

Joanna Weglowski

**„Rozwój przestrzeni nadtwardówkowej i
podpajęczynówkowej w kanale kręgowym u zarodków i
płodów ludzkich od 5 do 12 tygodnia”**

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Bruska

Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Bruska

Poznań 2020

Spis treści

I. Wstęp	3
II. Cel pracy	9
III. Materiał i metody.....	10
IV. Wyniki własne.....	14
V. Dyskusja.....	91
VI. Wnioski.....	97
VII. Piśmiennictwo.....	98
VIII. Streszczenie.....	106
IX. Summary.....	108
X. Spis rycin i tabel.....	110
XI. Załączniki.....	116

I. Wstęp

Rdzeń kręgowy oraz mózgowie otoczone są trzema błonami łącznotkankowymi, które nazywamy oponami i pomiędzy którymi znajdują się przestrzenie.

Ośłonę zewnętrzną tworzy gruba opona twarda (*dura mater*), warstwę środkową tworzy pajęczynówka (*arachnoidea*) albo opona pajęczna, zaś najbardziej wewnętrzną osłoną, przylegającą bezpośrednio do mózgowia i rdzenia kręgowego jest opona miękka (*pia mater*).

Pajęczynówka i opona miękka są cienkie i delikatne określane jako *leptomeninx*, w przeciwieństwie do grubej opony twardej nazywanej *pachymeninx*.

Pomiędzy oponą mięką i pajęczynówką znajdują się łączące ze sobą szczeliny tkankowe, które tworzą przestrzeń lub jamę podpajęczynówkową, zawierającą płyn mózgowo rdzeniowy.

Opona twarda rdzenia kręgowego składa się z dwóch blaszek – blaszki zewnętrznej wyściełającej kanał kręgowy oraz blaszki wewnętrznej tworzącej właściwą oponę twardą. Między obiema blaszkami znajduje się przestrzeń lub jama nadtwardówkowa zawierająca tkankę łączną, tkankę tłuszczową oraz liczne sploty żyłne kręgowo wewnętrzne.

Najwcześniejsze opisy opon mózgowia i rdzenia kręgowego sięgają czasów starożytnych. Po raz pierwszy oponę twardą opisał Hipokrates (V-IV wiek p.n.e.), natomiast Erasistratos (III wiek p.n.e.) błony otaczające mózgowie i rdzeń kręgowy nazwał *meninx*. Galen (II wiek p.n.e.) wyróżnił 2 opony i określił je jako *pache* i *lepte*. Nazwy te zostały przetłumaczone na język łaciński z języka arabskiego przez Stephena z Autiochii jako *dura mater* i *pia mater* (81, 82, 83, 96).

Opona miękka i opona pajęczna uważane były za jedną pojedynczą błonę aż do XVIII wieku i pierwszym badaczem, który opisał występowanie dwóch opon miękkih był Blasuis (96). Obecność jednej opony miękkiej opisywana była przez wielu badaczy aż do początków XX wieku (69).

Należy podkreślić, że bardzo różniły się poglądy różnych badaczy odnośnie struktury opony twardej. Obecność dwóch blaszek w oponie twardej opisał w 1536 roku Massa (78).

Rogers i Payne (90) twierdzili, że opona twarda tworzy jedną warstwę, zaś Hochstetter (41) uważał, że tworzy ona homogenną strukturę, natomiast Beasley i Kuhlenbeck (9)

twierdzili, że opona twarda składa się z dwóch warstw. Podobny pogląd podzielali inni badacze (15, 19, 65, 94).

Kontrowersyjne są również opinie badaczy odnoszące się do występowania potencjalnej przestrzeni podtwardówkowej, pomiędzy oponą twardą a oponą pajęczą (30, 65, 68, 94).

Budowa opon oraz przestrzeni między nimi (rzeczywistych i potencjalnych) jest bardzo istotna ze względu na ich rolę w rozwoju układu nerwowego, transporcie substancji chemicznych między układem nerwowym ośrodkowym i płynem mózgowo – rdzeniowym oraz w procesach patologicznych układu nerwowego.

Najbardziej problematyczne było określenie budowy opony pajęczej, którą można było dokładnie ustalić dopiero dzięki badaniom mikroskopowo – elektronowym (2, 3, 50, 51, 52, 53, 59, 110).

Stwierdzono, że w obrębie opon miękkich występuje warstwa pośrednia, która składa się z zewnętrznej elektronogęstej strefy i strefy wewnętrznej zawierającej liczne komórki. Należy podkreślić, że warstwa elektronogęsta rozwija się dopiero w późnym okresie płodowym.

Warstwę pośrednią określono, jako „błonę pajęczą” lub neurośródbłonek podtwardówkowy składający się z 2 do 8 warstw komórkowych (2, 65, 88, 94, 103, 109). Warstwa pośrednia opisywana była, jako śródbłonek podtwardówkowy przez Pease i Schultza (84), jako warstwa pośrednia między oponą twardą i pajęczą przez Wagnnera (103), jako pośrednia warstwa komórkowa przez Himango (38) lub zewnętrzną warstwę opony pajęczej przez Lopesa (59). Rascol (88) oraz Schachenmayer (93) podkreślają nabłonkowe cechy tej warstwy.

Wielu badaczy podkreśla, że wewnętrzna powierzchnia warstwy pośredniej, czyli opona pajęcza, jest najważniejszą fizjologiczną barierą opon, nieprzepuszczalną dla płynu mózgowo – rdzeniowego (94, 103), a komórki tej warstwy wykazują aktywność metaboliczną (103). Farquhar i Palade (24, 25) wykazali jej nieprzepuszczalność dla hemoglobiny oraz badali jej przepuszczalność w stosunku do różnych substancji. Brightman (17) zwrócił uwagę na właściwości opony pajęczej, jako skutecznej bariery uniemożliwiającej niekontrolowany proces dyfuzji, zaś Zajicova (109) podkreśliła, że warstwa ta stanowi ścisłą barierę o strukturze nabłonkowej, odgrywającą aktywną rolę w transporcie i pełni także mechaniczną funkcję obronną.

Wyjaśnienie budowy tej warstwy może przyczynić się do zrozumienia patogenezy krwiałków podtwardówkowych oraz innych zmian patologicznych w tej części układu nerwowego.

Oponę miękką tworzą komórki bezpośrednio pokrywające rdzeń kręgowy i tworzące jednolitą warstwę, w której nie zaobserwowano przestrzeni (1, 87). Opona miękka tworzy wewnętrzną warstwę leptomeninx (60).

Dyskusyjne jest również tworzenie się przestrzeni podpajęczynówkowej, jako zorganizowanej przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo – rdzeniowym .

Analizą rozwoju przestrzeni podpajęczynówkowej zajmował się Weed (105, 106, 107), który stwierdził, że przestrzeń ta kształtuje się w chwili rozpoczęcia krążenia płynu mózgowo – rdzeniowego.

Znaczącym w analizie rozwoju opon rdzenia kręgowego było wprowadzenie przez Salvi w 1898 roku terminu „meninx primitiva” – opona pierwotna. Nazwą tą określił nieodróżnicowaną mezenchymę otaczającą cewę nerwową, podkreślając również mezodermalne pochodzenie wszystkich opon (91). Udowodnił on także podział opony pierwotnej na leptomeninx, z którego mogłyby się wykształcić opony pajęczka i miękka, oraz pachymeninx, z którego miałyby wykształcić się opona twarda. Na tej podstawie ukształtował się pogląd, że opona pajęczka i miękka wywodzą się i tworzą struktury ewolucyjne odrębne w stosunku do opony twardej.

Innego zdania był Hochstetter (42), który uważał, że opona pajęczka jest powiązana ewolucyjnie z oponą twardą, a nie z oponą miękką. Jego zdanie podzielali Clermont (20) i Flexner (26). Jednakże wnikliwa analiza dzieł Salvi (91) pozwala zauważyć, że głoszone przez niego poglądy dotyczyły rozwoju opon w obszarze mózgowia. Natomiast, co do rozwoju opon w obrębie rdzenia kręgowego był zdania, że opona pajęczka kształtuje się na skutek rozwarstwienia opony twardej, co też zaobserwował Hochstetter wiele lat później.

Pierwszy opis rozwoju zarodkowego opon u człowieka można znaleźć w pracy Tiedemanna (99) z 1816 roku. Natomiast pierwszym badaczem, który starał się przedstawić pochodzenie opon był Bischoff (14) w 1842 roku. Stwierdził on, że wszystkie opony różnicują się z cewy nerwowej. Teorię tę zakwestionował Remak (89) sądząc, że z cewy nerwowej wywodzi się tylko opona miękka i pajęczka, zaś opona twarda jest pochodną warstwy skeletogennej, otaczającej cewę nerwową. Poparł go Reichert (95), który uważał, że opona pajęczka jest dwuwarstwowa i jej warstwa trzewna

granicząca z oponą miękką pochodzi z cewy nerwowej, zaś warstwa ścienna razem z oponą twardą tworzy się z warstwy skeletogennej.

Kollmann (54) postulował pochodzenie opon mózgowych z mezenchyny. Kölliher (55) i His (39) twierdzili, że opony pochodzą z przyosiowej mezodermy grzbietowej, zaś Hensen (37) twierdził, że opona twarda i pajęczka wywodzą się z mezodermy, natomiast miał wątpliwości, co do pochodzenia opony miękkiej, którą nazywał „membrana prima”.

Mihalkowic (62) podzielał zdanie co do mezodermowego pochodzenia opon, natomiast nie był przekonany o pochodzeniu opony twardej z warstwy skeletogennej.

Wszystkie te teorie podkreślały znaczenie warstw zarodkowych w procesie rozwoju embrionalnego. Tym samym wprowadzono takie terminy jak ektoderma, endoderma (29, 57) i mezoderma (44).

Hochstetter (42) dokonał pierwszej analizy rozwoju opon rdzeniowych na zarodkach ludzkich podkreślając ich mezodermalne pochodzenie. Jego teorię poparł Ask (5) przyjmując mezodermalne pochodzenie opon rdzeniowych.

Badania dotyczące rozwoju opon rdzenia kręgowego u człowieka przedstawił Sensing (95), który uznał, że wszystkie opony pochodzą z nieodróżnianej mezenchimy, która znajduje się pomiędzy cewą nerwową a wewnętrzną ścianą kanału kręgowego. Natomiast tkanka, z której powstają opony pochodzi z przyosiowej mezodermy, z wyjątkiem migracji komórek z grzebieni nerwowych do opony miękkiej. Zaobserwował on, że począwszy od 13 stadium okresu zarodkowego komórki grzebieni nerwowych, które są pochodzenia ektodermalnego, mieszają się z komórkami somitów. Potwierdziło to wcześniejsze założenia wysunięte w 1934 roku przez Holmdahl'a (43). Sensing podkreślał, że po utworzeniu somitów komórki ich brzuszno – przyśrodkowej powierzchni zaczynają migrować i komórki położone wewnętrznie otaczają cewę nerwową i tworzą oponę pierwotną, natomiast komórki położone zewnętrznie tworzą kręgi.

Inni autorzy twierdzili, że opona miękka pochodzi z grzebieni nerwowych (84). Halata i wsp. (31) prowadzili badania na zarodkach ptaków i udowodnili, że wszystkie komórki otaczające odcinek rdzeniowy cewy nerwowej pochodzą z mezenchimy, sugerowali więc, że opony rdzenia kręgowego mają mezodermalne pochodzenie.

Badania przeprowadzone u ptaków i ssaków opisane przez Catala (19) wykazały, że opony rdzenia kręgowego pochodzą z somitycznej mezodermy, opony pnia mózgu z głowowej mezodermy zaś opony kresomózgowia z grzebieni nerwowych.

Według Osaki (80) i O’Rahilly’ego (78) badania prowadzone na zarodkach ludzkich potwierdzają, że cewa nerwowa po zamknięciu otoczona jest przez gęstą warstwę komórek, którą nazwano oponą pierwotną.

Budowa opon oraz zawartych pomiędzy nimi przestrzeni potencjalnych i rzeczywistych była przedmiotem zainteresowania zarówno morfologów, embriologów, neuropatologów, neurologów i neurochirurgów (19, 46, 97, 101), bowiem pełnią one ważną rolę w rozwoju układu nerwowego oraz zmianach patologicznych układu nerwowego (40).

Do najczęściej spotykanych wad rozwojowych gdzie między innymi dochodzi do zmian w obrębie opony twardej rdzenia kręgowego zaliczamy wady z grupy dysrafii. Są to przepuklina oponowa – rdzeniowa i przepuklina oponowa. W tych wadach zaburzeniom związanym z nieprawidłowym zamykaniem się rynienki nerwowej lub wtórnym rozerwaniem cewy nerwowej (przez płyn mózgowo – rdzeniowy) towarzyszą zmiany w obrębie opony twardej i rozszczepy kręgosłupa. O ile rozszczep kręgosłupa i przepukliny oponowe mogą być klinicznie bezobjawowe, o tyle w przypadkach przepuklin oponowo – mózgowych i oponowo – rdzeniowych występują zaburzenia neurologiczne.

Wady te powstają we wczesnych stadiach rozwoju i mogą być przyczyną dalszych anomalii rozwojowych. Genezę rozszczepu kręgosłupa badało wielu autorów (19, 27, 47, 56).

Catala (19) twierdził, że schorzenie to jest spowodowane nieprawidłowym rozwojem grzbietowej mezodermy, która jest indukowana przez grzbietową część cewy nerwowej.

Wykazano również, że na rozwój opon mają wpływ różne czynniki neurotrofowe, regulujące czynność neuronów (czynnik wzrostu nerwów - NGF, mózgowy neurotrofowy czynnik BDNF, neurotrofina 3 - NT3, neurotrofina 4 - NT4).

Yan i Johnson (108) stosując przeciwciała monoklonalne wykryli w oponach u szczurów receptor NGF.

Badania Timmuska (100) wykazały obecność neurotrofin w splocie naczyniówkowym i oponie twardej dorosłych szczurów oraz ich receptory z rodziny tyrozyno-kinaz trk A, B, C. W obrębie opony twardej obserwował wysokie poziomy NT3, NGF i niskie poziomy BDNF i NT4mRNAs oraz wysoki poziom trkCmRNA i trkB.

Podczas rozwoju wysoką ekspresję receptorów trkB obserwowano w obrębie leptomeninx opon mózgowo – rdzeniowych. Do czynników indukujących rozwój układu nerwowego,

a więc także opon należy transformujący czynnik wzrostu beta (TGF beta). Charakteryzuje się on zdolnością syntezy i degradacji oraz adhezji molekuł zewnątrzkomórkowej macierzy. Poza tym wykazano silną jego ekspresję w migrujących komórkach grzebienia nerwowego, w oponach i w splocie naczyniówkowym oraz innych tkankach pochodzących z mezenchymy grzebieni nerwowych (13, 36, 45, 49, 81, 85, 102, 104).

Przedstawione badania morfologiczne, rozwojowe oraz eksperymentalne wykazały, że komórki tworzące opony pochodzą z płyty podstawnej, mezodermy przyosiowej, mezenchymy przyosiowej, mezodermy grzbietowej, grzebieni nerwowych oraz cewy nerwowej (76, 78).

II. Cel pracy

Większość badań dotyczy opon w obrębie jamy czaszki, których proces rozwoju jest bardziej skomplikowany. Badanie rozwoju opon oraz przestrzeni międzyoponowych w obrębie rdzenia kręgowego przeprowadzone były głównie na zwierzętach.

Nieliczne prace dotyczyły człowieka i są często kontrowersyjne.

Dlatego też, dysponując licznym materiałem zarodków i płodów ludzkich z dokładnie określonym wiekiem postanowiono prześledzić rozwój przestrzeni nadtwardówkowej i podpajęczynówkowej w kanale kręgowym u zarodków i płodów ludzkich od 5. do 12. tygodnia.

Celem pracy jest:

1. Prześledzenie rozwoju opon rdzenia kręgowego.
2. Ustalenie kolejności i momentu powstawania przestrzeni nadtwardówkowej i podpajęczynówkowej.

III. Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 80 zarodkach ludzkich (tabela I) w wieku od 32 do 56 dnia rozwoju (stadia 13 do 23) oraz 9 płodach (tabela II) w wieku od 9 do 12 tygodnia.

Zarodki i płody pochodziły ze zbiorów Katedry i Zakładu Anatomii Prawidłowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Wiek zarodków oceniono według międzynarodowych kryteriów stadiów rozwojowych i wyrażono go w dniach postowulacyjnych (71, 72, 75, 79).

Wiek płodów określano na podstawie długości ciemieniowo – siedzeniowej oraz długości stopy.

Zarodki i płody utrwalono w 10% zubożonej formalinie lub płynie Bouina, zatopione były w całości w parafinie względnie w parapłacie.

Seryjne skrawki o grubości 5 i 10 mikrometrów wykonano w trzech płaszczyznach: poziomej, strzałkowej oraz czołowej. Skrawki barwiono lub impregnowano według następujących metod:

- hematoksyliną i eozyną,
- fioletem krezyłu lub błękitem toluidyny według Nissla,
- według metody Mallory’ego
- azotanem srebra z żelazicyjankiem potasu według Ogawy,
- azotanem srebra według Pearsona i O’Neilla,
- azotanem srebra według Loots’a
- azotanem srebra według Holmesa,
- białczanem srebra według Bodiana.

Dokumentację badań stanowią tabele oraz zdjęcia fotograficzne wykonane aparatem cyfrowym Canon Power Shot 340.

Tabela I. Długość ciemieniowo-siedzeniowa (Si), stadium rozwojowe oraz wiek badanych zarodków skrojonych seryjnie

Lp.	Numer katalogowy	Długość Si w mm	Stadium rozwojowe	Wiek w dniach postowulacyj- nych	Płaszczyzna przekroju
1.	A	6,0	13	32	strzałkowa
2.	B202	4,0	13	32	pozioma
3.	B218	4,0	13	32	pozioma
4.	B 179	5,0	13	32	pozioma
5.	B194	4,0	13	32	pozioma
6.	B203	5,0	13	32	strzałkowa
7.	B206	5,5	13	32	czołowa
8.	B171	6,0	13	32	pozioma
9.	B174	6,0	13	32	strzałkowa
10.	B194	6,0	13	32	pozioma
11.	P41	6,5	14	32	pozioma
12.	A17	7,0	14	32	pozioma
13.	B207	6,0	14	33	pozioma
14.	B195	6,5	14	32	strzałkowa
15.	A19	7,0	14	32	czołowa
16.	WWII	7,0	14	32	strzałkowa
17.	PJK19	7,0	14	33	strzałkowa
18.	A13	7,0	14	33	strzałowa
19.	PJK	7,0	15	33	strzałowa
20.	B115	8,0	15	36	pozioma
21.	PJK20	9,0	15	36	strzałkowa
22.	B69	9,0	15	36	pozioma
23.	B175	9,0	15	36	pozioma
24.	PJK5	8,5	15	36	strzałkowa
25.	PJK18	10,0	15	36	pozioma
26.	PJK20	9,0	15	36	pozioma
27.	B175	9,0	15	36	pozioma
28.	B279	10,0	15	37	strzałkowa
29.	B280	10,0	15	37	czołowa
30.	A18	10,0	15	37	strzałkowa
31.	PJK21	10,0	15	37	pozioma
32.	B181	10,0	16	37	strzałkowa
33.	IV	10,0	16	37	strzałkowa
34.	B67	11,0	16	37	strzałkowa
35.	B216	11,0	16	37	czołowa
36.	B176	11,0	16	37	Pozioma
37.	PJK 8	11,0	16	37	pozioma
38.	B273	11,0	16	37	pozioma
39.	A1	12,0	17	41	pozioma
40.	PJK2	13,5	17	41	pozioma

41.	B70	12,0	17	41	czołowa
42.	B64	13,5	17	41	czołowa
43.	B68	14,0	17	41	pozioma
44.	B180	14,0	17	41	strzałkowa
45.	B269	15,0	18	44	pozioma
46.	BŁ4	15,0	18	44	pozioma
47.	B65	16,0	18	44	pozioma
48.	B122	14,5	18	44	czołowa
49.	B282	15,0	18	44	pozioma
50.	PJK26	15,5	19	46	strzałkowa
51.	B66	16,5	19	46	pozioma
52.	Z13	17,0	19	46	czołowa
53.	BŁ5	17,0	19	46	pozioma
54.	BŁ10	17,5	19	46	pozioma
55.	X19	17,5	19	46	strzałkowa
56.	B123	17,5	19	46	strzałkowa
57.	KA2	18,0	19	46	pozioma
58.	A10	18,0	19	46	Pozioma
59.	PJK27	19,5	20	49	czołowa
60.	BŁ1	19,0	20	49	strzałkowa
61.	BŁ2	20,0	20	49	strzałkowa
62.	B99	20,0	20	49	pozioma
63.	B177	20,0	20	49	pozioma
64.	B178	20,0	20	49	strzałkowa
65.	B170	22,5	21	51	pozioma
66.	A4	23,5	21	51	czołowa
67.	B126	22,5	21	51	pozioma
68.	B127	23,5	21	51	strzałkowa
69.	PK61	23,5	21	51	strzałkowa
70.	B223	26,5	22	53	strzałkowa
71.	BIII	26,0	22	53	strzałkowa
72.	Z3	25,0	22	53	pozioma
73.	WRII	25,0	22	53	strzałkowa
74.	B114	27,5	23	56	strzałkowa
75.	B177	27,5	23	56	pozioma
76.	A2	29,0	23	56	czołowa
77.	A4	29,0	23	56	pozioma
78.	B184	27,5	23	56	pozioma
79.	B268	27,5	23	56	strzałkowa
80.	WW	27,5	23	56	czołowa

Tabela II. Długość ciemieniowo-siedzeniowa (Si) i wiek w tygodniach postowulacyjnych płodów skrojonych seryjnie

Lp.	Numer katalogowy płodu	Długość płodu Si w mm	Wiek w tygodniach postowulacyjnych
1.	PJK 30	33	9
2	113	35	9
3.	PJK 10	36	9
4.	A29	45	10
5.	W101	51	10
6.	B77	53	10
7.	B121	60	11
8.	A38	63	11
9.	104	71	12

IV. Wyniki własne

Stadium 13 (zarodki o długości 4-6 mm, 32 dni)

U zarodków w stadium 13 rdzeń kręgowy rozciąga się przez całą długość zarodka i posiada szeroki kanał środkowy rdzenia. Na przekroju poziomym zarodka w odcinku piersiowym w obrębie cewy nerwowej wyraźnie zaznaczone są 3 warstwy, z których najgrubszą jest wewnętrzna warstwa rozrodcza. Bocznie od cewy nerwowej widoczne są somity, z których zaobserwować można pasma komórek wędrujących w kierunku cewy nerwowej oraz struny grzbietowej (Ryc. 1).



Ryc. 1. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.

Barwienie H+E, x 10.

a - rdzeń kręgowy, b - zwój rdzeniowy, c- somit, d – struna grzbietowa, e - aorta

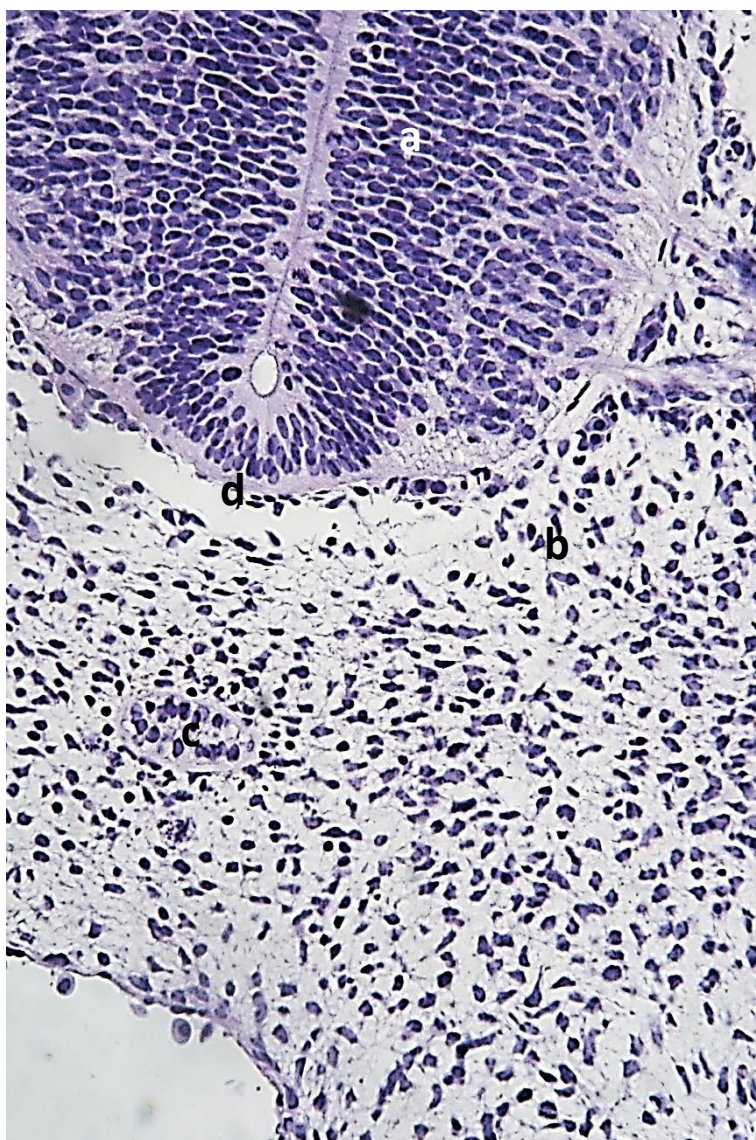
W obrębie sklerotomów można wyróżnić część gęstokomórkową, jak również komórki wędrujące do struny grzbietowej. Struna grzbietowa otoczona jest pochewką okołostrunową składającą się z jednej warstwy dużych, owalnych komórek (Ryc. 2 - 5).



Ryc. 2. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 4.

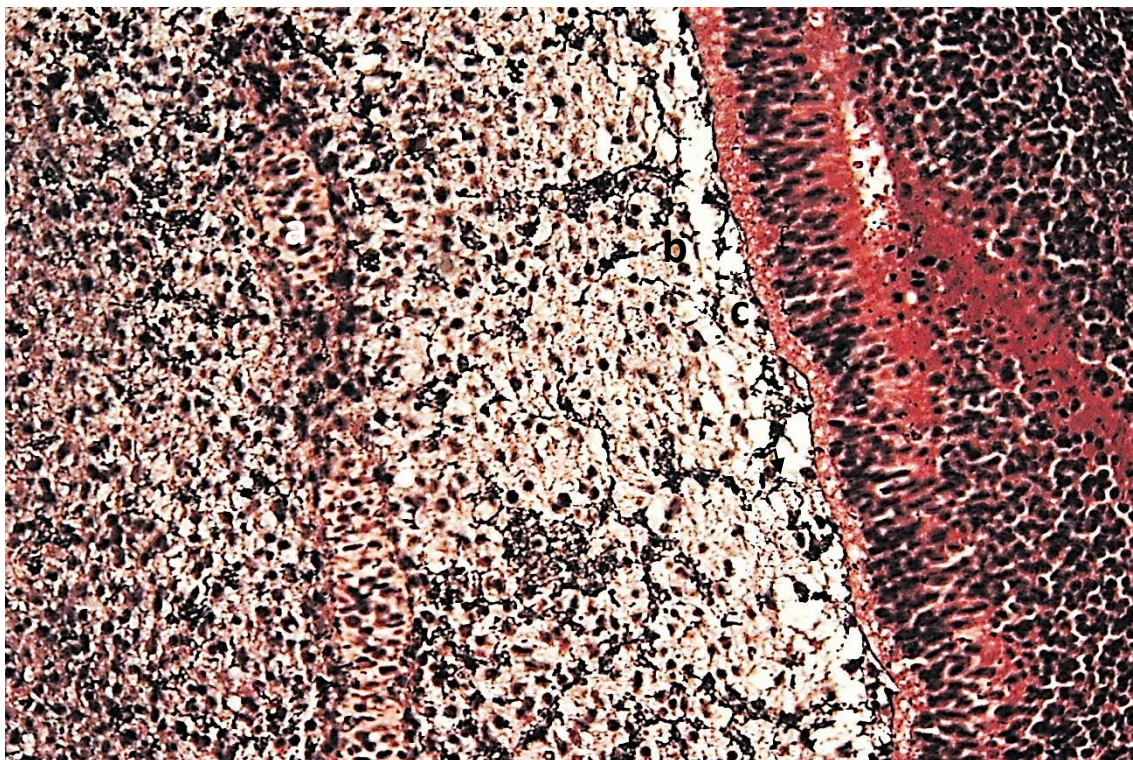
a – warstwa rozrodcza rdzenia kręgowego, b – warstwa płaszczowa rdzenia kręgowego,
c – zawiązek opony pierwotnej, d – aorta, e - śródnercze



Ryc. 3. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

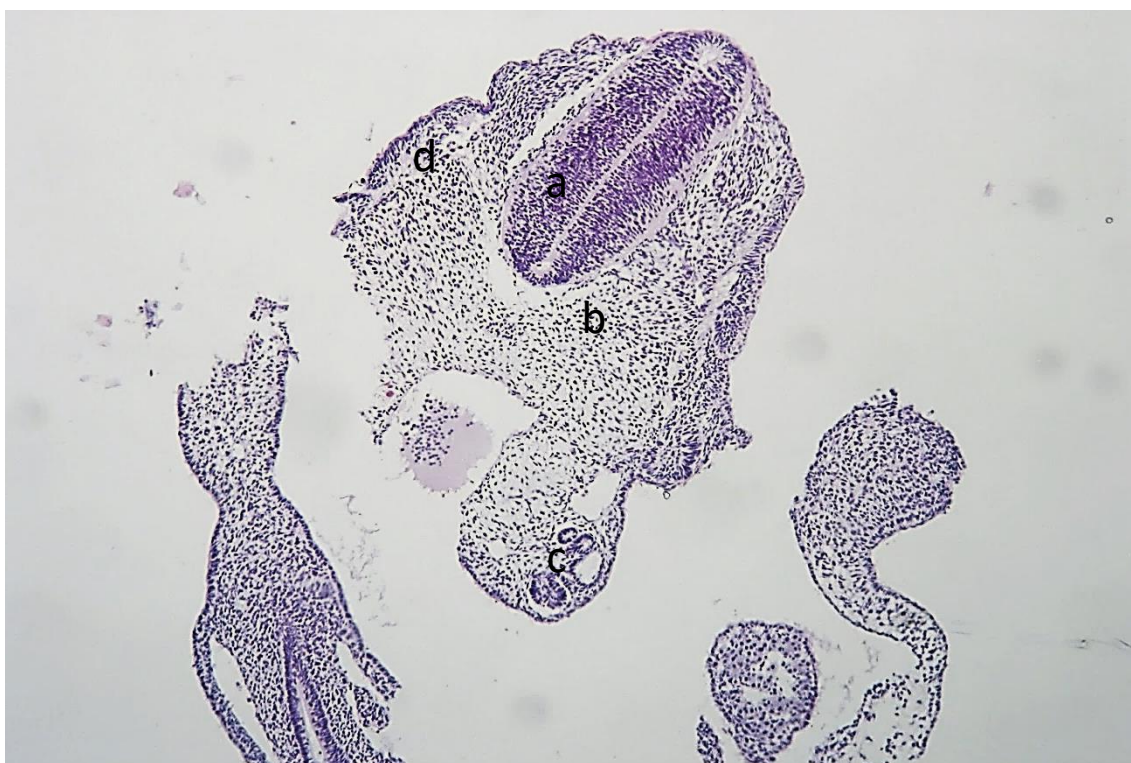
a – rdzeń kręgowy, b – zawiązek opony pierwotnej, c – struna grzbietowa,
d – zawiązek opony miękkiej



Ryc. 4. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 13.

Impregnacja białczanem srebra wg Bodiana, x 40.

a – struna grzbietowa, b – związek opony pierwotnej, c – związek opony miękkiej

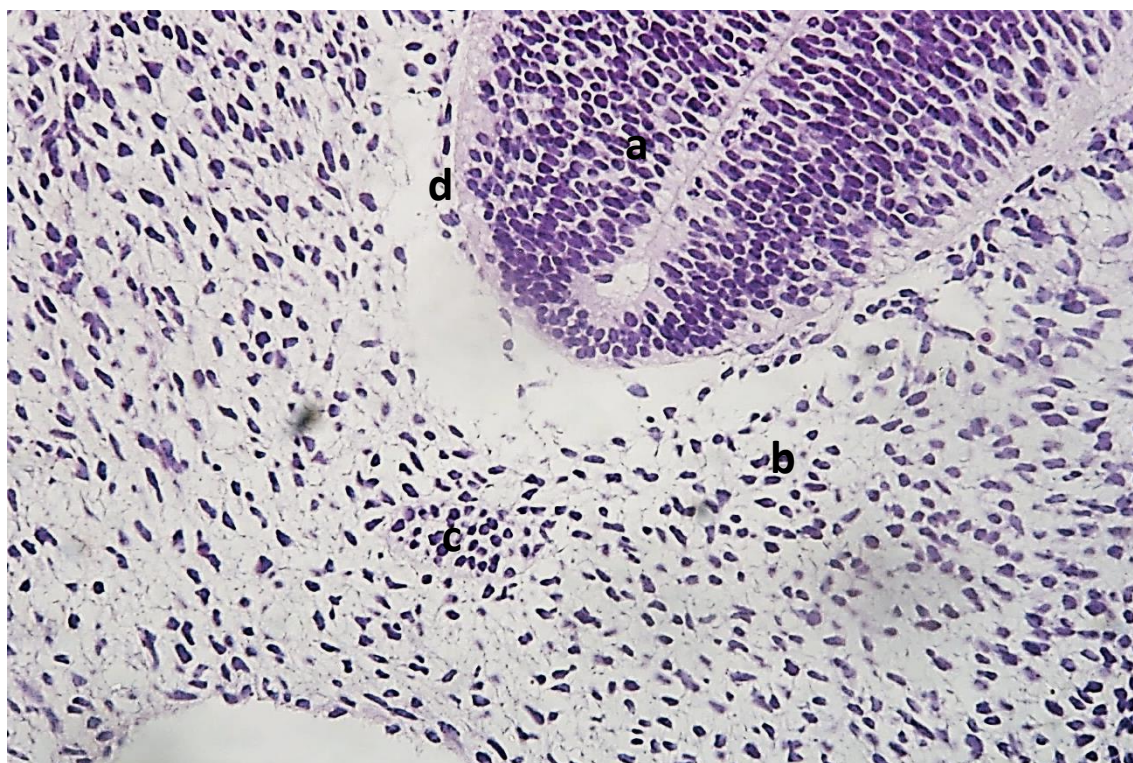


Ryc. 5. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 4.

a – rdzeń kręgowy, b – zawiązek opony pierwotnej, c – śródnercze, d – somit

Na powierzchni rdzenia kręgowego widoczne jest luźne pasmo komórek, stanowiących zawiązek opony pierwotnej. Zawiązek opony pierwotnej tworzy ciągłość ze sklerotomami i stanowi luźną tkankę mezenchymatyczną widoczną głównie na brzusznej powierzchni rdzenia kręgowego, natomiast utkanie opony pierwotnej na powierzchni bocznej rdzenia kręgowego jest znacznie bardziej gęste (Ryc. 6).

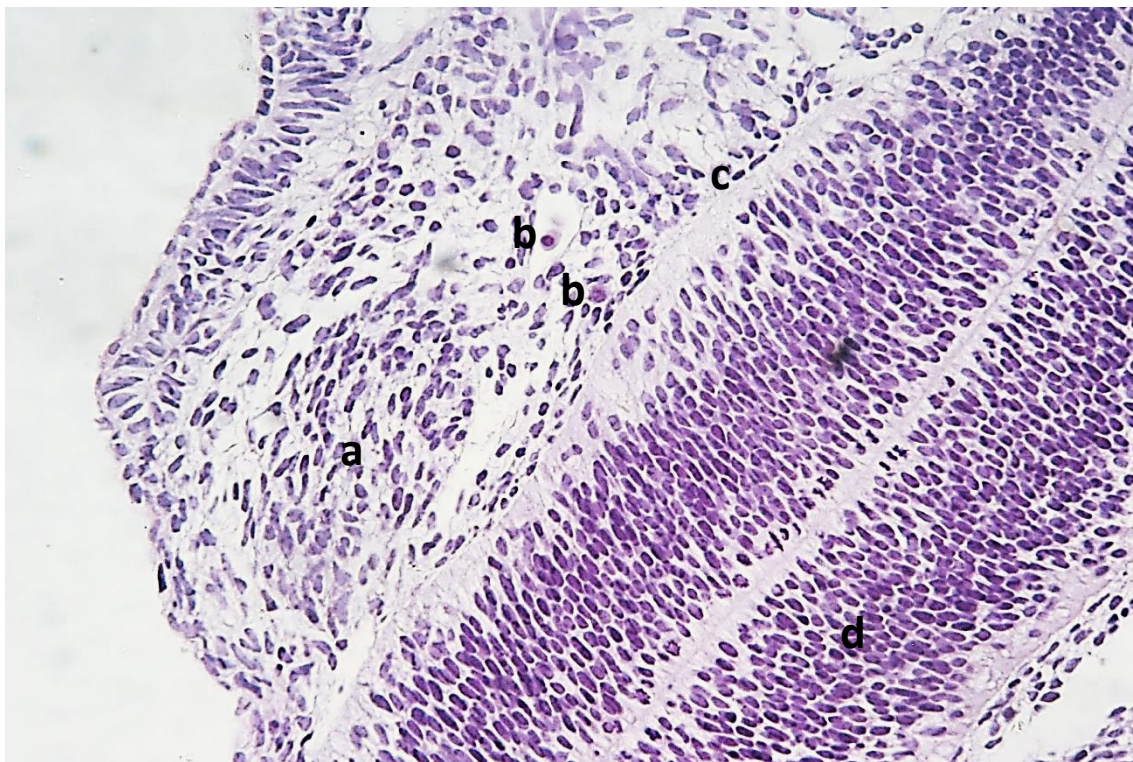


Ryc. 6. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – zawiązek opony pierwotnej, c – struna grzbietowa,
d – zawiązek opony miękkiej

Do powierzchni rdzenia przylega warstwa wydłużonych komórek, które można uważać za zawiązek opony miękkiej. W obrębie zawiązka opony miękkiej zaobserwowano naczynia krwionośne wnikające do rdzenia (Ryc. 7).



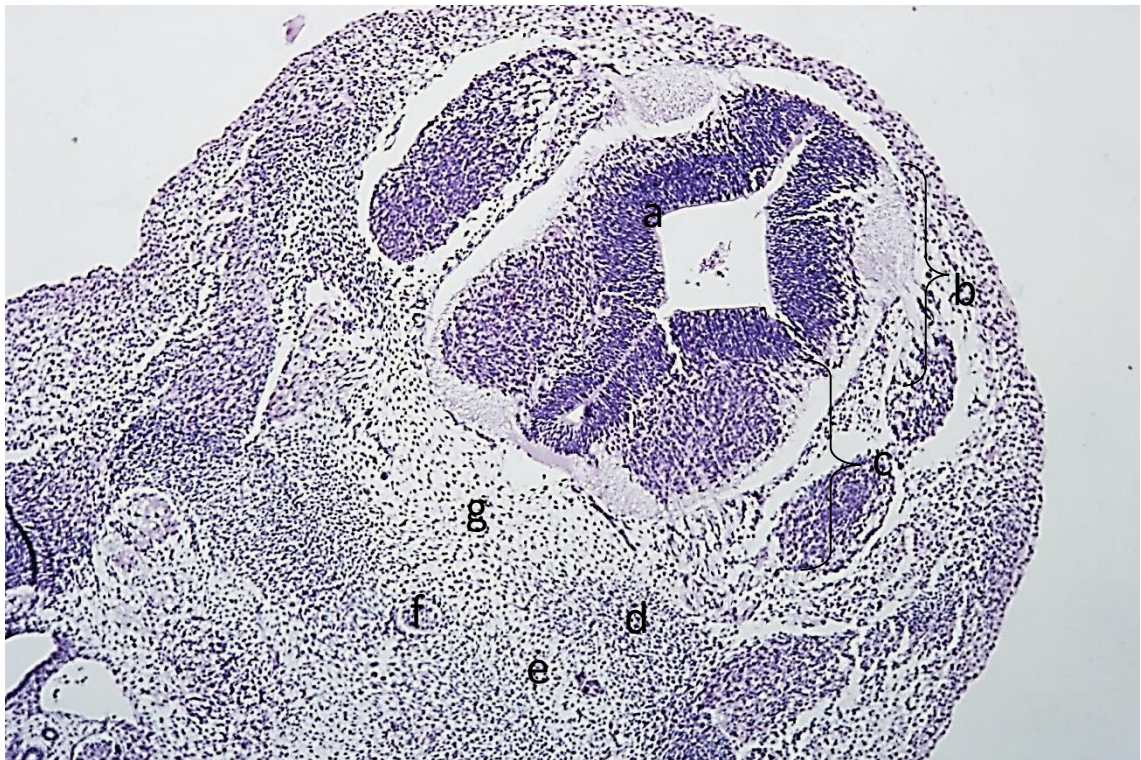
Ryc. 7. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

a - zwój rdzeniowy, b - naczynia krwionośne, c - zawiązek opony miękkiej,
d - rdzeń kręgowy

Stadium 14 (zarodki o długości 5-7 mm, 33 dni)

U zarodków w stadium 14 wyraźna bruzda graniczna w obrębie cewy nerwowej dzieli ją na płytę podstawną i płytę skrzydłową. Warstwa rozrodcza jest grubsza w obrębie płyty skrzydłowej. Wyraźne są korzenie przednie i tylne nerwów rdzeniowych oraz zwoje rdzeniowe. Warstwa płaszczowa jest grubsza w płycie podstawnej (Ryc. 8).

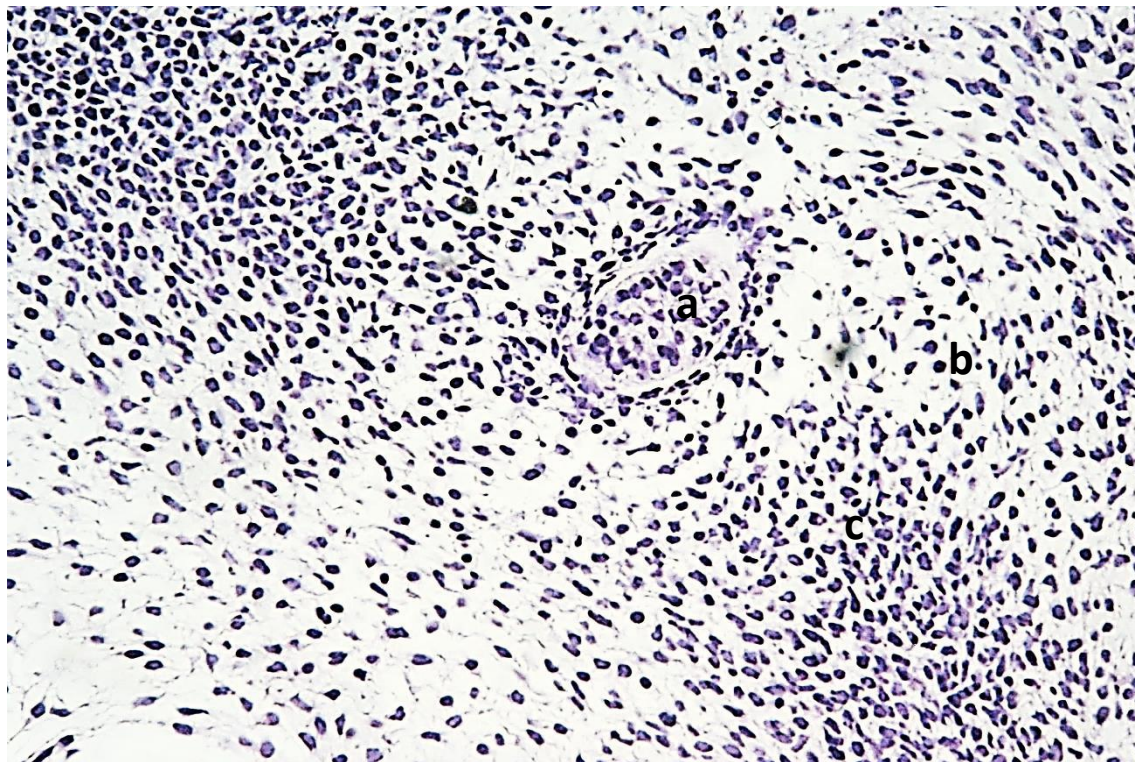


Ryc. 8. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

a – bruzda graniczna, b – płyta skrzydłowa, c – płyta podstawna,
d – zawiązek krążka międzykręgowego, e - zawiązek trzonu kręgu,
f – struna grzbietowa, g – opona pierwotna

Pochewka otaczająca strunę grzbietową posiada dwie lub trzy warstwy i jest zróżnicowana na warstwę gęstokomórkową i luźnokomórkową o równej grubości (Ryc. 9 - 10).

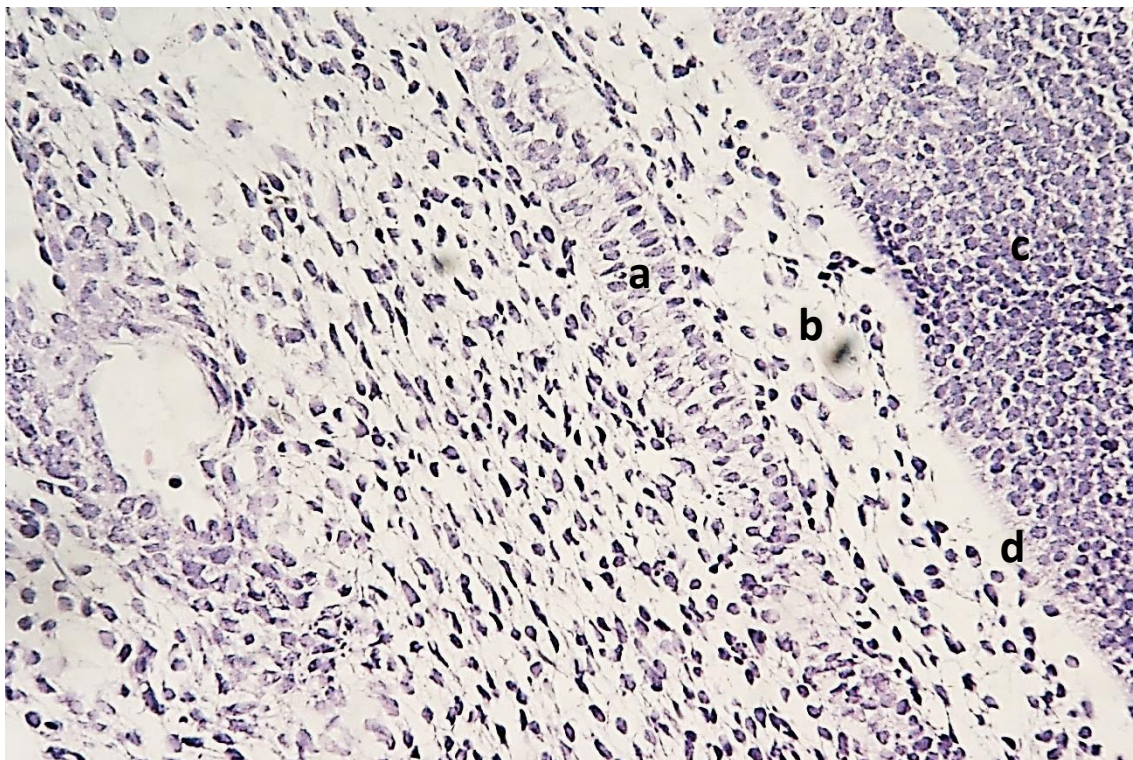


Ryc. 9. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

a – struna grzbietowa, b – zawiązek trzonu kręgu,

c – zawiązek krążka międzykręgowego



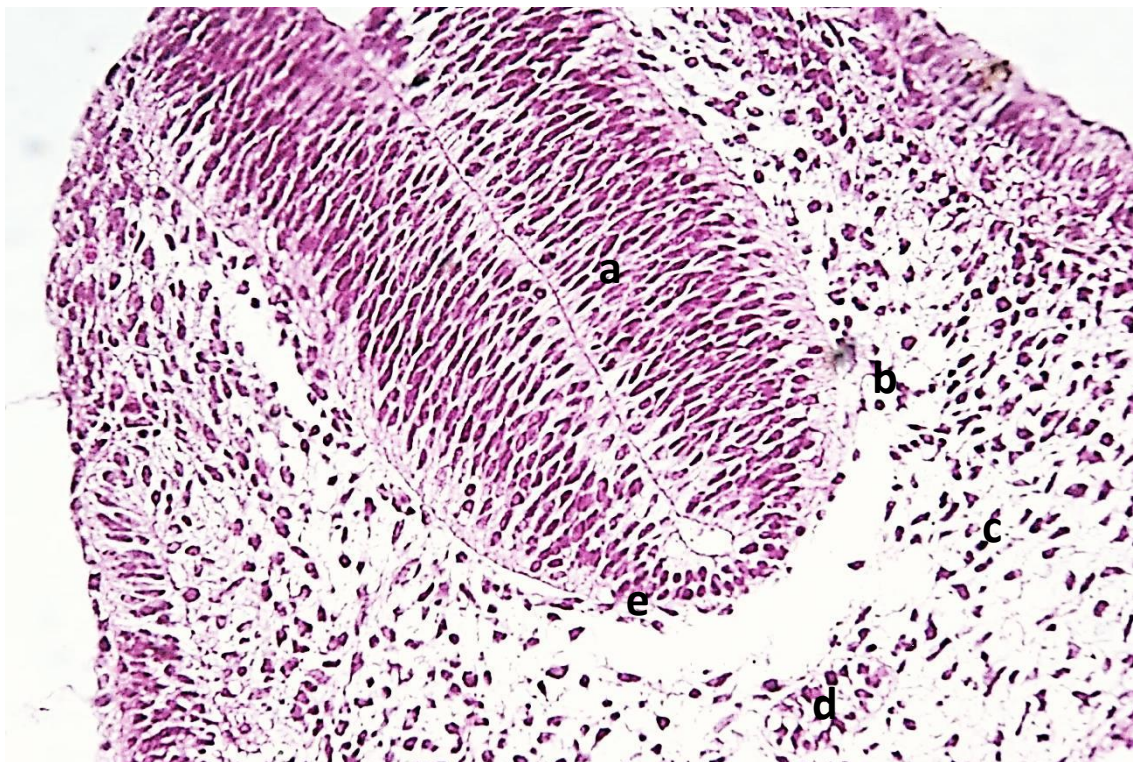
Ryc. 10. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 14.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

a – struna grzbietowa, b – opona pierwotna, c – rdzeń kręgowy, d – opona miękka

W obrębie sklerotomów możemy wyróżnić warstwę gęstokomórkową i luźnokomórkową. Warstwa gęstokomórkowa utworzy zawiązek krążka międzykręgowego i łuku kręgu zaś warstwa luźnokomórkowa, będąca w ciągłości z pochewką otaczającą strunę grzbietową, stanowi zawiązek trzonu kręgu (Ryc. 8).

Opona pierwotna jest najgrubsza na powierzchni przedniej rdzenia i jest nadal w ciągłości ze sklerotomami i przesuwa się stopniowo na powierzchnię boczną. Opona pierwotna charakteryzuje się luźniejszą w stosunku do sklerotomów strukturą (Ryc. 11).

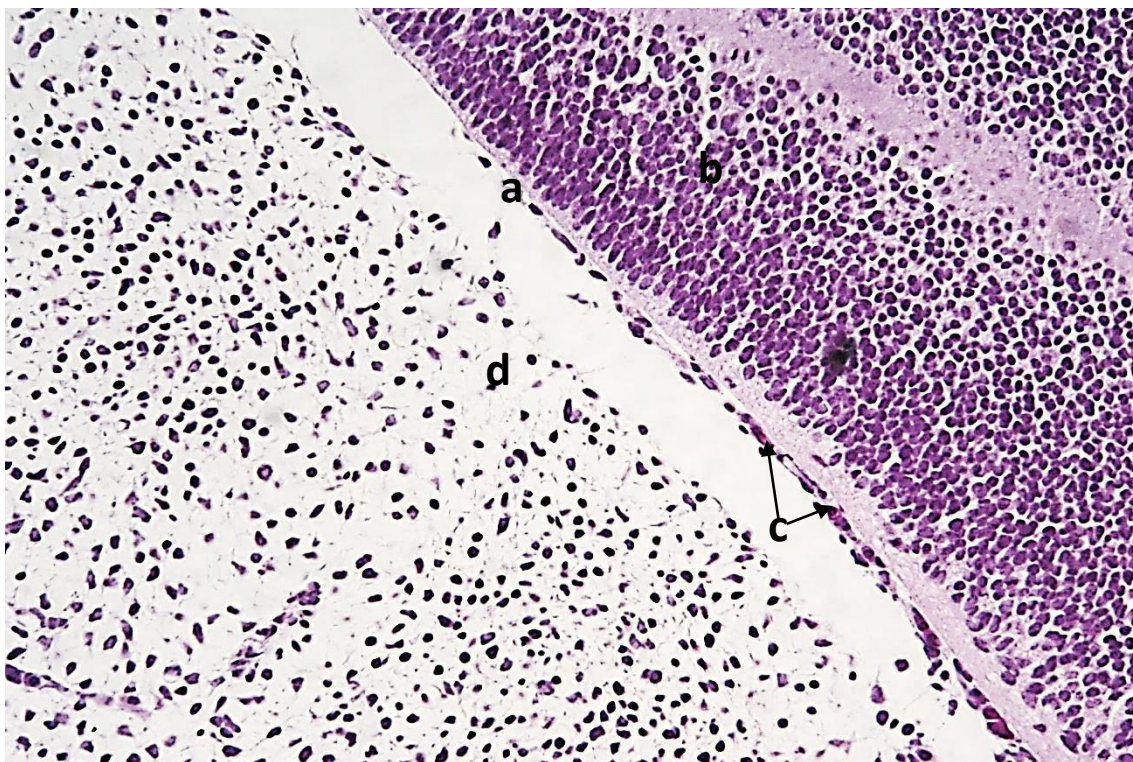


Ryc. 11. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.

Barwienie H+E, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej,
c – opona pierwotna, d – struna grzbietowa, e – opona miękka

Nadal do powierzchni rdzenia kręgowego przylega warstwa podłużnych komórek, które stanowią zawiązek opony miękkiej (Ryc. 12).

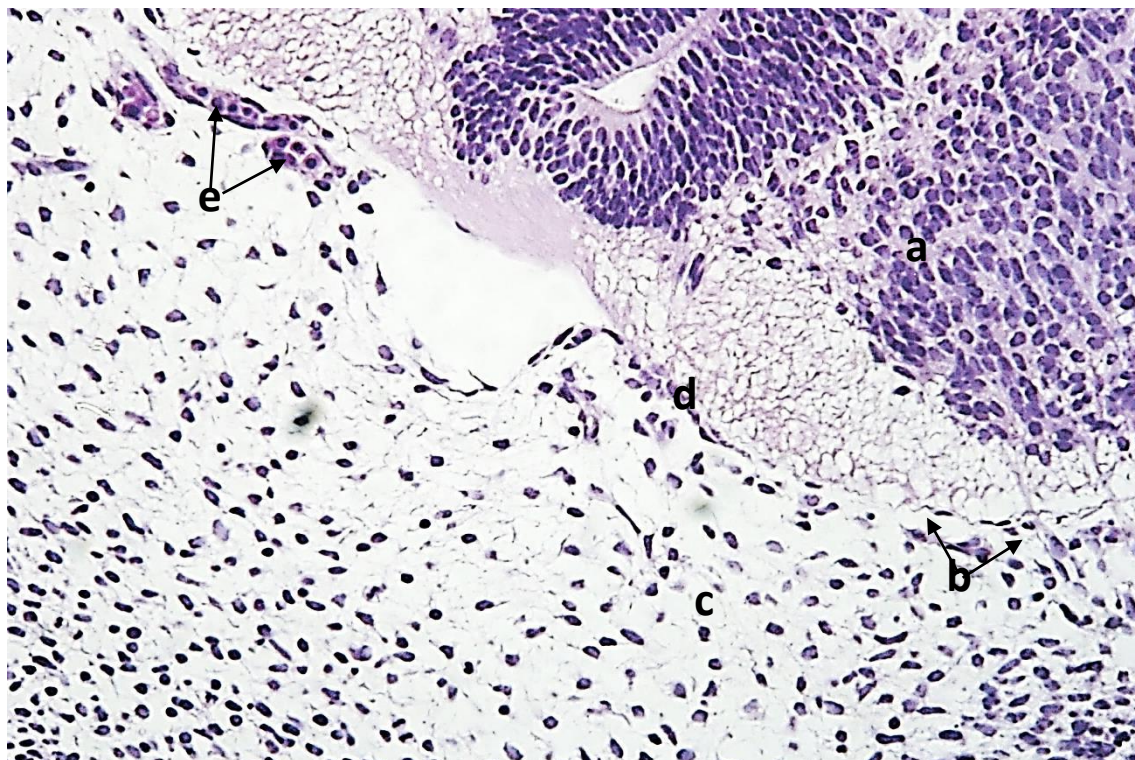


Ryc. 12. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 14.

Barwienie H+E, x 40.

a – opona miękka, b – rdzeń kręgowy, c (strzałki) – naczynia krwionośne,
d – opona pierwotna

Na uwagę zasługują drobne przestrzenie pomiędzy oponą miękka a pierwotną, które można uważać za zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej. W tym stadium rozwoju tworzą one nieregularne jamki zlokalizowane w wewnętrznej części opony pierwotnej. Zawierają one naczynia krwionośne, których gałęzie osiągają brzuszną powierzchnię rdzenia kręgowego (Ryc. 13).



Ryc. 13. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b (strzałki) – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej,
c – opona pierwotna, d – opona miękka, e (strzałki) – naczynia krwionośne

Stadium 15 (zarodki długość 7-9 mm, 36 dni)

U zarodków w stadium 15 obserwuje się zaawansowanie w rozwoju kręgów. W stadium tym widać już wyraźnie zawiązki trzonów kręgów i krążków międzykręgowych. Trzony kręgów są wyraźnie oddzielone od opony pierwotnej i posiadają bardziej gęste utkanie komórkowe. Widoczne są również łuki kręgów skierowane ku tyłowi i obejmujące część rdzenia kręgowego (Ryc. 14).

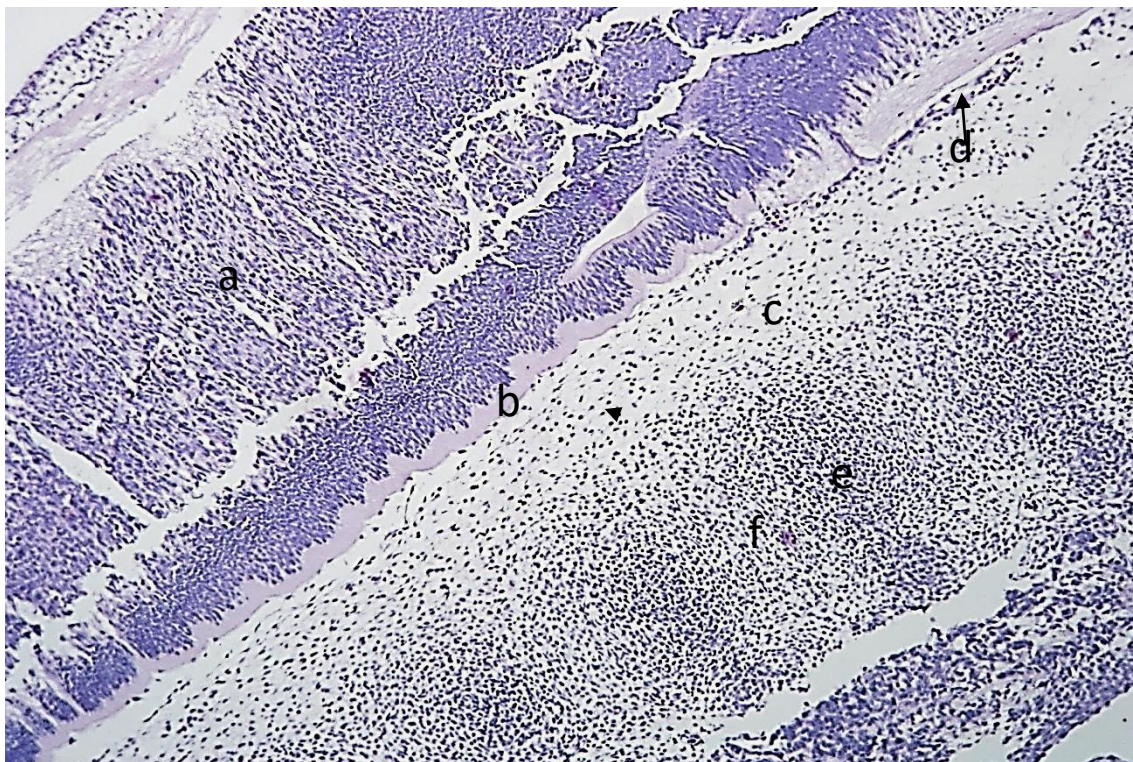


Ryc. 14. Przekrój poziomy zarodka w stadium 15.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

a – warstwa płaszczowa rdzenia kręgowego, b – kanał środkowy rdzenia kręgowego, c – korzeń tylny nerwu rdzeniowego, d – płyta podstawna, e – zwój rdzeniowy, f – łuk kręgu, g – korzeń przedni nerwu rdzeniowego, h – śródnercze, i – aorta, j – opona pierwotna, k – trzon kręgu

Pomiędzy trzonami wyraźnie odróżnić można krążki międzykręgowe (Ryc. 15).



Ryc. 15. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 15.

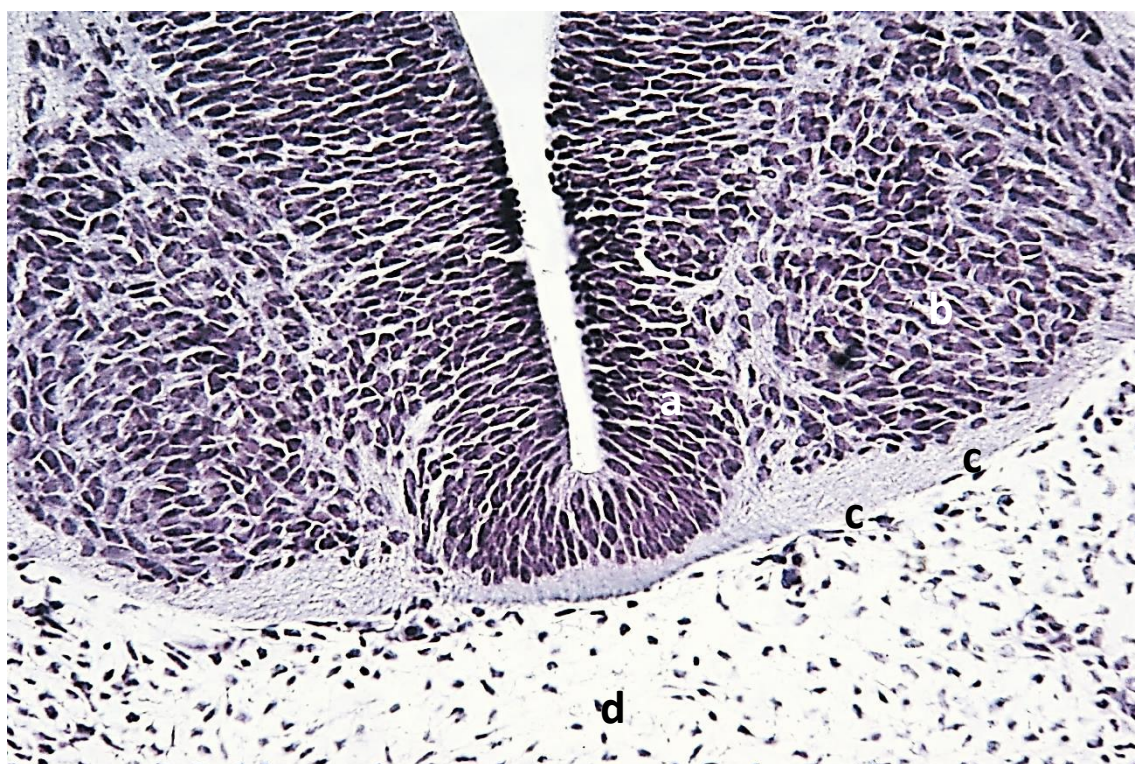
Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – opona pierwotna,

d – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej, e – krążek międzykręgowy,

f – trzon kręgu

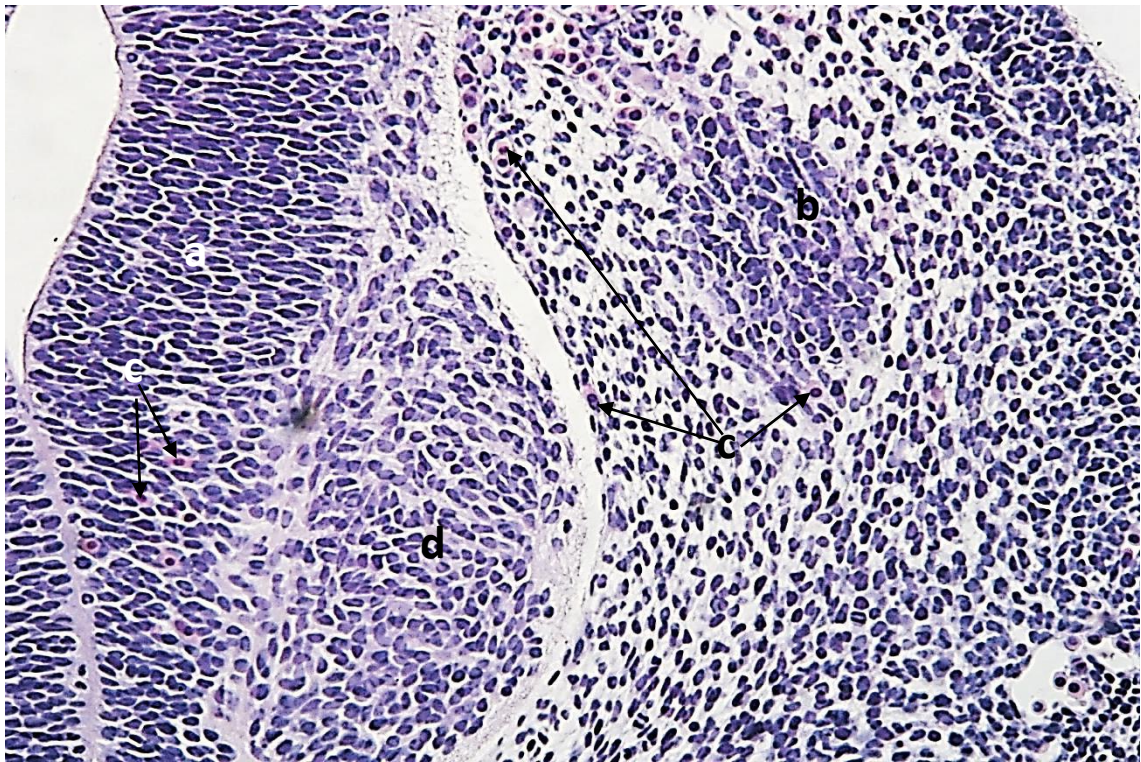
Rdzeń kręgowy na przekroju poprzecznym posiada wyraźną bruzdę graniczną oddzielającą płyty podstawną i skrzydłową, w których utworzą się rogi tylne i przednie. Duże zwoje rdzeniowe znajdują się poniżej bruzdy granicznej i otoczone są warstwą opony pierwotnej. Kanał centralny rdzenia kręgowego ulega zwężeniu. W stadium tym opona pierwotna otacza część przednią i boczną rdzenia kręgowego oraz zwoje rdzeniowe i oddziela je od łuków i powierzchni rdzenia. Opona pierwotna tworzy najszerszą strefę na powierzchni przedniej rdzenia i posiada utkanie luźnokomórkowe oraz wyraźnie odgranicza się od trzonu kręgu. Na powierzchni bocznej rdzenia posiada utkanie bardziej zbite. Opona miękka w postaci wrzecionowatych komórek ściśle przylega do powierzchni rdzenia kręgowego. Pomiedzy oponą miękka a pierwotną obserwuje się wąskie przestrzenie stanowiące zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej. W opisywanym stadium obserwuje się liczne naczynia krwionośne w rdzeniu kręgowym, w obrębie opon oraz zwojów rdzeniowych (Ryc. 16 - 17).



Ryc. 16. Przekrój poziomy zarodka w stadium 15.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 40.

a – warstwa rozrodcza rdzenia kręgowego, b – warstwa płaszczowa rdzenia kręgowego,
c – opona miękka, d – opona pierwotna



Ryc. 17. Przekrój poziomy zarodka w stadium 15.

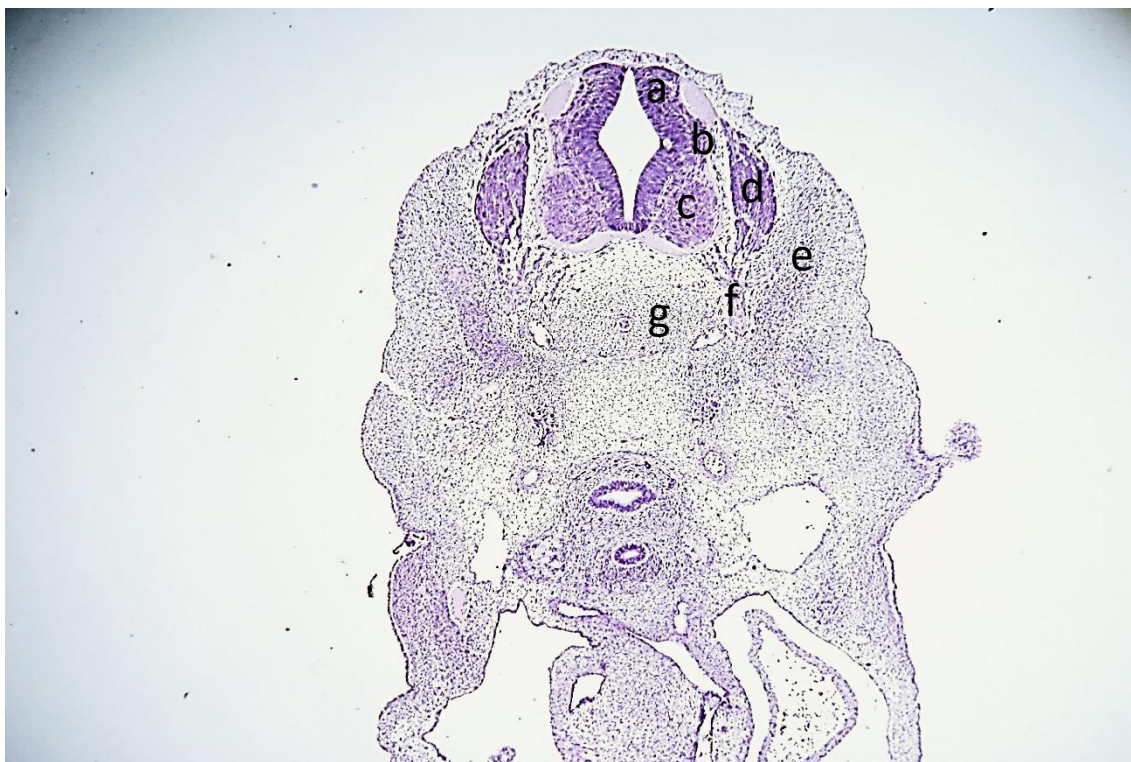
Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c (strzałki) – naczynia krwionośne,

d – warstwa płaszczowa rdzenia kręgowego

Stadium 16 (zarodki długość 8-11 mm, 39 dni)

Na przekroju poprzecznym u zarodków w stadium 16 obserwuje się wyraźny rozrost istoty szarej w całym rdzeniu. W obrębie istoty szarej wyróżnić można istotę pośrednio-boczną oraz kształtujące się rogi tylne, zaś w rogach przednich rdzenia kręgowego tworzą się grupy komórkowe. Na obwodzie istoty szarej wyraźne są sznury przednie i tylne. U zarodków w badanym stadium występują duże, owalne zwoje rdzeniowe, które przesuwają się ku przodowi. Ze zwoju rdzeniowego wychodzą nerwy rdzeniowe. Kanał środkowy rdzenia nadal ulega zwężeniu (Ryc. 18 - 19).



Ryc. 18. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 4.

a – róg tylny rdzenia kręgowego, b – istota pośrednia rdzenia kręgowego,
c – róg przedni rdzenia kręgowego, d - zwój rdzeniowy, e – łuk kręgu,
f – nerw rdzeniowy, g – trzon kręgu

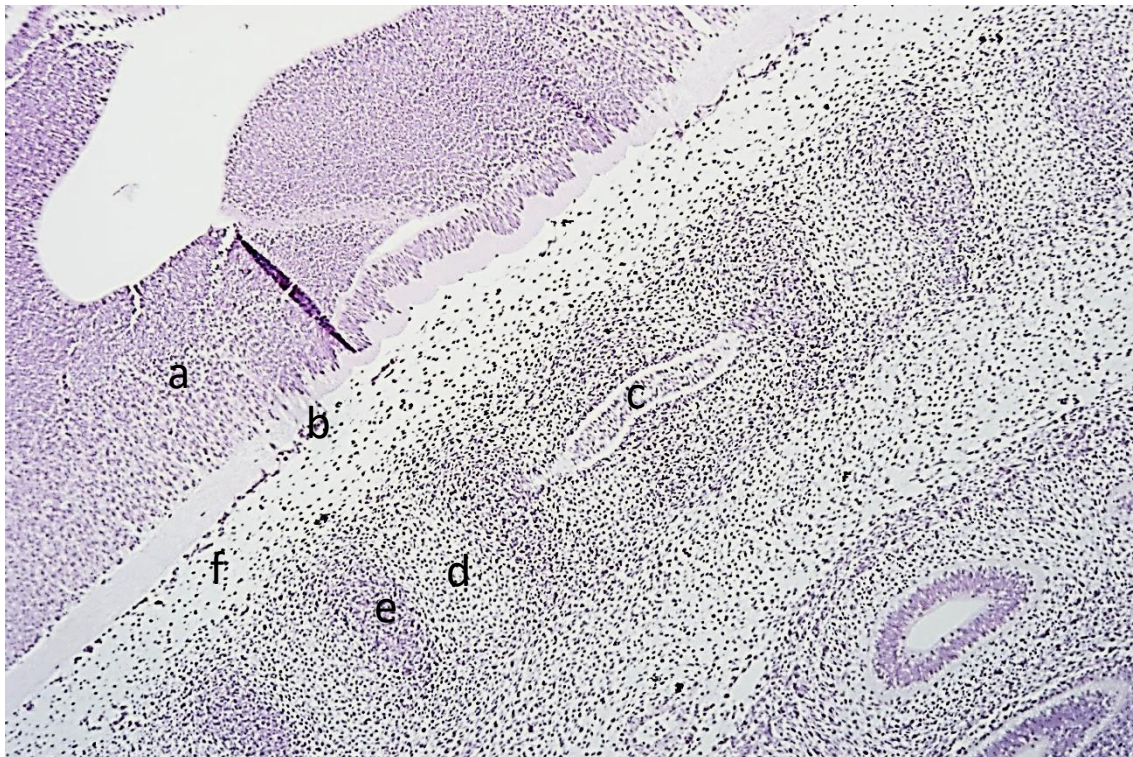


Ryc. 19. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

a – opona pierwotna, b – sznury rdzenia kręgowego, c (strzałki) – zawiązki przestrzeni podpajęczynówkowej

Trzony kręgów mają budowę bogotokomórkową i wyraźnie oddzielone są od opony pierwotnej. Na obwodzie trzonu kręgu obserwuje się gęstą grupę komórkową, która tworzy zawiązek ochrzęstnej. Na przekrojach strzałkowych można zaobserwować wyraźne zróżnicowanie trzonów oraz krążków międzykręgowych, a także zwężenie struny grzbietowej w obrębie trzonów (Ryc. 19 - 20).



Ryc. 20. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 16.

Barwienie H+E, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – struna grzbietowa, d – trzon kręgu,
e – krążek międzykręgowy, f – opona pierwotna

Opona pierwotna otacza już całą powierzchnię rdzenia kręgowego oraz zwojów rdzeniowych łącząc się na powierzchni tylnej rdzenia (Ryc. 21).



Ryc. 21. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.

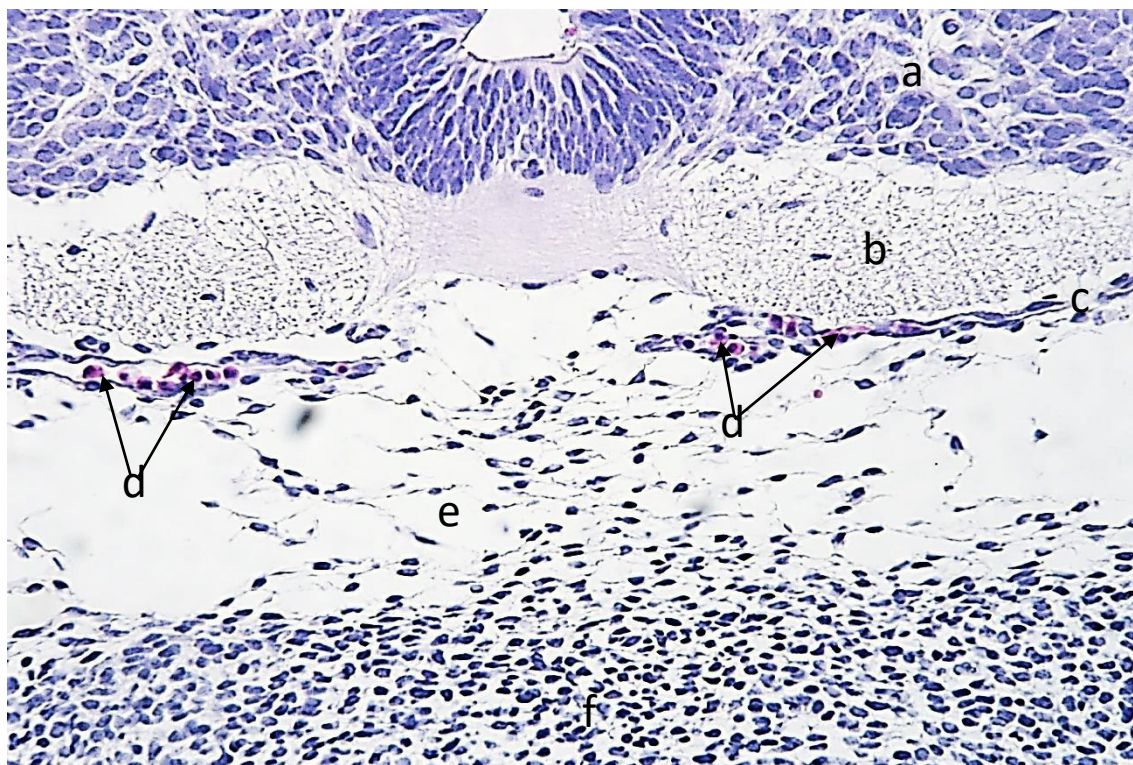
Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

a – rogi tylne rdzenia kręgowego, b – zwój rdzeniowy,

c – rogi przednie rdzenia kręgowego, d – opona miękka, e – opona pierwotna,

f – trzon kręgu

Na powierzchni przedniej rdzenia kręgowego opona pierwotna posiada strukturę bardziej włóknistą, szczególnie w części otaczającej kręgi i łączy się z tkanką łączną, stanowiącą przyszlą ochrzęstną (Ryc. 21 - 22).



Ryc. 22. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

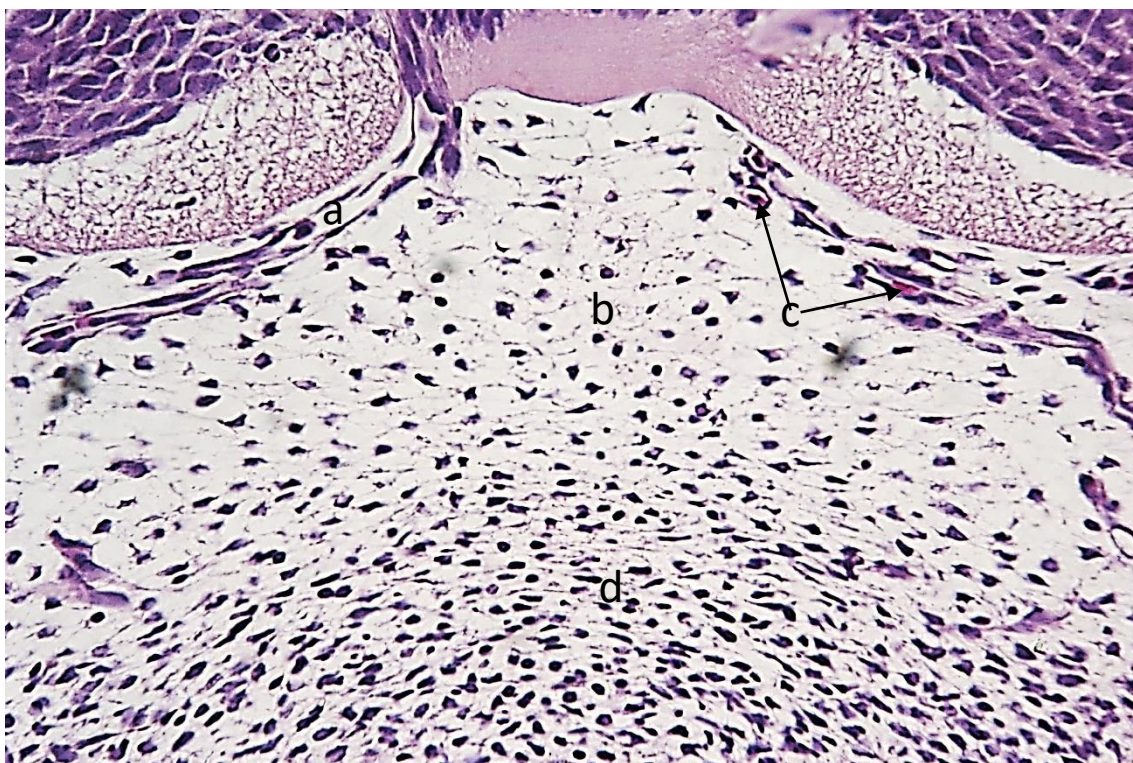
a – rdzeń kręgowy, b – sznury przednie rdzenia kręgowego, c – opona miękka,
d (strzałki) – naczynia krwionośne, e – opona pierwotna, f – trzon kręgu

A histological section of an ovary, likely from a developing animal, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows a cross-section of the ovary with various follicular stages. Labels 'a', 'b', 'c', and 'd' are used to identify specific structures: 'a' points to the outer capsule or tunica albuginea; 'b' points to the internal medullary region; 'c' points to the outer layer of the follicular wall; and 'd' points to the inner layer of the follicular wall.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

37

Zarówno w obrębie rdzenia kręgowego jak i na obwodzie rdzenia obserwuje się nadal liczne naczynia krwionośne. Liczniejsze są jamki pomiędzy oponą miękką i pierwotną, które tworzą już bardziej rozwinięty zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej (Ryc. 23 - 24).



Ryc. 24. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla x 40.

a – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej, b – opona pierwotna,
c (strzałki) – naczynia krwionośne, d – trzon kręgu

Stadium 17 (zarodki długość 11-14 mm, 41 dni)

U zarodków w stadium 17 następuje dalsze zwężenie kanału środkowego rdzenia kręgowego oraz różnicowanie istoty szarej rdzenia kręgowego, szczególnie w rogach przednich, na kolejne grupy komórkowe stanowiące przyszłe jądra. Obserwuje się również przesunięcie zwojów kręgowych w kierunku otworów międzykręgowych (Ryc. 25).



Ryc. 25. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.

Impregnacja azotanem srebra z żelazicyjankiem potasu wg Ogawy, x 4.

a – rdzeń kręgowy, b – opona pierwotna, c – trzon kręgu

Cały rdzeń kręgowy otacza opona pierwotna, która tworzy najszerszą strefę w odcinku przednim pomiędzy powierzchnią przednią rdzenia kręgowego a trzonem kręgu. W tym obszarze jest bardziej ubogokomórkowa w porównaniu do stadium poprzedniego.

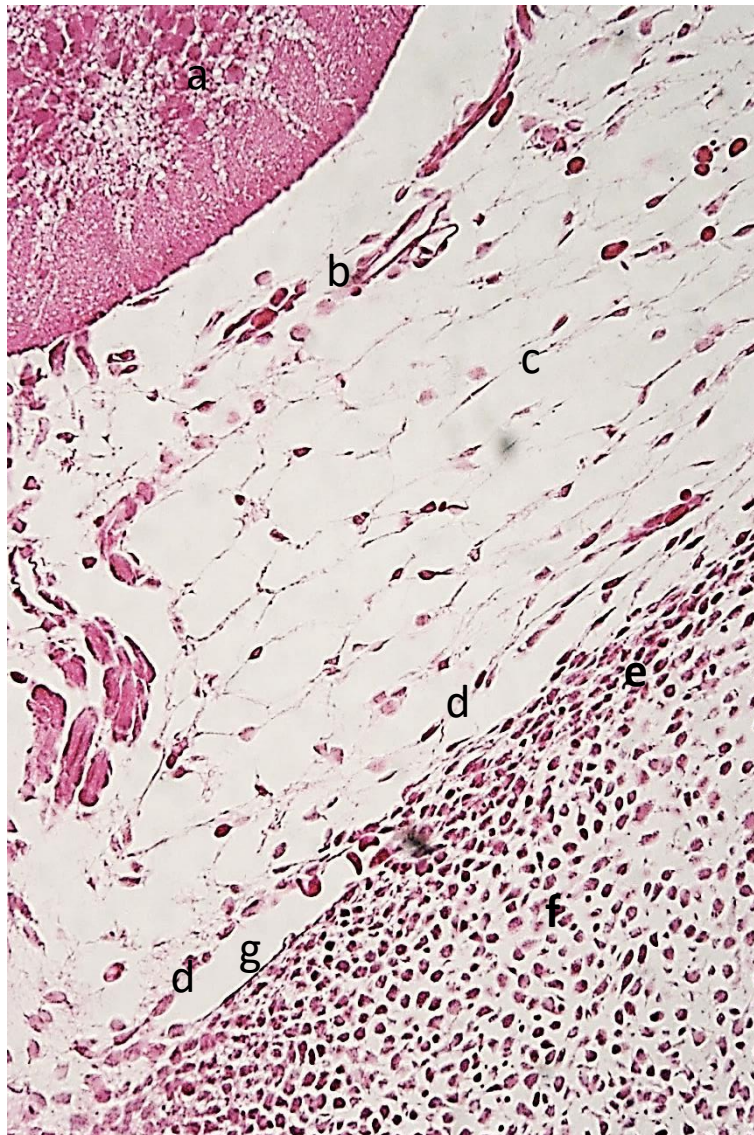
Powierzchnię trzonów kręgów pokrywa wyraźnie zaznaczona chrząstka. Opona pierwotna w miejscu przylegania do trzonów kręgów łączy się z chrząstką. Pomiędzy obwodową częścią opony pierwotnej a chrząstką można zaobserwować naczynia krwionośne oraz przestrzenie, które można uważać za zawiązek przestrzeni nadtwardówkowej (Ryc. 26 - 27).



Ryc. 26. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.

Barwienie H+E, x 10.

a – kanał środkowy, b – róg przedni rdzenia kręgowego, c – opona miękka,
d – opona pierwotna, e – chrząstka, f – trzon kręgu,
g - (strzałka) – zawiązek przestrzeni nadtwardówkowej

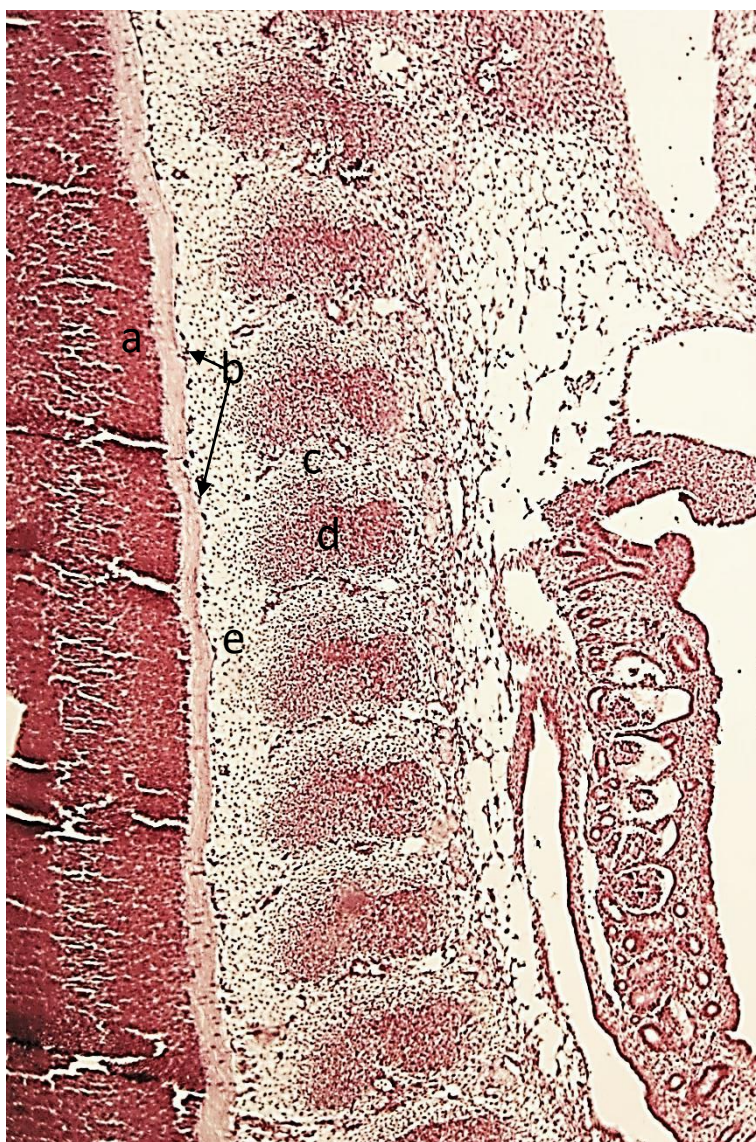


Ryc. 27. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.

Barwienie H+E, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej,
 c – opona pierwotna, d – zawiązek opony twardej, e – ochrzęstna, f – trzon kręgu,
 g – zawiązek przestrzeni nadtwardówkowej

Opona miękka przylega wokół całego obwodu rdzenia kręgowego (Ryc. 28).



Ryc. 28. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 17.

Impregnacja białczanem srebra wg Bodiana, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – trzon kręgu, d – krążek międzykręgowy
e – opona pierwotna

U zarodków w stadium 17 po raz pierwszy zaobserwowano pasmo łącznotkankowe, o utkaniu podobnym do opony pierwotnej, przebiegające od opony pierwotnej do obwodu tworzącego się kanału kręgowego. Pasma to można uznać za zawiązek więzadła ząbkowanego (Ryc. 29).



Ryc. 29. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – więzadło ząbkowane, c – zwój rdzeniowy,
d – opona pierwotna, e – opona miękka

Stadium 18 (zarodki długość 13-17 mm, 44 dni)

U zarodków w stadium 18 następuje zaawansowanie rozwoju struktur kostnych, a mianowicie trzonów i łuków kręgow oraz żeber, w których obserwuje się zaawansowanie procesu rozwoju chrząstki. Łuki kręgowe ulegają wydłużeniu i przesuwają się ku tyłowi. Przednie części zwojów rdzeniowych są na poziomie otworów kręgowych.

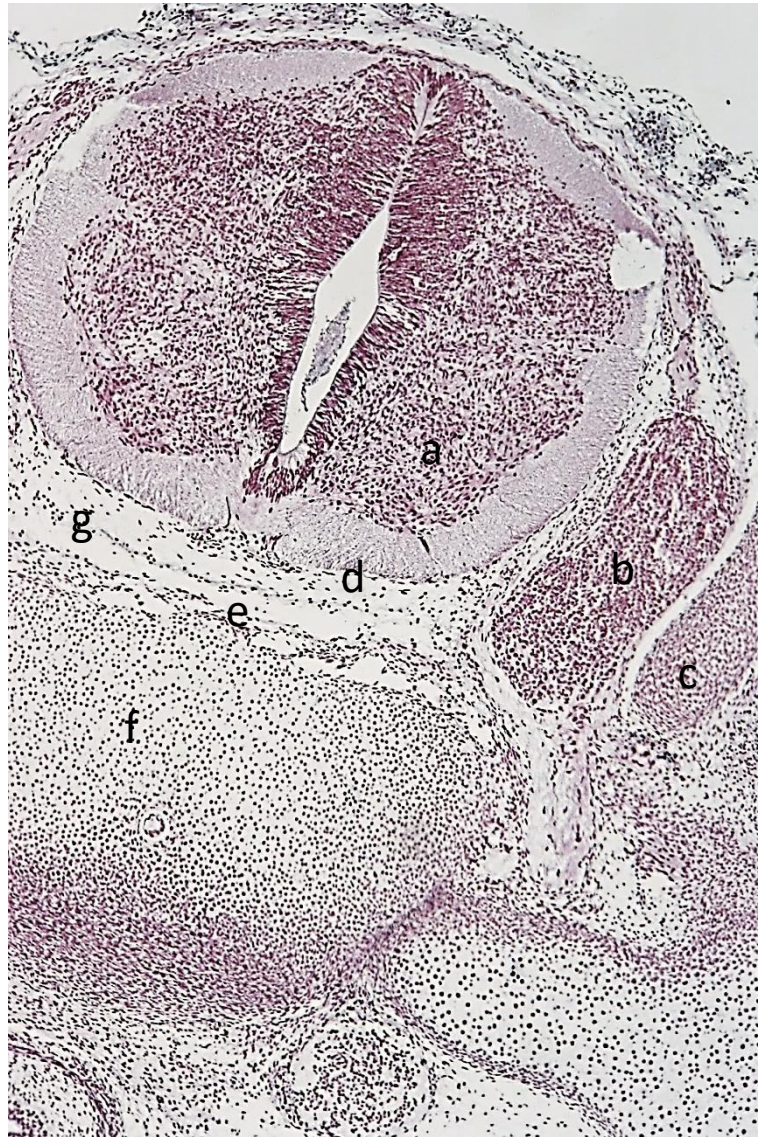
W obrębie rdzenia kręgowego następuje dalsze zwężenie kanału centralnego rdzenia. Warstwa rozrodcza ulega zwężeniu, natomiast w obrębie rogów przednich i tylnych istoty szarej widoczne są liczne grupy komórkowe. Obserwuje się znaczne poszerzenie warstwy brzeżnej w części obwodowej rdzenia kręgowego (Ryc. 30 - 31).



Ryc. 30. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 4.

a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c – łuk kręgu, d – trzon kręgu

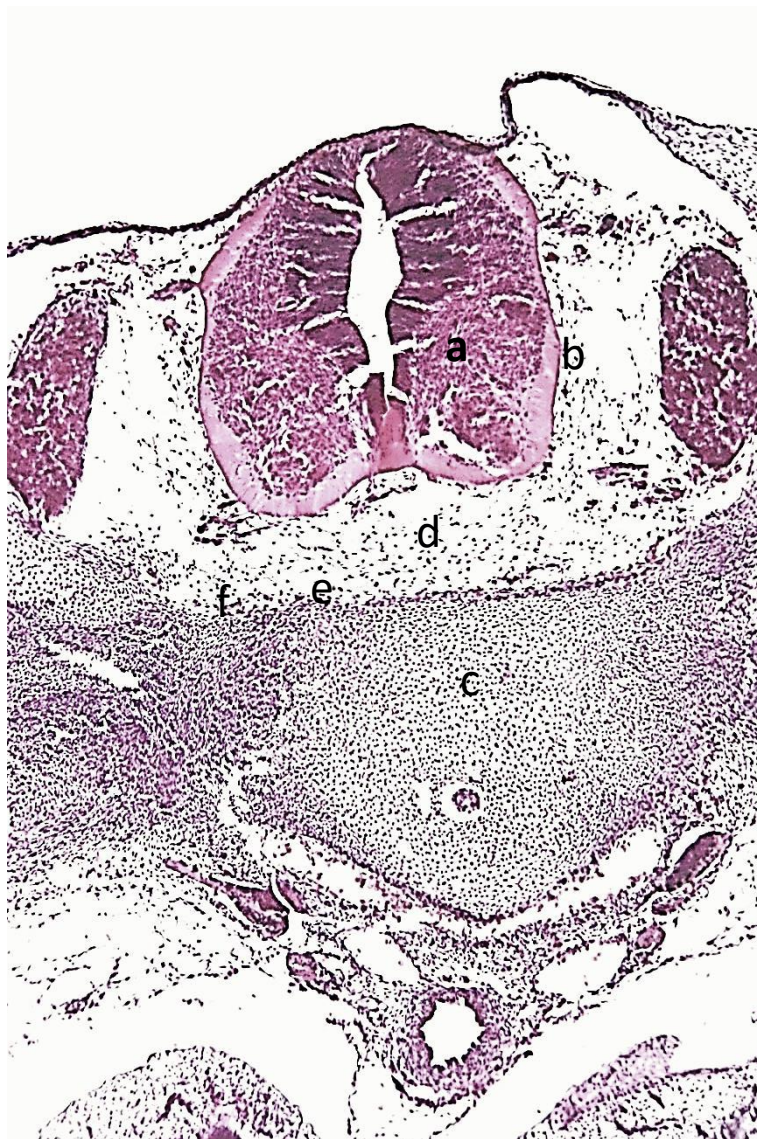


Ryc. 31. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c – łuk kręgu, d – opona miękka,
e – strefa zewnętrzna stanowiąca zawiązek opony twardej, f – trzon kręgu,
g – strefa wewnętrzna stanowiąca zawiązek opony twardej

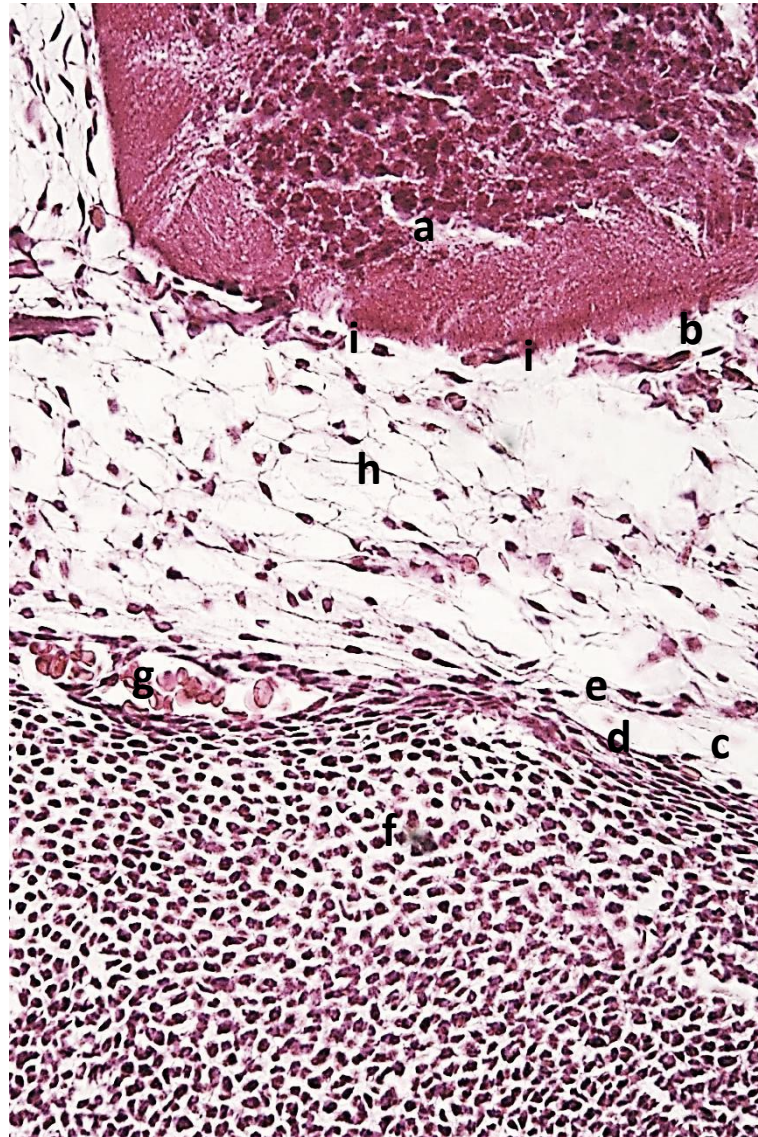
Opona pierwotna najszerza jest w części przedniej rdzenia kręgowego, pomiędzy nim a trzonem kręgu i posiada luźną, włóknistą strukturę. Opona miękka nadal składa się z wydłużonych komórek przylegających do rdzenia kręgowego. Na zewnątrz od opony miękkiej i w oponie pierwotnej widoczne są liczne naczynia krwionośne oraz tworzące się przestrzenie, które można uważać za zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej (Ryc. 32-35).



Ryc. 32. Przekrój czołowy zarodka w stadium 18.

Barwienie H+E, x 10.

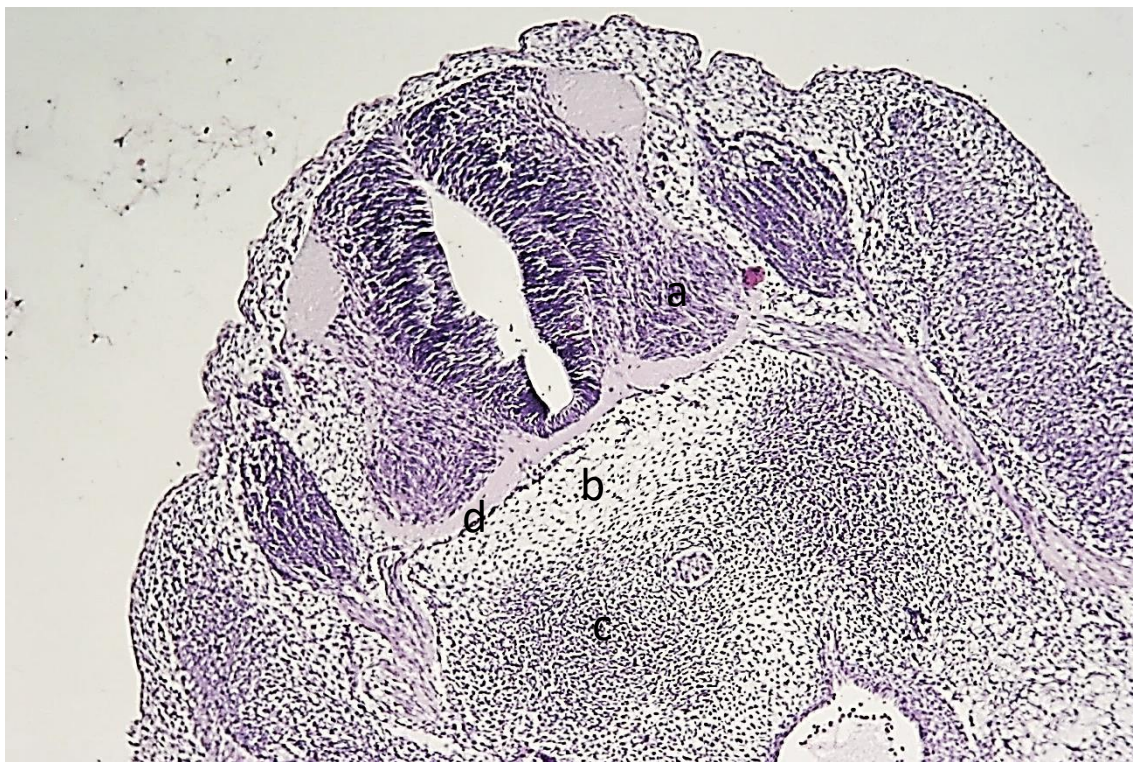
a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – trzon kręgu,
d – opona pierwotna, e – zawiązek opony twardej,
f – zawiązek przestrzeni nadtwardówkowej



Ryc. 33. Przekrój czołowy zarodka w stadium 18.

Barwienie H+E, x 40.

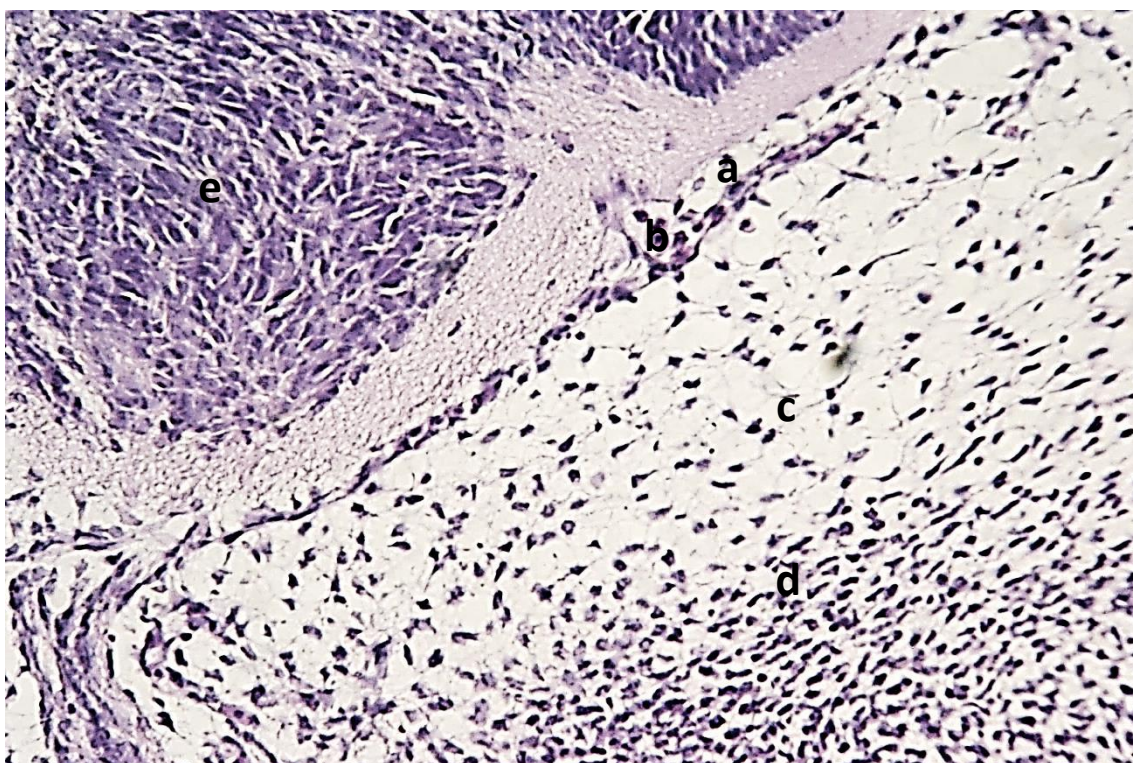
a – rdzeń kręgowy, b – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej,
 c – zawiązek przestrzeni nadtwardówkowej, d – blaszka zewnętrzna opony twardej,
 e – blaszka wewnętrzna opony twardej, f – trzon kręgu, g – naczynia krwionośne,
 h – opona pierwotna, i – opona miękka



Ryc. 34. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona pierwotna, c – trzon kręgu, d – opona miękka

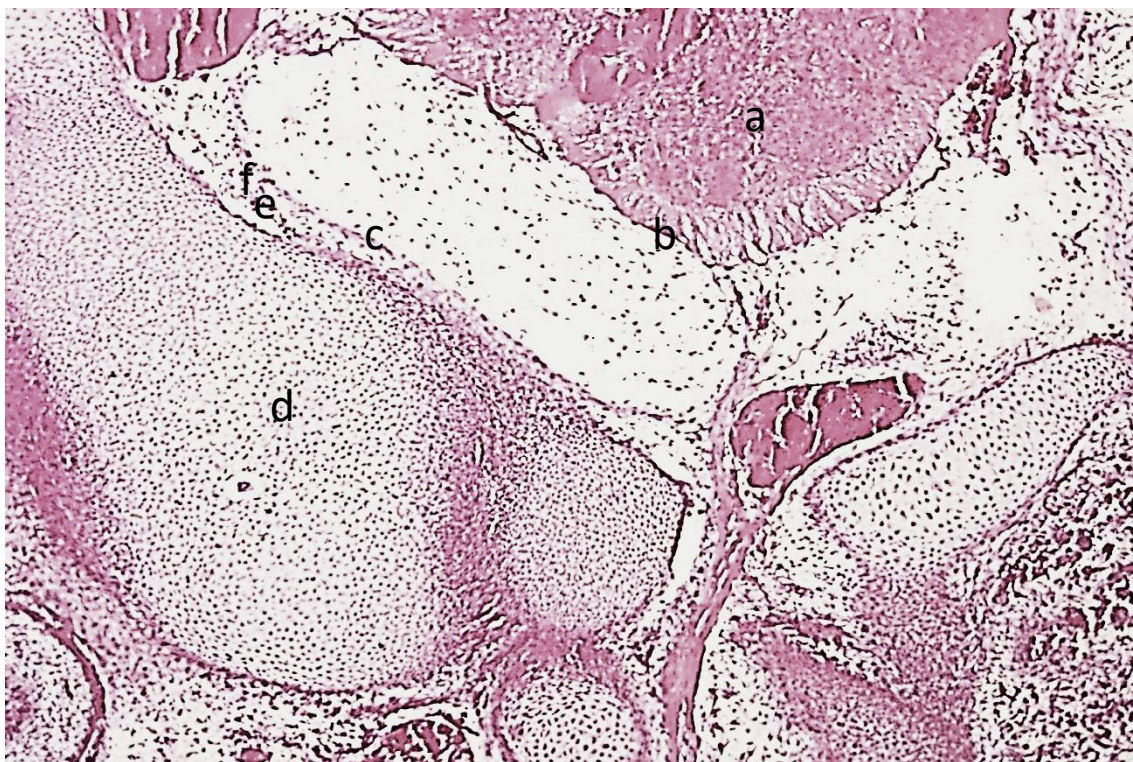


Ryc. 35. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 40.

a – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej, b – naczynia krwionośne,
c – opona pierwotna, d – trzon kręgu, e – rdzeń kręgowy

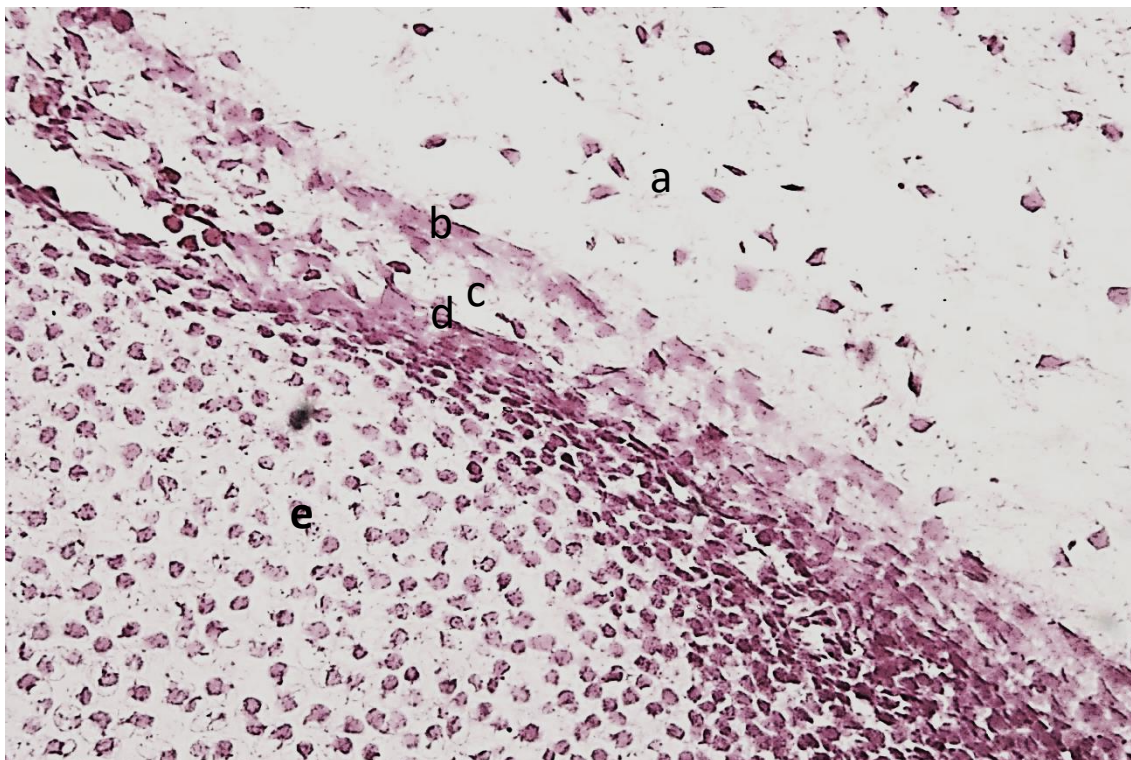
W obwodowej części opony pierwotnej obserwuje się zagęszczenie komórek i tworzenie się zawiązka opony twardej. Strefa zewnętrzna opony pierwotnej przylega do ochrzęstnej kanału kręgowego i tworzy zawiązek warstwy zewnętrznej opony twardej. Nad tą warstwą obserwuje się kolejną warstwę skondensowanych komórek, która tworzy warstwę wewnętrzną na obwodzie opony pierwotnej i można ją uważać za zawiązek właściwej opony twardej. Pomiędzy opisanymi warstwami znajdują się przestrzenie, które można uważać za przestrzeń nadtwardówkową. Dwie warstwy opony twardej (wewnętrzna i zewnętrzna) oraz zawartą między nimi przestrzeń nadtwardówkową, w omawianym stadium rozwoju, obserwowano tylko w odcinku szyjnym i górnym piersiowym rdzenia kręgowego. Wymienionych warstw nie obserwowano u zarodków w stadium 18 w odcinku lędźwiowym i krzyżowym (Ryc. 36 - 37).



Ryc. 36. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.

Barwienie H+E, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – blaszka wewnętrzna opony twardej,
d – trzon kręgu, e – blaszka zewnętrzna opony twardej, f – przestrzeń nadtwardówkowa



Ryc. 37. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.

Barwienie H+E, x 40.

a – opona pierwotna, b – blaszka wewnętrzna opony twardej,

c – przestrzeń nadtwardówkowa, d – blaszka zewnętrzna opony twardej, e – trzon kręgu

Stadium 19. (zarodki długość 16-18 mm, 46 dni)

W opisywanym stadium następuje dalszy wzrost warstwy płaszczowej w rogach przednich i tylnych rdzenia kręgowego oraz postępujące zwężenie kanału środkowego. Zwoje rdzeniowe w opisywanym stadium sięgają do otworów międzykręgowych (Ryc. 38).



Ryc. 38. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.

Barwienie H+E, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona twarda, c – trzon kręgu, d – nerw rdzeniowy,
e – opona pierwotna, f – opona miękka, g – zwój rdzeniowy

Od tego stadium okresu zarodkowego obserwuje się proces oddzielania się warstwy komórek przylegających bezpośrednio do ochrzęstnej trzonu kręgu. Opona twarda różnicuje się początkowo w dolnym odcinku szyjnym oraz górnym odcinku piersiowym rdzenia kręgowego i jej rozwój postępuje w kierunku czaszkowo-ogonowym. Opona twarda jest już wyraźnie podzielona na warstwę wewnętrzną i zewnętrzną. Warstwa wewnętrzna opony twardej stanowi właściwą oponę twardą i obejmuje cały obwód rdzenia kręgowego. Między warstwami opony twardej znajduje się przestrzeń nadtwardówkowa, zawierająca liczne naczynia krwionośne. Pojedyncze naczynia krwionośne widoczne są również na powierzchni rdzenia kręgowego (Ryc. 39 - 41).



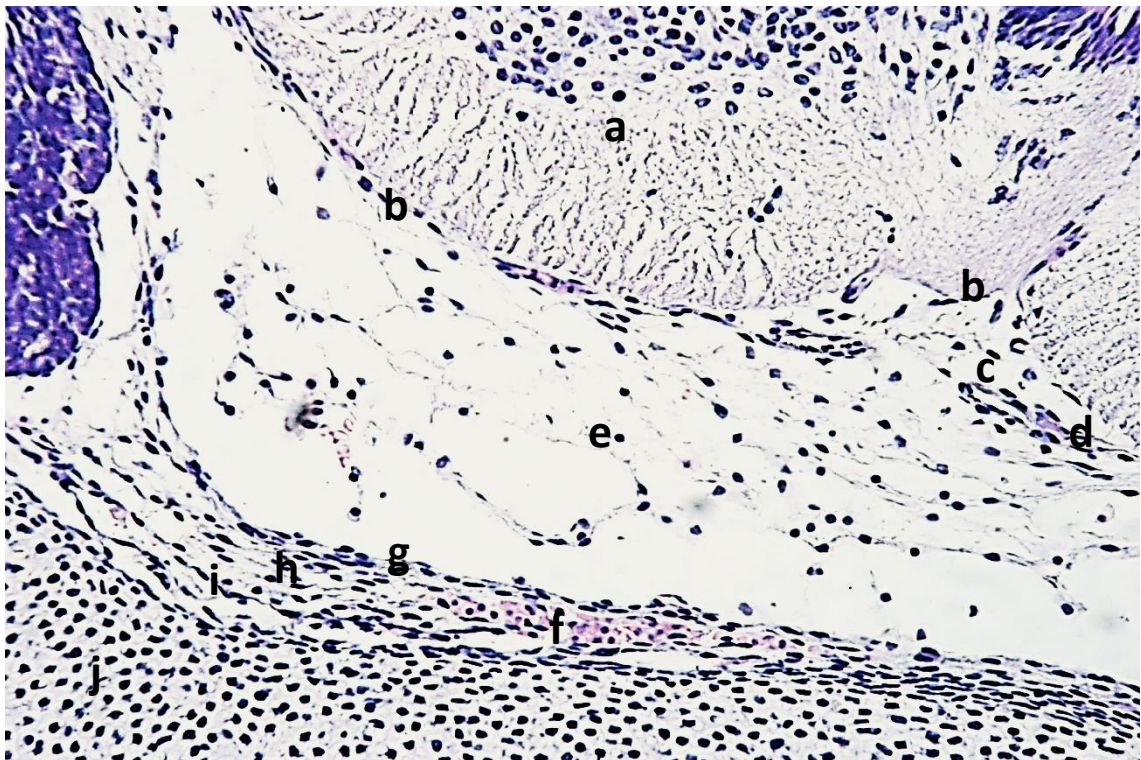
Ryc. 39. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka,

c – blaszki opony twardej i przestrzeń nadtwardówkowa,

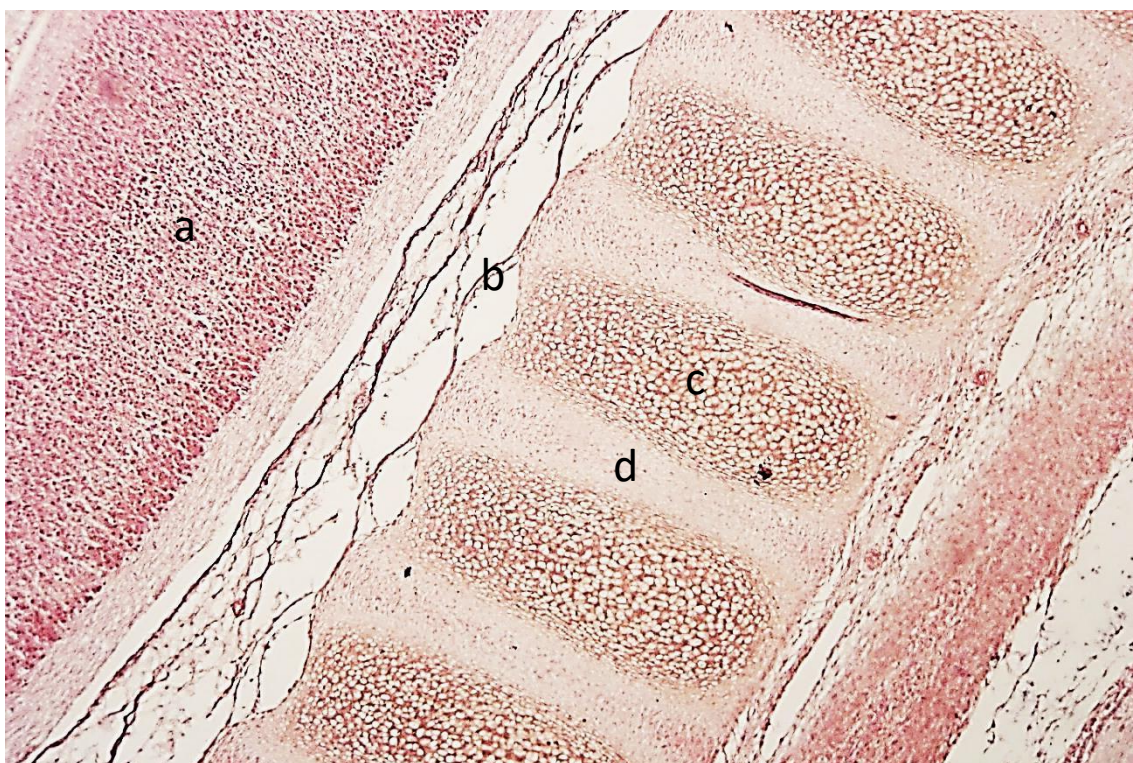
d – trzon kręgu, e – opona pierwotna, f – łuk kręgu, g (strzałka) – więzadło ząbkowane



Ryc. 40. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej,
 d – zawiązek opony pajęczwej, e – opona pierwotna, f – naczynia krwionośne,
 g – blaszka wewnętrzna opony twardej, h – przestrzeń nadtwardówkowa,
 i – blaszka zewnętrzna opony twardej, j – trzon kręgu

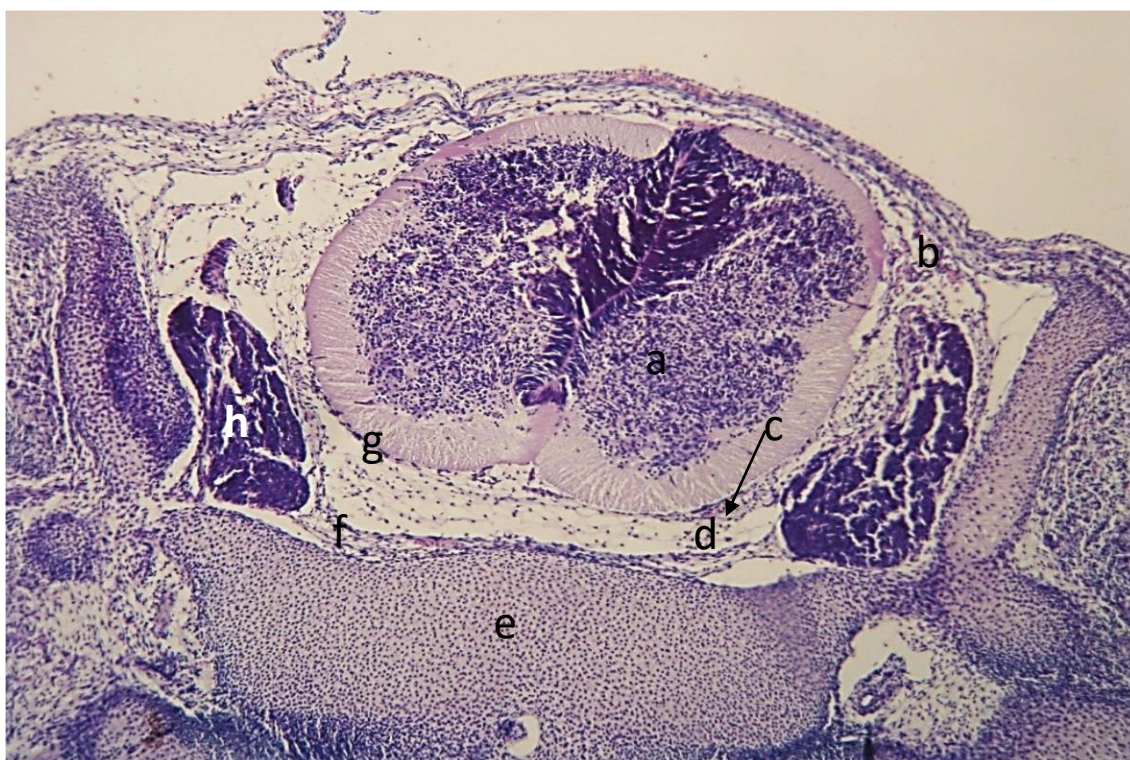


Ryc. 41. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 19.

Impregnacja białczanem srebra wg Bodiana, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona twarda, c – trzon kręgu, d – krążek międzykręgowy

Widoczne jest również zróżnicowanie opony pierwotnej, które pozwala na wyodrębnienie 2 blaszek opony twardej, przestrzeni nadtwardówkowej, a także zawiązka opony pajęczej. W omawianym okresie rozwoju obserwuje się w obrębie opony pierwotnej, grubsza warstwę o siateczkowej budowie zlokalizowaną między oponą miękką i warstwą wewnętrzną opony twardej. Warstwa ta posiada strukturę bardziej luźną przypominającą beleczki opony pajęczej. Pomiędzy oponą miękką i oponą pierwotną widoczne są przestrzenie stanowiące zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej (Ryc. 42 - 44).



Ryc. 42. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.

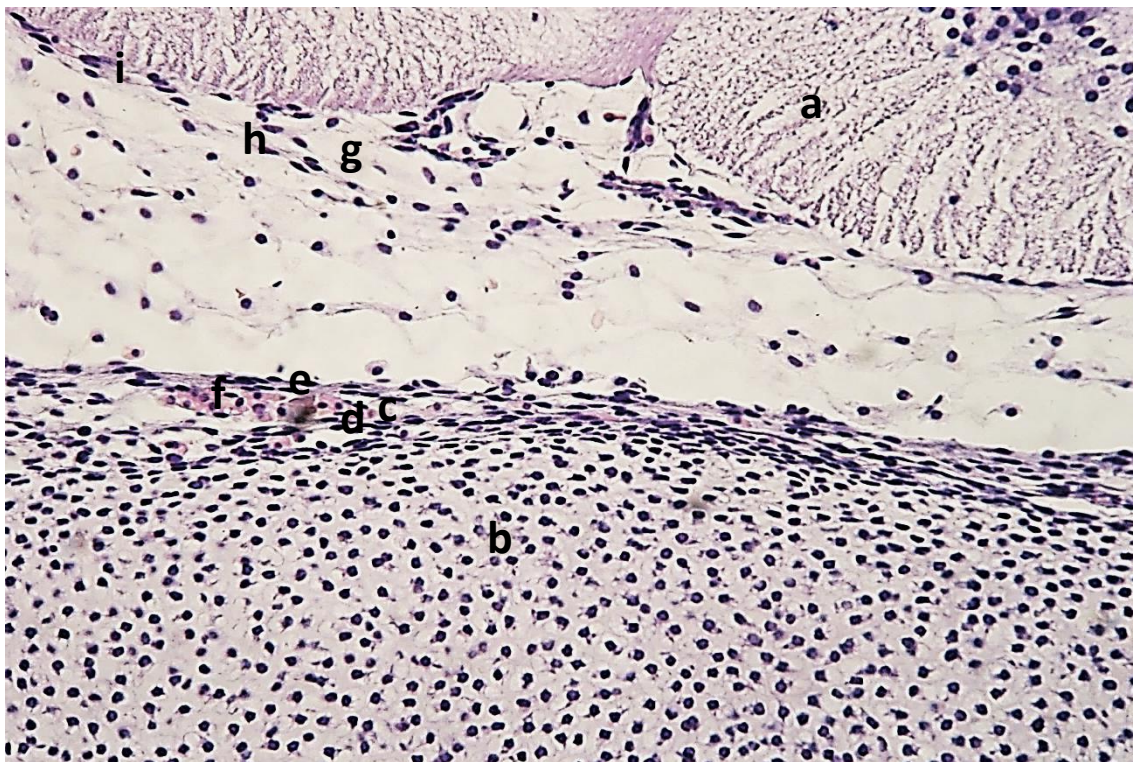
Barwienie fioletem kretylu wg Nissla, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – więzadło ząbkowane,

c (strzałka) – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej, d – zawiązek opony pajęczej,

e – trzon kręgu, f – blaszki opony twardej i przestrzeń nadtwardówkowa,

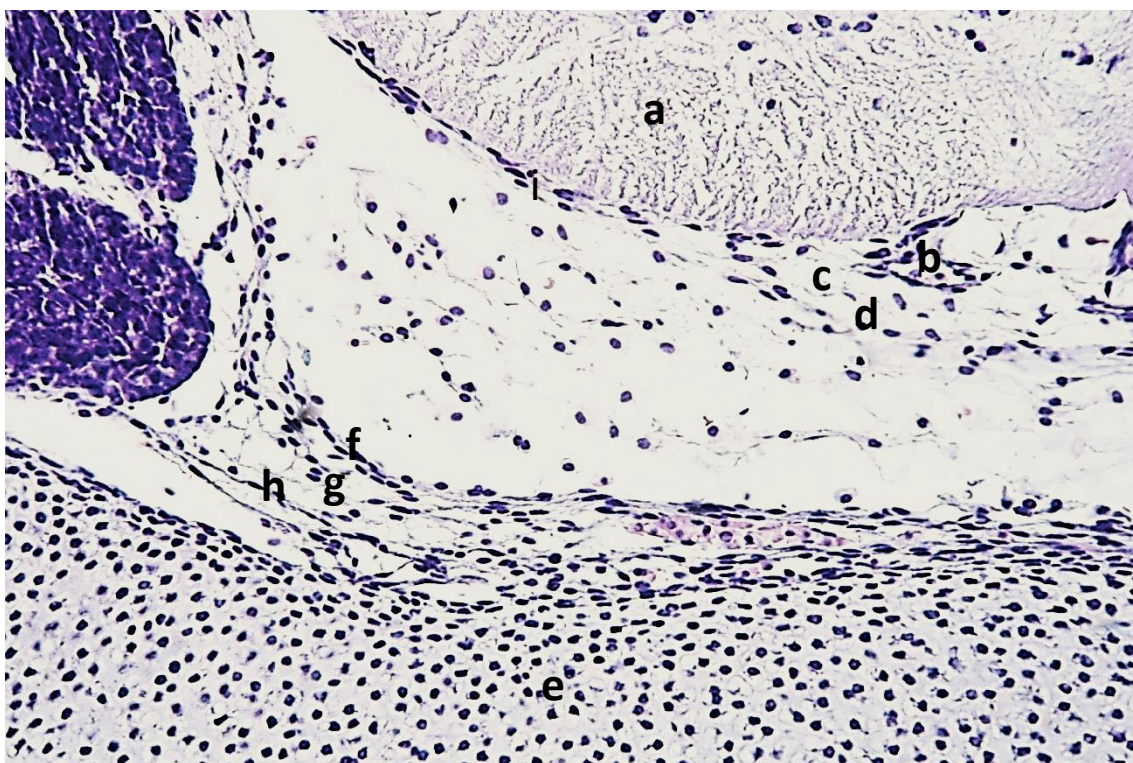
g – opona miękka, h – zwój rdzeniowy



Ryc. 43. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – trzon kręgu, c – przestrzeń nadtwardówkowa,
d – blaszka zewnętrzna opony twardej, e – blaszka wewnętrzna opony twardej,
f – naczynia krwionośne, g – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej,
h – zawiązek opony pajęczwej, i – opona miękka



Ryc. 44. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – naczynia krwionośne,

c – zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej d – zawiązek opony pajęczwej,

e – trzon kręgu, f – blaszka wewnętrzna opony twardej,

g – przestrzeń nadtwardówkowa, h – blaszka zewnętrzna opony twardej,

i – opona miękka

W obrębie opony miękkiej widać naczynia krwionośne, których odgałęzienia wchodzi pod oponę miękką, przylegającą do powierzchni rdzenia i wnikają do rdzenia kręgowego. Opona twarda otacza cały obwód rdzenia kręgowego oraz zwoje rdzeniowe w odcinku dolnym szyjnym i piersiowym (Ryc. 38 - 39, 41 - 42, 44).

Stadium 20 (zarodki długość 18-22 mm, 49 dni)

W stadium 20 widzimy dalsze zaawansowanie w rozwoju cewy nerwowej oraz zmianę kształtu rdzenia kręgowego w poszczególnych odcinkach. Istota biała szerokim pasmem otacza cały obwód rdzenia kręgowego, natomiast w obrębie istoty szarej, najlepiej wykształconej w odcinku szyjnym, możemy wyróżnić grupy komórek nerwowych. Rogi przednie w odcinku piersiowym są mniej wykształcone w porównaniu z odcinkiem szyjnym. Pogłębieniu ulega szczelina pośrodkowa przednia, która zawiera tętnicę rdzeniową przednią. Zwęża się kanał środkowy rdzenia (Ryc. 45).

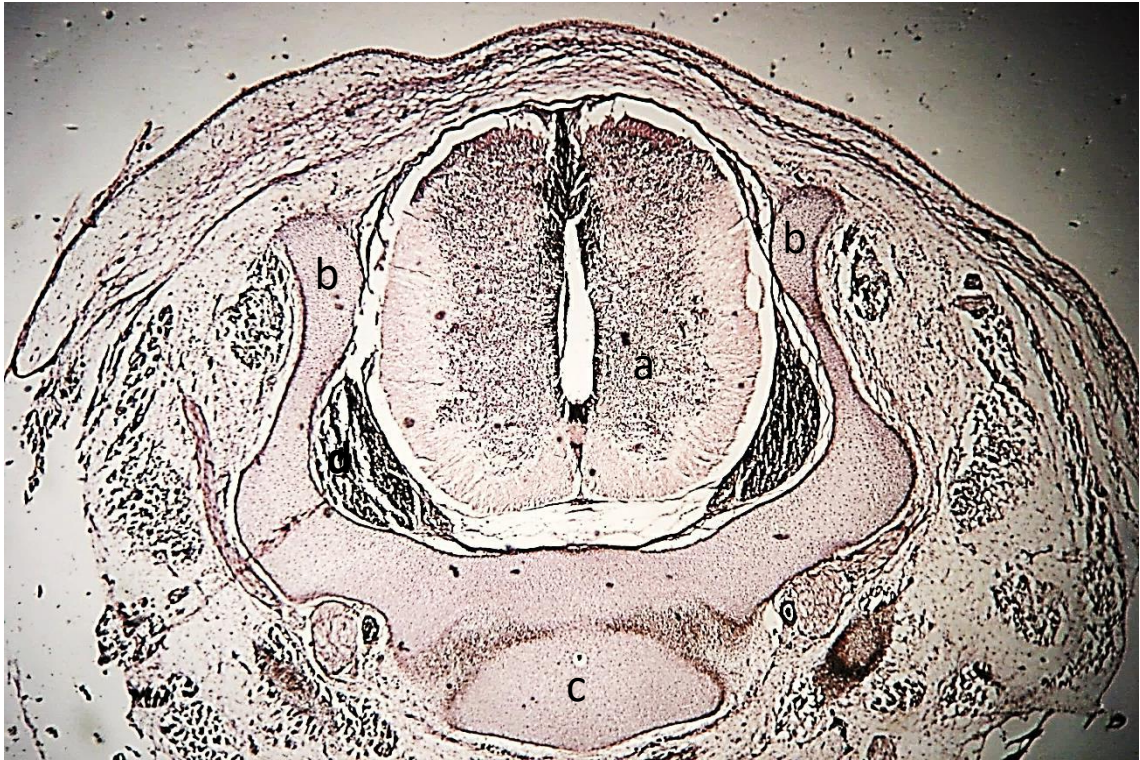


Ryc. 45. Przekrój poziomy zarodka w stadium 20.

Barwienie H+E, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c – opona miękka, d – trzon kręgu,
e – opona pierwotna, f – blaszki opony twardej, g – przestrzeń nadtwardówkowa

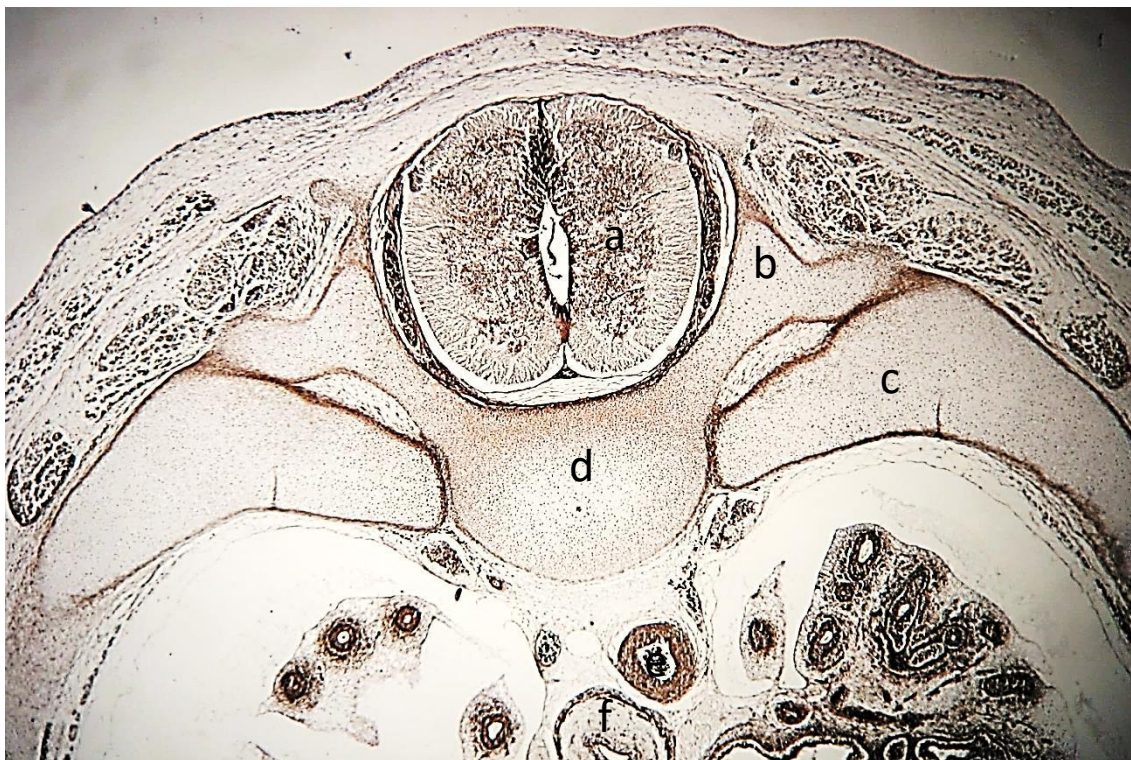
Następuje dalszy wzrost trzonu kręgu oraz łuku kręgu, który kieruje się do powierzchni tylnej rdzenia kręgowego, ale jeszcze jej nie zamyka. Widoczne są również wyrostki poprzeczne oraz żebra i połączenia ich z kręgami. Trzon kręgu posiada całkowicie strukturę chrzęstną (Ryc. 46 - 47). Opona miękka jest bardzo dobrze widoczna wokół całego obwodu rdzenia kręgowego. Opona miękka wnika do szczeliny przedniej rdzenia kręgowego (Ryc. 47).



Ryc. 46. Przekrój poziomy zarodka w stadium 20.

Barwienie białczanem srebra wg Bodiana, x 4.

a – rdzeń kręgowy, b – łuk kręgu, c – trzon kręgu, d – zwój rdzeniowy

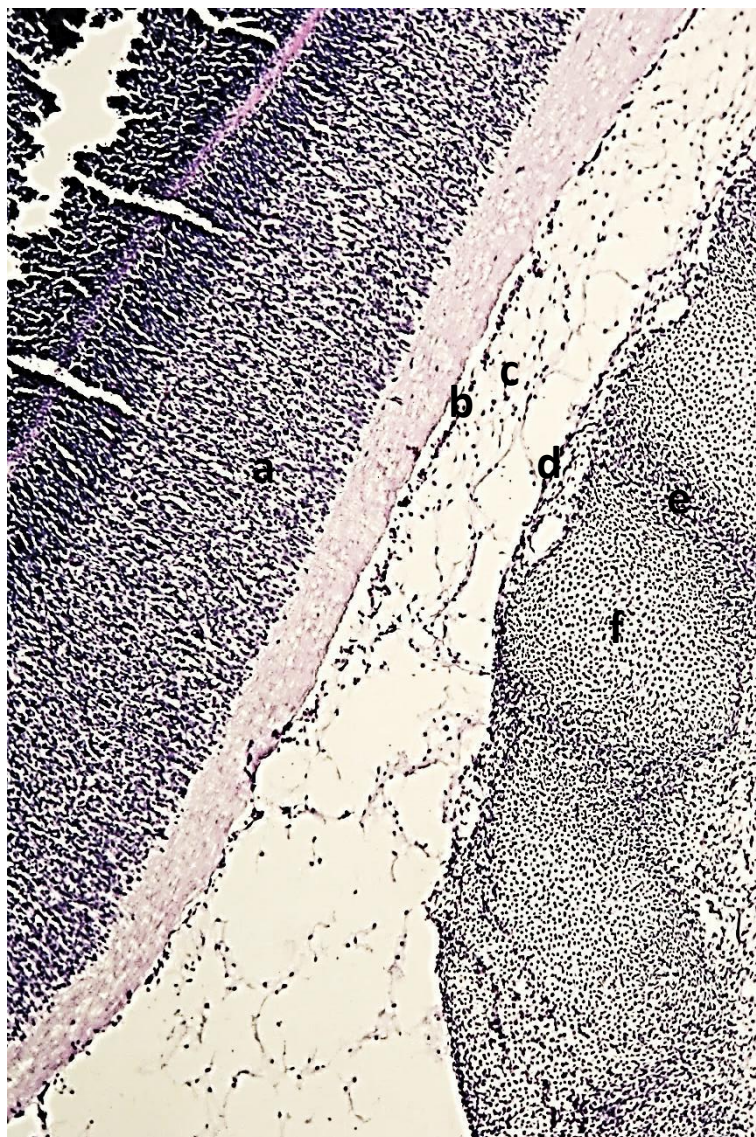


Ryc. 47. Przekrój poziomy zarodka w stadium 20.

Barwienie białczanem srebra wg Bodiana, x 4.

a - rdzeń kręgowy, b – łuk kręgu, c – żebro, d – trzon kręgu, e – przetyk, f - tchawica

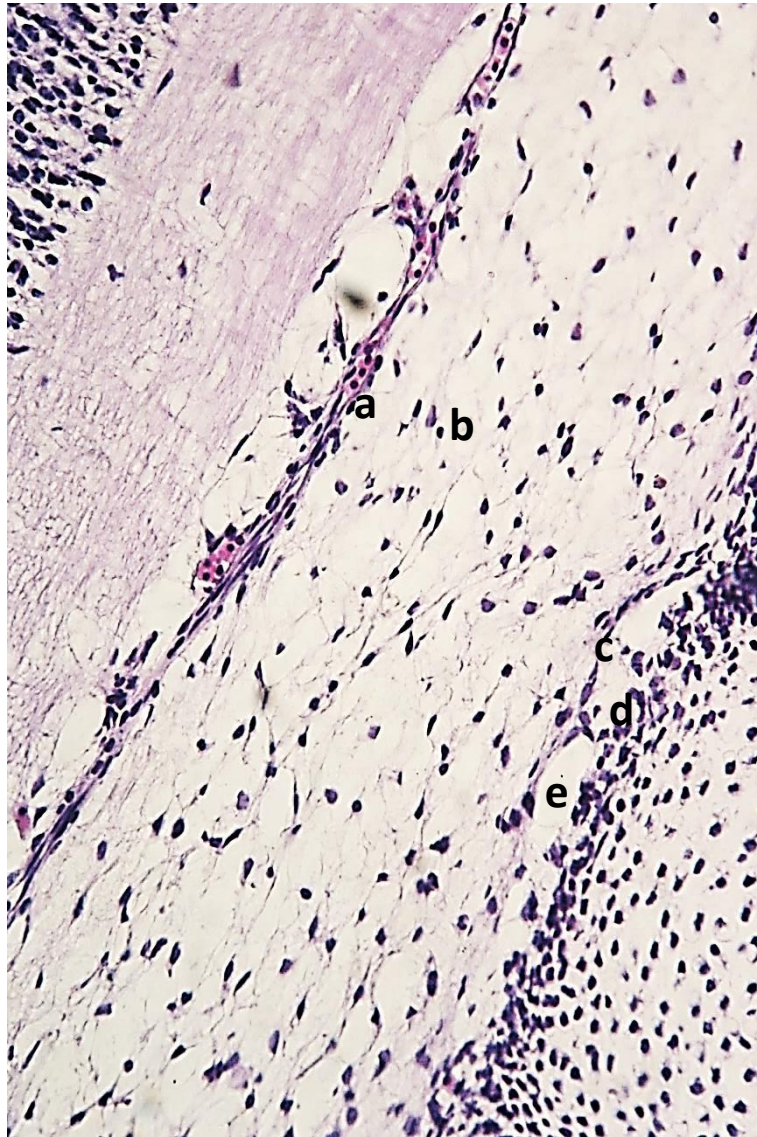
Pomiędzy oponą miękką a oponą pierwotną obserwuje się liczne naczynia krwionośne oraz jamki, stanowiące przestrzeń podpajęczynówkową (Ryc. 48 - 49).



Ryc. 48. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 20.

Barwienie H+E, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – opona pierwotna, d – opona twarda,
e – krążek międzykręgowy, f – trzon kręgu

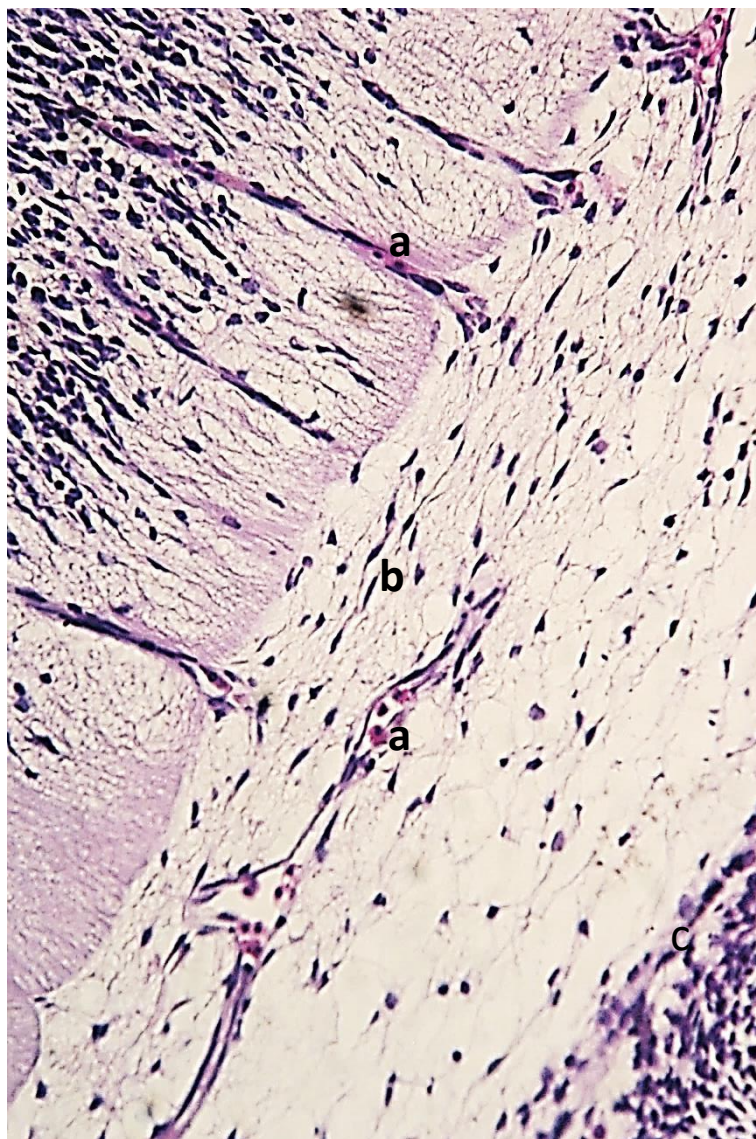


Ryc. 49. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 20.

Barwienie H+E, x 40.

a – naczynia krwionośne, b – opona pierwotna, c – blaszka wewnętrzna opony twardej,
d – blaszka zewnętrzna opony twardej, e – przestrzeń nadtwardówkowa

Opona pierwotna w tym okresie rozwoju posiada strukturę siateczkową (Ryc. 50).



Ryc. 50. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 20.

Barwienie H+E, x 40.

a – naczynia krwionośne, b – przestrzeń podpajęczynówkowa,
c – opona twarda

Opona twarda oddziela się od opony pierwotnej, co jest szczególnie widoczne na powierzchni przedniej oraz tylnej rdzenia kręgowego. Wyraźnie można odróżnić warstwę wewnętrzną i zewnętrzną opony twardej oraz zawartą między nimi przestrzeń nadtwardówkową, która jest znacznie szersza aniżeli w poprzednim stadium i zawiera liczne naczynia krwionośne.

Stadium 21 (zarodki długość 22-24 mm, 51 dni)

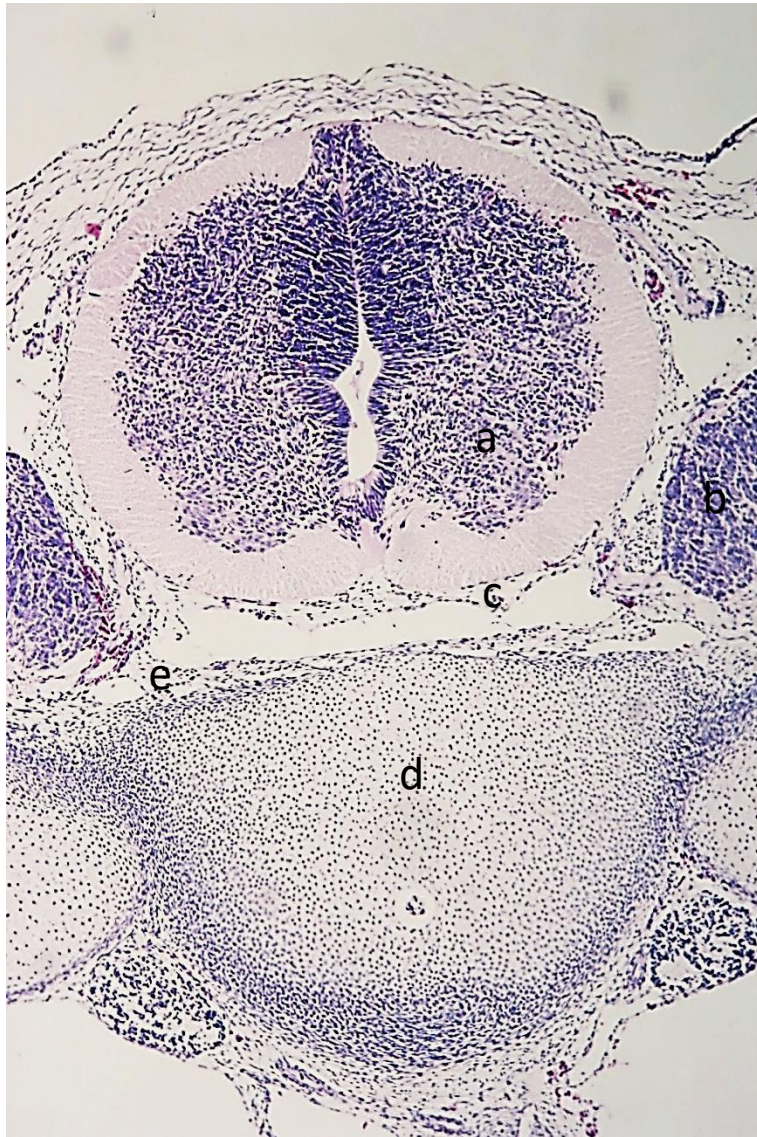
U zarodków w stadium 21 zachodzą dalsze zmiany w kształtowaniu się opon. W obrębie opony pierwotnej, która wykazuje siateczkową strukturę wyróżnia się obwodową warstwę przylegającą do trzonów kręgów, tworzącą oponę twardą o strukturze bardziej zbitej. W obrębie tej opony twardej wyróżniamy warstwę wewnętrzną i zewnętrzną. Warstwa wewnętrzna stanowi właściwą oponę twardą. Pomiędzy obu warstwami widoczna jest wyraźna i szeroka przestrzeń nadtwardówkowa, która rozciąga się wokół całej powierzchni kanału kręgowego. W omawianym stadium okresu zarodkowego opona twarda stanowi odrębną strukturę w kanale kręgowym i otacza rdzeń kręgowy oraz zwoje rdzeniowe zdążające do otworów międzykręgowych (Ryc. 51 - 53).



Ryc. 51. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.

Barwienie H+E, x 4.

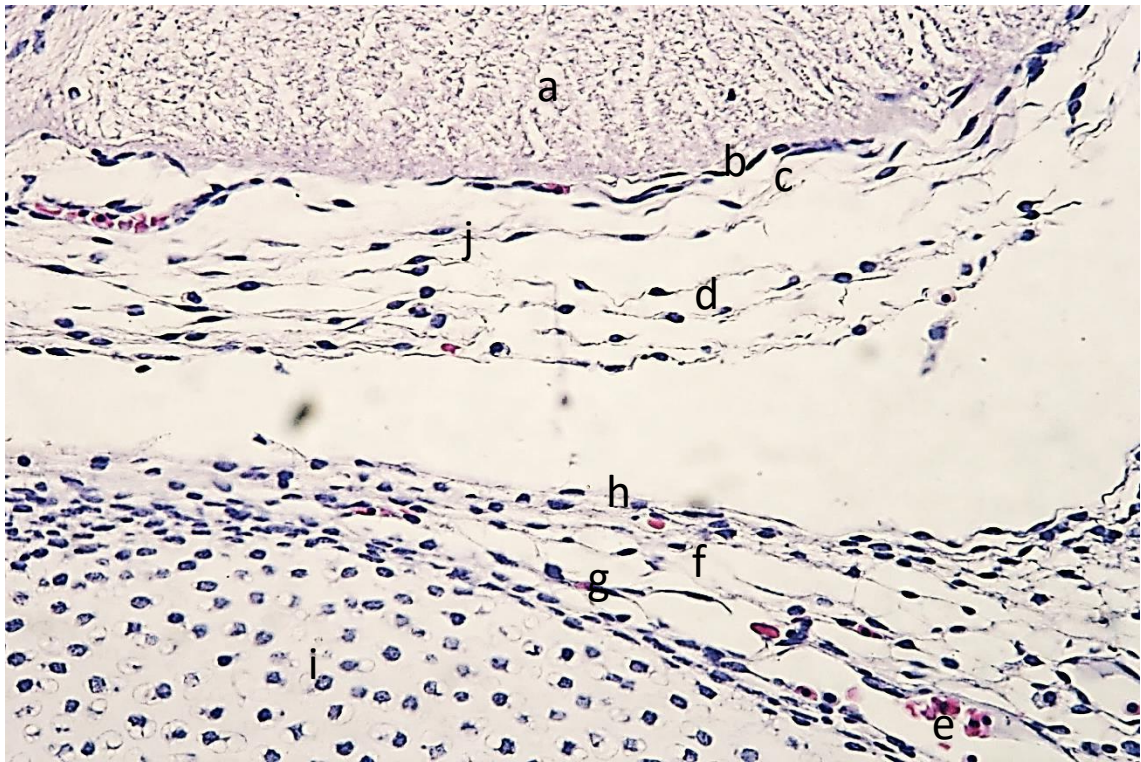
a – rdzeń kręgowy, b – łuk kręgu, c – trzon kręgu, d – przełyk, e - tchawica



Ryc. 52. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.

Barwienie H+E, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c – przestrzeń podpajęczynówkowa,
d – trzon kręgu, e – przestrzeń nadtwardówkowa

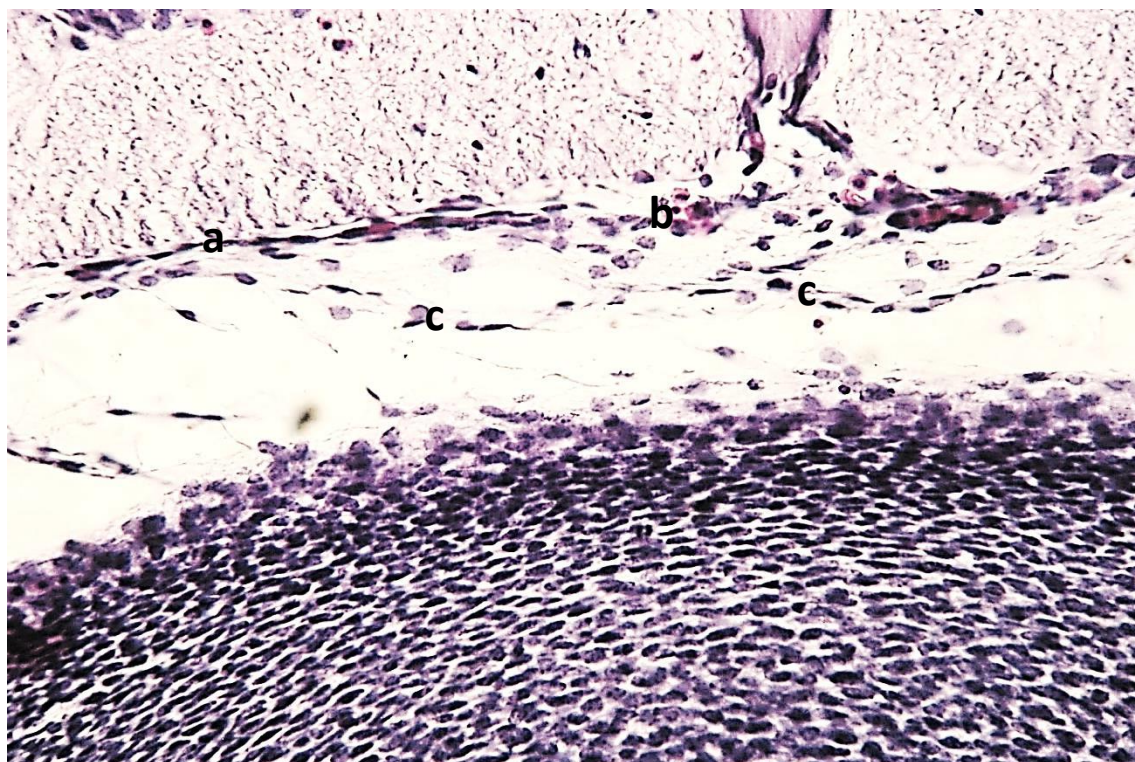


Ryc. 53. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.

Barwienie H+E, x 40.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – przestrzeń podpajęczynówkowa,
d – opona pierwotna, e – naczynia krwionośne, f – przestrzeń nadtwardówkowa,
g – blaszka zewnętrzna opony twardej, h – blaszka wewnętrzna opony twardej,
i – trzon kręgu, j – zawiązek opony pajęczwej

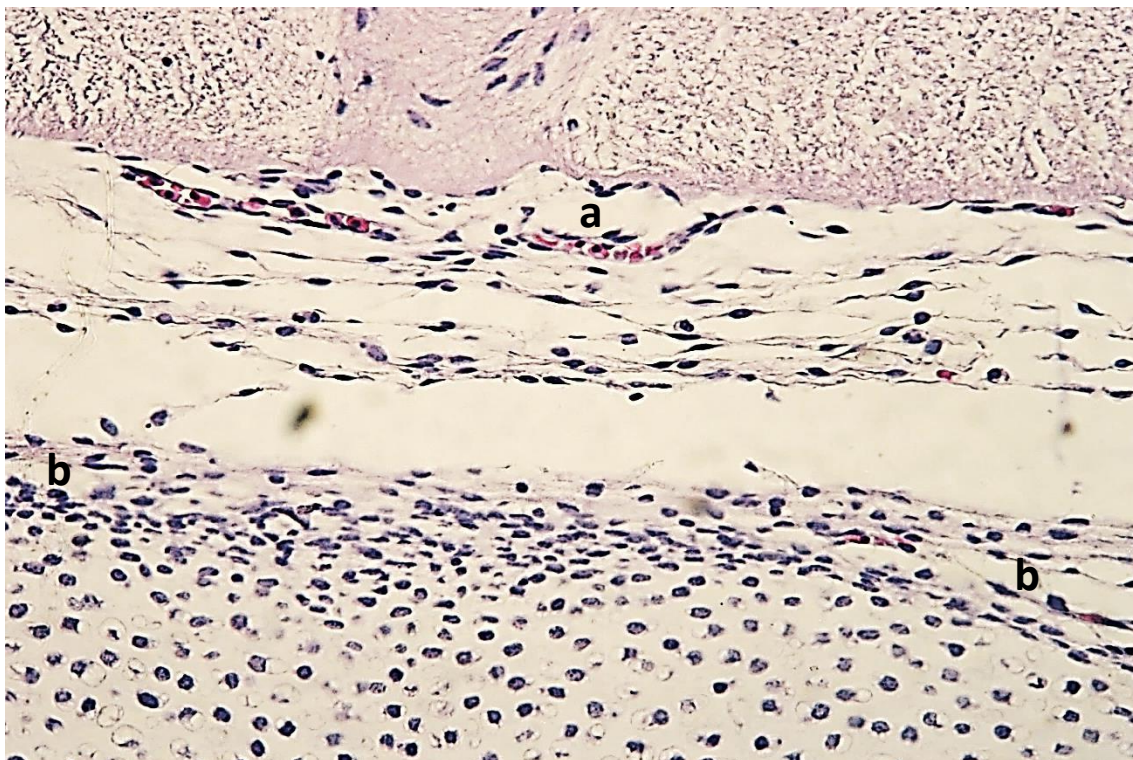
W przestrzeni nadtwardówkowej obserwuje się liczne naczynia krwionośne. Duże zmiany zachodzą w obrębie opony pierwotnej. Część opony pierwotnej otaczająca rdzeń kręgowy ma budowę luźnokomórkową i znajdują się w niej liczne belecзки ograniczające przestrzenie rozciągające się od opony miękkiej, która przylega do obwodu rdzenia kręgowego, w kierunku opony pierwotnej. Przestrzenie te można uważać za przestrzeń podpajęczynówkową (Ryc. 54 - 55).



Ryc. 54. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.

Barwienie H+E, x 40.

a – opona miękka, b – naczynia krwionośne, c – zawiązek opony pajęczwej



Ryc. 55. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.

Barwienie H+E, x 40.

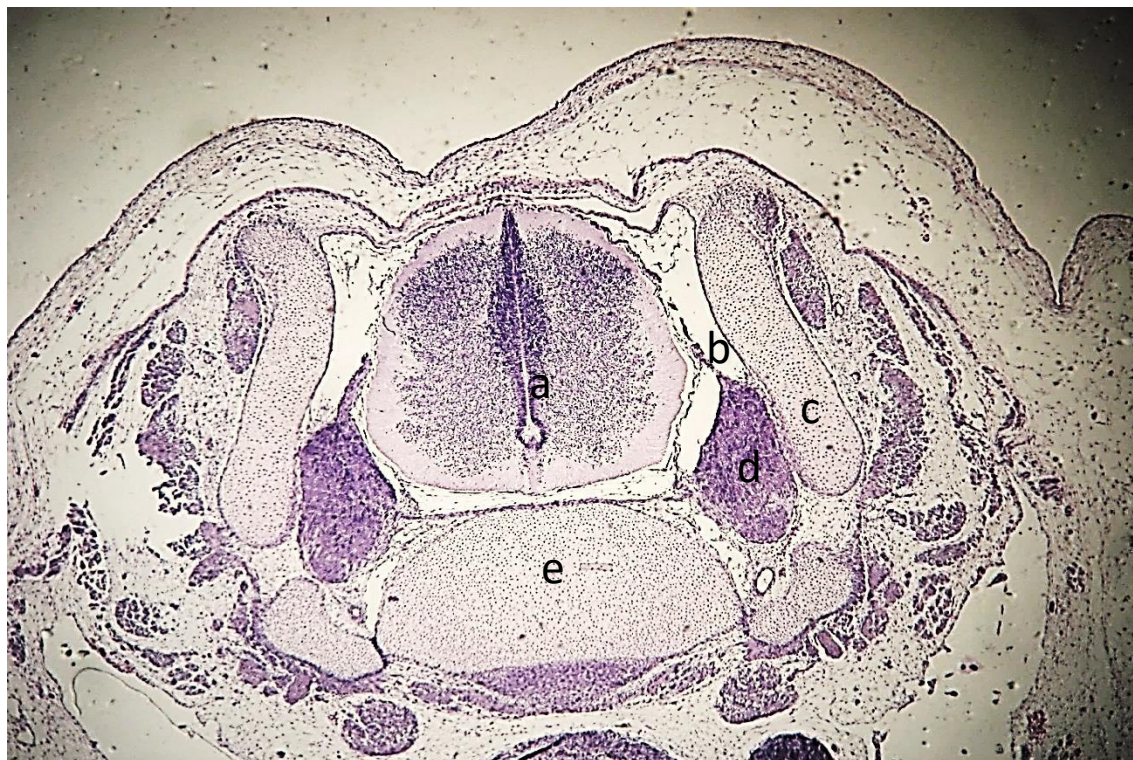
a – przestrzeń podpajęczynówkowa, b – przestrzeń nadtwardówkowa

Opona pierwotna w tym okresie rozwoju podzielona jest na dwie części, a mianowicie część zbitą, gęstokomórkową, zrastającą się z ochręstną pokrywającą trzony kręgów oraz część luźną, w której znajdują się przestrzenie. Z tej części luźnokomórkowej tworzy się opona miękka oraz zawiązek opony pajęczej. Część gęstokomórkowa utworzy dwie warstwy opony twardej oraz przestrzeń nadtwardówkową. U zarodków w stadium 21 można więc wyróżnić oponę mięką, oponę twardą oraz zawiązek opony pajęczej, a także przestrzeń podpajęczynówkową i przestrzeń nadtwardówkową (Ryc. 51 - 55).

Stadium 22 (zarodki długość 23-28 mm, 53 dni)

Stadium 23 (zarodki długość 27-31 mm, 56 dni)

W ostatnich dwóch stadiach okresu zarodkowego zmienia się struktura rdzenia kręgowego na przekrojach poprzecznych w zależności od poziomu rdzenia. Na obwodzie rdzenia kręgowego obserwuje się szeroką warstwę istoty białej oraz wąski kanał środkowy rdzenia kręgowego. Pogłębieniu ulega szczelina pośrodkowa przednia. Widoczny jest zawiązek bruzdy pośrodkowej tylnej. Istota szara rdzenia kręgowego ulega zróżnicowaniu w obrębie rogów rdzenia kręgowego i kształt jej zależy od poziomu przekroju rdzenia. W opisywanym okresie rozwoju następuje redukcja warstwy ependymalnej, która stanowi wąską warstwę (Ryc. 56).



Ryc. 56. Przekrój poziomy zarodka w stadium 23.

Barwienie H+E, x 4.

a – warstwa ependymalna, b – więzadło ząbkowane, c – łuk kręgu, d – zwój rdzeniowy, e – trzon kręgu

Zwoje rdzeniowe wnikają do otworów międzykręgowych. Następuje dalszy rozwój łuków kręgów, które kierują się na grzbietową powierzchnię rdzenia, jednakże nie są one połączone na tylnym obwodzie rdzenia. Wyraźnie można zaobserwować więzadła ząbkowane, występujące w postaci włókien, rozciągających się pomiędzy oponami (Ryc. 56).

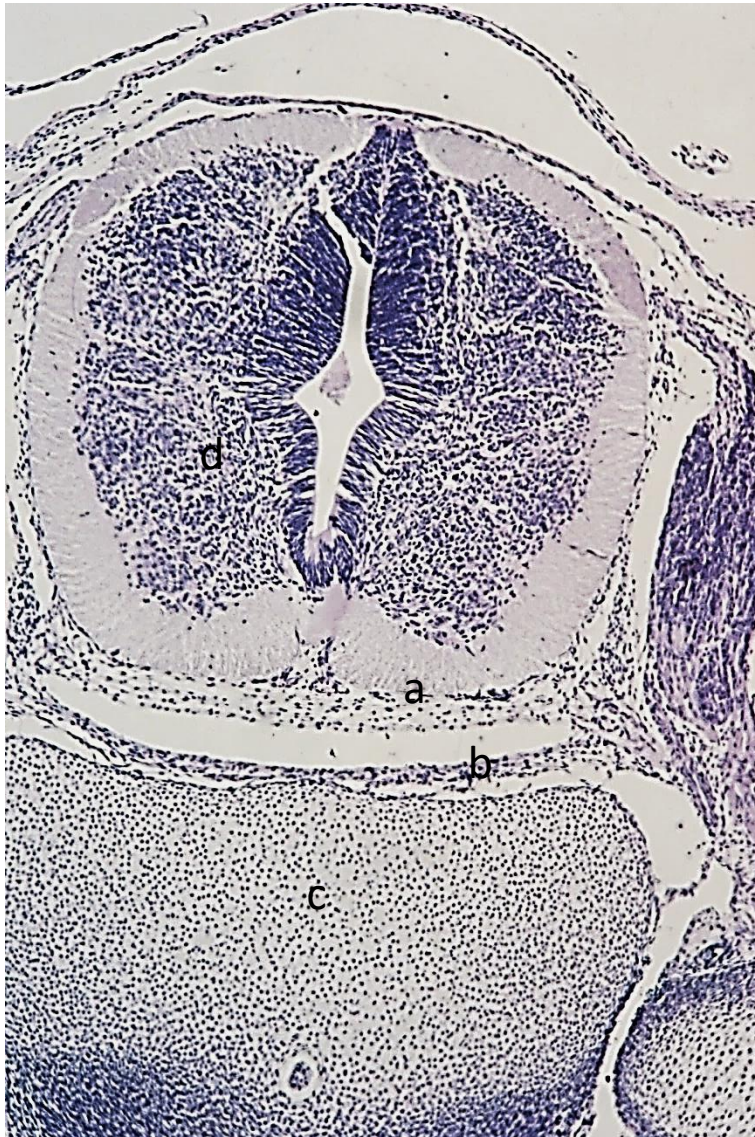
Opona twarda, składająca się z dwóch warstw, otacza cały obwód rdzenia kręgowego oraz zwoje rdzeniowe. Przestrzeń nadtwardówkowa jest lepiej widoczna na powierzchni tylnej rdzenia pomiędzy oponą twardą a mezoderma tylną powierzchni ciała (Ryc. 56 - 58).



Ryc. 57. Przekrój poziomy zarodka w stadium 22.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 4.

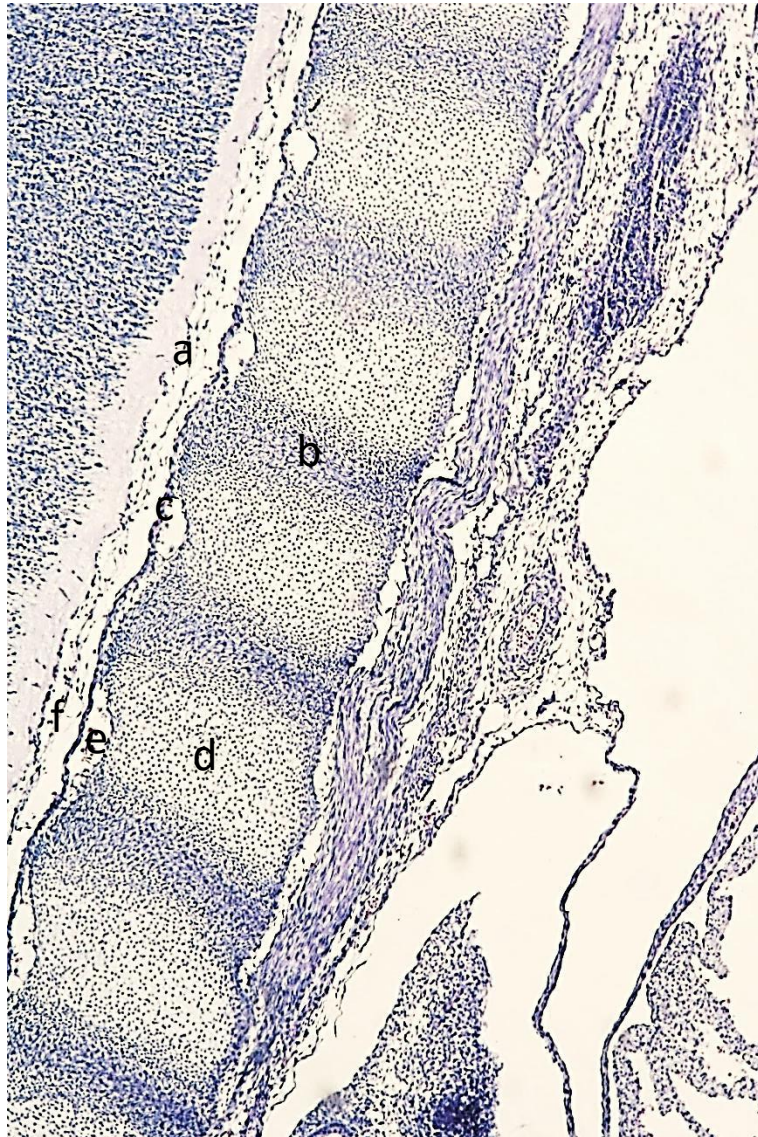
a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c – żebro, d – trzon kręgu, e – opona twarda



Ryc. 58. Przekrój poziomy zarodka w stadium 22.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 10.

a – opona miękka, b – opona twarda, c – trzon kręgu, d – rdzeń kręgowy



Ryc. 59. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 22.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 10.

a – opona miękka, b – krążek międzykręgowy, c – opona twarda, d – trzon kręgu,
e – przestrzeń nadtwardówkowa, f – opona pajęczna

Opona pierwotna ma utkanie luźnokomórkowe i strukturą przypomina siateczkę, w której są widoczne liczne przestrzenie, a także naczynia krwionośne. Wyróżnić w niej można oponę miękką przylegającą bezpośrednio do rdzenia na całym jego obwodzie i wnioskującą w szczelinę pośrodkową przednią. W obwodowej części opony pierwotnej obserwowano oddzielającą się od niej warstwę komórek, która może stanowić oponę pajęczą. Pomiędzy oponą miękką i oponą pajęczą znajduje się przestrzeń podpajęczynówkowa zawierająca liczne naczynia krwionośne. W ostatnich stadiach okresu zarodkowego przestrzeń podpajęczynówkowa rozwinięta jest już wokół całej powierzchni rdzenia kręgowego (Ryc. 57 - 59). Zaobserwowano, że dopiero w ostatnich stadiach okresu zarodkowego opona twarda wyraźnie oddziela się na całym obwodzie i obejmuje zwoje rdzeniowe. Stwierdzono również, że opona twarda różnicuje się najpierw w odcinku szyjnym i górnym piersiowym, a później w odcinku lędźwiowym i krzyżowym, i dopiero w dwóch ostatnich stadiach okresu zarodkowego rozciąga się przez całą długość rdzenia (stadium 22 i 23, 53 - 56 dni).

Okres płodowy

Płody z 9. i 10. tygodnia - o długości ciemieniowo-siedzeniowej Si 33-53 mm

Na przekrojach poprzecznych płodów z 9. tygodnia w odcinku dolnym szyjnym oraz górnym i środkowym kręgosłupa piersiowego następuje zamknięcie łuków kręgów (Ryc. 60).

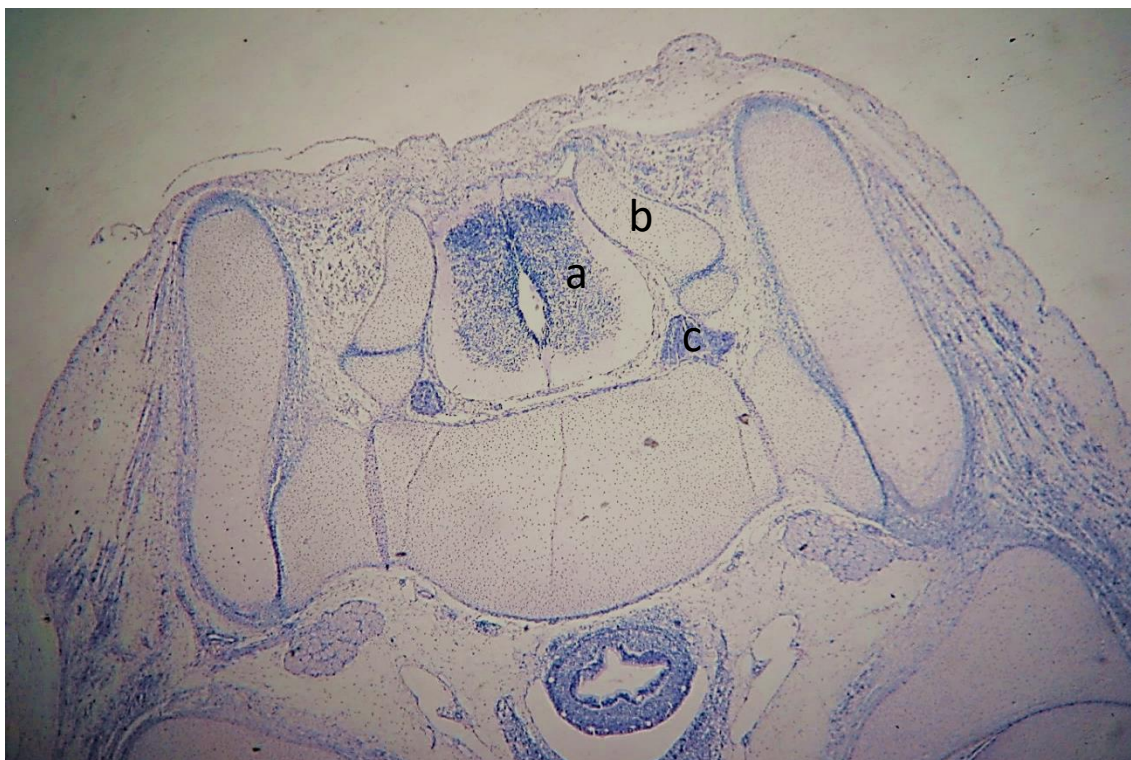


Ryc. 60. Przekrój poziomy płodu z tygodnia 9.

Barwienie H+E, x 10.

a – łuk kręgu, b – kanał środkowy rdzenia, c – rdzeń kręgowy, d – zwój rdzeniowy,
e – trzon kręgu, f – punkt kostnienia

Zaobserwowano, że w 9. tygodniu w dolnej części piersiowej oraz części lędźwiowej i krzyżowej łuki kręgów są nadal otwarte (Ryc. 61).



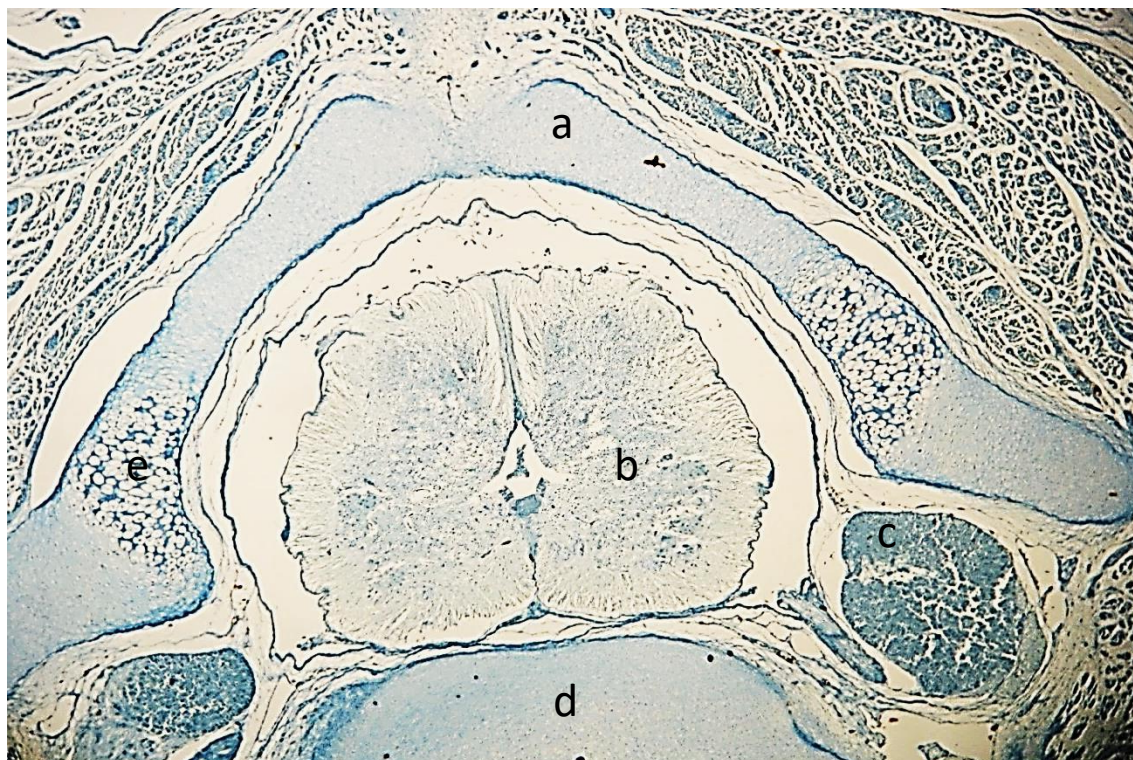
Ryc. 61. Przekrój poziomy płodu z 9 tygodnia.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 4.

a – rdzeń kręgowy, b – łuk kręgu, c – zwój rdzeniowy

Zamknięcie łuków kręgów we wszystkich odcinkach krzyżowych następuje u płodów w 10. tygodniu rozwoju.

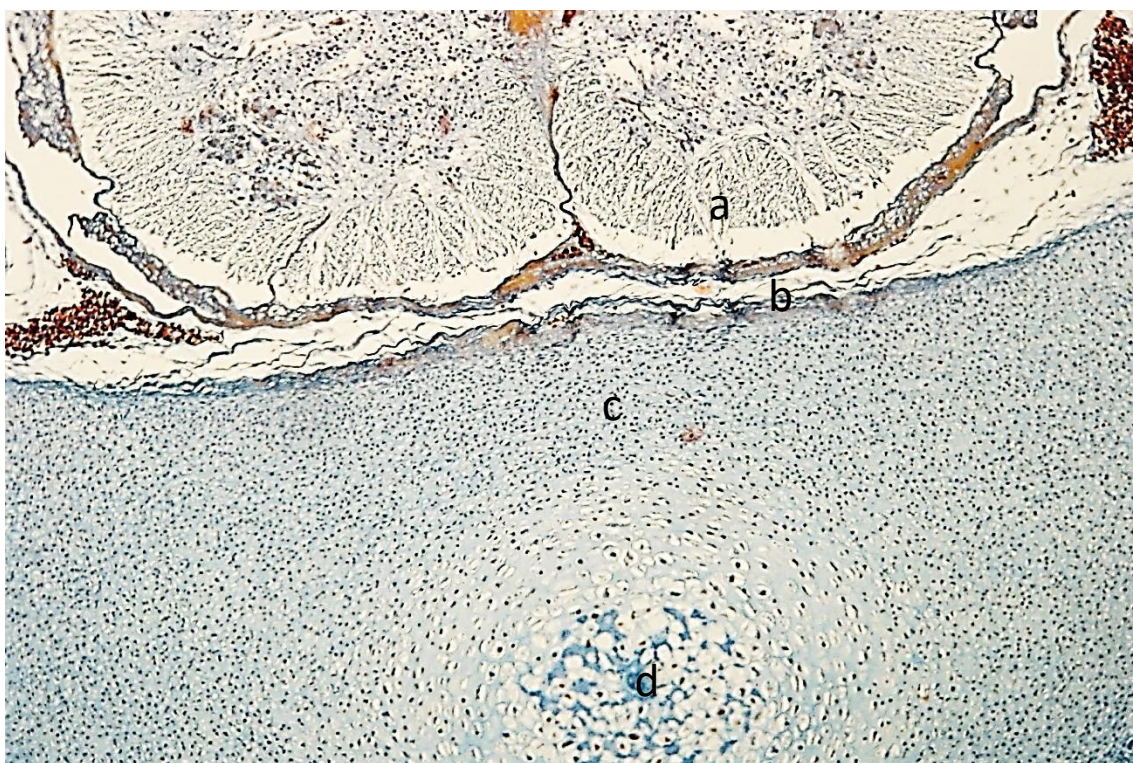
W omawianych tygodniach rozwoju następuje dalsze różnicowanie się części kostnych kręgu i tworzą się pierwotne punkty kostnienia w łukach i trzonach kręgu (Ryc. 60, 62 - 63).



Ryc. 62. Przekrój poziomy płodu z 10 tygodnia.

Barwienie błękitem toluidyny wg Nissla, x 4.

a – łuk kręgu, b – rdzeń kręgowy, c – zwój rdzeniowy, d – trzon kręgu,
e – punkt kostnienia

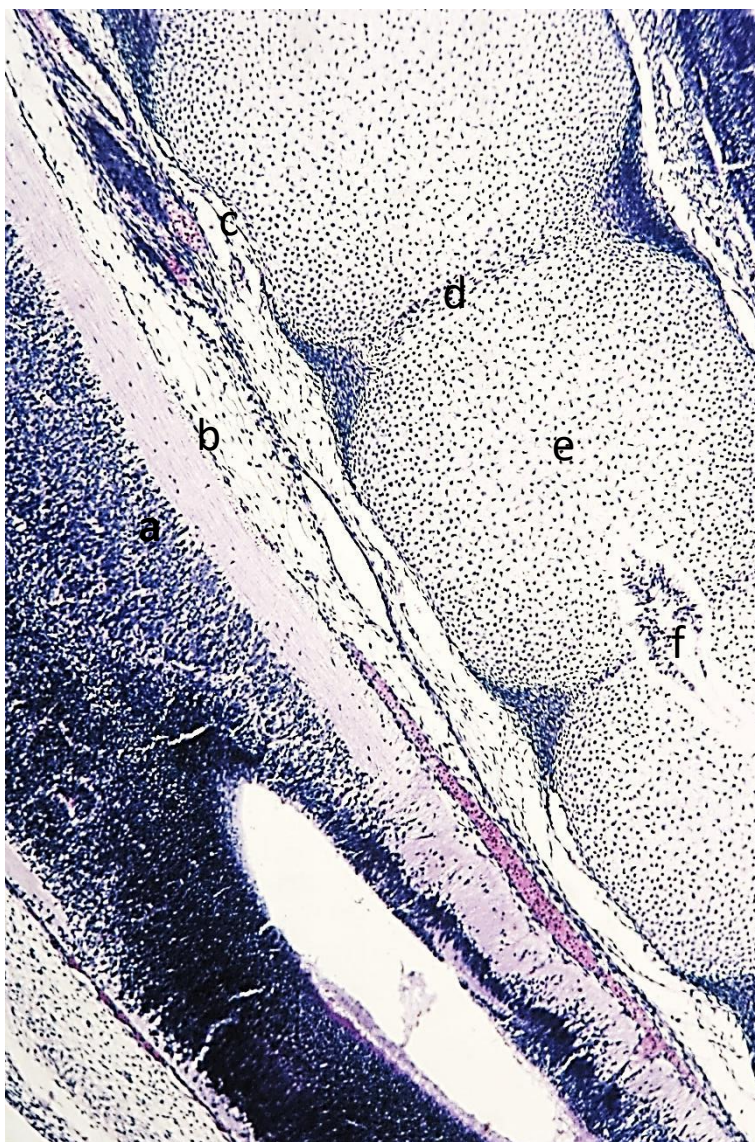


Ryc. 63. Przekrój poziomy płodu z 10 tygodnia.

Impregnacja azotanem srebra z żelazicyjankiem potasu wg Ogawy, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona twarda, c – trzon kręgu, d – punkt kostnienia

W odcinku szyjnym kręgosłupa tworzą się rozdwojone wyrostki kolczyste. Zauważa się również zmiany kształtu trzonów kręgów w poszczególnych częściach kręgosłupa. Na przekrojach poziomych w części szyjnej są one czworokątne, natomiast w części lędźwiowej przybierają kształt nerkowaty. Obserwuje się również poszerzenie struny grzbietowej w obrębie krążków międzykręgowych, w których jest szersza w porównaniu do jej średnicy w trzonach kręgów (Ryc. 64).



Ryc. 64. Przekrój strzałkowy płodu w 9 tygodniu.

Barwienie fioletem krezyłu wg Nissla, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b – opona miękka, c – opona twarda, d – krążek międzykręgowy,
e – trzon kręgu, f – struna grzbietowa

Dalsze zmiany zachodzą w obrębie rdzenia kręgowego. Wąska warstwa rozrodcza znacznie się zmniejsza i przekształca się w warstwę wyściółkową. Cały rdzeń kręgowy oraz zwoje rdzeniowe otoczone są przez oponę twardą utworzoną przez dwie warstwy. Przestrzeń pomiędzy warstwą wewnętrzną i zewnętrzną opony twardej, tworząca przestrzeń nadtwardówkową, ulega widocznemu poszerzeniu. W przestrzeni tej możemy zaobserwować tkankę łączną oraz naczynia krwionośne. W obrębie opony twardej wyróżnić można cienką warstwę komórek oddzielających oponę twardą od przestrzeni podpajęczynówkowej. Stanowi ona jednocześnie obwodową warstwę opony pierwotnej i uważać ją można za oponę pajęczą.

Plody z 11. i 12. tygodnia - o długości ciemieniowo-siedzeniowej Si 60-71 mm

U płodów z 11. tygodnia na przekrojach poziomych obserwowano pojedyncze pierwotne punkty kostnienia w trzonach kręgów piersiowych i lędźwiowych, natomiast w łukach kręgów punkty kostnienia obecne już były począwszy od pierwszego kręgu szyjnego do czwartego krzyżowego. W kolejnym 12. tygodniu rozwoju pierwotne punkty kostnienia obecne są zarówno w trzonach jak i łukach kręgów we wszystkich częściach kręgosłupa (szyjnej, piersiowej, lędźwiowej i krzyżowej). W omawianym okresie rozwoju obserwuje się zanikanie części grzbietowej kanału nerwowego i powstaje okrągły kanał środkowy (Ryc. 65 - 66).



Ryc. 65. Przekrój poziomy płodu w 11 tygodniu.

Barwienie H+E, x 4.

a – rdzeń kręgowy, b – przestrzeń nadtwardówkowa, c – trzon kręgu,
d – punkty kostnienia, e – przestrzeń podpajęczynówkowa



Ryc. 66. Przekrój poziomy płodu w 12 tygodniu.

Barwienie H+E, x 4.

a – łuk kręgu, b – zwój rdzeniowy, c – rdzeń kręgowy, d – trzon kręgu,
e – punkt kostnienia

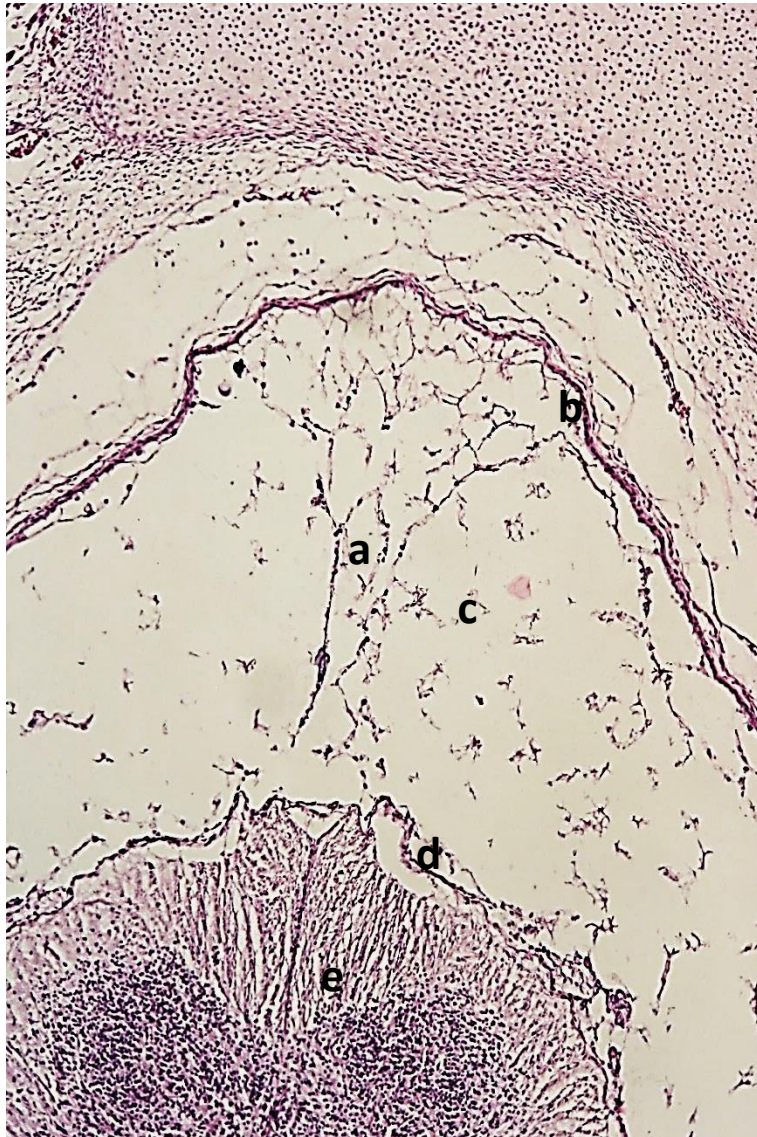
W rogach przednich rdzenia kręgowego obserwuje się bardzo wyraźne odgraniczenie grupy przyśrodkowej i bocznej, która tworzy jądra ruchowe. Natomiast w rogu tylnym można zaobserwować luźniejsze utkanie komórkowe istoty galaretowatej rogu tylnego. Część pośrednio-boczna w odcinku piersiowym rdzenia kręgowego tworzy silnie zaznaczony róg boczny (Ryc. 67). Sznur tylny wrastający w kierunku kanału środkowego rdzenia prowadzi do powstania wąskiego spoidła szarego tylnego łączącego istotę szarą obu połów rdzenia kręgowego (Ryc. 67).



Ryc. 67. Przekrój poziomy płodu w 11 tygodniu.

Barwienie H+E, x 4.

a – opona miękka, b – opona twarda, c – spoidło szare tylne rdzenia kręgowego,
d – róg boczny istoty szarej rdzenia kręgowego



Ryc. 68. Przekrój poziomy płodu z 12 tygodnia.

Barwienie H+E, x 10.

a – belecзки w obrębie przestrzeni podpajęczynówkowej,

b – opona pajęczna, c – przestrzeń podpajęczynówkowa, d – opona miękka,

e – rdzeń kręgowy



Ryc. 69. Przekrój poziomy płodu z 11 tygodnia.

Barwienie H+E, x 10.

a – rdzeń kręgowy, b (strzałka) – opona miękka, c – przestrzeń nadtwardówkowa,
d – trzon kręgu, e – naczynia krwionośne

Wyraźnemu poszerzeniu ulegają przestrzeń nadtwardówkowa oraz przestrzeń podpajęczynówkowa. Przestrzeń podpajęczynówkowa jest szczególnie szeroka w tylnym obwodzie rdzenia kręgowego i obserwuje się w niej struktury łącznotkankowe, przypominające belecзки, a także naczynia krwionośne. Przestrzeń nadtwardówkowa otacza cały rdzeń kręgowy i zawiera liczne naczynia krwionośne oraz tkankę łączną (Ryc. 67 – 69).

V. Dyskusja

Układ nerwowy rozwija się najwcześniej ze wszystkich układów. Już u zarodków w stadium 8 (23 dzień rozwoju) tworzy się płyta nerwowa, stanowiąca zawiązek układu nerwowego ośrodkowego (71, 72, 73, 75).

W ciągu czwartego tygodnia tworzy się z płyty rynienka, a następnie cewa nerwowa, która do końca czwartego tygodnia połączona jest otworami z jamą owodni (73, 74, 75). W 31. dniu rozwoju (stadium 13) cewa nerwowa całkowicie oddziela się od jamy owodni i obydwie otwory nerwowe są zamknięte. W części głowowej cewy nerwowej różnicują się części mózgowia, w których obserwuje się wyraźne neuromery (18, 72, 77, 79). Równocześnie z zamykaniem cewy nerwowej, na jej grzbietowej powierzchni tworzy się grzebień nerwowy, z którego różnicują się struktury układu nerwowego obwodowego (74).

We wczesnych stadiach rozwojowych cewa nerwowa objęta jest przez warstwy mezenchymy, z której powstaje szkielet oraz opony rdzenia kręgowego. Z części mezenchymy powstaje opona pierwotna (*meninx primitiva*), która różnicuje się na warstwę zewnętrzną o budowie bardziej zagęszczonej i delikatniejszą warstwę wewnętrzną. Z warstwy zewnętrznej, z jednej strony powstaje okostna wewnętrzna kanału kręgowego i czaszki, zaś z drugiej strony - właściwa opona twarda. Opona twarda składa się z dwóch warstw pomiędzy którymi powstanie jama nadtwardówkowa. W późniejszych stadiach w obrębie czaszki właściwa opona twarda i okostna przylegają do siebie i zlewają się w jednolitą błonę, tzw. oponę twardą wtórną. W okolicach kręgosłupa nie dochodzi do zrośnięcia się opony twardej i okostnej wewnętrznej, w związku z powyższym jama nadtwardówkowa w kanale kręgowym zachowuje się przez całe życie.

Warstwa wewnętrzna opony pierwotnej wytwarza pajęczynówkę i oponę miękką, między którymi znajduje się jama podpajęczynówkowa, zawierająca płyn mózgowo-rdzeniowy.

Większość dotychczasowych badań dotyczy rozwoju opon mózgowia. Tylko nieliczni badacze zajmowali się rozwojem opon rdzenia kręgowego (42, 78, 95, 99). Istotne różnice w budowie oraz rozwoju opon mózgowia i rdzenia kręgowego skłaniają do podjęcia oddzielnych badań dotyczących rozwoju tych struktur.

W przeprowadzonych badaniach zawiązek opony pierwotnej można rozróżnić już w stadium 13 (32 dni). W tym okresie rozwoju występuje ona jako luźna tkanka mezenchymatyczna na brzusznej i bocznych powierzchniach rdzenia kręgowego. Począwszy od stadium 16 opona pierwotna otacza całą powierzchnię rdzenia kręgowego i posiada struktury bardziej włóknistą i ubogokomórkową. Jest to zgodne z obserwacjami opisanymi przez Patelską-Banaszewską (81, 82, 83) oraz Guźniczaka i współautorów (28).

Sensing (95) dopiero u zarodków w stadium 15 (36 dni) opisuje oponę pierwotną oraz kształtującą się oponę miękką. Określił on oponę pierwotną jako ubogokomórkową strefę pośrednią między rozwijającymi się kręgami i krążkami międzykręgowymi, a cewą nerwową.

W przeprowadzonych badaniach obserwowano bardzo wcześnie, w stadium 13 (32 dni) zawiązki opony miękkiej tworzące warstwę wewnętrzną komórek na obwodzie rdzenia kręgowego. Pojedynczą warstwę komórek rozwijającą się wzdłuż bocznego brzegu cewy nerwowej opisał Sensing (95) już w stadium 11 i sądził, że komórki te pochodzą z grzebieni nerwowych, według tego autora komórki te dopiero w stadium 15 można uznać za zawiązek opony miękkiej. Harvey i Burr (32, 33, 34, 35) opisali podobną warstwę komórkową wokół cewy nerwowej.

Zawiązek więzadła ząbkowanego obserwowano w stadium 17 (41 dni). Sensing (95) zawiązki tego więzadła obserwował nieco wcześniej, bo w stadium 16 (39 dni) i opisał je jako skupiska komórek pomiędzy brzuszno-boczną powierzchnią cewy nerwowej, a wewnętrzną powierzchnią tworzącego się łuku kręgu.

Opinie badaczy dotyczące pochodzenia opon są różne. Harvey i Burr (34, 35) oraz Harvey, Burr i Campenhout (32, 33) przedstawili teorię ektodermalnego pochodzenia opony pajęczej i opony miękkiej. Sayad i Harvey (92) zaobserwowali, że w procesie regeneracji uszkodzonej opony twardej nie bierze udziału zarówno opona pajęczą jak i miękka. Lear i Harvey (58) dowiedli, że w przypadku uszkodzenia opony pajęczej i miękkiej, w procesie ich regeneracji bierze udział opona twarda. Harvey i Burr (34, 35) na podstawie licznych doświadczeń przeprowadzonych na zarodkach ptaków i ssaków wywnioskowali, że różnice w procesie regeneracji opon wynikać muszą z ich różnego pochodzenia zarodkowego. Przeprowadzając dodatkowe eksperymenty stwierdzili, że opona pajęczą i miękka rozwijają się z komórek grzebieni nerwowych, zaś opona twarda z mezodermy. Teorie głoszone przez Harvey, Burr i Campenhout nie znalazły potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych na zarodkach ludzkich. Flexner

(26), który powtórzył badanie przeprowadzone przez Harvey i Burr, nie potwierdził pochodzenia leptomeninx z komórek grzebieni nerwowych. Podobne wyniki uzyskał Spofford (98). Hochstetter (42) oraz Ask (5) wykonali badania na zarodkach ludzkich i podkreślili mezodermalne pochodzenie wszystkich opon. Pochodzenie opon rdzenia kręgowego u ptaków przedstawił Bagnall (6, 7), który twierdził, że rozwijają się one z somitów.

Początek opony twardej w badaniach własnych obserwowano od stadium 17 i 18 (41 - 44 dni). W stadium 18 (44 dni) na obwodzie opony pierwotnej w zagęszczonej strefie komórkowej zaczynały różnicować się warstwy wewnętrzna i zewnętrzna opony twardej, która najlepiej widoczna była na powierzchni brzusznej w dolnym odcinku szyjnym i górnym piersiowym. Dalszy jej rozwój występował w kierunku czaszkowo-ogonowym i dopiero pod koniec okresu zarodkowego w stadiach 22 i 23 opona twarda rozciągała się przez całą długość rdzenia kręgowego.

Podobne spostrzeżenia poczynili Hochstetter (42), który twierdził, że opona twarda najpierw pojawia się brzusznie w odcinku piersiowym, a następnie rozwija się w kierunku doogonowym i dogłównym. Potwierdzają to również badania innych autorów (80, 81, 99).

Najpóźniej spośród opon rozwija się opona pajęczą (pajęczynówka). W badaniach własnych dopiero pod koniec okresu zarodkowego (stadium 22, 23) obserwowano zagęszczenie komórek w obwodowej warstwie opony pierwotnej pomiędzy nią a warstwą wewnętrzną opony twardej. Warstwę tę można uważać za tworzącą się oponę pajęczą. Opona pajęczą zdaniem Sensinga (95) pojawia się najwcześniej w 3 trymestrze rozwoju wewnątrzmacicznego albo nawet w okresie pourodzeniowym. Z tego też względu do tego czasu nie można mówić o tworzeniu się przestrzeni podtwardówkowej. Hochstetter (42) zaobserwował, że u płodów z 9 lub 10 tygodnia występuje cienka warstwa komórek oddzielających oponę twardą od przestrzeni podpajęczynówkowej, która stanowi obwodowe granice leptomeninx i która może odpowiadać kształtującej się oponie pajęczej rdzenia kręgowego. Stwierdza, że w tym czasie trudno określić występowanie przestrzeni podtwardówkowej (42). Podobnie Waggener i Beggs (103) nie potrafili zdefiniować momentu rozdzielenia się opony pajęczej od opony twardej. Ask (5) badając płody ludzkie rozróżniał oponę pajęczą, jednakże nie zaobserwował jej oddzielenia od opony twardej. Dokładniejsze badanie opony pajęczej możliwe były dopiero przy zastosowaniu mikroskopu elektronowego (1, 4, 59, 65, 70, 88, 94).

Z rozwojem opon związane jest tworzenie się przestrzeni zawartych pomiędzy nimi. Bardzo wcześnie, bo już w stadium 14 (33 dni) obserwowano zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej. Utworzona była przez drobne przestrzenie międzykomórkowe łączące się w większe jamki zlokalizowane wzdłuż rdzenia pomiędzy oponą miękką i warstwą wewnętrzną opony pierwotnej.

W literaturze spotyka się liczne rozbieżności dotyczące teorii powstawania przestrzeni podpajęczynówkowej (16). Analizą rozwoju przestrzeni podpajęczynówkowej zajmował się Weed (105, 106, 107), który sądził, że głównym czynnikiem wpływającym na tworzenie się przestrzeni podpajęczynówkowej jest płyn mózgowo-rdzeniowy. Teorie Weeda potwierdzili Flexner (26) i Sensenig (95). Z teorii, że przestrzeń podpajęczynówkowa rozwija się pod wpływem płynu mózgowo-rdzeniowego ze splotów naczyniówkowych komory IV nie zgadzali się Ossaka (80) i Catala (19) oraz Kamiryo (48). Ossaka (80) badając zarodki ludzkie doszedł do wniosku, że tworzenie się przestrzeni podpajęczynówkowej jest wynikiem procesu poszerzania się przestrzeni międzykomórkowych przy jednoczesnym zaniku struktur komórkowych w obrębie opony pierwotnej. Takie zjawisko obserwował w stadium 14 (33 dni) najpierw w okolicy brzusznej śródmózgowia i tyłomózgowia, a następnie przestrzeń ta rozciągała się doogonowo w kierunku rdzenia kręgowego i dogłowowo, w kierunku przodomózgowia. Według niego przestrzeń ta rozwija się także z okolicy brzusznej w kierunku grzbietowym. Według Catala (19) przestrzeń podpajęczynówkowa pojawia się przed wytworzeniem się płynu mózgowo-rdzeniowego. Według O'Rahilly'ego (78) przestrzeń podpajęczynówkowa tworzy się dopiero u zarodków w stadium 17 (41 dni) i zawiera ona płyn.

Batarfi i współautorzy (8) w swoich badaniach zaobserwowali, że warstwa zewnętrzna opony miękkiej charakteryzuje się brakiem połączeń typu tight junctions. Wykazali oni, że w przestrzeni podpajęczynówkowej zawartej pomiędzy oponą miękką a oponą pajęczą znajduje się płyn mózgowo-rdzeniowy, który zaczyna krążyć już w piątym tygodniu rozwoju. Twierdzili, że opony rdzenia kręgowego są pochodną grzebieni nerwowych. Swoje badania prowadzili na oponach u kręgowców.

Tworzenie się przestrzeni nadtwardówkowej jest ściśle powiązane z rozwojem opony twardej.

W badaniach własnych zawiązek przestrzeni nadtwardówkowej zaobserwowano w stadium 17 (41 dni), gdzie na obwodzie opony pierwotnej zauważono pojawiające się pierwsze pojedyncze przestrzenie. W stadium 18 (44 dni) szczególnie na powierzchni

brzuszej rdzenia można było zaobserwować przestrzeń zawierającą liczne naczynia krwionośne, stanowiące przestrzeń nadtwardówkową. Przestrzeń ta na całym obwodzie rdzenia kręgowego występowała dopiero pod koniec okresu zarodkowego w stadium 23 (56 dni). Nieco później, bo w stadiach 19, 20 przestrzeń nadtwardówkową obserwował w swoich badaniach Sensenig (95). Podaje on, że przestrzeń ta najwyraźniej była widoczna w miejscach gdzie brzuszna część opony twardej przechodzi na przyśrodkową powierzchnię zwojów rdzeniowych. Według niego tworzenie się przestrzeni nadtwardówkowej jest procesem przebiegającym powoli i następuje dopiero u płodów w 9 tygodniu rozwoju. Autor ten zauważa, że przestrzeń nadtwardówkowa nie stanowi prawdziwej jamy, tylko jest to przestrzeń wypełniona przez luźną tkankę łączną i sploty żylne (95).

Montagnani i współautorzy (64) w swoich badaniach podkreślają ważną rolę opon w ochronie mózgowia i rdzenia kręgowego oraz uczestniczenie w tworzeniu bariery krew – mózg. Uważają oni, że opona miękka i pajęczna tworzy się z komórek mezenchymy oraz grzebieni nerwowych tworząc leptomeninx.

Podkreślają oni również istotną rolę opon w tworzeniu się przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz produkcji prekursorów kolagenu i syntezie białek niekolagenowych, jak fibronektyna, laminina i tenascyna. Wykazali także, że białka te pełnią ważną funkcję w prawidłowym rozwoju układu nerwowego ośrodkowego (10, 12, 64).

Niektórzy autorzy (10, 23) również zajmowali się udziałem opon w tworzeniu przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Zwracają uwagę, że opony bogate są w czynniki wzrostu, które regulują proces homeostazy komórek macierzystych i funkcje kory mózgowej. Są one również źródłem takich czynników jak FGF-2, insulinowy czynnik wzrostu II, CXCL12 oraz kwas retinowy. W oponach oraz w warstwach komórek opon okalających naczynia krwionośne i splot naczyniówkowy dowiedziono istnienia białka tworzącego połączenia typu gap junctions: Cx43, Cx30 i Cx26. Świadczy to o możliwości interakcji pomiędzy komórkami opon, komórkami okołonaczyniowymi, astrocytami i ependymocytami, co umożliwia szybkie rozprzestrzenianie się sygnałów regulujących funkcje mózgowe podczas embriogenezy oraz u osobników dorosłych (23).

Nowsze badania wykazały, że opony rdzenia kręgowego mogą stanowić potencjalne źródło komórek macierzystych, które podlegają procesom neuronalnego różnicowania po różnego rodzaju uszkodzeniach układu nerwowego. Te obserwacje sugerują, że opona miękka i opona pajęczna, które otaczają ośrodkowy układ nerwowy,

mogą stanowić wspólny system naprawczy po uszkodzeniach układu nerwowego. Sugerują, że leptomeninx może stanowić temat różnych badań związanych z nowymi formami leczenia chorób układu nerwowego ośrodkowego (22, 66, 67).

Badania doświadczalne Decimo i współautorów (22) przeprowadzone na dorosłych szczurach wykazały, że komórki macierzyste mogą zostać zaktywowane na skutek różnych procesów niszczenia lub postępujących schorzeń neurologicznych. Dowiedziono ich obecność w kanale centralnym rdzenia kręgowego. Stwierdzono, że opony tworzące leptomeninx mogą odgrywać strategiczną rolę w dyfuzji i dystrybucji komórek macierzystych i tym samym ewentualnych przeszczepach autologicznych. W badaniach Decimo i współautorów (22) dowiedziono, że na skutek uszkodzenia rdzenia kręgowego u szczurów opony rdzenia kręgowego ulegają pogrubieniu i znajdujące się w nich komórki macierzyste ulegają proliferacji i migrują w kierunku miejsca uszkodzenia, podlegając tam dalszemu różnicowaniu w kierunku neuronów i dojrzałych oligodendrocytów. Sugeruję, że poczynione obserwacje mogą być wykorzystane w medycynie regeneracyjnej (22). Podobne obserwacje dotyczące komórek macierzystych w oponach rdzenia poczynili inni autorzy (11, 21, 61, 63).

Nakagomi i współautorzy (66) jako pierwsi dowiedli obecności komórek macierzystych w obrębie opony miękkiej po udarze mózgu. W powyższych komórkach macierzystych wykazano obecność nestyny stanowiącej czynnik pobudzający proces neurogeny kory mózgowej. Podkreślają oni również, że komórki macierzyste w obrębie strefy poudarowej wywodzą się z lokalnych komórek macierzystych, a nie z komórek leżących w strefie podkomorowej.

Popescu i współautorzy (86) wykazali obecność telocytów w oponach i splotach naczyńiówkowych. Telocyty te stanowią nowy typ komórek śródmiaższowych wśród komórek macierzystych. Odpowiadają one najprawdopodobniej za regenerację, utrzymanie homeostazy oraz wysyłanie odpowiednich sygnałów międzykomórkowych, tworząc szlaki sygnałowe (86).

VI. Wnioski

1. Opona pierwotna rozwija się w stadium 13 (32 dni) z mezodermy jako luźna tkanka zlokalizowana na brzusznej i bocznych powierzchniach rdzenia kręgowego. Z różnicującej się mezodermy opony pierwotnej powstają wszystkie opony rdzenia kręgowego.
2. Już w stadium 13 (32 dni) obserwowano zawiązek opony miękkiej w postaci pojedynczych komórek przylegających do rdzenia kręgowego.
3. Opona twarda różnicuje się z obwodowej warstwy opony pierwotnej w stadium 18 (44 dni). Rozwija się ona w ścisłym związku z mezoderma sklerotomów, co dowodzi jej mezodermalnego pochodzenia.
4. Najpóźniej obserwowano zawiązek opony pajęczej powstającej w wewnętrznej warstwie opony pierwotnej od stadium 19 (46 dni). Dalsze jej różnicowanie następuje pod koniec okresu zarodkowego (stadium 22 i 23, 53 i 56 dni) i w okresie płodowym.
5. Bardzo wcześnie, w stadium 14 (33 dni), w wewnętrznej warstwie opony pierwotnej, pomiędzy nią a oponą miękką obserwowano drobne przestrzenie, które można uważać za zawiązek przestrzeni podpajęczynówkowej. W stadium 19 (46 dni) na skutek różnicowania się opony pierwotnej, tworzą się struktury przypominające beleczki opony pajęczej. Znajdują się one początkowo między oponą miękką a oponą pierwotną, zaś pod koniec okresu zarodkowego (stadium 22 i 23, 53 i 56 dni) pomiędzy oponą miękką a oponą pajęczą. W przestrzeni tej obserwowano liczne naczynia krwionośne.
6. Zawiązek przestrzeni nadtwardówkowej pojawia się w końcu 6 tygodnia rozwoju zarodka (stadium 17, 41 dni). Na początku 7 tygodnia (stadium 18, 44 dni) przestrzeń nadtwardówkowa znajduje się pomiędzy warstwą wewnętrzną opony twardej (właściwą oponą twardą) a warstwą zewnętrzną przylegającą do ochrząstki kanału kręgowego na powierzchni przedniej rdzenia lub między blaszką wewnętrzną a mezoderma tylnej powierzchni ciała zarodka. Przestrzeń nadtwardówkowa początkowo obserwowana była w odcinku dolnym szyjnym i górnym piersiowym i dalszy jej rozwój następował w kierunku czaszkowo-ogonowym. Przestrzeń ta zawiera liczne naczynia krwionośne oraz tkankę łączną.

VII. Piśmiennictwo

1. Alcolado R., Weller R. O., Parrish E.P., Garrod D.: The cranial arachnoid and pia mater in man: anatomical and ultrastructural observations. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1988, 14:1-17.
2. Andres K. H.: Über die Feinstruktur der Arachnoidea und Dura mater von Mammalia. *Zeitschr. Zellforsch.* 1967, 79, 272-295.
3. Andres K. H.: Zur Feinstruktur der Arachnoidalzotten bei Mammalia. *Zeitschr. Zellforsch.* 1967, 82, 92-109.
4. Angelov D. N.: Distribution of activity of alkaline phosphatase and mg- dependent adenosine triphosphatase in the cranial dura mater – arachnoid interface zone of the rat. *Cell Tissue Res.* 1990, 260, 595-600.
5. Ask O.: Studien über die embryologische Entwicklung des menschlichen Rückgrats und seines Inhaltes unter normalen Verhältnissen und bei gewissen Formen von Spina bifida. *Uppsala Läkarefören. Förhandl.* 1941, vol. 46, pp. 243-348.
6. Bagnall K. M., Higgins S. J., Sanders E. J.: The contribution made by a single somite to the vertebral column: experimental evidence in support of resegmentation using the quail-chick chimaera model. *Development* 1988, 103, 69-85.
7. Bagnall K. M., Higgins S. J., Sanders E. J.: The contribution made by cells from a single somite to tissue within a body segment and assessment of their integration with similar cells from adjacent segments. *Development* 1989, 107, 931-943.
8. Batarfi M., Valasek P., Krejci E., Huang R., et al.: The development and origins of vertebrate meninges. *Biological Communications* 2017, 62 (2), pp. 73-81.
9. Beasley A. B., Kuhlenbeck H.: Some observations on the layers of dura mater at the cranio-vertebral transition in the human newborn. (Abstract) *Anat. Rec.* 1966, 154, 315.
10. Bifari F., Berton V., Pino A., Kusalo M. et al: Meninges harbor cells expressing neural precursor markers during development and adulthood. *Frontiers in cellular Neuroscience*, 9, 383. Doi: 10.3389/fncel. 2015.00383.
11. Bifari F., Decimo I., Chiamulera C., Bersan E., et al.: Novel stem/progenitor cells with neuronal differentiation potential reside in the leptomeningeal niche. *J Cell Mol Med* 2009.

12. Bifari F., Decimo I., Pino A., Llorens-Bobadilla E., et al.: Neurogenic Radial Glialike Cells in meninges Migrate and Differentiate into Functionally intergrated Neurons in the neonatal Cortex. *Cell Stem Cell*. Doi: 1016/j.stem. 2016.10.020.
13. Biffo S., Offenhuser N., Carter B. D., Barde Y.: Selective binding and internalisation by truncated receptors restrict the availability of BDNF during development. *Development*, 1995, 121, 2461-2470.
14. Bischoff T. L. W.: *Entwicklungsgeschichte der Säugetiere und des Menschen*. Leipzig, 1842, 1-575.
15. Bloom W., Fawcett D. W.: *A textbook of Histology*, 9th edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1968.
16. Braaker P.: Gestalt und Entwicklung der subarachnoidealen Zisternen beim menschlichen Feten. *Acta Anat.* 1975, 91, 130-153.
17. Brightman M. W.: The distribution within the brain of ferritin injected into cerebrospinal fluid compartments. II Parenchymal distribution. *Am J. Anat.*, 117,193, 1965.
18. Bruska M., Markowski M., Szyszka-Mróz J., Ulatowska-Błaszczak K., et al.: Segmental pattern and nuclei in the human embryonic brain at stage 13, 1990, *Folia Morphol.*, 57, 321-330.
19. Catala M.: Embryonic and fetal development of structures associated with the cerebro-spinal fluid in man and other species. Part I: The ventricular system, meninges and choroid plexuses. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1998, 46, 153-169.
20. Clermont D.: Sur le development des meninges chez la taupe (*Talpa europea*), 1922. *Arch. de biol.*, vol. 32, pp. 1-35.
21. Decimo I., Bifari F., Krampera M., Fumagalli G.: Neural Stem Cells Niches in health and Diseases. *Curr Pharm Des* 2012, 18, 1755-1783.
22. Decimo I., Bifari F., Rodriguez F. J., Malpeli G., et al.: Nestin and DCX – positive cells reside in adult spinal cord meninges and participate to injury – induced parenchymal reaction. *Stem Cells* 2011, 29, 2062-2076.
23. Decimo I., Fumagalli G., Berton V., Krampera M., et al.: Meninges: from protective membrane to stem cel niche. *Am J Stem Cell* 2012, 1(2), 92-105.
24. Farquhar M. G., Palade G. E.: Cell junctions in amphibian skin. *J. Cell. Biol.*, 26, 263, 1965.

25. Farquhar M. G., Palade G. E.: Junctional complexes in various epithelia. *J. Cell. Biol.*, 17, 375, 1963.
26. Flexner L. B.: The development of the meninges in Amphibia: A study of normal and experimental animals. *carnegieInst. Wash. Pub.* 394, *Contrib. To Embryol.*, 1929, vol. 20, pp. 31-49.
27. George T. M., McLone D. G.: Mechanisms of mutant genes in spina bifida: a review of implications from animal models. *Pediatr. Neurosurg.*, 1995, 23, 236-245.
28. Guźniczak L., Bruska M., Woźniak W.: Meninx primitive of the spinal cord in human embryos at stage 13 (28 postovulatory days). *Folia Morphol.*, 1996, 55, 274-275.
29. Haeckel E.: *Die Kalkschwämme: Eine Monographie*, 1872, 3 vols. Berlin.
30. Haines D. E.: On the question of a subdural space. *Anat. Rec.*, 1991, 230, 3-21.
31. Halata Z., Grim M., Christ B.: Origin of spinal cord meninges, sheaths of periferal nerves and cutaneous receptors including Merkel cells. *Anat. Embryol.*, 1990, 182, 529-537.
32. Harvey S. C., Burr H. S., Campenhout E.: Development of the meninges; further experiments. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1933, vol. 29, pp. 683-690.
33. Harvey S. C., Burr H. S., Campenhout E.: Development of the meninges in the chick. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1931, vol. 28, pp. 974-976.
34. Harvey S. C., Burr H. S.: An experimental study of the origin of the meninges. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1924, vol. 22, pp. 52-53.
35. Harvey S. C., Burr H. S.: The development of the meninges. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1926, vol. 15, pp. 545-567.
36. Heine U., Munoz E. F., Flanders K. C., Ellingsworth L. R., et al.: Role of transforming growth factor – beta i the development of the mouse embryo. *J. Cell Biol.*, 1987, 105, 2861-2876.
37. Hensen V.: *Beobachtungen über die Befruchtung und Entwicklung des Kaninchens und Meerschweinsches*. *Zschr. F. Anat. Und Entwicklungsgesch.*, 1876, vol. I, pp. 213-273, 353-423.
38. Himango W. A., Low F. N.: The fine structure of a lateral recess of the subarachnoid space in the rat. *Anat. Rec.*, 1971, 1, 1-20.
39. His W.: *Die Häute und Höhlen des Körpers*, 1865, 34 pp. Basel.

40. Hobar P. C., Schreiber J. S., Mc Carthy J. G., Thomas P. A.: The role of the dura in cranial bone regeneration in the immature animal. *Plast. Reconstr. Surg.* 1993, 92, 404-410.
41. Hochstetter F.: Über die Entwicklung und Differenzierung der Hüllen des menschlichen Gehirns. *Morphol. Jahrb.* 1939, 83, 359-494.
42. Hochstetter F.: Über die Entwicklung und Differenzierung der Hüllen des Rückenmarks beim Menschen. *Morphol. Jahrb.*, 1934, vol. 74, pp. 1-104.
43. Holmdahl D. E.: Neuralleiste und Ganglienleiste beim Menschen. *Ztschr. F. Mikr.-anat. Forsch.*, 1934, vol. 36, pp. 137-178.
44. Huxley T. H.: A manual of the anatomy of the vertebrated animals, 1871, 510 pp. London.
45. Ito Y., Yeo J. Y., Chytil A., Han J., et al.: Conditional inactivation of TGF β 2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. *Development*, 2003, 130, 5269-5280.
46. Jiang X., Iseki S., Maxson R. E., Sucov H. M., et al.: Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev. Biol.*, 2002, 241, 106-116.
47. Kaluza J., Gruszka E., Congenital defects of the spinal part of the neural tube. *Przeg. Lek.*, 1988, 55, 155-158.
48. Kamiryo T., Orita T., Nishizaki T., Aoki H.: Development of the rat meninx. Experimentall study using bromodeoxyuridine. *Anat. Rec.* 1990, 227, 207-210.
49. Kiefer R., Gold R., Gehrmann J., Lindholm D., et al.: Transforming growth factor beta expression in reactive spinal cord microglia and meningeal inflammatory cells during experimental allergic neuritis. *J. Neurosci. Res.*, 1993, 36, 391-398.
50. Klika E.: L'ultrastruckture des meninges en ontogenese de l'homme. *Z. mikrosk. anat. Forsch.*, 1968, 79, 209-222.
51. Klika E.: The ultrastructure of meninges in vertebrates. *Acta Univ. Carol. Med.*, 1967, 13, 53-71.
52. Klika E., Zajicova A.: Differentiation of the meninges in the ontogenesis of *Rana temporaria* L. *Folia Morphol.*, 1972, 20, 60-2.
53. Klika E., Zajicova A.: The development of meninges in chicken embryos. *Anat. Anz.*, 1976, 140, 379-386.
54. Kollmann J.: Die Entwicklung der Adergeflechte. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des Gehirns, 1861, 44 pp. Leipzig.

55. Kölliker A. Von.: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. 1861, 468 pp. Leipzig.
56. Kshani A. H., Hutchins G. M.: Meningeal – cutaneous relationships in anencephaly: Evidence for a primary mesenchymal abnormality. *Hum. Pathol.*, 2001, 32, 553-558.
57. Lankester E. R.: On the primitive cell-layers of the embryo as the basis of animals, and on the origin of vascular and lymph systems. *Ann. and Mag. Nat. Hist.*, 1873, ser. 4, vol. II, pp. 321-338.
58. Lear M., Harvey S. C.: The regeneration of the meninges. *Ann. Surg.*, 1924, vol. 80, pp. 536-544.
59. Lopes C. A. S., Mair W. G. P.: Ultrastructure of the arachnoid membrane in man. *Acta Neuropathol.* 1974, 28, 167-173.
60. Lopes C. A. S., Mair W. G. P.: Ultrastructure of the outer cortex and the pia mater in man. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1974, 28, 79-86.
61. Lynn B. D., Tres O., May D., Willecke K. et al.: Ablation of connexin 30 in transgenic mice alters expression patterns of connexin 26 and connexin 32 in glial cells and leptomeninges. *Eur J Neurosci* 2011, 34, 1783-1793.
62. Mihalcovics V.: Entwicklungsgeschichte des Gehirns. Nach Untersuchungen an höheren Wirbeltieren und dem Menschen, 1877, 195 pp. Leipzig.
63. Mithal D. S., Banisadr G., Miller R. J.: CXCL12 Signaling in the Development of the nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012 Jan 21.
64. Montagnani S., Castaldo C., Di Meglio F., Sciorio S., et al.: Extra cellular matrix features in human meninges. *Int J Anat Embryol* 2000, 105, 167-177.
65. Nabeshima S., Reese T. S., Landis D. M. D., Brightman M. W.: Junctions in the meninges and marginal glia. *J. Comp. Neurol.* 1975, 164, 127-170.
66. Nagakomi T., Molnar Z., Nakano-Doi A., Taguchi A., et al.: Ischemia – induced neural stem/progenitor cells in the pia mater following cortical infarction. *Stem Cells Dev* 2011, 20, 2037-2051.
67. Nagakomi T., Molnar Z., Taguchi A., Nakano-doi, et al.: Leptomeningeal – derived doublecortin-expressing cells in poststroke brain. *Stem Cells Dev.* 2012.
68. Newell R. L.: Anatomical spaces: a review. *Clin. Anat.* 1999, 12, 66-69. Comment in: *Clin. Anat.*, 1999, 12, 70-71. *Clin. Anat.* 2000, 13, 302.
69. Oberling C.: Les tumeurs des meninges. *Bull Assoc. Etude Cancer*, 1922, 11, 365-394.

70. Oda Y., Nakanishi I.: Ultrastructure of the mouse leptomeninges. *J. Comp. neurol.* 1984, 225, 448-457.
71. O'Rahilly R., Müller F.: Developmental stages in human embryos including a revision of Streeter's „Horizons” and a survey of Carnegie collection. Carnegie Institution of Washington. Washington DC. 1987.
72. O'Rahilly R., Müller F., Hutchins G. M., Moore G. W.: Computer ranking of the sequence of appearance of 100 features of the brain and related structures in staged human embryos during the first 5 weeks of development. 1984, *Am J. Anat.*, 171, 243-257.
73. O'Rahilly R., Müller F.: Significant features in the early prenatal development of the human brain. *Ann Anat.*, 2008, 190, 105-118.
74. O'Rahilly R., Müller F.: The development of the neural crest in human. 2007, *J. Anat.*, 211, 335-351.
75. O'Rahilly R., Müller F.: The embryonic human brain. An atlas of developmental stages. 2007, 3rd ed, Wiley-Liss, Hoboken. NJ.
76. O'Rahilly R., Müller F.: The embryonic human brain. 2nd ed. Wiley-Liss Publ., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto 1999.
77. O'Rahilly R., Müller F.: The first appearance of the future cerebral hemispheres in the human embryo at stage 14, 1998, *Anat. Embryol.*, 177, 203-224.
78. O'Rahilly R., Müller F.: The meninges in human development. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1986, 45, 588-608.
79. O'Rahilly R., Müller F.: The timing and sequence of appearance of neuromeres and their derivatives in staged human embryos. 1997, *Acta Anat.*, 158, 83-99.
80. Osaka K., Handa H., Matsumoto S., Yasuda M.: Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal human embryos. *Child Brain*, 1980, 6, 26-38.
81. Patelska-Banaszewska M.: Rozwój opony twardej rdzenia kręgowego w okresie zarodkowym człowieka. Rozprawa doktorska, Biblioteka Główna UMP, Poznań, 2004.
82. Patelska-Banaszewska M., Woźniak W.: „The Development of the epidural space in human embryos”. *Folia Morphol.* 2004, 63, 3, 273-279.
83. Patelska-Banaszewska M., Woźniak W.: „The subarachnoid space develops early in the human embryonic period”. *Folia Morphol.* 2005, 64, 3, 212-216.

84. Pease D. C., Scultz R. L.: Electron microscopy of rat cranial meninges. *Am. J. Anat.*, 1958, 102, 301-321.
85. Pelton R. W., Dickinson M. E., Moses H. L., Hogan B. L.: In situ hybridization analysis of TGF beta 3 RNA expression during mouse development: comparative studies with TGF beta 1 and beta 2. *Development*, 1990, 110, 609-620.
86. Popescu B. O., Gherghiceanu M., Kostin S., Ceafalan L., et al.: Telocytes in meninges and choroid plexus. *Neurosci lett* 2012, 516, 265-269.
87. Rascol M., Izard J.: La jonction cortico-pie-mérienne et la pénétration des vaisseaux dans le cortex cérébral chez l'homme. *Z. Zellforsch* 1972, 123, 337-355.
88. Rascol M., Izard J.: The subdural neurothelium of the cranial meninges in man. *Anat. Rec.* 1976, 186, 429-436.
89. Remak R.: Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere. Berlin, 1850-1855, 1-194.
90. Rogers L. C., Payne E. E.: The dura mater at the cranio-vertebral junction. *J. Anat.* 1961, 95, 586-588.
91. Salvi G.: L'istogenesi e la struttura delle meningi. *Mem. soc. toscana di sci. nat.*, Pisa (these de Paris, 1898), 1898, vol. 16, pp. 187-228.
92. Sayad W. Y., Harvey S. C.: The regeneration of the meninges. *Ann. Surg.*, 1923, vol. 77, pp. 129-141.
93. Schachenmayer W., Friede R. L.: Fine structure of arachnoid cysts. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1979, 38, 434-446.
94. Schachenmayer W., Friede R. L.: The origin of subdural neomembranes. I. Fine structure of the dura-arachnoid interface in man. *Am. J. Pathol.*, 1978, 92, 53-68.
95. Sensing E. C.: The early development of the meninges of the spinal cord in human embryos. *Contr. Embryol. Carneg. Inst.*, 1957, 34, 145-157.
96. Skinner H. A.: The origin of medical terms. 2nd ed. New York: Hafner, 1970.
97. Spector J. A., Greenwald J. A., Warren S. M., Bouletreau P. J., et al.: Dura mater biology: Autocrine and paracrine effects of fibroblast growth factor 2. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2002, 109, 645-654.
98. Spofford W. R.: Observations on the posterior part of the neural plate in *Amblystoma*. *Jour. Exper. Zool.*, 1945, vol. 99, pp. 35-52.

99. Tiedemann F.: Anatomie und Bildungsgeschichte des Gehirns im Foetus des Menschen neben einer vergleichenden Darstellung des Hirnbahnes in den Tieren. Nürnberg 1816, 1-172.
100. Timmusk T., Mudo G., Metsis M., Belluardo N.: Expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors in the rat choroid plexus and dura mater. *Neuroreport*, 1995, 15, 1997-2000.
101. Tyler M. S.: Development of the frontal bone and cranial meninges in the embryonic chick: an experimental study of tissue interactions. *Anat. Rec.*, 1983, 206, 61-70.
102. Unsicker K., Flanders K. C., Cissel D. S., Lafyatis R., et al.: Transforming growth factor beta isoforms in the adult rat central and peripheral nervous system. *Neuroscience*, 1991, 44, 613-625.
103. Waggener J. D., Beggs J.: The membranous coverings of neural tissues: an electron microscopy study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1967, 26, 412-426.
104. Wang Y. Q., Sizeland A., Wang X. F., Sassoon D.: Restricted expression of type – II TGF beta receptor in murine embryonic development suggest a central role in tissue modeling and CNS patterning. *Mech. Dev.*, 1995, 52, 275-289.
105. Weed L. H.: The development of the cerebro-spinal spaces in pig and in man. In: *Contributions to Embryology*. Vol. 5, No.14, Washington: Carnegie Institute of Washington, 1917, 1-116.
106. Weed L. H.: The establishment of the circulation of cerebro-spinal fluid. *Anat. Rec.* 1916, 10, 256-258.
107. Weed L. H.: The formation of the cranial subarachnoid spaces. *Anat. Rec.* 1916, 10, 475-481.
108. Yan Q., Johnson E. M.: An immunohistochemical study of the nerve growth factor receptor in developing rats. *J. Neurosci.*, 1988, 8, 3481-3498.
109. Zajicova A.: Comparative morphology of the meninges of amphibians and reptiles. *Folia Morphol.*, 1975, 23, 56-64.
110. Zajicova A.: Electron microscopic study of development of meninges in *Mus musculus f. alba*. *Folia Morphol.*, 1980, 28, 389-392.

VIII. Streszczenie

Celem pracy było prześledzenie rozwoju opon rdzenia kręgowego u zarodków i płodów ludzkich od 5. do 12. tygodnia oraz ustalenie kolejności i momentu powstawania przestrzeni nadtwardówkowej i pajęczynówkowej.

Badania przeprowadzono na 80 zarodkach i 9 płodach pochodzących z Kolekcji Katedry i Zakładu Anatomii Prawidłowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wiek zarodków oceniano według międzynarodowych kryteriów stadiów rozwojowych i wyrażano go w dniach postowulacyjnych. Wiek płodów określano na podstawie długości ciemieniowo-siedzeniowej oraz długości stopy.

Zarodki i płody utrwalono w 10% zubożonej formalinie lub płynie Bouina oraz zatapiono w całości w parafinie względnie w parapłacie. Seryjne skrawki wykonano w trzech płaszczyznach: poziomej, strzałkowej oraz czołowej i barwiono je lub impregnowano solami srebra według rutynowych metod histologicznych.

Dokumentację badań stanowią tabele oraz zdjęcia fotograficzne wykonane aparatem cyfrowym Canon Power Shot 340.

Z przeprowadzonych badań wynika, że opona pierwotna rozwija się z mezodermy jako luźna tkanka na powierzchni brzusznej i powierzchniach bocznych rdzenia kręgowego w stadium 13 (32 dni), w kolejnych stadiach posiada budowę warstwową, a pod koniec okresu zarodkowego ma strukturę siateczki.

Związek opony miękkiej pojawia się w stadium 13 (32 dni) w postaci pojedynczych wrzecionowatych komórek przylegających do rdzenia kręgowego. W stadium 16 (39 dni) opona miękka obecna jest na całym obwodzie rdzenia kręgowego.

Związek opony pajęczej obserwowano w stadium 19 (46 dni). Dopiero w ostatnich stadiach okresu zarodkowego (stadium 22 i 23; 53, 56 dni) na obwodzie opony pierwotnej o budowie siateczkowej można wyodrębnić warstwy komórek, które można uważać za oponę pajęczą. Dalszy jej rozwój następuje w okresie płodowym.

Opona twarda rdzenia kręgowego różnicuje się w obrębie opony pierwotnej (z warstwy obwodowej) i rozwija się w ścisłym związku z mezoderłą sklerotomów w stadium 18 (44 dni), co pozwala wnioskować, że jest ona pochodzenia mezodermalnego.

W stadium 14 (33 dni) w oponie pierwotnej różnicują się przestrzenie, które można uważać za tworzącą się przestrzeń podpajęczynówkową. W przestrzeni tej obserwowano liczne naczynia krwionośne.

W stadium 19 (46 dni) w warstwie opony pierwotnej o budowie siateczkowej występowały struktury o luźnym utkaniu przypominające beleczki opony pajęczej. Początkowo przestrzeń podpajęczynówkowa znajduje się pomiędzy oponą miękką a oponą pierwotną. Ostateczne tworzenie się przestrzeni podpajęczynówkowej związane jest z rozwojem opony pajęczej i w ostatnich stadiach okresu zarodkowego (stadium 22 i 23; 53, 56 dni) przestrzeń podpajęczynówkowa zawarta jest pomiędzy oponą miękką a oponą pajęczą i rozwinięta jest już wokół całej powierzchni rdzenia kręgowego. Ostateczny jej rozwój następuje w okresie płodowym.

Zawiazki przestrzeni nadtwardówkowej obserwowano na przełomie 17 i 18 stadium (41 - 44 dni). Począwszy od stadium 18 (44 dni) przestrzeń nadtwardówkowa znajduje się pomiędzy warstwą wewnętrzną opony twardej (właściwą oponę twardą) a warstwą zewnętrzną opony twardej na powierzchni przedniej rdzenia kręgowego, zaś na powierzchni tylnej rdzenia przestrzeń nadtwardówkowa widoczna jest pomiędzy oponą twardą a mezodermą tylnej powierzchni ciała. Zawiera ona tkankę łączną oraz liczne naczynia krwionośne.

IX. Summary

This study presents the development of the spinal meninges and subarachnoid and epidural spaces in human embryos and fetuses between 5-12 weeks.

The study was performed on 80 human embryos and 9 fetuses from the collection of Department of Anatomy University of Medical Sciences in Poznań. The embryos were staged according to the international staging system and the age of the embryos was expressed in postovulatory days. The age of fetuses was determined by crown-length and the length of the foot. All the embryos and fetuses were embedded in parafin or paraplast and serial sections were made in the frontal, sagittal and horizontal planes. The sections were stained according to routine histological methods and impregnated with silver salts. The documentation of investigations was provided by tables and pictures taken with the digital camera Canon Power Shot 340.

The results of the investigations suggest that the meninx primitiva (primary meninx) develop from the mesoderm and in stage 13 (32 days) is visible on the ventral and lateral surfaces of the spinal cord. At the first of the development the meninx primitiva from a loose tissue and in the next embryonal stage possesses a layered structure, and by the end of the embryonal stage on periphery forms network of loose cells. The primordium of the pia mater begins to be differentiated in embryos at stage 13 (32 dni) as single cells adherent to the spinal cord. At stage 16 (39 days) the pia mater forms a complete sheath about the cord. The arachnoid develops from the meninx primitiva from which later develops the pia-arachnoid complex. The primordium of the arachnoid was observed in stage 19 (46 days).

Dura mater of the spinal cord differentiates within the outer layer of the meninx primitiva and develops in close relations to mesodermal sclerotomes at stage 18 (44 days), which suggest its mesodermal origin.

At stage 14 (33 dni) the meninx primitive has more loose structures than sclerotomes, that can be recognized as the primordia of the subarachnoidal space were observed.

During the 2 last weeks of the embryonic period (stages 19-23, 46-56 days) the subarachnoid space, containing numerous blood vessels, develops around the whole surface of the spinal cord. At these stages the dura mater proper and the epidural space also develop. The meninx primitiva has a loose reticular structure.

The primordium of the epidural space appears in embryos at the end of the 6th week (stages 17, 41). In these embryos a more cellular zone appears on the periphery of the meninx primitiva. These spaces may be considered the early epidural space. In embryos at the stage 18 the epidural space is observed between the two layers: internal condensed layer forming the dura mater proper and the external layer. During the last week of embryonic development (stages 21-23) the epidural space is well developed and contains many blood vessels.

X. Spis tabel i rycin.

Tabele

Tabela I. Długość ciemieniowo-siedzeniowa (Si), stadium rozwojowe oraz wiek badanych zarodków skrojonych seryjnie.....11

Tabela II. Długość ciemieniowo-siedzeniowa (Si) i wiek w tygodniach postowulacyjnych płodów skrojonych seryjnie.....13

Ryciny

Rycina 1. Przekrój poziomy zarodka w stadium	14
Rycina 2. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.	15
Rycina 3. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.	16
Rycina 4. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 13.	17
Rycina 5. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.	18
Rycina 6. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.	19
Rycina 7. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13.	20
Rycina 8. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.	21
Rycina 9. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.	22
Rycina 10. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 14.	23
Rycina 11. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.	25
Rycina 12. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 14.	26
Rycina 13. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14.	27
Rycina 14. Przekrój poziomy zarodka w stadium 15.	28
Rycina 15. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 15.	29
Rycina 16. Przekrój poziomy zarodka w stadium 15.	30

Rycina 17. Przekrój poziomy zarodka w stadium 15.	31
Rycina 18. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.	32
Rycina 19. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.	33
Rycina 20. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 16.....	34
Rycina 21. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.	35
Rycina 22. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.	36
Rycina 23. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.	37
Rycina 24. Przekrój poziomy zarodka w stadium 16.....	38
Rycina 25. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.	39
Rycina 26. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.	40
Rycina 27. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.	41
Rycina 28. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 17.	42
Rycina 29. Przekrój poziomy zarodka w stadium 17.....	43
Rycina 30. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.....	44
Rycina 31. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.	45
Rycina 32. Przekrój czołowy zarodka w stadium 18.	46
Rycina 33. Przekrój czołowy zarodka w stadium 18.	47

Rycina 34. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.	48
Rycina 35. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.	49
Rycina 36. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.	50
Rycina 37. Przekrój poziomy zarodka w stadium 18.	51
Rycina 38. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.	52
Rycina 39. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.	53
Rycina 40. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.....	54
Rycina 41. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 19.....	55
Rycina 42. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.....	56
Rycina 43. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.	57
Rycina 44. Przekrój poziomy zarodka w stadium 19.	58
Rycina 45. Przekrój poziomy zarodka w stadium 20.	60
Rycina 46. Przekrój poziomy zarodka w stadium 20.....	61
Rycina 47. Przekrój poziomy zarodka w stadium 20.....	62
Rycina 48. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 20.	63
Rycina 49. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 20.	64
Rycina 50. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 20.	65

Rycina 51. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.	67
Rycina 52. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.	68
Rycina 53. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.	69
Rycina 54. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.	70
Rycina 55. Przekrój poziomy zarodka w stadium 21.	71
Rycina 56. Przekrój poziomy zarodka w stadium 23.	73
Rycina 57. Przekrój poziomy zarodka w stadium 22.....	75
Rycina 58. Przekrój poziomy zarodka w stadium 22.....	76
Rycina 59. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 22.	77
Rycina 60. Przekrój poziomy płodu z tygodnia 9.	79
Rycina 61. Przekrój poziomy płodu z 9 tygodnia.	80
Rycina 62. Przekrój poziomy płodu z 9 tygodnia.	81
Rycina 63. Przekrój poziomy płodu z 9 tygodnia.	82
Rycina 64. Przekrój strzałkowy płodu w 9 tygodniu.	83
Rycina 65. Przekrój poziomy płodu w 11 tygodniu.	85
Rycina 66. Przekrój poziomy płodu w 12 tygodniu.	86
Rycina 67. Przekrój poziomy płodu w 11 tygodniu.	87

Rycina 68. Przekrój poziomy płodu z 12 tygodnia.	88
Rycina 69. Przekrój poziomy płodu z 11 tygodnia.	89

X. Załączniki

Załącznik nr 1. Zgoda Komisji Bioetycznej, dotycząca prowadzenia badań naukowych.....	117
--	-----



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 137/14

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczególnych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 440); Ustawy z dnia 6 września 2006r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niepożądanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1187); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. (Dz. U. 2010r. Nr 222, poz. 1455, z późn. zm.); Ustawy z dnia 29 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. Nr 107, poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego (Dz. U. 2010r. Nr 194, poz. 1290); Ustawą z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 Nr 42, poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 9, poz. 449); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wliczenia opłat za dożalenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9, poz. 491); w oparciu o Deklarację Helińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Uczestnictwem Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu

13 lutego 2014 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

Prof. dr hab. Witold Woźniak

Miejsce prowadzenia badań:

Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej UM w Poznaniu

Główny badacz:

lek. med. Joanna Węglowski

Temat badań:

„Rozwój przestrzeni nadtwardówkowej i podpajęczynówkowej w kanale kręgowym u zarodków i płodów ludzkich od 5 do 12 tygodnia”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński