

---

## ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ\*

---

Οι παλιές και σχετικά σύγχρονες θεωρίες της παθογένεια της συγγενούς διαφραγματοκήλης παραμένουν εν πολλοίς υποθετικές. Οι περισσότερες βασίζονται σε μελέτες της εμβρυολογικής ανάπτυξης του διαφράγματος που πραγματοποιήθηκαν στο τέλος του περασμένου και στις αρχές αυτού του αιώνα. Ο Broman (1902) παρουσίασε την κλασσική θεωρία της ανάπτυξης του διαφράγματος, αναφέροντας ότι σ' αυτήν συμμετέχουν το εγκάρσιο διάφραγμα, το μεσοπνευμόνιο και μυϊκά στοιχεία από το τοίχωμα του σώματος. Η ολοκλήρωση του διαφράγματος θα γίνει με τη σύγκλιση των πόρων που απομένουν στις κεντρικές περιοχές. Στη σύγκλιση σημαντικός είναι ο ρόλος των περίτονο-υπεζωκοτικών μεμβρανών [Gray (1972)].

Έκτοτε είναι γενικά αποδεκτό ότι η συγγενής διαφραγματοκήλη δημιουργείται λόγω αποτυχίας στη σύγκλιση των περίτονο-υπεζωκοτικών πόρων κατά την 8<sup>η</sup>-10<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, με αποτέλεσμα εντερικές έλικες και άλλα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα να εισέρχονται στη θωρακική κοιλότητα, να πιέζουν τον αναπτυσσόμενο πνεύμονα και να προκαλούν πνευμονική υποπλασία. Η εμβρυολογική αυτή διαδικασία δεν είχε ξαναμελετηθεί ποτέ μέχρι πρόσφατα, με αποτέλεσμα η παθογένεια της συγγενούς διαφραγματοκήλης να παραμένει υποθετική και ατεκμηρίωτη [Kluth (1996)]. Οι σύγχρονες εμβρυολογικές μελέτες, ιδίως μετά την δυνατότητα πειραματικής πρόκλησης συγγενούς διαφραγματοκήλης, εστιάζουν την προσοχή τους στη σύγκλιση των περίτονο-υπεζωκοτικών πόρων, σε μια προσπάθεια να απαντηθούν τα εξής ερωτήματα,

- πότε εμφανίζεται χρονικά το διαφραγματικό χάσμα;
- αποτελούν πράγματι οι περίτονο-υπεζωκοτικοί πόροι τους προδρόμους των χασμάτων μέσω των οποίων θα εισέλθουν ενδοκοιλιακά σπλάγχνα στη θωρακική κοιλότητα;
- γιατί αναπτύσσεται η πνευμονική υποπλασία;

---

\* Anderson (1986), Irving (1990), Kluth (1993), Puri (1994), Stolar (1998).

Οι απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα, καθώς και σε άλλα που απορρέουν από αυτά, είναι θεμελιώδους σημασίας για την κατανόηση των μηχανισμών σχηματισμού και ανάπτυξης τόσο του διαφράγματος όσο και του πνεύμονα.

Η επικρατούσα σήμερα άποψη για την προέλευση των στοιχείων από τα οποία απαρτίζεται το διάφραγμα δεν έχει αλλάξει σχεδόν καθόλου τις τελευταίες δεκαετίες. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι το διάφραγμα των θηλαστικών αποτελεί ένα σύνθετο όργανο που σχηματίζεται από τέσσερις διαφορετικές εμβρυϊκές πηγές.

### ***Το εγκάρσιο διάφραγμα (septum transversum)***

Την 3<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα η αναπτυσσόμενη κεφαλική πτυχή του εμβρύου μεταφέρει ένα μεσοδερματικό ιστό κρανιακά του ανοιχτού μέσου εντέρου και ουραία της καρδιάς. Ο μεσοδερματικός αυτός ιστός θα σχηματίσει το κοιλιακό μέρος του μελλοντικού διαφράγματος, που αποτελεί και το μεγαλύτερο τμήμα του. Από την κρανιακή επιφάνεια του εγκάρσιου διαφράγματος θα προέλθει ο συνδετικός ιστός του περικαρδίου, ενώ από την ουραία του επιφάνεια ο συνδετικός ιστός της ηπατικής κάψας και το ινώδες υπόστρωμα του ήπατος.

### ***Το μεσοπνευμόνιο***

Το μεσοπνευμόνιο είναι το παχύ ραχιαίο μεσεντέριο του προσθίου εντέρου που εμπεριέχει τον μελλοντικό οισοφάγο και την κάτω κοίλη φλέβα. Πρόσθια ενώνεται με το εγκάρσιο διάφραγμα και οπίσθια με το σπονδυλικό μεσόδερμα. Διαχωρίζεται σταδιακά, με οπίσθια και ουραία επέκταση, για να σχηματίσει τα σκέλη του διαφράγματος.

### ***Οι περίτονο-υπεζωκοτικές μεμβράνες***

Οι περίτονο-υπεζωκοτικές μεμβράνες αποτελούν τα στοιχεία που διαχωρίζουν την περιτοναϊκή από τη θωρακική κοιλότητα κατά την 8<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα. Αρχικά συμμετέχουν στο σχηματισμό ενός μεγάλου τμήματος του διαφράγματος, αλλά η σταδιακή αύξηση των άλλων στοιχείων περιορίζει τη συμμετοχή τους σε μια μικρή μόνο περιοχή, κατά το οσφυοπλευρικό τρίγωνο.

### *Μύες από το τοίχωμα του σώματος*

Μυοτόμια από το 7<sup>ο</sup> – 12<sup>ο</sup> τμήμα συνεισφέρουν στο πλάγιο τμήμα του διαφράγματος, με ουραία «εκσκαφή» του θωρακικού τοιχώματος, για το σχηματισμό της πλευροδιαφραγματικής συμβολής, στην οποία από την 7<sup>η</sup> εμβρυική εβδομάδα αναγνωρίζονται ίνες του φρενικού νεύρου και μια εβδομάδα αργότερα και μυϊκές ίνες. Αρχικά διαπιστώνεται υπεροχή των λευκών ινών που την περιορίζει η σταδιακή αύξηση του αριθμού των ερυθρών, με αποτέλεσμα κατά τον 8<sup>ο</sup> εμβρυϊκό μήνα οι τελευταίες να αποτελούν το 55% του συνολικού αριθμού των μυϊκών ινών του διαφράγματος. Δεν είναι γνωστό ακόμη αν οι μυϊκές ίνες προέρχονται από το θωρακικό τοίχωμα με κεντρική μετανάστευση, ή αν προέρχονται από το εγκάρσιο διάφραγμα με περιφερική μετανάστευση.

Η ισχύουσα σήμερα άποψη για την εμβρυολογική εξέλιξη του διαφράγματος και του πνεύμονα έχει ως εξής.

### **Διάφραγμα\***

Το διάφραγμα κατά την ολοκλήρωσή του αποτελείται από τέσσερα μέρη:

- α. **τον πρόσθιο κεντρικό τένοντα** που σχηματίζεται από το εγκάρσιο διάφραγμα.
- β. **τα πλαγιοπίσθια τμήματα**, που σχηματίζονται από τις περίτονο-υπεζωκοτικές μεμβράνες,
- γ. **τα οπίσθια σκέλη**, που αναπτύσσονται από το ραχιαίο μεσεντέριο του οισοφάγου,
- δ. **το μυϊκό τμήμα**, που σχηματίζεται από την ομάδα των έσω μεσοπλευριων μυών.

Το εγκάρσιο διάφραγμα αρχίζει και αναγνωρίζεται κατά την 3<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, σε μία αρχικά τραχηλική θέση, από μία πάχυνση του κατωτέρου τμήματος της περικαρδιακής κοιλότητας. Καθώς αναπτύσσεται κατέρχεται στην τελική του θέση στον 1<sup>ο</sup> οσφυϊκό σπόνδυλο, διαδικασία που ολοκληρώνεται με το τέλος του 2<sup>ου</sup> εμβρυϊκού μήνα. Το φρενικό νεύρο που προέρχεται από το 3<sup>ο</sup> – 5<sup>ο</sup> τραχηλικό επίπεδο μεταφέρεται ουραία μαζί με το κατερχόμενο εγκάρσιο διάφραγμα.

Οι υπόλοιπες πρόδρομες δομές που συμμετέχουν στο σχηματισμό του διαφράγματος εμφανίζονται κατά την 3<sup>η</sup>-4<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα με την εμφάνιση του περιτοναίου από τους πλάγιους μεσεγγυματικούς ιστούς.

---

\* de Lorimier (1993), Puri (1994), Carlson (1996), Katz (1998).

Το ατελώς σχηματισμένο στο στάδιο αυτό διάφραγμα, περιορίζεται κρανιακά από την περικαρδιακή κοιλότητα και ραχιαία από το μέσο έντερο.

Ο ρόλος του εγκαρσίου διαφράγματος είναι να διαιρέσει την εμβρυική σπλαχνική κοιλότητα στη θωρακική και την περιτοναϊκή σπλαχνική κοιλότητα και τελικά να σχηματίσει την τενόντια μοίρα του πλήρως ανεπτυγμένου διαφράγματος. Όταν ο διαχωρισμός μεταξύ της θωρακικής και περιτοναϊκής κοιλότητας θα είναι πλήρης, τις μόνες οδούς επικοινωνίας των δύο αυτών κοιλοτήτων αποτελούν τα τρήματα για την αορτή, την κάτω κοίλη φλέβα και τον οισοφάγο [*Carlson (1996)*].

Οι περίτονο-υπεζωκοτικοί πόροι που αποτελούν οδούς επικοινωνίας μεταξύ της περιτοναϊκής και της υπεζωκοτικής κοιλότητας, περιορίζονται μερικώς από τα ζεύγη των περικάρδιο-υπεζωκοτικών και περίτονο-υπεζωκοτικών πτυχών. Οι περικάρδιο-υπεζωκοτικές πτυχές θα διαχωρίσουν τελικά τους περίτονο-υπεζωκοτικούς πόρους από την περικαρδιακή κοιλότητα. Οι περίτονο-υπεζωκοτικές πτυχές προέρχονται από το πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα και αναγνωρίζονται κατά την 4<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> εμβρυική εβδομάδα. Με τη σταδιακή ανάπτυξη τους θα μετασχηματισθούν σε τριγωνικές μεμβράνες με τη βάση τους κατά μήκος του πλάγιου θωρακικού τοιχώματος. Η βάση τους θα μεταναστεύσει ουραία και θα φθάσει στο επίπεδο της 11<sup>ης</sup>-12<sup>ης</sup> πλευράς [*de Lorimier (1993)*].

Αρχικά ο διαχωρισμός της περιτοναϊκής από την υπεζωκοτική κοιλότητα δεν είναι πλήρης και σε κάθε πλευρά του εντέρου, στο ραχιαίο τμήμα του εγκαρσίου διαφράγματος, παραμένουν μικρά υπολείμματα της σπλαχνικής μεμβράνης που ονομάζονται υπεζωκοτικοί πόροι [*Gray (1972)*, *Carlson (1996)*]. Συνδέουν το θωρακικό τμήμα της σπλαχνικής κοιλότητας, που είναι ουσιαστικά ενιαία και την αποτελεί η περικαρδιακή κοιλότητα, με το περιτοναϊκό τμήμα της σπλαχνικής κοιλότητας. Οι υπεζωκοτικοί πόροι που είναι σχετικά μικροί αυξάνονται πάρα πολύ σε μέγεθος και μετασχηματίζονται στις υπεζωκοτικές κοιλότητες καθώς οι πνεύμονες αναπτύσσονται μέσα σ' αυτούς [*Puri (1994)*]. Ο τελικός σχηματισμός των υπεζωκοτικών κοιλοτήτων και η απομόνωσή τους από τις άλλες κοιλότητες, περιλαμβάνει εκτός από την ανάπτυξη των πνευμόνων και την ερμητική τους σύγκλειση από τις περίτονο-υπεζωκοτικές και περικάρδιο-υπεζωκοτικές πτυχές. Καθώς οι πνεύμονες αναπτύσσονται, το πρόσθιο τμήμα των υπεζωκοτικών πόρων αρχίζει και διαχωρίζεται από την περικαρδιακή κοιλότητα δια των περικάρδιο-υπεζωκοτικών πτυχών.

Διαχρονικά πολλές θεωρίες προσπάθησαν να εξηγήσουν τη σύγκλιση των υπεζωκοτικών πόρων. Ο Broman (1905) θεωρεί σημαντικό παράγοντα στη διαδικασία της σύγκλισης το ήπαρ, ενώ ο Bremer (1943) τα επινεφρίδια, κάτι που όμως δεν διαπιστώνεται από περιπτώσεις συγγενούς έλλειψης του αδένου όπου δεν παρατηρούνται διαφραγματικά χάσματα. Ο Wells (1956) θεωρεί ότι η σύγκλιση των υπεζωκοτικών πόρων θα γίνει από τα παρακείμενα όργανα, όπως το ήπαρ και τα επινεφρίδια. Ο Iritani (1984) υποθέτει ότι η ραχιαία και πλάγια ανάπτυξη της «οπισθοηπατικής μεσεγγυματικής πλάκας» θα επιφέρει τη σύγκλιση του διαφράγματος. Ο Kluth (1989) προτείνει τη θεωρία της σύγκλισης των υπεζωκοτικών πόρων σε δύο στρώματα. Αρχικά από τα υποκείμενα όργανα που ευθυγραμμίζονται και έρχονται σε στενή επαφή το ένα με το άλλο και ακολούθως, σε μεμβρανώδες επίπεδο, από πτυχές του υπεζωκοτικού ορογόνου του ήπατος, από τα επινεφρίδια και από τον υπεζωκοτικό ορογόνο της περίτονο - υπεζωκοτικής μεμβράνης. Η πλήρης σύγκλιση, πρώτα του δεξιού πόρου, γίνεται τελικά την 8<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα.

Αφού συγκλειθούν οι υπεζωκοτικοί πόροι, οι υπεζωκοτικές κοιλότητες μεγεθύνονται ακολουθώντας την ανάπτυξη των πνευμόνων. Η μεγέθυνση αυτή σε ουραία κατεύθυνση θα επεκταθεί μέσα στο μυϊκό τοίχωμα του σώματος, κατά τη διάρκεια του 3<sup>ου</sup> εμβρυϊκού μήνα, με μια διαδικασία που ονομάστηκε «τρύπωμα». Θα μετακινήσει τα επινεφρίδια και θα μεταφέρει τους έσω θωρακικούς μύες στο διάφραγμα σχηματίζοντας τελικά το πλευρικό τμήμα του διαφράγματος. Με τη θεωρία αυτή εξηγείται η ύπαρξη δύο μεσοπλευρίων μυϊκών στρωμάτων σε αντίθεση με τα τρία μυϊκά στρώματα του κοιλιακού τοιχώματος. Οι μυϊκές αυτές ομάδες ενώνονται τελικά και σχηματίζουν ένα τριγωνικό χώρο, το οσφυοπλευρικό τρίγωνο, όπου εν δυνάμει, αν δεν συγχωνευθούν πλήρως, θα αναπτυχθεί η διαφραγματοκήλη του Bochdalek.

Η υπέρμετρη και ταχεία ανάπτυξη του εντέρου που αρχίζει κατά την 5<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, έχει σαν συνέπεια, λόγω της περιορισμένης χωρητικότητας της περιτοναϊκής κοιλότητας, την πρόπτωσή του μέσα στον ομφάλιο λώρο. Κατά τη 10<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, και αφού έχουν περάσει δύο εβδομάδες από την σύγκλιση των πόρων, η περιτοναϊκή κοιλότητα διαθέτει πλέον αρκετό χώρο για να υποδεχθεί το έντερο. Εισερχόμενο το έντερο περιστρέφεται, με φορά αντίστροφη αυτής των δεικτών του ωρολογίου, και καθλώνεται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα.