

Prof. univ. dr. med.
Andrei MOTOC



ANATOMIA OMULUI

Volumul I: EMBRIOLOGIE

Semestrul I

Editura „Victor Babeș”
Timișoara 2018





UMFT

Universitatea de
Medicină și Farmacie
„Victor Babeș”
din Timișoara

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.evb.umft.ro

Director general: Prof. univ. dr. Dan V. Poenaru

Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Colecția: MANUALE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Sorin Eugen Boia

Referent științific: Prof. univ. dr. Dan V. Poenaru

ISBN general: 978-606-786-080-1

ISBN vol. I: 978-606-786-089-4

**© 2018 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.
Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport,
fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa
conform legilor în vigoare.**

I. EMBRIOLOGIE GENERALĂ

1. INTRODUCERE

Embriologia umană este o ramură a anatomiei ce studiază evoluția ontogenetică a fiecărui organism uman, începând cu momentul fecundării ovulului de către spermatozoid și a formării zigotului uman, până la momentul nașterii și apariția unei noi ființe umane viabile. Ea are ca perioadă de studiu dezvoltarea intrauterină a organismului uman, în timp ce dezvoltarea extrauterină este obiect de studiu al ilikianatomiei (anatomia vârstelor). Etimologia cuvântului vine din limba greacă – *embrion* (ce se dezvoltă în interior) și *logos* (știință).

Embriologia are câteva subramuri: embriologie descriptivă, comparativă, biochimică, evoluționistă, endocrinologică, imunologică.

Pe lângă aceste subramuri s-a dezvoltat și teratologia, care are ca obiect de studiu influențele factorilor de mediu intern și extern asupra evoluției embrionului uman ce duc la apariția malformațiilor congenitale.

Conform desfășurării, în ordine cronologică, a dezvoltării ontogenetice, embriologia se poate împărți în trei capitole de studiu:

1. Perioada preembrionară (reproducerea)
2. Perioada embrionară (embriogeneza)
3. Perioada fetală (organogeneza)

Perioada Preembrionară (reproducerea)

Această parte a embriologiei studiază organele de reproducere, gametogeneza (procesul de formare a gameților sau celulelor sexuale mature masculine și feminine) și procesul fecundației, din care rezultă zigotul uman.

Perioada Embrionară (embriogeneza)

Produsul de concepție rezultat în urma fecundării ovulului de către spermatozoid se dezvoltă, începând de la forma primară, unicelulară de zigot, până la forma de embrion ce prezintă toate structurile diferențiate. Ca delimitare temporală se consideră săptămâna 8 de viață intrauterină, moment în care produsul de concepție prezintă aspect general uman, purtând numele de embrion.

Perioada Fetală (organogeneza)

Această perioadă se întinde de la sfârșitul săptămânii 8 de viață intrauterină, până la momentul nașterii. Această etapă face trecerea embrionului la stadiul de făt (*foetus*), care va dezvolta din organele primordiale ale embrionului toate organele, sistemele și aparatele definitive ale organismului uman matur, așa cum apar la naștere.

Termeni specifici embriologiei

Tipul constituțional – reprezintă totalitatea caracterelor fiziologice, morfologice, biochimice și psihice ale individului.

Fenotipul – reprezintă totalitatea caracterelor particulare și de specie ale individului, definind unicitatea individuală. În cadrul fenotipului se include fenotipul morfologic, fenotipul biochimic și fenotipul fiziologic.

Genotipul – reprezintă principalul determinant al fenotipului uman, fiind determinat de caracterele moștenite genetic de la părinți (genitori).

Ontogeneza – reprezintă totalitatea proceselor evolutive ale fiecărui individ, din momentul concepției până la momentul morții sale.

Filogeneza – reprezintă totalitatea modificărilor evolutive, de la apariția vieții pe Pământ până în momentul actual a tuturor speciilor.

Legile fundamentale ale embriologiei

Legea polarizării – este responsabilă de apariția celor două extremități cu structură și funcții diferite: extremitatea cefalică și extremitatea caudală.

Legea simetriei bilaterale – încă din stadiul de zigot, de la primele două celule (blastomere) ce rezultă din prima diviziune de segmentație în plan meridian, se produce o separare în planul medio-sagital a două jumătăți simetrice, numite antimere. Ulterior, simetria dispare treptat în cazul organelor interne, dar rămâne relativ constantă în cazul structurilor somatice.

2. GAMETOGENEZA

Dezvoltarea umană începe odată cu fecundarea sau fertilizarea ovulului feminin (gametul feminin) de către spermatozoidul masculin (gametul masculin), care, unindu-se, formează un nou organism, zigotul. Aceste celule reprezintă celulele sexuale mature și sunt produse în glandele sexuale (foliculi ovarieni, respectiv în tubii seminiferi contorți din structura testiculului). Ansamblul transformărilor succesive a materialului cromozomial ce duce la formarea gameților se numește gametogeneză.

Aceste transformări au rolul de a înjumătăți numărul de cromozomi ai celulei somatice, de la 46 (diploid) la 23 (haploid). Aceasta se realizează prin diviziuni meiotice sau reduționale, permițând astfel refacerea setului cromozomial diploid și preluarea caracterelor genetice ale ambilor genitori.

Modificarea formei și a rolurilor gameților se petrece pentru asigurarea fuziunii prin fecundație spre a forma zigotul, ce apoi se transformă în embrion. Gametul masculin, care inițial era mare și rotund, își pierde citoplasma și dezvoltă următoarele structuri: cap, piesa intermediară și coada. Gametul feminin se dezvoltă treptat, datorită creșterii cantității de citoplasmă. Gameții sexuali (celulele sexuale mature) prezintă numeroase asemănări cu celulele umane somatice, de care însă se deosebesc prin garnitura cromozomială haploidă, redusă la jumătate. În cadrul speciei umane, garnitura diploidă ($2n$) este constituită din 46 de cromozomi, din care 44 autozomi și 2 cromozomi sexuali (heterosomi sau gonosomi).

Cei 2 cromozomi sexuali sunt:

- XX pentru sexul feminin
- XY pentru sexul masculin

Astfel, formula cromozomială diploidă umană este 44 XX la sexul feminin și 44 XY la sexul masculin. Cromozomii umani sunt dispuși în 23 de perechi, cei doi cromozomi ai fiecărei perechi fiind identici morfologic, deci omologi. Celulele sexuale mature (gameții) au o garnitură cromozomială haploidă (n) înjumătățită, astfel: 22 X pentru ovul și 22 Y pentru spermatozoid. Astfel, zestrea cromozomială a ovulului este invariabilă (22X), iar cea a spermatozoidului este 50% 22X (set haploid), 50% 22Y (set haploid).

Celulele germinale primordiale (gonocite embrionare), care sunt de origine endoblastică, formează spermatogoniile, respectiv ovogoniile, care prin procesul de gametogeneză formează gameți.

Etapa următoare, cea de multiplicare, presupune diviziuni mitotice, ecvaționale, prin care spermatogoniile, respectiv ovogoniile își conservă diploidia.

Migrarea celulelor germinative

În cadrul etapei următoare, de creștere, celulele rezultate prin multiplicarea spermatozoidelor, la sexul masculin, respectiv ovocitelor, la sexul feminin, trec printr-un proces de mărire a dimensiunilor, în special la sexul feminin, totodată ele menținându-și diploidia. Etapa de maturare a gametilor sexuali umani se realizează prin două diviziuni succesive de maturare:

- Diviziune reduțională heterotipică (meioza), specifică ființelor cu reproducere sexuată, în care se reduce la jumătate setul de cromozomi (n)
- Diviziune ecvațională homotipică (mitoza), ce menține numărul haploid din etapa anterioară.

Spermatogeneza

Spermatogeneza reprezintă procesul de formare și maturare a celulelor sexuale masculine (spermii sau spermatozoizi), proces ce are loc în tubii seminiferi contorți ai testiculelor. Diferențierea celulelor germinale primordiale la femeie începe în a treia lună de sarcină, dar la bărbat începe la pubertate. În momentul nașterii, celulele germinale pot fi recunoscute în cordoanele sexuale ale testiculelor ca niște celule mari, palide, înconjurate de celule de susținere. Acestea din urmă, derivate din epiteliul de suprafață ale glandelor, la fel ca și celulele foliculare, devin celule de susținere sau celulele Sertoli.

Cu puțin înainte de pubertate, cordoanele sexuale dezvoltă un lumen și devin tubi seminiferi. Cu aproximație la același moment, celulele germinale primordiale formează spermatogoniile, care se diferențiază pe rând în spermatozoid primare. După replicarea ADN-ului lor, aceste celule încep diviziunea meiotică sau diviziunea de maturare cu profaza. Până la încheierea profazei, care durează aproximativ 16 zile, celulele trec rapid prin fazele ulterioare și dau naștere la două spermatozoid secundare. Aceste celule încep imediat a doua maturare, sau diviziunea meiotică, care duce la producția a două spermatozoid. În urma celor două diviziuni de maturare, spermatozoidul conține 23 de cromozomi și o cantitate de ADN. Spermatozoidul suferă o serie de modificări ce duc la producerea de spermatozoidi. Aceste modificări sunt:

- Formarea acrozomului, care ocupă peste jumătate din suprafața nucleară.
- Condensarea nucleilor.
- Formarea colului, piesei intermediare și a cozii.
- Eliminarea majorității citoplasmei.

La bărbat, timpul necesar pentru ca spermatogonia să se transforme într-un spermatozoid matur este de aproximativ 61 de zile. Atunci când este complet format, spermatozoidul intră în lumenul tubilor seminiferi. De aici, ei sunt împinși către epididim de către elementele contractile din pereții tubilor seminiferi. Chiar dacă inițial sunt doar puțin mobili, spermatozoidii devin complet mobili în epididim.

Lichidul spermatic

Lichidul spermatic rezultă din amestecul realizat de către tubii seminiferi din testicule, epididim, ducte deferente și glande anexe: prostată, vezicule seminale, glande bulbouretrale. Lichidul astfel obținut, numit lichid spermatic, este eliminat prin uretră în timpul ejaculării, fiind astfel numit lichid ejaculator.

O contribuție majoră la producerea lichidului spermatic este asigurată de către prostată, prin secreția de lichid prostatic, și de către veziculele seminale prin lichidul secretat. Lichidul spermatic este un lichid dens, vâscos, cu miros caracteristic, albicios – gălbui, ce se coagulează la temperatură înaltă, cu un PH alcalin între 7.3 și 7.9. Volumul normal al lichidului ejaculator este în mod normal 3 ml.

Compoziția lichidului spermatic este asigurată de către elementele celulare (spermiile sau spermatozoidii) și de elementul lichid în care spermatozoidii plutesc. De obicei, fiecare mm³ de lichid spermatic conține aproximativ 60 – 100000 de spermatozoizi, astfel cei 3 ml de lichid spermatic conțin aproximativ 170 – 300 milioane de spermatozoizi.

Spermatozoidul

Spermatozoidul este celula sexuală masculină matură (gametul masculin) implicat în fecundarea umană. Acesta este produs prin procesul de spermatogeneză și se găsește în lichidul ejaculator. Este cea mai mică celulă din corpul uman, foarte mobilă, aceasta datorită cozii sale. Are o lungime de aproximativ 50 – 70 micrometri. Morfologic, acesta are un cap, o coadă, separate prin porțiunea intermediară sau col.

Capul are o formă eliptică, este ușor aplatizat și îngust anterior cu dimensiuni de 4.5-5/3/2, având o formă de “flacăra de lumânare”. În interior acesta conține nucleul spermatozoidului. Nucleul este acoperit de o membrană dublă, iar în porțiunea sa anterioară există un corpuscul ascuțit, numit acrozom. Acrozomul are un capșon cefalic (*Galea capitis*) și o circumferință posterioară (inel nuclear). Acesta conține enzime hidrolitice: glucuronidaza, hialuronidaza, acid fosfataza. Aceste enzime ajută spermatozoidul să penetreze membrana ovulului.

Porțiunea mijlocie a spermatozoidului este dominată de un complex spiral de mitocondrii bine unite. Este foarte scurtă (0.3 – 0.5 micrometri lungime) și se află între cap și coadă. În porțiunea anterioară are un centriol proximal, aflat la locul de implantare a nucleului. La nivelul centriolului proximal există o placă bazală, de unde pleacă nouă coloane segmentare. Aceste coloane sunt înconjurată de niște spirale mitocondriale alungite, și sunt de asemenea dublate pe suprafața internă de filamente axiale. La capătul distal al piesei intermediare se află un segment proximal al centriolului distal ce formează inelul nuclear. Coadă este alcătuită dintr-un flagel cu o specializare deosebită față de spermatozoidii de la alte mamifere. Aceasta se găsește între segmentele proximale și distale ale centriolului distal: inelul nuclear și inelul distal cu o lungime de 5 – 7 micrometri și un diametru de 1 micrometru. În porțiunea centrală conține un sistem complex, numit filament axial sau axonema. Filamentul axial este compus din două microfilamente centrale înconjurată de nouă

perechi de microfibrile. Spiralele mitocondriale se găsesc în jurul filamentelor axiale ca o teacă mitocondrială cu nouă spire, care produce energia necesară pentru mișcarea activă a spermatozoidului. Întregul sistem e acoperit de un strat subțire de citoplasmă, ce conține granule de glicogen, sursa de energie principală pentru spermatozoid.

Ovogeneza

Ovogeneza reprezintă procesul de formare și maturare a gametului feminin matur (ovulul). Aceasta are loc la nivelul ovarului, un organ pereche pelvin. Procesul de ovogeneză începe din faza dezvoltării intrauterine a embrionului feminin. Ovogeneza începe din timpul perioadei fetale, la sfârșitul lunii a 3-a. Ea se desfășoară la nivelul foliculilor ovarieni, iar concomitent cu formarea foliculilor primari ai corticalei, celulele germinale primordiale de la nivelul acestora se diferențiază, devenind ovogonii. Ovogoniile sunt prezente doar în ovarul fetal, printre celulele stromale ale corticalei. Ele au o formă rotundă, diametrul de circa 15 micrometri, nucleul excentric. Începând cu această perioadă, ele încep un proces activ de proliferare, până la sfârșitul lunii a 5-a, când sunt aproximativ 6 milioane. Apoi ele încep să degenereze, constituind foliculii primordiali, apoi foliculii primari, în număr de aproximativ 40.000.

Un număr de foliculi primari continuă evoluția în perioada fetală și după naștere, până la pubertate, devenind foliculi secundari sau cavitari. Astfel, la momentul pubertății, în corticala ovarelor se observă foliculi primari, foliculi secundari și foliculi atretici. Foliculii primari și cei secundari au în constituție câte un ovocit primar.

3. FOLICULOGENEZA ȘI OVULAȚIA

Ciclul ovarian

Începând cu pubertatea, femeia începe să aibă cicluri menstruale regulate. Aceste cicluri sunt cunoscute ca și cicluri sexuale și sunt controlate de către hipotalamus. Factorii eliberați de hipotalamus acționează pe celulele glandei pituitare anterioare, care ulterior secretă gonadotropine.

Acești hormoni, foliculo – stimulant (FSH) și luteinizant (LH), stimulează și controlează modificările ciclice ale ovarului.

La începutul fiecărui ciclu ovarian există un număr de foliculi primordiali, ce variază de la 5 la 12, care încep să crească sub controlul hormonului foliculo-stimulant.

În condiții normale, doar unul dintre acești foliculi atinge maturitatea deplină și doar un ovocit este eliberat, ceilalți degenerază și devin atrezici.

Corpul galben

După ovulație, celulele foliculare ce rămân în peretele foliculului rupt sunt vascularizate de vasele înconjurătoare și devin poliedrice.

Sub influența hormonului luteinizant, aceste celule dezvoltă un pigment galben și se schimbă în celule galbene, care formează corpul galben și secretă progesteron.

Acest hormon împreună cu hormonii estrogeni formați de celulele tecale și de țesutul ovarian înconjurător fac mucoasa uterină să intre în etapa secretorie sau progestativă, pregătind terenul pentru implantarea embrionului.

Corpul albicans

Dacă fertilizarea nu are loc, corpul galben atinge maximul dezvoltării la 9 zile după ovulație. Acesta poate fi cu ușurință recunoscut ca o proiecție galbenă la exteriorul ovarului. Consecutiv, corpul galben scade în dimensiuni prin degenerarea celulelor galbene și formează o masă de țesut fibrotic cicatricial, cunoscută ca și corpul albicans. În același timp, producția de progesteron scade, precipitând astfel sângerarea menstruală.

Transportul ovocitului

Imediat înainte de ovulație, fimbriile oviductului încep să învelească suprafața ovarului, iar trompele uterine încep să se contracte ritmic.

Se presupune că ovocitul acoperit de celule granuloase este transportat în trompe prin mișcări de măturare a fimbriilor și prin mișcarea cililor epiteliului ce îl cătușește.

Odată ajuns în tub, celulele înconjurătoare se îndepărtează de ovocit prin retracția proceselor citoplasmice din zona pelucidă.

Transportul ovocitului și clivajul

Odată ovocitul ajuns în trompele uterine, el este direcționat spre lumenul uterin, prin contracții ale peretelui muscular.

Rata de transport este afectată de statusul endocrin, privind durata ovulației și a perioadei de după, dar la specia umană ovocitul fertilizat ajunge la lumenul uterin în 3 până la 4 zile.

Fertilizarea

Fertilizarea, procesul prin care gameții sexuali feminini și masculini fuzionează, are loc în regiunea ampulară a trompelor uterine. Aceasta este porțiunea cea mai largă a trompelor și este poziționată în apropierea ovarelor. În timp ce spermatozoizii pot supraviețui în tractul reproductiv al femeii aproximativ 24 de ore, ovocitul secundar moare la 12 până la 24 de ore după ovulație, în cazul în care nu este fertilizat. Pentru a se realiza fertilizarea trebuie parcurse următoarele etape:

Faza 1: Penetrarea coroanei radiate

Din cei 200 până la 300 de milioane de spermatozoizi ce intră în tractul genital feminin, doar 300 până la 500 ajung la locul fertilizării. Doar unul dintre aceștia este necesar pentru fertilizare, iar ceilalți se pare că ajută la penetrarea primei bariere ce protejează gametul feminin, coroana radiată. În trecut se credea că hialuronidaza era necesară pentru penetrarea celulelor coronare. În prezent se crede că celulele coronare sunt dispersate prin acțiunea combinată a spermatozoizilor și a enzimelor mucoase din trompe.

Faza 2: Penetrarea zonei pellucida

Cea de-a doua barieră ce protejează gametul feminin este penetrată de către spermatozoid cu ajutorul enzimelor eliberate de membrana acrozomală. Odată atinsă zona pelucidă, spermatozoidul se atașează ferm și penetrează rapid ovulul. Permeabilitatea zonei pelucidă se modifică când capul spermatozoidului intră în contact cu suprafața ovulului. Aceasta duce la eliberarea de substanțe ce duc la alterarea zonei pelucidă și inactivează receptorii specifici ai spermatozoidului.

Faza 3: Fuziunea membranelor ovul – spermatozoid

Odată ce spermatozoidul ajunge în contact cu membrana celulară a ovulului, cele două membrane fuzionează.

Datorită faptului că membrana plasmatică ce acoperă capșonul acrozomal se elimină în timpul reacției acrozomale, fuziunea este realizată între membrana ovulului și membrana ce acoperă regiunea posterioară a capului spermatozoidului. Atât capul, cât și coada spermatozoidului intră în citoplasma ovulului, dar membrana plasmatică rămâne pe suprafața ovulului.

Ca rezultat al fertilizării apar:

- Restaurarea numărului diploid de cromozomi, jumătate de la tată și jumătate de la mamă. Astfel zigotul conține o nouă combinație de cromozomi, deosebită de cea a părinților.
- Determinarea sexuală individuală. Un spermatozoid cu cromozom X va produce un embrion feminin (XX), iar un spermatozoid cu cromozom Y va forma un embrion masculin (XY). Astfel, sexul cromozomial al embrionului se determină la momentul fertilizării.

- Inițierea clivajului. În lipsa fertilizării, ovulul degenerează la 24 de ore după ovulație.

Penetrarea ovulului de către spermatozoid

Clivajul

Odată ce zigotul a atins stadiul de două celule, el urmează o serie de diviziuni mitotice ce duc la o creștere rapidă a numărului de celule. Aceste celule, care devin din ce în ce mai mici cu fiecare diviziune de clivaj, sunt cunoscute ca și blastomere. După trei până la patru diviziuni, zigotul se transformă în morulă. Această etapă este atinsă la trei zile după fertilizare, iar embrionul este gata să intre în uter.

Uterul la implantare

Peretele uterului este constituit din trei straturi:

- endometrul sau mucoasa ce căptușește peretele intern.
- miometrul, un strat gros de mușchi neted.
- perimetrul, stratul peritoneal ce căptușește peretele extern.

La momentul implantării, mucoasa uterului se află în faza secretorie sau progestațională. Această fază este indusă de progesteronul secretat de corpul galben. Primele semne ale acțiunii sale pot fi recunoscute la 2 – 3 zile după ovulație. Glandele uterine și arterele uterine devin sinuoase, iar țesutul devine impregnat.

Astfel pot fi recunoscute trei straturi distincte în endometru: un strat compact superficial, un strat spongios intermediar și un strat bazal subțire. Dacă ovulul este fertilizat, glandele endometrului arată activitate secretorie crescută, iar arterele devin sinuoase formând un pat capilar dens chiar sub suprafața lor. Astfel, endometrul devine edematos.

În mod normal, blastocistul uman se plantează în endometru de-a lungul peretelui anterior sau posterior al corpului uterin unde intră în spațiile dintre glande.

Decidua

Endometrul prezintă 3 straturi: compact, spongios și bazal.

Stratul compact (format din epiteliu și țesut conjunctiv subjacent) împreună cu stratul spongios care conține partea secretorie a glandelor reprezintă stratul funcțional. Stratul bazal cuprinde fundul glandelor, țesut conjunctiv și vase; este cel mai profund, nu se elimină la menstră și constituie stratul regenerativ.

În faza progesteronică (ziua 15 - 25 a ciclului) apar primele modificări deciduale în stratul funcțional. Dacă s-a realizat fecundația, modificările deciduale continuă. Stratul compact devine lax. În stratul spongios glandele devin spiralate, se ramifică și secretă o substanță ce conține glicogen, lipază și

mucină, iar arterele cresc în lungime și se spiralează formând plexuri periglandulare. Crește numărul leucocitelor și al macrofagelor.

Celulele stromei conjunctive cresc în volum prin acumulare de glicogen și lipoizi - devenind celule deciduale. Ele au rol în nutriția embrionului (histolitic) fiind distruse de trofoblast. Pătrunderea blastocistului în deciduă declanșează reacția deciduală de implantație în celulele deciduale ca și întreg endometrul se modifică în continuare formând decidua de sarcină.

Decidua de sarcină prezintă 3 regiuni distincte:

- decidua bazală corespunde locului în care s-a realizat implantația și participă la formarea părții materne a placentei
- decidua capsulară este partea care învelește produsul de concepție spre cavitatea uterină
- decidua parietală - îmbracă restul pereților cavității uterine.

4. EMBRIOGENEZA

Embriogeneza reprezintă perioada dezvoltării intrauterine a organismului uman de la momentul fecundației, până în săptămâna a 8-a a vieții intrauterine. Embriogeneza presupune trei faze distincte, succesive:

- Premorfogeneza – segmentarea zigotului în blastomere, formându-se astfel morula și blastocistul;
- Morfogeneza primordială – se realizează prin gastrulare, formându-se foițele embrionare: ectoblastul, mezoblastul și endoblastul, cu formarea gastrulei;
- Morfogeneza secundară – din cele trei foițe embrionare se formează schițele viitoarelor organe.

Desfășurarea cronologică a embriogenezei, începând cu stadiul de ou fecundat sau zigot, presupune:

- Segmentația zigotului, ce astfel se transformă în morulă;
- Blastocistogeneza, ce duce la formarea blastocistului uni-, bi- și trilaminar, în paralel cu procesul de implantație – nidația blastocistului în mucoasa uterină.
- Gastrulația ce duce la formarea celor trei foițe embrionare, embrionul devenind gastrula
- Neurulația, care se caracterizează prin formarea tubului neural primitiv și a creștelor neurale, astfel embrionul devine neurula.

De-a lungul dezvoltării intrauterine, organismul nou format se numește concept sau produs de concepție. De la momentul fecundației până la prima diviziune se folosește termenul de ou sau zigot.

În primele trei săptămâni de dezvoltare, numite și perioada preembrionară, conceptul este numit preembrion. Între săptămânile 4-8 după fecundație, numită și perioada embrionară, apar schițele primelor organe și conceptul capătă aspect uman, numindu-se embrion. Din luna a 3-a a dezvoltării intrauterine, embrionul se transformă în făt (*foetus*) prin procesul de organogeneza.

Perioada preembrionară (săptămânile 1 – 3)

Zigotul, rezultat din fecundarea ovocitului feminin de către spermatozoid, începe imediat după formare procesul de segmentare. Prin segmentare, din zigot se formează unități de diviziune pare 2-4-8 blastomere. Odată ce zigotul a atins stadiul de două celule, el urmează o serie de diviziuni mitotice ce duc la o creștere rapidă a numărului de celule. Aceste celule, care devin din ce în ce mai mici cu fiecare diviziune de clivaj, sunt cunoscute ca și blastomere.

După trei până la patru diviziuni, zigotul se transformă în morulă. Această etapă este atinsă la 3 zile după fertilizare, iar embrionul este gata să intre în uter. Morula este alcătuită dintr-un grup de celule localizat central,

masa celulară internă și un strat celular extern ce îl înconjoară. Masa celulară internă va da naștere la țesuturile embrionare, în timp ce masa celulară externă formează trofoblastul, care ulterior contribuie la formarea placentei.

La 3 zile după fecundație, zigotul devine morulă, având circa 16 blastomere. Transformările pe care le suferă oul fecundat trebuie desfășurate atât în timp, cât și în spațiu.

În primele 3 zile, zigotul este transportat din treimea laterală a tubei uterine, unde a avut loc fecundația, până în cavitatea uterină, în care pătrunde în ziua a patra după fecundație. Diviziunea repetată a zigotului până la faza de 16 blastomere poartă numele de morulație.

Transportul zigotului, care prin fenomenul de morulație devine morulă, se efectuează prin:

- curent lichidian realizat prin stimularea secrețiilor unor celule ale epiteliului tubar
- bătaia spre uter a cililor celulelor ciliate
- contracțiile peristaltice ale musculaturii tubare

Odată pătruns în cavitatea uterină, zigotul continuă segmentația astfel încât după circa 10 diviziuni succesive morula conține peste o mie de blastomere.

În ziua a cincea, o parte din blastomere se așează central, fiind mai mari în dimensiuni (macromere), iar altele se dispun periferic având dimensiuni mai mici. Din masa celulară internă va lua naștere embrioblastul, iar din masa celulară externă va lua naștere trofoblastul.

În această perioadă, nutriția oului se realizează pe de o parte datorită vitelului nutritiv propriu, apoi pe seama lichidului tubar și, în final, pe seama lichidului uterin (laptele uterin).

Pentru nutriția oului, persistența zonei pelucida este esențială.

Blastocistogeneza (*Blastocystogenesis*)

În cavitatea uterină până la implantare are loc o dezvoltare a unei cavități interne în masa de celule, astfel încât morula devine blastocist (*Blastocystis*), care la interior va prezenta cavitatea blastocistului. În paralel are loc o separare a masei celulare interne de masa celulară externă, formându-se, pe de o parte, embrioblastul, pe de altă parte trofoblastul. După implantația (nidația) blastocistului în mucoasă endometrială, în jur de ziua a 7-a, a 8-a după fecundație, oul fecundat devenit blastocist se va transforma succesiv într-o structură unilaminară, apoi bilaminară și, în final, trilaminară (practic crește numărul de straturi celulare din peretele cavității blastocistului). În paralel, se formează discul embrionar didermic (bilaminar), cavitatea amniotică și sacul vitelin. Totodată, trofoblastul se va dezvolta și se va diferenția în două direcții:

1. citotrofoblast, unicelular cu celule plate; formează peretele cavității blastocistului;
2. sincițiotrofoblast, constituit din celule care și-au pierdut membrana plasmatică, fuzionând într-un sincițiu.

Blastocistul unilaminar (*Blastocystis unilaminaris*)

Zona pelucida se disoluționează treptat, apar spații de clivaj între macromererele masei celulare interne, iar la interiorul oului se formează cavitatea blastocistului (*Cavitas blastocystica*), care conține substanțe nutritive provenite din laptele uterin. Concomitent, masa celulară internă este împinsă către polul embrionar (unde macromererele formează embrioblastul sau *butonul embrionar*). Butonul embrionar este inițial atașat de trofoblast. În acest stadiu, trofoblastul are cam 250 de microni în dimensiune, având la interior cavitatea blastocistului. Aceasta are inițial o structură unilaminară (blastocist unilaminar), cu peretele format din celule aplatizate așezate într-un singur strat – *trofoblastul*.

În dreptul butonului embrionar, trofoblastul va fi denumit trofoblast, care va contribui la formarea placentei. În rest, trofoblastul dispus în peretele cavității blastocistului va fi denumit trofoblast mural și acesta va forma membranele fetale.

Macromererele se dispun inițial ca embrioblast, care apoi va da naștere butonului embrionar.

Blastocistul bilaminar (*Blastocystis bilaminaris*)

Odată cu implantarea, butonul embrionat își mărește numărul de celule de talie mare (macromerere) prin diviziuni repetate, iar apoi acestea încep să se diferențieze, vor apărea două straturi:

- a) extern
- b) intern.

a) Stratul extern este plasat sub trofoblast. Are celule înalte dispuse neregulat, formând o placă celulară mai largă, denumită ectoblast (*Ectoblastus*) sau epiblast embrionar.

b) Stratul intern este dispus spre cavitatea blastocistului, fiind format dintr-un strat de celule mici, poliedrice, care formează așa zisul endoblast (*Endoblastus*) sau hipoblastul embrionar. Practic, în acest stadiu, putem spune că butonul embrionar devine disc embrionar didermic (*Discus embryonicus*).

În ziua a 8-a după fecundație, între epiblast și citotrofoblastul supraiacent se schițează o mică cavitate, care se va dezvolta, dar inițial reprezintă primordiul cavității amniotice (*Cavitas amniotica*).

La nivelul acestei cavități amniotice, celulele din perete au formă turtită, având origine epiblastică, secretă lichid amniotic și poartă numele de amnioblaste. În zona podelei cavității amniotice, celulele ectoblastice își modifică forma devenind columnare prin creșterea înălțimii.

Între zilele 9-11, celulele vitelogene de la periferia endoblastului embrionar se divid intens și constituie o membrană unicelulară care avansează dublând trofoblastul pe fața dinspre cavitatea blastocistului. Această formațiune de origine endoblastică constituie membrana exocoelomică a lui Heuser (*Membrana exocoelomica*) sau endoblastul extraembrionar. Cavitatea astfel delimitată poartă numele de cavitate vitelină primară (*Cavitas vitellina primaria*), iar formațiunea care o cuprinde constituie sacul vitelin primar (*Saccus vitellinus primarius*). În această etapă, formarea sacului vitelin primar

este o necesitate funcțională: el preia din endometrul de sarcină - în care se continuă implantarea - substanțele nutritive pe care le transmite discului embrionar. Prin formarea membranei exocelomice peretele blastocistului se dublează (blastocist bilaminar).

Sincițiotrofoblastul prezintă la suprafața de contact cu endometrul de sarcină o serie de microvili și vacuole. În zilele 8 și 9, vacuolele sincițiotrofoblastului de la polul embrionar confluează; se constituie astfel o serie de lacune care se umplu de sânge matern provenit din capilarele sinusoide ale endometrului, prin erodarea și efracția pereților acestora, sub acțiunea enzimelor sintetizate de sincițiotrofoblast.

Blastocistul trilaminar (*Blastocystis trilaminaris*)

La vârsta de 12 – 14 zile, se dezvoltă un al treilea strat din peretele blastocistului, care va fi mezoblastul extraembrionar. Astfel încât blastocistul poate fi trilaminar. În aceeași perioadă apare și cavitatea corială (celomul extraembrionar) și sacul vitelin primar devine vitelin definitiv. Totodată, atât discul embrionar cât și trofoblastul continuă să evolueze.

Apare o nouă cavitate, cavitatea corială sau celomul extraembrionar (*Cavitas chorionica*, *Coeloma extraembryonicum*), prin fuzionarea într-o cavitate unică a unor lacune cu lichid, care se dezvoltă inițial în interiorul mezoblastului extraembrionar. Astfel, mezoplastul embrionar va fi separat în două lame:

a) mezoblastul extraembrionar somatic (mezoblast somatopleural), care căptușește suprafața profundă a citrotrofoblastului

b) mezoblast extraembrionar splanhnic (splanhnopleural), care acoperă suprafața sacului vitelin și a amniosului.

Mezoblastul somatopleural împreună cu trofoblastul formează corionul (*Chorion*).

Mezoblastul somatic și splanhnic rămân legate printr-o punte celulară care corespunde extremității caudale a discului embrionar și parțial amniosului, numită pedicul de fixație sau pedicul embrionar (*Pedunculus connectens*). Această punte leagă discul embrionar de mezoblastul somatopleural și de trofoblast.

La rândul său, discul embrionar se alungește și devine disc (*scut*) embrionar didermic. Sacul vitelin primar se transformă în sac vitelin secundar sau definitiv (*Saccus vitellinus definitivus*) de dimensiuni mult reduse.

După 14 zile, când zigotul este complet implantat în endometrul de sarcină, avem blastocistul în stadiul trilaminar, care prezintă la periferie corionul, iar în interior scutul embrionar didermic cu amniosul primar și sacul vitelin definitiv, fixat de corion prin pediculul de fixație. Produsul de concepție, de formă sferică, atinge aproximativ 2,5 mm diametru, iar discul embrionar nu depășește diametrul de 200 micrometri.

Gastrulația (*Gastrulatio*)

Din ziua a 15-a, discul embrionar didermic se transformă în disc embrionar tridermic. Acest lucru se petrece prin apariția, dezvoltarea și migrarea unei pături celulare mijlocii denumită mezoplast intraembrionar și și întreg acest proces se numește gastrulație.

Totodată, anexele embrionare sporesc în dimensiuni, iar în cursul săptămânii a 3-a își face apariția o altă anexă embrionară: alantoida.

În faza de gastrulație, cele trei foițe embrionare (ectoblast, mezoblast, endoblast) reprezintă primordiile organelor și iau numele de ectoderm, mezoderm și endoderm. Cu formarea acestora se încheie faza de morfogeneză primordială a embriogenezei.

În această fază produsul de concepție poartă numele de gastrulă.

Prin dezvoltarea și migrarea mezoblastului intraembrionar între ectoblastul și endoblastul embrionar, acesta tinde să se continue la periferia discului embrionar trilaminar cu mezoblastul extraembrionar splanhnic.

Din ziua a 15-a, în treimea caudală a liniei median dorsale a discului embrionar trilaminar, în vecinătatea pediculului de fixație apare linia primitivă (*Unea primitiva*), prin multiplicare celulară și îngroșare liniară a ectoblastului. Pe mijlocul acestei îngroșări apare în direcție axială șanțul primitiv (*Sulcus primitivus*).

În ziua a 18-a, se dezvoltă nodul primitiv sau nodul lui Hensen (*Nodus primitivus*) spre extremitatea craniană. În mijlocul nodului primitiv apare o depresiune numită foseta primitivă (*Fovea primitiva*).

De fapt, gastrulația se compune din fenomene de multiplicare, invaginație și migrație celulară, care duc la extinderea spre lateral a ectoblastului și endoblastului și apariția păturii celulare mijlocii, denumită mezoblastul intraembrionar, care se va extinde către mezoblastul extraembrionar. La nivelul extremității caudale a discului embrionar, ectoblastul și endoblastul sunt în contact strâns pe o mică zonă circulară, placa caudală, viitoarea membrană cloacală, la nivelul căreia se oprește linia primitivă. Caudal de membrana cloacală, se detașează un mic diverticul în formă de deget de mână, diverticulul alantoidian care înaintează în pediculul de fixație, ducând la formarea ductului alantoidian (*Ductus allantoicus*).

La nivelul extremitatea craniale a discului embrionar se formează o zonă circulară asemănătoare, numită placă (lamă) precordală, viitoarea membrană orofaringiană primitivă.

Discul tridermic rămâne didermic doar la nivelul plăcii precordale și a plăcii caudale. În direcție cranială celulele mezoblastice migrează paramedian, ocolesc placa precordală și se așează anterior de aceasta, constituind placa (aria) cardiogenă, originea schiței cardiace și a pericardului. În jurul marginii cefalice a discului embrionar, mezoblastul cardiogen fuzionează cu mezoblastul extraembrionar formând septul transvers (*Septum transversum*) din care se va edifica o parte a mușchiului diafragma.

Apare fenomenul de polarizare prin încurbarea în sens longitudinal și transversal a discului embrionar tridermic, având loc o încurbare ventrală mai accentuată a extremității cefalice. Prin acest fenomen, placa precordală își schimbă poziția, devenind perpendiculară pe axul longitudinal al scutului

embrionar trilaminar. În acest stadiu, placa precordală, datorită schimbării poziției, este redenumită membrană orofaringiană primitivă (*Membrana oropharyngealis* sau *stomatopharyngealis primitiva*).

După ziua a 15-a, o parte din celulele din profunzimea fosetei primitive migrează în direcție cranială formând un cordon celular plin pe linia mediană, numit proces notocordal (*Lamina notochordalis*). Acest proces notocordal aderă prin extremitatea sa cranială de placa precordală. De menționat că acest proces notocordal se interpune între ectoblast și endoblast.

În ziua a 18-a, fundul fosetei primitive avansează în direcție cranială în interiorul procesului notocordal până la extremitatea sa anterioară, transformându-l în canalicul notocordal (*Canaliculus notochordalis*) sau canalul blastoporal al lui Lieberkühn.

După ziua 19, apare o lamă notocordal-endoblastică, având o formă alungită ca un cordon celular longitudinal plasat în tavanul sacului vitelin secundar, pe axul său median.

Astfel apare canaliculul neurenteric (*Canaliculus neurentericus*) care permite comunicarea temporară a sacului vitelin cu cavitatea amniotică, respectiv cu șanțul neural ce apare pe linia mediandorsală a părții anterioare a scutului embrionar (discului embrionar). Totodată, apar primele somite. În ziua 20, placa notocordală se desprinde de endoblast, devenind notocord sau coardă dorsală (*Notochorda*). Notocordul reprezintă un ax de rezistență văzut de embriologi ca schelet axial primitiv al embrionului. Ventral de notocord, endoblastul se reorganizează într-un strat neural continuu, iar canaliculul neurenteric dispare.

Prin formarea notocordului, produsul de concepție se transformă în gastrulă.

Placa precordală, linia primitivă și notocordul sunt plasate în axul median al scutului embrionar tridermic, devenind planul simetriei bilaterale pe baza căruia se va extinde corpul embrionar.

Neurulația (*Neurulatio*)

Neurulația se desfășoară spre sfârșitul perioadei preembrionare, începând din ziua a 18-a și se încheie la sfârșitul săptămânii a 4-a. În a treia săptămână, între zilele 18-21, neurulația se suprapune în timp gastrulației și marchează debutul fazei de morfogeneză secundară în cursul căreia, pornindu-se de la cele trei foițe embrionare, apar schițele viitoarelor organe.

Neurulația reprezintă un proces complex prin care apar primordiile sistemului nervos: tubul neural primitiv și crestele neurale. Pe linia mediandorsală a ectodermului embrionar, dorsal de notocord, celulele neuroectodermale se divid intens între placa precordală și nodul primitiv, îngroșându-se porțiunea de neuroectoderm (ectodermul embrionar de pe linia median dorsală), formând placa neurală (*Lamina neuralis*). Aceasta arată ca o bandă întinsă longitudinal, care la margini se continuă cu câte o bandă ectodermală mai subțire, apoi are loc un proces de invaginare a plăcii neurale în axul său longitudinal, iar marginile se înalță, devenind plicile neurale (*Plica neuralis*), iar între ele apare șanțul neural. Celulele plicilor neurale se divid

repetat, crescând masa din plicile neurale, care în final determină o încurbare a lor spre interior, concomitent cu o înfundare în mezodermul subdiacent.

La nivelul extremității craniale placa neurală se lățește foarte mult (placa neurală cefalică), șanțul neural devine mai adânc și mai larg, iar plicile neurale mai înalte (plicile neurale cefalice).

În final, după 3 săptămâni, plicile neurale se apropie prin marginile lor, venind în contact, iar prin fuzionarea lor determină închiderea tubului neural primitiv (*Tubus neuralis*). Dacă inițial șanțul neural era larg, prin închidere, la început trece prin stadiu de canal neural (*Canalis neuralis*), abia la încheierea procesului luând formă de tub neural primitiv. La capătul cefalic, tubul neural are dimensiuni mai mari, formând un fel de veziculă cavitată, numită vezicula celulară primitivă din care va deriva encefalul. Segmentul din mijloc și cel de la capătul caudal vor forma măduva spinării. Porțiunile laterale ale plicilor neurale se redenumesc creste neurale.

Tubul pleural primitiv va avea două deschideri (orificii) de comunicare cu cavitatea amniotică:

- a. neuroporul anterior sau rostral (*Neuroporus rostralis*)
- b. neuroporul posterior sau caudal (*Neuroporus caudalis*)

În cursul zilelor 25-27, se închide mai întâi neuroporul rostral, apoi cel caudal, astfel procesul de neurulație se termină.

Practic, după 4 săptămâni, embrionul uman, cu cele 32 foițe embrionare bine structurate, este denumit neurulă, în cadrul căreia se observă principalele organe axiale preformate: tub neural primitiv flancat de crestele neurale, notocord, intestin primitiv.

De remarcat că neurulația reprezintă, de fapt, modificări și transformări în ectoblastul embrionar, care va deveni ectoderm.

Stratul germinativ ectodermic formează organele și structurile ce mențin contactul cu mediul extern:

- Sistemul nervos central;
- Sistemul nervos periferic;
- Epiteliul senzitiv al urechii, nasului și ochiului;
- Epidermul, inclusiv părul și unghiile;
- Glande subcutanate, glanda mamară, glanda pituitară, dinți.

Mezoblastul embrionar (*Mesoderma embryonicum*)

Scutul embrionar tridermic are după săptămâna a 3-a un strat celular definit ca mezoblast intraembrionar. Dacă urmărim ce se întâmplă la nivelul mezoblastului embrionar, după încheierea gastrulației, constatăm că există trei porțiuni de mezoblast:

- a. Mezoblastul axial (notocordul)
- b. Mezoblastul lateroaxial
- c. Mezoblastul cardiogen

Mezoblastul intraembrionar participă la construirea primordiilor multor organe și sisteme, dând în mare măsură forma exterioară a corpului embrionar.

În final, din mezoblast se va forma mezenchimul (*mesenchyma*) sau țesutul conjunctiv embrionar. Celulele sale sunt celule pluripotente (celule stem), din ele derivă toate varietățile de țesuturi conjunctive.

Cea mai importantă componentă a stratului germinativ mezodermal este constituită de către somite care formează miotomul (țesutul muscular), sclerotomul (țesutul osos și cartilagos) și dermatomul (țesutul subcutanat al pielii).

Stratul mezodermal dă naștere la:

- Țesuturile de susținere și țesutul conjunctiv, cartilaje și oase;
- Musculatura striată și netedă;
- Sânge și celule limfactice, pereții vaselor sanguine, limfactice;
- Rinichi, gonade, ducte;
- Porțiunea corticală a glandelor suprarenale;
- Splina.

a. Dacă la embrion notocordul reprezintă scheletul, acest lucru se verifică și la vertebrele inferioare, notocordul devenind scheletul definitiv. La om, notocordul va fi înlocuit de coloana vertebrală care se va forma în jurul lui. Practic, din el se formează corpii vertebrali și nucleii pulpoși ai vertebrelor.

b. Mezoblastul latero-axial se va subdiviza, pe de o parte, în mezoblastul paraxial din care se formează somitele, iar pe de altă parte mezoblastul intermediar din care se formează nefrotoamele și cordoanele nefrogene, iar mezoblastul lateral se va continua la marginea discului embrionar cu mezoblastul extraembrionar splanhnic.

c. Mezoblastul cardiogen este situat lateral, de o parte și de alta a nodului primitiv, încă din perioada gastrulării, formând două arii cardiogene, care migrează cranial și formează mezoblastul cardiogen, unindu-se înaintea plăcii precordale, având formă de potcoavă cu cavitatea posterioară.

Endoblastul embrionar (*Endoderma embryonicum*)

După a 3-a săptămână (disc embrionar tridermic), endoblastul formează tavanul sacului vitelin. Prin incurbarea transversală a discului embrionar, marginile endoblastului se apropie, astfel încât inițial se definește un șanț intestinal care prin închidere devine tub intestinal primitiv. În porțiunea sa mijlocie, el comunică inițial larg cu sacul vitelin. La sfârșitul săptămânii a 4-a tubul intestinal are dispoziție intestinală, fiind dispus în planul median al embrionului și închis la cele două capete.

I se descriu trei porțiuni: intestinul anterior, intestinul mijlociu și intestinul posterior.

• Din intestinul anterior (proenteron) se vor diferenția: faringele, esofagul, stomacul și duodenul proximal. Pe pereții laterali ai faringelui

primitiv apar formațiunile branhiale embrionare și distal de acestea, pe peretele anterior, mugurele traheal. Din ansa duodenală se dezvoltă mugurele hepatic și mugurii pancreatici.

- Intestinul mijlociu (*Mesenteron*) se diferențiază din tavanul sacului vitelin și are aspect de ansă - *ansa ombilicală*. Din intestinul mijlociu se vor forma: duodenul distal, jejun-ileonul, cecul cu apendicele cecal și colonul proximal (colon ascendent și transvers);

- Intestinul posterior sau caudal (*Metenteron*) continuă intestinul mijlociu până la nivelul membranei cloacale. Prezintă aproape de terminația sa o porțiune mai dilatată numită *cloacă* în care se deschid ductul alantoidian și ductele mezonefrotice. Pentru animale precum păsările sau reptilele, cloaca este un receptacol comun definitiv pentru fecale, urină și celule sexuale. La om, cloaca dispare.

Din intestinul posterior și din sinusul anorectal de origine cloacală se vor forma: colonul distal (colon descendent și sigmoidian) și rectul (fără canal anal – acesta se formează din ectoderm).

Endodermul dă naștere la:

- Epiteliul tractului respirator;
- Parenchimul glandelor tiroida, paratiroide, timus, ficat și pancreas;
- Epiteliul vezicii urinare și a uretrei;
- Epiteliul cavității timpanice și a trompei lui Eustachio.

II. EMBRIOLOGIE SPECIALĂ

1. DEZVOLTAREA SISTEMULUI MUSCULAR

Sistemul muscular se dezvoltă din stratul germinativ mezodermic (exceptând o parte din musculatura netedă) și este reprezentat de *musculatura scheletică*, *musculatura netedă* care se găsește în pereții viscerelor cavitare, a canalelor glandulare, vaselor, sfincterelor netede, mușchii netezi ai pielii, erectori ai firelor de păr, scrotului, penisului, areolelor mamare și *mușchiul cardiac* ce formează miocardul.

Astfel:

- din mezodermul paraxial, din care se formează somitele între regiunea occipitală și regiunea sacrată și somitomerele în regiunea cefalică, se diferențiază *musculatura scheletică*.
- din mezodermul splanhnic din jurul intestinului și anexelor acestuia și din ectoderm (musculatura de la nivelul pupilelor, glandelor mamare și glandelor sudoripare) rezultă *musculatura netedă*.
- din mezodermul splanhnic care înconjoară tubul cardiac se formează *mușchiul cardiac*.

Primul semn al diferențierii celulelor musculare, din țesutul mezenchimatous, constă în alungirea celulelor ce vor deveni mioblaste. Primul mușchi neted care apare este cel din peretele esofagului în săptămâna a cincea iar celulele componente ale mușchilor striati se diferențiază în luna a treia în miofibrile, benzi clare, alternând cu benzi întunecate, limitate de fasciculul de fibrile. Acestea apar atunci când fibra nervoasă ia contact cu mioblastul pentru a forma placa motorie.

Formarea musculaturii striate (scheletice)

Musulatura scheletului axial, a membrelor, a pereților trunchiului și a capului este formată din somite și somitomere. Somitele se formează și se diferențiază pornind din regiunea occipitală și continuând în sens caudal, dând naștere sclerotomului, dermatomului și celor două regiuni din care se va forma musculatura. În procesul formării musculaturii membrelor și a peretelui trunchiului (musculatura ventro-laterală, hipomerică, hipaxială) celulele din zona marginii ventro-laterale (VLL) contribuie la formarea miotomului și furnizează celule progenitoare. Celulele de la nivelul marginii dorso-mediale (DML) a dermatomiotomului migrează în direcție ventrală către viitorul dermatom contribuind de asemenea la formarea miotomului și vor da naștere musculaturii posterioare a trunchiului (musculatura epimerică, dorsală, epaxială). Mioblaștii, celulele precursori, în timpul diferențierii fuzionează și formează fibre musculare lungi, multinucleate. Imediat, în citoplasma acestora apar miofibrile iar la sfârșitul lunii a treia pot fi vizibile striții transversale care conferă musculaturii scheletice aspectul caracteristic. Un proces similar

are loc și la nivelul celor șapte perechi de somitome situate în regiunea cefalică, rostral de somitele occipitale. Somitomele au organizare mai redusă și nu dau naștere sclerotomului și dermatiomotomului. Tendoanele, cu rol de a susține inserția mușchilor pe oase, se formează din celulele sclerotoamelor localizate adiacent de mioame la nivelul marginilor anterioare și posterioare ale somitelor iar factorul de transcripție scleraxis reglează dezvoltarea acestor celule.

Distribuția specifică a musculaturii

Distribuția specifică a musculaturii este influențată de țesutul conjunctiv în care migrează mioblaștii. În regiunea cefalică, din celulele crestei neurale, se dezvoltă țesutul conjunctiv. În regiunile cervicală și occipitală, țesutul conjunctiv este derivat din mezodermul somitic. În peretele trunchiului și membrilor, țesutul conjunctiv este derivat din mezodermul somatic.

Structurile derivate din celulele musculare precursoare

Celule musculare, la sfârșitul săptămânii a cincea, alcătuiesc două structuri. Există o structură dorsală mai mică, epimerul, alcătuită din celulele zonei dorso-mediale a somitelor, care se reorganizează și formează mioamele și o structură ventrală mai mare, hipomerul, formată prin migrarea celulelor din zona dorso-laterală a somitelor. Segmentele musculare sunt inervate de nervi alcătuiți din două ramuri: una *dorsală primară* pentru epimer și o alta *ventrală primară* pentru hipomer. Fiecare nerv va continua să inerveze același segment muscular pe tot parcursul procesului de migrare.

Musulatura extensoare a coloanei vertebrale este formată de mioblaștii epimerului. Musculatura membrilor și a peretelui trunchiului este formată de mioblaștii hipomerului. Mușchii prevertebrali, scaleni și geniohioidieni sunt formați de mioblaștii de la nivelul porțiunii cervicale a hipomerului. Mioblaștii de la nivelul segmentelor toracice se separă în trei straturi, care la nivelul peretelui toracic sunt reprezentate de mușchii intercostal extern, intercostal intern și transvers toracic. La nivelul peretelui abdominal aceste trei straturi musculare formează mușchii oblic extern, oblic intern și transvers abdominal. Mușchii corespunzători peretelui toracic, datorită coastelor, își păstrează caracterul segmentar. Mușchii corespunzători diferitelor segmente ale peretelui abdominal fuzionează și formează structuri musculare întinse. Mioblaștii de la nivelul hipoblastului corespunzător segmentelor lombare generează formarea mușchiului pătrat lombar. Mioblaștii din regiunile sacrată și coccigiană formează diafragma pelviană și musculatura striată a anusului.

La capătul ventral al hipomerelor se formează o coloană musculară longitudinală ventrală reprezentată de mușchiul drept abdominal în regiunea abdominală și de musculatura infrahioidiană în regiunea cervicală. Musculatura longitudinală dispăre uneori la nivelul toracelui, însă alteori este prezentă sub forma mușchiului sternal.

Mușchii din regiunea cefalică aflați sub control voluntar rezultă din mezodermul paraxial (somitome și somite), inclusiv musculatura limbii, a globilor oculari (cu excepția mușchilor irisului, care sunt derivați din ecto-

dermul cupei optice) și musculatura asociată arcurilor faringiene (viscerale, brahiale). Țesutul conjunctiv derivat din celulele crestei neurale controlează distribuția musculaturii din regiunea capului. Mușchii capului se dezvoltă între săptămâna a șasea și a opta fiind în strâns raport cu mezenchimul arcurilor brahiale, păstrând inervația arcului respectiv: mușchii masticatori din nervul mandibular, ram din trigemen, nervul arcului I brahial; mușchii mimiciidin nervul facial, nervul arcului II; mușchii stilofaringian și constrictor superior faringian din nervul glosofaringian, nervul arcului III; cei ai palatului moale, faringelui și laringelui din ramuri vagale, nervul arcurilor IV și V.

Mușchii cefei și ai trunchiului, cu excepția celor proveniți din arcurile brahiale, derivă din miotoame. La embrionul de 8 mm miotoamele fuzionează la suprafață iar din cele cervicale și toracale pleacă o serie de prelungiri ventrale ce dau aspectul segmentar al peretelui trunchiului. Mușchii intercostali rămân segmentați și la suprafață iar masa musculară dorsală rămâne unică prin fuzionarea miotoamelor care clivează longitudinal. În luna a 3-a, diferențierea mușchilor dreپți abdominali și creșterea lor spre linia mediană duce la apariția liniei albe.

În a șaptea săptămână de dezvoltare, *musculatura membrelor* începe să se formeze sub forma unei condensări a mezenchimului din vecinătatea bazei primordiilor membrelor. Mezenchimul este derivat din celulele dorso-laterale ale somitelor, care migrează în primordiile membrelor pentru a forma structuri musculare. Similar celorlalte regiuni, distribuția musculaturii este controlată de țesutul conjunctiv. În acest caz țesutul conjunctiv este derivat din mezodermul somatic din care se formează și oasele membrelor.

Țesutul muscular, prin alungirea primordiilor membrelor, se împarte în doua componente, de flexie și de extensie. Chiar dacă inițial mușchii membrelor au structură segmentară, pe parcursul dezvoltării segmentele fuzionează și astfel mușchii formați conțin țesut muscular provenit din mai multe segmente.

Primordiile membrelor superioare sunt localizate de o parte și de alta a ultimelor cinci segmente cervicale și a primelor două segmente toracice. Primordiile membrelor inferioare sunt localizate de o parte și de alta a ultimelor patru segmente lombare și a primelor două segmente sacrate. După formarea primordiilor, ramurile ventrale primare ale nervilor spinali corespunzători pătrund în mezenchim. Inițial fiecare astfel de ramură prezintă o ramificație ventrală și o ramificație dorsală, însă în scurt timp ramificații le ventrale se unesc între ele iar cele dorsale se unesc de asemenea între ele, cu formarea unor nervi ventrali și respectiv dorsali de dimensiuni mari. Nervul radial, care inervează musculatura extensoare, de exemplu, se formează prin unirea ramificațiilor segmentale dorsale, în timp ce nervii ulnar și median, care inervează musculatura flexoare, se formează prin unirea ramificațiilor ventrale. După ce pătrund în primordiile membrelor, nervii vin în contact intim cu condensările mezodermice care se diferențiază, contactul reprezentând o condiție necesară pentru diferențierea funcțională completă a acestor structuri.

Nervii spinali joacă un rol important în diferențierea și inervația motorie a musculaturii membrelor, asigurând și inervația senzitivă a dermatoa-

melor. La adult disponerea ordonată a dermatoamelor poate fi identificată chiar dacă dispoziția lor inițială se modifică odată cu creșterea extremităților.

Formarea mușchiului cardiac

Mușchiul cardiac sau miocardul rezultă din mezodermul splanhnic care înconjoară tubul cardiac endotelial. Mioblaștii se unesc între ei prin intermediul unor structuri speciale care ulterior dau naștere, în ultima perioadă a vieții fetale, discurilor intercalare, caracteristice acestui tip de musculatură. Ca și în cazul musculaturii scheletice, miofibrilele prezintă același proces de dezvoltare, însă mioblaștii nu fuzionează. În stadiile avansate ale dezvoltării devin vizibile câteva fascicule de celule musculare speciale, denumite fibrele Purkinje, care prezintă miofibrile cu distribuție neregulată și alcătuiesc sistemul de conducere al inimii.

Dezvoltarea musculaturii netede

Musulatura netedă a aortei dorsale și arterelor mari este derivată din mezodermul plăcii laterale și din celulele crestei neurale iar musculatura netedă a arterelor coronare își are originea în celulele proepicardice și în celulele crestei neurale (segmentele proximale). Musculatura netedă a peretelui intestinal și anexelor intestinale provine din stratul splanhnic al mezodermului plăcii laterale care înconjoară aceste structuri. Mușchii sfincter pupilar și dilator pupilar, musculatura glandelor mamare și a glandelor sudoripare, derivă din ectoderm.

Factorul de răspuns serie (SRF) este un factor de transcripție responsabil pentru diferențierea celulelor musculare netede. Sinteza acestui factor este stimulată de factorii de creștere prin intermediul unor căi care presupun desfășurarea unor procese de fosforilare. Miocardina și factorii de transcripție asociați miocardinei (MRTF) au rol de coactivatori care amplifică activitatea SRF, inițiind activarea în cascadă a genelor responsabile pentru dezvoltarea musculaturii netede.

Malformațiile sistemului muscular sunt frecvente datorită opririi în dezvoltare a unuia din procesele generale ducând la lipsa unui mușchi sau a unui grup muscular cum ar putea fi: mușchiul palmar lung, pectoral mare sau pătrat femural. O problemă serioasă poate fi lipsa congenitală a mușchiului diafragm asociată cu atelectazie pulmonară sau absența mușchilor peretelui abdominal anterior însoțită de malformații severe gastrointestinale. Atrofiile musculare duc la o mobilitate articulară modificată, cu deformarea membrilor cum ar fi de exemplu lipsa sau atrofia gravă a mușchiului cvadriiceps femural, cu sau fără absența patelei, ce caracterizează genu recurvatum congenital. Distrofia unui grup muscular atrage predominanța grupului muscular antagonist al segmentului respectiv cum este în cazul piciorului strâmb equin unde predomină grupul peronier și tricepsul sural sau în cazul piciorului talus valgus cauzat de predominanța grupului de extensori și fibulari. Mai rare sunt distrofiile musculare de la nivelul brațului, antebrățului, mâna strâmbă de origine musculară sau distrofia mușchilor pelvitrohanterieni.

2. CAVITĂȚILE CORPULUI

Formarea cavității intraembrionare

La sfârșitul săptămânii a treia Mezodermul intraembrionar, la sfârșitul săptămânii a treia, de fiecare parte a liniei mediane se diferențiază într-o porțiune paraxială, o porțiune intermediară și o placă laterală. Când la nivelul mezodermului lateral apar spații intercelulare, plăcile laterale se împart în două straturi: mezodermul somatic și mezodermul splanhnic care se continuă cu mezodermul din peretele sacului vitelin. În spațiul delimitat de aceste straturi formează cavitatea intraembrionară (cavitatea corpului).

Inițial jumătățile dreaptă și stângă ale cavității intraembrionare sunt în legătură cu cavitatea extraembrionară, însă această cale de comunicare dispare atunci când corpul embrionului se pliază în direcție cefalo-caudală și laterală, rezultând o cavitate intraembrionară voluminoasă, care se întinde din regiunea toracică până în regiunea pelviană.

Formarea membranelor seroase

Celulele mezodermului somatic care tapetează cavitatea intraembrionară se transformă în celule mezoteliale și formează stratul parietal al membranelor seroase care acoperă pereții externi ai cavităților peritoneală, pleurală și pericardică. Celulele mezodermului splanhnic dau naștere stratului visceral al membranelor seroase, care acoperă organele abdominale, plămânii și inima. Straturile visceral și parietal se continuă unul cu altul la nivelul mezenterului dorsal, care menține tubul digestiv atașat de peretele cavității peritoneale. Mezenterul dorsal este reprezentat de o bandă groasă neîntreruptă de țesut mezodermic ce se întinde de la limita caudală a intestinului superior până la capătul terminal al intestinului inferior. Mezenterul ventral se întinde numai de la porțiunea caudală a intestinului superior până la segmentul superior al duodenului și se formează prin subțierea mezodermului derivat din septul transvers. Aceste mezentere reprezintă straturi peritoneale duble prin care vasele sanguine, nervii și vasele limfatice ajung la nivelul organelor.

Formarea diafragmului și cavității toracice

Septul transvers este o lamă de țesut mezodermic îngroșat situată în spațiul dintre cavitatea toracică și pediculul sacului vitelin dar nu separă complet cavitatea toracică de cavitatea abdominală, ci lasă deschideri largi - canalele pericardo-peritoneale - de fiecare parte a intestinului. Odată cu dezvoltarea primordiilor plămânilor acestea se extind în direcție caudo-laterală în interiorul canalelor pericardo-peritoneale. În urma creșterii rapide a plămânilor, dimensiunile canalelor pericardo-peritoneale devin prea mici și plămânii se extind dorsal, lateral și ventral în mezenchimul peretelui trunchiului. Extinderea ventrală și laterală se realizează posterior de plicele pleuro-pericardice care se prezintă sub forma unor mici creste care se proiectează în cavitatea toracică primitivă, nedivizată. Prin expansiunea plămânilor, mezodermul peretelui trunchiului se împarte în două componente: peretele definitiv al toracelui și membranele pleuro-pericardice, care reprezintă

extensia plicelor pleuro-pericardice ce conțin venele cardinale comune și nervii frenici. Coborârea cordului și modificările de poziție ale sinusului venos deplasează venele cardinale comune către linia mediană, iar membranele pleuro-pericardice se alungesc asemeni unui mezenter. În final acestea fuzionează între ele și cu hilurile pulmonare, iar cavitatea toracică este împărțită definitiv într-o cavitate pericardică și două cavități pleurale. Membranele pleuro-pericardice formează la adulți pericardul fibros.

Formarea diafragmului

Chiar dacă sunt separate cavitățile pleurale de cavitatea pericardică, acestea comunică liber cu cavitatea abdominală (peritoneală) penru că formarea diafragmului este încă incompletă. Pe parcursul dezvoltării, deschiderea dintre viitoarele cavități pleurale și cavitatea peritoneală este închisă de către plice semilunare - plicele pleuro-peritoneale. Acestea se proiectează în segmentul caudal al canalelor pericardo-peritoneale și se extind treptat către medial și către ventral, astfel încât în săptămâna a șaptea fuzionează cu mezenterul esofagului și cu septul transvers. Comunicarea dintre porțiunile pleurale și peritoneală ale cavității corpului este închisă de către membranele pleuro-peritoneale. Extinderea cavităților pleurale către mezenchimul peretelui trunchiului determină apariția unei formațiuni membranare periferice de formă semicirculară iar mioblastii din peretele trunchiului pătrund în interiorul membranelor și dau naștere componentei musculare a diafragmului.

Diafragmul se formează din următoarele structuri: septul transvers, care formează tendonul central al diafragmului; două membrane pleuro-peritoneale; componente musculare provenite de la pereții laterali și dorsal ai trunchiului; și mezenterul esofagului, în interiorul căruia se formează pilierii diafragmului. Se produc frecvent hernii diafragmatice congenitale caracterizate printr-un defect localizat la nivelul membranei pleuro-peritoneale de partea stângă.

Septul transvers este localizat inițial în partea opusă a somitelor cervicale, iar în interiorul său se dezvoltă componente nervoase ale segmentelor cervicale trei, patru și cinci ale măduvei spinării. Nervii, cunoscuți sub denumirea de nervi frenici, pătrund în sept prin plicele pleuro-pericardice. Astfel se explică de ce dezvoltarea ulterioară a plămânilor și coborârea consecutivă a septului deplasează nervii frenici care inervează diafragmul spre interiorul porțiunii fibroase a pericardului.

În a patra săptămână septul transvers este localizat în partea opusă a segmentelor cervicale iar în săptămâna a șasea diafragmul în dezvoltare ajunge la nivelul somitelor toracice. Repoziționarea diafragmului este cauzată de creșterea rapidă a părții dorsale a embrionului (coloana vertebrală) în comparație cu partea ventrală. La începutul lunii a treia unele dintre benzile dorsale ale diafragmului sunt situate la nivelul primei vertebre lombare.

Nervii frenici asigură inervația motorie și senzitivă a diafragmului. Deoarece porțiunea cea mai periferică a diafragmului este derivată din mezenchimul peretelui toracic, se consideră în general că această porțiune primește fibre senzoriale de la nervii intercostali (toracici) inferiori.

3. DEZVOLTAREA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Sistem cardiovascular (inima, vasele sanguine și celulele sanguine) se formează din stratul germinativ mezodermic.

În decursul evoluției sale ontogenetice, atât cordul cât și sistem vascular trec printr-o serie de transformări succesive. La nivelul cordului au loc modificări determinate de înlocuirea respirației branhiiale cu cea pulmonară, fiind necesar un cord în care curentul sanguin sistemic să fie separat de cel pulmonar. La nivelul sistemului vascular, modificările survenite sunt în strânsă legătură cu sursa alimentară a embrionului și fetusului. Astfel, există o rețea vasculară atunci când embrionul își procură hrana de la nivelul veziculei ombilicale, circulația vitelină sau omfalomezenterică și o altă rețea atunci când embrionul își asigură hrana din sângele matern prin intermediul placentei, circulația ombilicală sau uteroplacentară. Această ultimă rețea, după naștere, este și ea adaptată atunci când nou-născutul începe respirația pulmonară și își transformă singur alimentele ingerate din mediul extern.

Localizarea câmpului cardiogen

Sistemul vascular se formează în prima jumătate săptămânii a treia, atunci când necesitățile nutriționale ale embrionului nu mai pot fi acoperite numai prin difuziune. Inițial celulele primitive cardiace sunt localizate în epiblast, imediat lateral de linia primitivă apoi migrează prin linia primitivă. La început migrează celulele care vor forma segmentele craniale ale inimii (tractul eferent), iar celulele care vor forma porțiunile mai caudale migrează secvențial și dau naștere ventriculului drept, ventriculului stâng și respectiv sinusului venos. Celulele avansează spre extremitatea cefalică și se poziționează rostral de membrana bucofaringiană și de plicele neurale. La acest nivel sunt localizate în stratul splanhnic al mezodermului plăcii laterale. În stadiul presomitic avansat, celulele sunt stimulate de endodermul faringian subiacent și se transformă în mioblaști cardiaci. În mezodermul local apar și insule sanguine, din care vor rezulta celule sanguine și vase sanguine prin procesul de vasculogeneză. Pe parcurs, insulele sanguine se unesc și dau naștere unui tub în formă de potcoavă tapetat cu endoteliu și înconjurat de mioblaști. Această regiune este cunoscută sub denumirea de câmp cardiogen. Din porțiunea cavității intraembrionare situată deasupra acestuia se va forma ulterior cavitatea pericardică. De fiecare parte a corpului apar și alte insule sanguine, situate paralel cu linia mediană a corpului embrionar și în apropierea acestuia iar aceste vor forma o pereche de vase longitudinale - aortele dorsale.

Dezvoltarea inimii

La viețuitoarele la care cordul servește numai pentru împingerea sângelui în branhiile, el are forma unui tub unic alcătuit din 4 segmente: sinusul venos, segmentul caudal care primește sângele venos, atriul unic, ventriculul unic și ulbul cordului din care pornește aorta. Probabil că în momentul respirației pulmonare au existat două corduri, unul pentru circulația pulmonară și altul pentru cea sistemică, de aceea inițial există două tuburi cardiace. În

decursul evoluției filogenetice cele două tuburi fuzionează, dar în traiectul comun din cord cele două curențe sanguine rămân separate prin septarea cavităților (la amfibieni și reptile septarea cavităților este incompletă având un ventricul unic atât pentru circulația pulmonară cât și pentru cea sistemică).

Primordiile inimii

În timpul gastrulării, în ziua 18 -19, din celulele mezenchimale ale splanhnopleurei apare un conglomerat de celule pentru formarea inimii numit placa cardiogenă. Aceasta se află în regiunea precordală unde, prin formarea unor fante în cadrul mezodermului s-a format cavitatea pericardică. Celulele plăcii cardiogene formează două benzi din care se dezvoltă două tuburi endoteliale. Odată cu plierea laterală a embrionului, cavitățile pericardice din cele două părți se unesc și începe o fuziune a celor două tuburi endoteliale. Astfel, ia naștere un singur tub endocardic care va începe să pulseze.

Ca urmare a plierii în lungime a embrionului, cavitatea pericardică și tubul endocardic sunt împinse în direcție ventrală, înaintea intestinului anterior, fiind acoperite de veziculele cerebrale. Printr-o prelungire și apoi recurbare, tubul endocardic este inclus în cavitatea pericardică. Inițial, acesta este conectat la peretele posterior al cavității pericardice prin mezocardul dorsal. În timp, porțiunea mijlocie a acestui ligament de suspensie regresează, așa încât partea dreaptă și stângă ale cavității pericardice comunică printr-un orificiu îngust denumit sinusul transvers al pericardului. Nu se formează un mezocard ventral.

Din splanhnopleura care înconjoară tubul endocardic se naște un înveliș mieoepicardic gros, care cuprinde și un strat de țesut conjunctiv gelatinos. Din stratul extern se vor dezvolta celulele mezoteliale ale epicardului precum și mioblastele miocardului, iar din țesutul conjunctiv gelatinos derivă țesutul subendocardic. Primordiul cardiac are o întindere relativ mare, fapt care face să determine și forma exterioară a embrionului.

Formarea și așezarea tubului cardiac

Inițial există două tuburi cardiace dar în ziua 22 de dezvoltare acestea formează un tub cardiac unic, ușor arcuit, alcătuit dintr-un strat intern de celule endocardice și un strat de țesut miocardic. Între săptămâna 4 și săptămâna 7 de dezvoltare, cavitatea cardiacă se divide și inima dobândește structura tetracamerală tipică.

Partea centrală a câmpului cardiogen este situată inițial anterior de membrana bucofaringiană și de placa neurală. Prin închiderea tubului neural și formarea veziculelor cerebrale, dezvoltarea sistemului nervos central în direcție cefalică se realizează atât de rapid încât țesutul nervos acoperă aria cardiogenă și viitoarea cavitate pericardică. După dezvoltarea creierului și a plierea cefalică a embrionului, membrana bucofaringiană este trăcționată anterior, în timp ce inima și cavitatea pericardică sunt deplasate inițial în regiunea cervicală și în final în torace. Plierea cefalo-caudală a embrionului este însoțită și de plierea laterală iar regiunile caudale ale primordiilor pereche ale cordului se unesc, cu excepția zonelor situate cel mai caudal. Totodată are loc expansiunea tubului sub formă de potcoavă, cu formarea viitorului tract

eferent și a regiunilor ventriculare iar cordul devine un tub continuu alcătuit dintr-un înveliș endotelial la interior și un strat miocardic la exterior. Sângele venos pătrunde prin polul caudal, iar la polul cranial tubul începe să pompeze sângele prin primul arc aortic în aorta dorsală.

Tubul cardiac aflat în dezvoltare proemină din ce în ce mai mult în cavitatea pericardică și rămâne inițial atașat de suprafața dorsală a cavității pericardice prin intemediul unei lame de țesut mezodermic denumită mezocard dorsal. Mezocardul dorsal dispare prin apariția sinusului pericardic transvers, care realizează legătura între cele două părți ale cavității pericardice. În cavitatea pericardică cordul este susținut de către vasele sanguine de la nivelul polilor săi cranial și caudal.

Miocardului se dezvoltă iar celulele miocardice secretă un strat gros de matrice extracelulară, bogat în acid hialuronic, care separă miocardul de endoteliu. Din celulele mezoteliale de pe suprafața septului transvers rezultă proepicardul în apropierea sinusului venos și migrează pe suprafața cordului unde formează cea mai mare parte a epicardului. Restul epicardului este derivat din celule mezoteliale cu originea în regiunea tractului eferent. Peretele tubului cardiac este alcătuit, din interior spre exterior, din trei straturi: endocardul, miocardul, care formează peretele muscular și epicardul sau pericardul visceral, care acoperă exteriorul tubului cardiac și este responsabil pentru formarea arterelor coronare, inclusiv a componente endoteliale și musculare netede a pereților acestora.

Tubul endocardic

Tubul endocardic este în primă instanță un tub aproximativ rectiliniu a cărei circulație venoasă unidirecțională este fixată prin septul transvers, iar circulația arterială în direcție exterioară este fixată prin arcurile branhiale. Prin creșterea rapidă în lungime se vor forma anse, largiri și îngroșări de așa manieră încât vom putea deosebi următoarele segmente, pornind dinspre caudal spre cranial. Sinusul venos (în care se varsă venele sacului vitelin, venele ombilicale și venele cardinale), segmentul atrial, segmentul ventricular, bulbul cardiac și trunchiul arterial.

Partea ventriculară a ansei cardiace se compune dintr-un braț descendent și dintr-un alt braț ascendent. Locul de inflexiune între cele două corespunde viitorului vârf al inimii (apex). Ambele brațe circumscriu un spațiu unitar numit camera cardiacă primară. Prin răsucirea ansei cardiace partea atrială se va plasa posterior de trunchiul arterial, fiind ușor ascensionat, așa încât partea ventriculară rămâne plasată către anterior. Apare un șanț între partea atrială și partea ventriculară, care va defini mai târziu limita atrioventriculară în vecinătatea căruia se abuzează canalul atrioventricular.

Vărsarea sinusului venos este inițial plasat în mijlocul atrului comun astfel încât cele două coarne sinusale au aceeași mărime. Prin transformarea venelor sacului vitelin și a venelor ombilicale, precum și prin formarea de anastomoze între cele două vene cardinale anterioare, fluxul sanguin este deviat din ce în ce mai mult dinspre stânga spre dreapta. În consecință, cornul sinusal drept se mărește, vărsarea sa este deplasată în partea dreaptă a atrului și inclusă în peretele acestuia. Granița dintre sinus și atriu mai poate fi

identificată la inima adultului la exterior la locul de plasare al sulcus terminalis și pe interior la nivelul crestei terminale. Cornul sinusal stâng se transformă în sinusul coronar. Prin creșterea embrionului și dezvoltarea regiunii cervicale, primordiul cardiac este împins spre inferior în viitoarea cavitate toracală, proces denumit *descensus cordis*.

Formarea ansei cardiace

Procesul de alungire și arcuire a tubului cardiac continuă și în ziua 23 iar porțiunea cefalică a acestuia se deplasează ventro-caudal și către dreapta; iar porțiunea atrială (caudală) se deplasează în direcție dorso-cranială și către stânga. Arcuirea tubului cardiac, care este cauzată probabil de modificarea formei celulelor, conduce la apariția ansei cardiace iar în ziua 28 se încheie acest proces. Prin formarea ansei cardiace, la nivelul întregului tub cardiac devin vizibile expansiuni locale. Porțiunea atrială, localizată inițial în afara cavității pericardice, formează un atriu comun și este incorporată în cavitatea pericardică. Joncțiunea atrio-ventriculară rămâne îngustă și dă naștere canalului atrio-ventricular, care realizează legătura dintre atriu comun și ventriculul primitiv al cordului embrionar. Bulbul cardiac este îngust, cu excepția treimii proximale și formează componenta trabeculară a ventriculului drept. Din porțiunea mijlocie, conul cardiac, se vor forma tracturile eferente ale ambilor ventriculi. Porțiunea distală a bulbului, trunchiul arterial, va da naștere rădăcinilor și segmentelor proximale ale aortei și ale arterei pulmonare. Joncțiunea dintre ventricul și bulbul cardiac, careia la exteriorul cordului îi corespunde șanțul bulbo-ventricular, rămâne îngustă. Această joncțiune este denumită orificiu interventricular primar. Așadar, de-a lungul axei cranio-caudale tubul cardiac prezintă regiuni distincte: regiunea tronconică, ventriculul drept, ventriculul stâng și respectiv regiunea atrială. Organizarea acestor regiuni este reglată de gene homeotice ca și în cazul axei cranio-caudale a embrionului.

La încheierea procesului de formare a ansei cardiace, pe suprafața internă netedă a tubului cardiac încep să apară trabecule primitive în două arii foarte bine definite localizate proximal și distal de orificiul interventricular primar. Suprafața internă a bulbului rămâne pentru moment netedă. Ventriculul primitiv, prezintă trabecule și poartă denumirea de ventricul stâng primitiv. La fel și treimea proximală a bulbului cardiac, este trabeculată, purtând denumirea de ventricul drept primitiv.

Localizată inițial în partea dreaptă a cavității pericardice, regiunea tronconică a tubului cardiac, dobândește treptat o poziție medială, această modificare a poziției se datorându-se formării a două dilatații transversale ale atrului, care sunt proeminente de fiecare parte a bulbului cardiac.

Dezvoltarea sinusului venos

Sinusul venos, la jumătatea săptămânii a patra, primește sânge venos de la nivelul coarnelor sinusale drept și stâng, fiecare corn primind sângele adus de trei vene importante: vena vitelină sau omfalo-mezenterică, vena ombilicală și vena cardinală comună. Comunicarea dintre sinusul venos și atriu este largă la început apoi orificiul de intrare al sinusului se deplasează către

dreapta. Această deplasare este cauzată în principal de șuntul stânga-dreapta al sângelui, care se produce la nivelul sistemului venos în săptămânile patru și cinci de dezvoltare.

Prin obliterarea venei ombilicale drepte și a venei viteline stângi în săptămâna a cincea, importanța cornului sinusal stâng se reduce. În săptămâna a zecea când se produce obliterarea venei cardinale comune stângi, din cornul sinusal stâng persistă numai vena oblică a atriului stâng și sinusul coronar.

Drept consecință a șuntului stânga-dreapta al sângelui, volumul cornului sinusal drept și al venelor acestuia se mărește semnificativ. Cornul drept rămâne singura cale de comunicare dintre sinusul venos inițial și atriu și este încorporat în atriul drept formând porțiunea netedă a peretelui acestuia. Orificiu sino-atrial, reprezentat de orificiul de intrare al cornului drept, prezintă de fiecare parte câte o plică valvulară - valvele venoase dreaptă și stângă ce fuzionează în zona dorso-cranială, formând o punte cunoscută sub denumirea de septul fals (septum spurium). Aceste valve sunt inițial mari, însă atunci când cornul sinusal drept este încorporat în peretele atriului, valva venoasă stângă și septul fals fuzionează cu septul atrial aflat în dezvoltare. Porțiunea superioară a valvei venoase drepte dispare total iar porțiunea inferioară dă naștere valvei venei cave inferioare și valvei sinusului coronar. Creasta terminală reprezintă limita dintre porțiunea trabeculară a atriului drept și porțiunea netedă (sinusul venarum) care provine din cornul sinusal drept.

Formarea septurilor cardiace

Inițial, porțiunea atrială și porțiunea ventriculară a tubului endocardic sunt separate de așa zisa pernă atrioventriculară. În etapa ulterioară urmează o subîmpărțire în câte o jumătate dreaptă și altă jumătate stângă, prin septul atrial și septul ventricular, precum și în aortă și trunchiul pulmonar, printr-un sept aorticopulmonar (septicus pulmonale). Odată cu apariția septurilor inimii se dezvoltă și valvele cardiace care reglează direcția de circulație a sângelui.

Între ziua 27 și ziua 37 de dezvoltare se formează septurile principale ale cordului, atunci când lungimea embrionului crește de la 5 mm până la 16-17 mm. Septul cardiac se poate forma din două mase tisulare care cresc și se apropie între ele până când fuzionează, împărțind lumenul în două canale separate sau prin creșterea activă a unei mase tisulare unice care continuă să își mărească dimensiunile până când ajunge în partea opusă a lumenului, fiind dependentă de sinteza și depunerea de matrice extracelulară, precum și de proliferarea celulară. Denumite benzi endocardice, aceste mase tisulare se dezvoltă în regiunile atrio-ventriculară și cono-truncală (conul cardiac și trunchiul arterial). În aceste zone ele contribuie la formarea septurilor atrial și ventricular (porțiunea membranoasă), a canalelor și valvelor atrioventriculare, precum și a canalelor aortic și pulmonar.

O altă modalitate de formare a septului cardiac ce nu implică apariția unor benzi endocardice este atunci când o lamă tisulară subțire de la nivelul peretelui atrial sau ventricular ar rămâne nemodificată, în timp ce ariile tisulare de fiecare parte a acesteia ar crește rapid, atunci între cele două regiuni dezvoltate s-ar forma o creastă îngustă. Atunci când extinderea regiunilor laterale se realizează de fiecare parte a zonei îngustare, cei doi pereți se vor

apropia între ei și în final vor fuziona, formând un sept ce nu divide niciodată complet lumenul inițial, ci lasă o cale îngustă de comunicare între cele două regiuni laterale. Deschiderea este închisă ulterior prin interpunerea de țesut provenit din zonele învecinate în care există proliferare celulară. Acest tip de sept se realizează separarea parțială a atriilor și a ventriculilor.

Formarea septului la nivelul cavității atriale comune

De la nivelul plafonului cavității atriale comune, la sfârșitul săptămânii a patra, începe să se dezvolte spre lumen o creastă de formă semilunară ce reprezintă prima porțiune a septului primar. Cele două arcuri ale acestui sept se extind spre primordiile endocardice de la nivelul canalului atrioventricular. Deschiderea delimitată de marginea inferioară a septului primar și perinuțele endocardice este denumită ostium primum. De-a lungul marginii septului primar, se extind prelungiri ale perinuțelor endocardice superioară și inferioară astfel încât realizează închiderea ostium primum. Înainte de închiderea completă, în partea superioară a septului primar apar mai multe perforații cauzate de apoptoza celulelor din regiunea respectivă. Prin coalescența acestor perforații se formează ostium secundum, prin care sângele curge liber din atriul drept primitiv în atriul stâng primitiv.

Septul secundar este o proeminență de formă semilunară ce apare atunci când lumenul atriului drept se lărgiște ca urmare a încorporării cornului sinusal. Acesta nu separă niciodată complet cele două cavități atriale. Arcada anterioară coboară către septul canalului atrioventricular. Când valva venoasă stângă și septum spurium fuzionează cu partea dreaptă a septului secundar, marginea concavă liberă a septului secundar începe să acopere ostium secundum. Gaura ovală este porțiunea neacoperită de septul secundar. Atunci când porțiunea superioară a septului primar dispăre treptat, porțiunea restantă formează valva orificiului oval. Comunicarea dintre cele două cavități atriale este reprezentată de o fantă oblică și alungită prin care sângele curge din atriul drept către atriul stâng.

După naștere se stabilește circulația pulmonară iar presiunea din atriul stâng crește, valva orificiului oval este împinsă către septul secundar, obliterând orificiul oval și separând astfel cavitățile atriale. În unele cazurile de permeabilitatea la cateter a orificiului oval când nu se permite șuntul intracardiac al sângelui, fuzionarea septului primar și a septului secundar este incompletă, astfel încât între cele două atri rămâne o fantă oblică îngustă. În diferențierea atriilor, atriul drept primitiv se mărește prin încorporarea cornului sinusal drept și se produce totodată și creșterea dimensiunilor atriului stâng primitiv. Inițial, de la nivelul peretelui posterior al atriului stâng, imediat în stânga septului primar, se dezvoltă o singură venă pulmonară embrionară ce vine în contact cu venele primordiilor plămânilor. Treptat, vena pulmonară și ramificațiile sale sunt încorporate în atriul stâng formând porțiunea netedă a peretelui atrial la adult. Inițial în atriul stâng pătrunde o singură venă, apoi în final se deschid în atriul patru vene pulmonare datorită încorporării diferitelor ramuri venoase în peretele atrial aflat în dezvoltare.

La cordul complet dezvoltat, auriculul (apendicele) atrial stâng trabecular este un vestigiu al atriului stâng embrionar, iar porțiunea netedă a

peretelui atrial stâng ia naștere din venele pulmonare. De partea dreaptă, atrium drept embrionar formează auriculul atrial drept trabecular care conține mușchii pectinați (fibre musculare miocardice cu aspect în dinți de pieptene), iar sinusul venos (al cărui perete este neted) ia naștere din cornul drept al sinusului venos.

Formarea septului canalului atrioventricular

La nivelul canalului atrioventricular se află patru perinuțe endocardice. Prin fuziunea perinuței superioară cu cea inferioară se împarte canalul în două canale atrioventriculare, stâng și drept. Țesutul perinuțelor devine fibros și formează valva mitrală (bicuspidă) de partea stângă și valva tricuspida de partea dreaptă. Persistența canalului atrioventricular comun și diviziunea anormală a canalului reprezintă malformații cardiace frecvent întâlnite.

La nivelul marginilor superioară și inferioară ale canalului atrioventricular, la sfârșitul săptămânii a patra, apar două proeminențe mezenchimale care reprezintă perinuțele endocardice atrioventriculare. Inițial, canalul atrioventricular comunică numai cu ventriculul stâng primitiv și este separat de bulbul cardiac prin marginea bulbo(cono) ventriculară iar la sfârșitul săptămânii a cincea extremitatea posterioară a acestei structuri se termină aproape la jumătatea bazei perinuței endocardice superioare și este mult mai puțin proeminentă decât înainte. Deoarece canalul atrioventricular se lărgeste către dreapta, sângele care circulă prin orificiul atrioventricular are acces direct atât la ventriculul stâng primitiv cât și la ventriculul drept primitiv.

La nivelul marginilor dreaptă și stângă ale canalului, pe lângă perinuțele endocardice superioară și inferioară, apar două perinuțe atrioventriculare laterale. Perinuțele superioară și inferioară se proiectează în interiorul lumenului fuzionând, rezultând la sfârșitul săptămânii a cincea separarea completă a canalului în orificiile atrioventriculare drept și stâng.

Valvele atrioventriculare

După procesul de fuzionare a perinuțelor endocardice atrioventriculare (ce formează septul intermediar), fiecare orificiu atrioventricular este înconjurat de proliferări locale de țesut mezenchimal. Resorbția și subțierea țesutului de pe suprafața ventriculară a acestor structuri (produsă de fluxul sanguin) duce la formarea valvelor atrioventriculare, care rămân atașate de peretele ventricular prin intermediul unor cordaje musculare. Țesutul muscular de la nivelul cordajelor este înlocuit cu țesut conjunctiv dens. Valvele sunt alcătuite acum din țesut conjunctiv acoperit de endocard și sunt conectate cu trabecule groase ale peretelui ventricular, adică cu mușchii papilari, prin intermediul cordajelor tendinoase. Asemănător, în canalul atrioventricular stâng se formează două foițe valvulare care alcătuiesc valva bicuspidă (mitrală), iar în canalul atrioventricular drept se formează trei foițe valvulare care alcătuiesc valva tricuspida.

Septarea trunchiului arterial și a conului cardiac

Septul cardiac se formează parțial prin dezvoltarea perinuțelor endocardice din canalul atrioventricular (perinuțe atrioventriculare) și a proeminențelor din regiunea cono-truncală (proeminențe cono-truncale).

În săptămâna a cincea la nivelul trunchiului arterial apare o pereche de creste, proeminențele endoteliale ale trunchiului arterial, situate diametral opus una de alta și localizate în partea superioară a peretelui drept (proeminența superioară - dreaptă) și în partea inferioară a peretelui stâng (proeminența inferioară - stângă). Creșterea primordiului superior-drept al trunchiului arterial se realizează în direcție distală și spre stânga, iar cea a proeminenței inferioare stângi în direcție distală și spre dreapta. În timp ce se dezvoltă către sacul aortic, proeminențele se răsucesc una în jurul celeilalte, stabilind astfel traiectul spiralat al viitorului sept. După fuzionarea completă a marginilor se formează septul aorto-pulmonar, care împarte trunchiul arterial într-un canal aortic și un canal pulmonar.

Apariția primordiilor trunchiului arterial, de-a lungul peretelui dorsal drept și peretelui ventral stâng al conului cardiac duc la formarea a două proeminențe similare. Proeminențele conului cardiac cresc una către cealaltă și în direcție distală și se unesc cu septul trunchiului arterial. Când cele două proeminente ale conului cardiac au fuzionat, septul format împarte conul într-o porțiune antero-laterală (tractul eferent al ventriculului drept) și o porțiune postero-mediată (tractul eferent al ventriculului stâng).

Proeminențele endocardice ale conului cardiac și trunchiului arterial se formează din celulele crestei neurale, care migrează la nivelul lor pornind de la marginile plicelor neurale din zona rombencefalului. Pot apărea nomalii de migrare, proliferare sau diferențiere a acestor celule ce produc la malformații congenitale care afectează această regiune, cum ar fi tetralogia Fallot, stenoza pulmonară, trunchiul arterial comun și transpoziția vaselor mari. Există numeroase cazuri în care malformațiile cardiace și cele faciale sunt prezente simultan la indivizii afectați din cauză că celulele crestei neurale contribuie și la dezvoltarea cranio-facială.

Septarea ventriculilor

Septul interventricular este reprezentat de o porțiune musculară groasă și de o porțiune membranoasă subțire formată din: *perinuța endocardică atrioventriculară inferioară, proeminenta (creasta) endocardică dreaptă a conului cardiac și proeminența (creasta) endocardică stângă a conului cardiac*. Când cele trei componente nu fuzionează apare persistența unui orificiu interventricular comun, această malformație fiind asociată frecvent cu alte defecte compensatorii.

Volumul ventriculilor primitivi începe să crească la sfârșitul săptămânii a patra prin creșterea continuă a miocardului la exterior și prin formarea continuă de diverticule și trabecule la interior.

Septul interventricular muscular rezultă prin apropierea și fuzionarea pereților mediali ai ventriculilor dar uneori fuzionarea celor doi pereți nu este completă, astfel încât în regiunea apicală rămâne o fantă mai mult sau mai puțin profundă. Spațiul dintre marginea liberă a septului ventricular muscular

și perinuțele endocardice fuzionate permite comunicarea între cei doi ventriculi.

Orificiul interventricular, localizat deasupra porțiunii musculare a septului interventricular, se micșorează atunci când se formează septul conului cardiac. De-a lungul părții superioare a septului interventricular muscular are loc creșterea țesutului corespunzător perinuței endocardice inferioare, ceea ce conduce la închiderea completă a orificiului interventricular. Acest țesut fuzionează cu regiunile învecinate ale septului conului cardiac. Prin închiderea completă a orificiului interventricular se formează componenta membranoasă a septului interventricular.

Valvele semilunare

Primordiile valvelor semilunare devin vizibile sub forma unor tuberculi de mici dimensiuni atunci când septarea trunchiului arterial este aproape completă, la nivelul proeminențelor endocardice principale ale trunchiului. Există câte o pereche de astfel de proeminențe pentru canalul aortic, dar și pentru canalul pulmonar. La nivelul ambelor canale de partea opusă proeminențelor endocardice ale trunchiului arterial apare al treilea tubercul. Prin resorbția treptată a țesutului de la suprafața tuberculelor se formează valvele semilunare la formarea cărora contribuie și celulele ale crestei neurale.

Formarea sistemului de conducere al inimii

Funcția de pacemaker a inimii este asigurată inițial de țesutul situat în porțiunea caudală a jumătății stângi a tubului cardiac apoi este preluată de sinusul venos, iar pe măsură ce sinusul este încorporat în atriu drept, țesutul cu rol de pacemaker ajunge în apropierea deschiderii venei cave superioare. Se formează astfel nodul sinoatrial.

Nodul atrioventricular și fasciculul His sunt derivate din două surse: celulele din peretele stâng al sinusului venos și celulele de la nivelul canalului atrioventricular. După ce sinusul venos este încorporat în atriu drept, aceste celule ajung în poziția finală, la baza septului interatrial.

Anomalii în dezvoltarea cordului

La gemeni poate fi întâlnită *acardia* sau absența cordului la unul dintre aceștia.

În cazul anomaliilor de poziție se poate întâlni *dextrocardia* datorită formării ansei bulboventriculare spre stânga, cordul având apexul spre dreapta. Această anomalie este însoțită de inversiunea parțială sau totală a viscerelor toracice și abdominale denumită *situs inversus*. *Ectopia cardiacă* apare datorită coborârii incomplete sau a exagerării ei sau ca urmare a unui defect al sternului sau pericardului, prin lipsa de fuzionare în săptămâna patru a plicilor laterale în regiunea toracică. Cordul poate fi total sau parțial vizibil la suprafața toracelui.

Anomaliile interne provin prin defecte de septare sau rezultând un număr variabil de cavități. Pot apărea: *malformații ale perinuțelor endocardice* de la nivelul orificiului atrioventricular și a septului prim care nu fuzionează

cu septul intermediar; *atriu comun* rezultat din lipsa septului interatrial; lipsa septului interventricular cu apariția *cordului trilocular biatrial*; *transpoziția completă a vaselor mari* asociată cu defecte septale care permit schimburi între circulația sistemică și cea pulmonară.

Pot exista mai multe anomalii pe același cord, cea mai frecventă fiind *tetralogia Fallot* cu stenoza arterei pulmonare, persistența orificiului interventricular, hipertrofia ventriculului drept și stenoza infundibulară (obstrucția fluxului sangvin din ventriculul drept) cu aortă dextropoziționată.

Dezvoltarea sistemului vascular

Vasele sanguine se dezvoltă prin două mecanisme: vasculogeneză, în urma căreia vasele se formează prin unirea angioblaștilor; și angiogeneză, în urma căreia vasele se formează prin înmugurirea unor vase preexistente. Vasele mari, inclusiv aorta dorsală și venele cardinale, se formează prin vasculogeneză. Restul sistemului vascular se formează ulterior prin angiogeneză. Structura întregului sistem vascular este realizată sub influența factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF) și a altor factori de creștere.

Sistemul arterial

Arcurile aortice

În săptămânile patru și cinci de dezvoltare se formează arcurile faringiene, fiecare arc se asociindu-se cu un nerv cranian și o arteră. Arcurile aortice se formează din sacul aortic, adică din porțiunea cea mai distală a trunchiului arterial. Arcurile aortice se află în mezenchimul arcurilor faringiene și se termină la nivelul aortelor dorsale dreaptă și stângă. În regiunea arcurilor, aortele dorsale rămân separate, însă caudal de această regiune ele fuzionează și formează un vas unic. Arcurile faringiene și vasele acestora se formează în succesiune cranio-caudală, astfel încât nu sunt toate prezente simultan. Din sacul arterial se dezvoltă câte o ramură pentru fiecare arc nou format, iar în final iau naștere cinci perechi de artere (a cincea pereche nu se formează niciodată sau se formează incomplet și apoi involuează). Cele cinci arcuri arteriale sunt numerotate I, II, III, IV și VI dar pe

parcursul dezvoltării poziția arterelor se modifică, iar unele dintre aceste vase sanguine dispar complet.

Împărțirea trunchiului arterial de către septul aorto-pulmonar duce la ramificarea canalului eferent al inimii în aorta ventrală și trunchiul pulmonar. Sacul aortic formează apoi cornul drept și cornul stâng, care ulterior dau naștere arterei brahio-cefalice și segmentului proximal al crosei aortice.

Primul arc aortic a dispărea aproape integral, persistând doar o mică porțiune din acesta ce dă naștere arterei maxilare, în ziua 27 iar la scurt timp dispărea și al doilea arc aortic, din segmentele restante ale acestuia formându-se arterele hioidiană și a scârțiței. Al treilea arc aortic este voluminos iar arcurile patru și șase sunt în curs de formare. Chiar dacă arcul al șaselea nu este complet, artera pulmonară primitivă este deja prezentă și reprezintă o ramură arterială majoră.

În ziua 29 primele două arcuri dispar dar arcurile trei, patru și șase rămân voluminoase. Regiunea cono-truncală este împărțită, astfel încât perechea șase de arcuri se continuă cu trunchiul pulmonar.

Simetria inițială a sistemului arcurilor aortice pe parcurs dispare, formându-se structura definitivă.

Din al treilea arc aortic derivă artera carotidă comună și porțiunea inițială a arterei carotide interne. Restul arterei carotide interne este format de porțiunea cranială a aortei dorsale. Artera carotidă externă se formează prin înmugurire din cel de-al treilea arc aortic.

Al patrulea arc aortic persistă de ambele părți dar în final dă naștere unor structuri diferite. În partea stângă formează segmentul crosei aortice situat între emergența arterei carotide comune stângi și artera subclavie stângă. În partea dreaptă formează segmentul cel mai proximal al arterei subclavii drepte iar porțiunea distală a acestei artere se formează dintr-un segment al aortei dorsale drepte și din cea de-a șaptea arteră intersegmentară.

Al cincilea arc aortic uneori nu se formează deloc, alteori se formează incomplet și apoi regresează.

Al șaselea arc aortic sau arcul pulmonar, dă naștere unei ramuri importante care se extinde către primordiul pulmonar aflat în dezvoltare. De partea dreaptă, porțiunea proximală devine segmentul proximal al arterei pulmonare drepte iar porțiunea distală a acestui arc pierde contactul cu aorta dorsală și dispare. De partea stângă, porțiunea distală persistă în timpul vieții intrauterine sub forma ductului arterial.

Segmentul aortei dorsale situat între arcurile trei și patru, numit duct carotidian, este obliterat iar porțiunea aortei dorsale drepte situată între originea celei de-a șaptea artere intersegmentare și joncțiunea cu aorta dorsală stângă dispare. Dezvoltarea prozencefalului, plierea cefalică și elongarea gâtului deplasează cordul în cavitatea toracică iar arterele carotide și brahiocefalice se alungesc considerabil. Ca urmare a acestei deplasări în sens caudal, punctul de origine al arterei subclavii stângi, care este fixată în porțiunea distală la nivelul primordiului membrului superior stâng, se deplasează de la nivelul celei de-a șaptea artere intersegmentare aortice în direcție cranială, astfel încât ajunge în apropierea locului de origine a arterei carotide comune stângi. Datorită deplasării caudale a cordului și a dispariției diferitelor porțiuni ale arcuri lor aortice, apar diferențe între traiectele celor doi nervi laringei recurenți care sunt ramificații ale nervului vag și inervează perechea șase de arcuri faringiene. Când inima coboară în cavitatea toracică, nervii laringei înconjoară fiecare al șaselea arc aortic corespunzător și ascensionează din nou la nivelul laringelui, explicând traiectul lor recurent. De partea dreaptă, atunci când segmentele distale ale arcuri lor aortice cinci și șase dispar, nervul laringeu recurent are traiect ascendent și se răsucește în jurul arterei subclavii drepte. De partea stângă nervul laringeu recurent nu are traiect ascendent deoarece porțiunea distală a celui de-al șaselea arc aortic persistă sub forma ductului arterial, care ulterior va da naștere ligamentului arterial.

Arterele viteline și ombilicale

Inițial, arterele viteline sunt vase pereche ce irigă sacul vitelin dar fuzionează treptat și formează arterele mezenterului dorsal al intestinului. Arterele viteline, la adult, sunt reprezentare de arterele celiacă, mezenterică superioară și mezenterică inferioară și irigă structurile derivate din proenteron, mezenteron și respectiv metenteron.

Arterele ombilicale, inițial sunt ramuri ventrale pereche ale aortei dorsale, cu originea la nivelul arterelor iliace comune, au traiect către placenta împreună cu alantoida dar în săptămâna a patra fiecare dintre aceste artere dobândește o conexiune secundară cu ramificația dorsală a aortei, artera iliacă comună, iar zona inițială de origine dispare. Segmentele proximale ale arterelor ombilicale, după naștere, persistă sub forma arterelor iliace interne și vezicale superioare, iar segmentele distale se obliterează și formează ligamentele ombilicale mediale.

Arterele coronare

Arterele coronare se formează din angioblaști formați în altă regiune și distribuiți pe suprafața inimii prin migrarea celulelor proepicardice sau din epicardul propriu-zis. Sub influența miocardului subiacent, unele celule epicardice se transformă din celule epiteliale în celule mezenchimale iar celulele mezenchimale nou-formate contribuie la formarea celulelor endoteliale și a celulelor musculare netede ale arterelor coronare. La formarea celulelor musculare netede contribuie și celulele crestei neurale din segmentele proximale ale acestor artere. Conexiunea dintre arterele coronare și aortă se formează prin progresia spre lumenul aortei a celulelor endoteliale din arterele coronare iar arterele coronare "invadează" aorta.

Sistemul venos

Sistemul venos este concentrat în trei sisteme: *sistemul vitelin*, care dă naștere sistemului venos portal; *sistemul venelor cardinale*, care formează sistemul venelor cave și *sistemul ombilical*, care după naștere dispare. La nivelul sistemului venelor cave pot apărea numeroase malformații, precum situarea venei cave superioare de partea stângă sau dedublarea venelor cave inferioară și superioară.

În săptămâna a cincea există trei perechi de vene principale: *vene viteline*, sau venele omfalo-mezenterice, care transportă sângele de la sacul vitelin la sinusul venos; *vene ombilicale*, care au originea la nivelul vilozităților corionice și transportă sângele oxigenat la embrion; și *vene cardinale*, care transportă sângele de la corpul embrionar propriu-zis.

Venele viteline

Venele viteline, înainte de intrarea în sinusul venos, formează un plex venos în jurul duodenului și străbat septul transvers. Primordiile hepatice de la nivelul septului, intrerup traiectul venelor rezultând o rețea venoasă extensivă - sinusoidale hepatice.

Prin reducerea dimensiunilor cornului sinusal stâng, sângele din jumătatea stângă a ficatului este redirecționat către dreapta, cu creșterea

consecutivă a calibrului venei viteline drepte (canalul hepato-cardiac drept). Acest canal formează porțiunea hepato-cardiacă a venei cave inferioare iar segmentul proximal al venei viteline stângi dispăre. Rețeaua anastomotică din jurul duodenului dă naștere venei porte. Din vena vitelină dreaptă se formează vena mezenterică superioară, care drenează sângele de la nivelul ansei intestinale primitive iar porțiunea distală a venei viteline stângi dispăre.

Venele ombilicale

Venele ombilicale sunt poziționate inițial de o parte și de alta a ficatului, dar câteva dintre ele vin în contact cu sinusoidale hepatice. Segmentele proximale ale ambelor vene ombilicale și restul venei ombilicale drepte dispar ulterior, astfel încât vena ombilicală stângă rămâne singura venă care transportă sângele de la placentă la ficat. Creșterea circulației placentare, între vena ombilicală stângă și canalul hepato-cardiac drept duce la formarea ductul venos care șuntează plexul sinusoidal hepatic. Vena ombilicală stângă și ductul venos sunt obliterate după naștere, cu formarea ligamentului rotund al ficatului și respectiv a ligamentului venos.

Venele cardinale

Venele cardinale sunt reprezentate de venele cardinale anterioare (care aduc sângele din porțiunea cefalică a embrionului) și venele cardinale posterioare (care transportă sângele din restul corpului embrionului) care transportă inițial cea mai mare parte a sângelui venos de la nivelul corpului embrionar. Înainte de a pătrunde în cornul sinusului venos, venele anterioare și posterioare se unesc și formează o pereche de vene scurte denumite venele cardinale comune. În săptămâna a patra venele cardinale alcătuiesc un sistem simetrie iar între săptămâna a cincea și săptămâna a șaptea se formează *venele subcardinale*, care transportă în principal sângele de la nivelul rinichilor; *venele sacrocardinale*, care transportă sângele de la membrele inferioare; și *venele supracardinale*, care primesc sângele de la nivelul peretelui trunchiului prin intermediul venelor intercostale, astfel încât preiau funcțiile venelor cardinale posterioare.

Apariția unor anastomoze între jumătățile stângă și dreaptă ale sistemului venos este specifică formării sistemului venelor cave astfel încât sângele din jumătatea stângă este transportat către jumătatea dreaptă a corpului.

Anastomoza dintre venele cardinale anterioare dă naștere venei brahiocefalice stângi. Cea mai mare parte a sângelui din jumătatea stângă a capului și de la nivelul membrului superior stâng este transportată în partea dreaptă a corpului. Porțiunea terminală a venei cardinale posterioare stângi, care pătrunde în vena brahiocefalică stângă, persistă sub forma unei vene de calibru redus, vena intercostală superioară stângă. Acest vas drenează sângele din spațiile intercostale 2 și 3. Vena cavă superioară derivă din vena cardinală comună dreaptă și din segmentul proximal al venei cardinale anterioare drepte.

Prin anastomoza venelor subcardinale se formează vena renală stângă. După realizarea acestei căi de comunicare, vena subcardinală stângă dispăre, iar din ea persistă numai segmentul distal, care formează vena gonadală stângă.

Vena subcardinală dreaptă rămâne calea principală de transport a sângelui și se transformă în segmentul renal al venei cave inferioare.

Anastomoza venelor sacrocardinale dă naștere venei iliace comune stângi. Vena sacrocardinală dreaptă formează segmentul sacrocardinal al venei cave inferioare. Atunci când segmentul renal al venei cave inferioare vine în contact cu segmentul hepatic, care se formează din vena vitelină dreaptă, vena cavă inferioară - alcătuită din segmentele hepatic, renal și sacrocardinal - este complet formată.

După obliterarea segmentului principal al venelor cardinale posterioare, venele supracardinale dobândesc un rol mai important în drenajul sângelui de la nivelul peretelui trunchiului. Venele intercostale de la 4 la 11 drenează sângele în vena supracardinală dreaptă, care împreună cu un segment al venei cardinale posterioare formează vena azigos. De partea stângă, venele intercostale de la 4 la 7 drenează în vena supracardinală stângă, iar vena supracardinală stângă, denumită acum vena hemiazigos, drenează sângele în vena azigos.

Circulația înainte și după naștere

Pentru că nevoia de nutriție a embrionului crește rapid nu mai poate fi asigurată prin difuziune și se ajunge la necesitatea dezvoltării unui sistem de transport. Acesta se compune din inimă, vase și mediul de transport numit sânge.

Formarea sângelui

Formarea celulelor sanguine se întinde pe trei perioade, după cum urmează:

1. Perioada embrionară sau megaloblastică
2. Perioada fetală sau hepatolienală
3. Perioada medulară

Perioada megaloblastică începe între ziua a 13 și a 15 cu formarea de celule sanguine în mezenchimul extraembrionar al sacului vitelin și, la scurt timp, și în mezenchimul tijeii ombilicale și în mezenchimul corionic. Celulele sanguine iau naștere în arii insulare din celulele mezenchimale, din care cele situate la interiorul ariilor insulare devin hemocitoblaști, iar cele situate la exteriorul ariilor insulare devin celule ale pereților vasculari, adică angioblaste. Din hemocitoblaste iau naștere celule sanguine nucleate numite proeritroblaste, dar nu se formează încă leucocite. Independent de acest proces, în etape ulterioare apar arii insulare hematogene, respectiv focare de formare sanguină și vasculară în tot embrionul.

Perioada hepatolienală începe la sfârșitul lunii a doua la nivelul celulelor mezenchimale din primordiul hepatic, și va continua până în luna a opta. Se formează deja forme primare ale eritrocitelor (reticulocite), precum și precursori ale granulocitelor. Din luna a patra contribuie și splina la producerea celulelor sanguine roșii și albe. Odată cu nașterea activitățile perioadei hepatolienale se opresc. În condiții excepționale, de exemplu, în cazul pierderilor cronice de sânge (hemoragii), aceste focare hematoformatoare pot fi reactivate.

Perioada medulară începe în luna a cincea și continuă după naștere. Până la naștere aceasta se produce în toată măduva osoasă. Prin transformarea în măduvă osoasă galbenă formarea celulelor de sânge se limitează la nivelul măduvei osoase roșii din cadrul epifizelor, precum și în oasele plate și scurte.

Diferențierea celulelor sanguine

Celula de origine pentru formarea tuturor celulelor sanguine este hemocitoblastul cu caracter bazofil, care se formează din celula mezenchimală. Prin diviziune celulară diferențială una dintre celulele fiică rămâne nediferențiată, iar cealaltă se dezvoltă ca celulă precursoră (celulă progenitoare). Aceasta din urmă este determinată genic fiind originea pentru dezvoltarea de eritrocite, granulocite, monocite și trombocite în cursul perioadei medulare. Eritrocitele se formează din hemocitoblaști, trecând prin faza de proeritroblast puternic bazofil și eritroblaști. Eritroblaștii înconjoară celulele reticulare care îi vor furniza fierul pentru formarea de hemoglobină. Prin sinteza de hemoglobină eritroblastul se transformă în normoblast acidofil. Acesta va suferi diviziuni mitotice așa încât permanent să existe un număr mare de eritrocite în faze precursoră. Prin contracții ale citoplasmei nucleul celular picnotic va fi expulzat, rezultând așa zisele reticulocite. Maturarea la stadiul de eritrocit decurge apoi în circa trei zile.

Granulocitele iau naștere din hemocitoblaști, trecând prin fazele de mieloblaști bazofili, promielocite și mielocite. Mielocitul este bazofil și se îmbogățește cu granulații azur. Prin apariția de granulații specifice neutrofile, euzonofile sau bazofile, citoplasma își pierde caracterul bazofil. Nucleul celular rotund devine alungit, luând naștere metamielocitul. Urmează un stadiu în care granulocitul are un nucleu reniform. Prin subîmpărțirea nucleului și condensării ale cromatinei ia naștere în cele din urmă granulocitul segmentat.

Monocitele se formează din promielocite care se transformă mai întâi în monoblaști.

Limfocitele derivă de asemenea din celulele de origine din măduva osoasă. O parte din limfocite migrează în timus, o altă parte în organele limfatice, la nivelul timusului se dezvoltă limfocitele T cu imunitate specifică celulară, iar în celelalte organe limfatice se formează limfocitele B ca purtători ai imunității umorale. Formatarea imunitară a limfocitelor B se petrece cel mai probabil în măduva osoasă, precursorii limfocitelor fiind limfoblastele cu 15 micrometri diametru.

Trombocitele iau naștere prin împărțiri ale citoplasmei din celulele măduvei osoase numite megacariocite. Acestea provin din megacarioblaste care au nuclei polilobați polipoizi. La suprafață se formează adâncituri care pătrund până spre citoplasmă, divizând-o pe aceasta în fragmente care devin la rândul-le trombocite. Dezvoltarea vaselor și inimii se petrec în strânsă corelație funcțională și temporală. Prin incurbarea în lungime a discului embrionar se formează în cea de a treia săptămână prin confluența ariilor insulare sanguine din mezenchimul extraembrionar primele primordii vasculare. Acestea apar în primă instanță în trei locuri: în peretele dorsal al sacului vitelin, în mezenchimul tije și în mezenchimul corionic.

Circulația fetală

Primordiile vasculare sunt formate de către angioblaste, care formează mici canalicule endoteliale. Dependent de funcția vasului vor avea loc diferențieri ale straturilor din peretele vascular. Prin apariția pulsului cardiac se formează în primul rând sistemul circulator din sacul vitelin. Acesta va conecta vasele viteline formate în mezenchimul extraembrionar al sacului vitelin (vasa vitellina) cu vasele corpului. După epuizarea rezervelor nutritive din sacul vitelin vasele viteline se obliterează. O parte din vena sacului vitelin va fi cuprinsă de primordiul hepatic și din arterele sacului vitelin iau naștere trunchiul celiac, artera mezenterică superioară și artera mezenterică inferioară.

Sistemul circulator placentar va înlocui sistemul circulator al sacului vitelin. Vasele alantoidiene care iau naștere în preajma membranei alantoide din mezenchimul tijei se vor conecta pe de o parte cu vilii colionici și pe de altă parte aortele dorsale ale embrionului. Ele reprezintă vasele ombilicale de mai târziu. Din cele două vene ombilicale cea din dreapta se va oblitera, rămânând funcțională doar vena ombilicală stângă. Aceasta va conduce sângele din placenta parțial către ficat și parțial prin ocolirea sistemului circulator hepatic prin ductul venos al lui Arantius în vena cavă inferioară.

Sistemul circulator intraembrionar începe cu dezvoltarea primordiilor primelor vase și a tubului endocardic, cu puțin timp înaintea formării primelor somite. Sub influența primelor pulsații, dispozitivele difuze de vase se unesc în vase mai mari. Pe ambele părți iau naștere aortele dorsale care conectează vasele extra și intraembrionare.

Din tubul endocardic sângele este transmis prin aorta ventrală ascendentă prin arterele arcurilor branhiale în aortele dorsale. După trecerea sângelui prin teritoriul capilar reîntoarcerea sângelui la inimă are loc prin venele precardiale din porțiunea anterioară a primordiilor embrionare și prin venele postcardiale din segmentul posterior al embrionului. Venele cardinale anterioare și posterioare se varsă în sinusul venos al inimii care mai preia și venele ombilicale și venele sacului vitelin.

În cadrul formării sistemului circulator la embrion trebuie să diferențiem angiogeneza de vasculogeneza. Prin angiogeneză se înțelege formarea de vase prin înmugurire așa cum se observă în vasele sistemului nervos central. Ca vasculogeneză desemnăm formarea de vase insituu cu recrutarea de celule mezenchimale locale. Acest proces este vizibil mai ales la nivelul șplanhnopleurei.

Înainte de naștere, sângele de la nivelul placentei, saturat în proporție de 80% cu oxigen, revine în circulația fetală pe calea venei ombilicale. Cea mai mare parte a acestui sânge curge prin ductul venos direct în vena cavă inferioară, ocolind ficatul iar o cantitate mică pătrunde în sinusoidale hepatice și se amestecă cu sângele din circulația portală. Fluxul de sânge ombilical din sinusoidale hepatice este controlat de un sfincter al ductului venos, localizat în apropierea locului de unire cu vena ombilicală și care se închide atunci când contracția uterină produce creșterea întoarcerii venoase, astfel încât este prevenită supraîncărcarea bruscă acordului fetal.

Sângele fetal pătrunde în atriul drept după un scurt traiect prin vena cavă inferioară, la nivelul căreia sângele placentar se amestecă cu sângele

neoxigenat provenit de la membrele inferioare. Din atriul drept sângele este direcționat către gaura ovală de către valva venei cave inferioare, astfel încât trece în cea mai mare parte în atriul stâng. O cantitate mică de sânge este oprită de marginea inferioară a septului secundar - crista dividens, astfel încât rămâne în atriul drept. Acesta se amestecă cu sângele neoxigenat provenit de la nivelul capului și brațelor prin vena cavă superioară.

Din atriul stâng, se amestecă cu o cantitate redusă de sânge neoxigenat care revine de la plămâni, sângele pătrunde în ventriculul stâng și apoi în aorta ascendentă. Miocardul și țesutul cerebral primesc sânge bine oxigenat deoarece arterele coronare și arterele carotide reprezintă primele ramificații ale aortei ascendente. Din vena cavă superioară sângele neoxigenat curge prin ventriculul drept și ajunge în trunchiul arterei pulmonare. În timpul vieții fetale rezistența vasculară pulmonară este ridicată iar cea mai mare cantitate din acest sânge trece direct prin ductul arterial și ajunge în aorta descendentă, unde se amestecă cu sângele provenit din segmentul proximal al aortei. După traiectul prin aorta descendentă, sângele circulă către placentă prin cele două artere ombilicale. Saturația în oxigen a sângelui din arterele ombilicale este de aproximativ 58%.

Conținutul în oxigen al sângelui din vena ombilicală scade treptat în timpul circulației de la placentă la organele fătului, pe măsură ce acesta se amestecă cu sânge neoxigenat. Amestecul sângelui se poate realiza: *în ficat*, prin amestecul cu o cantitate mică de sânge provenită din sistemul portal; *în vena cavă inferioară*, care transportă sânge neoxigenat de la nivelul extremităților inferioare, pelvisului și rinichilor; *în atriul drept*, prin amestecul cu sângele care revine din regiunea capului și a membrelor superioare; *în atriul stâng*, prin amestecul cu sângele care revine de la plămâni; și *în zona de joncțiune a ductului arterial cu aorta descendentă*.

Modificări circulatorii produse la naștere

Circulația placentară asigură în perioada prenatală aportul de oxigen al fătului iar după naștere schimburile gazoase se desfășoară la nivel pulmonar. După naștere, în primele luni la nivelul sistemului circulator apar următoarele modificări: ductul arterial și gaura ovală se închid; de asemenea se închid și vena ombilicală și ductul venos se formând ligamentul rotund hepatic și respectiv ligamentul venos iar arterele ombilicale formează ligamentele ombilicale mediale.

Modificările sistemului circulator produse la naștere sunt produse de încetarea fluxului sanguin placentar și de inițierea respirației. Cantitatea de sânge care circulă la nivelul plămânilor crește rapid deoarece ductul arterial se închide prin contracția tunicii musculare a peretelui său, ducând la creșterea presiunii în atriul stâng. Simultan se produce o scădere a presiunii în atriul drept ca urmare a întreruperii fluxului sanguin placentar. Septul primar și cel secundar se unesc închizând gaura ovală.

Închiderea arterelor ombilicale este indusă probabil de stimulii termici și mecanici și de modificarea presiunii parțiale a oxigenului, fiind realizată prin contracția musculaturii netede a peretelui acestora. Aceste artere se închid la câteva minute după naștere, însă obliterarea propriu-zisă a lumenului prin

depunerea de țesut fibros durează între 2 și 3 luni. Segmentele distale ale arterelor ombilicale formează ligamentele ombilicale mediale, iar segmentele proximale rămân permeabile și formează arterele vezicale superioare.

După închiderea arterelor ombilicale are loc și închiderea venei ombilicale și a ductului venos iar sângele de la nivelul placentei continuă să pătrundă în circulația nou-născutului un timp oarecare după naștere. Vena ombilicală, după obliterare, formează ligamentul rotund al ficatului așezat la marginea inferioară a ligamentului falciform. Ductul venos, care are traiect între ligamentul rotund și vena cavă inferioară, este de asemenea obliterat și formează ligamentul venos.

Prin contracția tunicii musculare a peretelui acestuia se produce închiderea ductului arterial aproape imediat după naștere, fiind mediată de bradikinină, o substanță eliberată de plămâni în timpul distensiei inițiale. Obliterarea anatomică totală prin proliferarea intimei durează între 1 și 3 luni. Ductul arterial obliterat la adult, formează ligamentul arterial.

Închiderea găurii ovale se produce în urma creșterii presiunii în atrium stâng, precum și prin scăderea presiunii în jumătatea dreaptă a inimii. Prima respirație comprimă septul primar de septul secundar. În primele zile de viață însă, această închidere este reversibilă. Plânsul provoacă un șunt dreapta-stânga, care este cauza episoadelor de cianoză întâlnite la nou-născut. Apoziția constantă conduce treptat la fuziune a celor două septuri în jurul vârstei de 1 an. La aproximativ 20% din indivizi închiderea anatomică perfectă este imposibilă (gaura ovală cu permeabilitate la cateter).

Dezvoltarea sistemului limfatic

La toate vertebraele lichidul interstițial sau limfa este drenat prin vasele limfatice apărute inițial în mezenchim sub forma unor spații căpțușite cu endoteliu.

Sistemul limfatic se dezvoltă mai târziu decât sistemul cardiovascular, după săptămâna a cincea de gestație, deoarece dezvoltarea sistemului limfatic începe mai târziu decât cea a sistemului cardiovascular. Vasele limfatice se forma din mezenchimul in situ sau pot apărea sub forma unor evaginații saciforme ale endoteliului venos. Se formează șase saci limfatici primari: doi jugulari, la joncțiunile dintre venele subclavii și venele cardinale anterioare; doi iliaci, la joncțiunile dintre venele iliace și cardinale posterioare; unul retroperitoneal, lângă rădăcina mezenterului; și o cisternă chili, așezată dorsal de sacul retroperitoneal. Acești saci limfatici sunt interconectați prin numeroase vase care drenează limfa de la nivelul membrelor, peretelui trunchiului, capului și gâtului. Ductele toracice drept și stâng și două canale principale, unesc sacii limfatici jugulari cu cisterna chili, iar între aceste ducte se formează o anastomoză. Ductul toracic se dezvoltă apoi din porțiunea distală a ductului toracic drept, din anastomoză și din porțiunea cranială a ductului toracic stâng. Din porțiunea cranială a ductului toracic drept se formează ductul limfatic drept. Ambele ducte își păstrează conexiunile inițiale cu sistemul venos și se varsă la joncțiunea dintre venele jugulară internă și subclavie. Forma finală a ductului toracic poate fi variată din cauza numeroaselor anastomoze existente.

Ganglionii limfatici primari apar în decursul lunii a treia, după fărâmițarea sacilor limfatici, pe locul acestora. De-a lungul vaselor aferente ganglionilor primari se dezvoltă ganglionii secundari, primele formațiuni ganglionare apărând în regiunile axilare și inghinale. Plexurile limfatice vin în contact cu trabeculele mezenchimatoase care prin proliferare și diferențiere formează rețeaua limfatică nodulară. Vasele limfatice înconjură nodulii anastomozându-se între ele, dând naștere sinusului marginal și devenind vase aferente. Sinusul marginal este învelit într-o capsulă conjunctivă iar în interiorul nodulului se diferențiază corticala apoi medulara. Din sinusul marginal pornesc numeroase canale ce străbat medulara pentru a forma în dreptul hilului sinusul central din care vor pleca vasele eferente. Endoteliul ce căptușește sistemul de canale și sinusuri dă naștere limfocitelor care se organizează în noduli limfatici, unele limfocite fiind de proveniență timică.

Anomalii în dezvoltarea sistemului limfatic

În dezvoltarea sistemului limfatic pot apărea *anomalii de origine a ductului toracic dintr-un plex limfatic; canal toracic dublu; limfedemul congenital prin dilatarea canalelor limfatice; limfangiom chistic; hipoplazia congenitală a vaselor limfatice.*

4. DEZVOLTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR

Dezvoltarea sistemului respirator poate fi împărțită în două etape mari cuprinse între a treia săptămână și luna a șasea fetală și din luna a șasea fetală până la vârsta de 8 ani.

În prima etapă se descriu două faze: *pseudoglandulară*, cuprinsă între săptămâna a cincea și luna a patra, în care se diferențiază bronhiile și bronhiiolele terminale; și faza *canaliculară*, cuprinsă între lunile patru și șase fetale, în care se diferențiază bronhiiolele respiratorii și canalele alveolare. Se caracterizează printr-o vascularizație abundentă.

A doua etapă este și ea subîmpărțită în două faze: *terminală*, cuprinsă între luna a șasea și momentul nașterii, când apar infundibulele și alveolele primare; și faza *alveolară*, întinsă de la naștere până la vârsta de 7-8 ani, în timpul căreia alveolele se maturează, definitivându-se. Dintre segmentele aparatului respirator, cavitatea nazală și nazofaringele dobândesc specializări secundare.

În cea de a treia săptămână ia naștere o arie circumscrisă în care celulele endodermale se multiplică și proliferază definind aria pulmonară. Aceasta se adâncește sub forma unui șanț pulmonar care pătrunde în mezenchimul splanhnopleurei și se transformă într-un canal (tub) laringotraheal, care se alungește cu timpul. În timpul creșterii în lungime iau naștere la peretele intestinal două plici orientate în opoziție care se unesc în cele din urmă într-un perete mezenchimal numit septul traheoesofagian. Acest sept separă canalul laringotraheal de intestinul anterior între săptămânile a patra și a șaptea, urmând să formeze primordiul pentru esofag. Segmentul inferior al canalului laringotraheal se divide în două brațe divergente care au la fiecare capăt câte un mugure bazal. Din acești doi muguri bazali iau naștere plămânii împreună cu bronhiile corespunzătoare. La nivelul segmentului superior al canalului laringotraheal se va forma laringele, iar din piesa de legătură către porțiunea inferioară se dezvoltă traheea.

Sistemul respirator se formează din peretele ventral al proenteronului iar epiteliul laringelui, traheii, bronhiilor și alveolelor pulmonare este de origine endodermică. Țesuturile musculare, cartilajinoase și conjunctive ale sistemului respirator provin din mezoderm.

Dezvoltarea plămânilor

Plămânii încep să se contureze la embrionul de 7 mm, când bronhiile primare încep să se ramifice. Bronhia dreaptă dă două ramuri laterale (bronhii secundare): o ramură superioară, mică spre lobul superior pulmonar, cealaltă mijlocie pentru lobul mijlociu. Extremitatea caudală a bronhie primare deservește lobul inferior. Bronhia primară stângă dă o singură ramură pentru lobul superior, ea însăși deservind lobul inferior al plămânului stâng. Aceste ramuri continuă să se dividă dihotomic în grosimea mezocardului dorsal.

Formarea primordiilor plămânilor

În aproximativ a patra săptămână de dezvoltare, diverticulul respirator (mugurele pulmonar) apare sub forma unei evaginații a peretelui ventral al proenteronului (intestinul anterior). La nivelul tubului intestinal, localizarea mugurelui este determinată de factorul de transcripție TBX4, care este sintetizat în celulele endodermului tubului intestinal din zona de apariție a diverticulului respirator. TBX4 induce formarea mugurelui respirator și creșterea și diferențierea continuă a plămânilor. Epiteliul de pe suprafața interioară a laringelui, traheii și bronhiilor, precum și epiteliul pulmonar, se formează integral din endoderm iar componentele musculare, cartilajinoase și conjunctive ale traheii și plămânilor provin din mezodermul splanhnic din jurul proenteronului.

Mugurele pulmonar comunică inițial liber cu proenteronul dar când diverticulul se extinde în direcție caudală apar două formațiuni longitudinale, crestele traheo-esofagiene, care îl separă de intestinul anterior. După fuzionarea acestor două creste și formarea septului traheo-esofagian, proenteronul este împărțit într-o porțiune dorsală, esofagul, și o porțiune ventrală, traheea și mugurii pulmonari. Primordiul respirator comunică cu faringele prin orificiul laringian.

În a cincea săptămână de dezvoltare, primordiile plămânilor cresc lateral și caudal, pătrunzând în lumenul canalelor pleuroperitoneale formând proeminențele pulmonare. Acestea se dezvoltă iar canalele se alungesc prin coborârea septului transvers și al stomacului, devenind cavități pleurale. Din mezoteliul care îmbracă pereții canalelor se dezvoltă cele două foițe ale seroasei pleurale: foița viscerală și foița parietală. Între ramificațiile fiecărei bronhii secundare apar fisurile de separare a lobilor pulmonari: două pentru plămânul drept și una pentru cel stâng. Pe fața mediastinală a plămânului drept, între pericard și diafragm, apare lobul azygos rezultat din dezvoltarea excesivă a celei de-a doua bronhii ventrale drepte. Lobul azygos persistă la patrupele dar la om dispare, datorită poziției bipede, plămânii extinzându-se în timpul inspirației și având capacitate respiratorie crescută.

În decursul dezvoltării, plămânii destind cavitățile pulmonare, care se întind ventral până la cord, pe care îl separă parțial de peretele toracic. Între plămâni se dezvoltă mediastinul iar în săptămâna a șasea se separă cavitatea pericardică de cavitățile pleurale.

În timpul dezvoltării, plămânii parcurg patru faze: *pseudoglandulară*, în care plămânii au aspect glandular, epiteliul arborelui bronșic fiind cubic; *canaliculară*, în care respirația devine posibilă prin apariția sacilor terminali ai căror pereți sunt formați din celule plate; *faza sacilor terminali* când apar celulele reglatoare de tensiune superficială a membranei respiratorii care secretă surfactant. Absența acestor celule duce la apariția maladiei de membrană hialină care produce sindromul de detresă respiratorie. În această perioadă se dezvoltă puternic rețeaua limfatică. Ultima fază numită *alveolară* apare la vârsta de 7-8 ani.

Maturarea plămânilor

Bronhiiolele se divid continuu până în luna a șaptea de viață intrauterină, formând canale din ce în ce mai mici (perioada canaliculară) iar aportul vascular crește constant. Procesul de respirație se instalează după faza pseudoglandulară (săptămânile 5-16) și faza canaliculară (săptămânile 16-26), odată cu transformarea unor celule cuboidale ale bronhiiolelor respiratorii în celule subțiri, aplatizate, aceste celule fiind în strânsă legătură cu numeroase capilare sanguine și limfatice, spațiile din jurul lor fiind denumite saci terminali sau alveole primitive. În fiecare plămân, în luna a șaptea, sunt apărute suficiente capilare, astfel încât transferul de gaze să poată fi realizat iar nou-născutul prematur să poată supraviețui.

Numărul sacilor terminali crește treptat în ultimele două luni de viață prenatală și timp de câțiva ani după naștere. Celulele care tapetează suprafața internă a sacilor terminali, cunoscute sub denumirea de celule epiteliale alveolare de tip I, se aplatizează, astfel încât capilarele înconjurătoare proemină în sacii alveolari. Această regiune de contact strâns între celulele epiteliale și celulele endoteliale reprezintă membrana alveolo-capilară. Alveolele mature apar după naștere. La sfârșitul lunii a șasea se dezvoltă un alt tip de celule - celulele epiteliale alveolare de tip II care produc surfactant, un lichid bogat în fosfolipide care reduce tensiunea superficială la interfața dintre aer și membranele alveolare.

Înainte de naștere plămânii sunt plini cu un lichid care conține o concentrație mare de clor, mici cantități de proteine, mucus sintetizat de glandele bronhice și surfactant sintetizat de celulele epiteliale alveolare (de tip II). Cantitatea de surfactant din acest lichid crește, în special în ultimele 2 săptămâni înainte de naștere, surfactantul formând un înveliș fosfolipidic la nivelul membranelor alveolare.

Mișcările respiratorii fetale sunt importante deoarece stimulează dezvoltarea plămânilor și creșterea forței mușchilor respiratori și debutează înainte de naștere inducând aspirarea de lichid amniotic. În momentul inițierii respirației la naștere, majoritatea lichidului din plămâni se resoarbe rapid în capilarele sanguine și limfatice, iar o cantitate redusă este probabil eliminată prin bronhii și trahee în timpul nașterii. În urma resorbției rămâne depozitat surfactantul pe membranele celulelor alveolare sub forma unui strat subțire de fosfolipide. În timpul primei respirații, prin pătrunderea aerului în alveole surfactantul împiedică formarea unei interfețe aer-apă (sânge) cu tensiune superficială ridicată. În absența stratului de surfactant s-ar produce colabarea alveolelor în timpul expirației (atelectazie). La nou-născuții prematuri absența surfactantului sau prezența unei cantități reduse de surfactant determină sindromul de detresă respiratorie (SDR), care se produce în urma colapsului alveolelor primitive (boala membranelor hialine).

Prin mișcările respiratorii efectuate după naștere are loc pătrunderea aerului în plămâni, care se dilată și ocupă cavitățile pleurale. Creșterea plămânilor după naștere se datorează în principal creșterii numărului de bronhiiole respiratorii și de alveole chiar dacă se remarcă și o creștere a dimensiunilor alveolelor pulmonare. Procesul de formare a noi alveole se desfășoară continuu în primii 10 ani de viață postnatală, la naștere fiind prezentă doar a șasea parte din numărul de alveole de la adult.

Dezvoltarea laringelui

Laringele are originea dublă: regiunea supraglotică se dezvoltă din peretele ventral al faringelui primitiv, iar regiunea subglotică se dezvoltă de la nivelul extremității craniale a diverticulului laringotraheal. La embrionul de 5 mm, din săptămâna a patra, schița laringelui embrionar este asemănătoare cu laringele peștilor adulți cu respirație aeriană, prezentând două plici mobile, situate în lateralele locului de comunicare a tubului laringotraheal cu faringele. Acestea constituie viitoarele plici vocale iar spațiul dintre ele reprezintă viitoarea glotă. Pentru protejarea acestora se diferențiază noi elemente: epiglota, plicile aritenoepiglotice, faringoepiglotice și glosopiglotice, plicile ventriculare.

Cartilajele și mușchii laringelui își au originea în mezenchimul arcurilor faringiene patru, cinci și șase iar stratul intern este de origine endodermică.

Primordiul laringian se compune din două excrescențe aritenoide și o excrescență epiglotică. Ultima este plasată posterior de copula, care se va transforma în rădăcina limbii. Excrescența epiglotică prezintă două porțiuni marginale care se vor dezvolta ca plici ariepiglotice.

Prin creșterea rapidă a excrescențelor aritenoide spațiul interior al laringelui se micșorează, devenind o fantă, care temporar în cursul lunii a doua va fi închisă prin proliferare de celule epiteliale. După regresia unei părți din aceste celule și creșterea în lungime a primordiului laringian apare cavitatea internă a laringelui (cavitas laryngis) în cadrul căreia se diferențiază în partea cranială plicile epiglotice, iar caudal, plicile vocale. Cu privire la cartilajele laringelui se observă în luna a treia un primordiu de cartilaj inelar, acesta provine din prima travee traheală. Urmează apoi primordiile pare ale cartilajului tiroidian (derivat din arcurile branhiale patru și cinci) care mai târziu se va contopi. La scurt timp se formează în excrescențele aritenoide cartilajele fixe, iar în luna a cincea din primordiul epiglotic epiglota definitivă.

Aspectul de fantă sagitală al orificiului laringian se modifică în urma proliferării rapide a acestui mezenchim, deschiderea sa luând forma literei T. Orificiul laringian dobândește forma caracteristică întâlnită la adult atunci când mezenchimul celor două arcuri faringiene se transformă în cartilajele tiroid, cricoid și aritenoid.

În perioada formării cartilajelor, epiteliul laringian proliferază rapid ducând la obstrucția temporară a lumenului. Prin vacuolizare și repermeabilizare se formează o pereche de recesuri laterale denumite ventriculi laringieni. Recesurile sunt delimitate de plice tisulare care se diferențiază și formează atât coardele vocale false cât și cele adevărate.

Mușchii laringieni sunt inervați de ramuri ale nervului cranian X (vagus) deoarece musculatura laringelui este derivată din mezenchimul arcurilor faringiene patru și șase. Nervul laringeu superior inervează structurile derivate din arcul laringian patru, iar nervul laringeu recurent inervează structurile derivate din arcul faringian șase. La făt și nou-născut, laringele are o poziție foarte înaltă. În timpul copilăriei și adolescenței suferă o coborâre, ajungând la poziția finală, adultă, în timpul pubertății.

Formarea traheei și bronhiilor

Traheea și bronhiile se schițează concomitent cu bifurcarea diverticulului traheobronșic la embrionul de 4 mm, de trei săptămâni. Ramura dreaptă are o direcție aproape verticală iar segmentul cuprins între locul de bifurcare și cel de origine se alungește, devenind trahee. Glandele traheale și bronșice se diferențiază în luna a cincea fetală iar musculatura netedă și inelele semicartilaginoase se formează în săptămâna a șaptea fetală.

Mugurele pulmonar, în timpul separării de proenteron, dă naștere traheii și celor două proeminențe laterale numite muguri bronșici. Aceste două primordii (muguri), la începutul săptămânii a cincea, cresc în dimensiuni și formează bronhiile principale dreaptă și stângă. Din bronhia principală dreaptă se formează trei bronhii secundare, iar din bronhia principală stângă iau naștere două bronhii secundare, prefigurând astfel cei trei lobi pulmonari de partea dreaptă și cei doi lobi de partea stângă. Împărțirea anormală a proenteronului de către septul traheo-esofagian determină fistule traheo-esofagiene și atrezie esofagiană.

Traheea este inițial un tub epitelial foarte scurt. După săptămâna a patra apar în interiorul mezenchimului primordiile inelelor cartilaginoase care devin în săptămâna a șaptea și a opta cartilaj propriu zis. Musculatura netedă și vasele iau naștere de asemenea din mezenchimul visceropleurei. Glandele traheale se dezvoltă din muguri epiteliali la începutul lunii a patra.

Prin creșterea în direcție caudală și laterală, mugurii pulmonari își măresc volumul iar spațiile pentru plămâni - canalele pericardo-peritoneale - se îngustează fiind situate de fiecare parte a proenteronului și ocupate treptat de mugurii pulmonari în dezvoltare. Plicele pleuro-peritoneală și pleuro-pericardică separă canalele pericardo-peritoneale de cavitățile peritoneală și respectiv pericardică, iar în spațiile rămase se formează cavitățile pleurale primitive. Pleura viscerală se dezvoltă din mezodermul care acoperă suprafața exterioară a plămânilor iar pleura parietală, care acoperă suprafața interioară a peretelui trunchiului, derivă din mezodermul somatic. Între pleura parietală și pleura viscerală se formează cavitate pleurală.

Arborele bronșic cu rol de transport al aerului și sistemul alveolar de schimb al gazelor se dezvoltă din mugurii bazali plasați la capătul tubului laringotraheal. În partea dreaptă aceștia se divid în trei muguri-fiică, iar în stânga în doi muguri-fiică, care la rândul lor se vor dezvolta sub forma unor vezicule legate prin tijă cu originea. Aceste vezicule formează primordiile pentru lobi pulmonari. Prin diviziuni succesive în câte doi muguri (proces care continuă și după naștere) iau naștere subunitățile pulmonare așa cum le cunoaștem la adult, segmente, subsegmente și alveole. Din ductele epiteliale de pe interior se dezvoltă căptușeala interioară a bronhiilor, iar din mezenchimul înconjurător al splanhopleurei iau naștere cartilajele, musculatura netedă și vasele.

Din luna a patra până într-a șasea bronhiile se largesc împreună cu bronhiiolele, iar epiteliul periferic devine tot mai aplatoizat. La începutul lunii a șaptea apar la segmentele terminale ale primordiului pulmonar formațiuni pe care le definim ca alveole pulmonare, care inițial sunt tapetate cu epiteliu cubic. Prin pătrunderea și distribuția capilarelor epiteliiul cubic se

aplatizează, de așa manieră încât capilarele învecinate să fie aplicate în jurul epiteliului plat. Această puternică vascularizare a țesutului pulmonar și apariția surfactantului în interiorul alveolelor permit nou-născuților prematuri după luna a șaptea să supraviețuiască la naștere.

Bronhiile secundare se divid în mod repetat în manieră dihotomică, dând naștere la 10 bronhii terțiare (segmentare) în plămânu drept și la 8 în plămânu stâng, formând astfel segmentele bronho-pulmonare întâlnite la adult. Până la sfârșitul lunii a șasea se formează aproximativ 17 generații de subdiviziuni. Înainte ca arborele bronșic să atingă forma finală de dezvoltare, în perioada postnatală apar șase diviziuni adiționale. Procesul de ramificare este controlat de interacțiunile epitelio-mezenchimale dintre endodermul mugurii pulmonari și mezodermul splanhnic din jurul acestora. Semnalele care induc ramificarea sunt emise de celulele mezodermului și includ membri ai familiei factorilor de creștere a fibroblaștilor. Apariția acestor subdiviziuni noi și dezvoltarea arborelui bronșic duc la așezare plămânilor în poziție mai caudală, iar la naștere bifurcația traheii se află în dreptul celei de-a patra vertebre toracice.

Anomalii de dezvoltare a sistemului respirator

La nivelul plămânilor pot exista: *agenezie uni sau bilaterală* prin lipsa dezvoltării mugurilor pulmonari; *hipoplazie pulmonară* însoțită de hernie diafragmatică posterolaterală; *variația numărului de lobi* cum ar fi prezența lobului mijlociu stâng sau a lobului azygos la plămânu drept; *lobi pulmonari ectopici* dezvoltați din trahee sau din esofag; *chisturi pulmonare congenitale*.

La nivelul laringelui se poate constata *atrezia sau lipsa epigloei*. Apariția *fisurii esofagotraheale* datorate unei fisuri mediane posterioare a cartilajului cricoid, fie unui esofag atreticși divizat transversal. Pot exista: *atrezie traheală, deformări și diverticule traheale*.

5. DEZVOLTAREA SISTEMULUI DIGESTIV

Toate segmentele tubului digestiv prezintă aproximativ aceeași schemă de organizare, cu mici deosebiri locale. Regiunile superioare încep să se dezvolte înaintea celor inferioare. Inițial există un tub epitelial înconjurat de mezodermul splahnic ce prezintă o mucoasă care se dezvoltă mai rapid decât celelalte tunici și determină apariția plicilor. Învelișul mezenchimal se va diferenția în *lamina propria*, submucoasă, musculară și adventice. Musculara netedă pătrunde în mucoasă rezultând *muscularis mucosae* și mucoasa se va separa de submucoasă. Stratul muscular circular se dezvoltă între săptămânile șase și zece, iar cel cu fibre longitudinale, între săptămânile zece și paisprezece.

Astfel, odată cu plierea embrionului în direcție longitudinală, ectodermul de la capătul cranial dezvoltă un diverticul care se dezvoltă formând cavitatea orală, iar la polul caudal dezvoltă un alt diverticul numit cavitate rectală.

Epiteliul tubului digestiv și parenchimul glandelor anexe ale acestuia provin din endoderm iar țesutul conjunctiv, componentele musculare și structurile peritoneale se formează din mezoderm. La baza diferențierii tubului digestiv și a glandelor anexe stau interacțiunile reciproce dintre endodermul (epiteliul) intestinal și mezodermul înconjurător.

Diviziunile tubului digestiv

În urma plierii cefalo-caudale și laterale a embrionului, o porțiune din cavitatea vitelină acoperită cu endoderm este încorporată în corpul embrionului și formează intestinul primitiv iar alte două porțiuni ale acestei cavități, sacul vitelin și alantoida, rămân în afara embrionului. Intestinul primitiv formează în porțiunile cefalică și caudală ale embrionului, un tub terminat în fund de sac, ale cărui segmente sunt proenteronul și respectiv metenteronul. Mezenteronul (porțiunea mijlocie), rămâne conectată temporar cu sacul vitelin prin intermediul ductului vitelin, sau canalul omfalo-enteric.

Analiza dezvoltării intestinului primitiv și a structurilor derivate ale acestuia se face pe segmente:

- intestinul faringian, sau faringele, se întinde de la nivelul membranei bucofaringiene până la diverticulul traheo-bronșic.
- intestinul anterior (proenteronul) este situat caudal de intestinul faringian și se extinde caudal până la primordiul hepatic, fiind vascularizat de ramuri ale arterei celiace.
- intestinul mijlociu (mezenteronul) începe caudal de primordiul hepatic și se continuă până în zona care corespunde la adult joncțiunii dintre cele două treimi drepte cu treimea stângă a colonului transvers. Acesta este conectat prin ductul vitelin (ductus vitellinus) cu sacul vitelin și este vascularizat de către ramuri ale arterei mezenterice superioare

- intestinul posterior (metenteronul) este cuprins între treimea stângă a colonului transvers și membrana cloacală, fiind vascularizat de ramuri provenite din artera mezenterică inferioară.

Endodermul formează epiteliul care căptușește la interior (mucoasa) tubul digestiv și de asemenea dă naștere celulelor specifice ale glandelor (parenchimul), cum ar fi hepatocitele și celulele exocrine și endocrine ale pancreasului. Stroma glandulară (țesutul conjunctiv glandular) și componentele musculare, conjunctive și peritoneale ale peretelui intestinal se formează din mezodermul splanhnic.

Mezenterele

Mezenterile au rolul de ancorare a segmentelor tubului digestiv și structurilor derivate ale acestuia de pereții dorsal și ventral ai trunchiului și fiind formate din straturi duble de peritoneu care înconjoară un organ realizează totodată și legătura acestuia cu peretele trunchiului. Organe învelite de peritoneu sunt denumite intraperitoneale, în timp ce organele care vin în contact direct cu peretele posterior al trunchiului și sunt acoperite de peritoneu numai pe suprafața anterioară (de exemplu rinichii) sunt considerate retroperitoneale. Ligamentele peritoneale sunt straturi duble de peritoneu (mezenter) care au traiect de la un organ la altul sau care fixează un organ la peretele trunchiului. Mezenterile și ligamentele reprezintă căi prin care vasele sanguine, nervii și vasele limfatice au traiect către viscerele abdominale.

Proenteronul, mezenteronul și metenteronul prezintă la început o suprafață mare de contact cu mezenchimul peretelui abdominal posterior dar la sfârșitul săptămânii a cincea puntea de țesut conjunctiv se îngustează, iar porțiunea caudală a proenteronului, mezenteronul și o mare parte din metenteron sunt suspendate de peretele abdominal prin intermediul mezenterului dorsal, care se întinde de la capătul inferior al esofagului până în regiunea cloacală a metenteronului. Mezenterul din regiunea stomacului formează mezogastrul dorsal sau omentul mare, la duoden formează mezoduodenul iar în dreptul colonului formează mezocolonul dorsal. Mezenterul dorsal care corespunde anșelor jejunale și ileale formează mezenterul propriu-zis.

Mezenterul ventral există numai la nivelul segmentului terminal al esofagului, în dreptul stomacului și în partea superioară a duodenului și este derivat din septul transvers. Dezvoltarea ficatului în mezenchimul septului transvers împarte mezenterul ventral în două componente: *omentul mic*, care se extinde de la esofagul inferior, stomac și duodenul superior până la nivelul ficatului și *ligamentul falciform*, care se extinde de la ficat până la peretele ventral al trunchiului.

PROENTERONUL (INTESTINUL ANTERIOR)

Capătul cranial al intestinului anterior este reprezentat de arcurile branhiale cu pungile brahiale. După ziua a 24, membrana faringiană care este compusă din două straturi - ectodermic și endodermic - începe să dispară, așa încât intestinul primitiv anterior va comunica cu cavitatea amniotică. Din intestinul anterior se dezvoltă porțiunile inferioare ale organelor respiratorii,

apoi esofagul, stomacul, porțiunea superioară a duodenului, ficatul, căile biliare și pancreasul.

Din proenteron se formează esofagul, stomacul, segmentul duodenal situat proximal de deschiderea ductului biliar, mugurii traheii și plămânilor. Ficatul, pancreasul și aparatul biliar se dezvoltă sub forma unor evaginații ale epiteliului endodermic care corespunde porțiunii superioare a duodenului. Porțiunea superioară a intestinului anterior fiind împărțită de un sept (septul traheo-esofagian) în esofag (situat posterior) și mugurii traheii și plămânilor (localizați anterior), deviațiile acestui sept pot conduce la apariția unor comunicări anormale între trahee și esofag.

Dezvoltarea esofagului

În săptămâna 4 apare diverticulul respirator (mugurele pulmonar) la nivelul peretelui ventral al intestinului anterior, la granița cu porțiunea faringiană a intestinului. Septul traheo-esofagian separă treptat diverticulul de porțiunea dorsală a proenteronului iar intestinul anterior se împarte într-o porțiune ventrală, primordiul respirator, și o porțiune dorsală, esofagul.

Esofagul, fiind scurt, se alungește rapid concomitent cu formarea gâtului și coborârii cordului și plămânilor dar în principal, prin creșterea corpului în sens raniat. Epiteliul inițial unistratificat devine după săptămâna a patra bistratificat. În cursul lunii a doua, celulele epiteliale se multiplică exponențial. Din luna a treia epiteliul devine pluristratificat și formează temporar cili epiteliali. La sfârșitul sarcinii, înainte de naștere, apare o recanalizare a esofagului (se mărește lumenul) și epiteliul ciliat este înlocuit de epiteliul plat pluristratificat. În mezenchin se dezvoltă glandele esofagiene.

În cursul celei de a doua luni mezenchimul din jurul stratului epitelial se îngroașă și se dezvoltă. Apare inițial musculatura circulară și în a doua etapă musculatura longitudinală. Musculatura striată a treimii superioare esofagiene derivă din ultimele arcuri branhiale (fiind astfel inervate de nervul vag), iar musculatura netedă derivă din splanhnopleură.

Tunica musculară a esofagului, conține fibre musculare striate în cele două treimi superioare, unde este inervată de către nervul vag iar în treimea inferioară este alcătuită din fibre musculare netede fiind inervată de plexul splanhnic.

Anomalii în dezvoltarea esofagului

Atrezia sau obliterarea congenitală apare din cauza lipsei de resorbție a dopului epitelial, fiind frecvent însoțită de fistule traheoesofagiene ducând la imposibilitatea pătrunderii lichidului amniotic în tractul digestiv fetal, rezultând apariția unui hidramnion.

Stenoza esofagiană este de natură congenitală și duce la eliminarea alimentelor ingerate prin vărsături.

Esofagul scurt nu ajunge subdiafragmatic și este însoțit de un stomac parțial toracic.

Diverticuli esofagiene sunt consecința unor anomalii de separare a mugurelui pulmonar de esofag.

Dezvoltarea stomacului

Stomacul se dezvoltă în săptămâna a patra, la embrionul de 4mm, sub forma unei dilatații fusiforme a intestinului anterior, având un capăt cranial și altul caudal. Aspectul și poziția stomacului se modifică ulterior în urma creșterii diferitelor regiuni ale pereților gastrici, a modificării pozițiilor organelor vecine dar și prin rotirea acestuia în jurul unei axe longitudinale și al unei axe antero-posterioare.

Stomacul se rotește cu 90° în sensul acelor de ceas (rotație dextrogiră), fața gastrică stângă ajungând anterior iar cea dreaptă posterior. Nervul vag stâng, care inițial inerva fața stângă a stomacului, inervează acum peretele gastric anterior; în mod similar, nervul vag drept inervează peretele gastric posterior. În timpul acestei mișcări de rotație, peretele stomacului care inițial era situat posterior crește mai rapid decât peretele care era inițial localizat anterior, astfel încât se formează curbura gastrică mare și mică.

Segmentele terminale cefalic și caudal ale stomacului se află inițial pe linia mediană dar pe parcursul dezvoltării stomacul se rotește în jurul axei anteroposterioare astfel încât porțiunea caudală sau pilorică se deplasează către dreapta și ascendent, iar porțiunea cefalică sau a cardiei se deplasează către stânga și ușor descendent. În poziția finală direcția axei gastrice este de la stânga-sus către dreapta-jos.

Fiind atașat de peretele dorsal al trunchiului prin intermediul mezogastrului dorsal și de peretele ventral al corpului prin mezogastrul ventral, rotația și creșterea inegală a stomacului modifică poziția acestor mezenter. Prin rotația în jurul axei longitudinale se tracionează mezogastrul dorsal către stânga iar posterior de stomac se crează un spațiu denumit bursa omentală (cavitatea peritoneală mică). Prin această rotație se tracionează de asemenea mezogastrul ventral spre dreapta.

Primordiul splinei apare sub forma unei proliferări a mezodermului dintre cele două straturi ale mezogastrului dorsal. Mezogastrul dorsal se alungește datorită acestei rotații, iar porțiunea acestuia situată între splină și linia mediană dorsală se deplasează către stânga și fuzionează cu peritoneul peretelui abdominal posterior. Stratul posterior al mezogastrului dorsal și peritoneul situat de-a lungul acestei linii de fuziune degenerază. Splina rămâne în cavitatea peritoneală venind în contact cu peretele trunchiului din regiunea rinichiului stâng prin intermediul ligamentului splenorenal, iar cu stomacul prin intermediul ligamentului gastrosplenic. Prin alungirea mezogastrului dorsal și fuzionarea acestuia cu peretele posterior al trunchiului se realizează poziționarea finală a pancreasului care se dezvoltă inițial în mezoduodenul dorsal, însă în final coada pancreasului se extinde în mezogastrul dorsal. Deoarece această porțiune a mezogastrului dorsal fuzionează cu peretele dorsal al trunchiului, coada pancreasului va fi atașată de acesta. După ce foița posterioară a mezogastrului dorsal și peritoneul peretelui posterior degenerază în regiunea liniei de fuziune, coada pancreasului rămâne acoperită de peritoneu numai pe suprafața anterioară și astfel dobândește o poziție retroperitoneală (organele, precum pancreasul, care inițial sunt acoperite de peritoneu, însă ulterior ajung în contact cu peretele posterior al

trunchiului și devin retroperitoneale, sunt denumite organe secundar retroperitoneale).

Datorită rotației stomacului pe axa anteroposterioară, mezogastrul dorsal devine proeminent în direcție caudală și continuă să se dezvolte formând un sac cu perete dublu care se extinde peste colonul transvers și ansele intestinului subțire asemeni unui paravan - omentul mare. Cele două straturi fuzionează și formează un înveliș unic suspendat la nivelul curburii mari a stomacului iar stratul posterior al omentului mare fuzionează și cu mezenterul colonului transvers.

Omentul mic și ligamentul falciform se formează din mezogastrul ventral, care este derivat din mezodermul septului transvers. Când cordoanele hepatice se dezvoltă în sept, acesta se subțiază formând: *peritoneul ficatului*, *ligamentul falciform*, care unește ficatul cu peretele ventral al trunchiului și *omentul mic*, care se extinde de la stomac și duodenul superior până la ficat. Marginea liberă a ligamentului falciform conține vena ombilicală, care după naștere se obliterează și formează ligamentul rotund al ficatului (ligamentum teres hepatis). Marginea liberă a omentului mic, situat între duoden și ficat (ligamentul hepato-duodenal), conține ductul biliar, vena portă și artera hepatică (triada portală). Această margine liberă formează și marginea superioară a orificiului epiploic al lui Winslow, care face legătura între bursa omentală (cavitatea peritoneală mică) și restul cavității peritoneale (cavitatea peritoneală mare).

Poziția definitivă a stomacului oferă posibilități funcționale majore: permite dilatarea pasivă a stomacului la nivelul mării curburi în timpul umplerii și ușurează mișcările active de contracție în timpul evacuării conținutului

Anomalii în dezvoltarea stomacului

Stomacul bilocular congenital apare din cauza dezvoltării inegale a părții musculare circulare.

Gastroschizis se caracterizează și prin defectul peretelui abdominal care lipsește de obicei pe partea dreaptă, la sexul masculin, viscerale fiind scăldate în lichidul amniotic.

Inversiunea stomacului apare în cadrul inversiunii generale a viscerelor, situs inversus.

Stomacul toracic este cauzat de o anomalie de coborâre și un esofag scurt și se caracterizează prin prezența în torace, în mediastinul posterior, a cardiei.

Atrezia sau stenoza congenitală a pilorului; stenoza hidrofică congenitală este cauza dezvoltării exagerate a sfincterului piloric și se manifestă tardiv după naștere.

Dezvoltarea bursei omentale

Bursa omentală reprezintă un spațiu virtual poziționat posterior față de stomac a cărei situație, nefiind influențată poziționarea acesteia de rotația stomacului.

În săptămâna a patra apar între celulele mezenchimale ale mezogastrului spații dorsale de forma unor fante, care vor conflua într-un spațiu mai mare. Acesta este primordiul bursei omentale. Cavitatea se extinde în direcție transversală spre stânga, ajungând posterior de stomac. O prelungire în direcție cranială, a cărei extindere superioară va fi inițial denumită bursă infracardioacă, va fi oprită odată cu dezvoltarea mușchiului diafragm. În cazuri rare resturi ale acestei burse infracardiace pot fi regăsite la adulți. Porțiunea inferioară a acestei prelungiri craniale va fi denumit reces superior al bursei omentale.

Odată cu dezvoltarea stomacului și rotația destrogiră a acestuia se depliază mezogastrul dorsal spre stânga și printr-o creștere în continuare a acestuia duce la o adâncire a bursei omentale, astfel ia naștere recesul inferior. Acesta se va adânci în direcție caudală ca un adevărat sac care, în ultimele luni fetale, va acoperi colonul transvers și intestinul subțire. După naștere, cele două foi ale sacului se vor alipi într-o placă întinsă de țesut unitar, care va forma omentul mare, în care se va depune țesutul gresos de-a lungul vieții. Prin fenomenul de alipire al celor două foi ale sacului, recesul inferior la adult este mult mai mic.

Omentul mare, fiind aplicat cu peretele său posterior, peste mezocolonul transvers se va contopi în timp cu acesta.

Bursa omentală rămâne în legătură cu cavitatea abdominală prin intermediul unei deschideri în formă de fantă, numită foramen epicloidum. Această deschidere se află sub marginea liberă a ligamentului hepatoduodenal, componentă a omentului mic.

Dezvoltarea splinei

Splina este un organ limfatic care trebuie studiat datorită legăturii poziției sale cu mezenterile.

Primordiul splenoic se dezvoltă la sfârșitul celei de a patra săptămâni în cadrul mezenchimului, din cele două foițe ale mezogastrului dorsal, anterior de mugurele pancreatic dorsal. Acesta crește rapid, așa încât, în luna a doua legătura foarte lată inițial cu mezogastrul dorsal devine foarte mică, rămânând existentă doar la nivelul hilului splenic. Splina își păstrează situația intra peritoneală, fiind plasată după finalizarea creșterii și dezvoltării sale pe peretele posterior abdominal fiind legată de acesta prin ligamentul lienorenal. Spre anterior, splina este conectată cu stomacul prin ligamentul gastrolial. Vascularizația splinei provine din ramuri ale arterei lienale care își are originea din trunchiul celiac plasat în mezogastrul dorsal. Forma definitivă a splinei se stabilește în luna a treia fetală iar în luna a patra, în interiorul splinei se diferențiază țesutul reticular în ochiurile căruia își fac apariția limfocitele care în luna a șasea se organizează în nodulii limfatici ai pulpei albe. În luna a treia și a patra de dezvoltare mezenchimul din mezogastrul dorsal va forma țesutul conjunctiv reticular al splinei, formându-se capsula splenică și trabeculele din interiorul splinei. La începutul lunii a șaptea splina începe să aibă funcție hematoformatoare. Diferențierea pulpei splenice albe și roșii se face abia după naștere.

Anomalii în dezvoltarea splinei

Ca anomalii se pot observa *fuzionarea incompletă a lobilor primari* sau existența unor *spline accesorii*.

Dezvoltarea duodenului

Segmentul de intestin flectat care de dezvoltă după pilor este schița viitorului duoden, fiind inclusă în septul transvers.

Duodenul ia naștere din porțiunea terminală a intestinului anterior și din porțiunea cefalică a intestinului mijlociu, joncțiunea dintre aceste componente ale duodenului realizeazăndu-se imediat distal de originea mugurelui hepatic. Cele două porțiuni ale duodenului au și vascularizație diferită: jumătatea cranială a duodenului este vascularizată de ramuri din trunchiul celiac, iar jumătatea caudală a duodenului din artera mezenterică superioară. Pe măsură ce stomacul se rotește, duodenul se rotește către dreapta concomitent cu rotația stomacului luând aspectul unei anse de forma literei C. Această rotație și creșterea rapidă a capului pancreasului determină deplasarea duodenului din poziția inițială pe linia mediană către jumătatea stângă a cavității abdominale. Capul pancreasului și duodenul vin în contact direct cu peretele dorsal al trunchiului, iar suprafața dreaptă a mezoduodenului dorsal fuzionează cu peritoneul adiacent. Ambele straturi vor dispărea ulterior iar duodenul și capul pancreasului rămân fixate în poziție retroperitoneală, pancreas dobândind o poziție retroperitoneală. Mezoduodenul dorsal dispăre integral, cu excepția regiunii pilorului gastric, la nivelul căruia un mic segment al duodenului (bulbul duodenal) își păstrează mezenterul și rămâne situat intraperitoneal. Lumenul duodenului este obliterat în luna a doua prin proliferarea celulelor parietale dar în scurt timp lumenul se repermeabilizează. În cursul celei de a patra luni apar glandele duodenale din procesul de regresie al celulelor epiteliale. În luna a șasea apar plicile circulare ale lui Kerckring. Deoarece proenteronul este irigat de artera celiacă, iar mezenteronul este irigat de artera mezenterică superioară, irigația duodenului este provenie de la ambele artere.

Anomalii în dezvoltarea duodenului

Stenoza duodenală apare în urma unei recanalizări incomplete a tubului digestiv și este frecventă în segmentul orizontal și în segmentul ascendent de duoden. Se manifestă la nou-născut prin vărsături bilioase.

Atrezia duodenală rezultă prin obliterarea completă a segmentelor descendent și orizontal, caudal de orificiul de vărsare a canalului coledoc.

Dezvoltarea ficatului și veziculei biliare

Parenchimul ficatului se va dezvolta din celulele endodermice ale capătului inferior ale intestinului anterior. La nivelul peretelui ventral al capătului interior al intestinului anterior ia naștere un teritoriu hepatic bine delimitat care în săptămâna a treia formează o fosă hepatică, ușor adâncită. Aceasta se va diferenția într-o porțiune cranială mai extinsă - partea hepatică - din care se va dezvolta ficatul și un segment mai mic situat caudal - partea cistică - din care vor proveni vezica biliară și căile biliare.

La mijlocul săptămânii a treia apare primordiul hepatic sub forma unei evaginații (diverticulul hepatic) a epiteliului endodermic situate la capătul distal al proenteronului. Diverticulul hepatic (sau mugurele hepatic) este alcătuit din celule rapid proliferative care pătrund în septul transvers, respectiv în placa mezodermică ce separă cavitatea pericardică de pediculul sacului vitelin. Legătura dintre diverticulul hepatic și intestinul anterior (duoden) se îngustează în urma pătrunderii celulelor hepatice în sept și formează ductul biliar. La nivelul ductului biliar apare o mică evaginație ventrală care va da naștere vezicii biliare și ductului cistic. Din luna a patra există secreție de bilă care trece prin căile biliare în intestin. Cordoanele hepatice epiteliale se întrepătrund cu venele viteline și ombilicale rezultând sinusoidale hepatice. Din cordoanele hepatice se diferențiază: *celulele hepatice* (parenchimul) și *celule care acoperă suprafața interioară a ductelor biliare.*, și sunt derivate. Din mezodermul septului transvers se formează celulele Kupffer, celulele hematopoietice și celulele țesutului conjunctiv.

Atunci când celulele hepatice umplu septul transvers, acesta devine proeminent în direcție caudală, în cavitatea abdominală, mezodermul septului transvers cuprins între ficat și proenteron și între ficat și peretele abdominal anterior devine membranos și formează omentul mic și respectiv ligamentul falciform. Aceste formațiuni poartă denumirea de mezenter ventral deoarece atașează proenteronul de peretele abdominal anterior.

Mezodermul de pe suprafața ficatului, cu excepția suprafeței craniale unde ficatul rămâne în contact direct cu restul septului transvers inițial, se diferențiază în peritoneu visceral. Porțiune a septului alcătuită din mezoderm compact formează tendonul central al diafragmului. Suprafața ficatului care vine în contact cu viitorul diafragm nu va fi niciodată acoperită de peritoneu iar acestui fapt i se datorează denumirea de aria nudă a ficatului (*pars affixa*).

Greutatea ficatului, în săptămâna 10 reprezintă aproximativ 10% din greutatea totală a corpului. Acest fapt se datorează numărului mare de sinusoidale dar și funcției hematopoietice a ficatului. Între celulele hepatice și pereții vaselor sanguine există grupuri mari de celule proliferative care formează celulele albe și roșii ale sângelui dar această activitate dispare treptat în timpul ultimelor 2 luni de viață intrauterină, iar la naștere sunt prezente numai insule hematopoietice de dimensiuni mici. În momentul nașterii, greutatea ficatului reprezintă numai 5% din greutatea totală a corpului.

În jurul săptămânii 12 celulele hepatice încep să secrete bila iar în acest timp, deoarece vezica biliară și ductul cistic sunt dezvoltate, iar ductul cistic s-a unit cu ductul hepatic formând ductul biliar, bila poate ajunge în tractul gastrointestinal, conținutul tractului gastrointestinal dobândind culoarea verde-închis. Orificiul ductului biliar se deplasează treptat din poziția inițială anterioară către o poziție posterioară, datorită modificărilor de poziție ale duodenului, iar ductul biliar se situează posterior de duoden.

Anomalii în dezvoltarea ficatului și veziculei biliare

Pot apărea *anomalii de lobulație și fisurație* astfel încât, la lobul drept poate persista și după naștere o prelungire, numită lobul lui Riedel.

Pot exista *canale hepatice accesorii*, canalul cistic deschizându-se într-unul dintre acestea.

În urma procesului de obliterare temporară poate rezulta *atrezia căilor biliare extrahepatice*.

Veziucula bifidă sau dublă apare atunci când mugurele vezical se divide parțial sau total.

Dezvoltarea pancreasului

Pancreasul există la toate vertebratele, făcând excepție doar peștii osoși.

Pancreasul se formează, în săptămâna a cincea în porțiunea de tranziție dintre intestinul anterior și intestinul mijlociu, din doi muguri, dorsal, mai mare, și ventral, mai mic, proveniți din stratul endodermic al duodenului. Mugurele pancreatic dorsal este situat în mezenterul dorsal iar mugurele pancreatic ventral se află aproape de ductului biliar. Prin rotația sa la dreapta duodenul ia forma literei C iar mugurele pancreatic ventral se deplasează dorsal odată cu segmentul proximal al ductului biliar. Mugurele ventral se situează imediat inferior și posterior de mugurele dorsal iar parenchimul și sistemele canaliculare ale celor doi muguri pancreatici, ventral și dorsal, fuzionează. Din mugurele ventral se dezvoltă procesul uncinat și porțiunea inferioară a capului pancreasului, restul glandei formându-se din mugurele dorsal.

În cursul celei de a șaptea săptămâni cele două primordii pancreatice se contopesc. În consecință se schimbă și poziționarea și modul de deversare a căilor biliare dinspre ficat și a căilor pancreatice în duoden. Primordiile pancreatice unificate sunt localizate în mezenterul dorsal primitiv, care este acoperit pe ambele părți de peritoneu. Prin schimbarea poziției atât a stomacului cât și a duodenului, pancreasul ajunge într-o situație paralelă cu peretele abdominal posterior ajungând chiar să se contopească cu acesta. Acesta este motivul pentru care pancreasul devine, dintr-un organ situat inițial intraperitoneal, un organ situat secundar retroperitoneal.

Corpul și coada pancreasului precum și porțiunea cranială a capului provin din primordiul dorsal pancreatic. Partea caudală mai extinsă a capului pancreasului provine din primordiul ventral.

Din segmentul distal al ductului pancreatic dorsal și din întreg ductul pancreatic ventral se formează ductul pancreatic principal (canalul Wirsung). Porțiunea proximală a ductului pancreatic dorsal fie este obliterată, fie persistă sub forma unui canal îngust denumit ductul pancreatic accesoriu (canalul Santorini). Ductul pancreatic principal și ductul biliar pătrund în duoden la nivelul papilei duodenale mari. Dacă este prezent și ductul accesoriu, acesta pătrunde în duoden la nivelul papilei duodenale mici. Sistemele canaliculare ale celor doi muguri în aproximativ 10% din cazuri nu fuzionează, astfel încât persistă sistemul canalicular dublu inițial.

Din parenchimul pancreatic, în luna a treia de viață fetală, se dezvoltă insulele pancreatice (ale lui Langerhans), care sunt distribuite difuz la nivelul întregului pancreas (recent, originea în celulele creștelor neurale) iar secreția de insulină debutează în jurul lunii a cincea. Din celulele parenchimotoase se

formează celule secretoare de glucagon și de somatostatina. Din mezodermul splanhnic care înconjoară mugurii pancreatice se formează țesutul conjunctiv pancreatic. Formarea de insulină începe încă din luna a cincea fetală.

Anomalii în dezvoltarea pancreasului

Pancreasul inelar apare atunci când mugurele ventral nu se deplasează, rămânând anterior de duoden și împreună cu mugurele dorsal înconjură duodenul. Poate cauza stenoze duodenale până la obstrucție completă și este frecvent la sexul masculin. Alteori, mugurele pancreatic poate migra împreună cu cel hepatic rezultând un *nodul* sau o *veziculă pancreatică* în apropierea colecistului.

Se pot găsi mase de țesut pancreatic în pereții stomacului, intestinului sau în raport cu splina, formând *pancreasul aberant*.

MEZENTERONUL (INTESTINUL MIJLOCIU)

Din porțiunea mijlocie a intestinului primitiv se vor forma *porțiunea inferioară a duodenului, jejunul, ileum, cecul, apendicele vermiform, colonul ascendent și jumătatea dreaptă a colonului transvers*. Toate aceste porțiuni ale intestinului sunt vascularizate de ramuri din artera mezenterică superioară. Dezvoltarea intestinului mijlociu va fi determinată de profunde transformări de formă și poziționare, ale căror caracteristici de bază sunt dezvoltarea buclei ombilicale și desprinderea ombilicală fiziologică.

Mezenteronul, la sfârșitul săptămânii a cincea, este suspendat de peretele abdominal dorsal printr-un mezenter scurt și comunică direct cu sacul vitelin prin intermediul ductului vitelin sau pediculului vitelin. Intestinul mijlociu, la adult, începe imediat distal de orificiul de pătrundere a ductului biliar în duoden și se termină la joncțiunea dintre cele două treimi proximale cu treimea distală ale colonului transvers. Intestinul mijlociu este irigat de artera mezenterică superioară.

La sfârșitul primei luni începe și o rotație de 90 de grade în sens antiorar a buclei ombilicale, așa încât cele două brațe ale buclei să fie plasate în plan transversal, brațul cranial fiind plasat în dreapta, iar cel caudal în stânga. În lunile următoare intestinul subțire crește și se dezvoltă.

Prin creșterea puternică în lungime a brațului drept se formează mai multe anse, apoi brațul stâng dezvoltă și el anse intestinale. În acest stadiu de dezvoltare în care și primordiile ficatului și ale rinichilor primitivi cresc cu rapiditate, în cavitatea trunchiului nu mai există destul spațiu, ca atare intestinul este împins spre anterior în celomul cordonului ombilical.

Rotația intestinului continuă în sens orar de această dată, până la 270 – 300 grade.

Cecul va migra inițial spre superior, iar apoi din spre partea stângă spre partea dreaptă dedesubtul ficatului. Din această situație crește extinzându-se spre interior, până în fosa iliacă dreaptă. Aceste modificări de poziție sunt acompaniate de formarea unor flexuri care vor da intestinului gros segmentele definitive cunoscute la adult. Începând cu a zecea săptămână ansele intestinale protuzionate în direcția cordonului ombilical se retrag în direcție posterioară, situându-se în interiorul cavității abdominale.

La capătul distal al cecului se formează apendicele vermiform. Abia în luna a șaptea până într-a opta există o delimitare clară între cele două și apendicele vermiform poate forma și el anse.

Dezvoltarea intestinului mijlociu se caracterizează prin alungirea rapidă a tubului intestinal și a mezenterului acestuia, cu formarea ansei intestinale primare. Ansa comunică cu sacul vitelin la nivelul extremității apicale prin intermediul ductului vitelin îngust. Prin dezvoltarea segmentului cefalic al ansei ia naștere porțiunea distală a duodenului, jejunului și unei părți din ileon iar segmentul caudal formează porțiunea inferioară a ileonului, cecul, apendicele, colonul ascendent și cele două treimi proximale ale colonului transvers.

Hernia fiziologică

Dezvoltarea ansei intestinale primare se caracterizează prin alungirea rapidă, în special a segmentului cefalic. Datorită creșterii rapide și dezvoltării ficatului, cavitatea abdominală devine temporar mică pentru ansele intestinale, astfel încât în săptămâna a șasea de dezvoltare acestea pătrund în cavitatea extraembrionară din cordonul ombilical (hernie ombilicală fiziologică).

Rotația mezenteronului

Mărindu-și lungimea, ansa intestinală primară se rotește în jurul axei formate de artera mezenterică superioară și privită dinspre anterior, această rotație se realizează în sens invers acelor de ceasornic, iar atunci când este completă intestinul s-a rotit cu 270° . Alungirea anselor intestinului subțire continuă chiar și în timpul rotației, iar jejunul și ileonul formează mai multe bucle. Alungirea intestinului gros este considerabilă, însă nu participă la procesul de răsucire. Rotația se realizează atât în timpul herniei fiziologice (cu aproximativ 90°), cât și în timpul revenirii anselor intestinale în cavitatea abdominală (restul de 180°).

Retracția anselor herniate

Ansele intestinale herniate, în săptămâna 10 încep să revină în cavitatea abdominală datorită regresiei rinichiului mezonefric, reducerii ratei de creștere a ficatului și extinderii cavității abdominale.

Primul segment care revine în cavitatea abdominală, respectiv porțiunea proximală a jejunului, este situată în partea stângă iar ansele care revin ulterior în cavitatea abdominală se dispun progresiv către dreapta. Ultima porțiune a intestinului care revine în cavitatea abdominală este primordiul cecal, care apare în jurul săptămânii a șasea sub forma unei mici dilatații conice a segmentului caudal al ansei intestinale primare. Temporar acesta se află în cadranel abdominal drept superior, imediat inferior de lobul hepatic drept, apoi coboară în fosa iliacă dreaptă, astfel încât colonul ascendent și flexura hepatică ajung în partea dreaptă a cavității abdominale. Capătul distal al primordiului cecal dă naștere unui diverticul îngust numit apendice. Deoarece apendicele se dezvoltă în timpul coborârii colonului, poziția sa finală va fi posterior de cec sau de colon (poziție retrocecală și respectiv retrocolică).

Anomalii în dezvoltarea intestinelor

Diverticulul lui Merckel apare pe marginea antimezenterică a ileonului și poate conține țesut gastric sau pancreatic care, prin eliberarea produsului de secreție, poate cauza ulcerării și hemoragii.

Lipsa de formare a peretelui abdominal duce la *eventrația viscerelor*, acestea fiind învelite doar de amnion și peritoneu.

Procesele de deplasare și coalescență pot cauza diverse anomalii. Astfel, dacă procesele se coalescență nu se desfășoară, intestinele rămân libere, suspendate de un mezou liber care se poate răsuci rezultând un *volvulus* complet sau incomplet sau o *hernie internă*.

Mezenterile anșelor intestinale

Mezenterile reprezintă benzi de fixare a organelor interne, în cadrul cărora se regăsesc și nervi, vase sanguine și vase limfatice pentru organele pe care le fixează. Mezenterile se compun din două foițe seroase (din peritoneu) între care se află o plăcuță subțire de țesut conjunctiv.

Mezenterul ansei intestinale primare (mezenterul propriu-zis) suferă transformări considerabile în timpul rotației și al formării anșelor intestinale. Mezenterul dorsal se răsucește în jurul originii arterei mezenterice superioare atunci când segmentul caudal al ansei primare se deplasează către partea dreaptă a cavității abdominale. Când porțiunile ascendentă și descendentă ale colonului ajung în pozițiile lor definitive, mezenterile acestora vin în contact strâns cu peritoneul peretelui abdominal posterior. Colonul ascendent și colonul descendent rămân fixate permanent în poziție retroperitoneală după fuzionarea acestor straturi seroase dar apendicele, extremitatea inferioară a cecului și colonul sigmoid își păstrează fiecare propriul mezenter liber.

Mezocolonul transvers fuzionează cu peretele posterior al omentului mare păstrându-și mobilitatea iar traiectul final al liniei de atașare se extinde de la nivelul flexurii hepatice a colonului ascendent până la flexura splenică a colonului descendent. În locurile unde încep și se termină inserțiile mezenterelor, dar și în alte zone iau naștere în cavitatea peritoneală niște nișe numite recesuri peritoneale în care alipirea foițelor mezenterului a rămas incompletă. Acestea se regăsesc de exemplu în jurul flexurii duodenojejunale – recesul duodenal superior și recesul duodenal inferior -, în zona cecului – recesul ileocecal superior, recesul ileocecal inferior și recesul retrocecal - sau la nivelul mezocolonului sigmoid – recesul intersigmoidian.

Mezenterul anșelor jejuno-ileale se continuă inițial cu mezenterul colonului ascendent. Atunci când mezenterul mezocolonului ascendent fuzionează cu peretele abdominal posterior, mezenterul anșelor jejuno-ileale dobândește o nouă linie de inserție care se extinde de la zona în care duodenul devine intraperitoneal până la joncțiunea ileo-cecală.

Mezogastrul ventral și mezoduodenul ventral formează și învelișul peritoneal al ficatului sub mușchiul diafragm. Legătura întinsă cu septul transvers ajunge să se reducă mult prin creșterea și mărirea ficatului, ajungând la o arie redusă numită aria nudă a ficatului. Această arie nudă reprezintă o suprafață de alipire directă a ficatului de mușchiul diafragm, fiind delimitată de ligamentul hepatic coronar. Aspectul final deosebit de formă și de

poziționare rezultă din rotația stomacului și rotația intestinelor, în urma cărora ficatul este întins în direcție alterală dreapta, iar pancreasul în direcție stângă laterală.

Mezenterul dorsal primitiv se subîmparte în mezoesofagul dorsal, mezogastrul dorsal, mezoduodenul dorsal și mezenterul dorsal comun. Ultimul fixează jejunul, ileonul, colonul și rectul la peretele abdominal posterior.

METENTERONUL (INTESTINUL POSTERIOR)

Intestinul posterior cuprinde porțiunea de la intestinul mijlociu până la nivelul membranei cloacale, fiind vascularizat de către artera mezenterică inferioară. Capătul inferior evazat formează o parte din cloacă în care se varsă de ambele părți căile renale primitive.

Metenteronul dă naștere treimii distale a colonului transvers, colonului descendent, colonului sigmoid, rectului și porțiunii superioare a canalului anal iar endodermul intestinului posterior formează mucoasa vezicii urinare și a uretrei. Porțiunea terminală a metenteronului pătrunde în regiunea posterioară a cloacei, care reprezintă canalul ano-rectal primitiv iar alantoida pătrunde în porțiunea anterioară, care reprezintă sinusul uro-genital primitiv. Cloaca este o cavitate tapetată de endoderm și acoperită în partea ventrală de ectodermul de suprafață. Membrana cloacală se formează la limita dintre ectoderm și endoderm iar alantoida este separată de metenteron printr-un strat de mezoderm care formează septul uro-rectal provenit din unirea porțiunilor de mezoderm care acoperă sacul vitelin și care înconjoară alantoida. Pe parcursul dezvoltării embrionului, plierea caudală continuă, vârful septului uro-rectal ajunge în apropierea membranei cloacale, însă aceste două structuri nu vin niciodată în contact. La sfârșitul săptămânii a șaptea membrana cloacală se perforază și se formează orificiul anal al intestinului posterior și orificiul ventral al sinusului urogenital iar între aceste orificii septul uro-rectal formează corpul perineal. Proliferarea ectodermului determină închiderea regiunii caudale a canalului anal. Pe parcursul săptămânii a noua această regiune se repermeabilizează. Porțiunea caudală a canalului anal este irigată de arterele rectale inferioare, ramuri provenite din arterele rușinoase interne și are origine ectodermică. Segmentul cranial al canalului anal este irigat de artera rectală superioară - continuarea arterei mezenterice inferioare și are origine endodermică. La joncțiunea dintre regiunile endodermică și ectodermică ale canalului anal se află linia pectineală (dintată) care separă epiteliul cilindric al rectului de epiteliul pavimentos stratificat al canalului anal, fiind situată imediat inferior de coloanele anale (Morgagni). Anormaliile de dimensiuni ale regiunii posterioare a cloacei conduc la deplasarea orificiului anal către anterior, cu apariția fistulelor și atreziilor recto-vaginale și recto-uretrale.

6. DEZVOLTAREA SISTEMULUI UROGENITAL

Sistemul urogenital poate fi împărțit din punct de vedere funcțional în două componente complet diferite: sistemul urinar și sistemul genital dar acestea se află în strânsă legătură din punct de vedere embriologic și anatomic și se dezvoltă din aceeași creastă mezodermică (mezoderm intermediar) la nivelul peretelui posterior al cavității abdominale. Inițial ductele excretorii ale ambelor sisteme se varsă într-o cavitate comună numită cloacă.

DEZVOLTAREA SISTEMULUI URINAR

Numai la organismele care și-au încheiat diferențierea organelor există un aparat urinar ca atare. În decursul dezvoltării, aparatul urinar are raporturi foarte strânse cu aparatul genital, deși este primul care începe să se diferențieze.

Sistemele urinar și genital se dezvoltă din mezoderm iar din sens cranial spre caudal se dezvoltă succesiv trei sisteme urinare.

Dezvoltarea rinichilor

Rinichiul este organul secretor al adultului, în decursul dezvoltării fiind precedat de alte formațiuni tranzitorii ce reprezintă etape din evoluția filogenetică.

Dezvoltarea rinichilor se efectuează în trei trepte: mai întâi apare un primordiu renal numit pronefros, după care apare un rinichi primitiv mezonefros și, în cele din urmă, rinichiul ca metanefros. Toate cele trei primordii renale iau naștere din mezodermul intermediar.

Rinichii se formează secvențial în direcție cranio-caudală trei sisteme renale care prezintă un grad redus de suprapunere: pronefrosul, mezonefrosul și metanefrosul. Pronefrosul este rudimentar și nefuncțional. Mezonefrosul funcționează un timp scurt la începutul perioadei fetale iar metanefrosul dă naștere sistemului renal definitiv.

Pronefrosul

Pronefrosul se dezvoltă foarte bine doar la animalele vertebrate inferioare. Pronefrosul se dezvoltă în săptămâna a treia începând de la regiunea cervicală superioară până spre segmentele toracice superioare. Pronefrosul se compune din ductul promezonefric, tubulii promezonefrici inferiori și din glomerulii externi care pătrund până în cavitatea trunchiului.

Pronefrosul format în regiunea cervicală este vestigial.

Pronefrosul este reprezentat la începutul săptămânii a patra de 7-10 grupuri de celule situate în regiunea cervicală care formează unități excretorii vestigiale, nefrotoamele, care regresează înaintea formării unor nefrotoame situate mai caudal. Toate structurile pronefrosului devin inexistente până la sfârșitul săptămânii a patra.

Mezonefrosul

Mezonefrosul format în regiunile toracică și lombară are dimensiuni mari și se caracterizează prin prezența unor unități excretorii (nefronii) și

existența de fiecare parte a unui duct colector denumit ductul mezonefric Wolff. Acest sistem este funcțional pentru o perioadă scurtă de timp apoi dispare în cea mai mare parte. Ductele și tubulii mezonefrosului formează calea prin care spermatozoizii ajung de la testicule la uretră dar la sexul feminin aceste ducte regresează.

Mezonefrosul și ductele mezonefrice provin din mezodermul intermediar prezent între segmentele toracice superioare și segmentele lombare superioare (L3). Primii tubuli excretori ai mezonefrosului apar în timpul regresiei sistemului pronefric la începutul săptămânii a patra de dezvoltare. Tubulii excretori alungesc rapid, formând o ansă în formă de S și prezintă la extremitatea medială un ghem de capilare din care se dezvoltă un glomerul în jurul căruia tubulii formează capsula Bowman, iar aceste structuri constituie împreună corpusculul renal. Tubulii pătrund în ductul colector longitudinal în partea laterală, cunoscut sub denumirea de duct mezonefric Wolff.

Cea mai mare dezvoltare a mezonefrosului se atinge la mijlocul lunii a doua. La om nu se cunoaște foarte bine rolul acestuia. La începutul lunii a treia va regresa cu excepția ductelor mezonefrice. În timp ce la embrionul masculin se vor forma canaliculii testiculari din câteva canale pronefrice persistente, la embrionul feminin vor rămâne după regresie celulară doar câteva resturi nefuncționale atașate tubei uterine, cunoscute ca epoophoron și paroophoron.

Mezonefrosul formează, la jumătatea lunii a doua, de fiecare parte a liniei mediane un organ ovoid de dimensiuni mari. Deoarece gonada în dezvoltare este situată pe fața medială a acestui organ, creasta formată de aceste două structuri poartă denumirea de creastă urogenitală. În timp ce tubulii caudali continuă să se diferențieze, tubulii și glomerulii din zona cranială încep să degenereze, iar la sfârșitul lunii a doua majoritatea tubulilor mezonefrici au dispărut. La bărbat, un număr redus de tubuli situați caudal, precum și ductul mezonefric persistă și participă la formarea sistemului genital, însă la femeie aceste structuri dispar.

Metanefrosul: rinichiul definitiv

Metanefrosul sau rinichiul definitiv este al treilea organ urinar, are origine dublă, și începe să se dezvolte în săptămâna a cincea din două primordii diferite, țesuturile metanefrogene, din segmentele sacrale și ductele Wolff (promezonefrice). Primul primordiu formează porțiunile care secretă urina în timp ce ductele vor forma sistemul de tuburi care excretă urina, precum și porțiuni ale sistemului canalicular în care se prepară urina.

Unitățile excretorii se dezvoltă din mezodermul metanefric la fel ca și sistemul mezonefric însă dezvoltarea sistemului ductal este diferită de cea a celorlalte două sisteme renale.

Ductele colectoare ale rinichiului definitiv se dezvoltă din mugurele ureteral, o evaginație a ductului mezonefric situat lângă locul de pătrundere a acestuia în cloacă. Mugurele penetrează țesutul metanefric, care se mulează pe extremitatea lui distală asemeni unei calote. Mugurele se dilată formând pelvisul renal primitiv și se împarte într-o parte cranială și alta caudală, din care se vor dezvolta viitoarele calice mari.

Pătrunzând în țesutul metanefric, fiecare calice dă naștere altor doi muguri ce continuă să se ramifice până când se formează cel puțin 12 generații

de tubuli. La periferie continuă să se formeze alți tubuli până la sfârșitul lunii a cincea. Tubulii de ordinul doi se măresc și înglobează tubulii de generația a treia și a patra, dând naștere calicelor mici ale pelvisului renal. Tubulii colectori de generația a cincea și din generațiile succesive se alungesc semnificativ și având traiect convergent către calicele mici, formează piramidele renale. Ureterul, pelvisul renal, calicele mari și mici și aproximativ 1 până la 3 milioane de tubuli colectori iau naștere din mugurele ureteral.

Fiecare tubul colector nou-format este acoperit la capătul distal de un strat de țesut metanefric a cărui celule, sub influența inductivă a tubulilor, formează vezicule mici, denumite vezicule renale ce dau naștere unor mici tubuli în formă de S. În spațiul de la capătul tubulilor în S se dezvoltă vase capilare, care ulterior se diferențiază și formează glomerulii. Unitățile excretorii sau nefronii iau naștere din acești tubuli, împreună cu glomerulii corespunzători. Capătul proximal al fiecărui nefron formează capsula Bowman, la nivelul căreia glomerulul formează o indentație profundă. Capătul distal comunică liber cu unul dintre tubulii colectori, astfel încât se creează o legătură între capsula Bowman și unitatea colectoră. Prin alungirea continuă a tubulului excretor formarea și dezvoltă tubulul contort proximal, ansa lui Henle și a tubulul contort distal.

Rinichiul se dezvoltă din *mezodermul metanefric*, din care se formează unitățile excretorii și din *mugurele ureteral*, care dă naștere sistemului colector. Există aproximativ 1 milion de nefroni în fiecare rinichi, aceștia formându-se continuu până la naștere. Urina începe să se formeze imediat după diferențierea capilarelor glomerulare, a căror formare debutează în săptămâna 10. La naștere rinichii au aspect lobulat, însă lobulația dispare în primele luni de viață ca rezultat al continuării creșterii în dimensiuni a nefronilor, cu toate că numărul acestora rămâne constant. Rinichii încep să funcționeze, adică să formeze urină fetală, începând cu luna a patra. Pentru că funcția renală este influențată de presiunea sanguină în vase (la făt presiune venoasă mare, tensiunea arterială mică), la nou-născut există în tubii colectori depuneri de acid uric. În mod normal, acestea sunt „spălate” după naștere.

Poziția rinichilor

Localizați inițial în regiunea pelviană, rinichii se deplasează ulterior în direcție cranială, ajungând în cavitatea abdominală. Ascensionarea rinichilor este determinată de reducerea curbării corpului și de dezvoltarea regiunilor lombară și sacrată. Irigația arterială a metanefrosului, la nivelul pelvisului, este asigurată de o ramură pelviană a aortei. Rinichiul continuă să fie irigat, în timpul ascensiunii către cavitatea abdominală, de ramuri ale aortei care însă au originea la un nivel din ce în ce mai înalt iar vasele localizate inferior degenerază, însă unele dintre acestea pot persista.

Funcția renală

Rinichiul definitiv care ia naștere din metanefros devine funcțional aproape de săptămâna 12. Urina este eliminată în cavitatea amniotică și se amestecă cu lichidul amniotic care este înghițit de făt și străbate sistemul renal

fetal. Rinichii, în timpul vieții fetale, nu au rol în excreția produșilor finali de metabolism, această funcție fiind îndeplinită de către placentă.

Anomalii de dezvoltare ale rinichilor și ureterelor

Agenezia renală bilaterală este rară și incompatibilă cu viața. *Agenezia renală unilaterală* este mai frecventă și rezultă din cauza absenței unilaterale a canalului mezonefrotic și a mugurelui ureteral. *Ectopia renală* în care ureterul este scurt, diferită de ptoza renală, în care ureterul este lung, cudad. Poate exista o *ectopie încrucișată* în care rinichii fuzionează total formând un singur rinichi mare, cu existența a două uretere care se încrucișează. Rinichii supranumerari apar în urma unui proces de dublare a blastemului metanefrogen și a mugurelui ureteral.

Poate exista un *ureter bifid* cu două pelvisuri, în extremitatea cranială dar un singur orificiu în vezică. Mai rar poate fi *atrofia sau atrezia congenitală parțială a ureterului*. *Ectopia orificiilor ureterale* se manifestă prin incontinență urinară.

Dezvoltarea vezicii urinare

Între săptămânile a patra și a șaptea de dezvoltare, cloaca se divide în: *sinusul urogenital*, situat anterior și *canalul anal*, situat posterior. Septul urorectal este un strat de mezoderm interpus între canalul anal primitiv și sinusul urogenital iar din vârful septului se formează corpului perineal. Sinusului urogenital prezintă trei porțiuni. Porțiunea *superioară*, cea mai voluminoasă, reprezentată de vezica urinară care se continuă cu alantoida, însă după obliterarea lumenului alantoidiei se formează un cordon fibros gros - uraca - ce unește apexul vezicii urinare cu ombilicul, structură cunoscută sub denumirea de ligament ombilical median. Porțiunea *pelviană* a sinusului urogenital este un canal îngust, la bărbat dând naștere segmentelor prostatic și membranos ale uretrei. Porțiunea *peniană* a sinusului urogenital este aplatizată, iar pe măsură ce tuberculul genital se dezvoltă, este tracționată în direcție ventrală (dezvoltarea porțiunii peniene a sinusului urogenital diferă foarte mult între cele două sexe).

În timpul diferențierii cloacei porțiunile caudale ale ductelor mezonefrice pătrund în peretele vezicii urinare. Ureterele, care inițial reprezintă evaginații ale ductelor mezonefrice, pătrund în vezica urinară separat. În urma ascensiunii rinichilor, orificiile ureterelor se deplasează în direcție cranială iar cele ale ductelor mezonefrice se apropie între ele și se deschid în segmentul prostatic al uretrei, astfel încât la bărbat se transformă în ductele ejaculatorii. Ductele mezonefrice și ureterele au origine mezodermică iar porțiunea din mucoasa vezicii urinare care se formează prin încorporarea ductelor (numită trigon vezical) are de asemenea origine mezodermică. Învelișul mezodermic al trigonului este înlocuit treptat de epiteliu cu origine endodermică, suprafața interioară a vezicii urinare acoperindu-se în timp integral cu epiteliu de acest tip.

Dezvoltarea uretrei

Uretra se dezvoltă diferit la cele două sexe. La embrionii masculini din partea pelvină a sinusului urogenital se dezvoltă pars prostatica, precum și partea membranară a uretrei (pars membranacea), iar la feții feminini din partea pelvină a sinusului urogenital se dezvoltă întreaga uretră.

Partea falică a sinusului urogenital va forma la feții masculini epiteliul segmentului spongios al uretrei (pars spongiosa), iar la feții feminini introitul vaginal (vestibulum vaginae).

Epiteliul uretrei are origine endodermică la ambele sexe, țesutul conjunctiv înconjurător și componenta musculară netedă formându-se din mezodermul splanhnic. La sfârșitul lunii a treia epiteliul uretrei prostatice proliferază formând numeroase evaginații care pătrund în mezenchimul înconjurător. Aceste primordii la bărbat, formează glanda prostata iar la femeie, porțiunea cranială a uretrei dă naștere glandelor uretrale și parauretrale.

Prostata se formează în săptămâna a zecea pe peretele dorsal al părții prostatice a uretrei. Se formează din celule endodermale, care inițial formează 16-20 de muguri, care vor forma corpul prostatei. Componenta conjunctivă a prostatei, precum și musculatura netedă sunt de origine mezodermică. Glandele bulbouretrale se dezvoltă din celule endodermale în săptămâna a opta, când, la granița caudală a părții pelvine, au tendința să înmugurească în interiorul mezenchimului.

Anomalii de dezvoltare a sistemului urinar

Extrofia vezicii urinare este o anomalie gravă și se produce în special la sexul masculin, prin închiderea incompletă pe linia mediană a porțiunii inferioare a peretelui abdominal.

Existența dezvoltării unei *vezici duble* apare foarte rar.

Deschiderea anormală a ureterelor în uretră, glandele seminale, rect, uter sau vagină se explică prin modalitatea inițială de deschidere a canalului mezonefrotic și modul de înglobare în sinus a segmentului său situat caudal de mugurele ureteral.

DEZVOLTAREA SISTEMULUI GENITAL

La om sexualitatea reprezintă un concept complex care rezultă din jocul unor multipli factori și care se finalizează prin întreaga dezvoltare individuală până la vârsta adultă. Sexualizarea se realizează ca urmare a unor procese succesive interconținuate în cadrul cărora putem diferenția sexul cromozomal, gonadal, ductal, somatic și psihic.

De regulă, există o corespondență între toate influențele determinante ale sexualizării. Tulburări în cursul oricărei etape, de exemplu prin mutații sau influențe ale mediului, pot duce la deviații de la stabilirea sexului unui individ. Din acest motiv pot rezulta diverse forme de inversiune sexuală și intersexualitate. În dezvoltarea sistemului genital se cunosc trei stadii de dezvoltare: sexul indiferent, diferențierea sexuală a gonadelor și diferențierea sexuală a canalelor excretoare și a organelor genitale externe.

Sistemul genital este alcătuit din: gonadele sau glandele sexuale primitive, căile genitale și organele genitale externe. Aceste trei componente parcurg stadiul indiferent, din care se pot dezvolta fie pe linie masculină fie pe linie feminină. Diferențierea sexuală este un proces complex în care sunt implicate numeroase gene, inclusiv unele gene situate pe autozomi (cromozomii non-sexuali). Cromozomul Y este esențial în dimorfismul conținând în brațul scurt (Yp11) o genă care controlează dezvoltarea testiculului și este denumită SRY (regiunea cromozomului Y implicată în determinarea sexului). Această genă produce un factor de transcripție care inițiază activarea în cascadă a mai multor gene ce controlează dezvoltarea organelor sexuale rudimentare. Proteina SRY are un rol foarte important în formarea testiculelor; determinând dezvoltarea fătului de sex masculin iar în absența ei, se dezvoltă un făt de sex feminin.

Dezvoltarea gonadelor

Pentru dezvoltarea gonadelor au importanță determinantă trei tipuri de celule: celulele epiteliale celomice, celulele mezenchimale și celulele stem gonadale.

Celulele epiteliale ale celomiului încep din săptămâna a vincea să prolifereze formând pe peretele dorsal al trunchiului epitelial gonadal.

Din epitelium gonadal se vor dezvolta sub influența inductivă a celulelor stem gonadale benzile gonadale care la embrionii masculini (cromozomali) dezvoltă canaliculele testiculare, iar la embrionii feminini (cromozomali) formează epitelium folicular care înconjoară ovocitele.

Celulele mezenchimale formează scheletul de țesut conjunctiv atât pentru testicule, cât și pentru ovare, precum și învelișul acestora denumit tunica alboginea (tunica alboginea). Prima apariție a primordiilor gonadale pot fi vizualizate în săptămâna a cincea pe partea medială a benzilor urogenitale între somitele a șasea toracală și a doua sacrală. Epitelium gonadal formează medial față de pronefros împreună cu celulele mezenchimale situate dedesubt așa zisa bandă sau creastă genitală. Gonadele se vor forma din porțiunile mijlocii ale crestei genitale, segmentele superior și inferior ale crestei genitale regresând și dispărând în cele din urmă. Primordiile gonadale indiferente se compun din corticală și din medulară.

Celulele stem gonadale migrează dinspre sacul vitelin în direcția primordiilor gonadale, migrația acestora decurge datorită mișcărilor ameboide, traseul de-a lungul mezenterului dorsal fiind influențat de un factor chimic secretat de celulele primordiilor gonadale.

Sexul embrionului este determinat genetic în momentul fecundării dar până în săptămâna a șaptea de dezvoltare gonadele nu dobândesc caracteristici morfologice specifice pentru sexul masculin sau feminin. Gonadele sunt la început ca o perechi de creste longitudinale numite crestele genitale sau gonadale formate prin proliferarea epitelium și prin condensarea mezenchimului subiacent. Până în săptămâna a șasea de dezvoltare celulele germinative nu apar la nivelul creștelor genitale.

Celulele germinative primordiale apar în stadiul incipient al dezvoltării printre celulele endodermeice din peretele sacului vitelin, în apropierea

alantoidei și migrează prin mișcări amiboidale de-a lungul mezenterului dorsal al intestinului posterior. Ajungând în gonadele primitive, la începutul săptămânii a cincea și invadează crestele genitale în săptămâna a șasea. Când aceste celule nu ajung la nivelul creștelor genitale nu se vor forma gonadele. Celulele germinative primordiale au o influență inductivă asupra dezvoltării gonadelor în ovare sau testicule. Înainte de migrarea celulelor germinative primordiale, epiteliul creștei genitale proliferază și celulele epiteliale pătrund în mezenchimul subiacent formându-se mai multe cordoane neregulate denumite cordoanele sexuale primitive. Aceste cordoane sunt conectate cu epiteliul de suprafață la embrionii de ambele sexe fiind imposibilă diferențierea între gonadele masculine și cele feminine, fiind denumite gonade indifferente.

Dezvoltarea testiculelor

La embrionul de sex masculin celulele germinative primordiale posedă o pereche XY de cromozomi sexuali. Celulele din cordoanele sexuale primitive continuă să prolifereze sub influența genei SRY din cromozomul Y, care codifică factorul pentru inducția dezvoltării testiculului apoi pătrund în profunzimea regiunii medulare și formează cordoanele testiculare (medulare). Cordoanele se ramifică în zona hilului glandei și formează o rețea de cordoane subțiri de celule din care ulterior se vor dezvolta tubulii rețelei testiculare (rete testis). Cordoanele testiculare sunt separate de epiteliul de suprafață printr-un strat dens de țesut conjunctiv fibros care formează tunica albuginee.

Cordoanele testiculare dobândesc în luna a patra formă de potcoavă și capetele acestora se continuă cu cordoanele subțiri ale rețelei testiculare. Cordoanele testiculare conțin celule germinative primordiale și celulele de susținere Sertoli derivate din epiteliul de suprafață al glandei.

Între cordoanele testiculare există celulele interstițiale Leydig, cu origine în mezenchimul creștei gonadale, care se dezvoltă la scurt timp după inițierea procesului de diferențiere a cordoanelor testiculare. Celulele Leydig încep să producă testosteron în a opta săptămână de sarcină, testiculul influențând diferențierea sexuală a ductelor genitale și a organelor genitale externe.

Cordoanelor testiculare își mențin structura neschimbată până la pubertate când acestea se canalizează și se transformă în tubuli seminiferi. Tubulii seminiferi permeabili se continuă cu tubulii rețelei testiculare, care pătrund la rândul lor în ductele eferente ce reprezintă rămășițe ale tubulilor excretori ai sistemului mezonefric. Acestea unesc rețeaua testiculară și ductul mezonefric Wolff, care devine ductul deferent. La debutul pubertății, în canalele testiculare se crează spații, apare transformare de lumen intratesticular și începe spermatogeneza.

Dezvoltarea ovarelor

Diferențierea ovarelor decurge mai târziu decât dezvoltarea testiculelor. Benzile gonadale inițiale vor fi împinse de către benzile gonadale secundare nou apărute în direcția măduvei primitive și sunt înlocuite de mezenchim vascularizat, care va forma și construi măduva ovarelor. Embrionii de sex feminin, conțin perechea XX de cromozomi sexuali și nu conțin

cromozomul Y. Cordoanele sexuale primitive ale acestora disociază și formează aglomerări celulare neregulate care conțin grupuri de celule germinative primordiale, ocupă regiunea medulară a ovarului. Ulterior vor dispărea și vor fi înlocuite de stroma vasculară care formează medulara ovarului. Celulele epiteliului de suprafață al gonadelor feminine continuă să prolifereze. În săptămâna a șaptea din acest epiteliu se formează a doua generație de cordoane - cordoanele corticale - care pătrund în mezenchimul subiacent însă rămân în apropierea suprafeței ovarului. Aceste cordoane formează în luna a patra aglomerări celulare izolate care înconjoară fiecare una sau mai multe celule germinative primordiale ce dau naștere ovogoniilor. Din celulele epiteliului de suprafață se formează celulele foliculare.

Sexul genetic al embrionului este determinat în momentul fecundării depinzând de tipul de cromozom pe care îl conține spermatozoidul (cromozom X sau cromozom Y). La embrionii ce au perechea XX de cromozomi sexuali cordoanelor medulare ale gonadei involvează dezvoltându-se o generație secundară de cordoane corticale. La embrionii ale căror celule conțin perechea XY de cromozomi sexuali, cordoanele corticale secundare nu se dezvoltă iar din cordoanele medulare iau naștere cordoane testiculare.

Migrarea gonadelor și canalul inghinal

Testiculul și ovarul nu rămân la locul formării din primordii ci se supun unei migrații în direcție descendentă spre caudal. Această migrație se numește descensus testis, respectiv descensus ovarii. Prin această migrație testiculul ajunge prin straturile peritonereale în scrot, iar ovarul rămâne la nivelul aperturii superioare a pelvisului.

Coborârea testiculară se produce prin canalul inghinal. Traseul este determinat de banda de celule gonadale care formează gubernaculum testis, care se întindea de la polul său inferior în direcție oblică anterioară prin peretele abdominal anterior către excrescența sexuală. Prin creștere accentuată în lungime a fătului lărgirea cavității trunchiului și fixarea de gubernaculum testis testiculul migrează inițial până în pelvis. La acest nivel rămâne până în luna a șaptea, plasat posterior de orificiul intern al canalului inghinal. În luna a patra se produce formarea unui fund de sac al peritoneului numit procesus vaginalis care va împinge peretele vaginal anterior fără a-l perfora. În luna a șaptea testiculul alunecă odată cu procesul vaginal în direcție inferioară către interiorul scrotului. La trecerea testiculului prin peretele abdominal anterior straturile parietale sunt separate; deschiderea în fascia peretelui abdominal anterior devine orificiul intern al canalului inghinal, iar fanta produsă în aponevroza mușchiului oblic extern devine orificiul extern al canalului inghinal.

Trecerea prin canalul inghinal se petrece în decursul a două până la trei zile. După ce testiculul ajunge în scrot (săptămâna 32), canalul inghinal se strânge și straturile peretelui abdominal formează învelișurile ductelor seminale. Procesul vaginal dispare cu excepția porțiunii sale distale.

În general, la circa 97% din nou născuții la termen descensus testis s-a produs intrauterin.

Descensus ovarii reprezintă o coborâre pe un traseu mult mai scurt și simplificat față de coborârea testiculară fiziologică. Și la embrionii feminini se formează un canal inghinal, deși ovarele nu vor trece prin el. Porțiunea superioară din gubernaculum ovarii devine ligamentul propriu al ovarului și extremitatea inferioară devine ligamentul rotund al uterului. Acesta din urmă reprezintă un mijloc de fixare al uterului care se întinde de la unghiul tubei uterine prin canalul inghinal până în țesutul conjunctiv subdiacent labiilor mari.

Herniile inghinale congenitale apar în cazurile în care procesul vaginal al perineului nu se închide. Ansele intestinale pot în acest caz să migreze prin peretele abdominal în interiorul scrotului sau în interiorul labiilor.

Dezvoltarea căilor genitale

Stadiul indiferent

Embrionii de ambele sexe prezintă inițial două perechi de ducte genitale: ductele mezonefrice Wolff și ductele paramezonefrice Müller. Ductul paramezonefric este sub forma unei invaginații longitudinale a epitelului de pe suprafața antero-laterală a crestei urogenitale. Ductul se deschide în partea cranială în cavitatea abdominală și are formă conică. Ductul paramezonefric, în partea caudală, coboară lateral de ductul mezonefric, intersectându-l pe fața ventrală și își continuă traiectul în sens caudo-medial. La nivelul liniei mediane vine în contact strâns cu ductul paramezonefric de partea opusă. Cele două ducte sunt inițial separate printr-un sept dar ulterior fuzionează și formează canalul uterin. Extremitatea caudală a celor două ducte asociate se proiectează în peretele posterior al sinusului urogenital determinând mici proeminențe ce constituie tuberculul paramezonefric (Müller). Ductele mezonefrice se deschid în sinusul urogenital, de fiecare parte a tuberculului Müller.

Dezvoltarea căilor genitale la embrionii de sex masculin

Unii tubuli excretori (tubulii epigenitali), prin regresia mezonefrosului vin în contact cu cordoanele celulare ale rețelei testiculare și formează în final ductele eferente ale testiculelor. Tubulii excretori situați la polul caudal al testiculului (tubulii paragenitali) nu se unesc cu cordoanele rețelei testiculare, vestigiile acestora alcătuind paradidimul.

Ductele mezonefrice persistă, cu excepția apendicelui epididimului, și formează ductele genitale principale. Inferior de orificiile ductelor eferente, ductele mezonefrice se alungesc și se răsucesc, formând epididimul. Ductul mezonefric, între coada epididimului și primordiul veziculei seminale, dobândește o tunică musculară groasă transformându-se în duct deferent. este denumită Ductul ejaculator este format din porțiunea din ductul mezonefric situată distal de veziculele seminale. Ductele paramezonefrice degenerază la sexul masculin, cu excepția unei mici porțiuni situată la capătul cranial, denumită apendicele testiculului.

Dezvoltarea căilor genitale la embrionii de sex feminin

Ductele paramezonefrice la embrionii feminini, dau naștere principalelor căi genitale. Fiecare duct prezintă trei porțiuni: *un segment cranial vertical*, care comunică cu cavitatea abdominală; *un segment orizontal* care se încrucișează cu ductul mezonefric și *un segment caudal vertical* care fuzionează cu segmentul omolog din partea opusă. După coborârea ovarului, primele două segmente formează trompa uterină, iar segmentele caudale fuzionate formează canalul uterin. Prin deplasarea în direcție medio-caudală a segmentelor mijlocii ale ductelor paramezonefrice, crestele urogenitale se poziționează în plan transversal. Fuzionarea ductelor pe linia mediană determină formarea unei plici pelviane transversale largi ce se extinde între fețele laterale ale ductelor paramezonefrice fuzionate și pereții cavității pelviene și este denumită ligamentul larg al uterului. Trompele uterine sunt situate în marginile superioare ale acestui ligament iar ovarul este localizat pe suprafața lui posterioară. Uterul și ligamentul larg împart cavitatea pelviană în recesul recto-uterin (fundul de sac Douglas) și recesul utero-vezical. Prin fuzionarea ductelor para-mezonefrice iau naștere corpul și colul uterin, înconjurate de un strat de țesut mezenchimal care formează stratul muscular al uterului, miometrul, și membrana peritoneală supraiacentă, perimetrul.

Dezvoltarea vaginului

După ce extremitatea compactă a ductelor paramezonefrice ajunge la nivelul sinusului urogenital, din porțiunea pelviană a sinusului se dezvoltă două proeminențe compacte denumite bulbii sino-vaginali, formând o placă vaginală compactă. Proliferarea celulelor continuă la capătul cranial al plăcii, crescând distanța dintre uter și sinusul urogenital. Proeminența vaginală este permeabilizată în întregime în luna a cincea. Prelungirile vaginale din jurul uterului, denumite fornixuri vaginale își au origine paramezonefrică, vaginul având o dublă origine: porțiunea superioară provine din canalul uterin și porțiunea inferioară din sinusul urogenital.

Himenul este o lamă tisulară subțire ce separă lumenul vaginului de lumenul sinusului urogenital, fiind alcătuit din învelișul epitelial al sinusului și dintr-un strat subțire de celule vaginale. În perioada prenatală în himen se creează un mic orificiu.

La fătul de sex feminin pot persista în mezoovar unele porțiuni din segmentele craniale și caudale ale tubulilor excretori, care formează epoooforonul și respectiv parooforonul. Ductul mezonefric dispare, exceptând un mic segment cranial localizat la nivelul epoooforonului sau uneori cu excepția unui mic segment caudal care poate rămâne în peretele uterului sau al vaginului. Pe parcursul vieții din aceste formațiuni restante se poate forma un chist Gartner.

Dezvoltarea organelor genitale externe

Primordiile organelor sexuale externe sunt de asemenea bisexuale, deși sexul cromozomal fiind stabilit după fecundație. La embrionii de trei săptămâni apar mici ridicături anterior și posterior de membrana cloacală. Cele anterioare se unesc într-un tubercul genital și cele posterioare se alungesc,

formând plicile genitale. Ultimele sunt flancate de ambele părți de către crestele genitale. Fanta genitală situată între plicile genitale numită șanțul urogenital la început este încă închis prin membrana urogenitală. Aceasta se rupe în stadii ulterioare devenind orificiul uretrei. Abia către sfârșitul celei de a doua luni începe o diferențiere specifică fiecărui sex.

La embrionii masculini tuberculul genital crește în lungime, transformându-se din falus în penis. Odată cu contopirea plicilor genitale fanta urogenitală se închide devenind uretră și se dezvoltă corpii erectili ai penisului. Partea anterioară a uretrei și orificiul extern al uretrei se formează de către celulele ectodermice, care se dezvoltă începând de la vârful penisului către uretra care descinde. Din unirea plicilor genitale, care la embrionii masculini se mai numesc plici scrotale, ia naștere sacul testicular denumit scrot care este împărțit de către septul scrotal în două jumătăți.

La embrionii feminini tuberculul genital rămâne relativ scurt, transformându-se în clitoris. Din plicile genitale se dezvoltă labiile mici, iar lateral apar labiile mari. Fanta sexuală rămâne deschisă și formează introitul vaginal.

Stadiul indiferent

Celulele mezenchimale cu originea în regiunea liniei primitive migrează, în săptămâna a treia de dezvoltare, în jurul membranei cloacale și formează o pereche de plice cloacale ușor proeminente care se unesc cranial de membrana cloacală și formează tuberculul genital. Caudal, plicele se împart fiecare într-o plică uretrală anterioară și o plică anală situată posterior. Proeminențele genitale devin vizibile de fiecare parte a plicelor uretrale dând naștere ulterior proeminențelor scrotale la feții de sex masculin și labiilor mari la feții de sex feminin însă, la sfârșitul săptămânii a șasea distincția între cele două sexe este imposibilă.

Dezvoltarea organelor genitale externe la sexul masculin

La feții de sex masculin, dezvoltarea organelor genitale externe, se realizează sub influența hormonilor androgeni secretați de testiculele fetale și se caracterizează prin alungirea rapidă a tuberculului genital denumit falus. Falusul, în timpul acestui proces de alungire, tracționează anterior plicele uretrale acestea formând pereții laterali ai șanțului uretral. Șanțul se extinde de-a lungul suprafeței caudale a falusului elongat dar nu ajunge până în porțiunea distală, în regiunea glandului. Învelișul epitelial al șanțului, de origine endodermică, formează placa uretrală care la sfârșitul lunii a treia este acoperită prin închiderea celor două plice uretrale, cu formarea uretrei peniene. Acest canal nu se extinde până la vârful falusului. În luna a patra se formează porțiunea cea mai distală a uretrei. Celulele ectodermice de la vârful glandului pătrund în interiorul acestuia și formează un cordon epitelial scurt la nivelul căruia se va forma ulterior un lumen, cu apariția meatului uretral extern.

Proeminențele genitale sunt cunoscute la sexul masculin sub denumirea de proeminențe scrotale și se situează în regiunea inghinală. Acestea se deplasează caudal pe parcursul dezvoltării, fiecare dintre ele

formând o jumătate din scrot. Cele două jumătăți sunt despărțite prin intermediul septului scrotal.

Coborârea testiculelor

Testiculele și mezonefrosul sunt atașate, la sfârșitul lunii a doua, de peretele abdominal posterior prin intermediul mezenterului urogenital. După dispariția mezonefrosului, structura de atașare are rolul de mezenter pentru gonade. În partea caudală, din aceasta se formează ligamentul genital caudal care se extinde și rezultă o structură alcătuită din țesut mezenchimal dens, bogată în matrice extracelulară, denumită gubernacul. Această bandă de țesut mezenchimal se termină, înainte de coborârea testiculului, în regiunea inghinală, între mușchii abdominali oblic intern și oblic extern. Când testiculul începe să coboare către inelul inghinal, se formează o porțiune extraabdominală a gubernaculului care crește din regiunea inghinală către proeminențele scrotale. Prin parcurgerea canalului inghinalde către testicule, segmentul extraabdominal produce contracția planșeului scrotal (se formează gubernaculul și la sexul feminin, rămânând o structură rudimentară).

Coborârea testiculelor se presupune că este controlată de următorii factori: dezvoltarea către exterior a porțiunii extraabdominale a gubernaculului induce migrarea intraabdominală, pasajul prin inelul inghinal este determinat de creșterea presiunii intraabdominale secundară creșterii organelor, iar regresia porțiunii extraabdominale a gubernaculului finalizează deplasarea testiculelor în scrot. Testiculele ajung în regiunea inghinală în săptămâna 12 de sarcină, migrează prin canalul inghinal până în săptămâna 28 și ajung în scrot în săptămâna 33. Procesul este influențat de hormonii androgeni și MIS. Pe parcursul procesului de descensus, aportul sanguin al testiculelor continuă să fie asigurat de la nivelul aortei, astfel încât vasele sanguine testiculare se extind din poziția inițială în regiunea lombară până la nivelul scrotului.

Peritoneul cavității abdominale formează câte o evaginație de fiecare parte a liniei mediane în regiunea peretelui abdominal ventral. Fiecare evaginație, denumită proces vaginal, urmează traiectul gubernaculului testiculului până la proeminențele scrotale. Procesul vaginal, însoțit de straturile muscular și fascial ale peretelui trunchiului, ajunge până la nivelul proeminențelor scrotale și formează canalul inghinal.

Pentru a ajunge în scrot la momentul nașterii, testiculul coboară prin inelul inghinal și trece peste marginea anterioară a osului pubian. El este acoperit de o plică reflectată a procesului vaginal iar stratul peritoneal care acoperă testiculul este lama viscerală a tunicii vaginale. Restul sacului peritoneal formează lama parietală a tunicii vaginale. Canalul îngust dintre lumenul procesului vaginal și cavitatea peritoneală este obliterat la naștere sau la scurt timp după aceea.

Testiculul este acoperit de straturi peritoneale derivate din procesul vaginal și de straturi derivate din structurile peretelui abdominal anterior pe care le străbate. Fascia transversală formează fascia spermatică internă, mușchiul oblic extern abdominal formează fascia spermatică externă iar mușchiul oblic intern abdominal dă naștere fasciei cremasterice și mușchiului

cremasteric. Mușchiul transvers abdominal este dispus deasupra căii de migrație a testiculului fără a forma o tunică testiculară.

Dezvoltarea organelor genitale externe la sexul feminin

La sexul feminin organele genitale externe se dezvoltă sub influența estrogenilor. Clitorisul se formează prin alungirea redusă a tuberculului genital. Plicele uretrale nu fuzionează ca și la sexul masculin, ci dau naștere labiilor mici iar proeminențele genitale cresc și dau naștere labiilor mari. Șanțul urogenital este deschis și formează vestibulul. Tuberculul genital, deși nu se alungește foarte mult în stadiile incipiente ale dezvoltării, acesta este mai mare la sexul feminin decât la sexul masculin. Măsurarea lungimii tuberculului genital (măsurată ecografic) pentru determinarea sexului fătului în lunile trei și patru de sarcină nu reprezintă un criteriu eficient, prezentând erori.

Coborârea ovarelor

Migrarea descendentă a gonadelor feminine este mult mai redusă decât în cazul gonadelor masculine, ovarele poziționându-se în final imediat inferior de marginea cavității pelviene adevărate. Din ligamentul genital cranial se formează ligamentul suspensor al ovarului iar din ligamentul genital caudal se formează ligamentul propriu al ovarului și ligamentul rotund al uterului care pătrunde în labia mare de aceeași parte.

Anomalii de dezvoltare a organelor genitale

Lipsa congenitală de testicul poate fi bilaterală, *anorhidie* sau unilaterală, *monorhidie*. Mai rar pot exista testicule multiple, *poliorhidie* sau acestea pot fuziona, *sinorhidie*. *Criptorhidia* se caracterizează prin stagnarea testiculului în abdomen iar localizare sa în alte regiuni decât punga scrotală se numește *ectopie*.

Anomalii ale uterului: uter cu un corn rudimentar sau uter bicorn.

Anomalii ale vaginei: *absența vaginei*, *vagină incompletă* prin lipsa de degenerare a epiteliului cu absența totală sau parțială a cavității, *stenoza congenitală a vaginei*.

Pot apărea erori în grade diferite de dezvoltare sexuală, condiție cunoscută sub denumirea de *intersexualitate* sau *hermafroditism*.

7. DEZVOLTAREA CAPULUI ȘI GÂTULUI

Regiunea cefalică este formată din mezenchimul derivat din mezodermul paraxial și al plăcii laterale, din creasta neurală și din regiunile îngroșate ale ectodermului cunoscute sub denumirea de placode ectodermice. Din mezodermul paraxial (somitele și somitomerele) se formează planșeul cutiei craniene și o mică porțiune din regiunea sa occipitală, musculatura striată a regiunii cranio-faciale, dermul și țesutul conjunctiv din regiunea dorsală a capului și membranele meningeale situate caudal de prozencefal. Din mezodermul plăcii laterale se formează cartilajele laringiene (aritenoidice și cricoid) și țesutul conjunctiv din această regiune. Celulele crestei neurale provin din neuroectodermul prozencefalului, mezencefalului și rombencefalului și migrează în direcție ventrală către arcurile faringiene și în direcție rostrală în jurul prozencefalului și cupei optice către regiunea facială. Celulele crestei neurale formează structurile scheletice ale zonei mediofaciale și ale arcurilor faringiene, precum și toate celelalte tipuri de țesuturi, inclusiv cartilajul, țesutul osos, dentina, tendoanele, dermul, pia mater și arahnoida, neuronii senzoriali și stroma glandulară. Celulele de la nivelul placodelor ectodermice, împreună cu celulele crestei neurale, formează neuronii ganglionilor senzoriali corespunzători nervilor cranieni V, VII, IX și X.

Capul și gâtul se dezvoltă prin formarea arcurilor faringiene sau branhiale ce apar în săptămânile patru și cinci de dezvoltare și contribuie la aspectul caracteristic al embrionului. Acestea sunt alcătuite din fragmente de țesut mezenchimal separate prin spații profunde cunoscute sub denumirea de fante faringiene (branhiale). Simultan cu dezvoltarea arcurilor și a fantelor faringiene, de-a lungul pereților laterali ai intestinului faringian (segmentul cel mai cranial al intestinului anterior) apar mai multe evaginații denumite recesuri faringiene. Acestea pătrund în mezenchimul înconjurător fără a comunica direct cu fantele externe. Dezvoltarea arcurilor, fantelor și recesurilor faringiene la embrionii umani este asemănătoare cu formarea branhiilor la pești și amfibieni însă fără a se forma branhiile adevărate, utilizându-se astfel termenul de faringian (fante, arcuri și recesuri).

Arcurile faringiene contribuie atât la formarea gâtului cât și a regiunii faciale. Zona centrală a feței este reprezentată la sfârșitul săptămânii a patra de stomodeum, înconjurat de prima pereche de arcuri faringiene. Embrionul de 42 de zile prezintă cinci proeminențe mezenchimale: *mugurii mandibulari* (primul arc faringian), situați caudal de stomodeum, *mugurii maxilari* (porțiunea dorsală a primului arc faringian), situați lateral de stomodeum și *mugurele fronto-nazal*, cu formă ușor rotunjită și situat cranial de stomodeum. Dezvoltarea definitivă a feței are loc prin formarea mugurilor nazali. Diferențierea structurilor derivate din arcuri, recesuri, fante și muguri este dependentă de interacțiunile epitelio-mezenchimale.

Dezvoltarea faringelui

Arcurile faringiene

Arcurile faringiene (branhiale) sunt alcătuite din cordoane de țesut mezenchimal separate de recesuri și fante faringiene și conferă regiunilor cefalică și cervicală aspectul caracteristic întâlnit în săptămâna a patra de viață intrauterină. Fiecare arc faringian are propria sa ramură arterială și propriul său nerv cranian. Din fiecare arc se dezvoltă anumite structuri musculare, cartilaginoase sau scheletice. Fiecare arc faringian este alcătuit dintr-o regiune centrală de țesut mezenchimal acoperită la exterior de ectoderm și la interior de endoderm. Pe lângă mezenchimul derivat din mezodermul paraxial și al plăcii laterale, în regiunea centrală a fiecărui arc faringian există numeroase celule ale crestei neurale, care migrează aici și contribuie la formarea structurilor scheletice ale feței. Din mezodermul inițial al arcurilor se dezvoltă musculatura feței și a gâtului. Așadar, fiecare arc faringian se caracterizează prin propriile sale componente musculare. Mușchii asociați fiecărui arc sunt inervați de un nerv cranian propriu, iar atunci când celulele musculare migrează, componenta nervoasă le însoțește. Mai mult, fiecare arc prezintă propria sa componentă arterială.

Primul arc faringian

Primul arc faringian este alcătuit din două porțiuni: una *dorsală* (procesul maxilar) care se extinde către anterior și trece inferior de zona globului ocular ipsilateral și o porțiune *ventrală* (procesul mandibular) care conține cartilajul lui Meckel. Cu excepția a două mici regiuni situate la extremitatea dorsală care persistă și dau naștere nicovalei și ciocanului, cartilajul lui Meckel pe parcursul dezvoltării dispăre. Mezenchimul procesului maxilar prin osificare membranoasă dă naștere premaxilarului, maxilarului, osului zigomatic și unei porțiuni din osul temporal. Tot prin osificarea membranoasă a țesutului mezenchimal din jurul cartilajului Meckel se formează și mandibula iar primul arc faringian contribuie la formarea oaselor urechii medii.

Din primul arc faringian se formează mușchii masticatori (temporal, maseter și pterigoidian), mușchiul milohioidian, pânțelele anterior al mușchiului digastric, mușchiul tensor al timpanului și mușchiul tensor al vălului palatin. Mușchii derivați din primul arc faringian sunt inervați de ramura mandibulară a nervului trigemen. Inervația senzorială a tegumentului facial este asigurată de ramurile oftalmică, maxilară și mandibulară ale nervului trigemen deoarece mezenchimul primului arc contribuie și la formarea dermului din regiunea facială.

Mușchii arcurilor faringiene nu se atașează întotdeauna de componentele osoase sau cartilaginoase derivate din același arc, ci uneori migrează în regiunile învecinate. Cu toate acestea, originea acestor mușchi poate fi determinată întotdeauna, deoarece inervația lor este asigurată de nervii corespunzători arcurilor de origine.

Al doilea arc faringian

Din cartilajul celui de-al doilea arc faringian - arcul hioid (cartilajul lui Reichert) se formează scărița, procesul stiloid al osului temporal și ligamentul stilohioidian, iar în partea ventrală dă naștere cornului mic și porțiunii

superioare a corpului osului hioid. Din arcul hioid se formează mușchiul stilohioidian, mușchiul stapedius, pânțelele posterior al mușchiului digastric, mușchiul auricular și mușchii mimicii. Acești mușchi sunt inervați de nervul facial, care corespunde celui de-al doilea arc faringian.

Al treilea arc faringian

Din cartilajul celui de-al treilea arc faringian se dezvoltă cornul mare și partea inferioară a corpului osului hioid. Mușchii stilofaringieni sunt inervați de nervul glosofaringian, nervul celui de-al treilea arc faringian.

Arcurile faringiene patru și șase

Componentele cartilagineose ale arcurilor faringiene patru și șase fuzionează formând cartilajele tiroid, cricoid, aritenoide, corniculate și cuneiforme ale laringelui. Mușchii cricotiroidian, ridicător al vălului palatin și constrictori ai faringelui proven din arcul patru și sunt inervați de ramura laringiană superioară a nervului vag, care corespunde celui de-al patrulea arc faringian. Inervația musculaturii intrinseci a laringelui este dată de ramura laringiană recurentă a nervului vag, care corespunde celui de-al șaselea arc faringian.

Recesurile faringiene

Recesurile faringiene la embrionul uman sunt în număr de cinci perechi. Ultimul reces este atipic fiind considerat parte integrantă din cel de-al patrulea reces. Stratul epitelial de origine endodermică care acoperă suprafața internă a recesurilor dă naștere mai multor organe importante, dezvoltarea fiecărui reces fiind abordată separat. Din endodermul recesurilor faringiene se formează mai multe glande endocrine și o porțiune din urechea medie. Din recesurile faringiene iau naștere în ordine: cavitatea urechii medii și tubei auditive (din primul reces), stroma tonsilei palatine (din al doilea reces), glandele paratiroide inferioare și timusului (din al treilea reces) și glandele paratiroide superioare și corpul ultimobranhial (din recesurile 4 și 5).

Primul reces faringian

Primul reces faringian formează un diverticul asemănător unui pedicul (recesul tubo-timpanic) care vine în contact cu învelișul epitelial al primei fante faringiene, viitorul meat auditiv extern. Porțiunea distală a diverticulului se lărgeste formând cavitatea timpanică primitivă sau cavitatea primitivă a urechii medii iar porțiunea proximală rămâne îngustă, formând tuba auditivă (a lui Eustachio). Din epiteliul cavității timpanice se formează timpanul.

Al doilea reces faringian

Învelișul epitelial al celui de-al doilea reces faringian proliferază și formează primordii care pătrund în țesutul mezenchimal. Prin invadarea primordiilor cu țesut mezodermic se formează primordiul amigdalei (tonsilei) palatine iar în lunile a treia și a cincea la nivelul tonsilei se infiltrază țesut limfatic. La adult persistă o parte din reces formându-se fosa amigdaliană.

Al treilea reces faringian

Recesurile faringiene trei și patru prezintă la extremitatea distală două ramificații: una dorsală și alta ventrală. Epiteliul ramificației dorsale a celui de-al treilea reces se diferențiază în săptămâna a cincea și formează glanda paratiroidă inferioară, în timp ce ramificația ventrală formează timusul.

Ambele primordii glandulare își pierd legătura cu peretele faringian, iar timusul migrează în direcție caudală și medială, la fel ca și glanda paratiroidă inferioară. Porțiunea principală a timusului se deplasează rapid situându-se în regiunea anterioară a cutiei toracice (unde fuzionează cu glanda omoloagă din jumătatea opusă), porțiunea cozii persistă uneori fie înglobată în glanda tiroidă, fie sub forma unor grupuri izolate de celule timice. Timusul ocupă la copiii mici un volum considerabil în interiorul toracelui și este situat posterior de stern și anterior de pericard și de vasele mari. Creșterea și dezvoltarea timusului continuă până la pubertate iar la persoanele vârstnice devine dificil de identificat deoarece este atrofiat și înlocuit de țesut adipos.

Din țesutul paratiroidian derivat din cel de-al treilea reces faringian ce ajunge în final pe fața dorsală a glandei tiroide ia naștere glanda paratiroidă inferioară.

Al patrulea reces faringian

Epiteliul ramificației dorsale a celui de-al patrulea reces faringian formează glanda paratiroidă superioară. După ce pierde contactul cu peretele faringelui, această structură se atașează de fața dorsală a glandei tiroide (care migrează în direcție caudală) și constituie glanda paratiroidă superioară.

Al cincilea reces faringian

Al cincilea reces faringian se dezvoltă ultimul, fiind considerat de obicei ca fiind parte componentă a recesului al patrulea. Din acesta se dezvoltă corpul ultimobranhial, care ulterior este încorporat în glanda tiroidă. Celulele corpului ultimobranhial se transformă în celulele parafoliculare (celulele C) ale glandei tiroide care secretă calcitonină, un hormon implicat în reglarea concentrației plasmatică a calciului.

Fantele faringiene

Din fantele faringiene se formează o singură structură numită meat auditiv extern.

La embrionul de 5 săptămâni sunt patru fante faringiene, dar numai una va contribui la structura definitivă a embrionului. Porțiunea dorsală a primei fante faringiene pătrunde în mezenchimul subiacent și formează meatul auditiv extern iar învelișul epitelial capătului intern al meatului participă la formarea timpanului.

Prin proliferarea țesutului mezenchimal corespunzător celui de-al doilea arc faringian, acesta acoperă arcurile trei și patru apoi fuzionează cu creasta epicardică din partea inferioară a regiunii cervicale. A doua, a treia și a patra fantă faringiană își pierd contactul cu spațiul extern și formează o cavitate tapetată cu epiteliu de origine ectodermică, denumită sinus cervical, însă pe măsură ce dezvoltarea progresează acest sinus dispare.

Dezvoltarea limbii

Limba, epiglota și glanda tiroidă sunt derivate ale câmpului mezobrahial. Limba prezintă două regiuni diferite de dezvoltare și funcție. Porțiunea orală sau corpul limbii, de origine ectodermică este situată anterior de V-ul lingual, conține papile gustative și are rol în masticatie, din punct de vedere patologic fiind adesea sediul de dezvoltare a tumorilor. Porțiunea

faringiană sau rădăcina limbii, de origine endodermică, conține glande și țesut limfoid (tonsila linguală) și are rol în deglutiție respectiv în împingerea și alunecarea bolului alimentar. Aceste două porțiuni sunt delimitate între ele de șanțul terminal.

Limba la embrionul de 4 săptămâni apare sub forma a trei muguri care își au originea la nivelul primului arc faringian: doi muguri linguali laterali și unul medial denumit tuberculul impar. Din mezodermul arcurilor faringiene doi, trei și patru se formează un al doilea mugure median, denumit copulă sau eminentă hipobranhială. Din partea posterioară a arcului faringian patru se formează un al treilea mugure median care marchează dezvoltarea epiglotei. Inferior de aceasta se află orificiul laringian flancat de proeminențele aritenoidiene.

Mugurii linguali laterali se măresc și acoperă tuberculul impar fuzionând și formând cele două treimi anterioare ale limbii, sau corpul limbii. Deoarece mucoasa care acoperă corpul limbii are originea în primul arc faringian, inervația senzitivă a acestei arii este asigurată de ramura mandibulară a nervului trigemen. Corpul limbii este separat de treimea posterioară a limbii prin șanțul terminal dispus în formă de V. Rădăcina limbii provine din arcurile faringiene doi și trei și dintr-o porțiune a arcului faringian patru. Deoarece al treilea arc faringian se dezvoltă și acoperă al doilea arc, inervația senzitivă a rădăcinii limbii este asigurată de nervul glosofaringian.,

Faptul că inervația epiglotei și a porțiunii celei mai posterioare a limbii provine de la nervul laringeu superior, dovedește dezvoltarea acestor structuri din al patrulea arc faringian. O parte din musculatura limbii se dezvoltă probabil in situ, dar cea mai mare parte se formează din mioblaștii cu originea în somitele din regiunea occipitală. Musculatura limbii este inervată de nervul hipoglos. Corpul limbii este inervat de nervul trigemen, care corespunde primului arc faringian. Rădăcina limbii este inervată de nervii glosofaringian și vag, corespunzător arcurilor trei și respectiv patru. Inervația senzorială specială (sensibilitatea gustativă) a celor două treimi anterioare ale limbii este asigurată de nervul coarda timpanului și o ramură a nervului facial iar inervația treimii posterioare este asigurată de nervul glosofaringian.

Anomalii linguale

Aglosia apărută prin lipsa de dezvoltare sau atrezia mugurilor.

Macroglosia prin dezvoltarea exagerată sau *microglosia* apărută prin lipsa de creștere.

Despicătura limbii prin lipsa de fuzionare a mugurilor anterior și posterior.

Bifiditatea sau *trifiditatea* prin lipsa de fuzionare a mugurilor anteriori.

Se pot dezvolta *chisturi* sau *fistule congenitale* ca rămășițe ale canalului tireoglos.

Dezvoltarea glandei tiroide

Glanda tiroidă se diferențiază cel mai timpuriu în ziua douăzeci și patru sub forma unei proliferări epiteliale pe suprafața ventrală a limbii apoi migrează descendent până în poziția definitivă, anterior de inelele traheale.

Glanda tiroidă se dezvoltă între tuberculul impar și copulă prin proliferarea țesutului epitelial de la nivelul planșeului faringian, regiune care corespunde ulterior găurii oarbe (foramen cecum). Glanda tiroidă coboară anterior de intestinul faringian luând aspectul unui diverticul bilobat și păstrând contactul cu limba prin intermediul unui canal îngust denumit duct tireoglos ce ulterior dispare.

Glanda tiroidă coboară anterior de osul hioid și cartilajele laringiene iar în săptămâna a șaptea ajunge în poziție finală situându-se anterior de trahee. Se formează cei doi lobi laterali și un istm median de dimensiuni mici. Glanda tiroidă începe să funcționeze către sfârșitul celei de-a treia luni de viață intrauterină, când primii foliculi cu coloid devin vizibili. Coloidul este produsul celulelor foliculare și conține tiroxină și triiodotironină. Celulele C parafoliculare sunt derivate din corpul ultimobranhial și secretă calcitonină.

Anomalii de dezvoltare a glandei tiroide

Chisturi sau tumori tiroidiene datorate unei opriri parțiale în coborâre.

Glandele accesorii, hipolazia sau aplazia tiroidei pot fi alte anomalii ale glandei, cele din urmă având efecte și asupra dezvoltării sistemului nervos central.

Dezvoltarea regiunii faciale

Aspectul facial caracteristic indivizilor adulți este influențat de dezvoltarea sinusurilor paranazale, a cornetelor nazale și a dinților.

Primii muguri din regiunea facială sunt mugurii maxilari pereche, mugurii mandibulari pereche și mugurele fronto-nazal. În jurul placodelor nazale din regiunea mugurelui fronto-nazal se formează ulterior mugurii nazali mediali și laterali.

Mugurii faciali sunt alcătuiți în principal din țesut mezenchimal derivat din creasta neurală și se formează la sfârșitul săptămânii a patra din prima pereche de arcuri faringiene. Mugurii maxilari se află lateral de stomodeum, iar caudal de această structură se află mugurii mandibulari. Mugurele fronto-nazal se conturează prin proliferarea mezenchimului situat ventral de veziculele cerebrale și formează marginea superioară a stomodeumului. Pe părțile laterale ale mugurelui fronto-nazal se formează sub influența inductivă a porțiunii ventrale a prozencefalului două îngroșări locale ale ectodermului de suprafață - placodele nazale (olfactive).

Prin invaginarea placodelor nazale în săptămâna a cincea formează șanțurile nazale (olfactive). Țesutul adiacent fiecărei depresiuni se dezvoltă rapid luând forma unei creste rezultând astfel mugurii nazali care se împart în: *muguri nazali laterali*, situați pe marginea externă a depresiunilor și *muguri nazali mediali*, situați pe marginea internă.

Mugurii maxilari continuă în următoarele două săptămâni să crească, extinzându-se spre medial și comprimând mugurii nazali mediali către linia mediană. Spațiul dintre mugurele nazal medial și mugurele maxilar se îngustează apoi dispare iar cele două structuri fuzionează. Buza superioară ia naștere din cei doi muguri nazali mediali și cei doi muguri maxilari, fără

contribuția mugurilor nazali laterali. Buza inferioară și mandibula se formează din fuziunea mugurilor mandibulari pe linia mediană.

Mugurii maxilari și nazali laterali sunt separați inițial prin șanțul nazo-lacrimonial iar ectodermul care acoperă planșeul acestui șanț formează un cordon epitelial compact care se desprinde de restul ectodermului. Acest cordon dobândește un lumen și formează duetul nazo-lacrimonial. În porțiunea superioară ductul se lărgeste și formează sacul lacrimonial. După desprinderea cordonului, mugurii maxilari și nazali laterali de fiecare parte fuzionează între ei. Ductul nazo-lacrimonial are traiectul de la unghiul medial al fantei palpebrale până la meatul inferior al cavității nazale. Din mugurii maxilari se dezvoltă obraji și oasele maxilare.

La formarea nasului contribuie cinci muguri faciale: *mugurele frontal* ce dă naștere piramidei nazale (oaselor nazale), *mugurii nazali mediali* ce dau naștere crestei nazale și vârfului nasului și mugurii nazali laterali care formează aripile nazale.

Dezvoltarea segmentului intermaxilar

Prin dezvoltarea spre medial a mugurilor maxilari, cei doi muguri nazali mediali fuzionează nu doar la suprafață ci și în profunzime, formând segmentul intermaxilar. Acesta este alcătuit din 3 componente: una *labială*, din care se formează depresiunea infranazală a buzei superioare (filtrum), *o componentă a osului maxilar*, pe care se inseră cei patru dinți incisivi superiori și *o componentă palatină*, din care se formează palatul primar de formă triunghiulară. Segmentul intermaxilar se continuă cu porțiunea rostrală a septului nazal provenită din mugurele frontal.

Dezvoltarea palatului

Palatul primar își are originea la nivelul segmentului intermaxilar iar cea mai mare parte a palatului definitiv se formează din două procese aplatizate ale mugurilor maxilari denumite lame palatine. Acestea apar în săptămâna a șasea de dezvoltare având traiect oblic descendent de fiecare parte a limbii. Lamele palatine se deplasează ascendent în săptămâna a șaptea ajungând în poziție orizontală deasupra limbii și fuzionează formând palatul secundar. Anterior, lamele palatine fuzionează cu palatul primar de formă triunghiulară, iar gaura incisivă se situează pe linia mediană la granița dintre palatul primar și palatul secundar. Septul nazal se dezvoltă descendent și se unește cu suprafața cefalică a palatului nou-format.

Fuziunea lamelor palatine formate din procesele maxilare, conduce la formarea palatului dur (palatul secundar) și a palatului moale iar fuziunea parțială sau incompletă a acestor formațiuni mezenchimale, sub acțiunea unor factori ereditari sau de medicamente (precum difenilhidantoina) poate conduce la diferite tipuri de malformații.

Dezvoltarea cavităților nazale

Primordiul formațiunilor olfactive apare la embrionul de patru săptămâni sub forma a două plăci ectodermice, îngroșate, numite placode olfactive. Acestea sunt situate pe fața anterolaterală a ectodermului ce

învește creierul anterior. În săptămâna a cincea placodele sunt situate în niște depresiuni reprezentate de fosetele olfactive, rezultate din creșterea ectodermului care le înconjoară. În săptămâna a șasea fosetele se alungesc iar în săptămâna a șaptea se adâncesc mult ca urmare a dezvoltării mugurilor nazali lateral și medial.

La formarea nasului contribuie: mugurele fronto-nazal (care dă naștere piramidei nazale), mugurii nazali mediali (din care se formează creasta nazală și vârful nasului) și mugurii nazali laterali (din care se formează aripile nazale).

Adâncimea depresiunilor nazale crește în săptămâna a șasea, datorită dezvoltării mugurilor nazali înconjurători și a pătrunderii lor în mezenchimul subiacent. Depresiunile nazale sunt separate de cavitatea orală primitivă inițial prin membrana oro-nazală care dispare rămânând două orificii de comunicare, coanele primitive. Coanele sunt așezate de fiecare parte a liniei medianei imediat posterior de palatul primar. Coanele definitive, după formarea palatului secundar și continuarea dezvoltării cavității nazale primitive, se localizează la joncțiunea dintre cavitatea nazală și faringe. Sinusurile aeriene paranasale se dezvoltă sub forma unor diverticuli ai peretelui nazal lateral care se extind în oasele maxilar, etmoid, frontal și sfenoid atingând dimensiunea maximă la pubertate și contribuind la aspectul definitiv al regiunii faciale.

Anomalii de dezvoltare a nasului

Foarte frecvente sunt *devierile de sept nazal*.

Atrezia sau *stenoza nărilor* pot fi consecința persistenței dopului epitelial al narinelor. Persistența membranei buconazale, în care se poate forma și os, determină *atrezia coanelor*.

Septul nazal incomplet rezultă prin oprirea dezvoltării lui în stare embrionară. Lipsa regiunii dintre sacii olfactivi primari, din care se dezvoltă septul nazal, poate duce la apariția unei *piramide nazale duble* sau la *bifurcația apexului nazal*. Lipsa piramidei nazale este cauza lipsei de dezvoltare a mugurilor nazali.

Nasul gigant apare în cazul excesului de dezvoltare.

Dezvoltarea dinților

Dinții au origine dublă: *ectodermală* pentru smalț și *mezenchimală* pentru pulpa dentară, dentină și cement. Ei reprezintă papile dermice osificate acoperite cu un produs epidermic, substanța adamantină. Etapele de dezvoltare sunt: creșterea ce constă în proliferare, histodiferențiere și apozitie; calcificarea; erupția și atriția.

Dinții apar în urma interacțiunii epitelio-mezenchimale dintre epiteliul cavității orale și mezenchimul subiacent derivat din celulele crestei neurale. Stratul bazal al învelișului epitelial al cavității orale formează în săptămâna a șasea lamina dentară, o structură de forma literei C, situată de-a lungul maxilarului și mandibulei. Din lamină iau naștere câte 10 muguri dentari la nivelul fiecărei structuri osoase, din care se formează primordiile componentelor ecto-dermice ale dinților. Mugurii, în stadiul de calotă al procesului de dezvoltare a dinților, invaginează în profunzime. Calota este

alcătuită dintr-un epiteliu dentar extern, un epiteliul dentar intern și o regiune centrală de țesut conjunctiv lax numită reticul stelat. Mezenchimul corespunzător indentației formează papila dentară. Indentația avansează odată cu dezvoltarea calotei, dintele dobândind aspectul unui con (stadiu de clopot). Celulele mezenchimale ale papilei, situate adiacent de epiteliul dentar intern, se diferențiază în odontoblaste, care ulterior încep să producă dentină. Odată cu creșterea grosimii stratului de dentină odontoblastele pătrund în interiorul papilei, lăsând în dentină o prelungire citoplasmatică subțire (proces dentar). Stratul de odontoblaste persistă pe parcursul întregii durate de viață a dintelui și sintetizează continuu predentină. Restul celulelor papilei dentare formează pulpa dintelui.

Celulele epiteliului dentar intern se diferențiază în celule care sintetizează smalțul dinților numite ameloblaste. Smalțul este depozitat pe suprafața stratului de dentină sub forma unor structuri prismatice. Un grup din aceste celule ale epiteliului dentar intern formează un nod dentar care reglează dezvoltarea precoce a dinților. Depunerea smalțului începe la apexul dintelui și avansează către colul dentar. După îngroșarea stratului de smalț, ameloblastele se retrag în reticulul stelat unde regresează și lasă pe suprafața smalțului o membrană subțire temporară (cuticula dentară) care se desprinde treptat după erupția dintelui.

Rădăcina dentară începe să se formeze prin pătrunderea straturilor epiteliale dentare în mezenchimul subiacent rezultând teaca epitelială a rădăcinii. Celulele papilei dentare formează un strat de dentină care se continuă cu stratul de dentină al coroanei dentare. Prin creșterea cantității de dentină depusă, cavitatea pulpară se îngustează și se formează un canal care conține vasele sanguine și nervii dintelui respectiv.

Celulele mezenchimale de la exteriorul dintelui aflate în contact cu dentina rădăcinii dentare se diferențiază în cementoblaste care produc cementul, un strat subțire de țesut osos specializat. La exteriorul stratului de cement, mezenchimul formează ligamentul periodontal, care fixează ferm dintele în arcadă având și rolul de a atenua șocurile mecanice.

Odată cu alungirea treptată a rădăcinii dintelui, coroana dentară este împinsă prin straturile tisulare supraiacente și ajunge în cavitatea orală. Erupția dinților deciduali (de lapte) are loc la 6-24 de luni după naștere.

Mugurii dinților permanenți de pe fața medială a dinților deciduali, se formează în a treia lună de dezvoltare. Acești muguri rămân inactivi până în jurul vârstei de 6 ani, când încep să se dezvolte și să exercite presiune în partea inferioară a dinților deciduali determinând căderea acestora. Prin creșterea dinților permanenți, rădăcinile dinților deciduali se resorb prin acțiunea osteoclastelor.

Anomalii de dezvoltare a dinților

Cele mai frecvente anomalii sunt de cauză ereditară dar și apărute în urma acțiunii factorilor exogeni cum ar fi rubeola, sifilisul, Rx etc.

Dentinogeneza imperfectă este o malformație ereditară iar dinții au culoare maro spre cenușiu cu o tentă opalescentă a smalțului.

Anomalii numerice: *hiperdonție* rezultată în urma apariției de muguri supranumerari sau *anodonția* care trebuie diferențiată de întârzierea erupției dentare.

Anomalii de erupție: *precoce*, înainte de naștere sau *tardivă*.

Anomalii de formă și volum: macrodentism (dinți mari) sau microdentism care se datorează dezvoltării inegale a mugurilor.

Anomalii de sediu și direcție: *heterotopia* sau apariția dinților înafara zonei alveolare cum ar fi palatul dur; *anteversie*, *posteversie*, *lateroversie*.

Pot fi întâlnite *chisturi paradentare* și *odontoame*, ca resturi a lamei dentare.

8. DEZVOLTAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sistemul nervos central (SNC) are origine ectodermică și apare la începutul săptămânii a treia de dezvoltare sub forma unei îngroșări a endodermului denumită placă neurală, localizată în regiunea medio-dorsală anterior de nodul primitiv. Marginile laterale ale plăcii neurale devin proeminente și formează plicele neurale.

Plicele neurale devin mai proeminente, se apropie pe linia mediană fuzionând și dând naștere tubului neural. Fuziunea acestora începe din regiunea cervicală și progresează în direcție cefalică și caudală. După inițierea procesului de fuziune, capetele deschise ale tubului neural formează neuroporii cranial și caudal, care comunică direct cu cavitatea amniotică. Închiderea neuroporului cranial se realizează în direcție cranială pornind de la locul inițial de fuziune din regiunea cervicală și de la o zonă de fuziune care se formează ulterior la nivelul proencefalului. Fuziunea avansează în două direcții: *cranială*, pentru a închide segmentul cel mai rostral al tubului neural, și în direcție *caudală*, până ajunge la linia de fuziune care avansează din regiunea cervicală. Închiderea definitivă a neuroporului cranial se produce în stadiul de 18-20 de somite (în ziua 25) iar închiderea neuroporului caudal se produce cu aproximativ 2 zile mai târziu.

La capătul cefalic al tubului neural se observă trei vezicule cerebrale primare: *proencefalul*, sau creierul anterior, *mezeencefalul*, sau creierul mijlociu și *rombencefalul*, sau creierul posterior. Tubul neural formează simultan două flexuri: una *cervicală*, situată la joncțiunea dintre rombencefal și măduva spinării și flexura *cefalică*, localizată în regiunea mezeencefalului.

Proencefalul este format la embrionul de 5 săptămâni din două părți: *telencefalul*, alcătuit dintr-o porțiune centrală și două evaginații laterale (emisferile cerebrale primitive) și *diencefalul*, care conține veziculele optice. Mezeencefalul este separat de rombencefal printr-un șanț profund denumit istmul rombencefalic.

Rombencefalul este alcătuit de asemenea din două părți delimitate de flexura pontină: *metencefalul*, din care ulterior se formează puntea și cerebelul și *mielencefalul*. Veziculele cerebrale se continuă cu canalul central (lumenul) al măduvei spinării. Cavitatea rombencefalului este ventriculul IV, cea a diencefalului este ventriculul III, iar cavitățile corespunzătoare emisferelor cerebrale dau naștere ventriculilor laterali. Lumenul mezeencefalului realizează legătura dintre ventriculii III și IV îngustându-se foarte mult și purtând la adult denumirea de apeductul lui Sylvius. Ventriculii laterali și ventriculul III comunică prin intermediul orificiilor interventriculare ale lui Monro.

Defectele de închidere ale tubului neural pot duce la apariția unor malformații precum spina bifida și anencefalia, care pot fi prevenite prin administrarea la mamă de acid folic.

DEZVOLTAREA MĂDUVEI SPINĂRII

Măduva spinării, care constituie porțiunea caudală a SNC, este formată din: *plăcile bazale*, care conțin neuroni motori, *plăcile alare*, care conțin neuroni senzoriali, *o placă ventrală* și *o placă dorsală* care realizează legătura între jumătățile stângă și dreaptă ale măduvei.

Straturile neuroepitelial, intermediar și marginal

Peretele tubului neural închis recent este alcătuit din celule neuroepiteliale prezente în toată grosimea peretelui și formând un epiteliu pseudostratificat. Celulele sunt interconectate prin complexe joncționale situate în vecinătatea lumenului. După închiderea tubului neural, în stadiul de șanț neural, aceste celule se divid rapid înmulțindu-se. Ele alcătuiesc împreună stratul neuroepitelial sau neuroepiteliul. După închiderea tubului neural, din celulele neuroepiteliale se formează alte celule cu nuclei rotunzi mari, cu nucleoplasmă palidă și nucleoli de culoare închisă. Acestea sunt celulele nervoase primitive sau neuroblastele și formează stratul intermediar, care este dispus în jurul stratului neuroepitelial. Din stratul intermediar se dezvoltă ulterior substanța cenușie a măduvei spinării. Stratul exterior, denumit marginal, al măduvei spinării conține fibre nervoase cu originea în neuroblastele din stratul intermediar. Prin mielinizarea fibrelor nervoase, acest strat dobândește culoare albă de unde și denumirea sa de substanță albă a măduvei spinării.

Plăcile bazale, alare, dorsală și ventrală

Prin creșterea continuă a numărului de neuroblaste din stratul intermediar, de fiecare parte a tubului neural apare o regiune îngroșată ventrală și una dorsală. Zonele îngroșare ventrale, denumite plăci bazale care conțin neuronii motori ai coarnelor anterioare, dau naștere ariilor motorii ale măduvei spinării. Zonele îngroșate dorsale, denumite plăci alare, formează ariile senzoriale ale măduvei spinării. Zona de demarcație dintre cele două tipuri de plăci este reprezentată de șanțul limitant așezat longitudinal. Porțiunile dorsală și ventrală situate pe circumferința tubului neural la nivelul liniei mediane alcătuiesc placa dorsală și respectiv placa ventrală. Aceste structuri nu conțin neuroblaste constituind căile prin care fibrele nervoase traversează dintr-o jumătate în alta a măduvei spinării. Între cornul anterior motor și cornul posterior senzorial se acumulează neuroni care formează bilateral un corn intermediar de dimensiuni mici ce conține neuroni ai componentei simpatice a sistemului nervos autonom, prezent numai la nivel toracic (T1-T12) și la nivel lombar superior (L2 sau L3).

Diferențierea histologică

Celulele nervoase

Celulele nervoase numite neuroblaste, se formează exclusiv prin diviziunea celulelor neuroepiteliale. Acestea prezintă o prelungire centrală care se extinde către lumen, numită dendrită tranzitorie, iar când migrează în stratul intermediar această prelungire dispare, neuroblastele luând temporar o formă rotundă, fiind apolare. În continuarea procesului de diferențiere, în stadiul de

neuroblast bipolar, se formează două procese citoplasmice noi localizate diametral opus. Unul dintre aceste procese se alungește rapid rezultând axonul primitiv, iar celălalt proces formează numeroase ramificații numite dendrite primitive. Celulele, cunoscute sub denumirea de neuroblaste multipolare, se dezvoltă și duc la apariția celulelor nervoase adulte (neuronii). Neuroblastele își pierd capacitatea diviziune. Axonii neuronilor din plăcile bazale străbat stratul marginal devenind vizibili pe suprafața ventrală a măduvei spinării. Acești axoni alcătuiesc împreună rădăcina anterioară motorie a nervului spinal și conduc impulsurile motorii de la măduva spinării la structurile musculare.

Axonii neuronilor din cornul senzorial posterior (placa alară) pătrund în stratul marginal al măduvei spinării, prin care au traiect ascendent sau descendent către niveluri superioare sau inferioare ale măduvei, formând astfel neuroni de asociație.

Celulele gliale

Glioblastele sau celulele primitive de susținere, se formează majoritatea, după ce producția de neuroblaste încetează, din celulele neuroepiteliale. Glioblastele migrează din stratul neuroepitelial în straturile intermediar și marginal. În stratul intermediar acestea se diferențiază în astrocite proto-plasmice și în astrocite fibrilare.

Celulele oligodendrogliale sunt un alt tip de celule de susținere, derivate probabil din glioblaste și localizate în principal în stratul marginal. Acestea formează tecile de mielină care înconjoară axonii cu traiect ascendent sau descendent din stratul marginal.

Celulele microgliale sunt al treilea tip de celule de susținere și apar în a doua jumătate a perioadei de dezvoltare. Acestea au capacitate ridicată de fagocitoză și sunt derivate din celulele mezenchimale. Când celulele neuroepiteliale nu mai produc neuroblaste și glioblaste, celulele microgliale se diferențiază în celule endimare care acoperă suprafața internă a canalului central al măduvei spinării.

Celulele crestei neurale

În dezvoltarea plăcii neurale, la nivelul marginii (crestei) fiecărei plice neurale apare un grup de celule cu origine ectodermică, prezente pe toată lungimea tubului neural. Acestea migrează în direcție laterală și dau naștere ganglionilor senzoriali (ai rădăcinilor dorsale) ai nervilor spinali și altor tipuri de celule. Fiecare neuroblast din ganglionii senzoriali formează două tipuri de prelungiri: *unele care au traiect către regiunea centrală* pătrund în porțiunea dorsală a tubului neural. În măduva spinării aceste prelungiri se termină în cornul posterior sau au traiect ascendent prin stratul marginal până la nivelul unui centru cerebral superior. Aceste prelungiri alcătuiesc împreună rădăcina senzorială posterioară (dorsală) a nervului spinal. Cel de-al doilea tip sunt *prelungirile cu traiect spre periferie* care se alătură rădăcinii motorii anterioare și participă la formarea trunchiului nervului spinal, terminându-se la nivelul organelor cu funcție de receptori senzoriali. Neuroblastele din ganglionii senzoriali derivați din celulele crestei neurale dau naștere neuronilor rădăcinii dorsale. Celulele crestei neurale formează ganglionii senzoriali și se

diferențiază în: celule Schwann, în celule pigmentare, în neuroblaste de tip simpatic, în odontoblaste, în meninge și în mezenchimul care formează arcurile faringiene.

Nervii spinali

Fibrele nervoase motorii se dezvoltă, din celulele nervoase situate în plăcile bazale (coarnele anterioare) ale măduvei spinării, începând cu săptămâna a patra. Aceste fibre formează rădăcinile nervoase anterioare (ventrale). Rădăcinile nervoase dorsale sunt un mănunchi de fibre nervoase cu originea în celulele din ganglionii rădăcinilor posterioare (ganglionii spinali). Din prelungirile centrale ale celulelor din acești ganglioni se formează fascicule cu traiect spre coarnele dorsale din jumătatea opusă a măduvei spinării. Din prelungirile distale care se unesc cu rădăcinile nervoase ventrale se formează nervii spinali. Nervii spinali se ramifică în ramuri primare dorsale și ramuri primare ventrale. Ramurile primare dorsale inervează articulațiile vertebrale, musculatura axială dorsală și tegumentul toracelui posterior. Ramurile primare ventrale formează plexurile brahial și lombo-sacrat și inervează membrele și peretele ventral al trunchiului.

Mielinizarea

Mielinizarea nervilor periferici este realizată de celulele Schwann cu originea la nivelul crestei neurale, de unde migrează spre periferie și înconjoară axonii formând neurilema (teaca Schwann). Fibrele nervoase, începând cu luna a patra, dobândesc o colorație albicioasă datorită depunerii de mielină de către celulele Schwann înfășurate în jurul axonilor.

Teaca de mielină care înconjoară fibrele nervoase din măduva spinării are origine complet diferită, fiind formată de celulele oligodendrogliale. Mielinizarea fibrelor nervoase din măduva spinării începe în jurul lunii a patra de viață intrauterină, dar unele fibre motorii cu traiect descendent de la centrii cerebrali superiori la măduva spinării nu se mielinizează decât în primul an de viață postnatală. Tracturile sistemului nervos se mielinizează atunci când devin funcționale.

Modificările de poziție ale măduvei spinării

Măduva spinării, în luna a treia de dezvoltare, se extinde pe toată lungimea embrionului, iar nervii spinali pătrund prin spațiile intervertebrale corespunzătoare locului lor de origine. Coloana vertebrală și dura mater se alungesc mai rapid decât tubul neural, iar capătul terminal al măduvei spinării se deplasează treptat către o poziție tot mai joasă astfel încât la naștere acest capăt se află la nivelul celei de-a treia vertebre lombare. Ca urmare a creșterii disproporționate, traiectul nervilor spinali este oblic de la segmentul de origine din măduva spinării către spațiul intervertebral corespunzător din coloana vertebrală. Dura mater rămâne atașată în regiunea coccigiană de coloana vertebrală.

Măduva spinării se termină la adult între L2 și L3, în timp ce sacul dural și spațiul subarahnoidian se extind până la S2. Între L2 și L3, se formează *filum terminale* ce reprezintă o prelungire filiformă a piei mater, care

este atașată de periostul primei vertebre coccigiene și marchează calea deplasării posterioare a măduvei spinării. Fibrele nervoase de sub capătul inferior al măduvei spinării alcătuiesc coada de cal. Puncția lombară se efectuează prin introducerea acului la nivel lombar inferior, astfel încât segmentul inferior al măduvei spinării să fie evitat.

Anomalii de dezvoltare a măduvei spinării

Cele mai numeroase malformații sunt consecința defectelor de închidere ale tubului neural la sfârșitul săptămânii a patra fetale, interesând și țesuturile învecinate: meningele, arcurile vertebrale, mușchii dorsali și tegumentul.

Spina bifida cistică apare atunci când meningele herniază prin defectul arcului vertebral iar dacă pătrunde și lichid cefalorahidian provoacă *spina bifida cu meningocel*.

Sinusul dermal spinal este o depresiune care indică locul de închidere a neuroporului posterior și de separare al coardei dorsale de ectoderm.

DEZVOLTAREA CREIERULUI

Creierul, constituie partea cranială a SNC și este alcătuit inițial din trei vezicule: *proencefal* sau creierul anterior, *mezencefal* sau creierul mijlociu și *rombencefal* sau creierul posterior. În rombencefal și în mezencefal există bilateral plăci bazale și alare distincte, care corespund ariilor motorii și ariilor senzoriale. La nivelul proencefalului plăcile alare sunt dezvoltate, iar plăcile bazale involuează.

Dezvoltarea rombencefalului: creierul posterior

Rombencefalul este împărțit în: *mielencefal*, din care se formează bulbul rahidian (cu două plăci bazale care conțin neuroni eferenți somatici și viscerali și două plăci alare care conțin neuroni aferenți somatici și viscerali) și *metencefalul* (tot cu două plăci bazale eferente, și două plăci alare aferente). Din această veziculă se formează atât *cerebelul*, cu rol de centru al coordonării mișcărilor și al menținerii posturii, cât și *puntea*, străbătută de fibrele nervoase care unesc măduva spinării cu cortexul cerebral și cortexul cerebelos.

Mielencefalul este vezicula cerebrală din care se dezvoltă bulbul rahidian și este diferit de măduva spinării prin faptul că are pereții săi laterali deschiși. Se disting clar plăcile alare și bazale care sunt separate prin șanțul limitant. Placa bazală conține nucleii motori și este similară cu cea a măduvei spinării. Acești nucleii sunt împărțiți în trei grupuri: grupul medial al nucleilor somatici eferenți, grupul intermediar al nucleilor viscerali eferenți speciali și grupul lateral al nucleilor viscerali eferenți generali.

Grupul medial al nucleilor somatici eferenți conține neuroni motori care reprezintă continuarea celulelor din cornul anterior la nivel cefalic. Acest grup somatic eferent se continuă rostral la nivelul mezencefalului și este denumit coloana motorie somatică eferentă. În mielencefal acest grup conține neuronii nervului hipoglos care asigură inervația musculaturii linguale. În metencefal și mezencefal coloana conține neuronii nervilor abducens, trohlear

și respectiv oculomotor responsabili pentru inervația musculaturii globilor oculari.

Grupul visceral eferent special se extinde și în metencefal formând coloana motorie viscerală eferentă specială. Fibrele nervoase ale acestor neuroni motori inervează mușchii striați ai arcurilor faringiene. La nivelul mielencefalului coloana este reprezentată de neuronii nervilor accesori, vag și glosofaringian.

Grupul visceral eferent general conține neuroni motori ai căror axoni inervează musculatura involuntară a tracturilor respirator și intestinal și a cordului.

Placa alară conține trei grupuri de nucleii senzoriali de releu. Grupul somatic aferent (senzorial) situat cel mai lateral, primește impulsuri de la nivelul urechii și al suprafeței capului pe calea nervilor vestibulo-cochlear și trigemen. Grupul intermediar sau visceral aferent special, primește impulsuri de la mugurii gustativi linguali și de la nivelul orofaringelui, palatului și epiglotei. Grupul medial sau visceral aferent general, primește informații interoceptive de la cord și de la tractul gastrointestinal.

Placa dorsală a mielencefalului este alcătuită dintr-un strat unic de celule endimare acoperit de mezenchim vascular numit pia mater. Cele două țesuturi formează tela choroidea. Proliferarea activă a mezenchimului vascular duce la formarea a numeroase invaginații saciforme în cavitatea ventriculară subiacentă. Aceste invaginații alcătuiesc plexul coroid ce produce lichidul cefalorahidian.

Metencefalul se caracterizează, la fel ca mielencefalul, prin prezența plăcilor bazale și alare. Se formează alte două componente: *cerebelul*, un centru de coordonare pentru menținerea posturii și executarea mișcărilor și *puntea*, prin care au traiect fibrele nervoase care realizează legătura dintre măduva spinării pe de o parte și cortexul cerebral și cortexul cerebelos pe de altă parte.

Fiecare placă bazală a metencefalului conține trei grupuri de neuroni motori: *grupul somatic eferent medial*, din care ia naștere nucleul nervului abducens, *grupul visceral eferent special*, ce conține nucleii nervilor trigemen și facial, care inervează musculatura primelor două perechi de arcuri faringiene și *grupul visceral eferent general*, ai căror axoni inervează glandele submandibulare și sublinguale.

Pe măsură ce se dezvoltă stratul marginal al plăcilor bazale ale metencefalului ia naștere o *punte* pentru fibrele nervoase care leagă cortexul cerebral și cortexul cerebelos de măduva spinării. În afară de fibre nervoase, în punte există și nucleii pontini, care au originea în plăcile alare ale metencefalului și ale mielencefalului.

Plăcile alare ale metencefalului conțin trei grupuri de nucleii senzoriali: *un grup somatic aferent lateral*, care conține neuroni ai nervului trigemen și o mică parte din complexul vestibulo-cochlear, *grupul aferent visceral special* și *grupul aferent visceral general*.

Dezvoltarea cerebelului

Porțiunile dorso-laterale ale plăcilor alare se arcuiesc spre medial și formează marginile rombencefalului. Marginile rombencefalului, în porțiunea caudală a metencefalului sunt distanțate una față de cealaltă, însă se apropie între ele pe linia mediană, inferior de mezencefal. Datorită creșterii unghiului flexurii pontine, marginile rombencefalului exercită presiune în direcție cefalo-caudală și formează placa cerebeloasă ce prezintă, la embrionul de 12 săptămâni, o porțiune mediană numită vermis și două porțiuni laterale numite emisfere cerebeloase. O fisură transversală separă nodulul (extremitatea postero-inferioară a vermisului) de vermis și porțiunea floculară laterală de emisfere. Lobul flocculonodular este, din punct de vedere filogenetic, porțiunea cea mai primitivă a cerebelului.

Placa cerebeloasă este alcătuită din straturile neuroepitelial, intermediar și marginal. Numeroase celule formate de neuroepitelium migrează către suprafața cerebelului și formează stratul granular extern. Celulele acestui strat se divid și formează o regiune proliferativă la suprafața cerebelului.

În stratul granular extern se formează, în luna a șasea de dezvoltare, diferite tipuri de celule care migrează către celulele Purkinje care se diferențiază și dau naștere celulelor granulare. Din celulele care proliferază în substanța albă cerebeloasă se formează celule în coșuleț și celule stelate. Cortexul cerebelos este alcătuit din celule Purkinje, neuroni Golgi II și neuroni produși de stratul granular extern și ajunge după naștere la dimensiunile definitive. Nucleii cerebeloși profunzi, cum ar fi nucleul dințat, ajung în poziția finală înainte de naștere.

Mezencefalul: creierul mijlociu

Mezencefalul sau creierul mijlociu este asemănător măduvei spinării în ceea ce privește plăcile bazale eferente și plăcile alare aferente.

În mezencefal fiecare placă bazală conține două grupuri de nuclei motorii: *un grup eferent somatic mediat*, reprezentat de nervii oculo-motor și trohlear, care inervează musculatura globului ocular și *un mic grup eferent visceral general*, reprezentat de nucleul Edinger-Westphal, care inervează mușchiul sfîcter pupilar. Stratul marginal al fiecărei plăci bazale se mărește și formează crus cerebri, fascicule masive de fibre nervoase corticofugale care au traiect descendent de la cortexul cerebral la centrul nervoși inferiori situați în punte și măduva spinării. Plăcile alare ale mezencefalului apar inițial sub forma a două proeminente longitudinale separate de o depresiune centrală îngustă. Fiecare dintre cele două proeminente este împărțită într-un colicul anterior (superior) și un colicul posterior (inferior) de către un șanț transversal. Colicii posteriori au rolul de stații de releu sinaptic pentru reflexele auditive. Colicii anteriori au rolul de centri de asociere a impulsurilor vizuale și de control al reflexelor vizuale. Colicii se formează prin migrarea în valuri a neuroblastelor în zona marginală supraiacentă, unde se organizează în straturi.

Prozencefalul: creierul anterior

Prozencefalul este alcătuit din telencefal, care dă naștere emisferelor cerebrale și din diencefal, din care se formează cupa optică, pediculul optic, glanda hipofiză, talamusul, hipotalamusul și epifiza).

Diencefalul

Diencefalul, porțiunea posterioară a prozencefalului, este alcătuit dintr-o placă dorsală subțire și o placă alară groasă din care se dezvoltă talamusul și hipotalamusul.

Diencefalul se dezvoltă din porțiunea mediană a prozencefalului și este alcătuit dintr-o placă dorsală și două plăci alare, dar nu conține placa ventrală și plăcile bazale. Proteina sanie hedgehog, un marker al zonei mediane este exprimată în placa ventrală a diencefalului, ceea ce sugerează că această placă există. Placa dorsală a diencefalului este alcătuită dintr-un strat unic de celule ependimare acoperit de mezenchim vascular. Acest straturi formează împreună plexul coroid al ventriculului III. Porțiunea cea mai caudală a plăcii dorsale dă naștere corpului pineal (glanda epifiză) care apare inițial sub forma unei îngroșări epiteliale pe linia mediană dar în săptămâna a șaptea începe să devină proeminentă. În final se formează un organ compact situat la nivelul plafonului mezencefalic și care mediază influența alternanței lumină-întuneric asupra activității endocrine și a comportamentului. La adulți există frecvent depuneri de calciu în glanda epifiză vizibile pe radiografiile craniului.

Plăcile alare formează pereții laterali ai diencefalului, fiecare placă fiind împărțită de șanțul hipotalamic într-o regiune dorsală numită talamus și o regiune ventrală numită hipotalamus. În urma proliferării celulare, talamusul devine proeminent în lumenul diencefalului. Dezvoltarea celor două jumătăți ale talamusului este foarte crescută încât acestea fuzionează pe linia mediană, formând masa intermediară sau conexiunea intertalamică.

La nivelul hipotalamusului, care alcătuiește porțiunea inferioară a plăcii alare, se formează arii nucleare cu rol de reglare a funcțiilor viscerale, inclusiv digestia, somnul, temperatura corporală și comportamentul emoțional. Corpul mamilar formează de fiecare parte a liniei mediane o proeminență distinctă pe suprafața ventrală a hipotalamusului.

Hipofiza sau glanda pituitară se dezvoltă din două structuri: *punga lui Rathke*, o evaginație ectodermică a stomodeumului, situată imediat anterior de membrana bucofaringiană și *infundibul*, o prelungire inferioară a diencefalului. Punga lui Rathke apare, la embrionul de aproximativ 3 săptămâni, sub forma unei evaginații în cavitatea orală, care ulterior se dezvoltă în direcție dorsală către infundibul. La sfârșitul lunii a doua, punga lui Rathke rămâne în contact strâns numai cu infundibulul. Numărul celulelor din peretele anterior al pungii lui Rathke crește rapid și se formează lobul anterior al glandei hipofize numit adenohipofiză. Prolungire acestui lob denumită partea tuberală (infundibulară) se dezvoltă de-a lungul pediculului infundibulului, pe care în final îl înconjoară complet. Din peretele posterior al pungii lui Rathke se dezvoltă partea intermediară a adeno-hipofizei, care la om pare a avea importanță funcțională redusă. Infundibul dă naștere tijei pituitare și componentei nervoase a hipofizei, sau lobului posterior al hipofizei (neurohipofiza). Această structură este alcătuită din celule neurogliale și numeroase fibre nervoase cu originea în hipotalamus.

Telencefalul

Telencefalul sau vezicula cerebrală localizată cel mai rostral este alcătuit din două evaginații laterale, numite emisferele cerebrale, și o porțiune mediană numită lamină terminală. Cavitățile emisferelor cerebrale numită ventriculi laterali, comunică cu lumenul diencefalului prin intermediul orificiilor interventriculare Monro.

Sistemul ventricular conține lichidul cefalorahidian și include canalul medular, ventriculul IV situat la nivelul rombencefalului, canalul îngust din regiunea mezencefalului și ventriculul IV situat în diencefal. Prin intermediul orificiilor Monro sistemul ventricular se extinde de la ventriculul III către ventriculii laterali ai emisferelor cerebrale. Lichidul cefalorahidian este secretat de plexurile coroide din ventriculul III, ventriculul IV și ventriculii laterali. Obstrucția fluxului lichidului cefalorahidian produsă în sistemul ventricular sau în spațiul subarahnoidian poate conduce la apariția hidrocefaliei.

Emisferele cerebrale apar la începutul săptămânii a cincea de dezvoltare sub forma unor evaginații bilaterale ale pereților laterali ai prozencefalului. Porțiunile bazale ale emisferelor, localizate inițial anterior de talamus, la jumătatea lunii a doua încep să se dezvolte devenind proeminente atât în lumenul ventriculului lateral corespunzător cât și la nivelul peretelui inferior al orificiului Monro. Această regiune care se dezvoltă rapid are aspect striat pe secțiune transversală, purtând denumirea de corp striat.

În zona de atașare a emisferei cerebrale de peretele superior al diencefalului nu se formează neuroblaste, rămânând foarte subțire. Peretele emisferei în această porțiune este alcătuit dintr-un singur strat de celule ependimare acoperit de mezenchim vascular, iar aceste două structuri formează plexul coroid. Plexul coroid trebuie să se formeze în peretele emisferic superior, dar din cauza creșterii disproporționate a diferitelor părți ale emisferei cerebrale acesta proemină în ventriculul lateral de-a lungul fisurii coroide. Grosimea peretelui emisferic crește deasupra fisurii coroide și se formează hipocampusul proeminent în ventriculul lateral și cu rol principal în olfacție.

Emisferele cerebrale acoperă treptat suprafața laterală a diencefalului și a mezencefalului dar și porțiunea cranială a metencefalului. Corpul striat face parte din peretele emisferei cerebrale și se dezvoltă în direcție posterioară. Corpul striat se divide în două părți: o parte dorso-medială denumită nucleul caudat și o parte ventro-laterală denumită nucleul lentiform. Împărțire este realizată de axonii neuronilor corticali cu traiect descendent prin masa nucleară a corpului striat. Se formează un fascicul de fibre nervoase cunoscut sub denumirea de capsulă internă. Peretele medial al emisferei cerebrale și peretele lateral al diencefalului fuzionează aducând nucleul caudat în contact direct cu talamusul.

Dezvoltarea emisferelor cerebrale în direcție anterioară, dorsală și inferioară conduce la apariția lobilor frontal, temporal și respectiv occipital. Rata de creștere a regiunii care acoperă corpul striat se reduce iar în aria dintre lobul frontal și lobul temporal apare o depresiune, cunoscută sub denumirea de insulă. Lobii cerebrali adiacenți se dezvoltă deasupra acestei regiuni, la naștere

zona fiind acoperită aproape complet. În ultima parte a vieții intrauterine, suprafața emisferelor cerebrale crește rapid, la nivelul ei aparând numeroase circumvoluții (girusuri) separate de fisuri și șanțuri.

Cortexul cerebral se dezvoltă dintr-o structură denumită pallium, care are două regiuni: paleopallium (paleocortex), sau arhipallium (arhicortex), situat imediat lateral de corpul striat și neopallium (neocortex), localizat între hipocamp și paleopallium. La nivelul neocortexului se produce migrarea în valuri a neuroblastelor inferior de pia mater, unde acestea se diferențiază în neuroni maturi. Neuroblastele din valurile migrației succesive străbat straturile neuronale deja formate ajungând inferior de pia mater. Primii neuroni formați sunt localizați în profunzimea cortexului, iar cei care se formează ulterior sunt situați superficial.

Cortexul are aspect striat la naștere datorită dispunerii celulelor în straturi. Cortexul motor conține numeroase celule piramidale iar ariile senzoriale conțin celule granulare.

Formarea sistemului olfactiv este dependentă de interacțiunile epiteliomezenchimale între celulele crestei neurale și ectodermul mugurelui fronto-nazal, conducând la apariția placodelor olfactive dar și între celulele crestei neurale și peretele ventral al telencefalului, determinând apariția bulbilor olfactivi. Celulele placodelor nazale se diferențiază în neuronii senzoriali primari ai epiteliului nazal, ai căror axoni se alungesc și vin în contact cu neuronii secundari din bulbii olfactivi aflați în dezvoltare. Aceste contacte sunt deja bine stabilite în săptămâna a șaptea iar pe măsură ce dezvoltarea creierului continuă, bulbii olfactivi și axonii neuronilor secundari de la nivelul lor se alungesc și vor forma tractul olfactiv.

Fibrele comisurale, la adult, traversează linia mediană și fac legătura între ariile omoloage ale celor două emisfere cerebrale, cel mai important fascicul de acest tip având traiect prin lamina terminală. Primul fascicul format este denumit comisură anterioară și conține fibre care unesc bulbii olfactivi și ariile cerebrale asociate acestora dintr-o emisferă cu structurile omoloage din emisfera opusă. Al doilea fascicul comisural format este denumit comisura hipocampică sau comisura fornixului. Fibrele acestuia, cu originea în hipocamp, sunt convergente la nivelul laminei terminale în apropierea peretelui dorsal al diencefalului, având apoi un traiect arcuit în afara fisurii coroide iar de aici se îndreaptă către corpul mamilar și hipotalamus. Corpul calos este cel mai important fascicul de fibre comisurale și apare în săptămâna 10 de dezvoltare. Acesta realizează legătura între ariile corticale non-olfactive omoloage ale celor două emisfere cerebrale fiind reprezentat inițial de un mic fascicul de fibre prezent în lamina terminală. Datorită dezvoltării progresive a neocortexului, corpul calos se extinde spre anterior și apoi spre posterior, arcuindu-se deasupra plafonului subțire al diencefalului. În lamina terminală, pe lângă cele trei comisuri se mai formează încă trei, două dintre acestea, comisurile posterioară și habenulară, fiind situate inferior și respectiv rostral de tija glandei epifize. Chiasma optică reprezintă cea de-a treia comisură, fiind formată în peretele rostral al diencefalului, și conține fibre cu originea în jumătatea medială a fiecărei retine.

Malformații congenitale ale creierului și meningelui

Microcefalia se caracterizează prin prezența unui creier nedezvoltat, de dimensiuni mici.

Hidrocefalia apare prin exces de lichid cefalorahidian sau prin deficiența de absorbție a acestuia.

Exencefalia apare atunci când creierul este acoperit numai de tegument.

Agenezia corpului calos poate fi totală sau parțială.

Malformația Arnold-Chiari constă într-o prelungire a bulbului și cerebelului ce herniază în gaura occipitală și în canalul medular.

NERVII CRANIENI

Toți nucleii corespunzători celor 12 perechi de nervi cranieni sunt formați în săptămâna a patra de dezvoltare. Nervii cranieni, cu excepția nervilor olfactiv (I) și optic (II), își au originea în trunchiul cerebral, iar dintre aceștia numai nervul oculomotor (III) are originea în afara rombencefalului. Centrii de proliferare din neuroepiteliu, la nivelul rombencefalului, dau naștere la opt segmente distincte denumite rombomere. În rombomere se formează nucleii motori ai nervilor cranieni IV, V, VI, VII, IX, X, XI și XII. Acest tipar segmentar se realizează sub influența mezodermului acumulat în somitomerele situate sub neuroepiteliu. Neuronii motori ai nucleilor nervilor cranieni sunt localizați în trunchiul cerebral, în timp ce ganglionii senzoriali sunt situați în afara creierului. Organizarea nervilor cranieni este asemănătoare cu cea a nervilor spinali, dar nu toți nervii cranieni prezintă atât componentă motorie cât și componentă senzorială.

Ganglionii senzoriali ai nervilor cranieni își au originea în placodele ectodermice și în celulele crestei neurale. Placodele ectodermice includ placodele otice, placodele nazale și patru placode epibranhiale reprezentate de îngroșările ectodermice situate dorsal de arcurile faringiene (branhiale). Placodele epibranhiale contribuie la formarea ganglionilor nervilor asociați arcurilor faringiene (V, VII, IX și X). Ganglionii parasimpatici (eferenți viscerali) sunt derivați din celulele crestei neurale, iar axonii neuronilor lor intră în componența nervilor cranieni III, VII, IX și X.

SISTEMUL NERVOS AUTONOM

Sistemul nervos autonom poate fi împărțit, din punct de vedere funcțional, în două componente: o componentă simpatică situată în regiunea toraco-lornbară și o componentă parasimpatică localizată în regiunile cefalică și sacrată.

Sistemul nervos simpatic

Celule cu originea în creasta neurală din zona toracică, în săptămâna a cincea, migrează bilateral de-a lungul măduvei spinării către regiunea situată posterior de aorta dorsală formând două lanțuri de ganglioni simpatici cu dispoziție segmentară și interconectați prin fibre nervoase longitudinale. Ganglionii alcătuiesc trunchiurile simpatic dispuse bilateral de-a lungul coloanei vertebrale. Neuroblastele migrează din zona toracică către regiunile

cervicală și lombo-sacrată, determinând alungirea fiecărui trunchi simpatic. Deși poziția ganglionilor este inițial segmentară, acest aranjament se pierde în special în regiunea cervicală din cauza proceselor de fuziune interganglionară. Unele dintre neuroblastele simpatică migrează anterior de aortă și formează ganglionii preaortici, cum sunt ganglionii celiaci și mezenterici. Alte celule simpatică migrează la nivelul inimii, plămânilor și al tractului gastrointestinal formând plexurile simpatică (autonome) viscerale.

După formarea trunchiurilor simpatică, în ganglionii simpatici pătrund fibre nervoase cu originea la nivelul coloanei celulare viscerale-eferente (cornul intermediar) a segmentelor medulare toraco-lombare (T1-L1,L2). Aceste fibre nervoase fac sinapsă în ganglionii simpatici de la același nivel sau se alătură trunchiurilor simpatică și fac sinapsă în ganglionii preaortici sau în ganglionii simpatici colaterali, fiind denumite fibre preganglionare. Ele sunt mielinizate și fac sinapsă cu neuronii din ganglionii simpatici. Fibrele preganglionare formează, în traiectul lor de la nervii spinali la ganglionii simpatici, ramurile comunicante albe. Deoarece coloana celulară viscerale-eferentă se extinde numai de la primul segment toracic până la al doilea sau al treilea segment lombar al măduvei spinării, ramurile albe sunt prezente numai la aceste niveluri. Axonii neuronilor din ganglionii simpatici, adică fibrele postganglionare, nu sunt mielinizați și au traiect fie către alte regiuni ale trunchiului simpatic, fie către diferitele organe cu inervație simpatică (plămâni, inimă și tract intestinal). Ramurile comunicante cenușii, cu originea în trunchiul simpatic și prezente la toate nivelurile măduvei spinării, se alătură nervilor spinali și se distribuie vaselor sanguine periferice, foliculilor piloși și glandelor sudoripare.

Glanda suprarenală

Glanda este alcătuită din două regiuni cu origine diferită: *regiunea corticală*, cu origine mezodermică și *regiunea medulară*, cu origine ectodermică. Celulele mezoteliale localizate între rădăcina mezenterului și gonade, în săptămâna a cincea de dezvoltare, încep să prolifereze și pătrund în mezenchimul subiacent unde se diferențiază în celule acidofile mari, care formează cortexul fetal (sau cortexul primitiv) al glandei suprarenale. Un al doilea val de celule, cu dimensiuni mai mici decât ale celulelor din primul val și cu origine mezotelială pătrunde în mezenchim și înconjoară celulele acidofile. Aceste celule vor forma ulterior cortexul definitiv al glandei suprarenale. Cortexul glandular fetal, după naștere regresează rapid cu excepția stratului extern ce dă naștere zonei reticulare. Structura caracteristică, întâlnită la adult, a zonei corticale începe să se formează la pubertate.

În timpul formării cortexului fetal, regiunea medială a acestuia este invadată de celule cu originea în sistemul nervos simpatic (celule ale crestei neurale), dispuse în cordoane și grupuri. Aceste celule formează regiunea medulară a glandei suprarenale. Aceste celule se colorează în galben-maroniu, prin tratarea cu săruri de crom, fiind denumite celule cromafine. Celulele cromafine sunt larg răspândite în perioada embrionară la nivelul întregului organism, însă la adult persistă numai celulele din regiunile medulare ale glandelor suprarenale.

Sistemul nervos parasimpatic

Axonii neuronilor din trunchiul cerebral și regiunea sacrată a măduvei spinării formează fibre parasimpatice preganglionare. Fibrele cu originea în nucleii trunchiului cerebral intră în alcătuirea nervilor oculomotor (III), facial (VII), glosofaringian (IX) și vag (X) iar fibrele postganglionare cu originea în neuroni (ganglioni) derivați din celulele crestei neurale se distribuie structurilor specifice pe care le inervează: viscere, glandele salivare, musculatura irisului care controlează diametrul pupilar.

9. DEZVOLTAREA URECHII

Urechea este alcătuită din trei părți cu origine diferită dar care funcționează în mod unitar.

Urechile adultului sunt formațiuni anatomice cu rol în percepția auditivă și în menținerea echilibrului. La embrion, urechea se dezvoltă din trei structuri distincte: *urechea externă*, cu rolul de a capta sunetele, *urechea medie*, care transmite undele sonore de la urechea externă la urechea internă și *urechea internă*, care transformă undele sonore în impulsuri nervoase și înregistrează variațiile poziției corpului.

DEZVOLTAREA URECHII INTERNE

Primul semn care indică dezvoltarea urechilor, apare în ziua 22 la embrion sub forma unor îngroșări ale ectodermului de suprafață prezente de fiecare parte a rombencefalului. Aceste îngroșări, denumite placode otice, invaginează rapid și formează veziculele otice sau auditive (otochisturi). În stadiile avansate ale dezvoltării, fiecare veziculă se împarte într-o *componentă ventrală*, care dă naștere saculei și duetului cohlear și o *componentă dorsală* din care se formează canalele semicirculare, utricula și ductul endolimfatic. Împreună, aceste structuri epiteliale alcătuiesc labirintul membranos.

Sacula, cohleea și organul lui Corti

La polul inferior al saculei se formează, în săptămâna a șasea, o structură tubulară proeminentă denumită duct cohlear, care pătrunde progresiv în mezenchimul înconjurător având traiect spiralat iar până la sfârșitul săptămânii a opta descrie două cercuri și jumătate. Comunicarea cu restul saculei se face printr-un canal îngust, denumit canalul lui Hensen (ductus reuniens). Din țesutul mezenchimal din jurul ductului cohlear se formează țesut cartilaginos care, în săptămâna a zecea, suferă un proces de vacuolizare în urma căruia se formează două spații perilimfatice, scala vestibulară și scala timpanică. Ductul cohlear este separat de scala vestibulară prin intermediul membranei vestibulare și de scala timpanică prin intermediul membranei bazilare. Peretele lateral al ductului cohlear rămâne atașat de cartilajul înconjurător prin ligamentul spiral iar unghiul medial al ductului cohlear vine în contact și este susținut parțial de un proces cartilaginos alungit numit modiol, care reprezintă axa viitoare a cohleei osoase. Toate celulele epiteliale ale ductului cohlear sunt inițial similare dar pe parcursul dezvoltării se formează două creste: creasta internă ce va fi viitoarea margine a laminei spirale osoase a cohleei, și creasta externă. La nivelul marginii externe se formează un rând de celule păroase interne și trei sau patru rânduri de celule păroase externe, acestea fiind celulele senzoriale ale sistemului auditiv. Acestea sunt acoperite de membrana tectorială ce reprezintă o structură fibrilară gelatinoasă atașată de marginea laminei spirale, iar stereociliile celulelor păroase vin în contact cu membrana tectorială. Celulele senzoriale și membrana tectorială alcătuiesc împreună organul lui Corti. Impulsurile primite de organul lui Corti sunt transmise ganglionului spiral și ulterior sistemului nervos central prin intermediul fibrelor auditive ale nervului cranian VIII.

Utricula și canalele semicirculare

Canalele semicirculare apar în săptămâna a șasea de dezvoltare sub forma unor evaginații aplatizate ale porțiunii utriculare a veziculei otice. Porțiunile centrale ale pereților acestor evaginații se unesc apoi dispar, rezultând trei canale semicirculare. Fiecare canal semicircular prezintă la unul dintre capete o dilatație denumită ampulă, care conține creasta ampulară, iar capătul opus non-ampular (crus nonampullare) rămâne nemodificat. În utriculă pătrund numai cinci extremități ale canalelor semicirculare, trei ampulare și două non-ampulare deoarece două dintre capetele non-ampulare fuzionează.

Celulele din fiecare ampulă formează o creastă ampulară, care conține celule senzoriale cu rol în menținerea echilibrului. În pereții utriculei și saculei se dezvoltă arii senzoriale, denumite macule acustice: macula utriculei și macula saculei. La modificarea poziției corpului, impulsurile generate de celulele senzoriale ale cresteor ampulare și ale maculelor sunt transmise la nivel cerebral prin fibrele vestibulare ale nervului cranian VIII.

Un grup mic de celule, în timpul formării veziculei otice, se desprinde din peretele acesteia formând ganglionul statoacustic sau vestibulo-cochlear. Alte celule ale acestui ganglion provin din creasta neurală. Ganglionul se împarte într-o porțiune cochleară și una vestibulară, care formează celulele senzoriale ale organului lui Corti și respectiv celulele saculei, utriculei și ale canalelor semicirculare.

DEZVOLTAREA URECHII MEDII

Urechea medie este alcătuită din cavitatea timpanică și tuba auditivă. Tuba auditivă realizează legătura între cavitatea timpanică și nazofaringe.

Cavitatea timpanică și tuba auditivă

Cavitatea timpanică este tapetată cu epiteliu de origine endodermică și se formează din primul reces faringian care se dezvoltă în direcție laterală venind în contact cu peretele inferior al primei fante faringiene. Partea distală a recesului faringian, denumită recesul tubo-timpanic, se lărgeste și dă naștere cavității timpanice primitive, iar partea proximală rămâne îngustă și formează tuba auditivă (trompa lui Eustachio), prin intermediul căreia se realizează comunicarea dintre cavitatea timpanică și nazofaringe.

Oscioarele auditive

Oscioarele auditive sunt ciocanul, nicovala și sărița și au rolul de a transfera undele sonore de la membrana timpanică la fereastra ovală. Din cartilajul primului arc faringian se dezvoltă ciocanul și nicovala, iar sărița își are originea la nivelul celui de-al doilea arc faringian. Oscioarele auditive apar în prima jumătate a perioadei fetale și rămân incluse în mezenchim până în luna a opta, când țesutul din jurul lor se resoarbe. Epiteliul de origine endodermică ce căptușește cavitatea timpanică primitivă se extinde la nivelul pereților cavității nou formate. Cavitatea timpanică nou formată va avea un

volum cel puțin dublu față de cel anterior. După ce dispare țesutul mezenchimal din jurul oscioarelor, epiteliul de origine endodermică mediază atașarea lor de peretele cavității timpanice, în interiorul acestui epiteliu dezvoltându-se ligamentele de susținere ale oscioarelor.

Deoarece ciocanul are originea în primul arc faringian, mușchiul tensor al timpanului este inervat de ramura mandibulară a nervului trigemen. Mușchiul stapedius, atașat de scăriță, este inervat de nervul facial, asociat celui de-al doilea arc faringian. Cavitatea timpanică, prin vacuolizarea țesutului înconjurător, se extinde dorsal și formează spre finalul vieții fetale antrul timpanic. După naștere, epiteliul cavității timpanice invadează țesutul osos al procesului mastoid în dezvoltare formând cavități aerice (pneumatice) tapetate cu epiteliu. Majoritatea cavităților pneumatice ale procesului mastoid vor veni în contact cu antrul cavității timpanice. Propagarea proceselor inflamatorii ale urechii medii la nivelul antrului și cavităților aerice mastoidiene reprezintă o complicație frecventă a infecțiilor urechii medii.

DEZVOLTAREA URECHII EXTERNE

Meatul auditiv extern

Meatul auditiv extern se dezvoltă din partea dorsală a primei fante faringiene. Celulele epiteliale situate la capătul intern al meatului proliferază, la începutul lunii a treia, și formează o placă epitelială solidă (dopul meatal). Acest dop se resoarbe, în luna a șaptea, iar epiteliul care acoperă peretele inferior al meatului participă la formarea membranei timpanice definitive. Uneori, dopul meatal persistă până la naștere ducând la surditate congenitală.

Timpanul sau membrana timpanică

Timpanul este alcătuit din: *stratul epitelial de origine ectodermică al capătului intern al meatului auditiv extern, stratul epitelial de origine endodermică al cavității timpanice și un strat intermediar de țesut conjunctiv care formează stratul fibros*. Cea mai mare parte a membranei timpanice este lipită de mânerul ciocanului, iar restul timpanului separă meatul auditiv extern de cavitatea timpanică.

Auriculul sau pavilionul urechii

Auriculul ia naștere din șase primordii mezenchimale situate la capetele dorsale ale primului și celui de-al doilea arc faringian și dispuse în jurul primei fante faringiene. Acești muguri auriculari, sunt dispuși câte trei de fiecare parte a meatului auditiv extern dar fuzionează ulterior și formează auriculul definitiv. Procesul de fuziune al mugurilor auriculari este foarte complex ducând la frecvente anomalii de dezvoltare ale auriculului asociate și cu alte malformații congenitale. Urechea externă este situată inițial în partea inferioară a regiunii gâtului, însă prin dezvoltarea mandibulei se deplasează ascendent către partea laterală a capului, ajungând la același nivel cu globii oculari.

Anomalii de dezvoltare a urechii

Absența urechii interne determinată de agenezia sau atrezia veziculei auditive primare.

Fistulele urechii externe apar din lipsa de fuzionare a tuberculilor pavilionului urechii.

Atonia constă în lipsa dezvoltării pavilionului urechii iar *microtonia* se datorează deficiențelor de dezvoltare normală a mugurilor pavilionului.

10. DEZVOLTAREA OCHIULUI

Ochiul vertebratelor inferioare este foarte asemănător cu cel al vertebratelor superioare. În săptămânile patru și cinci se poate observa că la formarea ochiului iau parte: tubul neural (retina), ectodermul (cristalinul) și mezodermul (tunicile și mecanismele de acomodare). La primate apar modificări ale formațiunilor legate de vâz: o arie din retină se diferențiază în maculă, centrul acuității vizuale, orbitele sunt modificate pentru privirea ventrală, centrii nervoși și mușchii sunt apti pentru acomodare iar o porțiune a lobului occipital prezintă arii vizuale.

Cupa optică și vezicula cristaliniană

Primul semn care indică formarea globilor oculari în perioada embrionară, apare în ziua 22 sub forma unei perechi de șanțuri superficiale, situate pe părțile laterale ale prozencefalului. Aceste șanțuri formează după închiderea tubului neural două evaginații ale prozencefalului, denumite vezicule optice. Veziculele prin contact, modifică ectodermul de suprafață ducând formarea cristalinului. Fiecare veziculă optică invaginează și formează o structură cu perete dublu numită cupă optică. Stratul intern este separat de stratul extern ale peretelui acestei cupe printr-un lumen denumit spațiul intraretinian, care dispare rapid și duce la unirea celor două straturi. Invaginarea nu este limitată la partea centrală a cupei optice implicând și o porțiune din suprafața inferioară a veziculei optice, care corespunde viitoarei fisuri corioide. Această fisură permite pătrunderea arterei hialoide în camera oculară internă. Marginile fisurii corioide fuzionează în săptămâna a șaptea formând o deschidere rotundă în partea anterioară a cupei optice, ce corespunde viitoarei pupile.

Totodată, celulele ectodermului de suprafață care fost în contact cu vezicula optică se alungesc, formând placoda cristaliniană care invaginează și formează vezicula cristaliniană. Contactul dintre ectodermul de suprafață și vezicula cristaliniană dispare în săptămâna a cincea, aceasta fiind acum poziționată în dreptul deschiderii cupei optice.

Retina, irisul și corpul ciliar

Stratul extern al cupei optice conține granule mici pigmentare, fiind denumit stratul pigmentar al retinei. Dezvoltarea stratului intern nervos al cupei optice este complexă. Partea posterioară a stratului intern sau partea optică a retinei, reprezintă 4/5 din grosime și conține celule situate la marginea spațiului intraretinian și care se diferențiază în celule fotoreceptoare cu bastonașe și cu conuri. Adiacent stratului fotoreceptor se află stratul intermediar, unde se formează neuroni și celule de susținere care alcătuiesc straturile nucleare (granular) extern, nuclear (granular) intern și ganglionar. La suprafață se află un strat fibros ce conține axonii celulelor nervoase din straturile mai profunde. Fibrele nervoase converg către pediculul optic, care se

dezvoltă și dă naștere nervului optic. Înainte de a ajunge la celulele cu bastonașe și conuri, radiațiile luminoase străbat majoritatea straturilor retinei.

Partea anterioară a stratului intern sau partea oarbă a retinei, reprezintă 1/5 din grosime și rămâne subțire. Ulterior se divide în două componente: una *iriană*, din care se formează stratul intern al irisului, și o componenta ciliară, care participă la formarea corpului ciliar.

În spațiul dintre cupa optică și epiteliul de suprafață se acumulează țesut mezenchimal lax în care se formează mușchii sfincter pupilar și dilatator al pupilei. Aceștia se dezvoltă din ectodermul subiacent al cupei optice. Irisul este alcătuit la adult din: epiteliul pigmentar extern, din stratul intern nepigmentat al cupei optice și dintr-un strat de țesut conjunctiv bogat vascularizat care conține mușchii pupilari. Componenta ciliară a retinei se remarcă datorită plicelor caracteristice iar la exterior este acoperită de un strat mezenchimal din care se formează mușchiul ciliar, la interior fiind atașată de cristalin prin intermediul unei rețele de fibre elastice care formează ligamentul suspensor al cristalinului sau zonula Zinn. Prin contracția mușchiului ciliar se produc variații ale tensiunii fibrelor ligamentului controlând gradul de curbură a cristalinului.

Cristalinul

După formarea veziculei cristalinene, celulele din peretele posterior se alungesc anterior formând fibre lungi care ocupă lumenul veziculei. Aceste fibre cristalinene primare, la sfârșitul săptămânii a șaptea, vin în contact cu peretele anterior al veziculei cristalinene. Creșterea cristalinului nu se finalizează în acest stadiu, fiind adăugate continuu în regiunea centrală fibre cristalinene noi (secundare).

Coroida, sclera și corneea

Primordiul globului ocular, la sfârșitul săptămânii a cincea, este înconjurat complet de țesut mezenchimal lax care se diferențiază și formează un strat intern similar piei mater și un strat extern asemănător durei mater. Stratul intern devine bogat vascularizat și pigmentat fiind denumit coroidă iar stratul extern formează sclera și se continuă cu dura mater dispusă în jurul nervului optic. Procesul de diferențiere a straturilor mezenchimale care acoperă partea anterioară a globului ocular se desfășoară diferit. Camera anterioară se formează prin vacuolizare și separă mezenchimul într-un strat intern situat anterior de cristalin și iris (membrana irido-pupilară) și un strat extern care se continuă cu sclera (substanța proprie a corneei). Camera anterioară este tapetată cu celule mezenchimale aplatizate. Corneea este alcătuită din: *un strat epitelial derivat din ectodermul de suprafață, substanța proprie a corneei sau stroma*, care se continuă cu sclera și *un strat epitelial* care mărginește camera anterioară. Membrana irido-pupilară situată anterior de cristalin dispăre și se formează o cale de comunicare între camerele anterioară și posterioară ale globului ocular.

Corpul vitros

Mezenchimul înconjoară primordiul globului ocular pătrunzând în interiorul cupei optice prin fisura coroidă unde dă naștere vaselor hialoide, care în timpul vieții intrauterine asigură irigația cristalinului și formează stratul vascular prezent pe suprafața internă a retinei. Mezenchimul formează o rețea de fibre situată între cristalin și retină. Spațiile interstițiale ale acestei rețele sunt invadate de o substanță transparentă gelatinoasă dând naștere corpului vitros. Vasele hialoide sunt obliterate și dispar în timpul vieții fetale, în locul lor persistând numai canalul hialoid.

Nervul optic

Pediculul optic facilitează legătura dintre cupa optică și creier, prezentând pe suprafața ventrală un șanț denumit fisura coroidă în care se găsesc vasele hialoide. Printre celulele peretelui intern al pediculului sunt dispuse fibrele nervoase cu origine la nivelul retinei și traiect către creier. Fisura coroidă se închide în săptămâna a șaptea, iar în interiorul pediculului optic se formează un canal îngust. Peretele interior al pediculului se dezvoltă datorită creșterii continue a numărului fibrelor nervoase, fuzionând cu peretele exterior. Celulele stratului intern formează o rețea de celule gliale care au funcție de susținere pentru fibrele nervului optic iar pediculul optic se transformă în nerv optic. În partea centrală conține un segment din artera hialoidă, denumită artera centrală a retinei. Nervul optic este înconjurat la exterior de pia mater și arahnoida pe de o parte și dura mater pe de altă parte, cu care se continuă coroida și sclera.

Anomalii de dezvoltare ale ochiului și anexelor sale

Dezlipirea congenitală de retină apare din cauza nefuzionării celor două foițe primare ale cupei optice.

Atrezia congenitală pupilară apare prin persistența membranei pupilare.

Anoftalmia constă în lipsa de formare a globului ocular, uni- sau bilateral, cauzată de lipsa de diferențiere a veziculelor oculare primare.

Ciclopia constă în fuzionarea globilor oculari într-o singură orbită și este însoțită de anomalii craniocerebrale, fiind incompatibilă cu viața.

Ptoza congenitală a pleoapei apărută prin lipsa de dezvoltare a mușchiului ridicător al pleoapei superioare sau prin inserția incompletă a mușchiului.

Aniridia apare din cauza lipsei de dezvoltare a mugurelui irian.

Albinismul apare din lipsa de pigment retinian sau în iris.

Epicantusul este caracterizat de persistența plicii tegumentare care acoperă unghiul intern al ochiului.

Atrezia căilor lacrimale este consecința dezvoltării incomplete a cordonului lacrimonazal.

11. SISTEMUL TEGUMENTAR

Tegumentul și structurile sale asociate cum sunt firele de păr, unghiile și glandele, provin din ectodermul de suprafață.

Tegumentul

Tegumentul are origine dublă, stratul superficial sau epidermul dezvoltându-se din ectodermul de suprafață iar stratul profund sau dermul provenind din mezenchimul subiacent.

Epidermul

Inițial, embrionul este acoperit de un singur strat de celule ectodermice dar la începutul lunii a doua celulele epiteliale se divid, iar la suprafață se formează un strat nou de celule aplatizate denumit periderm sau epitrichium. Proliferarea celulelor din stratul bazal duce la formarea celui de-al treilea strat, denumit zonă intermediară. Epidermul dobândește structura definitivă la sfârșitul lunii a patra, fiind alcătuit din patru straturi celulare.

Stratul bazal sau *germinativ*, dă naștere la noi celule, formând creste și depresuni, care se reflectă la suprafața tegumentului sub forma amprentelor digitale.

Stratul spinos, de grosime mare, este alcătuit din celule poliedrice mari care conțin tonofibrile subțiri.

Stratul granular este alcătuit din celule care conțin mici granule de cheratohialin.

Stratul cornos se formează prin dispunerea compactă a celulelor epiteliale moarte care conțin cheratină și alcătuiește suprafața scuamoasă rezistentă a epidermului. Celulele peridermului se descuamează de obicei în a doua jumătate a perioadei de viață intrauterină, putând fi regăsite în lichidul amniotic. Epidermul, în primele 3 luni de dezvoltare, este invadat de celule cu originea în creasta neurală. Aceste celule conțin melanozomi, în care este sintetizat pigmentul melanină. Melanozomii se acumulează treptat și sunt transportați prin procesele dendritice ale melanocitelor, fiind transferați în interiorul cheratinocitelor de la nivelul tegumentului și al foliculilor piloși. Astfel are loc procesul de pigmentare a tegumentului și a firelor de păr.

Dermul

Dermul provine din mezodermul plăcii laterale și din dermatoamele formate din somite. Dermul (corium) formează, în lunile a treia și a patra de viață intrauterină, numeroase structuri papilare neregulate, numite papile dermice, care se proiectează în epiderm. Majoritatea papilelor conțin câte un vas capilar mic sau o terminație nervoasă senzorială. Stratul profund al dermului, subcoriumul, conține cantități mari de țesut adipos. Tegumentul este acoperit la naștere cu o substanță albicioasă și vâscoasă denumită vernix caseosa provenită din secrețiile glandelor sebacee, celule epidermice degenerate și fire de păr. Aceasta are rolul de a proteja tegumentul împotriva acțiunii iritante a lichidului amniotic.

Anomalii ale sistemului tegumentar

Displazia ectodermală congenitală constă în lipsa parțială a tegumentului și derivatelor lui.

Ichtiоза congenitală se manifestă prin îngroșarea și keratinizarea epidermului care se descuamează în plăci mari.

Sclerodermia congenitală constă în îngroșarea și densificarea dermului.

Albinismul este lipsa de pigmentare sau canș depigmentarea este parțială apar pete, vitiligo.

Părul

Părul începe să se diferențieze în luna a treia fetală întâi regiunea sprâncenelor, buzei superioare, bărbiei și scalpului iar după o lună, pe tot restul corpului dar începe să devină vizibil în a douăzecea săptămână.

Firele de păr apar inițial sub forma unor proliferări epidermice solide care pătrund în dermul subiacent. Mugurii foliculilor piloși invaginează la capătul terminal dezvoltându-se papilele firelor de păr care sunt umplute rapid cu mezoderm în care se dezvoltă vase și terminații nervoase. Celulele din regiunea centrală a mugurilor devin fusiforme și se cheratinizează, formând tulpina firului de păr, iar celulele periferice devin cuboidale și formează teaca epitelială a firului de păr. Mezenchimul înconjurător formează teaca dermică a rădăcinii firului de păr de care este atașat de regulă un mușchi neted de dimensiuni mici (mușchiul erector al firului de păr) derivat tot din mezenchim. Proliferarea continuă a celulelor epiteliale de la baza tecii conduce la creșterea firului de păr, astfel încât la sfârșitul lunii a treia apar primele fire de păr în regiunea sprâncenelor și a buzei superioare. Acest tip de pilozitate, denumit lanugo, dispare la naștere, fiind înlocuit cu fire de păr mai rezistente formate din noii foliculi piloși. Peretele epitelial al unui folicul pilos prezintă de obicei o mică proeminență care pătrunde în mezenchimul înconjurător. Din celulele acestor proeminențe se formează glandele sebacee. Celulele glandelor sebacee formează o substanță de tip adipos care este secretată în foliculul pilos, de unde ajunge pe suprafața tegumentului.

Anomalii ale dezvoltării părului

Hipertrichoza congenitală, totală sau parțială este cauza dezvoltării exagerate a foliculilor.

Hipertrichoza congenitală sau limita ei extremă, *alopecia* sau *atrichia* apare din cauza lipsei de dezvoltare totală sau parțială a foliculilor și este însoțită de defecte unghiale și dentare.

Glandele mamare

Formarea glandelor mamare începe printr-o îngroșare sub formă de bandă a epidermului, care formează linia mamară sau creasta mamară. Această linie, la embrionul de 7 săptămâni, se extinde de fiecare parte a corpului de la baza membrului superior până la baza membrului inferior. Cea mai mare parte a liniei mamare dispare imediat după ce se formează, persistând doar o mică porțiune în regiunea toracică și străbate mezenchimul subiacent. Se formează

între 16 și 24 primordii care dau naștere unor muguri de mici dimensiuni iar la sfârșitul perioadei de viață intrauterină primordiile epiteliale prezintă un lumen și se transformă în canale galactofore, iar mugurii formează mici ducte și alveolele glandei mamare. Canalele galactofore se deschid inițial într-o mică depresiune epitelială și imediat după naștere această depresiune se transformă în mamelon prin proliferarea mezenchimului subiacent. Pot fi întâlnite relativ frecvent malformații cum ar fi ameloanele supranumerare (politelia) sau prezența unor sâni suplimentari (polimastia).

Anomalii ale dezvoltării glandelor mamare

Ginecomastia sau dezvoltarea exagerată a glandelor mamare la bărbat apare preponderent în cazurile de hermafroditism.

Politelia constă în apariția mai multor papile mamare pe traiectul inițial al crestei lactee.

Hipermastia sau apariția de glande accesorii este rară.

Mamelonul inversat se caracterizează prin lipsa de ridicare, de proeminență a mamelonului.

Bibliografie

- Ispas, A.T. et al. (2005). *Embriologie. Ghid de lucrări practice de microscopie. An I*. Editura Universitară „Carol Davila”, București.
- Lazăr, E.Șt. (2000). *Reproducere și embriogeneză umană*. Editura Mirton, Timișoara.
- Lazăr, E.Șt. (2009). *Embriologie generală*. Editura Mirton, Timișoara.
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Torchia, M.G. (2016). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 10th edition. Elsevier, Inc., USA.
- Sadler, T.W. (1985). *Langman's Medical Embryology*. Fifth Edition. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Sadler, T.W. (2007). *Embriologie medicală*. Ed. a 10-a. Editura Medicală CALLISTO, București.
- Schumacher, G.-H, Christ, B.E.A. (1993). *Embryonale Entwicklung und Fehlbildungen des Menschen. Anatomie und Klinik*. 10. Auflage. Berlin: Ullstein Mosby.
- Standring, S., Borley, N. R., & Gray, H. (2008). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40th ed., anniversary ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.
- Ulijaszek, S.J., Johnston, F.E., Preece, M.A. (ed.). *The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development* (2000). University Press, Cambridge.

Cuprins

I. EMBRIOLOGIE GENERALĂ	3
1. INTRODUCERE.....	3
2. GAMETOGENEZA	5
3. FOLICULOGENEZA ȘI OVULAȚIA	9
4. EMBRIOGENEZA	13
II. EMBRIOLOGIE SPECIALĂ	22
1. DEZVOLTAREA SISTEMULUI MUSCULAR.....	22
2. CAVITĂȚILE CORPULUI	26
3. DEZVOLTAREA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR	28
4. DEZVOLTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR	47
5. DEZVOLTAREA SISTEMULUI DIGESTIV	53
6. DEZVOLTAREA SISTEMULUI UROGENITAL	66
7. DEZVOLTAREA CAPULUI ȘI GÂTULUI.....	79
8. DEZVOLTAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	89
9. DEZVOLTAREA URECHII	102
10. DEZVOLTAREA OCHIULUI	106
11. SISTEMUL TEGUMENTAR.....	109
BIBLIOGRAFIE	112