

Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojstva

Cijeli središnji živani sustav se razvijaodektoderma

Početkom 3. tjedna embrionalnog života, u sredini dorzalne strane zametnog štita (ispred primitivne jamice) pojavi se pločasto zadebljanje ektoderma, **neuralna ploča**. Potom se lateralni rubovi neuralne ploče uzdignu u **neuralne nabore**, a ti se nabori sve jače uzdižu, primiču središnjoj crti i napokon spoje, pa tako nastane **neuralna cijev** (sl. 3-1). Kranijalni i kaudalni kraj te cijevi su isprva otvoreni. Prednji otvor je *neuroporus anterior*, a stražnji *neuroporus posterior*. Prednji se neuroporus zatvori 25. dana, a stražnji 27. dana embrionalnog života. Stijenka neuralne cijevi izgrađena je od nediferenciranih stupićastih **neuroepitelih stanica**, što su usmjerene radijalno (od šupljine prema površini neuralne cijevi) i raspoređene u jednom sloju, ali tako da su njihove jezgre položene u više redova (tzv. pseudostratificirani stupićasti epitel). Od tih neuroepitelih stanica umnažanjem (proliferacijom) se razvijaju svi neuroni i makroglija (astrociti i oligodendrociti) središnjeg živčanog sustava.

Histogenetski procesi uzrokuju rast neuralne cijevi, promjene njezinog oblika i promjene građe njezine stijenke

Složeni histogenetski procesi uzrokuju tri temeljne promjene jednostavne neuralne cijevi ranog embrija:

- Promjene veličine** - intenzivno se povećava cjelokupna razvojna osnova središnjeg živčanog sustava, a tome pridonose (u većoj ili manjoj mjeri) svi histogenetski procesi.
- Promjene oblika** - različiti dijelovi neuralne cijevi rastu različitom brzinom i intenzitetom, pa se neuralna cijev na nekoliko mjesta pregiba i mijenja oblik. To postupno nastajanje vanjskog oblika odraslog mozga je **morfogeneza**. To ujedno znači da histogenetski procesi u pojedinim dijelovima neuralne cijevi osim zajedničkih (univerzalnih) imaju i neka posebna (regionalna) obilježja, pa govorimo o **regionalnoj histogenezi**.
- Promjene unutarnje građe stijenke neuralne cijevi** - histološka građa stijenke neuralne cijevi se kontinuirano mijenja i nastaju privremene embrionalne/fetalne zone. **Histogeneza** je proces uspostavljanja histološke građe središnjeg živčanog sustava. Histogenetska zbivanja nastavljaju se i tijekom ranog djetinjstva, a već od kraja embrionalnog razdoblja mozak prolazi kroz niz privremenih oblika organizacije, strukturno i funkcionalno bitno različitih od organizacije odraslog mozga. Te su pojave privremene organizacije i reorganizacije bitne za tumačenje privremenih funkcionalnih pojava u fetusa, prijevremeno rođenog djeteta (prematurosa), novorođenčeta, dojenčeta i malog djeteta.

Ključna promjena oblika neuralne cijevi je pojava moždanih mjehurića, što omogućuje temeljnu regionalnu podjelu mozga.

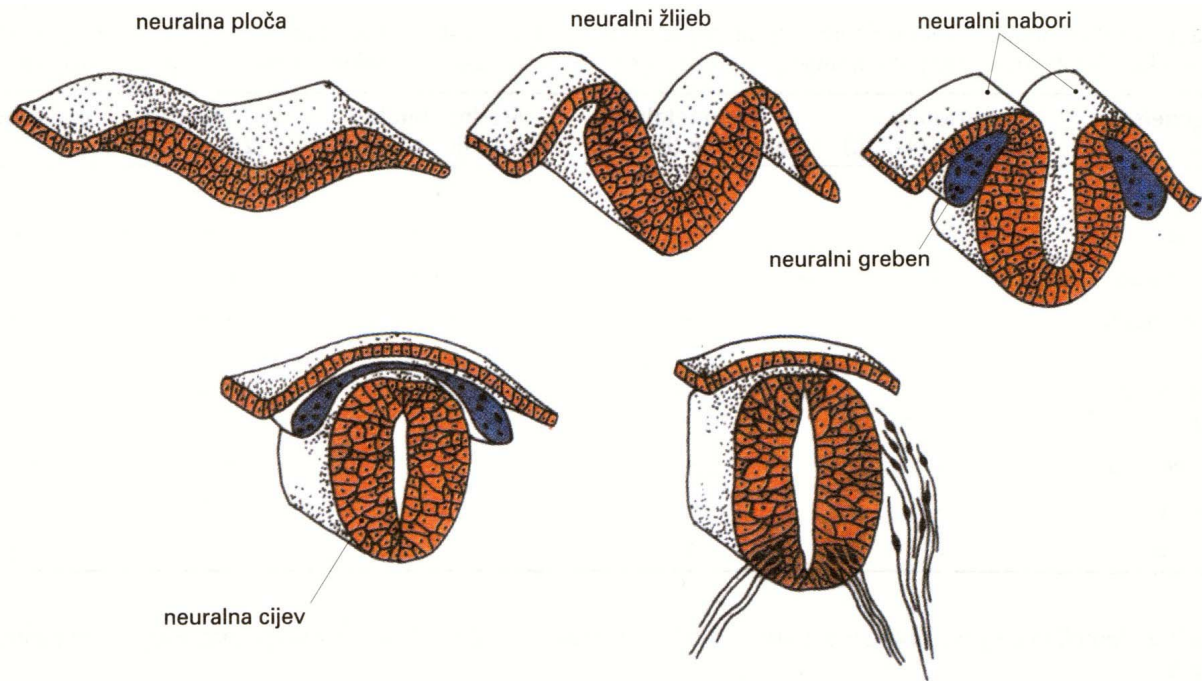
Razvojni stadiji su vremenski, a embrionalne zone prostorni pokazatelji praćenje histogenetskih procesa

Razlike intenziteta, trajanja i posebnih obilježja histogenetskih procesa u svakom pojedinom području moždane osnove omogućuju nam podjelu razvojnog procesa u niz razvojnih stadija, faza i razdoblja (tablice 3-1 i 3-2). Ta razvojna razdoblja potom korisno služe ne samo kao vremenski pokazatelji praćenje histogenetskih procesa, nego i pri utvrđivanju kritičnih razdoblja, vulnerabilnosti i stupnja razvojnog poremećaja nakon djelovanja različitih patogenetskih činitelja. Pored toga, navedene razlike intenziteta, trajanja i posebnih obilježja histogenetskih procesa dovode do oblikovanja posebnih slojeva stijenke embrionalnog i fetalnog mozga. Ti slojevi su **embrionalne zone**, što služe kao prostorni pokazatelji histogenetskih procesa (sl. 3-2). Tri embrionalne zone su univerzalne, jer ih imaju svi dijelovi neuralne cijevi. Poredane od šupljine neuralne cijevi (ili kasnije, od fetalnih moždanih komora) prema pijalnoj površini, to su: **ventrikularna zona (VZ)**, **intermedijalna zona (IZ)** i **marginalna zona (MZ)**. U stijenki fetalnog telencefalona razvijaju se još tri posebne zone: **subventrikularna zona (SVZ)**, **"subplate" zona (SP)** i **kortikalna ploča (KP)**. MZ, KP i SP zajedno tvore razvojnu osnovu moždane kore (sl. 3-2).

Histogenetske procese dijelimo na "progresivne" i reorganizacijske

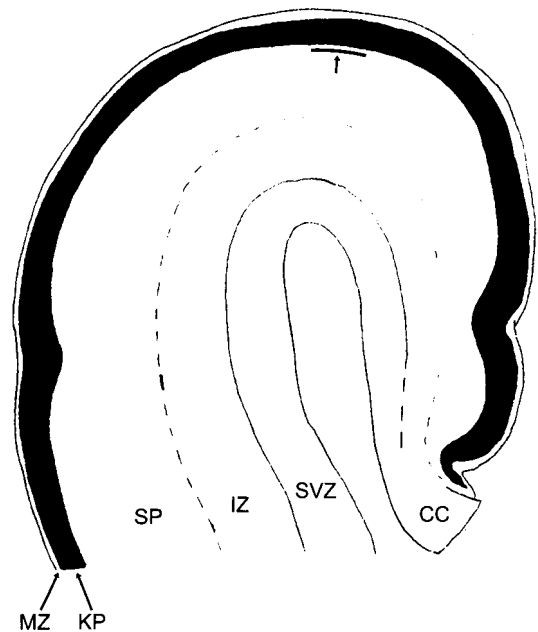
Histogenetske procese u središnjem živčanom sustavu dijelimo u dvije temeljne skupine:

- "Progresivni" histogenetski procesi** - prema tradicionalnom shvaćanju, rast i razvoj odvijaju se postupno i stalno napredujući (progresivno) od malog i jednostavnog prema većem i složenijem. Dakle, "progresivni" su procesi što dovode do postupnog, ali trajno napredujućeg, uvećavanja središnjeg živčanog sustava i usložnjavanja njegove građe, ustrojstva i funkcija. Takvi su procesi:
 - Proliferacija** (umnožavanje stanica nizom uzastopnih mitozama).
 - Migracija** (putovanje stanica od mjesta posljednje mitoze do ciljnog područja u kojem se konačno smjeste).
 - Diferencijacija morfološkog fenotipa** neurona tj. izrastanje dendrita (dendrogeneza) i aksona (aksonogeneza) i dostizanje odraslog oblika i veličine same; ti su procesi vezani uz dozrijevanje citoskeleta, a pritom obično govorimo o razvoju polarnosti neurona.



Slika 3-1. Od neuralne ploče razvije se neuralna cijev, tj. razvojna osnova cijelog središnjeg živčanog sustava.

- d) **Diferencijacija kemijskog fenotipa**, tj. dozrijevanje biokemijsko-metaboličkih sustava karakterističnih za dotični neuron i početak sinteze karakterističnog neurotransmitera i drugih signalnih molekula; pritom obično govorimo o razvoju neurotransmitterske specifičnosti neurona.
- e) **Razvoj sinapsi (sinaptogeneza)**, tj. uspostava specijaliziranih strukturno-funkcionalnih kontakata između neurona. Time se uspostavljaju specifični neuronski sustavi i krugovi.
- 2) **Procesi razvojne reorganizacije** - nasuprot mišljenju mnogih, razvoj središnjeg živčanog sustava nije jednostavno napredovanje prema zrelosti i odraslosti. Tijekom razvoja, strukturno-funkcionalno ustrojstvo mozga se nekoliko puta temeljito promjeni - te promjene nazivamo procesima razvojne reorganizacije. Primjerice, embrionalne i fetalne zone su privremene tvorbe i nema ih u odraslom mozgu, a neke vrste neurona (npr. "subplate" neuroni i Cajal-Retziusove stanice) i glijne (npr. radijalna glijne) postoje samo u fetalnom mozgu, gdje imaju specifične razvojne funkcije. Stanice, aksoni i sinapse isprva se prekomjerno stvaraju, a potom velik dio njih nestane (što je dio normalnog razvojnog procesa!) - npr. u vidnom živcu ili korpus kalozumu novorođenčeta ima 2-3 puta više aksona nego u odraslom mozgu! Tipični reorganizacijski procesi su sljedeći:
- prirodna smrt prekobrojnih neurona,
 - povlačenje (retrakcija) i premještanje aksona ili aksonskih ogranaka (nestanak privremenih projekcijskih veza između neurona),
 - smanjivanje broja prekobrojnih dendritičkih trnova,
 - nestanak privremenih i smanjivanje broja prekobrojnih sinapsi,
 - promjene neurotransmitterskog fenotipa neurona (neki neuroni prolazno sintetiziraju jedan neurotransmiter u fetalnom razdoblju, a trajno sintetiziraju drugi neurotransmiter u odraslom mozgu).



Slika 3-2. Univerzalne embrionalne zone – ventrikularnu, intermedijalnu (IZ) i marginalnu (MZ) – imaju svi dijelovi neuralne cijevi, a u stijenci fetalnog telencefalona razvijaju se još tri posebne zone: subventrikularna zona (SVZ), »subplate« zona (SP) i kortikalna ploča (KP); CC = corpus callosum. Dijagram poprečnog presjeka kroz čeonu režanj fetalnog mozga u 17. tjednu trudnoće.

Proliferacija se odvija u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni

Proliferacija (umnažanje) stanica odvija se u ventrikularnoj zoni (VZ), što je u ranim stadijima smještena uz šupljinu neuralne cijevi, a kasnije uz šupljinu fetalnih moždanih komora. Proliferacija je glavni histogenetski proces u razdoblju oblikovanja i rasta

neuralne cijevi. Neuroepitelne stanice ventrikularne zone i srodne joj subventrikularne zone (nazočne u nekim područjima mozga) preteče su svih neurona i makroglije središnjeg živčanog sustava. Nakon intenzivne proliferacije u VZ, vanjski nastavci neuroepitelnih stanica stvaraju novu, površinsku marginalnu zonu (MZ). Tijekom daljnje intenzivne proliferacije, mnoge postmitozne stanice napuštaju VZ i putujući prema površini oblikuju novu, intermedijalnu zonu (IZ) na granici VZ i MZ. Prve stanice intermedijalne zone su nezreli, isključivo postmitotički neuroni, što se nikad više ne dijele. (Napomena: umjesto starijeg naziva neuroblast, ovdje rabimo danas uobičajen naziv "nezreli, postmitotički neuron" - neuroblast je samo preteča neurona, što se dijeli u zonama proliferacije).

Neuroni prema svom konačnom odredištu migriraju kroz intermedijalnu zonu

Svi se neuroni rode (tj. prođu kroz posljednju mitozu) na jednom mjestu - u VZ ili SVZ uz ventrikularnu površinu - a potom ti mladi, nezreli postmitotički neuroni moraju otputovati do svojeg konačnog odredišta na drugom mjestu. Riječ je o procesu **neuronske migracije**. Neuroni migriraju kroz vrlo složenu tkivnu mrežu intermedijalne i (u telencefalonu iza 12. tjedna) "subplate" zone, pa su im na tako složenom i dugom putu (nekoliko centimetara u kasnijim fetalnim stadijima!) potrebni i posebni vodiči. Ti vodiči su **radijalne glijalne stanice**, posebna vrsta fetalnih astrocita što se tijekom razdoblja neuronske migracije privremeno ne dijele, nego su razapeti poput užadi od ventrikularne do pijalne površine fetalnog mozga. Migrirajući neuroni zapravo pužu uz radijalnu gliju (sl. 3-3), pa se stoga i migracija u pravilu odvija u radijalnom smjeru, prema površini neuralne stijenke (migracija "prema van"). Primjerice, stanice rođene u različito vrijeme, ali na istom mjestu u ventrikularnoj zoni telencefalona, migriraju duž istih radijalnih vodiča i završavaju u osnovi moždane kore jedne iznad drugih - taj položaj bitno utječe i na njihove kasnije sinaptičke veze (sl. 3-4).

Naime, proliferacijska zona je mozaik **proliferacijskih jedinica** (sl. 3-4), a svi postmitotički neuroni nastali iz jedne takve jedinice su poliklon i migriraju duž istih radijalnih vodiča. Tako neuroni pronalaze pravi put kroz intermedijalnu i "subplate" zonu do svog konačnog odredišta u kortikalnoj ploči. Stoga svi postmitotički neuroni nastali u jednoj proliferacijskoj jedinici na kraju oblikuju morfološki prepoznatljiv stupićasti skup neurona u kortikalnoj ploči - **ontogenetsku ili embrionalnu kolumnu** (sl. 3-4). To ujedno znači da je radijalni, tj. okomiti položaj (položaj u određenom sloju buduće moždane kore) svakog neurona određen njegovim rođendanom i brzinom migracije, dok je njegov tangencijalni, tj. vodoravni položaj (pripadnost određenoj embrionalnoj kolumni) određen međusobnim rasporedom proliferacijskih jedinica u ventrikularnoj zoni (sl. 3-4).

Fetalne sinapse su privremene, a pojave se već u ranog fetusa

Pojava i razvoj neuronskih veza ključni je histogenetski proces u središnjem živčanom sustavu. U tom procesu valja razlikovati nekoliko povezanih događaja: a) rast

presinaptičkih aksona, b) razvoj postsinaptičkog elementa i c) razvoj samih sinapsi tj. **sinaptogenezu**. Većina presinaptičkih aksona u fetalnom mozgu su aferentni aksoni iz udaljenih područja (dakle, nisu elementi lokalnih neuronskih krugova). Općenito, monoaminske skupine neurona moždanog debla (što sintetiziraju noradrenalin, dopamin ili serotonin) sazrijevaju vrlo rano i svoje projekcijske aksone šalju u druga područja mozga, pa tako i u fetalni telencefalon. Slično tome, aksoni acetilkolinskih neurona bazalnog telencefalona i talamokortikalni aksoni rano urastaju u osnovu moždane kore. Ti aksoni mogu sadržavati neurotransmitere i prije no što uspostave prve sinapse, a glavna postsinaptička mjesta u ranom fetalnom mozgu su dendriti (rane sinapse su obično aksodendritičke).

U fetalnom telencefalonu čovjeka, prve sinapse pojave se vrlo rano - već krajem 8. tjedna trudnoće, kad većina budućih neurona moždane kore još nije niti rođena, a kamoli domigrirala u kortikalnu ploču. Nadalje, te rane sinapse prvo se pojave u dvije odvojene zone: iznad kortikalne ploče (u marginalnoj zoni) i ispod nje (u "subplate" zoni), a tek u kasnijim stadijima i u samoj kortikalnoj ploči. No, valja naglasiti da su sve tri zone razvojna osnova odrasle moždane kore. Sinaptogeneza se u moždanoj kori ljudskog fetusa intenzivno odvija tijekom dva razdoblja: između 13. i 16. tjedna i između 22. i 26. tjedna trudnoće; vjerojatno postoji i treće, kasno razdoblje moćne sinaptogeneze, u doba početnog oblikovanja konačne slojevite građe moždane kore. Dakle, neki neuroni uspostavljaju sinapse dok drugi neuroni tek migriraju kroz intermedijalnu zonu ili se još nisu ni rodili u ventrikularnoj ili subventrikularnoj zoni. To značajno preklapanje proliferacije, migracije i sinaptogeneze karakteristično je obilježje razvoja velikog mozga majmuna i čovjeka - u ljudskom mozgu to preklapanje traje 5 do 6 mjeseci (tablica 3-2)!

Sinaptički elementi se isprva prekomjerno stvaraju, pa dio njih kasnije nestaje

Prekomjerno stvaranje sinaptičkih elemenata (presinaptičkih aksona i postsinaptičkih dendritičkih trnova) i samih sinapsi te njihovo kasnije odstranjivanje, dio su normalnog razvoja mozga. Posebno je zanimljiva pojava prekobrojnih sinapsi u moždanoj kori u ranom postnatalnom razdoblju (između 8. mjeseca i 2. godine života); nakon tog razdoblja, broj sinapsi se smanjuje - isprva naglo, a potom sve sporije, pa odrasle vrijednosti dosegne tek nakon puberteta. To prekomjerno stvaranje i posljedično nestajanje prekobrojnih sinapsi, posebice u asocijacijskim područjima moždane kore, vezano je uz procese "finog podešavanja" asocijacijskih i komisurnih veza između neurona moždane kore, a odvija se najintenzivnije tijekom 2. godine života - dakle, u razdoblju što izravno prethodi pojavih prvih spoznajnih funkcija (npr. govora).

Histogeneza moždane kore obilježena je pojavom posebnih fetalnih zona, a pojava kortikalne ploče označava prijelaz embrionalnog u rano fetalno razdoblje

Svi neuroni buduće moždane kore rađaju se u ventrikularnoj zoni telencefaličkog mjehurića i potom

kroz intermedijalnu zonu migriraju prema pijačnoj površini i krajem 8. tjedna embrionalnog života oblikuju poseban gusti sloj, **kortikalnu ploču**, na granici intermedijalne i marginalne zone. Pojava kortikalne ploče znak je prijelaza iz embrionalnog u rano fetalno razdoblje. Prema tome, u ranom embrionalnom razdoblju stijenku telencefalona (kao i ostalih dijelova neuralne cijevi) oblikuju samo tri univerzalne embrionalne zone (VZ, IZ, MZ). Već krajem embrionalnog razdoblja (tijekom 6. tjedna trudnoće) pojavi se nova zona proliferacije karakteristična za telencefalon - **subventrikularna zona (SVZ)**, smještena na granici VZ i IZ. Time već započinje zasebna, regionalna histogeneza telencefalona. No, najjasniji znak regionalne histogeneze telencefalona je pojava kortikalne ploče krajem 8. tjedna trudnoće, čime započinje rano fetalno razdoblje. Nadalje, u bazolateralnom dijelu telencefaličkog mjehurića subventrikularna zona zadeblja i tako nastane **ganglijski brežuljak**, od kojeg se razvijaju bazalni gangliji telencefalona (vidi posljednji odlomak poglavlja i sl. 3-5).

U razdoblju između 12. i 15. tjedna trudnoće, razvije se nova, "**subplate**" zona (SP), pa nakon toga stijenka telencefalona ima ukupno šest fetalnih zona: VZ, SVZ, IZ, SP, KP i MZ (sl. 3-2). Tri površnije zone (SP, KP i MZ) su razvojna osnova moždane kore. Iz fetalne intermedijalne zone se razvije bijela tvar odraslih moždanih polutki, a od proliferacijskih zona u odraslom mozgu preostane tek tanki sloj endimskih stanica u stijenci moždanih komora. Složene citoarhitektonske transformacije tih fetalnih zona omogućuju nam razdiobu fetalnog razvoja moždane kore na zasebne faze i razdoblja (tablica 3-2).

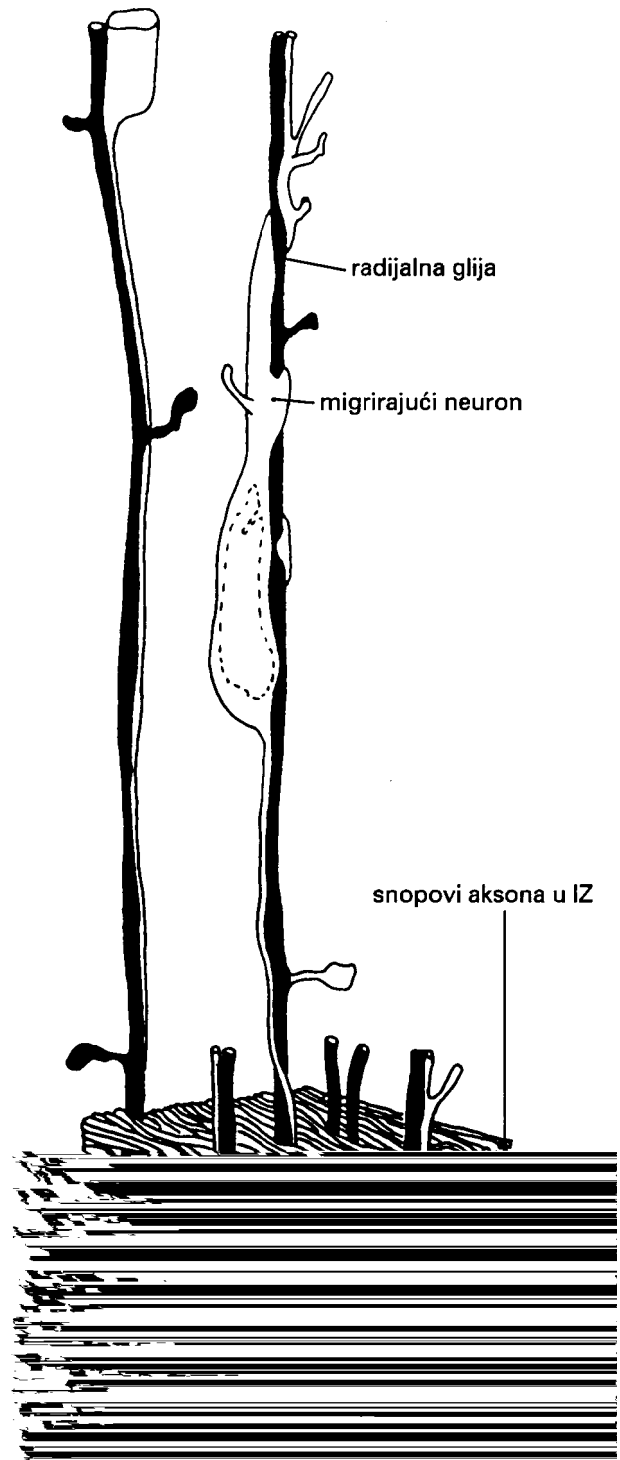
"Subplate" zona ima ključnu ulogu u razvoju moždane kore

Opisani fetalni tip slojevite građe stijenke telencefalona karakterističan je za mozak majmuna i čovjeka, a najbolje je razvijen u razdoblju od 16. do 24. tjedna trudnoće. U ranijim razvojnim razdobljima prevladavaju procesi proliferacije i migracije, a u kasnijim razdobljima procesi diferencijacije neurona i sinaptogeneze. No, u ovom ključnom razdoblju istodobno se intenzivno odvijaju proliferacija, migracija, diferencijacija neurona, urastanje aksona i sinaptogeneza u osnovi moždane kore (tablica 3-2). Ključnu ulogu u tom razdoblju ima "subplate" zona, zbog sljedećih razloga:

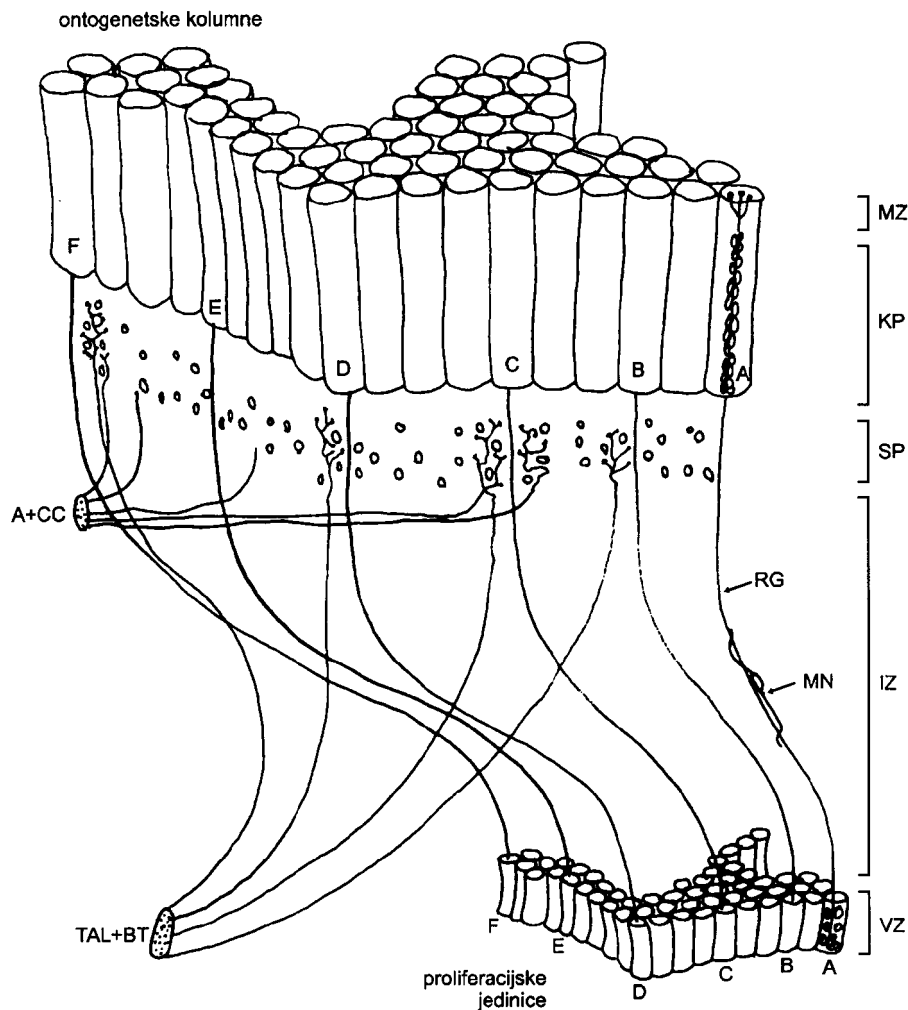
- ta zona ima zrele neurone što sintetiziraju različite neurotransmitere i neuropeptide, dok još neuroni za površinske dijelove kortikalne ploče tek nastaju u VZ i SVZ i migriraju kroz IZ;
- "subplate" zona je glavno mjesto rane sinaptogeneze i sadrži obilje sinapsi u ranom razdoblju, u kojem u kortikalnoj ploči još uopće nema sinapsi;
- "subplate" zona služi kao "čekaonica" za različite sustave aferentnih aksona što trebaju urasti u moždanu koru. Naime, ti aksoni se približe kortikalnoj ploči u doba dok njihovi budući postsinaptički neuroni (npr. neuroni budućeg IV. sloja u slučaju talamokortikalnih aksona) tek nastaju u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni i/ili migriraju kroz intermedijalnu zonu. Stoga aferentni aksoni uspostave privremene sinapse na neuronima "subplate" zone i tu "čekaju" 2-3 mjeseca, a tek

potom počnu urastati u samu kortikalnu ploču (između 24. i 28. tjedna trudnoće).

U razdoblju najveće razvijenosti "subplate" zone (22. do 34. tjedan trudnoće), elementi kortikalnih neuronskih krugova (aferentni aksoni, sinapse i postsinaptički neuroni) imaju privremeni slojeviti raspored i privremena



histokemijska i neurotransmitterska svojstva. Ti privremeni oblici organizacije tijekom kasnog fetalnog razdoblja su neurobiološka podloga privremenih oblika funkcionalne aktivnosti i obrazaca ponašanja u nedonoščadi, pa je njihovo detaljno poznavanje iznimno važno za razumijevanje razvoja moždane kore čovjeka.



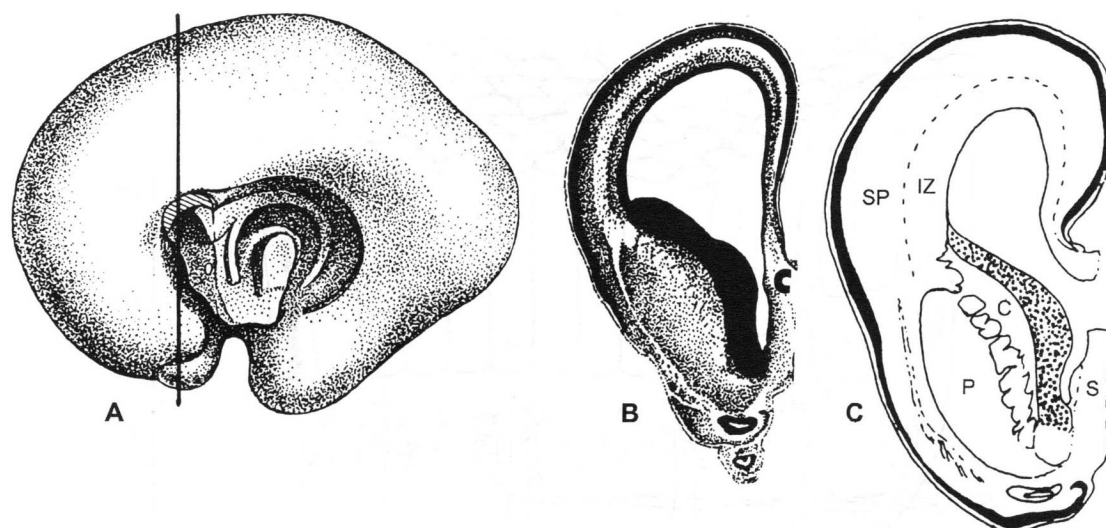
Slika 3-4. Ventrikularna zona (VZ) je mozaik proliferacijskih jedinica. Postmitotički migrirajući neuroni (MN) nastali u jednoj proliferacijskoj jedinici putuju duž istog snopa radijalne glije (RG) kroz intermedijalnu (IZ) i »subplate« zonu (SP) i poredaju se u kortikalnoj ploči (KP) u ontogenetske kolumne. U razdoblju od 16. do 24. tjedna trudnoće, »subplate« zonu služi kao »odjeljak za čekanje« u kojem aferentna vlakna iz talamusa i bazalnog telencefalona (TAL+BT) kao i asocijacijska i komisurna kortiko-kortikalna vlakna (A+CC) uspostavljaju privremene sinapse sa »subplate« neuronima i tu prije urastanja u samu kortikalnu ploču nekoliko mjeseci »čekaju« da do kortikalne ploče domigriraju svi neuroni. Stoga se rana sinaptogeneza odvija jedino u SP i marginalnoj zoni (MZ), a tek nakon urastanja aferenata u kortikalnu ploču i u njoj započinje intenzivna sinaptogeneza. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rakic (1995).

Tijekom tog razdoblja pojave se i prve regionalne i arealne razlike unutar moždane kore. Posljednji stadij prenatalnog života je razdoblje nezrele moždane kore novorođenčeta, u kojoj se odvijaju intenzivni procesi histogenetske reorganizacije. U tom razdoblju započinje postupno nestajanje i/ili transformacija fetalnih slojeva i vrsta neurona (npr. nestaje "subplate" zona, nestaje fetalni IV. sloj u budućim agranularnim područjima moždane kore), a odvija se opsežna histokemijska reorganizacija talamokortikalnog sustava. No, ti procesi nastavljaju se još dugo nakon rođenja - npr. "subplate" zona je nazočna u asocijacijskim područjima moždane kore tijekom prvih 6 postnatalnih mjeseci, što je vjerojatno povezano s produljenim rastom i trajnom preraspodjelom kortiko-kortikalnih (asocijacijskih i komisurnih) aksona te s postnatalnim oblikovanjem tercijarnih vijuga. U ljudskoj moždanoj kori, "čekajući" asocijacijski i komisurni aksoni su glavni sastojak "subplate" zone nakon 28. tjedna trudnoće. Sljedeće važno obilježje kasnog fetalnog i perinatalnog razdoblja je pojava Brodmannovog temeljnog

šestoslojnog tipa moždane kore (fetalni kortikalni slojevi I-VI) - no i ti slojevi podliježu značajnoj postnatalnoj reorganizaciji, pa se "odrasli" oblik Brodmannove kortikalne mape razvije tek nekoliko godina nakon rođenja.

Bazalni gangliji telencefalona razvijaju se od ganglijskog brežuljka, a to je područje koje je ključno za patogenezu periventrikularnog krvarenja u prijevremeno rođenoj djece

Bazalni gangliji telencefalona nastaju od zadebljanog bazolateralnog dijela VZ i SVZ, tj. od ganglijskog brežuljka (sl. 3-5). Tu se rađa i dio neurona talamusa, a vjerojatno i dio neurona moždane kore. Ganglijski brežuljak je tipična fetalna struktura, što kasnije posve nestane. Od njegovog lateralnog dijela razvijaju se neuroni kaudatusa, putamena, klasturama, amigdala i bazalne Meynertove jezgre, a od njegovog medijalnog dijela razvijaju se neuroni za *nucleus accumbens septi* (*globus pallidus* razvija se od diencefalona).



Slika 3-5. Od ganglijskog brežuljka (*eminencia ganglionaris*) razvijaju se bazalni gangliji telencefalona. A – Medijalna ploha desne moždane polutke fetusa u 14. tjednu trudnoće. B – Crtež Nisslovog preparata načinjenog na razini označenoj okomitom crtom na sl. A; ganglijski brežuljak je veliko crno polje u sredini preparata. C – Dijagram vrlo sličnog preparata, na kojem se ispod ganglijskog brežuljka (točkasto polje) vide fetalni kaudatus (C) i putamen (P), što su razdvojeni unutarnjom čahurom (ali i spojeni tankim mostićima sive tvari); uočite i »subplate« zonu (SP), intermedijalnu zonu (IZ) i septalno područje (S).

Osnovu strijatuma vidimo već u 7. tjednu trudnoće, a pojavom unutarnje čahure sredinom 8. tjedna, podijeli se ta osnova u lateralni dio (osnova putamena) i manji medijalni dio (osnova kaudatusa). U 9. tjednu već se medijalno od putamena može uočiti i *globus pallidus*. Između 9. i 15. tjedna trudnoće, u osnovu strijatuma trajno pristižu novi neuroni i prva aferentna nigrostrijalna vlakna. Oko 15. tjedna dolazi do dvije važne promjene: a) u dotad homogenom strijatumu pojave se prvi citoarhitektonski i histokemijski moduli i b) započinje intenzivna sinaptogeneza. Arhitektonski moduli između 17. i 24. tjedna trudnoće oblikuju složen mozaik, sastavljen od matriksa i u njega uklopljenih otočića, tzv. striosoma. Matriks i striosomi imaju različite neurotransmitere i različite neuronske veze, što je ključno za razumijevanje funkcija strijatuma. U kasnom fetalnom razdoblju (nakon 25. tjedna trudnoće) istodobno se dovršavaju svi glavni

histogenetski procesi, pa je to najbitnije razdoblje strukturalnog razvoja strijatuma. Za kliničku medicinu posebno su važne strukturalne osobine ganglijskog brežuljka u tom razdoblju: taj sadrži vrlo razvijenu mrežu proširenih venskih kapilara relativno debele stijenke. No, ta se kapilarna stijenka sastoji samo od endotela i tanke kolagene bazalne membrane, što je posebno obilježje ventrikularne i subventrikularne zone ganglijskog brežuljka u usporedbi s okolnim tkivom. Ta posebna građa krvnih kapilara ima važnu ulogu u patogenezi periventrikularnih krvarenja u prijevremeno rođene djece (to je jedan od glavnih kliničkih problema u nedonoščadi tj. prematurusa!). U prilog tome govori i činjenica da su ta krvarenja znatno rjeđa u posljednjim tjednima trudnoće, kad se građa opisane kapilarne mreže znatno promijeni, a ganglijski brežuljak postupno nestane.

Tablica 3-1. Relativni intenzitet i trajanje (u tjednima trudnoće) glavnih histogenetskih procesa tijekom razvoja moždane kore čovjeka. Uočite značajno preklapanje glavnih histogenetskih procesa u srednjem i kasnom fetalnom razdoblju.

| Histogenetski proces | Embriionalno razdoblje (4-7 tj.) | Rano fetalno razdoblje (8-12 tj.) | Srednje fetalno razdoblje (13-24 tj.) | Prematurus (25-38 tj.) | Novorođenče |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------|
| Proliferacija | + | +++ | + | +/- | - |
| Migracija | + | +++ | +++ | + | - |
| Diferencijacija | - | + | +++ | +++ | +++ |
| Rast aferentnih aksona | - | + | +++ | +++ | + |
| Rast eferentnih aksona | - | +/- | + | + | + |
| Sinaptogeneza | - | + | + | +++ | +++ |
| Smrt stanica | - | +/- | +/- | ? | ? |
| Plastičnost | - | ? | ? | ? | ? |

Tablica 3-2. Temeljna svojstva histogeneze stijenke telencefalona i moždane kore tijekom prenatalnog i perinatalnog razdoblja.

| Razdoblje | Tjedni trudnoće | Faza | Glavno obilježje |
|-----------------|-----------------|------|--|
| Embrionalno | 4-7 | I | univerzalne embrionalne zone |
| Rano fetalno | 8-12 | II | oblikovanje kortikalne ploče |
| Srednje fetalno | 13-15 | III | oblikovanje tipične prolazne fetalne laminacije |
| | 16-24 | IV | razvojni vrhunac “subplate” zone |
| Prematurus | 25-38 | V | transformacija fetalnog tipa laminacije (nestajanje “subplate” zone, početna pojava slojeva u kortikalnoj ploči) |
| Novorođenče | | VI | nezrela šestoslojna moždana kora, nalik na odraslu |