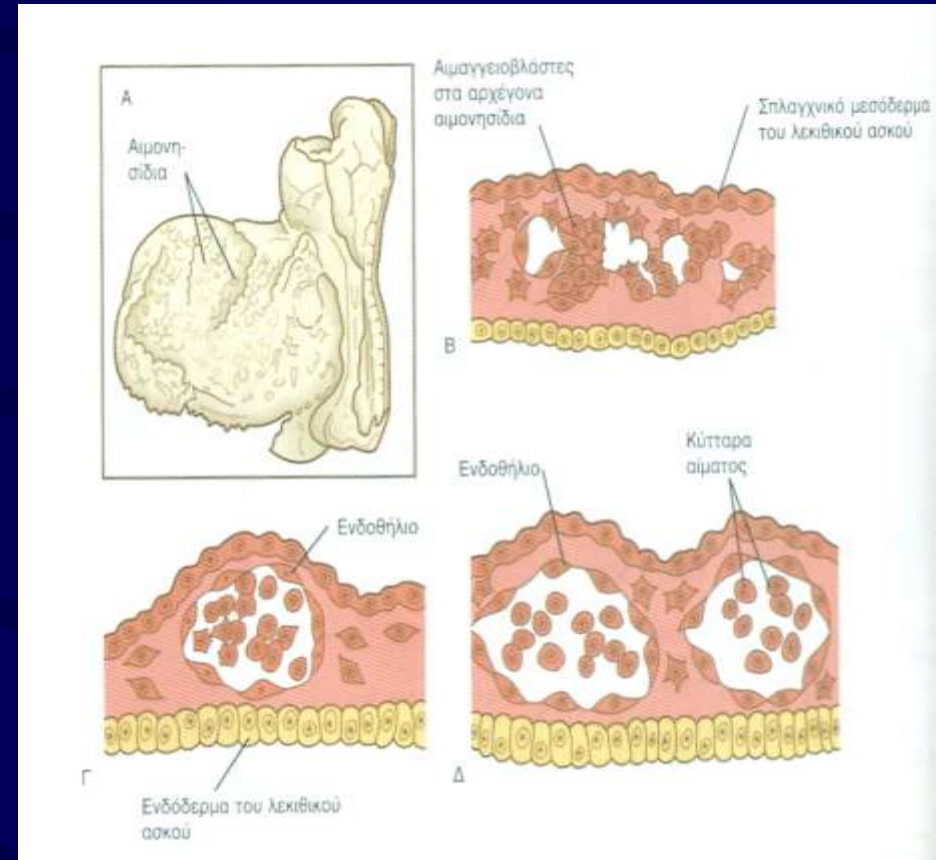


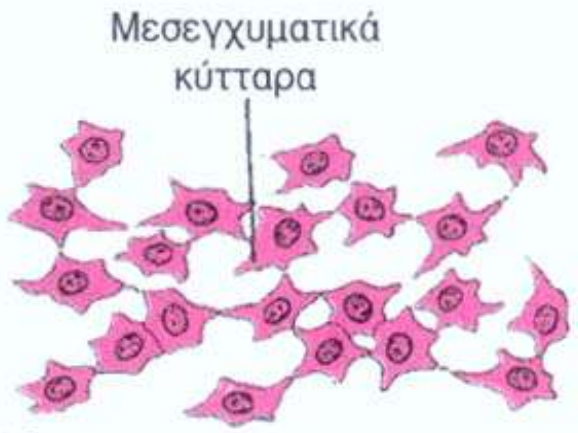
# Ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος

Μυρσίνη Κουλούκουσα  
Καθηγήτρια Ιστολογίας –Εμβρυολογίας

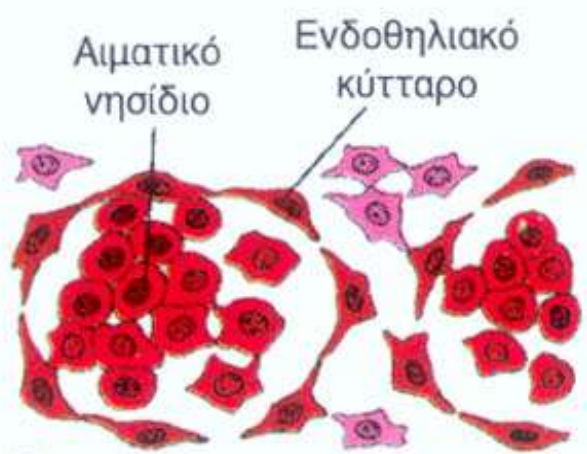
# Το αγγειακό σύστημα αρχίζει να σχηματίζεται στις αρχές της 3ης εβδ. Το πρώτο σύστημα οργάνων που τίθεται σε λειτουργία

- Σχηματισμός αιματικών νησιδίων αποτελούμενα από αιμαγγειοβλάστες στο εξωεμβρυϊκό σπλαγγχνικό μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού, στο χόριο και συνδετικό μίσχο
- **Αιμαγγειοβλάστες** → δίνουν γένεση είτε σε ενδοθηλιακά κύτταρα είτε σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (primitive HSCs, δίνουν γένεση σε εμπύρηννα ερυθροκύτταρα)
- Τα εσωτερικά κύτταρα των αιματικών νησιδίων διαφοροποιούνται σε εμβρυϊκές **αιμοκυτοβλάστες** που περιβάλλονται από ενδοθηλιακά κύτταρα
- Οι εν λόγω καταβολές των αγγείων επιμηκύνονται και αναστομώνονται σχηματίζοντας ένα αρχικό **αγγειακό δίκτυο** στο λεκιθικό ασκό, ομφάλιο λώρο και χοριακές λάχνες

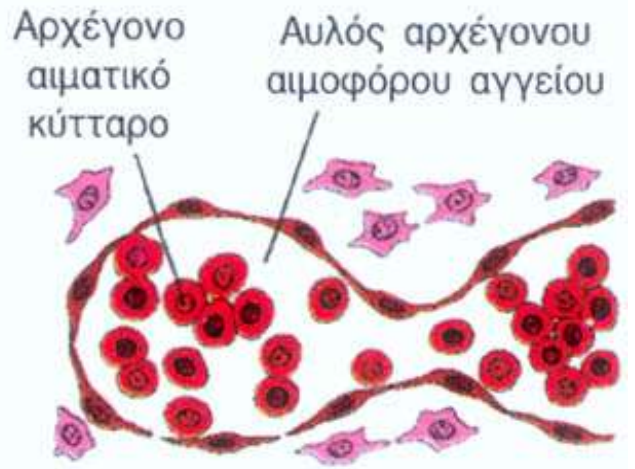




A



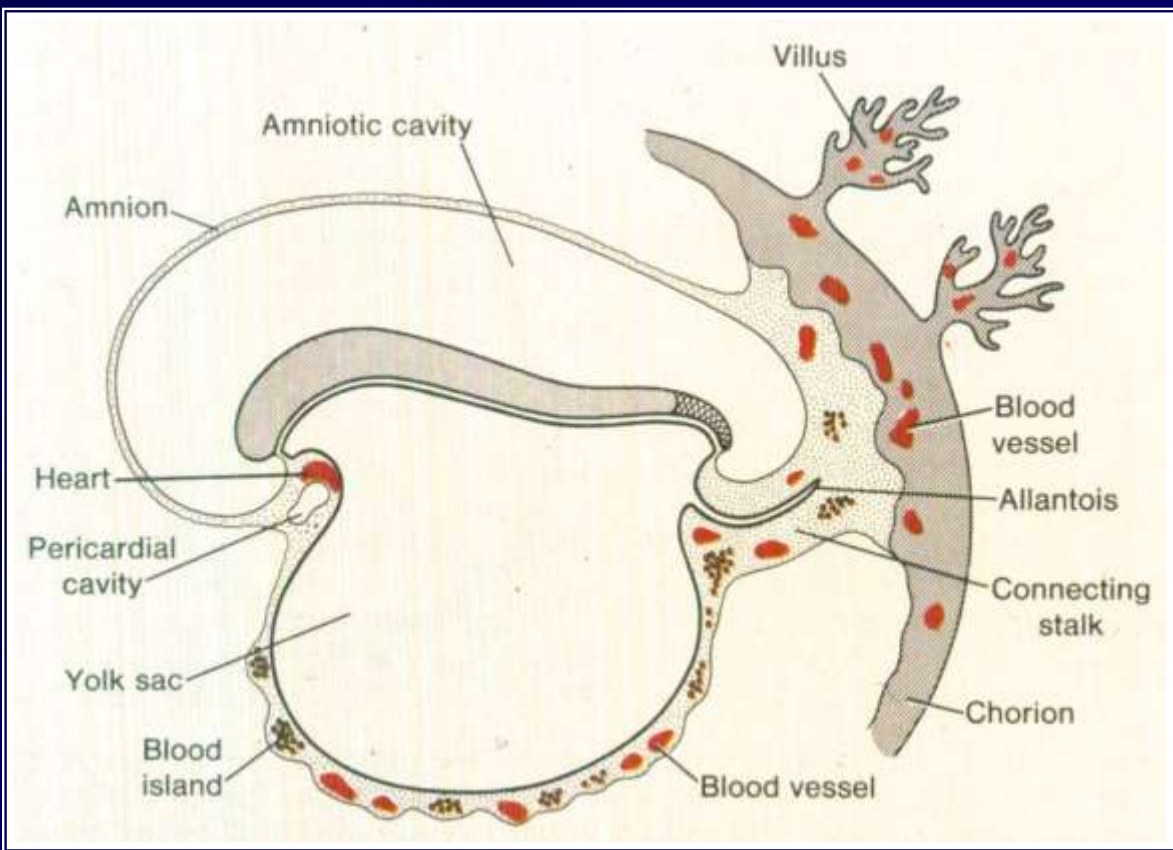
B



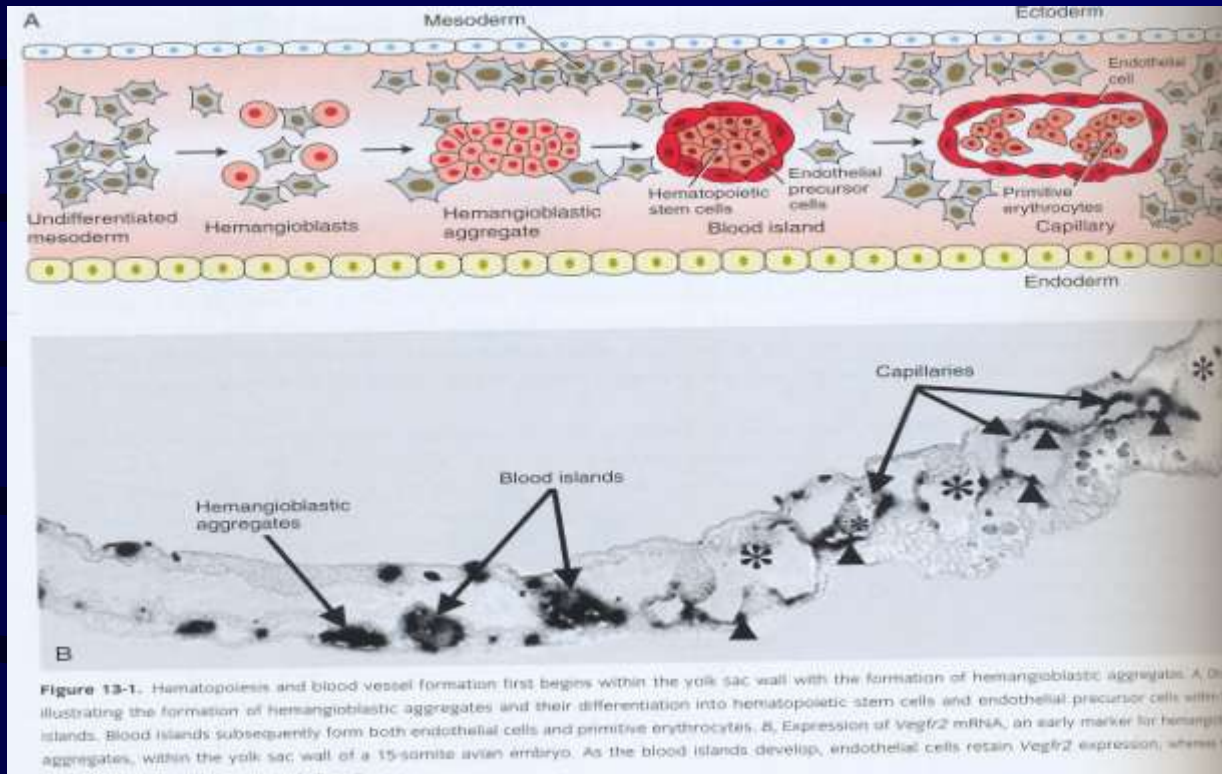
Γ

Διαδοχικά στάδια σχηματισμού αγγείων

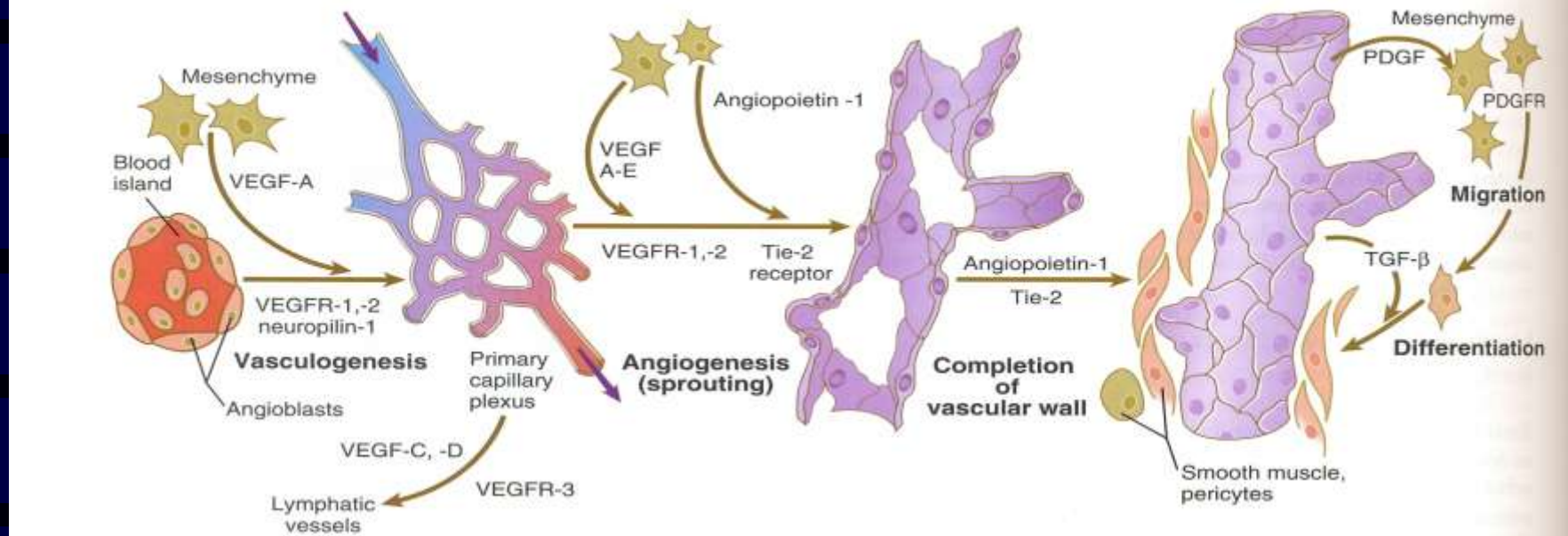
Σχηματισμός εξωεμβρυϊκών αγγείων



# Αρχική αγγειογένεση ή αγγειοπλασία (vasculogenesis)



- Κύτταρα του σπλαγχοπλευρικού μεσοδέρματος → αιμαγγειοβλάστες → ενδοθηλιακά κύτταρα που σχηματίζουν αγγειοκύστες. Αυτές εν συνεχεία συνενώνονται σε αγγειοβλαστικές χορδές.
- Η διεργασία αυτή ονομάζεται επιτόπιος σχηματισμός και συνένωση κυστιδίων ή αρχική αγγειογένεση (de novo σχηματισμός αγγείων)
- Οι χορδές αναστομώνονται σε αγγειοβλαστικά πλέγματα
- Αγγειογένεση ή Νεοαγγειογένεση (angiogenesis) → Εκβλάστηση νέων αγγείων από τα ήδη υπάρχοντα



## Αρχική Αγγειογένεση (vasculogenesis) και αγγειογένεση ή νεοαγγειογένεση (angiogenesis)

- Έκφραση από αγγειοβλάστες του υποδοχέα **VEGFR-2** (receptor of vascular endothelial growth factor) υπό την επίδραση του **VEGF-A** που εκκρίνεται από το γειτονικό μεσέγχυμα. Σχηματισμός του πρωτογενούς τριχοειδικού πλέγματος (αρχική αγγειογένεση). Υπό την επίδραση επιπρόσθετων αυξητικών παραγόντων εκβλάστηση νέων αγγείων από το πρωτογενές τριχοειδικό πλέγμα (αγγειογένεση ή νεοαγγειογένεση)
- Κατά την νεοαγγειογένεση, τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν τον **VEGFR-3** σε απάντηση στον **VEGF-C, -D** διαφοροποιούνται σε πρόδρομα κύτταρα λεμφικών αγγείων

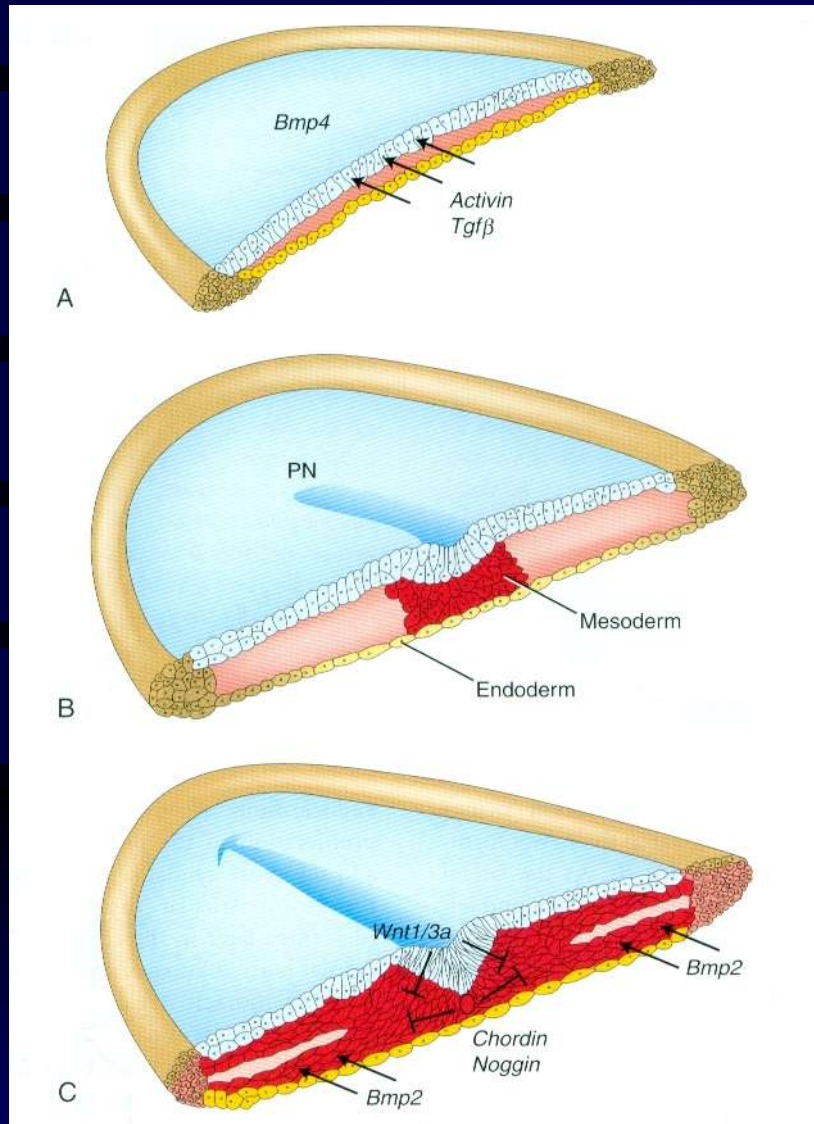


**Figure 6.15** A. Focal capillary hemangioma. B. Diffuse capillary hemangioma involving the oral cavity.

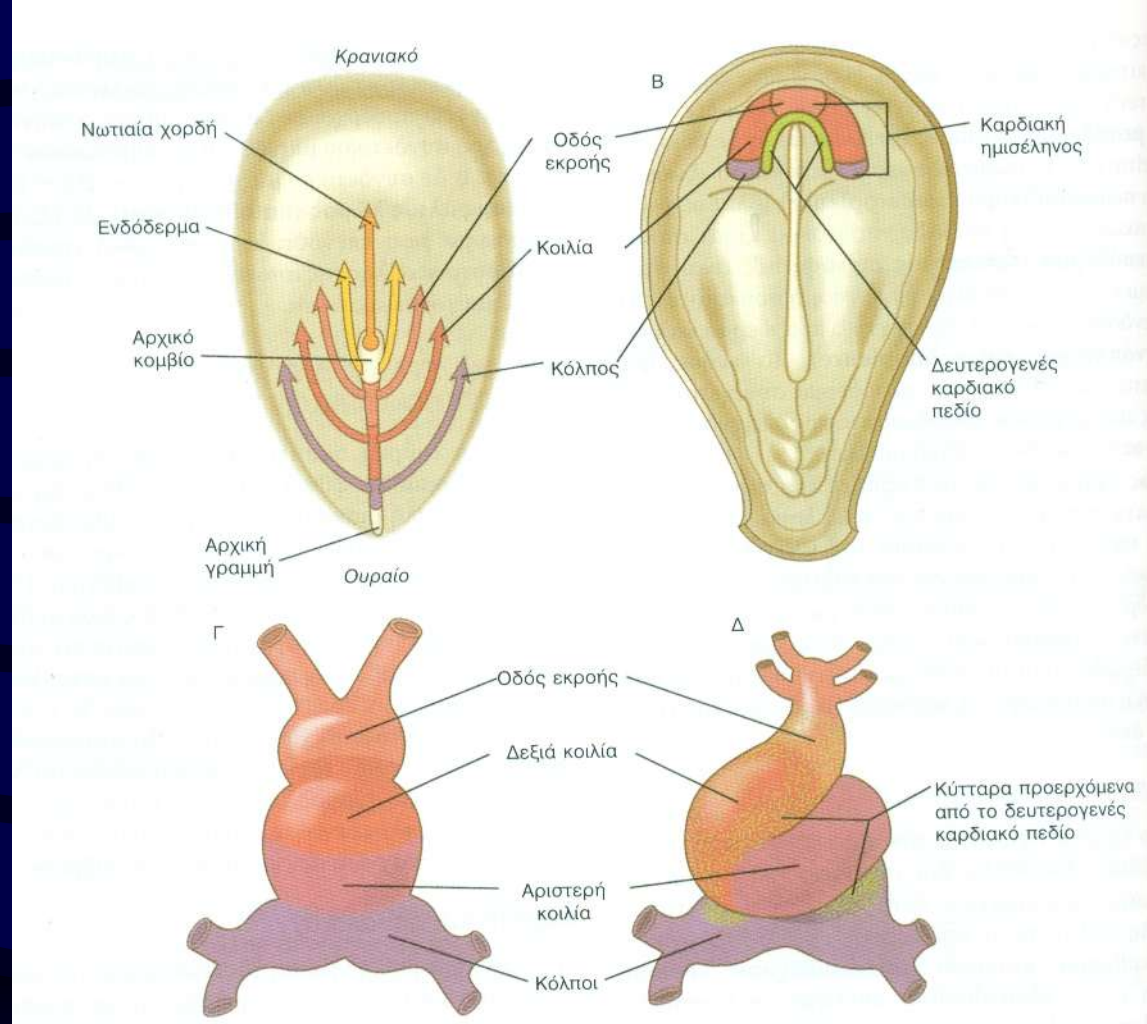
## Τριχοειδές αιμαγγείωμα

- Καλοήθη νεοπλάσματα αγγειακού ενδοθηλίου με χαρακτηριστική κλινική πορεία που αποτελείται από μια ραγδαία φάση ανάπτυξης και μια αργή φάση υποστροφής
- Εμφανίζεται ως σκοτεινό κόκκινο ογκίδιο (σαν φράουλα), στο δέρμα των βρεφών και παρουσιάζεται συνήθως στο λαιμό και στο πρόσωπο
- Αιμαγγείωματα που αναπτύσσονται γύρω από τα οστά των γνάθων είναι δυνατόν να προκαλέσουν σκελετική παραμόρφωση καθώς πιέζουν τα οστά αυτά που βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης. Όταν αναπτύσσονται στην περιοχή μπροστά από τη μύτη ή στην περιοχή του λάρυγγα προκαλούν προβλήματα στην αναπνοή, ενώ όταν εμφανιστούν στην περιοχή γύρω από το αυτί και τον ακουστικό πόρο ενδέχεται να προκαλέσουν προβλήματα

# Επαγωγή σχηματισμού του πρωτογενούς καρδιακού πεδίου



Πριν και κατά τη γαστριδίωση, η έκκριση από την υποβλάστη των ***Tgfb*** και ***activin*** → επαγωγή της διαφοροποίησης μιας ομάδας κυττάρων στην επιβλάστη και στα νεοσχηματιζόμενα μεσοδερμικά κύτταρα σε καρδιογόνα κύτταρα. Η έκκριση του ***Bmp2*** από τα νεοσχηματιζόμενα ενδοδερμικά κύτταρα προκαλεί τη διαφοροποίηση των μεσοδερμικών κυττάρων προς καρδιακά κύτταρα, αλλά η δράση τους περιορίζεται στο πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος εξαιτίας της απελευθέρωσης των ***Chordin*** και ***Noggin*** από τη νωτιαία χορδή και των ***Wnt1/3a*** από το νευροεξώδερμα

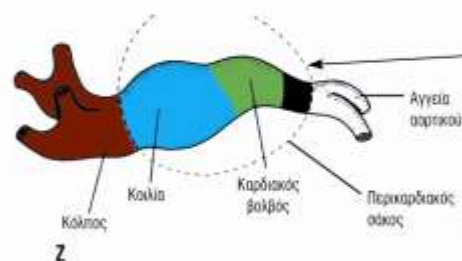
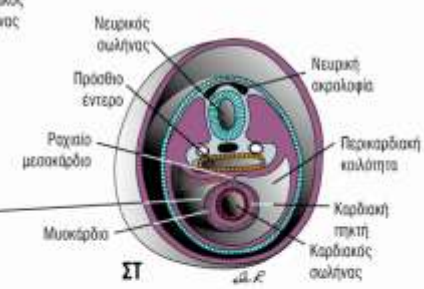
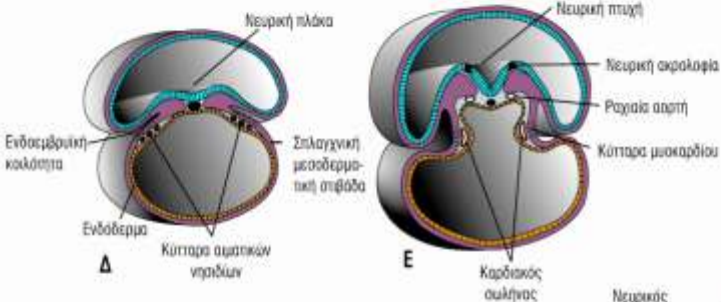
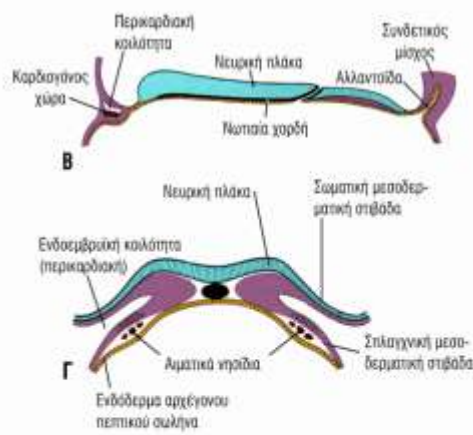
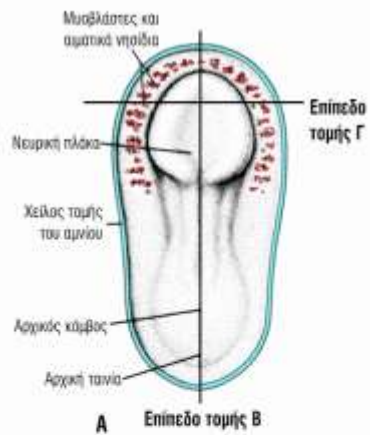


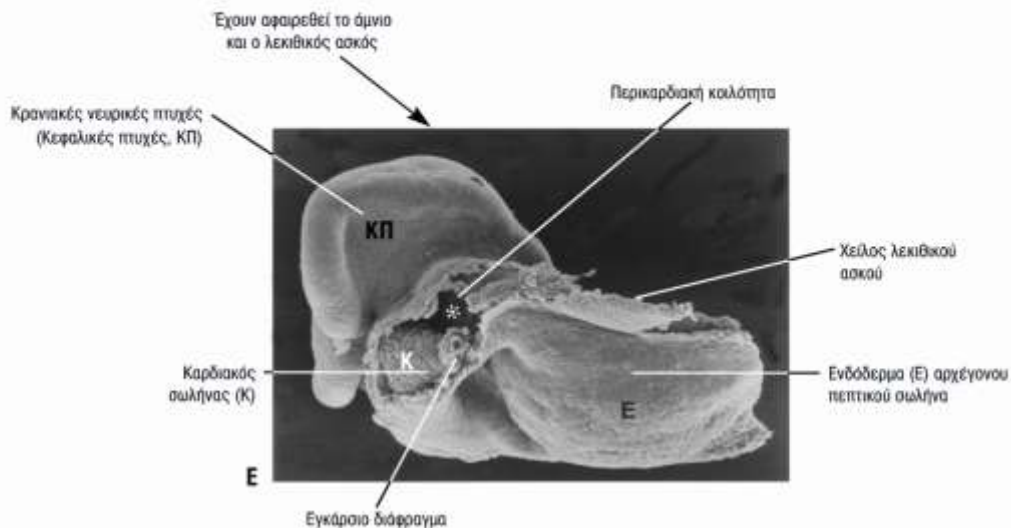
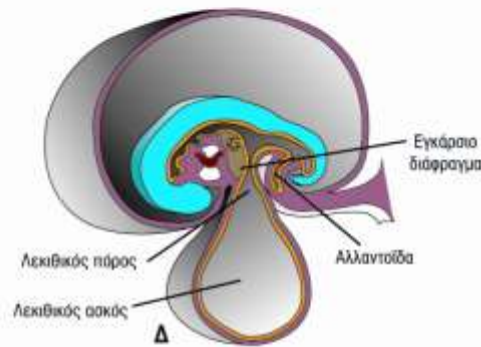
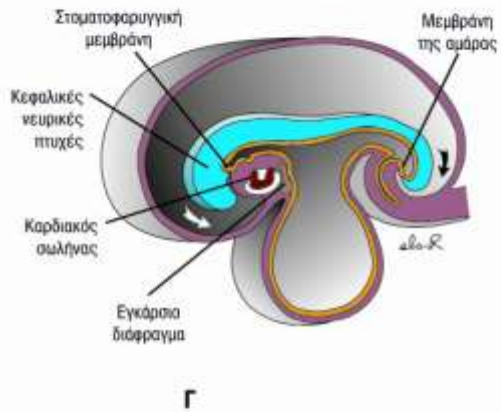
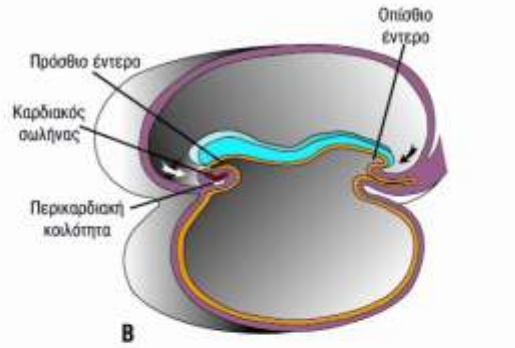
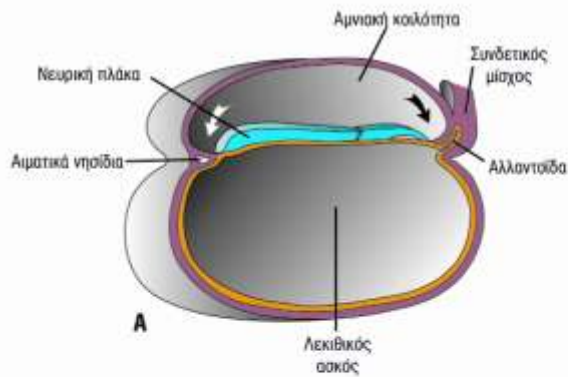
Α. Οι τοπογραφικά ακριβείς μετακινήσεις των καρδιογόνων κυττάρων διαμέσου της αρχικής ταινίας. Β. Πεταλοειδής κατανομή των καρδιογόνων κυττάρων μετά τη μετανάστευσή τους διαμέσου της αρχικής ταινίας. Γ. Η ευθεία σωληνοειδής καρδιά. Δ. Κοιλιακή όψη της καρδιάς σχήματος S



# Η διάπλαση της καρδιάς

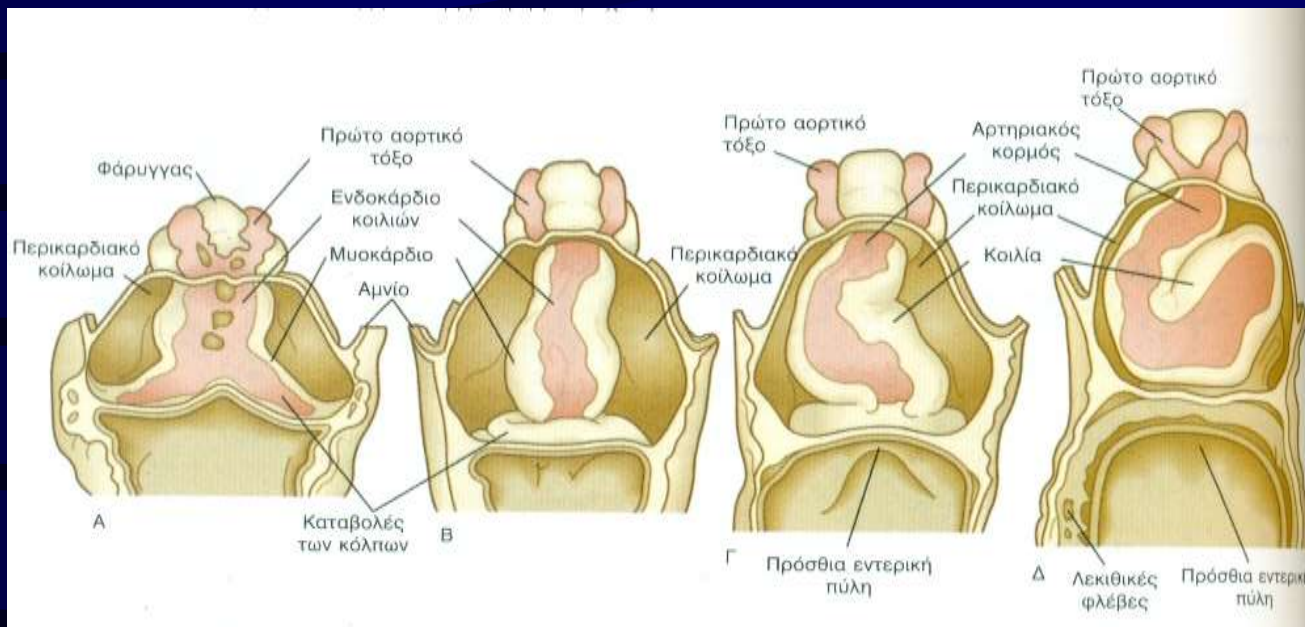
- Το καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζεται στα τέλη της 3ης εβδ. (δεν σχηματίζει κύτταρα του αίματος)
  - Προέλευση **αιματικών νησιδίων** και μυοβλαστών από το **σπλαγγνικό μεσόδερμα**
  - Το ζεύγος των αιματικών νησιδίων σχηματίζεται μέσα σε μια πεταλοειδή περιοχή του σπλαγχοπλευρικού μεσοδέματος στο κεφαλικό άκρο του βλαστικού δίσκου, που ονομάζεται **καρδιογόνος χώρα**
  - Σχηματισμός **αμφίπλευρων σωληνοειδών ενδοκαρδιακών καταβολών** πλαγιο-κοιλιακά του αρχέγονου φάρυγγα μεταξύ του σπλαγγνικού μεσοδέματος και του ενδοδέρματος του αρχέγονου φάρυγγα
- Η ενδοεμβρυϊκή κοιλότητα → **περικαρδιακή κοιλότητα**





• Λόγω της πλάγιας πτύχωσης του εμβρυϊκού δίσκου κατά τον εγκάρσιο άξονα-συνένωση των δύο ενδοκαρδιακών σωληνοειδών καταβολών κατά μήκος της μέσης γραμμής, σχηματισμός μονήρους καρδιακού σωλήνα.

• Κεφαλική κάμψη λόγω της αύξησης των κρανιακών νευρικών πτυχών φέρνει τον καρδιακό σωλήνα εντός της θωρακικής περιοχής. Καρδιακός σωλήνας και περικαρδιακή κοιλότητα γειτονικά του εγκάρσιου διαφράγματος.



- Τα μεσεγχυματικά κύτταρα των **αιματικών νησιδίων** σχηματίζουν δύο **ενδοκαρδιακούς σωλήνες** (19η ημ) με τη διεργασία της **αρχικής αγγειογένεσης** με επαγωγή από το υποκείμενο ενδόδερμα. Έκκριση από το ενδόδερμα του VEGF (vascular endothelial growth factor)
- Την 4η εβδομάδα η κεφαλική κάμψη και πλάγια πτύχωση του εμβρύου οδηγεί σε συνένωση τους δύο σωλήνες κατά μήκος της μέσης γραμμής στη μελλοντική θωρακική χώρα, όπου σχηματίζουν το **μονήρη αρχέγονο καρδιακό σωλήνα** (23 ημέρες)
- Το ζεύγος των ραχιαίων αορτών σχηματίζεται ταυτόχρονα με τους πλάγιους ενδοκαρδιακούς σωλήνες

# Επαγωγή σχηματισμού της καρδιογόνου χώρας από το υποκείμενο ενδόδερμα και πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος

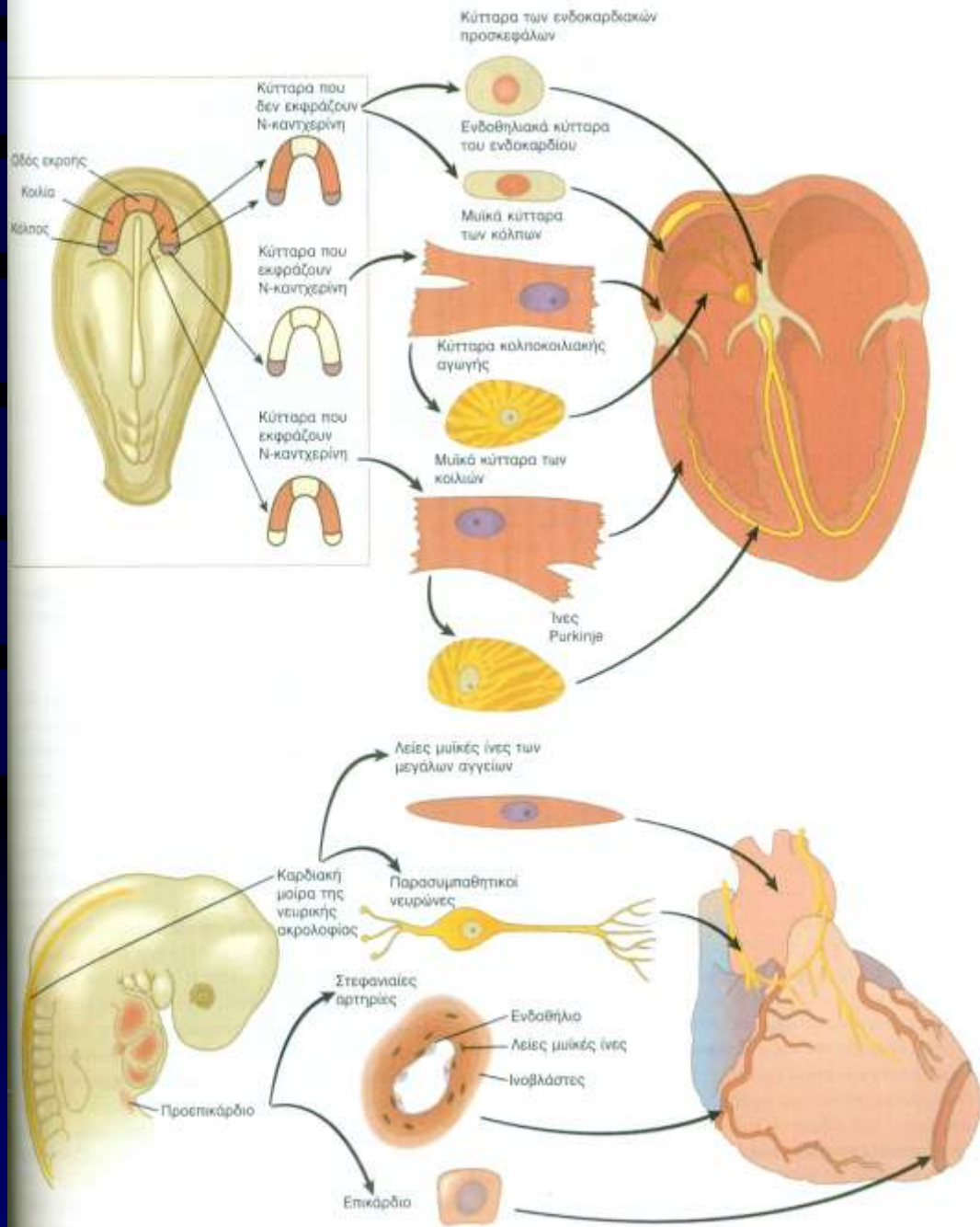


- Ρύθμιση ανοδικά του αυξητικού παράγοντα των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών **BMP 2,4** και **FGF8** στο πρόσθιο ενδόδερμα και πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος
- Αναστολή της έκφρασης του αυξητικού παράγοντα **WNT (3a και 8)**, που εκκρίνεται από το νευρικό σωλήνα, από τους αναστολείς **crescent** και **cerberus** με προέλευση από το ενδόδερμα γειτονικά του μεσοδέρματος που θα διαφοροποιηθεί σε καρδιακά κύτταρα στο πρόσθιο ήμισυ του εμβρύου

Το **NKX2.5** γονίδιο κύριου ελέγχου, ομόλογο του γονιδίου *tinman* της Δροσόφιλας

Ο μεταγραφικός παράγοντας **TBX5** (περιέχει *T-box*) σημαντικός για τη διαμερισματοποίηση του καρδιακού σωλήνα

- Επαγωγή της έκφρασης του **NKX2.5** μεταγραφικού παράγοντα, περιέχει ομοιοτική περιοχή, στα κύτταρα του μεσοδέρματος που θα γίνουν καρδιακά κύτταρα. Επίσης έκφραση των **MEF2** και **GATA-4**



• Μείωση της έκφρασης της **N-καδχερίνης (κανταλγερίνη)** στα κύτταρα που θα διαφοροποιηθούν σε κύτταρα του ενδοκαρδίου

• Τα κύτταρα του ενδοκαρδίου:

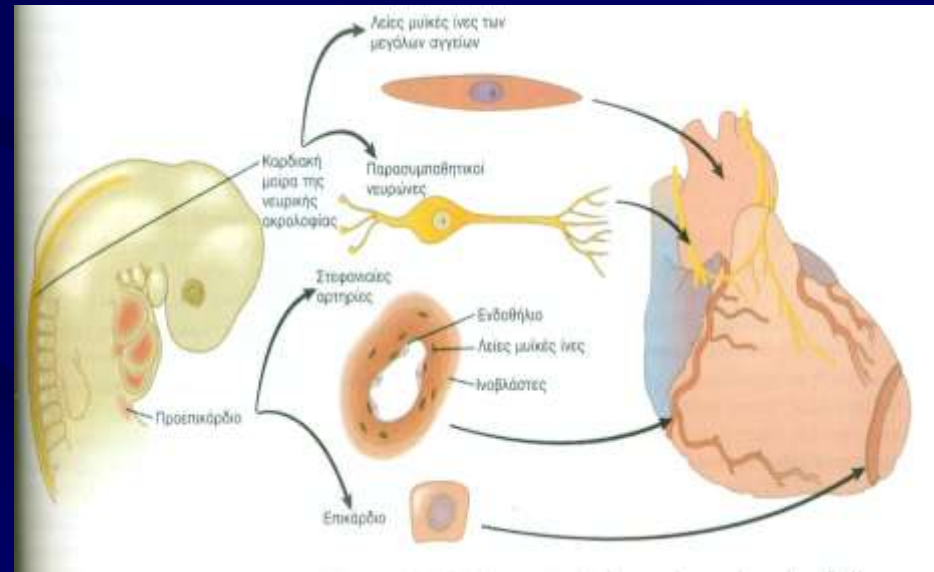
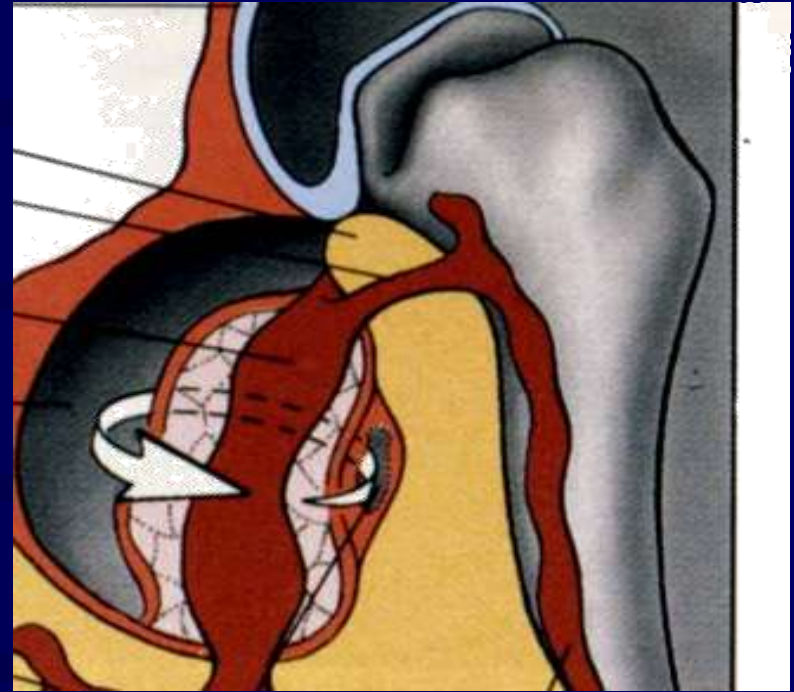
• Εκκρίνουν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την ανάπτυξη των κυττάρων του μυοκαρδίου

• Ρυθμίζουν την κατανομή του νευρικού ιστού στην καρδιά

- Αρχικά ο σωλήνας προσκολλημένος στη ραχιαία πλευρά της περικαρδιακής κοιλότητας με το **ραχιαίο μεσοκάρδιο** (σπλαγχοπλευρικό μεσόδερμα προσθίου εντέρου)

- Μελλοντικά το ραχιαίο μεσοκάρδιο ρηγνύεται και σχηματίζει το **εγκάρσιο** και **λοξό στεφανιαίο κόλπωμα**

- Το **επικάρδιο** (σπλαγχνικό περικάρδιο) σχηματίζεται από την **καταβολή του προεπικαρδίου** πλησίον του ραχιαίου μεσοκαρδίου.



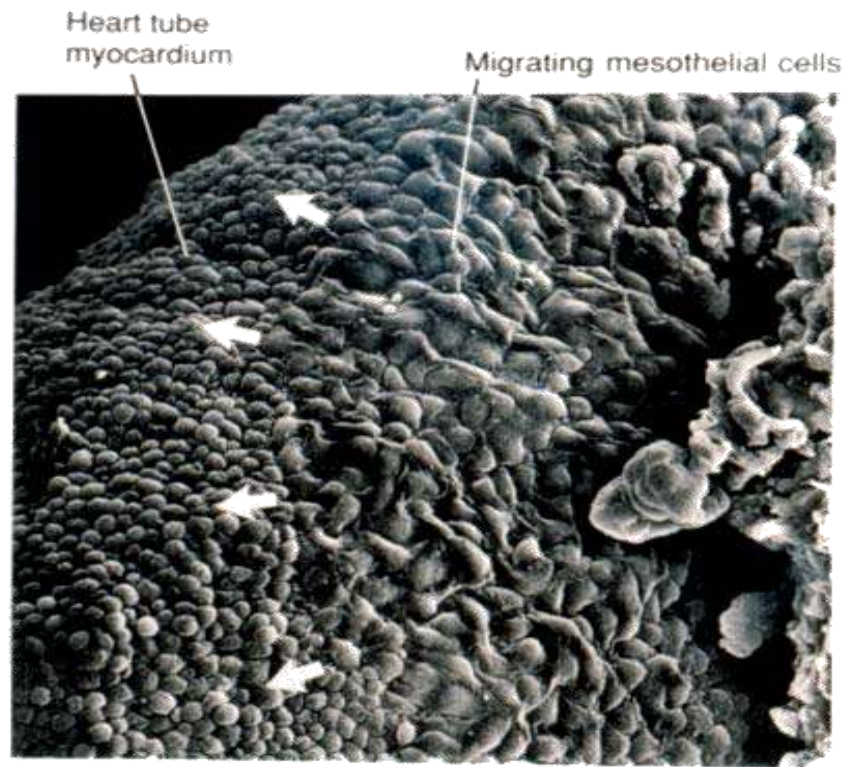
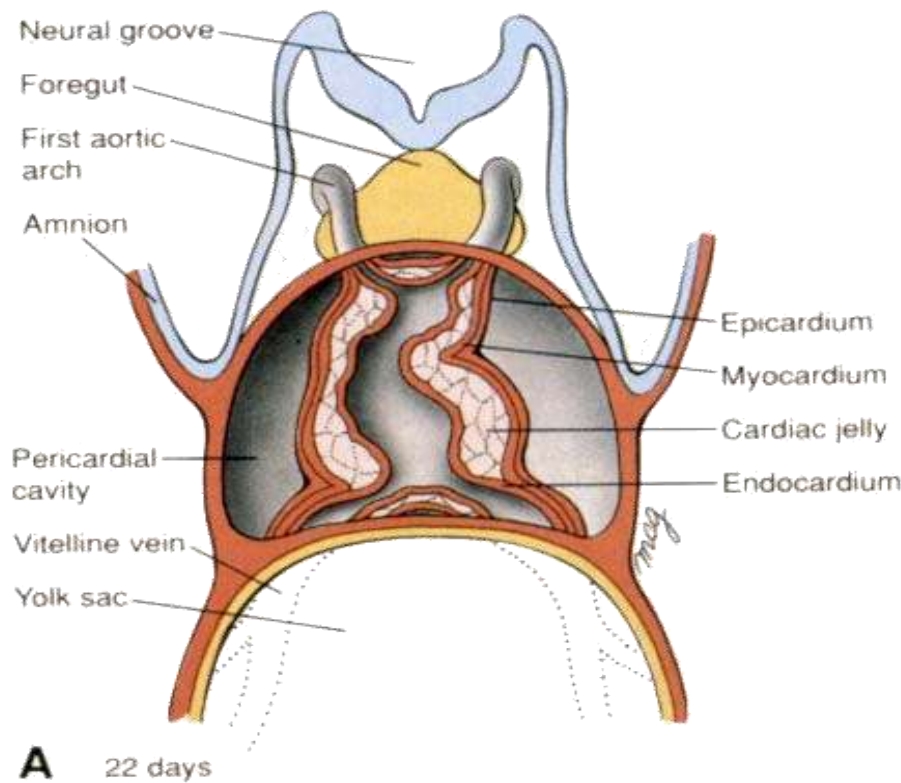


Fig. 7-7. Differentiation of the heart wall. (A) By 22 days, the primitive heart tube

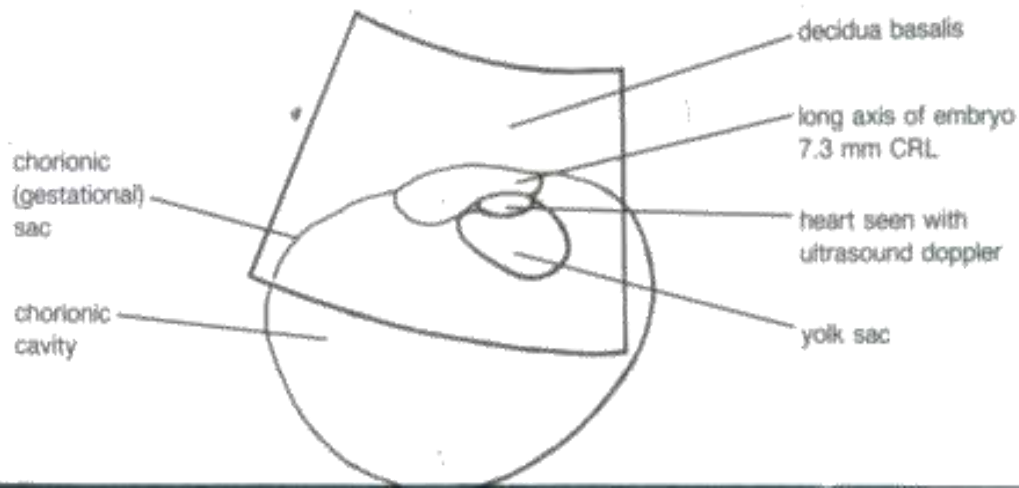
- Το σπλαγγνικό μεσόδερμα που περιβάλλει τους ενδοκαρδιακούς σωλήνες → **επιμυοκαρδιακό χιτώνα**
- Το σπλαγγνικό μεσόδερμα διαφοροποιείται σε **μυοκάρδιο, καρδιακή πηκτή**
- Τα μεταναστεύοντα κύτταρα του προεπικαρδίου καλύπτουν την επιφάνεια της σωληνοειδούς καρδιάς
- Τα ορώδη κύτταρα του προεπικαρδίου προέρχονται από το εγκάρσιο διάφραγμα ή την περιοχή του φλεβώδους κόλπου



A

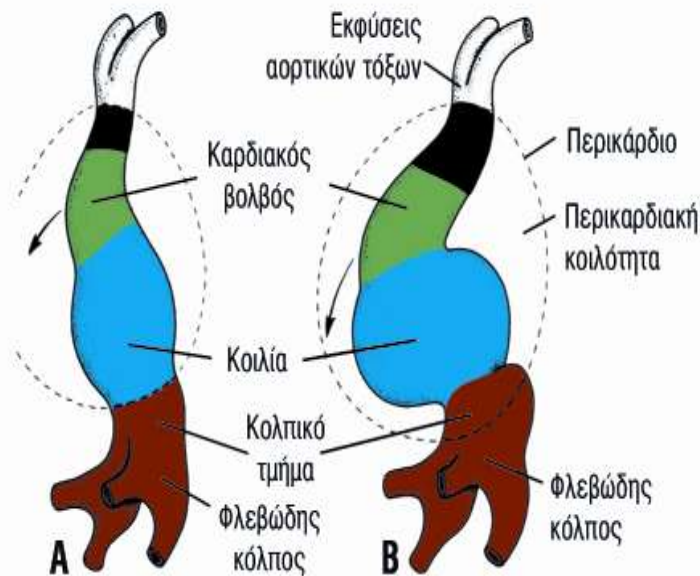
## Έμβρυο 5 εβδ.

Η καρδιά αρχίζει να κτυπά την 22<sup>η</sup>-23 ημέρα, η κυκλοφορία του αίματος εγκαθίσταται στη διάρκεια της 4<sup>ης</sup> εβδ., ορατή με υπερηχογραφία Doppler





# Σχηματισμός αρχέγονης καρδιάς



- Η καταβολή της καρδιάς αποτελείται από 4 θαλάμους: το **αριστερό και δεξιό κέρα** του φλεβώδους κόλπου, τον **αρχέγονο κόλπο**, την **αρχέγονη κοιλία** και τον **καρδιακό βολβό**.

- Ο φλεβώδης κόλπος και το κοιλικό τμήμα βρίσκονται έξω από το περικάρδιο στο μεσέγχυμα του εγκάρσιου διαφ/τος

- Ο πρωτογενής κόλπος θα σχηματίσει τμήματα και των δύο οριστικών κόλπων.

- Το κατώτερο άκρο του καρδιακού βολβού διαφοροποιείται στη δοκιδωτή μοίρα της **δεξιάς κοιλίας**.

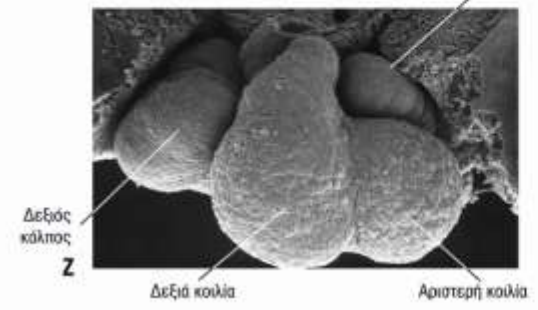
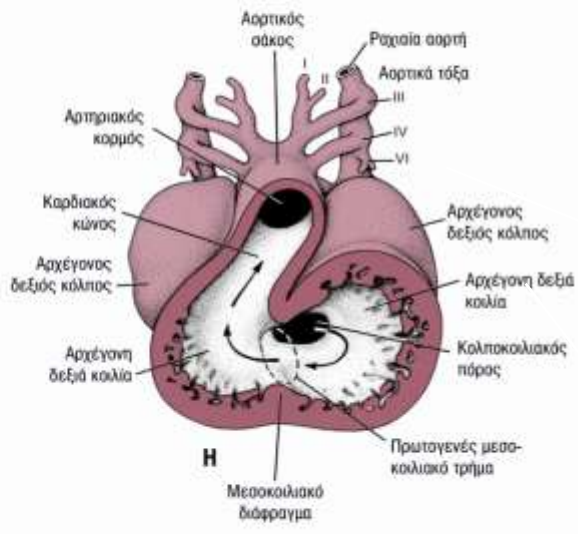
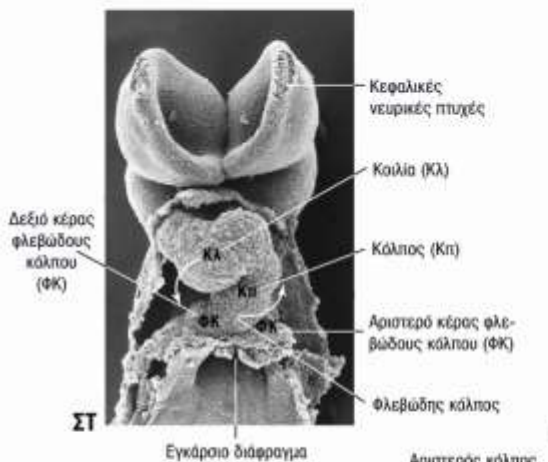
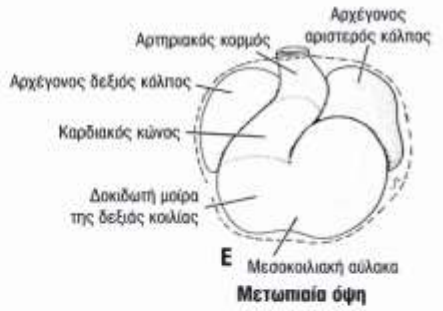
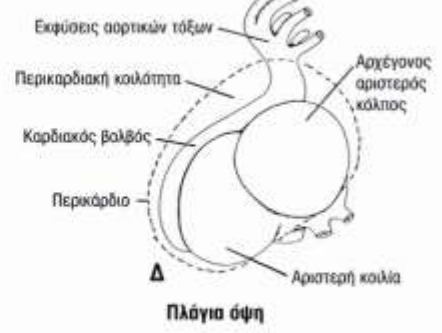
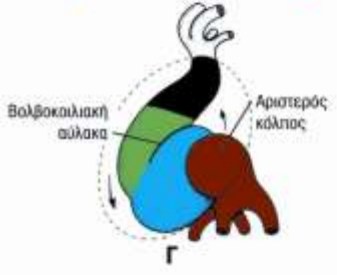
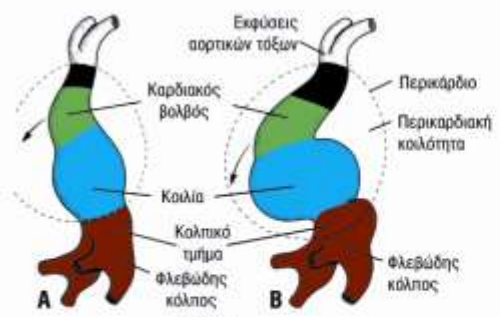
- Η αρχέγονη κοιλία σχηματίζει το μεγαλύτερο μέρος της **αριστερής κοιλίας**.

• Ο καρδιακός βολβός δίνει γένεση στη δεξιά κοιλία, στον καρδιακό κώνο και στον αρτηριακό κορμό.

• Από το κεφαλικό άκρο του καρδιακού σωλήνα εκφύονται τα αγγεία το αορτικού τόξου

Αρχέγονος αριστερός κόλπος

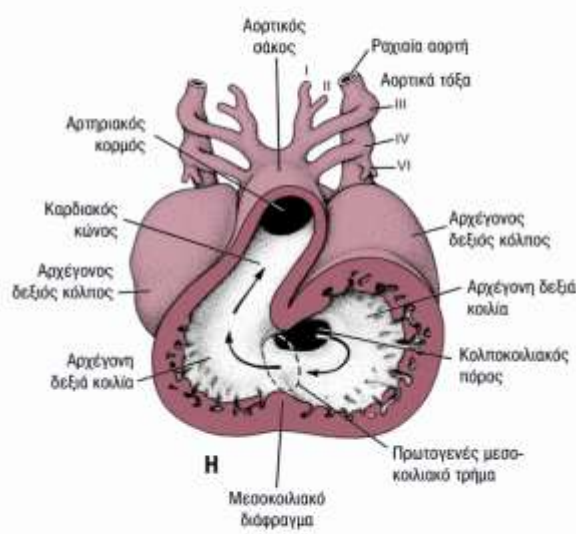
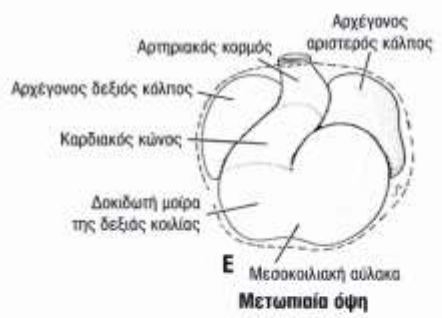
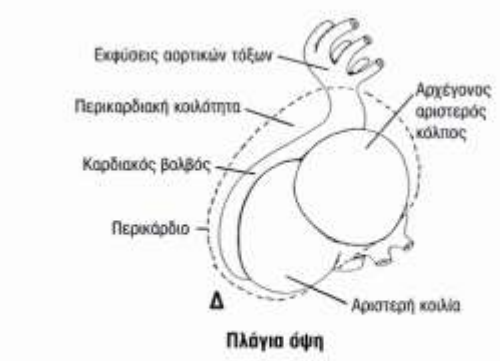
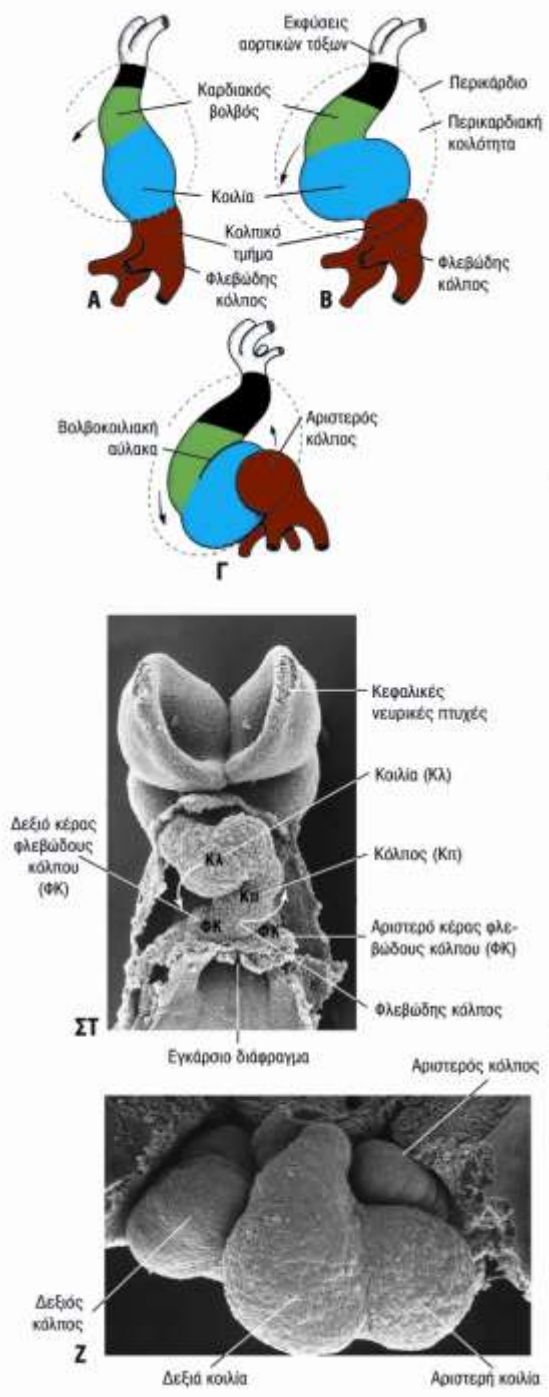
Αρχέγονη αριστερή κοιλία

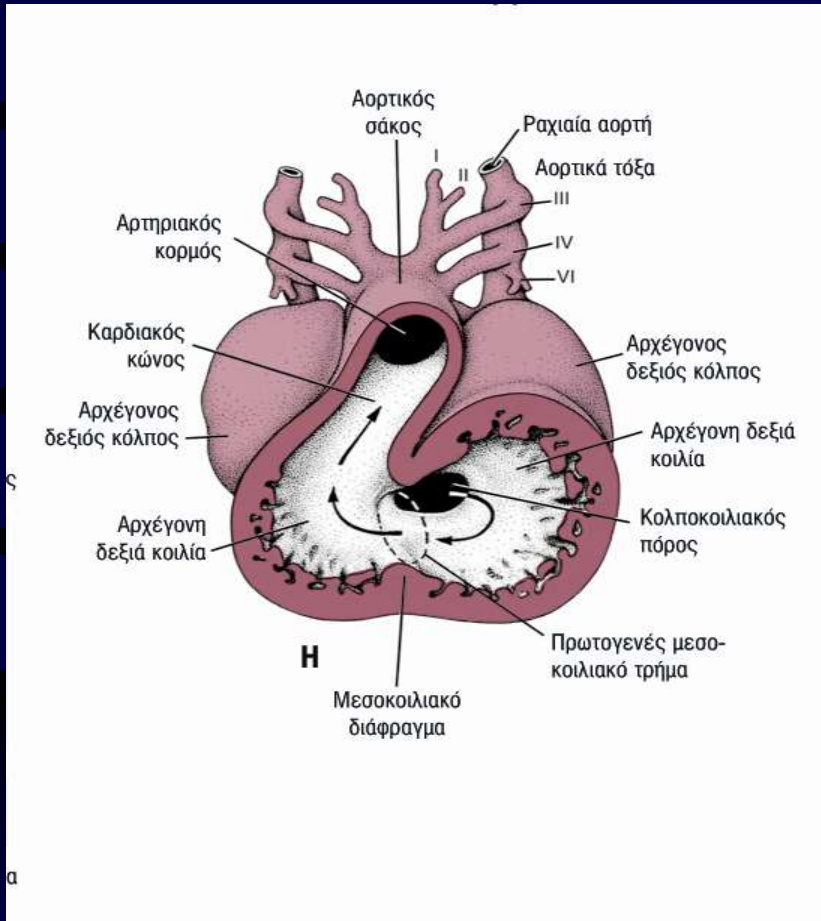


4η εβδ.

• Το ανώτερο άκρο του καρδιακού βολβού (άπω δύο τριτημόρια), το **κωνοκορμικό τμήμα (conotruncus)**, θα σχηματίσει τον **καρδιακό κώνο (conus cordis)** και **αρτηριακό κορμό (truncus arteriosus)** του οποίου το κρνιακό άκρο διευρύνεται σε **αορτικό σάκο**.

• Ο αορτικός σάκος συνέχεια με τα 5 αορτικά τόξα, (το 5ο ζεύγος υποτυπώδες





• Το εγγύς τμήμα του καρδιακού βολβού →

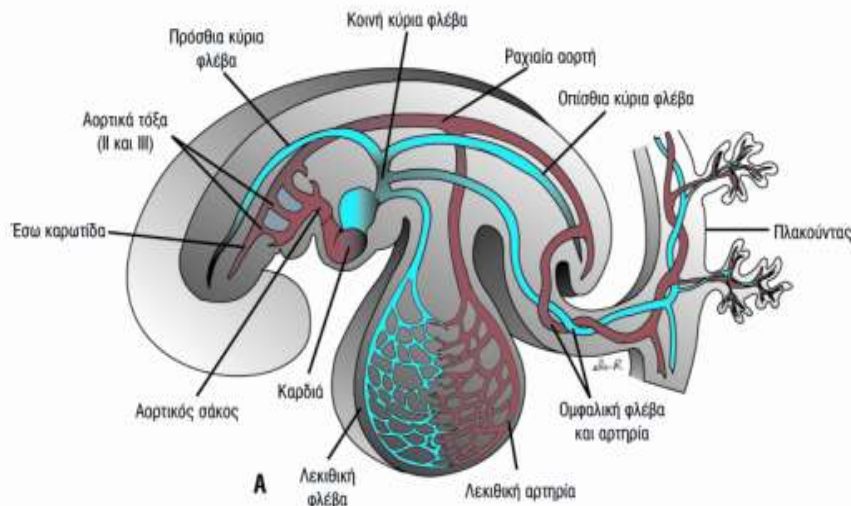
θα σχηματίσει τη δοκιδωτή μοίρα της δεξιάς κοιλίας

• Καρδιακός κώνος -(το μέσο τμήμα του καρδιακού βολβού) →

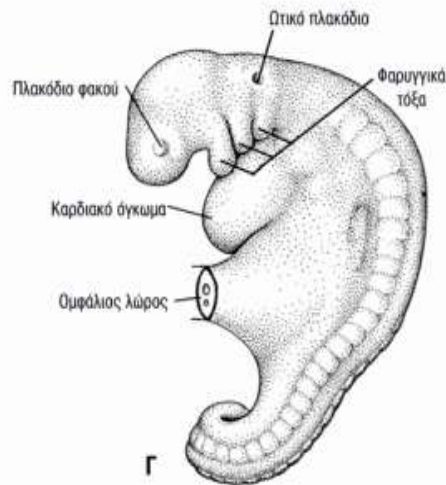
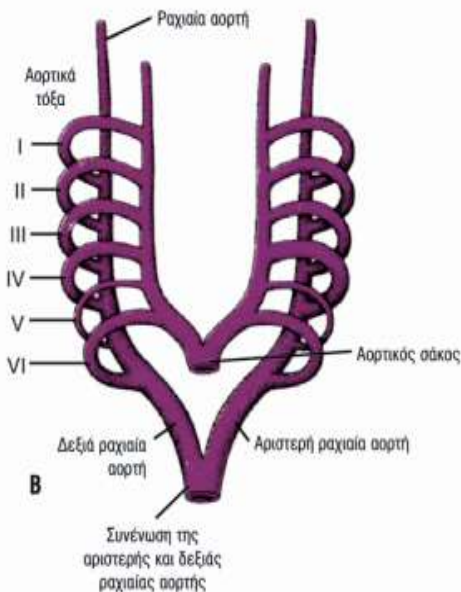
θα σχηματίσει τις εξωθητικές οδούς αμφοτέρων των κοιλιών

• Αρτηριακός κορμός (το άνω τμήμα του καρδιακού βολβού) →

θα σχηματίσει τις ρίζες και τα αρχικά τμήματα της πνευμονικής αρτηρίας και αορτής



Κάθε αγγείο αντιπροσωπεύει ένα ζεύγος (δεν απεικονίζεται)

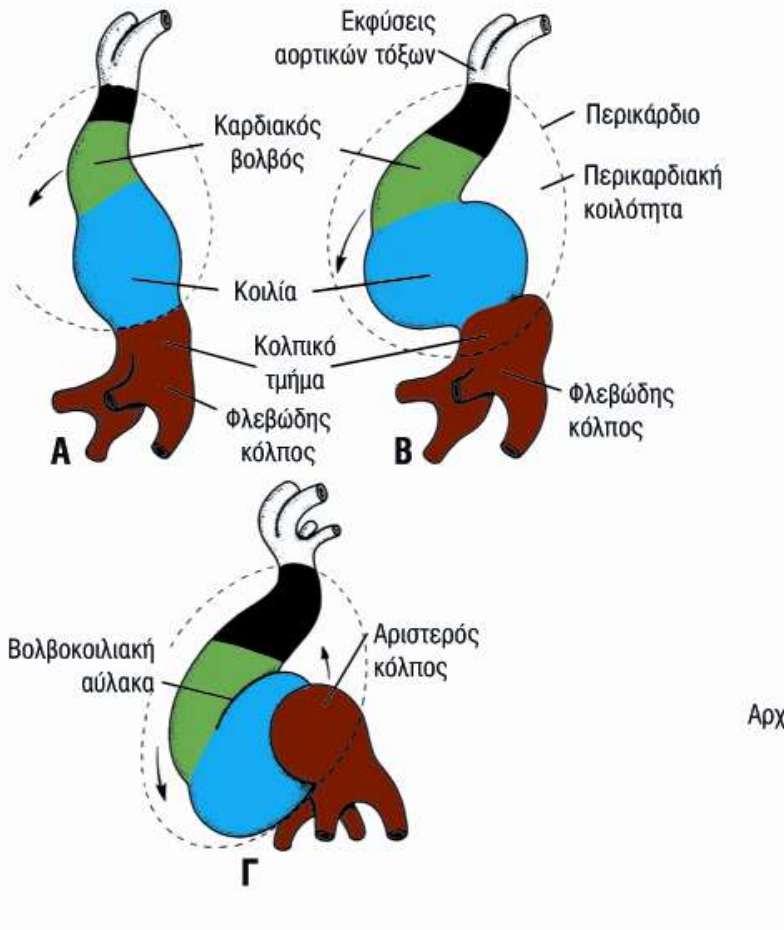


Στην αρχέγονη καρδιά εκβάλλουν τρία συστήματα διφυών φλεβών. Ένα ζεύγος των **κοινών κυρίων φλεβών**, ένα ζεύγος των **λεκιθικών φλεβών**, και ένα ζεύγος **ομφαλικών φλεβών**

Αρχή 5<sup>ης</sup> εβδ.

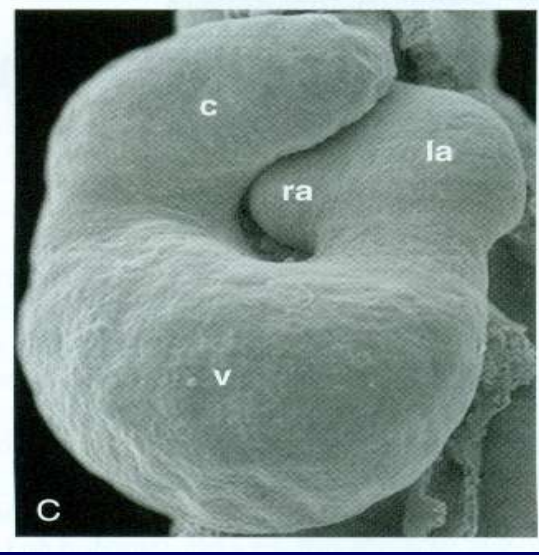
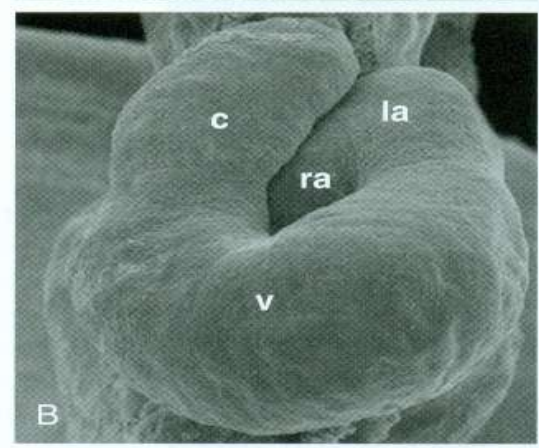
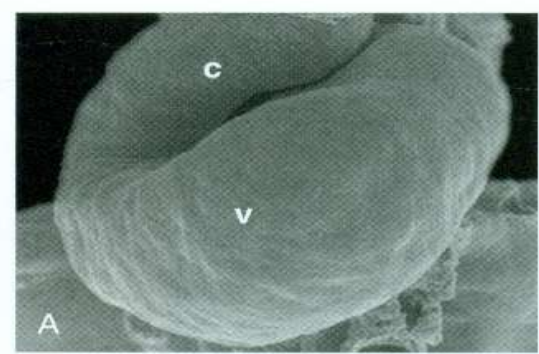
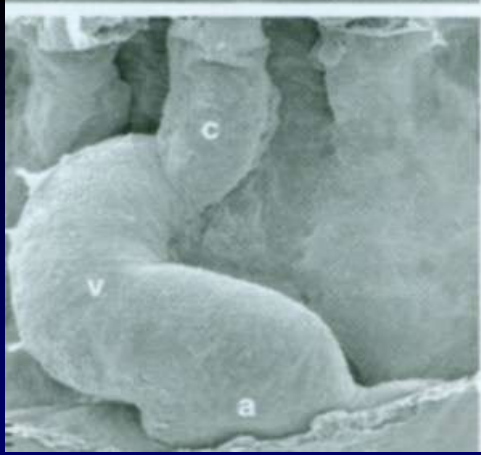
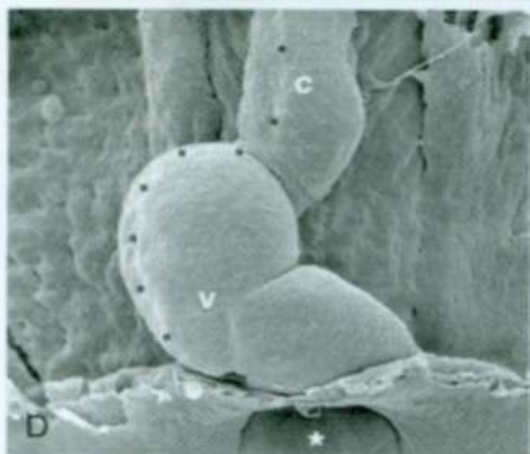
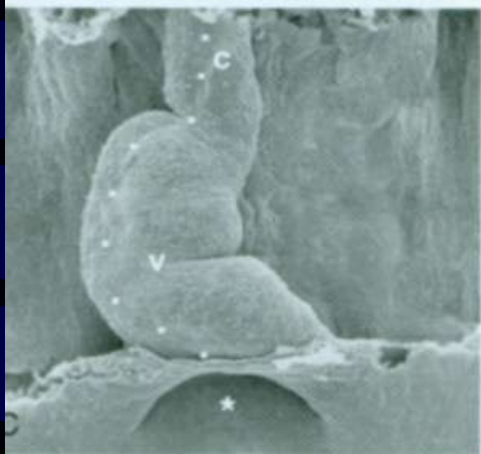
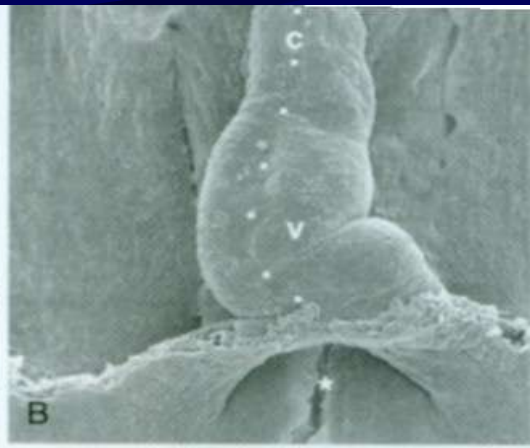
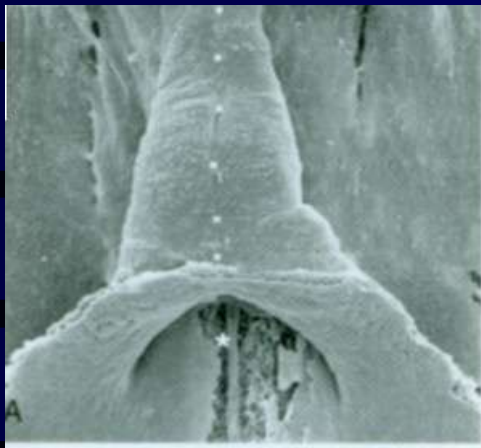
- Μια διφυής σειρά **αορτικών τόξων** και **ραχιαίων αορτών** εφοδιάζει με αίμα την κεφαλή και το σώμα του εμβρύου
- Ένα ζεύγος **πρόσθιων** και **οπίσθιων κύριων φλεβών** παρέχει φλεβική παροχέτευση
- Ένα ζεύγος **λεκιθικών αρτηριών** και ένα ζεύγος **λεκιθικών φλεβών** εξυπηρετούν το λεκιθικό ασκό
- Ένα ζεύγος **ομφαλικών αρτηριών** και ένα ζεύγος **ομφαλικών φλεβών** μεταφέρουν αίμα προς και από το πλακούντα

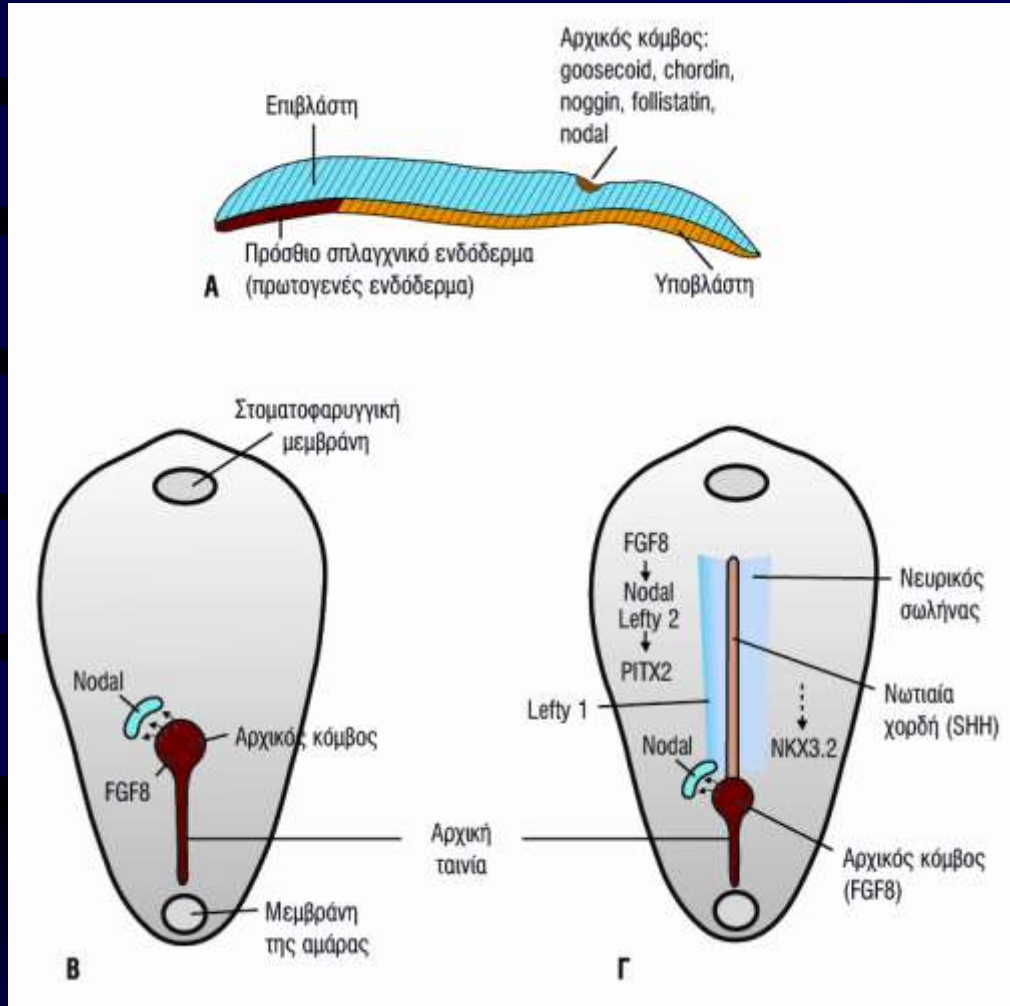
## Μια σειρά περισφίγγξεων και διευρύνσεων διαιρούν τον αρχέγονο καρδιακό σωλήνα σε επιμέρους τμήματα



Αρχ

- Μεταξύ 4ης και 7ης εβδ. ο καρδιακός σωλήνας χωρίζεται σε τέσσερις θαλάμους.
- Το κοιλιακό τμήμα μετατοπίζεται προς τα εμπρός (κοιλιακά) με ουραία κατεύθυνση και προς τα δεξιά
- Ο αρχέγονος κόλπος μετατοπίζεται προς τα πίσω (ραχιαία) με κεφαλική κατεύθυνση και προς τα αριστερά
- Σχηματισμός **καρδιακής αγκύλης**





## Πρότυπο κομβικής ροής

• Οι **κροσσοί των κυττάρων** στον αρχικό κόμβο δημιουργούν μια ροή ως προς τη συγκέντρωση της **Shh (Sonic hedgehog)** και **FGF-8 (fibroblast growth factor)** προς την αριστερή πλευρά του εμβρύου, όπου αποτελούν το ερέθισμα για την έκφραση μιας γονιδιακής αλληλουχίας αρχίζοντας με την έκφραση της **nodal πρωτεΐνης και lefty 2** στο πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος προς την αριστερή πλευρά του αρχικού κόμβου και την έκφραση του **lefty-1** στην αριστερή πλευρά της αρχικής ταινίας.

• Το **lefty-1** εμποδίζει τη διάχυση των μορίων που επηρεάζουν την αμφίπλευρη ασυμμετρία προς τη δεξιά πλευρά του εμβρύου.

• Η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα **Pitx-2** στην αριστερή πλευρά υπεύθυνη για τη ασύμμετρη ανάπτυξη, όπως η περιστροφή του γαστρεντερικού σωλήνα, η θέση του σπλήνα, η ασύμμετρη λόβωση των πνευμόνων

• Έκφραση του **Pitx-2** στο μεσόδερμα στην αριστερή πλευρά της καρδιάς



# Καρδιακοί Μεταγραφικοί παράγοντες

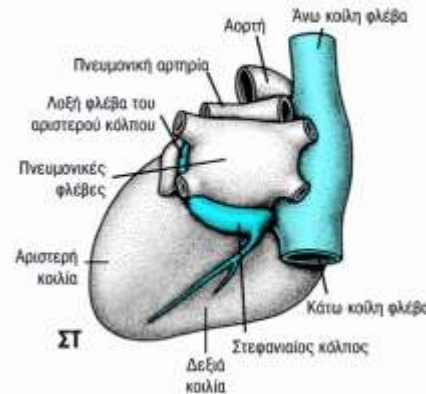
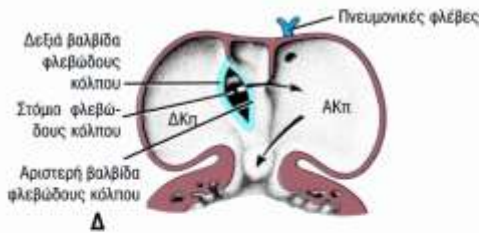
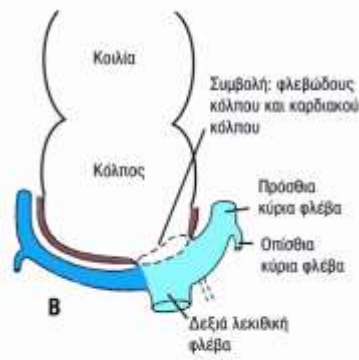
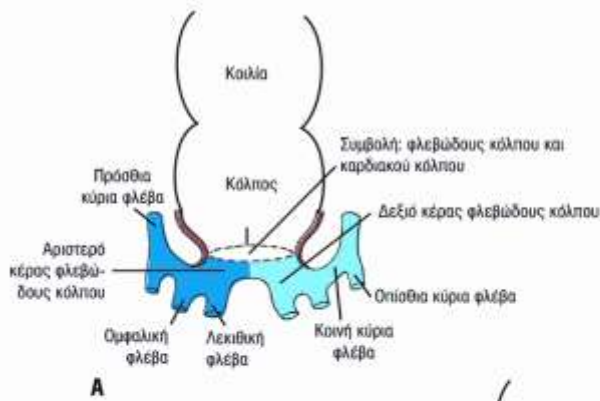
- NKX2.5 επάγει αύξηση της έκφρασης των **HAND-1** και **HAND-2** που εκφράζονται στον καρδιακό σωλήνα
- Πειράματα με διακοπή της λειτουργίας των καρδιακών μεταγραφικών παραγόντων **Nkx2**, **MEF-2**, **HAND-1** και **HAND-2** εμποδίζουν τη φυσιολογική πτύχωση του καρδιακού σωλήνα
- Η πρώτη μοριακή ένδειξη της ασύμμετρης ανάπτυξης της καρδιάς είναι η μετατόπιση της έκφρασης του **HAND-1** από τις δύο πλευρές του καρδιακού σωλήνα στη αριστερή πλευρά του ουραίου τμήματος του καρδιακού σωλήνα. Ο **HAND-2** εκφράζεται κυρίως στην καταβολή της δεξιάς κοιλίας
- Πιθανή δράση του **ρετινοϊκού οξέος** στην πτύχωση του καρδιακού σωλήνα και στον καθορισμό του επιπέδου της κολποκοιλιακής συμβολής

• Στο μέσον της 4ης εβδ. Ο φλεβώδης κόλπος αποτελείται από:

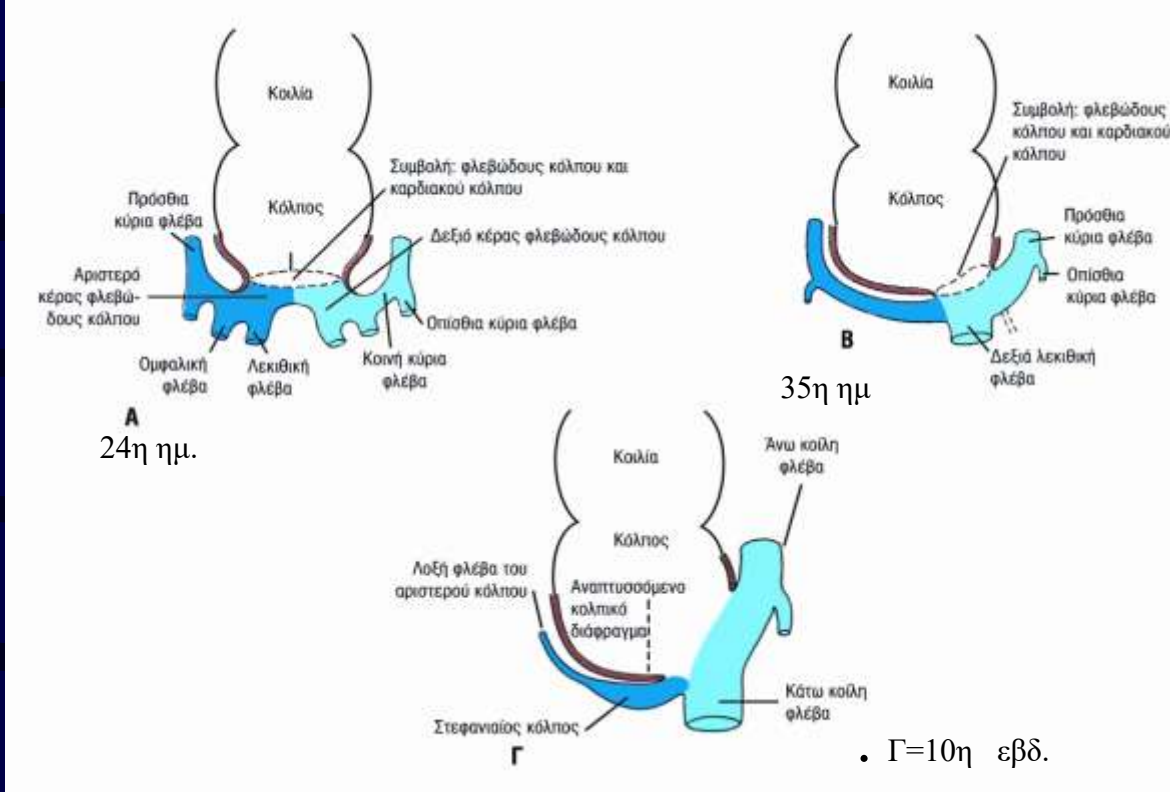
εγκάρσιο τμήμα, το δεξιό και αριστερό κέρα

• Αρχικά το αίμα εισέρχεται στα κέρατα του φλεβώδους κόλπου διαμέσου των κοινών κυρίων φλεβών των λεκιθικών και ομφαλικών φλεβών

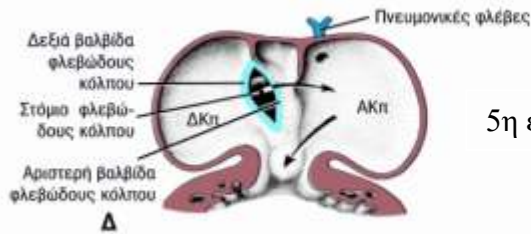
• Μεταβολές του φλεβικού συστήματος μετατοπίζουν τη συστηματική φλεβική επιστροφή ώστε το αίμα από το σώμα και πλακούνται να εισέρχεται στο **μελλοντικό δεξιό κόλπο** διαμέσου της άνω και κάτω κοίλης φλέβας.



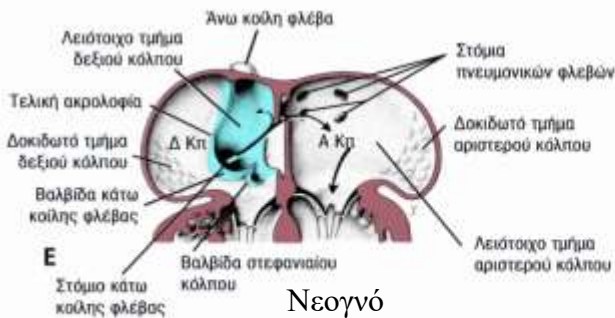
ΔΚκ = δεξιός κόλπος, ΑΚκ = αριστερός κ



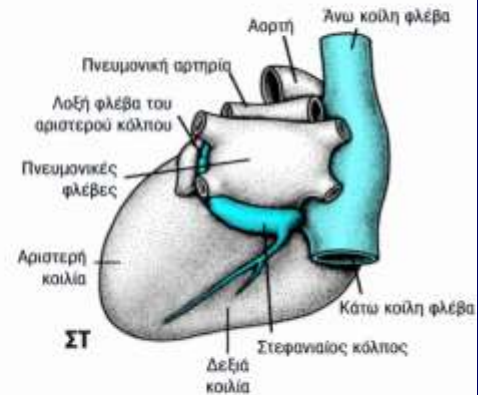
- Το δεξιό κέρασ του φλεβώδους κόλπου ενσωματώνεται στο δεξιό οπίσθιο τοίχωμα του αρχέγονου κόλπου και σχηματίζει το **λειότοιχο** τμήμα του ώριμου δεξιού κόλπου.
- Το δεξιό ήμισυ του αρχέγονου κόλπου σχηματίζει το **δεξιό ώτιο**=απόφυση δεξιού κόλπου.
- Μετά την απόφραξη της δεξιάς ομφαλικής φλέβας, της αριστερής λεκιθικής φλέβας (εγγύς τμήμα) και της αριστερής κοινής κύριας φλέβας, το αριστερό σκέλος του φλεβώδους κόλπου καθίσταται **στεφανιαίος κόλπος** που αποχετεύει το μυοκάρδιο, και **λοξή φλέβα** του αριστερού κόλπου.



5η εβδ



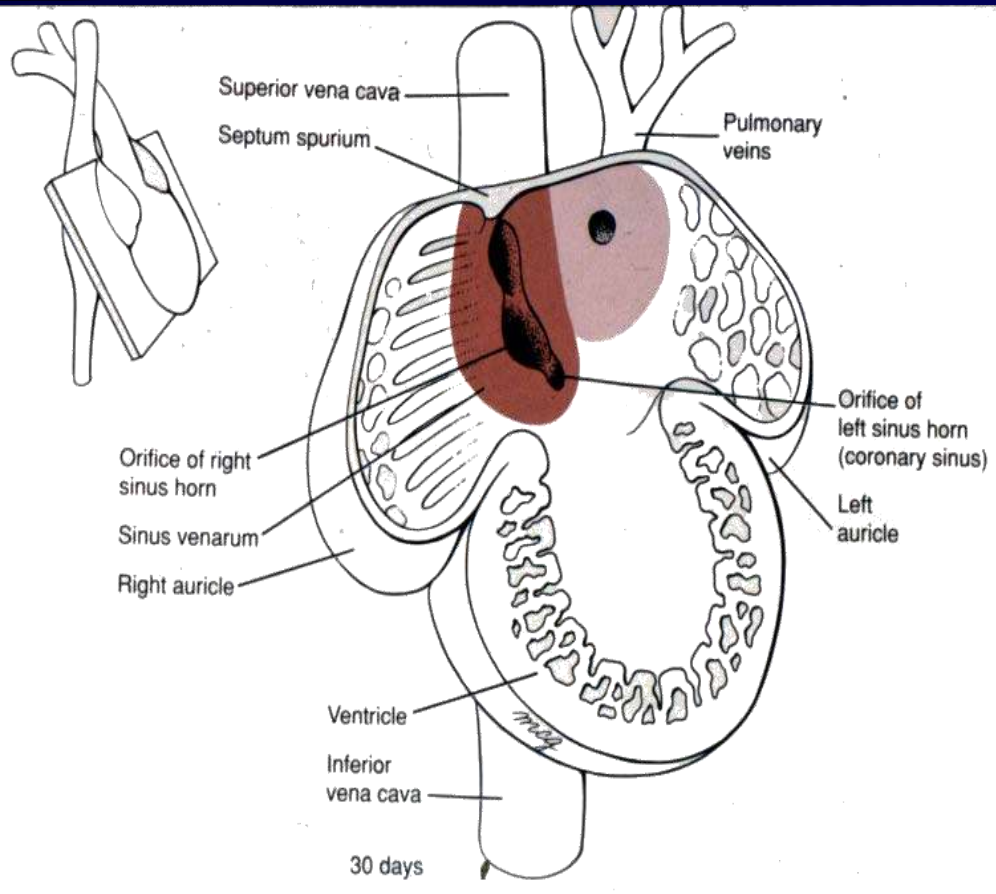
Νεογνό



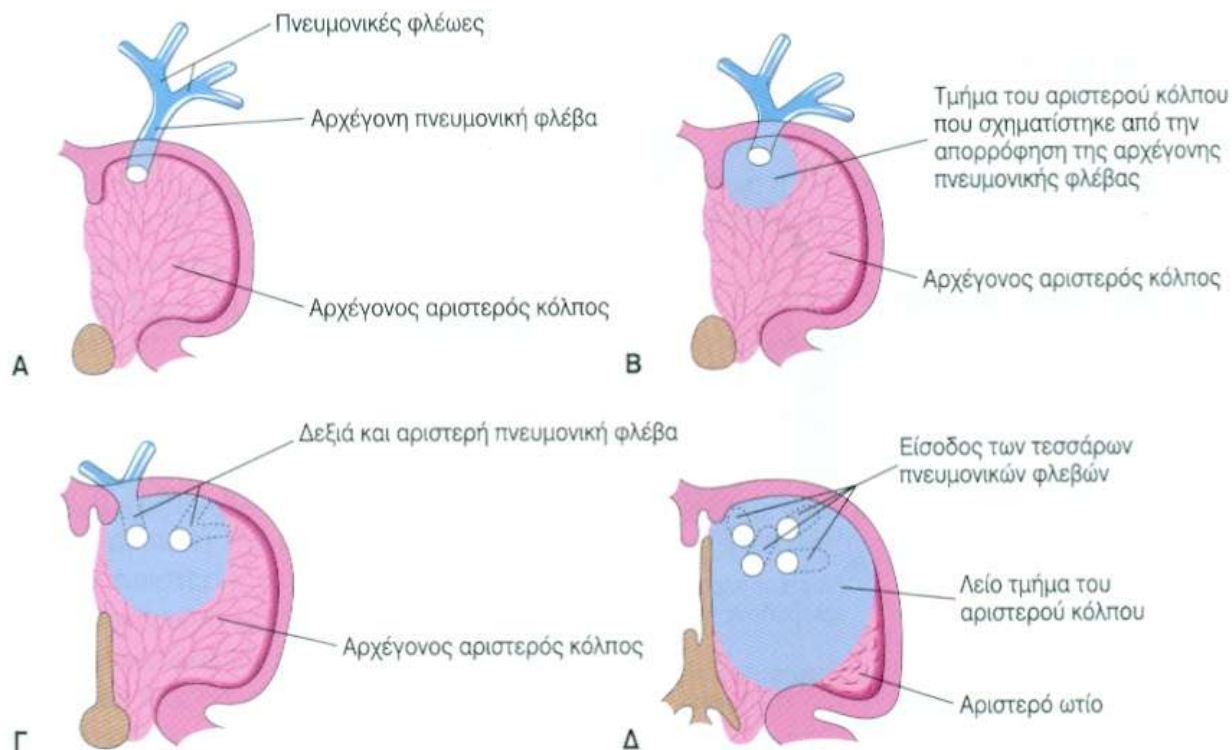
ΔΚπ = δεξιός κόλπος, Ακπ = αριστερός κ

- Το φλεβοκολπικό στόμιο αφορίζεται από τη δεξιά και αριστερή βαλβίδα του φλεβώδους κόλπου
- Ραχαιοκεφαλικά οι βαλβίδες σχηματίζουν το νόθο διάφραγμα
- Με την ενσωμάτωση του δεξιού κέρατος στο τοίχωμα του κοινού καρδιακού κόλπου, η αριστερή βαλβίδα και το νόθο διάφραγμα ενώνονται με το αναπτυσσόμενο μεσοκολπικό διάφραγμα
- Το ανώτερο τμήμα της δεξιάς βαλβίδας εξαφανίζεται, το κατώτερο τμήμα της εξελίσσεται σε βαλβίδα της κάτω κοίλης φλέβας και βαλβίδα του στεφανιαίου κόλπου

# Ο σχηματισμός του αριστερού κόλπου

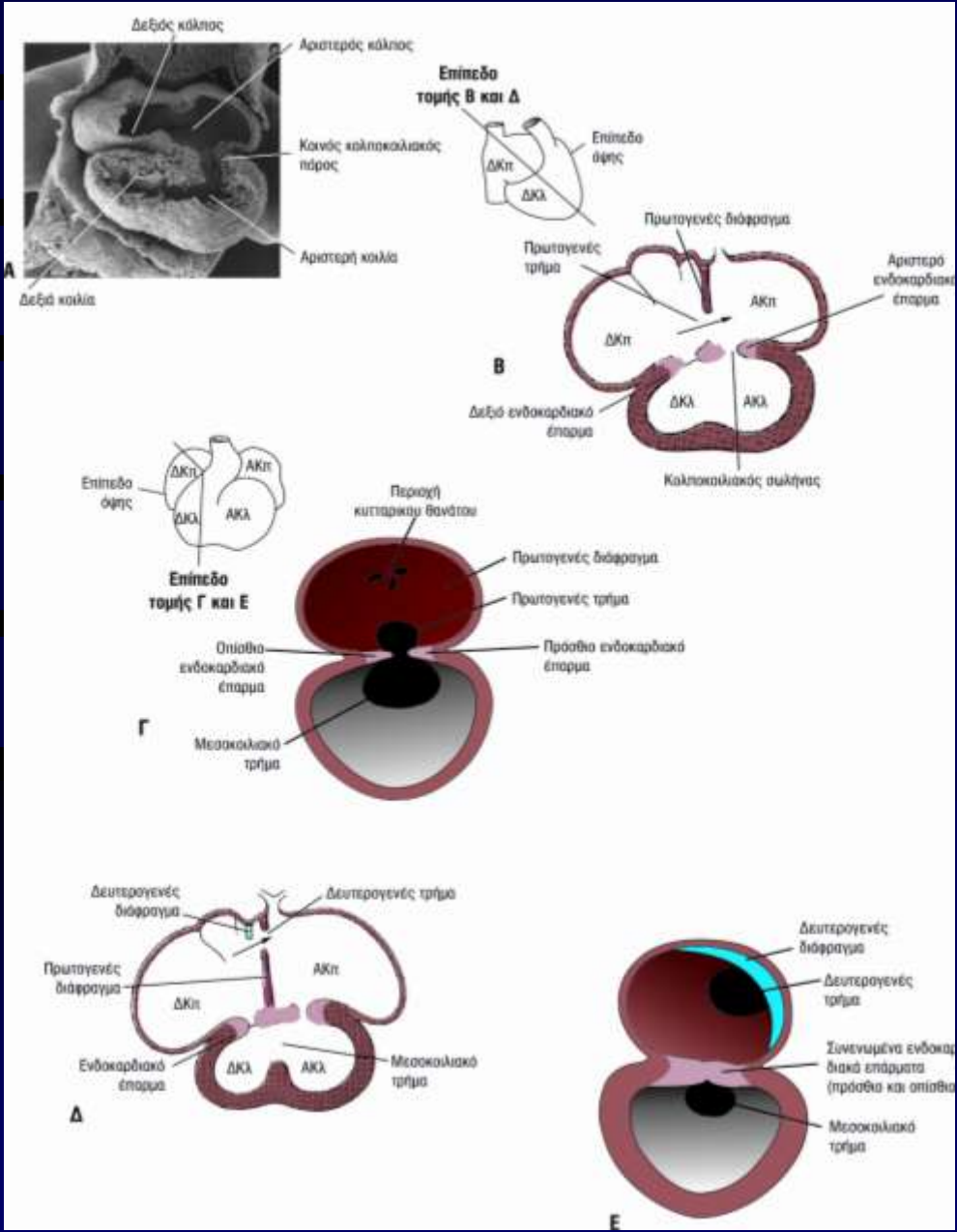


- Την 4η εβδ. από την αριστερή πλευρά του αρχέγονου κόλπου εκφύεται η πνευμονική φλέβα, ο κορμός της οποίας (στον ώριμο αριστερό κόλπο εκβάλλουν τελικώς τέσσερις πνευμονικές φλέβες) ενσωματώνεται με εγκολεασμό (την 5η εβδ.) στον οριστικό αριστερό κόλπο και σχηματίζει το μεγαλύτερο μέρος του (λειότοιχο τμήμα).
- Το αριστερό ωτίο προέρχεται από τον αρχέγονο κόλπο.



**Εικόνα 13-16.** Σχεδιαγράμματα στα οποία απεικονίζεται η ενσωμάτωση της πνευμονικής αρτηρίας στον αριστερό κόλπο. **Α**, Στις 5 εβδομάδες, φαίνεται η εκβολή της αρχέγονης πνευμονικής φλέβας στον αρχέγονο αριστερό κόλπο. **Β**, Μεταγενέστερο στάδιο στο οποίο φαίνεται μερική απορρόφηση της αρχέγονης πνευμονικής φλέβας. **Γ**, Στις 6 εβδομάδες διακρίνονται, στον αριστερό κόλπο, τα στόμια 2 πνευμονικών φλεβών, τα οποία προκύπτουν από την απορρόφηση της αρχέγονης πνευμονικής φλέβας. **Δ**, Στις 8 εβδομάδες, φαίνονται τέσσερις πνευμονικές φλέβες με χωριστά στόμια στον κόλπο. Ο αρχέγονος αριστερός κόλπος σχηματίζει το αριστερό ωτίο με τη μορφή σωληνοειδούς κοιλιακής προσεκβολής. Το μεγαλύτερο τμήμα του αριστερού κόλπου σχηματίζεται από την ενσωμάτωση της αρχέγονης πνευμονικής φλέβας μετά των κλάδων της.

# Σχηματισμός διαφράγματος στον κοινό καρδιακό κόλπο



## • Τέλος 4ης-6ης εβδομάδας

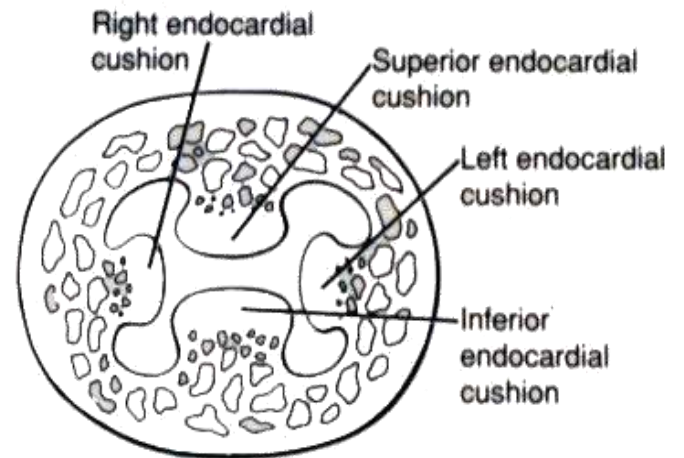
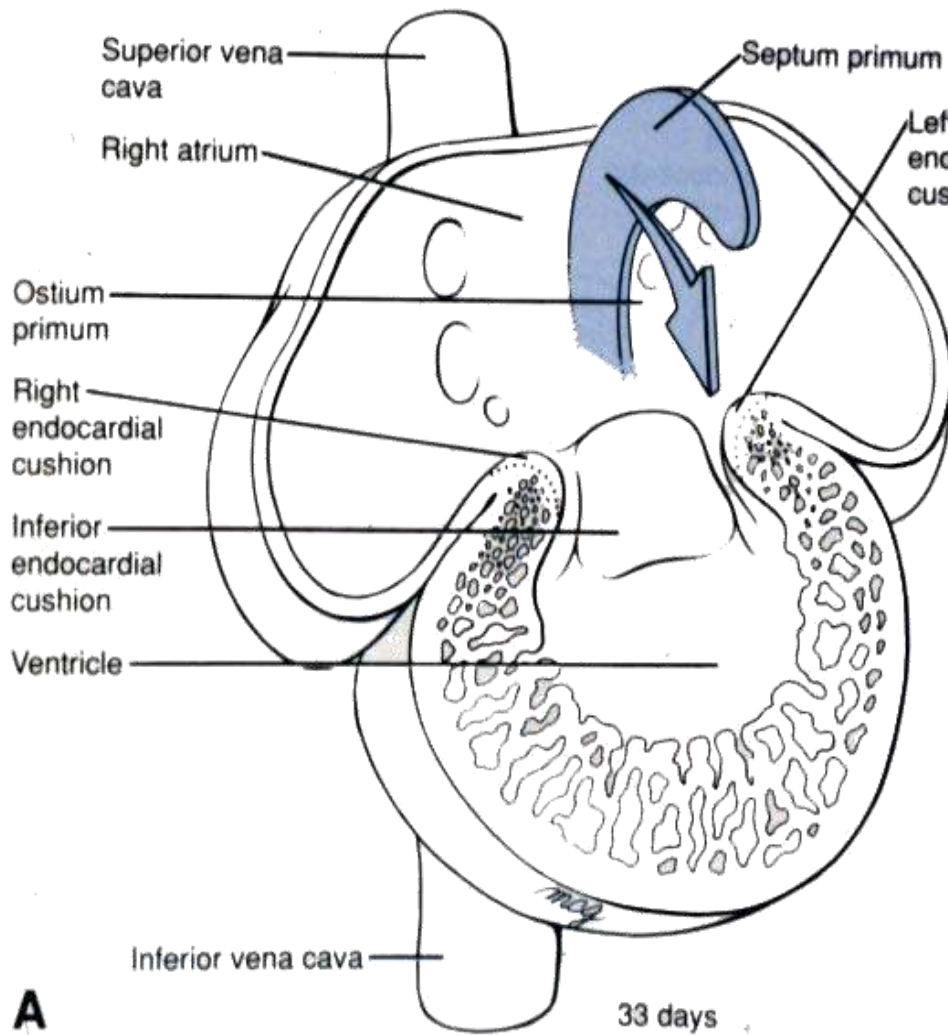
Αναπτύσσονται το πρωτογενές και δευτερογενές διάφραγμα για το διαχωρισμό του δεξιού από τον αριστερό κόλπο.

• Τα διαφράγματα διατριταίνονται από δυο τρήματα, διέλευση αίματος από δεξιά προς τα αριστερά στη διάρκεια της κύησης.

## 4η εβδ

• Το πρωτογενές διάφραγμα εκφύεται από την οροφή του πρωτογενούς κόλπου και αυξάνει προς τα κάτω προς τον κοιλιοκοιλιακό σωλήνα

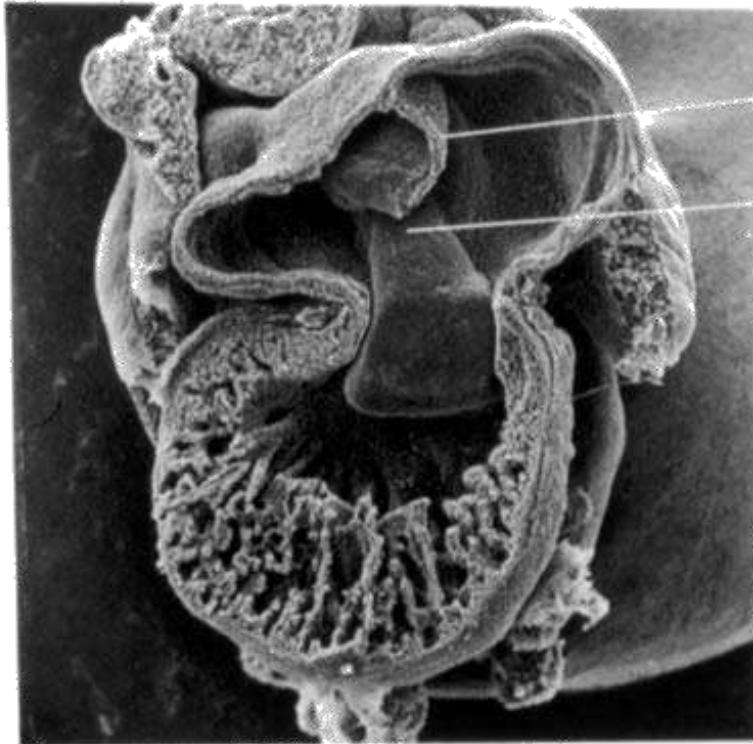
**Πρωτογενές τρήμα** = στόμιο επικοινωνίας μεταξύ των κόλπων



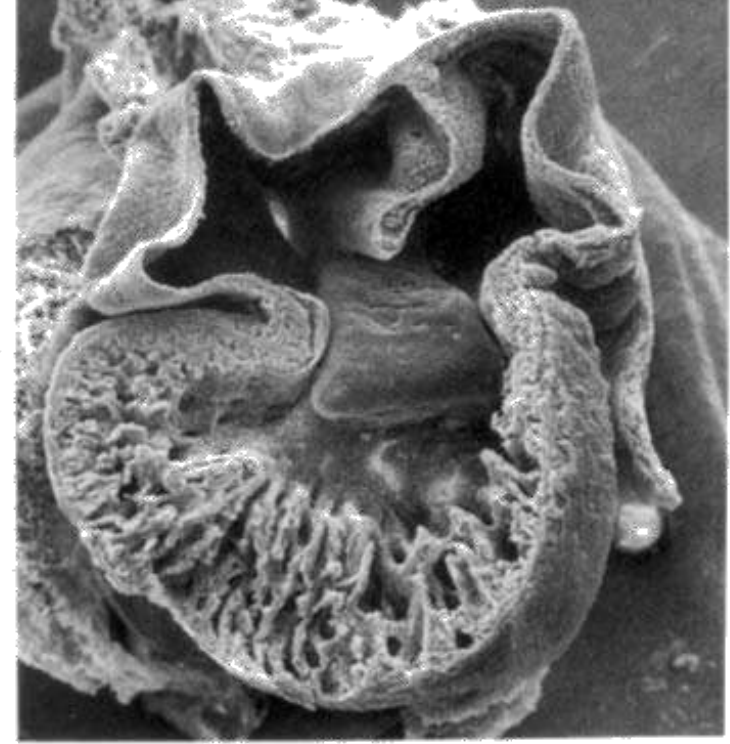
**Cross section of heart  
between atrium and ventricle**



Πρωτογενές  
διάφραγμα

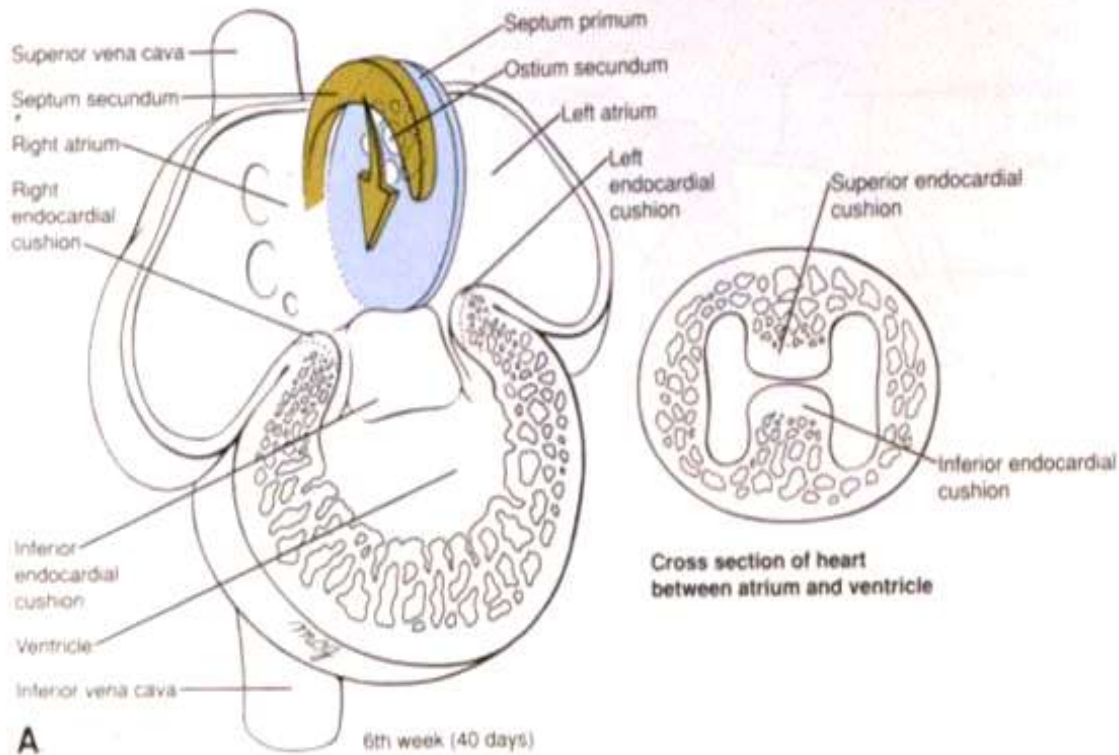


Πρωτογενές  
τρήμα



B

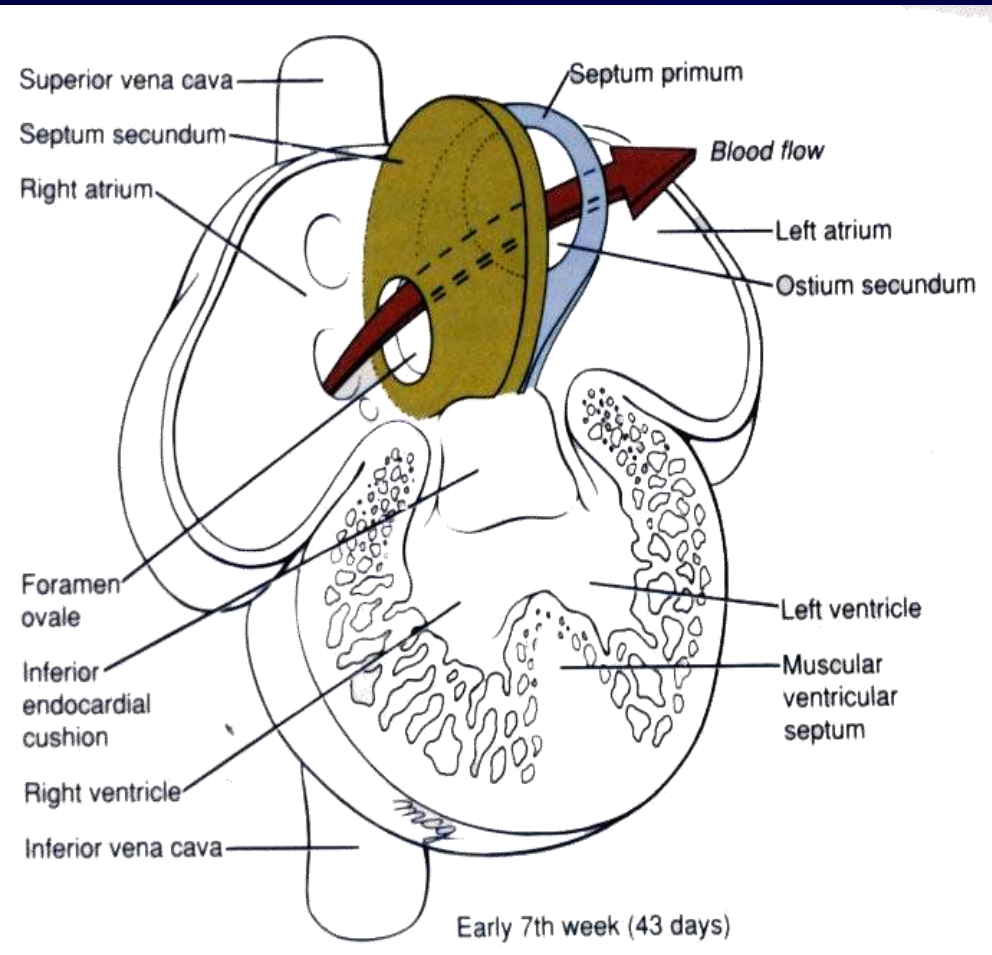
C



## Σχηματισμός διαφράγματος στον κοινό καρδιακό κόλπο

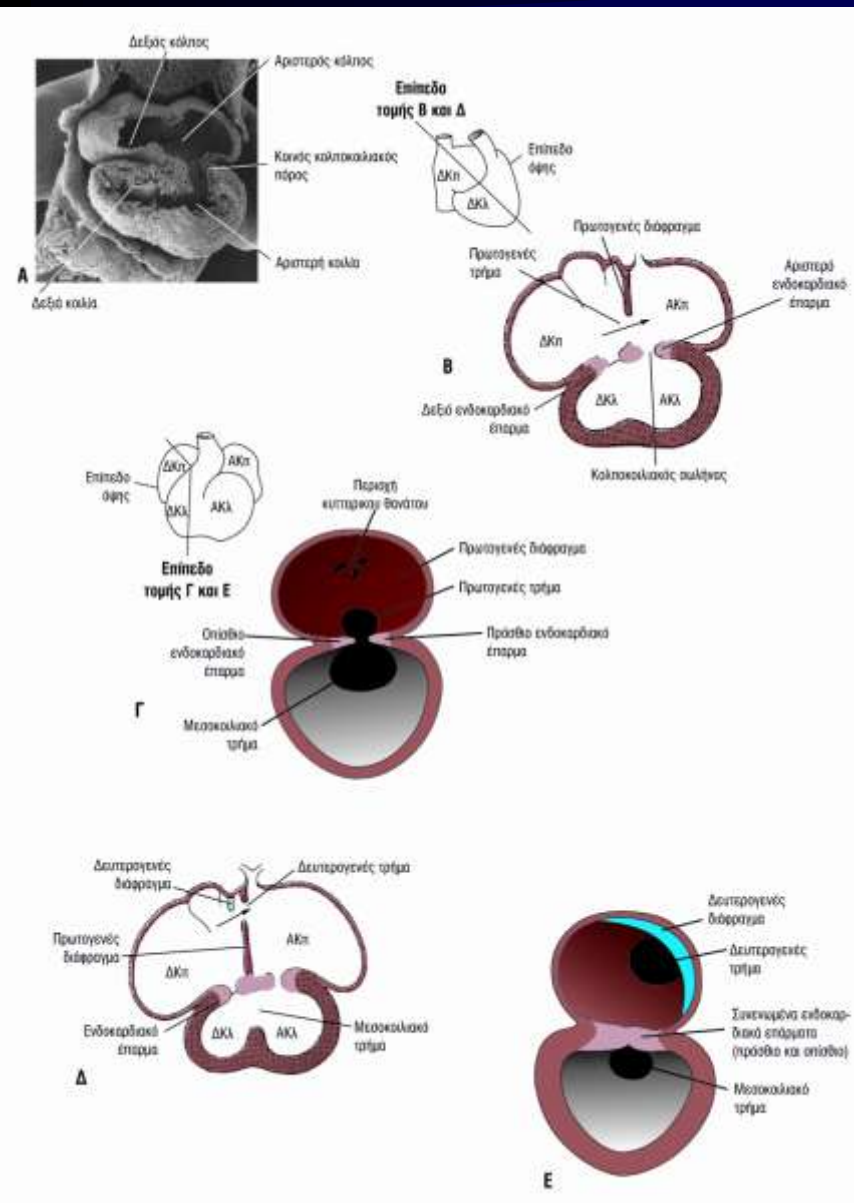
- Στο τέλος της 6ης εβδ. το πρωτογενές διάφραγμα ενώνεται με τα ενδοκαρδιακά επάρματα, **απόφραξη του πρωτογενούς τρήματος.**
- Ταυτόχρονα η διεργασία της απόπτωσης στο άνω χείλος του πρωτογενούς διαφράγματος οδηγεί στο σχηματισμό του **δευτερογενούς τρήματος** κοντά στην οροφή του αριστερού κόλπου.
- Ροή αίματος από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο

# Σχηματισμός διαφράγματος στον κοινό καρδιακό κόλπο



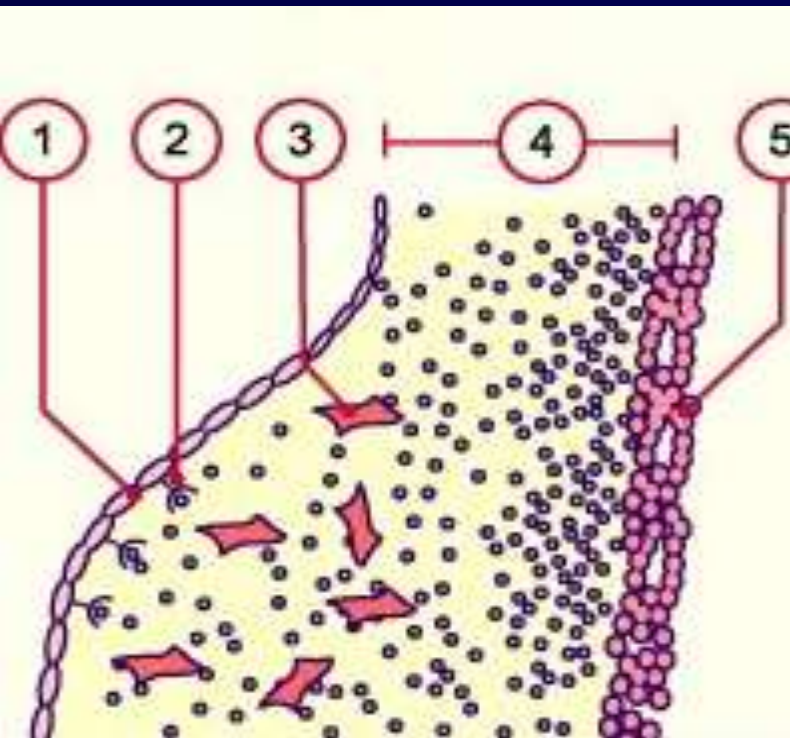
•Μια δεύτερη ημισεληνοειδή ιστική ακρολοφία στην οροφή του δεξιού κόλπου, δίπλα στο πρωτογενές διάφραγμα σχηματίζει το **δευτερογενές διάφραγμα**. Το χείλος του δευτερογενούς διαφράγματος σταματά πριν φθάσει στο διάμεσο διάφραγμα αφήνοντας ένα άνοιγμα, το **ωοειδές τρήμα** κοντά στο έδαφος του δεξιού κόλπου.

# Ο σχηματισμός διαφράγματος στο κολποκοιλιακό σωλήνα



- Στην περιφέρεια του κολποκοιλιακού σωλήνα αναπτύσσονται τέσσερα ενδοκαρδιακά επάρματα, που ονομάζονται **αριστερό, δεξιό, άνω και κάτω ενδοκαρδιακά επάρματα (προσκεφάλαια)**.
- Τα άνω (πρόσθιο ή κοιλιακό) και κάτω (οπίσθιο ή ραχιαίο) ενδοκαρδιακά επάρματα συνενώνονται την 6η εβδ. σχηματίζουν το **διάμεσο διάφραγμα** που διαιρεί τον κοινό κολποκοιλιακό σωλήνα σε αριστερό και δεξιό κολποκοιλιακό στόμιο
- Σύγκλειση του πρωτογενούς τρήματος από τα ενδοκαρδιακά επάρματα

## Επαγωγική δράση του μυοκαρδίου στο ενδοκάριο



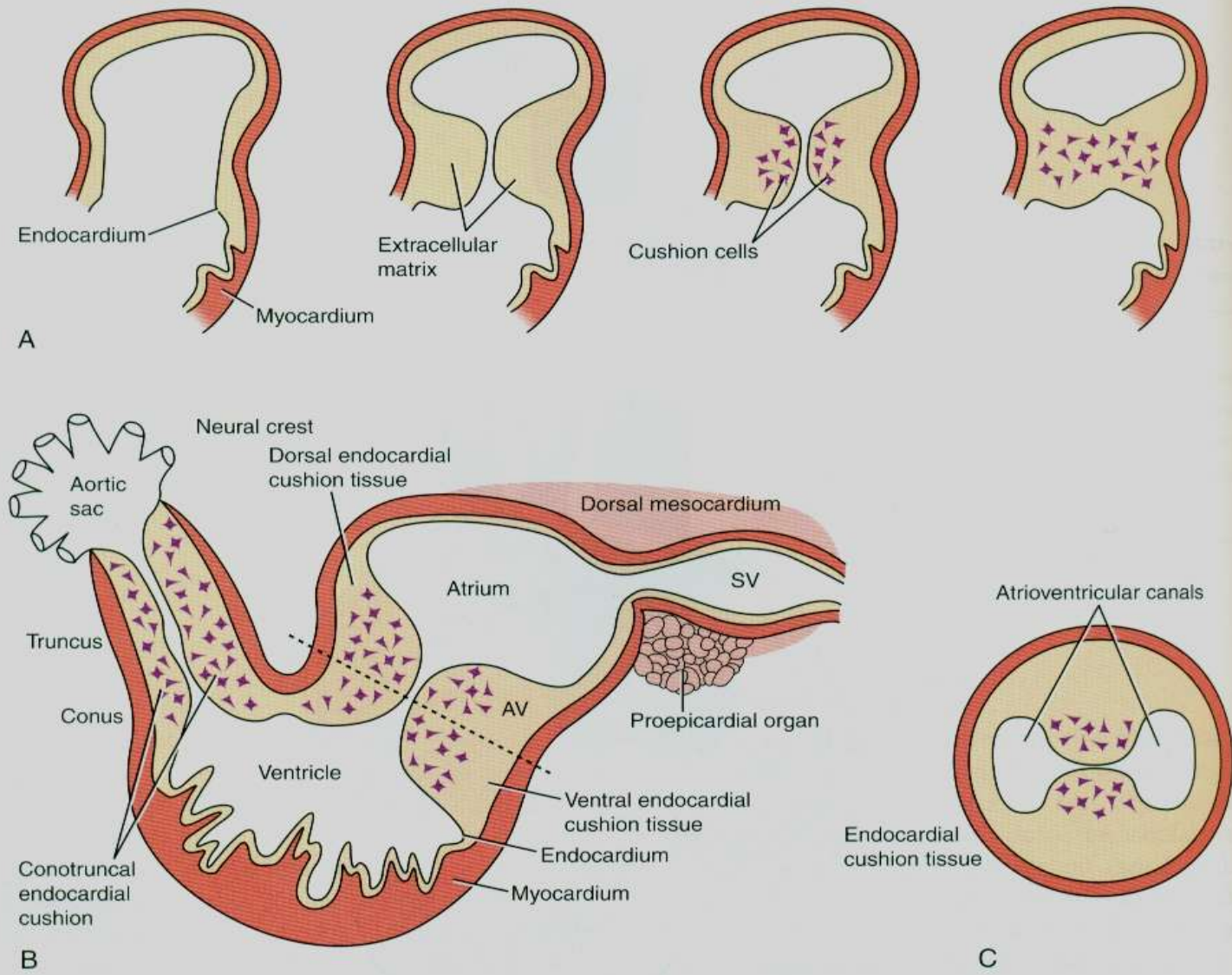
- Από τα κύτταρα του μυοκαρδίου παράγονται ουσίες με επαγωγική δράση στα κύτταρα του ενδοκαρδίου, ώστε αυτά να μετασχηματίζονται σε μεσεγχυματικά κύτταρα στην περιοχή του κολποκοιλιακού σωλήνα και στη οδό εκροής, να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε συνδετικό ιστό

- Τα κύτταρα του ενδοκαρδίου στην περιοχή του κολποκοιλιακού σωλήνα εκφράζουν το **Msx-1** γονίδιο και μείωση της έκφρασης του **N-CAM**.

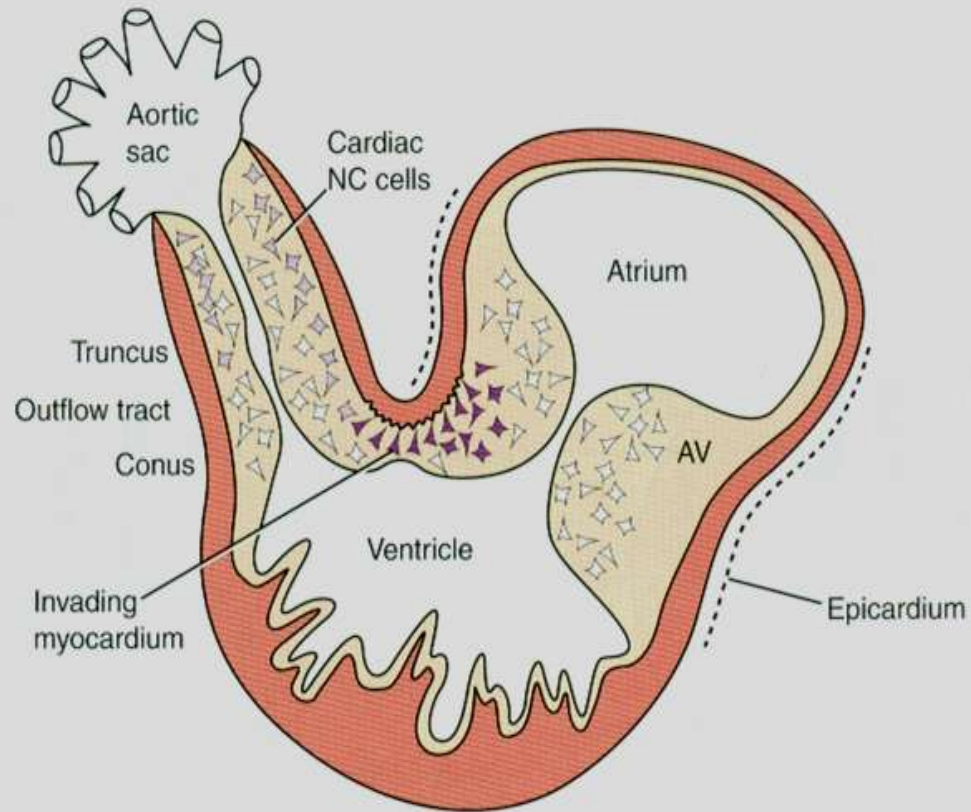
- Έκκριση από τα κύτταρα του μυοκαρδίου των μορίων **adherons** που περιέχουν ένα μοριακό σύμπλοκο από **πρωτεογλυκάνες**, **ινονεκτίνη** και άλλες **πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας (ES-130)**

- Δράση των **TGF-β1** και **TGF-β3**

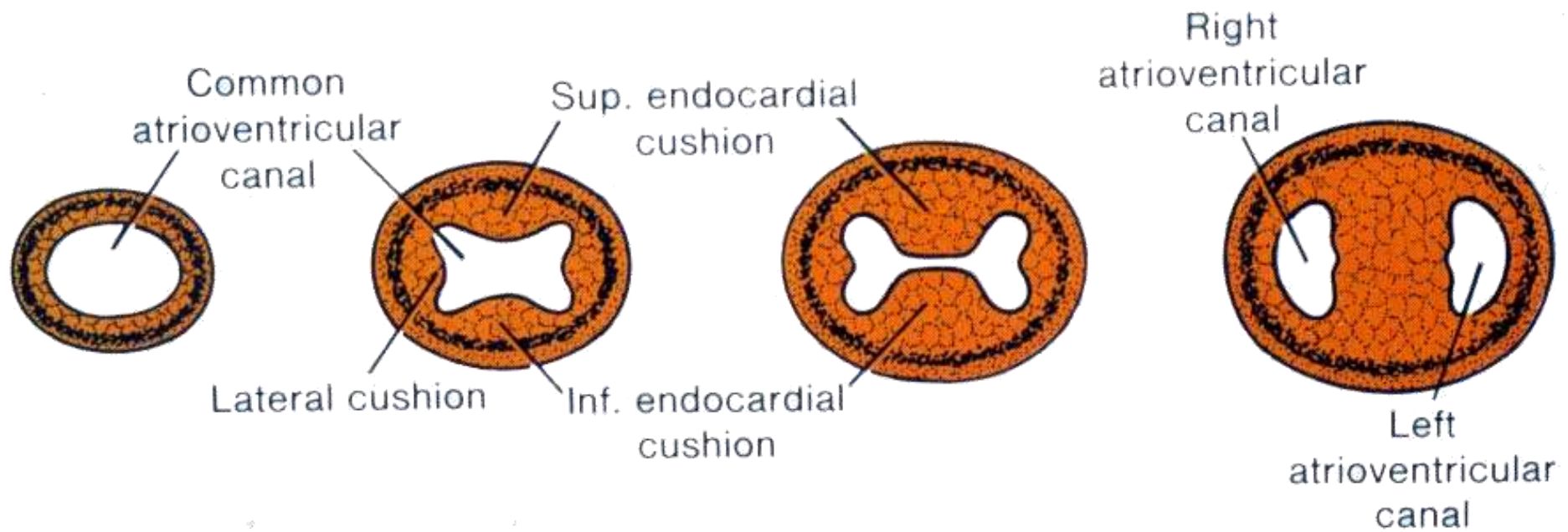
- 1) Ενδοκάριο της καρδιακής αγκύλης 2) Υποδοχείς στην στιβάδα του ενδοκαρδίου 3) Κύτταρα του ενδοκαρδίου που μετασχηματίστηκαν σε μεσεγχυματικά κύτταρα 4) Καρδιακή πηκτή 5) Μυοκάριο



**Figure 12-22.** Cushion tissue formation. *A*, Steps in the formation of endocardial-derived cushion tissue. The myocardium deposits a unique extracellular matrix between the endocardium and itself at a specific stage in development. This induces an epithelial-to-mesenchymal transformation of the endocardium, resulting in the generation of migrating endocardial cushion cells that are necessary for cardiac septation. *B*, Sites of cushion tissue formation in the heart. Endocardial-derived cushion tissue forms in the atrioventricular region and the outflow tract region (which is also populated by invading neural crest cell-derived cells). Eventual fusion of the opposing cushion tissues forms the atrioventricular canals, outflow vessels for the ventricles, and membranous portions of the interatrial and interventricular septa. Dashed line represents the level of the cross section illustrated in *C* and showing the atrioventricular cushion pads

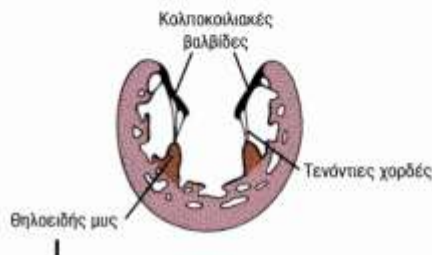
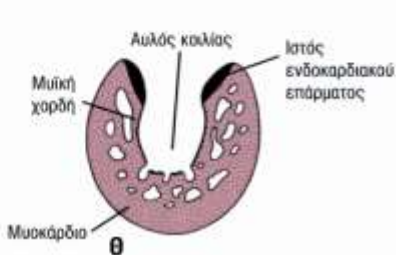
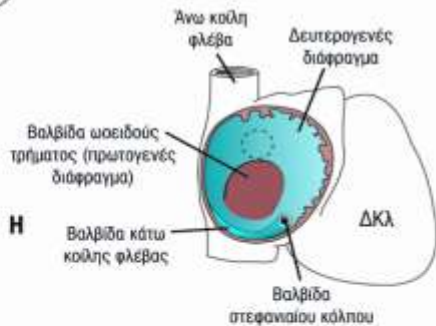
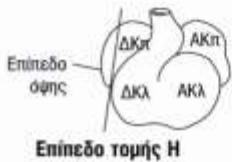
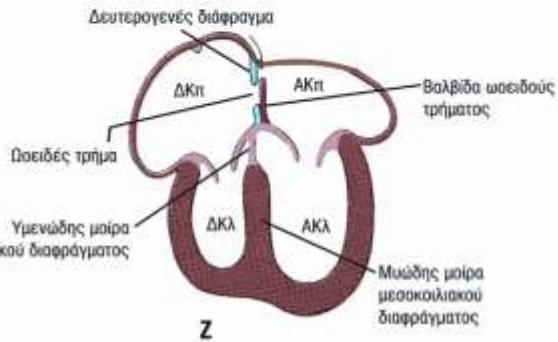
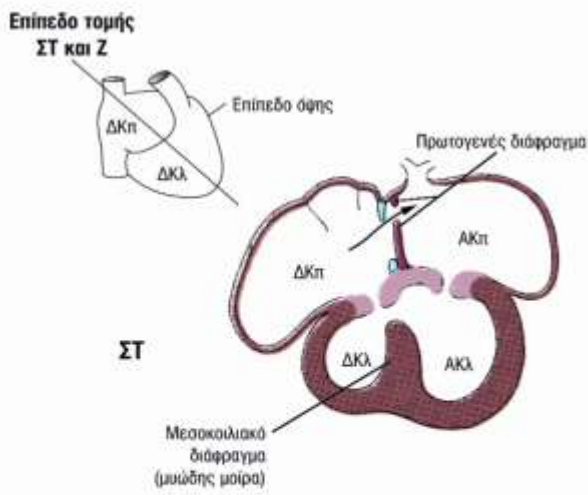


**Figure 12-28.** Myocardialization of cushion tissue during realignment of the outflow tract and atrioventricular canal. The myocardial wall of the inner curvature thins and sends projections of myocardial cells into the underlying cardiac jelly, replacing the cushion tissue cells. Myocardialization is essential for enabling the remodeling necessary for aligning the atrioventricular septum with the outflow tract.



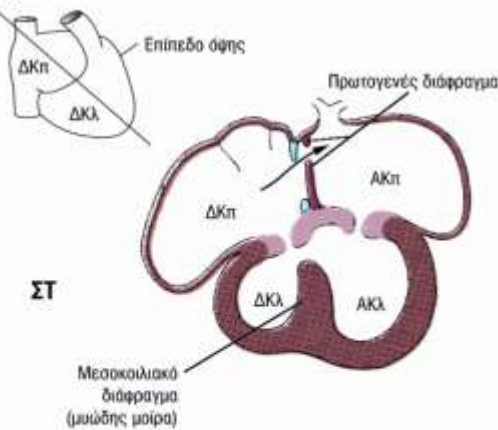


# Σχηματισμός του μεσοκοιλιακού διαφράγματος



- Τέλη της 4ης εβδομάδας
- Οι κοιλίες χωρίζονται μερικώς από το **μυώδες μεσοκοιλιακό διάφραγμα**. Για να λειτουργήσει κανονικά η καρδιά θα πρέπει να επιτελεσθεί με απόλυτα συντονισμένο τρόπο ο περαιτέρω διαχωρισμός των κοιλιών και της οδού εκροής.
  - Σημαντικός αριθμός των διαμαρτιών οφείλεται σε σφάλματα αυτής της πολύπλοκης διεργασίας.
  - Ο χώρος ανάμεσα στο ελεύθερο χείλος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος αποφράσσεται λόγω της ανάπτυξης του ιστού από το **οπίσθιο ενδοκαρδιακό έπαρμα**, το οποίο συνεισφέρει στο σχηματισμό της **υμενώδους μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος**

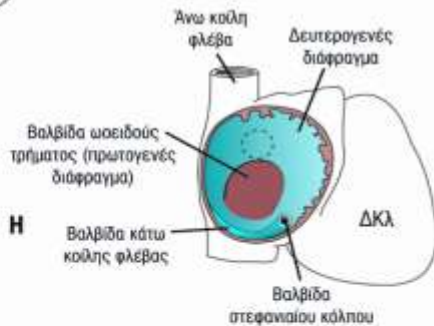
Επίπεδο τομής  
ΣΤ και Ζ



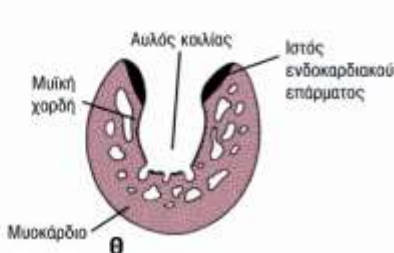
ΣΤ



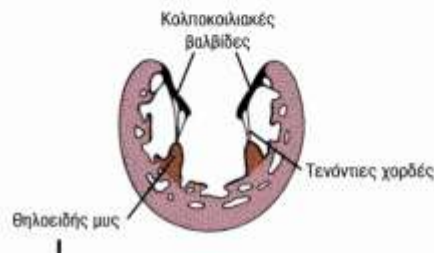
Επίπεδο τομής Η



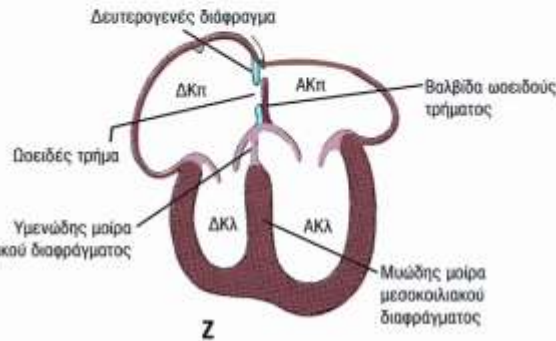
Η



Θ



Ι



Ζ

•Μεταξύ 5ης και 6ης εβδ αναπτύσσεται η αριστερά **διγλώχινη** (μιτροειδής ) και δεξιά **τριγλώχινη** κολποκοιλιακή βαλβίδα

•Μετά τη συνένωση των ενδοκαρδιακών επαρμάτων το κάθε κολποκοιλιακό στόμιο περιβάλλεται από μεσεγχυματικό ιστό

•Κοίλανση και λέπτυνση της κοιλιακής επιφάνειας του ιστού λόγω της ροής του αίματος και σχηματισμός βαλβίδων

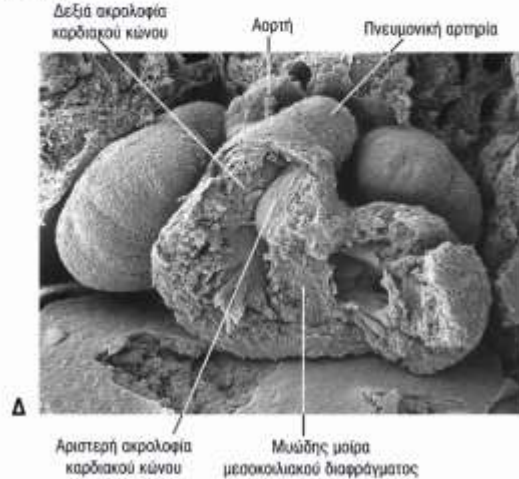
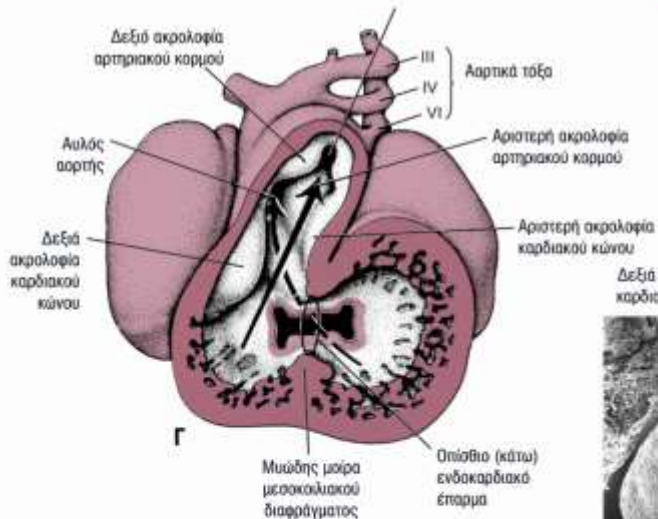
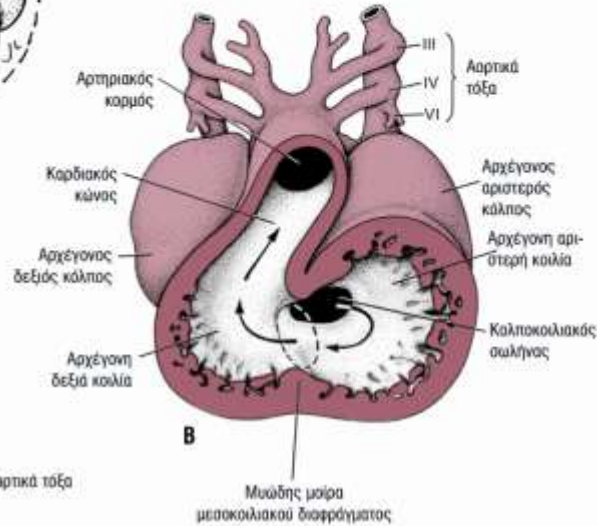
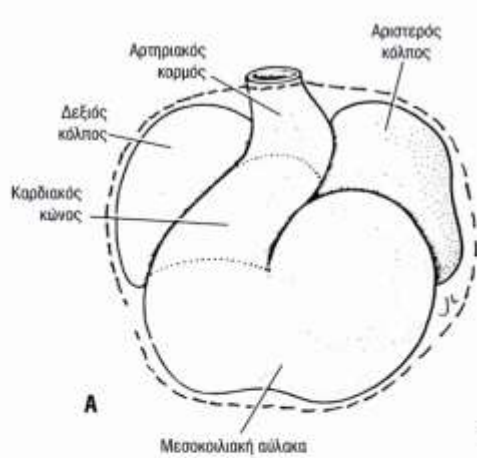
•Εκφύλιση του μυϊκού ιστού, αντικατάσταση από πυκνό συνδετικό ιστό

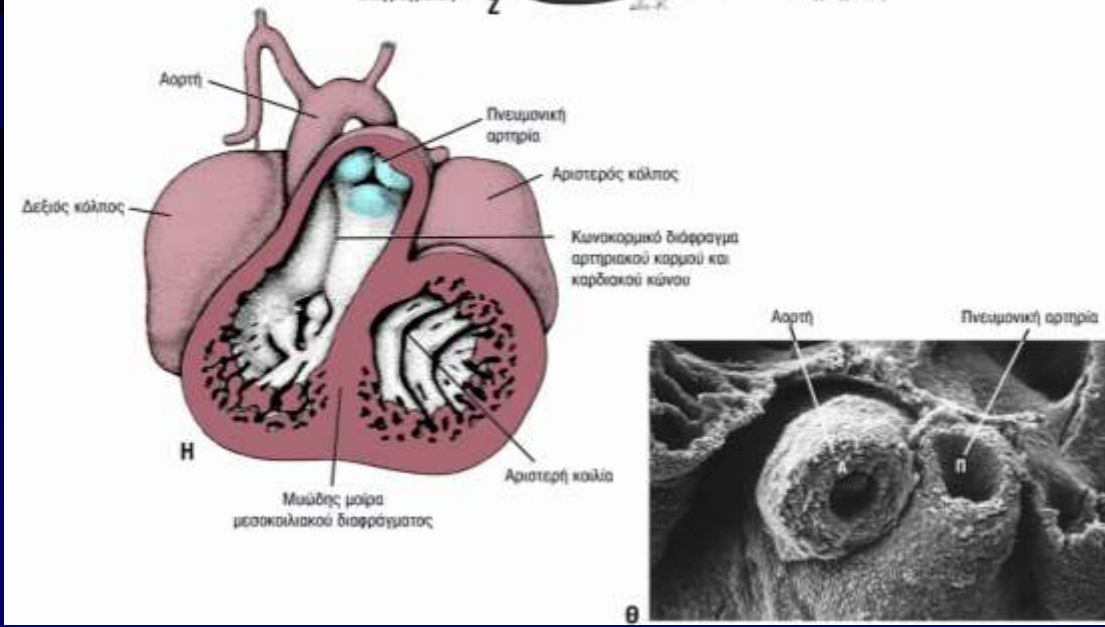
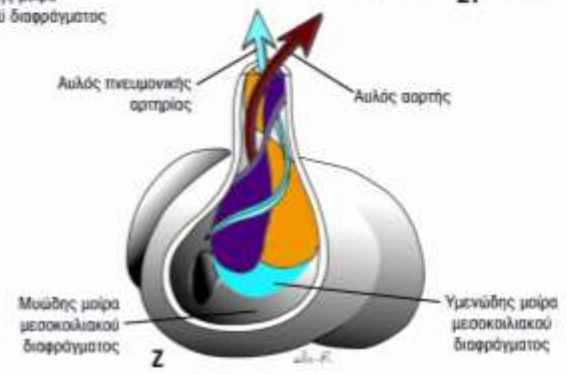
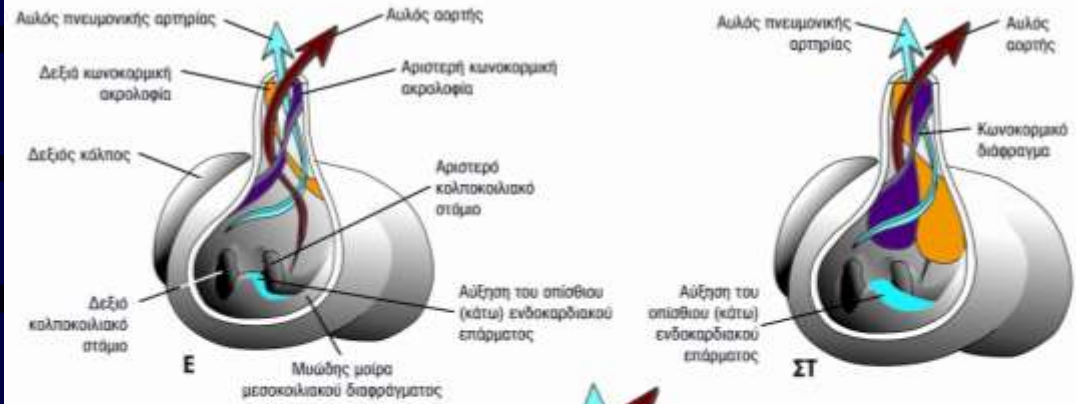
•Άλλη θεωρία: εγκόλπωση του επιπολής ιστού με προέλευση από το επικάρδιο

## Σχηματισμός διαφράγματος στον αρτηριακό κορμό και καρδιακό κώνο

5η εβδ.-7η εβδ.

•Ο αρτηριακός κορμός και ο καρδιακός κώνος υφίστανται διεργασία διαφραγματοποίησης και διαίρεσης που οφείλεται στην ανάπτυξη και συνένωση ακρολοφιών από τα αντικριστά τοιχώματα του καρδιακού κώνου και αρτηριακού κορμού. Οι συνενωμένες **κωνοκορμικές ακρολοφίες** σχηματίζουν το **αορτοπνευμονικό διάφραγμα** που διαιρεί τον αρτηριακό κορμό και καρδιακό κώνο σε **ανιούσα αορτή** και σε **στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας**, τα οποία είναι ξεχωριστά και ελικοειδώς διαταγμένα αγγεία.

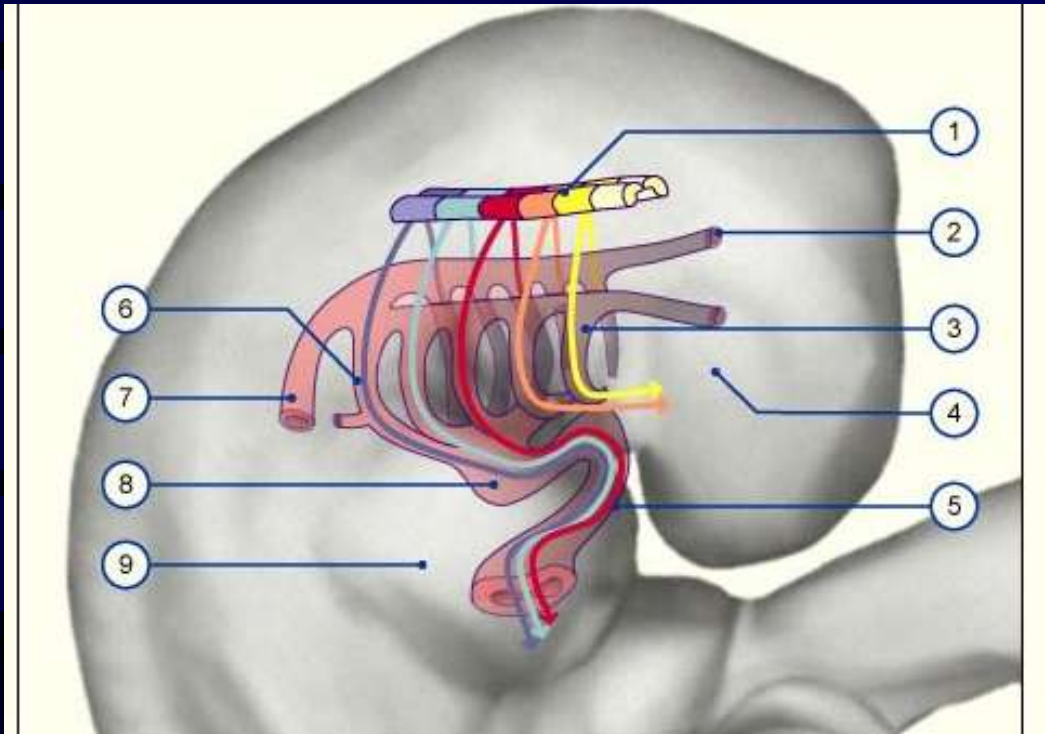




• Η νευρική ακρολοφία συμβάλλει στην ανάπτυξη του κωνοκορμικού διαφράγματος

• Συνένωση προς τη μέση γραμμή και ελικοειδής κατά 180° περιέλιξη των κωνοκορμικών ακρολοφιών

## Μετανάστευση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας



Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας μεταναστεύουν από στα φαρυγγικά τόξα **III, IV** και **VI**. Εν συνεχεία μεταναστεύουν στα αορτικά τόξα της καρδιάς και είναι υπεύθυνα για την επιμήκυνση του αρτηριακού κορμού και το διαχωρισμό της οδού εκροής.

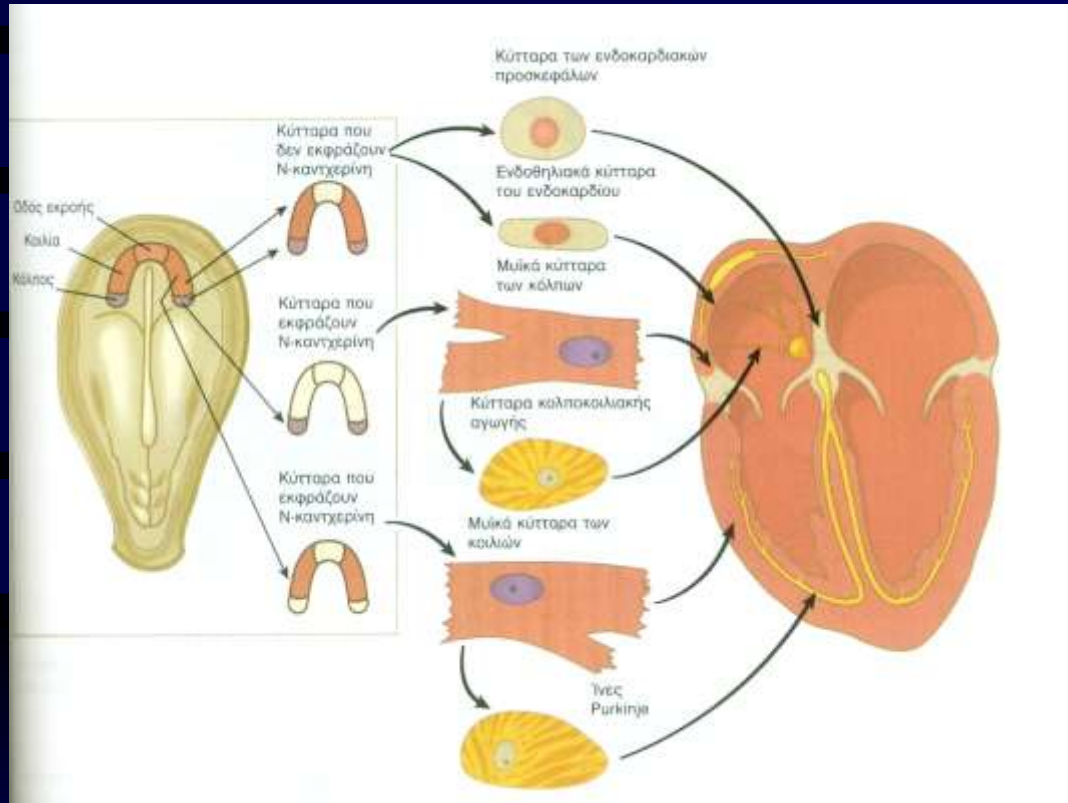
Σημαντικός ο ρόλος του γονιδίου **Pax3**

1) Νευρική ακρολοφία 2) Αριστερή έσω καρωτιδική αρτηρία 3) Πρώτο αορτικό τόξο στο πρώτο φαρυγγικό τόξο 5) Αρτηριακός κορμός-Καρδιακός κώνος 6) 6ο αορτικό τόξο 7) Αορτή 8) Αορτικός σάκος 9) Δεξιά κοιλία

## Μηνοειδείς βαλβίδες

- Λίγο πριν το διαχωρισμό του αρτηριακού κορμού εμφανίζονται οι καταβολές των μηνοειδών γλωχίνων με τη μορφή μικρών φυμάτων
- Τα φύματα σταδιακά καθίστανται κοίλα και σχηματίζουν τις μηνοειδείς βαλβίδες της αορτής και του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας.

# Το ερεθισματοαγωγό σύστημα



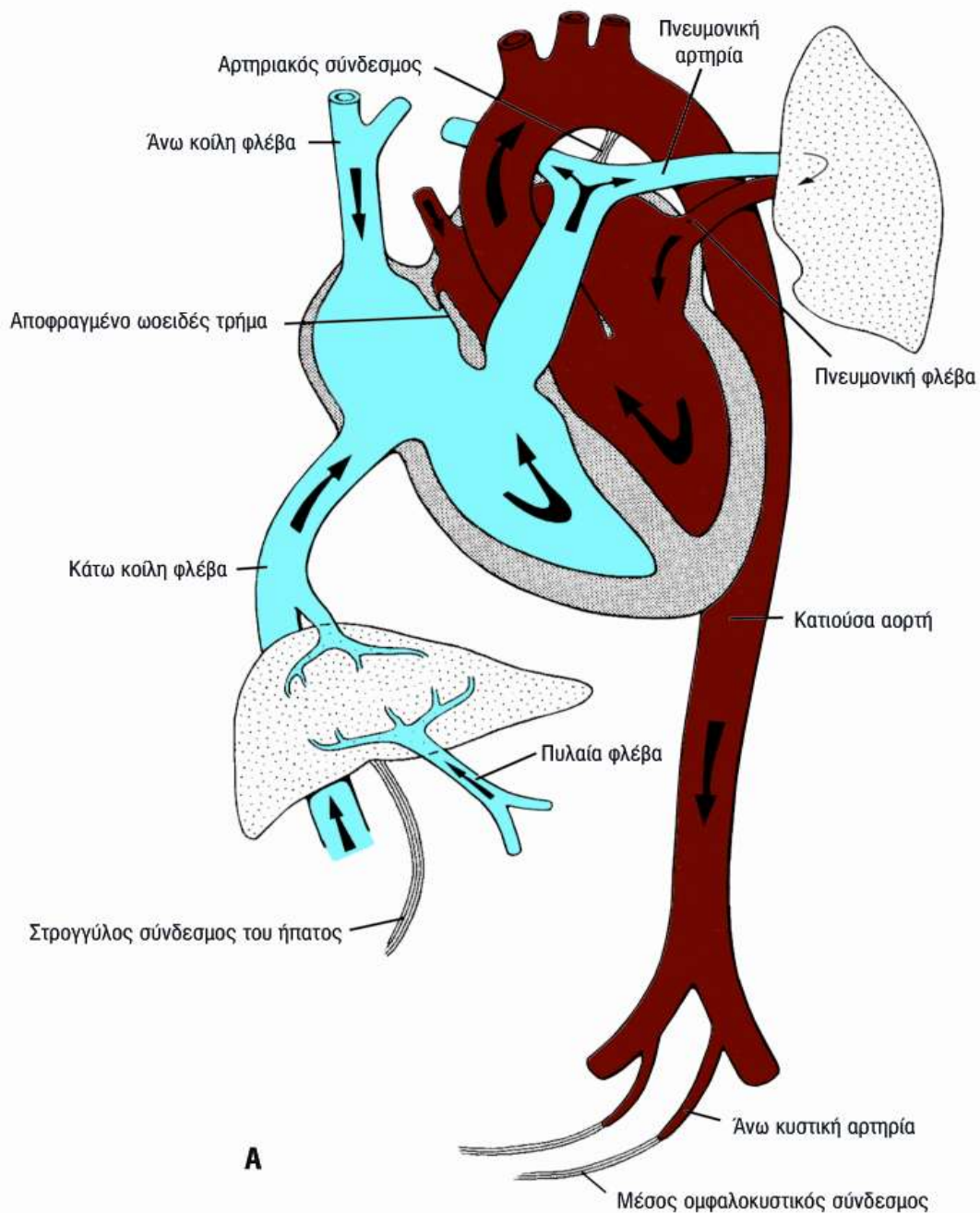
- 5η-8η εβδομάδα - Αναπτύσσεται το ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς στο σχηματισμό του οποίου συμβάλλουν τροποποιημένα μυοκαρδιακά κύτταρα με άφθονο γλυκογόνο.
- Η **ενδοθηλίνη-1** που εκκρίνεται από τις στεφανιαίες αρτηρίες προκαλεί το μετασχηματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων σε κύτταρα του ερεθισματοαγωγού συστήματος (μελέτες στα πτηνά)

# Ερεθισματοαγωγό σύστημα

- Προέλευση των κυττάρων ασαφής
- **Φλεβόκομβος**-προέλευση από την δεξιά κοινή κύρια φλέβα ή το δεξιό κέρασ του φλεβώδους κόλπου
- **Κολποκοιλιακός κόμβος, Δεμάτιο του His, ίνες Purkinje**- από κύτταρα του αριστερού τοιχώματος του φλεβώδους κόλπου και από κύτταρα του κολποκοιλιακού σωλήνα
  - Σημαντική η αλληλεπίδραση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας με τα κύτταρα του επικαρδίου



- 22η ημέρα, έναρξη της καρδιακής λειτουργίας.
- Μηχανισμοί που παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη συγκεκριμένων περιοχών της καρδιάς: μετανάστευση κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας, αιμοδυναμικοί παράγοντες, προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση).
- Αλλαγές κατά τη γέννηση
  - Απόφραξη των ομφαλικών αρτηριών
    - περιφερικά τμήματα=ομφαλικοί σύνδεσμοι, κεντρικά τμήματα=ανώτερες κυστικές αρτηρίες
  - Απόφραξη αριστερής ομφαλικής φλέβας (στρογγύλος σύνδεσμος του ήπατος) και φλεβώδους πόρου (φλεβώδης σύνδεσμος του ήπατος)
  - Απόφραξη του αρτηριακού πόρου (αρτηριακός σύνδεσμος του Botalli)
  - Απόφραξη του ωοειδούς τρήματος



**Πρότυπο Κυκλοφορίας του αίματος μετά τη γέννηση**

•Μετά τη γέννηση επιστροφή του φλεβικού αίματος από την κεφαλή και το υπόλοιπο σώμα στον δεξιό κόλπο, μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας.

•Κατόπιν είσοδος του αίματος στη δεξιά κοιλία και μέσω της πνευμονικής αρτηρίας στους πνεύμονες , επιστροφή μέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο, στην αριστερή κοιλία και διαμέσου της αρτητής σε όλα τα τμήματα του σώματος

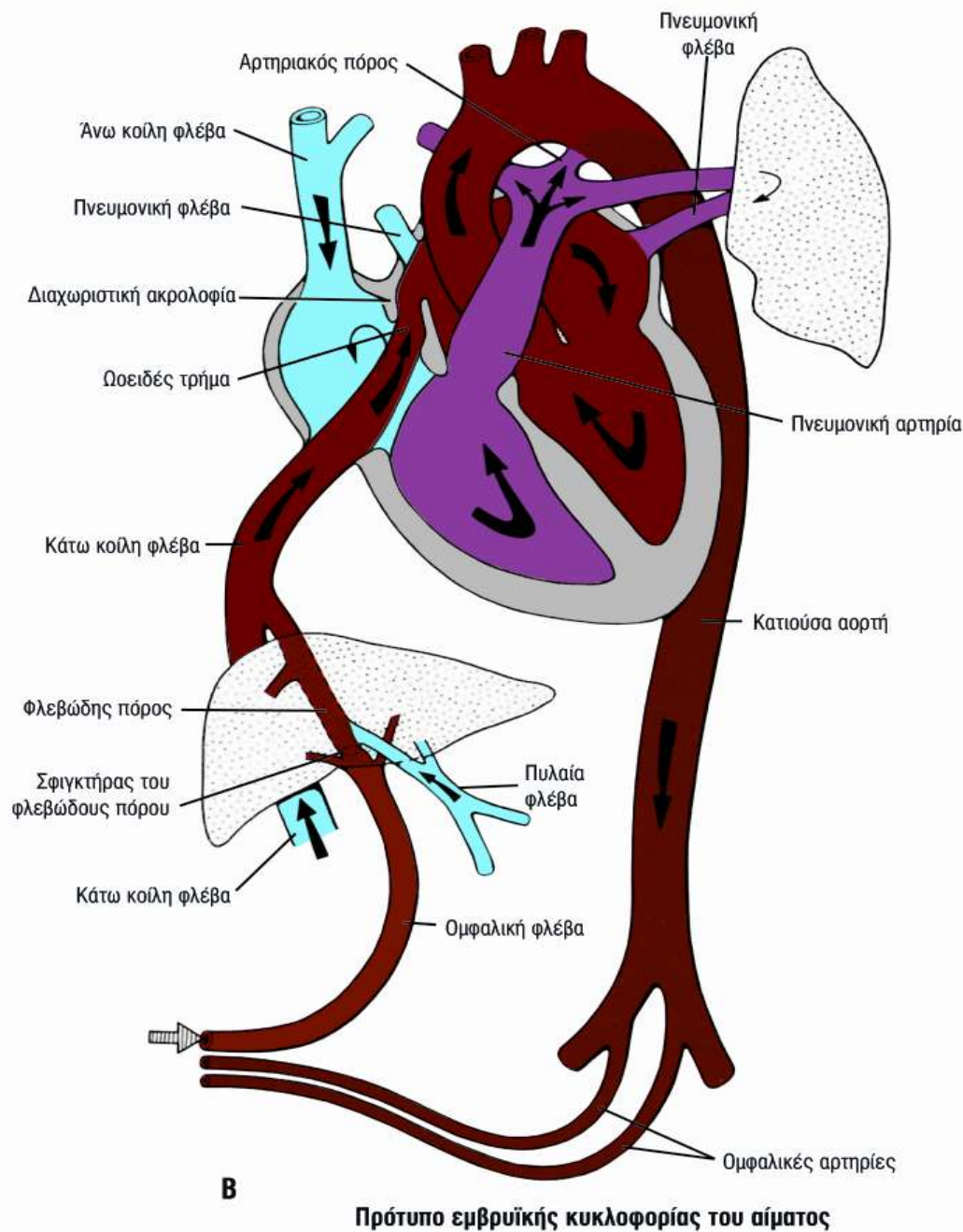
## Μη λειτουργικοί πνεύμονες

- Επιστροφή με την ομφαλική φλέβα στο δεξιό κόλπο οξυγονωμένου αίματος από τον πλακούντα διαμέσου της κάτω κοίλης φλέβας

- Είσοδος στην αριστερή πλευρά της καρδιάς και παράκαμψη των πνευμόνων

- Η βαλβίδα του ωοειδούς τρήματος επιτρέπει το μεγαλύτερο μέρος του αίματος που επιστρέφει στο δεξιό κόλπο μέσω της κάτω κοίλης φλέβας να εισέρχεται στον αριστερό κόλπο μέσω του ωοειδούς τρήματος

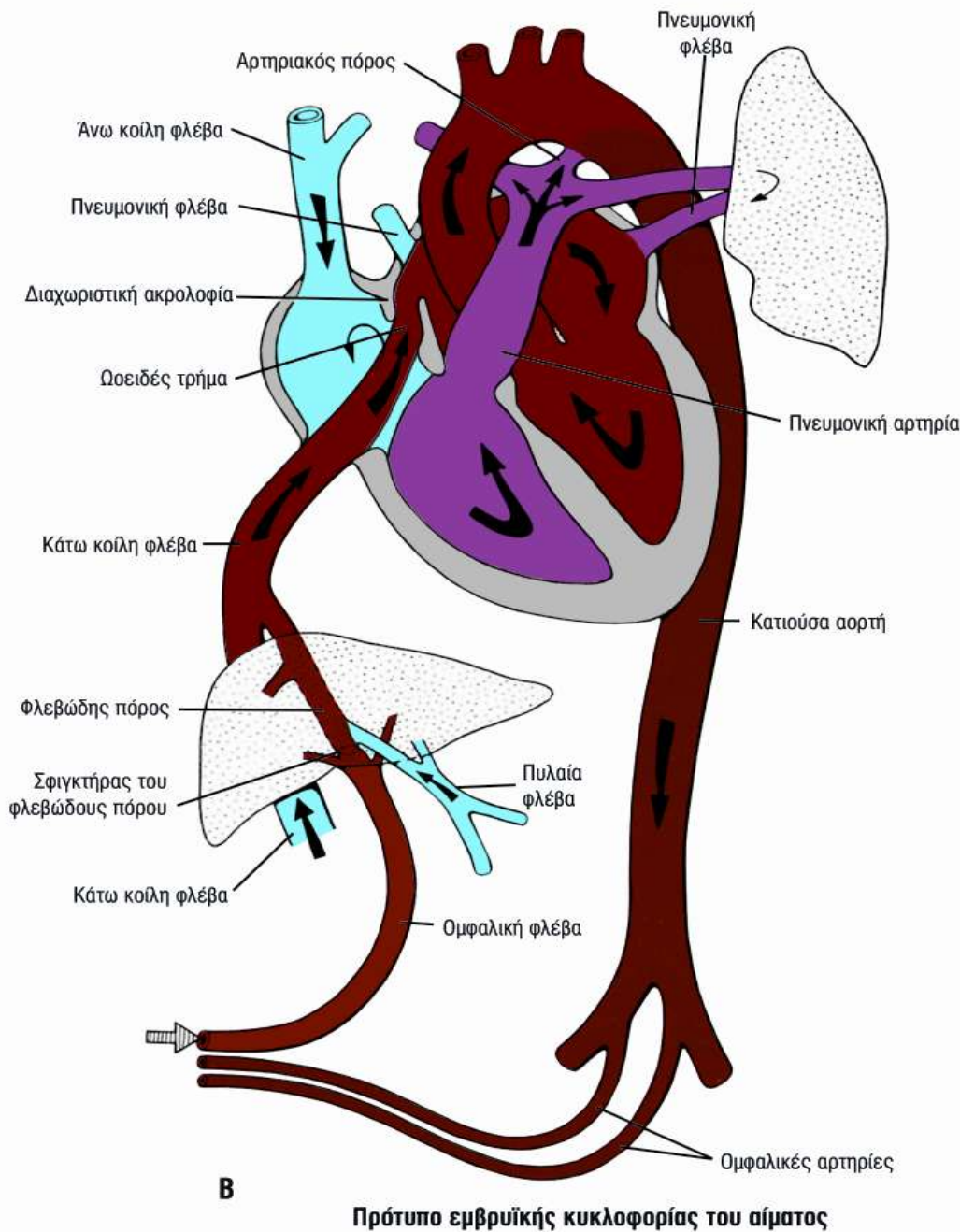
**Φλεβώδης πόρος** - Παράκαμψη του ήπατος, Ρύθμιση της αιματικής ροής από τον πλακούντα



## Αρτηριακός πόρος

• Είσοδος από την άνω κοίλη φλέβα αποξυγονωμένου αίματος στο δεξιό κόλπο, δεξιά κοιλία, στέλεχος πνευμονικής αρτηρίας. Λόγω υψηλών αντιστάσεων των πνευμονικών αγγείων στο έμβρυο, είσοδος του κύριου όγκου του αίματος μέσω του αρτηριακού πόρου στην κατιούσα αορτή, ομφαλικές αρτηρίες, πλακούντας

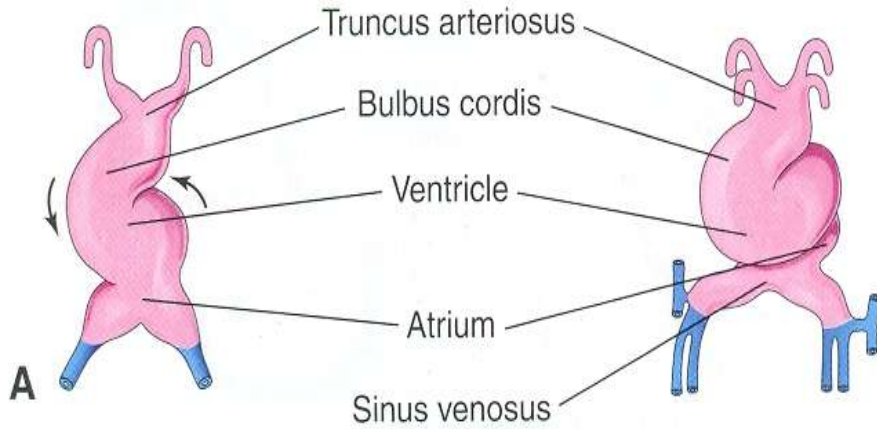
• Διατηρείται ανοικτός υπό την επίδραση των προσταγλανδινών με προέλευση από τον πλακούντα και λόγω της χαμηλής τάσης του οξυγόνου.



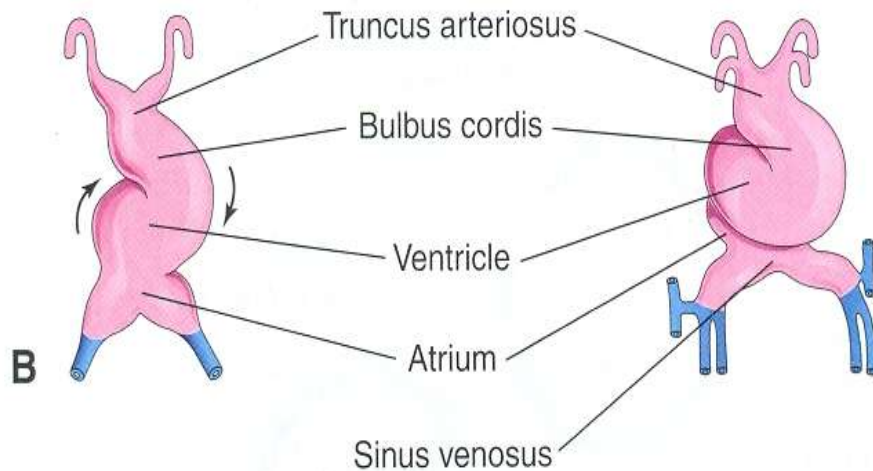
# Συγγενείς καρδιακές νόσοι

- Οι συγγενείς καρδιαγγειακές ανωμαλίες αποτελούν το 20% των συγγενών ανωμαλιών (6-8 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις)
- Αδιευκρίνιστη η αιτία των περισσότερων ανωμαλιών
  - 4% οφείλονται σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις
  - 6% σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες
  - 5% σε συγκεκριμένα τερατογόνα (λίθιο, αιθυλική αλκοόλη, ρετινοϊκό οξύ) καθώς και σε διάφορες νόσους της μητέρας, όπως ερυθρά και διαβήτη
  - 85% πολυπαραγοντική αιτιολογία

NORMAL



DEXTROCARDIA



•Φυσιολογική πτύχωση της καρδιακής αγκύλης. Η κορυφή της καρδιάς μετατοπίζεται προς τα αριστερά και η βάση της προς τα δεξιά

### Δεξιοκαρδία

•Η πτύχωση του καρδιακού σωλήνα με αντίθετη φορά από τη φυσιολογική (σχηματισμός της καρδιακής αγκύλης προς τα αριστερά αντί προς τα δεξιά)



# Ανάπτυξη των αγγείων

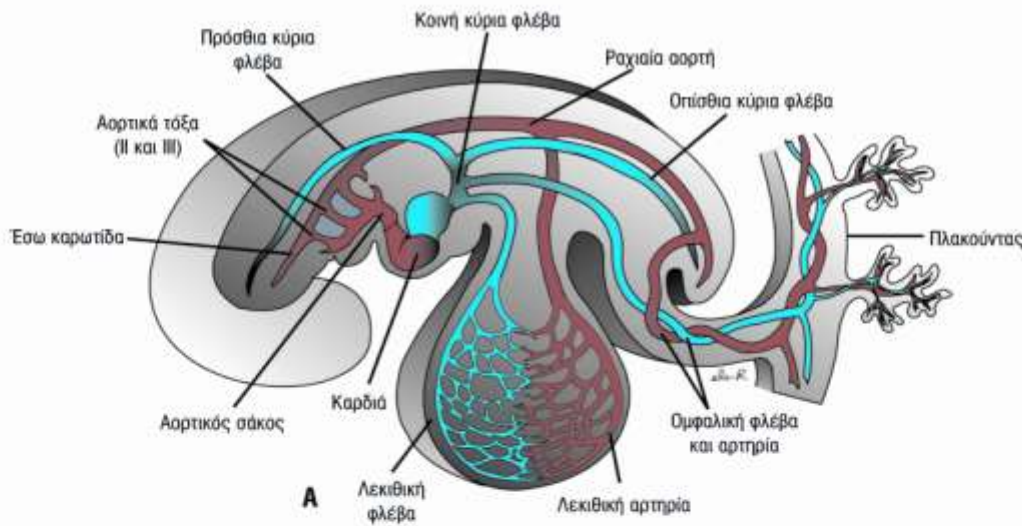
Αρχή 5<sup>ης</sup> εβδ.

- Μια διφυής σειρά **αορτικών τόξων** και **ραχιαίων αορτών** εφοδιάζει με αίμα την κεφαλή και το σώμα του εμβρύου

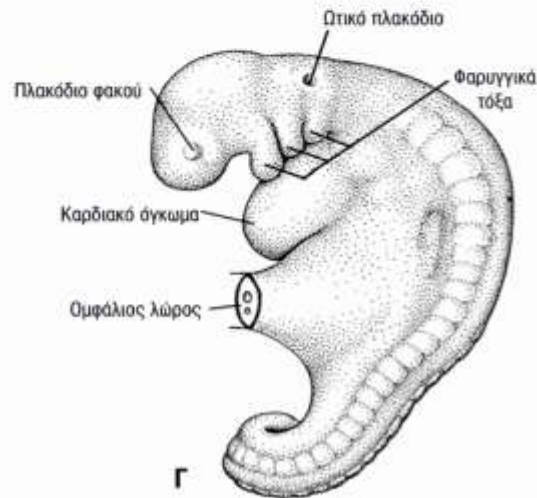
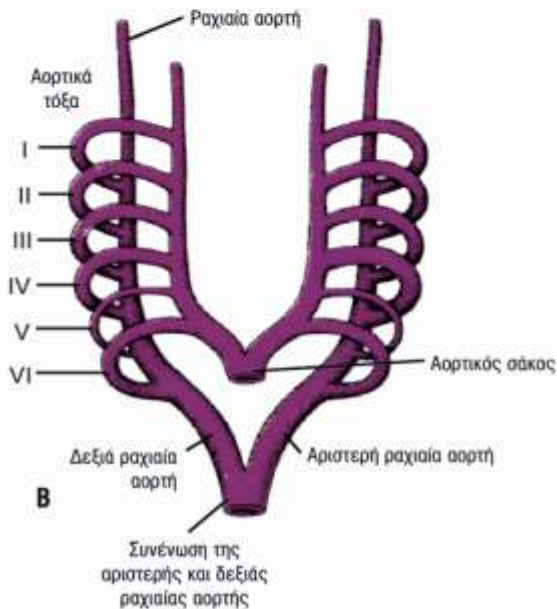
- Ένα ζεύγος **πρόσθιων** και **οπίσθιων κύριων φλεβών** παρέχει φλεβική παροχέτευση

- Ένα ζεύγος **λεκιθικών αρτηριών** και ένα ζεύγος **λεκιθικών φλεβών** εξυπηρετούν το λεκιθικό ασκό

- Ένα ζεύγος **ομφαλικών αρτηριών** και ένα ζεύγος **ομφαλικών φλεβών** μεταφέρουν αίμα προς και από το πλακούντα



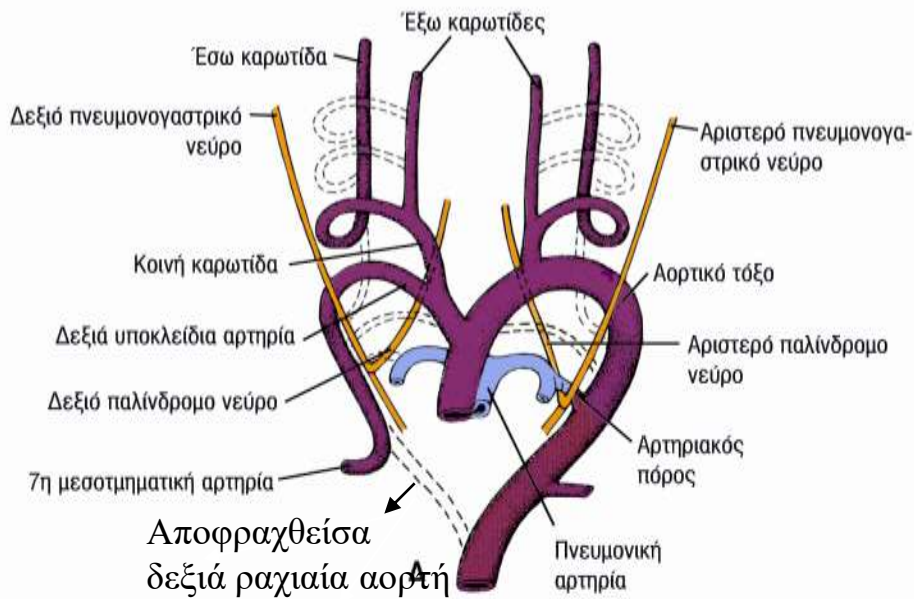
Κάθε αγγείο αντιπροσωπεύει ένα ζεύγος (δεν απεικονίζεται)





# 5<sup>η</sup> εβδομάδα

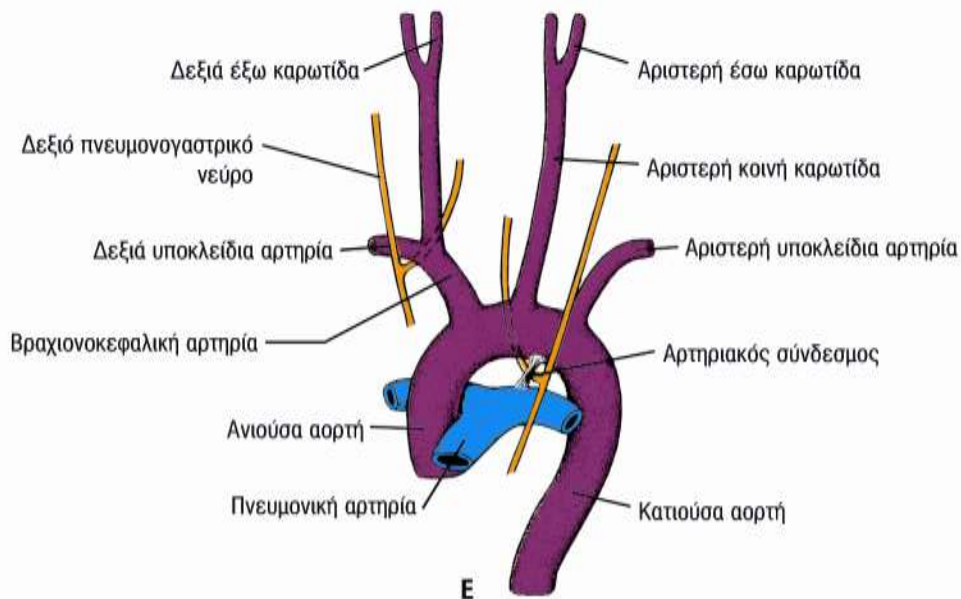
- Αναδιοργάνωση του αγγειακού προτύπου προς τη διάταξη του ενήλικα
- Συγχώνευση αγγείων, εκβλάστηση νέων αγγείων, υποστροφή αρχικών αγγείων
- Τα οριστικά αρτηριακά αγγεία στην αριστερή πλευρά του σώματος, τα φλεβικά στη δεξιά πλευρά
- Συγχώνευση των ραχιαίων αορτικών αγγείων σε μονήρες αγγείο , την κατιούσα αορτή
- Αναδιάταξη του φλεβικού προτύπου οδηγεί στο σχηματισμό της άνω και κάτω κοίλης φλέβας, προς τα δεξιά της μέσης γραμμής , εισροή του φλεβικού αίματος μετατοπίζεται προς τα δεξιά
- Σχηματισμός από τον αορτικό σάκο των αορτικών τόξων στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, εκατέρωθεν του φάρυγγα

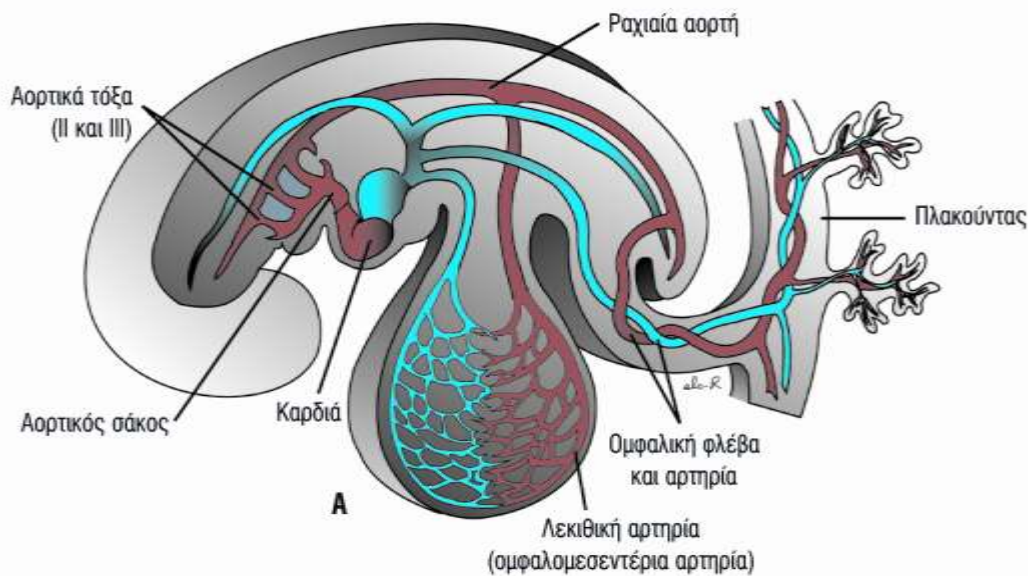


Το **4ο αορτικό τόξο** στην αριστερή πλευρά σχηματίζει μέρος της αορτής (αορτικό τόξο), στη δεξιά πλευρά εγγύς τμήμα της δεξιάς υποκλείδιας αρτηρίας

Το **6ο αορτικό τόξο** στη δεξιά πλευρά -η εγγύς μοίρα του τόξου εξελίσσεται στο εγγύς τμήμα της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας

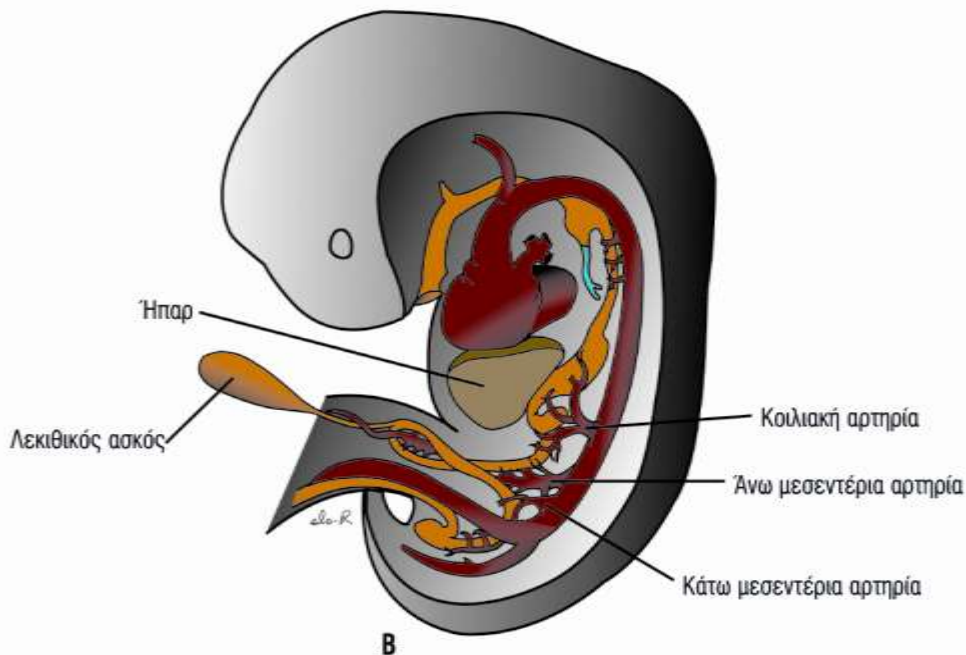
Στην αριστερή πλευρά η περιφερική μοίρα του τόξου σχηματίζει τον **αρτηριακό πόρο**

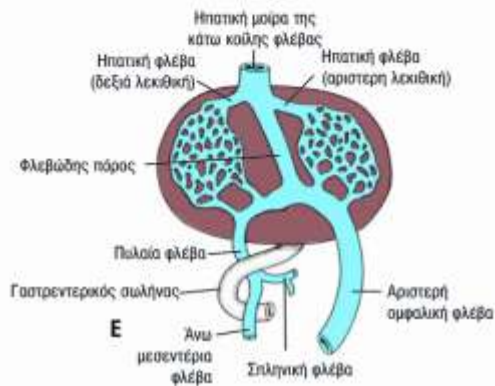
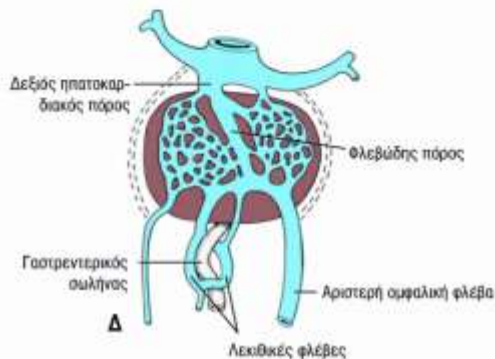
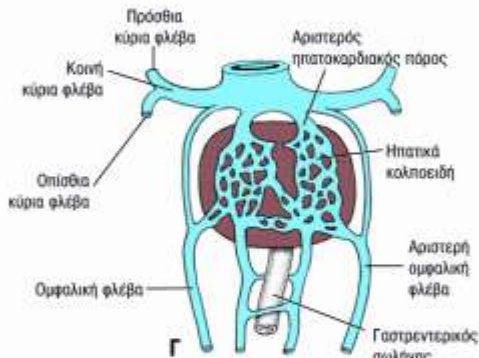
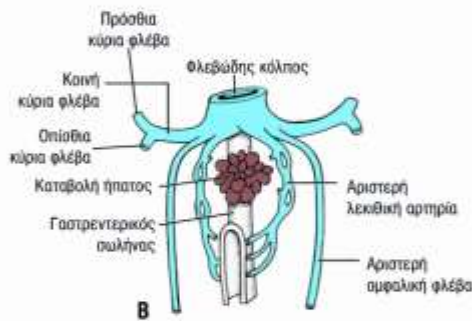
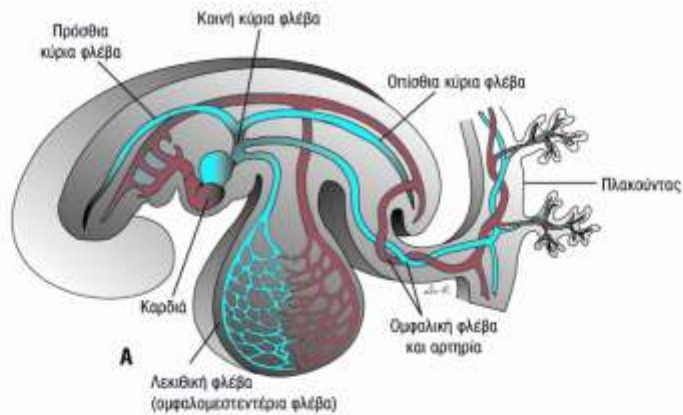




• Οι λεκιθικές αρτηρίες που αγγειώνουν το λεκιθικό ασκό στον ενήλικα αντιπροσωπεύονται από την κοιλιακή, άνω και κάτω μεσεντέρια αρτηρία

• Ομφαλικές αρτηρίες Εγγύς τμήματα διατηρούνται ως έσω λαγόνιες αρτηρίες και άνω κυστικές αρτηρίες, τα περιφερικά τμήματα αποφράσσονται και σχηματίζουν τους πλάγιους ομφαλοκυστικούς συνδέσμους





• Λεκιθικές φλέβες σχηματίζουν μέρος της αγγείωσης του αναπτυσσόμενου εντέρου και των παραγώγων του, αναδιοργανώνονται στο **πυλαίο σύστημα των φλεβών**, στα **ηπατικά κολποειδή** και στις **ηπατικές φλέβες**

• Οι ομφαλικές φλέβες

Τα εγγύς τμήματα των ομφαλικών φλεβών και το εναπομένον τμήμα της δεξιάς φλέβας εξαφανίζονται. Μετά τη γέννηση ο η αριστερή ομφαλική φλέβα καθίσταται **στρογγύλος σύνδεσμος** του ήπατος και ο φλεβώδης πόρος **φλεβώδης σύνδεσμος**

•7η εβδ. Αναστομώσεις μεταξύ των υποκυρίων, υπερκυρίων, ιεροκυρίων και προσθίων κυρίων φλεβών

•Ανάπτυξη της κάτω κοίλης φλέβας, της άζυγης φλέβας και της άνω κοίλης φλέβας

•Αναστόμωση μεταξύ των προσθίων κυρίων φλεβών εξελίσσεται σε αριστερή βραχιονοκεφαλική φλέβα

•Σχηματισμός άνω κοίλης φλέβας από τη δεξιά κοινή κύρια φλέβα και το εγγύς τμήμα της δεξιάς πρόσθιας κύριας φλέβας

•Το μεγαλύτερο τμήμα των οπίσθιων κυρίων φλεβών εξαφανίζεται

