

MORFOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL LA DIFERITE VÂRSTE EMBRIONARE

DAN BOITOR-BORZA, FRANCISC GRIGORESCU-SIDO

Catedra de Anatomie și Embriologie Umană, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Ontogeneza este perioada vieții cel mai dificil de studiat la om. În ultimele decenii asistăm însă la dezvoltarea medicinei prenatale, care vizează direct fătul ca pacient și are ca obiective prevenirea, depistarea și, în anumite cazuri, chiar tratarea anomaliilor de dezvoltare congenitale sau dobândite.

Studiul nostru are ca obiectiv descrierea aspectelor morfologice ale sistemului nervos central la diferite vârste embrionare. În cercetările noastre ne-am raportat la stadializarea Carnegie a embrionilor umani.

Materialul folosit în acest studiu este reprezentat de 3 embrioni umani aflați în colecția noastră, corespunzând stadiilor Carnegie 17, 19 și respectiv 20. Embrionii au fost studiați din punct de vedere morfologic, macroscopic și microscopic. Ei au fost fotografiați din diferite incidențe în lumină directă și prin transiluminare folosind aparatură digitală. Au fost realizate și secțiuni seriate care au fost fixate pe lamă pentru studiul microscopic.

Au fost detaliate structuri ale sistemului nervos central care pot fi evidențiate pentru prima dată în timpul dezvoltării embrionare.

Aspectele morfologice ale dezvoltării sistemului nervos central sunt cunoscute de mult timp și nu s-au schimbat fundamental de la primele descrieri. Ceea ce se schimbă însă de-a lungul timpului este modul în care noi înțelegem aceste transformări morfologice prin prisma implicării lor în apariția anomaliilor congenitale.

Cuvinte cheie: ontogeneza, embrion, encefal, măduva spinării

Morphology of the central nervous system at different embryonic ages

Abstract

Ontogenesis is that period of life which is the most difficult to study in humans. In the last few decades we assist at the development of the fetal medicine, which refers to the fetus as a patient. Its goals are the prevention, diagnosis and, in some cases, even the cure of the congenital anomalies.

Our paper describes the morphological aspects of the central nervous system at different embryonic ages. In our study we consider the Carnegie staging of the human embryos.

The study is carried out on three human embryos of our collection. They correspond of the Carnegie stages 17, 19 and 20 respectively. Their macroscopic and microscopic morphology is studied. Photos are taken in different incidences in natural light and by transillumination using digital techniques. Serial sections for histological study are made.

Details of the central nervous system that can be seen for the first time during the development are highlighted.

The morphological aspects of the development of the central nervous system are known from many years and didn't change fundamentally from the first descriptions. In fact, what is changing in time is our understanding of those morphological changes and their implication in the genesis of the congenital anomalies.

Keywords: embryos, ontogenesis, central nervous system

INTRODUCERE

Mult timp în obstetrică obiectul exclusiv al preocupărilor medicale a fost mama. În ultimele decenii asistăm însă la dezvoltarea medicinei prenatale, care vizează direct fătul și are ca obiective depistarea, prevenirea și, în anumite cazuri, chiar tratarea anomaliilor de dezvoltare congenitale sau dobândite.

Dezvoltarea sistemului nervos central în timpul vieții intra-uterine pare a fi privilegiată. Ea este progresivă și regulată atât din punct de vedere ponderal cât și structural.

Studiul nostru are ca obiectiv descrierea aspectelor morfologice ale sistemului nervos central la diferite vârste embrionare. Datorită dificultăților de stabilire exactă a vârstei gestaționale a embrionilor, în cercetările noastre ne-am raportat la stadializarea Carnegie a embrionilor umani. Această stadializare aparține Departamentului de Embriologie al Institutului Carnegie din Washington, care deține cea mai importantă colecție de embrioni umani. Rezultatul cercetărilor efectuate la acest institut este un standard internațional după care embrionii umani sunt descriși și clasificați : stadiile Carnegie. Perioada embrionară la om, respectiv primele 8 săptămâni de viață, a fost divizată în 23 stadii, din care primele 9 stadii se referă la primele 3 săptămâni ale dezvoltării.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul folosit în acest studiu este reprezentat de 3 embrioni umani aflați în colecția noastră. Acești embrioni sunt conservați în soluție de formaldehidă 9%. Ei au o calitate excelentă și morfologie normală.

Embrionii au fost studiați din punct de vedere morfologic (aspect macroscopic, lungime cranio-

caudală) pentru a putea fi încadrați într-un stadiu Carnegie. Lungimea cranio-caudală a embrionilor (LCC) și apartenența lor la stadiile Carnegie sunt redate în tabelul I

Embrionii au fost fotografiați din diferite incidente în lumină directă și prin transiluminare folosind aparatură digitală.

La acești embrioni au fost realizate și secțiuni seriate care au fost fixate pe lamă pentru studiul microscopic. Colorațiile folosite au fost hematoxilina-eozina și Gömöry. Pentru studiul lamelor s-a utilizat un microscop optic. După aceste preparate histologice au fost realizate fotografii.

VEZICULA PRIMARĂ	VEZICULA SECUNDARĂ	DERIVATE		LUMEN
		PLANȘEU	TAVAN	
proencefal	telencefal	nuclei striați	cortex	ventriculi laterali peretele anterior al ventriculului al 3-lea
	diencefal	epifiză retină neurohipofiză talamus hipotalamus metotalamus subtalamus	lamina terminalis	ventriculul al 3-lea (cu excepția peretelui anterior)
mezencefal	mezencefal	pedunculi cerebrali	tuberculi cvadrigemeni	apeductul cerebral
rombencefal	metencefal	punte	cerebel, punte	ventriculul al 4-lea
	mielencefal	bulb pedunculi cerebeloși	pânză coroidă	ventriculul al 4-lea

Tabel I. Veziculele cerebrale și derivatele lor (după Encha-Razavi și Escudier 1999, completat).

REZULTATE

1. Primul embrion studiat are codul B5, o lungime cranio-caudală de 13 mm și se află în stadiul Carnegie 17 (fig. 1).

La examenul morfologic macroscopic prin transiluminație se poate observa tubul neural și unele caracteristici ale lui:

- curburile mezencefalică, cervicală și pontină
- proencefalul cu veziculele telencefalice și diencefalul
- mezencefalul relativ voluminos
- istmul mezencefalic
- rombencefalul cu metencefal și mielencefal
- plăcile alare ale metencefalului cu buza rombică
- ventriculul al IV-lea voluminos
- măduva spinării ce se întinde pe toată lungimea corpului embrionului.

Sunt vizibile vezicula optică și pigmentul retinian, proeminența cardiacă și a ficatului, membrele în formare cu paleta mâinii și cea a piciorului.

La acest embrion au fost realizate și secțiuni histologice sagitale și parasagitale seriate (fig. 2, 3, 4). Pe o secțiune sagitală prin extremitatea cefalică a embrionului B 5 (fig. 2)

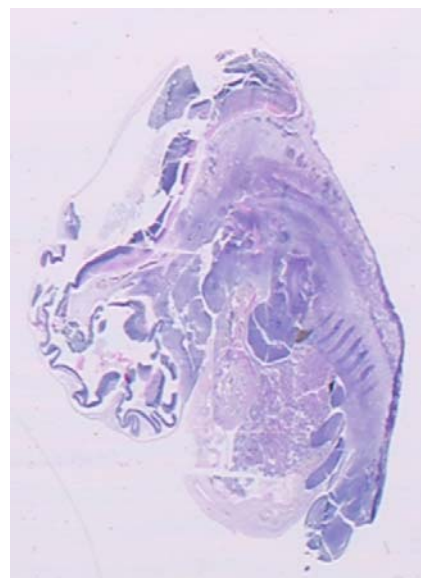


Fig.2. Secțiune parasagitală prin corpul embrionului B5 (col. HE, 4x).

se observă peretele veziculelor telencefalice, plexul coroid și ventriculul al IV-lea. Detalii ale acestor structuri pot fi observate pe secțiunile redată în figurile 2, 3 și 4.

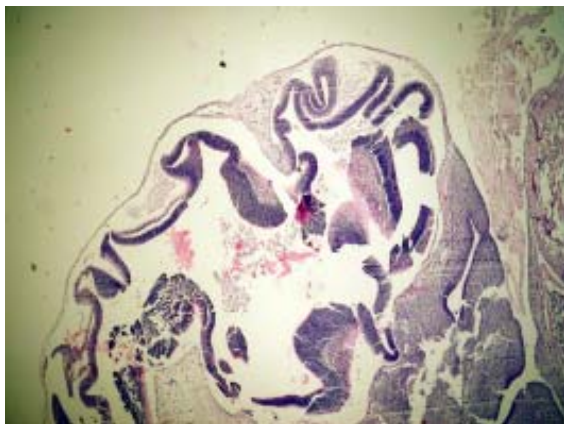


Fig.3. Secțiune sagitală prin prozencefalul embrionului B5 (col. HE, 6x).

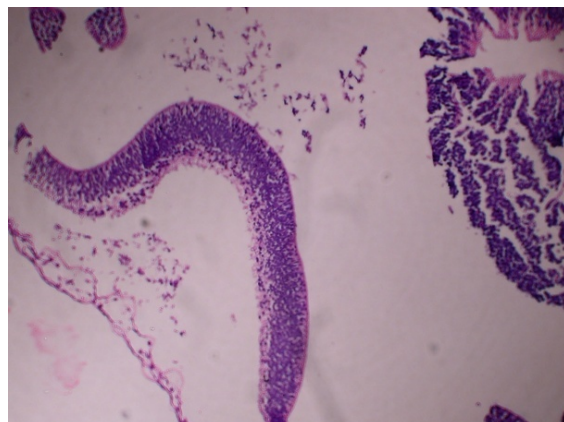


Fig.4. Peretele prozencefalului la embrionul B5 (col. HE, 10x).

2. Al doilea embrion studiat are codul B 14, o lungime cranio-caudală de 16 mm și se află în stadiul Carnegie 19 (fig.5).

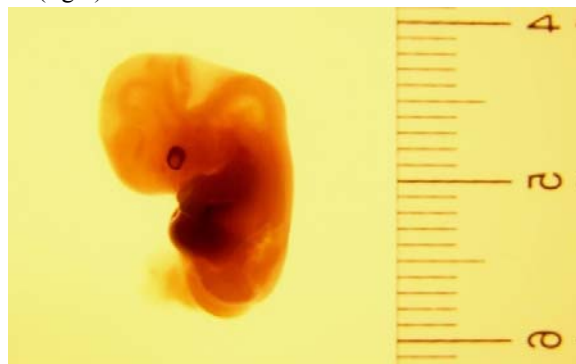


Fig.5. Embrionul B14 fotografiat din normă laterală stângă prin transiluminație

Examenul macroscopic prin transiluminație pune în evidență unele caracteristici ale axului cerebro-spinal:

- volumul encefalului este mai mare decât la embrionul anterior (B5, stadiul Carnegie 17)
- veziculele telencefalice acoperă parțial diencefalul
- mezencefalul este în continuare relativ voluminos
- curbura mezencefalică este accentuată
- buzele rombice sunt bine dezvoltate
- curbura pontină se adâncește
- ventriculul al IV-lea se reduce ca lungime
- curbura cervicală este evidentă

Sunt vizibile meatul acustic extern, ochii și pleoapele, proeminenta cardiacă, ficatul, placa piciorului cu razele digitale, articulațiile cotului și a mâinii, placa mâinii cu raze digitale care încep să se separe.

La acest embrion au fost realizate secțiuni histologice transversale seriate (fig. 6, 7, 8).

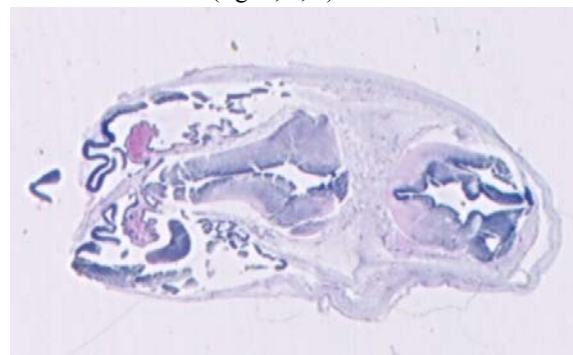


Fig.6. Secțiune transversală prin extremitatea cefică a embrionului B14 (col. HE, 4x)



Fig.7. Secțiune transversală prin maduva spinării la embrionul B14 (col. HE, 4x)

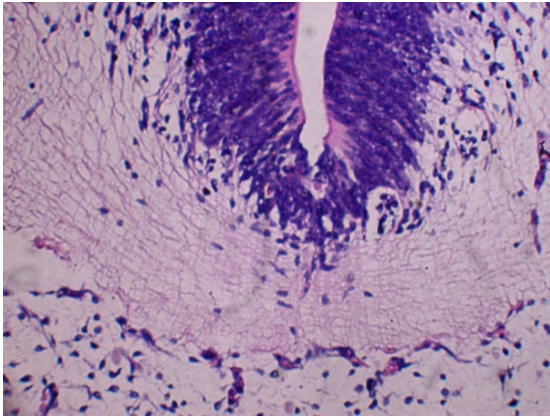


Fig.8. Detaliu al măduvei spinării la embrionul B14 (col. HE, 10x)

Pe o secțiune transversală prin extremitatea cefalică a embrionului B14 (fig.6) se disting emisferile cerebrale cu pereți subțiri, ventriculii laterali și plexurile lor coroide, ventriculul al III-lea cu pereți îngroșați și ventriculul al IV-lea cu buzele rombice în formare.

Pe o secțiune transversală prin măduva spinării la nivel lombar a embrionului B14 (fig.7), din care prezentăm un detaliu în figura 8, se observă că în acest stadiu peretele măduvei prezintă toate cele trei straturi: ependimar, manta și marginal. De asemenea, celulele din stratul ependimar au o formă alungită, ele fiind surprinse în timpul migrării lor spre manta.

3. Cel de-al treilea embrion studiat are codul B35, o lungime cranio-caudală de 21,5 mm și se afla în stadiul Carnegie 20 (fig. 9).



Fig.9. Embrionul B 35 fotografiat din norma laterala stanga prin transiluminatie si in lumina directa.

Capul embrionului începe să se redreseze. La nivelul sistemului nervos central sunt vizibile prin transiluminatie:

- emisferile cerebrale
- mezencefalul
- placa cerebeloasă
- curbura pontină accentuată
- curbura cervicală
- vase de sânge care irigă encefalul

Celelalte elemente ale nevraxului sunt dificil de observat prin examinarea externă a corpului embrionar.

Se pot observa plexul vascular al scalpului, meatul acustic extern, pavilionul urechii externe, pleoapele, ficatul, proeminenta cardiacă. Nările și vârful nasului sunt pe deplin formate. Plăcile mâinii și a piciorului au raze digitale care încep să se separe.

La acest embrion au fost realizate secțiuni histologice transversale seriate (figurile 10-14).

Pe o secțiune transversală prin extremitatea cefalică a embrionului B35 la nivel supraocular (fig.10) se pot observa veziculele telencefalice cu pereți subțiri și ventriculii laterali cu plexul coroid, ventriculul al III-lea cu pereți îngroșați, ventriculul al IV-lea și apeductul lui Sylvius. Peretele veziculelor telencefalice nu este încă alipit de cel al diencefalului, între ei interpunându-se o zona de mezenchim ce prezintă vase de sânge. Detalii ale acestei zone sunt prezentate în figura 15.

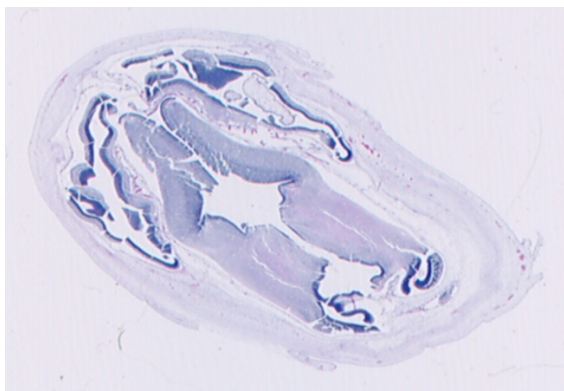


Fig.10. Section transversala prin capul embrionului B35 nivel ocular (col.HE, 4x).

Pe o secțiune transversală prin extremitatea cefalică a embrionului B35 la nivelul ochilor (fig.11) se poate observa tubul neural la nivelul porțiunii caudale a mielencefalului. Se observă că la nivelul mantalei, în placa alară apar condensări de celule care reprezintă viitorii nucleii gracilis și cuneatus.

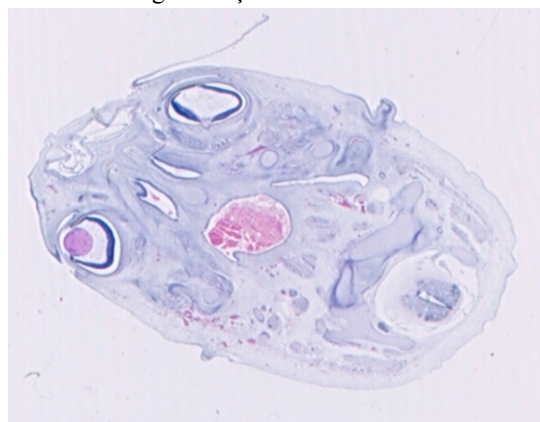


Fig.11. Section transversala prin capul embrionului B35 supraocular (col.HE, 4x).

Pe secțiuni seriate transversale prin torace (fig.12), la baza toracelui (fig.13) și prin pelvisul embrionului B35 (fig.14) se poate observa măduva spinării.



Fig.12. Section transversala prin toracele embrionului B35 (Col.E, 4x)

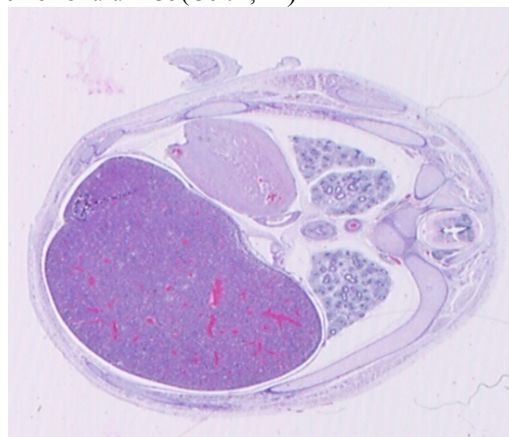


Fig.13. Section transversala la baza toracelui embrionului B35 (col. HE, 4x).

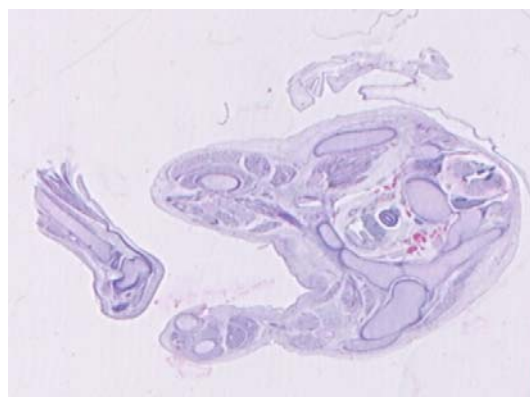


Fig.14. Section transversala prin pelvisul embrionului B35 (col. HE, 4x).

Detalii ale măduvei spinării din regiunea toracică pot fi observate în figurile 16 și 17. Sunt prezente toate cele trei straturi ale peretelui tubului neural : stratul ependimar, mantaua și stratul marginal.

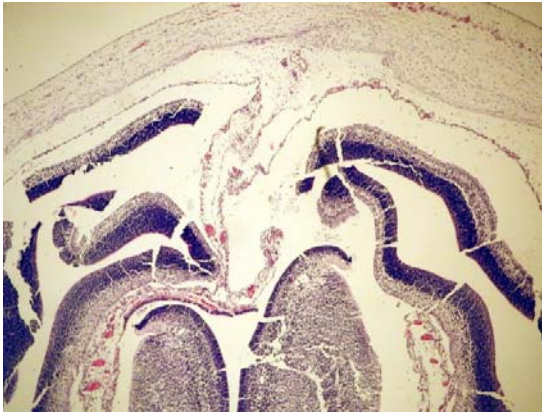


Fig.15. Detaliu al encefalului la embrionul B35 (col.HE, 10x).

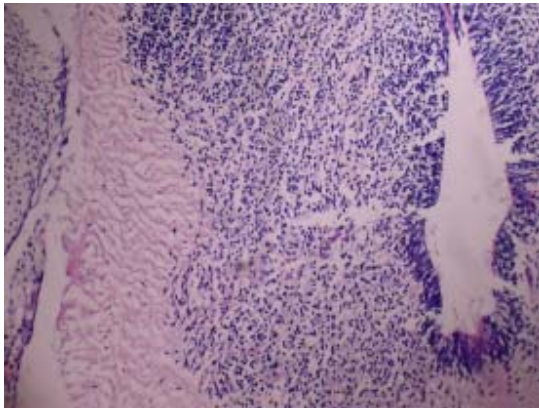


Fig.16. Detaliu al maduvei spinarii la embrionul B35 (col. HE, 10x).

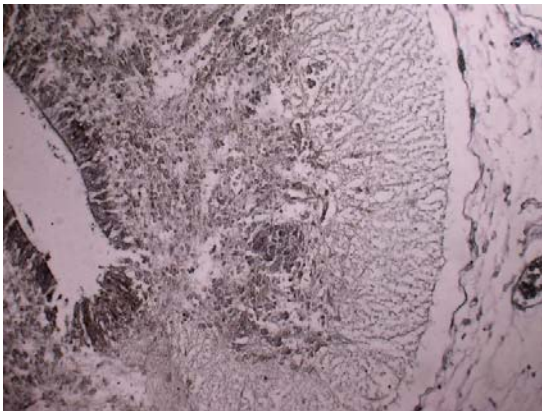


Fig.17. Detaliu al secțiunii din fig.13 (col. Gömöry, 10x).

DISCUȚII

Ne vom referi pe larg la aspectele morfologice macroscopice și microscopice în stadiile în care se găsesc și embrionii studiați de noi.

A. În stadiul 17 embrionul se găsește la sfârșitul săptămânii a 6-a a dezvoltării sale. El are între 40-42

zile și o lungime cranio-caudală de 11-14 mm. Se pot observa : veziculele optice, pigmentul retinian, meatul acustic extern, ventriculul al IV-lea, primele 3 arcuri faringiene, sinusul cervical, proeminența cardiacă, ficatul, creasta mezonefrică, placa mâinii cu raze digitale, placa piciorului. În acest stadiu inima are patru camere. La nivelul plămânilor apar segmentele bronho-pulmonare. Se dezvoltă mandibula și mușchii faciali. Șantul fronto-nazal devine distinct. Încep să se formeze și mugurii dentari [1]. Începe regresia cozii embrionului.

În timpul săptămânii a 5-a de dezvoltare apar veziculele cerebrale secundare. Proencefalul se subdivide în :

1. telencefal (creierul terminal), format dintr-o porțiune mediană și două evaginări laterale, emisferile cerebrale primitive ;
2. diencefal, caracterizat prin evaginarea veziculelor optice [2].

La nivelul telencefalului veziculele cerebrale se extind dorsal iar circumferința lor depășește anterior lama terminală.

În peretele emisferelor cerebrale sunt prezente toate cele trei straturi : endoderm, manta și stratul marginal, care vor da naștere viitorului cortex cerebral.

Îngustarea găurilor interventriculare corespunde unei adânciri a șanțului extern dorsal, care devine în acest stadiu fisura longitudinală superioară.

Fața medială a emisferelor este descrisă de Müller și O'Rahilly [3] ca viitorul arhi-cortex. Această arie conține viitorul hipocamp, area epithelialis și area dentata. Area dentata, o zonă situată între hipocamp și area epithelialis, prezintă numai stratul endoderm și va forma girusul dentat. Primordiul hipocampului și area dentata reprezintă indiciile apariției sistemului limbic.

Eminența ventriculară laterală va da naștere viitorului corpului striat.

Eminența ventriculară medială, denumită și creasta striată medială este prezentă parțial în diencefal dar se extinde și în telencefal. Ea este penetrată de vase de sânge și cuprinde o parte din limita ventrală a diencefalului.

După Müller și O'Rahilly [3] în acest stadiu încep să apară nucleii amigdalieni, care derivă din eminența ventriculară medială. Nucleul amigdaloid cortical este prezent la circa 60% dintre embrionii care se găsesc în acest stadiu.

În aria olfactivă se dezvoltă o mică proeminență, primordiul bulbului olfactiv, în care există câteva fibre nervoase. În tuberculul olfactiv pătrunde așa-numitul nervus terminalis. Müller și O'Rahilly [3] descriu două fascicule de fibre nervoase care părăsesc epiteliul nazal, unul lateral ce reprezintă nervii olfactivi și celălalt medial, reprezentând nervii terminal și vomero-nazal. Medio-caudal fața de tuberculul olfactiv se găsește o condensare de celule care este interpretată ca primul indiciu al nucleilor septali. Unele fibre părăsesc bulbul olfactiv formând fasciculul medial al encefalului ce trece prin nucleii amigdalieni. Telencephalon impar este reprezentat de placa comisurală, de lamina terminalis și de porțiunea telencefalică a ventriculului al III-lea.

Emisferele cerebrale prezintă ventriculii laterali voluminoși.

Porțiunea diencefalică a ventriculului al III-lea prezintă recesul infundibular și șanțurile ventriculare : sulcus dorsalis, care apare pentru prima dată în acest stadiu, sulcus medius și șanțul hipotalamic. Sulcus limitans nu se mai extinde la nivelul diencefalului [4]. În acest stadiu este vizibilă placa chiasmatică. Comunicările veziculelor optice cu diencefalul sunt acum reduse la mici orificii. La specimene mai avansate ale acestui stadiu pot fi detectate primele fibre retiniene [3]. Acestea se îndreaptă dinspre retina în dezvoltare spre diencefal și mai târziu vor transforma lumenul pediculului optic într-un cordon solid : nervul optic.

Epitalamusul este separat de talamusul dorsal de către sulcus dorsalis [5]. La nivelul epifizei nu este prezent stratul marginal.

Sulcus medius și zona interthalamica delimitează talamusul dorsal de cel ventral iar șanțul hipotalamic este mai adânc.

Subtalamusul este vizibil în acest stadiu și dă naștere fibrelor care vor forma comisura supra-mamilară în tegmentum-ul diencefalului [3]. Nucleul subtalamic este evident și este posibil ca el să fi apărut într-un stadiu mai precoce.

În viitoarea arie hipotalamică se dezvoltă două recesuri, unul supra-mamilar și celălalt infra-mamilar, demarcând aria mamilară [3]. Dupa Yokoh [6], în acest stadiu sunt prezente primordiile corpurilor mamilari.

La toți embrionii din acest stadiu neurohipofiza este vizibilă, ca și recesul infundibular al ventriculului al

III-lea. La embrionii avansați peretele caudal al neurohipofizei este pliat [3].

Peretele adenohipofizei situat cel mai aproape de ectodermul neural se îngroașă. El este turtit dorso-ventral dar se extinde lateral și înconjoară aria infundibulară formând viitoarea pars tuberalis [7]. Adenohipofiza este încă în comunicare cu cavitatea faringiană.

În tot peretele mezencefalului este prezentă mantaua, alături de straturile marginal și endimar.

La nivelul tectum-ului se evidențiază schița viitorilor coliculi cvadrigemeni.

La limita diencefalo-mezencefalică se găsește comisura posterioară care conține fibre ale fasciculului longitudinal medial. Ea se continuă caudal cu comisura coliculilor superiori, ale cărei fibre sunt localizate între stratul endimar și manta.

Pot fi observate primele indicii ale apariției nucleului rosu la nivelul tegmentum-ului, lateral de nucleul oculomotorului. Dupa Müller și O'Rahilly [3] celulele sunt dispuse ca și cum ar fi migrat din tectum, dar Cooper [8] și Morell [9] sugerează că ele apar în aria proliferativă medio-ventrală și în unghiul lateral al lamei bazale.

În tegmentum poate fi deosebit nucleul interpeduncular, iar fibrele tractului habenulo-interpeduncular ajung până în vecinătatea lui [10].

Comisura oculomotorului poate fi observată în stratul marginal al ariei proliferative medio-ventrale [3].

În acest stadiu se poate vorbi pentru prima dată de apeduct cerebral, acesta reprezentând lumenul tubului neural la nivelul mezencefalului.

Mici șanturi prezente pe suprafața ventriculară a rombencefalului indică amplasarea fostelor rombomere. Medial de fibrele tractului mezencefalic al nervului V, în regiunea bazală a segmentului istmic și în rombomerul I se găsesc celule alungite situate între manta și stratul endimar. Aceste celule constituie locus coeruleus. Dupa Yokoh [6] un fascicul nervos situat în partea ventro-medială a plăcii cerebeloase și care se extinde spre părțile laterală și dorsală a tractului spinal al nervului V reprezintă primordiul pedunculului cerebelos inferior.

În acest stadiu sunt deja formați nervii cranieni VI, XI (atât componenta spinală cât și cea craniană), VII (inclusiv chorda tympani și nervul pietros mare), IX (cu ramurile linguală, faringiană, timpanică și rădăcina motorie), XII, I, III, IV, V (cu cele trei diviziuni: oftalmică, maxilară și mandibulară), X (cu nervii

laringieni superior și inferior, ramurile pulmonare), VIII (cu componenta cohleară și vestibulară). În acest stadiu apar pentru prima dată ansa cervicală și nervul intermediar VIIbis.

Sunt identificabili ganglionii nervilor IX (ganglionii inferior și superior), V, X (ganglionii inferior și superior). În acest stadiu sunt identificabili pentru prima dată ganglionii nervilor VII (ganglionul geniculat) și VIII (porțiunea inferioară, viitorul ganglion spiral ca și porțiunea superioară, viitorul ganglion vestibular).

Nucleii nervilor cranieni. Nucleii vegetativi eferenți sunt vizibili [3].

Nucleii vegetativi eferenți generali (nucleii salivatori inferior și superior, nucleul dorsal al vagului) sunt dispuși într-o poziție dorso-laterală la toți embrionii. Nucleii vegetativi eferenți speciali se formează de asemenea într-o poziție mai ventro-laterală. Nucleul trigeminal definitiv este prezent la aproximativ jumătate din embrionii studiați de Müller și O'Rahilly [3] dar nucleul ambiguu este încă dificil de observat.

Tractul aferent comun ajunge rostral până la cerebel. El conține în principal fibre trigemino-spinale, fibrele gustative începând să se desprindă și să formeze tractul solitar [3].

Apar și primele indicii ale nucleilor senzoriali în aria vestibulară.

Cerebelul este detectabil la nivelul plăcii alare a metencefalului și a segmentului istmic. În acest stadiu placa cerebeloasă este mai largă decât emisferele cerebrale. Cerebelul prezintă un strat endimar, o manta și un strat marginal. O pătură subțire de fibre nervoase desparte mantaua de stratul endimar. În acest stadiu buzele rombice sunt caracterizate de abundența mitozelor și de absența mantalei și a stratului marginal. Această arie a plăcii alare produce celule migratorii care vor forma stratul germinal extern al cerebelului. Buzele rombice vor forma viitorul flocculus. Între sulcus limitans și buza rombică se dezvoltă o proeminență internă care este primordiul lui corpus cerebelli. Mai târziu în acest stadiu, o proeminență externă devine vizibilă lateral de fisura postero-laterală în dezvoltare [3].

Tracturile vestibulo-, trigemino și spino-cerebeloase au ajuns la nivelul cerebelului în dezvoltare și pot fi regăsite între manta și stratul marginal.

Placa bazală a metencefalului va da naștere într-un stadiu ulterior punții.

La nivelul măduvei spinării sunt vizibile conul medular și filum terminale. Peretele tubului neural prezintă toate cele trei straturi, iar la nivelul mantalei pot fi identificate coloanele alară și bazală.

După O'Rahilly și Müller [4], procesul neurulației secundare a făcut ca măduva spină să se extindă până la extremitatea caudală a corpului embrionului. În acest stadiu începe fenomenul de regresie caudală.

Creasta neurală terminală vomero-nazală s-a condensat și va forma ganglionii terminal și vomero-nazal [10].

După Yokoh [6] plexul coroid al ventriculilor laterali este vizibil la un embrion de 12,6 mm din acest stadiu. Area epithelialis, cuprinsă între area dentata și lamina terminalis, va fi implicată mai târziu în formarea plexului coroid. Ea este deja adiacentă unui mezenchim bogat vascularizat și în apropierea vâului transvers pot fi observate ușoare pliuri ale epiteliului [3].

Învelisurile nevraxului sunt reprezentate în acest stadiu de pia mater și de meningele primar. Pia mater este formată, un strat celular separând vasele de sânge de peretele neural. La nivelul fisurii interemisferice poate fi regăsit un mezenchim, indiciu al viitoarei coase a creierului. După O'Rahilly și Müller [10] un strat dural limitant începe să se formeze la baza encefalului. Nervii cranieni III, IV, V și XII trec prin așa-numiții pori durali. Stratul dural limitant, situat lateral de diencefal, va forma partea rostro-laterală a cortului cerebelului. Meningele primar situat medial față de stratul dural limitant este precursorul arahnoidiei și al spațiului subarahnoidian (leptomeninge), în timp ce meningele primar situat lateral de stratul dural limitant va forma cea mai mare parte a durei mater și este denumit pahimeninge. Se dezvoltă și condensările mezenchimale ale craniului.

B. În stadiul 19 embrionul se găsește la începutul săptămânii a 7-a. El are 45-47 zile și măsoară 16-18 mm. Se pot observa : ventriculul al IV-lea, meatusul acustic extern și pavilionul urechii externe, ochii cu pleoape, ficatul, proeminența cardiacă, placa piciorului cu razele digitale, articulațiile cotului și a mâinii, placa mâinii cu raze digitale care încep să se separe. Corpul embrionului se alungește și capul se redresează. În urechea internă încep să se formeze canalele semicirculare. Începe procesul de osificare a scheletului.

La 13 din 23 de embrioni studiați de O'Rahilly et al [11], capsula internă este evidențiată prin fibrele care călătoresc de la ganglionii bazali spre diencefal. Cel

mai cuprinzător studiu asupra dezvoltării capsulei interne a fost realizat de Hewitt [12].

La nivelul subthalmusului se poate observa viitorul glob palid extern, ventral de fasciculul lateral al prozencefalului. Globul palid intern se va dezvolta mai târziu din nucleul entopeduncular [11].

La nivelul diencefalului apar pentru prima dată nucleii amigdalieni.

În acest stadiu se poate vorbi pentru prima dată de un talamus ventral și de unul dorsal.

După O'Rahilly și Müller [10], primele fibre optice au ajuns în placa chiasmatică până în acest stadiu, dar nu se încrucișează încă. Totuș, comisura supraoptică a fost descrisă la 22 din 23 de embrioni studiați de O'Rahilly et al [11].

În ventriculul al III-lea apare pentru prima dată recesul optic.

La nivelul adenohipofizei apar pars intermedia și pars tuberalis, care se alătură lui pars anterior și resturilor punții lui Ratke.

În regiunea istmică s-a format un șanț între cerebel și mezencefal, iar planșeul rombencefalului devine mai îngroșat datorită fibrelor care trec prin el. Decusația lemniscală este vizibilă imediat caudal de joncțiunea bulbului cu măduva. Fibrele care trec de la nucleul dințat la nucleul roșu (tractul dento-rubral) reprezintă primele indicii ale pedunculului cerebelos superior [10].

După O'Rahilly et al [11], nucleul olivar accesoriu medial apare ca o condensare de celule nediferențiate situată medial de fibrele intramurale ale rădăcinilor nervului hipoglos.

În acest stadiu se poate vorbi pentru prima dată de un plex coroid și de o lamă epitelială.

Nucleii nervilor cranieni. Nucleul cohlear ventral este descris de către O'Rahilly și Müller [10] ca o masă densă de celule situată lateral de pedunculul cerebelos primitiv.

Apar ramuri ale componentei ventriculare a nervului VIII destinate utriculei și saculei.

Conexiunile cerebelului se multiplică.

Plexul coroid al ventriculului al IV-lea prezintă vilozități cu celule cilindrice ce protruzează în cavitatea ventriculară.

Leptomeningele este mai lax în comparație cu pahimeningele, care prezintă vene ce pot fi interpretate ca viitoarele sinusuri durale. Mezenchimul adiacent lui area membranaceă superior în tavanul rombencefalului

a devenit de asemenea lax, deși nici un strat dural limitant nu este prezent în această zonă.

După O'Rahilly și Müller [13], la nivelul hipofizei încep să se formeze pars intermedia și pars tuberalis.

Pot fi observate fibre ale nervilor olfactivi ce pătrund în bulbul olfactiv [14]. Bulbul olfactiv prezintă acum o manta și este separat de tuberculul olfactiv prin sulcus circularis. După Lemire [5] bulbul olfactiv nu este vizibil până în acest stadiu.

Nervus terminalis intră în tuberculul olfactiv care și el prezintă o manta. Ganglionul nervului terminal este prezent [10].

Viitorul nucleu accumbens apare ca o proeminență în cavitatea ventriculară [11]. El este de asemenea cunoscut ca și 'corp paraterminal' și este interpretat ca o extensie a complexului caudat-putamen.

C. În stadiul 20 embrionul se află la începutul săptămânii a 8-a a dezvoltării sale. El are 48-50 zile și o lungime cranio-caudală de 18-22 mm. Corpul embrionului începe să se îndrepte. Se pot observa : plexul vascular al scalpului, ochii cu pleoape, ventriculul al IV-lea, meatul acustic extern, pavilionul urechii externe, ficatul, proeminența cardiacă. Nările și vârful nasului sunt pe deplin formate. Sunt vizibile articulațiile cotului și a mâinii. Degetele sunt separate și sexul gonadic feminin este detectabil. Embrionul poate avea mișcări spontane.

La nivelul emisferelor cerebrale pot fi identificați viitorii poli frontal, occipital și temporal [14]. Emisferele acoperă acum două treimi din diencefal [1].

Nucleii septali sunt descriși de O'Rahilly și Müller [14]. Nucleul septal medial și nucleul benzii mediale sunt bine dezvoltate. Primul este situat în vecinătatea hipocampului și la unii embrioni constă din două părți distincte. Pot fi observate fibre care trec de la acest nucleu la bulbul olfactiv. Nucleul benzii diagonale este localizat în treimea medie a septului și trimite fibre spre hipocamp.

Conexiunea principală între telencefal (în principal nucleii amigdalieni) și diencefal și celelalte părți ale encefalului este reprezentată de fasciculul lateral al prozencefalului.

De asemenea, stria medullaris thalami conectează aria olfactivă la nucleii habenulari via aria amigdaloidă.

Viitorul corp striat este reprezentat de eminența ventriculară medială și de primordiul nucleului accumbens.

Plexul coroid al ventriculilor laterali este dezvoltat [10].

În tavanul diencefalului a apărut comisura habenulară. Structurile identificabile la nivelul subthalmusului sunt: globul palid extern, nucleul entopeduncular și nucleul subthalmic [3]. Globul palid extern apare pentru prima dată în acest stadiu [10].

Fibrele tractului optic se încrucișează în placa chiasmatică formând chiasma optică. Caudal și dorsal, fibrele tractului preoptico-hipotalamo-tegmental se încrucișează formând comisura supra-optică, prezentă încă din stadiul 17 [10].

În acest stadiu se descrie și capsula internă primitivă. Primordiul adenohipofizei prezintă pars anterior, pars intermedia, pars tuberalis și resturi ale pungii lui Rathke. După O'Rahilly și Müller [13], în acest stadiu în mezodermul suprafeței rostrale a adenohipofizei apar capilare.

Neurohipofiza prezintă infundibulum, eminența mediană și pars nervosa.

Ventriculul al III-lea prezintă recesurile infundibular și optic, precum și șanțurile dorsal și hipotalamic.

Înmulțirea fibrelor care trec prin tegmentum-ul mezencefalic au produs proeminențe bilaterale ce sunt vizibile pentru prima dată în acest stadiu și care reprezintă viitorii pedunculi cerebrali, separați de un șanț interpeduncular.

Nucleul interpeduncular este descris de O'Rahilly și Müller [14]. Ei descriu de asemenea 'nucleus niger' lateral de nucleul interpeduncular și sugerează că neuronii substanței negre apar în regiunea istmică.

După O'Rahilly și Müller [14] fibrele încrucișate ale fasciculelor cuneatus și gracilis pot fi observate în aria de tranziție dintre rombencefal și măduva spină. Decusația este cunoscută ca decusația lemniscului medial iar fibrele se îndreaptă spre talamusul ventral posterior.

La nivelul metencefalului cerebelul și puntea sunt deja formate. Cerebelul prezintă nucleul dințat. Viitoarea decusație a pedunculilor cerebeloși superiori este indicată de fibrele încrucișate ale tractului dento-rubral ce se alătură comisurii oculomotorii [10].

Bulbul rahidian prezintă primordiul pedunculilor cerebeloși inferiori.

Nucleii nervilor cranieni. Un nucleu abducens accesoriu și un nucleu hipoglos accesoriu au fost descriși la embrionii acestui stadiu de către Müller și O'Rahilly [3]. Nucleul principal conține celule mai mari decât nucleul secundar care este situat mai ventral.

CONCLUZII

1. Embriologia este un subiect de actualitate în epoca descifrării genomului uman, a clonării, a tehnicilor de fertilizare in vitro și a altor subiecte legate de anomaliiile de dezvoltare, contracepție și de etică față de copilul nenăscut.

2. Dezvoltarea prenatală este un proces extrem de complicat în care intervin genetica, biochimia, anatomia și fiziologia. Nu există modificări ontogenetice, chimice sau morfologice fără repercusiuni ulterioare în organizarea moleculară.

3. Dezvoltarea sistemului nervos este unul dintre primele fenomene ale ontogenezei și ultimul care se desăvârșește, dând naștere celei mai complexe structuri din corpul uman. Perioada lungă de timp necesară acestei dezvoltări explică faptul că orice agresiune in utero poate avea consecințe asupra morfologiei și fiziologiei sistemului nervos.

4. Structuri ale sistemului nervos central care pot fi evidențiate pentru prima dată în timpul dezvoltării :

- în stadiul 17: nucleii amigdalieni, fisura longitudinală superioară, epitalamus, talamus ventral și dorsal, apeductul cerebral, nucleul roșu, primordiile pedunculilor cerebeloși inferiori, conul medular, filum terminale ;

- în stadiul 19: plexul coroid, nucleus accumbens, recesul optic al ventriculului al III-lea, primordiile pedunculilor cerebeloși superiori ;

- în stadiul 20: polii frontal, occipital și temporal, bulbul olfactiv, tuberculul olfactiv, chiasma optică, palidul lateral, pedunculii cerebrali.

5. Aspectele morfologice ale dezvoltării sistemului nervos central sunt cunoscute de mult timp și nu s-au schimbat fundamental de la primele descrieri. Ceea ce se schimbă însă de-a lungul timpului este modul în care noi înțelegem aceste transformări morfologice prin prisma implicării lor în apariția anomaliilor congenitale. De asemenea, cunoașterea mecanismelor genetice și moleculare care guvernează ontogeneza sistemului nervos central deschide noi posibilități de explorare și remediere a acestor anomalii.

Bibliografie

1. England MA. Life before birth. 2nd Edition, Mosby-Wolfe, 1996, 51-66

2. Grigorescu-Sido F. Tratat de neuroanatomie functionala. Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2004, 25-26
3. Müller F, O'Rahilly R. The human brain at stage 17, including the appearance of the future olfactory bulb and the first amygdaloid nuclei. *Anatomy and Embryology* 1989;180,353-369
4. O'Rahilly R, Müller F. The early development of the hypoglossal nerve and occipital somites in staged human embryos. *American Journal of Anatomy* 1984;169,118,120,237-257
5. Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC. Normal and abnormal development of the human nervous system. Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1971, 171
6. Yokoh Y. The early development of the nervous system in man. *Acta Anat*, 1968, 71:492-518
7. O'Rahilly R. The early development of the hypophysis cerebri in staged human embryos. *Anatomical Record*, 1973, 175,511
8. Cooper ERA. The development of the human red nucleus and corpus striatum. *Brain*, 1946, 69,34-44
9. Morell NW. The development of the human midbrain tegmentum with particular reference to the red nucleus. *Journal of Anatomy*, 1985, 140,544
10. O'Rahilly R, Müller F. The embryonic human brain. Wiley-Liss New York, 1994, 123,148, 156-158,168
11. O'Rahilly R, Müller F, Hutchins GM, Moore GW. Computer ranking of the sequence of appearance of 40 features of the brain and related structures in staged human embryos during the seventh week of development. *American Journal of Anatomy*, 1988, 182, 295-317
12. Hewitt W. The development of the human internal capsule and lentiform nucleus. *Journal of Anatomy*, 1961, 95,191-199
13. O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos. Carnegie Institution of Washington Publication, 1987, 637:239
14. O'Rahilly R, Muller F. Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp*, 1994, 181:70-82