

Hovedspørgsmål: Den embryonale periode (fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge).

Le Gjerum.

Fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge: Den embryonale periode (organogenesen).

De tre kimblade danner størstedelen af kroppens væv og organer. I slutningen af den embryonale periode er de største organsystemer grundlagt, og hovedtrækkene af kroppens ydre form er blevet tydelige. Dog er alle organerne ikke færdigudviklet, heriblandt f.eks. øjet, øret, lungerne og ganen. Endodermen, som er avaskulær, og mesodermen, som er vaskulær, adskilles af basalmembranen.

Der, hvor primitiv-furen er startet = caudalt membrana buccopharyngea

Ectoderms derivater: Generelt kan man sige, at det ectodermale kimblad er ophav til organer og strukturer der varetager kontakten til omverdenen: = cranielt

DEF:

- Centralnervesystemet.
- Det perifere nervesystem.
- Det sensoriske epithel i øre, næse og øjne.
- Epidermis, herunder hår og negle. Derudover er det grundlag for hudens kirtler, brystkirtlerne, hypofysen og tændernes emalje.

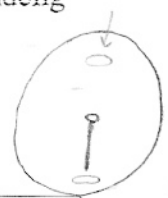
• **Mesoderms derivater:** Uddifferentieres i tre komponenter: Paraxial, intermediær og lateralplade mesoderm. Den paraxiale mesoderm danner somitomerne der senere danner mesenchymet i hovedet og organiseres i somiter i occipitale og caudale segmenter. Somiterne er ophav til myotomet, sclerotomet og dermatomet der tilhører kroppens støttevæv.

Mesodermen danner hjerte-karsystemet, dvs. hjertet, arterier, vener, lymfekar samt alle blod- og lymfeceller. Desuden er det ophav til det urogenitale system: Nyrer, gonader og deres gangsystemer. Endelig er milten og binyrebarken mesodermalt derivede.

Endodermens derivater: Står for beklædningen i gastrointestinkanalen, respirationsvejene og urinblæren. Den danner også parenchymet i thyroidea, parathyroidea, leveren og pankreas. Endelig beklæder den trommehulden og tuba auditiva.

membrana buccopharyngea

bliver hurtigt oval
~ dannelse neural-
pladen



Nøglebegivenheder i den embryonale periode:

Dage:	Somiter:	Figur:	Karakteristiske træk:
14-15	0	5.1A	Tilsynekomsten af primitivfuren. + primitivknude = primitivstrøbe
16-18	0	5.1B	Tilsynekomsten af notochordale proces; hæmopoietriske celler i blommesækken. + dannelse af paraxiale mesoderm
19-20	0	5.2A	Intraembryonale mesoderm spredt sig ud under ectodermen; primitivfuren er komplet; umbilikale kar og cranielle neuralfolder begynder at dannes.

ekstraembryonalt → celledmasse som udskydes fra kimlaget

Hovedspørgsmål: Den embryonale periode (fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge).

Le Gjerum.

20-21	1-4	5.2B, C	Elevation af cranielle neuralvolde og dannelse af neuralfure. Krumning begynder.
22-23	5-12	5.5A,B; 5.6; 5.7	Cervical fusion af neuralvolde; craniel neuropore vidt åben; branchiebuer 1 og 2 fremkommet; hjerterør begynder at folde.
24-25	13-20	5.8A	Cephalocaudal foldning; craniel neuropore lukker; øjenblære dannes; høreplade fremkommer.
26-27	21-29	5.8B; 5.20A, B	Caudale neuropore lukker; øvre ekstremitetskopper; tre par branchiebuer.
28-30	30-35	5.8B	Fjerde branchiebue dannet; underekstremitetskopper; høreblære og linseblære dannet.
31-35		5.19	Overekstremiteter luffeformede; nasalgruber dannet; embryon C-formet.
36-42		5.21	Digitale stråler i hånd- og fodplade; hjernevesikler prominere; auricula externa dannes; det fysiologiske navlebrok opstår.
43-49		5.23	Pigmentering af retina; digitale stråle udskilles; brystvorter og øjenlåg dannes; overkæbelapper fusionerer med midtpandelappen under dannelse af overlæben; prominente navlebrok.
50-56		5.24	Ekstremiteterne lange, bøjet ved albuer og knæ; fingre og tæer frie; ansigt menneskelignende; hale forsvinder; navlebrokket persisterer til slutningen af tredje måned.

Ectodermens derivater:

I begyndelsen af 3. uge har ectodermen form som en skive der er bredere i den cephalende end i den caudale ende. Notochorden og den præchordale mesoderm får den overliggende ectoderm til at fortykkes og danne neuralpladen. Cellerne i pladen udgør neuroectodermen.

neuralpladen

Molekylær regulation af den neurale induktion: Ved at blokere aktiviteten af BMP-4 der ventraliserer ectodermen og mesodermen, induceres dannelsen af neuralpladen.

udskilles
cranialt fra
notochorden

Tilstedeværelsen af BMP-4 præger mesodermen og ectodermen under gastrulationen; ectodermen bliver til epidermis og mesodermen danner intermediær og lateralplade mesodermen. Sekretion af

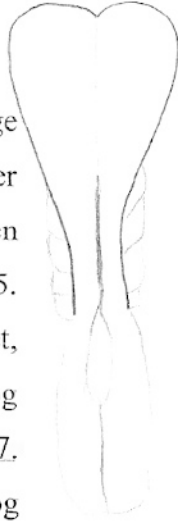
Hovedspørgsmål: Den embryonale periode (fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge).

Le Gjerum.

tre andre molekyler^① inaktiverer BMP-4. Disse tre proteiner findes i primitivknuden, notochorden og den præchordale mesoderm. De neuraliserer ectodermen og bevirker at mesodermen danner notochord og paraxial mesoderm (dorsaliserer mesodermen).
→ somitterne

Disse neurale igangsættere inducerer kun forhjerne og midthjerne. Induktion af de caudale neuralpladestrukturer (baghjerne og rygmarv) er afhængig af Wnt-3a og FGF².

Neurulation: Neuralpladen udvikler sig gradvist i retning mod primitivfuren. I slutningen af 3. uge bliver lateralkanterne i neuralpladen mere eleverede og danner neuralvoldene (plicae neuralis) der imellem sig har neuralfuren (sulcus neuralis). Gradvist når neuralvoldene hinanden i midtlinjen hvor de smelter sammen. Denne fusion begynder i den region, hvor den fremtidige hals udvikles (5. somit) og fortsætter cephalt og caudalt. Således dannes neuralrøret. Indtil fusionen er komplet, kommunikerer den cephale og caudale ende af neuralrøret med amnionhulen via den cranielle og caudale neuropore. På 25. dagen lukkes den cranielle neuropore (18-20-somit-stadiet), og på 27. dag (25-somit-stadiet) lukker den posteriore neuropore. Neurulationen er da afsluttet, og centralnervesystemet består af et lukket rør med en smal caudal del, medulla spinalis³, og en langt bredere cephal del der er kendetegnet ved et antal udvidelser, hjerneblærer.

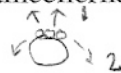


Hjerneblærene, som danner den craniale del af CNS, består oprindeligt af: Rhombencephalon (baghjernen), som senere bliver til medulla oblongata, cerebellum og pons; mesencephalon (mellemhjernen), som senere bliver til colliculi superior og inferior; og prosencephalon (forhjernen), som senere bliver til diencephalon (thalamus og hypothalamus) og telencephalon (cerebrale hemisfærer og lamina terminalis).

Efterhånden som neuralfolden rejser sig og fusionerer, begynder cellerne langs den laterale rand af neuroectodermen at dissocierer sig fra sine naboer. Disse celler fra neuralkammene undergår en forandring når de forlader neuroectodermen ved aktiv migration ned i den underliggende mesoderm⁴.

*celler, fra neuroecto- fra ectoderm til mesoderm
dermen
crista neuralis*

Efter lukning af neuralrøret vil neuralkamcellerne ud for fosterkroppen forlade neuralrøret og migrere langs en af to veje:



- ① nedad
• Dorsalt – gennem dermis og danner melanocytter i hud og hårfollikler.

*ventralt
caudal
cranial
dorsal*

^① Noggin, chordin og follistatin.

² Fibroblast growth factor.

³ Medulla spinalis, som danner den caudale ende af CNS, er kendetegnet ved basalpladen, som indeholder motoriske neuroner; alarpladen med de sensoriske neuroner; samt et "gulv" og et "loft", som forbinder de to sider.

⁴ Mesodermen omfatter celler deriveret fra epiblasten og extraembryonalt væv. Mesenchym refererer til løst organiseret embryonalt bindevæv uanset oprindelse.

Def. ↑

Hovedspørgsmål: Den embryonale periode (fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge).

Le Gjerum.



① •Ventralt – gennem den kraniale halvdel af hver somit for at danne spinalganglier, sympatiske og enteriske neuroner, Schwann celler og celler i binyremarven. Også i hovedregionen dannes neuralkamceller, som forlader neuralrøret. Disse celler bidrager til anlægget af kranieknogler, gliaceller, melanocytter og andre celletyper.

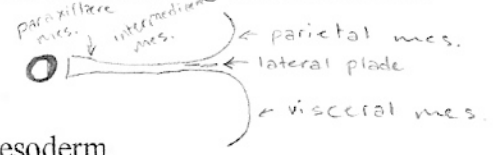
Induktionen af neuralkamcelledannelse kræver interaktion mellem nærliggende neurale celler og overfladeectoderm. BMP, der secerneret af non-neural ectoderm, synes at initiere denne induktionsproces. → aktiverer neuralkam-celler

27 dag Efter neuralrøret har lukket sig, opstår to bilaterale ectodermale fortykkelser cephal, hørepladen og linsepladen. I den videre udvikling invagineres hørepladen og danner høreblæren der udvikles til strukturer som er nødvendige for hørelse og balance. På omtrent samme tid opstår linseblærerne. Disse blærer invagineres ligeledes, og i femte uge danner de øjets linser.

Mesodermale derivater:

→ paraxillære mesoderm – intermediære – lateral plade

Tidlige mesodermale celler danner et tyndt og løst væv på hver side af midtlinjen. Omkring 17. dag prolifererer celler tæt ved midtlinjen og danner en fortykket plade af væv, den paraxiale mesoderm. Længere lateralt forbliver mesodermen tynd i lateralpladen. Ved sammensmeltning af intercellulære spalter i lateralpladen deles pladen i to lag:



- Et lag der dækker amnion, den parietale/somatiske mesoderm.
- Et lag der dækker blommeseækken, den viscerale/splanchniske mesoderm.

Sammen danner disse lag det intraembryonale coelom, der har forbindelse med chorionhulen på begge sider af embryon. parietal mesoderm + viscerale mesoderm = intraembryonale coelom

Den intermediære mesoderm forbinder den paraxiale og lateralplade mesoderm.

Paraxial mesoderm: I begyndelsen af 3. uge organiseres den paraxiale mesoderm i segmenter, somitomerer, der først bliver synlig i den cephal ende af fosteret, hvorfra deres dannelse skrider frem i cranio-caudal retning. I hovedregionen dannes somitomererne i tilslutning til segmentering af neuralpladen i neuromerer og bidrager med størstedelen af hovedets mesenchym. Fra occipitalregionen og caudalt udvikler somitomererne sig til somitter. Det første somit-par opstår i cervikaldelen på ca. 20. dag. Herefter opstår de med en hastighed på ca. 3 par om dagen indtil slutningen af 5. uge, hvor der er 42-44 par (4 occipitale, 8 cervikale, 12 thorakale, 5 lumbale, 5 sakrale og 8-10 coccygeale par; 1. occipitale og 5-7 coccygeale par forsvinder senere). De resterende somitter danner det aksiale skelet.

Inaktiv BMP-4 = epidermis, støttevæv mm.

somitomer udvikler sig til somitter → aksiale skelet
5 uge 42-44 somiter (par)

Hovedspørgsmål: Den embryonale periode (fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge).

Le Gjerum.

Vigtig
FKG 5.11
s. 100

Formel: Alder i dage = $\frac{\text{Somitter}}{3} + 19$.

neuralrøret ligger dorsalt i babyen

I begyndelsen af 4. uge sker følgende:

• Celler fra den ventro-mediale væg i somitten polymorfe og skifter position, således at de omgiver notochorden. Disse celler, ^{brusk + knogler} sclerotomet⁵, danner et løst bindevæv, mesenchymet. De omgiver medulla spinalis og notochorden for senere at danne columna vertebralis.

• Cellerne i den dorso-laterale del af somiten migrerer ud og er forløbere til muskulatur i ekstremiteterne⁶ og kropsvæggen.

• Cellerne fra den dorsomediale del af somiten proliferer og migrerer ned langs den ventrale side af den resterende dorsale række af somitceller for at danne et nyt lag, myotomet⁷.

• De resterende somitceller danner dermatomet⁸ og sammen med myotomet danner disse dermatomyotomet.

Hvert segmentært arrangeret myotom bidrager til dannelsen af ryggens muskulatur, mens dermatomet breder sig ud og danner dermis og de subkutane lag af huden. Hvert myotom og dermatom modtager sin innervation fra det segment hvorfra det stammer, (uanset hvor cellerne migrerer hen). På den måde er hver somit ophav til sit eget sclerotom (brusk- og knoglekomponent) og sit eget dermatom, den segmentære hudkomponent. Hvert myotom og dermatom har også sin egen segmentære nervekomponent.

Molekylær regulering af somit-differentieringen: Signaler til differentiering af somitterne kommer fra de omkringliggende strukturer, herunder notochorden, neuralrøret og epidermis samt lateralpladen af mesoderm. (Notochorden og gulypladen i neuralrøret secernerer sonic hedgehog, der inducerer sclerotomet.) Det inducerer den ventro-mediale del af somitet til at blive sclerotom.

Intermediær mesoderm: Forbinder den paraxiale med lateralplade mesodermen. Differentierer til urogenitale strukturer⁹. I den cervikale og øvre thorakale region danner den segmentære

⁵ Danner senere brusk og knogler.

⁶ Ekstremitetsplekserne er en fletning af spinalnerver til bestemte muskelgrupper.

⁷ Danner senere muskler.

⁸ Danner senere dermis og subcutis. Dermatomanlæggelsen er lidt løsere end myotomanlæggelsen. Derfor ligger dermatomer ikke altid sammen sted som muskelgruppen i forhold til rygsegmenter.

⁹ Urogenitale strukturer, nyre, urinleder og dele af kønsorganerne.

Hovedspørgsmål: Den embryonale periode (fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge).

Le Gjerum.

) celleklynger (fremtidige nefrotomer), hvorimod den mere caudale del danner en usegmenteret masse af væv, den nefrogene streng.

amniotomhulen

↑

→ blømmesækken

x **Lateralplade mesoderm:** Deler sig i et parietalt og et visceralt blad der beklæder henholdsvis den intraembryonale coelomhule og organerne. Parietal mesoderm danner sammen med den overliggende ectoderm den laterale og ventrale kropsvæg. Den viscerale/splanchniske mesoderm og endodermen danner tarmvæggene. Mesodermale celler fra det parietale/somatiske lag, der omgiver den intraembryonale coelomhule, danner tynde membraner, de mesotheliale membraner eller serøse membraner, der forer peritonealhulen, pleurahulen og pericardiehulen. → disse hulrum bliver beklædt med celler fra det parietale mesoderm. Mesodermale celler i det viscerale lag danner en tynd serøs membran rundt om de enkelte organer.

→ disse dannes ikke blot i mesoderm, men også i villi, chorion, kropstilkken

Blod og blodkar: Blodkar dannes på to måder:

• **Vasculogenese:** Karrene dannes fra blodøer.

visceralt mesoderm

De første blodøer opstår i 3. uge i mesodermen der omgiver blømmesækken og lidt senere i lateralplademmesodermen og andre steder (de midlertidige hæmopoietiske stamceller). Disse blodøer dannes ud fra mesodermceller, som induceres af FGF-2¹⁰ til dannelse af hæmangioblaster, der er et fælles forstadie i udviklingen af endothelceller og blodceller. De hæmangioblaste, der er beliggende i periferien af en blodø differentierer til angioblaste, der er forstadie til endothelceller. = rørdannelse. Angioblasterne prolifererer og induceres efterhånden til dannelse af endothelceller af VEGF¹¹, der secernerer af omkringliggende mesodermale celler. angioblasterne differentierer til hæmopoietiske stamceller.

Den samme faktor regulerer også endothelcellernes sammenkobling til de første primitive blodkar.

• **Angiogenese:** Karrene spirer ud fra eksisterende kar.

Når den vasculogenetiske proces har ført til dannelsen af de første blodkar bygges der videre på disse ved angiogenese, hvor nye kar spirer fra de eksisterende.

De definitive hæmopoietiske stamceller opstår i mesodermen omkring aorta (aorto-gonadale mesonephriske region). Disse koloniserer først leveren, som bliver det mest betydende hæmopoietiske organ i føtus. Senere vil stamceller fra leveren koloniserer knoglemarven, der er det definitive blodcelledannende væv.

Blodcelledannelse i føtus

først lever

→ definitivt i knoglemarv

¹⁰ Fibroblast growth factor 2.

¹¹ Vascular endothelial growth factor.

OBS.

Når den laterale mesoderm er udviklet i parietalt og visceralt, så vandrer det parietale ned og kommer i sidste ende til at omgive blømmesækken, som er beklædt med visceralt mesoderm.

Hovedspørgsmål: Den embryonale periode (fra begyndelsen af 4. og til afslutningen af 8. uge).

Le Gjerum.

Endodermens derivater:

Gastrointestinalkanalen er det organsystem, der i første række udvikles fra endodermen. Dette kimbladslag dækker ventralsiden af embryo og danner loft i blommesekken.

Udviklingen og væksten af neuralrøret og dannelsen af hjerneblærerne medfører at kimskiven begynder at hvælve sig op i amnionhulen og foldes i cranio-caudal retning; en foldning, der er mest udtalt i hoved- og haleenden.

Som følge heraf bliver en tiltagende del af den endodermbeklædte hule inkorporeret i fosterkroppen, i hvis forreste del endodermen danner ^{esophagus} fortarmen, mens den i haleenden danner ^{enkeligt tarm} bagtarmen. Området mellem for- og bagtarm benævnes mellemtarmen. Den er en tid forbundet med blommesekken gennem ductus vitellinus, som under fosterets videre vækst bliver snævre og forlænget.

● Fortarmen er lukket af membrana buccopharyngea. I 4. uge rumperer membranen hvorved der opstår forbindelse mellem amnionhulen og den primitive tarm¹².

● Bagtarmen er lukket af kloakmembranen, som rumperer i 7. uge, hvorved endetarmsåbningen opstår.

Somitterne vokser hurtigt, den flade embryonale skive foldes lateralt, og embryo får et rundt udseende. På samme tid dannes den ventrale del af kropsvæggen, bortset fra et lille område, hvor blommesekken og kropstilken er forbundne med fostret.

Resultatet af cephalocaudal og lateralfoldningen: Mens fortarm og bagtarm etableres forbliver mellemtarmen i forbindelse med blommesekken. I begyndelsen er forbindelsen bred, men bliver efterhånden lang og snæver som resultat af foldningerne og danner ductus vitellinus. Senere forsvinder ductus vitellinus, og mellemtarmen mister sin forbindelse med blommesekken og opnår sin frie beliggenhed i abdomen. → differentierer sig til ^{adeno}hypofyse, svælg, lunge og ^{lever}leveranlæg. Allantois indlemmes delvist i kroppen som resultat af foldningen, hvor den danner cloaca¹³. Den distale del af allantois forbliver i kropstilken.

I 5. uge bliver ductus vitellinus, allantois og de umbilikale kar omsluttet af den umbilikale ring.

Hos mennesket er blommesekken rudimentær og har kun en nutritiv rolle tidligt i udviklingen. I 2. måned ligger den i chorionhulen.

085 Sammenfattende beklæder endodermen:

● Den primitive tarms inderside og de intraembryonale dele af allantois¹⁴ og ductus vitellinus.

¹² Differentierer senere til adenoypofysen, svælgregionen (mellemøret og lugteepithelet), lunge- og leveranlæg.

¹³ Indeholder både urin og afføring.

¹⁴ Leder umbilicale kar ud fra og ind til fostret; differentierer senere ud til urinblæren.

I den videre udvikling er endodermen ophav til:

- Den epitheliale beklædning af luftvejene.
- Parenchymet i glandula thyroidea, glandula parathyroidea, leveren og pancreas.
- Stromatet i tonsiller og thymus.
- Den epitheliale beklædning i urinblæren og urethra.
- Den epitheliale beklædning af cavitas tympanica og tuba auditiva.

Den antero-posteriore akse, regulation via homeobox-gener: Homeobox-gener koder for faktorer som bl.a. regulerer segmenteringen og akseformationen. Udtrykket af HOX-generne spiller en rolle i den cranielle-til-caudale udvikling af derivater fra de tre kimblade. Nogle HOX-gener tændes og andre slukkes ved dannelsen af somitter. Hver klynge får sin egen kodning af HOX-gener.

Den føtale periode: 9. uge til 9. måned (termin).

Klinisk:

4-8 uge

Fødselsdefekter: De fleste organer og organsystemer anlægges i den embryonale periode. Denne periode, hvor organogenesen finder sted er den mest kritiske for normal udvikling. Stamcellepopulationerne grundlægger organerne, og denne proces er følsom for skadelige påvirkninger, både genetiske og miljømæssige. Det er i denne periode de fleste medfødte misdannelser opstår. Ofte vil kvinden slet ikke have opdaget at hun er gravid i denne kritiske periode, specielt 3.-4. uge, og har derfor ikke undgået f.eks. tobaksrøg og alkohol. Når man kender og forstår hovedtrækkene i organogenesen, er det nemmere at indkredse tidspunktet hvor en given defekt er opstået, og bestemme mulige årsager til misdannelsen.