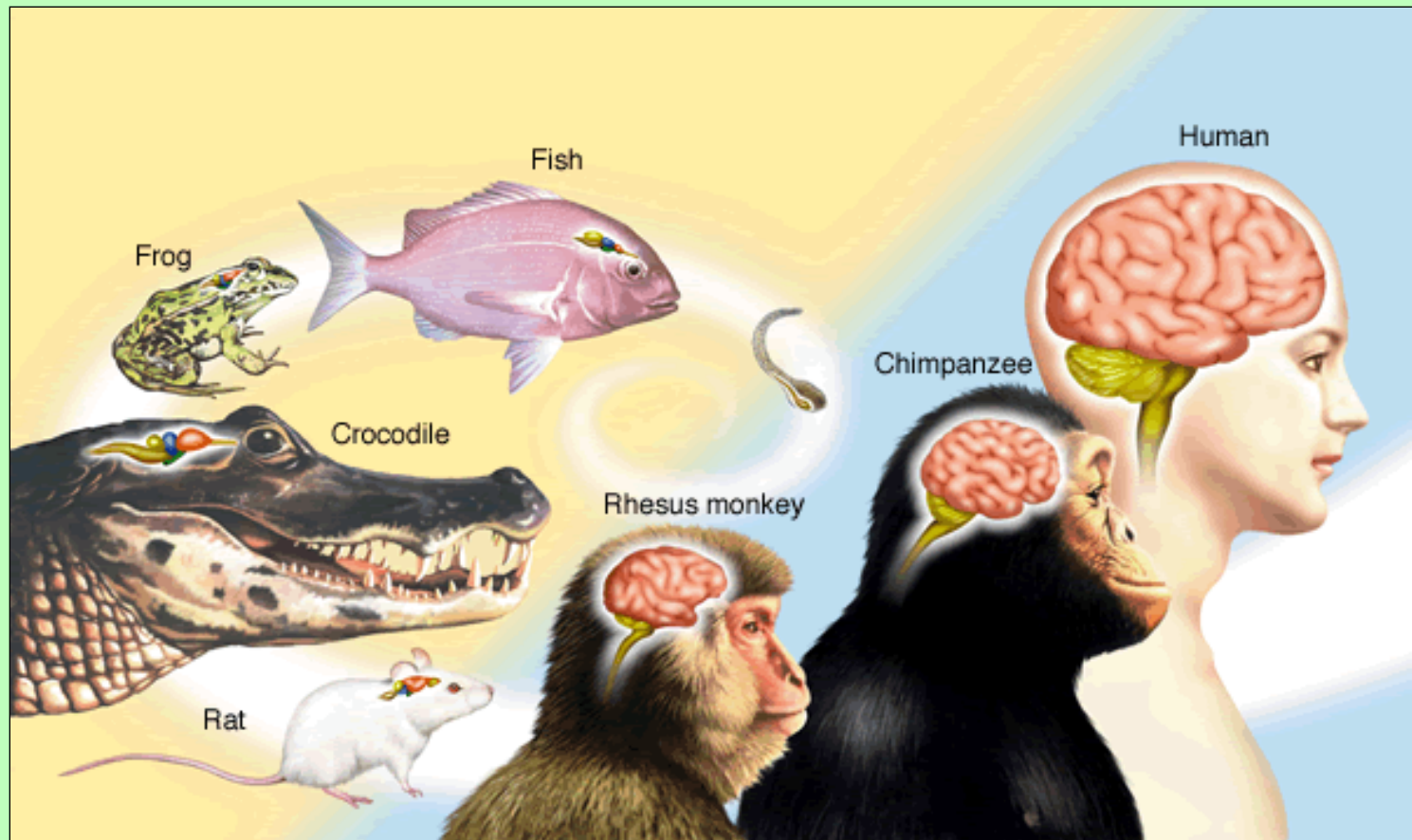


Vývoj nervové soustavy

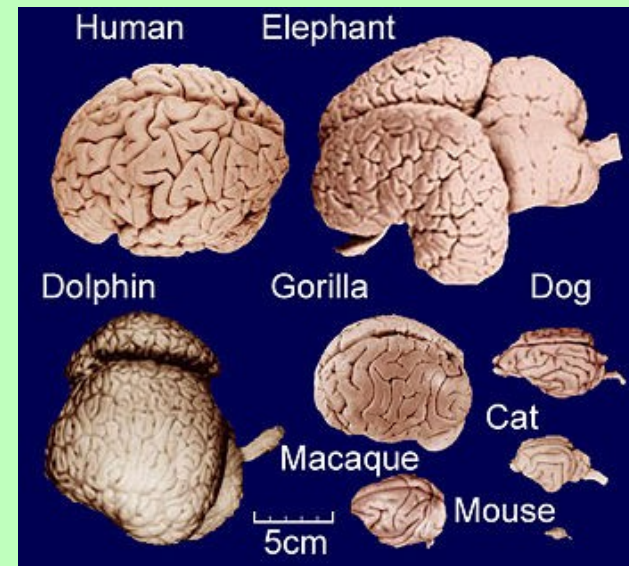
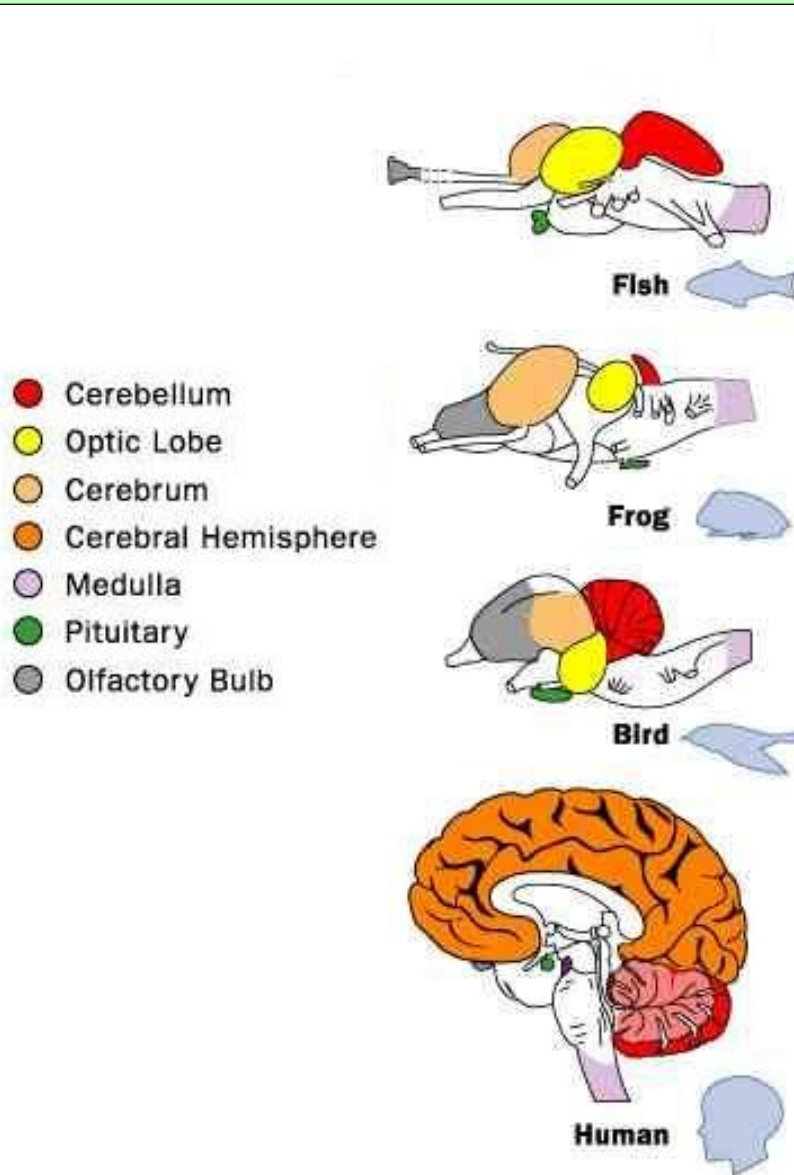
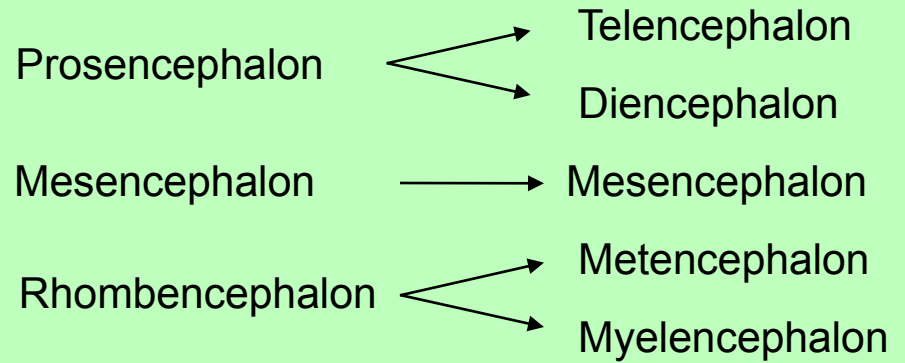


Podpořeno grantem FRVŠ 524/2011

Trubicovitá NS

3 váčky (pros-, rhomb-, mesencephalon) - mihule

5 váček – strunatci

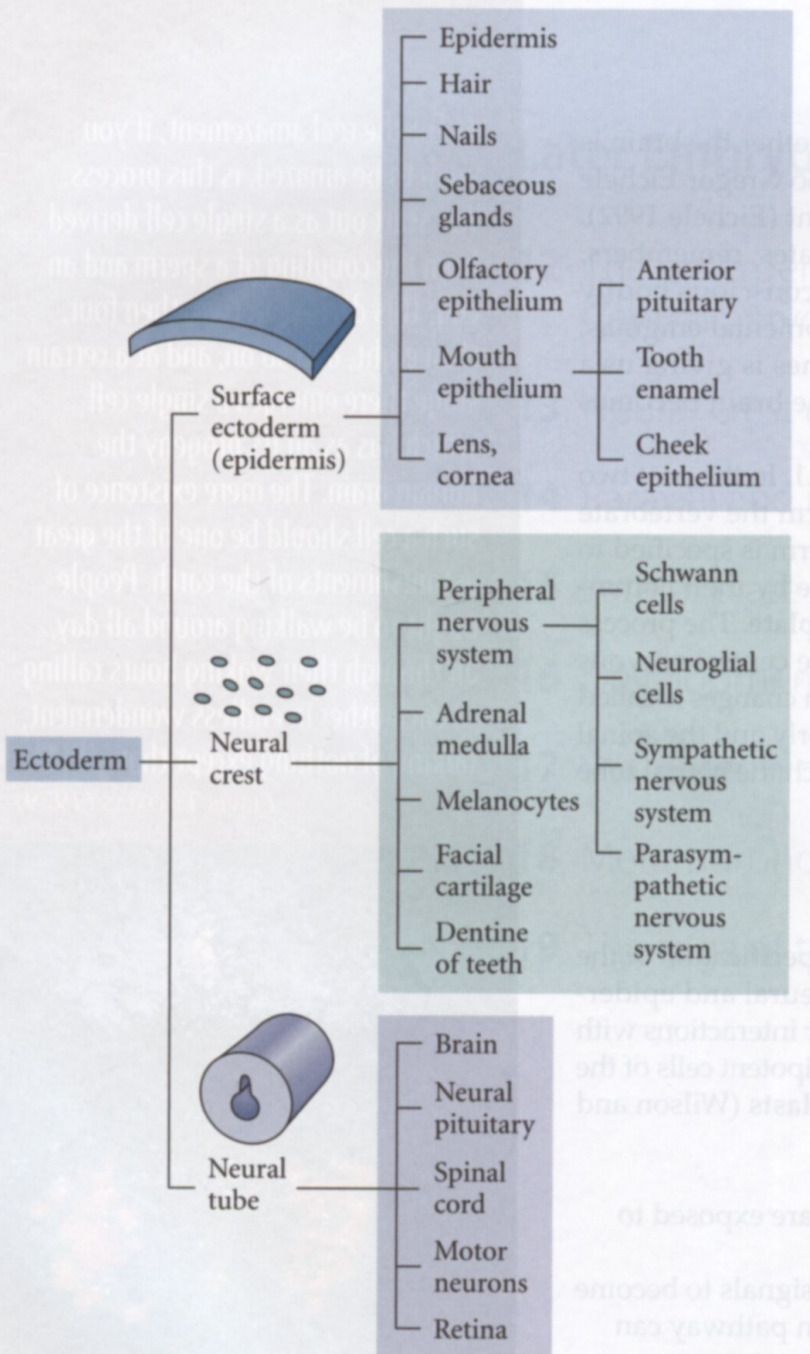


Diferenciace ektodermu

Ektoderm je zdrojem buněk pro tvorbu:

- Pokožky a jejich derivátů
- Nervové soustavy
- Smyslových orgánů
- Zubní skloviny
- Počátku a konce trávicí trubice (stomodeum, proktodeum)

-Také malpigických trubic hmyzu, protonefridií larev kroužkovců, zevních žaber vodních živočichů, plicních vaků pavouků, tracheí hmyzu,...



Neurulace

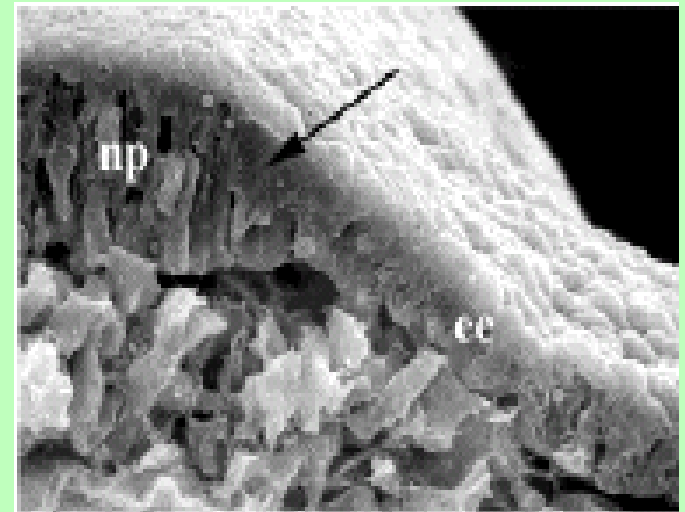
= formování nervové trubice

Vývoj nervové trubice zahrnuje pochody na několika úrovních:

- Změny morfologie
- Proliferace, diferenciace apoptóza a migrace buněk
- Změny genové exprese

Základem nervové trubice je **neurální ploténka**

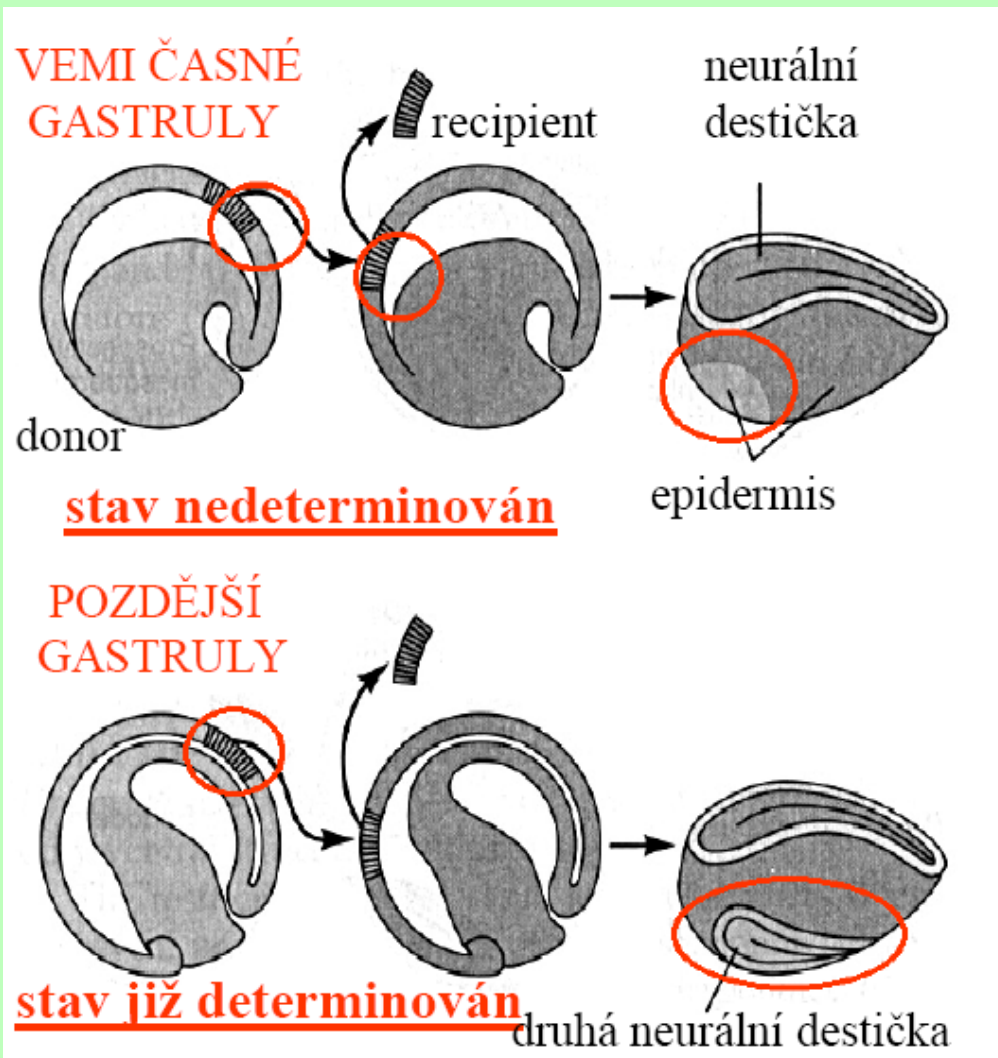
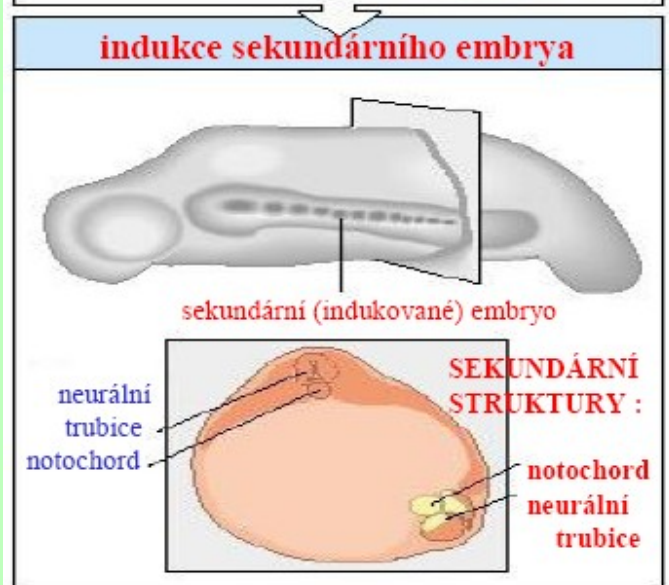
- ztlustění ektodermu na dorzální ploše zárodečného terčíku → **neuroektoderm**
- Chordin, Noggin, Follistatin - inhibice BMP4
(Hensenův uzel, u obojživelníků Spemannův organizátor)



OBJEV ORGANIZÁTORU U ČOLKA (1923-24)

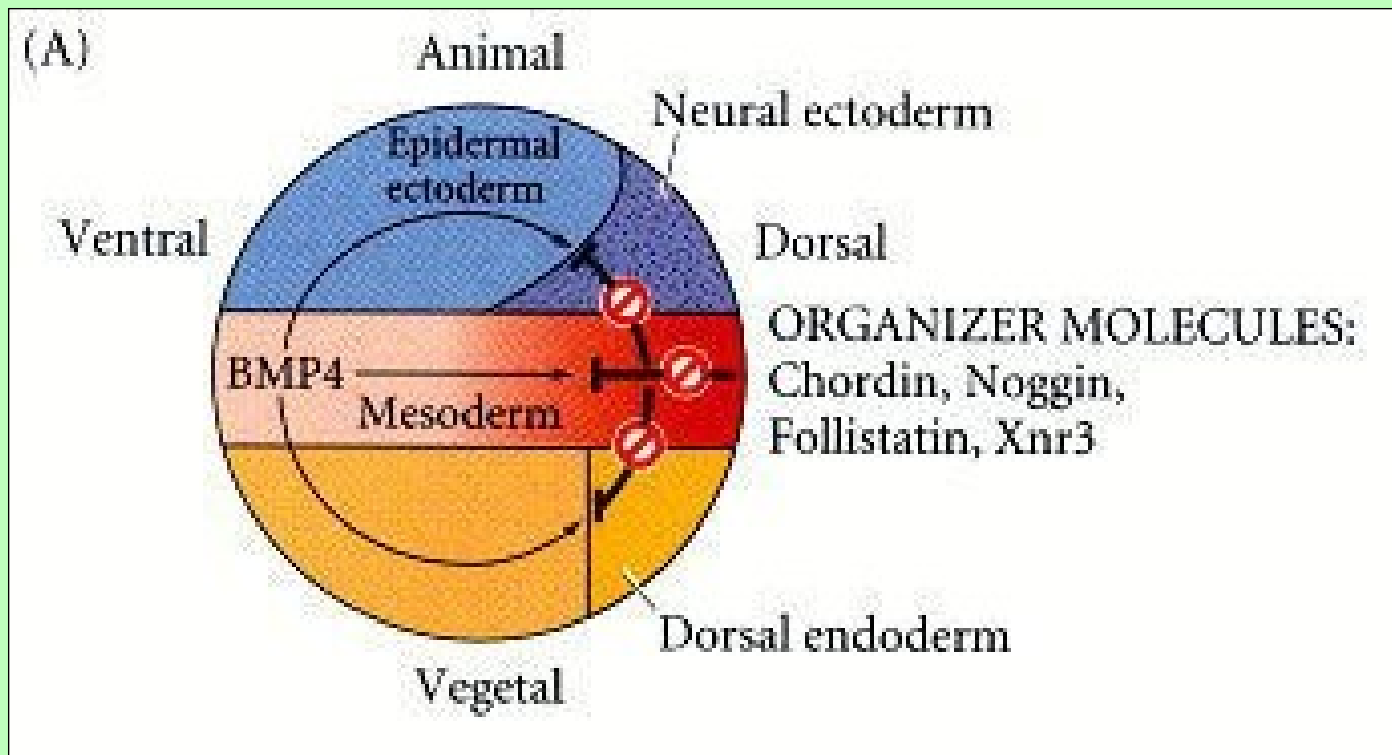
HANS SPEMANN (1869-1941)

HILDE MANGOLD (1898-1924)



Organizátor spouští:

- Tvorbu dorzálního mezodermu (prechordální ploténka etc.)
- Diferenciaci ektodermu v neuroektoderm
- Gastrulační pohyby
- Tvarování neurální ploténky do neurální trubice



Primární neurulace:

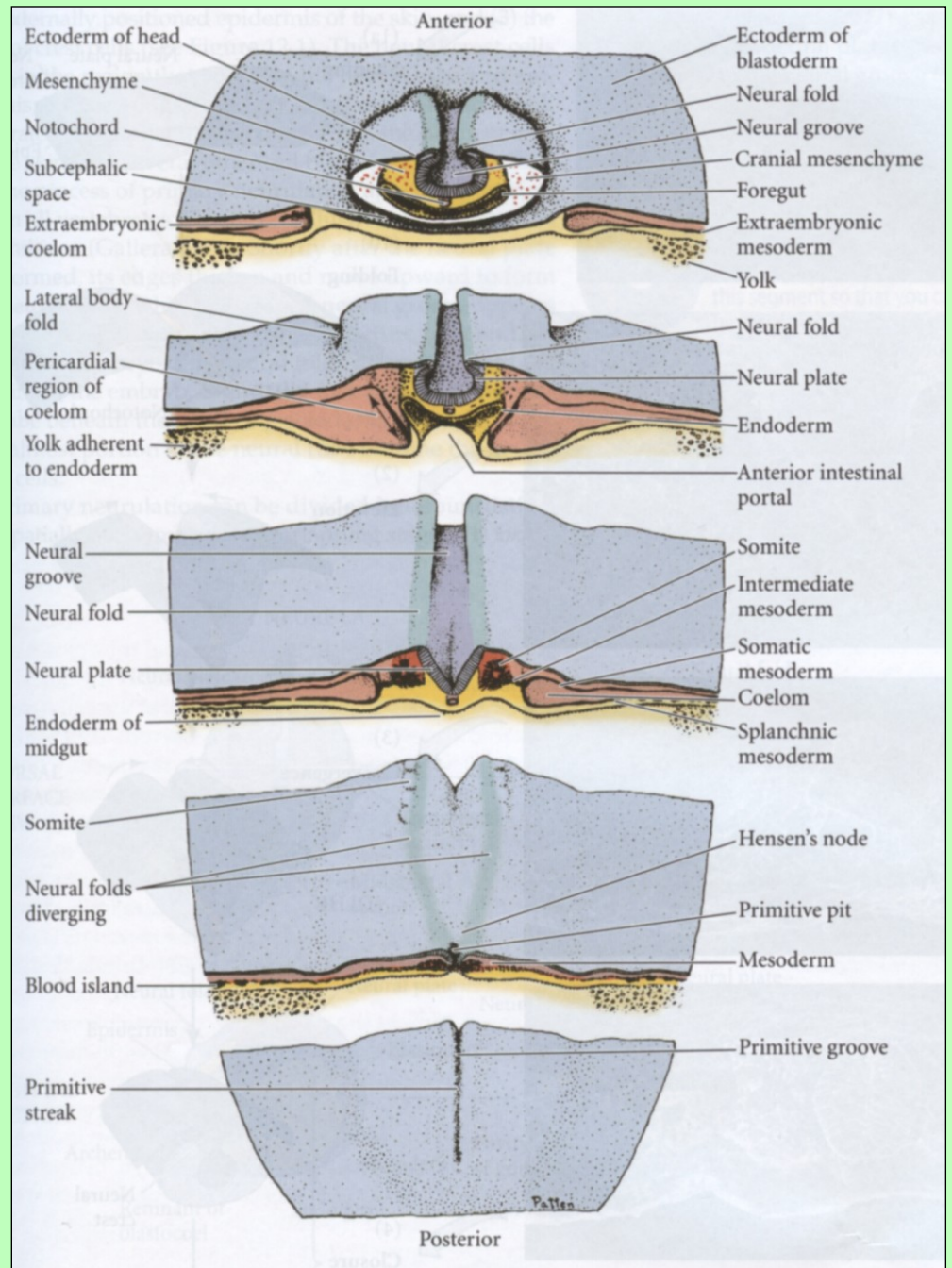
= vznik nervové trubice

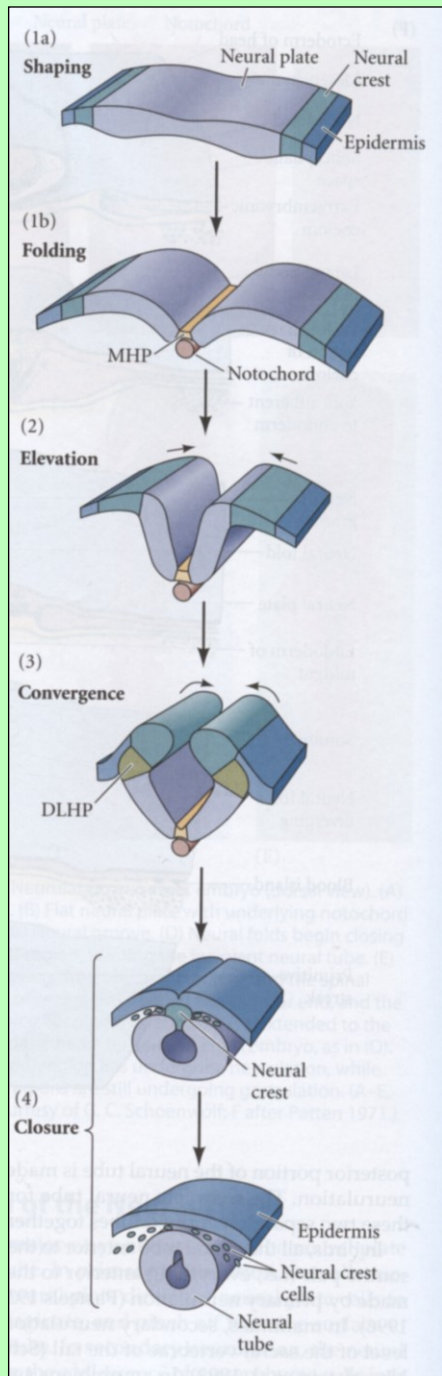
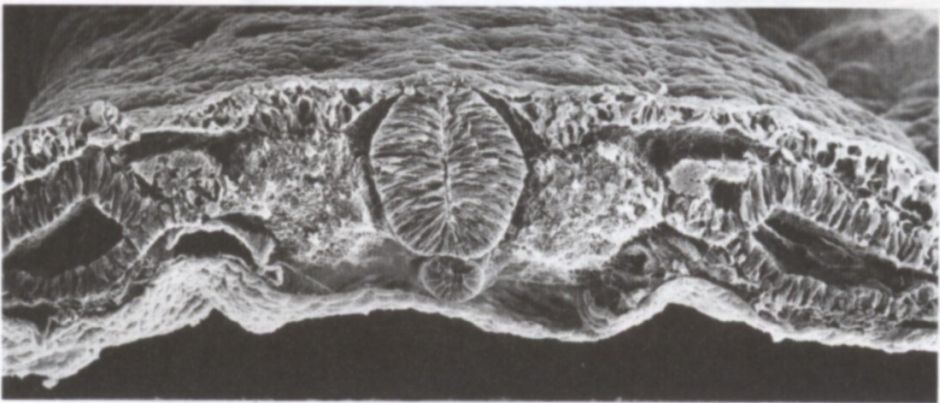
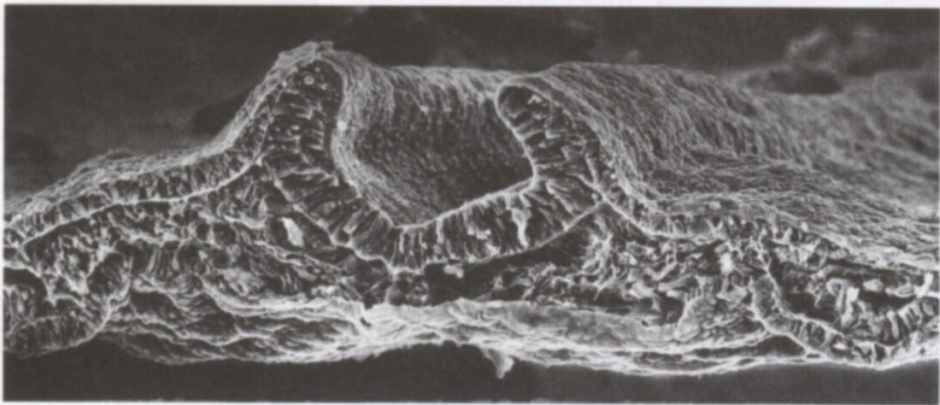
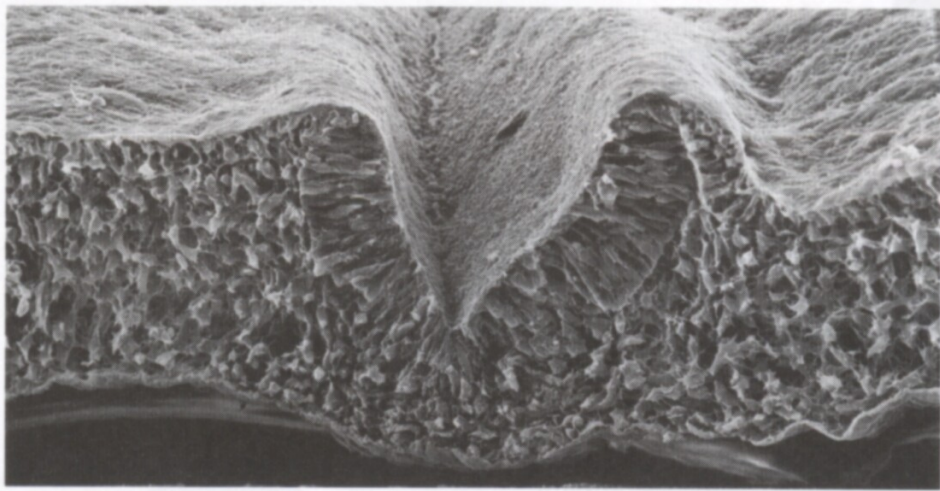
Neurální indukce → vznik neurální ploténky

Tvarování neurální ploténky

Vznik brázdy a zvedání valů

Uzavírání nervové trubice



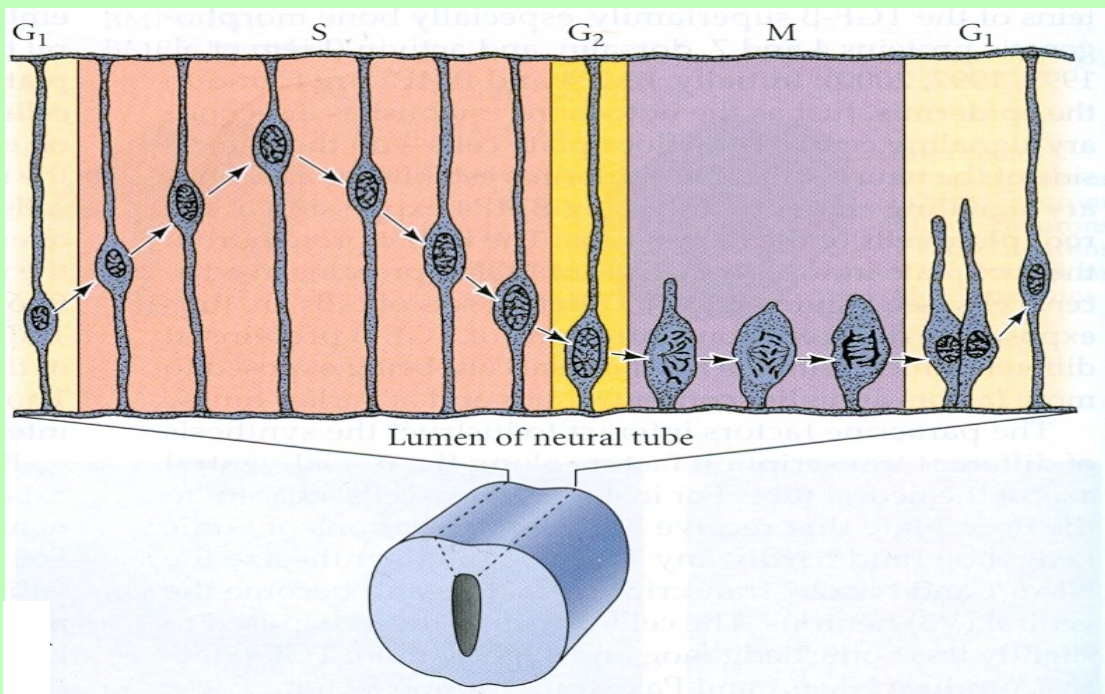


➤ Vznik a formování neurální ploténky

- iniciace z dorzálního mesodermu → prodlužování buněk ektodermu (>50%) → cylindrické b. neuroektodermu

- obojživelníci pouze prodlužování zanořených buněk

- u vyšších obratlovců i pseudovrstvení - jádra v různých úrovních - migrace při dělení



Migrace jader

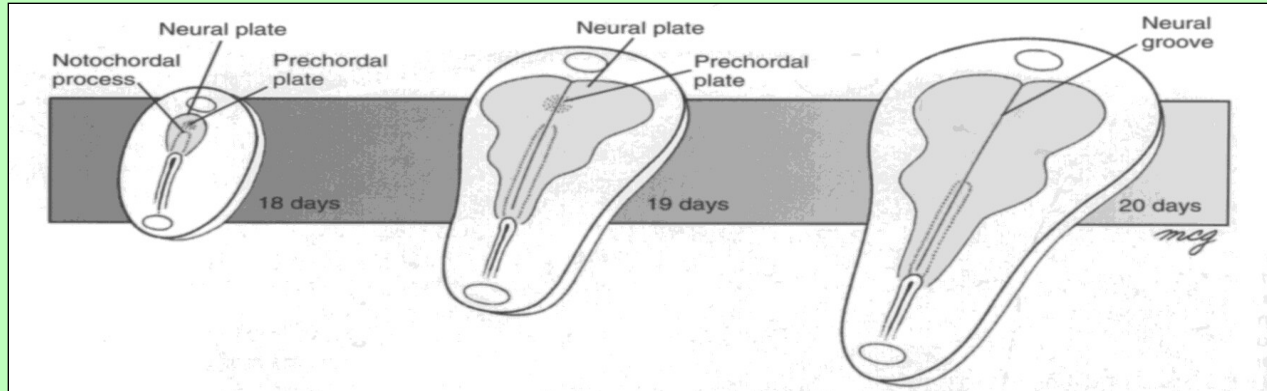
S fáze – k membrana limitans externa

Mitóza – k m.l. interna

Po zaplnění m.l. interna se buňky posunují výše

➤ Tvarování neurální ploténky

- diferenciace **podél antero-posteriorní osy** po Hensenův uzel, dále se rozbíhá → prodlužování a zužování, anteriorně rozšíření (základ mozku) - rýčovitý tvar



➤ Vznik brázdy - zvedání valů

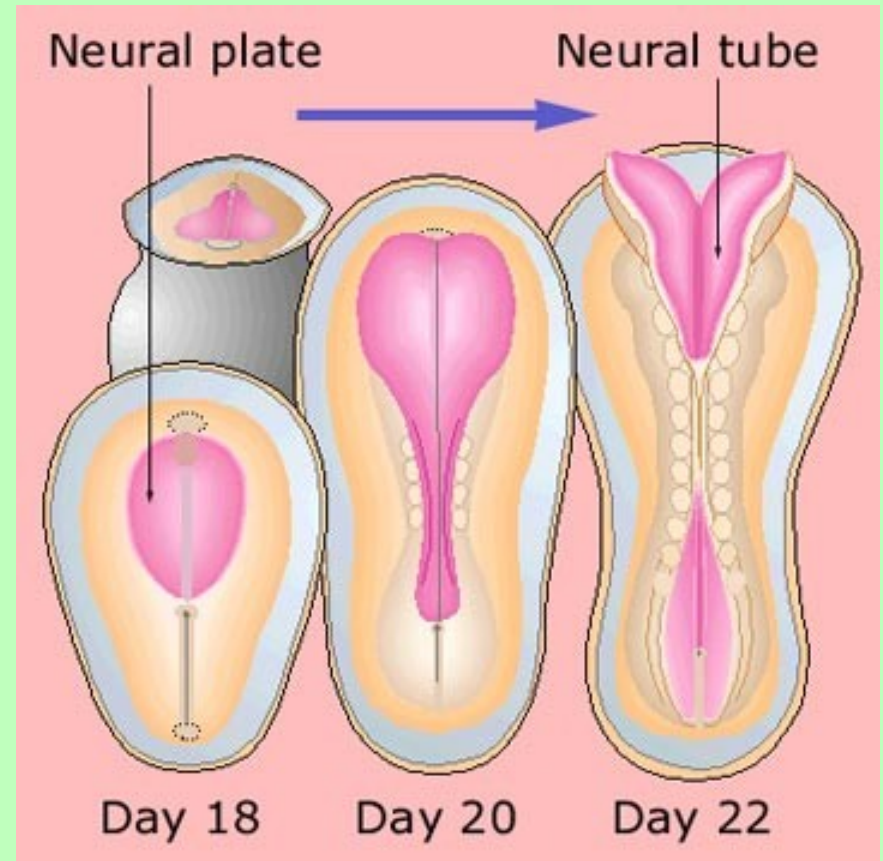
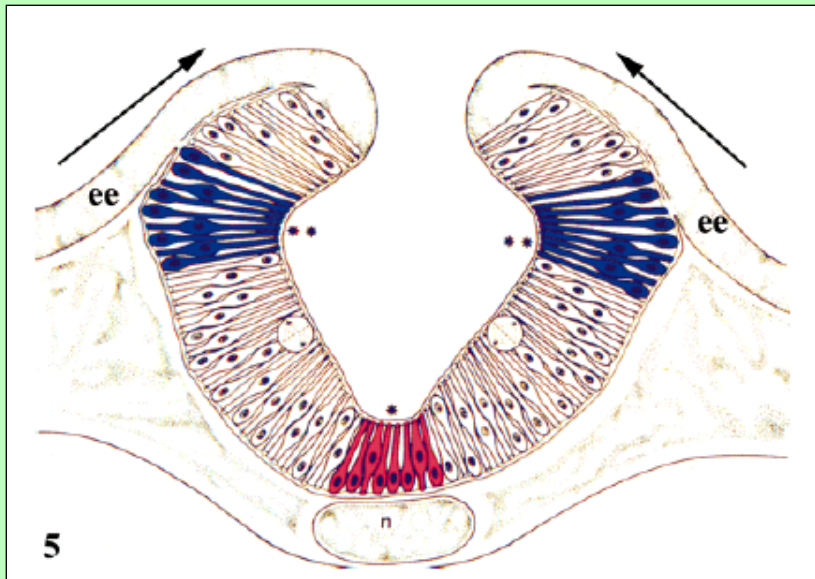
- signál z notochordu (SHH) - dno neurální trubice
- proliferace buněk na okrajích (anteriorně více) - apikální zúžení (mikrofilamenta) a bazální expanze (zadržení jádra a dělení bazálně)
- počátek rodově specifický - kuřata budoucí mesencefalon, člověk rombencefalon
- již odlišení částí proz-, mez- a rombencefala



Mouse – exprese SHH

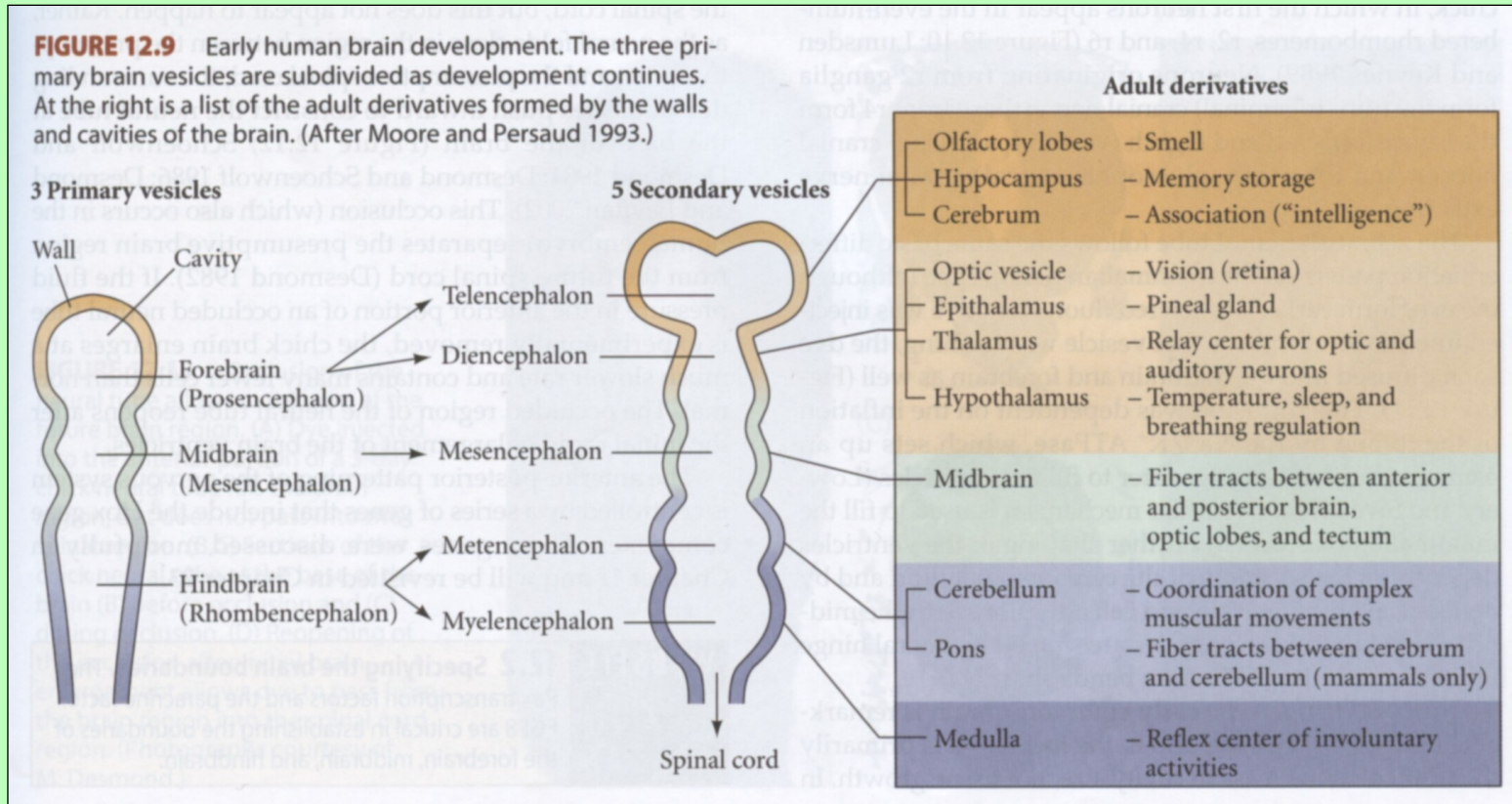
➤ Uzavírání nervové trubice

- fúze valů - řízení z epidermálního ektodermu
- v oblasti 4.-5. prvosegmentu oběma směry (anteriorně rychleji)
- neuroporus anterior (do 25d) posterior (27d),
- oddělení a migrace buněk neurální lišty (neural crest)



Členění nervové trubice (Sekundární neurulace)

-3 vácšky - již při formování brázdy → 5 vácšků (nutné uzavření nervové trubice)

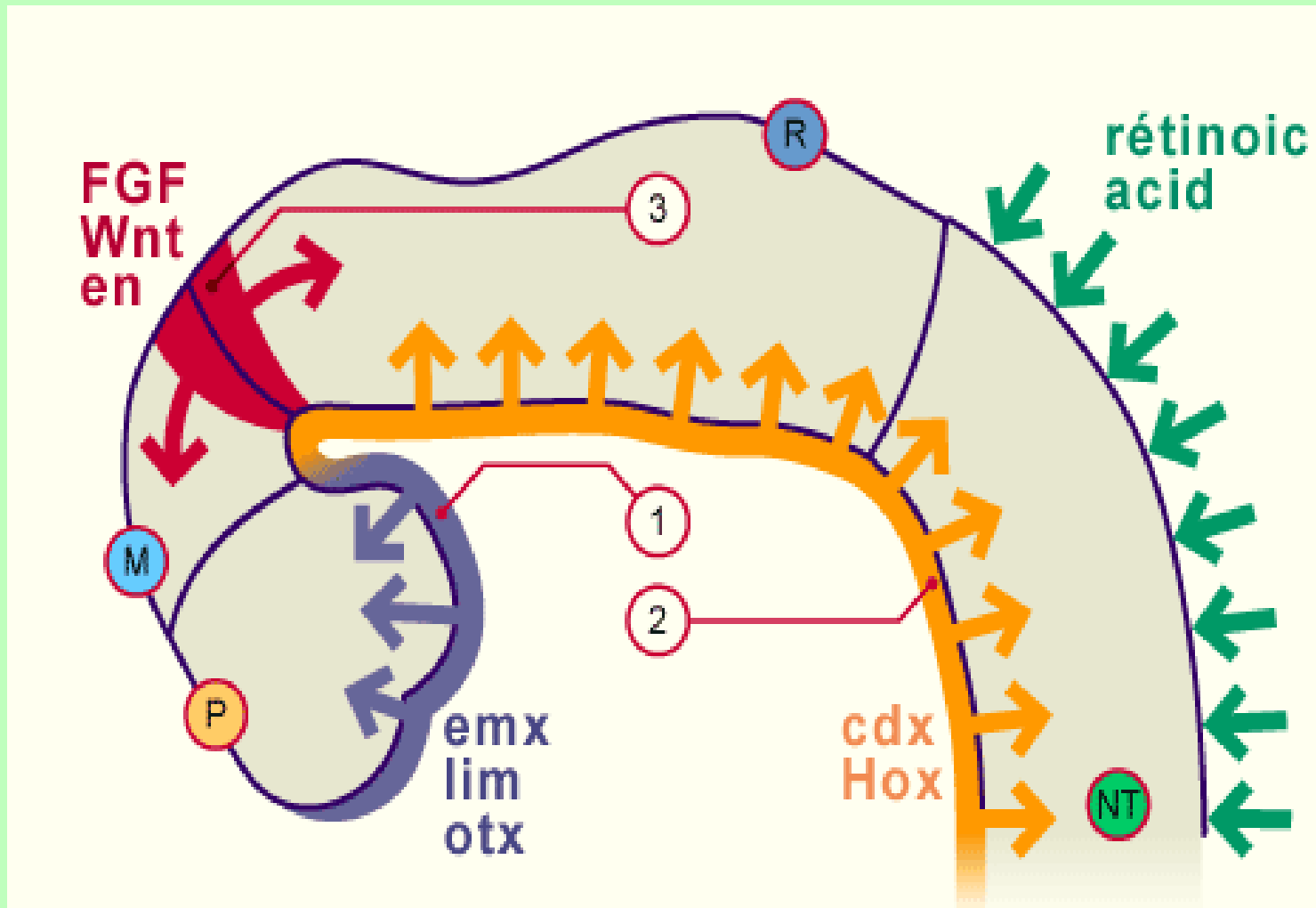


Řízení:

- Anterioposteriorní gradient HOX genů: OTX2 (formování prozencefala) → OTX1, EMX1, MX2 (vnitřní diferenciace a hranice)

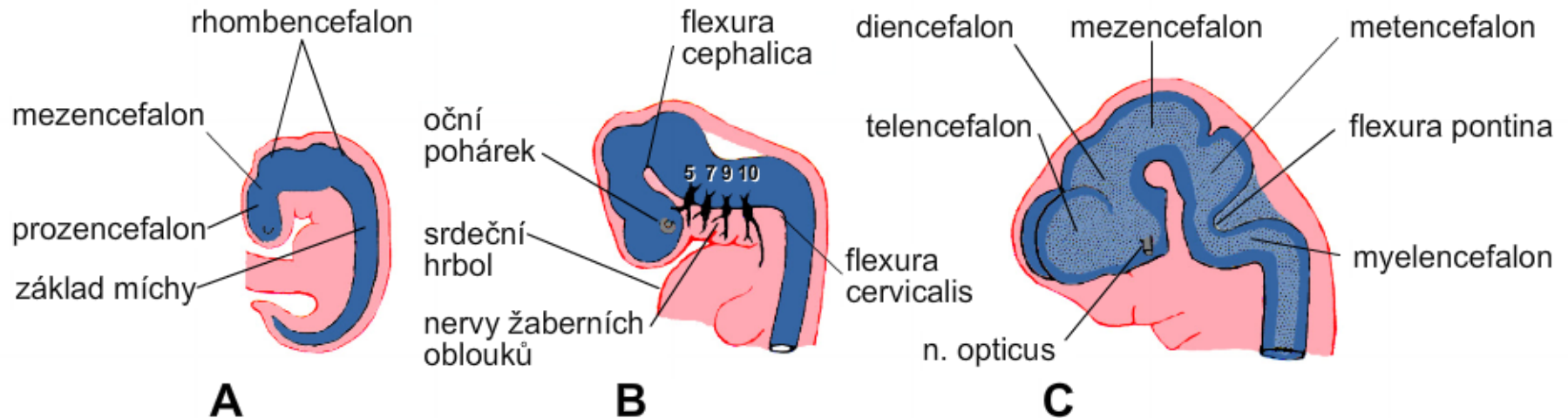
Organizační centra produkují FGF8 → vývoj částí (BF1- kraniálně, EN1,2, Wnt1) - z kaudálního konce vzniká mícha

Řízení sekundární neurulace



Ohnutí (flexury):

- temenní - mezi rhombencefalem a mezencefalem – směr dorzální – trvalé
- tylní – mezi prodlouženou a hřbetní míchou – směr dorzální – po 2.měsíci se vyrovnává
- mostu – oblast rhombencefala (metencefala) – směr ventrální – prohlubuje se



Proencefalon – zvětšení dorzální stěny – telencefalon

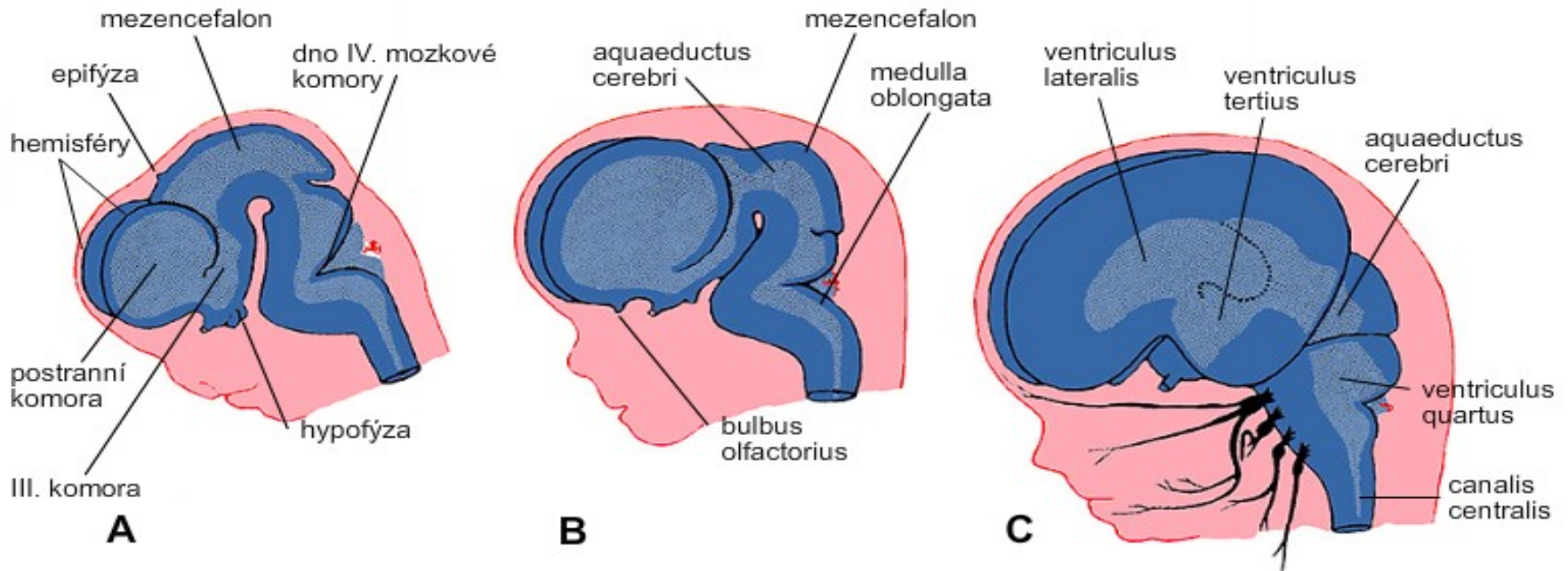
- přední a postranní část – diencefalon

Mezencefalon zůstává nerozdělen

Rhombencefalon – metencefalon (Valorův most a mozeček)

- myelencefalon (prodloužená mícha)

Lineární uspořádání (za sebou) – různé růstové rychlosti – kladení přes sebe



Další vývoj mozku

Telencefalon – laterální rozšíření v hemisféry – spojení mezi nimi zaostává v růstu (stopka)

Základ mozkové kůry (pallium) se v 2. měsíci člení na paleopallium, archipallium a neopallium.

Paleopallium – u savců čichový lalok a limbický systém

Neopallium – neokortex - diferenciací směrem k povrchu

Rychlý nestejný růst → rýhy (sulci) a závitě (gyri) (od 6. týdne)

Diencefalon (mezimozek) – dorzálně se tvoří výběžek pro epifýzu, sulcus limitans odděluje dorzální thalamus a ventrální hypothalamus (pod ním hypofýza)

Mezencefalon (střední mozek) – dorzálně temenní ohnutí (nejvyšší bod mozku), tvorba hrbolků (4. měsíc)

Metencefalon – zbytnění dorzální ploténky v mozečkovou (2. měsíc) a rýhování (3. měsíc) až hemisféry (5. měsíc)

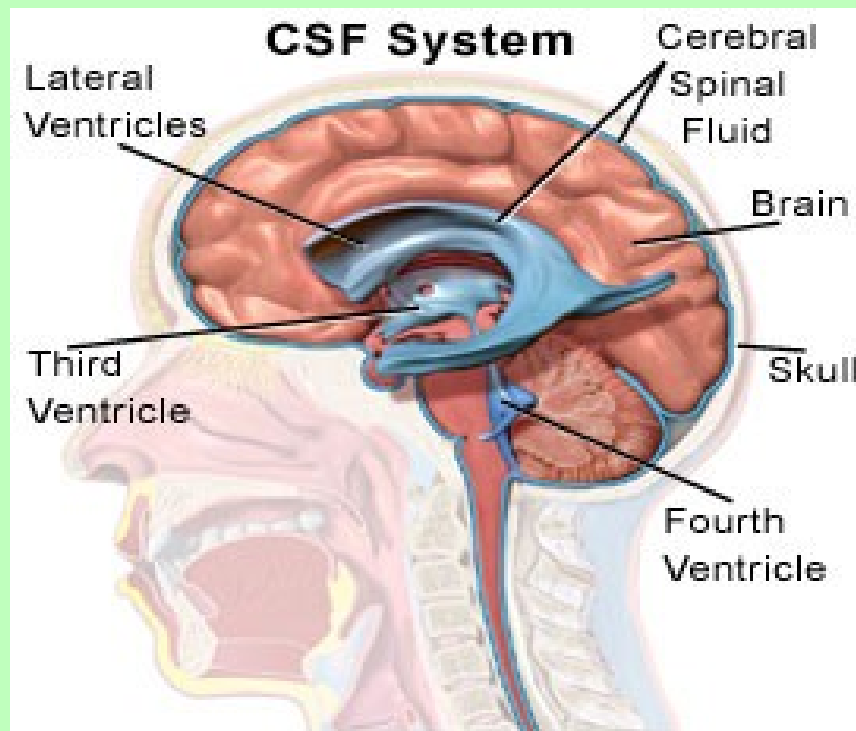
Myelencefalon - Bazální ploténka obsahuje motoneurony seskupené v jádrech

- Alární ploténka -jádra, která přivádějí citlivní podněty

Vývoj mozkových komor

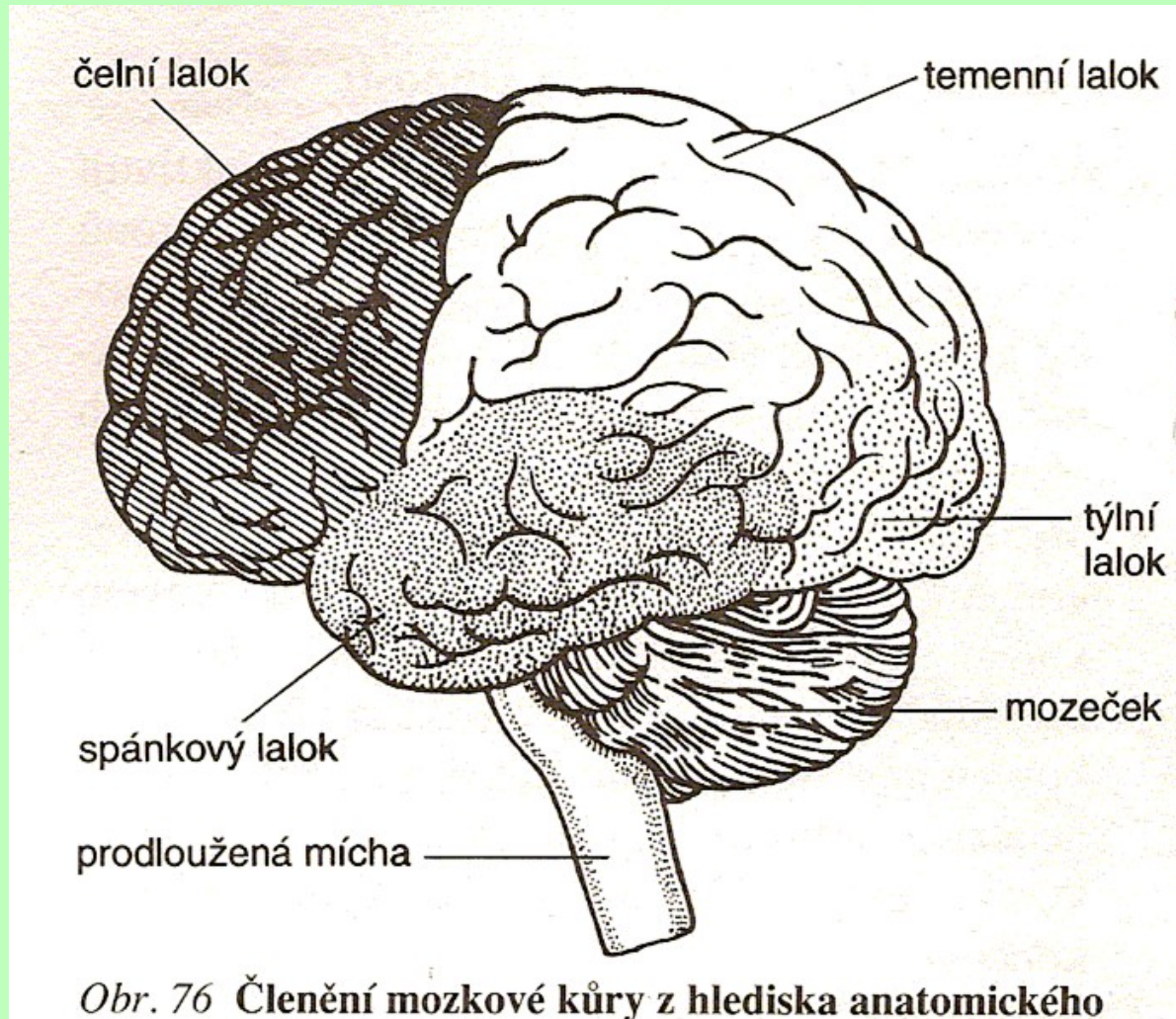
Se vznikem sekundárních mozkových váčků se rozčlení i mozková dutina

- dvě postranní mozkové komory uvnitř hemisfér (I. A II.)
- **III.** Mozková komora – dutina diencefala
- Sylviov kanálek - mohutná komora ve středu mezencefala později zúžená v kanálek
- **IV.** mozková komora – přeměna dutiny původního rhombencefala, propojení se subarachnoideálním prostorem míchy



Mozková kůra se dělí na **laloky** (*lobus*), které se skládají ze **závitů** (*gyrus*) a ty jsou od sebe odděleny **zářezy** (*sulcus*).

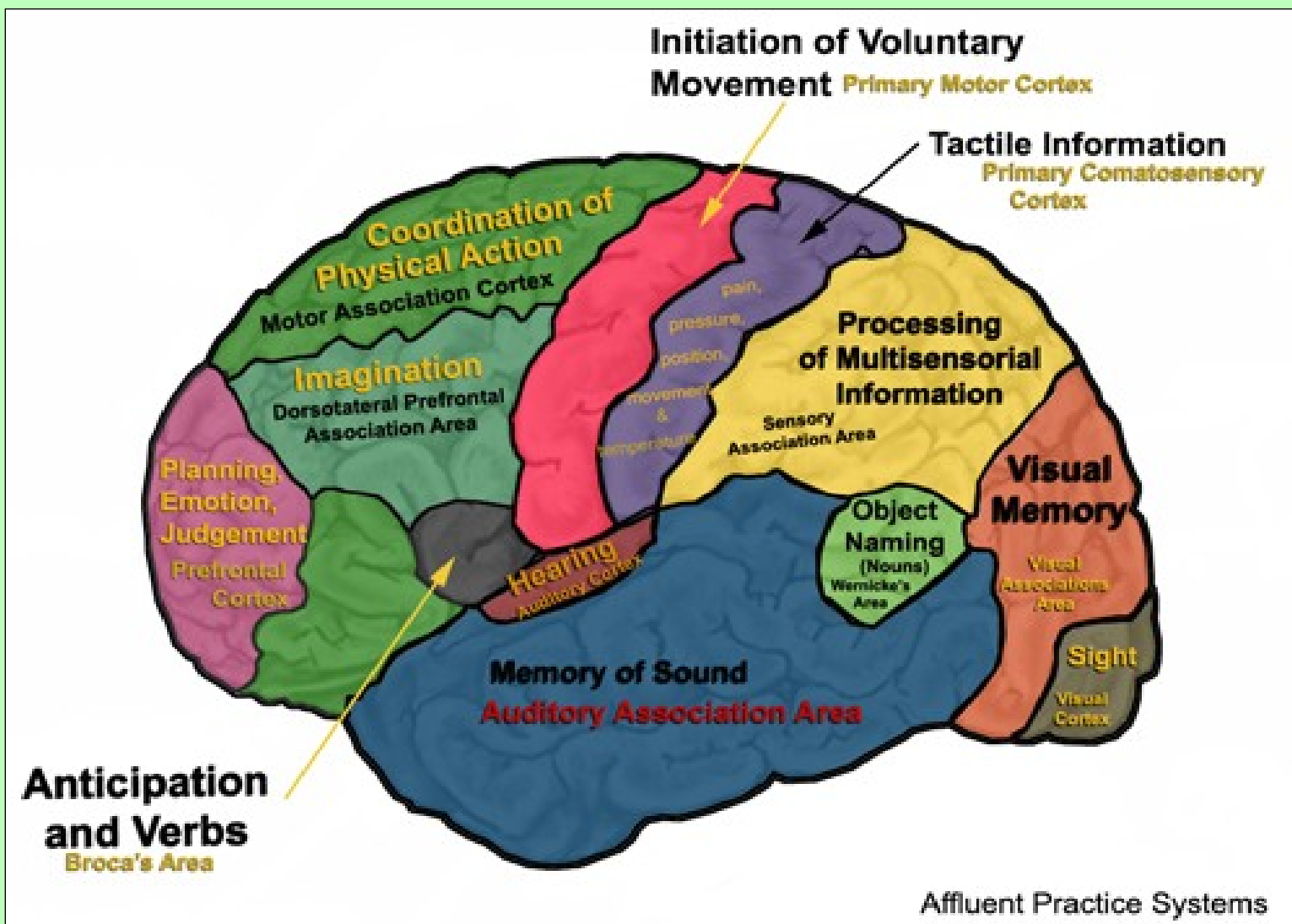
Členitá stavba mozkové kůry, výrazně zvětšuje její funkční plochu, která u člověka činí průměrně 2000 cm².



Horizontální organizace mozku

Podle Brodmanna je mozková kůra členěna na 11 okrsků (*regio*) a 52 oblastí (*area*)

- např. centrum emoční, motorické, řeči, zrakové, integrační...



Brodmannovo dělení mozkové kůry

REGIO	AREAE	FUNKCE	POZNÁMKA
Postcentralis	1,2,3,43,(2s)	somatosenzorická, chuťová	zakončení thalamokortikálních vláken
Praecentralis	4,6, (4s)	motorická	Betzovy pyramidové buňky
Frontalis	8,9,10,11,44, 45,46,47, (8s)	asociační	volní úkony, vliv na mimovolní oblast
Insularis	13,14,15,16	integrační	
Temporalis	20,21,22,36,37,38,41,42,52	sluchová	rozdíly mezi druhy
Parietalis	5,7,39,40	asociační	vztah k somestézii
Occipitalis	17,18,19,(19s)	zraková	k zrakové kůře patří i další oblasti
Cingularis	23,24,31,32,33	mimovolní	limbický systém
Retrosplenialis	26,29,30	mimovolní	limbická, alokortex
Hippocampica	27,28,34,35,48,51	čich (34),mimovolní paměť	
Olfactoria	area olfactoria trigonum olfactorium	čichová	tzv. bazální čichová kůra

Formování míchy

Vznik z kaudálního úseku neurální trubice

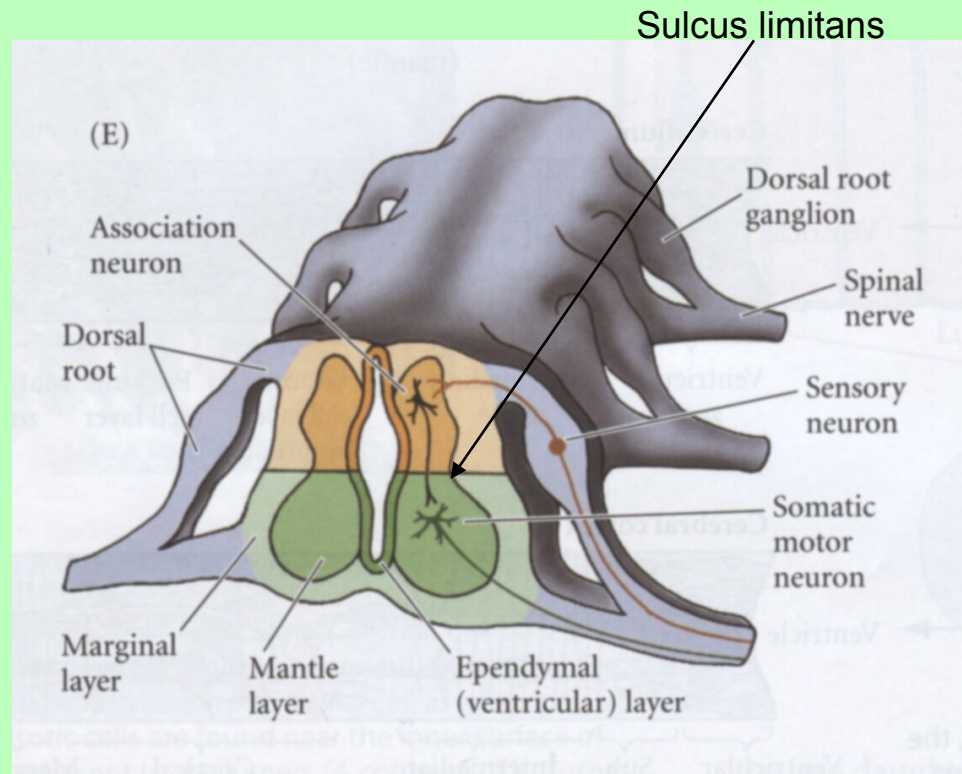
- cetrální kanál vybíhající v sulcus limitans (členění) → alární a bazální ploténky

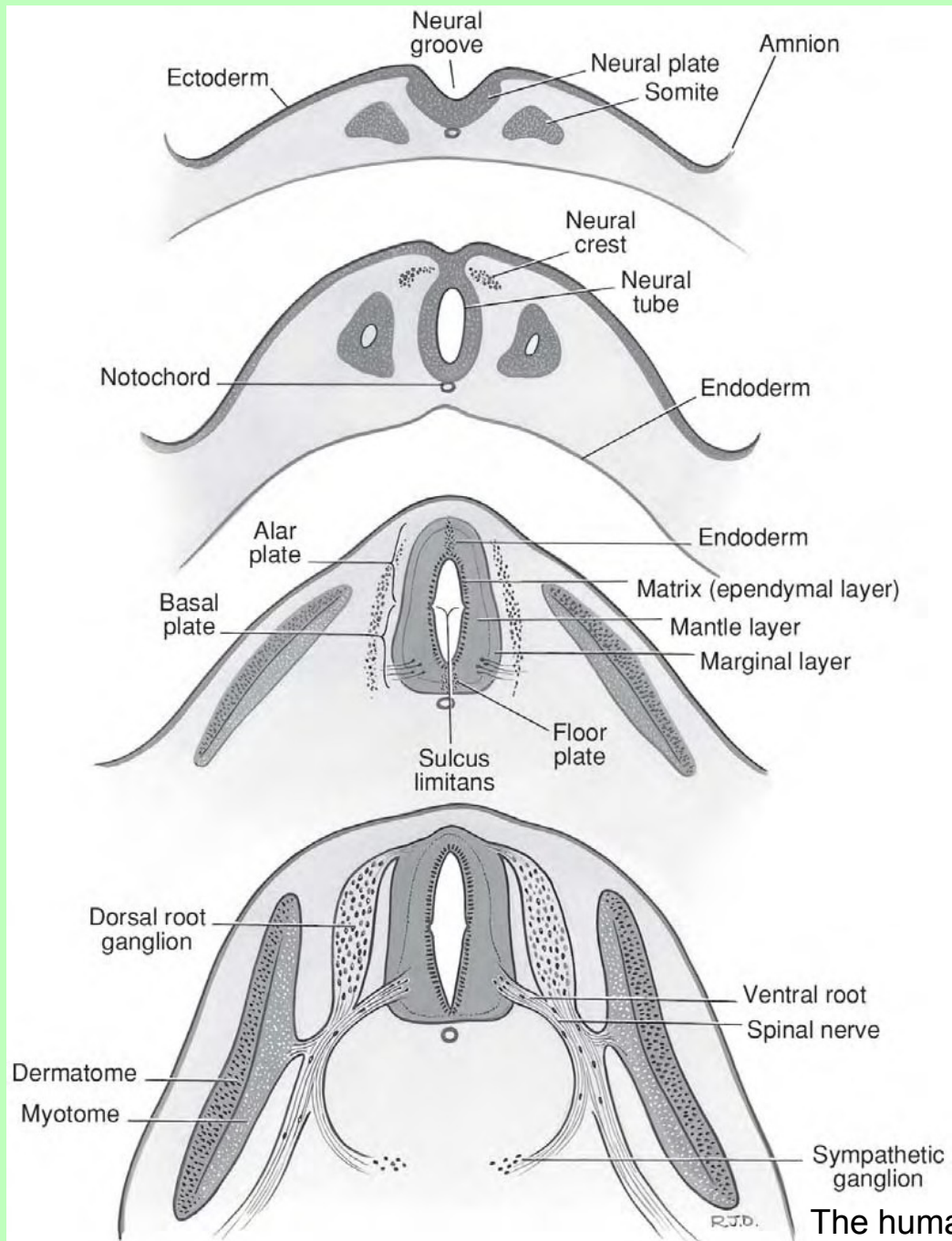
Mohutnění proliferací buněk a přikládáním nervových vláken

Koncem 2. měsíce zaniká ocasní část

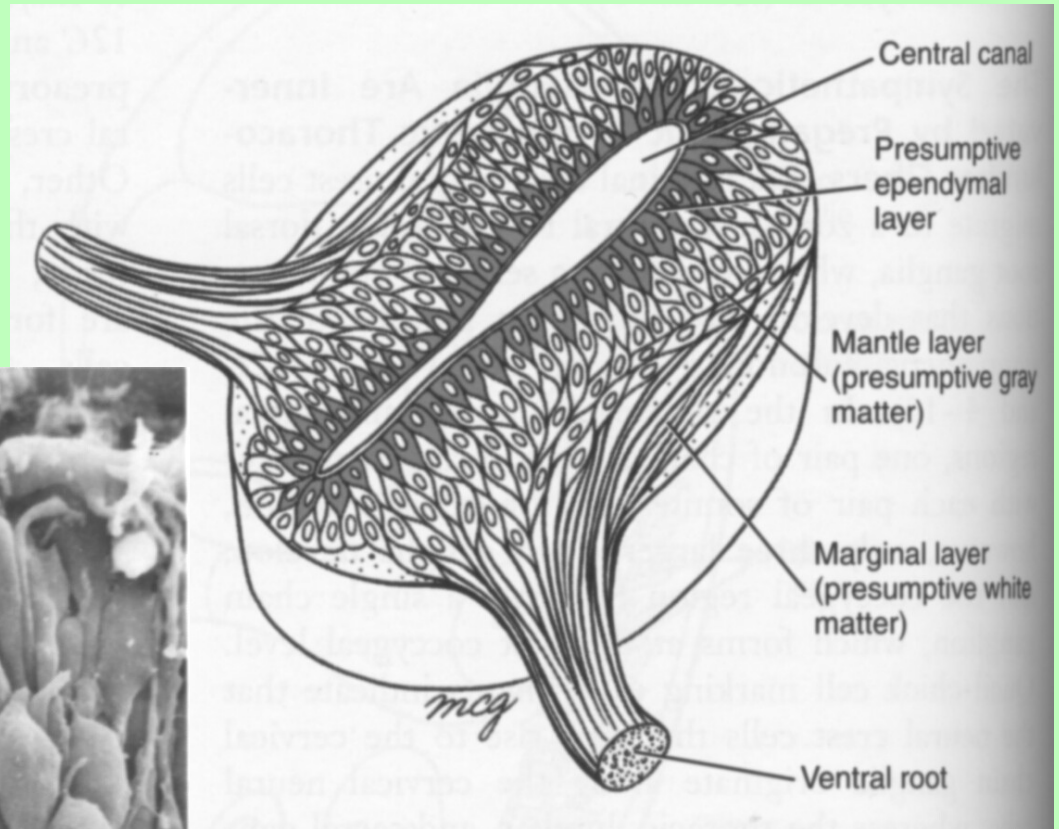
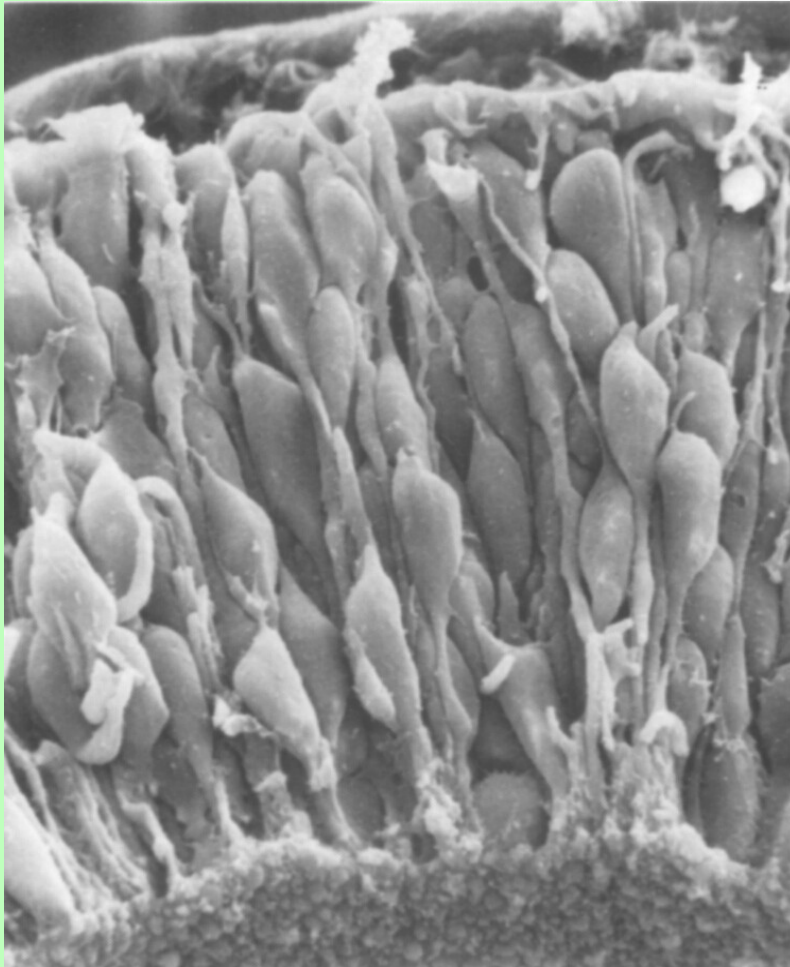
Konec míchy připevněn k páteřnímu kanálu → disproporce růstu → vytahování a ztenčování (filum terminale) a posun výše

Spojení výběžků neuroblastů a spinálních ganglií → spinální nervy – skládání podélně k páteři (cauda equina)





Architektura tkání CNS



Po splynutí valů je neurální trubice tvořena víceřadým cylindrickým epitelem (neuroepitel) ohraničeným zevně bazální membránou

Neuroepitel je polarizován

Architektura tkání CNS

Neurální trubice se člení na 3 vrstvy:

Germinální vrstva (ventrikulární)

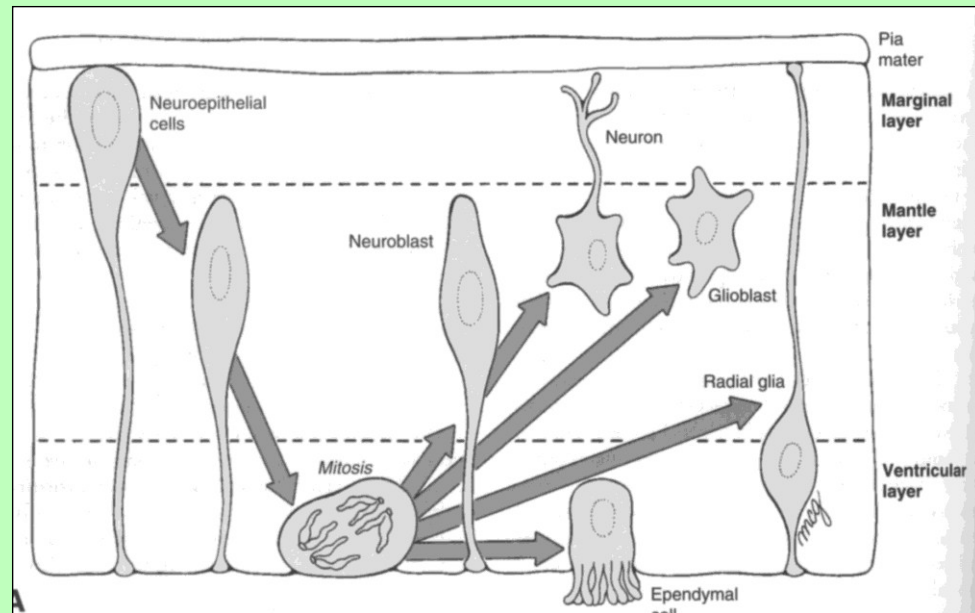
- diferenciace v ependym (výstelka komor a míšního kanálu)
- doplňování plášťové vrstvy

Plášťová vrstva (intermediální)

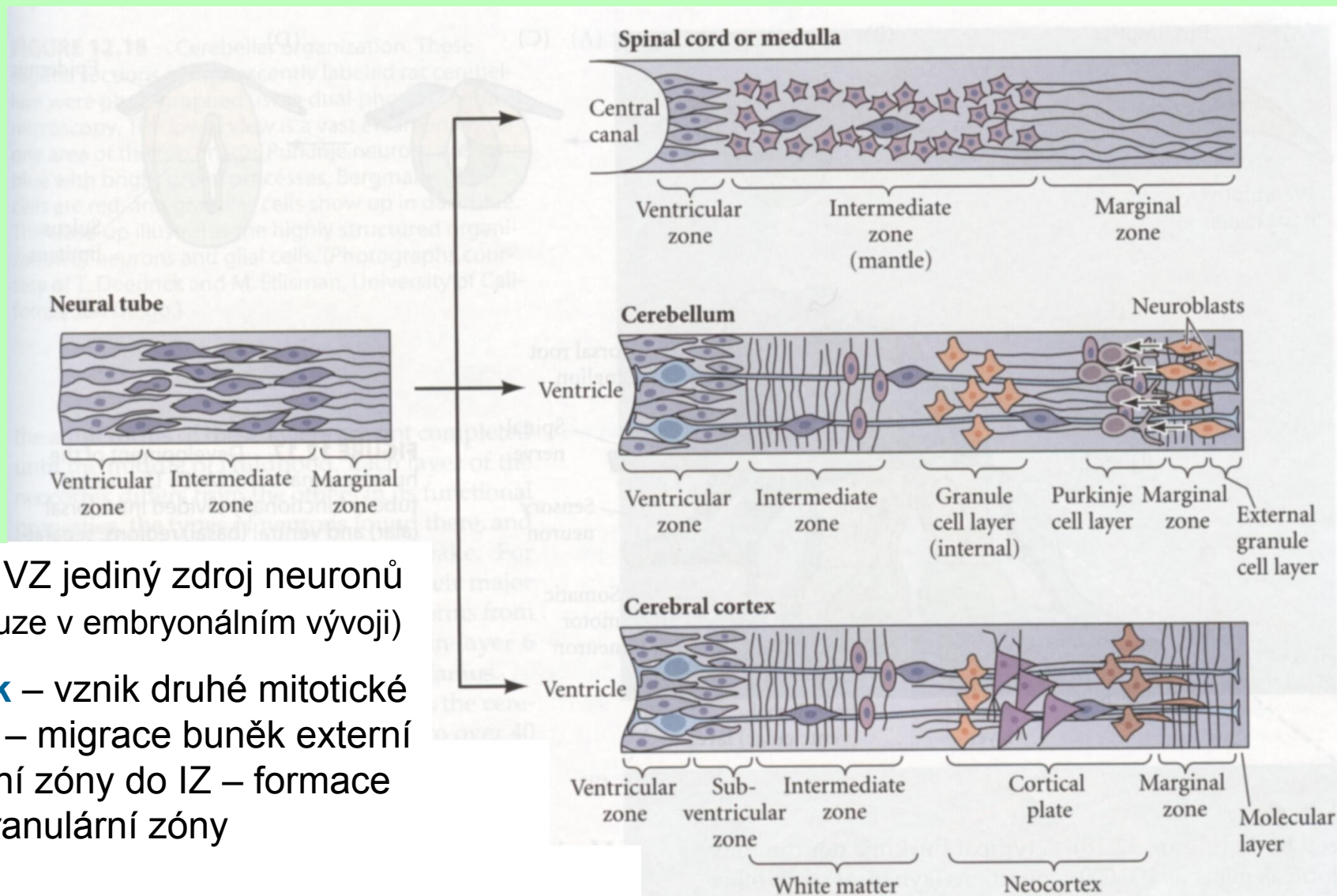
- diferenciace neuroblastů a glioblastů
- mění se v šedou hmotu

Zevní vrstva (marginální)

- tvořená výběžky ependymových a nervových buněk
- mění se v bílou hmotu



Diferenciace stěny neurální trubice

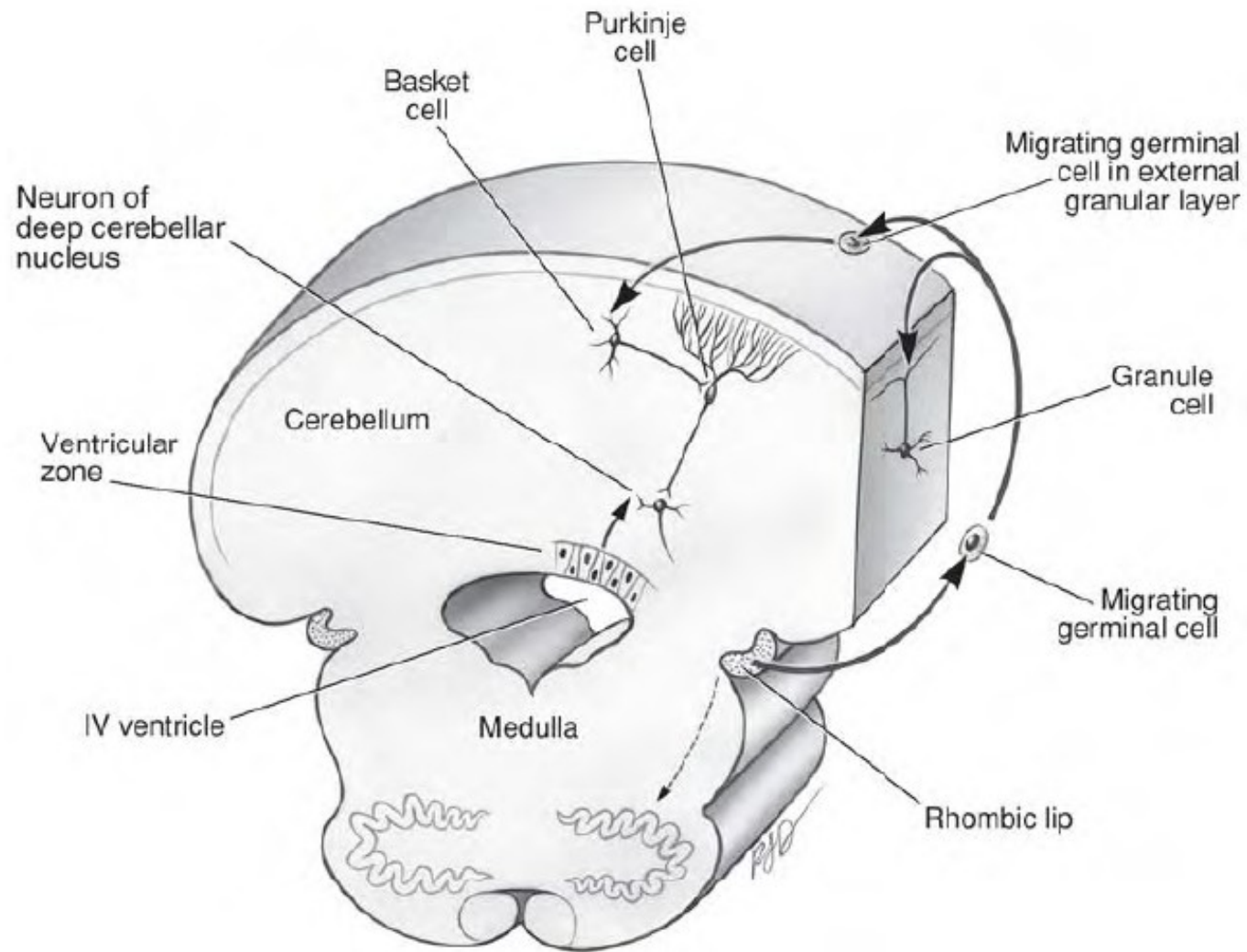


Mícha – VZ jediný zdroj neuronů a glií (pouze v embryonálním vývoji)

Mozeček – vznik druhé mitotické vrstvy – migrace buněk externí granulórní zóny do IZ – formace vnitřní granulórní zóny

Mozková kůra – migrací neuroblastů a glioblastů vzniká 6 vrstev různých typů nervových buněk

Migrace neuroblastů během histogeneze mozečku

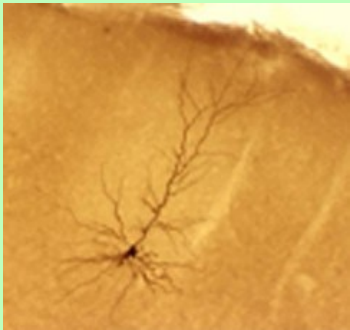


Diferenciace buněk nervového systému

Dospělý lidský mozek – 10^{11} neuronů, 10^{12} buněk gliových

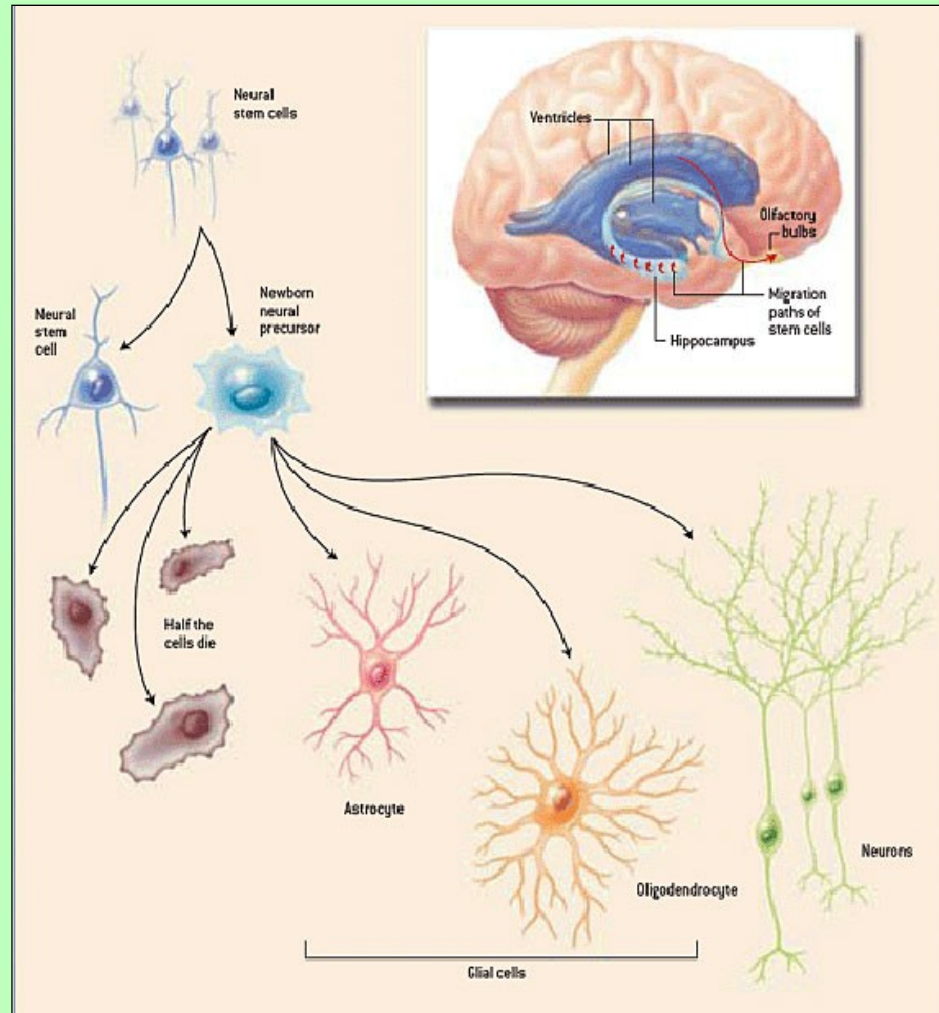
NSC → prekurzory neuronů

→ prekurzory gliových b.



→ neurony – mnoho typů
(korové neurony, Purkyňovy b.)

→ gliové buňky:
astrocyty, oligodendrocyty



Dorzoventrální diferenciaci

Interakce morfogenů určují diferenciaci jednotlivých částí

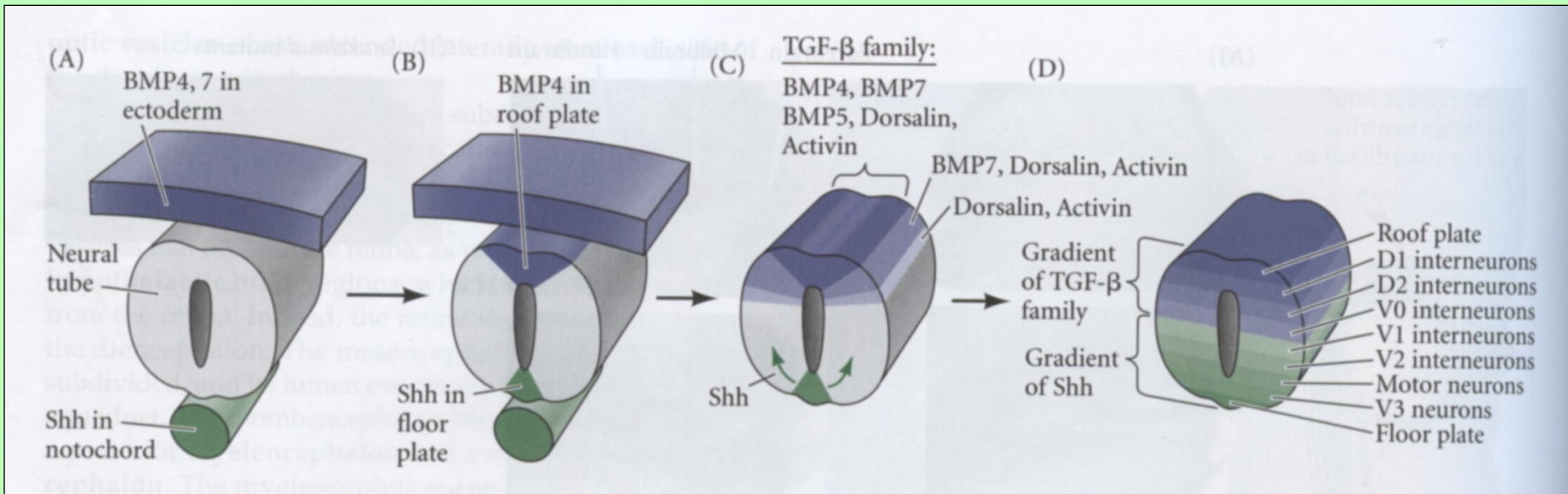
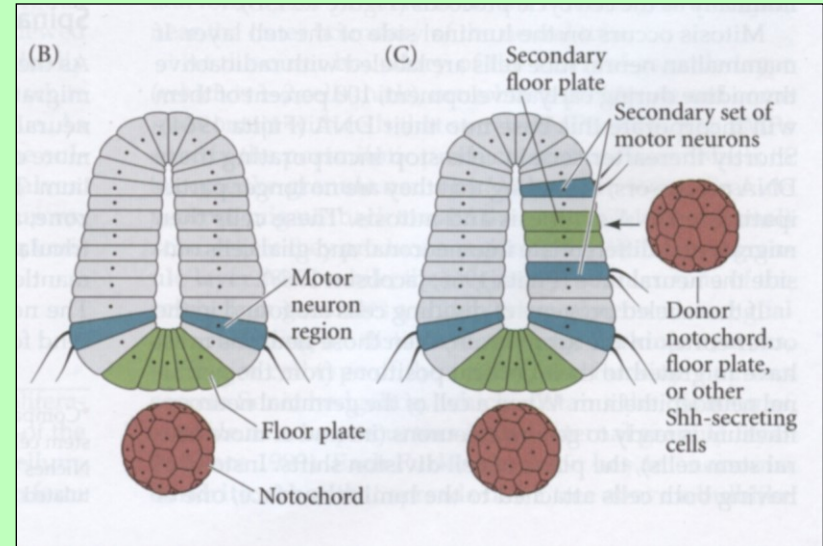
SHH morfogen (gradient) - z notochordu

Faktory rodiny $TGF\beta$ - z dorzální strany

→ V oblasti ventrální ploténky vznikají dopaminergní neurony (E9)

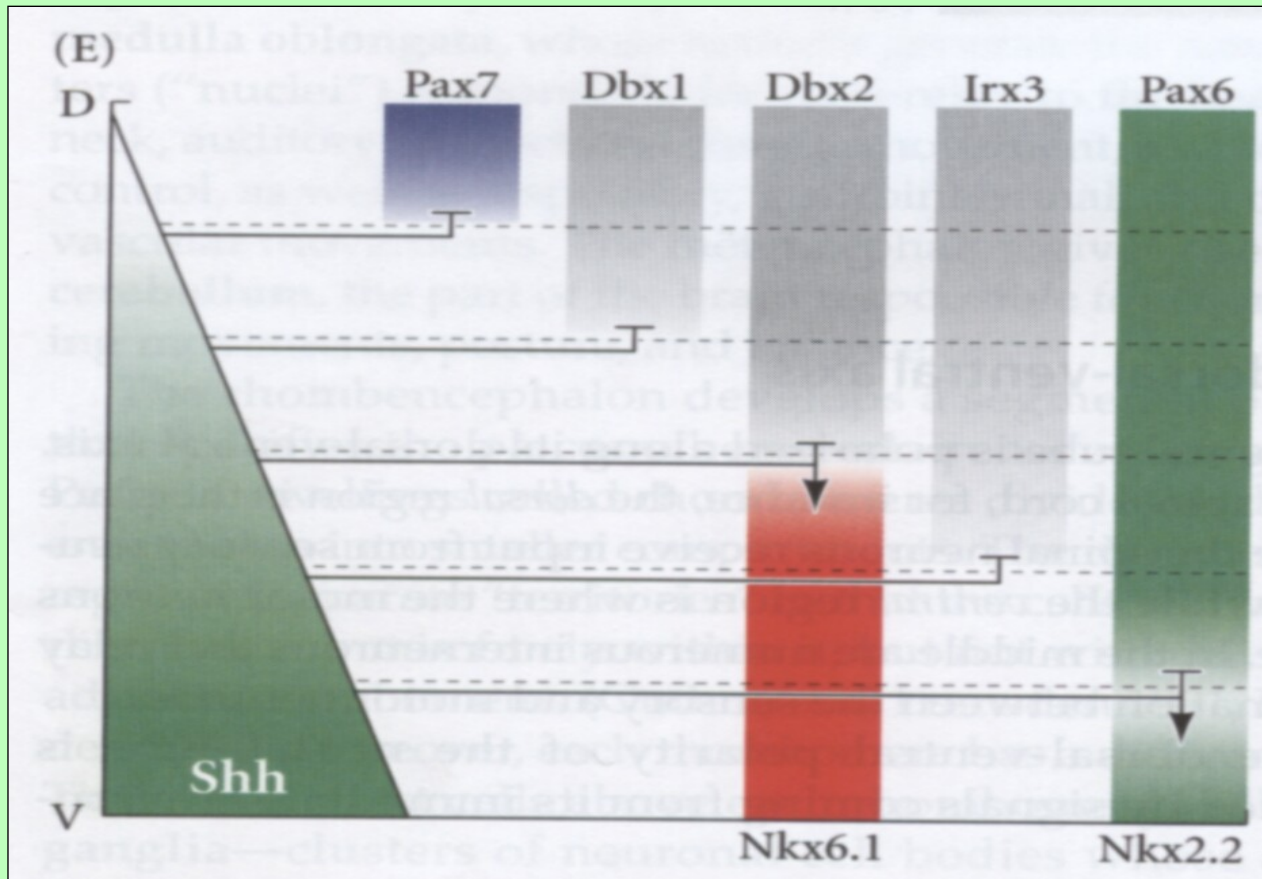
→ V oblasti s 10-20 x nižší koncentrací motoneurony

→ Ještě dále senzory neurony



Dorzoventrální diferenciaci

V závislosti na koncentraci SHH v buňce (pozice v neurální trubici) je spuštěna exprese různých transkripčních faktorů a tím spuštěna diferenciaci do různých typů nervových buněk

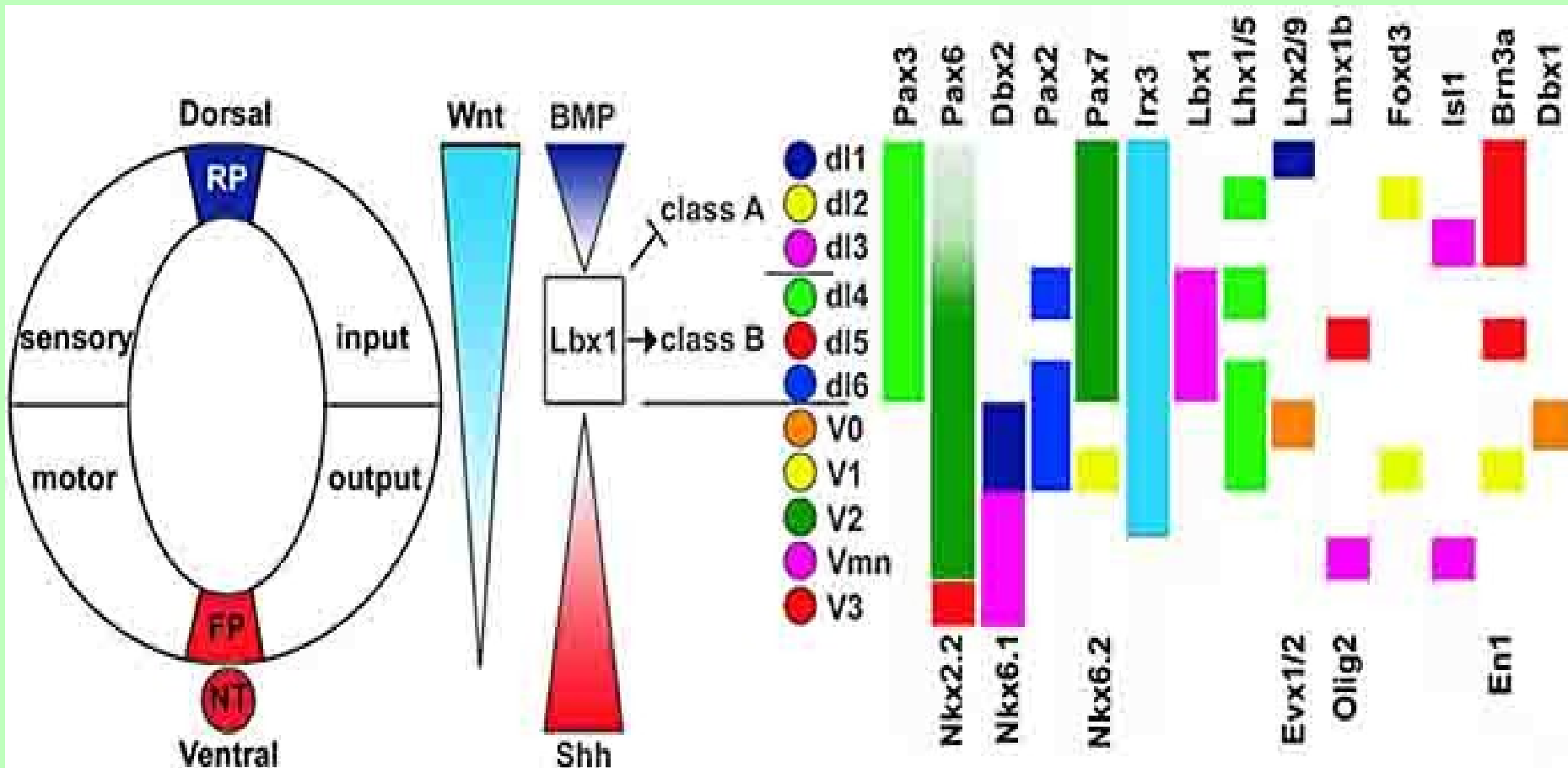


Dorzozventrální diferenciacie

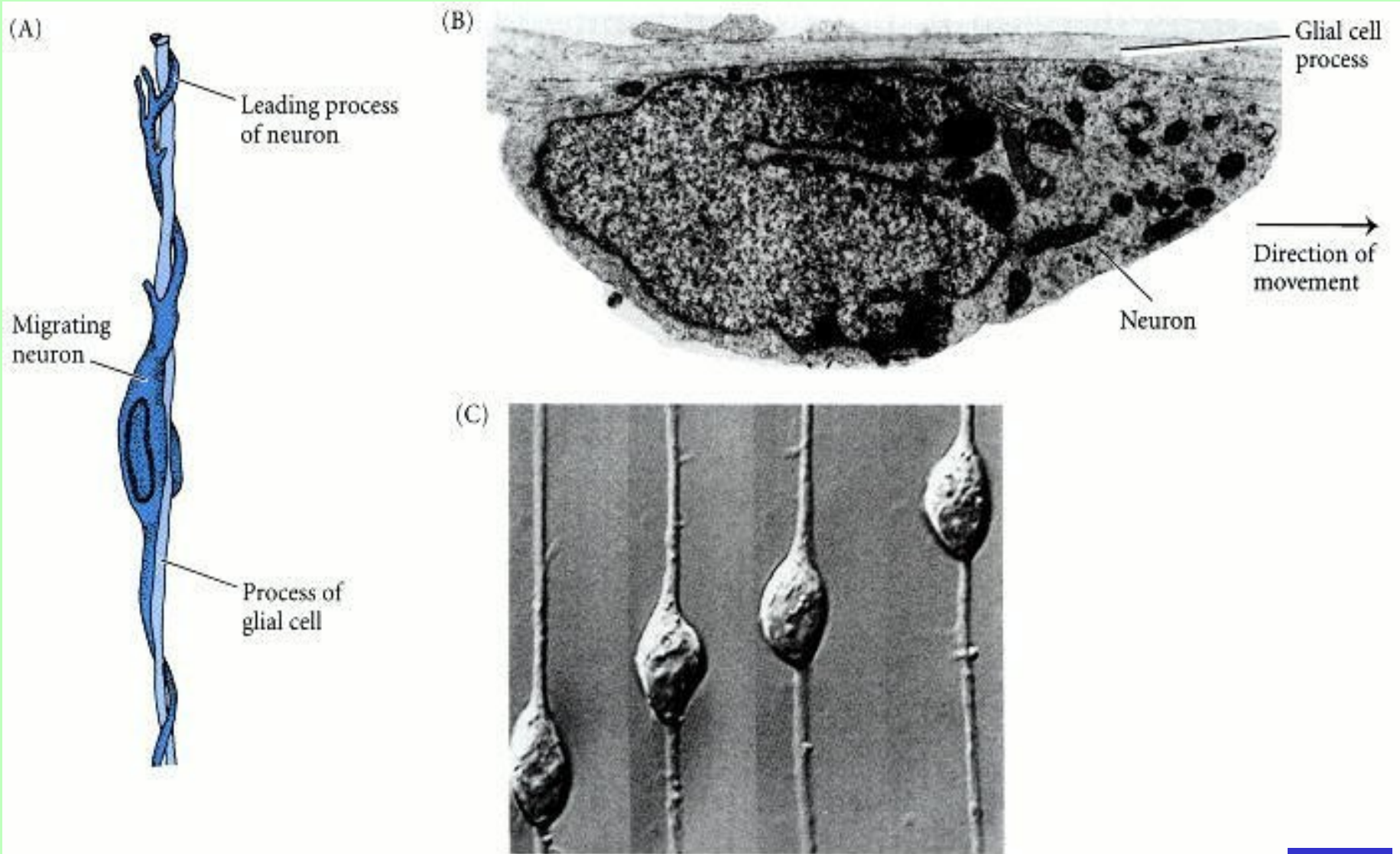
Dorzálně - BMP4 a 7

Ventrálně - SHH

Jejich poměr spouští specifickou expresi → diferenciacie

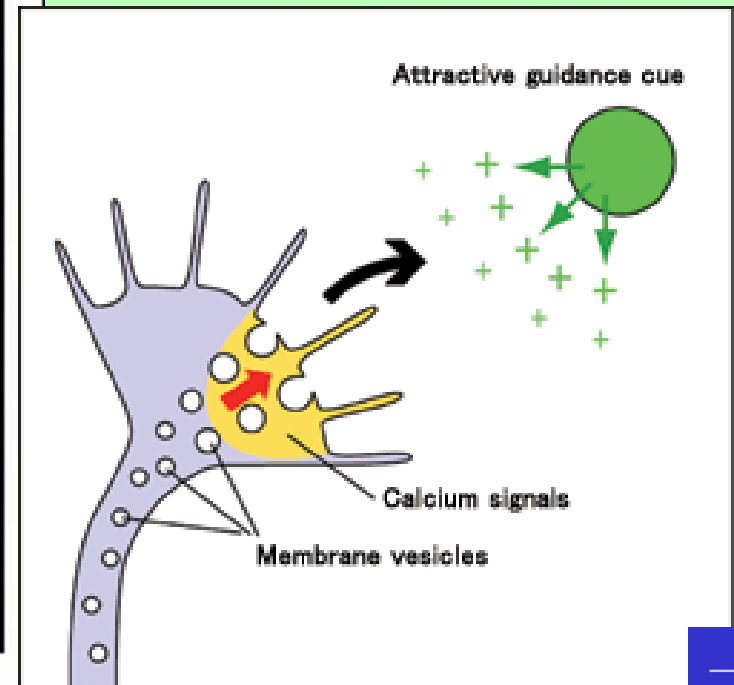
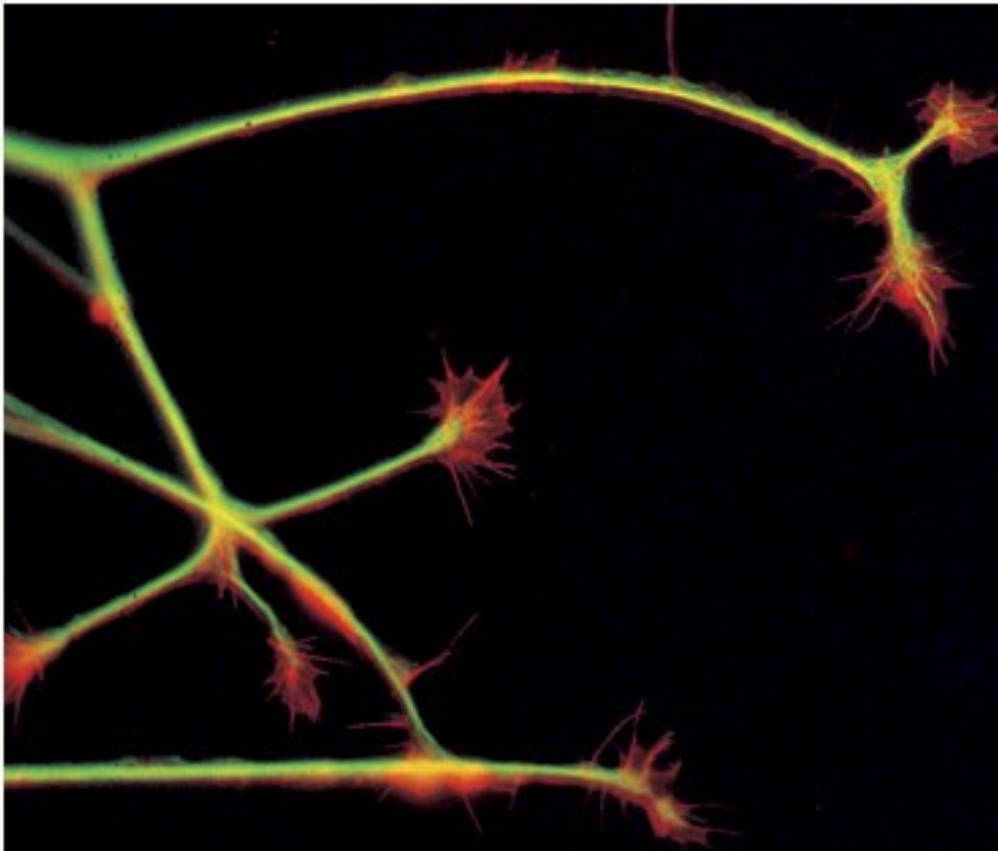
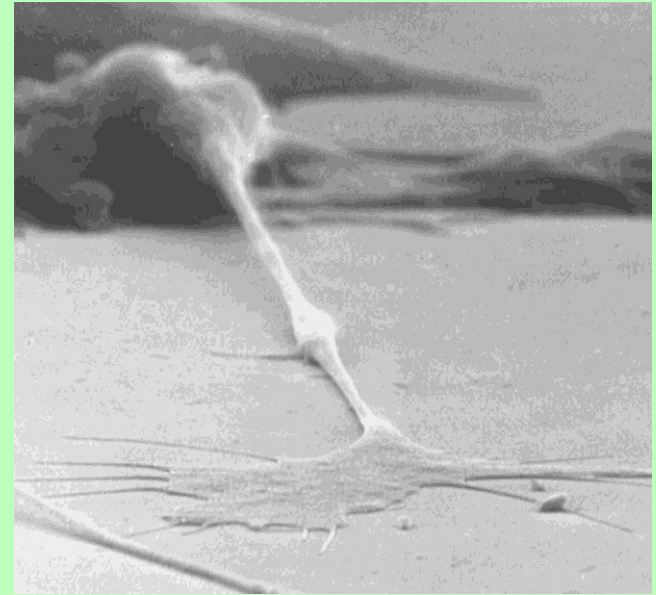


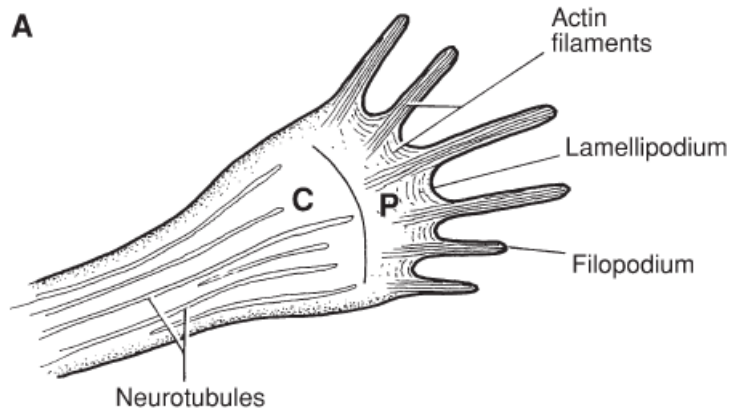
Migrace neuronů – gliové lešení – adheze (astrotactin)



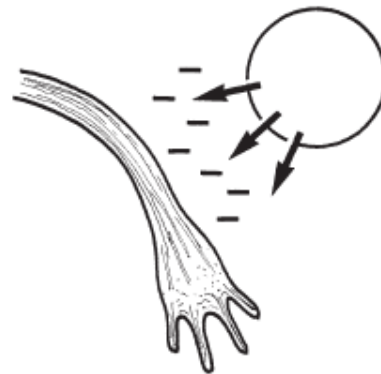
Růst výběžků neuronu – růstový kužel

- Koncentrační gradient atraktantu indukuje Ca signalizaci → vylití membránových váčků ve směru nejvyšší koncentrace atraktantu (neurotrofin, nectin, efrin, semaforin...)



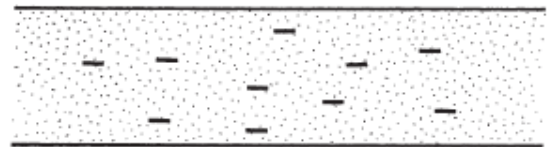
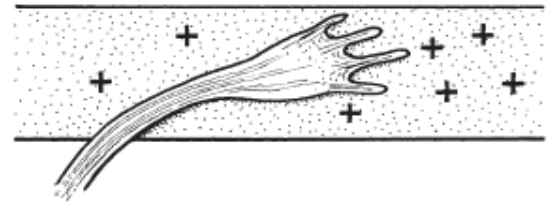


B Chemo-attractive response



Chemo-repellent response

C Contact-dependent response



Contact-repellent response

Myelinizace

= obtočení axonu myelinem (lipoprotein) - dvojvrstva membrán buněk

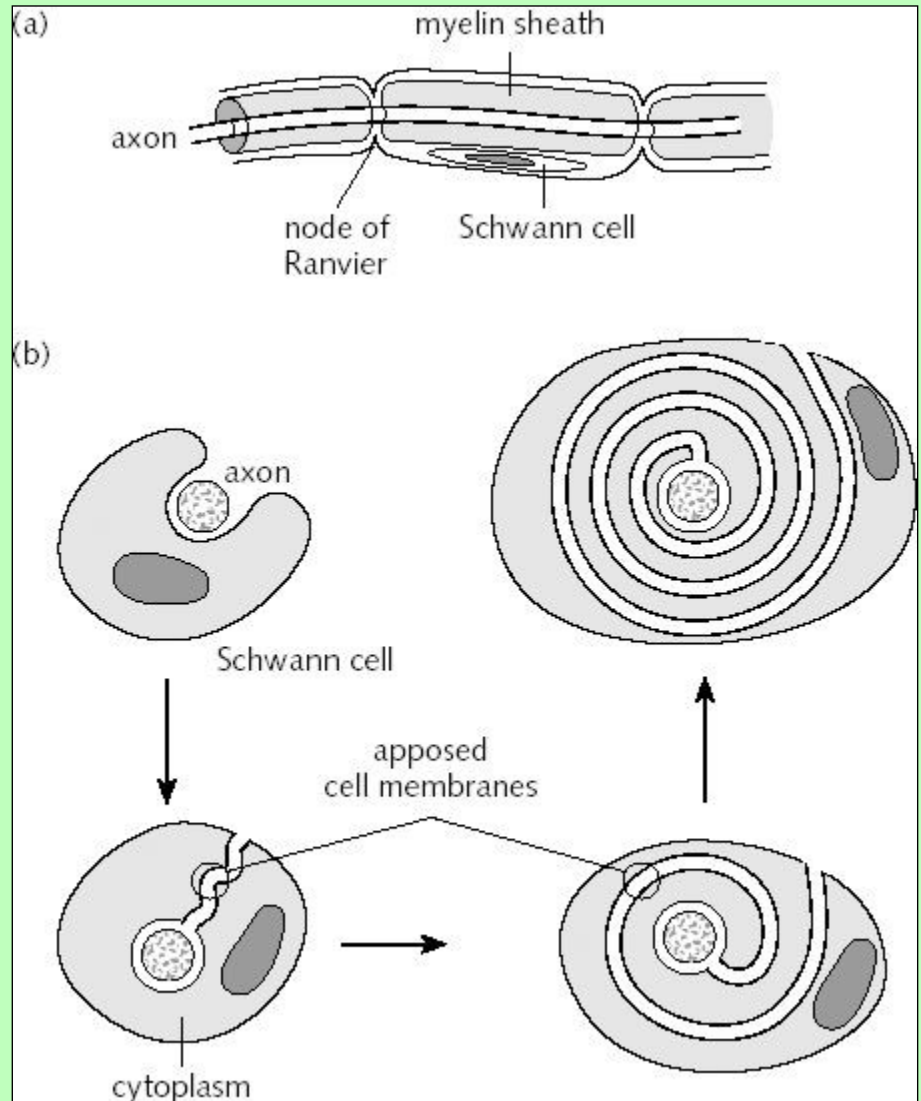
Myelinizace neuronů CNS pomocí oligodendrocytů – rotuje výběžek

- jeden až pro 40 centrálně vedoucích axonů

U periferních nervů Schwannova pochva (Schw. b.) – rotuje buňka

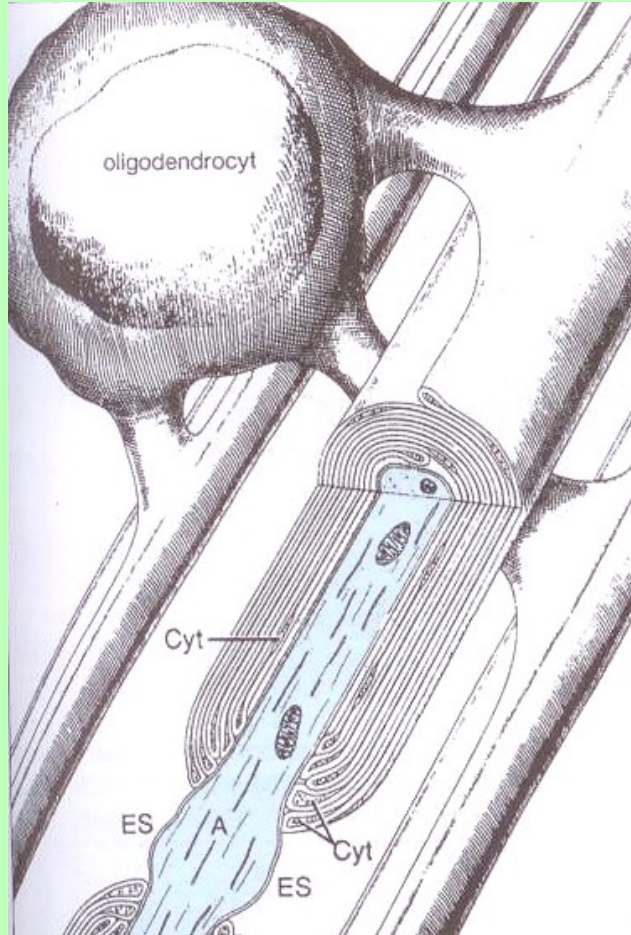
- přerušovaná Ranvierovými zářezy

Myelinizace neprobíhá všude současně – nejprve přední a zadní kořeny míšní, naposledy kortikospinální dráhy (po narození)

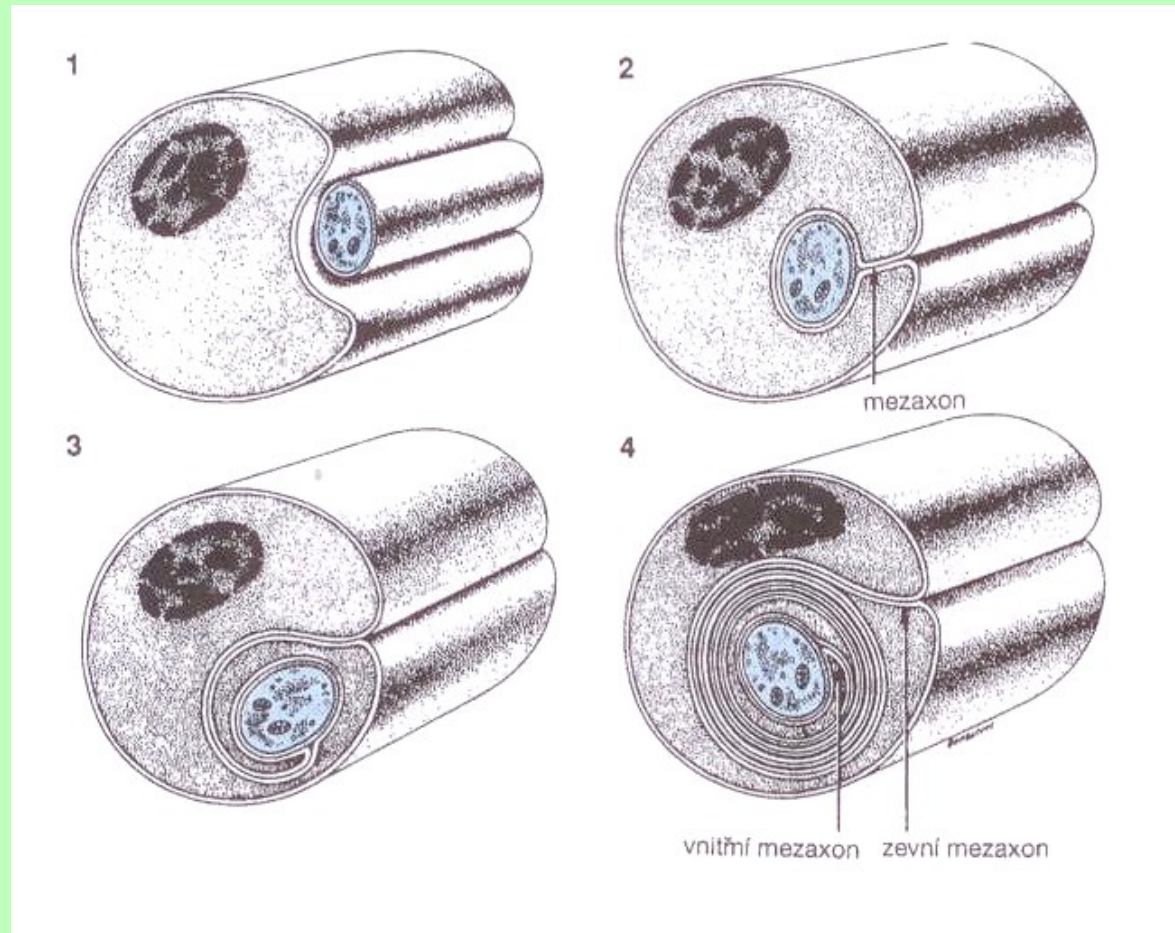


Myelinizace

CNS



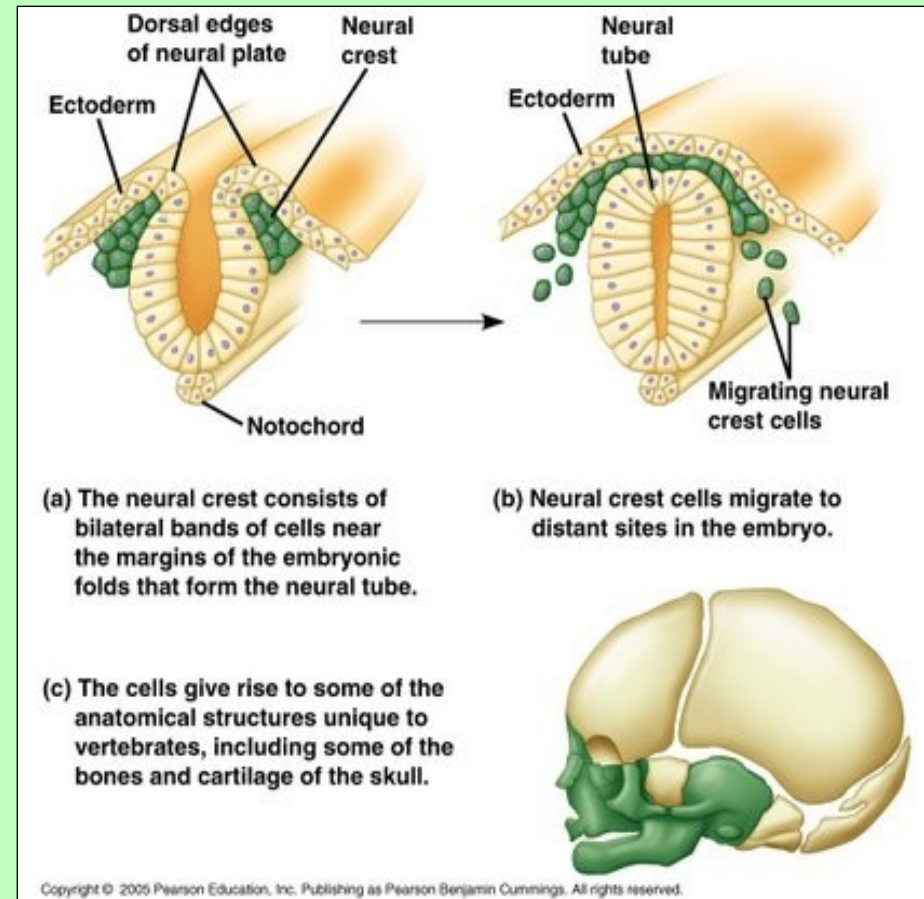
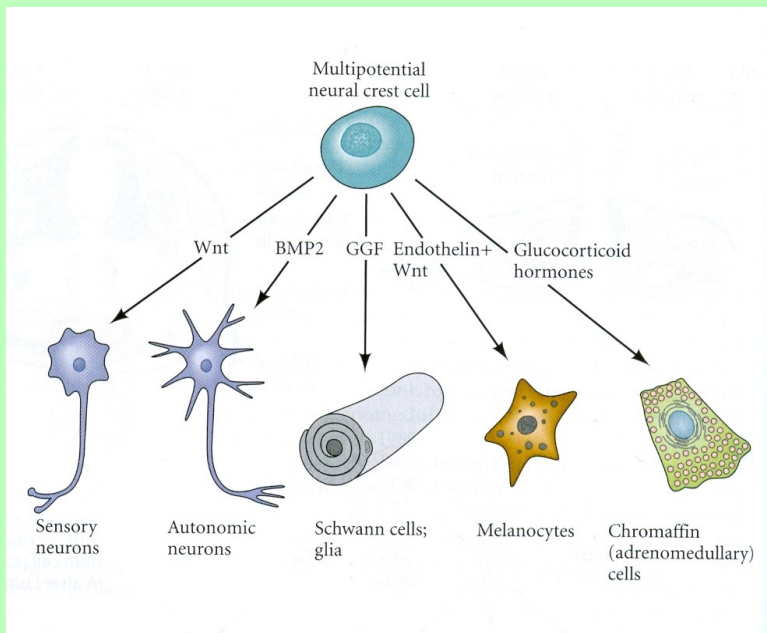
PNS



Neurální (gangliová) lišta

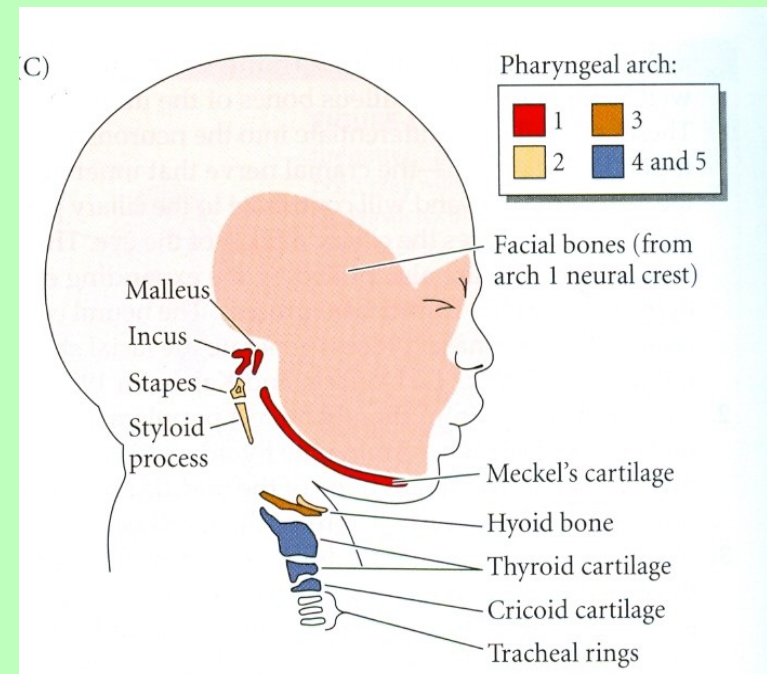
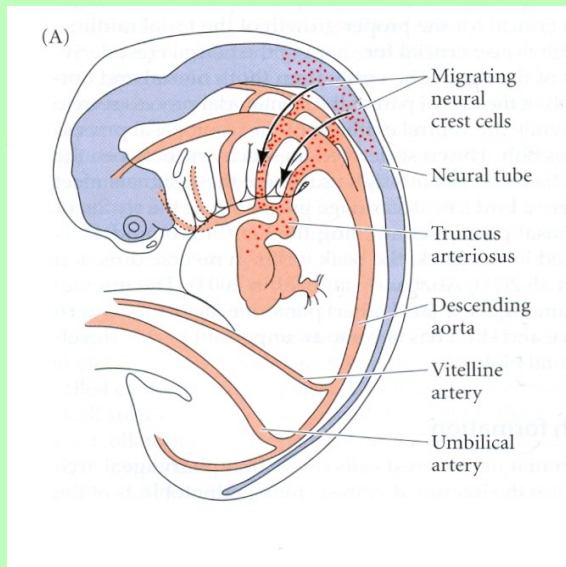
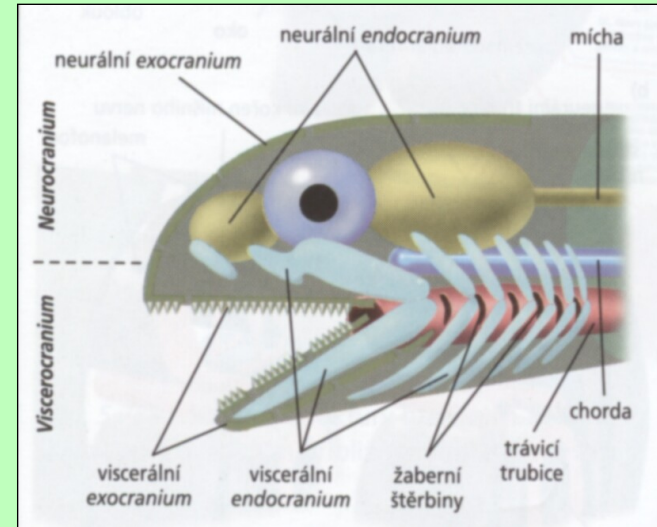
Neurální lišta oddělená od neurální trubice se posunuje ventrolaterálně → zářezy →
→ **spinální ganglia** – z každého svazek nervových vláken do nervové trubice (zadní kořen) a do periferie (Senzitivní vlákna spinálního nervu)

- **ganglia sympatiku a parasympatiku**
- **ganglia hlavových nervů**
- mozkové a míšní pleny
- neuroglie, Schwannovy b.



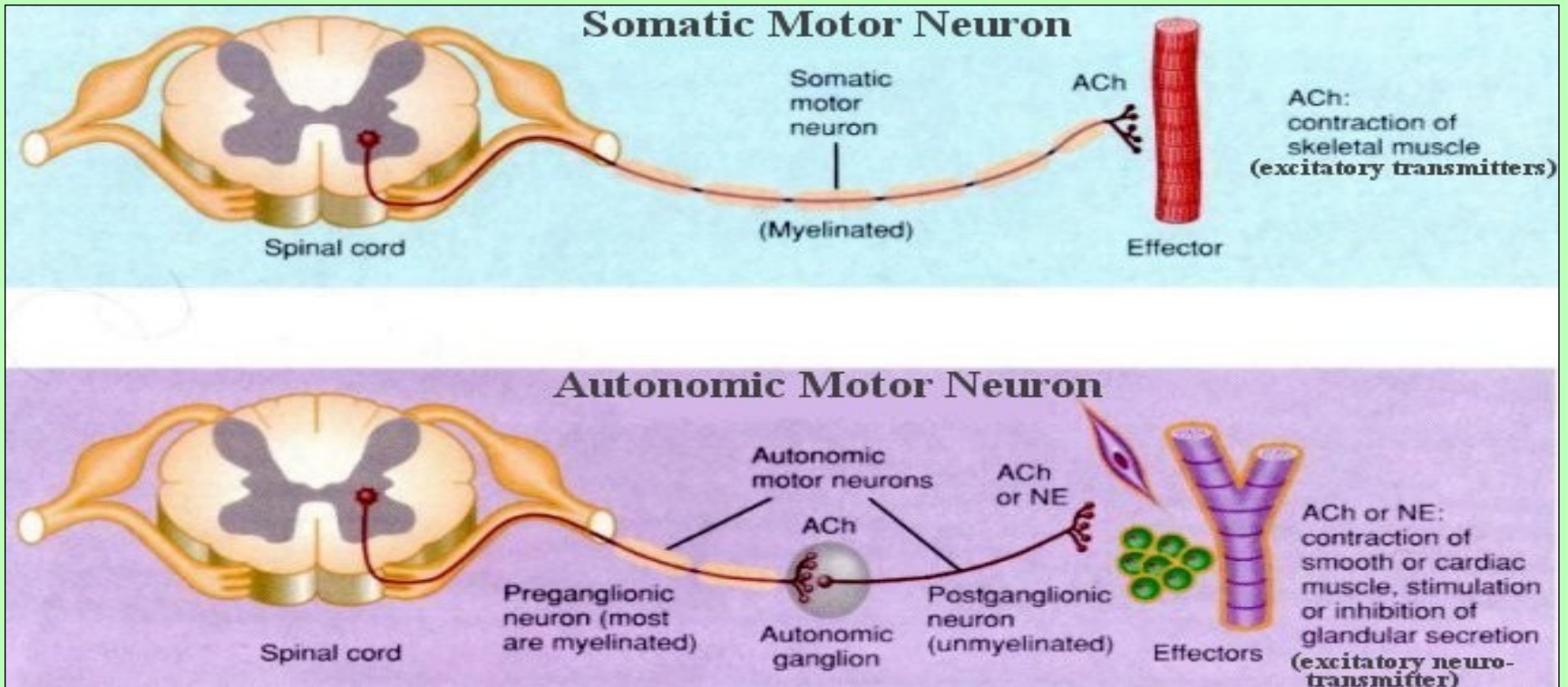
Vzniká také:

- **hlavový mezenchym** (kosti a vazivo obličeje, zubní dřeň) – viscerální endokranium (žaberní oblouky)
- b. dřeně nadledvin produkující epinefrin
- C b. štítné žlázy
- b. střevní trubice
- **melanocyty**
- svaly stěn aortálních oblouků, výstelka tělních dutin a pokryv některých orgánů



Periferní nervstvo

- 1) Míšní nervy
- 2) Hlavové nervy
- 3) Vegetativní nervstvo



Míšní (spinální) nervy

= Myelinizované svazky dlouhých výběžků neuronů, obklopených podpůrnou vazivovou tkání, tělo neuronu je uloženo nejčastěji v míše, ganglionu

Hlavové nervy

- Tělo neuronu je uloženo ve specifických jádrech při mozkovém kmeni
- Vystupují z kmene (prodloužené míchy, Varolova mostu a středního mozku).
- U člověka existuje 12 párů hlavových nervů, které se označují římskými číslicemi

- I. nerv čichový (*nervus olfactorius*)
- II. nerv oční (*n. opticus*)
- III. nerv okohybný (*n. oculomotoricus*)
- IV. nerv kladkový (*n. trochlearis*)
- V. **nerv trojkланý** (*n. trigeminus*) - dělí se na *n. maxillaris*, *n. mandibularis* a *n. ophtalmicus*
- VI. odtahující nerv (*n. abducens*)
- VII. nerv lícní (*n. facialis*)
- VIII. nerv sluchově-rovnovážný (*n. vestibulocochlearis/statoacusticus*)
- IX. nerv jazykohltanový (*n. glosopharyngeus*)
- X. **nerv bloudivý** (*n. vagus*)
- XI. nerv přídatný (*n. accesorius*)
- XII. nerv podjazykový (*n. hypoglossus*)

Autonomní nervový systém

Autonomní (vegetativní) nervy

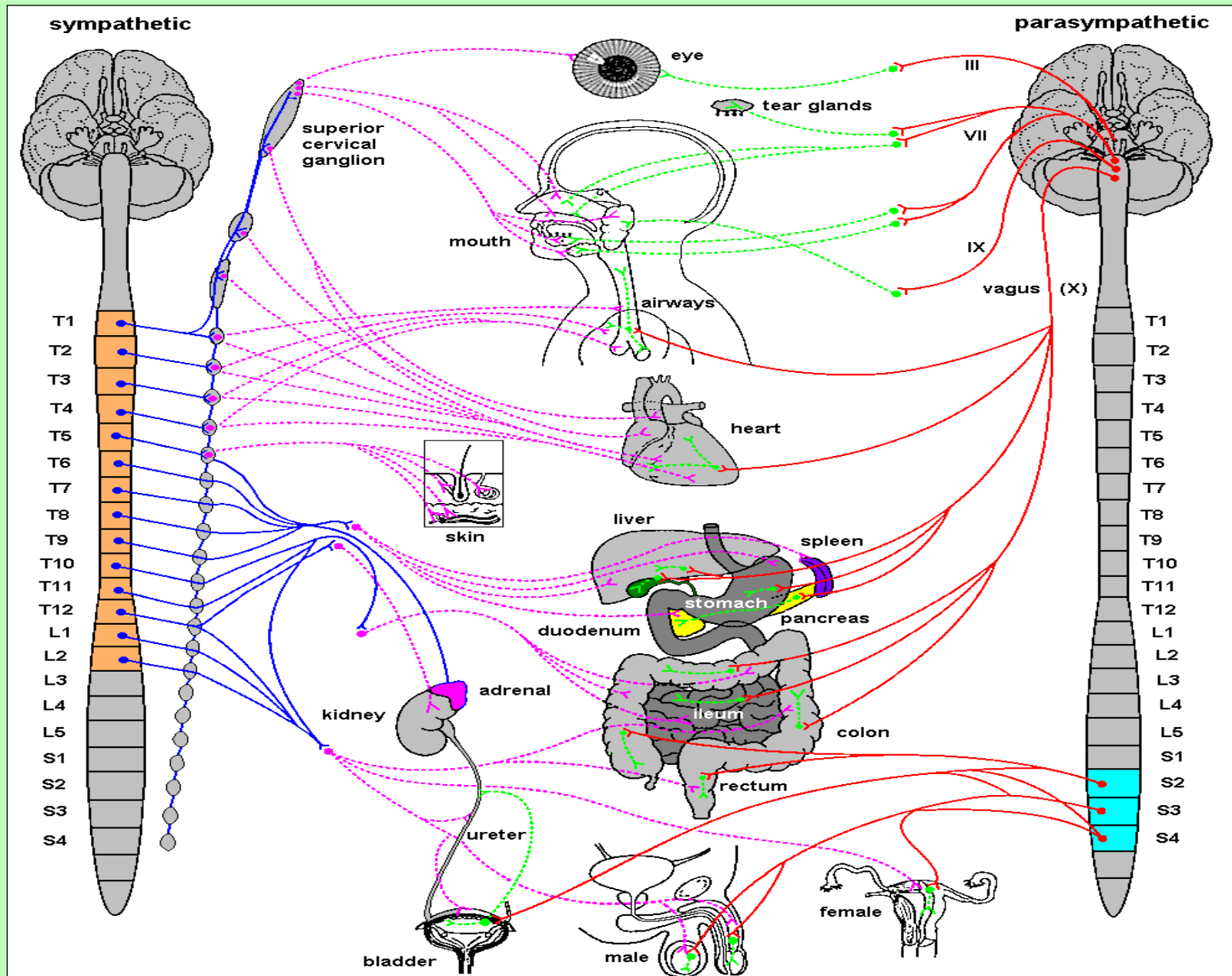
– nepodléhají vůli, průběh přerušují ganglia

Sympatické vegetativní nervy vystupují z **míchy** krční, hrudní a bederní. Ganglium je v blízkosti míchy.

Parasympatické vegetativní nervy vystupují z hlavy a křížové oblasti míchy. Ganglium je blízko inervovaného orgánu.

Postgangliová vlákna sympatiku i parasympatiku vytvářejí pleteně (plexy) → tím dochází k překrývání oblastí inervovaných z určitého segmentu

Autonomní nervový systém



Chronologie vývoje nervové soustavy

- 16. den (7,5) - vývoj nervové destičky
- 18. den (8) - zvedání valů
- 21. den (8,5) - začátek uzavírání nervové trubice
- 25. den (9) - uzavření anteriorního neuroporu
- 27. den (9,5) - uzavření posteriorního neuroporu
- 28. den (9,5) - odlišení oddílů mozku

Dále zvětšování a strukturalizace

- 8. týden - detekce prvních mozkových vln
- 10. týden - první reflexy
- 12. týden - myelinizace
- 22. týden - rozeznávání zvuků

Zdroje:

- Towards a Cellular and Molecular Understanding of Neurulation

JEAN-FRANCOIS COLAS AND GARY C. SCHOENWOLF, 2001

- Human embryology

WILLIAM J. LARSEN, 2001

- Developmental biology

SCOTT F. GILBERT, 2006

- Embryologie

ZDENĚK VACEK, 2006

- The human nervous system

Noback Ch. R., Strominger N.L., Demarest R.J., Ruggiero D.A. 2005

Videa - odkazy:

http://www.youtube.com/watch?v=x-p_ZkhqZ0M&feature=related →

<http://www.youtube.com/watch?v=ZRF-gKZHINk&feature=related> →

<http://www.youtube.com/watch?v=4TwluFDtvvY&NR=1> →

<http://www.youtube.com/watch?v=HVgOwb9IkMg&feature=related> →