

EMBRIOLOGIA.

Embriologia Generale Si ferma a un certo punto dello sviluppo **prenatale**, cioè al punto in cui si hanno gli abbozzi dei tessuti, degli organi e degli apparati.¹

Embriologia Speciale Studia l'**organogenesi** cioè percorre il cammino che va dal primordio di un organo fino alla sua definitiva organizzazione.

L'uomo è un animale a sessi separati e con la fusione di 2 gameti si ha una **anfimissi**, cioè l'unione di due patrimoni genetici aploidi per formare un elemento con un patrimonio genetico diploide.

A seconda della costituzione eterocromosomica si definisce innanzitutto il **sexo cromosomico o genetico**: i gameti maschili possono portare sia il cromosoma X che il cromosoma Y; i gameti femminili portano sempre il cromosoma X. Il **fenotipo** obbedisce ai fenomeni dello sviluppo, pertanto un embrione molto giovane ha già un suo sesso cromosomico definito, ma il fenotipo non è ancora manifestato.

1. SPERMATOGENESI E OVOGENESI.

Perché i gameti siano fertili occorre un lungo periodo di maturazione e citodifferenziazione che conferisca alla cellula uovo un citoplasma carico di metaboliti e apparati adibiti alla sintesi proteica per le prime fasi dello sviluppo dell'embrione e allo spermatozoo quelle differenziazioni cellulari che lo dotano delle capacità di movimento e di penetrazione negli involucri ovulari per potersi fondere col gamete femminile. Servono anche delle

modifiche nucleari che portino il gamete immaturo diploide a una condizione aploide; modifiche legate alla **meiosi**, una serie di divisioni consecutive cellulari con le quali si passa dalla diploidia alla aploidia. Nell'uomo la meiosi terminale avviene nella **gametogenesi**.

Da un **gonocito** primordiale si passa a quattro elementi aploidi che nell'uomo sono quattro **spermatidi**, ciascuno dei quali diventerà uno **spermatozoo**; nella donna invece occorre che la massa citoplasmatica rimanga tutta ad una cellula e quindi su quattro elementi formati solo uno diverrà una cellula uovo. Gli altri tre, chiamati **globuli polari**, degenerano presto e se non degenerano non vengono mai fecondati.

La **spermatogenesi** avviene nella gonade maschile, il **didimo**, la parte funzionale del testicolo, alloggiata nella **borsa scrotale**. Nel testicolo, in superficie, si trova una **tonaca vaginale propria**², derivato diretto dell'epitelio celomatico. Al di sotto della tonaca si trova la **tonaca albuginea**³, una capsula fibrosa ricca di collagene, che ha la funzione di protezione e di mantenimento delle strutture parenchimali del didimo. Dalla tonaca albuginea originano dei setti fibrosi che dividono il didimo in **lobuli**⁴; ciascun lobulo è formato da 1 a 4 **tubuli seminiferi contorti** a livello dei quali si forma il complesso degli spermatozoi.

Questi sono arrotolati fino alla loro porzione terminale dove assumono un decorso rettilineo (**tubuli retti**). I tubuli retti sbucano in un sistema di canalicoli anastomizzati chiamato **rete testis**; i qui avviene un drenaggio degli spermatozoi che dopo aver percorso tutti questi canalicoli sfociano in alcuni condotti detti **condotti efferenti** perché portano fuori gli spermatozoi dal testicolo. Questi sono in media 10 /12 e portano gli spermatozoi in un condotto molto lungo, l'**epididimo**, di cui esiste una parte iniziale **testa dell'epididimo**, una intermedia **corpo dell'epididimo** e una terminale **coda dell'epididimo** gli

¹ L'embriologia generale studia quindi la vita embrionale che inizia al momento del concepimento e termina verso la fine del secondo mese, quando si sono già abbozzati tutti gli organi e gli apparati.

² Rivestimento sieroso chiamato anche **tunica vaginalis**.

³ Formata da tessuto connettivo fibroso.

⁴ Lobuli testicolari; circa 250.

spermatozoi terminano la loro citodifferenziazione e maturano morfologicamente e funzionalmente. Quando arrivano alla coda dell'epididimo, gli spermatozoi sono morfologicamente definiti e passano nel **dotto deferente**.

L'epididimo e il dotto deferente hanno una parete di muscolatura liscia che serve a mantenere il tono e impedisce l'arresto del flusso degli spermatozoi, anzi li spinge, attraverso onde peristaltiche perché essi non sono ancora dotati di movimento proprio.

Lo stroma del testicolo è molto lasso, ricco di vasi sanguigni e linfatici, possiede le cellule del Leydig che producono testosterone; i tubuli seminiferi hanno un lume molto ampio, circondato da una membrana basale al di fuori della quale si trova la muscolatura liscia la contrazione provoca il distacco degli spermatozoi maturi dalle cellule di Sertoli e il loro progredire nel tubulo seminifero fino al tubulo retto.

Le cellule di Sertoli sono cellule nutrici che condizioneranno lo sviluppo ordinato delle cellule germinali; poggiano con la base sulla membrana basale che avvolge il tubulo seminifero e hanno un apice sfrangiato dove si posizionano gli elementi germinali soprattutto quelli nella ultima fase della citodifferenziazione. Nella porzione più esterna del tubulo seminifero si trovano gli elementi germinali più immaturi (**spermatogoni**) e gli **spermatociti di primo ordine** ma, verso il centro si trovano gli **spermatociti del secondo ordine**, gli **spermatidi** e infine gli **spermatozoi**.

Le cellule del Sertoli hanno un robusto citoscheltro che serve per il mantenimento della forma cellulare e per i rapporti con le cellule germinali. I microtubuli sono molto numerosi e l'apparato contrattile sembra servire per retrarre le propaggini cellulari e liberare gli spermatozoi. La citodifferenziazione nello spermatozoo comporta una grande riduzione del citoplasma e la formazione di un apparato per la lisi dell'involucro ovulare chiamato **acrosoma**, un grosso lisosoma originatosi dall'apparato del Golgi e la formazione del **flagello** adibito al movimento. Lo spermatozoo non si differenzia più non si

riproduce più, manca di nucleolo, la cromatina è condensata perché non c'è sintesi proteica. L'acrosoma si trova nella porzione apicale della testa. Dietro la testa si trova il colletto dove ci sono due centrioli, uno vicino al nucleo per indurre la mitosi quando lo spermatozoo entra nell'ovulo, l'altro più lontano è adibito alla citodifferenziazione del flagello che nell'uomo misura soltanto 50mm. Nella prima porzione del flagello si trovano numerosi mitocondri disposti a spirale che inizialmente, nello spermatocito, sono piccoli e numerosi e che poi si fondono e dispongono a spirale lungo l'assonema. Sono presenti anche fibre di rinforzo di natura proteica. Lo spermatozoo risalendo il dotto deferente entra nella cavità addominale; il dotto decorre ai lati della vescica urinaria, flette e poi subisce una dilatazione terminale (**ampolla del deferente**) al termine di cui si hanno due formazioni ghiandolari (**vescichette seminali**). Queste secernono sostanze che permettono agli spermatozoi di avere un movimento attivo. Queste sono sostanze come il fruttosio (molto abbondante). Dopo lo sbocco nelle vescichette gli spermatozoi proseguono in un dotto breve, il **dotto eiaculatore** che attraversa la prostata da un lato all'altro convogliando il liquido seminale nell'**uretra prostatica**. Da qui le vie genitali e le vie urinarie sono in comune. Dall'uretra prostatica passano all'**uretra membranosa**, ricevono la secrezione dalle **bulbo uretrali**, percorrono l'**uretra peniena**, l'**uretra cavernosa** e l'**uretra glandale**. Nella porzione terminale l'uretra si dilata e forma la **fossa navicolare**. Da qui gli spermatozoi fuoriescono e vengono depositati in vagina. Gli spermatozoi entrati in vagina si trovano a un pH acido che non favorisce la loro motilità però grazie a ghiandole annesse alla cervice uterina che secernono un secreto neutro lo spermatozoo viene a trovarsi "un ambiente più neutro e si ha quindi un incremento della sua motilità". Lo spermatozoo percorre la superficie dell'endometrio, dove cellule ciliate e non, ne facilitano la progressione verso la **tuba uterina**. Quando gli spermatozoi arrivano

all'ostio tubarico della **tuba di Fallopio** proseguono il cammino scegliendo le zone dove non ci sono ciglia vibratili perché esse battono nella direzione che va dall'ovaio all'utero. Lo spermatozoo raggiunge poi la **ampolla tubarica** a livello della quale, se trova l'ovocita attua la fecondazione. Nell'apparato riproduttore femminile troviamo innanzitutto la **vagina**, organo a lume virtuale con una parete fibromuscolare elastica e dilatabile; risale la cervice uterina formando le **fornici vaginali**. La **cervice** o **collo dell'utero** è una *porzio vaginalis* che si getta nel lume vaginale, rivestita da epitelio composto pavimentoso; si ha poi una porzione detta **endocervice** che continua con l'endometrio, rivestita da epitelio cilindrico semplice. L'**istmo uterino** separa la cervice dal **corpo dell'utero** e il lume della cervice si chiama **canale cervicale** che si continua con la cavità uterina. L'utero ha la forma di una pera appiattita (in senso dorso-ventrale) ha parete molto spessa e muscolatura molto potente e liscia, all'interno si trova una mucosa molto ricca di ghiandole. Le **tube uterine**⁵ hanno una porzione ristretta vicino all'utero e una porzione dilatata, **ampolla**, che ha il margine frangiato, fimbrie. L'**ovaio** è la gonade dove si producono i gameti femminili, non è in continuità con le tube e quindi l'ovocita viene espulso nel peritoneo, ma siccome le fimbrie prima dell'ovulazione si avvicinano all'ovaio, il tratto che l'ovocita deve percorrere nel peritoneo è molto breve. L'ovocita viene spinto dalle ciglia verso l'utero e la fecondazione avviene nella zona ampollare, la parte distale delle tube uterine. Durante la vita embrionale e fetale (di una femmina) si formano tantissimi follicoli ovarici che poi regrediranno dopo la nascita e dopo la pubertà: questo processo si chiama **atresia follicolare**. I follicoli che ovuleranno durante la vita fertile della donna sono pochi essendo uno o pochi più ogni ciclo ovarico. Quando il **gonocita primordiale** colonizza l'abbozzo somatico della gonade esso interagisce con le cellule che rivestono la superficie di quest'organo. Si formano delle aggregazioni cellulari chiamate **isolette cellulari** dove si trova al centro un gamete

5 O ovidotto o tuba di Fallopio.

femminile immaturo e intorno una corona di cellule, cellule nutrici, che prendono il nome di **cellule follicolari**. Al centro c'è quindi un ovocito di primo ordine. È già stata superata la fase ovogoniale nella quale l'ovogonio prolifera e dà una grande quantità di cellule germinali femminili; nell'ovogonio di ultima generazione si inizia la meiosi; prima si ha la profase fino al diplotene, i cromosomi si ridespiralizzano e l'ovocita subisce una fase di crescita. La meiosi viene bloccata al diplotene dal quale verrà sbloccata poche ore prima dell'ovulazione. Il **follicolo primordiale** è costituito da un ovocito di primo ordine bloccato in diplotene e da una corona di cellule dette **follicolari appiattite**. Il **follicolo primario** ha le cellule che lo circondano disposte in monostrato, ma qui sono alte e non appiattite. Il **follicolo secondario** ha più strati cellulari⁶, si forma cioè la **membrana granulosa**, ha dimensioni più grandi rispetto al follicolo degli stadi precedenti e ha una zona che si chiama **preantro** e una parte dove si forma l'**antro follicolare**, una cavità scavata nella parete del follicolo. L'antro piano piano si riempie di un liquido, il **liquido follicolare**, molto ricco di estrogeni che filtrano dal rivestimento della granulosa. L'antro all'inizio è molto piccolo poi si accresce grazie all'azione dell'ormone follicolo stimolante (FSH) adenoipofisario che farà maturare definitivamente il follicolo portandolo allo stadio in cui si potrà avere l'ovulazione. Il follicolo, nella fase terminale della sua maturazione, si chiama **follicolo vescicolare** (o di Graaf) perché si presenta come una grande vescica che ernia sull'ovaio. Il follicolo maturo presenta antro, una granulosa sottile per tutto il contorno tranne che in un punto, il **cumulo ooforo**. Sul versante esterno della granulosa durante la maturazione follicolare, il connettivo attorno al follicolo ovarico si organizza in **teche**, una **interna** molto vascolarizzata e costituita da cellule endocrine che secernono l'ormone estrogeno **follicolina** e una **esterna**

6 Le cellule epiteliali circostanti, cellule follicolari, diventano cubiche ed iniziano a proliferare, dando luogo ad un epitelio pluristratificato di cellule "granulosa".

poco vascularizzata e ricca di collagene. La fase dal follicolo secondario fino al follicolo vescicoloso e al momento dell'ovulazione è sotto controllo dell'FSH, mentre le fasi precoci no. A metà del ciclo ovarico si ha lo scoppio del follicolo e l'ovulazione cioè la cellula uovo viene emessa al di fuori dell'ovaio per andare nella tuba uterina. Il meccanismo dello scoppio è legato a influenze ormonali e non a differenze di pressione che si vengono a creare tra l'utero e l'esterno del follicolo come era stato ipotizzato. È stato scoperto come fattore condizionante l'ormone **relaxina** che attiva la collagenasi tissutale: ha quindi effetto sul collagene della teca esterna che si indebolisce e si crea quindi una zona a bassa resistenza meccanica. È ora che la pressione del liquido follicolare si fa sentire: si forma un forellino attraverso il quale fuoriescono il liquido follicolare e l'ovocita.

Il follicolo che ha perso l'ovocita collassa e si ha una straordinaria modificazione della parete del follicolo scoppiato: si ha una metaplasia⁷ luteinica delle cellule della granulosa e si forma il corpo luteo.

Ghiandola cordonale costituita da cellule di origine granulosa che producono progesterone e da cellule tecali che continuano a produrre estrogeni.

La seconda fase del ciclo ovarico è quindi dominata dal progesterone. L'ovocita espulso è circondato da una specie di lamina basale chiamata zona pellucida e da uno strato di cellule follicolari della granulosa del **cumulo ooforo**. L'ovocita ha un citoplasma granuleggiante per la presenza di numerosi organuli accumulati nel lungo periodo di preparazione e di crescita dell'ovaio. Ha diametro di 120-130µm; inoltre nella porzione corticale ha delle formazioni granulari con prevalente costituzione glicoproteica detti granuli corticali che hanno un importante ruolo dopo la penetrazione dello spermatozoo. La membrana o **ovolemma** è in stretto contatto con la zona pellucida⁸. Il vitello o lecite è

scarso nei mammiferi placentati perché serve a nutrire l'uovo fecondato nei primi giorni nelle vie genitali femminili.

Attorno alla zona pellucida si trovano tante cellule disposte a corona, a formare la **corona radiata**, che all'inizio erano tozze e che dopo l'ovulazione si assottigliano.

Quando lo spermatozoo raggiunge la zona della corona radiata trova delle sostanze chemiotattiche, le **fertilisine**, che favoriscono la fecondazione. Queste sostanze sono localizzate nello strato più periferico della zona pellucida, ma forse anche nel glicocalice delle cellule della corona radiata.

Lo spermatozoo possiede sulla sua membrana plasmatica delle sostanze, le antifertilisine, che sono capaci di riconoscere le fertilisine e di legarsi a loro: quindi lo spermatozoo se passa vicino all'uovo e rientra nel raggio d'azione delle fertilisine si ferma sennò va a diritto.

La secrezione tubarica crea un microambiente che influisce sia sull'uovo che sullo spermatozoo: sull'uovo distaccando parte delle cellule della corona radiata lasciando zone dove la zona pellucida è direttamente esposta all'ambiente tubarico e sullo spermatozoo rendendo fragile la membrana all'apice della testa e la membrana dell'acrosoma. Lo spermatozoo che entra nell'area periovicitaria subisce la funzione della membrana acrosomiale con la membrana plasmatica dell'uovo: si formano dei forellini dai quali escono gli enzimi acrosomiali. Il più rilevante dei quali è la **ialuronidasi** che attacca i componenti strutturali della zona pellucida. Si ha anche la fuoriuscita di enzimi proteolitici e tripsino-simili.

Lo spermatozoo prende contatto tramite il plasmalemma ai lati della testa con il plasmalemma dell'ovocita e si ha quindi la fusione delle due cellule: si forma lo **zigote** e da questo momento ha inizio la **prima settimana di sviluppo**.

Nel punto in cui lo spermatozoo entra nell'ovulo si ha la reazione corticale, ossia si ha l'emanazione di una formazione conica che poi si ritrae risucchiando lo spermatozoo all'interno del citoplasma ovocitario; si ha la

⁷ Crescita cellulare.

⁸ Uno spesso e omogeneo strato glicoproteico e di proteoglicani acidi. Si sviluppa tra l'oocita e le circostanti cellule follicolari.

penetrazione di tutto il nucleo e della coda dello spermatozoo che poi degenera e resta solo il nucleo e il centriolo prossimale.

Dove si è formato il cono d'entrata parte un'onda di contrazione che pervade il citoplasma corticale dell'ovocita e dopodiché si ha l'**attivazione dell'uovo**: si ha il passaggio di liquidi dal citoplasma dell'ovocita a uno spazio interposto fra la superficie dell'uovo e la zona pellucida; si forma il **sacco perivitellino** che si riempie di liquido perivitellino. Il materiale dei granuli corticali si fonde coi componenti della zona pellucida e ne cambia le caratteristiche fisico-chimiche per cui la zona pellucida è ora impermeabile a ad ogni altro spermatozoo: ciò garantisce la **monospermia**.

A questo punto si ha un'un'attivazione del metabolismo, un maggior consumo di ossigeno e un'attivazione dei processi protosintetici (tutto ciò grazie al materiale contenuto nell'ovocita).

Entrato lo spermatozoo l'ovocita termina la meiosi II, viene espulso il secondo globulo polare che rimane nello spazio perivitellino. Ancora però non è avvenuta la fusione dei due nuclei. Si ha quindi un pronucleo **femminile** e un pronucleo **maschile**. Questi si avvicinano al centro del citoplasma dell'ovocita, l'involucro nucleare si dissolve, si forma un apparato mitotico per induzione del centriolo prossimale spermatico, si forma il fuso, i cromosomi si mescolano, si ha la cariodieresi seguita da citodieresi e poi la formazione dei primi due blastomeri e inizia la segmentazione (si forma il nuovo individuo!).

Dalla divisione dello zigote si hanno due blastomeri, uno più piccolo e l'altro più grande che va in cariocinesi prima dell'altro. Dopo le prime divisioni si ha una successione di mitosi a ritmo elevato fino a quando non si forma un aggregato di blastomeri chiamato **morula**.

Il numero dei blastomeri che compongono la morula varia da 16 a 32.

Questi sono **isogenici** (stesso numero e stesso tipo di geni) anche se l'ovocita non è un sistema **isotropo** ma **anisotropo** (esistono differenze fra i

costituenti biochimici delle varie parti).

Questa differenza in composti biochimici influenza la de repressione differenziale dei geni, cioè è in grado di far esprimere dei geni e reprimerne altri.

Col passare del tempo si formano altri fattori differenziativi che sono sostanze prodotte da singole cellule o gruppi di cellule e che agiscono su altri gruppi cellulari situate nelle immediate adiacenze.

La produzione di queste sostanze si chiama **induzione**, **induttori** sono le cellule che producono queste sostanze.

L' induzione si può svolgere in un'unica fase o in più fasi e si ha così un processo a catena dove si hanno l'induttore primario, secondario, terziario, etc.⁹

La morula non ha dimensioni più grandi dello zigote, ciò significa che il DNA si duplica ma il citoplasma non si accresce. Solo allo stadio di blastocisti matura comincia ad accrescersi anche il citoplasma. Allo stadio di morula i blastomeri sono racchiusi da una zona pellucida integra ma allo stadio di blastocisti si hanno dei cambiamenti. Tra i blastomeri più interni compaiono degli spazi pieni di liquido che inizialmente non comunicano, poi si ingrandiscono e si riuniscono in un unico spazio detto **cavità della blastocisti** o **blastocèle**.

Piano piano il liquido aumenta, il blastocèle si amplia e la massa cellulare resta aderente ad una sola porzione dello strato cellulare esterno formando il **nodo embrionale**. In contemporanea, le cellule dello strato superficiale della blastocisti diventano più basse, cubico-basse; questo strato ormai differenziato prende il nome di **trofoblasto**.

La zona della blastocisti dove si trova il nodo embrionale si chiama polo embrionale, il polo opposto si chiama **polo abembrionale**.

A livello della blastocisti giovane ci sono ancora residui di zona pellucida mentre nella blastocisti matura è scomparsa del tutto. Ciò

⁹ Esempio. La vescicola ottica induce sul foglietto corneo la formazione di un ispessimento che formerà la lente. Questa indurrà sull'ectoderma sovrastante la formazione dei tessuti cornei dell'occhio.

è dovuto al cambiamento di ambiente della blastocisti dalla uterina alla cavità uterina; i due secreti infatti sono diversi e si ha la destabilizzazione della struttura molecolare di questa zona. Un'altra causa è anche l'aumento di pressione dato dall'aumento del liquido nel blastociste. Comunque è solo dopo la scomparsa della zona pellucida che è possibile l'adesione del trofoblasto alla mucosa uterina e l'inizio dei fenomeni dell'annidamento della blastocisti nei tessuti deciduali.

La blastocisti si impianta nella mucosa uterina chiamata **decidua**, caduca, perché dopo il parto cade scollandosi dallo strato basale che è accollato alla parete muscolare dell'utero o **miometrio**.

La decidua viene preparata da fattori ormonali che stimolano i costituenti tissutali dell'epitelio, del connettivo e delle ghiandole annesse per poter accogliere al meglio la blastocisti.

Se l'uovo non è fecondato la decidua si stacca subito con la mestruazione, se è fecondato la decidua diviene duratura e si stacca solo al momento del parto.

2.CICLO OVARICO E CICLO DELLA MUCOSA UTERINA.

Il ciclo della mucosa uterina dipende dall'attività endocrina dell'ovaio che a sua volta dipende dall'attività endocrina di alcune delle cellule adenoipofisarie, che producono le gonadotropine, che a sua volta dipende dall'influsso stimolante che hanno su esse i centri nervosi ipotalamici.

Sotto l'influsso dei neuroni ipotalamici all'inizio del ciclo, l'adenoipofisi può produrre notevoli quantità di FSH. Questo ormone trova i suoi recettori in pochi follicoli. L'FSH promuove lo sviluppo del follicolo ooforo che passa da follicolo primario a follicolo secondario. Con l'evoluzione del follicolo si ha anche l'organizzazione in teche attorno alla granulosa con conseguente produzione di estrogeni da parte della teca esterna; gli

estrogeni in circolo risultano elevati per tutto il periodo di maturazione del follicolo.

A metà del ciclo (14 giorni circa) si ha un feed-back negativo sull'adenoipofisi. Contemporaneamente gli estrogeni producono un feed-back positivo sulle cellule adenoipofisarie che producono LH, che quindi a metà del ciclo producono una grande quantità di ormone leuteinizzante.

È in concomitanza con questo cambiamento della situazione endocrina che si ha il completamento della meiosi I e si ha lo scoppio del follicolo ooforo.

Le cellule della granulosa, per effetto dell'LH proliferano e divengono cellule a secrezione steroidea cominciando a produrre progesterone.

A un certo punto, l'elevato tasso di progesterone produce un feed-back negativo sull'adenoipofisi che produce l'LH; l'aumento dell'LH fa mancare uno stimolo sulle cellule del corpo luteo che verso il ventesimo giorno comincia a regredire: compaiono nelle sue cellule numerosi lisosomi e si hanno fenomeni autofagia.

Il decremento del corpo luteo va dal 20° al 28° giorno. Con la resezione del corpo luteo e la caduta del livello plasmatico di progesterone e estrogeno si ha la mestruazione.

Il periodo più costante del ciclo è quello progesteronico (14giorni), quello estrogenico è variabile.

Dopo la mestruazione si ha un disfacimento di parte della mucosa uterina, la parte che comprende l'epitelio di rivestimento, il connettivo sottostante, la maggior parte delle ghiandole e i vasi salvo i loro tratti che decorrono nella porzione più profonda.

La decidua mestruale si può dividere in tre strati: uno strato superficiale detto **strato compatto** che comprende l'epitelio di rivestimento e il connettivo e ghiandole sottostanti (è chiamato compatto perché al microscopio ottico appare poco traforato); lo **strato spugnoso** dove si trovano i corpi ghiandolari (al microscopio ottico appaiono numerose cavità che sono i lumi ghiandolari che danno l'impressione che il tessuto somigli a una spugna); lo **strato basale** della decidua a contatto con il miometrio. Qui

sono presenti i fondi delle ghiandole e dei vasi sanguigni alcuni dei quali si portano fino in superficie. Nella mestruazione si desquama la parte dello strato compatto e dello strato spugnoso.

A questo punto la mucosa uterina comincia immediatamente a rigenerare grazie all'alto livello di estrogeni in circolo. La fase proliferativa della mucosa provoca un aumento dello spessore che all'inizio è esiguo (circa 1 mm) e alla metà del ciclo raggiunge 3 mm circa.

Gli estrogeni quindi hanno come effetto quello di ricostruire la mucosa uterina. Nella seconda metà del ciclo, con la produzione di progesterone che ha un effetto ipertrofizzante, si ha un incremento dello spessore (6-7 mm).

Il progesterone è inoltre responsabile dell'attività secretoria che le ghiandole uterine acquistano in questo periodo. Le cellule delle ghiandole uterine producono una grande quantità di secreto a carattere glicoproteico e si presentano ricche di glicogeno che probabilmente usano per produrre il secreto.

Se l'uovo non viene fecondato si ha una nuova mestruazione, se invece viene fecondato la mucosa uterina si ipertrofizza ancora di più.

Fra i meccanismi che conducono al distacco c'è da considerare che nell'ultimo periodo del ciclo la mucosa subisce brusche contrazioni a livello dei vasi; soprattutto arteriosi quindi si ha una riduzione del flusso trofico e dell'ossigeno di tessuti con generazioni di intermittenti condizioni di ischemia (ridotto afflusso di sangue) e di ipossia.

Questo provoca un deterioramento delle cellule della mucosa e col perdurare di questi fenomeni si ha la formazione di edemi interstiziali (accumulo di plasma negli interstizi) che aggravano la situazione; le cellule cominciano a morire. L'unico strato che non risente di questi fenomeni ipossici e ischemici è quello basale perché dotato di una propria vascolarizzazione.

3.PRIMA SETTIMANA DI SVILUPPO.

La fase iniziale dell'annidamento o impianto della blastocisti è l'**adesione** alla superficie dell'epitelio di rivestimento della decidua. L'adesione avviene a livello del polo embrionale. Una volta adesa, la blastocisti comincia a sfruttare le sostanze nutritive prodotte dalla mucosa uterina. Si passa quindi da uno stato **autotrofo** (quando la blastocisti si nutre grazie al poco vitello che aveva accumulato l'ovocita in fase maturativa) ad uno stato **istiotrofo** che comincia nel momento in cui la blastocisti si attacca e comincia ad invadere la mucosa uterina. Ora il trofoblasto, nel punto di adesione, prolifera molto attivamente per cui questo diviene anziché un unico strato cellulare, un massiccio cellulare a più strati. Le cellule del trofoblasto cominciano a fondersi tra loro, le membrane che le separavano scompaiono e si forma un sincizio, il **sinciziotrofoblasto**, in opposizione al restante trofoblasto formato ancora da cellule mononucleate, il **citotrofoblasto**.

Il sinciziotrofoblasto cresce per continuo apporto di cellule provenienti dalla proliferazione del citotrofoblasto polare che corrisponde al polo embrionale.

Il sinciziotrofoblasto si espande e si intromette all'interno della mucosa le cui cellule dell'epitelio di rivestimento si staccano e vanno a formare il materiale energetico per la blastocisti che passa dallo stadio autotrofo a quello istiotrofo nel quale si nutre dei tessuti materni.

In generale la blastocisti si mette in prossimità di uno sbocco ghiandolare o addirittura a ridosso del punto in cui la ghiandola uterina sbocca in superficie.

In passato si credeva che le cellule del trofoblasto avessero attività digerente che causava così l'erosione e il distacco delle cellule della decidua materna.

Si è poi verificato che nel trofoblasto non esistono enzimi tripsino-simili e quindi si è abbandonata l'idea che il sinciziotrofoblasto abbia oltre a una attività invasiva anche una attività digestiva. È più probabile che la

morte delle cellule della decidua, del connettivo e delle ghiandole sia dovuta a fenomeni di compressione e di mancanza di nutrizione.

La blastocisti si incunea sempre di più nella decidua fino ad arrivare al punto in cui è completamente entrata all'interno e è ricoperta internamente dal citotrofoblasto e esternamente dal sinciziotrofoblasto.

Il sinciziotrofoblasto polare, non ancora completamente inglobato nei tessuti deciduali, raggiunge i vasi sanguigni che scorrono nel connettivo e comincia a nutrirsi anche tramite essi. Questo è il primordio della circolazione placentare.

Nella stragrande maggioranza dei casi la blastocisti si annida a livello della porzione del corpo dell'utero che è al confine col fondo o addirittura sul fondo stesso (55% dei casi nella parete posteriore alta; 45% sulla parete anteriore e sul fondo).

A volte la blastocisti si impianta in altre zone e si hanno così gli **impianti ectopici**.

Se la blastocisti arriva in un utero con la superficie ancora coperta dalla zona pellucida non è in grado di prendere contatto e insediarsi nella mucosa uterina. La blastocisti cala e si può avere un impianto cervicale (in prossimità della cervice) o addirittura un impianto a livello dell'orifizio uterino del canale cervicale o a livello della parete del canale stesso; si parlerà di **placenta previa** perché si trova davanti al feto.

Se il processo di denudamento della blastocisti avviene troppo presto si ha un impianto tubarico (nella mucosa tubarica) e se l'impianto avviene a livello della regione ampollare quando le fimbrie si ritraggono la blastocisti da poco adesa viene riscalcata fuori in cavità peritoneale e qui comincia a vagare e si attacca dove può prima di degenerare.

Si possono avere quindi impianti ovarici o peritoneali. Se si impianta più avanti si può avere una gravidanza tubarica che è molto pericolosa perché quando l'embrione si accresce finisce per rompere le pareti della tuba, con perdita dell'embrione e di sangue nel peritoneo.

I sintomi sono quelli della peritonite acuta

che può diventare pericolosa per la sopravvivenza della madre se non avviene un precoce intervento chirurgico.

La rottura della tuba per gravidanza tubarica avviene verso il secondo mese, quando già è finito il periodo di sviluppo embrionale e comincia lo sviluppo fetale. Quando si arriva allo stadio di blastocisti si notano già delle modificazioni morfologiche che sono manifestazione di una citodifferenziazione e ciò rappresenta il presupposto per l'ulteriore evoluzione e diversificazione. Quando al settimo giorno della fecondazione la blastocisti aderisce alla mucosa uterina, i fenomeni di diversificazione delle parti sia a carico del trofoblasto che della massa cellulare uterina diventano molteplici. Si hanno molti **processi morfogenetici** detti **elementari** perché sono alla base dell'evoluzione strutturale del corpo dell'embrione. Fra questi processi va annoverata senz'altro la **cariocinesi**.

- **FORMAZIONE DI PIEGHE.** Si formano in due direzioni. Quando è verso l'esterno rispetto all'abbozzo in cui la piega nasce si parla di "evaginazione"; quando si forma verso l'esterno si parla di "invaginazione". Sono fenomeni frequenti. Per esempio le pieghe neurali: due evaginazioni parallele che si sollevano da una superficie piatta formando le pareti laterali di una doccia. Non sempre l'evaginazione è lineare (vescicola ottica); all'inizio si tratta di un'evaginazione a forma di bolla che poi diventa più espansa all'estremità e più assottigliata nella porzione di attacco al sito di origine. Esempio di invaginazione è la vescicola ottica allorché forma il calice ottico: si ha una introflessione del settore più anteriore della vescicola ottica e la morfologia dell'abbozzo cambia completamente; da una forma globosa espansa verso l'esterno del proencefalo si passa a una forma invaginata a calice.
- **COALESCENZA.** Si assiste a una saldatura delle strutture che vengono in contatto, le cellule che entrano instaurano rapporti di tipo epiteliale. Per esempio, quando la **doccia neurale** si chiude e

forma il **tubo neurale**.

- **DELAMINAZIONE.** Comparsa di uno spazio, di un'interruzione nel contesto di una massa cellulare; per esempio durante la formazione del **celoma intraembrionale** dove le cellule prima sovrapposte in più strati vanno incontro a scomposizione in due lamine strette e separate tra loro da uno spazio, il **celoma** appunto.
- **MOVIMENTO AMEBOIDE.** Per esempio i **melanoblasti** che partono dalla **cresta neurale** e migrano singolarmente andando a colonizzare l'**epidermide fetale**. Altro esempio **gonociti primordiali** che si originano nella parete del sacco vitellino e colonizzano il **corpo embrionale** portandosi a livello dell'**abbozzo somatico** della gonade. Esiste anche un movimento di massa; **creste gangliari** che vanno a formare la midollare del surrene. Ci sono anche movimenti di fila o **sticotropici** dove una fila di cellule ancorate una all'altra subisce degli spostamenti alla cui origine c'è un movimento ameboide. In questo caso la cellula emette degli pseudopodi mentre al polo opposto ciò non avviene; il nucleo e il citoplasma si vengono a trovare nello pseudopodo.
- **SCHIZOCELIA.** Comparsa di spazi all'interno di masse cellulari piene. Questi spazi sono dovuti al riarrangiamento delle cellule dell'ammasso prima solido, dovuto all'intromissione negli spazi intercellulari di liquido. Ad esempio quando la morula si trasforma in blastocisti.
- **MORTE CELLULARE.** Dovuta a fenomeni di autofagia. Per esempio, quando scompare la membrana buccofaringea e la cavità della bocca primitiva si collega con la cavità dell'intestino primitivo. Si ha anche la scomparsa di interi organi embrionali: il dotto di Müller scompare nei feti di sesso maschile. Altro esempio, nell'apparato escretore, si formano tre abbozzi: **pronefro, mesonefro, metanefro**. Quello che forma il rene definitivo è il metanefro mentre negli altri due abbozzi scompaiono totalmente o in gran parte

grazie al fenomeno di morte cellulare.

Alla fine della prima settimana la blastocisti ha già iniziato l'impianto. Nella regione polare la blastocisti è divisa in citotrofoblasto, all'interno e in sinciziotrofoblasto all'esterno che tocca e invade la decidua.

Esperimenti di marcatura con timidina triziata hanno dimostrato che sono le cellule del citotrofoblasto che evolvono nel sinciziotrofoblasto.

Appena avvenuto l'impianto si nota una modificazione a livello del nodo embrionale: le cellule più profonde che guardano il blastocele si differenziano diventando cubico basse e dando luogo a uno strato a carattere epiteliale; **entoderma** o **ipoblasto**, il primo foglietto germinativo dell'embrione. Le altre cellule non subiscono sostanzialmente nessuna modificazione.

4. SECONDA SETTIMANA DI SVILUPPO.

Durante la seconda settimana l'impianto prosegue con la conseguenza che la blastocisti affonda sempre di più nel tessuto deciduale. Mentre la blastocisti penetra nella decidua, il sinciziotrofoblasto si estende sulla superficie del nodo embrionale. Si nota anche l'erosione della parete di ghiandole uterine; il secreto viene in contatto col sinciziotrofoblasto e serve da nutriente per i tessuti del germe in crescita.

All'inizio della seconda settimana l'attività proliferativa del citotrofoblasto non è finalizzata solo a fornire nuovi elementi per il sinciziotrofoblasto, ma la crescita ora avviene anche all'interno della parete della blastocisti dando luogo alla formazione di cellule appiattite che formano una struttura epiteliale che raddoppia il contorno del blastocele e si salda ai margini dell'enteroderma, **membrana di Heuser** o **membrana esocelomatica**.

Intanto le cellule situate fra il citotrofoblasto polare e l'entoderma subiscono un riarrangiamento nei loro rapporti e si

dispongono a formare uno strato di cellule cilindriche giustapposte alle cellule piatte dell'ipoblasto; secondo foglietto germinativo, **epiblasto**, che è la matrice comune per l'**ectoderma** e il **mesoderma**.

Intanto si forma una fessura fra il citotrofoblasto polare e l'epiblasto; primordio della cavità dell'**amnios**.

L'attività proliferativa del citotrofoblasto va a formare uno strato di cellule di forma cubica chiamate **cellule amniogene**, che vanno a formare la volta dell'**amnios**, una cupola saldata ai lati con l'epiblasto. La cavità amniotica si riempie di liquido, il **liquido amniotico** che contribuisce ad aumentare la cavità dell'**amnios**. Si è formato quindi un disco didermico dove, lo strato superiore, **pavimento dell'amnios**, è l'**epiblasto** e lo strato inferiore, il tetto di una cavità detta **sacco vitellino primario**, è l'**ipoblasto**.

Il germe è ora formato da due sfere: la cavità amniotica sopra e il sacco vitellino primario sotto.

Il sinciziotrofoblasto intanto continua ad accrescersi e nel suo spessore compaiono degli spazi, **lacune trofoblastiche**, prima isolate e che poi si anastomizzano fra loro fino a formare una serie di spazi comunicanti che danno al sinciziotrofoblasto l'aspetto di una spugna. In questo stadio il sinciziotrofoblasto erode le pareti dei capillari deciduali e determina la fuoriuscita di sangue che si riversa nelle lacune trofoblastiche. Il germe quindi si nutre di liquido tissutale stravasato dai vasi deciduali, di tessuti deciduali, connettivali e epiteliali degenerati e direttamente di sangue materno. Nel sistema lacunare trofoblastico il flusso di queste sostanze mescolate è molto lento per permettere un più lungo contatto con le cellule del sinciziotrofoblasto per rendere ottimali gli scambi trofici e respiratori. È il primordio della circolazione **utero-placentare**.

Gli spazi lacunari pieni di sangue sono i primordi degli spazi intervillosi fra i villi coriali della placenta.

All'inizio della seconda metà della seconda settimana compare il **mesoderma extraembrionale** che si interpone fra le

strutture uterine della blastocisti e il citotrofoblasto. Le cellule del mesoderma hanno inizialmente una forma stellata e si connettono fra loro tramite le estremità dei prolungamenti citoplasmatici, formando un reticolo detto **magma reticolato**.

In seguito si formano nel mesoderma extraembrionale degli spazi molto ampi ripieni di liquido che forse è filtrato dalla parete della blastocisti o è stato prodotto dalle cellule del mesoderma. Le cellule del magma reticolato cambiano morfologia, ritirano i prolungamenti, diventano poliedriche e formano una struttura compatta di tipo epiteliale che si separa in due strati: uno che circonda l'**amnios** e si accolla al citotrofoblasto, **somatopleura**

extraembrionale; uno circonda la parete del sacco vitellino primario, **splanchnopleura extraembrionale**.

Mentre si forma il mesoderma e il **celoma extraembrionale** (la cavità compresa fra somatopleura e splanchnopleura) la blastocisti si è completamente inserita nel contesto della decidua. All'inizio rimane aperto un piccolo pertugio nel punto in cui la blastocisti si è impiantata; questo sarà occluso poi dalle cellule dell'epitelio che ricostituiranno l'integrità della mucosa uterina al di sopra della blastocisti annidata. Il tipo di annidamento dove la blastocisti penetra al completo nel contesto della decidua si chiama **annidamento o impianto interstiziale** per distinguerlo da altri tipi di annidamenti presenti in altri mammiferi (annidamento marginale o centrale).

A questo punto il sinciziotrofoblasto si è espanso su tutta la superficie esterna del citotrofoblasto. L'insieme di sinciziotrofoblasto più somatopleura extraembrionale si chiama **corion** o, per la sua forma a sacco, **sacco coriale**.

In questa seconda settimana di sviluppo, le ghiandole uterine sono grandissime e la maggior dilatazione dei tubuli ghiandolari si ha a livello dello strato spinoso.

Il celoma extraembrionale si espande e separa il corion dal suo contenuto interno per una grande estensione. Non vi è un distacco netto fra somatopleura e splanchnopleura, ma rimane una connessione

fra queste due zone: questa zona di attacco del corion al germe all'inizio è corta e spessa poi si allunga e si assottiglia formando un peduncolo, una sorta di cilindro pieno che tende a spostarsi dalla volta dell'amnios alla zona caudale del germe. La sede d'innesto del peduncolo, detto anche **peduncolo del corpo**, segna la futura zona caudale dell'embrione, mentre la futura zona craniale è marcata da una struttura che si forma a livello dell'enteroderma e si riconosce perché le sue cellule diventano da cubico basse a cilindriche. Quest'area si chiama **placca precordale**: l'asse che passa fra la placca precordale e il punto del disco embrionale che corrisponde al punto d'innesto del peduncolo del corpo è il piano che divide embrionale e il futuro corpo embrionale in una metà destra e una sinistra. Si può già riconoscere l'estremità encefalica, dove c'è la placca cordale, e l'estremità caudale. La placca originerà l'entoderma della membrana bucco-faringea, ma esercita anche una azione induttrice per l'organizzazione delle strutture del corpo e pare che dalla sua proliferazione originino cellule che formeranno il mesenchima del capo. Questo ha un'origine eterogenea perché si forma dal mesoderma, dall'ectoderma (forse quello neurale) e dall'entoderma della placca precordale. Se all'embrione viene asportata la placca precordale si possono avere malformazioni o mancanza di organi nella testa.

Il mesoderma extraembrionale costituisce il peduncolo di attacco: qui si formeranno le strutture che garantiscono importanti stadi della vascularizzazione dell'embrione determinanti nel raccordo tra circolazione materna e intraembrionale. Il punto in cui la somatopleura che avvolge la volta dell'amnios incontra e si comunica con la splanchnopleura che avvolge il sacco vitellino si chiama **setto trasverso**, diretto trasversalmente rispetto alla formazione a doppia sfera data da disco embrionale, amnios e sacco vitellino: è importante nella formazione degli organi perché partecipa alla segmentazione (divisione) delle cavità interne del corpo, alla costituzione del diaframma e della componente vascolo-

stromale del fegato.

Mentre si forma il celoma extraembrionale il sacco vitellino subisce una modificazione passando da sacco vitellino primario a sacco vitellino secondario: è la splanchnopleura che si accolla alla membrana di Heuser a dare l'inizio a questo cambiamento perché facendo così “strangola” il sacco vitellino suddividendolo in due porzioni: una resta in continuità con il con il disco embrionale, l'altra per strozzamento progressivo viene estromessa dal sacco vitellino formando un residuo detto vescicola **esocelomica** che scomparirà presto.

Il sacco vitellino secondario è più piccolo del primario e ha una parete diversamente conformata: all'interno c'è l'entoderma, all'esterno la splanchnopleura extraembrionale. Alla fine della seconda settimana, l'attività proliferativa è vertiginosa e le cellule del citotrofoblasto in alcuni punti localizzati sul corion danno origine a colonne che si allungano e formano strutture cilindriche rivestite da sinciziotrofoblasto; **villi primari o trofoblastici**.

La superficie del sinciziotrofoblasto a contatto con il sangue è ora molto espansa. I villi primari presentano uno strato superficiale di sinciziotrofoblasto e un asse cellulare pieno di cellule citotrofoblastiche. Lo strato mesodermico della somatopleura situata al di sotto del trofoblasto dura molto poco perché da subito origine ai tessuti connettivi.

Ai villi primari seguono i villi secondari o **coriali** che presentano anche del mesenchima che diventerà connettivo. Il villo coriale sarà dunque formato all'esterno da uno strato di sinciziotrofoblasto, uno strato di citotrofoblasto e da un asse mesenchimale che poi si trasformerà in connettivo fibrillare lasso vascularizzato.

L'annidamento è il risultato di eventi combinati che si instaurano a carico del trofoblasto e della decidua. Infatti, anche la decidua partecipa attivamente all'annidamento della blastocisti con fenomeni di vario tipo che nel complesso caratterizzano la **reazione deciduale**; i vasi si dilatano e assumono un aspetto

sinusoidale, i liquidi tissutali diventano molto abbondanti, il connettivo diventa edematoso, le ghiandole della mucosa uterina si ipertrofizzano e funzionano al massimo. Tutto ciò serve a garantire il trofismo della decidua. Le cellule del connettivo della decidua sono numerose: ci sono molti macrofagi che demoliscono la vecchia sostanza intercellulare per far sì che se ne formi una nuova più idonea a garantire il trofismo della blastocisti; ci sono molti fibroblasti per produrre un mezzo interstiziale più idoneo a garantire il flusso trofico tra sangue e tessuti. Compaiono poi altre cellule che prima non c'erano, **le cellule della reazione deciduale**. Queste inizialmente si trovano intorno al punto di impianto della blastocisti ma in seguito la reazione deciduale e le sue cellule si estendono a tutta la decidua. Tutti i cambiamenti che avvengono in concomitanza con l'impianto della blastocisti si estendono a tutta la mucosa uterina ed anche alla lamina propria della tuba uterina e della mucosa endocervicale. Le cellule della reazione deciduale si trovano maggiormente nella parte superficiale della decidua, mentre sono frequenti nello strato spongioso o basale. Queste cellule hanno forma globosa, con nucleo a cromatina dispersa, di 30-40µm di diametro, con citoplasma vacuolizzato e spugnoso, basofilo e con molti depositi di liquidi e glicogeno.

Queste sono differenti tra loro a seconda che ci si trovi in gravidanza o nel puerperio.

Fuori dalla gravidanza ma in decidua preparata da estrogeni e progesterone, la subcellulari del connettivo è elevata e queste cellule hanno caratteristiche attribuibili ai fibroblasti. Nel puerperio c'è una riduzione di queste cellule con riduzione della basofilia e comparsa di vacuolizzazioni autolitiche.

Queste cellule al microscopio elettronico appaiono in attiva sintesi proteica; attorno a queste cellule vi è una lamina basale che differenzia quindi dai fibroblasti; producono glicoproteine da esportazione e ormoni tipo **prolattina** e **relaxina** (stimola l'emissione di **ossitocina** da parte della neuroipofisi).

Probabilmente queste cellule servono per

ovviare ai fenomeni di tolleranza immunologica del feto nei confronti della madre; infatti la madre tollera benissimo i tessuti embrionali e fetali pur essendo diversi dai suoi. Come questo sia possibile ancora non è chiaro: si sa che il sinciziotrofoblasto ha pochi anticorpi di istocompatibilità quindi è poco immunogeno nei confronti della madre; poi, dai primi momenti dello sviluppo, alcuni pezzi di sinciziotrofoblasto si staccano e popolano i tessuti materni anche a distanza dalla sede di impianto della blastocisti. Forse questa disseminazione di sinciziotrofoblasto nei tessuti materni è l'equivalente di una somministrazione cronica a basse dosi di antigene in modo da paralizzare il sistema immunitario della madre nei confronti degli antigeni fetali (ipotesi non confermata).

Nelle urine delle donne gravide è stata trovata una glicoproteina che è stata chiamata **uromodulina** capace di prendere il circolo sanguigno e essere eliminata dalle urine. Questa glicoproteina serve a modulare la risposta immunitaria deprimendo l'attività dei linfociti T helper e potenziando l'attività dei linfociti T soppressori nei confronti degli antigeni fetali. Si ha quindi una depressione dei linfociti T helper attivi nella risposta contro gli antigeni fetali e non verso altri antigeni con cui la madre può venire a contatto.

La decidua reagisce tutta quanta all'impianto della blastocisti e nel corso della gravidanza subisce delle modifiche, tipo un'espansione della reazione deciduale a tutti i livelli.

La decidua situata tra il polo embrionale della blastocisti e la parete uterina è la **decidua basale**; al suo livello si svilupperà la placenta.

Lo strato di decidua che copre il germe e che getta nella cavità uterina è la **decidua capsulare**, tutto il resto che ricopre il rimanente della cavità uterina è la **decidua parietale**. Man mano che l'embrione cresce e si getta sempre più nell'utero, piano piano lo riempie tutto e lo occlude, la decidua capsulare entra in contatto con quella parietale. In questo punto di contatto l'epitelio deciduale degenera da entrambi i lati e si ha una fusione dei connettivi della

ex-capsulare più ex-parietale. Si ha un'occlusione completa del lume uterino e rimane solo un piccolo settore a livello dell'orifizio interno del canale cervicale dove lo strato di decidua capsulare è sovrapposto al sacco coriale. Il tutto tende ad assottigliarsi moltissimo col procedere della gravidanza e il tutto apparirà trasparente per lo stiramento dato dal liquido amniotico.

5. TERZA SETTIMANA DI SVILUPPO.

All'inizio della terza settimana si assiste a una modificazione del disco embrionale che si accresce di più nella regione cefalica e meno nella regione caudale. D'ora in poi quindi non si parla più di un disco embrionale, ma di **scudo** o **area embrionale** perché non ha più la forma a disco ma si presenta come una struttura slargata anteriormente e assottigliata verso la regione cefalica. In questo stadio si hanno eventi notevoli a carico dell'area embrionale: si forma una struttura assile, la **corda dorsale** o **notocorda**; è una struttura embrionale fondamentale per l'organizzazione delle strutture del corpo dell'embrione. È infatti per l'attività induttrice della corda dorsale che nell'ectoderma sovrastante si sviluppa il tubo neurale (tutte le strutture assili iniziano la loro organizzazione con questo organo embrionale). A livello della linea sagittale mediana, nella zona che corrisponde alla placca precordale si formerà una struttura detta **membrana bucco-faringea**; sempre a livello della linea sagittale mediana, all'estremo caudale si trova un'area simile a quella della futura membrana bucco-faringea, la futura **membrana cloacale** che si presenta ovulare e nella quale troviamo una strettissima adesione fra le cellule dell'epiblasto e dell'enteroderma. Fra il margine posteriore della membrana bucco-faringea il margine cefalico della membrana cloacale si trova un ispessimento nodulare che si trova posto cefalicamente ad un altro ispessimento lineare che va da questo nodulo di cellule ispessite fino al margine cefalico della membrana cloacale. L'ispessimento

nodulare è il **nodo cefalico** o **di Hensen** e l'ispessimento lineare è la **linea primitiva**. Questi sono entrambi ispessimenti dell'epiblasto, cioè in queste due zone l'attività proliferativa delle cellule dell'epiblasto è maggiore che in altre zone e quindi questo foglietto si ispessisce. Per molte cellule per ridistribuzione delle cellule compare un solco al di sopra della linea primitiva, molto leggera, chiamata **solco della linea primitiva**.

Questo processo di escavazione interessa anche il nodo cefalico e quindi si forma, dal lato della cavità amniotica, una fossetta chiamata **fossetta del nodo cefalico**. Dalla zona profonda del nodo cefalico si formano cellule che si dispongono in un ammasso cordoniforme, il **prolungamento del nodo cefalico**, costituito da cellule di natura epiblastica. Questo si allunga in senso caudo-craniale e si forma a ridosso del margine posteriore della placca precordale e si insinua fra l'epiblasto e l'entoderma sottostante.

Anche questo prolungamento, prima di arrivare a toccare la placca precordale, subisce un'escavazione, come se la fossetta del nodo cefalico si estendesse nella porzione assile del prolungamento del nodo cefalico. Si forma un canale a fondo cieco, il **canale cordale** la cui parete superiore è accostata all'epiblasto e la parete inferiore è accostata all'entoderma della volta del sacco vitellino. In seguito a estensione dei fenomeni di più cellule si ha che una discreta porzione della volta del sacco vitellino non è più di natura entodermica ma è temporaneamente occupata dalla parte superiore del canale cordale. Attraverso la fossetta del nodo cefalico la cavità amniotica si trova in comunicazione con la cavità del sacco vitellino attraverso un condotto che attraversa tutta l'area embrionale e che si chiama **dotto o canale neurenterico** (perché mette in comunicazione la regione dell'ectoderma che darà origine al sistema nervoso centrale con quello che poi sarà l'intestino).

Il canale neurenterico si chiude dopo poco interrompendo la comunicazione fra cavità amniotica e sacco vitellino. A questo punto

la componente del canale cordale che è rimasta adesa alla volta del sacco vitellino si scompone in due parti per delaminazione: la parte inferiore resta a formare la volta del sacco vitellino, la parte superiore si arrotola su se stessa e forma la **corda dorsale** o **notocorda**.

Appena si è formata la corda dorsale, una striscia di ectoderma situata al di sopra, cambia conformazione e potenzialità evolutiva: per induzione della corda dorsale (e del **mesoderma parassiale** che si sta organizzando), dall'ectoderma si comincia ad individuare il **neuroectoderma**.

Le cellule che formano questa zona sono più alte del restante ectoderma. Dalla linea primitiva si ha poi una proliferazione che porta alla formazione del terzo foglietto germinativo embrionale il **mesoderma**.

Vista dall'alto, la linea primitiva occupa il terzo caudale dell'intera lunghezza cranio-caudale dell'area embrionale. Dalla porzione della linea primitiva che guarda verso l'entoderma proliferano attivamente le cellule che poi migrano insinuandosi fra ectoderma e entoderma formando il mesoderma. Questa grande proliferazione da origine a un movimento ampio del mesoderma che cresce sia in senso laterale che in senso cranio-caudale.

Nella porzione cefalica dell'area embrionale, poiché essa sta diventando più ampia, il mesoderma si estende maggiormente; si formano due zone di crescita dette **ali mesodermiche**.

L'ala sinistra e l'ala destra non sono congiunte fra di loro sulla linea mediana; queste si spingono cefalicamente, sopravanzano la membrana bucco-faringea e si fondono davanti a questa. Quindi si nota che la maggior parte dell'area embrionale è formata da meso, ecto ed entoderma; le uniche zone dove il mesoderma è assente sono la membrana bucco-faringea, la membrana cloacale e la regione dove c'è la corda dorsale. La membrana bucco-faringea e la cloacale sono anche dette **membrane didermiche** (perché formate da solo due foglietti).

Il mesoderma arriva fino ai margini dell'area embrionale e quindi c'è un rapporto stretto

fra mesoderma intraembrionale e il mesoderma extraembrionale (che abbiamo già visto essere slaminato in somato- e splancnopleura).

La zona di mesoderma che si trova davanti (cefalicamente) alla membrana bucco-faringea è molto importante perché qui si svilupperà la cavità pericardica e l'abbozzo del cuore. Le cellule mesodermiche localizzate a ridosso della corda dorsale proliferano più attivamente rispetto a quelle situate più lateralmente. Si individua il **mesoderma parassiale** (due colonne spesse ai lati della corda dorsale), il **mesoderma intermedio** (una regione più sottile, più ristretta in continuità con la parassiale) e il **mesoderma laterale**. Quest'ultimo subisce un processo di delaminazione grazie alla comparsa di fessure nel suo spessore. Lo scollamento delle componenti laterale e mediale del mesoderma laterale forma uno spazio che le separa, chiamato **celoma intraembrionale**. Questo separa un foglietto che sta opposto all'entoderma, detto **somatopleura intraembrionale**, da una lamina attaccata all'entoderma detta splancnopleura **intraembrionale**.

Per un breve periodo di tempo il celoma intraembrionale è in comunicazione con il celoma extraembrionale. La comunicazione non avviene a livello cefalico e a livello caudale. A livello cefalico si osserva la zona di accollamento fra somatopleura extraembrionale e splancnopleura extraembrionale che è il setto trasverso. Questo non si delamina e quindi lo spazio compreso tra somatopleura e splancnopleura, nell'area cardiogenica del mesoderma non comunica mai col celoma extraembrionale. Nella regione caudale troviamo l'innesto del peduncolo di attacco: anche qui non avviene delaminazione e quindi la comunicazione tra celoma intraembrionale e extraembrionale avviene solo sui margini laterali dell'area embrionale.

Mentre si forma la corda dorsale si assiste anche alla comparsa di una cavità dell'area cardiogenica, cavità che inizialmente è molto piccola ma con il passare del tempo si dilata sempre di più. L'abbozzo del cuore si riconosce nel mesenchima che sta fra la

splanchnopleura dell'area cardiogenica e la splanchnopleura che riveste la regione sovrastante dell'entoderma del sacco vitellino. Dal mesoderma splanchnopleurico, in questi due settori si forma del mesenchima che formerà due vasi primitivi, i **tubi endocardiaci**, rivesti di endotelio e situati uno a destra e uno a sinistra della linea sagittale mediana.

Quando si ha la delimitazione del corpo embrionale i due tubi endocardiaci si fondono a formare un tubo singolo detto **tubo cardiaco**. Dalle pareti di questo tubo si formerà l'endocardio. Contemporaneamente a livello cefalico dell'entoderma del sacco vitellino si forma un diverticolo a fondo cieco che si spinge nel mesoderma del peduncolo del corpo: è l'**allantoide**, un annesso embrionale molto importante.

Il mesoderma del peduncolo di attacco diventa presto mesenchima che circonda l'allantoide; in questo mesenchima si formano importanti vasi sanguigni, due arterie e due vene, che si mettono poi in contatto con i vasi formati nella quarta settimana nel corpo dell'embrione e formeranno una rete capillare a ridosso del corion. Questi vasi sono i primordi dei vasi ombelicali e la zona dove si espandono a livello del corion corrisponde al punto di sviluppo della placenta.

6. QUARTA SETTIMANA DI SVILUPPO.

Durante questa settimana si verificano imponenti fenomeni morfogenetici: si ha la **delimitazione del corpo embrionale**. Si ha la comparsa di solchi ai margini dell'area embrionale. Inizialmente compare un solco **cefalico**, sul fondo del quale c'è la zona di giunzione tra il setto trasverso e l'area cardiogenica; in seguito compare un **solco caudale**, al di sotto del quale si trova il settore che segna il limite fra il peduncolo di attacco e la porzione caudale dell'area embrionale. Poi si formano i due **solchi laterali, curvi**, lungo i margini laterali dell'area embrionale (**solchi limitanti** perché delimitano il corpo dell'embrione dagli

annessi circostanti). Tutti questi solchi poi si fondono tra loro formando un unico **solco anulare** che si restringe e si affonda spingendosi verso il sacco vitellino; il materiale nell'area embrionale sporge nella cavità amniotica, i margini cefalico, caudale e laterale si accartocciano e si passa da uno stadio appiattito a una formazione cilindrica più slargata nella zona cefalica. Contemporaneamente la cavità pericardica si accresce e l'abbozzo del cuore si espande in essa e avviene così che l'area cardiogenica, essendo stata precedentemente, sporge rispetto alle strutture adiacenti, formando un rigonfiamento posto ventralmente alla bocca primitiva, chiamato **bozza cardiaca**.

Il corpo dell'embrione si è incurvato e ha la porzione cefalica più spessa di quella caudale (sembra una virgola in sezione sagittale). Il SNC si sviluppa rapidamente in questa settimana e ciò contribuisce molto alla sporgenza del corpo dell'embrione nella cavità amniotica. I solchi limitanti dopo che l'anello da essi formato si restringe, si portano dietro l'epitelio amniotico che riveste una struttura cilindrica compresa nel solco anulare e che è il primordio del funicolo ombelicale. Inizialmente questa formazione è tozza, corta e larga ma successivamente si assottiglia fino ad arrivare a una lunghezza di 50 cm e un diametro di 2 cm massimo.

Nello strozzamento che condiziona l'abbozzo del cordone ombelicale, rimane una porzione di sacco vitellino, l'allantoide e lamine mesodermiche fra cui la somatopleura a ridosso dell'amnios, il mesoderma del peduncolo del corpo tutto intorno all'allantoide, la splanchnopleura che contorna l'entoderma del sacco vitellino. Queste regioni si fondono insieme e formano mesenchima che originerà il connettivo mucoso della gelatina di Warthon del cordone ombelicale e i vasi ombelicali che si organizzano soprattutto nel mesenchima che circonda l'allantoide.

Anche nel mesenchima che circonda il sacco vitellino compaiono presto isole e vasi sanguigni che formano i **vasi vitellini**; si sviluppa così un sistema vascolare embrionale interconnesso costituito da vasi

sulla parete del sacco vitellino; vasi intorno all'allantoide (i futuri vasi ombelicali), vasi che si portano in contatto col corion attraverso il peduncolo di attacco, vasi che si sono formati nel mesenchima del corion e dei villi ..., vasi di origine mesenchimale formati nell'embrione. Tutto ciò è importante per consentire la crescita esplosiva del germe.

Esaminiamo cosa accade nei vari settori durante la delimitazione del corpo embrionale. Nell'area cefalica si ha l'entoderma dell'area e la corda dorsale che si arresta al margine caudale della membrana bucco-faringea: qui si ha una notevole crescita del neuroectoderma.

Il solco limitante cefalico spinge ventralmente l'area cardiogenica e la membrana bucco-faringea; ora l'abbozzo del cuore si trova in posizione dorsale, superiore rispetto alla cavità pericardica.

Il setto trasverso viene poi spinto e compreso nel corpo embrionale che si va saldando sul lato ventrale. Una parte cospicua del setto trasverso evolve in mesenchima che poi origina gran parte del diaframma; un'altra parte prima evolve in mesenchima e poi origina la componente vascolare e connettivale del fegato in via di sviluppo.

Il solco laterale, che delimita la superficie laterale dell'area embrionale, rappresenta il punto di transizione fra i celomi intraembrionale e extraembrionale. Il celoma extraembrionale viene stretto nel cordone ombelicale e da esso si sviluppano successivamente due propaggini laterali (transitorie che presto vengono schiacciate dal mesenchima circostante).

Nella regione caudale il solco limitante si spinge verso il sacco vitellino e si trascina dietro il peduncolo di attacco e l'allantoide e forma la fossetta cloacale, con la membrana cloacale sul fondo. La linea primitiva è diventata molto breve e se non scompare residuano dei tessuti che possono dar origine a teratomi. Durante il processo di delimitazione, gran parte del sacco vitellino rimane compresa nel corpo dell'embrione: questa parte è rivestita da entoderma del sacco vitellino e costituisce l'**intestino primitivo**. Il sacco vitellino si strozza

dividendo una regione che rimane all'interno dell'embrione, da una parte che rimane nel cordone ombelicale. Questa parte è detta **condotto enterovitellino** che unisce l'intestino primitivo alla vescicola vitellina, che è un rigonfiamento del condotto stesso.

In seguito la vescicola e il condotto si riassorbono e scompaiono; se alcune porzioni residuano formano il **diverticolo di Meckel** che non dà fastidio a meno che non sia sede processi infiammatori.

Mentre il corpo dell'embrione si delimita, l'amnios si estende: la parete epiteliale e la somatopleura si estendono e aumenta il liquido amniotico. Il sacco amniotico si espande intorno al corpo dell'embrione nel celoma extraembrionale.

7. ANNESSI EMBRIONALI.

Tutto ciò che alla quarta settimana non entra a far parte dell'embrione prende il nome di annesso embrionale: questi hanno molta importanza nel condizionare lo sviluppo dell'embrione e del feto. Gli annessi embrionali sono: il corion, l'allantoide, il funicolo ombelicale, l'amnios e la placenta.

8. IL SACCO VITELLINO.

Si sviluppa precocemente nel germe. Si chiama così perché corrisponde alla struttura degli animali vertebrati dove viene accumulato il vitello. Il sacco vitellino ha funzione trofica in primo luogo, cioè la sua funzione principale è portare sostanze nutritive indispensabili per lo sviluppo embrionale. Nei mammiferi però la funzione trofica è decaduta visto che molto precocemente il trofismo embrionale è assicurato dai tessuti e dal sangue materni. Non è escluso però che nei primi periodi, attraverso il sacco vitellino giungano alla blastocisti sostanze nutritive filtrate dalla mucosa uterina. Un dato è certo: anche se il sacco vitellino ha un'ampia estensione rispetto all'amnios e al disco embrionale,

l'uovo umano è **oligolecitico**, cioè contiene poco vitello. Nei mammiferi placentati e nell'uomo il sacco vitellino ha importanti funzioni nella morfogenesi del corpo. Infatti l'intestino primitivo viene tutto dalla sua volta. Nel sacco vitellino compaiono per la prima volta le isole sanguigne e quindi si formano cellule staminali emopoietiche che daranno l'avvio a tutta l'ematopoiesi embrionale e fetale. Inoltre dalla sua parete si formano i gonociti primordiali che in un secondo tempo invaderanno il corpo dell'embrione.

Al confine fra la seconda e la terza settimana, nella parete del sacco vitellino si individua un complesso di cellule chiamato angioblasto, che originerà poi i vasi sanguigni e gli elementi cellulari del sangue. È qui infatti che si formano le isole sanguigne o isole di Wolff o isole di Wolff e Fander. Il mesenchima da cui si originano deriva soprattutto dalla splancnopleura che avvolge la parete entodermica del sacco vitellino, ma una minima parete proviene dalla proliferazione dello strato più interno della parete del sacco vitellino; ha quindi origine entodermica.

In questi isolotti le cellule mesenchimali si compattano e da questi ammassi si differenziano elementi periferici che costituiscono gli endoteli primitivi. Sembra che queste cellule producano del materiale proteinoide che eserciterebbe un richiamo osmotico per i liquidi circostanti: questi liquidi valicano lo strato endoteliale e vanno a formare, all'interno dell'angioblasto, il plasma primitivo.

Le cellule che stanno dentro allo strato periferico sono cellule staminali emopoietiche; sono cellule dalla morfologia linfocito-simile. Si differenziano poi in eritrociti di particolari dimensioni (14μm) e nucleati: si chiamano **megalociti**. Questi contengono nel citoplasma una grande quantità di emoglobina, strutturalmente diversa da quella fetale o postnatale. Si chiama **emoglobina embrionale**, è una molecola tetramera formata da due catene α e due ε: queste catene ε sono diverse dalle catene γ dell'HbF e dalle catene β dell'HbA. La sua particolare struttura la rende idonea

agli scambi respiratori nelle condizioni di ossigenazione tipici degli stadi della vita embrionale.

Dopo 40/48 ore dalla comparsa dell'abbozzo del cuore, si osserva una disseminazione di ammassi angiogeni in tutto il corpo embrionale; la circolazione intraembrionale entra in connessione con quella extraembrionale.

Nel sacco vitellino si formano anche i **gonociti primordiali**. Si formano nella parete del sacco vitellino in prossimità dello sbocco dell'allantoide. Questi derivano dall'entoderma del sacco vitellino, acquistano vivaci movimenti ameboidi attraverso cui si muovono nel mesenchima del sacco vitellino. I gonociti primordiali si riconoscono dalle altre cellule perché diventano presto ricchi dell'enzima fosfatasi alcalina. Possono quindi essere marcati per poterne seguire il decorso: quando la volta del sacco vitellino viene incorporata nel corpo dell'embrione che si delimita, a formare l'intestino primitivo, i gonociti primari vengono a trovarsi nella regione intraembrionale dell'intestino primitivo, migrano risalendo nel mesenchima che avvolge il tubo intestinale fino a portarsi nel mesentero dorsale che collega l'intestino primitivo con la parete posteriore dorsale.

L'intestino primitivo resta in comunicazione temporaneamente con la porzione extraembrionale del sacco vitellino, attraverso il dotto entero-vitellino. Il dotto entero-vitellino è formato da una porzione ristretta prossimale che inizia a livello dell'ombelico e lo connette con la porzione terminale, più dilatata, che prende il nome di **vescicola ombelicale**.

9.AMNIOS.

Questo annesso si forma molto precocemente: appena individuato l'entoderma del nodo embrionale le cellule interposte fra entoderma e trofoblasto polare subiscono un assestamento, formano l'epiblasto e si forma il primordio della cavità amniotica. Questa cavità ha il pavimento formato da cellule dell'epiblasto

ed è limitata esternamente dal citotrofoblasto, ma il citotrofoblasto prolifera e da le cellule amniogene che si appiattiscono, si connettono e formano una struttura epiteliale che si salda ai margini del disco embrionale e forma la volta del sacco amniotico.

Il sacco amniotico all'inizio è minuscolo, il liquido amniotico è un liquido che filtra alla blastocisti dai liquidi tissutali materni attraverso il trofoblasto.

Nel corso dello sviluppo la cavità amniotica aumenta moltissimo: già quando viene a delimitarsi il corpo dell'embrione, l'amnios è sviluppato tantissimo attorno al corpo stesso e occupa tutta l'area del celoma extraembrionale. Il corpo dell'embrione è quindi totalmente racchiuso nel sacco amniotico che presenta un epitelio di rivestimento di tipo cubico semplice raddoppiato da uno strato di somatopleura extraembrionale; all'interno contiene liquido amniotico che aumenta col procedere della gravidanza fino a raggiungere il volume di 1 litro nell'epoca prossima al parto.

La somatopleura extraembrionale si si accolla alla somatopleura del corion, quindi fra l'epitelio amniotico che guarda la cavità amniotica e l'epitelio coriale vi è uno strato di mesenchima, poi di connettivo, che deriva dalla fusione delle due somatopleure. La membrana corion-amniotica è per tutto il corso della gravidanza molto permeabile alle sostanze che si trovano a livello deciduale e ci sono attivi scambi fra i liquidi materni e il liquido amniotico.

La composizione del liquido amniotico cambia col passare del tempo.

Il 98-99% è sempre costituito da acqua. In un primo periodo il liquido è costituito quasi esclusivamente da liquido di trasudazione dei liquidi tissutali materni attraverso la membrana corion amniotica. Quando si instaura la vascolarizzazione del corion si aggiungono liquidi che vengono fuori dai vasi sanguigni del corion. Quando poi alcuni organi dell'embrione e del feto cominciano a funzionare si aggiungono sostanze prodotte da questi organi. In particolare i reni cominciano a funzionare precocemente nella vita fetale producono urina che si aggiunge

al liquido amniotico.

In periodi avanzati della vita fetale, su un litro di liquido amniotico 400 cc sono di provenienza renale.

Il riassorbimento e la trasformazione del liquido amniotico è molto veloce. Il rinnovo dell'acqua avviene in 3-4 ore circa; questo rinnovo è dovuto al fatto che il feto ingerisce il liquido amniotico e lo rielimina attraverso le urine. In minima parte questo liquido prende le vie aeree e staziona nel lume degli abbozzi della trachea e dei bronchi: ciò è molto importante perché garantisce la morfogenesi dell'apparato respiratorio, impedendo il collassamento delle pareti.

Per stabilire eventuali anomalie genetiche del feto si ricorre all'**amniocentesi**: si introduce un ago, attraverso la parete addominale, nella cavità amniotica e si aspira il liquido e cellule che si distaccano dalla parete epiteliale del feto.

Si può quindi studiare il loro corredo cromosomico e caratterizzarle sotto il profilo enzimatico.

In alcuni casi il liquido amniotico è presente in quantità minori: si parla di **oligoidramnios** ed è dovuto a una circolazione utero-placentare difettosa o a una malformazione renale che impedisce l'eliminazione di urina nella cavità amniotica.

A volte però il liquido si presenta in quantità maggiori: si parla allora di **poliidramnios** ed è dovuta solitamente ad un'atresia (mancata apertura di un canale) o dell'esofago o del duodeno che impedisce l'ingestione di liquidi. Il polioidramnios si associa sempre a malformazioni fetali tipo anencefalia o idrocefalia.

10.ALLANTOIDE.

Questo annesso compare sotto forma di un diverticolo della regione più caudale del sacco vitellino e allungandosi penetra nel mesoderma del peduncolo del corpo. È nel mesenchima intorno all'allantoide che si organizzano i vasi ombelicali rappresentati all'inizio da due vene e da due arterie, poi una vena regredisce e restano una vena e due

arterie.

Le arterie si sviluppano in lunghezza molto di più della vena, tendono ad attorcigliarsi attorno ad essa formando rilievi spiraliformi visibili anche alla superficie del funicolo ombelicale.

Quando si ha la delimitazione del corpo embrionale insieme alla volta del sacco vitellino viene incorporata anche la porzione prossimale dell'allantoide: questa porzione è detta **allantoide intraembrionale** e sbocca in una dilatazione preterminale dell'intestino primitivo detta **cloaca** che si forma precocemente. Col passare del tempo l'allantoide intraembrionale forma un tubicino ristretto, detto **uraco**, che va dall'ombelico alla volta dell'abbozzo della vescica urinaria.

Nell'evoluzione del corpo dell'embrione involve e residua come **legamento ombelicale medio** che connette la faccia intraddominale dell'ombelico con la vescica urinaria.

11.FUNICOLO OMBELICALE.

Si abbozza alla quarta settimana, quando si delimita il corpo dell'embrione.

All'inizio è breve e tozzo, poi si assottiglia e si allunga fino a raggiungere a sviluppo ultimato circa 50-55 cm di lunghezza e 1-2 cm di spessore. È rivestito dall'amnios esternamente. A livello del funicolo sono presenti la vena e le due arterie ombelicali che formano delle spire avvolgendosi intorno alla vena. Solitamente il funicolo ha una forma omogeneamente cilindrica però a volte ci possono essere degli ispessimenti detti **nodi**. A volte si tratta di **nodi falsi** dovuti ad anse sporgenti dei vasi ombelicali e non provocano alcun disturbo; altre volte si ha uno dei **nodi veri**, dovuti a veri nodi creatisi a causa di movimenti del feto. Questi nodi veri possono essere lassi, grazie all'imbottitura della gelatina di Warthon e non si hanno grossi problemi circolatori, ma possono essere anche strozzati e allora si ha una interruzione del flusso di sangue con conseguente morte del feto.

Il funicolo si innesta sulla faccia fetale della placenta; in qualche caso l'inserzione è proprio al centro della placenta, in altri casi è più eccentrica.

A volte le inserzioni possono essere anormali come nel caso dell'**inserzione velamentosa** dovuta al fatto che i vasi ombelicali si diramano prima che l'estremità del funicolo sia attaccata alla placenta. Ciò comporta che i vasi scorrano avvolti solo dall'amnios che è una membrana sottilissima e perciò è molto facile che questi vasi vadano in contro a rotture anche senza movimenti bruschi del feto.

La vena ombelicale è il vaso più grande del funicolo, ha una parete muscolare molto spessa, che hanno anche le arterie embrionali. Le arterie, di più piccole dimensioni, si occludono alla nascita impedendo la perdita di sangue da parte del feto. La chiusura delle arterie è un meccanismo fisiologico che si innesta con fenomeni contemporanei che avvengono anche in altri organi al momento della nascita.

12.CORION.

Nello sviluppo della blastocisti si formano a livello del trofoblasto i **villi primari o trofoblastici** che si allungano e si espandono attorno alla blastocisti proiettandosi verso i tessuti deciduali.

Questi villi sono fatti da una colonna assile di cellule di trofoblastiche e da un rivestimento di sinciziotrofoblasto.

Quando si forma la somatopleura extraembrionale e si accolla al trofoblasto il complesso prende il nome di **corion** e i villi da primari diventano **secondari o coriali**. Questo passaggio è dovuto al mesoderma somatopleurico che si dissocia in mesenchima che cresce e si affonda nell'asse del villo ponendosi all'interno a formare un asse di mesenchima che poi diventerà tessuto connettivo.

Il villo coriale quindi presenta un nucleo centrale di mesenchima contornato da un strato di cellule trofoblastiche rivestito a sua volta da uno strato di sinciziotrofoblasto. Il villo secondario si ramifica molte volte e

ogni volta si ha una proliferazione di elementi mesenchimali. Il villo secondario della prima metà della gravidanza è formato da una massa di connettivo fibrillare lasso riccamente vascolarizzato, da uno strato di citotrofoblasto e da una superficie di sinciotrofoblasto.

Verso la metà della gravidanza le pareti del villo si assottigliano e riducono lo spazio fra sangue materno e sangue fetale contenuto nel villo coriale. I villi si formano inizialmente su tutto il sacco coriale, ma quando la decidua capsulare si fonde con la parietale i villi che si trovano sul corion a contatto con la capsulare scompaiono piano piano. La parte di corion priva di villi è detta **corion calvo** o **liscio** o **laeve**, da parte dove i villi invece si ramificano si chiama all'inizio **corion villoso** e quando le ramificazioni aumentano si parla di **corion frondoso**.

Il motivo per cui i villi scompaiono è da ricercare nella diversa vascolarizzazione che viene a crearsi in queste due regioni.

Infatti, nella parte del corion che diventerà calvo si ha una riduzione dei piccoli vasi sanguigni dovuta alla compressione di questa parte contro la parete uterina; inoltre, nella zona in cui i villi permangono, si dirige l'allantoide e quindi si ha a questo livello la massima vascolarizzazione.

Nella seconda metà della gravidanza, la barriera fra sangue materno e sangue fetale contenuto nel villo si riduce e ciò è dovuto ad un rallentamento e poi a una cessazione dell'attività proliferativa delle cellule del citotrofoblasto per cui, non essendoci nuovo apporto, il citotrofoblasto viene completamente incluso nel sinciotrofoblasto che si riduce a sua volta sia per la produzione di nodi sinciziali, perché la vascolarizzazione nell'asse del villo diviene più intensa e si ha una conseguente dilatazione dei vasi e riduzione della barriera tra sangue materno e fetale.

Nell'asse del villo, nelle fasi precoci dello sviluppo, si trovano delle cellule particolari, le **cellule di Hoffbauer** che presentano inclusioni lipidiche e lisosomiali simili a quelle dei macrofagi.

Esse sono dei particolari macrofagi impegnati non nella difesa, ma nel

riassetto del villo che cresce soprattutto nelle prime fasi della gravidanza. Nel villo secondario infatti le cellule di Hoffbauer sono meno numerose.

Nella prima metà della gravidanza nell'asse del villo si trova un connettivo molto giovane, vasi sanguigni dove si trovano megalociti; si trova il citotrofoblasto con cellule con citoplasma chiaro e vacualizzato e sinciotrofoblasto con nuclei e citoplasma più colorati con le normali colorazioni.

Nella seconda metà i villi hanno un connettivo con più ricco di costituenti fibrillari, capillari sanguigni assottigliati, scarso citotrofoblasto e sviluppato sinciotrofoblasto.

Le cellule del citotrofoblasto al microscopio elettronico appaiono come cellule giovani, cioè un'attiva sintesi proteica e senza alcuna specializzazione citoplasmatica; hanno cromatina dispersa, nucleo chiaro con un grosso nucleolo, molti poliribosomi, mitocondri, Golgi relativamente piccolo e pochi elementi del reticolo endoplasmatico rugoso.

Esse sono ancorate tra loro e con le cellule del sinciotrofoblasto attraverso giunzioni epiteliali.

Il sinciotrofoblasto al microscopio elettronico presenta un citoplasma organizzato con RER molto sviluppato e REL sviluppatissimo, mitocondri con creste lamellari e tubulari e tante vescicole di macro e micropinocitosi; sulla superficie del citoplasma presentano numerose villosità. Le vescicole e le villosità rappresentano gli scambi attivi che ci sono tra il sinciotrofoblasto e il sangue materno.

13.PLACENTA.

La placenta si sviluppa a livello della zona del corion dove i villi coriali persistono, sono molto vascolarizzati e si ramificano (zona che corrisponde al corion frondoso). Nella specie umana questa zona è discoidale, forma che poi assumerà la placenta. Esistono altri tipi di placenta in altre specie animali: placenta diffusa, multipla, zonale.

È importante soprattutto esaminare i rapporti

che si instaurano fra villi coriali e tessuti deciduali. A volte si ha una placenta definita **epitelio-coriale** dove i villi coriali sono in contatto con la decidua tramite la loro parete superficiale; non c'è erosione dei tessuti materni. Altre volte l'erosione interessa solo l'epitelio deciduale e la superficie del villo entra in rapporto con il connettivo deciduale, **sindeismo-coriale**. Nell'uomo l'erosione si estende anche all'endotelio dei vasi sanguigni si ha la placenta emo-coriale in cui il sangue materno bagna direttamente il villo coriale. La membrana placentare (struttura che separa il sangue materno e sangue fetale) è rappresentata dal trofoblasto del villo, dal connettivo dell'asse del villo e dall'endotelio dei vasi sanguigni del villo (membrana placentare più sottile che negli altri tipi di placenta).

La placenta si forma per lo sviluppo dei villi coriali nella decidua basale. I primi villi che si formano si attraverso lo strato compatto e lo strato spugnoso fino ad arrivare allo strato basale: qui l'estremità del villo si espande tipo cappello di fungo e il contatto con la decidua basale diviene estesa (villi ancoranti); si espande finché le espansioni non entrano in contatto fra loro. I vasi maturi vengono erosi, il sangue si riversa nelle lacune trofoblastiche che rappresentano il primo abbozzo di circolazione utero-placentare. Quando i villi si accrescono le lacune diventano **spazi intervilliosi**.

Il sangue materno è sangue arterioso proveniente da rami di arterie uterine che si aprono nello spazio intervillioso. Tra le estremità espanse dei villi ancoranti si aprono alcune vene che drenano il sangue che ha già bagnato la superficie dei villi coriali.

Precocemente il citotrofoblasto delle estremità dilatate dei villi ancoranti prolifera e sfonda lo strato più esterno del sinciziotrofoblasto; struttura chiamata **guscio trofoblastico** rivestito esternamente da uno strato di connettivo chiamato **placca deciduale**.

Lungo l'asse dei villi ancoranti si formano branche di villi (ramificazioni) chiamati **villi fluttuanti** perché liberi nello spazio intervillioso e sono bagnati dal sangue

materno. I villi fluttuanti sviluppano al loro interno l'asse mesenchimale e i vasi sanguigni che formano capillari nelle porzioni esterne : è qui che avvengono gli scambi nutritivi tra sangue materno e fetale. I capillari si riuniscono in vasi più grossi che scorrono parallelamente alla superficie fetale della placenta riunendosi nel punto in cui nasce il funicolo ombelicale.

Questi vasi sono collocati in un connettivo da cui sporgono i tronchi villosi; placca coriale che dal lato che guarda lo spazio intervillioso è delimitata da uno strato di sinciziotrofoblasto e da uno di citotrofoblasto e dal lato opposto, che è la superficie fetale della placenta, è rivestito da amnios che ha fasciato tutto il funicolo ombelicale e si è espanso sulla faccia fetale della placenta per riunirsi ai margini del corion liscio.

Un ciuffo di villi composto da villi ancoranti e villi fluttuanti provenienti tutti da uno stesso tronco villosa forma un'unità strutturale della placenta che si chiama **cotiledone**. I cotiledoni sono divisi fra loro da espansioni della placca deciduale che si estende verso il lato opposto, senza fondersi con essa; queste espansioni rivestite da citotrofoblasto e sinciziotrofoblasto sono detti **setti intercotiledonari e placentari**. I setti non si saldano mai al trofoblasto della placca coriale! Gli spazi che contengono ciascun cotiledone si dicono logge cotiledonarie che comunicano fra loro e ciò comporta un travaso di sangue dalle logge più irrorate a quelle momentaneamente irrorate; per non avere fenomeni di ipossia o ipersanguificazione.

Il sangue arriva a spruzzo dalle arterie che si aprono sul guscio trofoblastico e grazie a questo "spruzzo" il sangue scorre sulla superficie di tutti i villi. Il sangue arriva alla placenta dalle arterie ombelicali che portano sangue venoso (ricco di CO₂ e cataboliti), arriva ai capillari dei villi coriali, si ossigena e rilascia i cataboliti e il sangue ossigenato torna al feto mediante la vena ombelicale che porta sangue arterioso.

Durante l'espletamento del parto, in primo luogo esce il bambino, dopo c'è il **secondamento** cioè l'espulsione degli

annessi ancorati alla parete uterina; si crea un piano di distacco a livello dello strato basale della decidua.

l'utero gravidico è molto più dilatato rispetto all'utero normale: è avvenuta una enorme iperplasia e ipertrofia dei tessuti uterini, soprattutto del miometrio.

La placenta è un disco con diametro di 16-20 cm, più al centro, 2-3cm, e più sottile ai margini, 1 cm. Pesa 500 gr con variazioni fisiologiche legate alla quota di sangue che rimane negli spazi intervillosi. Sulla sua faccia esterna si trovano delle sporgenze, i cotiledoni, che sono in media 20. Ciascun cotiledone è circondato da un **solco cotiledonare**, spazio nel quale si inseriscono i setti placentari quando la placenta è in situ. Quando la placenta comincia a staccarsi, del sangue travasa dalle vene e dalle arterie della placca deciduale e si forma una placca ematica che facilita lo scollamento. Inoltre al distacco contribuiscono le contrazioni uterine che permettono la chiusura dei vasi e il ripristino dell'emostasi¹⁰.

La faccia fetale della placenta è liscia e di color madreperlaceo perché come rivestimento si ha l'epitelio amniotico e subito sotto il connettivo della placca coriale. In questa sede si osservano vasi molto tortuosi e varicosi che convergono verso il punto di inserzione del funicolo ombelicale. L'inserzione del funicolo avviene eccentricamente sulla faccia della placenta¹¹.

Se tiriamo su dalla placenta la membrana corion-amniotica, è possibile staccare i due foglietti (l'amnios e il corion). A volte il sacco coriale rimane quasi del tutto aderente alla placenta e si rompe in prossimità del parto (si perdono le acque), fuoriesce il liquido amniotico. A volte il sacco si rompe prima del parto, quando si ha la dilatazione della cervice uterina. Altre volte è molto resistente e va rotta manualmente.

10 Se rimangono attaccati pezzi di cotiledoni questi danno problemi perché non c'è corretta emostasi e queste cellule mal nutrite vanno in contro a necrosi dando infezioni fino a portare a morte la madre.

11 Una situazione patologica si ha quando si attacca al margine; si ha la cosiddetta **placenta a racchetta**.

Non si sa quale sia l'evento scatenante il parto: forse è l'invecchiamento della placenta che determina il raggiungimento di un livello critico negli scambi utero-fetali. La corticale surrenale del feto produce ormoni di tipo cortisolo o altri che avvierebbero le contrazioni uterine. L'unico dato certo di questa teoria è che la placenta invecchia: al termine del parto si può osservare deposizione di materiale fibrinoide a livello del sinciziotrofoblasto.

Certo è che quando scatta il travaglio c'è un'ipersecrezione di **ossitocina** dalla neuroipofisi materna (potenzia le contrazioni aumentandone la durata e la forza), ma non è un fattore scatenante è un fattore coadiuvante.

Alla fine della gravidanza c'è una grande variazione dei livelli ormonali nel circolo materno: il responsabile è il larga misura il sinciziotrofoblasto che si comporta come un organo a secrezione endocrina. Fin dall'inizio della gestazione produce **gonadotropina corionica** e **l'ormone somatomammotropo** o **lattogeno placentare**.

La gonadotropina è simile all'LH ipofisario e promuove lo sviluppo, il trofismo e la secrezione del corpo luteo; l'ormone somatomammotropo è importante nello sviluppo della ghiandola mammaria (tipo prolattina ipofisaria). Estrogeni e progesterone condizionano la modificazione di vari organi e tessuti nell'arco della gravidanza (mammella e connettivo delle mucose genitali). Gli estrogeni intervengono nella maturazione delle cellule muscolari dell'endometrio che sviluppano recettori per risentire dell'effetto di altri ormoni come progesterone e relaxina. La relaxina prepara gli organi riproduttivi alla maturazione definitiva, è responsabile dell'allungamento del legamento pubico con conseguente ampliamento del bacino; provoca la dilatazione della cervice. Sembra che i periodi di rilascio intervallati dalle contrazioni siano in parte controllati da quest'ormone; si verifica uno stato di rilascio tale che si provoca un riflesso ipotalamico, liberazione di ossitocina, contrazione.

La placenta può inserirsi a livello uterino in sedi normali (pareti posteriore, anteriore e laterale dell'utero) o in sedi anomale tipo in prossimità dell'orifizio interno del canale cervicale; **placenta previa** (conseguenze dannose per il feto).

Attraverso la placenta passano molte sostanze dirette al feto; se ci sono anomalie nella conformazione della placenta ci possono essere turbe negli scambi tra madre e feto, si possono realizzare due zone distinte di corion villosa e quindi si formano due placente, **placenta bilobata**, che hanno vascolarizzazione autonoma. Si può avere la **placenta subcenturiata** alla quale cioè è connesso un lobo accessorio privo di vascolarizzazione autonoma (difettoso apporto di ossigeno e nutrimenti al feto).

Si possono aver anomalie a livello dei villi coriali, mola idatiforme o vescicolosa, il corion è ipertrofico quindi la placenta ha dimensioni doppie rispetto al feto. Inoltre questi villi hanno una parete mesenchimale che non sviluppa vasi sanguigni; nel caso di mancata vascolarizzazione si ha aborto precoce.

“Vescicolosa” perché i villi sembrano chicchi d'uva contenenti una sostanza connettivale non differenziata che sembra un liquido gelatinoso; spesso si va in contro a trasformazione neoplastica del trofoblasto detta **corion epiteliooma maligno**.

Attraverso la placenta passano molte sostanze per diffusione passiva, diffusione facilitata, trasporto attivo, pinocitosi e micropinocitosi. L'ossigeno e l'anidride carbonica passano con molta facilità, come anche gli ioni, l'acqua e cataboliti (urea e acido urico).

Passano invece pochi ormoni: lentamente il T3 e il T4, non passa il TSH, passano molto gli ormoni steroidei, gli estrogeni, il progesterone e il testosterone che se somministrato a una madre con feto femmina provoca virilizzazione dei genitali. Virus : varicella, morbillo, herpes simplex, rosolia, vaiolo.

Quello della rosolia e dell'herpes simplex danno gravi lesioni: cecità e malformazioni nervose.

Batteri : sifilide (sifilide congenita),

toxoplasma gonadi (danni al sistema nervoso e all'apparato scheletrico).

Farmaci : analgesici, sedativi e alcuni barbiturici.

Droghe : eroina, LSD, marijuana forse non hanno azione teratogena, ma provocano solo un'intossicazione fetale.

14.GRAVIDANZE MULTIPLE.

Ci si riferisce a parti gemellari semplici, ma a volte i fratelli possono arrivare fino a 7. Soprattutto ora con le tecniche antisterilità mediante gonadotropine si ha un'enorme stimolazione dell'ovaio con produzione di più ovociti che vengono fecondati.

Solitamente si hanno due gemelli che possono essere dizigotici (da due zigoti diversi sì, non c'è identità né genetica né fenotipica) o monozigotici, stesso zigote, stesso fenotipo. In individui monozigoti gli organi sono perfettamente compatibili con quelli dell'altro.

Gemelli dizigotici derivano da due cellule uovo diverse fecondate da due spermatozoi diversi.

Se le due blastocisti si impiantano in sedi dell'utero non vicine si hanno due sacchi coriali contenenti il proprio feto. Quando le sedi di impianto sono vicine si ha una placenta unica (fusione delle due placente distinte), si possono fondere i sacchi coriali, ma all'interno ci sono due feti con ognuno il proprio amnios. Qualora anche l'amnios sia unico (più facile nei monozigoti) è necessario accertarsi dell'identità o diversa fenotipica dei due gemelli.

Gemelli monozigotici derivano il primo da un blastomero, il secondo dall'altro dei primi due blastomeri, poi si formano le blastocisti e poi il feto.

La suddivisione può anche allo stadio di nodo embrionale: in questo caso tutto avviene in un'unica blastocisti, una placenta e un sacco coriale e se i nodi sono sufficientemente lontani avremo due amnios. Se si separano più tardivamente si separano male; una placenta un sacco coriale e un amnios; questo è molto pericoloso perché a

causa del movimento dei feti si può provocare l'intreccio dei cordoni ombelicali causa di morte fetale. Quando la separazione avviene ancora più tardivamente dello stadio di disco embrionale si hanno mostruosità causate da difetti di separazione: gemelli siamesi, uniti per parti più o meno cospicue del corpo. A volte succede che uno di questi gemelli cresca normalmente mentre l'altro in maniera incompleta, quest'ultimo viene chiamato "gemello parassita".

Questi difetti sono difficilmente compatibili con la vita postnatale soprattutto se si ha fusione di organi parenchima li tipo fegato, grossi vasi, etc.

15.DERIVATI DELL'ECTODERMA.

L'ectoderma si differenzia precocemente in due settori fondamentali: il **neuroectoderma** dal quale derivano strutture nervose (SNC e SNP) e altri elementi di natura non neuronale (melanoblasti e precursori delle cellule C della tiroide). L'ectoderma che non è neuroectoderma è l'**ectoderma di rivestimento**; riveste la superficie del corpo dell'embrione non appena si è delimitato si formano l'epidermide, le strutture cornea annesse, placodi, l'ectoderma dello stomodeo e della fossetta cloacale che danno origine a strutture non di rivestimento.

16.DERIVATI DEL NEUROECTODERMA.

Prima che si formi il neuroectoderma si devono formare la corda dorsale e il mesoderma parassiale che sono gli organi induttori della formazione del neuroectoderma. Alla fine della terza settimana, dopo che la notocorda e il mesoderma parassiale si sono organizzati si ha la comparsa del neuroectoderma al di sopra di queste: si distinguono da queste due strutture che gli stanno sotto perché le cellule diventano più alte rispetto a quelle dell'ectoderma di rivestimento confinante. Al di sopra delle strutture dorsali c'è quindi

la **placca dorsale** che è un'area di cellule ectodermiche ispessite.

Si ha subito grande proliferazione delle cellule della placca dorsale e movimenti che portano al sollevamento di due pieghe (una destra e una sinistra) longitudinali sui margini laterali della placca dorsale. Le pieghe neurali si sollevano verso la cavità amniotica e nel contempo si ha l'affondamento verso la corda dorsale del neuroectoderma situato al centro della placca dorsale. Dalla struttura appiattita si passa alla struttura di **doccia neurale** e le pieghe neurali si allungano sempre più (formate sul versante mediale dal neuroectoderma e sul versante laterale da ectoderma di rivestimento). Le pieghe neurali si vengono in contro, i margini laterali della doccia si uniscono e formano il **tubo neurale** (primordio del SNC).

Quando le pieghe si fondono, non tutto il neuroectoderma viene incorporato, ma una parte (le strisce più laterali sinistra e destra) si fondono insieme a formare uno strato neuroectodermico detto **cresta neurale**.

Il tubo neurale inizia a formarsi nella regione di mezzo del corpo dell'embrione: restano così due temporanee aperture che mettono in comunicazione la cavità del tubo neurale con la cavità amniotica, **neuroporo anteriore o cefalico**, e **neuroporo posteriore o caudale**. Verso la fine della terza settimana il canale quest'endodermico è aperto e lascia comunicare l'abbozzo del SNC con la cavità del sacco vitellino. Mentre i due margini della doccia neurale si saldano, anche il canale quest'endodermico si chiude e piano piano si chiudono anche i neuropori (l'anteriore al 24° giorno, il posteriore un paio di giorni dopo); si ottiene un tubo completamente saldato alle estremità e sulla linea mediana dorsale. La parete del tubo è inizialmente costituita da cellule cubico-alte che proliferano attivamente determinando un aumento in lunghezza e in larghezza del tubo neurale. L'aumento in larghezza determina, insieme alle manovre per la delimitazione dell'embrione, una curvatura del tubo neurale; si distinguono due curvature:

1. **curva cervicale** a livello del punto di

passaggio fra il futuro bulbo e il midollo spinale

2. **curva cefalica** e livello della futura regione mesencefalica.

La parte anteriore del tubo neurale ruota davanti al corpo dell'embrione, durante il movimento di curvatura che trasforma l'area embrionale in corpo embrionale: questa parte anteriore cresce moltissimo e continua a crescere rispetto alle altre zone.

Attiva proliferazione quindi nella cefalica neuroectodermica (darà luogo all'**encefalo**), attiva nella regione retrostante (originerà il **midollo spinale**).

Anche nella regione cefalica la crescita non è omogenea, si creano zone più dilatate, dette vescicole, divise da zone più ristrette. Inizialmente si hanno tre vescicole: **proencefalica**, **mesencefalica**, **romboencefalica**. All'interno del tubo neurale le cavità si chiamano **ventricoli**, a livello delle vescicole e canale centrale a livello del centro della futura regione del midollo spinale.

Presto le vescicole proencefalica e romboencefalica si dividono, la vescicola mesencefalica; si hanno cinque vescicole: dalla vescicola proencefalica si distinguono la **telencefalica** e la **diencefalica**.

Prima che la vescicola proencefalica si dividesse si erano formate ai lati due invaginazioni, le **vescicole ottiche**, che dopo la divisione restano a livello della vescicola diencefalica, la quale ha anche un'estroflessione dorsale, **epifisi**, e un'estroflessione del pavimento ventrale che darà luogo al processo infundibolare che darà luogo alla neuroipofisi.

Nel mesencefalo l'attività proliferativa è attesa solo a un ispessimento della parete: le cavità dei due emisferi cerebrali sono molto ampie e costituiscono il primo e il secondo ventricolo, la cavità diencefalica costituisce il terzo, la cavità del mesencefalo rimane sottile e darà luogo all'**acquedotto di Silvio**. La vescicola romboencefalica si divide in due e dà più cefalicamente il **metencefalo** e più caudalmente il **mielencefalo** (in continuità con il primordio del midollo spinale).

Adesso si ha un'attivissima proliferazione cellulare più concentrata nella parete telencefalica laterale che darà origine agli emisferi cerebrali. All'inizio la vescicola è liscia poi si trasforma formando solchi più o meno che formano le circonvoluzioni cerebrali.

La vescicola telencefalica cresce nelle varie dimensioni andando a formare i **lobi parietali, occipitali, frontali e temporali**.

Gli altri settori crescono molto meno, fatta eccezione per il mesencefalo che prolifera e dà ventralmente un ispessimento detto ponte di Varolio e dorsalmente forma il cervelletto. Cresce molto meno il primordio del midollo spinale che è una formazione tubulare di calibro costante che termina con formazione conica.

La colonna vertebrale cresce intorno al midollo e cresce molto di più rispetto ad esso; si ha quindi l'impressione che il midollo regredisca ma non è così.

Alla fine il midollo che prima arrivava alle vertebre coccigee, arriva al limite fra la prima e la seconda vertebra lombare, si continua poi con la cosiddetta **cauda equina** che è un ciuffo fatto dalle ultime radici spinali¹².

All'inizio la parete del tubo neurale è formata da un monostrato di cellule cubico-alte che poi proliferano e formano più strati. La zona che guarda verso la cavità del sistema nervoso centrale si chiama **zona ependimale**, dove poi si formerà l'**ependima**.

Al di fuori della zona ependimale c'è la **zona mantellare**. La zona ependimale ha cellule globose, si vedono figure mitotiche; la zona mantellare ha cellule di forma allungata di cui uno dei due poli prende connessione con la zona che delimita la cavità interna del SNC e l'altro si connette con le strutture prima mesenchimali e poi connettivali che formano le **meningi**. La zona più esterna contiene i prolungamenti citoplasmatici degli elementi della parete del tubo neurale, **zona marginale**.

Oltre alla proliferazione cellulare si hanno anche dei riarrangiamenti che portano alla

¹² Importante per la **rachicentesi**, o puntura lombare, da fare fra la terza e la quarta vertebra lombare.

segregazione di zone dove prevalgono i corpi neuronali (sostanza grigia) e di zone dove ci sono i prolungamenti mielinizzati dei neuroni (sostanza bianca).

Alla fine si ha : l'ependima che si trova nel canale centrale del midollo spinale, la sostanza grigia che si dispone a forma di H maiuscola a formare le corna anteriori e posteriori della sostanza grigia del midollo spinale. La specializzazione dei neuroni è diversa nelle varie zone della sostanza grigia; si formano quattro settori distinti: due sono detti **lamine basali** situate in posizione ventrale e due detti **lamine alari** in posizione dorsale.

I neuroni che sono nelle lamine basali diverranno neuroni motori somatici e viscerali: quelli che sono nelle lamine alari saranno neuroni sensitivi adibiti alla sensibilità somatica e viscerale. Quando si sale, andando dal midollo verso il tronco encefalico si prede l'organizzazione primitiva (sostanza grigia, sostanza bianca) per avere un'organizzazione più complessa. Ancora nel midollo allungato la disposizione è simile, ma spostandosi più encefalicamente non si riconosce più l'organizzazione primitiva; i nuclei della sostanza grigia sono messi in modo molto diverso. Sono inizialmente cellule indifferenziate che poi si distingueranno in due popolazioni cellulari: i neuroni e la nevroglia. Per quanto riguarda la nevroglia si distingue una nevroglia fissa (ependima), glioblasti fissi, e una nevroglia che si sposta nella futura sostanza grigia e bianca (spongioblasti o glioblasti liberi). I glioblasti liberi si differenziano in astrociti e oligodendrociti i quali daranno a loro volta astrociti fibrosi e protoplasmatici e oligodendrociti.

Il precursore del neurone è il neuroblasto primitivo che non ha prolungamenti citoplasmatici (detto anche **neuroblasto apolare**), ha il citoplasma pieno di poliribosomi liberi (attiva sintesi proteica per riproduzione cellulare). Poi si ha la formazione del citoscheletro, **neuroblasto bipolare**, ha due prolungamenti opposti uno più lungo dell'altro. In seguito il prolungamento più breve viene ritirato,

l'altro resta e si allunga e sarà il futuro neurite, **neuroblasto unipolare**. Da qui si formano diversi tipi di neuroni: neuroni bipolari, neuroni pseudobipolari dei gangli cerebro-spinali, neuroni multipolari. Le zolle di Nissl e il citoscheletro si organizzano definitivamente in stadi tardivi della formazione neuronale.

A volte si hanno errori nell'organogenesi del SNC (il più delle volte non compatibili con la vita).

La **schisi** è la mancata chiusura del neuroporo anteriore o posteriore; si può avere anche la schisi dell'encefalo o del midollo spinale. La schisi di questi organi è accompagnata da cattiva organizzazione del mesenchima circostante; schisi delle strutture ossee che li avvolgono.

Per **anencefalia** si intende precoce fine della proliferazione del neuroectoderma che dà la mancanza di alcune parti del SNC.

La **microcefalia**, la proliferazione del neuroectoderma inferiore ai livelli normali o formazione di un encefalo piccolo.

Spina bifida, mancata saldatura o eccesso di crescita localizzata del tubo neurale; difettosa organizzazione dello scheletro attorno all'organo nervoso¹³.

Tale difetto può essere minimo come nel caso della spina bifida occulta. In alcuni casi si associa a estroflessione delle meningi, meningocele, se c'è anche tessuto nervoso, mielomeningocele (disturbi a motilità somatica e viscerale e a sensibilità).

L'idrocefalia o eccesso di liquido cefalorachidiano che a seconda che si trovi nelle cavità interna o esterna comprime da dentro e da fuori il tessuto nervoso con danni più o meno gravi. Difettosa organizzazione del mesenchima e poi connettivo della scatola cranica; strutture di copertura molto sottili e trasparenti.

17.DERIVATI DEL NEUROECTODERMA. CRESTE NEURALI.

¹³ Più frequente nella regione toracica alta e lombosacrale.

È un territorio organogenetico molto fecondo; si ha proliferazione e migrazione di cellule che andranno a costituire molti citotipi diversi. Alcune cellule delle creste neurali si spostano in posizione dorso-laterale, formano le creste gangliari dalle quali si origineranno i neuroni, le cellule satelliti perineurali, le cellule di Schwann dei gangli cerebrospinali e i gangli ortosimpatici e parasimpatici (che insieme formano il sistema nervoso autonomo). Altre cellule si spostano con movimento ameboide nel tessuto che formerà il derma: queste cellule sono i **melanoblasti** i quali colonizzano l'epidermide fetale interponendosi fra le cellule dello strato basale dopo aver valicato la giunzione dermo-epidermica. Qui inizia la melanogenesi e espongono i prolungamenti con i quali riforniscono di melanina i cheratinociti. Un altro piccolo gruppo di cellule va a colonizzare il complesso faringo-caudale (regione della quinta tasca branchiale), da qui si spostano verso la tiroide dove formeranno le cellule C che producono calcitonina. Altre cellule vanno a formare i **paragangli simpatici**, costituiti da tessuto cromaffine come quello della midollare del surrene. Anche le cellule della midollare del surrene derivano dalle neurocreste: dalle creste neurali alcune cellule si spostano e vanno a localizzarsi in regioni particolari dell'epitelio celomatico nella regione addominale (fra la cresta urogenitale e il mesentere¹⁴ dorsale), qui si forma l'abbozzo della ghiandola surrenale.

Si pensa che l'arrivo delle cellule neuroectodermiche stimolino la proliferazione dell'epitelio celomatico a

formare la corticale che avvolge le cellule neuroectodermiche che daranno origine alla midollare. Anche se non è di derivazione neuroectodermica, prendiamo in considerazione la corticale del surrene. Se guardiamo la ghiandola surrenale vediamo che nella vita post-natale ha dimensioni molto inferiori al rene, mentre nella vita fetale le dimensioni sono circa uguali e ciò è dovuto soprattutto alla corticale che in questo periodo ha un ruolo fondamentale per il mantenimento della gravidanza e per la funzione endocrina del trofoblasto: infatti secerne non solo ormoni steroidei (che condizionano lo sviluppo di organi e apparati), ma creano precursori ormonali da mandare al sinciziotrofoblasto che dovrà produrre estrogeni. Nella vita perinatale poi la corticale involge e tutte le cellule degenerano; rimane però un contingente di cellule (sempre dell'epitelio celomatico di natura mesodermica) che prolifera orientandosi verso una specializzazione morfo-funzionale che porta alla formazione della **zona glomerulare** (aldosterone), **zona fascicolata** (glicocorticoidi) e **zona reticolare** (androgeni e un po' di glicocorticoidi).

È importante ricordare che la corticale ha derivazione mesodermica, di neuroectoderma nella surrenale c'è solo la midollare.

18.L'OCCHIO.

Si forma dalle vescicole ottiche che sono evaginazioni della vescicola proencefalica e costituiscono una parte importante dell'apparato della vista alla formazione del quale intervengono anche l'ectoderma di rivestimento (**placode lentogeno**) e il tessuto mesenchimale. All'inizio queste evaginazioni sono piccole poi crescono in lunghezza e in larghezza; la parte distale si dilata e la parte prossimale che collega la parte dilatata col proencefalo e poi col diencefalo si assottiglia a formare il peduncolo ottico, zona in cui si insinueranno le fibre del nervo ottico. La vescicola si allunga e si porta sotto l'ectoderma di

¹⁴ Un mesentere è doppio strato di peritoneo che racchiude un organo e lo connette alla parete corporea. Tale organo è definito **intra-peritoneale**, mentre organi che non sono sospesi tramite i mesenteri ma sono collocati contro la parete posteriore del corpo sono **retroperitoneali**. Gli organi retroperitoneali sono ricoperti dal peritoneo soltanto sulla loro superficie anteriore. **Legamenti peritoneali** sono doppi strati di peritoneo che passano da un organo all'altro o da un organo alla parete corporea. Mesenteri e legamenti costituiscono tragitti per vasi, nervi e linfatici verso e dai visceri addominali.

rivestimento inducendo in esso un ispessimento delle cellule; si forma il **placode lentogeno**¹⁵.

Il placode lentogeno si introflette, va in contro alla vescicola ottica e si forma prima la **fossetta del placode lentogeno** e poi il **calice ottico** (quando si approfonda totalmente). Si formano poi la vescicola del cristallino per strozzamento della fossetta del placode lentogeno e per suo distacco dall'ectoderma di rivestimento che si richiude sopra l'abbozzo della lente. La vescicola del cristallino induce sull'ectoderma di rivestimento che gli si è richiuso davanti delle mutazioni che porteranno ad assumere caratteristiche particolari di trasparenza formando la **cornea**. Le cellule della vescicola del cristallino sono cubiche nella parete anteriore: dalla parete posteriore crescono e riempiono la cavità delle vescicole; si forma la struttura solida che è il **cristallino** o **lente**. Questo è formato da cellule molto trasparenti la cui componente principale sono le **fibre del cristallino**, sottili e allungate, risultato della differenziazione delle cellule della parete posteriore.

In seguito si forma nella parte inferiore del calice ottico, una fessura che si approfonda nella porzione centrale del calice ottico, **fessura ialoidea** o **colobomica**, dentro essa si approfonda il mesenchima dal quale si originerà l'**arteria ialoidea**; dà delle ramificazioni che si espandono nella zona compresa fra la parete posteriore della lente e la parte invaginata del calice ottico. Qui le cellule mesenchimali, che poi si differenziano in fibroblasti, producono una grande quantità di acido ialuronico che formerà una struttura con proprietà diottriche particolari che si presenta trasparente, **corpo vitreo**; la parte dell'occhio dove alloggia questa struttura si chiamerà **camera posteriore dell'occhio**. In seguito la parete distale dell'arteria ialoidea degenera, mentre la parte prossimale dà origine all'**arteria centrale della retina**. Quando la

degenerazione non è completa rimangono residui vascolari nel corpo vitreo che danno disturbi della visione per mancata trasparenza. Poi si organizza il mesenchima che sta fra la parete anteriore del cristallino e la cornea, si differenzia anche il calice ottico: il foglietto esterno forma l'epitelio pigmentato della retina, il foglietto interno dà i **coni** e i **bastoncelli** che occupano la regione più esterna della retina e la cui estremità fotosensibile affonda nell'**epitelio pigmentato** (si formano anche altre cellule nervose). Lo strato più profondo delle cellule nervose retiniche ha prolungamenti neuritici che scorrono formando uno strato nella parte più interna della retina; questi prolungamenti poi si riuniscono insieme nella parete posteriore della retina in un punto cieco (perché non ci sono fotorecettori), formando un fascio che si introduce nel peduncolo ottico e forma il **nervo ottico**. Il foglietto esterno del calice ottico si riflette e forma l'**iride**, il foglietto interno forma una continuazione della retina visiva detta **retina cieca** perché priva di fotorecettori. Il cristallino viene ancorato al bulbo oculare grazie a dei legamenti connettivali che sono collegati a muscoli che contraendosi e rilasciandosi deformano la lente, importante per la messa a fuoco delle immagini. Intorno all'epitelio pigmentato della retina si organizza del tessuto connettivo che da origine a un connettivo lasso contenente cellule pigmentate, **membrana corioidea**; le cellule pigmentate che stanno davanti alla regione dell'iride contribuiscono al colore dell'occhio. Davanti al cristallino si formano degli spazi dove è raccolto del liquido molto trasparente questi spazi poi si fondono insieme e formano la **camera anteriore dell'occhio** e il liquido dentro è l'**umor acqueo**. Il mesenchima che si trova a ridosso della camera anteriore dell'occhio forma la sostanza propria della cornea, un connettivo fibroso denso a fasci incrociati che permette la trasmissione dei raggi luminosi senza deviazioni. Dall'ectoderma deriva il muscolo dilatatore della pupilla (unico muscolo che proviene dall'ectoderma dall'epitelio esterno del calice ottico). Davanti alla camera anteriore oltre alla sostanza propria della

¹⁵ Placode: struttura di derivazione ectodermica che va a far parte di organi di senso specifico, ma da cui non originano le cellule recettrici vere e proprie.

cornea si trova anche l'epitelio corneale (epitelio pavimentato non corneificato) sui margini dell'iride questo si continua con l'epitelio congiuntivale che riveste la superficie interna delle palpebre. Il colore bianco dell'occhio è dovuto alla presenza di un connettivo fibroso denso a fasci intrecciati, in continuazione con la **dura meninge**, che si chiama **sclera**.

Le palpebre si formano calando una dall'alto e salendo l'altra dal basso, poi si fondono sulla linea mediana: solo vicino al fine della gravidanza si ha la separazione delle palpebre.

La camera congiuntivale è lo spazio fra la cornea e la congiuntiva bulbare e la congiuntiva palpebrale. Nella porzione mediale inferiore della **camera congiuntivale** c'è lo sbocco del canale nasolacrimale che mette in comunicazione il **fornice congiuntivale** con le fosse nasali. Nelle porzioni inferiori e laterali della camera congiuntivale si ha proliferazione di cellule che si organizzano, insieme al mesenchima sottostante a formare la ghiandola lacrimale (tubulare composta).

Le malformazioni dell'occhio sono numerose:

- **Coloboma** : mancata chiusura della fessura ialoidea. Se interessa solo l'iride, coloboma dell'iride o iride a buco di serratura.
- **Afachia** : mancata formazione del cristallino per difetto di induzione del calice ottico sull'ectoderma sovrastante.
- **Cataratta congenita** : il cristallino si forma ma ha cellule opache.
- **Glaucoma** : eccesso di umor acqueo per iperproduzione o per difetto di drenaggio.
- **Distacco della retina** : cattiva apposizione fra il foglietto interno e esterno del calice ottico ; è difficilmente di tipo malformativo.

19.L'ORECCHIO.

Si forma dal terzo paio di placodi detti **ottici** o **acustici**; sono collocati più dorsalmente e

più lateralmente dei placodi olfattivi: sono sulla porzione laterale del **rombencefalo**. La regione del placode presenta cellule più alte rispetto all'ectoderma adiacente, si affonda e forma prima una fossetta otica e poi una vescicola otica o **otocisti** che si pedunculizza e si stacca dall'ectoderma che si richiude sopra di essa. L'otocisti si trova a navigare nel mesenchima compreso fra l'ectoderma di rivestimento della regione latero-caudale del corpo e la parete laterale del rombencefalo. In questa zona compaiono due ammassi di neuroni che costituiranno gli elementi del **ganglio cocleare** e del **ganglio vestibolare**. Questi neuroni con i loro prolungamenti si mettono in contatto con le cellule neuroepiteliali dell'apparato acustico che si trovano nelle ampole dei canali semicircolari e nelle macule otricolare e sacculare e nell'organo del corti. La vescicola otica all'inizio è allungata poi crescendo cambia forma e forma un rigonfiamento superiore detto **otricolo** e uno inferiore detto **sacculo**. Dall'otricolo origina un diverticolo ristretto in prossimità (**dotto endolinfatico**) e slargato caudalmente (**sacco endolinfatico**). Anche dal sacculo si origina un diverticolo che si allunga e si avvolge a elica su se stesso , **dotto clocleare**, sulle sue pareti si differenziano le cellule acustiche; nel contempo le cellule dell'organo del corti migrano lungo la coclea formando il **ganglio spirale** (perché segue tutte le convoluzioni del dotto cocleare). Dall'epitelio dell'otricolo si originano tre diverticoli appiattiti che poi formano i **canali semicircolari** i quali sono orientati nelle tre direzioni dello spazio (sono ortogonali): canale semicircolare posteriore, inferiore e superiore. Dal lato dove ciascun canale sbocca nell'otricolo si forma una dilatazione , **ampolla**, del canale semicircolare dalla quale si formano le creste ampollari. Le macule sono aree recettrici sparse sulla parete dell'otricolo e del sacculo.

20.SVILUPPO DELL'ORECCHIO

ESTERNO.

Sulla superficie esterna del collo di un embrione troviamo sui due lati una serie di introflessioni lineari dette **solchi branchiali**, sono quattro, il primo e il secondo sono molto pronunciati, il terzo e il quarto sono appena accennati. Questo ectoderma di rivestimento ha un destino vario : il terzo e il quarto scompaiono precocemente. Il secondo arco branchiale, nella sua parte caudale si accresce verso l'indietro e si salda con la regione cutanea posta subito dietro al quarto solco branchiale; si forma una cavità detta **seno cervicale** che per crescita delle parti circostanti si oblitera e scompare. A volte non scompare e rimane come residuo cistico: cistibranchiali che sporgono dalla superficie del collo; possono anche originare fistole con il faringe o con la superficie esterna del collo. Dal primo arco branchiale origineranno invece il condotto uditivo esterno, la porzione ectodermica esterna della membrana del timpano e il padiglione auricolare. Inizialmente il primo solco branchiale poggia con il suo fondo sul fondo della prima tasca branchiale che è di natura entodermica: si forma membrana didermica detta membrana branchiale, rimane didermica per poco perché il mesoderma che le sta vicino cresce e si insinua fra i due foglietti. Grazie alla proliferazione mesenchimale si forma il primo abbozzo della membrana del timpano e il suo supporto vascolo-stromale. Intanto sul fondo del primo solco si sta formando un massiccio ectodermico che darà il condotto uditivo esterno: in seguito questa struttura piena si scava formando la definitiva porzione ectodermica della membrana del timpano . Dalle pareti ectodermiche del condotto uditivo esterno si formano i peli con annesse le ghiandole sebacee e le ghiandole ceruminose (sebo più secreto di ghiandole ceruminose = **cerume**). Ai margini del primo solco branchiale si formano i “tubercoli auricolari” che crescono e formano il padiglione auricolare. Il primo tubercolo forma trago, il secondo e il terzo danno l'elice, l'antielice e l'antitrago

che deriva anche dal quinto e dal sesto tubercolo che si prolunga inferiormente a dare il lobo dell'orecchio. Quando si formano dei tubercoli sovrannumerari si ha la presenza di “appendici auricolari” (importanti esteticamente).

SINDROME DEL PRIMO ARCO BRANCHIALE: malformazioni gravi, anomalie gravi su tutto il massiccio facciale. **SORDOMUTISMO:** agenesia o disturbi nell'organizzazione dell'orecchio interno; può dipendere da difetto legato a ossicini (per esempio la staffa non è libera non vibra sulla finestra ovale perché è fissata da un ancoraggio connettivale anormale). A volte si riscontra un orecchio più basso ; difetto di migrazione verso l'alto dell'abbozzo dell'orecchio; spesso, ma non si sa perché, alla bassa posizione degli orecchi sono associate malformazioni renali.

21.IL NASO.

Per ciò che riguarda lo sviluppo del **placode olfattivo** non è ancora sicuro se questo sia un placode in senso stretto, cioè se siano le sue cellule a diventare le cellule olfattive sensorie primarie. Molti credono che esse derivino dal tubo neurale, cioè sono strutture facciali; le cellule del placode sarebbero solo le cellule di sostegno della mucosa olfattiva. Il placode olfattivo ha forma di un'area circolare ispessita e si trova superiormente e lateralmente al margine superiore dello stomodeo. Il placode si invagina nelle strutture sottostanti formando le **fossette olfattive**.

La depressione in cui viene a trovarsi il placode è accentuata dalla crescita del mesenchima sottostante alla regione del placode; si forma una rilevatezza rivestita dall'ectoderma di rivestimento; **processi nasali mediale e laterale** che riunendosi inferiormente delimitano i contorni delle narici.

Il placode olfattivo si trova sul fondo del **sacco olfattivo** che cresce allungandosi indietro e verso l'alto; i due sacchi olfattivi hanno il grosso delle pareti laterali e posteriori formato dalla proliferazione di

cellule delle fossette olfattive; l'area dell'iniziale placode è limitata dalla superficie superiore e profonda delle sacche olfattive.

Inizialmente le fosse nasali sono separate dalla cavità buccale dalla **membrana oro-nasale**, però questa membrana scompare e le fosse nasali si complicano, si separano tra loro e dalla cavità buccale.

L'evento : formazione del setto nasale che separa la fossa nasale destra dalla sinistra e che scende verso i processi palatini che si stanno formando. I processi palatini del mascellare si avvicinano e si fondono sulla linea mediana. Quando il setto nasale raggiunge l'altezza del piano dove si sviluppano i processi palatini laterali. Queste strutture, queste strutture si saldano in un unico complesso : il palato primario si fonde con i processi palatini laterali e con il margine inferiore del setto nasale.

Il palato primario e la porzione anteriore dei processi palatini laterali formano il “palato vero”, la porzione retrostante il “palato molle”.

La formazione della faccia e del capo è molto complessa e molto soggetta a azioni teratogene.

LABBRO LEPORINO: quando i processi nasali laterale e mediale non si fondono inferiormente alla narice; può essere monolaterale o bilaterale.

PLATO FESSO (non fessurato) o PALATOSCHISI: mancata chiusura del palato l'aria coi processi palatini palatini laterali.

ANASOMIA CONGENITA (difficile): mancanza congenita di cellule olfattive.

Esaminiamo la regione ectodermica più estesa che è quella del **foglietto corneo** che darà luogo all'epidermide cutanea. All'inizio l'ectoderma cutaneo è fatto da un monostrato di cellule cubiche al di sotto del quale c'è mesenchima derivato dal dermatomo o dal mesenchima locale. Poi le cellule di rivestimento proliferano e si forma il foglietto corneo formato da due strati di cellule: il primo strato basale di cellule cubiche e uno superficiale fatto da cellule appiattite e abbastanza cheratinizzate detto **periderma** (si ha qui una corneificazione

diversa da quella dell'epidermide matura). Dopo questo stadio si passa allo stadio si passa allo stadio che si avrà anche nella vita postnatale. Inizialmente la giunzione fra epitelio e connettivo sottostante è lineare: solo quando si passa all'epidermide a tre strati si formano anche le **papille dermiche** e le **creste epidermiche**. Dopo la nascita si ha la desquamazione della superficie del feto accompagnata da un effetto di macerazione dato dal liquido amniotico; le cellule staccate più peli staccati, più secreto di ghiandole sebacee formano una sostanza che riveste il corpo fetale: **vernice caseosa**.

I peli e gli altri annessi cutanei si formano abbastanza presto. La genesi degli annessi cutanei è semplice: settori localizzati dell'epidermide proliferano attivamente; formano gemme piene che si spingono nel mesenchima; per più cellule e cavitazione si forma la gemma cava che è il primo abbozzo ghiandolare. Quando si tratta di ghiandole sudoripare, la porzione che si getta nel mesenchima (nel derma) : cresce tanto e si avvolge su se stessa a gomito (ghiandola tubulare glomerulare a secrezione eccrina).

22. DERIVATI DELLA FOSSETTA CLOACALE E STOMODEALE.

La fossetta cloacale non ha grandi funzioni organogenetiche. L'ectoderma che la delimita forma l'epitelio di rivestimento del canale anale. La membrana cloacale che si trova sul fondo della fossetta cloacale viene divisa precocemente in due parti da un setto che separa il setto primitivo dal seno urogenitale; quando questo setto si salda sulla membrana cloacale la divide in due: **membrana anale** e la **membrana urogenitale**. Queste subiscono delle perforazioni per morte cellulare e poi scompaiono lasciando comunicare con l'esterno il canale alimentare, il retto e le vie urogenitali. Quando queste membrane non scompaiono non c'è comunicazione con l'esterno: **ano imperforato**. La fossetta stomodeale dà origine a molti organi; a un certo punto la membrana bucco-faringea

scompare e la cavità dello stomodeo (futuro vestibolo della bocca) entra in comunicazione con il primo tratto dell'intestino primitivo. Le zone che comprendono i margini e la volta dello stomodeo hanno attiva proliferazione atta a generare la componente ectodermica dei denti e a promuovere l'organizzazione del dente in sé. Importante anche per la formazione dell'adenoipofisi.

23.FORMAZIONE DELLA GHIANDOLA MAMMARIA.

Si forma nel foglietto corneo a partire da proliferazioni lineari ai lati del tronco che si chiamano **creste mammarie o linee del latte** e vanno dall'ascella all'inguine. Si chiamano creste proprio perché c'è ispessimento dell'epidermide. Poi per morte cellulare una gran parte della cresta mammaria degenera e resta un raggruppamento di blastema mammario in due zone che stanno davanti al muscolo pettorale; da queste cellule si forma la mammella.

Queste cellule si spingono nel mesenchima sottostante, si cavitano e danno origine nella porzione esterna ai **dotti galattofori** e alle loro dilatazioni detti **seni galattofori**. Quando le gemme cave si sono formate l'area della mammella che affiora in superficie si trova in un avvallamento chiamato **fossetta mammaria**; solo in epoca perinatale il mesenchima di questa regione cresce e fa estroflettere la fossetta mammaria che forma così il **capezzolo e l'areola mammaria**. Nel periodo prenatale e postnatale dai seni galattofori emergono pochissimi, brevi e poco ramificati **dotti mammari**; alla pubertà, per effetto degli estrogeni si ha lo sviluppo della mammella che comporta allungamento e ramificazione dei dotti mammari. Il maggior sviluppo è dato dallo sviluppo del tessuto adiposo che si organizza intorno a questi dotti in crescita formando lobuli adiposi della ghiandola mammaria. Ulteriore crescita si ha in

gravidanza e in allattamento per effetto di estrogeni, progesterone, relaxina e prolattina, ma anche, durante la gravidanza, da lattogeno placentare e prolattina deciduale.

Dopo il parto si formano gli **alveoli**, sacche terminali delle ultime diramazioni dei dotti galattofori. Prima si formano gli **alveoli primitivi** che poi sono sostituiti da alveoli definitivi funzionanti (che producono latte). In alcune persone (più negli uomini) rimangono residui della cresta mammaria: formazione di capezzoli (più nella donna) o mammelle sovranumerari¹⁶.

24.FORMAZIONE DELL'ADENOIPOFISI.

Si forma dalla volta dello stomodeo; si parte con un ispessimento ectodermico situato davanti alla membrana bucco-faringea. Questo ispessimento si allunga verso il retrostante diencefalo e si forma un tubulo cavo che poi si appiattisce in senso antero-posteriore: questo primo abbozzo di adenoipofisi si chiama **tasca di Rathke** che si allunga e si dirige verso un diverticolo del pavimento del diencefalo, l'**infundibulum**, che si allunga invece verso la volta dello stomodeo.

Quando l'embrione cresce cambiano i rapporti topografici fra le strutture del capo per cui la tasca di Rathke vien a trovarsi a livello della cavità buccale e l'infundibulum si porta posteriormente alla porzione terminale dilatata della tasca di Rathke.

La conversione fra tasca di Rathke e volta dello stomodeo si perde perché in questa zona si organizza il mesenchima che originerà l'osso sfenoide: si ha la condricificazione e poi l'ossificazione per cui la regione prossimale della tasca di Rathke scompare. Se rimane il condottino che collega adenoipofisi e faringe, condottino faringo ipofisario, possono esserci problemi; può dare luogo allo sviluppo di tessuto adenoipofisario che degenera dando luogo a formazione neoplastica chiamata

¹⁶ In una donna con mammelle sovranumerari in gravidanza e susseguente parto, anche le mammelle sovranumerari producono latte.

craniofaringioma (comunque è raro).

Il primordio dell'ipofisi si trova in un insenatura dello sfenoide, **sella turcica**; in avanti si trova l'adenoipofisi e dietro la neuroipofisi che deriva dall'infundibulum. Le pareti dell'adenoipofisi non proliferano tutte uguali: la parete anteriore prolifera di più, oblitera la primitiva cavità della tasca di Rathke e origina il lobo anteriore dell'adenoipofisi. Anche la porzione dorsale prolifera attivamente e le sue cellule neo formate risalgono lungo il peduncolo ipotalamico-ipofisario formando un rivestimento di tessuto adenoipofisario, **pars tuberalis**. Importante per vertebrati inferiori perché produce l'ormone melanocito-stimolante (per mimetizzarsi); nell'uomo non è molto importante, è la **pars intermedia**, che deriva dalla proliferazione della parte posteriore della tasca di Rathke. Attraverso il peduncolo ipofisario arrivano alla neuroipofisi i neuriti dei neuroni secernenti ossitocina e adiuretina i quali vengono scaricati nei capillari sanguigni che formano una fitta rete a livello della neuroipofisi.

25.FORMAZIONE DEI DENTI.

Lo stomodeo ha due margini; uno inferiore e uno superiore: quello superiore delimita inferiormente i due **processi mascellari** del primo arco branchiale che si allungano fino a confluire al centro della faccia con il **processo fronto-nasale**.

Il margine inferiore delimita superiormente il **processo mandibolare** del primo arco branchiale; i due processi mandibolari si allungano e si accrescono e si fondono sulla linea mediana formando l'impalcatura del corpo della mandibola.

I margini dello stomodeo proliferano attivamente: si formano due ispessimenti lineari che si affondano nel mesenchima adiacente, **creste labiali**, perché sono nel luogo dove poi si svilupperanno le labbra. A livello di questa cresta si forma un solco che guarda verso la cavità dello stomodeo; si individuano due zone : **solco vestibolare** e dietro **lamina dentale**. Il solco vestibolare è

il primo abbozzo del vestibolo della bocca; quando si approfonda determina la separazione delle labbra, delle guance dalle arcate gengivali e la formazione delle due **creste mascellari** e **mandibolari**. Dall'ectoderma di rivestimento dello stomodeo si formano delle gemme piene che danno ghiandole salivari minori del vestibolo della bocca e ghiandole paratiroidi che comunicano con il vestibolo della bocca attraverso il **dotto di Stenone**. Poi, all'interno della cresta labiale compare un'altra cresta , **cresta dentale** che è dietro al solco vestibolare; dalla cresta dentale si formano gemme ectodermiche che formeranno l'**organo dello smalto**.

All'inizio la cresta dentale si presenta come una struttura compatta, ma presto si frammenta in tanti pezzi (10 sull'arcata superiore e 10 sull'inferiore) che formeranno gli abbozzi dei denti deciduali o denti di latte. Dietro a questo settore che si frammenta, rimane una parete, per il momento non segmentata che darà poi i molari permanenti. Il processo di organizzazione e crescita dei denti di latte è lungo, dal 6°-7° mese fino al 24° mese circa, fino a che tutti i 20 denti sono fuori.

Verso il sesto anno cominciano a maturare le gemme dei denti permanenti, le quali si formano precocemente sul peduncolo che collega l'abbozzo dell'organo dello smalto con l'ectoderma dello stomodeo. Ai 20 denti permanenti si aggiungono i molari che si organizzano dopo la nascita nella regione insegmentata della cresta dentale. La massa di cellule ectodermiche che formano la gemma si allungano verso il mesenchima a forma di clava. Quando l'organo dello smalto è incavato a sufficienza nel mesenchima, quest'ultimo si pone nella porzione profonda di questo abbozzo e lo spinge verso lo stomodeo incavandolo in profondità; la gemma dentale cambia forma e da stadio di **gemma primitiva** passa allo **stadio del cappuccio**. Le cellule mesenchimali che stanno sotto questo cappuccio formano la papilla dentale. Questo cappuccio è ancorato attraverso un peduncolo all'ectoderma dello stomodeo ed è da questo peduncolo che si forma l'abbozzo

del dente permanente.

Dopo lo stadio del cappuccio si passa allo **stadio a campana**; in questo si nota un'ulteriore crescita ed invaginazione del mesenchima nella regione più profonda e slargata della gemma dentale detta **organo dello smalto**. Le cellule dell'organo dello smalto subiscono un riarrangiamento che permette la formazione di uno strato epiteliale superficiale detto **epitelio superficiale dell'organo dello smalto**, e uno strato profondo sempre epiteliale detto **epitelio interno dell'organo dello smalto**. Le restanti cellule della campana tendono ad allontanarsi, a assumere forma stellata restando in contatto tramite i prolungamenti; questo tessuto si chiama **polpa dell'organo dello smalto**.

Le cellule dell'epitelio esterno dell'organo dello smalto non subiscono alcuna citodifferenziazione e rimangono in connessione, attraverso il peduncolo, all'ectoderma dello stomodeo. Cambiano molto le cellule dell'epitelio interno dell'organo dello smalto che prima diventano **pre-adamantoblasti** e poi **adamantoblasti**: cellule di forma allungata a contorno esagonale con capacità di secernere un materiale ricchissimo di sali di calcio, soprattutto il fosfato di calcio, **smalto dei denti**.

Questa secrezione avviene dal polo che guarda verso la papilla dentale; si formano dei depositi di sali inorganici di forma prismatica; **prismi** che saranno la parte cuspidale del dente.

La formazione dello smalto prosegue anche ai lati dell'organo dello smalto e formerà la **corona**, superficie laterale del dente che emerge dalla gengiva. Anche le cellule mesenchimali della papilla dentale si differenziano: si ingrandiscono, ritirano i prolungamenti e diventano **pre-odontoblasti** e poi **odontoblasti** (corpo cellulare globoso e porzione assottigliata che guarda verso gli adamantoblasti). Dal versante degli adamantoblasti gli odontoblasti formano quel tipo particolare di tessuto osseo che è la **dentina** o **avorio** dei denti. Essi producono una matrice organica simile a quella ossea che inizialmente non è mineralizzata, pre-

dentina, poi si depositano i minerali, dentina. A differenza degli odontoblasti che producono la matrice da un versante solo, ma poi si riversa su tutti i lati, la produzione degli odontoblasti è polarizzata.

Il prolungamento citoplasmatico degli odontoblasti col crescere della dentina si assottiglia sempre di più e rimane inserita in essa a formare la **fibra di Tomes**. Intanto anche il mesenchima della papilla dentale si differenzia in tessuto connettivo riccamente innervato e vascolarizzato; darà la **polpa del dente** che si trova all'interno di una cavità del dente detta **camera pulpale**: all'inizio è ampia, ma col crescere della dentina si assottiglia fino a diventare un sottile canalicolo che percorre assialmente il dente.

La camera pulpale nella parte profonda è in continuità con il connettivo all'esterno del dente attraverso il quale pervengono vasi e nervi alla polpa dentaria. Per completare la formazione del dente si deve formare la **radice del dente**; porzione inserita nei processi alveolari della mascella e della mandibola. Intanto all'abbozzo del dente si forma un addensamento di mesenchima detto **sacco dentale** che avvolge tutto l'abbozzo; questo mesenchima è molto importante per la formazione della radice. A livello del **colletto del dente** l'epitelio interno e quello esterno dell'organo dello smalto si riuniscono tra loro; in questo punto si ha una proliferazione cellulare che porta alla formazione di una sottile lamina epiteliale compatta detta **guaina della radice**: sulla faccia interna si trovano le cellule mesenchimali della papilla dentale (odontoblasti che producono dentina).

Sul suo versante interno si addensano cellule mesenchimali formeranno il **cemento** a ridosso della dentina in continuità con lo smalto della corona e all'esterno uno strato di connettivo molto denso, e in parte mineralizzato che è il **paradonzio**. In seguito il dente cresce sia in lunghezza che in spessore e emerge dalla gengiva in epoca postnatale. Quando emerge le strutture che stanno al di sopra dello smalto di deteriorano, si atrofizzano e formano una pellicina detta **cuticola del dente** che viene eliminata progressivamente dopo l'eruzione

del dente stesso. Questa pellicina contiene anche lo strato di adamantoblasti ed è per questo che se lo smalto viene intaccato non si può riformare. La dentina invece si può produrre per tutta la vita perché rimane lo strato di odontoblasti all'esterno della polpa del dente.

26.DERIVATI DELL'ENTODERMA.

Quando si delimita il corpo dell'embrione, l'entoderma che costituisce la volta del sacco vitellino viene incorporato nel corpo embrionale dove forma un canale che alla sua estremità cefalica è in contatto con la membrana bucco-faringea e all'estremità caudale con la membrana cloacale a livello della quale forma un diverticolo detto "intestino post-anale" che col tempo si riduce e scompare. Questo tubo entodermico è l'**intestino primitivo** che all'inizio è in connessione attraverso il dotto enterovitellino con la vescicola ombelicale. Nell'intestino primitivo si distinguono tre regioni: l'**intestino anteriore** che va dalla membrana bucco-faringea alla zona del futuro duodeno dove si trova un anello entodermico, **anello epatopancreatico**, che darà i diverticoli dai quali avremo il fegato, le vie biliari e il pancreas; l'**intestino medio** che va dall'anello epatopancreatico ai 2/3 del colon trasverso comprendendo il duodeno, l'intestino tenue e parte del crasso (colon ascendente 2/3 del trasverso); l'**intestino posteriore** va dal terzo sinistro del colon trasverso, il discendente, il colon sigmoideo e il retto. Questa parte dell'intestino presenta una dilatazione preterminale detta **cloaca**. La regione più craniale dell'intestino anteriore è il **faringe primitivo** che sta subito a ridosso della membrana bucco-faringea e la; è tutto entoderma e ha forma a imbuto con la parte dilatata verso la membrana bucco-faringea e la parte assottigliata diretta caudalmente. È detto anche "intestino branchiale" perché ha organizzazione simile alla regione branchiale dei pesci. Infatti nell'embrione sono riconoscibili, nella zona del collo, delle

infossature: **solchi branchiali** (di natura ectodermica) riscontrabili non solo sulla superficie esterna dell'embrione, ma corrispondenti ad anfrattuosità interne, **tasche branchiali**, di natura entodermica; sono in numero di 5 e si possono notare delle introflessioni che separano una tasca dall'altra. Sulla superficie esterna del collo del feto queste tasche si mostrano ispessite e assumono la forma di arco, **arco branchiale**. All'interno dell'arco all'inizio è contenuto anche mesoderma che in parte diventa tessuto muscolare e in parte mesenchima che dà strutture scheletriche (per esempio l'arco dà la cartilagine di Merkel che per ossificazione mantellare dà la mandibola). Si ha una distribuzione segmentaria e metamerica dei vasi e dei nervi a livello degli archi branchiali. Fra un arco e l'altro c'è una zona più sottile che corrisponde alla tasca sulla parete entodermica e al solco sulla parete ectodermica. Il fondo del solco e della tasca vengono in contatto e formano una membrana didermica, **membrana branchiale**. Le tasche branchiali hanno straordinaria capacità organoformativa; per esempio una regione importante per la formazione di organi fetali è il pavimento della faringe primitiva dal quale originano le ghiandole salivari (sottomandibolare, sottomascellare e sottolinguale), lingua e il primo abbozzo dell'apparato respiratorio. La volta della faringe primitiva ha scarsa capacità organoformativa, infatti scompare precocemente quando scompare anche la membrana oro nasale per mettere in comunicazione la cavità buccale e le fosse nasali. Le tasche branchiali all'inizio sono poco profonde, poi si spingono sempre più verso i solchi; in ciascuna tasca troveremo una regione più esterna, il fondo della tasca (dilatato) e un canale assottigliato che mette in comunicazione il fondo con l'esterno, la porzione ristretta viene detta **dotto faringobranchiale**; le tasche branchiali sono 5 ma i dotti faringobranchiali sono 4; perché la quinta non ha uno sbocco indipendente, ma usa il dotto della quarta.

Dal dotto faringobranchiale della prima tasca branchiale deriva la **tuba di Eustachio**, mentre dalla porzione dilatata deriva la cassa

del timpano. Dalla seconda tasca, che non forma un dotto molto sottile e allungato, si forma la **tonsilla palatina**. Dalla terza tasca branchiale si formano organi grossi; le dilatazioni della tasca si espande in un diverticolo dorsale e uno ventrale: quello dorsale dà la **ghiandola paratiroide inferiore**, mentre quella ventrale dà il **timo**. Dalla quarta tasca si forma un diverticolo dorsale che dà la ghiandola paratiroide superiore e un diverticolo ventrale che si continua con la dilatazione della quinta tasca; la porzione caudale della quarta tasca più la quinta tasca più la parete ventrale del quarto dotto faringobranchiale forma il complesso faringocaudale. Il fondo della prima tasca si unisce col fondo del primo solco e si forma la membrana del timpano il cui rivestimento interno deriva dal fondo della prima tasca. Intanto a questa zona c'è una struttura mesenchimale che forma una massa compatta in una zona intermedia tra l'ectoderma che delimita il fondo del primo solco e l'ectoderma orocisti; da questa regione mesenchimale si sviluppano gli ossicini dell'orecchio medio (martello, incudine, staffa); il fondo della prima tasca si espande a rivestire i tre ossicini, due dei quali derivano dalla ossificazione diretta, il terzo, la staffa, deriva per ossificazione condrale da un settore dell'arco ioideo del secondo arco branchiale. Gli ossicini servono per trasmettere le vibrazioni raccolte a livello della membrana del timpano, dal mantello fino alla staffa alla finestra ovale; quando la staffa va avanti e indietro sulla finestra ovale muove l'endolinfa e vengono stimulate le strutture recettoriali. I derivati delle tasche non restano nelle sedi di formazione; i più mobili sono i derivati della terza tasca; il timo migra in posizione mediastinica; le paratiroidi si collocano in prossimità della tiroide, due sopra il polo superiore e due sotto il polo inferiore. A volte il timo trascina con sé del tessuto paratiroideo formando delle paratiroidi accessorie in regione mediastinica. Se osserviamo dall'alto il pavimento del faringe primitivo vediamo che le coppie di archi branchiali, non si continuano sulla linea mediana ventrale, ma risultano separati da

un'area triangolare priva delle rilevatezze dovute alla sporgenza degli archi branchiali: **area mesobranchiale**. Notiamo poi che il 1°, 2°, 3° e 4° arco sono davvero sporgenti nel faringe primitivo mentre il 5° e 6° sono appena abbozzati.

Nel pavimento del faringe primitivo il mesenchima sottostante prolifera e forma una serie di tubercoli che aggettano nel lume del faringe; in primo luogo si forma un piccolo tubercolo sulla linea mediana, nella regione di confluenza dei primi due archi branchiali, **tubercolo linguale impari**; anteriormente ad essa si sviluppano altri due tubercoli più grandi: **tubercoli linguali pari o laterali**. Dall'insieme dei tre tubercoli si ha il corpo della lingua. Nel punto in cui si uniscono i due comuni archi branchiali sulla linea mediana ventrale si forma una sporgenza: **copula (o eminenza ipobranchiale)**; tra il tubercolo linguale impari e la copula c'è una fossetta: **forame cieco**.

L'area mesobranchiale per proliferazione del sottostante mesenchima non è più piatta, ma c'è una rilevatezza ovale: **eminenza ipobranchiale**.

Per quanto riguarda la lingua, il solco mediano che si trova sulla sua superficie dorsale è il punto in cui avviene la connessione fra i tubercoli linguale impari e i pari. Nello spessore della lingua questo solco corrisponde al rafe mediano; qui si attaccano i muscoli linguali. Posteriormente a questo spessore troviamo la radice della lingua la quale si forma anche grazie al 3° e al 4° arco branchiale. Il corpo è separato dalla lingua dal "V" linguale o **solco terminale**; qui troviamo le papille circumvallate dove ci sono i **calici gustativi**. La parte posteriore dell'eminenza ipobranchiale forma un settore della radice e l'epiglottide che attira la laringe durante la deglutizione. L'entoderma che riveste il 5° e 6° arco branchiale contribuisce a formare la parte posteriore della laringe. Affinché si formi l'apparato respiratorio è necessario che nella parte posteriore dell'area ipobranchiale si formi un **solco o doccia faringotracheale**. L'entoderma del faringe dà anche il rivestimento interno dell'arcata dentale, delle

gingive e le ghiandole sottomandibolari e sottolinguali. I muscoli della lingua derivano dal mesenchima parassiale: dal 2°, 3° e 4° somite occipitale; c'è migrazione molto precoce del mesoderma dei somiti occipitali nell'abbozzo della lingua. L'innervazione è data: nel corpo da fibre del V nervo encefalico, nella radice dal IX paio e la regione posteriore da un ramo del X.

27. FORMAZIONE DELLA TIROIDE.

La tiroide primitiva si origina da un ispessimento dell'entoderma mediano impari; da qui si origina un diverticolo tubulare che cala caudalmente fino ad arrivare davanti alla cartilagine tiroidea della laringe. La porzione che la connette con la cavità del faringe si chiama **dotto tireoglosso**; nella porzione profonda le cellule entodermiche proliferano e originano due massicci che si divaricano (due lobi nella tiroide). Quando la porzione profonda raggiunge la sua porzione davanti alla laringe e ai primi tre anelli tracheali smette di svilupparsi e il dotto tireoglosso si atrofizza e scompare. Se non scompare rimane del tessuto tiroideo in posizione anomala; se invece non si allunga bene origina i lobi tiroidei prima di raggiungere la regione paralarinea; tiroide linguale (sporge dalla superficie della lingua). Le cellule entodermiche proliferano attivamente formando cordoni e lamine epiteliali che vengono poi invase da mesenchima vascolarizzato e ripartite in gruppi di cellule disposte in monostrato che formano la parete di vescicole chiuse che cominciano a produrre colloide: formazione di follicoli tiroidei.

Nel parenchima tiroideo troviamo anche elementi del complesso faringo-caudale che dà le cellule C che raggiungono l'abbozzo della tiroide durante l'ascesa della paratiroide IV. La tiroide matura è formata da due lobi tenuti insieme da un ponte trasversale di tessuto tiroideo: **istmo**.

A volte tra il lobo sinistro e l'istmo c'è un prolungamento di tessuto tiroideo, piramide

di Malpighi che deriva dalla porzione estrema del dotto tireoglosso. Dal pavimento della faringe primitiva si forma anche l'apparato respiratorio. All'estremità posteriore dell'eminanza mediana, sulla linea mediana, si forma una doccia i cui margini si uniscono e formano un tubo, **laringotracheale**, dal quale si forma il primo tratto delle vie aeree (laringe e trachea). Il tubo poi si separa dal tratto di intestino primitivo; la trachea si forma ventralmente all'esofago e cresce parallelamente alla zona di intestino anteriore che darà l'esofago. Quando l'esofago cresce si forma un **setto esofagotracheale** che è formato da due pieghe, una destra e una sinistra che si incontrano e servono per separare il tubo tracheale dall'esofago; se il setto esofagotracheale non si forma in modo corretto e le pieghe non si saldano bene si hanno fistole esofagotracheali gravi perché il bambino quando mangia, il cibo va in trachea e vie aeree e dà polmonite "ab ingestis".

Il tubo laringotracheale cresce molto e presto si biforca a dare due gemme dette **gemme polmonari** le quali si allungano e danno delle ramificazioni, che sono tre per la gemma destra e due per la sinistra; ad ognuna di queste ramificazioni corrisponde un lobo polmonare. Le gemme rappresentano i bronchi principali e si ramificano molto (al 6° mese già 17 ordini di ramificazione). Verso il 7° mese all'estremità dei dotti terminali si organizzano gli alveoli polmonari. Nello sviluppo del polmone è importante la presenza del mesenchima perché come in tutti gli organi è necessaria una componente stromale: si devono fondere i capillari pre-alveolari che servono a convogliare al sangue l'ossigeno dall'area alveolare al primo vagito del bambino. Nell'ultimo periodo di vita fetale gli pneumociti di 1° tipo formano altri pneumociti più globosi (di 2° tipo) i quali producono una sostanza fosfolipidica: **surfactante** o tensioattiva che viene esocitata nel lume degli alveoli polmonari al primo atto respiratorio, per non fare collassare l'alveolo. Durante la gravidanza il

feto ingerisce liquido amniotico che va anche nelle vie respiratorie (per tenere aperti i lumi del sistema branchiale); alla nascita il liquido deve uscire: la maggior parte viene riassorbito nei linfatici dopo la nascita ; un terzo di questo liquido viene rigurgitato dal bambino quando passa per il canale del parto, per pressione sul faringe.

28. INTESTINO ANTERIORE.

L'intestino anteriore è collegato alle pareti del corpo dell'embrione da alcuni mesi ed è di natura entodermica. I mesoteli si riuniscono con il tessuto connettivo a formare quelle zone di accollamento che prendono il nome di **mesentere dorsale** e **mesentere ventrale**. Per quanto riguarda lo sviluppo dell'intestino, l'esofago oltrepassa il foro diaframmatico e si porta in regione addominale; c'è da dire che precocemente si forma il **diaframma** che separa il corpo in due cavità: **cavità toracica** e **cavità addominale**. Quando l'esofago oltrepassa il diaframma subisce una dilatazione, **primordio dello stomaco**, si forma una sorta di otre a falce con una curvatura maggiore (**grande curvatura**) e una minore (**piccola curvatura**); a questo livello il meso si chiama **mesogastrio**. Lo stomaco si sviluppa molto e crescendo subisce rotazione per cui la grande curvatura viene a porsi a sinistra e la piccola curvatura a destra; cresce molto anche il meso che collega la grande curvatura alla parete dorsale del corpo e forma la **borsa omentale**. Con la rotazione dello stomaco si ha anche la rotazione del duodeno che viene a toccare con la faccia destra la parete posteriore del corpo; so fondono insieme il peritoneo viscerale che riveste l'organo col peritoneo parietale che riveste la parete posteriore del corpo. Il duodeno poi si allunga e forma un'ansa: **ansa duodenale**. Circa al punto di unione tra il primo terzo del duodeno col resto, si sviluppano due diverticoli uno a destra e uno a sinistra: **abbozzo epatocistico** e **abbozzo pancreatico**. Alla destra il diverticolo si

ramifica in due e dà : **cistifellea** (**vescicoletta biliare** o **colecisti**) e il **dotto biliare** che frena la bile accumulata nella cistifellea; **parenchima del fegato** con rispettivo dotto epatico che unendosi al dotto cistico convoglia al bile nel dotto biliare comune o **coledoco** che sbocca nel duodeno. L'abbozzo epatico cresce attivamente, sia lateralmente che verso l'alto fino a incontrare del mesenchima che origina dal mesoderma del setto trasverso che originerà il connettivo e i vasi del fegato, mentre l'abbozzo entodermico darà gli epatociti. Quando il parenchima del fegato incontra i vasi li scompone; si formano i capillari sinusoidi; nel mentre le strutture entodermiche assumono organizzazione a cordoni alternati a capillari sinusoidali; formazione dell'unità morfologica del fegato, **lobulo epatico**. Dalla porzione iuxtaduodenale del coledoco o direttamente dal duodeno si forma un'altra proliferazione: l'abbozzo pancreatico ventrale che crescendo ruota attorno al duodeno portandosi da destra a sinistra. Dorsalmente e più in alto dell'abbozzo pancreatico ventrale si ha l'abbozzo pancreatico dorsale, il quale cresce di più rispetto all'abbozzo ventrale si spinge verso il primordio della milza che si sta differenziando nel connettivo del mesogastrio dorsale. L'abbozzo ventrale quando giunge a sinistra si accolla all'abbozzo dorsale e si fondono; l'abbozzo dorsale dà luogo alla coda, al corpo e alla parte superiore della **testa del pancreas**; l'abbozzo ventrale dà la regione inferiore della testa. Ognuno dei due abbozzi ha un suo dotto escretore principale detto **dotto di Wirsung**, sbocca nel duodeno a livello della **papilla duodenale maggiore** o **di Vater**. L'abbozzo dorsale può però sviluppare un secondo dotto, **dotto pancreatico accessorio** o **di Santorini** (sbocca nel duodeno in una regione diversa). Lo sbocco di Santorini è situato più cefalicamente rispetto allo sbocco di Wirsung; lo sbocco di Santorini drena la parte superiore del corpo e della testa (di derivazione del lobo dorsale), Wirsung drena la coda, parte del corpo e la parte anteriore della testa. Una malformazione non comune è il **pancreas**

anulare; l'abbozzo pancreatico ventrale non ruota perfettamente intorno al duodeno; parziale o totale occlusione del lume duodeno. Lo studio del pancreas anulare ha approfondito gli studi sugli isolotti pancreatici che sono diversi sia per dimensioni, sia per essere diversamente delimitati dal tessuto esocrino circostante, sia perché hanno citotipi insulari diversamente rappresentati in proporzioni diverse.

Nel lobo ventrale gli isolotti sono ricchi di cellule a polipeptide pancreatico e povere di cellule a glucagone; nel lobo dorsale è il contrario.

29. INTESTINO MEDIO E POSTERIORE.

Al duodeno segue la restante parte dell'intestino tenue mesenteriale (così si chiamerà quando l'intestino medio si differenzia nella sua parte più cefalica). L'intestino medio va dall'anello epatopancreatico fino ai 2/3 destri del colon trasverso comprendendo: la seconda regione del duodeno, il digiuno, l'ileo, il cieco e l'appendice vermiforme, il colon ascendente e il colon trasverso (per 2/3). Dall'inizio si nota a carico dell'intestino medio un allungamento; la sola possibile via di sistemazione dell'intestino medio è il primo tratto di funicolo ombelicale: formazione di un'ansa intestinale il cui apice è l'apertura dell'ombelico. Nell'ansa c'è una porzione prossimale che culmina nel punto di sbocco del dotto enterovitellino, e una porzione distale che è la parte distale dell'ansa. Precocemente nel mesenchima addominale si sviluppano dei vasi; ora l'ansa intestinale è irrorata dall'arteria mesenterica superiore (dai suoi rami). Poi si ha una rotazione dell'ansa di 180° attorno all'arteria mesenterica: la porzione prossimale viene a trovarsi in posizione più caudale rispetto alla porzione distale; la porzione prossimale si sviluppa di più in lunghezza per cui il tubo intestinale forma molti avvolgimenti, pieghe, anse: formazione di un'ernia ombelicale fisiologica (è normale e si ritrae con il

tempo; se non si ritrae il bambino nasce con l'ernia che non è più fisiologica, ma che si risolve spontaneamente nei primi giorni dopo la nascita). Le anse intestinali tendono a protrudere nel primo tratto di cordone ombelicale perché nel corpo dell'embrione ci sono già due organi che prendono molto posto: fegato e i due abbozzi dell'apparato escretore cioè il mesonefro destro e sinistro. Il punto in cui si innesta il dotto enterovitellino è a livello dell'ultima parte di intestino tenue (ileo); quando non si ha la ritrazione completa del dotto enterovitellino si ha la malformazione che si chiama **diverticolo di Meckel**. Nella sua porzione terminale il tubo intestinale è più dilatato e cambia anche la struttura microscopica e inizia l'**intestino crasso**; il punto di raccordo tra tenue e il crasso è il **cieco** che si forma da una protrusione dell'intestino crasso al di sopra della **valvola ileocecale**. A livello del cieco c'è un diverticolo, l'**appendice vermiforme** che sarà la sede di genesi di tessuto linfoide secondario. Al cieco segue il **colon** che all'inizio forma un tratto trasversale rispetto al tronco ed una porzione discendente; in seguito si hanno grossi spostamenti nella cavità addominale per cui il cieco della porzione superiore destra si viene a portare nella fossa iliaca di destra, portandosi con sé anche l'appendice. Quindi ora si ha dopo l'ileo, il colon ascendente, fissato alla parete addominale posteriore per fusione del meso (posizione retroperitoneale); ad esso segue i **colon trasverso** che mantiene il meso dorsale (può muoversi nella cavità addominale); dopo c'è il **colon discendente**, in posizione retroperitoneale. Al colon discendente segue il colon sigmoideo e poi c'è il retto. Per arrivare alla formazione del retto bisogna tornare indietro. All'inizio dello sviluppo dell'intestino c'era una dilatazione peritoneale dell'intestino stesso chiusa dalla membrana cloacale a livello della quale sboccano vari tubicini: uno è l'intestino posteriore nel tratto in cui diverrà colon sigmoideo, davanti ad esso ci sono due canali, uno a destra e uno a sinistra: **dotti mesonefrici** o **di Wolff**; sulla volta della cloaca troviamo anche lo sbocco

intraembrionale dell'allantoide.

Inizialmente la cloaca è una dilatazione e ha una cavità unica; poi però viene divisa in due settori da un setto che cala nel punto fra lo sbocco di Wolff ventralmente e lo sbocco dell'intestino posteriore dorsalmente questo setto si chiama **setto urorettale** o **sprone perineale** che cresce verso il basso fino a fondersi con la membrana cloacale; i due settori formati sono il **retto primitivo** o **canale anoretale** dorsalmente che per perforazione della membrana anale (parte dorsale della membrana cloacale) si metterà in comunicazione con la cavità anale. Ventralmente si ha il **seno urogenitale** separato dall'esterno dalla **membrana urogenitale** (parte ventrale della membrana cloacale) la membrana anale e urogenitale scompaiono precocemente. Dalla porzione più dilatata del seno urogenitale deriva la **vescica urinaria**; di derivazione dal seno urogenitale c'è solo la **cupola** mentre il **trigono vescicale** (alla base della vescica) si pensa sia di origine mesonefrica. L'epitelio di transizione della vescica è di natura entodermica; il tessuto muscolare non si sa ancora di preciso da dove viene. La vescica è in rapporto con l'uraco che evolvendo si trasforma in cordone fibroso che unisce la cupola vescicale con l'ombelico dell'embrione.

La prostata si forma da dei diverticoli dell'entoderma dell'uretra prostatica primitiva: questi diverticoli crescono e danno le ghiandole otricolari. Davanti all'uretra prostatica il seno urogenitale dà l'uretra membranosa e da due ventricoli di questa si formano le ghiandole bulbo-uretrali.

L'uretra glandale ha un epitelio di rivestimento che è di natura ectodermica (dal foglietto corneo che ricopre il tubercolo genitale impari).

Nella donna la formazione della vescica è uguale a quella dell'uomo; davanti alla vescica si forma l'uretra, piccolo tubicino che sbocca nel vestibolo della vagina. Da proliferazioni preterminali dell'abbozzo uretrale si formano le ghiandole parauretrali. Dorsalmente allo sbocco dell'uretra si ha ispessimento entodermico, **vagina**, prima si

forma una placca vaginale solida, **placca vaginale**, senza cavità interne che nella porzione estrema si connette con l'abbozzo dell'utero. Dopo la placca vaginale si cavità e si forma il lume della vagina; questa cavitazione interessa tutta la lunghezza della vagina tranne un settore che separa il lume vaginale dall'esterno, **imene**. Due proliferazioni della placca vaginale (una per lato) danno le ghiandole vestibolari maggiori o ghiandole del Bartolino. Precocemente il mesenchima che sta attorno alla membrana urogenitale prolifera e dà delle rilevatezze capaci di dare luogo agli abbozzi dei genitali esterni. Queste rilevatezze sono : il **tubercolo genitale impari** (nella parte anteriore ventrale della piega urogenitale) e le **pieghe urogenitali** (ai lati della piega urogenitale). Fuori dalle pieghe urogenitali si formano altre due rilevatezze longitudinali: cercini labioscrotali. All'inizio i genitali esterni maschili e femminili non si distinguono l'uno dall'altro, poi però ci sono dei profondi cambiamenti; scompare la membrana urogenitale ed al suo posto rimane il **solco uretrale**; fessura fra le due pieghe urogenitali. Nel maschio successivamente, il tubercolo genitale impari darà il glande del pene, le pieghe collabendo sulla linea mediana e fondendosi danno il fallo, il cercine labioscrotale dà la borsa scrotale. Nella femmina il tubercolo genitale impari si sviluppa poco e dà il **clitoride**, le pieghe danno le **piccole labbra** e il cercine labioscrotale dà le **grandi labbra**.

30.DERIVATI DEL MESODERMA.

Il mesoderma è la fonte principale del mesenchima; quando il mesoderma si trasforma in mesenchima le cellule perdono i loro rapporti epiteliali, si allontanano tra loro e assumono forma stellata con movimenti ameboidi; daranno tessuto connettivo, tessuto muscolare liscio e altre strutture come per esempio le cellule interstiziali delle gonadi. Una parte del mesoderma però non si differenzia in mesenchima e le sue cellule mantengono i rapporti epiteliali a

formare un massiccio solido. Questo mesoderma subisce importanti modificazioni a livello delle sue cellule che si allungano e si fondono a formare quelle strutture chiamate **mioblasti** che poi si evolvono in **miotubi**, precursori degli elementi muscolari sia striati sia scheletrici che miocardici.

Per quanto riguarda il mesoderma della testa del corpo dell'embrione, forma piccole masserelle al lato del placode lentogeno che danno sia i **muscoli oculari intrinseci** (muscoli retti e obliqui dell'occhio), sia ai **muscoli elevatori della palpebra**; non si sa di preciso da dove venga questo mesoderma; alcuni pensano che derivi dal mesoderma degli archi branchiali (più precisamente dal primo) per migrazione precoce.

Dal mesoderma degli archi branchiali derivano sicuramente oltre alla componente connettivale, ossea e cartilaginea, anche alcuni muscoli.

Dal 1° arco branchiale: **muscoli masticatori**; dal 2° arco branchiale: **muscoli mimici o pellicciai**; dal 3° arco branchiale: **muscoli della regione faringea**, il **muscolo glossofaringeo** e il **muscolo stilofaringeo**; dal 4° arco branchiale il **muscolo cricotiroideo**; dal 5° e dal 6° arco branchiale: i **muscoli intrinseci della laringe** (salvo il cricotiroideo) più alcuni muscoli della faringe (ma non è certo) come il **muscolo costrittore** della faringe e il **muscolo elevatore del palato**. Alcuni però pensano che questi muscoli derivino dalla splancopleura periesofagea: infatti la splancopleura dà tutta la muscolatura liscia del restante tratto del canale alimentare (3° inferiore dell'esofago, stomaco, intestino e retto) ma è più difficile che da essa derivi muscolatura striata.

Il maggior contributo alla formazione della muscolatura striata è il **mesoderma parassiale**.

31.DERIVATI DEL MESODERMA PARASSIALE.

Quando ancora il mesoderma

intraembrionale non si è formato completamente si nota una spiccata proliferazione delle cellule mesodermiche che fiancheggiano dai due lati la corda dorsale; qui il mesoderma forma due colonne che aggettano verso la cavità amniotica; questo mesoderma parassiale si distingue bene dalle regioni più assottigliate del mesoderma intermedio e laterale (poi latero-ventrale). Dopo la sua formazione il mesoderma parassiale subisce una divisione in blocchi, circa cuboidali, detti **somiti** che subiscono una delimitazione l'uno dall'altro ad opera di solchi diretti trasversalmente all'asse del corpo e che iniziano a formarsi a livello della futura regione occipitale e poi vanno caudalmente. Si distinguono quaranta coppie di somiti, ma è un numero assai variabile (36-48); variabile perché ci sono zone dove i somiti sono appena abbozzati. Alla fine della terza/quarta settimana riconosciamo 4 somiti **occipitali**, 8 **cervicali**, 12 **toracici**, 5 **lombari**, 5 **sacrali**, e da 5 a 10 **coccigei**. Il primo somite occipitale degenera quasi subito così come altri somiti della regione coccigea, per cui il numero delle vertebre sarà inferiore al numero dei somiti.

Evoluzione dei somiti: in ognuno di essi si forma una cavità detta **miocela** che inizialmente ha forma circolare piccola, poi assume una forma a fessura, la cavità miocelica si schiaccia; il somite viene ad essere suddiviso in due parti: una parte medio-ventrale e una dorso-laterale. La parte ventro-mediale dà luogo precocemente ad un mesenchima, lo **sclerotomo** che migrerà davanti e intorno alla corda dorsale a dare l'abbozzo del corpo vertebrale. La parte dorso-laterale, detta **dermatotomo** è matrice comune del **dermatomo** e del **miotomo** e rimane a struttura compatta.

Il dermatomo diverrà mesenchima e darà gran parte del derma cutaneo; il miotomo rimane a struttura mesodermica; inizialmente è una lamina di spessore uguale in tutte le zone che poi subisce accrescimenti differenziati per cui si forma da ogni miotomo una struttura bipartita da un tratto connettivale. La parte dorsale si chiama **epimero**, quella latero-ventrale è detta

ipomero. Anche i nervi che si trovano in queste zone si dividono in due branche, una va verso l'epimero, l'altra verso l'ipomero. La relazione con le fibre nervose è molto importante perché è proprio grazie a sostanze rilasciate dalle terminazioni nervose che prosegue la differenziazione delle **fibre muscolari in rosse, bianche e intermedie.** Dall'epimero originano i **muscoli estensori del rachide**; dall'ipomero i **muscoli flessori laterali e ventrali del rachide.**

Nella zona toracica e addominale l'ipomero si estende molto in senso laterale e ventrale e formerà i muscoli della parete sia del rachide che della restante parte del tronco. A livello del torace, grazie alle coste, si mantiene la struttura segmentaria e metamerica dei muscoli striati; a livello dell'addome invece questa struttura si perde perché le lamine dell'ipomero si estendono e si intersecano in modo vario durante la morfogenesi. Incerta è ancora l'origine della muscolatura degli arti; alcuni pensano derivi dall'ipomero (origine prima somitica poi mitomica), altri pensano derivi dalla somatopleura locale che si trova a ridosso della radice degli abbozzi degli arti.

Per quanto riguarda lo sviluppo dell'**area cardiogenica** si deve premettere che questo discorso non riguarda il mesoderma, ma se ne parla ora perché è ora che si tratta dello sviluppo del tessuto muscolare. L'origine dell'area cardiogenica è dalla splancnopleura che avvolge la cavità pericardica e che si fonde ventralmente con quella che avvolge la volta del sacco vitellino nella regione cefalica.

Nella terza settimana, quando si delamina il mesoderma dell'area cardiogenica, che dà il celoma che viene detto **cavità pericardica.** Nel mesenchima che sta ventralmente alla cavità pericardica si differenziano i tubi endocardici si avvicinano e si fondono a formare un unico tubo detto **tubo cardiaco**; le cellule di questo tubo restano a formare l'**endocardio** (foglietto che ricopre interamente le cavità cardiache); attorno a questa struttura si organizza il mesoderma dell'area cardiogenica. Lo strato che inizialmente rimane a contatto con la parete

del tubo cardiaco si chiama **gelatina cardiaca**; attorno ad essa il mesoderma si organizza a dare un **mantello mioepicardico** che darà, con la porzione più profonda il **muscolo cardiaco** e con la parte più superficiale l'**epicardio** (foglietto che ricopre esternamente il cuore).

32.DERVATI DEL MESODERMA INTERMEDIO.

Il mesoderma intermedio dà l'**apparato escretore** e parte dell'**apparato genitale maschile.** Il mesoderma intermedio è la regione posta fra il mesoderma parassiale e il mesoderma lateroventrale. I solchi che vanno a dividere i somiti, vanno ad interessare anche parte del mesoderma intermedio; viene fessurato in piccole strisce chiamate "peduncoli dei somiti".

A partire però dal 2° somite toracico il mesoderma intermedio non viene più diviso e forma una massa unica: da questa si formeranno tre abbozzi del sistema escretore che compaiono progressivamente nel tempo: il **pronefro, mesonefro e metanefro.** Il pronefro scompare del tutto salvo un tubicino posto in posizione caudale che verrà incorporato alle strutture che seguiranno; si estende dal primo somite cervicale al secondo toracico e dura una settimana dopodiché scompare per morte cellulare. Il mesonefro è molto grande, va dalla seconda vertebra toracica alla seconda/terza lombare; scompare quasi del tutto ma rimane un po' a formare strutture importanti per l'apparato genitale e per quello urinario. Il metanefro è posto in posizione lombosacrale, è più piccolo del mesonefro; questo persiste e dà un blastema che poi prolifera molto e origina il **rene.**

Il pronefro con il tempo perde la connessione con i somiti e col mesoderma laterale; si forma un blocchetto di mesoderma intermedio detto **nefrotomo** (ci sono tanti nefrotomi quanti sono i somiti cervicali più due toracici). Ogni nefrotomo comincia a contrarsi e compare o per più

cellule o per ridistribuzione cellulare una cavità detta **vescicola nefrotomica**; all'inizio è rotondeggiante, dopo si dilata e si allunga a un'estremità, mentre l'altra estremità tende a restringersi: parliamo di **vescicola pronefrica**, ha forma "a pera" o "a pipa".

La parte assottigliata di una vescicola pronefrica si fonde con la parte assottigliata di quella di sotto; si forma un tubicino (uno a destra e uno a sinistra) che si prolunga caudalmente e va a sboccare nella cloaca; **dotto del pronefro**. Dopo una settimana il pronefro involge; prima muoiono le vescicole pronefriche più cervicali poi quelle più caudali. Ancora il pronefro non è degenerato completamente che si forma il **mesonefro**; il mesoderma situato tra la seconda vertebra toracica e la seconda/terza lombare si stacca dal mesoderma parassiale e dal laterale e origina un cordone solido detto **cordone nefrogeno**: dalla parte più cefalica del cordone prende origine il mesonefro; dalla parte più caudale si forma il **blastema metanefrogeno** che darà origine alla porzione elaborativa del rene. A livello della zona mesonefrica il cordone nefrogeno si segmenta in tanti nefrotomi che si cavitano e danno le vescicole mesonefriche le quali si fondono, origineranno un tubo che prende contatto col dotto del pronefro e si chiama **dotto del mesonefro o di Wolff**; inizialmente sbocca anch'esso nella cloaca, ma mentre il mesonefro si organizza la cloaca viene ad essere divisa dal setto urorettale e il dotto di Wolff andrà a sboccare nel seno urogenitale.

Queste vescicole che hanno dato origine al dotto di Wolff si allungano da un lato che forma il **tubulo mesonefrico** che va a prendere contatto con un gomito di capillari sanguigni provenienti da vasi aortici.

Questi gomiti si appoggiano alla porzione assottigliata terminale mediale delle vescicole (che ora sono tutte tubuli attaccati al dotto di Wolff); si forma il **corpuscolo mesonefrico** composto da un'ansa capillare, dal connettivo che la circonda e dalla **capsula di Bowman** che è questa regione assottigliata del tubulo mesonefrico. Anche mesonefro dura poco e viene sostituito dal

metanefro; in questo periodo il passaggio da mesonefro a metanefro si ha un drastico aumento di liquido amniotico.

Il blastema metanefrico prende avvio grazie ad un fenomeno di induzione da parte di un abbozzo embrionale che, prima in forma di gemma e poi di diverticolo, origina il dotto di Wolff prima che questo sbocchi nel seno urogenitale e si chiama **diverticolo ureterico o gemma ureterale**. Questo diverticolo si biforca all'estremità terminale e questa biforcazione viene inclusa nel blastema metanefrico; una volta incluso nel blastema il diverticolo si dirama ulteriormente; si formano vari ordini di ramificazioni che danno origine a tutte le vie escrettrici del rene. Il blastema si colloca a livello della fine delle ultime ramificazioni formando condensazioni di tessuto metanefrogeno; qui si differenziano delle vescicole prima piene poi cave dette **vescicole metanefriche** che ben presto si allungano a formare i tubuli metanefrici. Ogni tubulo darà origine a un'unità funzionale del rene; il **nefrone**: la porzione terminale del tubulo metanefrico si connette con il fondo del diverticolo ureterico che darà il **dotto collettore** del rene. Dalla parte opposta le cellule si appiattiscono e formano la capsula di Bowman mettendosi in contatto con un ciuffo di capillari che arrivano dall'arteria renale. Il tubulo metanefrico dà nell'ordine, le varie unità costitutive il nefrone: la **capsula di Bowman**, il **tubulo convoluto prossimale**, l'**ansa di Henle** e il **tubulo convoluto distale** che sbocca a livello dei **tubuli collettori**.

Il **diverticolo ureterico** invece, dà i **tubuli collettori**, i **calici renali minori e maggiori**, la **pelvi o bacinetto renale** e l'**uretere**.

All'inizio il diverticolo ureterico sbocca nel dotto di Wolff che a sua volta sbocca nella vescica, ma siccome la vescica si sta ancora formando questa incorpora i dotti di Wolff fino al punto in cui sboccano i diverticoli ureterici, col crescere della vescica i due dotti si distanziano e verranno a distanziarsi anche gli sbocchi nella vescica; gli ureteri sboccheranno dorsalmente, lateralmente e superiormente ai dotti di Wolff che pur sboccando sempre dorsalmente alla vescica

finiranno per avvicinarsi moltissimo (a sviluppo ultimato) per formare un'area che prende il nome di **trigono vescicale** che prenderà il tipico epitelio di transizione di natura entodermica.

33.DERIVATI DEL MESODERMA LATERO-VENTRALE.

I mesoderma latero-ventrale comprende la somatopleura e la splanchnopleura; gran parte di esse si risolve in mesenchima che darà struttura di derivazione mesenchimale; gli strati di splanchnopleura e somatopleura che guardano la cavità celomatica danno una struttura epiteliale detta **mesotelio** dal quale poi derivano le sierose.

In alcuni punti non si ha la trasformazione in mesotelio, ma la proliferazione massiccia che darà organi importanti come la componente somatica della gonade.

La rilevanza che forma il mesonefro più la cresta genitale forma un massiccio ovale allungato che spunta nel celoma, **cresta urogenitale**, qui arrivano i gonociti primordiali che derivano dal rivestimento entodermico del sacco vitellino per migrazione precoce. Essi arrivano e colonizzano la cresta genitale che è fatta in superficie da epitelio celomatico e in profondità da mesenchima. I gonociti primordiali giungono in contatto con l'epitelio celomatico, si mischiano alle cellule mesodermiche e in seguito a ciò si ha un'attiva proliferazione dell'epitelio celomatico che riveste la cresta genitale: si formano tanti gettoni solidi di cellule che si allungano e si approfondano nel mesenchima. Questa specie di cordoni si chiamano **cordoni sessuali primitivi**, i quali, crescendo, inglobano i gonociti primordiali e formano delle unità a derivazione embrionale mista (celomatica, entodermica).

Il fenomeno della formazione dei cordoni sessuali avviene in ambedue i sessi; dopo questo stadio iniziano i cambiamenti.

Nel sesso maschile i cordoni sessuali

primordiali vengono presto separati da dall'epitelio celomatico che riveste la gonade, grazie a proliferazione mesenchimale che si addensa fra epitelio superficiale e la parte più esterna dei cordoni formando l'abbozzo della tonaca o capsula **albuginea** del testicolo.

I cordoni sessuali rimangono in posizione midollare; qui si sviluppano in **cordoni seminiferi**, cioè formazioni piene contenenti i gonociti (che possono ormai essere chiamati spermatogoni) e le cellule dell'epitelio celomatico che si differenziano in **cellule nutrici del Sertoli**.

I cordoni sessuali originano oltre ai cordoni seminiferi anche i **tubuli retti** e la **rete testis** (fino all'estremità distale di questa). I cordoni seminiferi rimangono tali in tutta l'epoca pre- e post-natale fino alla pubertà, quando scattano i meccanismi di meiosi e dagli spermatogoni si formano i vari stadi di cellule germinali; solo in questo periodo i cordoni seminiferi diventano **tubuli seminiferi**.

Nella femmina si hanno fenomeni molto diversi: i cordoni sessuali primitivi si spingono nella componente più interna della gonade e raggiungono al posizione midollare. Questi cordoni però coinvolgono precocemente. Si ha poi un'ulteriore proliferazione dell'epitelio celomatico che va a formare i **cordoni sessuali secondari** che hanno inglobato anche gli organi e che occupano nell'abbozzo una posizione corticale. Intorno agli ovociti di I ordine le cellule dell'epitelio celomatico formano un monostrato di cellule follicolari e si formano così i follicoli primordiali. Qui la meiosi comincia subito ma si arresta in diplotene (profase), dalla quale uscirà due ore circa prima dell'ovulazione; in questo periodo l'ovulo si accresce e accumula nel citoplasma molti componenti attivi, materiale di riserva e una quantità di mRNA. I processi che portano alla formazione vie escrettrici della gonade, inizialmente sono uguali per il maschio e per la femmina.

A livello del mesonefro si è detto che degenerano quasi tutti i tubuli mesonefrici nel maschio; quelli che non degenerano sono i cosiddetti **tubuli mesonefrici epigenitali**

che sono in stretto rapporto con la gonade (in un primo momento questo rapporto si instaura in ambedue i sessi). Dall'epitelio celomatico vicino al rigonfiamento mesonefrico si forma una doccia che per coalescenza si chiude e dà un tubulo, aperto nella sua estremità distale nel celoma e poi nella cavità peritoneale, che corre parallela al dotto di Wolff e che si unisce caudalmente al seno urogenitale; questo tubicino si chiama **dotto paramesonefrico** o **di Müller**. Da qui due sessi si sviluppano in modo diverso.

Nel maschio il dotto di Müller scompare presto; ciò sembra sia dovuto all'attività endocrina del testicolo, cioè è il testosterone prodotto dalle cellule di Leydig che induce sulle cellule del dotto di Müller fenomeni di autofagia. Del dotto di Müller rimangono solo due residui vestigiali, uno all'estremità distale del dotto che forma l'**appendix testis** e un altro all'estremità caudale dove i due dotti di Müller si sono uniti insieme a formare l'otricolo prostatico. Il dotto di Wolff e i tubi epigenitali, che sono 12-20 restano; i tubi epigenitali servono da elementi di connessione fra la rete testis e il dotto di Wolff nel luogo dove dopo si avrà l'epididimo. Più precisamente dai tubuli epigenitali si avranno i **condottini efferenti**; la porzione craniale del dotto di Wolff darà l'**epididimo**, la parte successiva di Wolff darà il **deferente**, la parte terminale il **dotto eiaculatore**; le **vescichette seminali** derivano da dei diverticoli del dotto di Wolff. Nella femmina è tutto diverso, regrediscono i tubuli genitali e di Wolff, rimangono dei residui vestigiali a formare in prossimità della gonade l'**epooforo** e il **paraoofo**; nella porzione terminale si forma l'**organo di Gartner** (in cui si possono formare cisti nella vita adulta). Rimane integro il dotto di Müller che dalla sua parte più cefalica dà la parte **ampollare** e le **fimbrie** della **tuba uterina** che è aperta in cavità peritoneale.

Anche la **porzione ristretta** della tuba e l'**istmo** si originano da Müller; dal settore di fusione dei due dotti si forma l'**utero (fondo, corpo e cervice uterina)**.

Prima si diceva che questo settore derivato

dalla fusione dei due dotti di Müller si chiamava "canale utero-vaginale" perché si pensava che anche la parete della vagina avesse origine mesodermica; ora però sappiamo che la vagina deriva dall'entoderma del seno urogenitale.

Parlando dell'epitelio celomatico abbiamo detto che da esso deriva la corticale surrenale, le gonadi e le loro vie escrettrici; tutto ciò che rimane diverrà **mesotelio** cioè l'epitelio di rivestimento delle membrane sierose (**pleure, pericardio e peritoneo**). I mesoteli sono molto estesi; quelli che derivano dalla somatopleura rivestono la parete del corpo e quelli che derivano dalla splanchnopleura rivestono i visceri. In fasi precoci dello sviluppo il celoma è molto esteso e ha forma vagamente a ferro di cavallo; la cavità peritoneale che si era formata da quest'area è in comunicazione con l'area cardiogenica. Quando si delimita il corpo dell'embrione (quarta settimana) c'è modificazione; la cavità pericardica viene a trovarsi ventralmente al corpo dell'embrione; il celoma dei lati del corpo si sposta in posizione latero-ventrale. Comunque la cavità pericardica è sempre in comune con la cavità peritoneale attraverso due canalicoli che passano ai lati e sopra il faringe primitivo: **canali pericardio-peritoneali**.

In seguito il setto trasverso divide il celoma in una parte sopra al setto trasverso stesso dove andranno a svilupparsi la cavità pericardica e la cavità pleurica e in una parte più caudale che sarà la futura cavità peritoneale.

Il setto trasverso suddivide questi settori solo parzialmente perché per la completa separazione c'è bisogno anche del diaframma; per un po' fra cavità pericardica, canali pericardio-peritoneali e cavità pleurica resta comunicazione aperta. Poi si formano nella parte più craniale del celoma intraembrionale le **pieghe pleuro-pericardiche** che separano la cavità pericardica dai due canali pericardio-peritoneali; queste due pieghe sono rivestite all'interno da epitelio celomatico, si accrescono fino a fondersi sulla linea mediana in modo da separare completamente la cavità pericardica dalle future cavità

pleuriche rappresentate dai due canali pericardio-peritoneali. A separazione completata il mesotelio che delimita la parete della cavità pericardica darà il **foglietto parietale del pericardio**; quello rimasto accollato al mesoderma che ha dato la muscolatura del cuore darà il **foglietto viscerale del pericardio**. Intanto nelle cavità pleuriche si accrescono i polmoni; il mesotelio che si trova a ridosso della parete toracica, **pleura parietale**; quello che rivestirà il polmone, **pleura viscerale**.

Lo spazio fra pleura viscerale e pleura parietale è piccolo, riempito dal liquido pleurico che facilita lo scorrimento delle due pleure nei movimenti di inspirazione ed espirazione la cavità peritoneale e quella pleurica saranno divise dal diaframma; si organizza dal mesoderma del setto trasverso; una parte del setto trasverso si trasforma in mesenchima e dà la componente vascolo-stromale del fegato; la parte che resta si trasforma in mesenchima e dà la componente tendinea del diaframma. Il setto trasverso dà solo la parte più ventrale del diaframma; le membrane pleuro-peritoneali, che si trovano una a destra e una a sinistra a livello dell'estremità cefalica del mesonefro, crescono e si avvicinano sulla linea mediana in modo da colmare quasi tutto lo spazio che c'era ancora fra cavità pleurica e peritoneale. Inoltre anche il **mesoesofago dorsale** contribuisce a completare la struttura del diaframma (l'esofago non ha mesi, solo a livello caudale, prima del **cardias**). A livello delle strutture che derivano dal mesoesofago si avranno dei fori: uno per l'**aorta** (dorsalmente), per l'esofago (più avanti) e per la vena cava inferiore (più a destra); attorno a questi fori si forma un cercine connettivale molto robusto; le pareti di questi tre organi sono strettamente ancorate alla porzione tendinea del diaframma. Il diaframma è però composto in larga parte da tessuto muscolare striato derivante dallo scivolamento dei **miotomi** delle pareti laterali del corpo fino alla zona diaframmatica; quando si è sviluppato anche la parte muscolare si ha la completa sepimentazione della cavità pleurica da quella peritoneale. In seguito l'epitelio

celomatico della cavità peritoneale subisce grosse modificazioni: precocemente il mesentere ventrale (che collega l'intestino primitivo alla parete ventrale) scompare quasi del tutto tranne che nella zona che collega la piccola curva dello stomaco alla parete ventrale. Nel mesenchima situato tra i due epiteli celomatici del meso cresce il fegato che sarà rivestito da questa capsula che deriva dal meso ventrale; a collegare il fegato alla piccola curvatura dello stomaco rimane il **piccolo omento** o **piccolo epiploon**; a collegare il fegato con la parete ventrale dell'addome resta il **legamento falciforme** (tutti e due dal mesentere ventrale). Il **mesentere dorsale** (o **mesogastrio dorsale**) rimane per una porzione più estesa di quello ventrale: all'inizio va dall'esofago (porzione più caudale) alla porzione terminale del retto (praticamente tutto il tubo digerente) poi quando lo stomaco ruota a destra si sposta anche il mesentere dorsale che è ancorato alla grande curvatura e quindi, anziché sul margine dorsale, viene a trovarsi sul margine sinistro dello stomaco. Questa zona del mesentere, dove si è sviluppato l'abbozzo della milza, si ribatte in parte sulla parete posteriore dell'addome e in parte cresce molto e forma il **grande epiploon**, sorta di grembiule che ricopre le anse intestinali. All'inizio la **borsa omentale** o **epiploica** è molto grossa, ma quando le due lamine del grande epiploon si fondono (quella dorsale si fonde con la sierosa che riveste il colon trasverso) vediamo che la borsa omentale rimane sotto forma di una piccola tasca che occupa la parte situata dorsalmente allo stomaco; quando lo stomaco ruota, si porta dietro il duodeno che si accolla alla parete posteriore addominale. I foglietti parietale e viscerale si fondono e spariscono per cui il duodeno nella sua porzione terminale si trova in posizione retroperitoneale. Prima che i foglietti parietale e viscerale spariscano ruota anche il pancreas intorno al duodeno e anche questo avrà posizione retroperitoneale. La milza¹⁷, sebbene abbia il legamento gastro splenico e splenicopancreatico che la

¹⁷ È connessa alla parete posteriore, allo stomaco, al pancreas e al rene di sinistra.

connettono, è abbastanza libera nella cavità peritoneale. Le anse intestinali dell'intestino tenue mantengono il mesodorsale e quindi questa parte di apparato digerente fino al cieco è mobile perché è ancorata solo alla parete posteriore tramite il mesentere dorsale.

A livello del colon ascendente e del colon discendente si ha che il meso dorsale si fissa alla parete posteriore addominale.

Il colon trasverso e il sigmoideo rimangono mobili, mentre il retto è tenuto in posizione dal muscolo elevatore dell'ano, dai legamenti sacro-rettali e dai muscoli perineali.

34.DERIVATI DEL MESENCHIMA.

Il mesenchima è formato da cellule di forma stellata, con vivaci movimenti ameboidi che ancora non sono incanalati nella via differenziativa. Dal mesenchima derivano tutti connettivi, tutta la muscolatura liscia e elementi a funzione endocrina (cellule interstiziali delle gonadi).

Il mesenchima deriva dal mesoderma; le cellule perdono i rapporti stretti e cominciano a muoversi: grazie al movimento possono andare a svilupparsi in zone del corpo anche molto lontane dal luogo di origine; per esempio, il derma cutaneo che origina tutto dai dermatotomi, quindi ha origine somatica. Dal mesenchima deriva tutto il derma cutaneo, il tessuto sottocutaneo, le lamine proprie delle mucose e gli stromi degli organi parenchimali (mesenchima: matrice embrionale molto estesa). La matrice principale per il mesenchima è il mesoderma ma si ritiene che il mesenchima di alcune zone possa avere origine ectodermica o entodermica.

Nel corpo il mesoderma degli archi forma un mesenchima che dà importanti strutture scheletriche:

- dal 1° arco: cartilagine di Meckel dalla quale per ossificazione mantellare si forma il corpo della mandibola; l'incudine e il martello dell'orecchio che ossificano per

ossificazione condrale

- dal 2° arco: la staffa (terzo ossicino orecchio); il processo stiloideo; il legamento stiloideo; piccolo corno dell'osso ioide
- dal 3° arco: grande corno dell'osso ioide
- dal 4°, 5°, 6° arco: maggior parte delle cartilagini della laringe.

Le ossa del cranio si formano dal mesenchima del capo che formerà il viscerocranio e lo splanocranio: si ossificano secondo diversi processi. Per ossificazione diretta si formano l'osso frontale, il parietale, la squama dell'occipitale e molte ossa facciali (ossa nasali, mascellare, vomere, zigomatico, palatino, parte dello sfenoide e la parte squamosa del temporale). La base dell'occipitale, le parti petrose e mastoidee del temporale, parte dello sfenoide, l'etmoide e i cornetti nasali si ossificano per ossificazione condrale. Lo scheletro appendicolare ha processo di formazione particolare: gli arti si formano inizialmente come due pieghe a forma di paletta del rivestimento cutaneo poi in questi abbozzi penetra il mesoderma; si originano prima gli arti superiori poi tutta la porzione sovradiaframmatica, poi si sviluppano gli arti inferiori. Si formano dunque prima addensamenti di cellule mesenchimali che costituiscono gli abbozzi delle ossa del cingolo scapolare e poi di quello pelvico; poi si formano gli abbozzi del braccio, dell'avambraccio, della coscia e della gamba. Solo alla fine si hanno gli abbozzi della mano e del piede; quando si sono formati gli abbozzi delle falangi, i tessuti molli della mano e del piede si modificano e si individuano le dita; si formano solchi tra dito e dito; quando si hanno fenomeni malformativi si ha la **sindattilia** (dita unite); più abbozzi mesenchimali; **dita sovranumerari** o **polidattilia**. Una serie di processi molto complessi si ha nella formazione della colonna vertebrale la parte ventrale-mediale dei somiti dà mesenchima originando la massa detta sclerotomo le cui cellule migrano subito verso la corda

dorsale. Il mesenchima degli sclerotomi formerà gli abbozzi dei corpi vertebrali. Quando le cellule degli sclerotomi si dispongono intorno alla notocorda, la loro densità è inizialmente uguale in tutte le zone dello sclerotomo; in seguito si ha maggiore proliferazione nella parte cefalica e minore nella parte caudale. Compaiono poi fra le zone più dense e le zone meno dense delle fessure dette **fessure intervertebrali**; ogni corpo vertebrale sarà quindi costituito dalla parte caudale di uno sclerotomo e dalla parte cefalica dello sclerotomo sottostante. Successivamente si ha ridistribuzione cellulare e una quantità di cellule vengono a stiparsi intorno alla fessura intervertebrale; formano componenti importanti del disco intervertebrale che è la **fibrocartilagine dell'anello periferico** del disco intervertebrale. Al centro di ogni disco intervertebrale rimane una porzione di corda dorsale che formerà il **nucleo polposo**. Nel settore che corrisponde allo spessore del corpo vertebrale, il tessuto cordoide scompare del tutto; il tessuto cordoide è un connettivo particolare; cellule grandi, globose a stretto contatto, con accumuli di glicogeno e osmoticamente attive; il tessuto cordoide deve la sua capacità di sostegno al turgore delle cellule (hanno molta acqua e altri liquidi). All'inizio si forma il corpo vertebrale e dalla regione con maggiore densità cellulare migrano cellule intorno al midollo spinale per formare l'arco neurale della vertebra. Altre cellule migrano lateralmente a formare i processi trasversi e i processi costiformi delle vertebre dorsali. Gli ultimi a formarsi sono il processo spinoso e i rilievi delle superfici articolari intervertebrali e delle articolazioni costo-vertebrali a livello delle vertebre toraciche (tutto ciò si forma per ossificazione condrale). Un altro derivato del mesenchima è l'**apparato cardiovascolare**; il mesenchima forma gli elementi del sangue, gli endoteli dei vasi e del cuore. Già a livello del sacco vitellino c'erano ammassi di cellule angioblastiche che diverranno le cellule progenitrici degli elementi del sangue (cellule staminali). L'ematopoiesi vitellina dura fino al secondo

mese circa e si svolge nel lume dei vasi sanguigni; si nota la presenza dei megalociti; cioè globuli rossi di 14 μm di diametro con nucleo addensato e $\text{Hb } \alpha_2 \epsilon_2$; poi si ha diminuzione del numero dei megalociti; si pensa che essi vengano fagocitati da cellule endoteliali che hanno acquisito capacità fagocitaria o da elementi monocitari prodotti dall'ematopoiesi epatica che intanto si è instaurata.

L'**ematopoiesi epatica** comincia quando la vitella non è ancora finita e dura per tutto il periodo fetale e per i primi mesi di vita, si svolge in sede extravascolare, negli spazi fra l'endotelio e il polo vascolare degli epatociti. A livello epatico si formano altri elementi oltre ai globuli rossi; megacariociti, granulociti (non è certo se si formano anche elementi linfoidi e monocitari). Verso il secondo mese inizia anche l'ematopoiesi splenica (milza) e finisce verso il quinto mese; poco dopo l'ematopoiesi epatica inizia l'ematopoiesi midollare che dura tutta la vita; l'ematopoiesi epatica prevale nel periodo prenatale, l'ematopoiesi midollare prevale dopo la nascita.

L'ematopoiesi midollare è provata dalla presenza di modeste quantità di $\text{Hb } \alpha_2 \beta_2$, tipica della vita postnatale.

35.SVILUPPO DEL CUORE.

Il cuore origina da due tubi endocardiaci che si fondono in un unico tubo endocardico mediano intorno al quale si organizza il mesenchima che darà le strutture delle pareti del cuore. All'inizio il cuore presenta un'unica cavità.

In posizione cranio-caudale troviamo: il bulbo arterioso, il ventricolo, l'atrio (più stretto rispetto al ventricolo) e il seno venoso. Il tubo cardiaco con la sua parete muscolo- connettivale cresce molto precocemente per rendere possibili gli scambi ematoplacentari, indispensabili per lo sviluppo dell'embrione. Il tubo cardiaco cresce soprattutto in lunghezza infatti, si ha che l'abbozzo cardiaco subisce un tale ripiegamento che il seno venoso e l'atrio

vengono a trovarsi dorsalmente e cefalicamente rispetto al bulbo arterioso e al ventricolo. Abbozzo della morfologia definitiva del cuore: i vasi emergono dalla parte superiore e la punta è rappresentata dal ventricolo. Le pareti hanno evoluzioni diverse; quelle atriali rimangono esili, quelle ventricolari si ispessiscono soprattutto quelle del ventricolo sinistro. Intanto si hanno delle sepimentazioni all'interno della camera cardiaca; si passa dalla forma monoloculare a biloculare poi a tetraloculare. La biloculazione avviene grazie alla formazione del **setto atrioventricolare** che separa la regione atriale superiore da quella ventricolare inferiore. Poi si organizzano i setti perpendicolari al setto atrioventricolare e si determina così la divisione delle quattro camere cardiache: **atrio sinistro** e **ventricolo sinistro**, **atrio destro** e **ventricolo destro**; gli atri e i ventricoli sono in comunicazione già nella vita fetale. In questi punti di comunicazione si organizzano poi le **valvole atrioventricolari**: **tricuspide** a destra e **bicuspidale** o **mitrale** a sinistra.

La sepimentazione ventricolare avviene grazie alla formazione di un setto che dalla punta del cuore cresce per fondersi con il setto atrioventricolare. La sepimentazione atriale è più complessa; il setto parte dalla volta della cavità atriale monoloculata e cresce verso il seno atrioventricolare: questo setto viene chiamato **septum primum**, che forma di semiluna.

Il septum primum non è completo, ma ha un foro che fa comunicare l'atrio destro con il sinistro; questo foro è l'**ostium primum**.

In seguito, sulla destra rispetto al septum primum si forma un altro setto detto **septum secundum**. In corrispondenza all'inizio della formazione del septum secundum, l'ostium primum si oblitera e per proliferazione cellulare locale. Anche il septum secundum però ha un foro in prossimità del setto atrioventricolare; questo foro è detto **foro ovale**, che mette in comunicazione i due atri, ma questa comunicazione interatriale non è diretta ma tortuosa: si forma una specie di membrana a struttura valvolare data dall'accollamento del septum primum contro

il secundum. Il passaggio del sangue è reso possibile da un gradiente pressorio che convoglia il sangue da destra a sinistra, in mancanza di questo gradiente, il foro ovale funziona come una valvola che impedisce il passaggio di sangue.

36.LA CIRCOLAZIONE FETALE.

Fino alla nascita il feto ha una circolazione detta **circolazione cardioplacentare**; la pompa che spinge il sangue è cuore e la sede di ossigenazione e di scarico di cataboliti è la placenta; è molto diversa dalla circolazione postnatale che è di tipo cardiopolmonare (cuore è la pompa, la sede di ossigenazione sono i polmoni e non la placenta).

A livello della placca coriale, i vasi provenienti dai villi si riuniscono in tronchi più grossi fino a che il sangue ossigenato giunge alla vena ombelicale. La vena ombelicale percorre tutto il funicolo ombelicale, arriva all'ombelico e entra nel corpo del feto: appena dentro l'addome la vena si innesta in un grosso vaso che si trova a livello del fegato; questo vaso poi presenta una biforcazione: per una via si passa nella branca sinistra della **vena porta**; dall'altra si passa nel **dotto venoso** o **dotto di Aranzio** che collega il **seno portale** (punto della biforcazione) con la **vena cava inferiore**.

All'inizio del dotto di Aranzio c'è uno sfintere che a seconda delle condizioni pressorie ed emodinamiche, si apre o si chiude regolando quindi la quantità di sangue che dalla vena ombelicale passa o nel fegato attraverso il seno portale o va nella vena cava inferiore. Per la maggior parte del tempo questo sfintere è aperto quindi gran parte del sangue ossigenato arriva ad alta pressione alla vena cava inferiore.

Nella vena cava inferiore sboccano anche le vene epatiche che portano sangue del fegato che contiene metaboliti e elementi sanguigni neoformati. Il sangue del fegato "inquina" un po' il sangue che viene dalla vena ombelicale; 80% ossigenazione.

La vena cava inferiore sbocca nell'atrio

destro con un getto molto forte perché il tragitto fra vena ombelicale e atrio è molto breve. Questa colonna di sangue sbatte contro il forame ovale e attraverso l'ostium primum passa nell'atrio sinistro. Una parte piccola di sangue sbatte sul margine del forame ovale rimane nell'atrio destro. Questo sangue rimasto nell'atrio destro si mescola con il sangue proveniente dalla porzione sovradiaframmatica del feto, portato all'atrio dalla vena cava superiore e molto povero di ossigeno. Dall'atrio destro passa al ventricolo destro e da qui viene spinto nel tronco del **dotto di Botallo** o **dotto arterioso**, grosso vaso che collega la polmonare con il tratto discendente dell'arco aortico.

Nel ventricolo sinistro il sangue cade dall'atrio sinistro e poi va nell'aorta; nell'atrio sinistro c'è sangue ben ossigenato che viene dalla vena cava inferiore e a questo sangue se ne unisce dell'altro meno ossigenato proveniente dal circolo polmonare. Nel ventricolo sinistro c'è quindi sangue ossigenato che entra nel sistema coronarico per irrorare il cuore e, grazie ai grossi vasi che si diramano, anche per irrorare i territori della testa.

Dopo l'arco aortico il sangue si mescola col sangue meno ossigenato che viene dal dotto di Botallo (il livello di ossigeno nel sangue dell'aorta discendente è 60%).

Dall'aorta discendente si staccano vasi per tutto il resto del corpo; a livello dell'arteria iliaca (che sono due biforcazioni dell'aorta) si ha la divisione in due di questi vasi che si dividono ventralmente e vanno ad irrorare la vescica urinaria (**arterie vescicali superiori**), il tronco più grosso prosegue fino all'ombelico, **arterie ombelicali**, passano nel funicolo ombelicale avvolgendosi intorno alla vena e vanno alla placenta dove il sangue viene ossigenato.

Alla nascita del bambino, la circolazione sanguigna subisce delle importanti modifiche; per circa un minuto dopo il parto al bambino arriva ancora sangue placentare (**non tagliare subito il cordone ombelicale!**); dopo però la placenta non ossigena più correttamente il bambino; si arriva a livelli critici di CO₂ e si innesca

automaticamente nel bambino il meccanismo di respirazione.

Nel passaggio nel canale del parto, il liquido contenuto nelle vie aeree viene "spremuta" attraverso la laringe e in parte viene riassorbito per via linfatica o ematica; poi si libera il surfactante che permette la dilatazione definitiva degli alveoli polmonari: ora il bambino respira da se.

Dopo il parto le arterie ombelicali si chiudono attraverso un meccanismo a controllo umorale, mentre la vena non si chiude subito; le arterie si chiudono per non fare uscire sangue dal bambino.

Le arterie ombelicali subiscono anche trasformazioni istologiche: diventano cordoni fibrosi e poi legamenti: **legamenti ombelicali laterali** che si trovano ai lati del **legamento ombelicale mediano** (che è un residuo dell'uraco).

Dopo la nascita scompare anche il dotto di Aranzio che dà il **legamento venoso del fegato** e anche il dotto di Botallo dà il **legamento arterioso** che collega l'arco dell'arteria polmonare con la parte discendente dell'arco aortico. Cambiano anche le condizioni emodinamiche cardiache; la pressione sanguigna nella vena cava diminuisce perché non proviene più sangue ad alta pressione dal dotto di Aranzio; diminuisce anche la pressione dell'atrio destro. Aumenta invece, nell'atrio sinistro, cominciano a funzionare i polmoni e quindi cambia il gradiente pressorio che non è più destro-sinistro, ma sinistro-destro. Ciò determina il collabimento del septum primum col secundum impedendo al sangue di passare dall'atrio sinistro al destro.

All'inizio questa chiusura è solo funzionale, ma poi diventa anche anatomica perché si chiude con proliferazione cellulare a livello dell'ostium primum.

Tutte queste modificazioni si hanno perché si ha passaggio da circolazione **cardioplacentare** a **cardiopulmonare**.