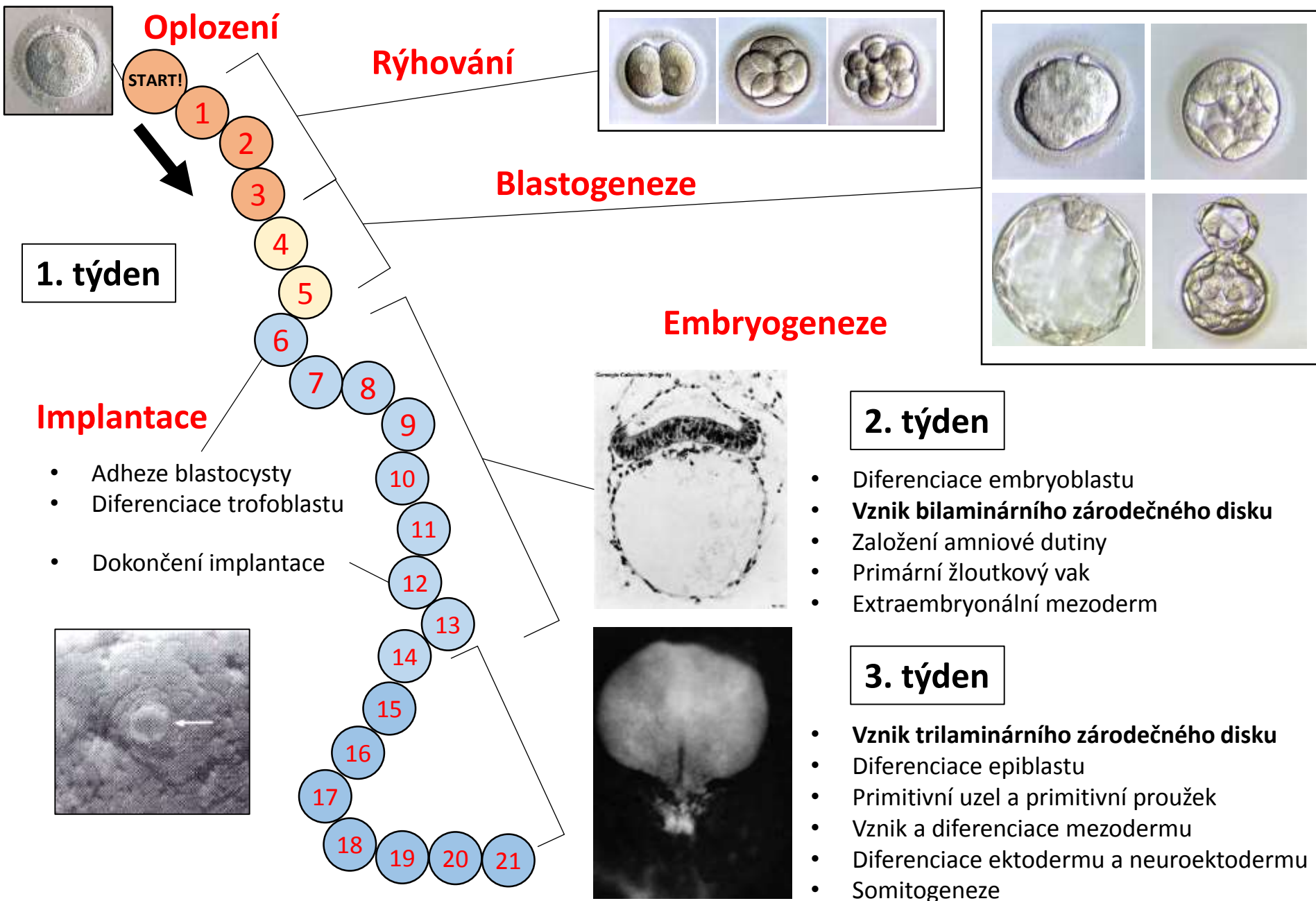


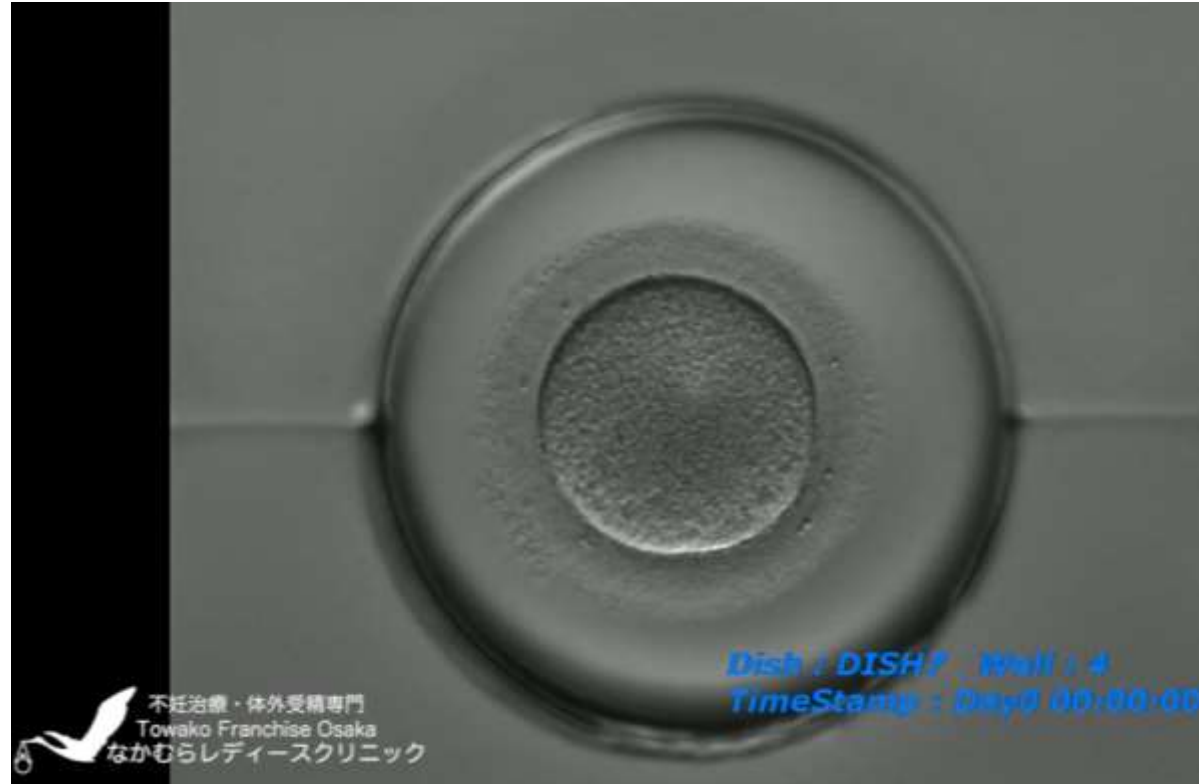
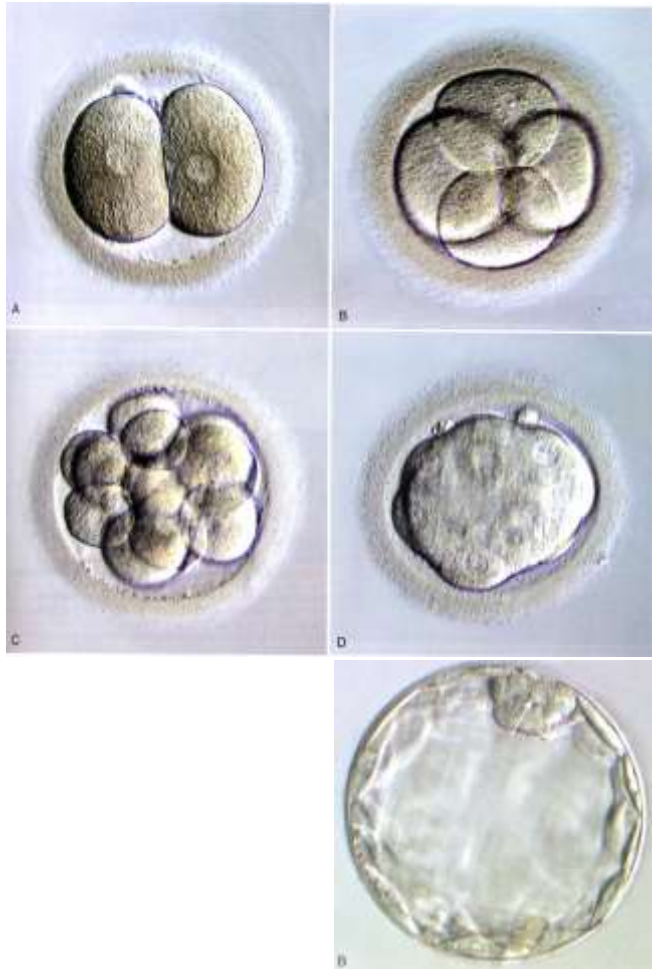
Úvod do embryologie III

PRVNÍ UDÁLOSTI V LIDSKÉM ŽIVOTĚ



1. týden

JAKÝ JE VÝVOJOVÝ POTENCIÁL BLASTOMER?



OPRAVDU?

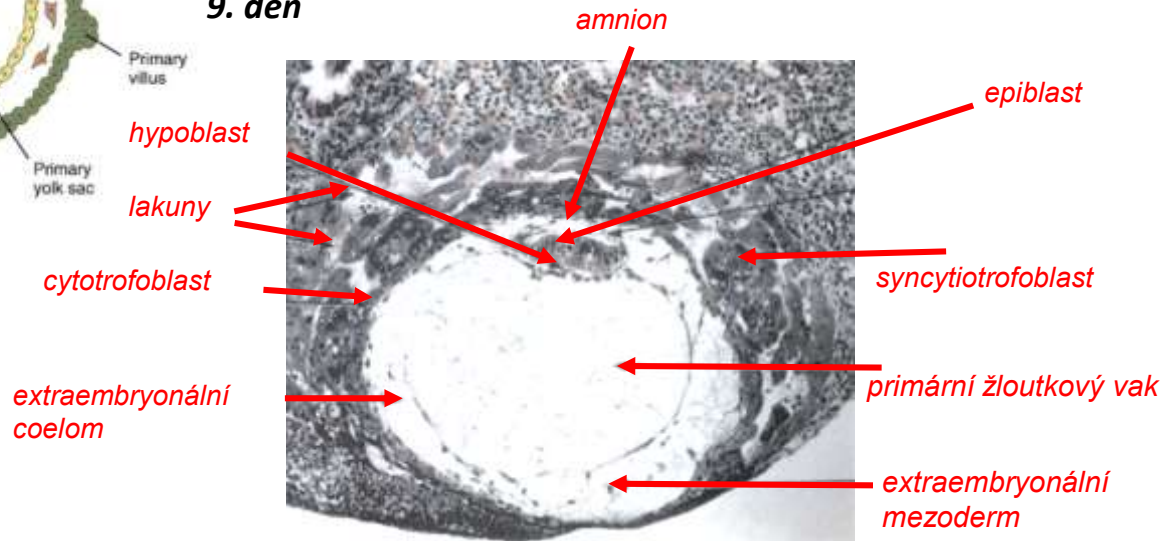
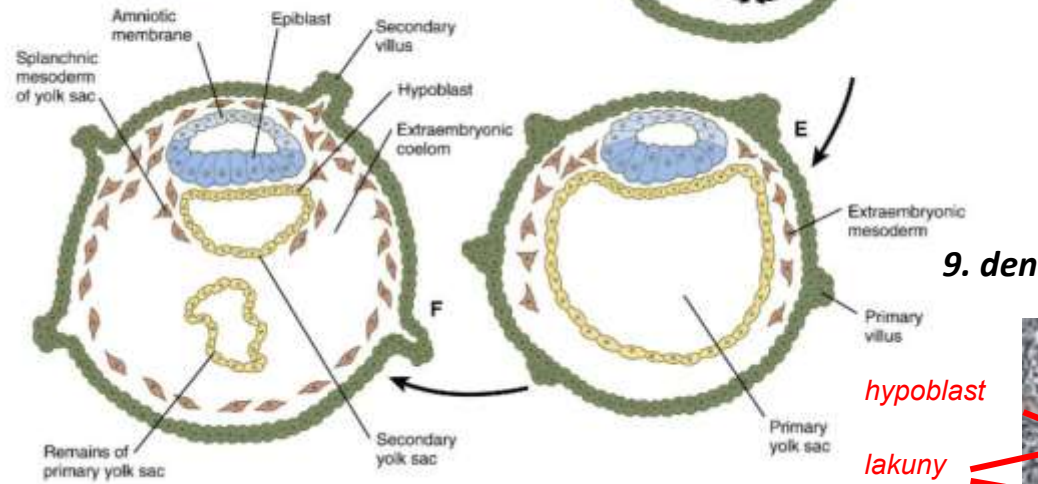
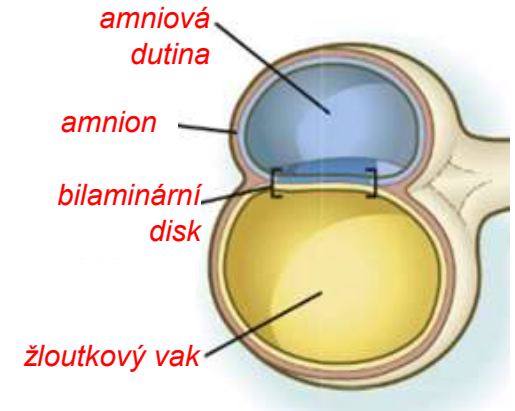
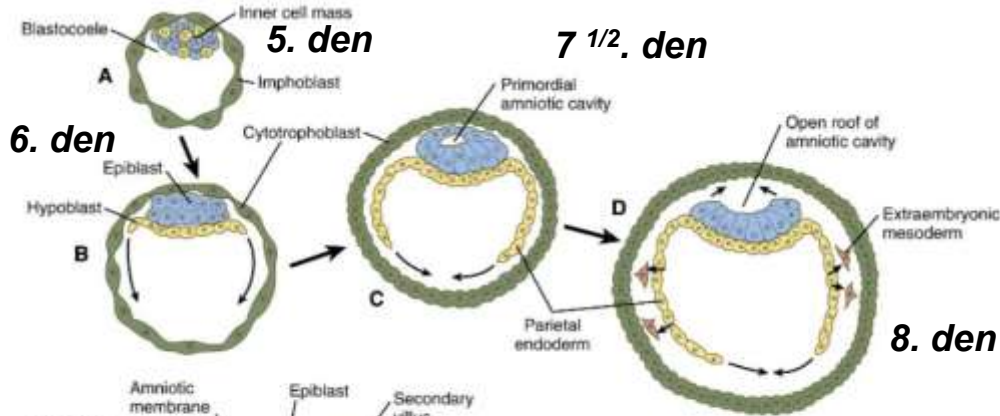
Závěr experimentu: všechny blastomery jsou stejné.



- Embryo s 16 buňkami je stále totipotentní – později (32), ale ztrácí plný vývojový potenciál → buňky jsou již **determinované**.

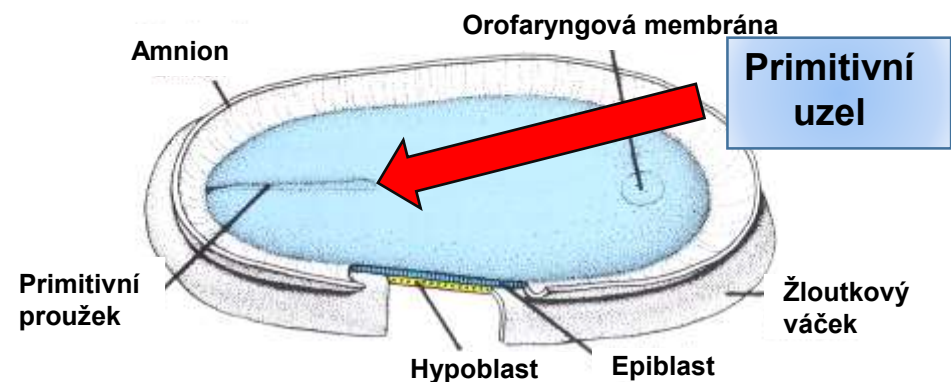
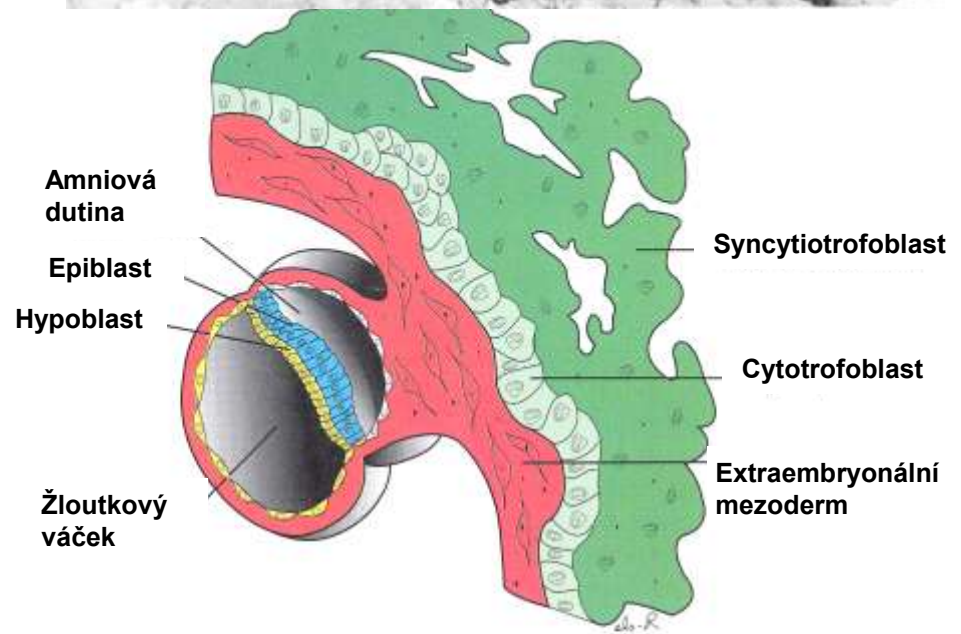
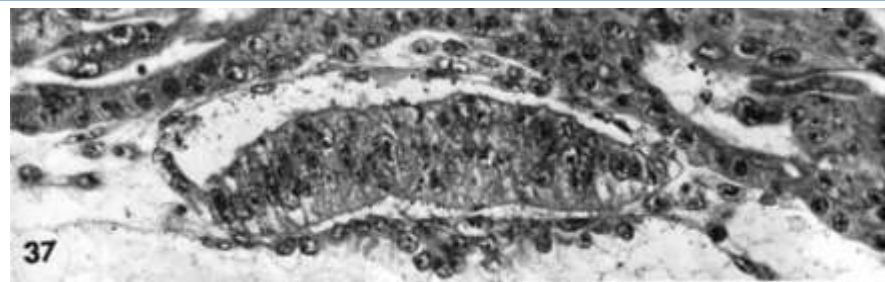
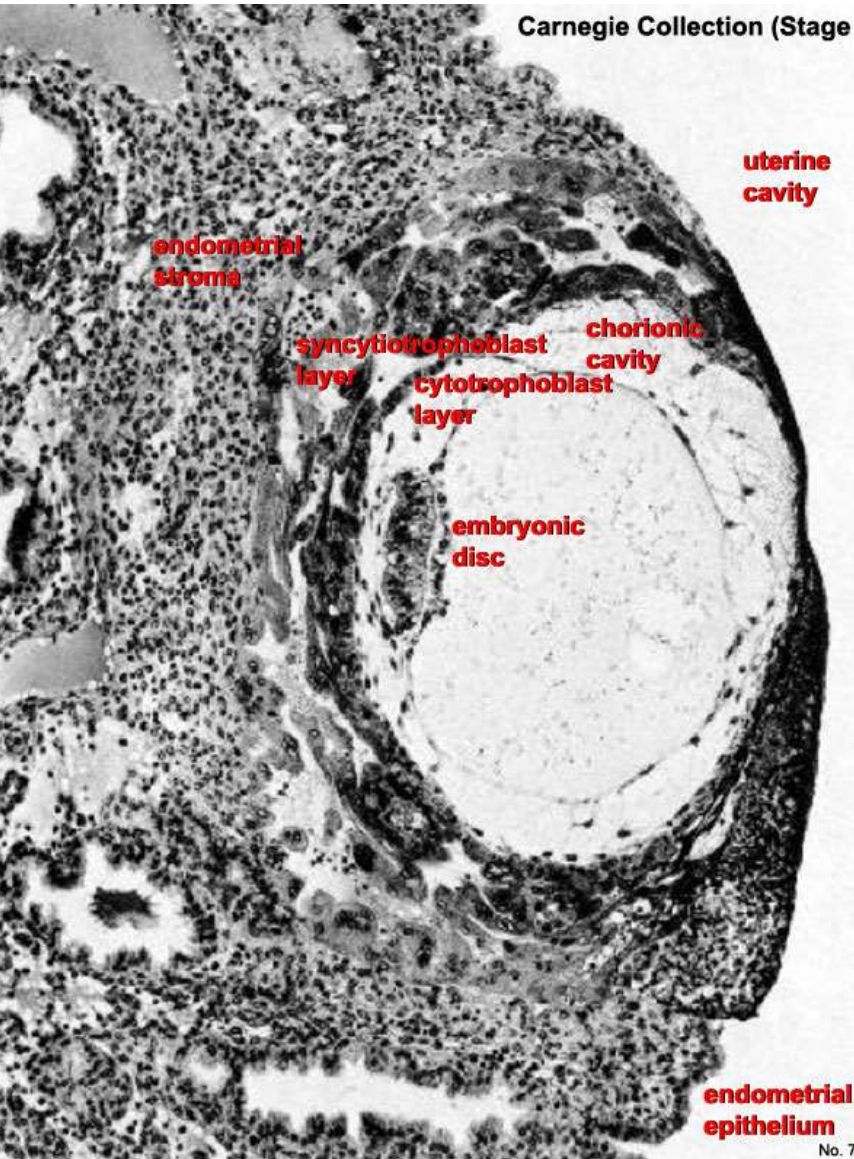
1-2. týden

BILAMINÁRNÍ ZÁRODEČNÝ DISK

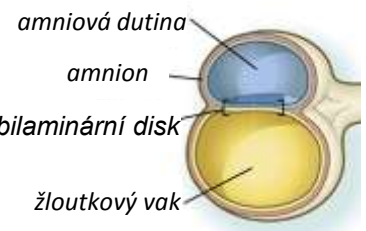


BILAMINÁRNÍ ZÁRODEČNÝ DISK

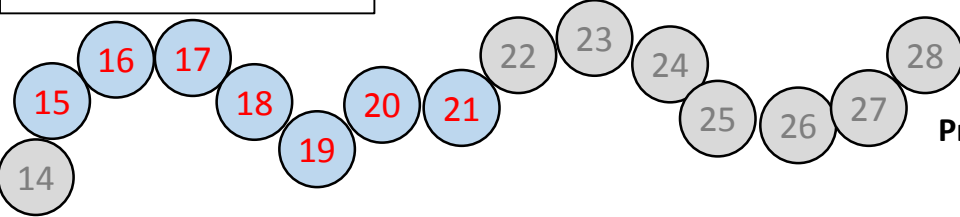
2. týden



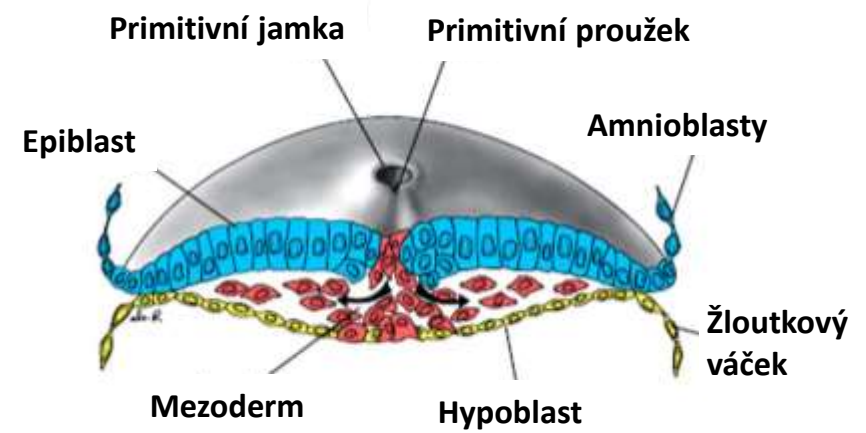
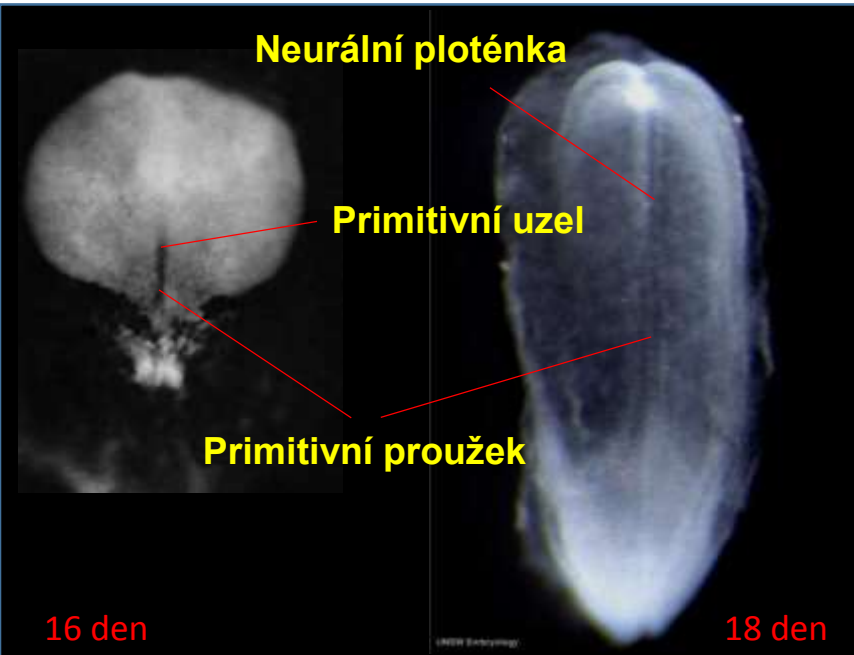
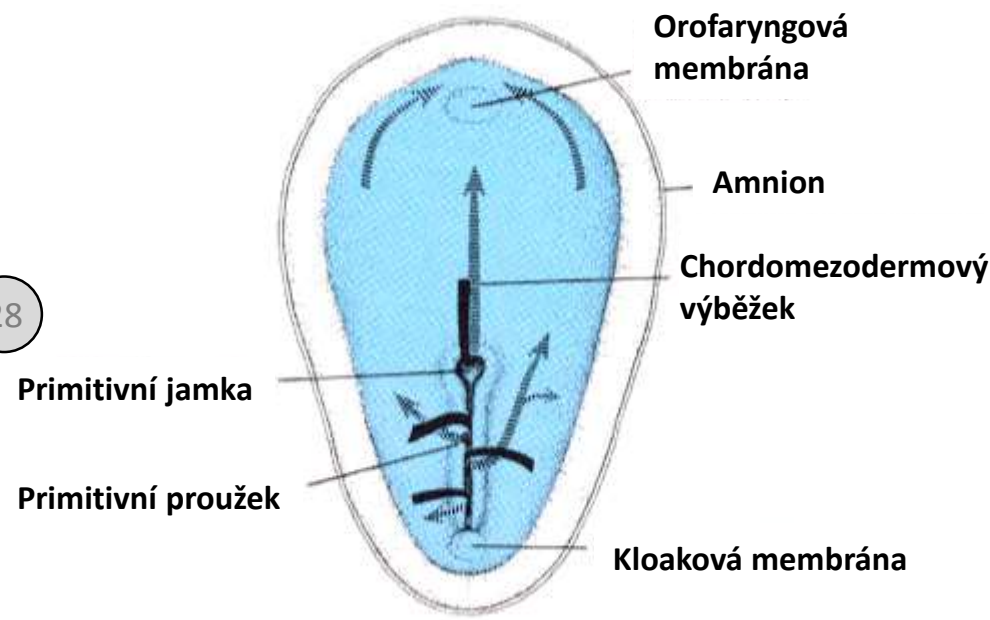
2. týden končí



3. týden začíná

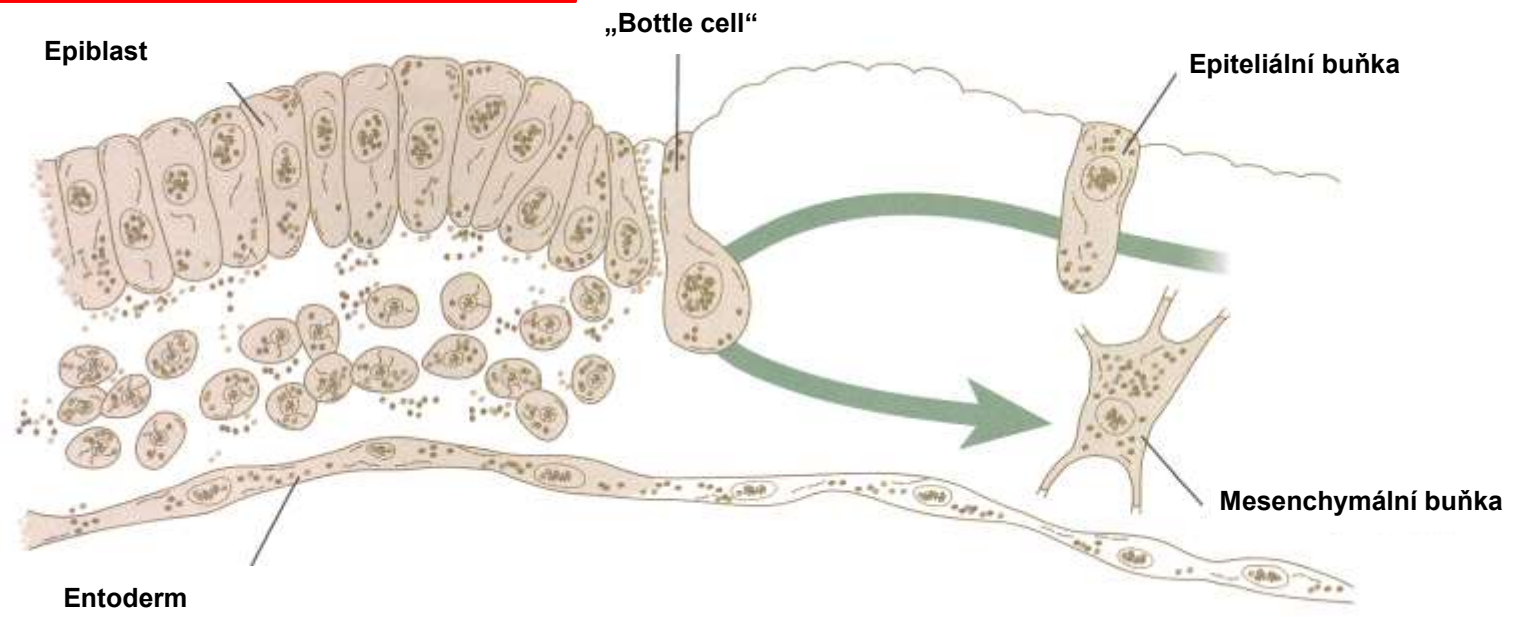
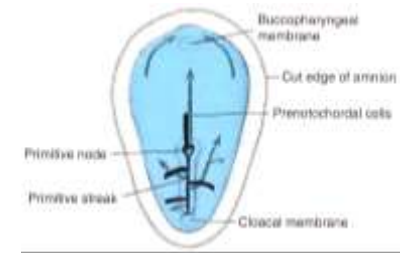
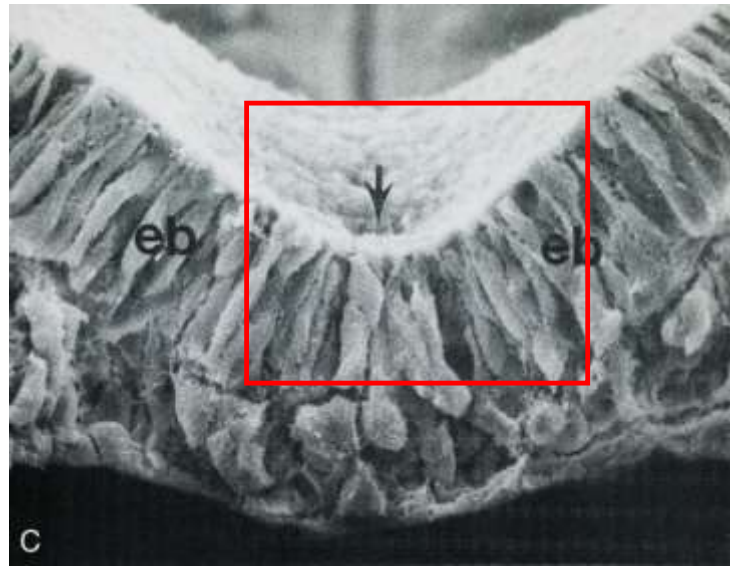
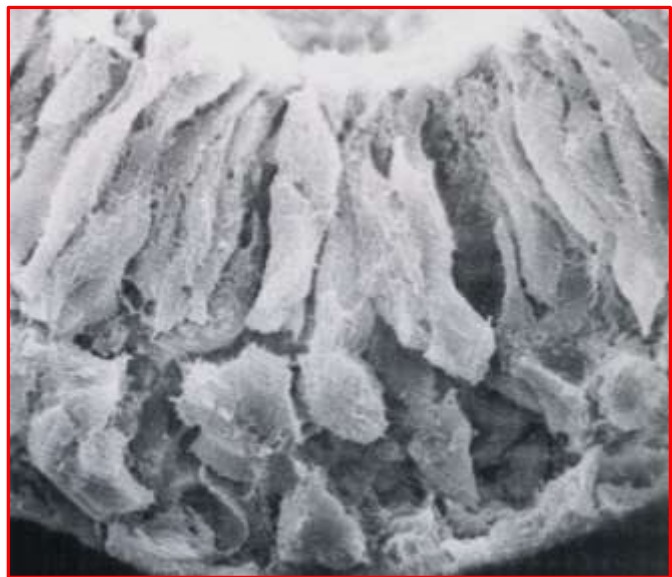


Vznik nových struktur

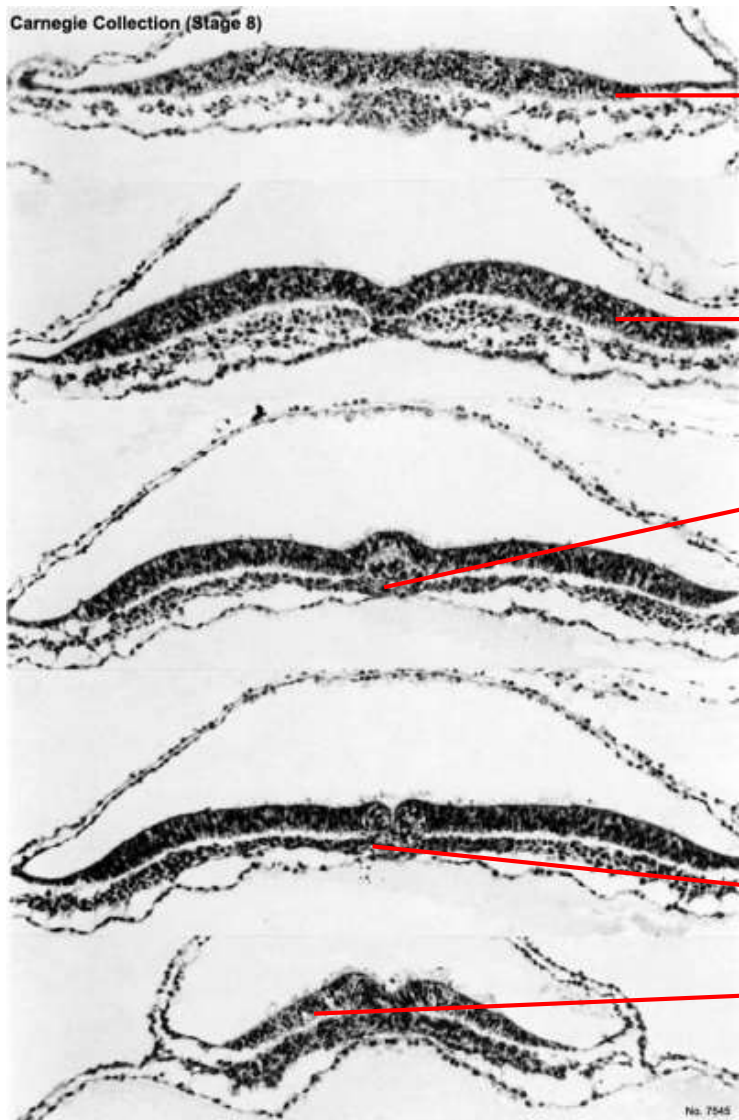


PRIMITIVNÍ PROUŽEK A PRIMITIVNÍ JAMKA

3. týden



3. týden



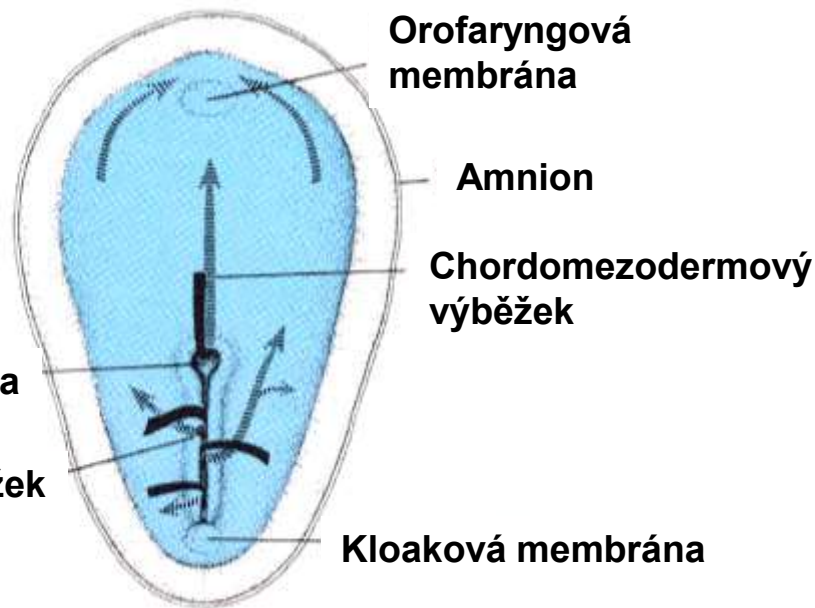
Prechordová ploténka

Neurální ploténka

Chordomezodermový
výběžek

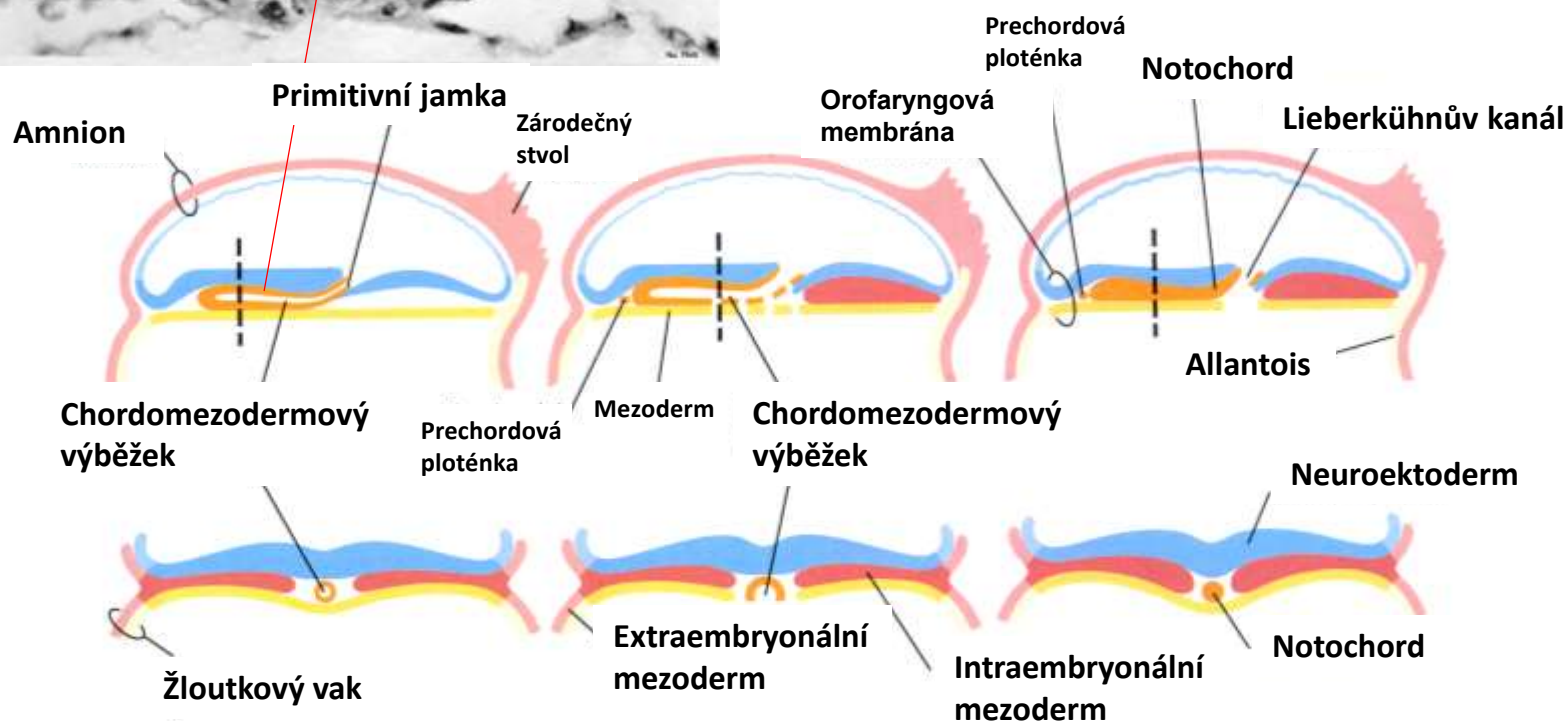
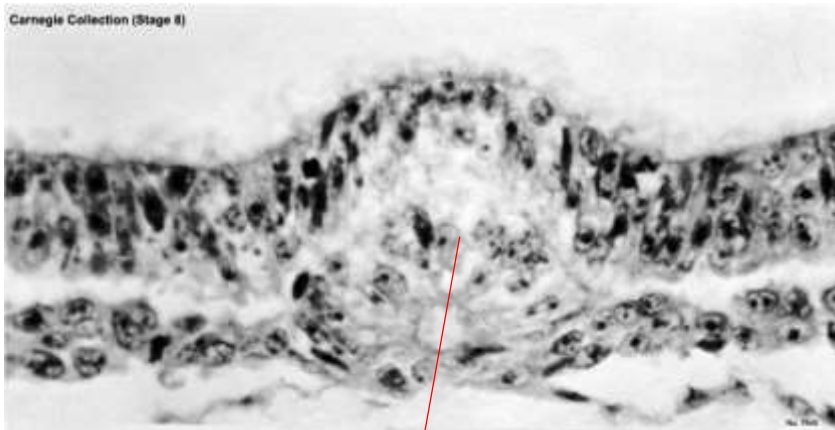
Primitivní jamka

Primitivní proužek



PRIMITIVNÍ PROUŽEK A PRIMITIVNÍ JAMKA

3. týden



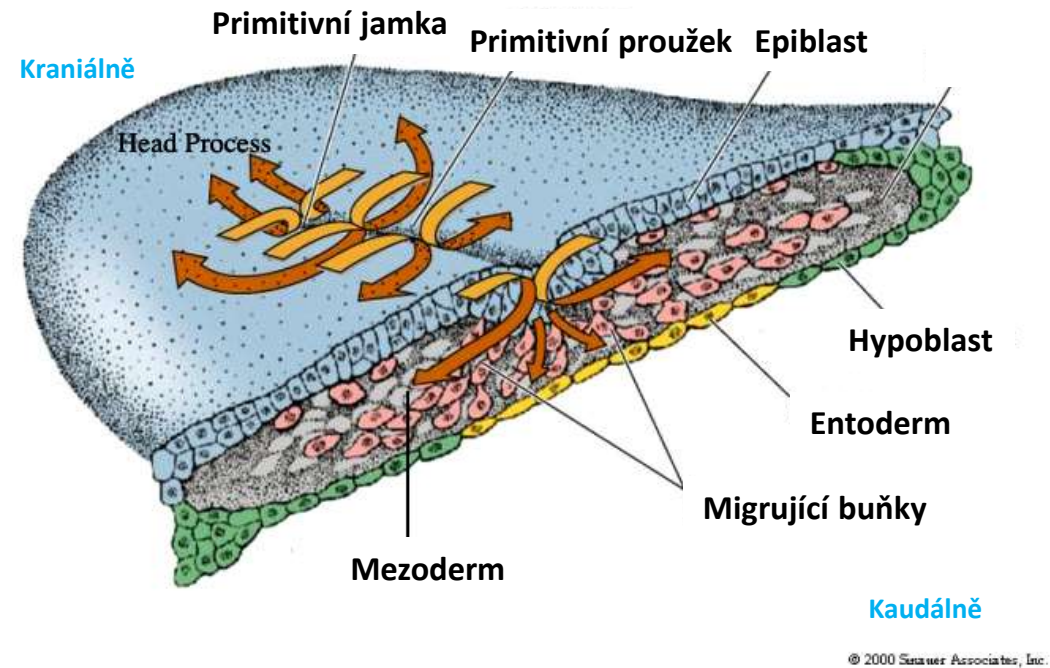
17. den

18. den

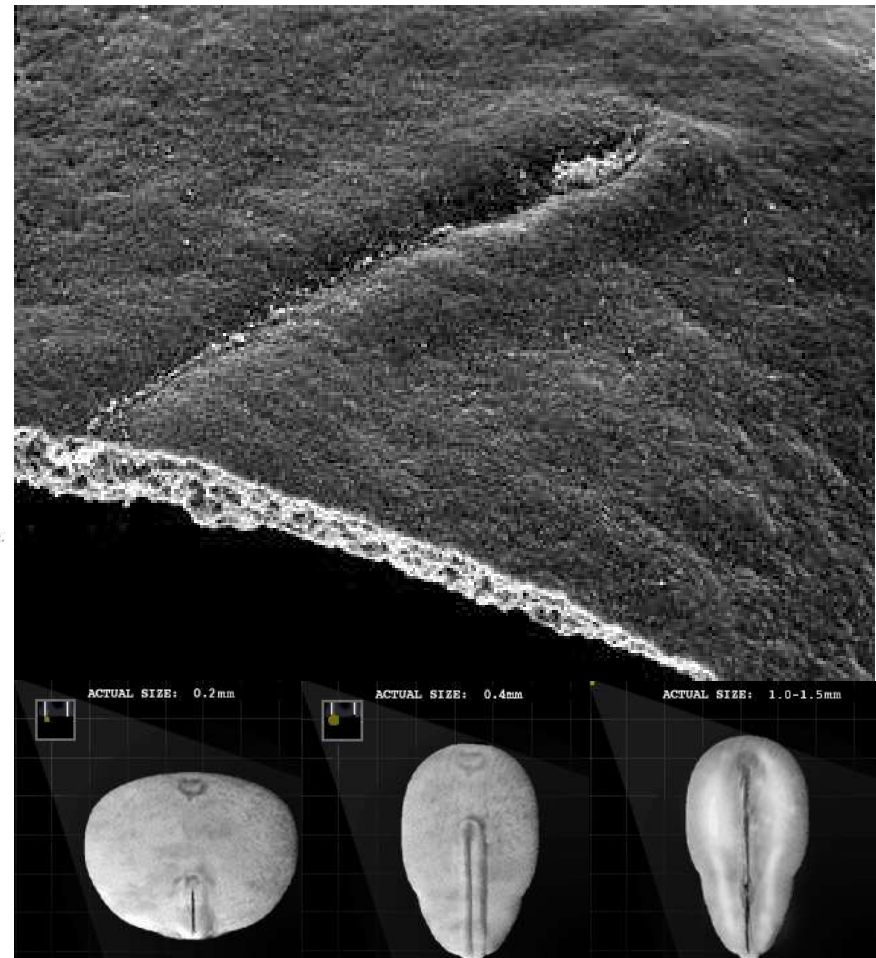
19. den

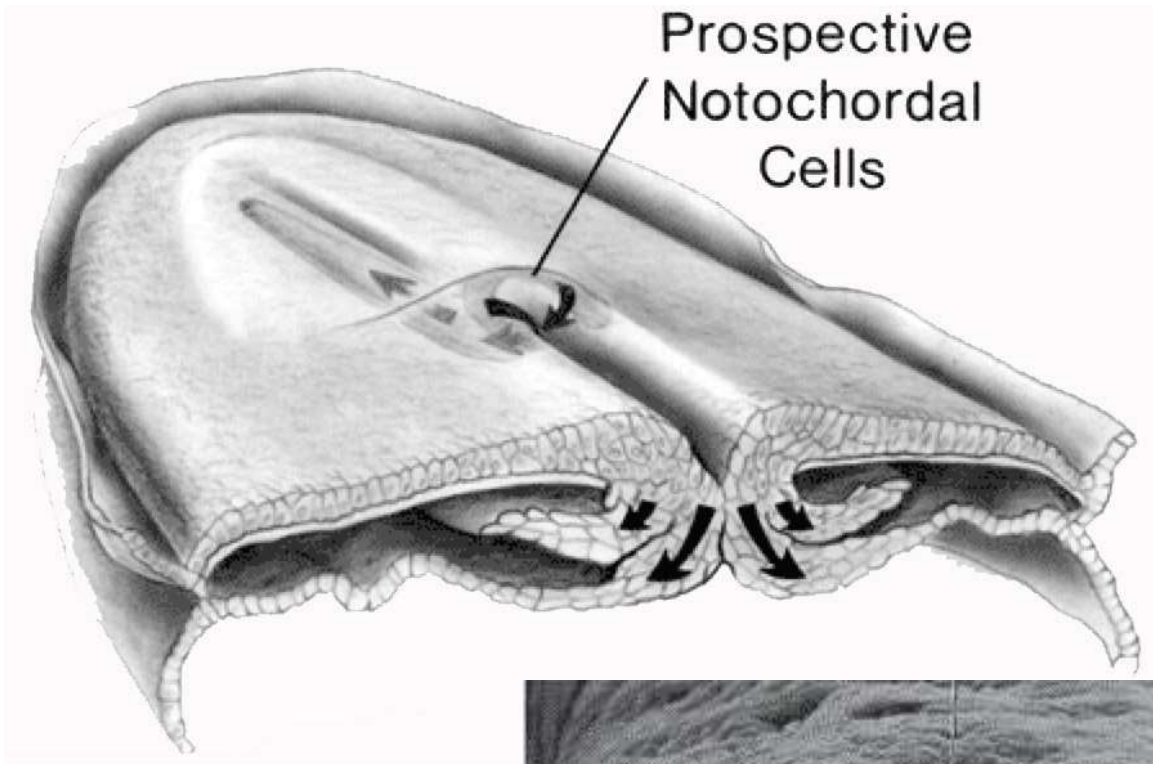
PRIMITIVNÍ PROUŽEK A PRIMITIVNÍ JAMKA

3. týden



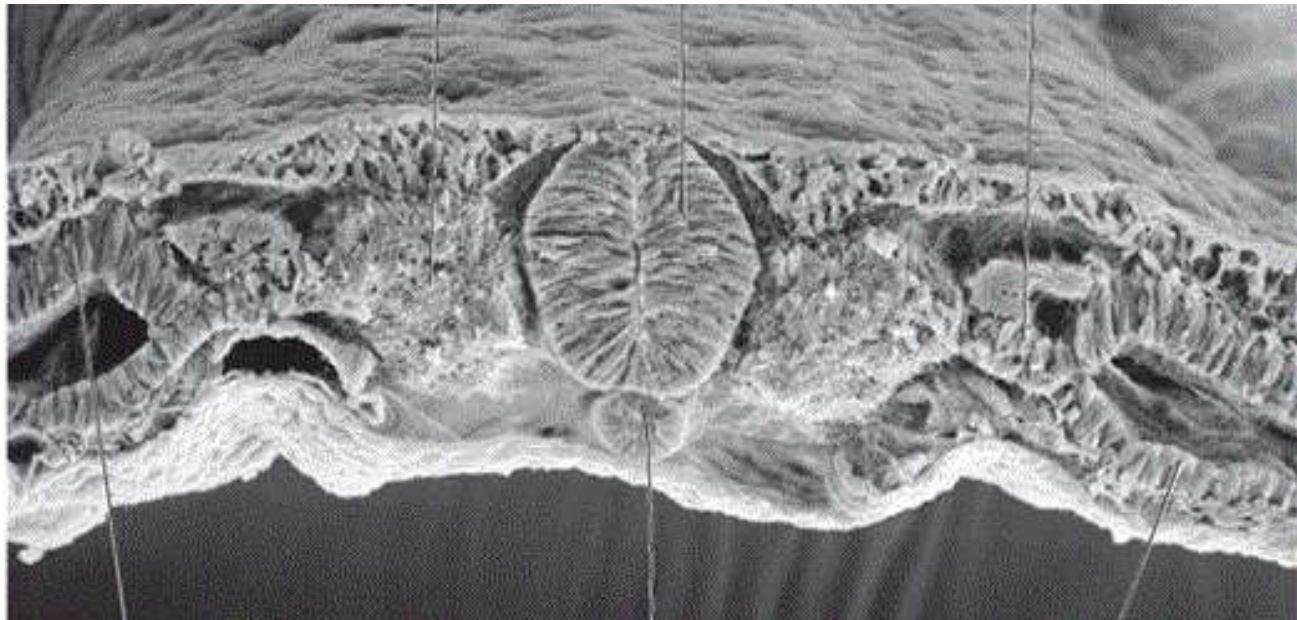
Vznik nové buněčné populace -
MEZODERMU



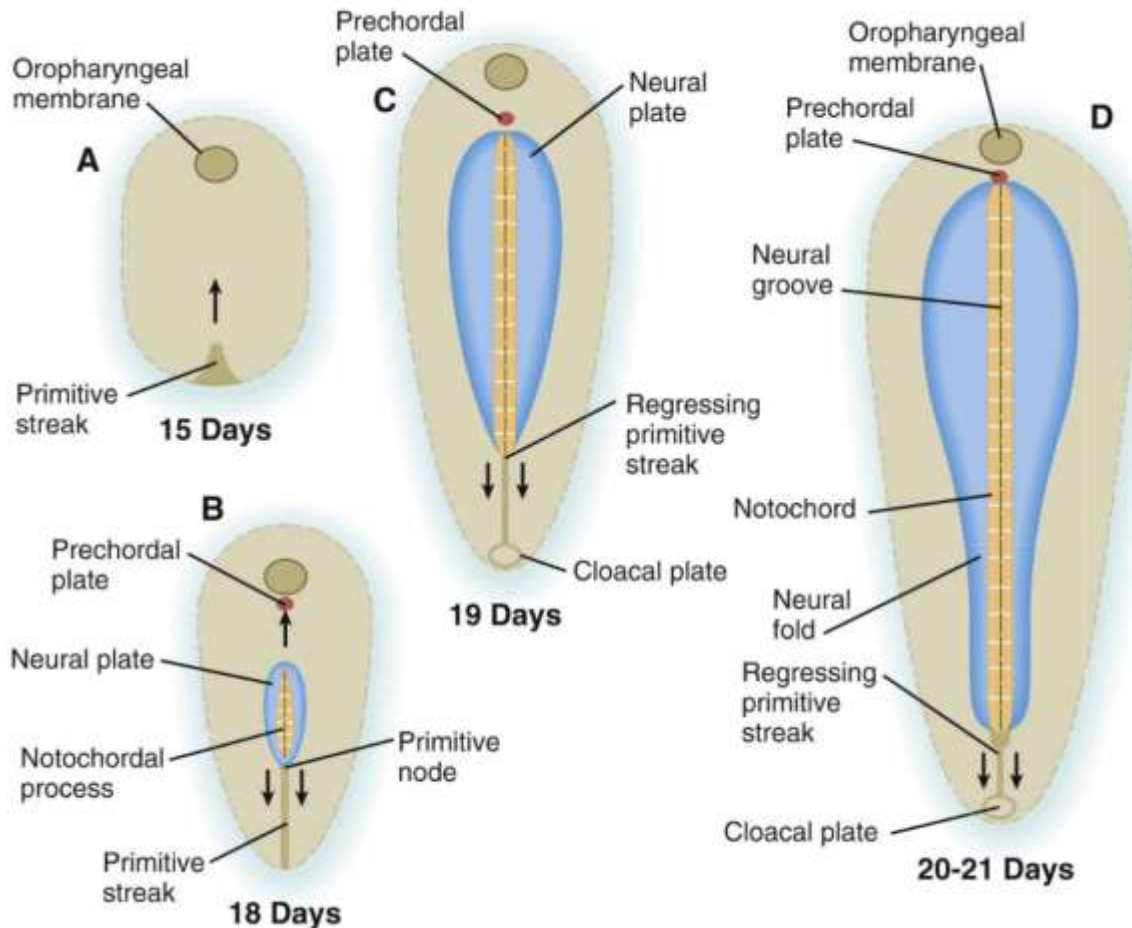


Konec druhého týdne

Konec třetího týdne



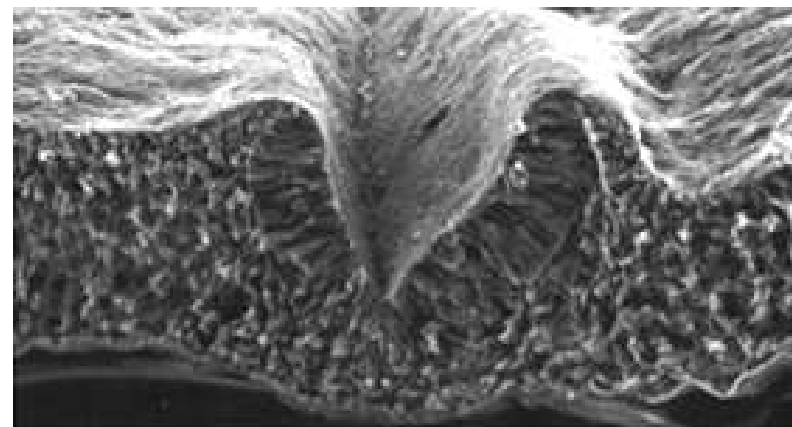
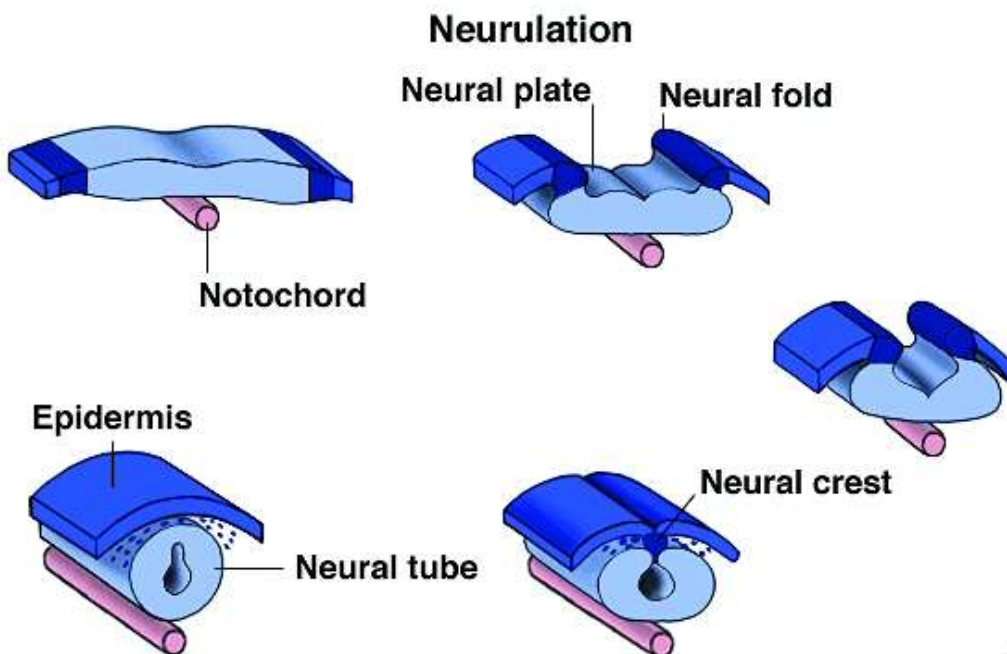
3. týden



Notochord indukuje diferenciaci ektodermu - vzniká buněčný základ nervové soustavy - **NEUROEKTODERM**

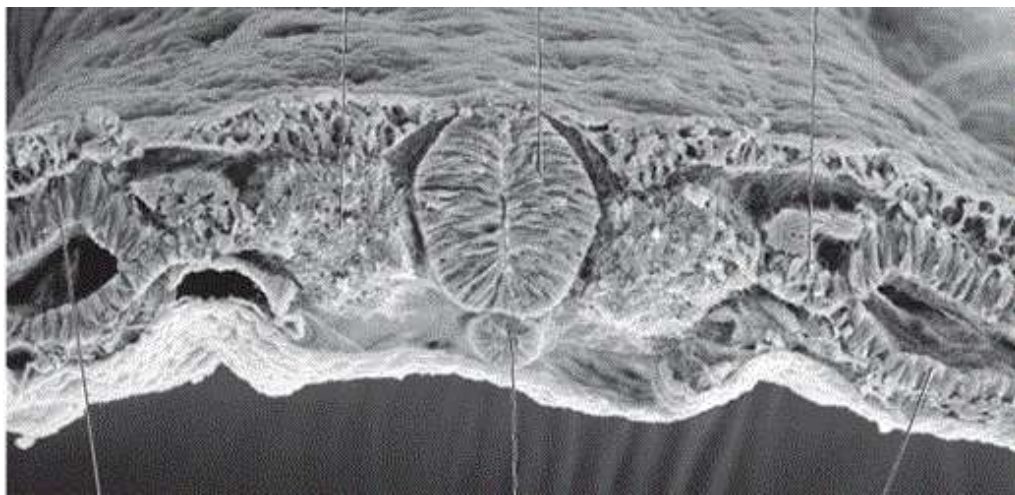
- Neurální ploténka
- Neurální valy
- Neurální trubice
- Neurální lišta

3. týden



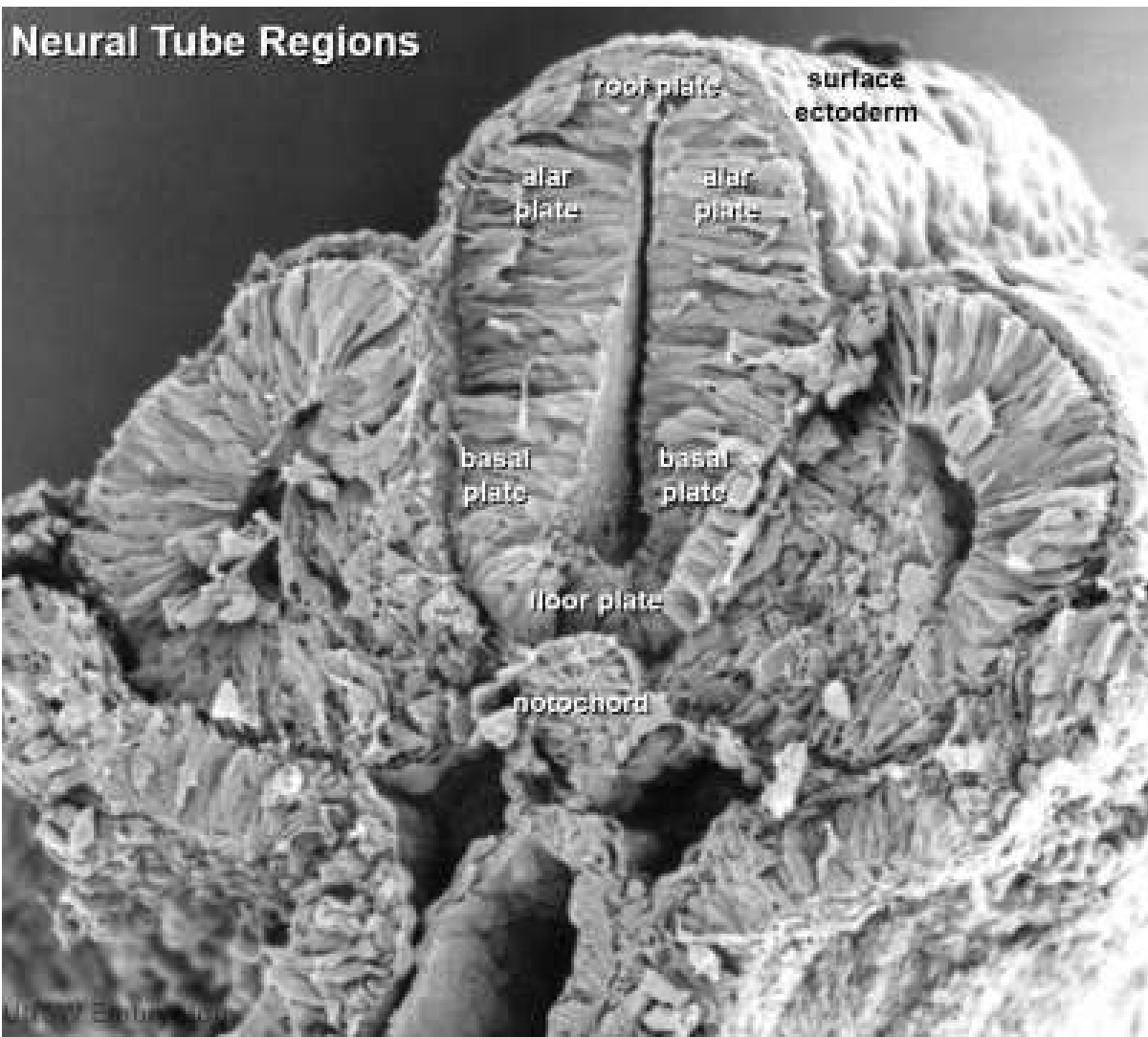
Entoderm a mezoderm produkují BMP4, který indukuje vznik epidermis.

Notochord produkuje inhibitory BMP4 - noggin, chordin a follistatin (kraniálně) a wnt3a a FGF (kaudálně) - ektoderm diferencuje do neuroektodermu.

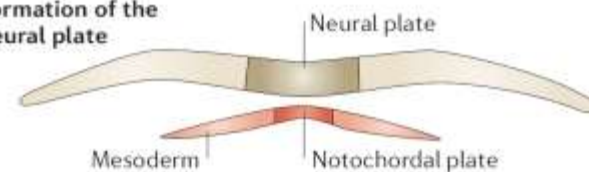


3-4. týden

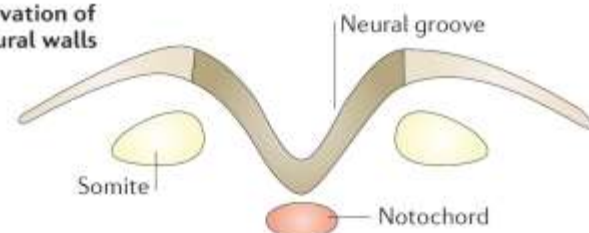
Neural Tube Regions



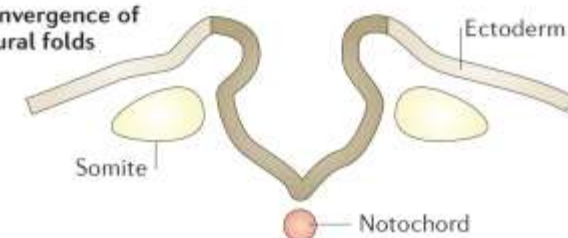
B Formation of the neural plate



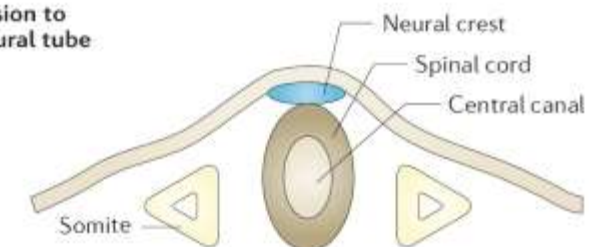
Elevation of neural walls



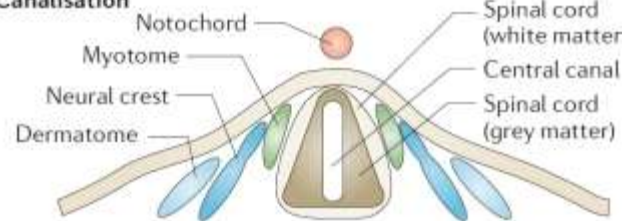
Convergence of neural folds

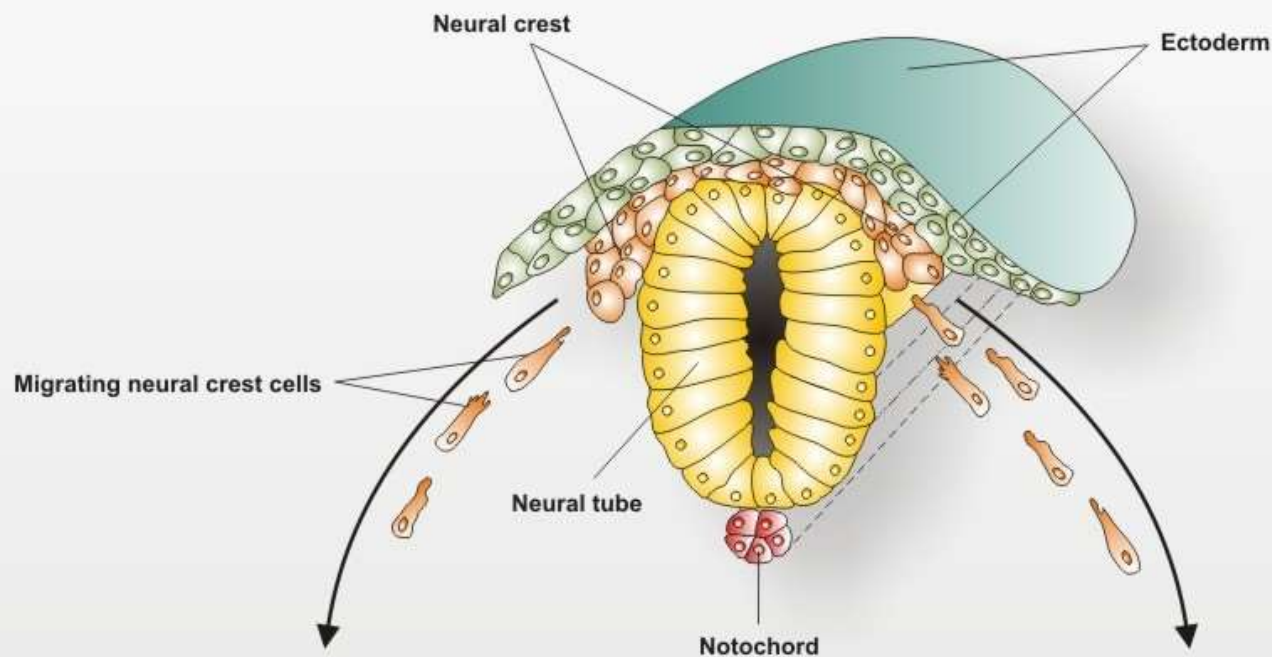


Fusion to neural tube



Canalisation





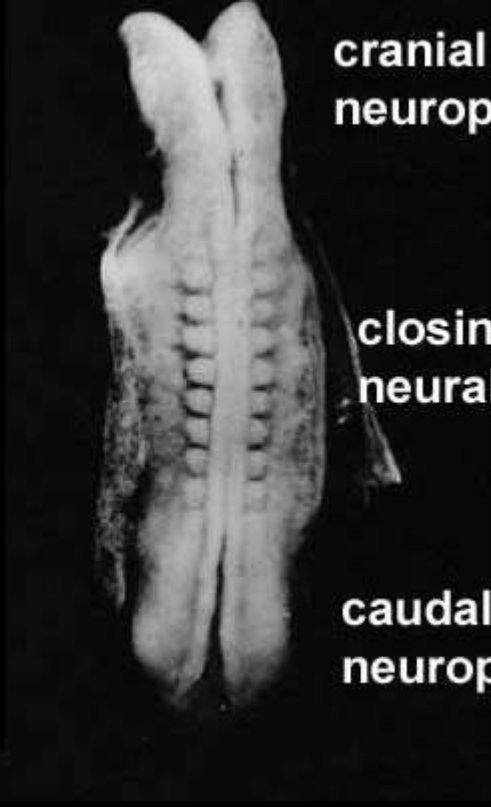
- Periferní nervový systém včetně enterických plexů
- Enterochromaffiní buňky
- Melanocyty
- Kraniofaciální vazivo, svaly a chrupavky (faryngový aparát)
- Odontoblasty
- Dřeň nadledvin
- ...



**brain
fold**

**neural
groove**

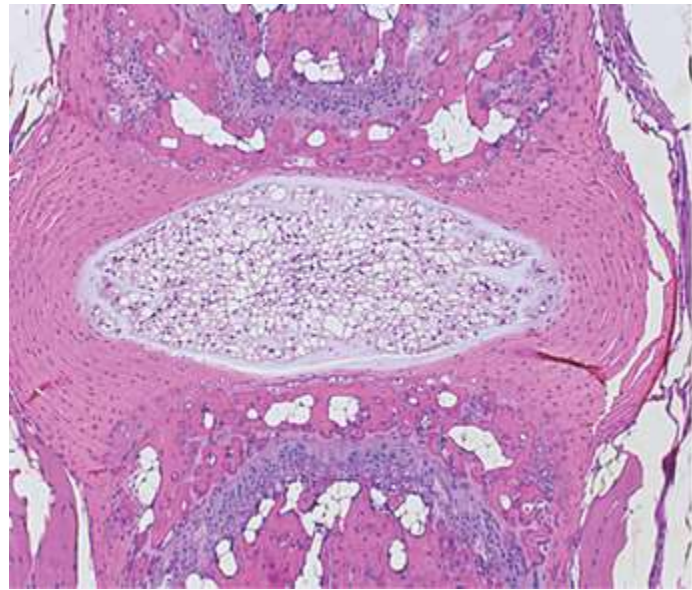
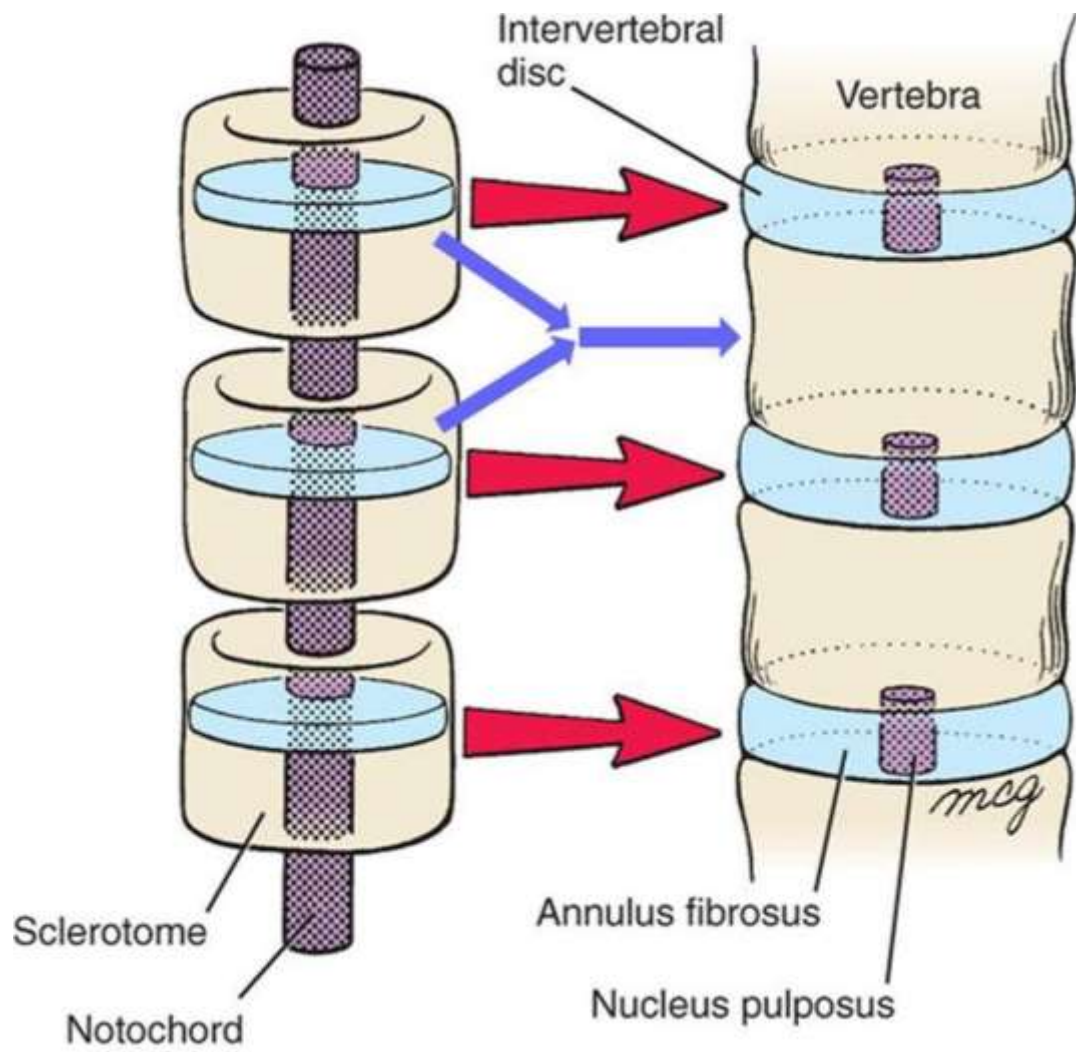
UNSW Embryology



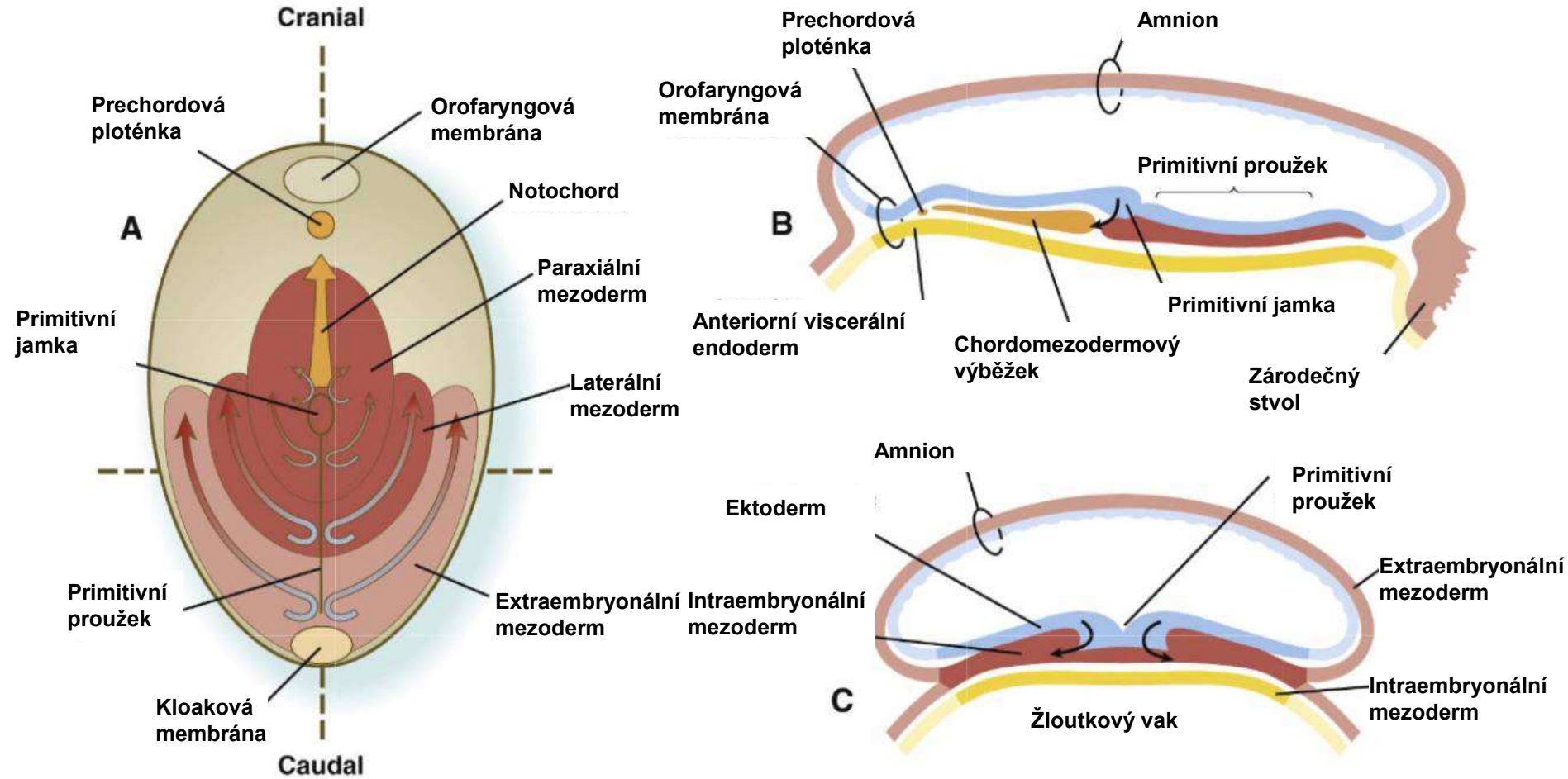
**cranial
neuropore**

**closing
neural tube**

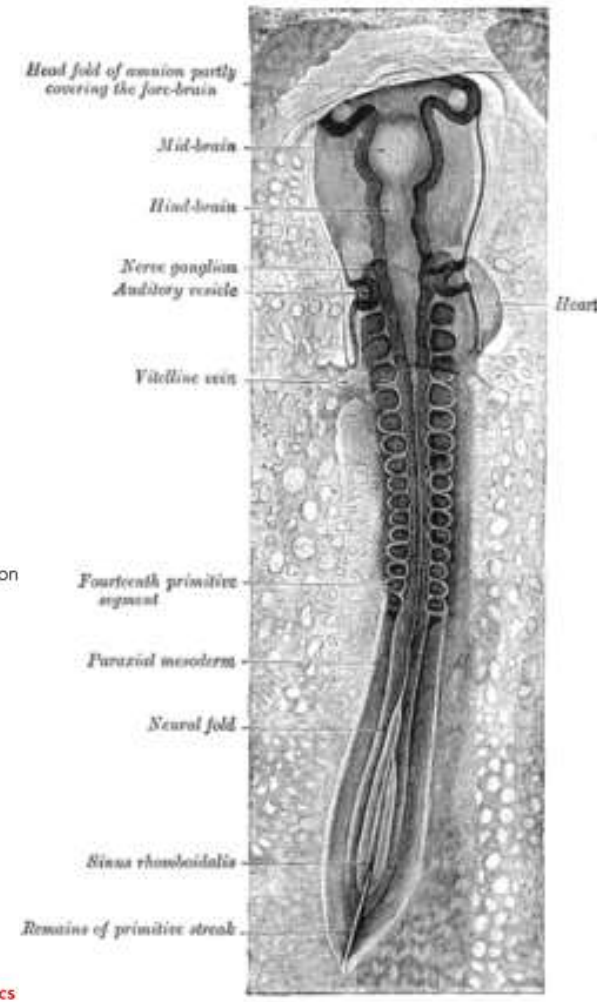
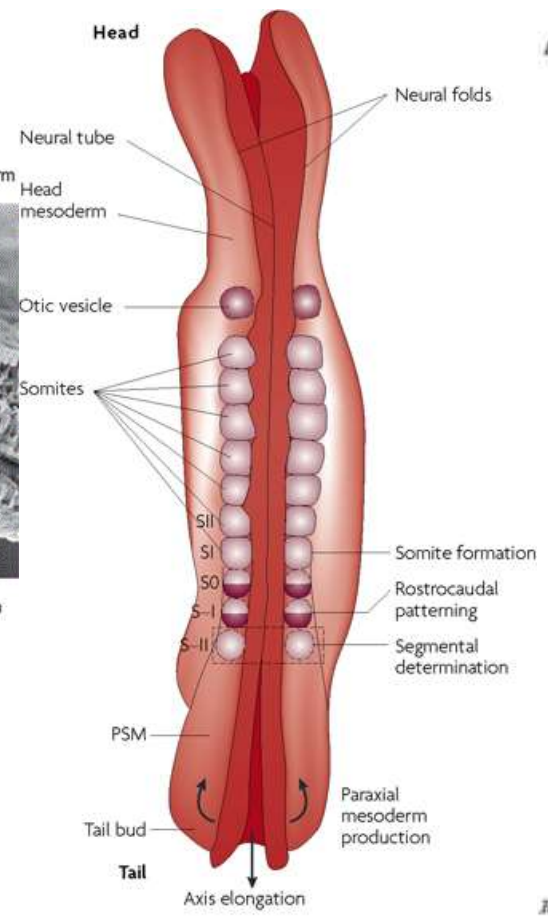
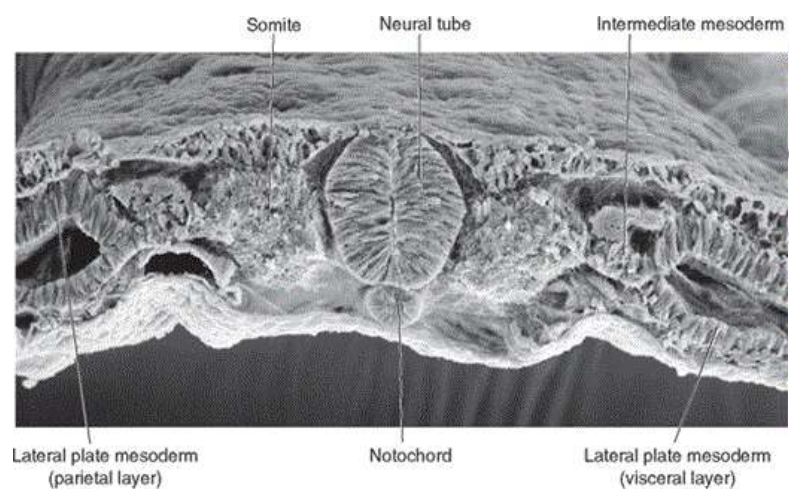
**caudal
neuropore**

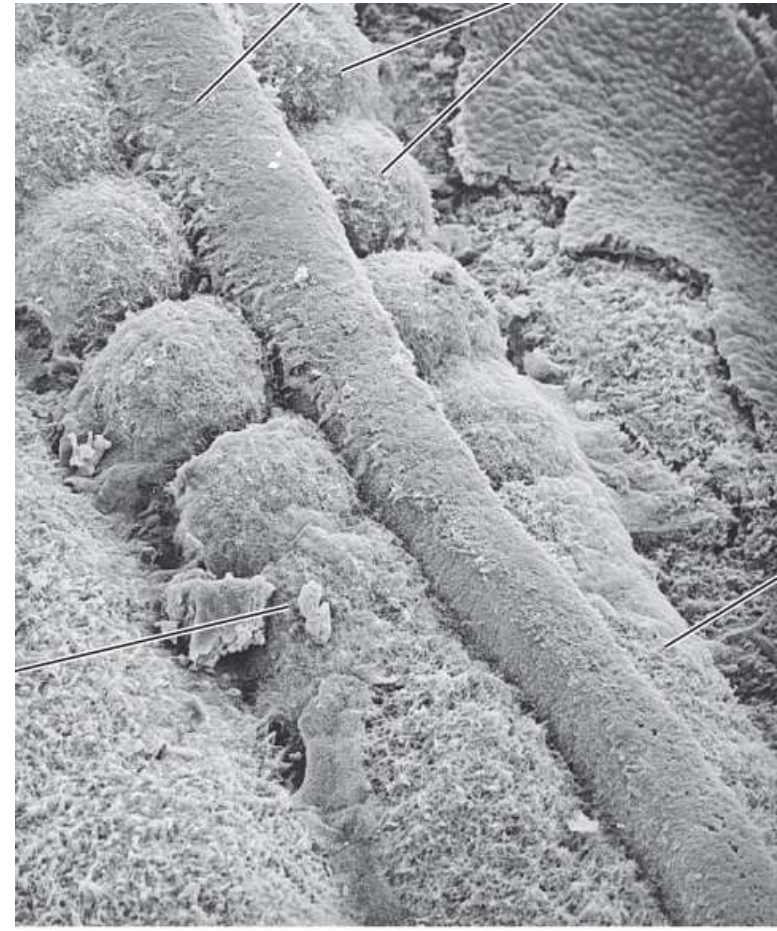
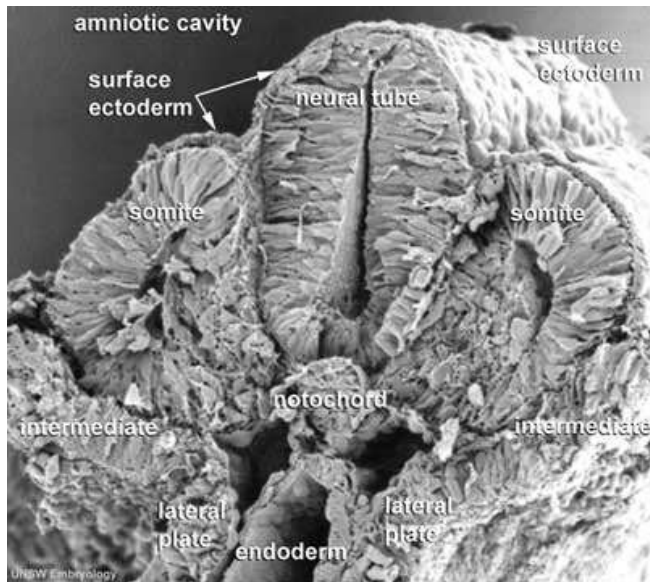
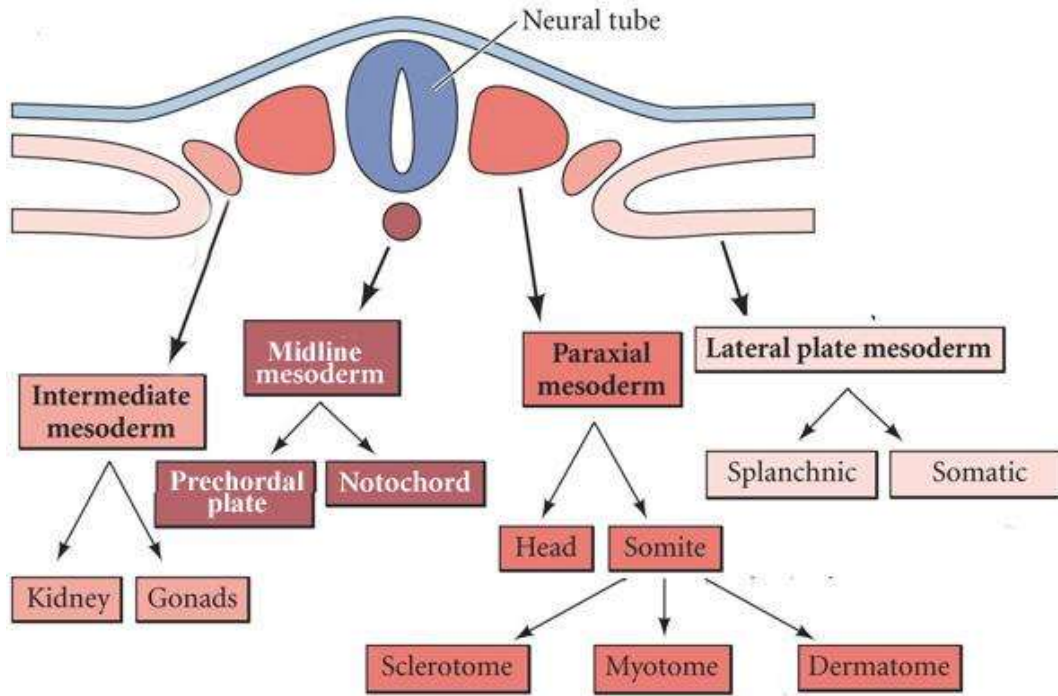


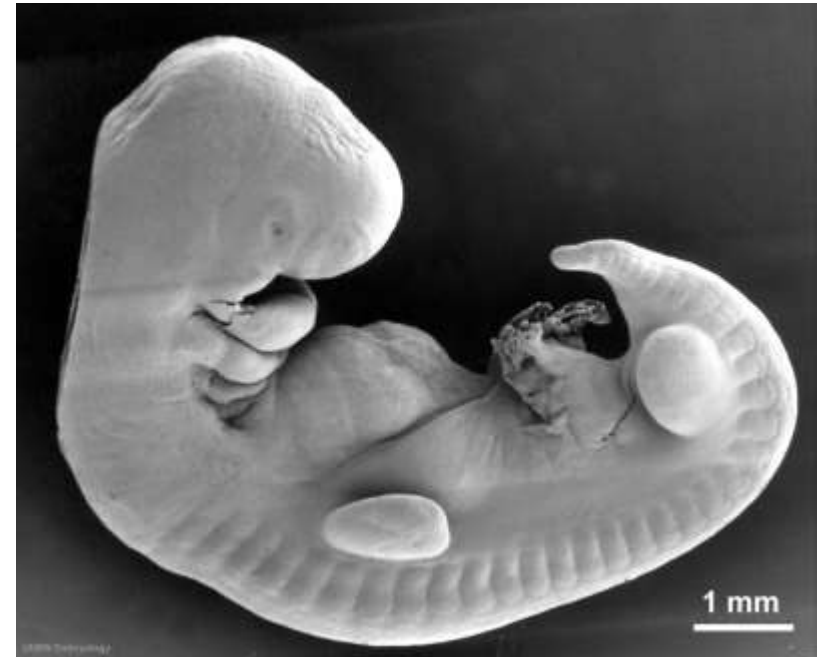
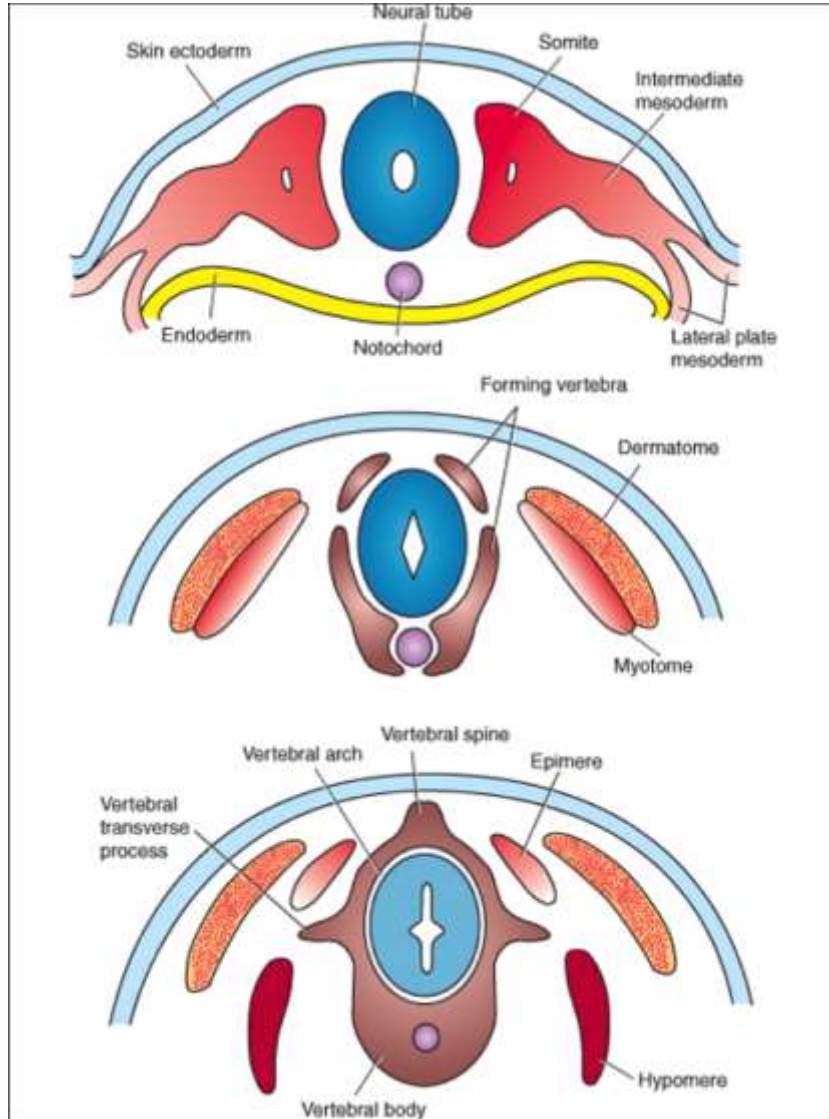
3. týden



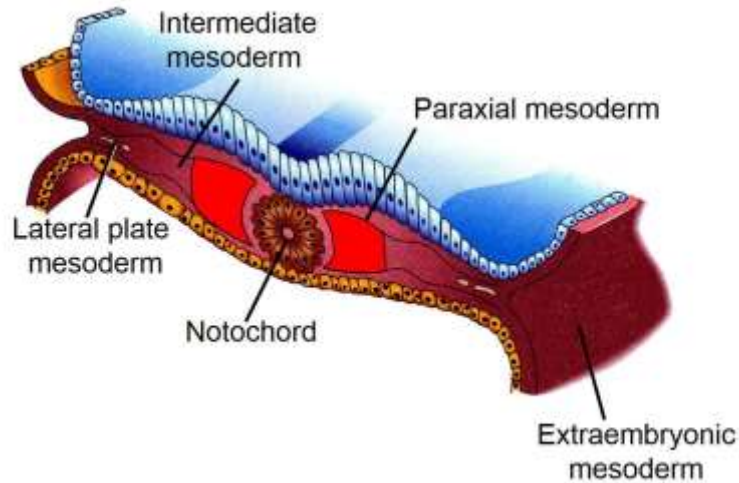
3-4. týden



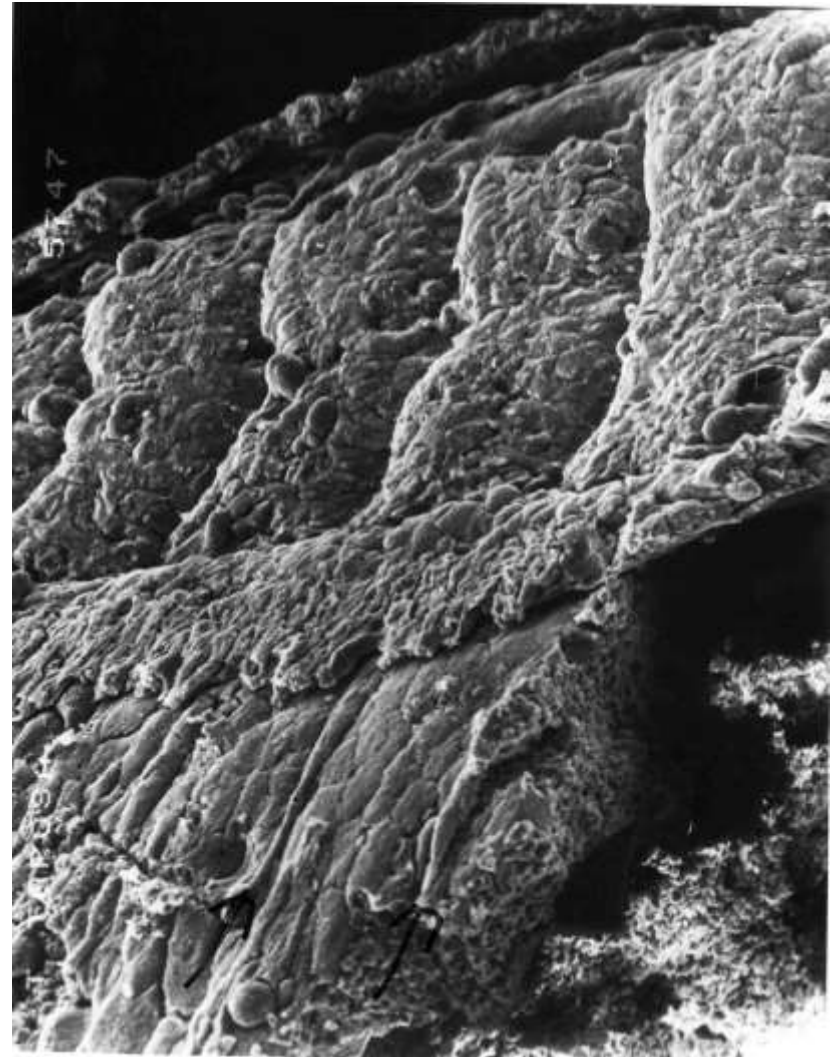




3-4. týden



- srdce, kardiovaskulární systém
- urogenitální systém
- svalový a kosterní systém
- hematopoetický a lymfatický systém
- vazivo, dermis
- mezotel



PORUCHY VÝVOJE BĚHEM GASTRULACE

- Primitivní proužek je dočasná embryonální struktura. Persistence primitivního proužku vede k **sakrokokcgeálním teratomům**.



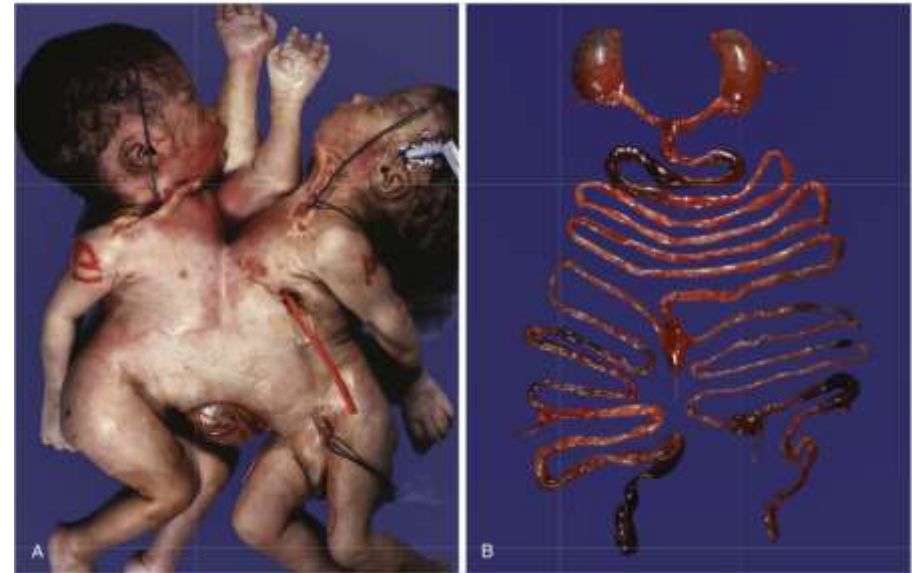
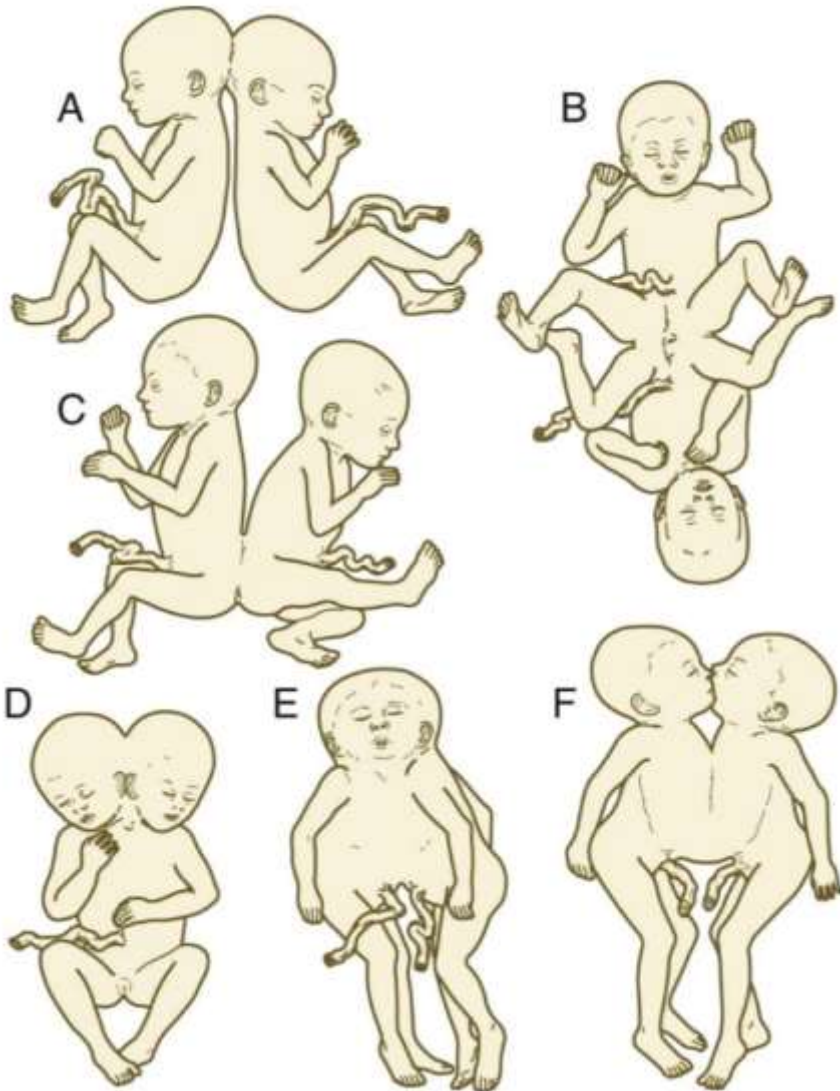
- Selhání primitivního proužku naopak vede k absenci mezodermálních struktur v postižené oblasti - **sirenomelii**

- končetiny
- urogenitální systém
- GIT

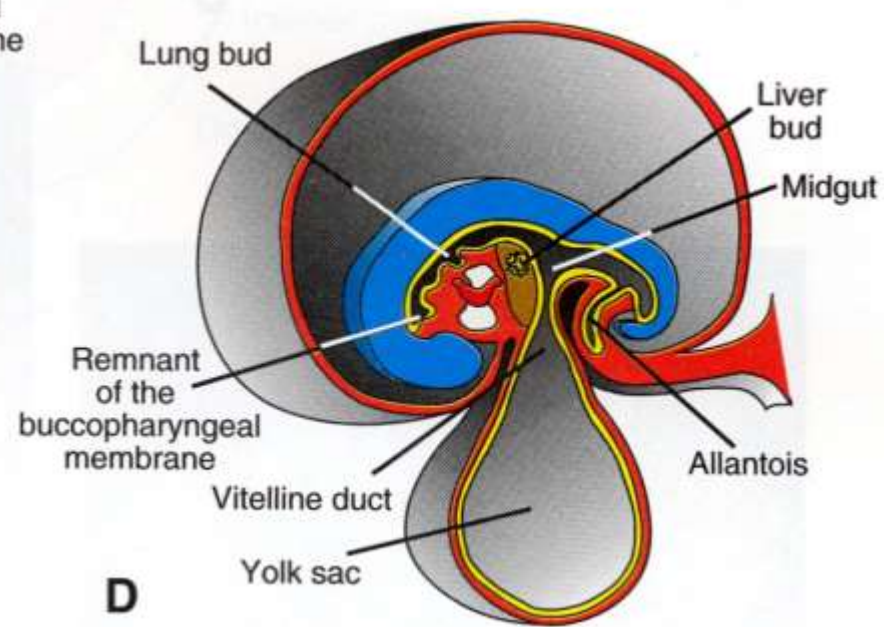
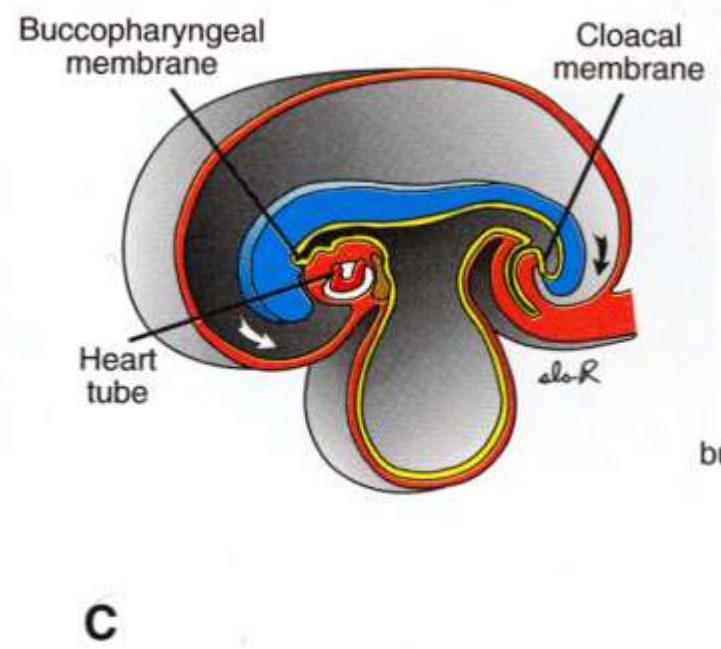
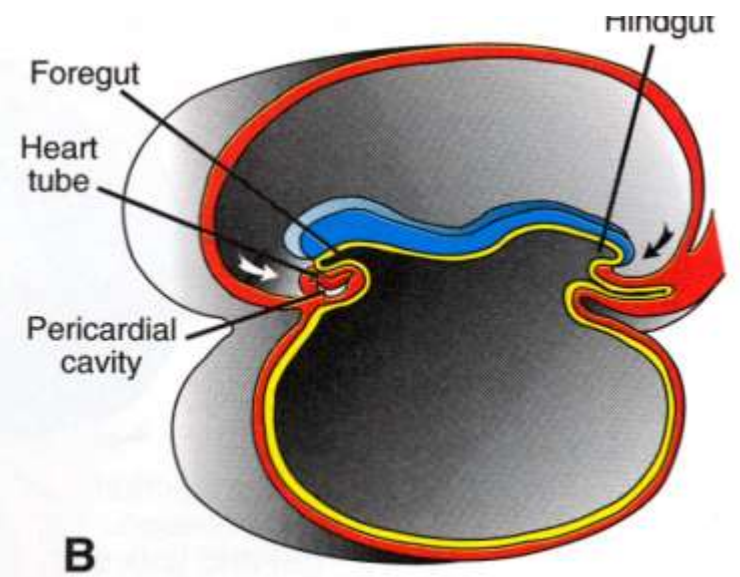
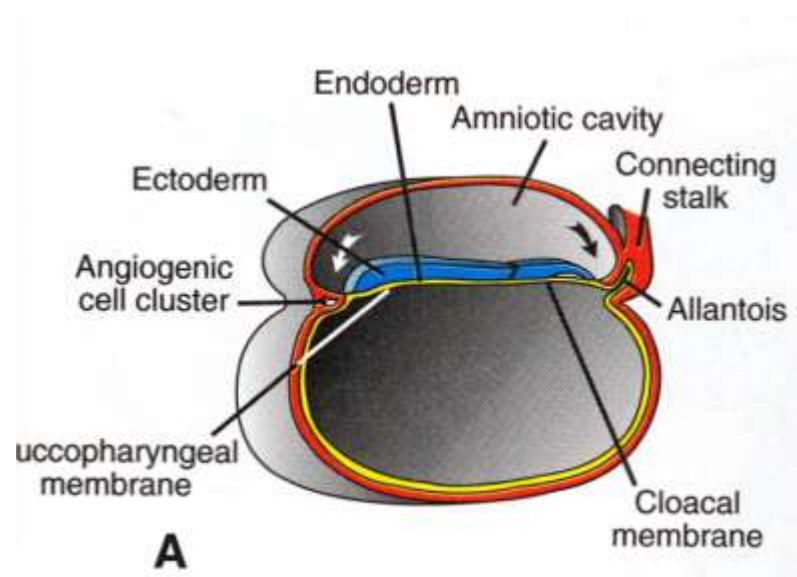


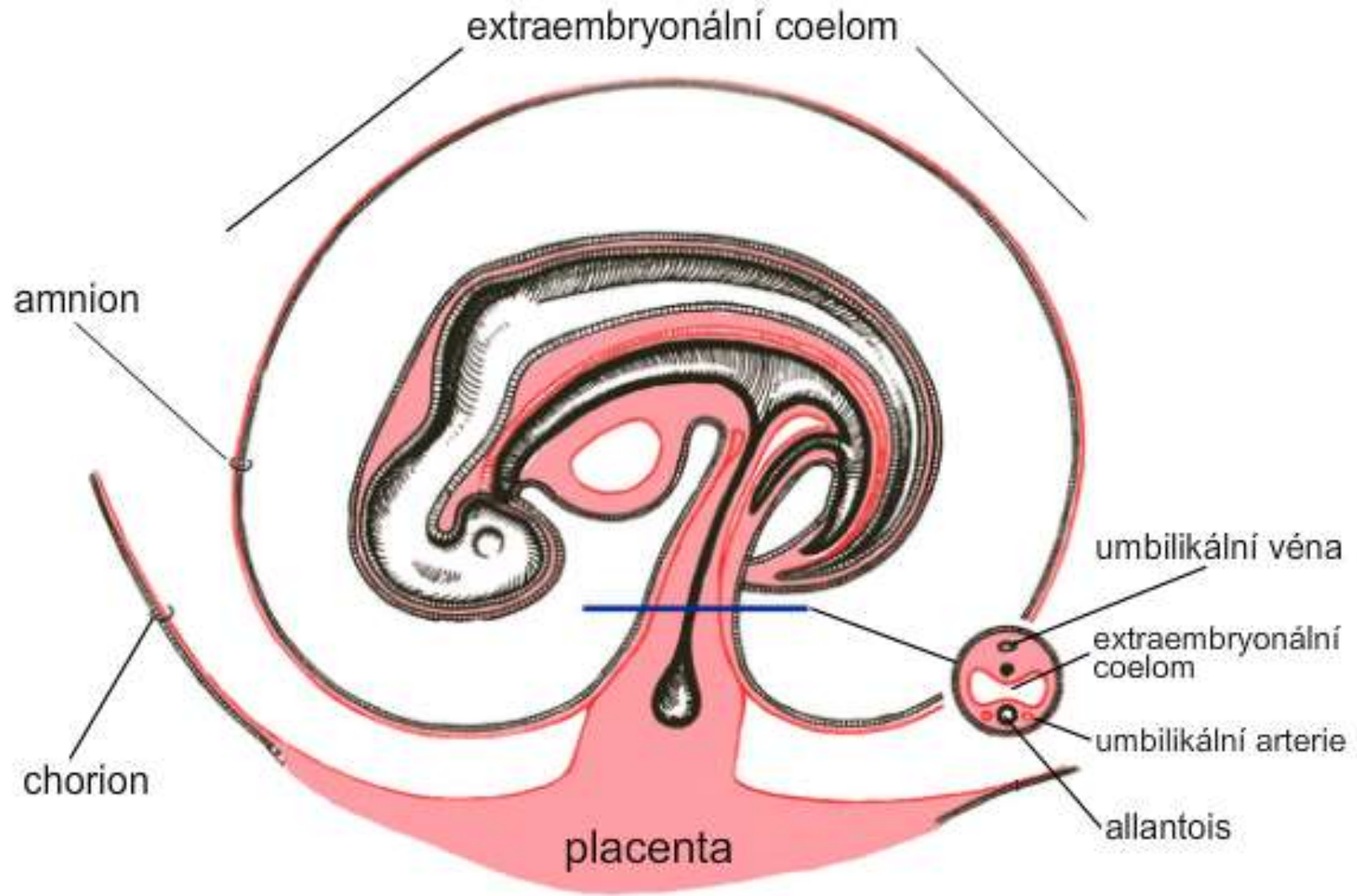
PORUCHY VÝVOJE BĚHEM GASTRULACE

- Pokud se vytvoří dva primitivní proužky, mohou vzniknout siamská dvojčata s různým stupněm postižení



4. týden

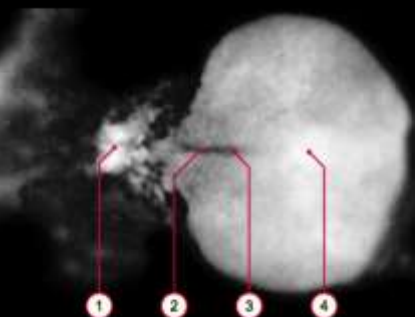




- bilaminární → trilaminární zárodečný terčik
- cefalokaudální a laterální flexe embrya

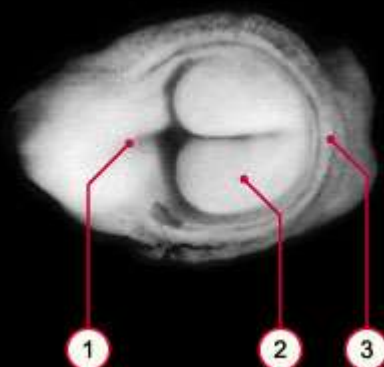
<http://www.embryology.ch/anglais/iperiodeembry/carnegie03.html#st710>

19. den
0,4 mm
Carnegie stage 7



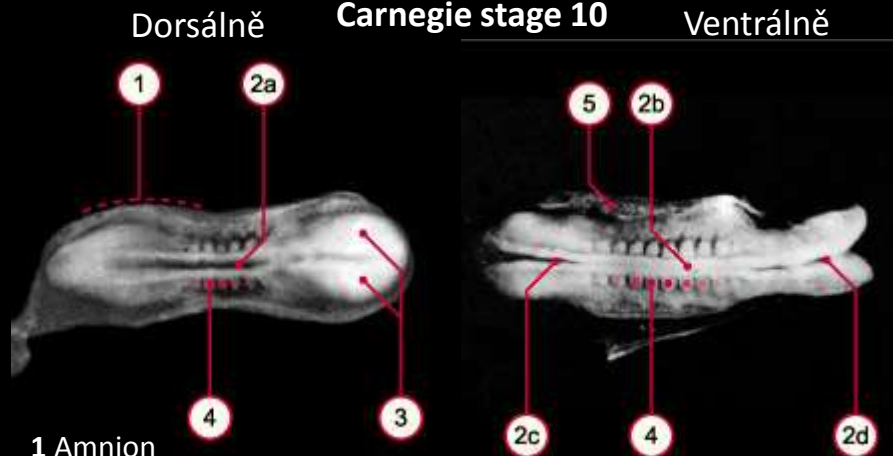
Žloutkový váček
Primitivní proužek
Primitivní uzel
Zárodečný terčik

25. den
1,5-2,5 mm
Carnegie stage 9



1 Primitivní proužek
2 Neurální valy
3 Amnion

28. den
2-3,5 mm
Carnegie stage 10



1 Amnion
2a Neurální brázda
2b Neurální trubice
2c Kaudální neuropor
2d Rostrální neuropor

3 Neurální valy
4 Somity
5 Žloutkový váček



4W

5W

6W

- Segmentace mezodermu
- Primitivní střevo
- Laryngotracheální výchlípk
- Srdce (začíná bít 22-23. den)
- Základ končetinových pupenů
- Primární mozkové váčky a uzávěr neuroporů
- Diferenciace neurální lišty
- Základ thyroidey a adenohipofýzy
- Základ ektodermálních plakod, optický váček
- Jaterní výchlípk
- Septum transversum

- Pokračuje segmentace mezodermu
- Neurohypofýza
- Začátek septace srdce
- Plicní pupeny se větví, pseudoglandulární stádium vývoje plic
- Růst hlemýždě
- Čočková výchlípk, nasální plakody
- Čtvrtá mozková komora
- Žaberní oblouky, brázdy a výchlípky
- Končetinové pupeny rostou
- Začátek krvetvorné funkce jater
- Retinální pigment

- Vývoj derivátů entodermálních žaberních výchlípek (příštítná tělíska, thymus)
- Základ nadledvin
- Srdce a plíce v hrudní obalsti
- Základy končetin inervované, diferenciace myoblastů
- Vývoj obličeje – maxilární a mandibulární výběžky, základ patra, choany
- telencephalon diferencuje – archicortex, paleocortex a neocortex. Základ choroidního plexu
- Rotace žaludku
- Fúze základů pankreatu



- Sekrece endokrinního pankreatu
- Růst jater, vznik a luminizace vývodů
- Základy osifikace končetin
- Vývoj mozkových jader
- UZ potvrzení těhotenství



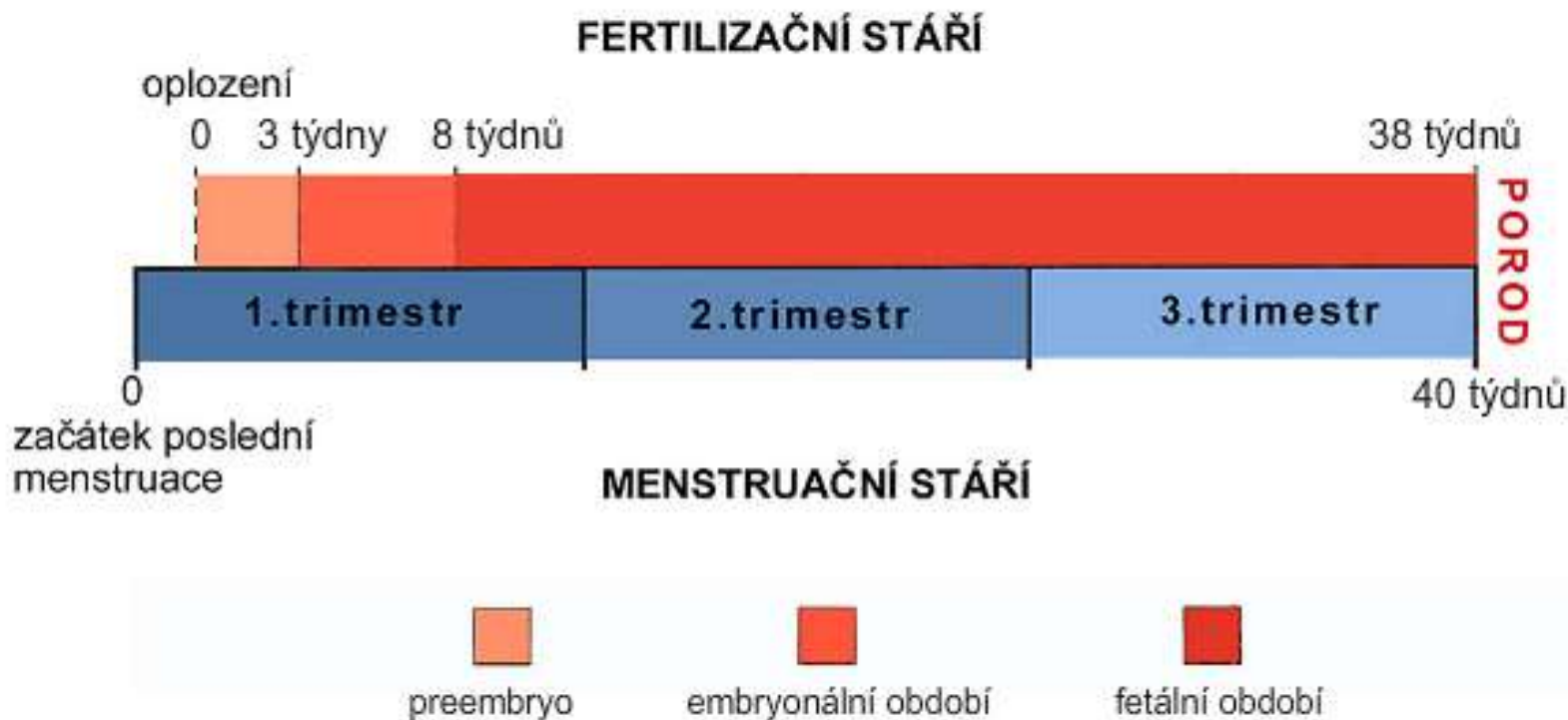
- Klouby horních a později i dolních končetin umožňují rotaci
- Růst prstů
- Stratifikace kůry mozečku
- Anální membrána perforuje
- Herniace střevních kliček
- Testes produkují testosteron
- Na hlavě vyvinutý nos, zvukovod, víčka, základ ušních boltců
- Páteř - 33-34 chrupavčitých obratlů
- Embryonální „ocas“ vymizel

DÉLKA TĚHOTENSTVÍ

280 dnů (= 40 týdnů = 10 lunárních měsíců = 9 kalendářních měsíců) od prvního dne poslední **menstruace**

266 dnů (= 38 týdnů) **od oplození** (určuje skutečné trvání těhotenství)

Výpočet data porodu: **První den poslední menstruace + 1 rok – 3 měsíce + 7 dnů**



60-70mm, 150 g



3M, 12.tt



130mm, 450 g



4M

- Plod polyká plodovou vodu – nezbytné pro další vývoj GIT
- Rychlý růst hlavy (nepoměr k velikosti těla)
- Oční víčka srůstají
- Osifikační centra patrná UZ
- Vývoj zevního genitálu
- Ledviny tvoří moč, ostatní orgány začínají fungovat
- Kosterní svalstvo je inervované
- V pupečníku přetrvává fyziologická hernie, ve 12. týdnu repozice střevních kliček

- Rychlý růst
- Osifikace skeletu
- Růst obličeje, viditelná mandibula
- Zevní genitál zřetelný
- Šedá zona hranice viability (22-24tt)



- Růst končetin
- Matka cítí pohyby plodu
- Vernix caseosa, tvoří se lanugo
- Viditelné krátké vlasy, řasy
- Plod reaguje na zvuk a později i na světlo
- Plíce začínají tvořit surfaktant
- Hranice viability 25tt (plná péče)

- Otevírají se víčka
- Vrásčitá kůže s prosvítajícími kapilárami
- Začíná se tvořit podkožní tuk
- Další růst vlasů
- Zrání orgánových soustav

- Akumulace podkožního tuku i na končetinách
- Hladká, červená kůže
- Znaky zralého plodu



HASSEHO PRAVIDLO

(určování stáří plodu na základě jeho délky – užívá se v soudnělékařské praxi)

3. – 5. lunární měsíc: délka plodu v cm = druhá mocnina příslušného měsíce

6. – 10. lunární měsíc: délka plodu = pětinásobek počtu měsíců

Lunární měsíc	Délka plodu [cm]
3	9
4	16
5	25
6	30
7	35
8	40
9	45
10	50

Donošenost – vztahuje se k délce těhotenství (menstruační stáří)

- nedonošený (do 37 týdnů)
- donošený (38 – 40 týdnů)
- přenošený (déle než 42 týdnů) (mekoinum v plodové vodě)

Zralost – vztahuje se ke stupni vývoje plodu: **zralý** X **nezralý**

ZNAKY ZRALOSTI PLODU

Hlavní:

- délka (**50 – 51 cm**),
- hmotnost (obvykle kolem **3500 g**, fyziologické rozpětí 2500 - 4000g),
- rozměry hlavičky,
- chlapci - varlata sestouplá v šourku, dívky - labia majora překrývají labia minora

Pomocné:

- plod je eutrofický, je vytvořen podkožní tuk,
- kůže není modrá (není cyanóza), lanugo je přítomno jen ve zbytcích na ramínkách a zádech,
- jsou vytvořeny řasy a obočí, vlasy jsou dlouhé několik centimetrů, nehty přesahují okraje prstů,
- lebeční kosti jsou tvrdé, velká a malá fontanela jsou hmatné a navzájem oddělené,
- novorozenec křičí a pohybuje se (APGAR)

Příčné rozměry:

Diameter bitemporalis – 8,00 cm

(spojnice nejvzdálenějších míst na sutura coronaria)

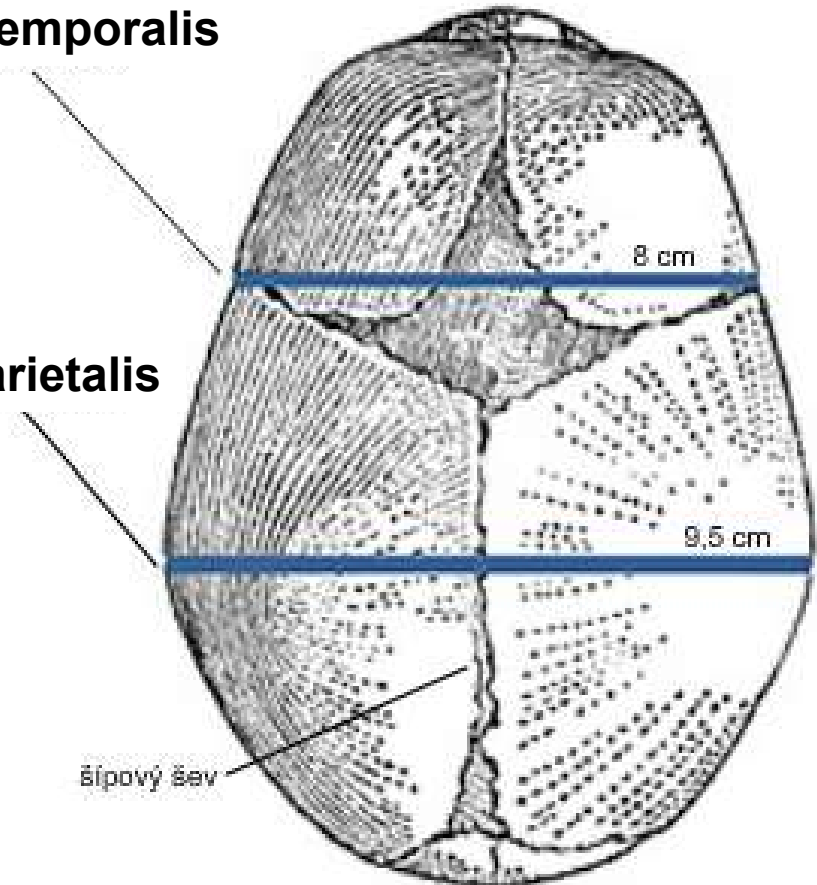
Diameter biparietalis – 9,5 cm

(spojnice středů tubera parietalia)

Diameter bitemporalis

Diameter biparietalis

šipový šev



Šikmé rozměry:

Diameter frontooccipitalis – 12,0 cm (spojnice středu čela a nejvzdálenějšího místa záhlaví)

circumferentia frontooccipitalis – 34,0 cm

Diameter suboccipitobregmatica – 9,5 cm (spojnice protuberantia occipitalis externa se středem velké fontanely)

circumferentia suboccipitobregmatica – 32,0 cm

Diameter mentooccipitalis – 13,5 cm (spojnice středu brady a nejvzdálenějšího místa záhlaví)

circumferentia mentooccipitalis – 35 - 36 cm

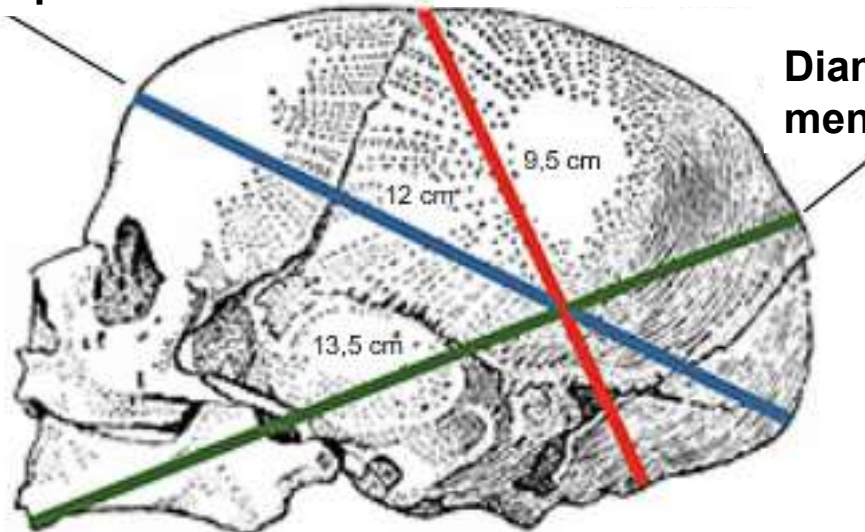
Diameter biacromialis – 12,0 cm, circumferentia biacromialis – 35 cm

(vzdálenost akromion – akromion)

Diameter frontooccipitalis

Diameter suboccipitobregmatica

Diameter mentooccipitalis

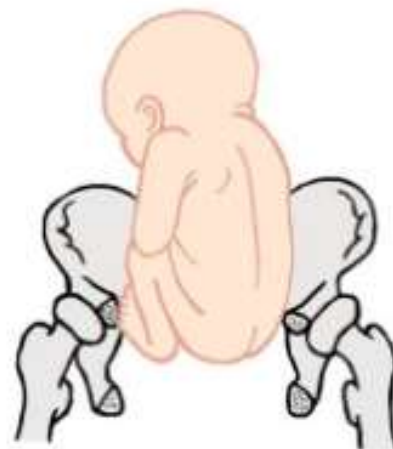


ULOŽENÍ PLODU V DĚLOZE

- 1. POLOHA (SITUS)** = vztah podélné osy těla plodu k podélné ose dělohy
 - podélná: (99 %) osy rovnoběžné (hlavičkou nebo koncem pánevním kaudálně)
 - příčná: (1 %) osy kolmé
 - šikmá: nestálá, přejde v polohu podélnou nebo příčnou
- 2. POSTAVENÍ (POSITIO)** = vztah zad (hřbetu) plodu k hraně děložní
 - **první** = levé (záda vlevo – 2x častější)
 - **druhé** = pravé (záda vpravo)
 - první obyčejné (záda vlevo vpředu) - první méně obyčejné (záda vlevo vzadu) - druhé obyčejné (záda vpravo vzadu) - druhé méně obyčejné (záda vpravo vpředu)
- 3. DRŽENÍ (HABITUS)** = vztah částí plodu k sobě navzájem
 - pravidelné = hlavička a končetiny jsou flektované, horní končetiny jsou zkříženy na hrudníku, dolní končetiny jsou flektovány a přitištěny k bříšku tak, aby plod zaujímal co nejmenší objem
 - nepravidelné = každé jiné
- 4. NALÉHÁNÍ (PRAESENTATIO)** = část těla plodu, která naléhá na pánevní vchod
 - záhlavím (nejčastěji)
 - temenem, čelem nebo tváří (1%)
 - zadečkem a chodidly (při poloze podélné koncem pánevním)
 - trupem, ramenem (při poloze příčné)

POLOHA PLODU V DĚLOZE

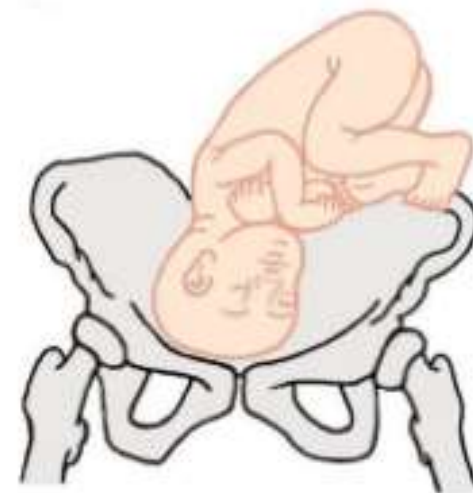
podélná záhlavím



podélná koncem pánevním



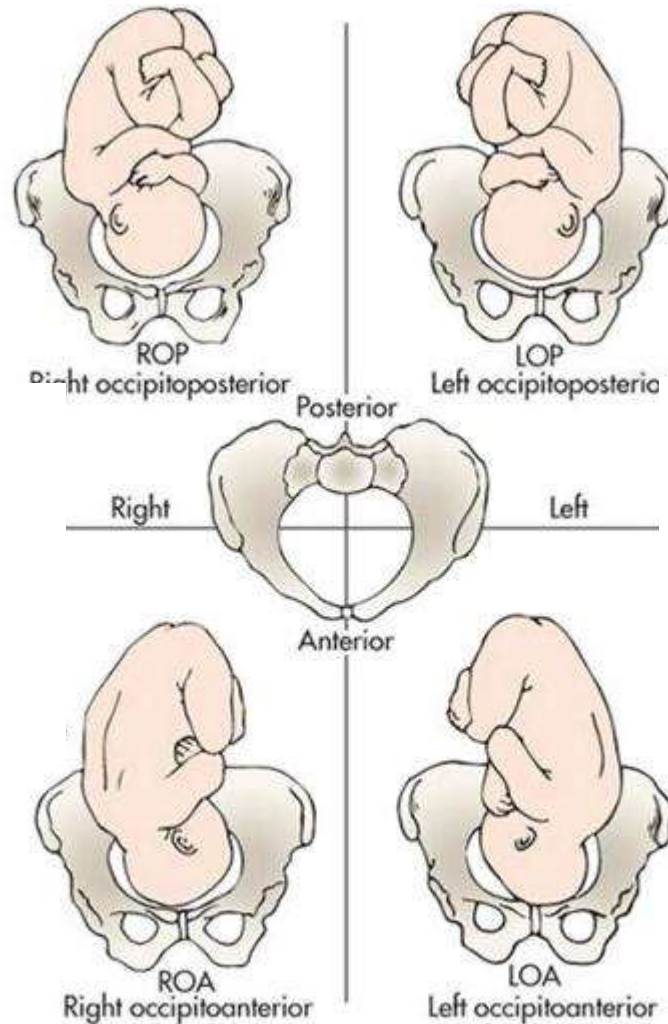
příčná



šikmá

2. OBYČEJNÉ „PRAVÉ“

záda vpravo vzadu



1. OBYČEJNÉ „LEVÉ“

záda vlevo vzadu

2. MÉNĚ OBYČEJNÉ

záda vpravo vpředu

1. MÉNĚ OBYČEJNÉ

záda vlevo vpředu

Lie: Longitudinal or vertical
Presentation: Vertex
Reference point: Occiput
Attitude: General flexion

DRŽENÍ A NALÉHÁNÍ PLODU V DĚLOZE



DRŽENÍ

nepravidelné (vše ostatní)

pravidelné

NALÉHÁNÍ

záhlavím



předhlavím



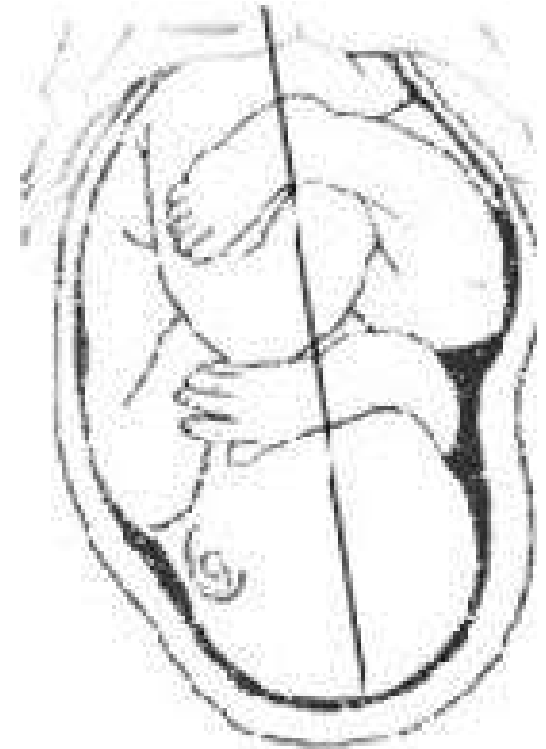
čelní



obličejem

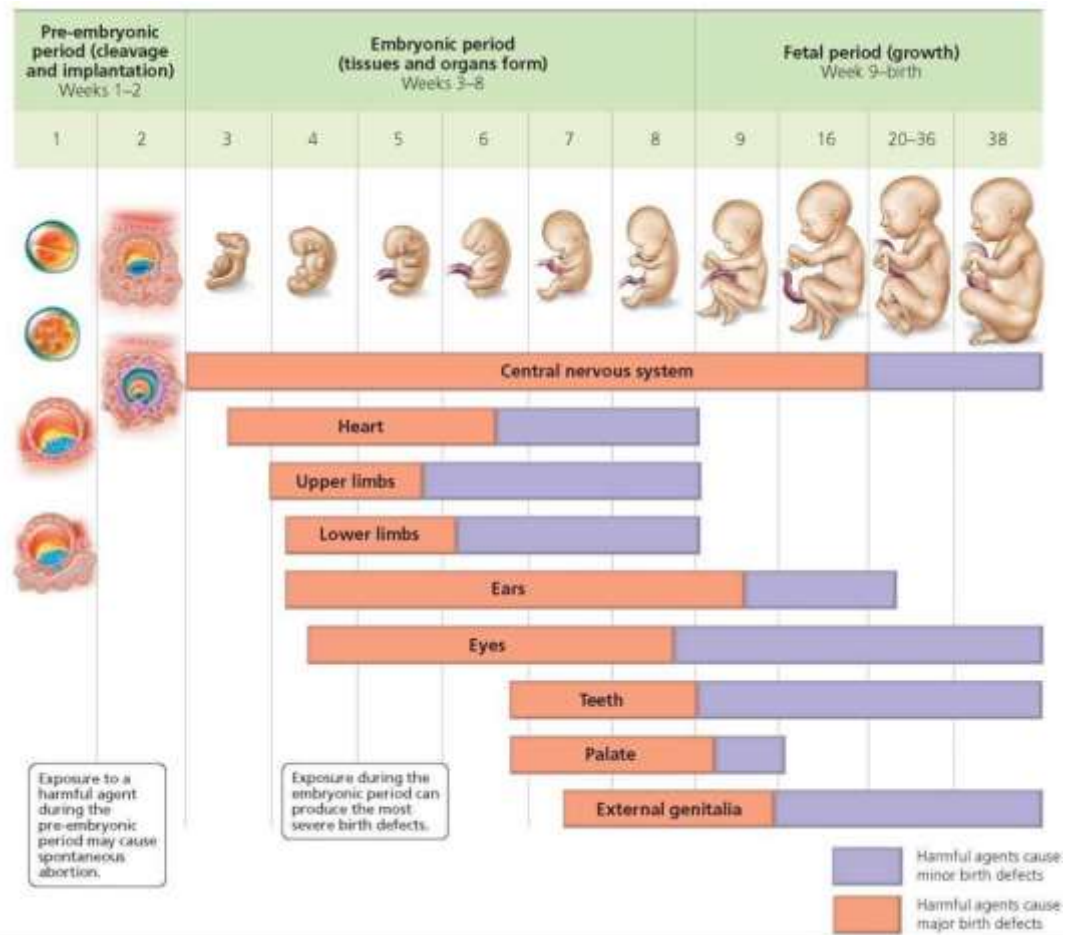


- POLOHA PODÉLNÁ HLAVIČKOU
- POSTAVENÍ PRVNÍ OBYČEJNÉ
- DRŽENÍ PRAVIDELNÉ
- NALÉHÁNÍ ZÁHLAVÍM



SEZNÁMENÍ S TERATOLOGIÍ

- Vrozená vývojová vada – v důsledku abnormálních událostí během vývoje
- Genetické (vrozené) i negenetické (vnější) příčiny
- Teratogeny
- Kritická období během vývoje
- Životní styl (alkohol, kouření, drogy)
- Infekční onemocnění (zarděnky, HIV, toxoplazmóza)
- Nedostatek nebo nadbytek klíčových látek (kyselina listová, × retinoidy)
- Chronická onemocnění (léky)

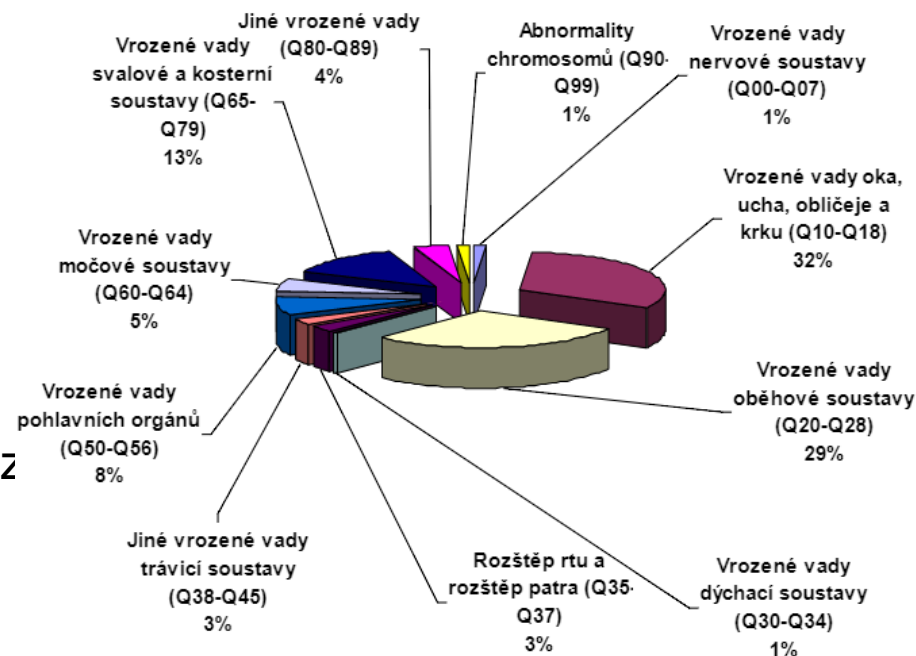


SEZNÁMENÍ S PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKOU

- Mezioborová péče – biochemie, genetika, gynekologie a porodnictví, neonatologie – součást fetální medicíny
- Odhalení rizikových těhotenství a umožnění preventivní i terapeutické péče
- Prevence narození dětí s těžkými poruchami vývoje VVV
- Umožnění narození geneticky rizikových dětí
- Plánování a zajištění klinické péče

- Genetické poradenství
- Biochemický a ultrazvukový screening
- Karyotypizace a DNA diagnostika
- Klinická diagnostika

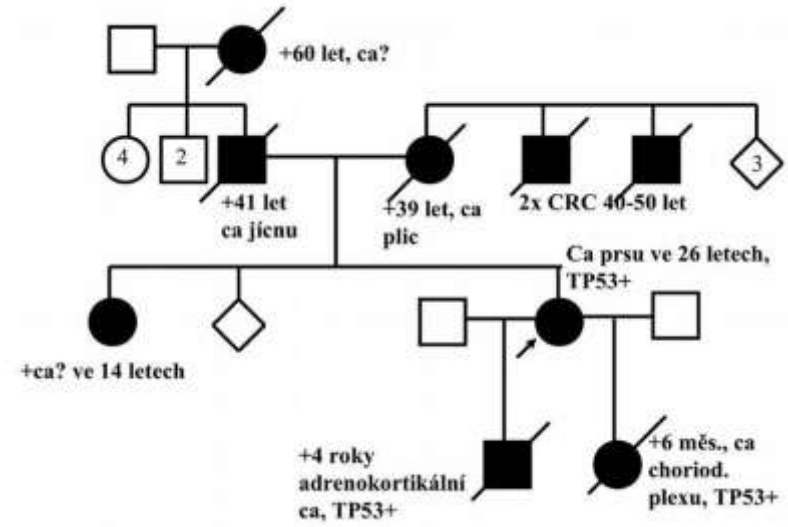
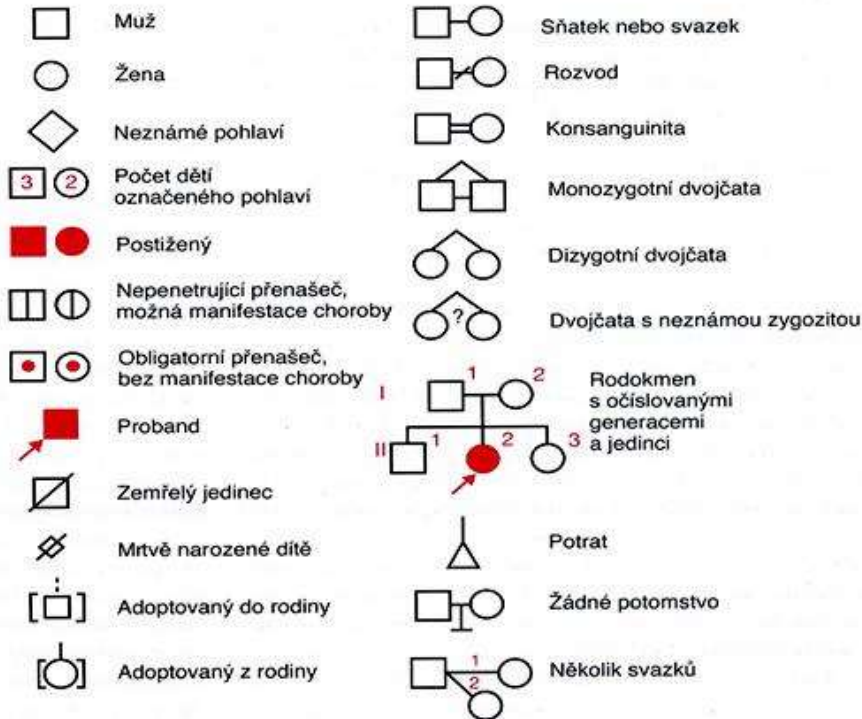
- Indikace:
 - výskyt VVV v rodinné či osobní anamnéz
 - pozitivní screening v I. nebo II. trimestru
 - abnormální nález na UZ
 - věk (nad 35 let)



ČR 1994-2008

GENETICKÉ PORADENSTVÍ

- Zajištění anamnézy
- Prekoncepční poradenství
- Vysvětlení výsledků vyšetření, příčin, klinických projevů a možností řešení
- Minimalizace rizika opakování choroby
- Sdělení diagnózy a podání informací pro svobodné rozhodnutí pacienta
- Zajištění přesné diagnózy a vyhodnocení rizika
- Zajištění péče v těhotenství i následné péče



- **Nedirektivní**
- **Veškerá vyšetření a zákroky jsou dobrovolné**

BIOCHEMICKÝ SCREENING

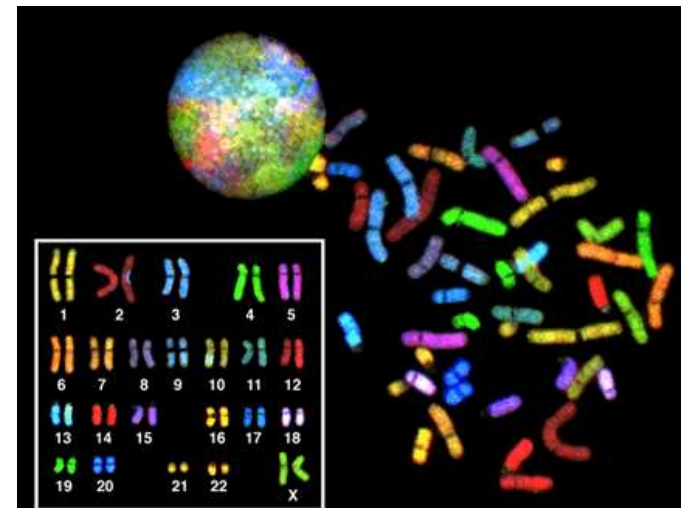
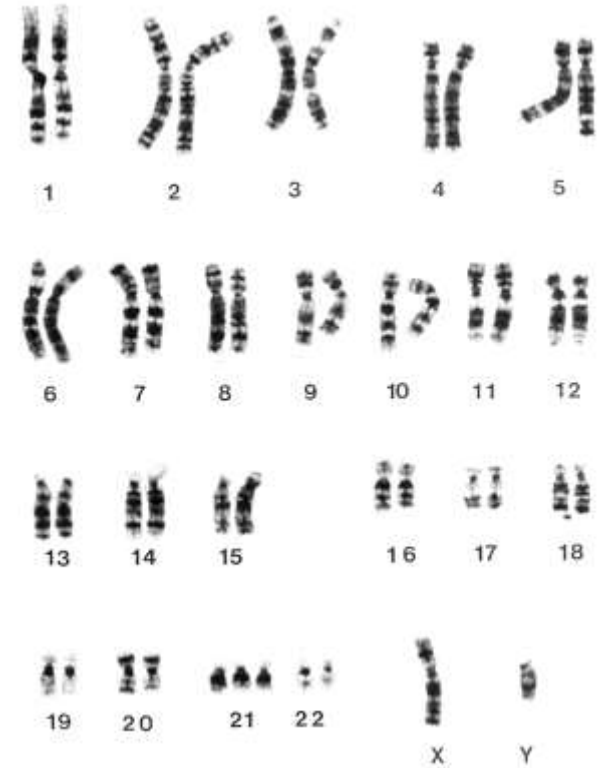
- Neinvazivní
- Odhalení rizikových těhotenství – chromozomální aberace a rozštěpové vady
- **Screening není diagnostika** → další vyšetření (aminocentéza, karyotyp, UZ)
- Kombinované vyšetření v 11-13. týdnu
- chromozomální aberace – Down: 47,XY,+21, Edwards: 47,XY,+18, Patau 47,XY,+18
- UZ – stanovení šíjového projasnění (nuchální translucence, NT)
- PAPP-A, hCG (hodnoty v násobcích mediánu, MoM)
- algoritmus výpočtu zahrnuje věk matky
- výstup: screening pozitivní vs. negativní (hranice 1:100)



- Vyšetření v 14-16. týdnu („TRIPLE test“)
- Relativně nízká senzitivita a specifita (50-60%), a naopak vysoká falešná pozitivita (70%)
- AFP, E3, hCG
- chromozomální aberace, poruchy uzávěru neurální trubice, defekty břišní stěny

INVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA

- Amniocentéza
 - 16-20. týden
 - Odběr plodové vody pod kontrolou UZ
 - Kultivace buněk, karyotypizace
 - Risk 0,5-1%
- Biopsie choriových klků
 - 10.-13. týden
 - Karyotypizace, molekulárně-genetické vyšetření
 - Risk 0,5-1%
- Kordocentéza
 - 22. týden
 - Odběr venózní pupečnickové krve
 - Nyní zejména diagnostika a terapie krevních onemocnění (anemie, infekce), ev. diagnostika v případě vícečetných těhotenství
 - Risk 1%
- Fetoskopie
 - Transabdominálně (dříve transcervikálně)
 - Vizualizace a biopsie plodu
 - Risk 3-10%, provádí se výjimečně



- 6-8. týden

- potvrzení těhotenství, srdeční akce
- počet plodů

- 13-14. týden (kombinované vyšetření)

- nuchální translucence (risk > 3 mm)
- nosní kůstka (je × není), případně dovyšetření dalších **minor markerů** (omfalokéka, trikuspidální regurgitace, abnormality průtoku ductus venosus, zvětšení močového měchýře-megavesica)
- velikost plodu

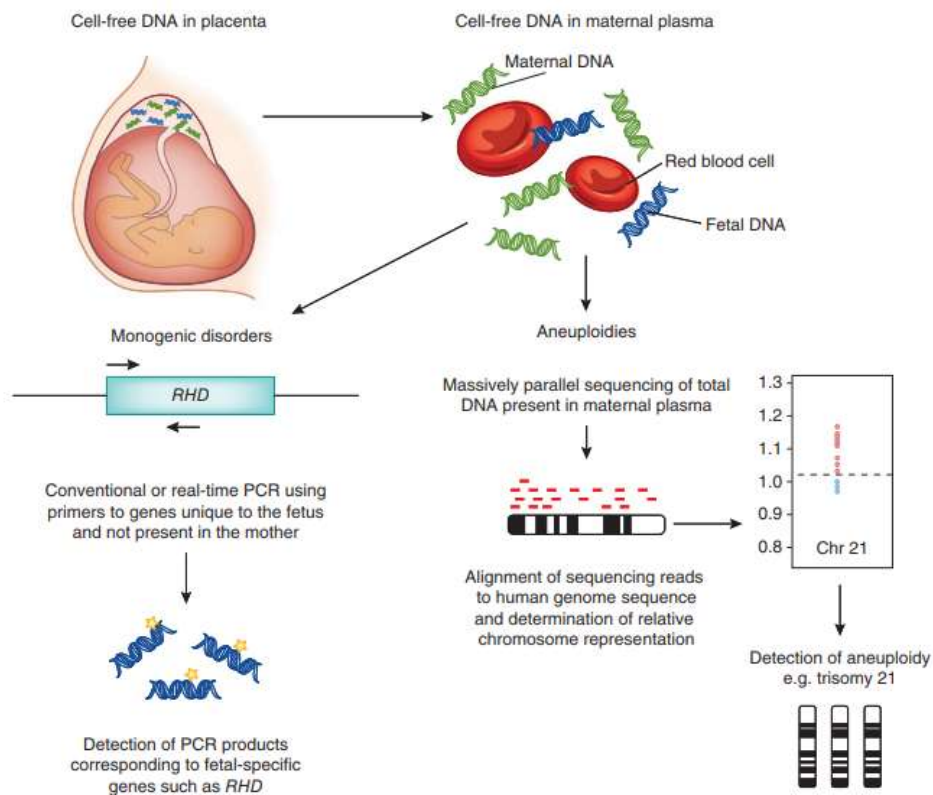
- 20-22. týden

- podrobné vyšetření
- biometrie plodu (biparietální průměr, obvod hlavičky, délka femuru)
- hlava a CNS (tvar, dutina v septum pellucidum, komory, mozeček, cisterna magna), obličej (ret+horní a dolní čelist, nos, orbity, profil), srdce (akce, velikost, osa, 4-dutinová projekce, výtokové trakty, ...), hrudník (patologické struktury), břišní dutina (žaludek, střevo, ledviny, močový měchýř, úpon pupečníku, počet cév v pupečníku), páteř, končetiny včetně ruky a chodidla
- placenta, množství plodové vody

- 30. týden

- poloha a velikost plodu
- placenta (vyloučení placenta praevia)

POKROKY MOLEKULÁRNÍ GENETIKY



- Analýza mimobuněčné fetální DNA v mateřském krevním oběhu
- Od 12. týdne
- Masivní paralelní sekvenování (Next-Gen Sequencing)
- Běžné aneuploidie (trisomie 21,13,18)
- Monogenně podmíněné choroby

SOP-M8 NEINVAZIVNÍ DETEKCE ANEUPLOIDIÍ CHROMOZOMŮ 13, 18 A 21 POMOCÍ MULTIPLEX PCR A MASIVNÍHO PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ (MPS)

Test Clariga se značkou „CE“, která je nezbytná pro provedení tohoto vyšetření v zemích EU, splňuje základní požadavky Směrnice Rady (VD) 98/79/EC při *in vitro* diagnostice.

VÝSLEDEK VYŠETŘENÍ:

Chromozom	Stav	Fetální frakce	Předpokládané pohlaví plodu
13	normální	7,1 %	ženské
18	normální		
21	normální		

ZÁVĚR:

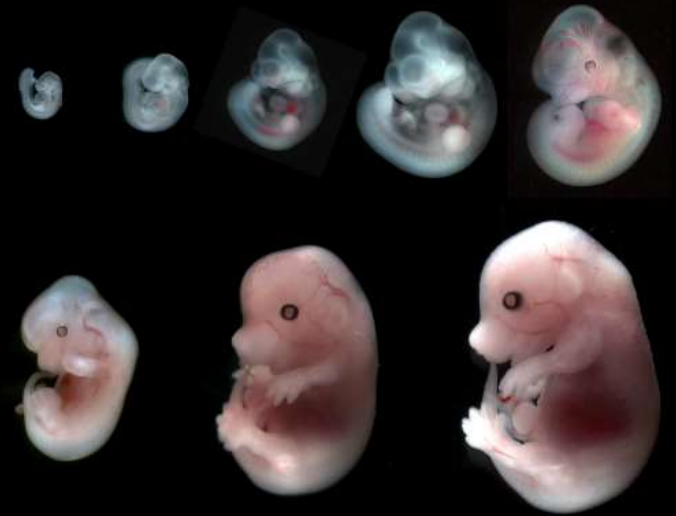
Analýzou volné fetální DNA cirkulující v krvi těhotné nebylo zjištěno zvýšené riziko aneuploidie chromozomů 13, 18 a 21.

Komentář: doporučujeme genetickou konzultaci.

Pozn: Při patologickém nálezu je výsledek nutné ověřit některým z invazivních postupů (např. odběr plodové vody, choriových klků, kordocentéza s následnou QF-PCR analýzou nebo stanovením klasického karyotypu apod.).

DĚKUJI ZA POZORNOST

pvanhara@med.muni.cz
<http://www.med.muni.cz/histology>



Phallusia
mammillata

