

# KURSVECKA 1: EMBRYOLOGI OCH UTVECKLING AV CNS

(Marieb: s. 1114 - 1128, s. 430 - 433)

## FRAM TILL BEFRUKTNING

Vid utlösning avges miljontals spermier, men endast ett tusental kommer fram till oocyten. Detta p.g.a. ett flertal hinder på vägen  $\Rightarrow$  en stor del av sperman läcker ut. Den sura miljön i vaginan dödar därefter flera miljoner spermier. Vaginans skyddande slemhinna måste lösas upp av östrogen för att de kvarvarande spermerna ska kunna komma upp i livmodern, via livmoderhalsen. Därefter bryts åtskilliga ner av fagocyter. Nu återstår endast ett tusental som kan möjliggöra befruktning. Innan spermien kan befrukta ägget måste dess yttre skal bitvis brytas ner (capacitated). Precis som i andra cellrörelser hittar cellerna till varandra med hjälp av kemotaxi.

I motsats i vad många tror är det inte den första spermien som befruktar ägget, utan snarare den 200: ade. Detta beror på den acrosomala reaktionen, vilket innebär att de tidigare spermerna penetrerar de två skyddade hinnorna runt ägget, genom frisättning av acrosomala enzymer.

För att motverka en polybefrukning sänder ett befruktat ägg ut  $\text{Ca}^{2+}$  (ur ER) för att förbereda celldelning. Denna frisättning leder också till den kortikala reaktionen, vilken innebär att granolyter ("litet korn") frisätter enzymer, vilka minskar antalet spermareceptorer och får resterande att binda in vatten  $\Rightarrow$  detta trycker undan inbundna spermier.

När sperman trängt in i ägget kommer det att vara två kärnor och mellan dem en mitotisk spole. När kärnmembranen löses upp kommer den mitotiska spolen att fånga upp kromatiderna, som vid en vanlig mitos. Därefter kommer vanlig celldelning att ske.

## HÄNDELSER I EMBRYONALUTVECKLINGEN

Grunden i all embryonal utveckling är delning. I början sker delningen så pass fort att cellerna krymper, samt att deras yta förstoras i förhållande till sin volym  $\Rightarrow$  att ta upp mer näring och syre samt att avlägsna restprodukter. Den hastiga delningen ger också tillgång till mycket byggnads material, vilket underlättar den embryonala utvecklingen.

Den första celldelningen sker efter 36 timmar. Efter cirka 72 timmar bildas morula (mullbärskula), vilken består av minst 16 celler. Tre till fyra dagar efter befruktningen består embryot av cirka 100 celler och bindningarna mellan närliggande celler förstärks. Zona pellucida (bildas av äggets membran) försvagas och ett blastocystiskt område uppstår (består av en vägg av trophoblastceller och en samling av 20-30 runda celler samt ett hålrum "blastocysthålrummet"). Blastocysten flyter fritt i livmodern fram till dess att den binder till livmoderväggen, detta sker cirka sex dagar efter befruktningen (implantation).

Implantationen sker då nivåerna av livmoderhormonerna ökar. Inbindningen sker på den plats där livmoderväggen är i ett stadium med lämpliga receptorer och utsöndrande av rätt signaler. Vid inbindningen fäster trophoblastceller till livmoderväggen där de utsöndrar nerbrytande enzymer och tillväxtfaktorer till

livmoderväggens yta. När detta sker sväller livmoderväggen vid kontaktpunkten (inflammatorisk reaktion), vilket leder till att blodkärlens genomsläpplighet ökar och inflammatoriska celler invaderar området.

Trophoblastcellerna delar sig sedan och formar två lager (inre: cytotrophoblast, mot embryot och yttre: syncytiotrophoblast). Syncytiotrophoblastlagret bildas genom att cellerna i lagret förlorar sitt cellmembran och bildar en cytoplasmatisk massa, vilken invaderar cellväggen och bryter ner cellerna de får kontakt med. Detta görs i syfte att blastocysten ska kunna sjunka in i livmoderväggen. Därefter täcks den genom en delning av yttre livmoderceller, vilka växer över blastocysten.

Om det nybildandet embryot inte hittar någon lämplig inbindningspunkt inom "window of implantation" kommer livmodern återgå till sin icke mottagliga fas igen → spontan abort. Minst 2/3-delar av alla embryon misslyckas med implantering. Om den lyckas så kommer cirka 1/3 att leda till missfall.

En lyckad implantation tar cirka fem dygn, alltså är den klar den 12:e dagen efter befruktningen. För att förhindra att menstruationen spolat bort embryot måste menses utebli, detta sker genom att hCG-nivån (human chorionic gonadotropin) maximeras. Det är också denna nivå som mäts vid ett graviditetstest.

Till en början får fostret sin energi genom nedbrytning av livmodersceller, för att efter cirka åtta veckor få energi från moderkakan via en något utvecklad navelsträng. Efter cirka 12 veckor får fostret all sin energi från moderkakan.

## PLACENTATION; SKAPANDET AV MODERKAKAN

Moderkakan är ett temporärt organ som utgår både från den embryonala och den maternala vävnaden. Celler från den inre cellmassan bygger ett lager av extraembryonal mesoderm som tillsammans med trophoblasten bildar den yttre fosterhinnan (korion). Korion utvecklar därefter korioniska villi, vilka används för att skapa kärl mellan embryo och moder, dvs. upprättandet av näringskanaler, via navelblåsan. Desto längre graviditeten fortlöper desto mer kommer korioniska villis funktion som "näringsöverförare" avta och moderkakan tar helt över. Moderkakan kommer dessutom vara ansvarig för hormonproduktionen (t.ex. utsöndring av hCG). Det är lätt att urskilja vilken sida som är den fetala resp. den maternala i och med dess utseende. Den fetala sidan är glansig och len, medan den maternala är bucklig.

Viktigt för fostrets överlevnad är att nivåerna av andra placentala hormoner är korrekta när hCG-nivån sjunker, annars kommer detta leda till att graviditeten avbryts.

## FORMERING OCH BETYDELSE AV DE EMBRYONALA MEMBRANEN

De extraembryonala membranerna som skapas under de första två till tre veckorna inkluderar inre fosterhinna (amnion), gulesäck (yolk sac), navelblåsa (allantois) och yttre fosterhinnan (chorion).

- Den inre fosterhinnan: kommer att innehålla fostervätska och kommer att innesluta hela embryot och brytas endast av navelsträngen. Fostervätskan kommer till en början komma från moderns blod, men när fostrets njurar utvecklats kommer fostrets urin "fylla på" fostervätskan.
- Gulesäcken: utformas av celler från bukregionen. Hos människofoster är gulesäcken viktig för att den kommer senare att bilda delar av mag-tarmkanalen samt att den producerar de första blodcellerna och blodkärlen.

- Navelblåsan: utgörs av ett utskott från gulesäcken. Hos människofoster är navelblåsan den strukturella basen för navelsträngen, vilken kommer att länka samman embryot med moderkakan, samt att den kommer vara en del av urinblåsan.
- Korion: yttre membran som omsluter hela den embryonala kroppen och alla andra membran.

## GASTRULATION

Under tredje veckan kommer den embryonala skivan omformas till ett embryo med tre lager; ectoderm, mesoderm och endoderm. Denna process kallas gastrulation och innefattar cellmigration. Gastrulationen börjar med att en skåra bildas, vilken kallas "primitive streak" på den dorsala ytan av den embryonala disken. I och med detta bestäms också den longitudinella axeln hos embryot. Utifrån skåran kommer de olika lagren bildas, först endoderm, sen mesoderm och tillsist ectoderm. Dessa tre lager fungerar som primitiva vävnader från vilka alla kroppens organ kommer att utvecklas.

- Ectoderm (outer skin): Skapar nervsystem och det yttre hudlagret.
- Endoderm (inner skin): Bildar epitelcellerna i matsmältnings- och andnings- och genitalsystemet. Samt associerade körtlar till dessa.
- Mesoderm (middle skin): Bildar allt övrigt.

## SPECIALISERING AV ECTODERMIS

Den första stora händelsen i organutvecklingen hos embryot är skapandet av CNS (neurulation). Denna process induceras av signaler från notochord (första axiala stödet hos embryot, "tidig ryggrad"). Notochorden bildas av mesoderm. Ectoderm kommer att bilda den neurala plattan som sedan kommer att vikas och slutligen bilda den neurala tuben, i vilken spinalvätska kan flöda. Den övre delen av det neurala röret kommer sedan att bilda hjärnan medan resten kommer att bilda ryggmärgen.

Vid slutet av den första månaden efter befruktningen kan man enkelt urskilja de tre primära hjärnvesiklarna. I slutet av andra månaden kan man se samtliga hjärnans strukturer och hjärnhalvorna kommer att täcka toppen av hjärnstammen. Man kan också utläsa hjärnvågor.

## SPECIALISERING AV ENDODERM

Vid vikningen av de tre lagren kommer en endodermt rör bildas, vilket är en tidig del av mag-tarmkanalens epitelceller, samt skapandet av de anala och orala öppningarna. Andningsvägarna kommer att utformas från den tidiga delen av tarmkanalen (den orala sidan). Även körtlar kommer att skapas av utskott från olika delar av kanalen.

## SPECIALISERING AV MESODERM

Det första mesodermala lagret kommer att bilda notochorden, vilken senare kommer att ersättas av ryggraden. Strax därefter kommer tre mesodermala klumpar dyka upp på var sida av notochorden. Den största av dessa (somites) har tre undergrupper, med olika funktioner. Efter fyra veckor kommer det att finnas 40 olika somites.

De tre undergrupperna är:

1. **Sclerotome:** Producerar ryggrad och revben.
2. **Dermatome:** Hjälper till att bilda huden på den dorsala delen i kroppen.
3. **Myotome:** Bygger skelettmuskulaturen i nacke, bål och lemmar, vilket sker i takt med ryggradens utveckling.

De övriga mesodermala klumparna är *intermediate mesoderm* och *lateral mesoderm*.

- **Intermediate mesoderm:** bildar njure och könskörtlar.
- **Lateral mesoderm:** Består av mesodermala plattor (somatic mesoderm och splanchnic mesoderm). Somatic mesoderm är med i bildandet av huden på den ventrala kroppshalvan. *Insidan av bukålan?* Bildar även skelettben, ligament och hud i lemmarna. Splanchnic mesoderm är med i bildandet av hjärta, blodkärl och sammanlänkande vävnad i kroppen. Bildar även glattmuskulatur.

I slutet av den embryonala utvecklingen kommer benen att hårdna och organen kommer att inta sin rätta plats. Allt detta kommer att vara utvecklat i slutet av den åttonde veckan sedan befruktningen och då är embryot endast 2,5 cm långt!

## UTVECKLING AV CNS

CNS utvecklas i sin helhet från det ectodermala lagret. Den tidigaste fasen av hjärnans utveckling är det ectodermala lagret tjocknar längs sin longitudinella axel och formar den neurala plattan. Denna kommer därefter att vikas och bilda en fördjupning, kantad av "neural folds" (fig. 12.1b, s. 431). När fördjupningen blir kraftigare kommer de övre kanterna av neural folds smälta samman och neuralröret bildas. Neuralröret skapas under den fjärde graviditetsveckan. Så fort neuralröret bildats kommer dess främre del växa och få markeringar för de tre primära hjärndelarna → prosencephalon (framhjärnan), mesencephalon (mitthjärnan) och rhombencephalon (bakhjärnan). *Märk att encephalo betyder hjärna!* Resterande delar av neuralröret bildar ryggmärgen. Den femte veckan kommer de primära vesiklarna starta uppbyggandet av de sekundära vesiklarna.

Framhjärnan delas in i diencephalon och telencephalon. Bakhjärnan dras samman och bildar metencephalon och myelencephalon. Mitthjärnan förblir odelad.

De nyskapade fem vesiklarna kommer nu snabbt att utvecklas till den färdigutvecklade hjärnans huvudstrukturer. Den största förändring sker med telencephalon, vilken bildar de två hjärnhalvorna (cerebrum).

**Diencephalon:** bildar hypothalamus, thalamus, epitalamus och ögats retina.

**Mesencephalon** bildar mitthjärnan/hjärnstammen, dess namn förändras inte under embryots utveckling.

**Rhombencephalon:** Metencephalon → pons och cerebellum (cerebellum tillhör ej hjärnstammen).

**Myelencephalon** → medulla oblongata (förlängda märgen)

Även dessa delar tillhör hjärnstammen.

Det neurala röret kommer att bestå även efter bildandet av hjärnan/hjärnstammen och kommer även att expandera på fyra olika sammanhängande platser, dvs. de fyra ventriklarna. Värt att notera är att hjärnans utseende påverkas av dess begränsande tillväxtområde. I 26:e veckan så kommer hjärnan börja veckas för att dess yta ska maximeras. Begränsningen ses även vid bildandet av temporal loben.

Ryggmärgen utvecklas från den caudala delen av neuralröret. Vid den sjätte veckan av embryonal utvecklingen kommer båda sidor av den utvecklande märgen ha igenkänningsbara ansamlingar av neuroblaster, vilka har bildats från neuralröret. Dessa är "Alar plate" (dorsalt), dess neuroblaster utvecklas till interneuron och "Basal plate" (ventralt) och dess neuroblaster utvecklas till motorneuron. Axoner växer ut från "alar plate" och bildar den vita substansen i ryggmärgen och går längs med hela ryggmärgskanalen och bildar den pyramidala banan.

I den fortsatta utvecklingen av ryggmärgen kommer dessa "plates" att anta en "fjärilsform", vilket är den färdig utvecklade formen hos ryggmärgen. *Neural crest cells* kommer att bilda de dorsala rotganglierna där de sensoriska cellkropparna ligger. Deras axoner går in i ryggmärgen dorsalt. Hos människor finns det 31 par spinalnerv

## ORDLISTA:

- **Graviditet:** Från befruktning till födelse, vanligtvis 280 dagar, ologiskt nog brukar detta räknas från senaste riktiga menstruation, alltså dvs. två veckor innan befruktning
- **Conceptus:** Foster under utveckling
- **Embryo:** Foster under de första åtta veckorna
- **Foster:** Fr.o.m. vecka nio
- **Befruktning:** När en spermie smälter samman med ett ägg
- **Zygot:** Befruktat ägg
- **Korion:** Yttre fosterhinna
- **Placenta:** Platt kaka, moderkaka