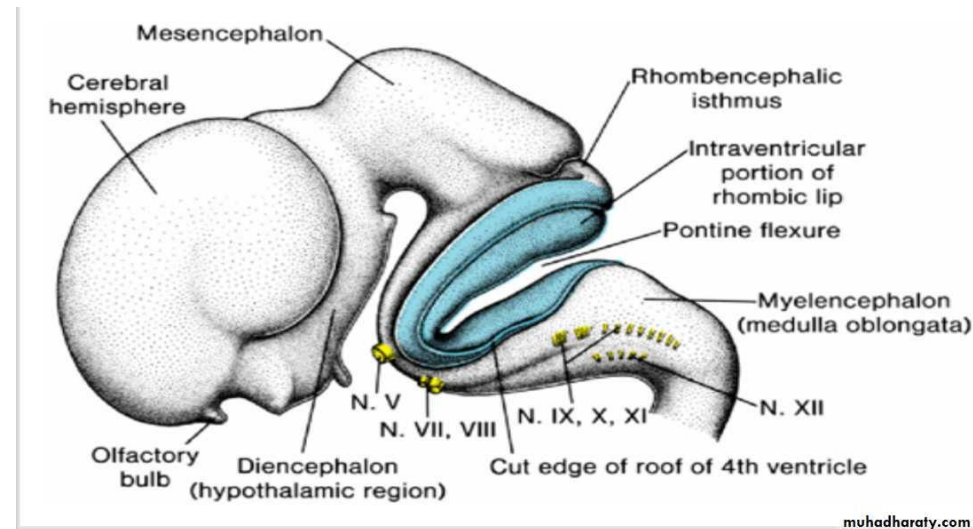
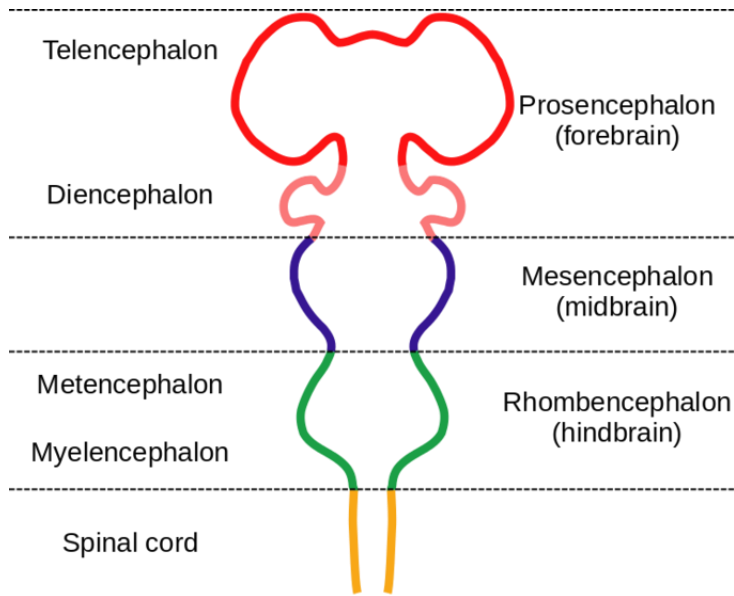


FIGURE 21.4. Development of the pituitary gland. This diagram shows sequential stages (a to c) in the development of the pituitary gland.

CNS - mozek

- Prosencephalon –
- Telencephalon – nejrostrálnější z mozkových váčků – skládá se ze dvou laterálních výchlipek – hemisfér a ze střední části lamina terminalis – v lamina terminalis se tvoří několik svazků nervových vláken, které propojují korové oblasti pravé a levé hemisféry jako commissurae cerebri



CNS - mozek

- Basální část hemisfér je základem šedé hmoty - **basálních ganglií**
- Na povrchu hemisfér je mozkový plášť - pallium – základ mozkové kůry – cortex
- Uvnitř hemisfér jsou dutiny postranních komor – ventriculi laterales – jejich plexus choroideus je místo, kde se tvoří největší množství mozkomíšního moku, který otvorem foramen interventriculare odtéká do III. komory v diencefalu.
- Kanálek uvnitř mesencefala – aquaeductus mesencephali spojuje III. komoru se IV. komorou uvnitř rhombencefala. V jejím stropu je otvor, kterým se mok dostává do subarachnoidového prostoru. Blokáda jeho transportu v komorovém systému může vést k vzniku **hydrocephalu**

