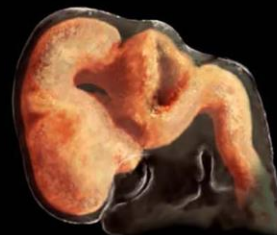


29 days



33 days



52 days



59 days

Vývoj nervového systému a jeho poruchy



70 days



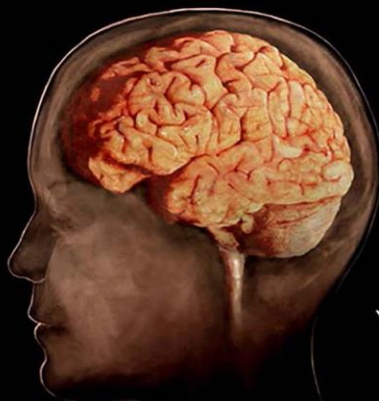
20 weeks



6 months



9 months



Young child



Teenager



Adult

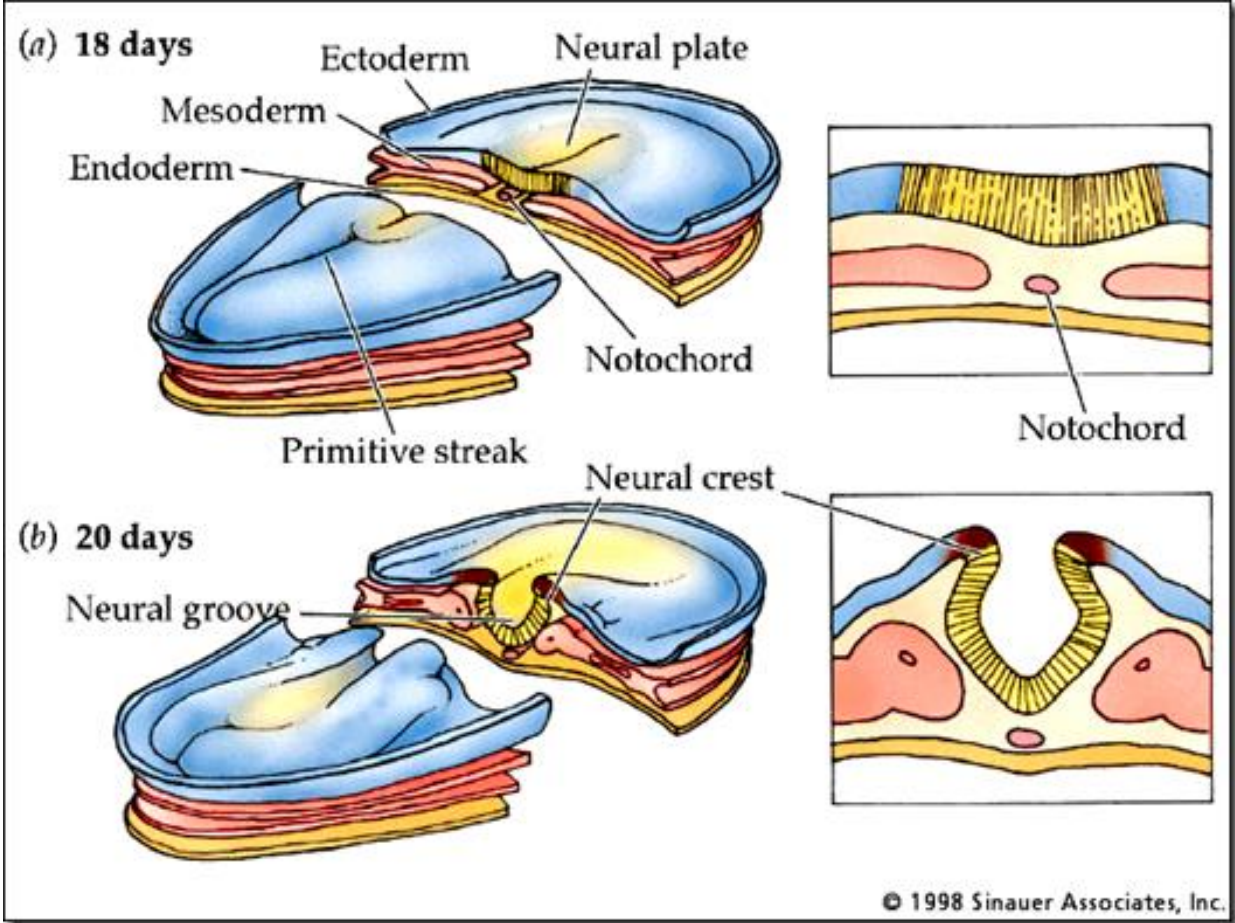
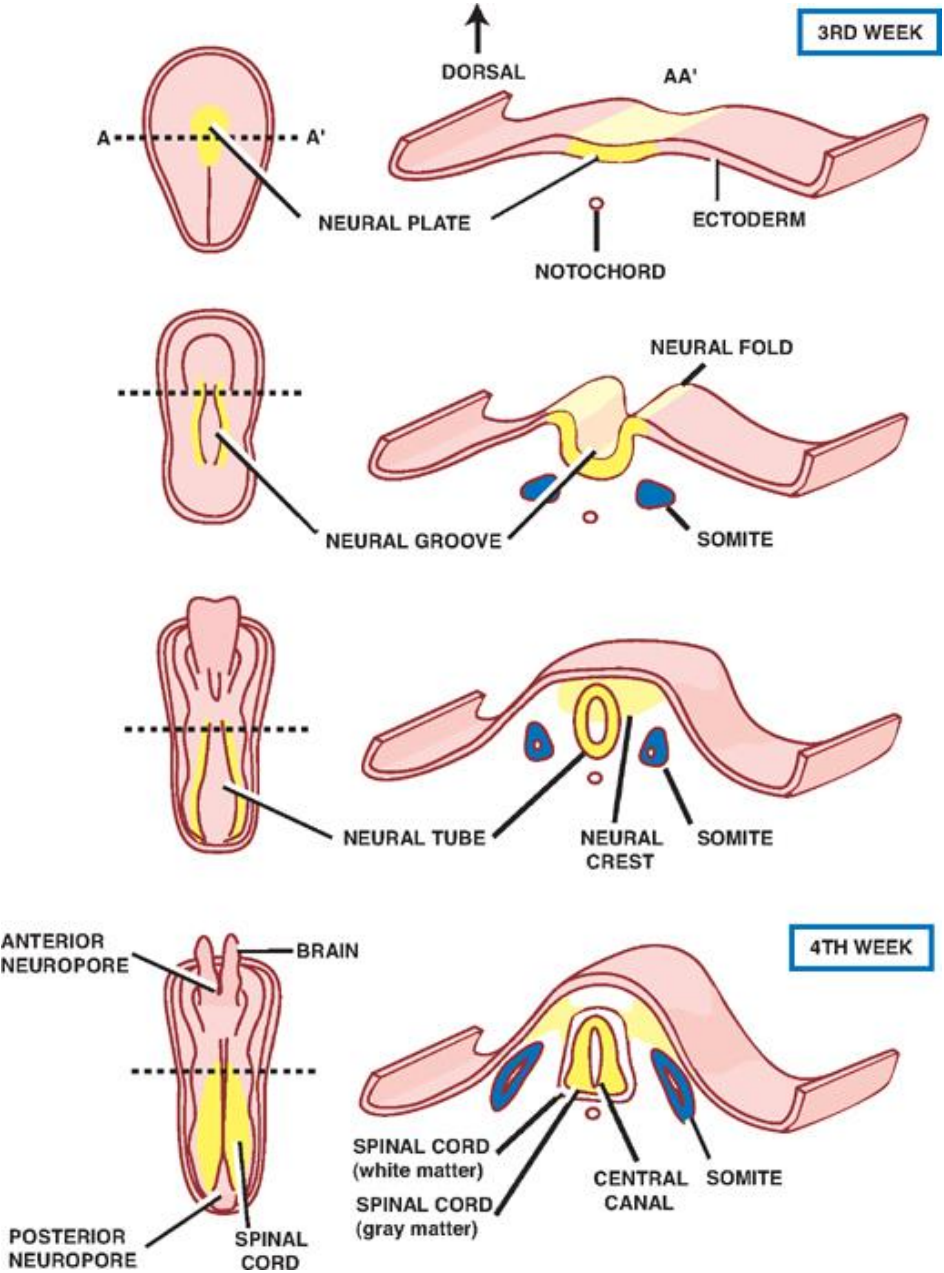
MUNI Ústav
MED histologie
a embryologie

Petr Vaňhara

Neurulace

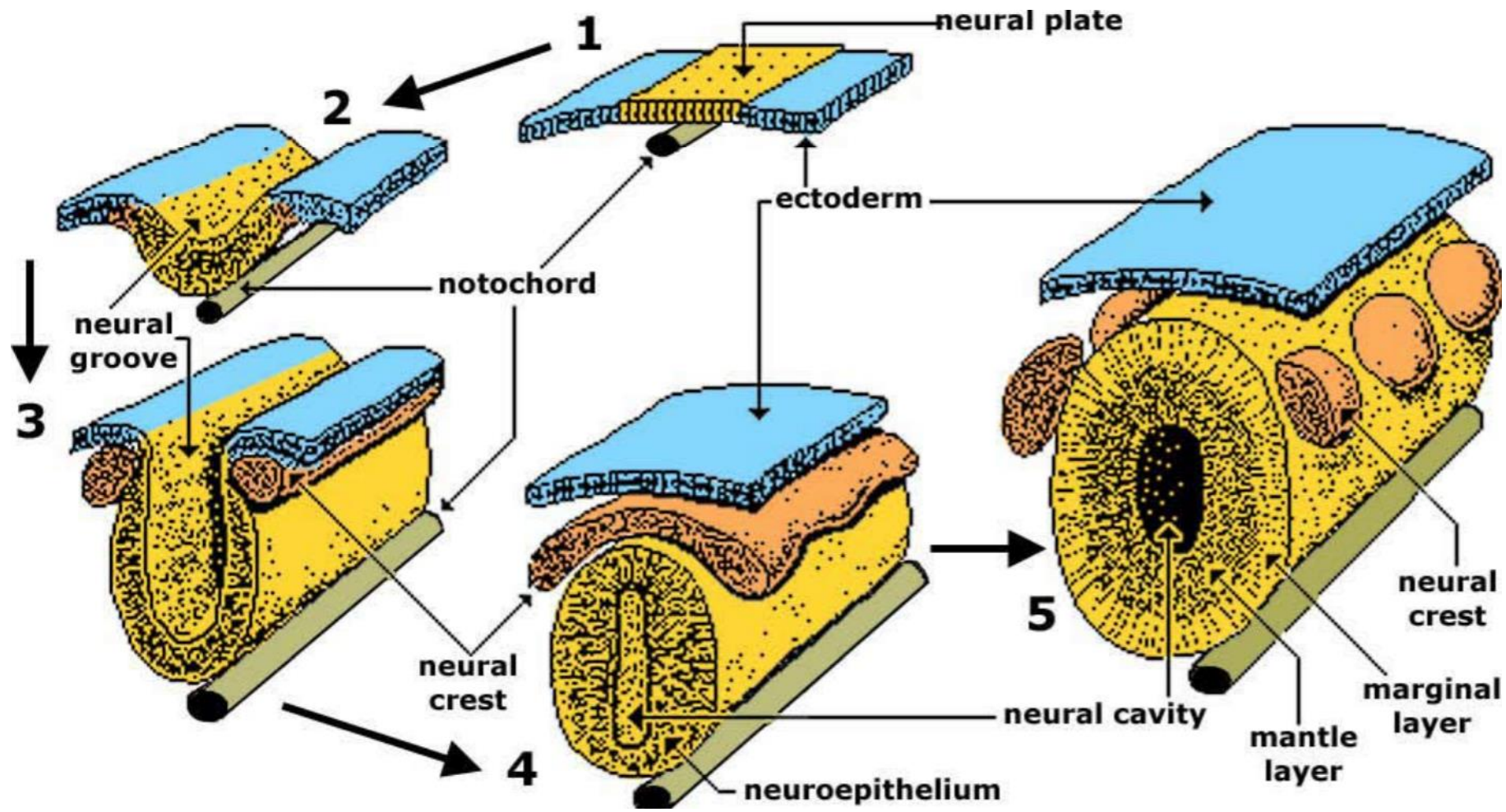
18.den

3RD WEEK

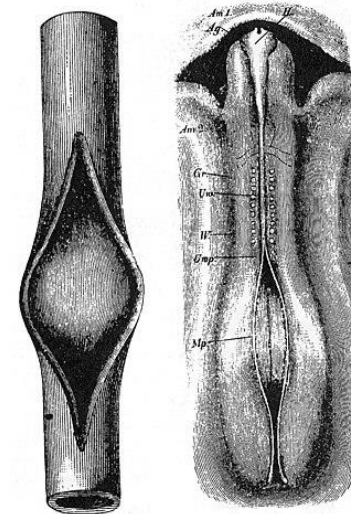


Poruchy neurulace a vývoje CNS jsou častou příčinou abortů nebo nitroděložního úmrtí

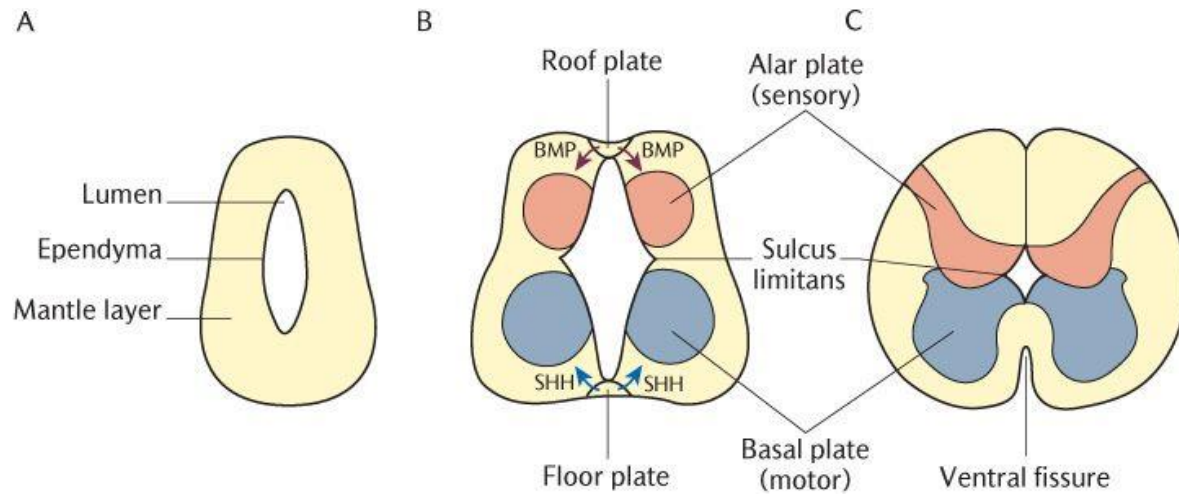
Neurulace



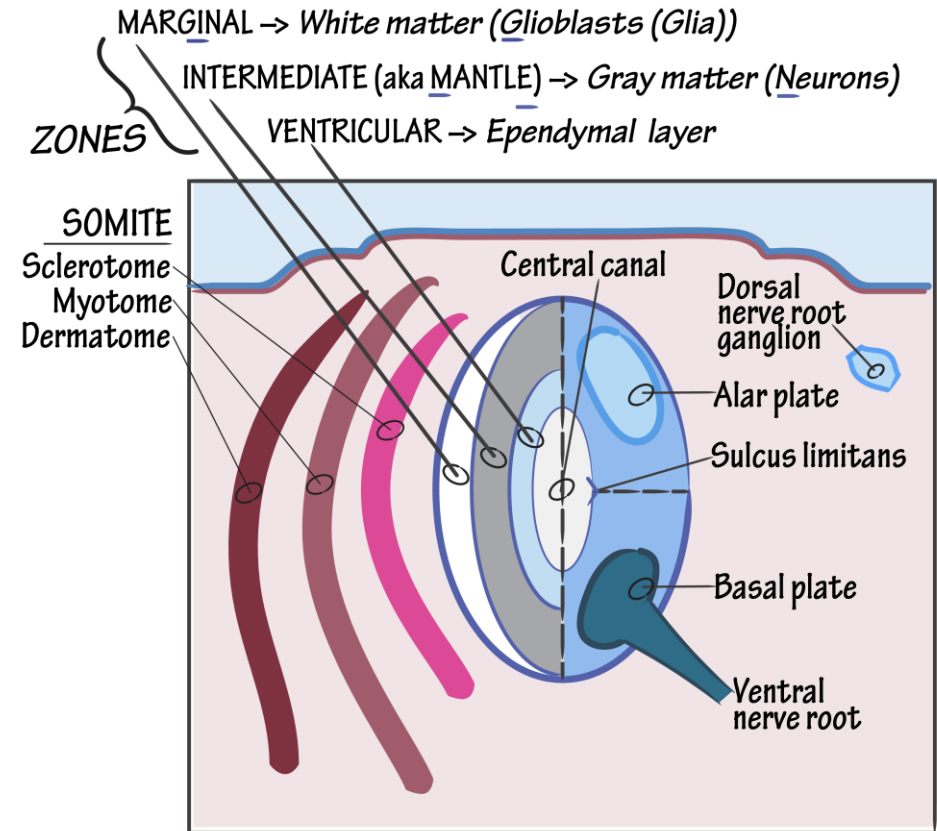
Wilhelm His Sr.



Vývoj míchy



Neural Tube - Internal Organization



Rozštěpové vady míchy

Poruchy uzavírání neurální trubice ve 4. týdnu

NTD – neural tube disorders - týkají se nejen nervové tkáně, ale i míšních obalů, obratlových oblouků, svalů a kůže

Spina bifida – nesplývají základy embryonálních obratlových oblouků

Široké spektrum poruch – od nevýznamných po těžké vady (s.b. cystica)

Spina bifida occulta – obratle L5-S1, až 10%

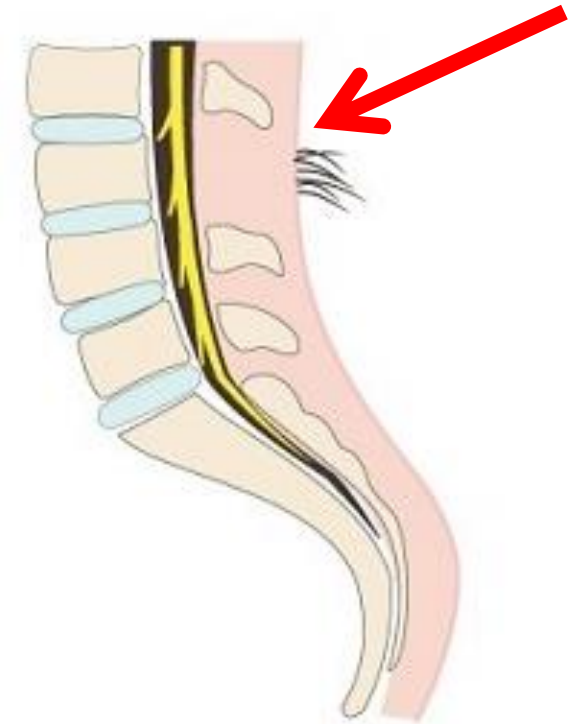
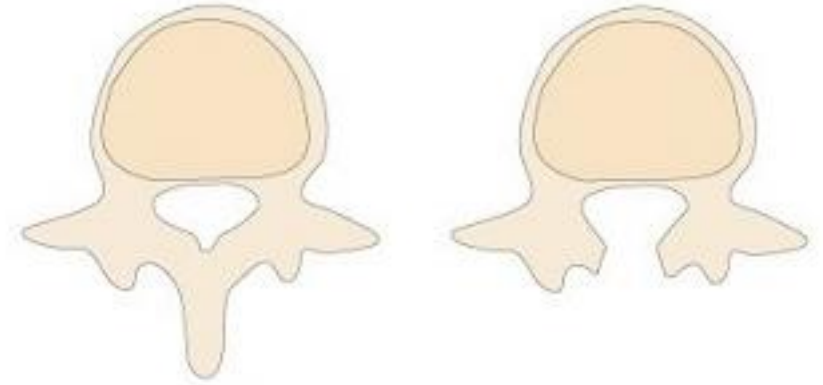
Většinou jen důlek s ochlupením, nemusí mít klinické příznaky (poruchy funkce zadních míšních kořenů)

Dermální sinus

Kožní jamka v křížové krajině – místo uzávěru zadního neuroporu ve 4. týdnu

Neoddělení ektodermu (budoucí epidermis) od neurální trubice

Často vazivový pruh připojený k dura mater



Rozštěpové vady míchy

Spina bifida cystica,

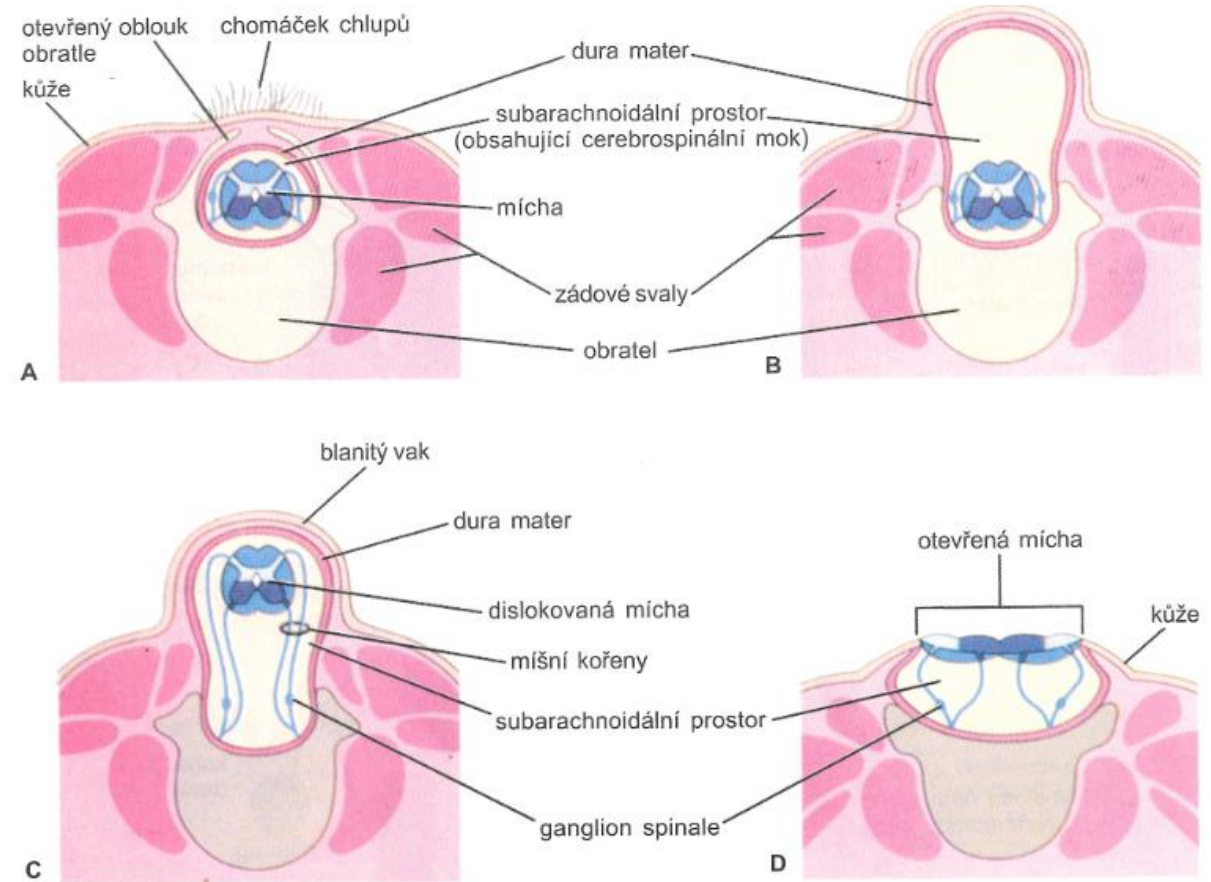
- 1:1000
- Protruze míchy nebo míšních obalů v důsledku defektu obratlového oblouku
- Cystický vak

Spina bifida s meningoélou

- Cerebrospinální mok, míšní obaly

Spina bifida s meningomyelokélou

- Cerebrospinální mok, míšní obaly, mícha nebo míšní kořeny
- Asociace s meroanencefalií a anencefalií
- Neurologické projevy – ztráta senzitivity, motorické problémy
- Obrna análních svěračů nebo svěrače močového měchýře – lumbosakrální meningomyelokély



Rozštěpové vady míchy

Spina Bifida (Open Defect)



a. Myelomeningocele (open spina bifida)



b. Meningocele (closed spina bifida)

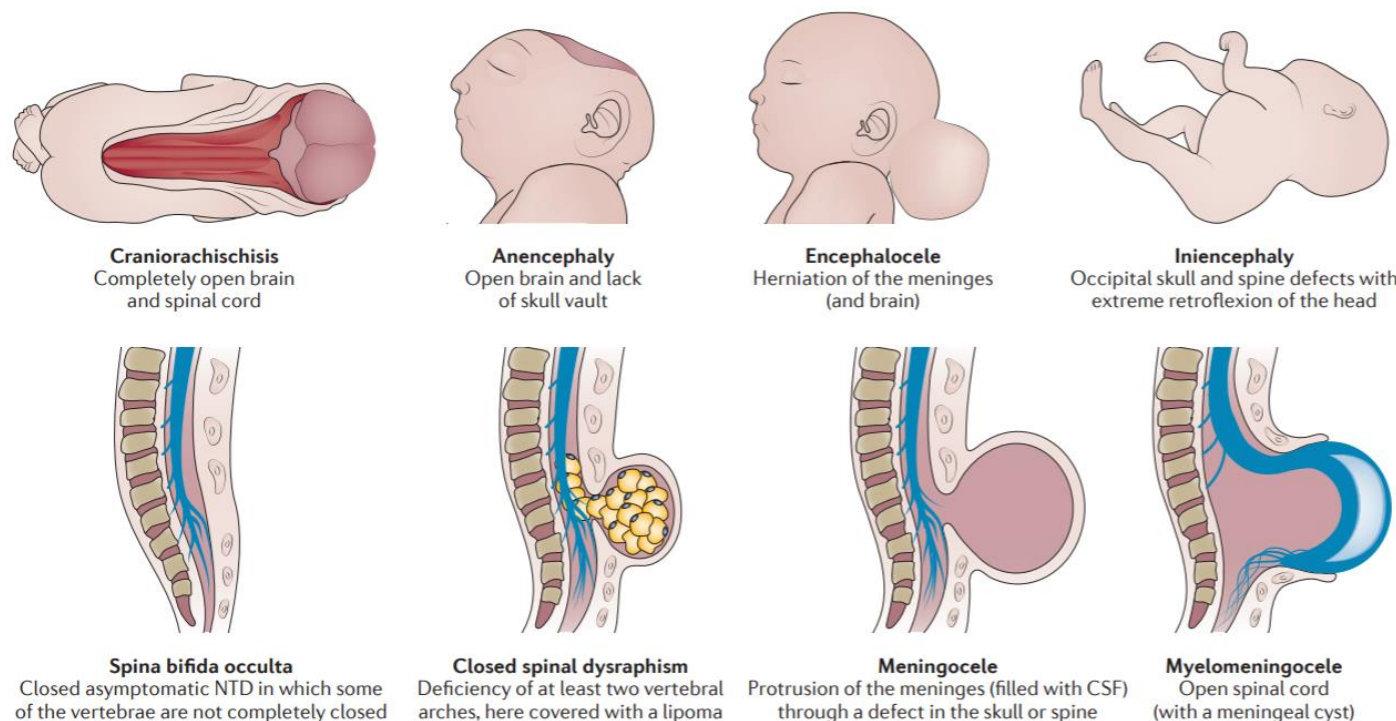


Figure 1 | **Overview of neural tube defects.** Schematic representation of several neural tube defects (NTDs). Spina bifida occulta is found in up to 10% of people and usually occurs in the low spinal region. Closed spinal dysraphism has many variants, including lipomyelomeningocele, low-lying conus and thickened filum terminale. CSF, cerebrospinal fluid.

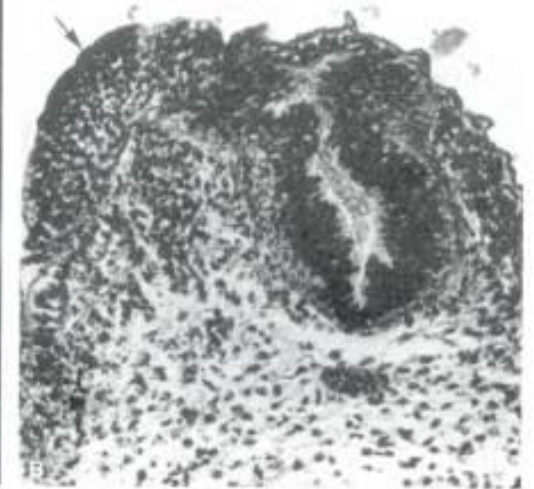
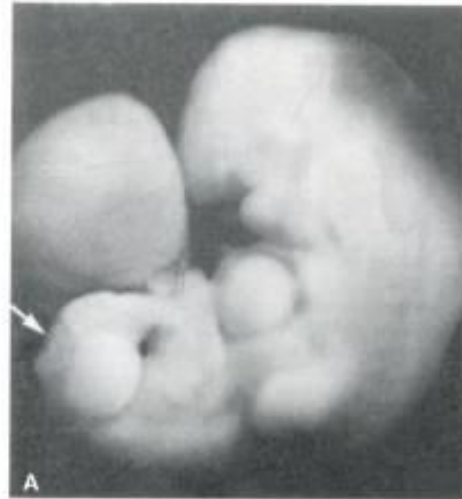
Rozštěpové vady míchy



Obr. 18-19. Ultrazvukový sken fetu ve věku 14 týdnů, který znázorňuje velkou cystickou protruzi představující meningo-myelokélu (m) v sakrálním úseku páteře. Nad defektem neurální trubice jsou patrné dobře vytvořené obratlové oblouky. (Laskavostí Dr. Lyndon M. Hill, Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, PA.)

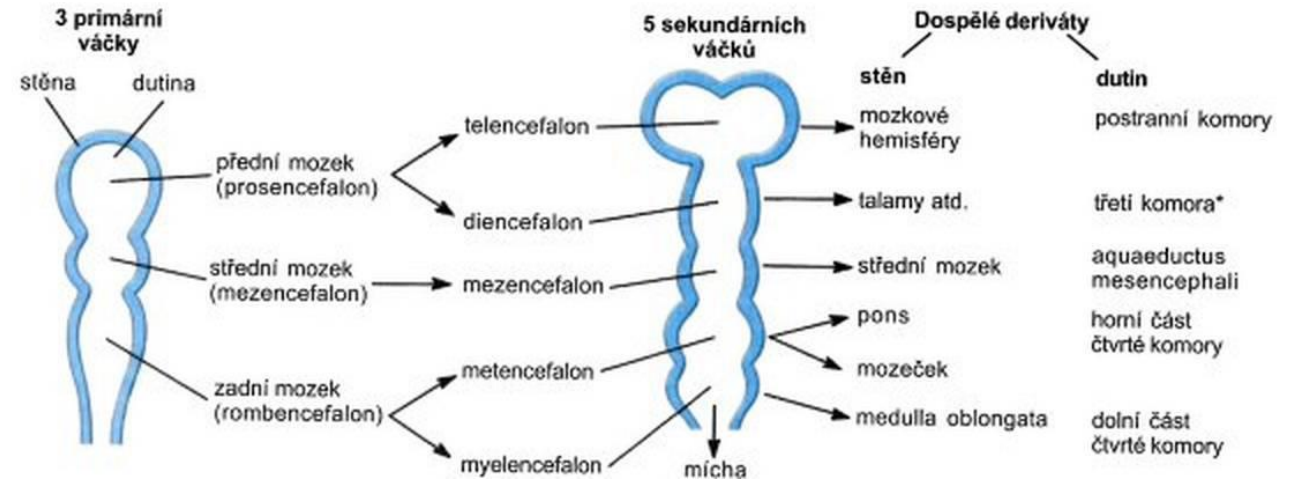
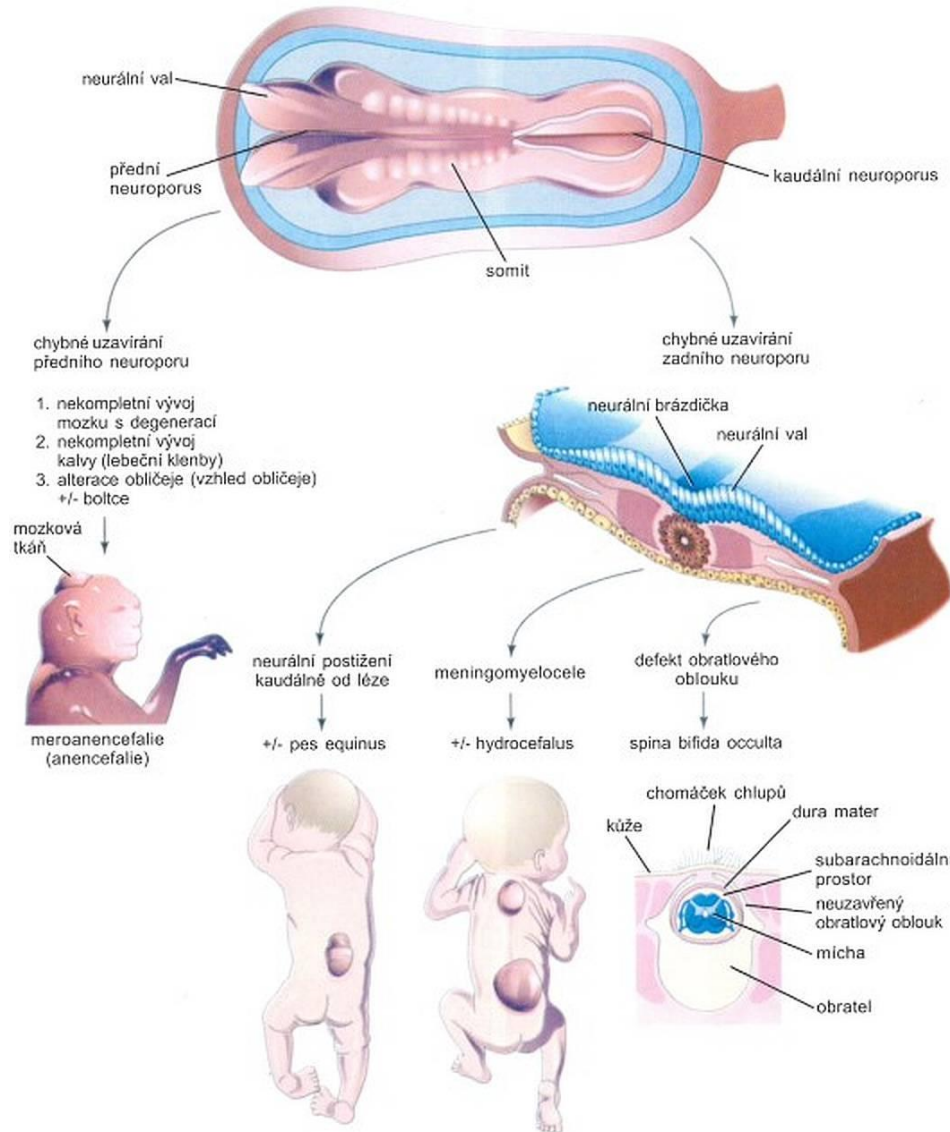


Obr. 18-20. Fotografie zad dítěte se spina bifida a myeloschi-zou v bederní krajině. Otevřená mícha (šipka) je kryta jemnou průsvitnou blanou. Tato anomálie je důsledkem defektu uzavírání neurální trubice ve čtvrtém týdnu (obr. 18-12D). Po-všimněte si chomáček chlupů vyrůstajících z přilehlé kůže. (Z Laurence KM, Weeks R: *Abnormalities of the central nervous system*. V Norman AP [ed.]: *Congenital Abnormalities in Infancy*, 2. ed. 1971. Laskavostí Blackwell Scientific Publications.)



Obr. 18-21. A, Fotografie lidského embrya ve stáří kolem 30 dnů. Bílá šipka označuje umístění NTD vzniklé v důsledku neuzavření kaudálního neuroporu. Normálně se zadní neuroporus uzavírá do 28. dne. B, Mikrofotografie příčného řezu tohoto NTD. Černá šipka ukazuje abnormální záhyb nervové tkáně přesahující na levou stranu zárodku. Tato přerostlá nervová tkáň patrně zabránila uzavření neurální trubice. (Z Lemire RJ, Shepard TH, Alvord Jr EJ: *Anat Rec* 152:9, 1965.)

Vývoj mozku



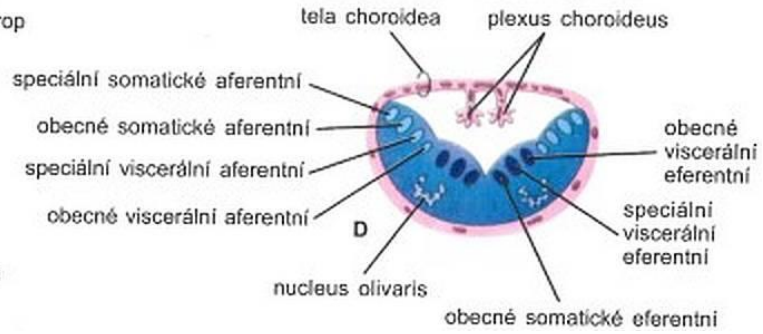
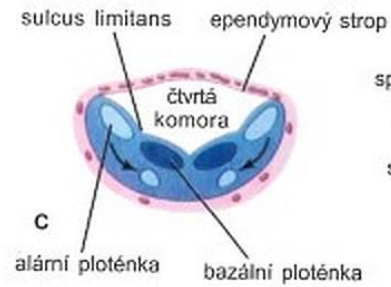
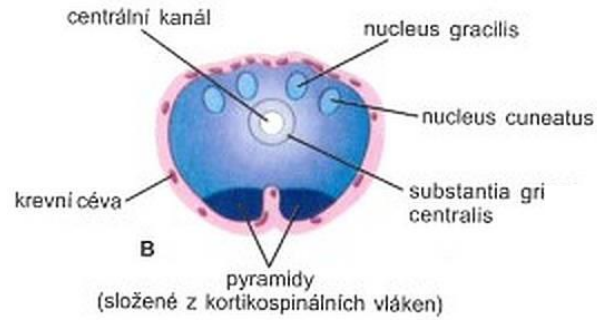
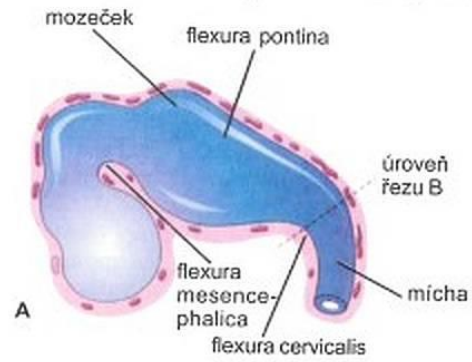
Ohraničení mozkových váček:

4. týden: flexura mesencephalica a cervicalis

5. týden: flexura pontina

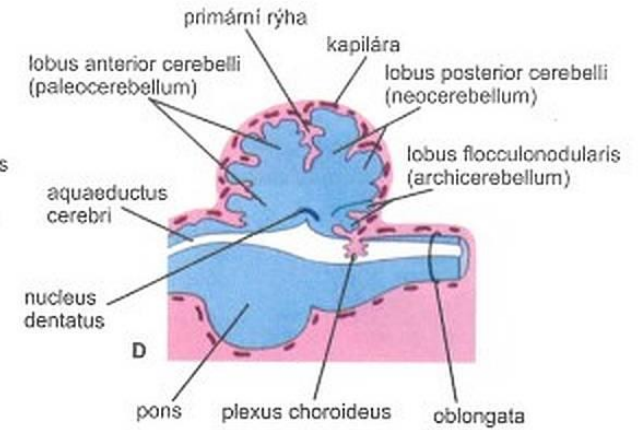
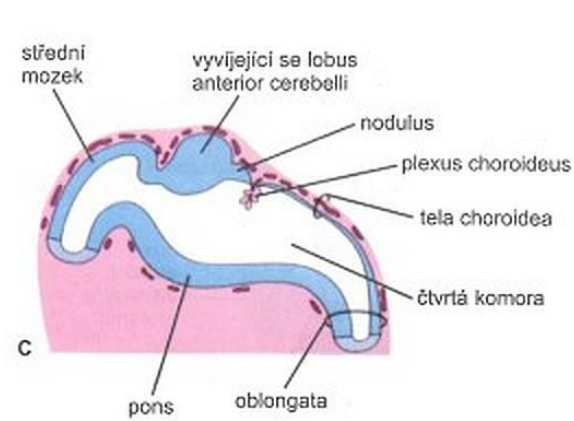
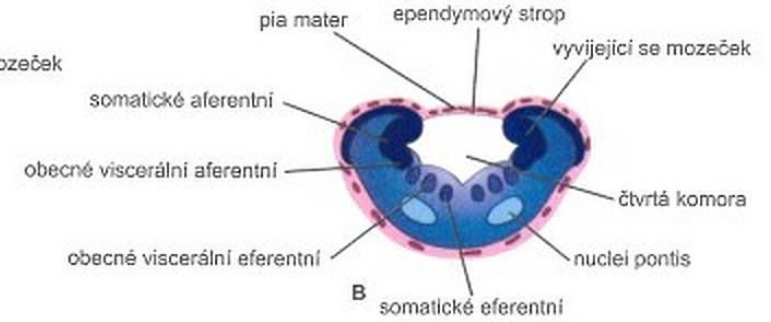
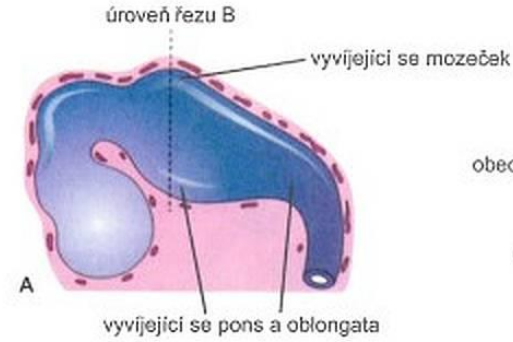
Sulcus limitans až na rozraní předního a středního mozku, asociace s vývojem míchy

Vývoj mozku



6. týden

5. týden

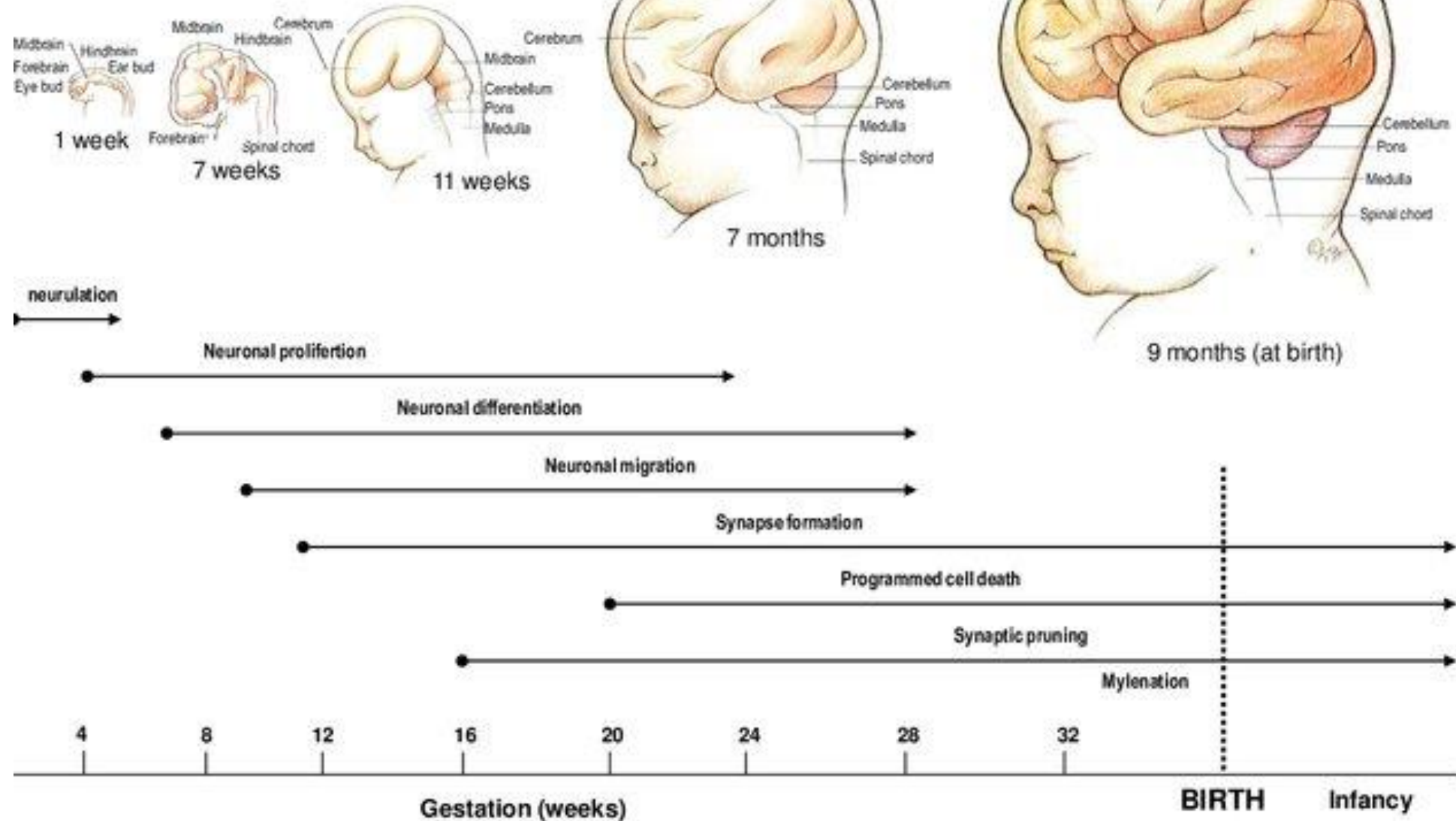


6. týden

17. týden

Vývoj mozku

5-6 týden - prosencefalizace

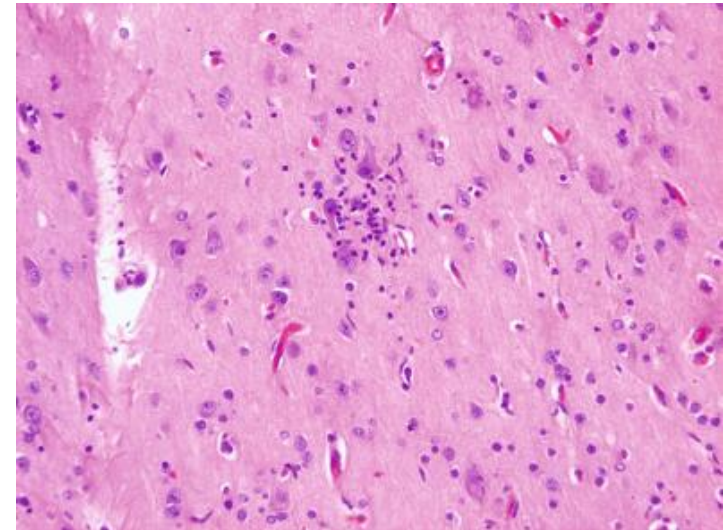
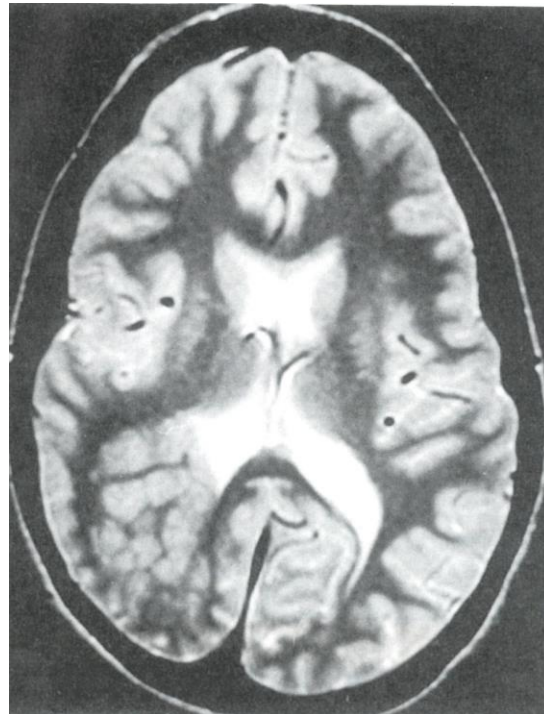


Vrozené vývojové vady mozku

Mozek - komplikované embryogeneze, neobyčejná strukturní i funkční složitost → vysoká četnost vývojových poruch až 3 na 1000 porodů

Různé projevy v závislosti na mechanismu

- Těžké anomálie (meroanencefalie, meningoencefalokéla)
- Abnormální histogeneze kůry – mentální retardace, epilepsie
- Motorické poruchy – mozková obrna (spíše porodní trauma)
- Metabolické vývojové aspekty - opožděný kognitivní vývoj (hypotyroidismus, nekompensovaná fenylketonurie, alkohol)



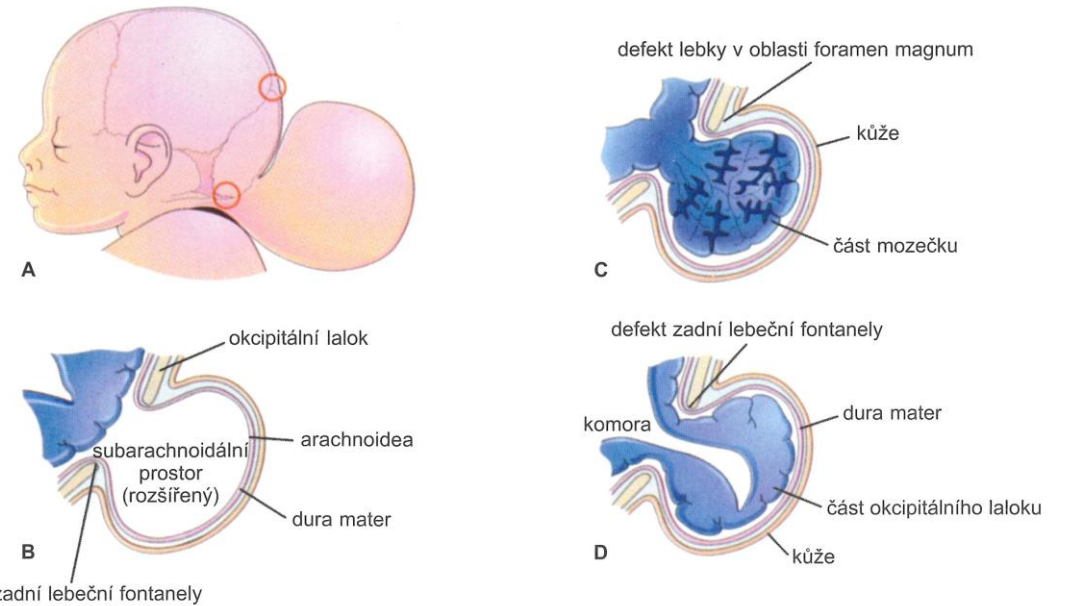
Vrozené vývojové vady mozku

Cranium bifidum

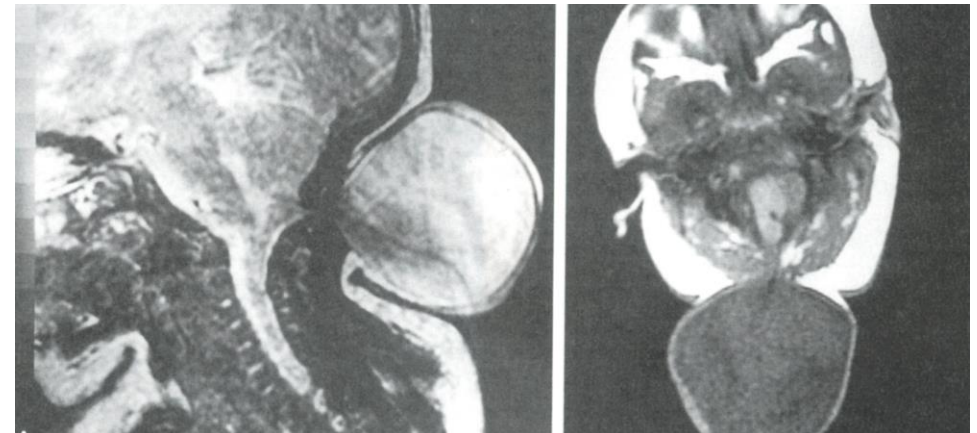
- 1:2000
- Protruze meningů a mozkové tkáně v důsledku defektu kalvy (týlní kost, foramen occipitale magnum)
- Meningoencefalokéla
- + komorový systém: meningoencefalokéla



Obr. 18-38. Fotografie kojence s velkou meningoencefalokélou v okcipitální krajině. (Laskavostí Dr. A. E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)



Obr. 18-36. Schematické nákresy znázorňující cranium bifidum (kostní defekt kalvy) a různé typy výhřezů mozku a/nebo mozkových plén. A, Náčrtek hlavy novorozence s velkou protruzí vycházející z týlní oblasti lebky. Horní červený kroužek označuje defekt lebky v místě zadní fontanely. Dolní červený kroužek označuje defekt lebky poblíž foramen magnum. B, Meningokéla s výhřezem mozkových obalů, která je vyplněna cerebrospinálním mokem (CSF). C, Meningoencefalokéla s částečným výhřezem mozečku, pokrytá obaly a kůží. D, Meningoencefalokéla s protruzí části okcipitálního laloku obsahujícího úsek zadního rohu postranní komory.



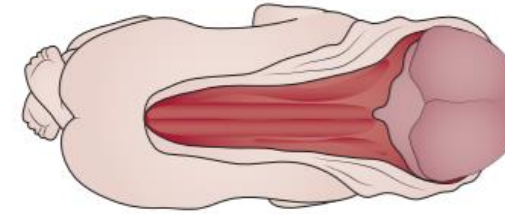
Vrozené vývojové vady mozku

Exencefalie

- Chyba uzávěru předního neuroporu
- Defektní vývoj předního mozku a kalvy
- Mozková tkáň je obnažená a degeneruje (vaskulární masa)
- *Anencefalie* – nepřesný termín, většinou bývá přítomen alespoň mozkový kmen
- letální

Meroencefalie

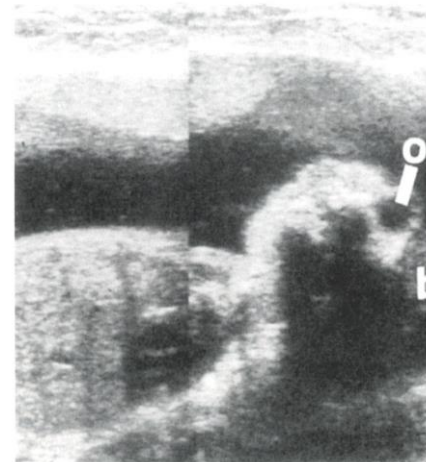
- Častá, letální – 1:1000
- Akranie (absence kalvy)
- Často spojena s rachischizou (navazující NTD)
- Ex utero neslučitelná se životem



Craniorachischisis
Completely open brain
and spinal cord



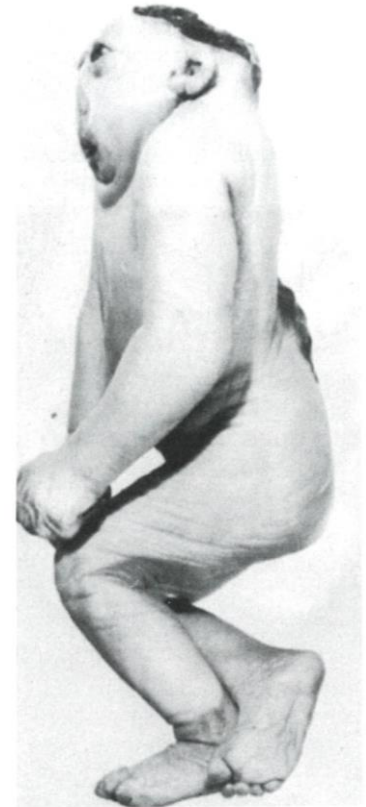
Anencephaly
Open brain and lack
of skull vault



o orbita

b zbytekmozku

14. týden, US



Vrozené vývojové vady mozku

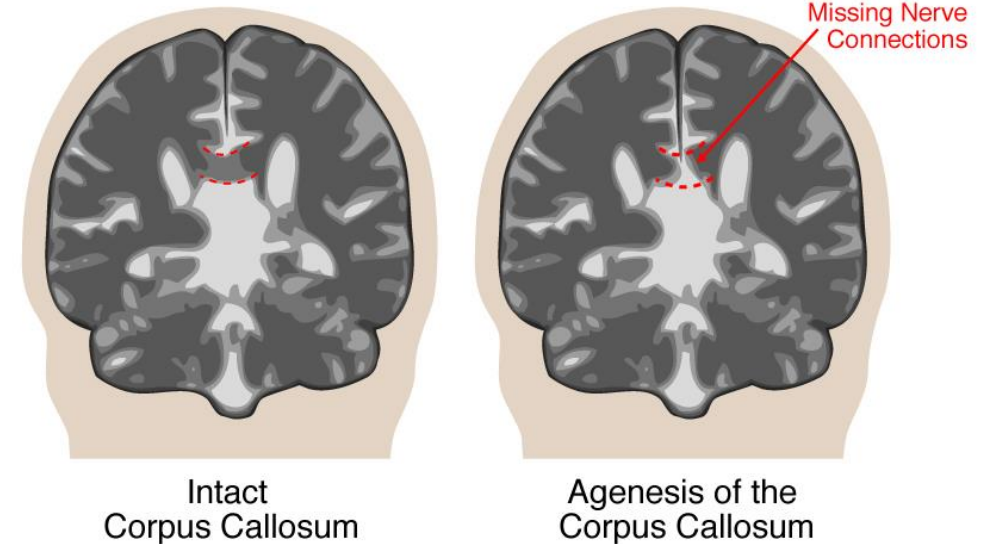
Mikrocefalie

- Malá kalva a mozek (mikroencefalie), normální vývoj obličeje
- Různá etiologie – dědičná, infekční (Zika, CMV, zarděnky, Toxoplasma), alkohol, záření
- Také předčasná synostóza
- Mentální retardace



Ageneze corpus callosum

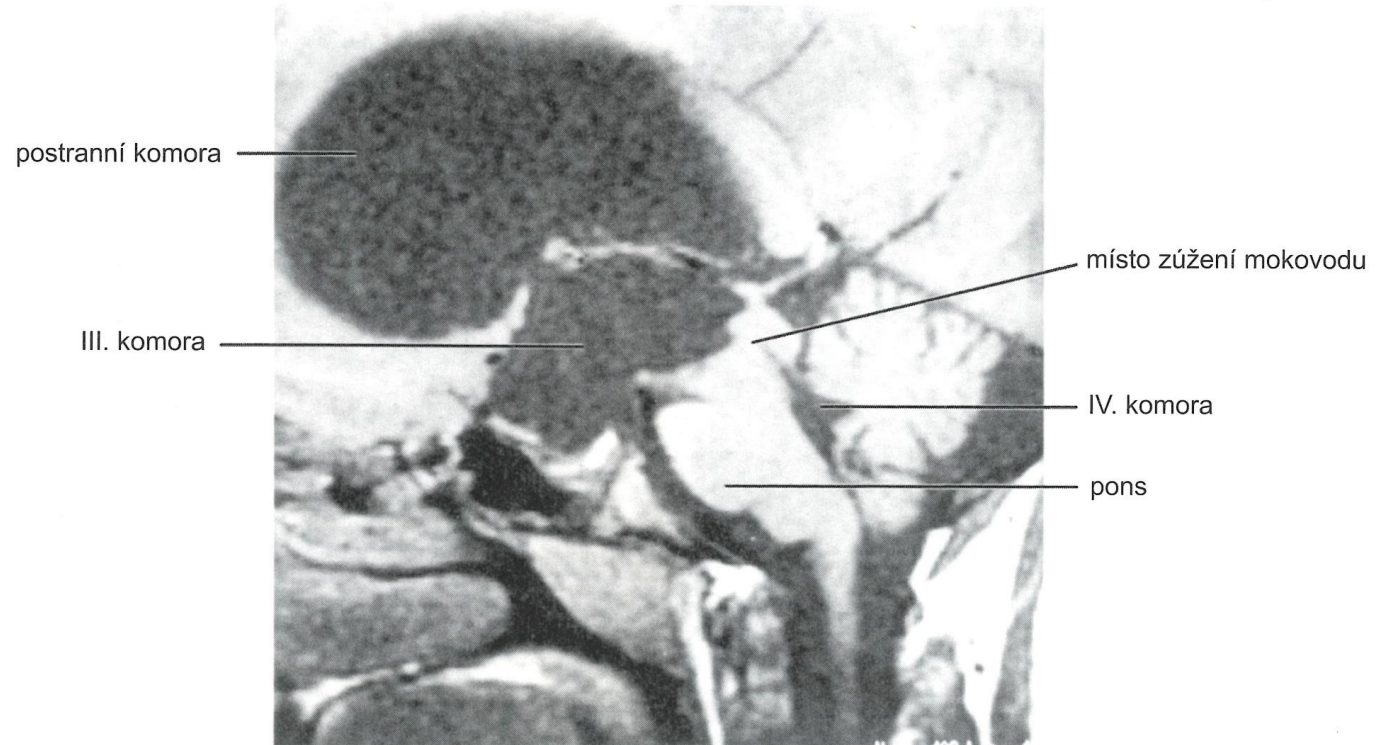
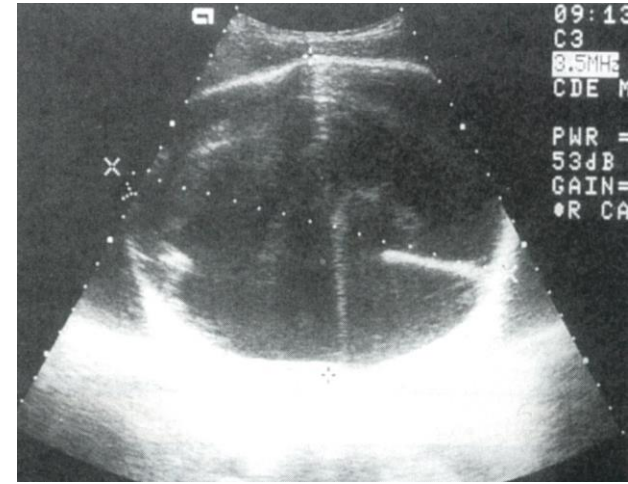
- Chybí komisura – corpus callosum
- Asymptomatická, ale i záchvaty a zpomalení duševního vývoje
- Etiologie neznámá



Vrozené vývojové vady mozku

Hydrocefalus

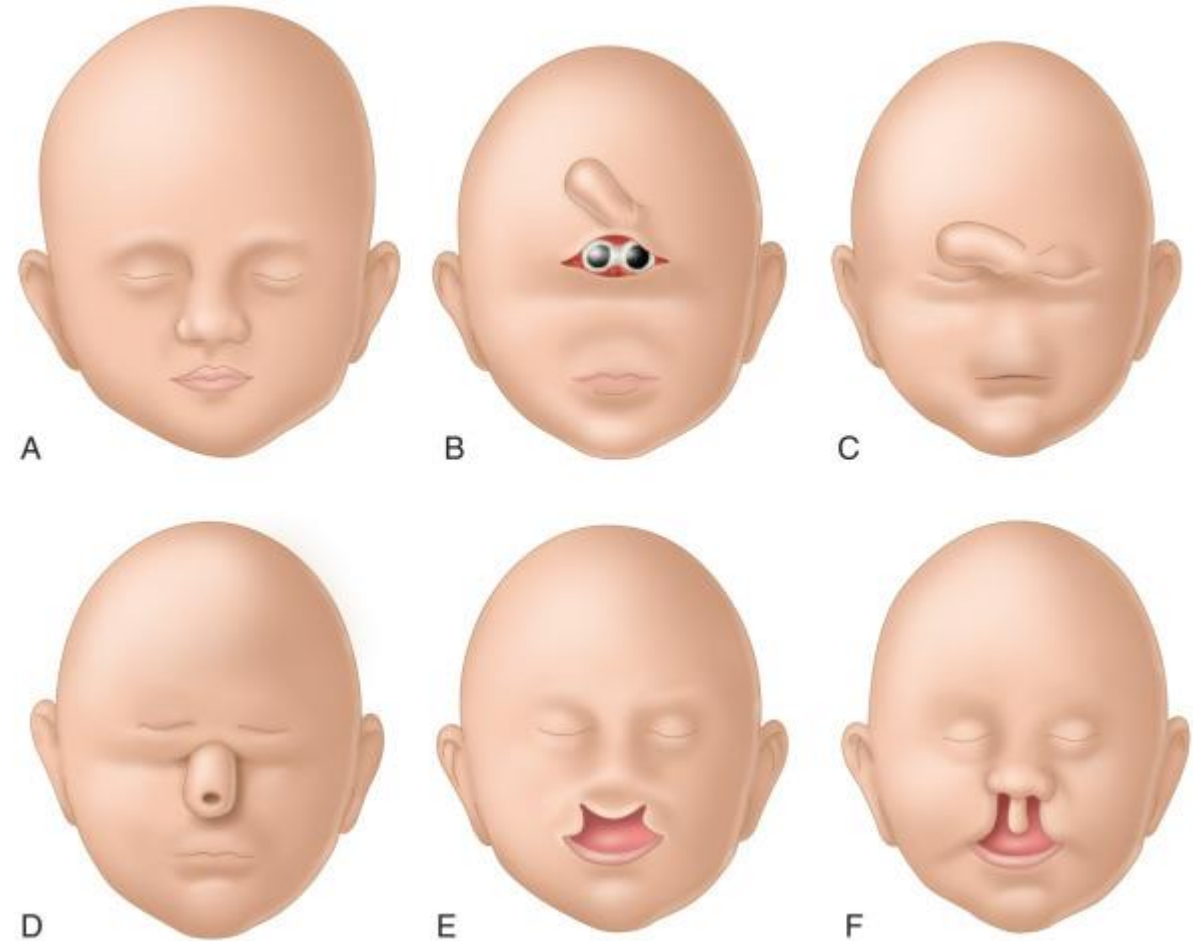
- Výrazné zvětšení hlavy v důsledku abnormální produkce/resorpce/cirkulace CSF
- Často důsledek vrozené stenózy akvaduktu (nekomunikující hydrocefalus) nebo blokády v subarachnoidálním prostoru (komunikující hydrocefalus)
- Dilatace komor, tlak na hemisféry, útlak nervové tkáně
- Zvětšování lebky (neosifikované švy)
- Etiologie nejasná, vazba na dědičnost i infekční původ (CMV, Toxoplasma), intrakraniální krvácení ...



Vrozené vývojové vady mozku

Holoprosencefalie

- Abnormální vývoj prosencephala
- Malý přední mozek, splývající komory, nerozdělené hemisféry
- Defekty obličeje (defekt NCC a processus frontonasalis)
- Alkohol (zejména během neurulace, 3.-4.- týden vývoje)
- Syndromické i nesyndromické



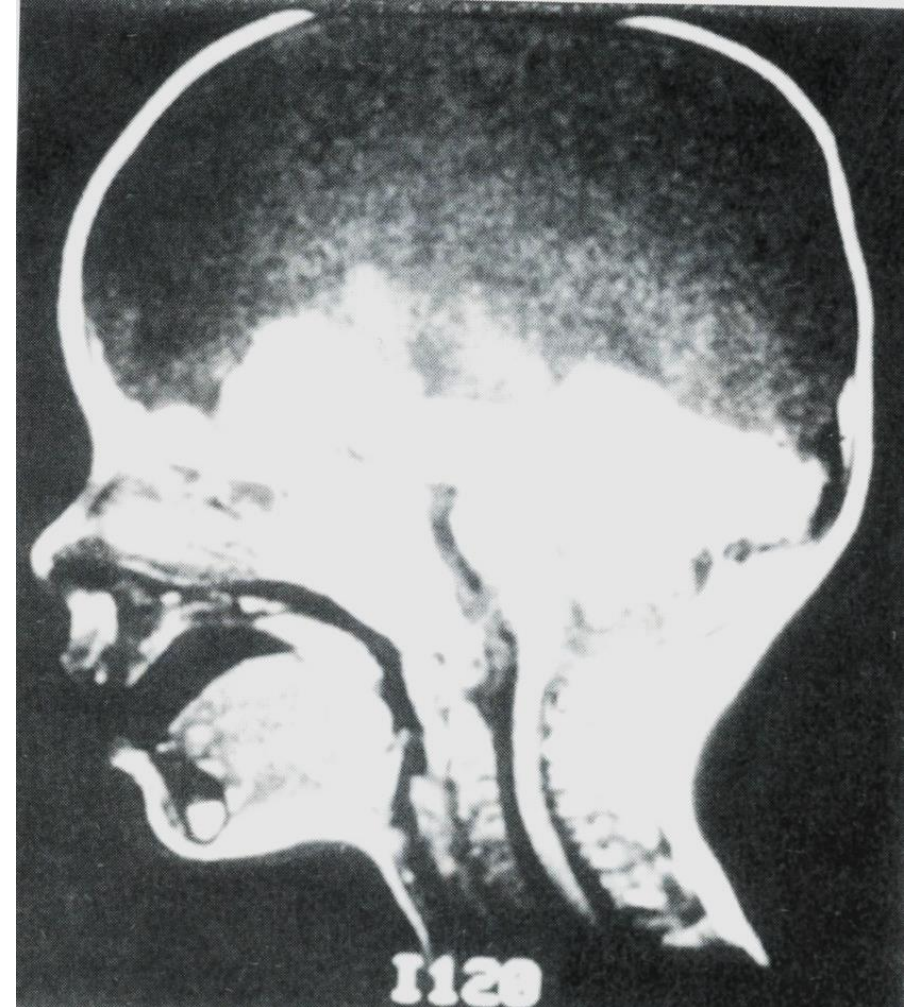
Hehr U., et al. 1996, Molecular characterization of breakpoints in patients with holoprosencephaly and definition of the HPE2 critical region 2p21

Vrozené vývojové vady mozku

Hydranencefalie

- Podobná hydrocefalu
- Expanze mozkových komor útlak nervové tkáně, až zánik hemisfér
- Kmen intaktní

- Při porodu normální vzhled, abnormální růst hlavy v důsledku hromadění CSF
- Žádný nebo minimální kognitivní vývoj
- Etiologie neznámá



Vrozené vývojové vady mozku

Arnoldova-Chiariho malformace

- Abnormální vývoj mozečku
- Dislokace do páteřního kanálu (foramen magnum)
- Malá zadní jáma lební
- Často sdružená se spina bifida (s menigomyelokélou, myeloschízou), hydrocefalem
- Etiologie neznámá

Dandy-Walker syndrom

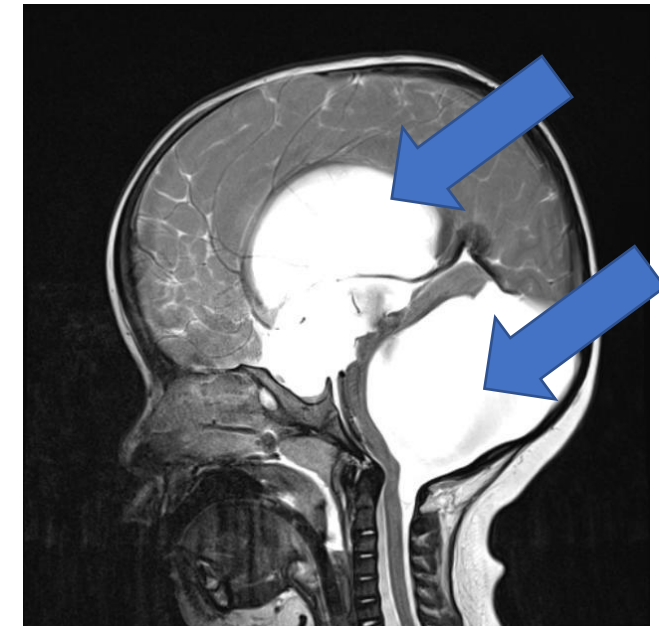
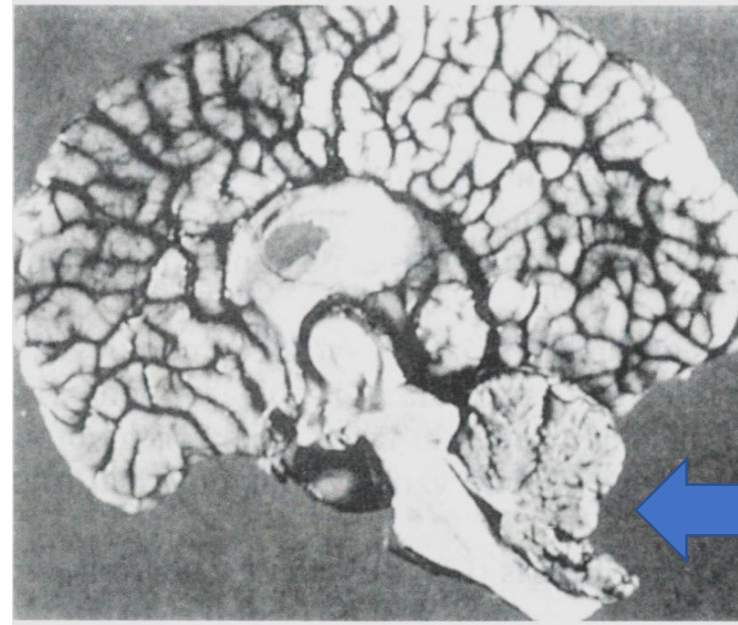
- Hypoplázie až ageneze vermis mozečku
- Cystické rozšíření IV. mozkové komory
- Rozšíření zadní jámy lební

- Hydrocefalus, makrocefalie
- Srdeční vady, malformace urogenitálního traktu, končetin a obličeje

- Asociace s chromozomálními aberacemi, případně s transkripčními regulátory vývoje NS

- Opožděný psychomotorický vývoj, mentální retardace

Torakolumbální myelokéla + A-CH malformace



Vrozené vývojové vady mozku

Fetální alkoholový syndrom

- Abnormální vývoj plodu způsobený abúzem alkoholu v těhotenství (i jednorázově) - neexistuje bezpečné množství alkoholu
- Hypotrofie plodu a postnatální růstová retardace, neprospívají
- Opožděný kognitivní vývoj
- Vady KVS, končetin, atd.
- Typické kraniofaciální dysmorfie

Craniofacial features associated with fetal alcohol syndrome

Facial features of FAS

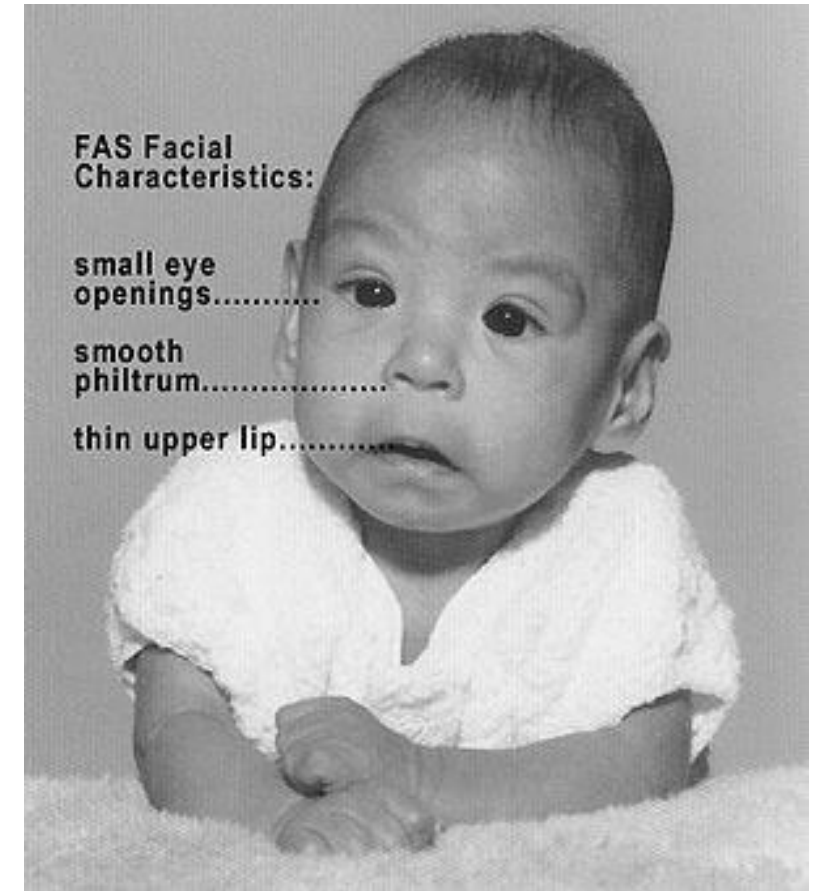
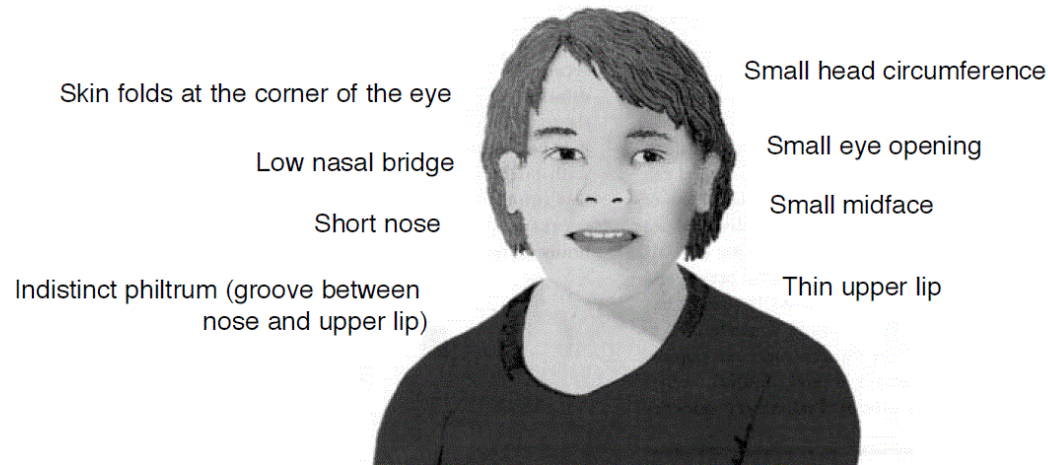


Figure 1 Examples of facial phenotype of children with FASD

Vrozené vývojové vady mozku

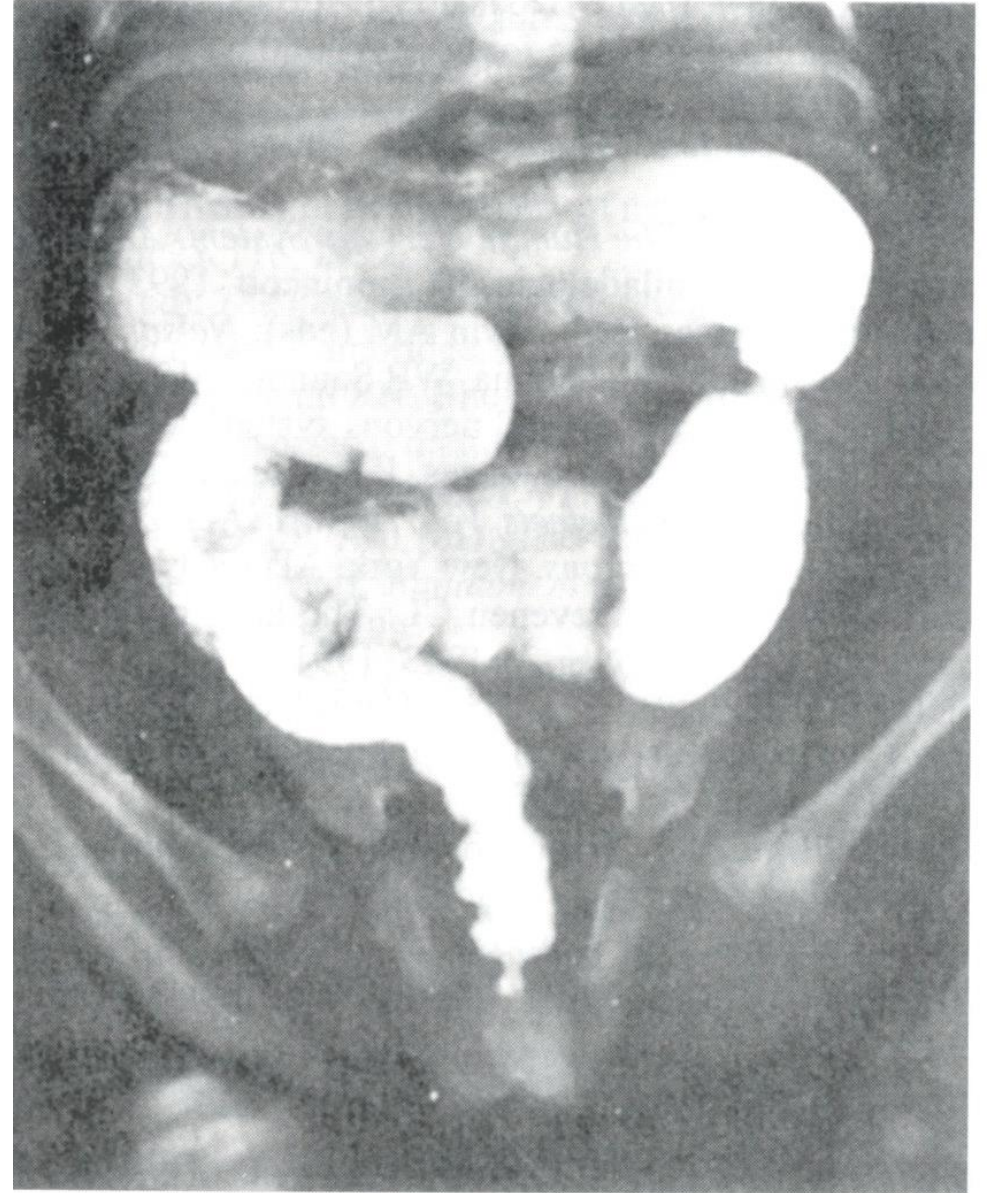
Table 2. Published outcome for severe congenital anomalies frequently described as lethal

	Prevalence	Median survival	Proportion surviving >1 week	Longest reported survival
Renal agenesis	1.7/10 000 ⁵⁹	<24 hours ⁵⁹	None reported	None reported
Anencephaly	10/10 000 pregnancies 2.6/10 000 births ⁶⁰	<24 hours ^{61,62} 55 minutes ⁶³	3–5% ^{61,64}	10 months, ⁶⁵ 2.5 years ⁴⁴
Thanatophoric dysplasia	0.28/10 000 ⁶⁶	Not reported	Not reported	5, ⁶⁷ 9 years ⁶⁸
Trisomy 13	1.2/10 000 ⁶⁰	7–8 days ^{29,30}	58% ⁶⁹ 8% >1 year ²⁹	19, ⁷² 27 years ⁷³
Trisomy 18	2.6/10 000 ⁶⁰	6–14 days ^{29,30}	52% ⁶⁹ 8% >1 year ²⁹	27, ⁷⁰ 30, ⁴⁰ 50 years ⁷¹
Holoprosencephaly	0.5/10 000 ⁷⁴	4–5 months ³¹	5/9 in series from Hungary ⁷⁴	6, ⁷⁵ 11, ³¹ 13, ⁷⁴ 19 ⁷⁶ years
Triploidy	1 in 10 000 ⁷⁷	Not reported	Not reported	7 months ⁷⁸
Hydranencephaly	1–2.2/10 000 ⁷⁹	1 month ⁷⁹	50%, ¹⁶ 15%, >1 ⁷⁹	22, ⁸⁰ 32 years ⁸¹

Vrozené vývojové vady PNS

Hirschprungova choroba

- Megacolon congenitum
- 1:5000
- Abnormální vývoj nervových plexů z NCC
- Absence peristaltiky, paralýza v kontrahovaném stavu
- Dilatace proximálně od postiženého úseku
- Často rektosigmoideum



Skiagram

Neurální lišta

EMT, migrace a diferenciace

Spinální ganglia
Vegetativní ganglia a PNS
Schwannovy buňky
Chromaffinní buňky

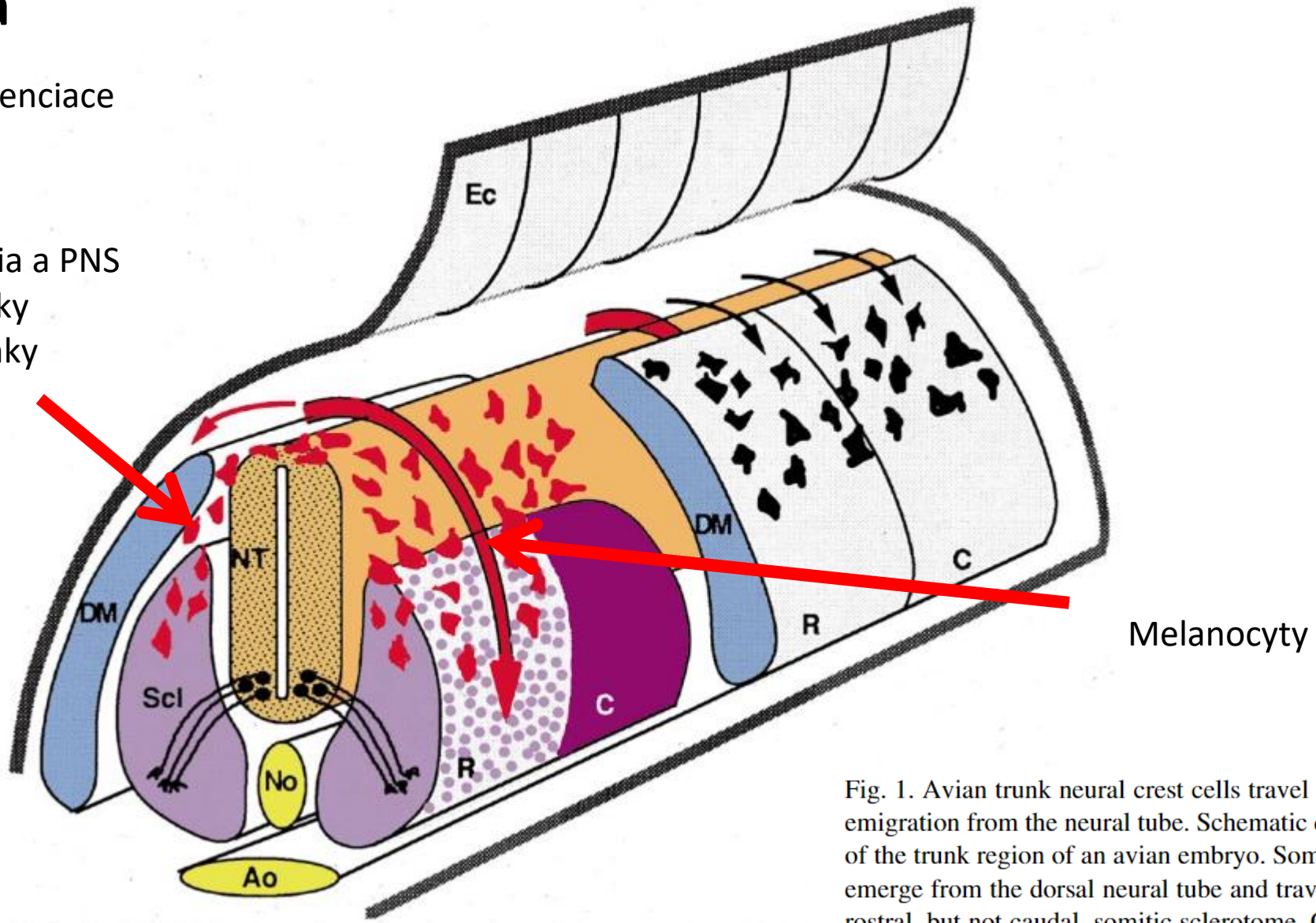
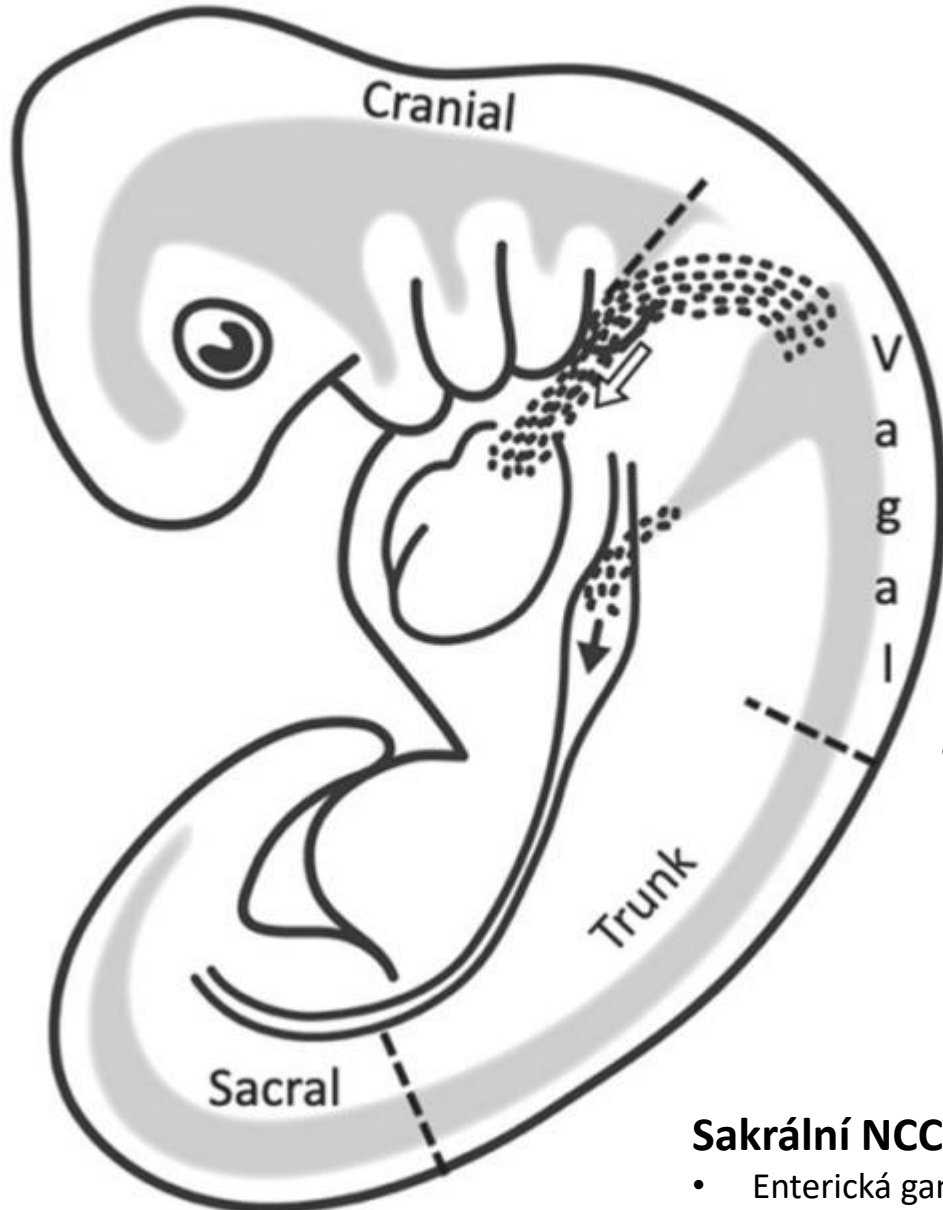


Fig. 1. Avian trunk neural crest cells travel on two distinct pathways after emigration from the neural tube. Schematic diagram of a longitudinal view of the trunk region of an avian embryo. Some trunk neural crest cells (red) emerge from the dorsal neural tube and travel ventromedially, through the rostral, but not caudal, somitic sclerotome. Other neural crest cells (black) migrate dorsolaterally in a uniform manner between the somites and overlying ectoderm. DM, dermomyotome; Scl, sclerotome; No, notochord; Ao, aorta; Ec, ectoderm; NT, neural tube; R, rostral; C, caudal.

Neurální lišta



Kraniální NCCs

- Kraniofaciální chrupavky a kosti
- Ganglia
- Adenohypofýza*
- Tunica media cév
- Glomus caroticum
- Pojivová tkáň
- Oko (stroma rohovky, iris, řasnatého tělesa, skléra)
- Slzné žlázy
- Zubní pulpa
- Pigmentové buňky
- Vlasové folikuly
- Čichový epitel
- Adipocity
- Meningy (kraniální)

Vagální NCCs

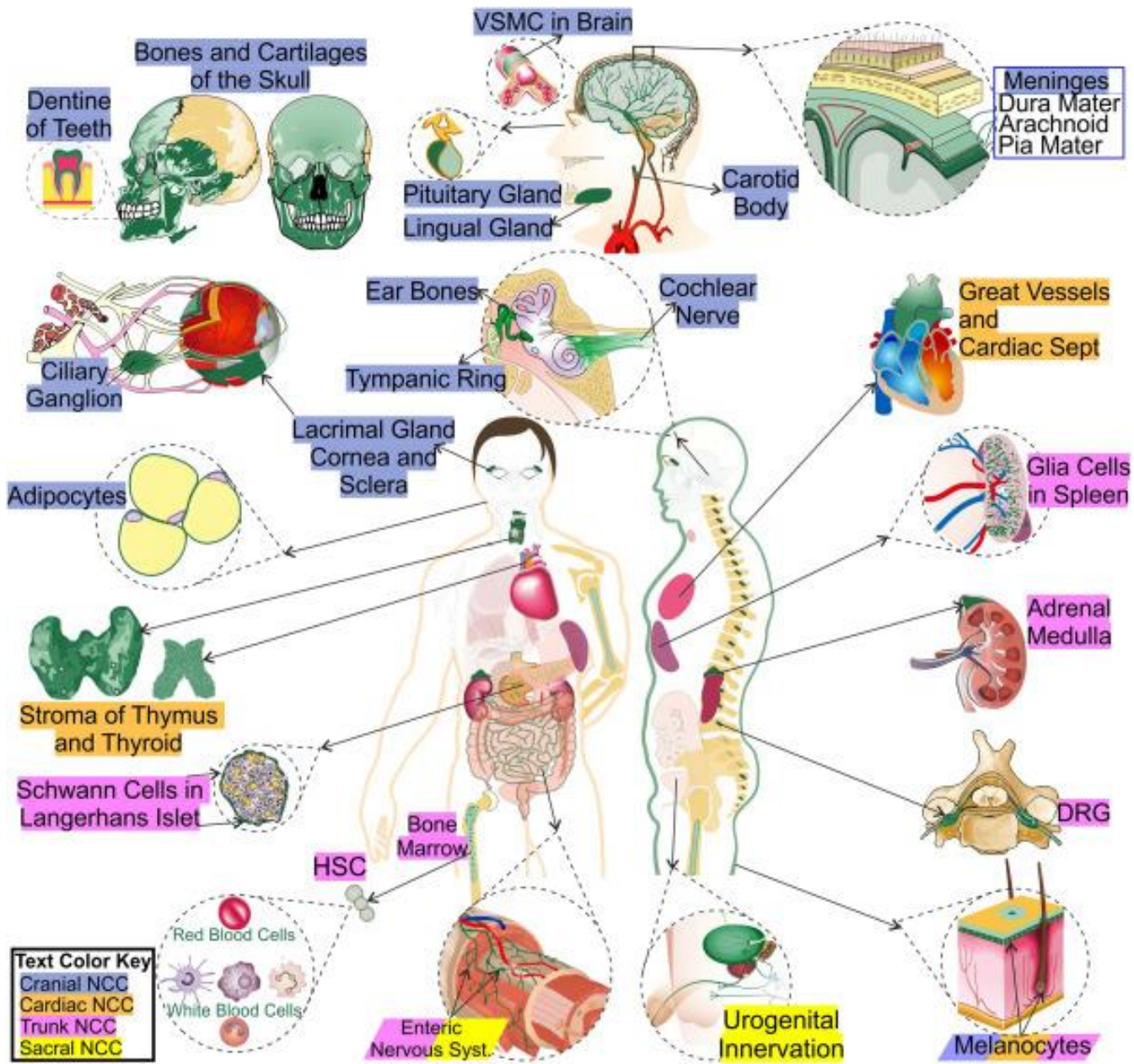
- Srdeční tkáň
- Aortopulmonární septum
- Inervace plic
- Enterická (střevní) ganglia
- PNS
- Melanocyty
- Stroma štítné žlázy a C buňky
- Thymus
- Příštítná tělíčka
- Srdeční ganglia

Trupové NCCs

- Neurony a glie zadních míšních kořenů a spinálních ganglií
- Schwannovy buňky předních kořenů
- Schwannovy buňky nervových plexů v Langerhansových ostrůvcích
- Chromaffiní buňky dřeně nadlečin
- Melanocyty
- Neurony enterického nervového systému

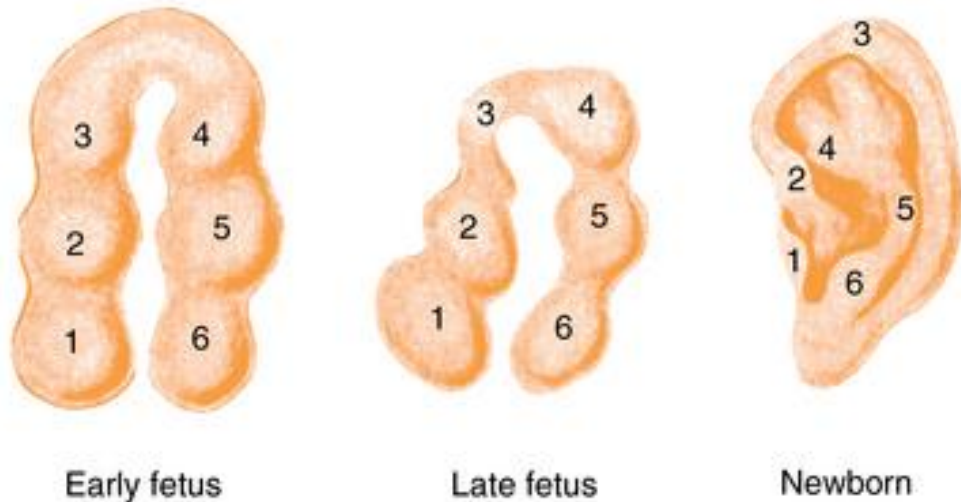
Sakrální NCCs

- Enterická ganglia
- Ganglia sympatiku



Poruchy specifikace, migrace nebo diferenciace buněk neurální lišty - neurokristopatie

- Nápadná disparita postižení:
- Abnormality pigmentových buněk, kůže, štítné žlázy, poruchy slyšení, kraniofaciální defekty, kardiovaskulární abnormality, dysfunkce trávicího systému
- Často dědičné
- Asociované se vznikem nádorů
- Nápadný indikátor: **postižení vnějšího ucha**



Děkuji za pozornost

Dotazy & komentáře: pvanhara@med.muni.cz