

Mateja Legan¹

Razvoj skeletno-mišičnega sistema in kože

Embryonic Development of the Musculoskeletal and Integumentary System

POVZETEK

KLJUČNE BESEDE: mišičnoskeletni sistem – embriologija – anomalije, koža – embriologija – anomalije

Avtorica prikazuje embrionalni razvoj skeletno-mišičnega sistema in kože. Čeprav je temelj članka mezodermalni izvor, poudarek pa na segmentnem izvoru področij skeletno-mišičnega sistema, članek podrobneje obravnava tudi ektodermalni izvor kosti glave, nekaterih drobnih gladkih mišic in epidermisa kože. Podrobno je prikazan razvoj dermisa in kožnih adneksov. Za nazornost in smiselno pomnjenje so prikazani tudi nekateri slikoviti klinični korelati.

ABSTRACT

KEY WORDS: musculoskeletal system – embryology – abnormalities, skin – embryology – abnormalities

The author presents embryological development of the musculoskeletal system and the skin. Although they are basically both mesodermal in origin, the article emphasises the ectodermal origin of head bones, certain small smooth muscles and skin epidermis, with accent on the segmental origin of musculoskeletal regions. Development of the dermis and epidermal adnexes is clearly explained. For better understanding, some clinical correlates to developmental problems are shown as well.

¹ As. dr. Mateja Legan, dr. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1105 Ljubljana.

RAZVOJ SKELETA

Skelet se razvije iz paraksialnega mezoderma in bočne plošče (somatoplevra) ter iz nevralnega grebena. Paraksialni mezoderm tvori segmentne tkivne bloke na obeh straneh nevralne cevi, t. i. somitome v predelu glave in somite v predelu kavalno od zatilnega področja. Somiti diferencirajo v ventromedialni sklerotom in dorzolateralni dermomiotom. Proti koncu 4. tedna celice sklerotoma postanejo polimorfne in tvorijo embrionalno vezivo mezenhim. Celice mezenhima migrirajo in diferencirajo; lahko postanejo fibroblasti, hondroblasti ali osteoblasti. Somatoplevra bočne plošče prispeva mezodermalne celice za tvorbo medeničnega in ramenskega obroča ter dolgih kosti udov. Tudi celice nevralnega grebena v področju glave diferencirajo v mezenhim in sodelujejo v tvorbi kosti obraza in lobanje. Okcipitalni somiti in somitome pa sodelujejo pri tvorbi lobanjskega dna. Pri ploščatih kosteh lobanje mezenhim dermisa diferencira neposredno v kost (intramembranska zakostenitev), v večini kosti pa mezenhimske celice najprej ustvarijo model hialine hrustančevine, ki nato zakosteni v procesu endohondralne zakostenitve (1-4).

Razvoj lobanje

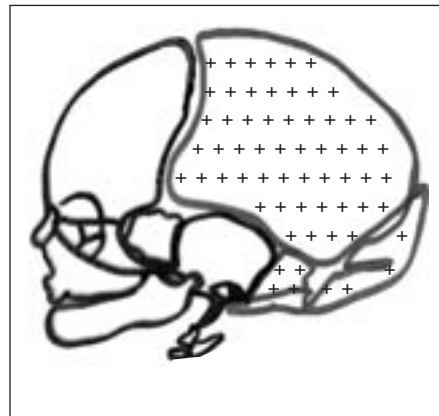
Nevrokranij (možganska lobanja) je zaščitni obroč okoli možganov, viscerokranij (obrazna lobanja) pa tvori skelet obraza. Glede na nastanek (način zakostenitve) ločimo vezivni (dezmalni) in hrustančni (hondralni) nevrokranij.

Vezivni nevrokranij izhaja iz celic nevralnega grebena in paraksialnega mezoderma (slika 1). Mezenhim v procesu dezmalne zakostenitve ustvari ploščate membranozne kosti tam, kjer centralno ležeče zakostenitveno središče iz zgoščenih mezenhimskih celic in rast kosti tečeta žarkasto proti periferiji, se zlivata in nadomeščata vezivo. Z nadaljnjo rastjo se membranozne kosti povečajo z apozicijo novih plasti na zunanji površini in sočasno osteoklastno resorpcijo od znotraj (1-4).

V novorojenčkovi lobanji so ploščate kosti med seboj ločene z ozkimi plastmi vezivnega tkiva, šivi, ki prav tako izvirajo iz dveh virov: nevralnega grebena (sagitalni šiv, lat. *sutura sagittalis*) in paraksialnega mezoderma

(koronalni šiv, lat. *sutura coronalis*). Na mestih, kjer se več kot dve kosti srečata, so šivi široki in jih imenujemo fontanele. Najbolj izrazita je anteriorna fontanela, kjer se srečajo dve parietalni in dve frontalni kosti. Šivi in fontanele omogočajo kostem lobanje, da se med porodom približajo in delno ob robu prekrijejo. Kmalu po porodu pa se spet poravnajo na staro mesto in novorojenčkova glavica je spet velika in okrogla. Kost lobanjskega svoda po rojstvu rastejo predvsem zaradi rasti možganov. Nekateri šivi ostanejo odprti do odrasle dobe. V prvih letih po rojstvu palpacija anteriorne fontanele daje pomembno informacijo, ali zakostenitev glave teče normalno in ali je znotrajlobanjski pritisk normalen (1).

Filogenetsko in ontogenetsko osnovo lobanje predstavlja hondrokranij, ki je hrustančna baza nevrokranija. Razvojno osnovo predstavljajo parni hrustanci (parahordalni, hipofizni in lat. *trabeculae crani*) ter štirje okcipitalni sklerotomi. Hrustanci, ki ležijo frontalno od sprednjega robu dorzalne horde in se končajo na višini hipofize v turškem sedlu sfenoidalne kosti, izhajajo iz celic nevralnega grebena. Imenujemo jih prehordalni hondrokranij. Tiste posteriorno od te meje pa izhajajo iz paraksialnega mezoderma in tvorijo hordalni hondrokranij. Lobanjska baza (lobanjsko dno) nastane, ko se ti hrustanci približajo/spojijo in zakostenijo z endohondralno zakostenitvijo (1, 2, 4).



Slika 1. Skeletne strukture obraza in lobanje. Mezenhim zanje izhaja iz nevralnega grebena (belo, prazno) in paraksialnega mezoderma somitov in somitomer (križci). Prirejeno po (1).

Bazo zatilne kosti tvori parahordalni hrustanec in telesa treh okcipitalnih sklerotomov. Spredaj se hipofizni hrustanec in trabekulae cranii zlijejo in tvorijo sfenoidalno in etmoidalno kost. Tako nastane mediana plošča hrustanca, ki sega od nazalne regije do sprednjega roba velike zatilne odprtine (lat. *foramen occipitale magnum*).

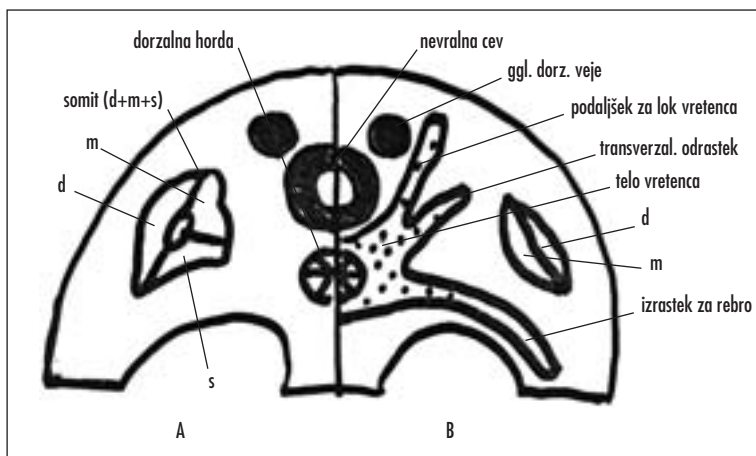
Pred mediano ploščo nastaneta krili orbite (lat. *alae orbitales*), kavdalno krili senčnic (lat. *alae temporales*) ter zasnove za petrozni in mastoidni del temporalne kosti. Vsi ti deli se nato zlijejo z mediano ploščo in med seboj, razen v področju odprtin, kjer možganski živci zapuščajo lobanjo (1-4).

Viscerokranij, ki sestavlja kosti obraza, se tvori predvsem iz prvih dveh škržnih lokov. Prvi škržni lok daje zasnovo za maksilarno izboklino (lat. *processus maxillaris*), iz katere nastanejo zgornja čeljustnica (lat. *maxilla*), ličnica (lat. *os zygomaticum*) in del senčnice (lat. *os temporale*). Ventralni del, mandibularna izboklina (lat. *processus mandibularis*), vsebuje Meckelov hrustanec. Mezenhim okoli njega se zgosti in zakosteni v spodnjo čeljustnico (mandibula). Meckelov hrustanec izgine, razen v sfenomandibularni vezi. Zadnji del mandibularnega izrastka skupaj z drugim škržnim lokom kasneje zraste v kosti srednjega ušesa (lat. *incus*, *malleus*, *stapes*). Kostenenje se prične v 4. embrionalnem mesecu in to so prve kosti, ki so povsem zakostenele. Mezenhim za nastanek kosti obraza izhaja iz celic nevrálne grebena (slika 1). Na začetku je obraz

v primerjavi z nevrokranijem majhen. Z razvojem zob in zračnih sinusov pa obraz izgubi otroške značilnosti. Razmerje med viscerokranijem in nevrokranijem je ob rojstvu 1 : 8, pri 5. letih starosti 1 : 4 in v odrasli dobi 1 : 2. Ženski nevrokranij ima 10 % manjšo prostornino od moškega, vendar je relativno večji glede na velikost ostalega skeleta (razmerje 1 : 6) v primerjavi z moškim (1 : 8) (1-4).

Razvoj hrbtenice (lat. *columna vertebralis*)

Vretenca izrastejo s spajanjem hrustančnih zasnov. Center vretenca, ki izhaja iz ventromedialnega sklerotoma parnih somitov, obda dorzalno hordo (slika 2) in tvori dno za hrbtenjačo (lat. *medulla spinalis*). Signal za razvoj vretenc pride iz dorzalne horde (signalne molekule *shh* – sonični ježek, angl. *sonic hedgehog*). Pod stalnim vplivom *shh* se izrazi gen *pax-1*, ki je najpomembnejši v oblikovanju teles vretenc. Loki vretenc izrastejo iz celic lateralnega sklerotoma (slika 2), se na obeh straneh zlijejo s centrom (telo vretenca), vzdolžno pa tudi z drugimi loki ter tvorijo streho nad hrbtenjačo. Usmerjanje celic lateralnega sklerotoma za oblikovanje loka vretenca teče pod vplivom genov *msx-1* in *msx-2*. Poznejši dogodek v razvoju je izginotje dorzalne horde iz teles vretenc, med vretenci pa se dorzalna horda razširi v zgoščen mezenhim intervertebralnih diskov. Pri odraslem dorzalna horda obstaja kot pulpozno jedro (lat. *nucleus*



Slika 2. Razvoj in migracija sklerotoma (a) ter razvoj vretenca iz sklerotoma (b). Prirejeno po (5).

pulposus), ki je mehka sredica intervertebralnega diska, obdana s krožnimi vlakni fibroznega obroča (angl. *annulus fibrosus*), ki predstavlja glavnino intervertebralnega diska (nastanek iz sklerotoma) (1–3).

Kavdalni del aksialnega skeleta predstavlja dobro definiran, repu podoben podaljšek med drugim embrionalnim mesecem, v 3. prenatalnem mesecu pa rep praviloma krni; njegov ostanek je trtica (lat. *os coccygis*) (2).

Razvoj reber in prsnice

Kostalni izrastki (odrastki, *processi*) tvorijo na nivoju torakalnih vretenc rebra. Proksimalni deli reber (glavica, vrat, tuberkel) nastanejo iz ventromedialnega sklerotoma. Ob času zakostenitve vretenc se rebra ločijo od hrbtenice. Prsnica vznikne iz parnih hrustančnih trakov, ki se kasneje še v hrustančnem modelu spojita, in sekundarno segmentira v ročaj (lat. *manubrium sterni*), telo (lat. *corpus sterni*) in klinast podaljšek (ksifoid, lat. *processus xiphoides*) (2, 3).

Razvoj udov

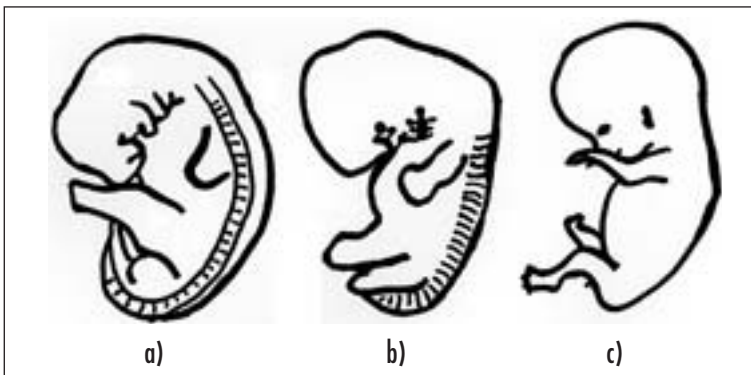
Za razliko od aksialnega skeleta, ki tvori zaščito notranjih organov (možgani, hrbtenjača, žrelo) in kjer organi, ki jih kosti obdajajo, sprožijo zakostenitev mezenhima, pa apendikularni skelet tvori centralno jedro udov. Čeprav je interakcija z epitelijem (apikalni ektodermalni greben) potrebna za oblikovanje skeletnih elementov, pa je morfogenetski nadzor neločljivo povezan z mezodermom. Vse sestavine apendikularnega skeleta se pričnejo kot hrustančen model, ki se nato

z endohondralno zakostenitvijo pretvori v pravo kost (6).

Ob koncu 4. tedna embrionalnega razvoja postanejo vidne zasnove za ude kot nabrekli na ventrolateralnih straneh telesa. V tej fazi razvoja sestojijo iz mezenhimskega stržena, ki izhaja iz somatoplevre bočne plošče, krite pa so s plastjo kubičnega ektoderma. Ektoderm distalnega roba uda se zadebeli in tvori apikalni ektodermalni greben. Ta sproži v okolnem mezenhimu nastanek »progressivne cone«, t. j. populacije nediferenciranih, hitro se delečih celic. Ko ud raste, celice pod vplivom apikalnega ektodermalnega grebena diferencirajo v hrustanec in mišice. Razvoj uda se nato nadaljuje v obe smeri – tako proksimalno, kakor tudi distalno (1, 2, 6).

Pri 6-tedenskem zarodku se terminalni del udovega poganjka razširi ter tvori ploščo za tvorbo dlani in podplata. Prsti se oblikujejo, ko zaporedje apoptoz (programiranih celičnih smrti) v apikalnem ektodermalnem grebenu razdeli ploščo v pet delov. Nadaljnji razvoj prstov je odvisen od rasti, ki je pod vplivom petih segmentov ektoderma, z gostitve spodaj ležečega mezenhima in tvorbe hrustančnega ogrodja prstov (1, 2, 6).

Razvoj zgornjih in spodnjih udov je podoben, le da morfogeneza spodnjih udov 1–2 dni zaostaja za zgornjimi (slika 3). Med 7. tednom gestacije udi rotirajo v nasprotno smer (zgornji udi rotirajo za 90° lateralno, spodnji pa za 90° medialno, tako da so ekstenzorji spodnjih udov anteriorno in veliki prst medialno). Umeščanje udov vzdolž kranio-kavdalne osi je uravnava s *hox* geni. Ti uravnava tip in obliko kosti udov. Gre za cel sklop genov in



Slika 3. Razvoj udov pri človeškem zarodku a) 5 tednov, b) 6 tednov, c) 8 tednov embrionalnega razvoja. Prirejeno po (1).

njihovo napačno izražanje spremeni položaj udov. Ko je enkrat kraniokavdalna umestitev določena, je rast uravnavana s proksimodistalno, anteroposteriorno in dorzoventralno osjo. Zaporedja dogodkov v rasti udov določa FGF-10, ki ga izloča bočna plošča mezoderma, in kostni morfogenetski proteini (BMP, angl. *bone morphogenetic protein*) (1, 6).

Ko je zunanja oblika določena, se mezenhim v poganjkih začne zgoščevati in celice diferencirati v hondroците. Do 6. tedna razvoja je razvit prvi hrustančni model. Sklepi nastanejo tako, da se hondroцитi v sklepni regiji najprej pomnožijo in zgostijo, nato pa se selektivno apoptozo celic oblikuje sklepna votlina. Okolne mezenhimske celice diferencirajo v vezivo sklepne ovojnice (1, 6).

Endohondralna zakostenitev dolgih kosti udov se začne s pojavom primarnih zakostenitvenih centrov med 7. in 12. tednom razvoja (6). Od primarnega centra v diafizi endohondralna zakostenitev napreduje proti koncu hrustančnega modela. Že v 7. tednu se prične zakostenitev ključnic, sledijo jima nadlaktnici, podlaktnici in koželjnici. V 8. tednu se prične zakostenitev stegenic in golenic, v 9. tednu pa lopatici in črevnica (lat. *os ilium*), v naslednjih treh tednih sledijo dlančnice, stopalnice, končne, začetne in nazadnje srednje falange. Sednica (lat. *os ishium*) in sramnica (lat. *os pubis*) zakostenita med 15. in 20. tednom, medtem ko se zakostenitev petnice prične v 16. tednu. Nekatere drobne zapestne (lat. *ossa carpi*) in nartne kosti (lat. *ossa tarsti*) pa kostenijo šele med zgodnjim otroštvom (6).

Ob rojstvu sta diafizi navadno v celoti zakosteneli, oba konca – epifizi – pa ostane ta hrustančasta. Kmalu potem zakostenitveni centri vzniknejo v epifizah in nastanejo epifizne plošče, ki igrajo ključno vlogo v rasti dolgih kosti. Endohondralna zakostenitev se odvija na obeh straneh plošče. Ko kost doseže končno dolžino, epifizne plošče izginejo in epifize se zlijejo z ostalo kostjo (6).

Klinične slike in sindromi zaradi nepravilnosti v razvoju skeleta

Kranioshiza (lat. *cranioschisis*) nastane, če se lobanjski svod ne zapre in možgansko tkivo ostane izpostavljeno amnijski tekočini ter posledično degenerira (anencefalija). Hude

kranioshize niso združljive z življenjem, manjši defekti lobanje s herniacijo mening in/ali možganskega tkiva (meningokele, meningoencefalokele) pa so danes že lahko uspešno zdravljene. Kraniosinostoza (lat. *craniosynostosis*) je prezgodnje zaprtje enega ali več šivov. Oblika lobanje je odvisna od tega, kateri šiv se je prezgodaj zaprl. Najpogostejše je zgodnje zaprtje sagitalnega šiva (> 50% primerov), ki se odraža v čelni in zatilni širitvi lobanje, ki postane dolga in ozka (skafocefalija; lat. *scaphocephalia*). Posledica prezgodnjega zaprtja koronalnega šiva je kratka in visoka lobanja (akrocefalija; lat. *acrocephalia* ali stolpičasta lobanja). V regulacijo zapiranja šivov je vključena izooblika transformirajočega dejavnika beta (TGF beta) (1, 4).

Proces tvorbe in organiziranja segmentnega sklerotoma v končno hrbtenico je zapleten in spojitev včasih steče asimetrično (skolioza, lat. *scoliosis*). Včasih nastane nenormalno število vretenc npr. anomalija Klippel-Feil (manj vratnih vretenc in nenormalna oblika hrbtenice). Posledica nepopolne spojitve ali nespojitve vertebralnih lokov je spina bifida. Ta motnja je lahko tako huda, da se nevralna cev ne spoji, vertebralni loki se ne tvorijo in živčno tkivo je izpostavljeno vplivom okolja. Lahko pa gre le za kostni defekt nepopolnega spoja vertebralnih lokov, hrbtenjača pa je nepoškodovana. Ta motnja se zgodi na 1/1000 rojstev, kar je veliko in se lahko prepreči z dodajanjem folne kisline materi v obdobju pred zanositvijo. Spino bifido odkrijemo prenatalno z ultrazvokom. V primeru, da je izpostavljeno živčno tkivo, z amniocentezo pridobljen vzorec amnijske tekočine pokaže povečane nivoje alfa-fetoproteina (1–3, 5).

Defekti udov so lahko delni (meromelija, lat. *meromelia*) ali popolni (amelija, lat. *amelia*). Defekti udov so ponavadi povezani v sindromih, ki zajemajo še razne kraniofacialne, kardialne in genitourinarne abnormalnosti. Včasih so dolge kosti odsotne in zakrnele dlani ali stopala se držijo trupa (fokomelija, lat. *phocomelia*). Fokomelije so posledica izgube ali nerazvitosti elementov v udnem brstiču. Včasih so prisotni vsi segmenti udov, vendar nenormalno kratki (lat. *micromelia*). Čeprav so te malformacije v glavnem redke in dedne, so dobro poznane nepravilnosti udov, ki nastanejo zaradi teratogenov (to so lahko tudi

številna zdravila, npr. teratogeni učinek aspirina, retinojske kisline). Najbolj znan je primer talidomida, zdravila zoper slabost in uspavala, ki je bil v množični uporabi pri nosečnicah med letoma 1957 in 1962. Kasneje so odkrili, da je talidomid povzročitelj sindroma odsotnosti ali velikih deformacij dolgih kosti, nerazvitost črevesja ter srčne anomalije. Iz tega obdobja je posledično velika pogostnost takih prirojenih anomalij. Najobčutljivejše obdobje za malformacije udov zaradi teratogene substance je med 4. in 5. tednom razvoja. Danes se ve, da talidomid zmoti proces celične adhezije nastajajočega uda z zmanjšanjem števila celičnih adhezijskih receptorjev ali z zaviranjem angiogeneze (1, 6, 7).

Drugačna motnja je polidaktilija (lat. *polydactyla*), kjer so prisotni dodatni prsti, ter sindaktilija (lat. *syndactylia*), kjer mezenhim med bodočimi prsti in dlanjo (podplatom) ne izgine, kar se odraža v spojitvi enega ali več prstov in palca. Vloga *hox* genov se najlaže prikaže z mutacijo katerega od njih. Tako se mutacija *hox-a13* kaže v dlan-podplat-genitalnem sindromu. Zanj je značilna spojitvev kosti v zapestju, kratki prsti, pri ženskah dvoroga maternica (lat. *uterus bicornis*) in nenormalna umestitev uretralnega ustja, pri moških hipospadija. Mutacije *hox-d13* se odražajo v kombinaciji sindaktilije in polidaktilije (1).

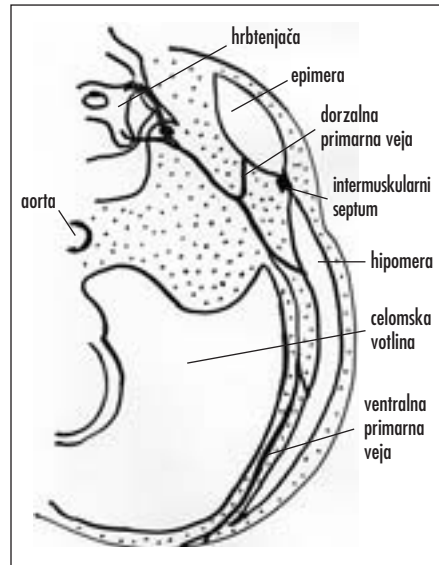
Prirojeni izpah kolkov je posledica nerazvitosti sklepne ponvice – acetabuluma kolčnice (lat. *os coxae*) in glavice stegenice (lat. *caput femoris*). Je precej pogosta motnja in štirikrat pogostejša pri deklicah kot pri dečkih. Abnormalnost je prisotna od 3. prenatalnega meseca, pogosto pa je tudi povezana z zadnjično (medenično) predporodno vstavo (1, 6, 7).

RAZVOJ MIŠIČNINE

Skeletna mišičnina nastane iz paraksialnega mezoderma, ki tvori somite od okcipitalne do sakralne regije in somitomere glave. Gladka mišičnina nastane iz splahnhičnega mezoderma okoli prebavnega trakta, nekaj gladke mišičnine pa nastane iz ektoderma (pupilarne mišice, mioepitelijske celice mlečne žleze in žlez znojnic). Iz splahnhičnega mezoderma okrog srčne cevi izvira tudi srčna mišičnina (2, 8).

Razvoj skeletne mišičnine

Somiti in somitomere tvorijo mišičnino aksialnega skeleta, telesnih sten, udov in glave. Kavdalno od zatilne regije se somiti preoblikujejo v sklerotom, dermatom in miotom. Slednji sestoji iz dorzolateralne in dorzomedialne regije. Dorzolateralna regija miotoma (hipomera), ki izraža mišični specifični gen *myo-d*, da proti koncu 5. embrionalnega tedna zarodne celice za mišice udov in telesnih sten (hipomerna mišičnina). Dorzomedialna regija miotoma (epimera), ki izraža mišično specifični gen *myf5*, pa daje zarodne celice za ekstenzorske mišice hrbtenice (epimerno mišičje). Med diferenciacijo se prekurzorske celice (mioblasti) spojijo in tvorijo dolga večjedrna mišična vlakna (sincicij). Kmalu se v njihovi citoplazmi pojavijo miofibrile in proti koncu tretjega meseca se pojavi prečna progavost, tipičen izgled skeletne mišičnine. Vsaka mišica veča svojo maso v obdobju rasti ne le z rastjo miofibril vsakega mioblasta, pač pa tudi s stalnim privzemanjem nediferenciranih celic somatoplevre. Od 4. meseca dalje pa mišice rastejo predvsem z večanjem obstojnejih mišičnih vlaken. Podoben proces se odvija v sedmih somitomerah glave rostral-



Slika 4. Prečni prerez skozi torakalno regijo 5-tedenskega zarodka. Epimero oživčuje dorzalna primarna veja spinalnega živca, hipomero pa ventralna. Prirejeno po (1).

no od okcipitalnih somitov (2, 6, 8). Živci, ki oživčujejo segmentno mišičnino, se delijo v dorzalno primarno vejo za epimero in v ventralno primarno vejo za hipomero, in ti živci ostanejo z originalnim mišičnim segmentom skozi obdobje njegove migracije (slika 4) (6, 8).

Mioblasti epimer oblikujejo ekstenzorske mišice kolumne vertebralis, mioblasti hipomer pa mišice udov in telesne stene. Mioblasti cervikalnih hipomer tvorijo mišice dvigalke reber (*mm. scaleni*), geniohoidne in prevertebralne mišice. Tisti iz torakalnih segmentov se delijo v tri plasti in tvorijo v toraksu zunanje interkostalne mišice (lat. *mm. intercostales externi*), notranje interkostalne mišice (lat. *mm. intercostales interni*) in prečno torakalno mišico (lat. *m. transversus thoracis*). V trebušni steni te tri mišične plasti tvorijo zunanjo in notranjo poševno trebušno mišico (lat. *m. obliquus externus abdominis et m. obliquus internus abdominis*) ter prečno trebušno mišico (lat. *m. transversus abdominis*). V torakalnem delu rebra omogočajo segmentni značaj prsnega mišičja, medtem ko se mišice segmentov trebušne stene spojijo in tvorijo velike mišične ploskve. Mioblasti hipoblasta ledvenih segmentov tvorijo četverokotno ledveno mišico (lat. *m. quadratus lumborum*), križnih in trtičnih segmentov pa pelvično diafragmo in prečno-progasto mišičnino anusa (6,8). Poleg treh ventrolateralnih mišičnih slojev se oblikuje še ventralni vzdolžni steber iz ventralnih koncev hipomer. To je prema trebušna mišica (lat. *m. rectus abdominis*) v trebušni regiji in infrahoidne mišice v vratni regiji. V toraksu longitudinalne mišice izginejo, včasih pa ostanejo kot *m. sternalis* (8).

Danes so poznani geni, ki uravnavajo mišični razvoj. BMP4 in FGF iz lateralnega mezoderma, skupaj z WNT-proteini iz priležnega ektoderma, signalizirajo dorzolateralnim celicam somitov, da izrazijo mišično specifični gen *myo-d*. BMP4 iz zgoraj ležečega ektoderma sproži sintezo WNT-beljakovin iz dorzalne nevrnalne cevi in te beljakovine spodbudijo dorzomedialne celice somitov k aktivaciji *myf5*, ki je še en mišično specifičen gen. Oba gena sta člana *myo-d* mišično-specifične družine genov, ki vključuje tudi *miogenin* in *mrf4* gene. *Myo-d* in *myf5* proteini aktivirajo gena *miogenin* in *mrf5*, ki spodbujata formacijo miotubulov in miofibril. Vsi geni *myo-d* delu-

jejo kot prepisovalni dejavniki za uravnavanje nadaljnjih genov v mišični diferenciaciji (2, 8).

Vezivno tkivo, v katerega mioblasti pripotujejo, določa način mišičnega oblikovanja. V regiji glave vezivno tkivo nastane iz celic nevralnega grebena, v vratni in zatilni regiji iz mezoderma somitov, v telesnih votlinah in udih pa iz somatičnega mezoderma (soma- toplevra bočne plošče).

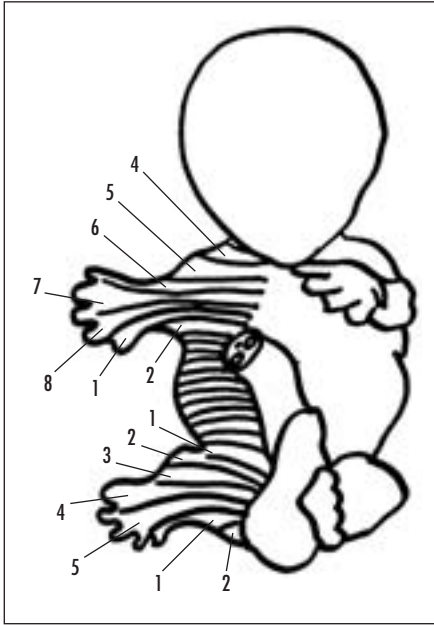
Mišice glave

Vse skeletne mišice regije glave nastanejo iz paraksialnega mezoderma (somitome in somiti), vključno z mišičnino jezika in oči (razen mišic šarenice, ki izvirajo iz ektoderma optičnega mešička). Vezivno-tkivni elementi (ki izhajajo iz celic nevralnega grebena) sprožijo in vodijo način mišične formacije (2, 6, 8).

Mišice udov

V 7. tednu embrionalnega razvoja mioblasti iz dorzolateralne regije miotoma migrirajo v udne brstiče in zasnujejo mišice. Vezivno tkivo (ki tu izvira iz somatičnega mezoderma) usmerja način mišične formacije. S podaljšanjem udnih brstičev se mišično tkivo razdeli v fleksorski in ekstenzorski oddelek. Čeprav so mišice udov v začetku segmentne, se sčasoma spojijo in so na koncu iz tkiv različnih segmentov (2, 6, 8).

Motorični nevroni za oživenje mišic udov (ventralne veje – rami ventrales – spinalnih živcev) najdejo pot rasti do svojih tarčnih mišic. Opraviti morajo dolgo pot in rastejo po poti, kjer ni ovir (t. i. permisivno). Izogniti se morajo regijam gostega mezenhima ali mezenhima, ki vsebujejo glikozaminoglikane. Tako aksoni za spodnje okončine obidejo razvijajoče se medenično področje in rastejo ventrokavdalno ob udu navzdol, medtem ko aksoni za zgornji okončini rastejo proti kranio-dorzalni strani uda (6). Ko večina motoričnih aksonov pride na bazo uda, se mešajo na specifičen način in tvorijo brahialni pletež zgornjega uda in lumbosakralni pletež spodnjega uda. Ko aksoni enkrat zapustijo pletež (po odločitvi za rast v dorzalno ali ventralno mišično skupino uda), neprekinjeno rastejo v okončino, večinoma po »permisivni poti«, do ustreznega mišičnega predelka. V zadnji fazi svoje poti do mišice, ki jo oživčujejo, je



Slika 5. Udni brstiči s segmentnim izvorom dermatoma. Številka označuje spinalne živce za določeno področje (od zgoraj navzdol: cervikalni 4–8; torakalni 1,2; lumbalni 1–5; sakralni 1, 2). Zarodek star 7 tednov. Prirejeno po (8).

pot rasti aksonov najverjetneje uravnavana z lokalnimi dejavniki s strani dotične mišice (6). Ko enkrat motorični aksoni najdejo svoje tarčne mišice, senzorna vlakna oživčijo svoje tarčne predela uda (senzorično oživčevanje dermatomov) (slika 5). Senzorni aksoni rastejo vzdolž motoričnih aksonov v bližini svojega tarčnega »ozemlja«, nato pa so lokalni dejavniki tisti, ki jih usmerijo h končnemu cilju senzoričnega oživčenja. Čeprav se začetni dermatomi ob rasti udov spremenijo, je razvojna zakonitost še vedno prepoznavna tudi pri odraslem (6).

Razvoj srčne mišičnine

Razvije se iz splahnličnega mezoderma okoli endotelija srčne cevi. Mioblasti se povežejo s posebnimi stiki, ki se kasneje razvijejo v interkalarne diske (lat. *disci intercalares*). Miofibrile se razvijejo kot skeletna mišičnina, le da se mioblasti ne spojijo. Kasneje v razvoju nastanejo posebni snopi mišičnih celic z nepravilno razporejenimi miofibrilami. Ti snopi so Purkynjeva vlakna, ki tvorijo prevodni sistem srca (2, 8).

Razvoj gladke mišičnine

Gladka mišičnina stene prebavnega trakta in velikih trebušnih žlez izhaja iz splahnličnega mezoderma, ki ovija endodermalno osnovo teh organov. Gladke mišice žil diferencirajo iz mezoderma ob žilnem endoteliju. Mišici šarenice (lat. *m. sphincter et m. dilatator pupillae*) in mioepitelijske celice mlečne žleze ter žlez znojnic pa izvirajo iz ektoderma (2, 6, 8).

RAZVOJ KOŽE

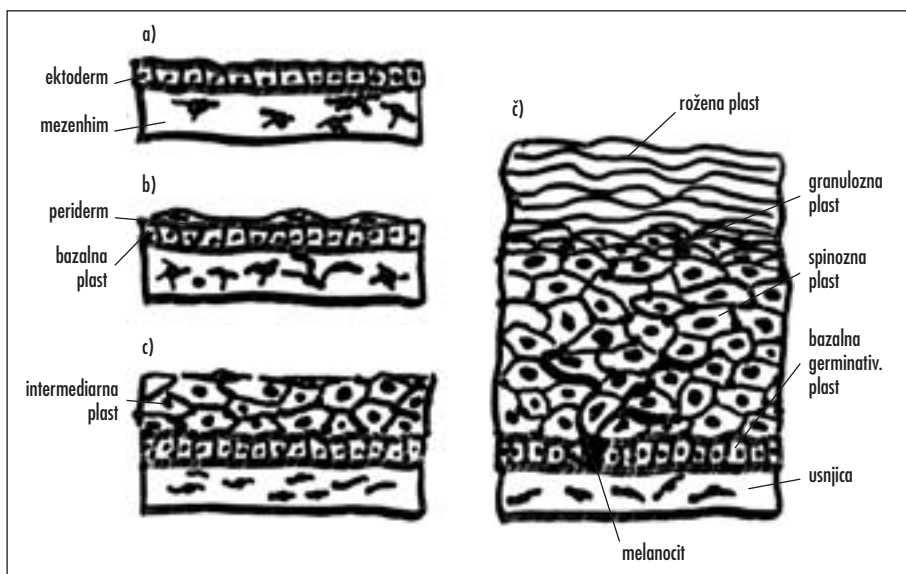
Pokožnica (lat. *epidermis*) se razvije iz površinskega ektoderma, spodaj ležeča usnjica (lat. *dermis*) pa iz mezoderma.

Razvoj pokožnice

Od 4. do 6. tedna je zarodek pokrit z enoplastjo ektodermalnih celic. V 6. tednu pa se kuboidni ektoderm podvoji – tvori enoskladni ploščati periderm in spodaj ležečo visokoprizmatno bazalno plast. Obe plasti sta podvrženi bogati mitotski dejavnosti. Periderm stalno keratinizira in se obenem obnavlja z mitozo iz lastnih izvornih celic. Z nadaljnjo delitvijo celic bazalne plasti se oblikuje tretja – intermediarna plast, ležeča med bazalno plastjo in peridermom; slednji postopoma izgine (med 4. in 6. mesecem). Do sredine petega meseca epidermis pridobi svojo končno zgradbo in tedaj razlikujemo 4 plasti (slika 6):

- bazalno ali germinativno plast, ki je odgovorna za produkcijo novih celic; ta plast oblikuje gube, ki na površini kože dajejo prstne odtise (2, 9, 10);
- debelo spinozno plast, katera sestoji iz velikih poligonálnih celic, ki vsebujejo fine tonofibrile;
- granularno plast, ki vsebuje drobna zrnca keratohialina v svojih celicah;
- keratinsko plast, katera tvori grobo površino mrtvih celic, ki vsebujejo keratin; celice periderma se odluščijo med drugo polovico življenja v maternici in jih lahko najdemo v amnijski tekočini (2, 9, 10).

Do 3. meseca razvoja v epidermis vdrejo celice iz nevrálnega grebena – melanoblasti, ki proliferirajo, tvorijo dendritične melanocite in vdrejo v stratum spinosum (2). Melanociti sintetizirajo pigment melanin, ki ga preko



Slika 6. Razvoj kože v različnih zarodnih fazah: a) 5 tednov, b) 7 tednov, c) 4 mesece, č) ob rojstvu. Prirejeno po (10).

dendritičnih izrastkov predajajo drugim celicam epidermisa. Melanociti koži dajejo pigmentacijo; pigment ima fotoprotektivno in antineoplastično vlogo. Pri temnopolti rasi melanociti že v maternici izločajo melaninska zrnca v medceličnino, pri belcih pa so melanociti tega sposobni le do neke mere ob izpostavljenosti sončni svetlobi (2, 9, 10).

Dendritične Langerhansove celice v spinozni plasti kože izvirajo iz kostnega mozga. V normalnih okoliščinah te celice privzemajo zunanje antigene in jih predstavljajo celicam T kože. Ob zavrnutvi kožnega presadka alografta pa Langerhansove celice postanejo tarčne celice limfocitov T (2).

Tretji tip celic v epidermisu so Merlove celice, katerih izvor ni jasen. Pojavijo se v epidermisu dlani in podplatov pri 8-12 tednih nosečnosti in so povezane s prostimi živčnimi končiči. Delujejo kot počasi reagirajoči mehanoreceptorji v koži, vendar citokemični dokazi kažejo, da lahko do neke mere delujejo tudi kot nevroendokrine celice (2).

Razvoj usnjice

Nastane iz bočne plošče mezoderma in dermatomov somitov. V 4. mesecu se pod epidermisom razvijejo nepravilne papilarne strukture – dermalne papile, ki se vrivajo v zgoraj ležeči epidermis. Snopi kolagenskih

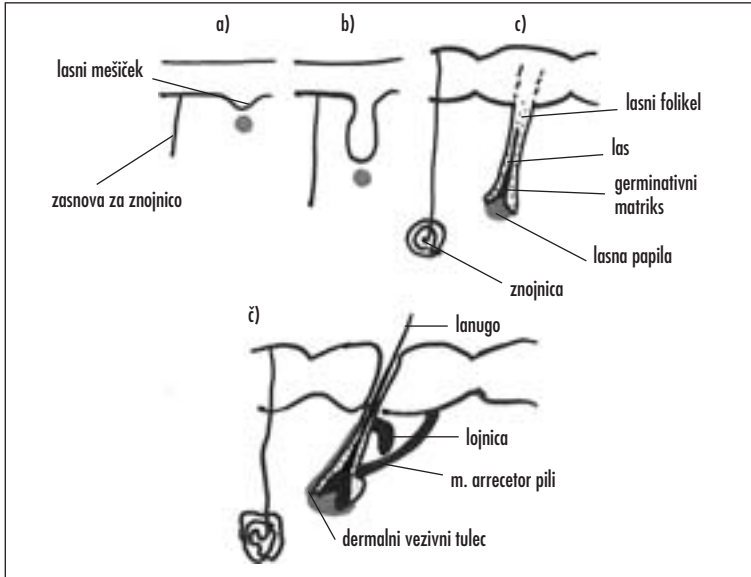
in elastičnih vlaken dajo fino vlaknato strukturo v papilarni coni ter grobo trabekularno strukturo v retikularni coni dermisa. V 3. trimesečju fetalnega razvoja se v koži vzpostavi končna žilna oskrba – kapilarne zanke v dermalnih papilah ter arterijska in venska mreža dermisa. Dermatomi dobijo senzorično oživčenje, s prostimi živčnimi končiči in senzornimi telesi (npr. Meissnerjevo tipalno telesce). Podkožje (subkutis) vsebuje mnogo maščevja (2, 9, 10).

Ob rojstvu je koža pokrita z belkasto pasto (lat. *vernix caseosa*), ki je sekret lojnic in degenerirane epidermalne celice (vključno s peridermom, ki se do 6. meseca odluči od epidermisa). Varuje kožo fetusa pred macerirajočim učinkom amnijske tekočine, deluje pa tudi kot lubrikant ob porodu.

Razvoj kožnih adneksov

Lasje in dlake

Epidermalni proliferacijski brstiči vdirajo v spodaj ležeči dermis. Na končnem delu zadebeljen epidermalni brstič invaginira, v jamico vdre mezoderm z žilicami in živčnimi končiči in tvori lasno papilo. Lasna (dlačna) papila ima morfogogenetski vpliv na germinativni matriks v bazi lasnega folikla, ki spodbuja rast lasu. Celice v središču kmalu keratinizirajo, postaja-



Slika 7. Razvoj folikla dlake in znojnice a) 12 tednov, b) 14 tednov, c) 16 tednov, ter č) 20 tednov. Prirejeno po (9).

nejo vretenaste in tvorijo lasni (dlačni) folikel, medtem ko kuboidne periferne celice tvorijo lasno ovojnico. Vezivni tulec okrog lasne ovojnice tvori okolni mezenhim. Proizvod mezenhima je tudi gladka mišica naježevalka dlake (m. arrector pili), ki je pričvrščena na vezivni tulec (slika 7). Stalna delitev celic v bazi folikla potiska las (dlako) navzgor in proti koncu 3. meseca se pojavijo prve dlake v področju obrvi in zgornje ustnice. Prve dlake imenujemo lanugo, so svetle in tanke, kasneje so nadomeščene z bolj grobimi dlakami iz novih lasnih foliklov. Melanociti vdrejo v lasni mešiček okoli 4. meseca ter dajo germinativnemu matriksu melanosome (9, 10).

Lojnice

Lasna ovojnica ima poganjke, ki vdirajo v okolni mezenhim. Celice teh poganjkov tvorijo žleze lojnice. Celice lojnic degenerirajo in tvorijo maščobi podobno substanco, ki se izloča v lasni folikel in od tod doseže površino kože. V neporaščeni koži se lojnice odpirajo neposredno na površino; tako je ob robovih veke (Meibomove žleze), na prsni bradavici in okolni areoli, glansu penisa in malih sramnih ustnicah. Po rojstvu lojnice regredirajo. Ponovno so stimulirane v puberteti z androgenimi hormoni (2, 9, 10).

Znojnice

Prenatalno se pojavijo okoli 3. meseca kot epidermalni mešički, ki se vraščajo v dermis. Ko se stvori svetlina, se povežejo tudi s površino (slika 7), kamor izlivajo svoj sekret. Okolne mioepitelijske celice nadzorujejo izločanje znoja. Znojnice so najštevilčnejše na dlaneh, podplatih in obrazu (9).

Nohti

Ektodermalna zadebelitev na vrhovih prstov se prvič pojavi v 9. tednu. Razširi se proksimalno in pokrije hrbtišče terminalnega segmenta prstov. V obliki črke U nohtni rob omejuje nohtno polje. Proksimalni del nohtnega polja postane germinativna plast pod bodočo nohtno korenino ter se distalno razširi in oblikuje lunulo, ki je delno pokrita z eponihijem rožene plasti. Rast nohta izvira iz germinativnega matriksa, brezjedrne celice stratum luciduma se z rastjo povežejo skupaj in tvorijo noht. Rastejo tesno prilegajoče navspred preko sterilnega matriksa. Ob rojstvu donošenega otroka nohti dosežejo mejo hiponihija pri prostem robu nohta (9).

Mlečne žleze

Prvi začetek je trakasta zadebelitev epidermisa v mamilarni liniji. Pri 7-tedenskem zarodku

se ta linija širi od baze zgornjega uda do dimelj. Čeprav večji del mamilarne linije izgine kmalu po oblikovanju, pa majhen del v torakalnem delu ostane in vdre v spodaj ležeči mezenhim. Tu stvori 16 do 24 poganjkov, ki dajo zasnovo za majhne solidne mešičke. Do konca prenatalnega življenja epiteljski poganjki (epiteljske proge) kanalizirajo in tvorijo izvodila mlečne žleze (laktiferni vodi – dukti). Mešički pa tvorijo majhne duktule in na njihovem koncu drobne enoplastne acinuse, ki pod vplivom maternalnih in placentalnih steroidov postanejo sekretorni (11). Tak razvoj pa steče le pri ženskem plodu; testosteron v moškem plodu namreč zavre razvoj alveolo-dukturnega sistema. Mlečna izvodila se na površino odpirajo v majhno epiteljsko jamico, ki se kmalu po rojstvu dokončno oblikuje v prsno bradavico s proliferacijo spodaj ležečega mezenhima (9, 10). Kmalu po rojstvu lobuloacinarna zgradba atrofira (ker ni več vzdrževalnih hormonov iz placente in v obdobju dojenja iz materinega mleka) ter do pubertete ostane le preprost dukturni sistem (11).

Klinične slike in sindromi zaradi nepravilnosti v razvoju kože

Ihtioza (lat. *ichthyosis*) je avtosomno recesivno dedno obolenje, morda tudi na X-kromosom vezana dedna motnja, ki se kaže v ekstrem-

ni keratinizaciji kože. Gre za lomeče se plasti hiperkeratinizirane kože, pogosto je pridružena tudi motnja v razvoju znojnic. Če gre za zelo hudo obliko ihtioze, govorimo o sindromu harlekinskega otroka in otroci s to motnjo ne preživijo dlje kot nekaj tednov.

Angiomi kože (rojstna znamenja) so žilne abnormalnosti značilne rdeče ali purpurne barve in različne velikosti, od drobnih točk do večjih površin. Angiomi sestojijo iz nenormalno izrazitega spleta žilic v dermisu kože in lahko izrastejo tudi preko nivoja kože ali sluznice.

Hipertrichoza (lat. *hypertrichosis*) je neobičajna razporeditev dlačnih foliklov po področjih telesa, posebej pogosto je prizadeta spodnja lumbalna regija. (pogosto v sklopu sindroma spine bifide occulte), lahko pa pokrivajo tudi celo telo. Atrihija (lat. *atrachia*) pa je dedna odsotnost las, povezana pogosto tudi z odsotnostjo drugih ektodermalnih tvorb, kot so lasje in nohti.

Politelija (lat. *polythelia*) je prisotnost dodatnih (akcesornih) prsnih bradavic zaradi neizginitja delov mamilarne linije. Lahko se razvijejo kjerkoli v mamilarni liniji, najpogosteje pa ostanejo v pazdušni (aksilarni) regiji. Če se te bradavice razvijejo v kompletno prsno žlezo govorimo o polimastiji (lat. *polymastia*) (2, 9, 10).

LITERATURA

1. Sadler TW. Skeletal system. In: Sadler TW. Langman's medical embryology. 9th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004. p. 171–97.
2. Carlson B. Integumentary, skeletal and muscular systems. In: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 1999. p. 173–208.
3. Larsen WJ. Development of the head, the neck and the eyes and ears. In: Larsen WJ, ed. Human embryology. 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Philadelphia, San Francisco: Churchill Livingstone; 1998. p. 229–72.
4. Brookes M, Zietman AL. The skull. In: Brookes M and Zietman AL, eds. Clinical Embryology. A color atlas and text. Washington DC: CRC Press; 1998. p. 286–91.
5. Brookes M, Zietman AL. The vertebrae and lymphatics. In: Brookes M and Zietman AL, eds. Clinical Embryology. A color atlas and text. Washington DC: CRC Press; 1998. p. 292–5.
6. Larsen WJ. Development of the limbs. In: Larsen WJ, ed. Human embryology. 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Philadelphia, San Francisco: Churchill Livingstone; 1998. p. 207–28.
7. Brookes M, Zietman AL. Congenital limb abnormality. In: Brookes M and Zietman AL, eds. Clinical Embryology. A color atlas and text. Washington DC: CRC Press; 1998. p. 304–7.
8. Sadler TW. Muscular system. In: Sadler TW. Langman's medical embryology. 9th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004. p. 199–209.
9. Brookes M, Zietman AL. Skin and adnexae. In: Brookes M and Zietman AL, eds. Clinical Embryology. A color atlas and text. Washington DC: CRC Press; 1998. p. 296–9.
10. Sadler TW. Integumentary system. In: Sadler TW. Langman's medical embryology. 9th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004. p. 427–32.
11. McCarty KS, Nath M. Breast. In: Steinberg SS, ed. Histology for pathologists. 2nd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 1997. p. 71–82.