

# Κρανιο-προσωπική ανάπτυξη και Συγγενείς ανωμαλίες

Α. Κοτσίνας  
Επικ. Καθηγητής

Ελένη Γεωργακοπούλου  
MD, DDS, MSc, PhD

## Παράγωγα των τριών πρωτογενών βλαστικών δερμάτων

**Βλαστικό δέρμα**

Εξώδερμα

**Παράγωγα**

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Περιφερικό νευρικό σύστημα

Επιδερμίδα, τρίχες, όνυχες, αισθητικό επιθήλιο: μύτη, ώτα, οφθαλμοί

Μεσόδερμα

Παραξονικό

Μέρος του κρανίου, μύες, σπόνδυλοι

Διάμεσο

Ουρογεννητικό σύστημα

Πλάγιο πέταλο

Σπλαγχνική στιβάδα

Ορώδεις μεμβράνες γύρω από όργανα

Σωματική στιβάδα

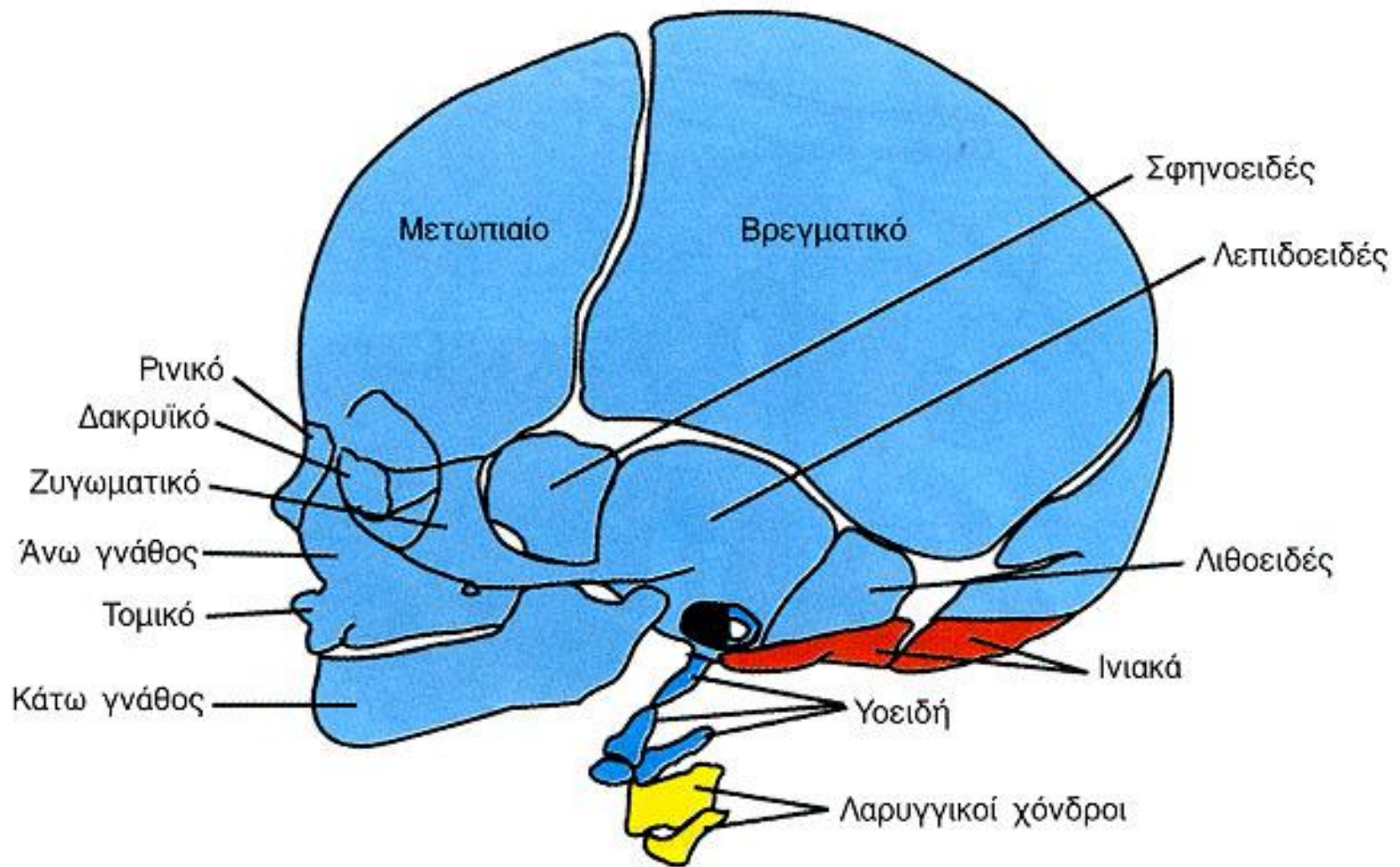
Ορώδεις μεμβράνες, σωματικό τοίχωμα, άκρα

Ενδόδερμα

Αρχέγονος πεπτικός σωλήνας και τα παράγωγά του: αδένες, πνεύμονες, ήπαρ, χοληδόχος κύστη, πάγκρεας

# Η κεφαλή και ο τράχηλος

- Το παραξονικό μεσόδερμα
  - το πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος
  - η νευρική ακρολοφία
  - οι εξωδερμικές καταβολές
- μεσέγχυμα  
κεφαλής
- Το παραξονικό μεσόδερμα (σωμίτες-σωμιτομερίδια)
    - μεγαλύτερο μέρος των τοιχωμάτων και της βάσης του κρανίου
    - εκούσιους μύες της κρανιοπροσωπικής χώρας
    - τη δερμίδα και το συνδετικό ιστό της ραχιαίας περιοχής της κεφαλής
    - μήνιγγες ουραία του προσεγκεφάλου



Τα οστά ρινικό, δακρυϊκό, ζυγωματικό, άνω γνάθος, τομικό, κάτω γνάθος, λεπιδοειδές, υοειδή προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία, οι λαρυγγικοί χόνδροι από το πλάγιο μεσοδερμικό πέταλο και τα υπόλοιπα τμήματα από το παραξονικό μεσόδερμα

# Η κεφαλή και ο τράχηλος

- Το πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος
  - χόνδρους του λάρυγγα (αρυταινοειδείς και κρικοκοειδή)
  - συνδετικό ιστό του λάρυγγα
- Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας
  - προέρχονται από το νευροεξώδερμα του προσεγκεφάλου, μεσεγκεφάλου, ρομβεγκεφάλου και σχηματίζουν τις σκελετικές δομές της μέσης μοίρας του προσώπου και των φαρυγγικών τόξων και άλλους ιστούς αυτών των περιοχών (χόνδροι, οστά, οδοντίνη, τένοντες, δερμίδα μήνιγγες, αισθητικοί νευρώνες)
- Οι εξωδερμικές καταβολές (με ή χωρίς τη νευρική ακρολοφία)
  - νευρώνες του 5ου, 7ου, 9ου, 10ου εγκεφαλικού αισθητικού γαγγλίου

**Παράγωγα της νευρικής ακρολοφίας**

Συνδετικός ιστός και οστά του προσώπου και κρανίου  
Γάγγλια εγκεφαλικών νεύρων  
C κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα  
Αορτοπνευμονικό διάφραγμα στην καρδιά  
Οδοντινοβλάστες  
Δερμίδα του προσώπου και αυχένα  
Νωτιαία γάγγλια ραχιαίων ριζών  
Γάγγλια συμπαθητικής αλυσίδας και προαορτικά γάγγλια  
Παρασυμπαθητικά γάγγλια του γαστρεντερικού σωλήνα  
Μυελός των επινεφριδίων  
Κύτταρα του Schwann  
Νευρογλοιακά κύτταρα γαγγλίων  
Αραχνοειδής και χοριοειδής μήνιγγα  
Μελανοκύτταρα



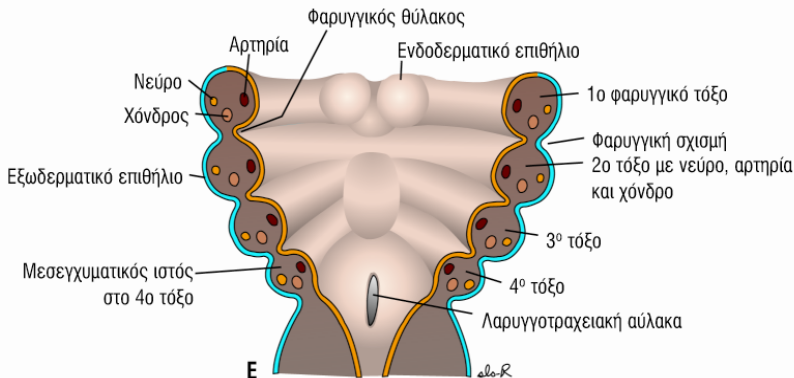
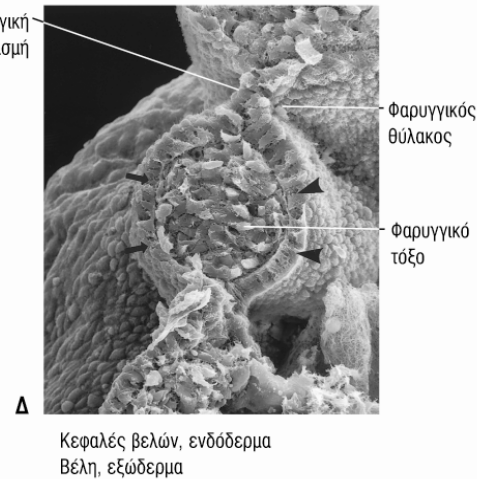
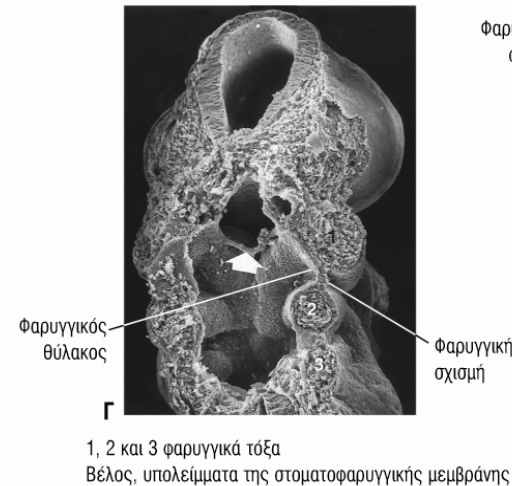
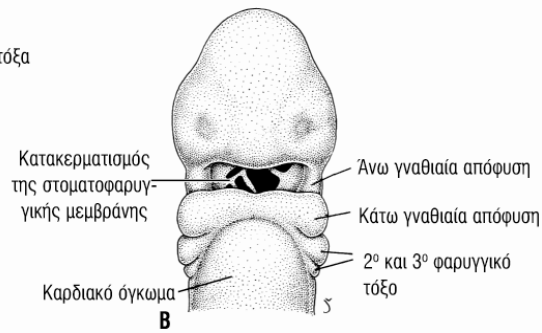
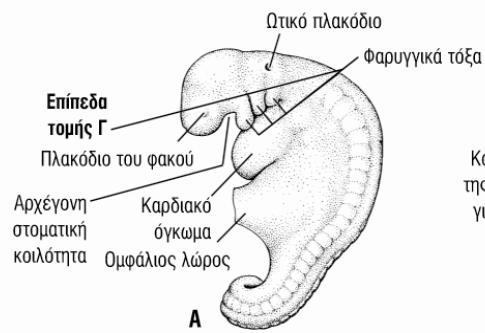
# Φαρυγγικά τόξα

• Εμφανίζονται την 4η και 5η εβδ. στα πλάγια του αρχέγονου φάρυγγα, συντελούν στην εξωτερική εμφάνιση του εμβρύου

- αποτελούν ράβδους μεσεγχυματικού ιστού διαχωριζόμενες από σχισμές, τις βραγχιακές ή φαρυγγικές σχισμές
- Μοιάζουν με αυτά των ιχθύων και αμφιβίων αλλά δεν σχηματίζονται στο ανθρώπινο έμβρυο βράγχια
- Συμβάλλουν στο σχηματισμό του τραχήλου και της κεφαλής

**Τέλος της 5ης εβδ.** -το πρόσωπο αποτελείται

από την αρχέγονη στοματική κοιλότητα αφοριζόμενη από το 1ο ζεύγος των φαρυγγικών τόξων



# Φαρυγγικά τόξα

- Εμφανίζονται με κρανιοουραία αλληλουχία πέντε ζεύγη
  - το πρώτο ζεύγος -την 22η ημέρα
  - το δεύτερο και τρίτο ζεύγος -την 24η ημέρα
  - τέταρτο και έκτο ζεύγος- την 29η ημέρα
  - το πέμπτο ζεύγος δεν σχηματίζεται καθόλου ή σχηματίζεται και υποστρέφει άμεσα
  - στα ανθρώπινα έμβρυα τα τόξα αντιστοιχούν στο 1ο, 2ο, 3ο, 4ο και 6ο τόξο της αρχέγονης βραγχιακής συσκευής της εξελικτικής σειράς που οδηγεί στα χερσαία σπονδυλωτά

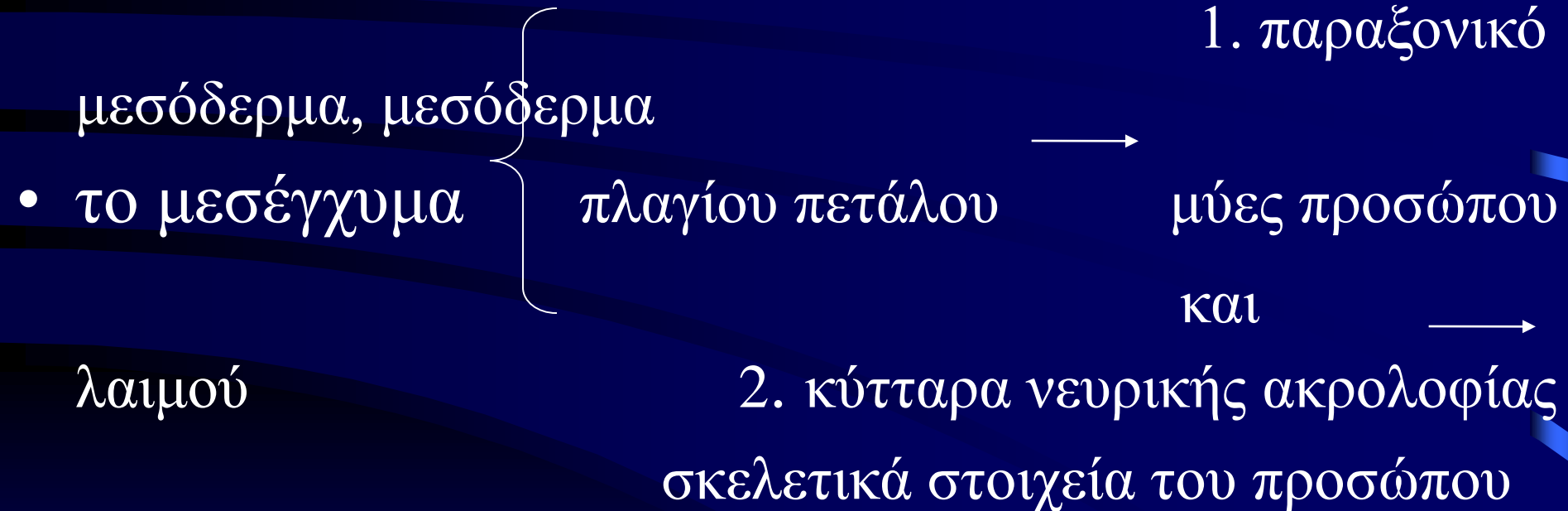


# Στο έμβρυο 4 ½ εβδ. πέντε μεσεγγυματικά επάρματα

- Οι δύο κάτω γναθιαίες αποφύσεις (1ο φαρυγγικό τόξο)
- Οι δύο άνω γναθιαίες αποφύσεις (ραχιαίο τμήμα του 1ου φαρυγγικού τόξου)
  - στα πλάγια της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας
- (5) μετοπωρινική απόφυση
  - σε κεφαλική θέση ως προς την αρχέγονη στοματική κοιλότητα
  - η ανάπτυξη του προσώπου συμπληρώνεται με το σχηματισμό των ρινικών αποφύσεων

# Φαρυγγικά τόξα

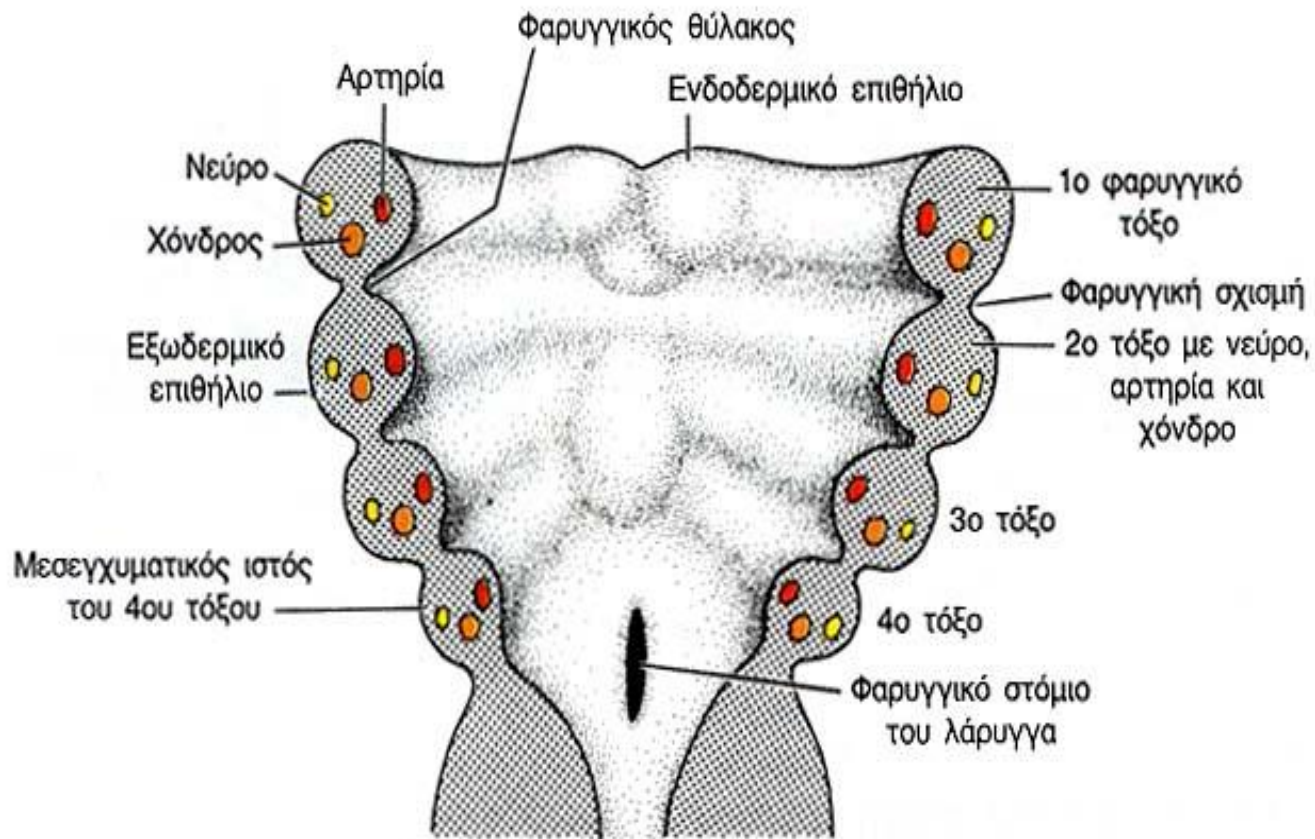
- Αποτελούνται από μεσεγγυματικό ιστό που εξωτερικώς καλύπτεται από εξώδερμα και εσωτερικώς από ενδόδερμα



- Κάθε τόξο φέρει το δικό του μυϊκό και αρτηριακό στοιχείο-κάθε μυϊκό στοιχείο φέρει το δικό του εγκεφαλικό νευρικό στοιχείο

# Φαρυγγικά τόξα

- Εξωτερικώς τα τόξα χωρίζονται από φαρυγγικές σχισμές
- Εσωτερικώς χωρίζονται από εκκολπώματα του φάρυγγα -τους φαρυγγικούς θυλάκους
- Φαρυγγικός υμένας-το σημείο επαφής του εξωδέρματος της σχισμής με το ενδόδερμα του θυλάκου
- Φαρυγγική συσκευή =(θύλακοι, τόξα , σχισμές)
- Η ανάπτυξη της γλώσσας, του προσώπου, των χειλέων, των γνάθων, της υπερώας, του φάρυγγα και του τραχήλου αφορά τη μετατροπή της φαρυγγικής συσκευής σε ώριμες δομές

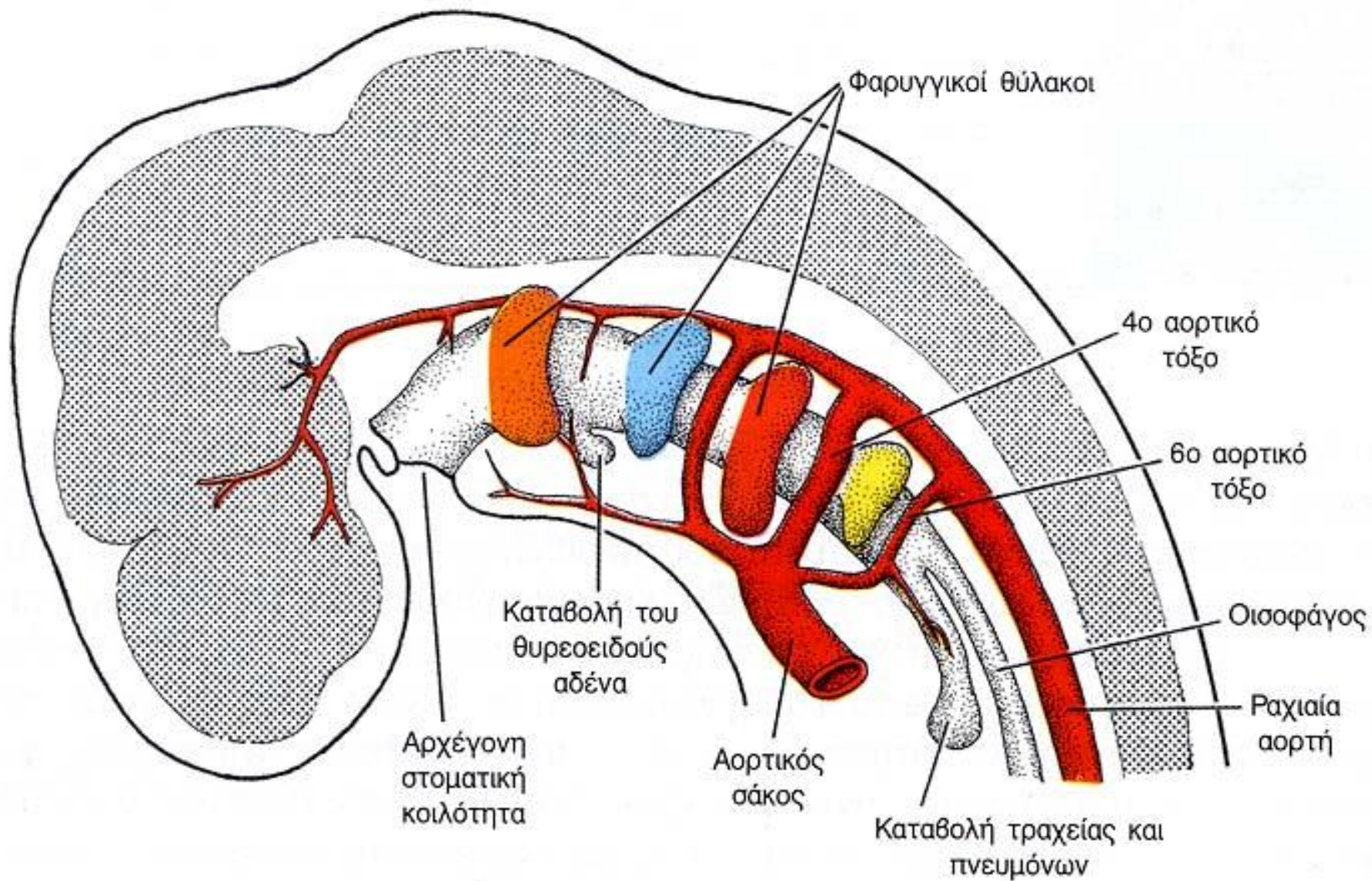


Σχηματική απεικόνιση των φαρυγγικών τόξων. Κάθε φαρυγγικό τόξο περιέχει ένα χόνδρινο στοιχείο, ένα νεύρο, μία αρτηρία και ένα μυϊκό στοιχείο (βλ. Εικ. 10-3).

## Τα παράγωγα των φαρυγγικών τόξων και η νεύρωσή τους

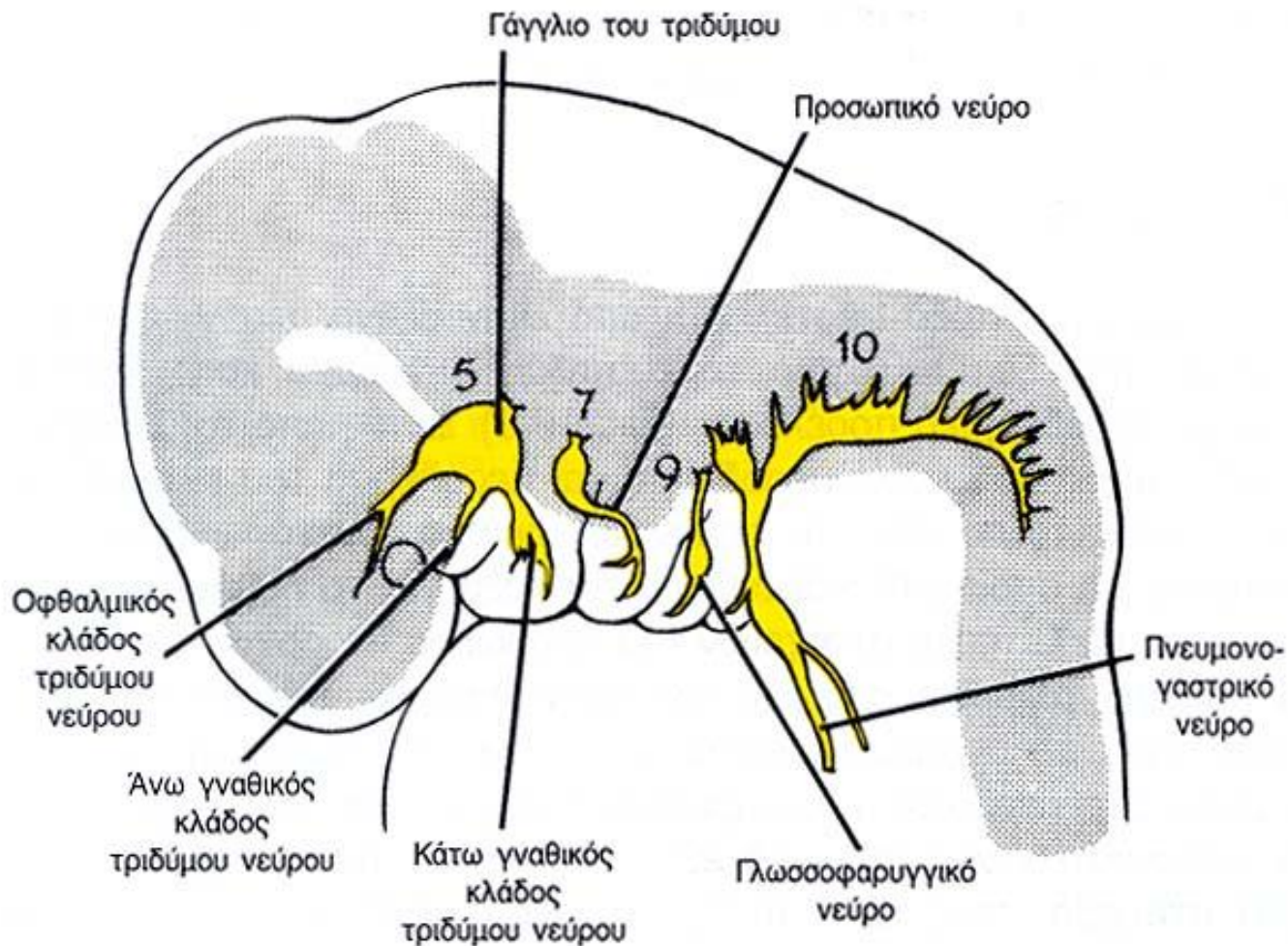
Φαρυγγικό τόξο	Νεύρο	Μύες	Σκελετικά στοιχεία
1 Γναθιαίο (άνω και κάτω γναθιαία απόφυση)	V. Άνω και κάτω γναθικός κλάδος του τριδύμου νεύρου	Μασητήριοι μύες (κροταφίτης, μασητήρας, έσω και έξω πτερυγοειδής) γναθοϋσειδής, πρόσθια γαστέρα διγάστορα, εκτείνων μυς του υπερώιου ιστίου, εκτείνων μυς του τυμπάνου	Μεσογνάθιο οστούν, άνω γνάθος, ζυγω- ματικό, λεπιδοειδής μοίρα κροταφικού, χόνδρος του Meckel, κάτω γνάθος, άκμονας, σφύρα, πρόσθιος σύνδεσμος της σφύρας, σφηνογναθιαίος σύνδεσμος
2 Υοειδές	VII. Προσωπικό	Μιμικοί μύες (βυκανήτης, ωπιαίοι, μετωπιαίος, μυώδες πλάτυσμα, σφιγκτήρας του στόματος, σφιγκτήρας βλεφάρων), οπίσθια γαστέρα διγάστορα, βελονοϋο- ειδής, μυς του αναβολέα	Αναβολέας, βελονοειδής απόφυση βελονοϋοειδής σύνδεσμος, έλασσον κέρας και άνω μοίρα σώματος υσειδούς οστού
3	IX. Γλωσσοφαρυγγικό	Βελονοφαρυγγικός	Μείζον κέρας και κάτω μοίρα σώματος υσειδούς οστού
4-6	X. Πνευμονογαστρικό  Άνω λαρυγγικός κλάδος (νεύρο του 4ου τόξου) Παλίνδρομος λαρυγγικός κλάδος (νεύρο του 6ου τόξου)	Κρικοθυρεοειδής, ανελκτήρας της υπερώας Σφιγκτήρες του φάρυγγα  Ίδιοι μύες του λάρυγγα	Χόνδροι του λάρυγγα (θυρεοειδής, κρικο- ειδής, αρυταινοειδής, κερατοειδής και σφηνοειδής)





Σχηματική απεικόνιση των φαρυγγικών θυλάκων ως προεκβολών του προσθίου εντέρου. Προσέξτε επίσης την καταβολή του θυρεοειδούς αδένου και τα αορτικά τόξα.



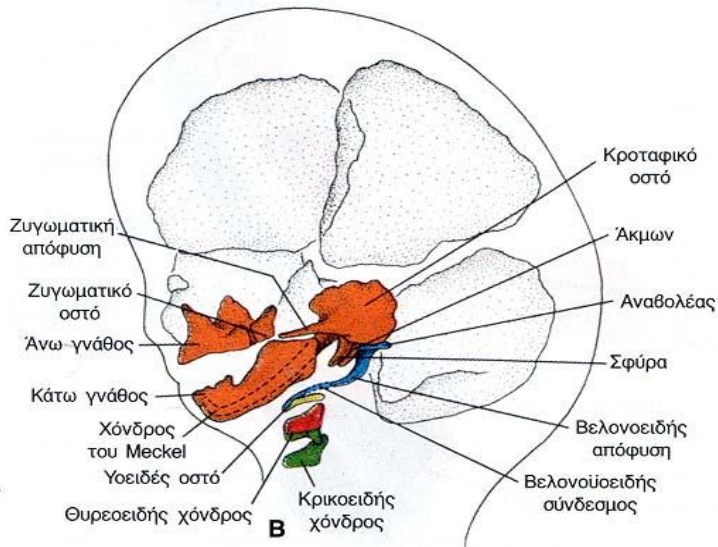
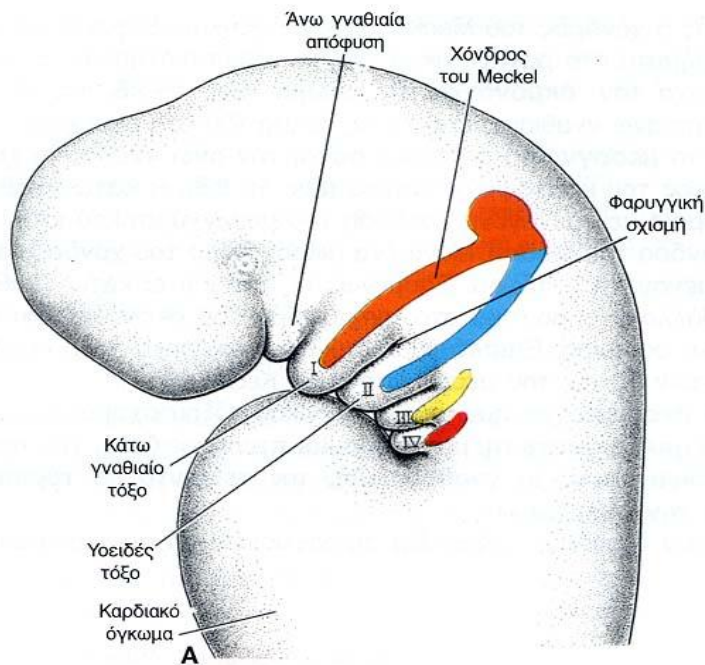


Κάθε φαρυγγικό τόξο φέρει το δικό του κρανιακό νεύρο. Το τρίδυμο νεύρο, που νευρώνει το πρώτο φαρυγγικό τόξο, έχει τρεις κλάδους: τον οφθαλμικό, τον άνω γναθικό και τον κάτω γναθικό κλάδο. Το νεύρο του δεύτερου τόξου είναι το προσωπικό νεύρο, ενώ εκείνο του τρίτου τόξου είναι το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο. Το μυϊκό στοιχείο του τέταρτου τόξου νευρώνεται από τον άνω λαρυγγικό κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου, ενώ το μυϊκό στοιχείο του έκτου τόξου νευρώνεται από τον παλίνδρομο κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου.

# 12 εγκεφαλικές συζυγίες

1. Οσφρητικό (αισθητήριο)
2. Οπτικό (αισθητήριο)
3. Κοινό κινητικό (κινητικό)
4. Τροχλιακό (κινητικό)
5. Τρίδυμο (μικτό)
6. Απαγωγό (κινητικό)
7. Προσωπικό (μικτό)
8. Στατικόακουστικό(αισθητήριο)
9. Γλωσσοφαρυγγικό (μικτό)
10. Πνευμονογαστρικό (μικτό)
11. Παραπληρωματικό (κινητικό)
12. Υπογλώσσιο (κινητικό)

Μνημονικός κανόνας. Ο Οπτικός Κοσ Τάσος Τριδυμόπουλος  
Αρρώστησε Πολύ Σοβαρά Γιαυτό Πίνει Πολλά Υγρά



## Το πρώτο φαρυγγικό τόξο

• Αποτελείται από τη ραχιαία άνω γναθιαία απόφυση και την κοιλιακή κάτω γναθιαία απόφυση ή χόνδρο του Meckel (τα σκελετικά στοιχεία προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία)

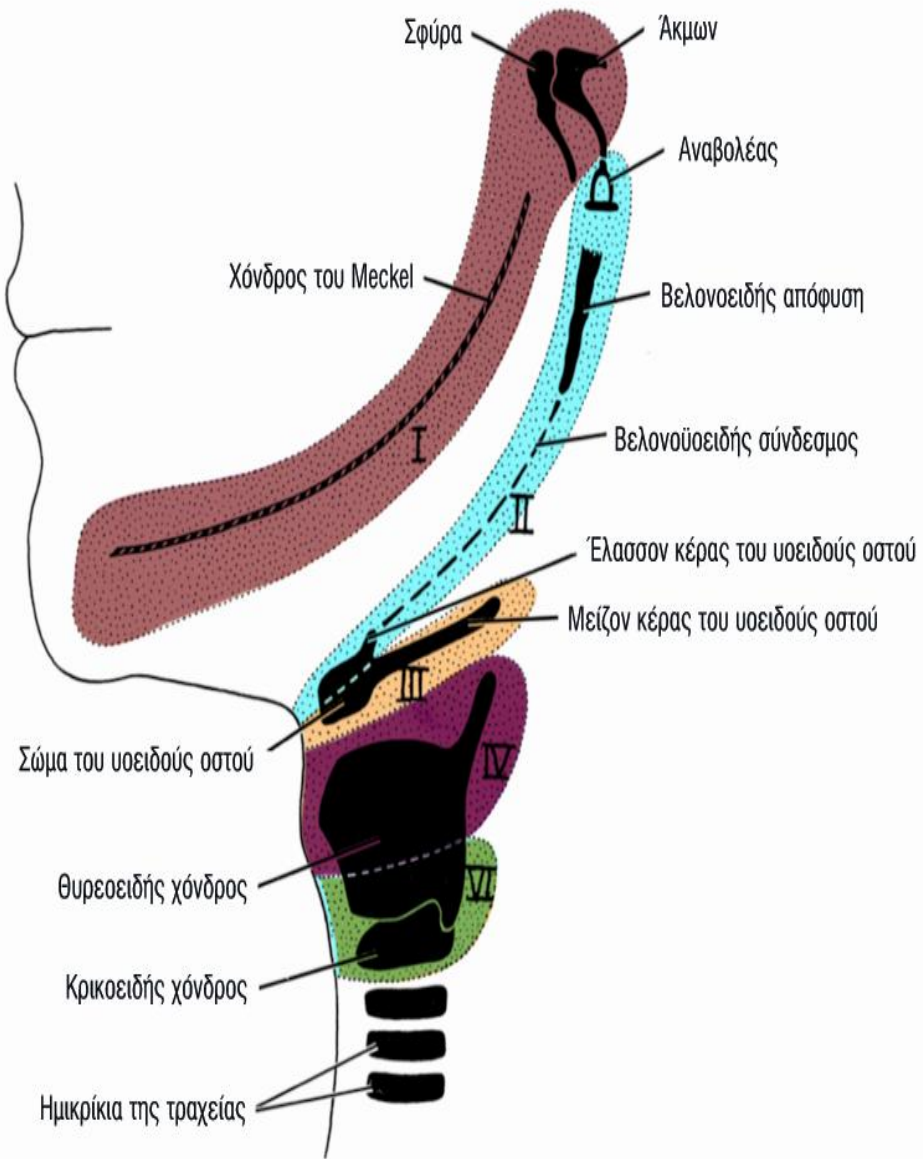
-υποστροφή του χόνδρου του Meckel εκτός από το δύο μικρά τμήματα στο ραχιαίο άκρο του που σχηματίζουν τον **άκμονα** και τη **σφύρα** του μέσου ωτός

• Το μεσέγχυμα της άνω γναθιαίας απόφυσης σχηματίζει με υμενογενή οστέωση το **μεσογνάθιο** ή **τομικό οστό**, την **άνω γνάθο** και μέρος του **κροταφικού οστού**

• Η **κάτω γνάθος** σχηματίζεται με υμενογενή οστέωση του μεσεγγυματικού ιστού που περιβάλλει το χόνδρο του Meckel

**A.** Πλάγια άποψη της κεφαλής και του λαιμού εμβρύου ηλικίας 4 εβδομάδων, που δείχνει τους χόνδρους των φαρυγγικών τόξων οι οποίοι λαμβάνουν μέρος στο σχηματισμό των οστών του προσώπου και του λαιμού. **B.** Σχηματική απεικόνιση που δείχνει τα διάφορα στοιχεία των φαρυγγικών τόξων σε οψιμότερο στάδιο της ανάπτυξης. Μερικά από αυτά τα στοιχεία οστεοποιούνται, ενώ άλλα εξαφανίζονται ή εξελίσσονται σε συνδέσμους. Η άνω γναθιαία απόφυση και ο χόνδρος του Meckel αντικαθίστανται από τις οριστικές άνω και κάτω γνάθο, που και οι δυο τους αναπτύσσονται με υμενογενή οστέωση.



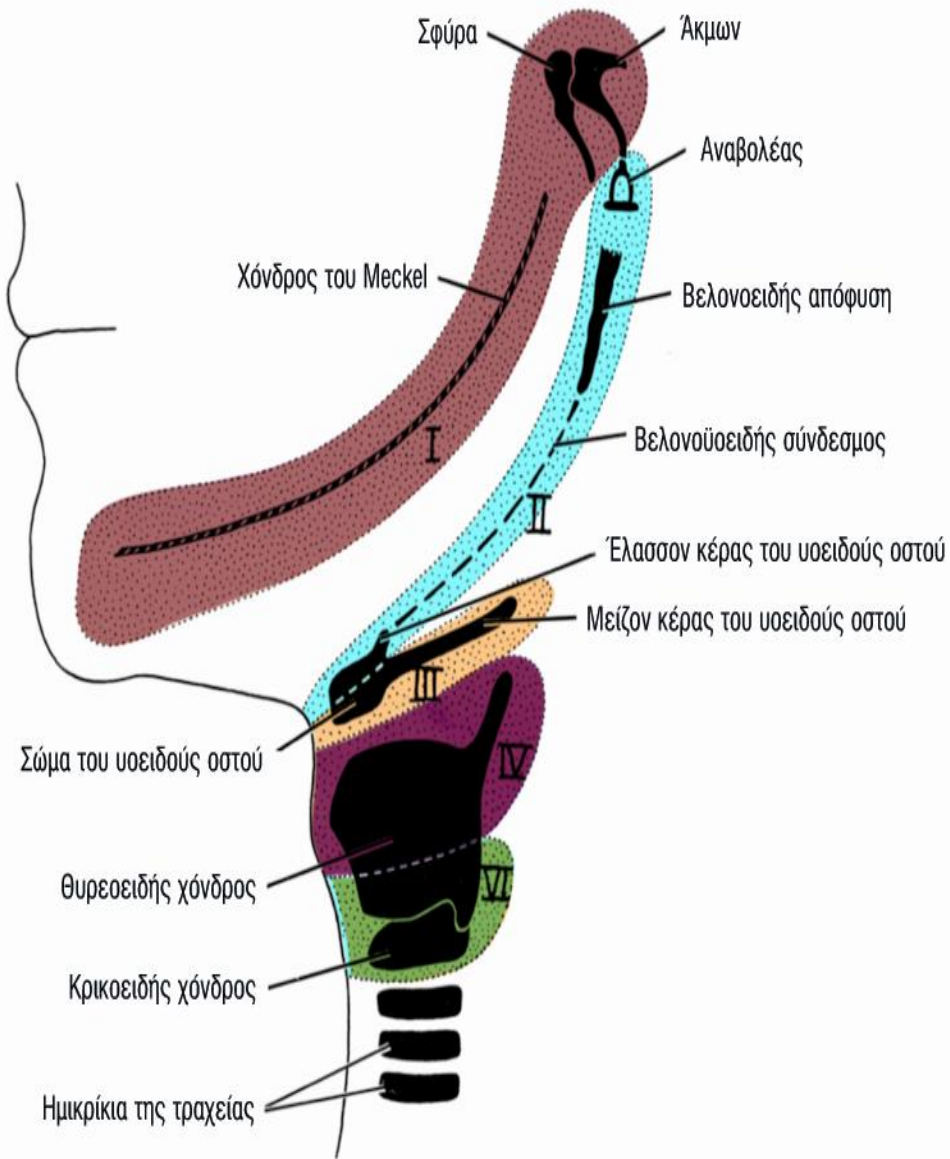


• Το πρώτο φαρυγγικό τόξο Το μυϊκό στοιχείο (προέρχεται από το 4ο κρανιακό σωματομερίδιο) σχηματίζει : τους μασητήριους μυς, γναθοϋοειδή, προσθία γαστέρα του διγάστορα, τείνων το τύμπανο, τείνων την υπερώα

• Εγκεφαλικό νεύρο -άνω και κάτω κλάδο του τριδύμου νεύρου (V)

• Το δεύτερο ή υοειδές φαρυγγικό τόξο

• Ο χόνδρος του Reichert -(κατάγεται από τη νευρική ακρολοφία του ουραίου τμήματος του ρομβεγκεφάλου )- σχηματίζει με ενδοχόνδρια οστέωση τον αναβολέα, τη βελονοϋοειδή απόφυση του κροταφικού οστού, το βελονοϋοειδή σύνδεσμο, το έλασσον κέρασ και την άνω μοίρα του σώματος του υοειδούς οστού



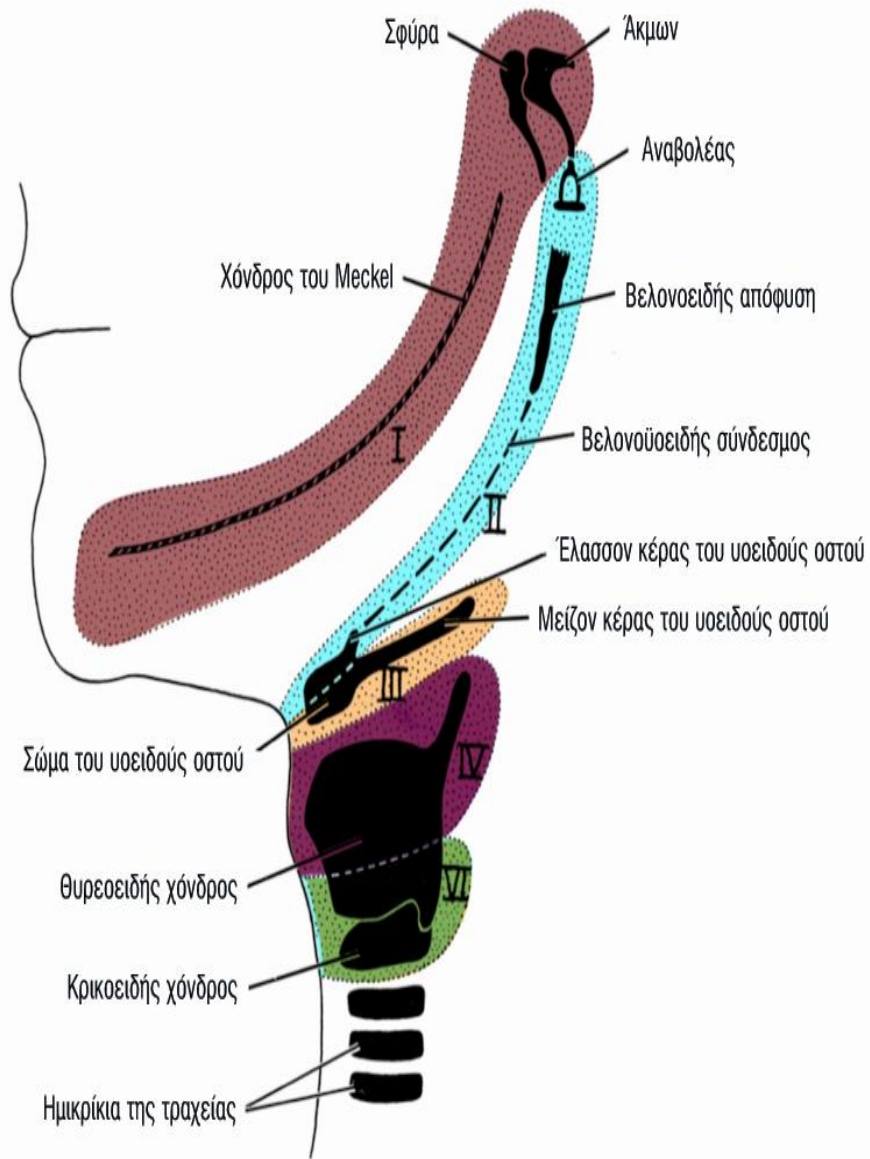
ΣΤ

• Το δεύτερο ή υοειδές φαρυγγικό τόξο -Οι μύες (προέρχονται από το 6ο κρανιακό σωματομέριο) είναι:

ο βελονοϋοειδής, ο μυς του αναβολέα, η οπίσθια γαστέρα του διγάστορα, οι ωτιαίοι και οι μιμικοί μύες του προσώπου-όλοι νευρώνονται από το προσωπικό νεύρο (VII)

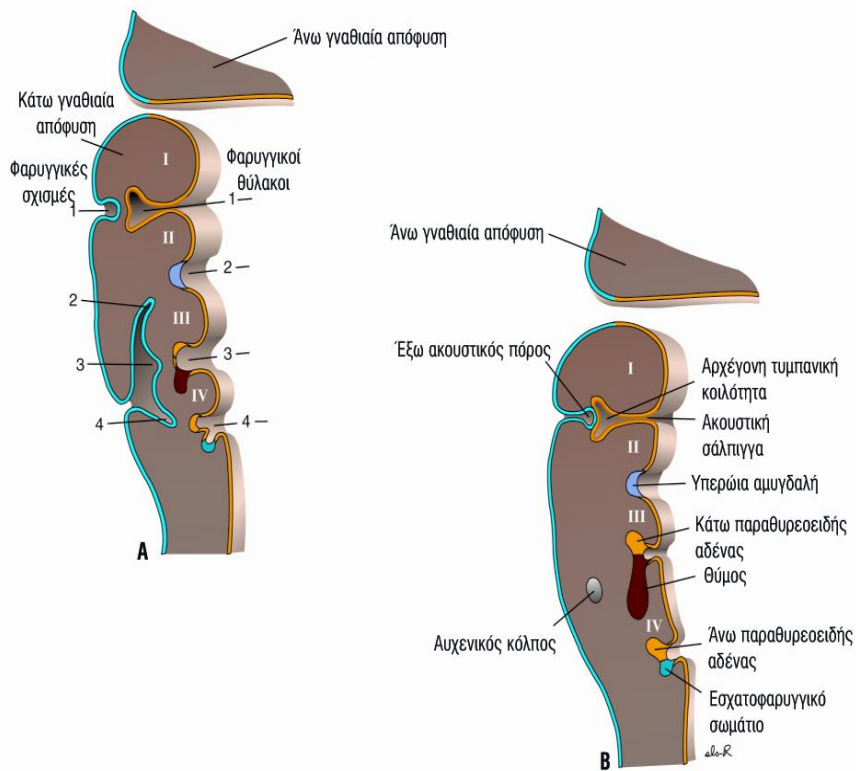
• Το τρίτο φαρυγγικό τόξο  
Ο χόνδρος (κατάγεται από τη νευρική ακρολοφία) με ενδοχόνδρια οστέωση σχηματίζει: το κάτω τμήμα του σώματος και το μείζον κέρασ υοειδούς οστού

Το μυϊκό στοιχείο σχηματίζει: το βελονοφαρυγγικό μυ-νευρώνεται από το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο (IX)



- Το τέταρτο και έκτο φαρυγγικό τόξο
- Τα χόνδρινα στοιχεία (προέρχονται από το πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος) συνενώνονται και σχηματίζουν:
  - το θυρεοειδή, κρικοειδή, τους αρυταινοειδείς, τους κερατοειδείς και τους σφηνοειδείς χόνδρους του λάρυγγα
- Οι μύες του 4ου τόξου (κατάγονται από τον 2ο-4ο ινιακό σωμίτη)
  - Σφιγκτήρες του φάρυγγα, κρικοθυρεοειδής, ανελκτήρας της υπερώας -νευρώνονται από τον άνω λαρυγγικό κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου (X)
- Οι μύες του 6ου τόξου (1ο και 2ο ινιακό σωμίτη)
  - ίδιοι μύες του λάρυγγα, γραμμωτοί μύες οισοφάγου-νευρώνονται από τον παλίνδρομο κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου (X)





## Φαρυγγικοί θύλακοι

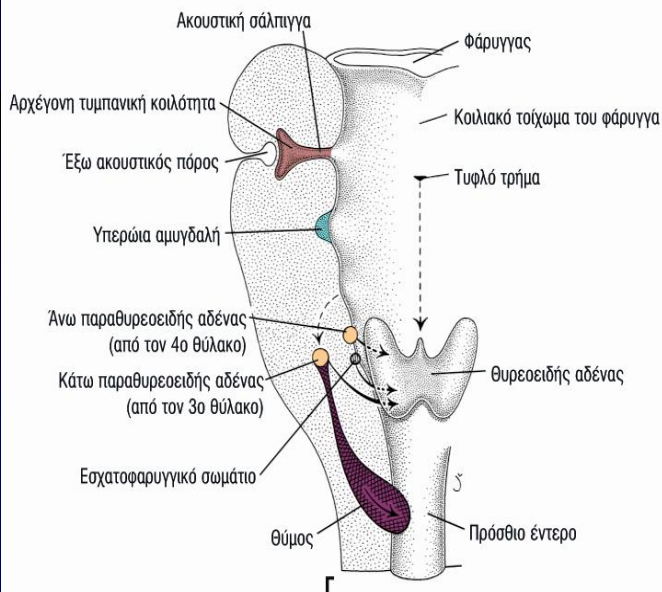
- 5 ζεύγη φαρυγγικών θυλάκων (ο τελευταίος άτυπος, τμήμα του 4ου)

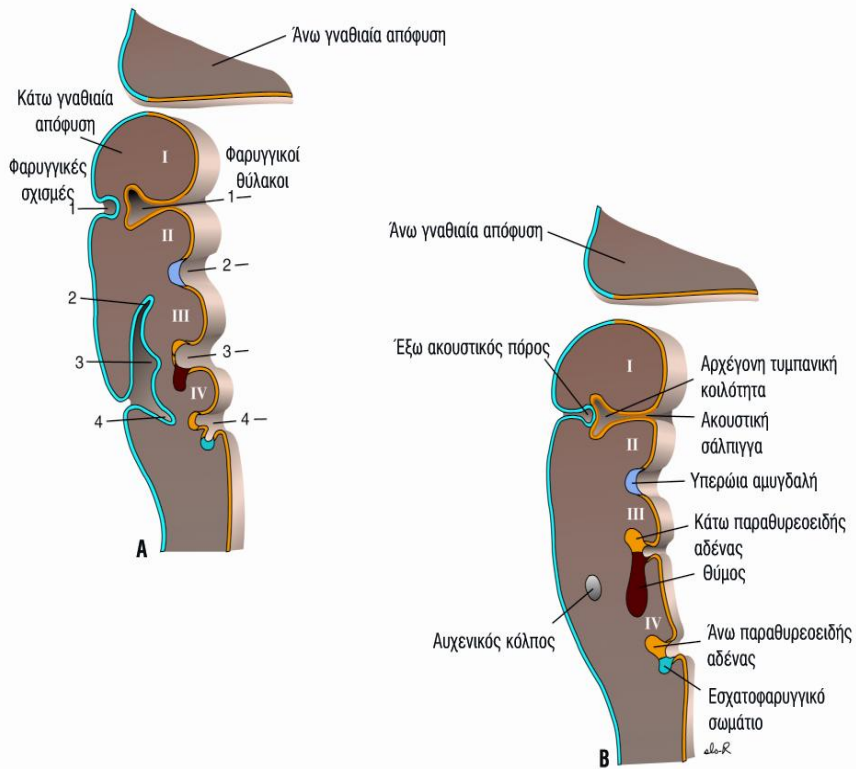
- 1ος φαρυγγικός θύλακος σχηματίζει:
  - το σαλπυγγοτυμπανικό εκκόλπωμα που έρχεται σε επαφή με τη 1η φαρυγγική σχισμή η οποία θα σχηματίσει τον έξω ακουστικό πόρο (οι υπόλοιπες φαρυγγικές σχισμές εξαφανίζονται)
  - Από το εκκόλπωμα σχηματίζονται η τυμπανική κοιλότητα, το μαστοειδές άντρο και η ευσταχιανή (ακουστική) σάλπιγγα

- Οι φαρυγγικοί υμένες εξαφανίζονται εκτός από το 1ο ζεύγος που σχηματίζει τους τυμπανικούς υμένες

- Δεύτερος φαρυγγικός θύλακος

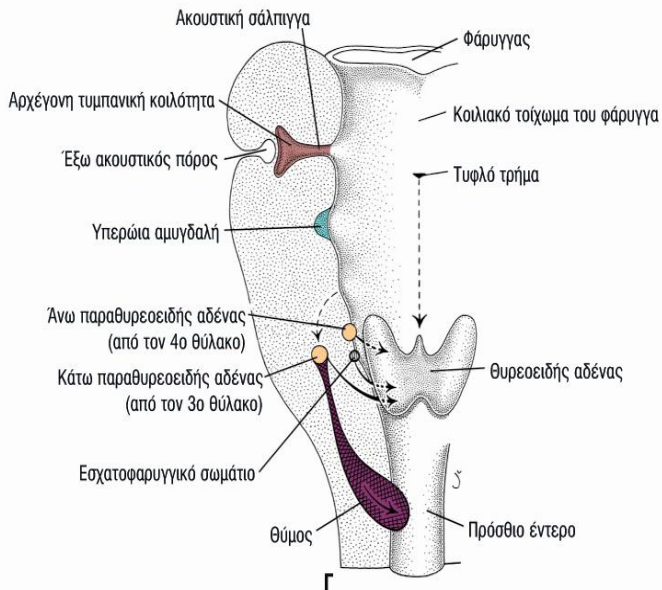
- Πολλαπλασιασμός της επιθηλιακής του επένδυσης, σχηματισμός προσεκβολών και εισβολή στις προσεκβολές αυτές μεσοδερματικού ιστού → καταβολή **υπερώϊας αμυγδαλής** που από τον 3ο-5ο μήνα διηθείται από λεμφικό ιστό (μέρος του θυλάκου διατηρείται -**υπεραμυγδαλικός βόθρος**)

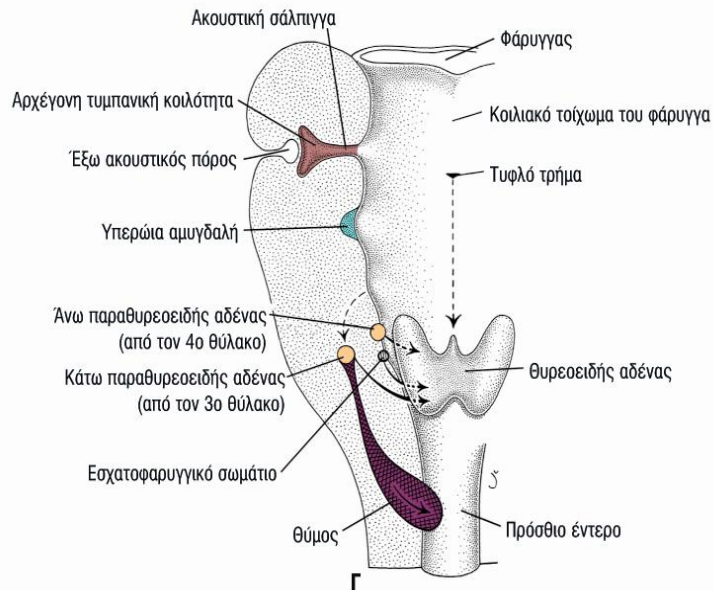
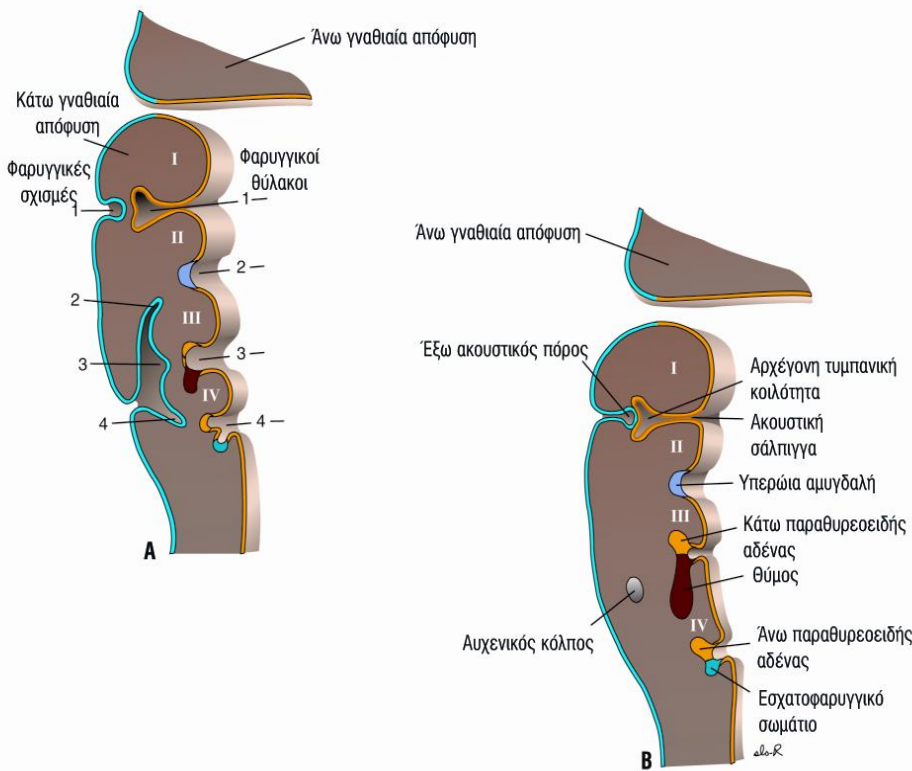




## Ο τρίτος φαρυγγικός θύλακος

- Ο 3ος και 4ος θύλακος φέρουν μια ραχιαία και κοιλιακή προεκβολή -την 5η εβδ. το επιθήλιο της ραχιαίας προεκβολής διαφοροποιείται στον **κάτω παραθυροειδή αδέν** ενώ το επιθήλιο της κοιλιακής προεκβολής διαφοροποιείται στο **θύμο αδέν**





## Ο τρίτος φαρυγγικός θύλακος

• Και οι δύο αδενικές καταβολές χάνουν τη σύνδεσή τους με το φαρυγγικό τοίχωμα μεταξύ 4ης - 7ης εβδ.

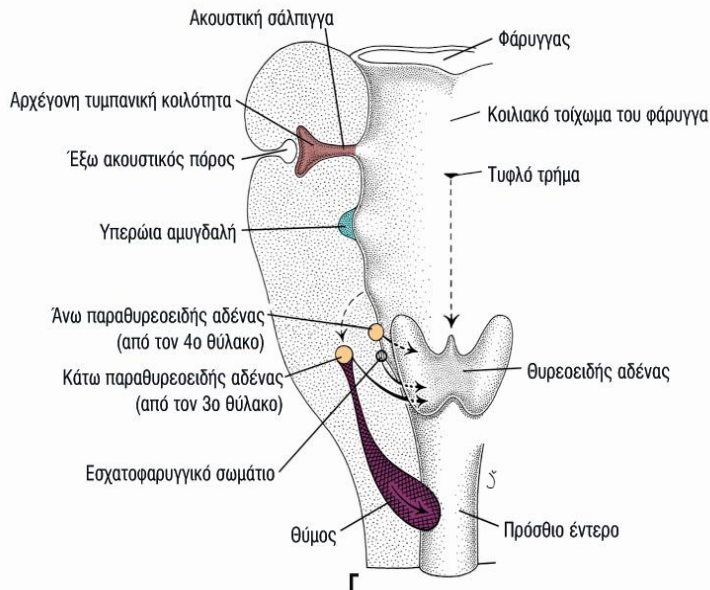
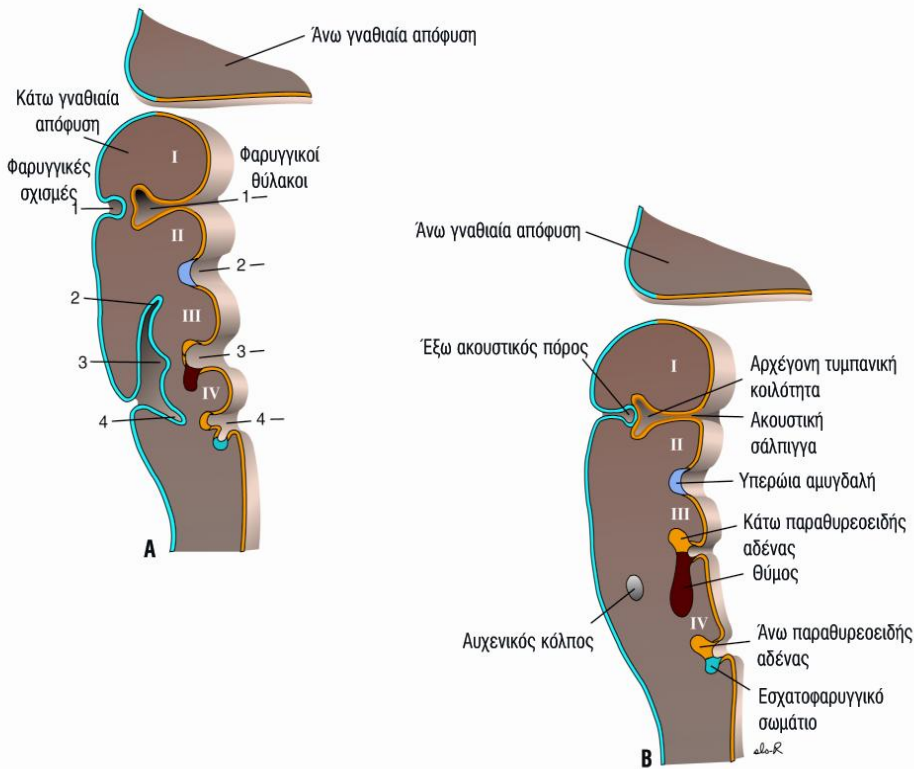
• Οι καταβολές του θύμου μεταναστεύουν εσωουραία παρασύροντας τους κάτω παραθυροειδείς αδένες

• Συνένωση των κύριων τμημάτων των καταβολών του θύμου στην οριστική τους θέση στο θώρακα, το ουραίο τμήμα των καταβολών κατακερματίζεται

-τα τεμάχια αυτά διατηρούνται ως έγκλειστα στο θυροειδή αδένα ή σαν μεμονωμένες νησίδες θυμικού ιστού

• Αύξηση του θύμου μετά τη γέννηση έως την ήβη, στον ενήλικα αντικαθίσταται μέρος του αδένα από λιπώδη ιστό

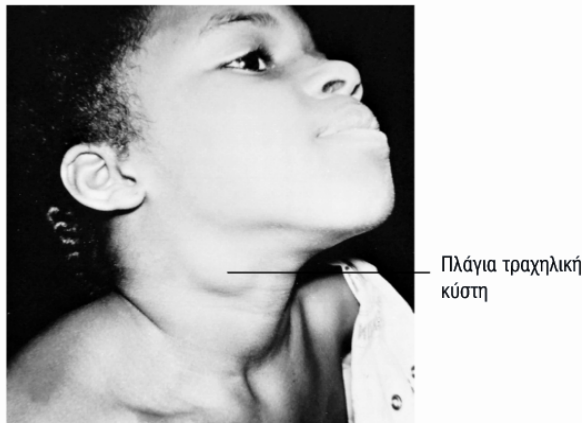
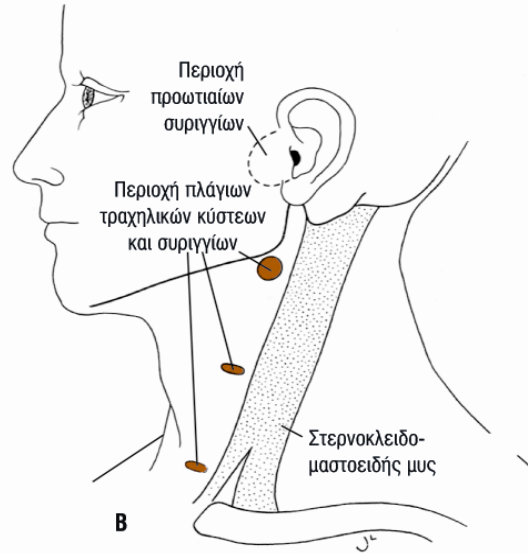
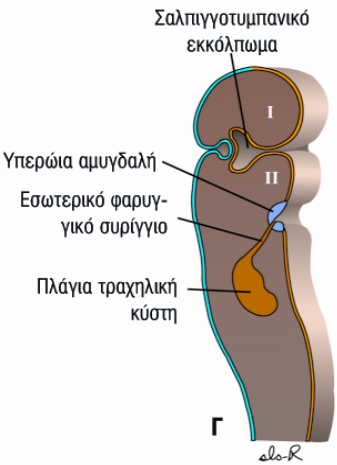
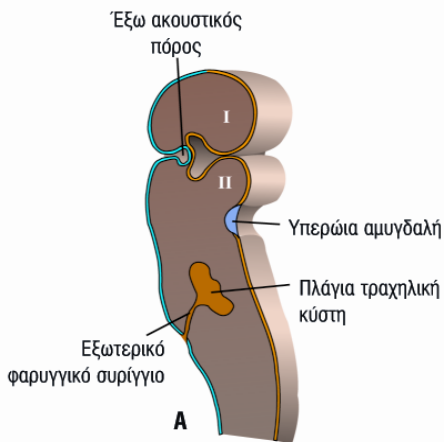




Ο παραθυρεοειδής ιστός του 3ου θυλάκου εγκαθίσταται στη ραχιαία επιφάνεια του θυρεοειδούς αδένα και αποτελεί τον **κάτω παραθυρεοειδή αδένα**. Ο **τέταρτος φαρυγγικός θύλακος** Το επιθήλιο της ραχιαίας προσεκβολής σχηματίζει τον **άνω παραθυρεοειδή αδένα**.

-ο αδένας χάνει την επαφή του με το φαρυγγικό τοίχωμα προσφύεται στο θυρεοειδή αδένα που μεταναστεύει ουραία και εγκαθίσταται στη ραχιαία επιφάνεια του αυτού του αδένα

- Ο **πέμπτος φαρυγγικός θύλακος** Θεωρείται μέρος του 4ου θυλάκου-παράγει το εσχατοφαρυγγικό σωμάτιο → **παραθυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα** (καλσιτονίνη)



## •Φαρυγγικές σχισμές

•Η έντονη αύξηση του 2ου τόξου (συνένωση με το επικαρδιακό όγκωμα) προκαλεί την επικάλυψη του 3ου και 4ου τόξου

•η 2η, 3η και 4η σχισμή χάνουν την επαφή τους με το περιβάλλον και σχηματίζουν τον **τραχηλικό κόλπο** που συνήθως εξαφανίζεται

## •Φαρυγγικές κύστεις, συρίγγια

Οι φαρυγγικές κύστεις και τα συρίγγια εντοπίζονται κατά μήκος της πρόσθιας επιφάνειας του στερνοκλειμαστοειδή μυ και οφείλονται στη μη φυσιολογική σύγκλιση των φαρυγγικών σχισμών, όταν το δεύτερο φαρυγγικό τόξο δεν κατορθώσει να επεκταθεί με ουραία κατεύθυνση, πάνω από το τρίτο και τέταρτο τόξο.

Παράγωγα των Φαρυγγικών Θυλάκων

Θύλακος	Παράγωγο
1	Τυμπανική κοιλότητα, ακουστική σάλπιγγα <i>περιτοκίτιο</i> <i>αμύγδαλα</i>
2	Υπερία αμυγδαλή
3	Κάτω παραθυροειδής αδένας και θύμος <i>(λεπτοειδίθυροειδής)</i>
4	Άνω παραθυροειδής αδένας και εσχατοφαρυγγικό σωματίο



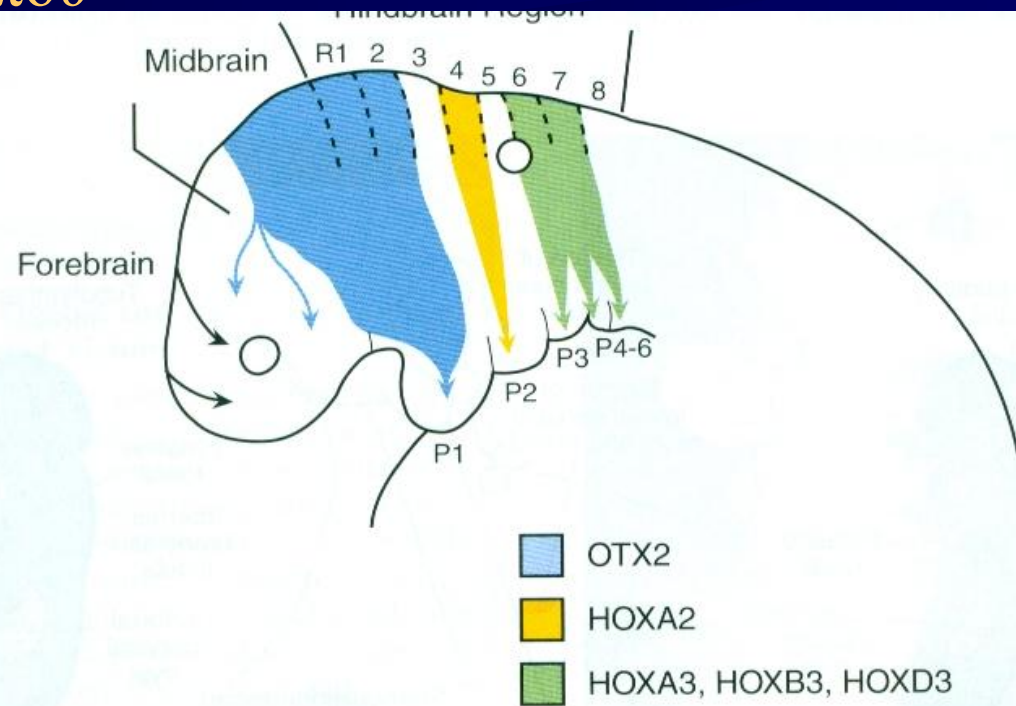
Ο καθορισμός της θέσης στο σώμα ρυθμίζεται από τα γονίδια Hom στη δροσόφιλα (Hox στα άλλα ζώα).

Τα ομοιοτικά γονίδια (Hom) κωδικοποιούν ομάδες πολύ σημαντικών πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη θέση στο σώμα στα μεταμερή και τους σωμίτες.

Οι πρωτεΐνες αυτές χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενός πρωτεϊνικού μοτίβου 60 αμινοξέων (homeobox) που είναι πολύ συντηρημένο στα διάφορα είδη ζώων στα οποία έχει βρεθεί.

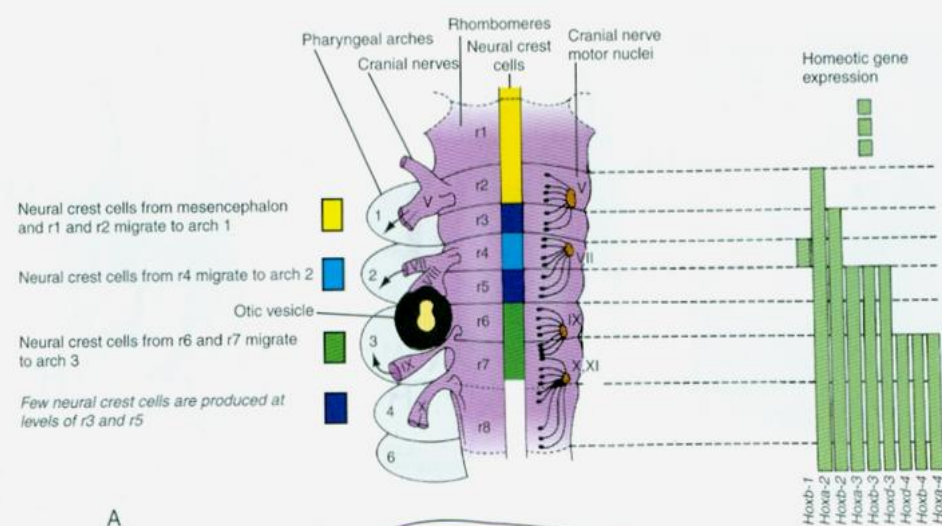
# Μοριακή ρύθμιση της ανάπτυξης του προσώπου

## Hindbrain region

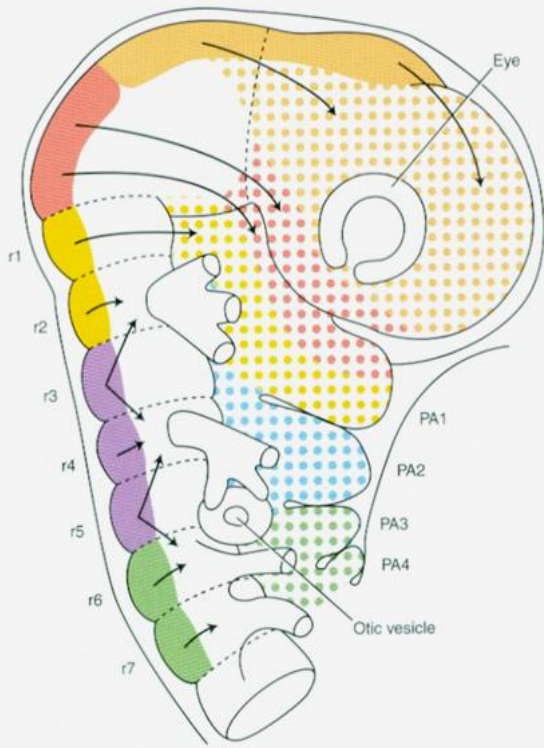


**Figure 16.12** Drawing showing the pathways of neural crest cell migration from the cranial neural folds into the face and pharyngeal arches. From the hindbrain region, crest cells migrate from segments called rhombomeres. Rhombomeres express a specific pattern of *HOX* genes (the midbrain and rhombomeres 1 and 2 express the homeodomain containing transcription factor *OTX2*; see also Fig. 17.31) and neural crest cells carry these expression patterns into the pharyngeal arches. Also, notice that there are three streams of crest cells and that rhombomeres 3 and 5 do not contribute many (if any) cells to these streams. The three streams are important because they provide guidance cues for cranial nerves growing back from their ganglia to establish connections in the hindbrain (see also Fig. 17.40).

Το διαφορετικό πρότυπο έκφρασης των *HOX* γονιδίων επιτρέπει στο μεσέγχυμα του κάθε τόξου να απαντά διαφορετικά στα σήματα προερχόμενα από το ενδόδερμα των φαρυγγικών θυλάκων (έτσι το πρώτο τόξο σχηματίζει την άνω και κάτω γνάθο, το δεύτερο τόξο το υοειδές οστόύν κλπ)



A



B

**Figure 16-12.** A, Sketch of the hindbrain region and pharyngeal arches showing the segmentation and spatial relationships of the pharyngeal arches, cranial nerves, cranial nerve motor nuclei, rhombomeres, and rhombomere-specific neural crest cell derivatives. Rhombomeres are associated with the expression of specific combinations of *Hox* genes, which in most cases (see text for important exceptions) are also expressed by their neural crest cell derivatives. The *Hox* code expressed by each rhombomere is illustrated by the colored vertical bars on the right. B, Routes of migration of the head neural crest cells (arrows). PA1 to PA4, pharyngeal arches 1 to 4; r1 to r7, rhombomeres 1 to 7.

## Μεταμερής ανάπτυξη της κεφαλής και του τραχήλου

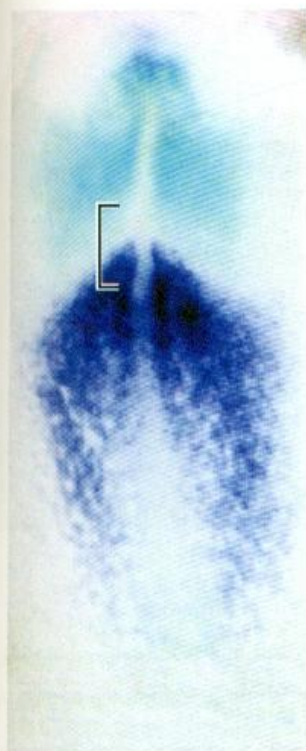
- Σημαντικό ρόλο στο μεταμερισμό της κεφαλής παίζουν τα **ομοιοτικά γονίδια Hox**

- Το ρετινοϊκό οξύ ενδεχομένως ασκεί τερατογόνο δράση στην ανάπτυξη του προσώπου επάγοντας υπέρμετρη έκφραση των γονιδίων Hox

- Η αναπτυξιακή τύχη των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας του ρομβεγκεφάλου καθορίζεται πριν αυτά εγκαταλείψουν τον νευρικό σωλήνα

- Οι μυοβλάστες πιθανόν οδηγούνται προς τα φαρυγγικά τόξα από τη μετανάστευση της νευρικής ακρολοφίας

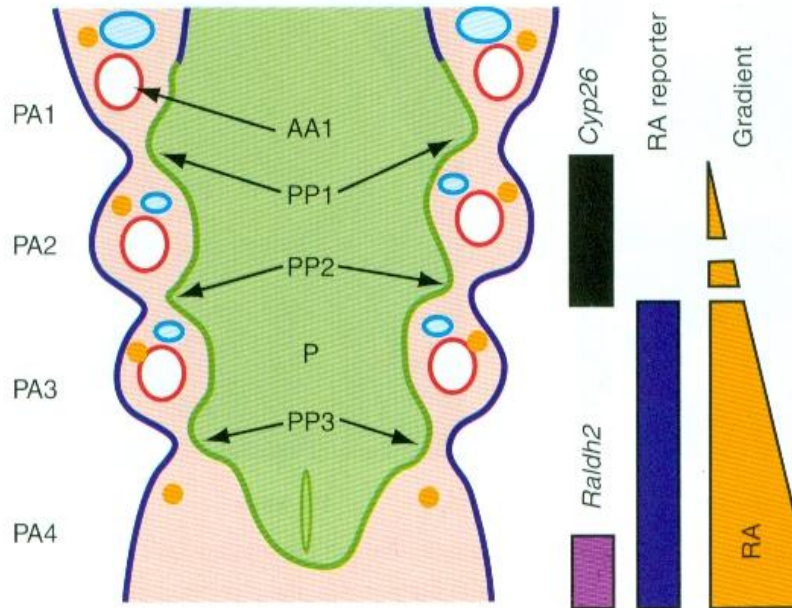




*Cyp26*

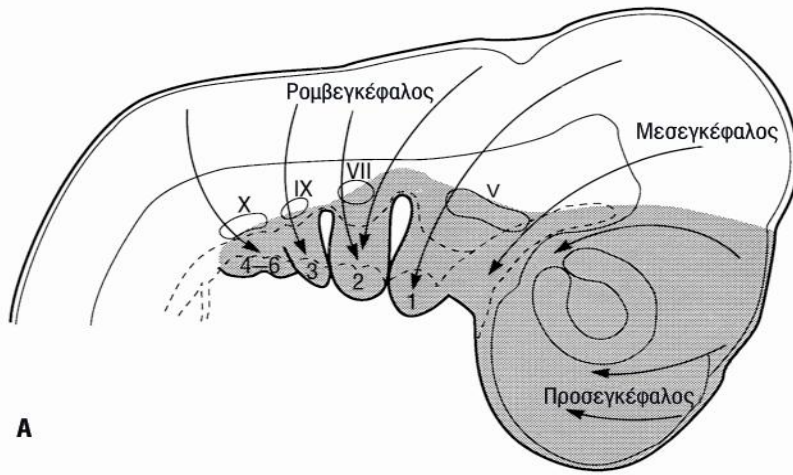
*Raldh2*

A

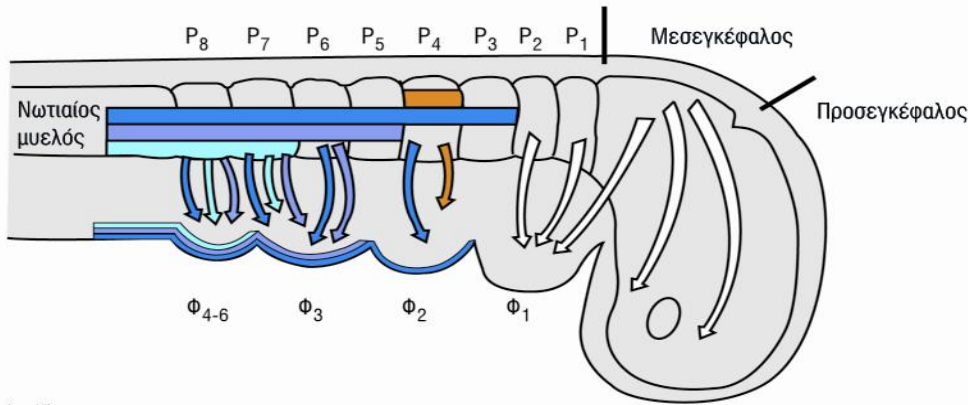


B

**Figure 16-14.** A gradient of retinoic acid patterns the hindbrain. *A*, Whole mount in situ hybridization showing the expression of *Raldh2*, a retinoic acid-producing enzyme, and *Cyp26*, a retinoic acid-degrading enzyme, in the early chick embryo. *Raldh2* is expressed caudally (dark blue), whereas *Cyp26* (light blue) is expressed cranially. The region where neither is expressed (marked by the bracket) is the presumptive mid-hindbrain; thus, there is a gradient of retinoic acid signaling across the cranial-caudal axis of the hindbrain. *B*, Sketch illustrating the gradient of retinoic acid signaling (RA), as shown by the expression of a retinoic acid reporter gene (RA reporter). AA1, aortic arch 1; PP1-3, pharyngeal pouches 1-3; P, pharynx; PA1-4, pharyngeal arches 1-4.

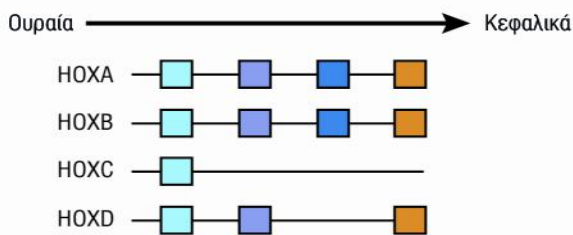


A



Φ = Φαρυγγικά τόξα  
 Ρ<sub>1</sub> - Ρ<sub>8</sub> = ρομβομερίδια

B



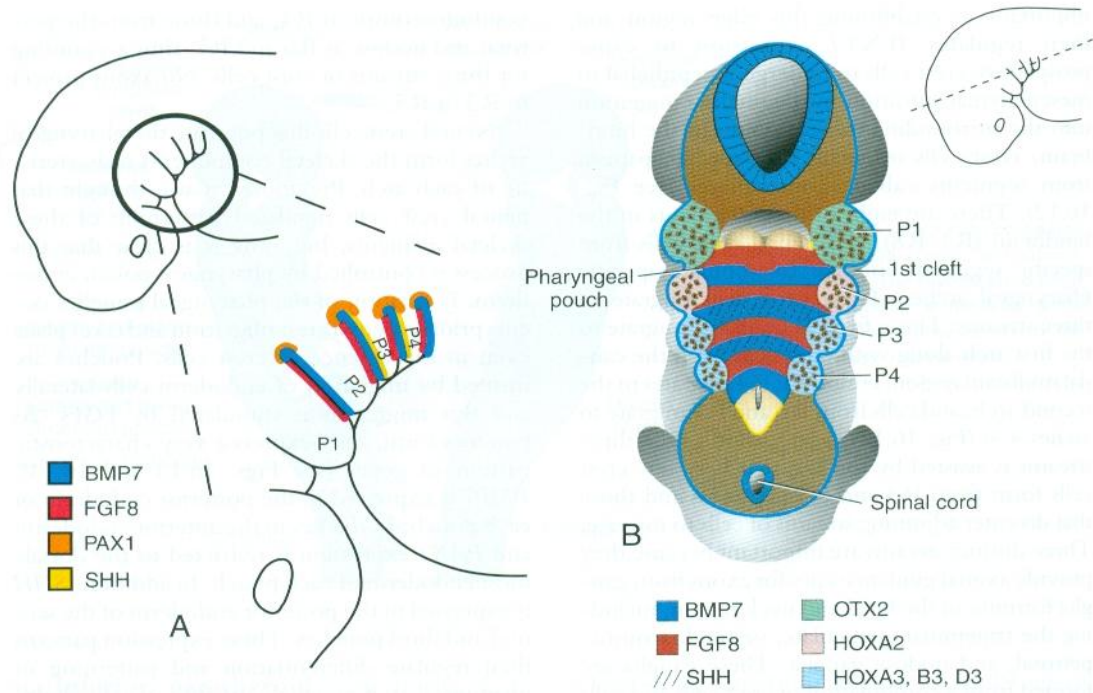
• Μεταφορά του συνδυαστικού κώδικα **έκφρασης γονιδίων HOX** από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας →

• Καθορισμός της ταυτότητας και της χωροταξικής οργάνωσης των διαφοροποιούμενων κυττάρων των φαρυγγικών τόξων

• Η ταυτότητα και σειρά των ρομβομεριδίων καθορίζεται από την έκφραση των γονιδίων HOX, που εκφράζονται σε διαφορετικές, αλλά αλληλεπικαλυπτόμενες περιοχές

• Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας μεταναστεύουν στα φαρυγγικά τόξα, μεταφέροντας το ίδιο πρότυπο έκφρασης των γονιδίων HOX

• Αλληλεπίδραση μεσοδέρματος των φαρυγγικών τόξων με κύτταρα νευρικής ακρολοφίας



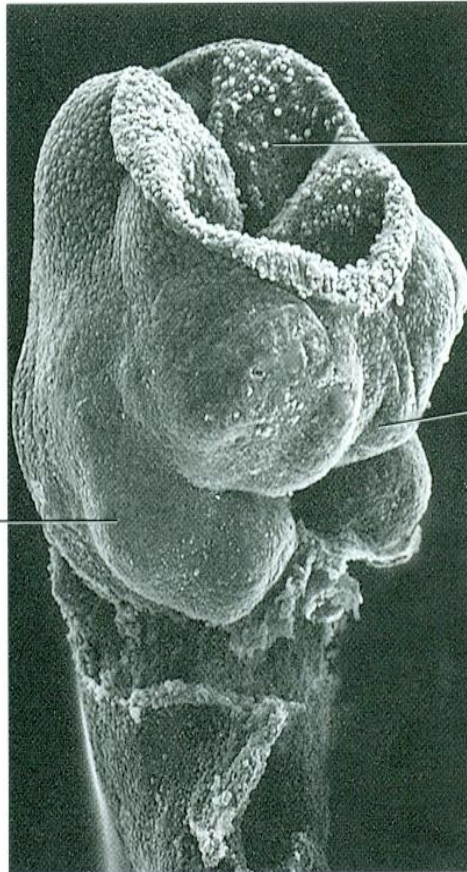
Σημαντικός ο ρόλος του ενδοδέρματος των φαρυγγικών θυλάκων στο πρότυπο σχηματισμού των σκελετικών στοιχείων κάθε τόξου. Έκφραση από τους φαρυγγικούς θυλάκους χαρακτηριστικό πρότυπο γονιδίων. Ωστόσο, η απόκριση του μεσεγχύματος στα σήματα με προέλευση από το ενδόδερμα καθορίζεται από τους μεταγραφικούς παράγοντες (περιλαμβάνουν τα HOX γονίδια) που εκφράζονται από το ίδιο το μεσέγχυμα.



# Το σύνδρομο του πρώτου τόξου

- Αποτελείται από ομάδα διαμαρτιών που οφείλονται σε ανώμαλη ανάπτυξη ή εξαφάνιση στοιχείων του 1ου τόξου (γενετικούς ή τερατογόνους παράγοντες)
- Οι διαμαρτίες πιθανόν να οφείλονται σε έλλειψη κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας
  - ανεπαρκής μετανάστευση ή νέκρωση των κυττάρων ή ελάττωση του πολλαπλασιασμού τους ή δεν εκφράζουν την επαγωγική τους ικανότητα (οφείλονται σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες)
  - τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας δεν φέρουν δισμουτάση του υπεροξειδίου και ένζυμα καταλάσης που εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες που καταστρέφουν τα κύτταρα)
  - Η βιταμίνη A (ισοτρετινοΐνη-συνθετικό παράγωγο της βιταμίνης A) προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες του προσώπου και θύμου -επιδρά αρνητικά στην ανάπτυξη των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας

No distinction  
between maxillary  
and mandibular  
prominences



Neural tube defect

Deficient frontonasal  
prominence

**Figure 16-29.** Mouse embryo treated with the teratogen isotretinoin (an analog of vitamin A) exhibiting a neural tube defect and first pharyngeal arch and frontonasal prominence abnormalities. Isotretinoin has been implicated in malformations of the skull, face, central nervous system, lungs, cardiovascular system, and limbs of human infants born to mothers ingesting it during the first 3 months of pregnancy.

## Το σύνδρομο του πρώτου τόξου

- Το σύνδρομο του πρώτου τόξου συνοδεύεται από καρδιακές ανωμαλίες (μετάθεση μεγάλων αγγείων, τετραλογία του Fallot, παραμονή αρτηριακού κορμού) επειδή τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας συμβάλλουν στο σχηματισμό του αορτοπνευμονικού διαφράγματος



A

Σύνδρομο Treacher Collins



B

Ακολουθία Robin



Γ

Σύνδρομο Di George



Δ

Ημιπροσωπική μικροσωμία

## Σύνδρομο Treacher Collins (γναθοπροσωπική δυσόστωση)

- αυτοσωματικό κυρίαρχο γονίδιο, 60% των περιπτώσεων οφείλονται σε νέες μεταλλάξεις
- ανώμαλο έξω ους, ανωμαλίες του μέσου και έσω ωτός, υποπλασία της ζυγωματικής χώρας και της κάτω γνάθου, ανωμαλίες του κάτω βλεφάρου



A

Σύνδρομο Treacher Collins



B

Ακολουθία Robin



Γ

Σύνδρομο Di George



Δ

Ημιπροσωπική μικροσωμία

## Ακολουθία Pierre Robin

- πιο περιορισμένες ανωμαλίες
- υποπλασία της κάτω γνάθου, υπερωιοσχιστία, διαμαρτίες των ώτων και οφθαλμών
- Γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες
- Πρωταρχική αιτία η υποπλασία της κάτω γνάθου (πρωτογενώς ή δευτερογενώς)



## Το σύνδρομο DiGeorge

- Έλλειμμα μέρους του χρωμοσώματος 22 (22q11)
- Ελάσσονες κρανιοπροσωπικές διαμαρτίες, μικρογναθία, χαμηλή πρόσφυση των ώτων, ανωμαλίες των πτερυγίων των ώτων, υπερωιοσχιστία, υπερτελορισμός
- Οξεία μορφή, πλήρης ή μερική αγενεσία των παραγώγων του 3ου και 4ου φαρυγγικού θυλάκου (θύμου και παραθυρεοειδών αδένων)
- Καρδιαγγειακές ανωμαλίες (παρουσία αρτηριακού κορμού, διακοπτόμενο αορτικό τόξο)
- Γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (έκθεση σε ρετινοϊκό οξύ, αλκοόλη, και μητρικός διαβήτης)



Α Σύνδρομο Treacher Collins



Β Ακολουθία Robin



Γ Σύνδρομο Di George



Δ Ημιπροσωπική μικροσωμία



A

Σύνδρομο Treacher Collins



B

Ακολουθία Robin



Γ

Σύνδρομο Di George

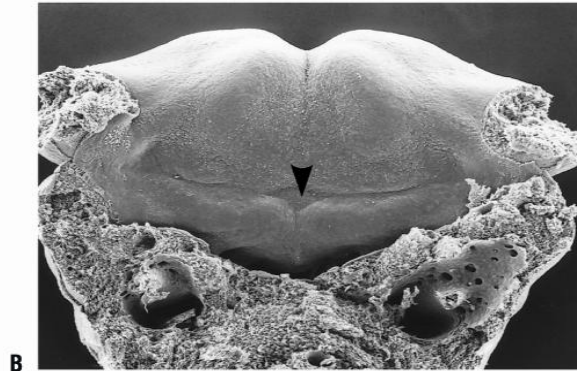
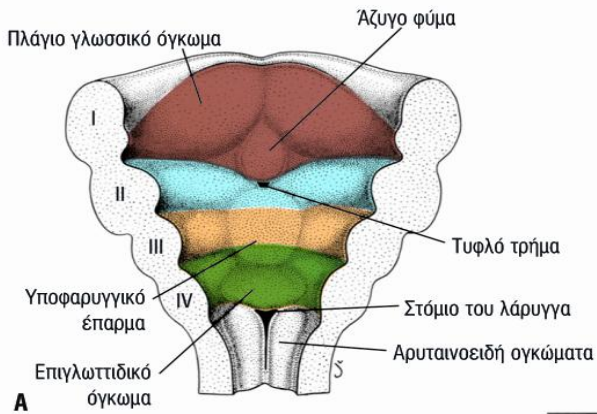


Δ

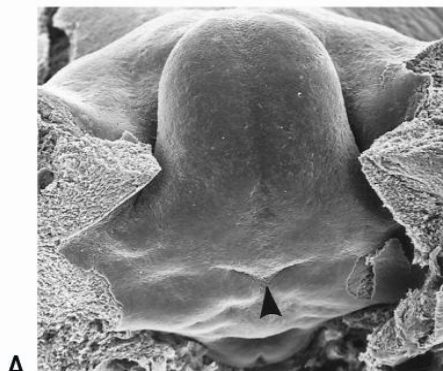
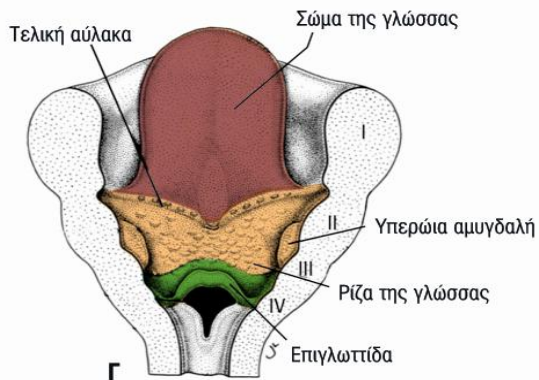
Ημιπροσωπική μικροσωμία

## Ημιπροσωπική μικροσωμία (προσωπο- περυγιο-σπονδυλικό φάσμα ή σύνδρομο Goldenhar)

- Υποπλασία άνω γνάθου, κροταφικού ή ζυγωματικού οστού
- Απουσία ώτων (ανωτία) ή μικρά πτερύγια ώτων (μικρωτία)
- Ανωμαλίες οφθαλμών (όγκοι ή επιβολβικά δερματοειδή)
- Σπονδυλικές ανωμαλίες
- Γενετικούς ή τερατογόνους παράγοντες
- Τερατογόνα (ρετινοϊκό οξύ, αλκοόλη, μητρικός διαβήτης)



Κεφαλή βέλους, τυφλό τρήμα

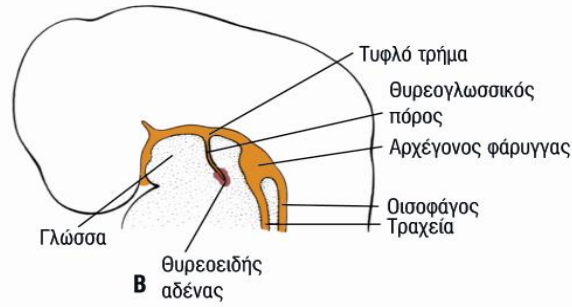
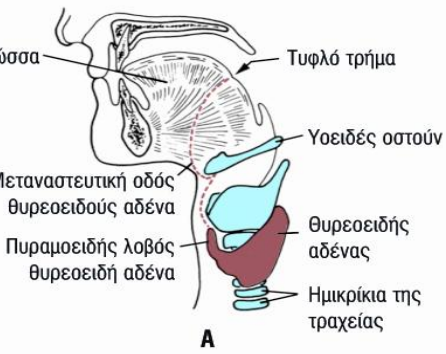


Κεφαλή βέλους, τυφλό τρήμα

## Γλώσσα

- Τέλος 4ης εβ. , 1ο φαρυγγικό τόξο → δύο πλάγια γλωσσικά ογκώματα, ένα μέσο ογκώμα το άζυγο φύμα
- Μεσόδερμα 2ου, 3ου και μέρους του 4ου τόξου → υποφαρυγγικό έπαρμα
- Οπίσθιο τμήμα του 4ου τόξου → καταβολή της επιγλωττίδας
- Τα πλάγια γλωσσικά ογκώματα υπερκαλύπτουν το άζυγο φύμα, συνενώνονται και σχηματίζουν τα πρόσθια 2/3 της γλώσσας (σώμα)
- Οι δομές που προέρχονται από το 2ο και 4ο τόξο επικαλύπτονται από το 3ο σχηματισμός του οπισθίου 1/3 της γλώσσας (ρίζα)

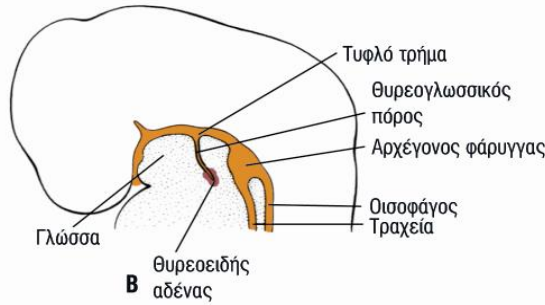
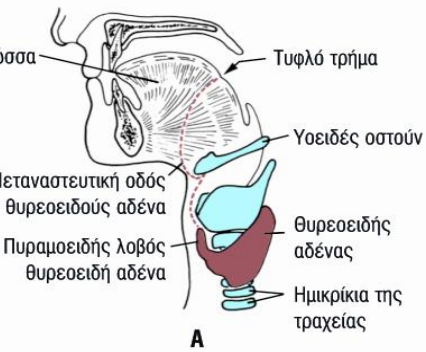




## Θυρεοειδής αδένος

- Αναπτύσσεται από μια επιθηλιακή κατάδυση ενδοδέρματος του εδάφους του αρχέγονου φάρυγγα στην περιοχή του τυφλού τρήματος της καταβολής της γλώσσας
- Κατόπιν ο θυρεοειδής μεταναστεύει μπροστά από το φαρυγγικό έντερο με τη μορφή δίλοβου εκκολπώματος
- Στη διάρκεια της καθόδου παραμένει συνδεδεμένος με τη γλώσσα διαμέσου του θυρεογλωσσικού πόρου (αργότερα ο πόρος γίνεται συμπαγής και εκφυλίζεται)





## Θυρεοειδής αδένος

- Την 7η εβδ. με περαιτέρω ανάπτυξη φθάνει στην τελική του θέση μπροστά από την τραχεία (ο θυρεοειδής αποτελείται από ισθμό και δύο πλάγιους λοβούς)

- Λειτουργεί στο τέλος του 3ου μήνα

## Θυρεογλωσσική κύστη και συρίγγιο

- Σε οποιοδήποτε σημείο της μεταναστευτικής οδού του θυρεοειδή αδένος στη μέση γραμμή του τραχήλου

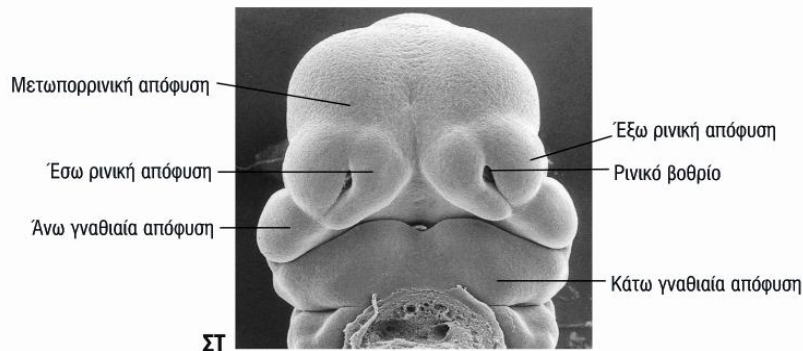
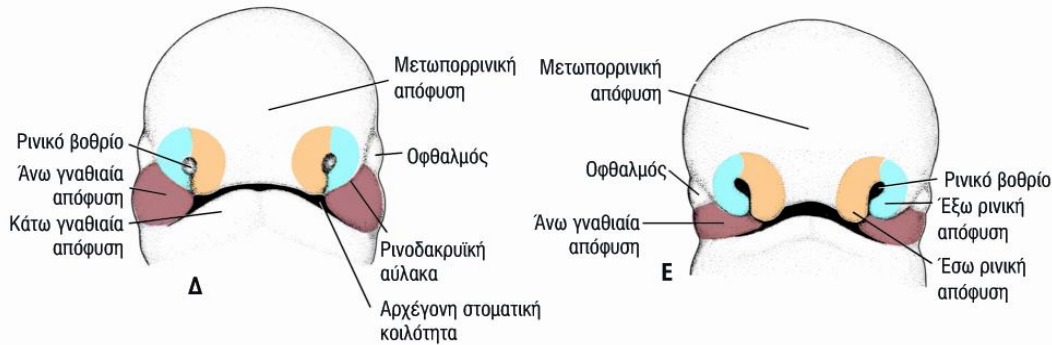
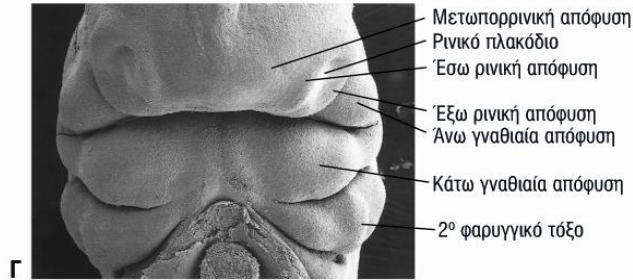
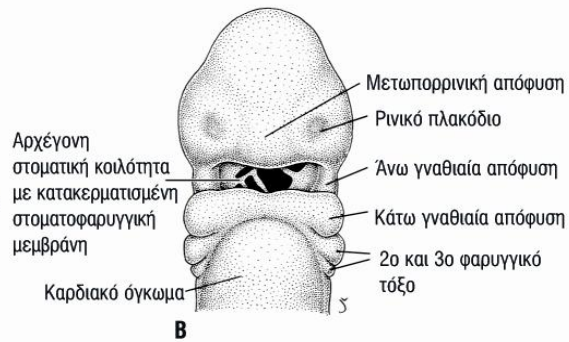
- Θυρεογλωσσικό συρρίγγιο (η κύστη επικοινωνεί με το περιβάλλον με συρριγώδη πόρο)

## Έκτοπος θυρεοειδής

- ο θυρεοειδής δεν κατέρχεται πλήρως από τη θέση σχηματισμού του (συνήθως παρατηρείται στη βάση της γλώσσας)

# Ανάπτυξη προσώπου

- Το πρόσωπο αναπτύσσεται από πέντε καταβολές
  - τη μονήρη μετωπορρινική απόφυση
  - τις διφυείς άνω και κάτω γναθιαίες αποφύσεις
  - οι παραπάνω αποφύσεις καθορίζουν με τη συνένωσή τους την ανάπτυξη και το μέγεθος της κάτω γνάθου, του άνω χείλους, της υπερώας και της ρινός
  - η συνένωση των άνω γναθιαίων αποφύσεων παράγει τη σκληρή και μαλακή υπερώα (δευτερογενής υπερώα) και τα παράγωγα του μεσογναθικού τμήματος (φίλτρο, άνω γναθικό με τους οδόντες τομείς, πρωτογενή υπερώα)



• 7<sup>η</sup> εβδ. → Οι άνω γναθιαίες αποφύσεις συνενώνονται με τις έσω ρινικές αποφύσεις

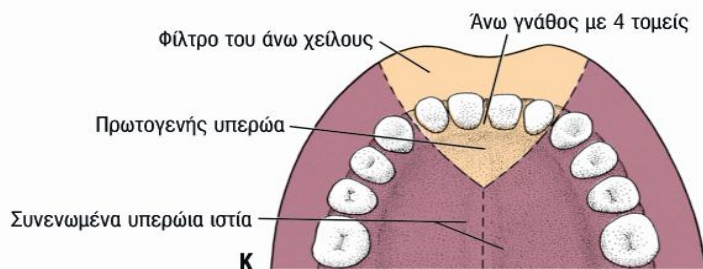
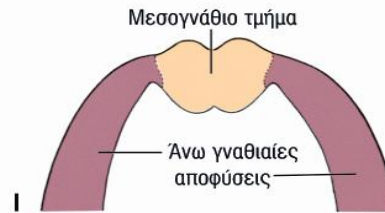
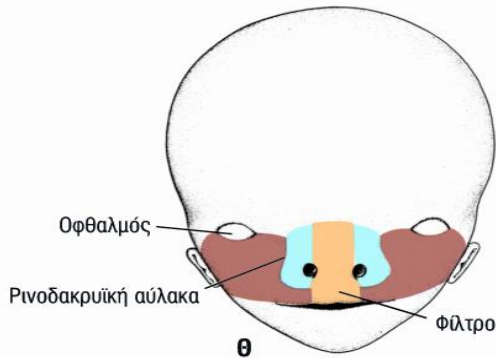
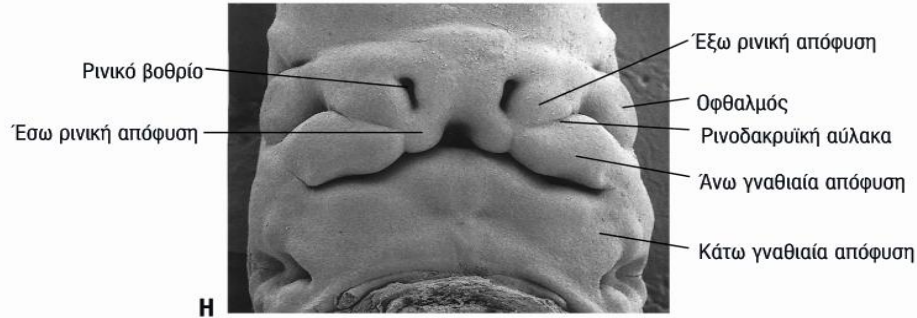
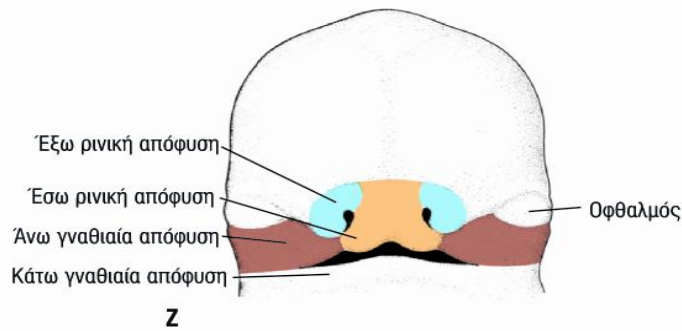
• 10<sup>η</sup> εβδ. → συγχώνευση των έσω ρινικών αποφύσεων στη μέση γραμμή, σχηματισμός φίλτρου άνω χείλους

• Άνω γναθιαίες αποφύσεις → τα υπόλοιπα τμήματα του άνω χείλους

• Κάτω γναθιαίες αποφύσεις κάτω χείλος, κάτω γνάθος

• Έσω ρινικές αποφύσεις και άνω γναθιαίες αποφύσεις → άνω γνάθος

• Ρινικά πλακώδια (παχύνσεις εξωδέρματος) → στις πλευρές της μετωπορρινικής απόφυσης



Οι **έσω ρινικές αποφύσεις** συνεισφέρουν στο σχηματισμό του **μεσογνάθιου τμήματος** που περιλαμβάνει το φίλτρο του άνω χείλους (άνω γναθιαίο στοιχείο με τους 4 τομείς) και την **πρωτογενή υπερώα**

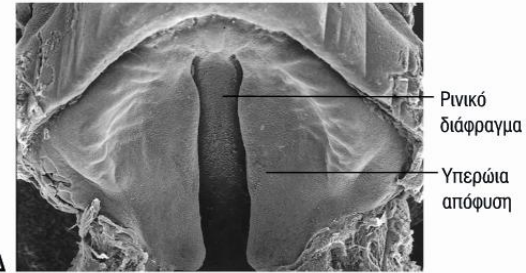
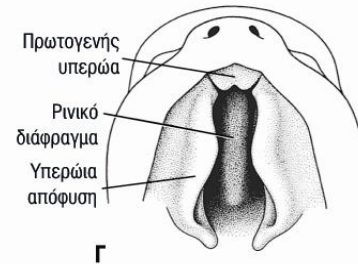
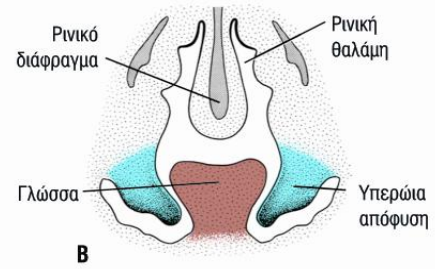
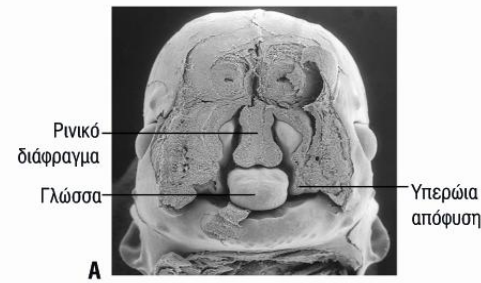
Η **ρις (μύτη)** σχηματίζεται από την μετωπορρινική απόφυση (ρίζα της ρινός), οι **έσω ρινικές αποφύσεις** σχηματίζουν τη ράχη και κορυφή της ρινός και οι **έξω ρινικές αποφύσεις** τα πτερύγια της ρινός

Το **ρινικό διάφραγμα** με πολλαπλασιασμό του μεσοδέρματος της μετωπορρινικής απόφυσης και των **έσω ρινικών αποφύσεων**

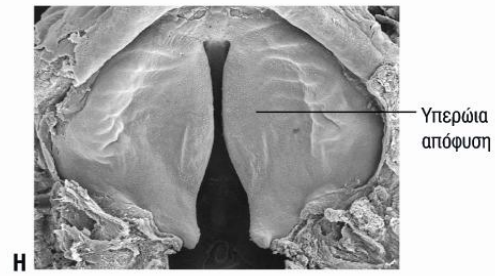
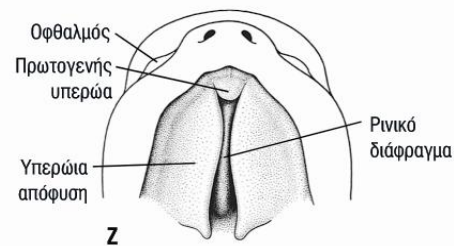
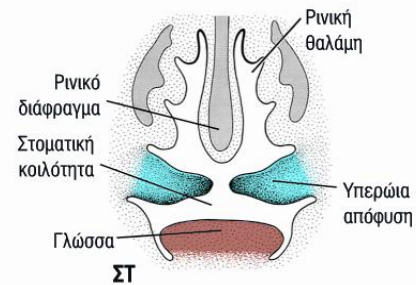
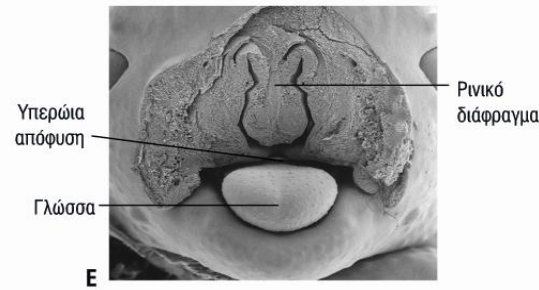


# Ανάπτυξη υπερώας

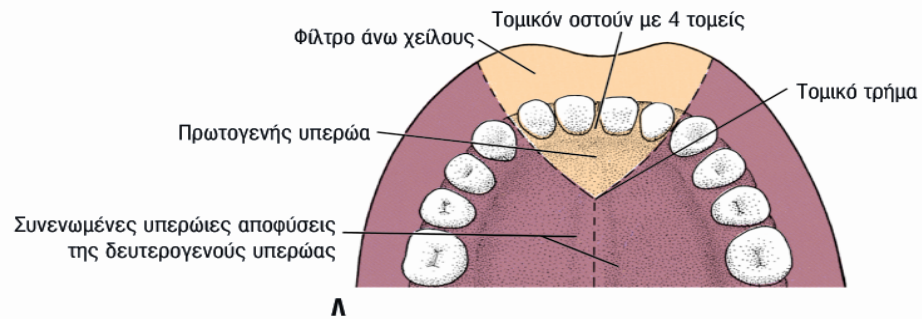
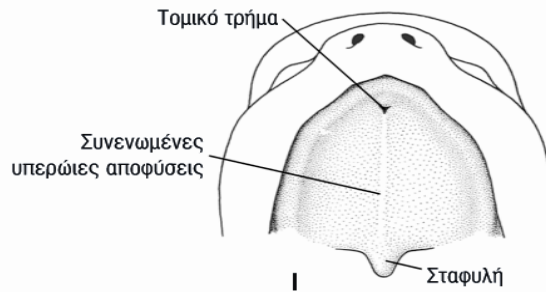
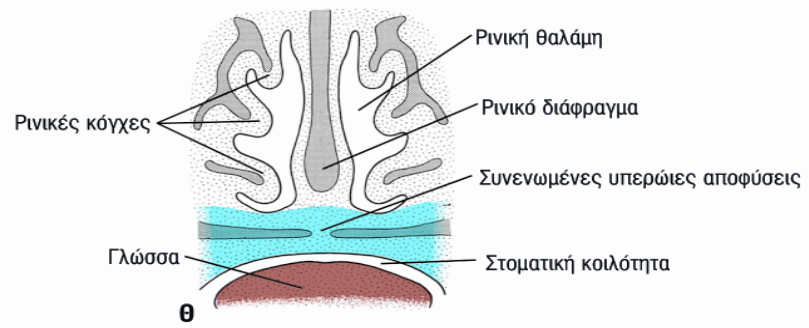
- Η υπερώα αναπτύσσεται από την πρωτογενή υπερώα (μέση υπερώα απόφυση) και την δευτερογενή υπερώα
- Η δευτερογενής υπερώα αναπτύσσεται από δύο μεσεγχυματικές αποφύσεις που εκφύονται από την έσω επιφάνεια των άνω γναθιαίων αποφύσεων την 6η εβδ.
  - Οι αποφύσεις ονομάζονται υπερώα ιστία και προς τα εμπρός ενώνονται με την τριγωνική πρωτογενή υπερώα την 7η εβδ. (τομικό τρήμα διακριτικό σημείο μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς υπερώας)



8η εβδομάδα



10η εβδομάδα



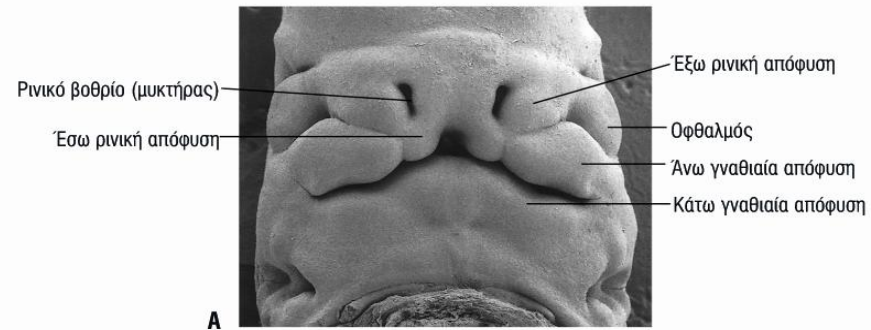
# Η χειλεοσχιστία αποτελεί συνήθη συγγενή ανωμαλία

- Συχνά συνυπάρχει με υπερωιοσχιστία
  - οι δύο αυτές παθήσεις από αιτιολογική άποψη είναι διαφορετικές ανωμαλίες (διαφορετικές αναπτυξιακές διεργασίες σε διαφορετικούς χρόνους)
  - Κάθε ανωμαλία προκαλείται από τη δράση τερατογόνων, όπως ρετινοειδή, αντιεπιληπτικά φάρμακα και κορτικοστεροειδή
- Χειλεοσχιστία (1 στις 1000 γεννήσεις, συχνή σε άρρενες, 80%)
  - αποτυχία μεσεγχυματικών μαζών των έσω ρινικών και άνω γναθιαίων αποφύσεων να συνενωθούν
- Υπερωιοσχιστία (1 στις 2500 γεννήσεις, πιο συχνή στα θήλεα, 67%)
  - αποτυχία μεσεγχυματικών μαζών των υπερώιων αποφύσεων (υπερώια ιστία) να συνενωθούν

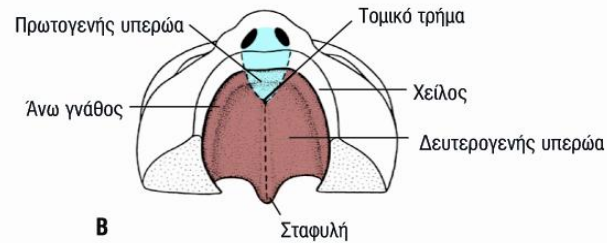


# Χειλεοσχιστία-Υπερωιοσχιστία

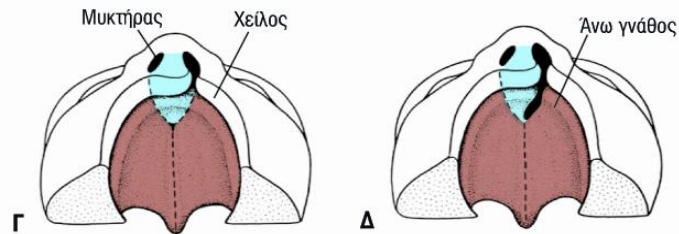
- Περισσότερες περιπτώσεις χειλεοσχιστίας με ή χωρίς υπερωιοσχιστία οφείλονται σε πολυπαραγοντική κληρονομικότητα (γενετικές ανωμαλίες ή σε αλληλεπίδραση γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων)
  - οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν τη μετανάστευση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας στις άνω γναθιαίες αποφύσεις του 1ου φαρυγγικού τόξου
  - ο ανεπαρκής αριθμός των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας προκαλεί σχιστία του άνω χείλους και /ή της υπερώας (πιθανόν να εμπλέκονται και άλλοι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί)



**A**  
7η εβδομάδα



**B**  
Φυσιολογική ανάπτυξη

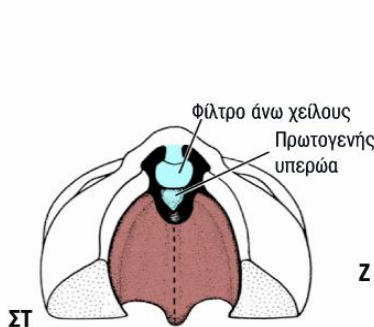


**Γ**

**Δ**



**E**

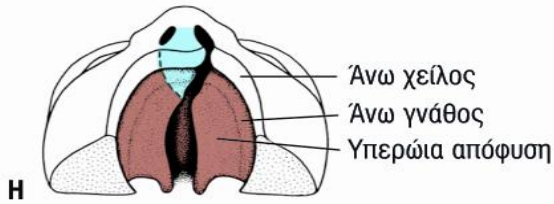


**ΣΤ**



**Z**

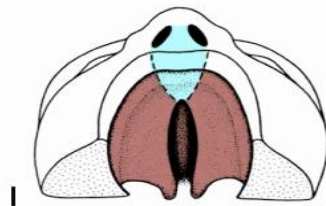
Ετερόπλευρες χειλεοσχιστίες



θ



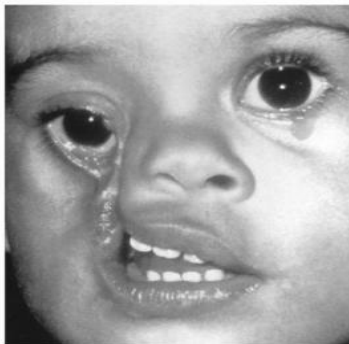
Χειλεοσχιστία με υπερωιοσχιστία



κ



Μεμονωμένη υπερωιοσχιστία



λ

Λοξή σχισμή προσώπου



μ

Μέση χειλεοσχιστία

- Αποτυχία σύγκλεισης του ρινοδακρυϊκού πόρου προκαλεί **λοξή σχιστία του προσώπου**

- Μη συνένωση των έσω ρινικών αποφύσεων στη μέση γραμμή προκαλεί **μέση χειλεοσχιστία** που συνοδεύεται από διανοητική καθυστέρηση λόγω έλλειψης εγκεφαλικού ιστού στο επίπεδο της μέσης γραμμής (ολοπροσεγκεφαλία)

## Δομές που συμβάλλουν στο σχηματισμό του Προσώπου και της Υπερώας

Απόφυση	Σχηματιζόμενη δομή
Μετωπορρινική*	Μέτωπο, ρίζα της ρινός, έσω και έξω ρινικές αποφύσεις
Άνω γναθιαία	Παρείες, πλάγιες μοίρες άνω χείλους, δευτερογενής υπερώα (υπερώια ιστία), πλάγιες μοίρες άνω γνάθου
Έσω ρινική	Φίλτρο άνω χείλους, πρωτογενής υπερώα, τμήμα της άνω γνάθου με τους 4 τομείς (μεσογνάθιο τμήμα)
Έξω ρινική	Πλάγιες επιφάνειες (πτερύγια) της ρινός
Κάτω γναθιαία	Κάτω χείλος και κάτω γνάθος

\*Η μετωπορρινική απόφυση αποτελεί μονοφυή δομή, ενώ οι υπόλοιπες αποφύσεις είναι διφυείς

Ενεργ  
Μετά  
των