TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN MÔ HỌC - PHÔI THAI HỌC

PHÔI THAI HỌC NGƯỜI

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

ĐỖ KÍNH
GIẢNG VIÊN CHÍNH
BỘ MÔN MÔ HỌC - PHÔI THAI HỌC
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHÔI THAI HỌC NGƯỜI

(Tái bản lần thứ hai
có sửa chữa và bổ sung)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2001

LỜI GIỚI THIỆU

Cuốn "Phôi thai học người" này do BS Đỗ Kính, Giảng viên chính Bộ môn Mô Học - Phôi Thai Học, Trường Đại học Y Hà Nội biên soạn theo mục tiêu đào tạo đại học Y hai giai đoạn. Đây là cuốn sách giáo khoa trong đó các quá trình phát sinh, phát triển bình thường và bất thường của cá thể người được giới thiệu đầy đủ, toàn diện và có hệ thống.

Ngoài những kiến thức đã trở thành kinh điển, trong cuốn sách này còn có những kiến thức hiện đại vừa mới thu thập được từ các công trình nghiên cứu tiến hành trong những năm gần đây. Những nội dung trình bày trong cuốn sách là những vấn đề rất cơ bản, rất thiết thực đối với sinh viên đại học y. Ngoài ra, còn có những kiến thức được giới thiệu nhằm mở rộng sự hiểu biết của sinh viên, nhằm phục vụ các thầy, cô giáo giảng dạy môn Phôi Thai Học trong các trường Đại học tham khảo trong việc biên soạn giáo trình giảng dạy, đồng thời phục vụ các bạn đọc muốn tìm hiểu các quá trình phát sinh, phát triển bình thường và bất thường của cá thể người.

Chúng tôi xin trân trọng giới thiệu cuốn sách với anh chị em sinh viên, các đồng nghiệp, các thầy, cô giáo các trường đại học và các bạn đọc.

Ngày 15 tháng Giêng năm 1996

PHÓ GIÁO SƯ PHẠM PHAN ĐỊCH

NGUYÊN CHỦ NHIỆM BỘ MÔN

MÔ HỌC - PHÔI THAI HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHẦN I

PHÔI THAI HỌC ĐẠI CƯƠNG

CHƯƠNG 1

MỞ ĐẦU

1. ĐỐI TƯỢNG VÀ NHIỆM VỤ NGHIÊN CỨU CỦA PHÔI THAI HỌC

Phôi thai học là khoa học nghiên cứu sự phát sinh và phát triển bình thường cũng như bất thường của cá thể động vật.

Phôi thai học không giới hạn sự nghiên cứu quá trình phát triển cá thể cho tới khi con vật chui ra khỏi vỏ quả trứng (ở động vật đẻ trứng) hay lọt khỏi lòng mẹ (ở động vật sinh con) mà còn tiếp tục nghiên cứu quá trình ấy cho tới khi các cơ quan, bộ phận tạo nên cá thể đã có cấu tạo và hoạt động giống như ở cá thể trưởng thành. Đó là vì trong cơ thể nhiều loài động vật, nhiều cơ quan, bộ phận đã hoàn thành sự cấu tạo và có khả năng hoạt động ở những giai đoạn phát triển rất sớm. Thí dụ ở loài người, trước khi đứa trẻ ra đời một thời gian khá lâu, dạ dày, ruột, tụy... đã hoàn thành sự cấu tạo và sẵn sàng thực hiện chức năng của chúng. Trái lại, nhiều cơ quan bộ phận chỉ phát triển đầy đủ và có hoạt động chức năng giống như ở cơ thể trưởng thành qua một thời gian khá lâu hay rất lâu sau khi đứa trẻ ra đời. Thí dụ: Tim, phổi, tuyến thượng thận chỉ phát triển hoàn toàn đầy đủ sau 1-2 năm, răng, bộ xương, các cơ quan sinh dục phải gần tới khi hay tới khi dậy thì mới hoàn thành sự cấu tạo bình thường và có hoạt động chức năng đầy đủ, tuyến vú thì mãi tới khi người mẹ cho con bú.

Quá trình phát sinh và phát triển bình thường của cá thể là một quá trình biến đổi có tính chất lịch sử của sự sống. Nó bao gồm vô vàn các hiện tượng sinh học, lý hoá học quan trọng, vô cùng hấp dẫn xảy ra nối tiếp nhau qua nhiều giai đoạn, theo một trật tự rất nghiêm ngặt. Phôi thai học còn muốn làm sáng tỏ những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế có quan hệ mật thiết với nhau để hình thành sự phát sinh và phát triển bình thường của các cơ quan, bộ phận tạo nên cá thể, ở từng giai đoạn, theo những trật tự đó và tìm ra những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế gây ra sự phát

triển bất thường, dẫn đến sự sinh ra những dị tật bẩm sinh, quái thai hay tử vong cho thai.

Phôi thai học lại còn muốn biết rõ các hiện tượng xảy ra trong các quá trình tạo giao tử, tuy các quá trình này xảy ra trước khi cá thể được phát sinh. Những hiểu biết về sự tạo giao tử rất cần thiết để hiểu rõ sự phát sinh và phát triển bình thường cũng như bất thường của cá thể.

2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU - SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI THAI HỌC THÀNH KHOA HỌC HIỆN DẠI

Từ thời thượng cổ, ở Babilone, Hi Lạp, Ai Cập, Ấn Độ, Trung Quốc, người ta đã muốn biết cá thể động vật phát sinh và phát triển như thế nào? Những mầm mống nghiên cứu phôi thai học đã phát sinh. Như vậy Phôi thai học đã có một lịch sử phát triển rất lâu đời nhưng trong quá trình phát triển để trở thành một khoa học hiện đại, nó đã trải qua nhiều bước thăng trầm.

2.1. PHÔI THAI HÌNH THÁI HỌC

Trong một thời gian rất dài, những nghiên cứu phôi thai học chỉ có tính chất thuần tuý hình thái học. Phương pháp nghiên cứu chỉ dựa vào sự quan sát bằng mắt thường, ở mức độ đại thể.

2.1.1. Phôi thai học mô tả.

Trong thời gian đầu khá dài của lịch sử phát triển phôi thai học, những nghiên cứu sự phát sinh và phát triển của cá thể có tính chất đơn thuần là mô tả.

Aristoteles (384-322 trước Công nguyên) được coi là người đầu tiên nghiên cứu sự phát triển cá thể. Ông đã bóc vỏ trứng gà ấp sau những khoảng thời gian khác nhau để quan sát và mô tả sự phát triển của phôi gà, đặc biệt là tim phôi gà. Ông cũng đã mô tả sự phát triển của phôi cá mực, cá nhám và đã có những hiểu biết nhất định về hiện tượng đơn tính sinh ở loài ong. Một số thông tin do ông cung cấp thì hoàn toàn chính xác nhưng đa số không phù hợp với phôi thai học hiện đại.

Hippocrates (thế kỷ thứ 4 trước CN) cho rằng phôi được phát sinh do sự kết hợp giữa *"mầm đực"* và *"mầm cái"* (ở thời đại ông, người ta chưa có khái niệm về giao tử). Nhưng ông đã có nhận định sai lầm là mọi bộ phận và cơ quan trong cơ thể động vật được phát sinh cùng một lúc. Nhận định này đã có tác hại vì đã có ảnh hưởng tới sự phát sinh và phát triển của *thuyết tiền thành* (Preformisme), một thuyết duy tâm phi lý phổ biến rất rộng rãi ở thế kỷ 17 sau CN.

Từ thế kỷ 4 trước CN đến thế kỷ 17 sau CN, cũng như nhiều khoa học tự nhiên khác, Phôi thai học không phát triển. Đó là vì người ta còn

tin tưởng vào những lực lượng huyền bí như Trời, Phật, Thần, Thánh và dùng những lực lượng đó để giải thích các hiện tượng tự nhiên.

Vào khoảng năm 1609-1610, Fabrizio d'Acquapendente (1537-1619), người đầu tiên mô tả túi bạch tuyết mà gần đây còn mang tên ông, đã nghiên cứu sự phát sinh và phát triển của phôi gà và phôi người. Nhưng ông có nhận định sai lầm là phôi gà phát sinh từ hai dải albumin nối lòng đỏ với hai đầu quả trứng mà ngày nay ta gọi là *noãn đai* (chalaze).

Cũng vào khoảng năm đó, Galileo Galilei, người Ý, đã tìm cách chế tạo kính hiển vi. Có lẽ chiếc kính hiển vi đầu tiên đã được chế tạo ở nước Anh hay Hà Lan, những nước có công nghiệp tiên tiến thời bấy giờ. Tuy vậy phải 50 năm sau khi chế tạo chiếc đầu tiên, kính hiển vi mới được dùng trong nghiên cứu khoa học.

Robert Hooke (1635-1675), người Anh, và Antoni Leuwenhoek, là những người đầu tiên dùng kính hiển vi đã phát hiện ra tế bào. Robert Hooke đã viết cuốn *"Cấu tạo tế bào"*, xuất bản năm 1665. Sự sử dụng kính hiển vi và sự vận dụng các kiến thức tế bào học vào những nghiên cứu phôi thai học đã đánh dấu một bước tiến mới trong lịch sử phát triển phôi thai học. Dùng kính hiển vi, Grew đã phát hiện ra tinh trùng.

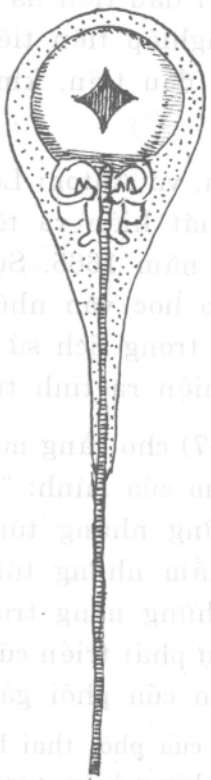
Năm 1652 William Harvey (1578-1667) cho rằng mọi động vật đều phát sinh từ trứng. Ông đã viết trong tác phẩm của mình: *"Omne vivum ex ovo"*. De Graaf đã phát hiện trong buồng trứng những túi đựng trứng (những nang trứng) nhưng ông nhận định sai lầm những túi ấy chính là trứng. Tuy vậy cho tới những năm gần đây, những nang trứng đã chín vẫn còn mang tên ông. Schwammerdam đã mô tả sự phát triển của trứng ếch, Marcello Malpighi (1628-1694) mô tả sự phát triển của phôi gà.

Cho đến giữa thế kỷ 18, những nghiên cứu phôi thai học vẫn còn mang tính chất sưu tầm, thu thập tài liệu và mô tả những hiện tượng riêng lẻ. Từ những hiện tượng ấy, người ta chưa rút ra được những kết luận chính xác và tổng quát. Trong những nghiên cứu phôi thai học còn có những quan niệm duy tâm phi lý, đại diện cho những quan niệm ấy là thuyết tiền thành. Bởi vậy Phôi thai học chưa có thể phát triển thành khoa học hiện đại.

Theo thuyết tiền thành, mỗi phôi là một cá thể đã có cấu tạo hoàn chỉnh gồm nhiều cơ quan, bộ phận phát sinh cùng một lúc. Như vậy thuyết này đã chịu ảnh hưởng quan niệm của Hippocrates. Những người theo thuyết này cho rằng sau khi chui ra khỏi vỏ quả trứng hay lọt khỏi lòng mẹ, cá thể ấy chỉ còn một việc là lớn lên thôi. Mỗi cơ thể mẹ chứa vô vàn cá thể con có cấu trúc như vậy được xếp lồng vào nhau như những đồ chơi hiện nay chúng ta thường thấy. Những đồ chơi ấy phản ánh quan niệm sai lầm này. Có những người theo thuyết tiền thành còn quả quyết rằng trong buồng trứng của bà Eva có 300 tỉ cá thể tương lai có cấu

trúc như vậy và họ cho rằng sự ra đời của mỗi cá thể chỉ là sự tách rời các cá thể đã lồng vào nhau.

Những người theo thuyết tiền thành chia làm hai phái: Một phái cho rằng phôi người là một vật rất tinh xảo, có cấu tạo hoàn chỉnh, nằm trong *"mầm cái"*, còn *"mầm đực"* chui vào *"mầm cái"* chỉ là vật được dùng để nuôi phôi. Phái kia cho rằng phôi nằm trong *"mầm đực"* chứ không phải là trong *"mầm cái"*. Đế chế diễu phái này, có những bức biếm hoạ còn truyền tới ngày nay (Hình 1.1).



Hình 1.1. Cấu tạo tinh trùng người theo thuyết tiền thành (Theo Hartsoeker, Essai de dioptique, Paris, 1964).

Có thể coi năm 1759 là một năm đáng ghi nhớ trong lịch sử phát triển phôi thai học. Năm đó Caspar Friedrich Wolff (1734-1794), người Đức, trình bày một bản luận án nhan đề là *"Thuyết phát triển"*. Dựa vào *thuyết hậu sinh* (epigenese theory), một thuyết tương đối tiến bộ đã xuất hiện trong thời gian này, cho rằng mọi cơ quan và bộ phận của cá thể được phát sinh và phát triển dần dần, Wolff đã đả kích kịch liệt thuyết tiền thành. Ông đã mô tả sự tạo ra ống tiêu hoá, thận, và cùng học trò là Pander đã mô tả sự tạo ra các huyết cầu và mạch máu trong phôi gà.

Nhiều cơ quan, bộ phận của phôi, cho tới những năm gần đây còn mang tên ông và học trò của ông (ống Wolff, thể Wolff, tiểu đảo Wolff- Pander mà trong cuốn sách này chúng tôi gọi là ống trung thận, trung thận, tiểu đảo tạo máu và tạo mạch - xem các chương 21 và chương 5, mục 2.4). Ông cũng là người đầu tiên cho thấy bất cứ cơ quan, bộ phận nào trong cơ thể cũng được sinh ra từ một trong số ba lá phôi.

Phôi thai học mô tả tiếp tục phát triển cho tới nay. Vào khoảng những năm thứ 40 của thế kỷ này, kính hiển vi điện tử được chế tạo. Các nhà phôi thai học đã sử dụng kính hiển vi điện tử để đi sâu vào thế giới vi mô trong việc nghiên cứu sự phát sinh và phát triển cá thể động vật.

Ngày nay tuỳ theo loài động vật được dùng làm đối tượng nghiên cứu, nội dung nghiên cứu phôi thai học mô tả đi sâu vào việc phân tích quá trình phát sinh và phát triển cá thể của từng ngành, từng loài động vật; Phôi thai học mô tả đã phân thành những ngành nhỏ như:

- Phôi thai học động vật không xương sống;
- Phôi thai học động vật có xương sống;
- Phôi thai học động vật có vú;
- Phôi thai học loài người.

2.1.2. Phôi thai học so sánh.

Nội dung nghiên cứu của phôi thai học so sánh là đối chiếu sự phát triển cá thể và tìm ra mối tương quan về sự phát triển ấy giữa các loài động vật với nhau ở các giai đoạn phát triển khác nhau. Thí dụ người ta muốn biết ở giai đoạn phôi vị, đường nguyên thuỷ và nút Hensen thấy ở phôi người tương đương với bộ phận nào ở phôi cá lưỡng tiêm hay ở phôi ếch (xem chương 4, mục 2.1).

Von Baer (1792-1876), người Đức, đã có công lao to lớn trong việc xây dựng và phát triển không những phôi thai học mô tả, mà cả phôi thai học so sánh. Ông đã phân biệt được trứng với các nang trứng và đã viết cuốn sách nổi tiếng thời bấy giờ: *"Lịch sử phát triển động vật"*. Bằng phương pháp so sánh ông đã thấy trong phôi người và phôi động vật có xương sống sự hiện diện những bộ phận không thấy ở cơ thể trưởng thành nhưng tồn tại suốt đời ở cơ thể động vật thấp kém hơn. Ông cũng đã nhận thấy sự phát triển của phôi người có những nét giống như sự phát triển phôi các động vật có xương sống khác và trong quá trình phát triển phôi, trước hết xuất hiện những đặc điểm cấu tạo của ngành, của lớp rồi mới đến những đặc điểm của giống, của loài và cuối cùng mới đến những đặc điểm của cá thể. Ông đã nêu *quy luật tạo sinh vật: "Quá trình phát sinh cá thể*

(ontogenesis) lặp lại tóm tắt quá trình phát sinh chủng loại (phylogenesis)". Sau đó quy luật này được tiếp tục chứng minh bởi những nghiên cứu của Goeth và của Haeckel. Bởi vậy quy luật tạo sinh vật còn được gọi là quy luật Von Baer hay *quy luật Von Baer - Goeth - Haeckel*. Những nghiên cứu của Von Baer, Goeth và Haeckel đã đóng góp nhiều dẫn chứng quan trọng cho thuyết tiến hoá của Darwin xuất hiện ở thế kỷ 19.

Tới cuối thế kỷ 19, những nghiên cứu phôi thai học mô tả và phôi thai học so sánh đã đem lại những kiến thức hiện nay được coi là kinh điển mà không cần có những sửa đổi quan trọng. Phương pháp cắt thiết đồ hàng loạt do His sáng tạo là một bước tiến quan trọng trong việc cải tiến kỹ thuật nghiên cứu vì nó cho phép nhận định chính xác hơn sự phát sinh và phát triển của các cơ quan, bộ phận phôi dưới kính hiển vi.

2.1.3. Cơ sở lý luận của Phôi thai học mô tả và Phôi thai học so sánh.

Cơ sở lý luận của Phôi thai học mô tả và Phôi thai học so sánh là *quy luật tạo sinh vật của Von Baer* và *thuyết tiến hoá của Darwin*. Không có cơ sở lý luận này, ta không thể hiểu sâu sắc sự phát triển cá thể.

Theo thuyết tiến hoá Darwin, tất cả các loài động vật đều ít nhiều có quan hệ họ hàng thân thuộc với nhau. Tổ tiên mọi động vật ngày nay sống trên trái đất là những động vật đã sống ở các thời đại xa xôi. Do tính thích nghi với điều kiện sống luôn luôn thay đổi, do các quá trình chọn lọc tự nhiên và nhân tạo, do tính biến dị và di truyền, trải qua nhiều thế hệ, cơ thể các động vật đã biến đổi dần dần và các động vật đã tiến triển từ những hình thức thấp, có cấu tạo đơn giản tới những hình thức cao, có cấu tạo phức tạp hơn. Bởi vậy thế giới động vật ngày càng đa dạng và phong phú.

Trong quá trình tiến hoá phức tạp ấy, do thích nghi với điều kiện sống, trong cơ thể động vật có những bộ phận trở thành vô dụng, bị teo đi rồi biến mất. Trong khi đó, những bộ phận có ích phát triển thêm. Nhưng thường thường các bộ phận mới xuất hiện là do các bộ phận cũ đã sửa sang lại.

Trong quá trình phát triển của phôi người, như chúng ta sẽ thấy trong các chương sau, có sự xuất hiện rồi biến đi rất sớm những bộ phận không thấy ở cơ thể trưởng thành và nhiều khi cũng chẳng có ích gì cho phôi. Nhưng những bộ phận ấy lại có ích và tồn tại suốt đời ở động vật thấp kém hơn. Thí dụ sự xuất hiện rồi biến đi trong phôi người mấu đuôi, vùng mang, dây sống, túi noãn hoàng, niệu nang, tiền thận, trung thận vân vân. Dựa vào thuyết tiến hoá Darwin và quy luật tạo sinh vật Von Baer, ta có thể hiểu sự xuất hiện những bộ phận ấy ở phôi người chỉ là sự lặp lại

quá trình phát triển chủng loại và những bộ phận ấy chỉ là di tích của những bộ phận có ích trong cơ thể động vật tổ tiên. Nghiên cứu sự phát triển phôi của một con vật, ta có thể biết được lịch sử tiến hoá của loài động vật. Với nhiều dẫn chứng, nhiều nhà động vật học cho rằng tổ tiên xa xôi của loài người và các động vật có vú là những động vật sống ở dưới nước trong các thời đại xa xôi.

Chính vì vậy, khi nghiên cứu quá trình phát triển của phôi người, chúng ta cần có một số kiến thức nhất định về phôi thai học so sánh và nhất là phải nắm vững cơ sở lý luận của phôi thai học mô tả và phôi thai học so sánh.

Từ cuối thế kỷ 19, Phôi thai học không còn tính chất thuần tuý hình thái học nữa. Nhờ sự tiến bộ của nhiều ngành khoa học, đặc biệt là sinh học, vật lý và hoá học, Phôi thai học có thêm nhiều nội dung và phương pháp nghiên cứu mới và đã trở thành một khoa học sinh động, hiện đại có nhiều ứng dụng rộng rãi vào nhiều ngành khoa học khác, đặc biệt là Y học và ngành chăn nuôi.

2.2. PHÔI THAI HỌC NGUYÊN NHÂN.

Trước hết có một vấn đề được đặt ra để các nhà phôi thai học nghiên cứu. Đó là vấn đề những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế nào quyết định sự phát triển bình thường cũng như bất thường ở các giai đoạn nối tiếp nhau. Bởi vậy *Phôi thai học nguyên nhân* đã phát triển và để nghiên cứu vấn đề kể trên, người ta đã dùng *phương pháp thực nghiệm.*

Có thể coi Wilhem Roux (1850-1924) là người đầu tiên dùng phương pháp thực nghiệm. Năm 1883, Roux đã tiến hành những thí nghiệm với mục đích tìm hiểu xem ở giai đoạn hai phôi bào, trứng ếch sẽ phát triển ra sao khi một phôi bào bị huỷ. Roux đã nêu *giả thuyết trứng khảm*. Driesch (1867-1945) cũng đã phân lập hai phôi bào ếch, theo dõi sự phát triển của chúng và đã nêu *giả thuyết trứng điều hoà* (xem chương 8). Fogt đã dùng phẩm sống đánh dấu phôi bào và các bộ phận của phôi rồi theo dõi số phận của chúng. Phương pháp này cho phép quan sát quá trình tạo phôi vị ở động vật lưỡng cư và ở các loài động vật khác. Phương pháp nuôi cấy tế bào, mô và cơ quan xuất hiện ở đầu thế kỷ này với sự tạo ra những môi trường nuôi cấy thích hợp và phương pháp khử khuẩn hoàn hảo cũng đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc nghiên cứu sự phát triển phôi bằng phương pháp thực nghiệm.

Bằng phương pháp này người ta đã nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố bên ngoài như oxy, nước, nhiệt độ, ánh sáng, những biến đổi áp lực thẩm thấu, pH, những tác động của phóng xạ, hoá chất, dược phẩm, chất độc, vi khuẩn, virus vân vân tới sự phát triển phôi.

Đầu thế kỷ này, trường phái Speman đã có cống hiến to lớn cho Phôi thai học hiện đại. Những người theo trường phái này đã hoàn thiện phương pháp vi phẫu tích phôi, bóc màng bọc trứng nhiều động vật, chọn môi trường nuôi cấy thích hợp và thuận lợi cho quá trình phát triển phôi, ghép bộ phận phôi này sang phôi khác của động vật cùng loài hay khác loài... để nghiên cứu sự tương tác giữa các bộ phận đó với nhau. G.Speman (1867-1941) đã khám phá ra *hiện tượng cảm ứng phôi* (xem chương 10) và đã xây dựng *thuyết phát triển cá thể*, còn gọi là *thuyết trung tâm tổ chức*. Năm 1935, Speman đã được tặng giải thưởng Nobel về y học và sinh lý học. Ngoài ra ở đầu thế kỷ này còn có *thuyết khuynh độ sinh lý của Child* và *thuyết trường phôi* của Hurtwig và của Weiss giải thích cơ chế phát triển các cơ quan phôi.

2.3. PHÔI THAI HOÁ HỌC VÀ PHÔI THAI SINH LÝ HỌC

Các nhà phôi thai học lại còn muốn biết những biến đổi thành phần hoá học, những biến đổi chuyển hoá các chất và những biến đổi hoạt động sinh lý của các cơ quan, bộ phận phôi thai có liên quan tới các biến đổi hình thái học xảy ra trong các giai đoạn phát triển cá thể. Bởi vậy những nghiên cứu *phôi thai hoá học* và *phôi thai sinh lý* đã phát triển. Để nghiên cứu những vấn đề này, người ta dùng các phương pháp hoá học và sinh lý học.

2.4. PHÔI THAI HỌC PHÂN TỬ

Từ 40-50 năm gần đây, những tiến bộ trong các ngành vật lý và hoá học đã cho phép Phôi thai học đi sâu vào việc nghiên cứu những quá trình biến đổi của các quá trình tổng hợp và chuyển hoá của các đại phân tử có quan hệ tới những biến đổi về hình thái học, sinh lý học... xảy ra trong các cơ quan, bộ phận phôi thai ở các giai đoạn phát triển khác nhau đã được các nhà phôi thai học kinh điển mô tả. Đó là những nghiên cứu *phôi thai học phân tử*. Người ta đã và đang nghiên cứu vấn đề này trên phôi nhiều loài động vật ở các giai đoạn phát triển cá thể khác nhau như thụ tinh, phân chia trứng, phôi nang, phôi vị, và cả ở giai đoạn trước thụ tinh, nghĩa là trong quá trình tạo giao tử.

Từ hơn hai chục năm nay, phôi thai học phân tử đã phát triển rất mạnh. Đó là nhờ phôi thai hoá học đã cung cấp nhiều kiến thức quan trọng. Người ta đã và đang đi sâu vào việc phân tích ở mức độ phân tử những cơ chế gây ra nhiều hiện tượng quan trọng xảy ra trong quá trình phát triển cá thể. Thí dụ người ta đã và đang đi sâu vào việc nghiên cứu ở mức độ đại phân tử cơ chế gây ra sự kết dính của tinh trùng và noãn ở trên mặt của chúng, cơ chế gây ra sự lọt của tinh trùng qua màng trong suốt bọc quanh noãn đã rụng để xâm nhập vào bào tương của noãn trong

quá trình thụ tinh, cơ chế gây ra hiện tượng *đơn thụ tinh* (nghĩa là chỉ có một tinh trùng lọt vào bào tương của noãn để kết hợp với noãn), cơ chế làm ngăn cản hiện tượng *đa thụ tinh*, cơ chế làm cho *sự thụ tinh có tính đặc hiệu cho loài*, cơ chế gây ra sự biệt hoá tế bào phôi và tạo hình các cơ quan phôi vân vân (xem chương 3, mục 1.2.2, chương 9 - chương 10 và 11).

2.5. PHÔI THAI BỆNH HỌC (QUÁI THAI HỌC)

Từ hơn nửa thế kỷ nay người ta đã tìm ra được nhiều yếu tố, nguyên nhân, cơ chế gây ra sự phát triển bất thường của cá thể, thí dụ các yếu tố vi khuẩn, virus, dược phẩm, hoá chất, chất độc, phóng xạ, chế độ dinh dưỡng vân vân. Người ta cũng đã có nhiều máy móc, dụng cụ, phương tiện, phương pháp xét nghiệm hiện đại để chẩn đoán những phát triển bình thường và bất thường của cá thể loài người ngay từ những giai đoạn phát triển rất sớm trong bụng mẹ (xem chương 11). Như vậy một nội dung nghiên cứu mới của Phôi thai học đã phát triển. Đó là những *nghiên cứu phôi thai bệnh học*, hay còn gọi là *Quái thai học*. Để nghiên cứu những vấn đề này, người ta đã dùng nhiều phương pháp như thực nghiệm, khám nghiệm và xét nghiệm lâm sàng, điều tra tình hình mắc các dị tật bẩm sinh trong quần thể nhân dân hoặc dựa vào những hồ sơ, bệnh án tại các bệnh viện, phương pháp toán học thống kê tính toán, xử lý các số liệu đã thu thập được để biết tần số những phát triển bất thường. Tuy nhiên, để phòng ngừa và điều trị những trường hợp quái thai và dị tật bẩm sinh, Phôi thai học và Y học còn gặp không ít khó khăn.

Tóm lại Phôi thai học là một khoa học có lịch sử phát triển rất lâu đời. Nhưng chỉ vào khoảng một thế kỷ nay, nó mới phát triển mạnh mẽ và trở thành một khoa học sinh động, hiện đại, có rất nhiều ứng dụng trong các ngành khoa học khác. Những kiến thức Phôi thai học ứng dụng vào những nghiên cứu Y học đã xây dựng nên *Phôi thai Y học*.

3. ỨNG DỤNG, VỊ TRÍ, VAI TRÒ CỦA PHÔI THAI HỌC TRONG Y HỌC

Phôi thai học không phải là một khoa học thuần tuý lý thuyết, mà là một khoa học ứng dụng. Rất nhiều kiến thức phôi thai học đã được áp dụng trong các nghiên cứu y học. Đó là do Phôi thai học có quan hệ rất mật thiết với nhiều ngành khoa học trong hệ thống các ngành của y học, kể cả các ngành khoa học cơ sở của Y học lẫn các ngành khoa học lâm sàng. Có rất nhiều ứng dụng các kiến thức phôi thai học vào việc nghiên cứu y học.

Không có những kiến thức phôi thai học hiện đại, những hiểu biết của chúng ta về cấu tạo hình thái của cá thể người trưởng thành sẽ trở thành phiến diện và không sâu sắc. Thí dụ chúng ta sẽ không hiểu tại sao trong trường hợp bình thường, bộ não của chúng ta nằm ở phía đầu, bên trong hộp sọ; tim dạ dày, lách, tuy nằm ở bên trái, còn gan nằm ở bên phải. Trong trường hợp bất thường, cả não và xương vòm sọ đều có thể không có (quái thai không não), vị trí của tim, gan, dạ dày, lách, tuy có thể bị đảo ngược (tật đảo ngược cơ quan toàn bộ), tim có thể lòi ra ngoài lồng ngực; dạ dày, ruột, bàng quang có thể lòi ra ngoài thành bụng (tật thoát tạng). Chúng ta cũng không thể hiểu được tại sao có thai sinh đôi và hai thai ấy có thể giống nhau hay khác nhau, hoặc dính với nhau, hoặc một hay nhiều cơ quan bộ phận của hai thai ấy có thể gắn liền với nhau, hoặc hai thai cùng chung nhau một cơ quan bộ phận. Những kiến thức phôi thai học hiện đại còn giúp chúng ta hiểu được sự phát sinh một số khối u, thí dụ u nang thận bẩm sinh, kể cả một số ung thư, thí dụ ung thư biểu mô màng đệm (còn gọi là ung thư rau), hoặc tại sao trong một khối u, thí dụ khối u vùng cùng - cụt thường gặp ở trẻ em có thể thấy nhiều cơ quan, bộ phận có cấu tạo rất khác nhau (hạch giao cảm, ruột, ống sinh tinh...).

Những hiểu biết về các điều kiện đảm bảo sự sống (thu nhận, tổng hợp chuyển hoá vật chất...) sự thực hiện các chức năng sinh lý (hô hấp, tiêu hoá, chuyển động, sinh sản...), sự phát triển bình thường của các tế bào, các mô, cơ quan bộ phận trong quá trình tạo cá thể động vật, đặc biệt là cá thể loài người, thu thập được từ những nghiên cứu phôi thai học hiện đại, rất cần thiết cho nhiều nghiên cứu y học và cho nhiều mặt công tác y tế như sinh đẻ có kế hoạch, phát triển dân số, phát triển nòi giống (cả về thể lực lẫn trí lực), công tác nuôi dạy trẻ, chống già, tăng tuổi thọ người trưởng thành...

Đặc biệt là đối với công tác bảo vệ bà mẹ và trẻ sơ sinh, những kiến thức phôi thai học hiện đại về sự phát triển của cá thể loài người lại càng có nhiều ứng dụng. Đó là do phôi thai học nghiên cứu rất sâu sắc những mối quan hệ rất mật thiết giữa cơ thể mẹ với phôi, thai. Những nghiên cứu các nguyên nhân, yếu tố, cơ chế gây ra những phát triển bình thường và bất thường của cá thể loài người cho phép tìm ra những biện pháp cải tạo môi trường sống, môi trường lao động, học tập, tìm những biện pháp ngăn ngừa, phòng chống những nguyên nhân, yếu tố gây ra vô sinh, thai chết lưu, sẩy thai, thai phát triển bất thường, quái thai hay thai mắc các tật bẩm sinh.

Trong việc khám, phát hiện, chẩn đoán xác định một tật bẩm sinh hay một bệnh, tật có tính di truyền, xác định một thể bệnh, tật ấy những kiến thức phôi thai học hiện đại cũng rất cần thiết. Không có những hiểu biết về nguồn gốc, về sự di cư, biệt hoá của các phôi bào, sự nảy mầm và phát triển của các mô, cơ quan trong quá trình tạo cá thể, người thầy thuốc lâm sàng không thể hiểu sâu sắc sự phát sinh những rối loạn cấu tạo và hoạt động chức năng của các cơ quan bộ phận trong cơ thể người dẫn đến sự xuất hiện những triệu chứng bệnh khác nhau. Lấy một bệnh tim bẩm sinh, tứ chứng Fallot, làm thí dụ. Họ không thể hiểu được tại sao trong hội chứng này lại có thông liên thất, động mạch phổi bị hẹp, quai động mạch chủ nằm trên vách liên thất đã dẫn đến phì đại tâm thất phải và tím tái. Họ cũng không thể hiểu được tại sao một bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh này lại có thể có những tật của các cơ quan khác như tật to đại tràng, tật sứt môi, nứt vòm miệng hay có những vết thiếu sắc tố đen trên mặt da (chứng lang bẩm sinh) vân vân.

Thời đại ngày nay chúng ta đang sống là thời đại Cách mạng khoa học kỹ thuật. Cuộc cách mạng ấy rất vĩ đại, đang tiến hành như vũ bão trong mọi ngành khoa học kỹ thuật, trong số đó có y học và phôi thai học. Nhiều ngành khoa học đã cộng tác rất chặt chẽ với nhau, xâm nhập vào nhau để cùng nhằm một mục đích nghiên cứu chung. Nhờ đó, việc nghiên cứu những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế tác động tới các quá trình phát triển bình thường và bất thường của cá thể người và động vật đã được tiến hành trên nhiều mặt và đã không dừng lại ở các mức độ đại thể, vi thể, siêu vi mà đã tiến sâu tới mức phân tử. Cũng nhờ đó, trong y học, người ta đã tìm ra và đã áp dụng nhiều phương pháp mới chẩn đoán bệnh rất tinh vi, rất hiện đại. Những phương pháp này, gọi chung là *phương pháp chẩn đoán trước sinh,* cho phép phát hiện và chẩn đoán rất chính xác những trường hợp phát triển bình thường hoặc bất thường của cá thể loài người ngay từ những giai đoạn rất sớm của thời kỳ sống trong bụng mẹ để kịp thời có thái độ xử trí như giữ lại thai, sửa chữa dị tật hoặc phá thai nếu thấy có tiên lượng tử vong (xem chương 11). Để tiến hành những chẩn đoán này, để đọc các kết quả xét nghiệm, tất nhiên người thầy thuốc lâm sàng không thể thiếu những kiến thức phôi thai học hiện đại.

Cũng nhờ những tiến bộ khoa học, kỹ thuật đã đạt được, ngày nay, trong y học và phôi thai học, người ta đang nỗ lực tìm kiếm những phương pháp mới có thể chữa trị sớm hơn, có hiệu quả hơn, được nhiều trường hợp mắc các tật bẩm sinh, di truyền hơn. Ngoài phương pháp phẫu thuật tiến hành sau khi trẻ ra đời là phương pháp chủ yếu, đang được áp dụng phổ biến để chữa một số tật bẩm sinh, hiện nay, ở một số nước trên thế

giới, người ta đã có thể tiến hành phẫu thuật thai, khi thai còn đang sống trong bụng mẹ để điều trị một số tật như tật não ứ nước, tật thoát vị hoành. Có thông báo đã cho biết đối với một số tật như tật sứt môi, nứt vòm miệng, việc áp dụng phẫu thuật này cho những kết quả tốt hơn phẫu thuật tiến hành sau khi trẻ ra đời. Người ta còn đang thử nghiệm trên động vật và cả trên người một phương pháp trị liệu khác gọi là *liệu pháp gen* (genetherapy), trong đó những phôi bào mang gen bình thường được truyền vào cơ quan của phôi, thai cấu tạo bởi những tế bào mang gen đột biến. Trong các cơ quan này, những phôi bào mang gen bình thường sẽ tăng sinh, phát triển để thay thế cho những tế bào mang gen đột biến, do đó bệnh sẽ được chữa khỏi (xem chương 11).

Một thí dụ cuối cùng, cụ thể hơn, vừa chứng tỏ những ứng dụng to lớn các kiến thức phôi thai học vào việc điều trị bệnh, kể cả những bệnh tật không phải là bẩm sinh và mang tính di truyền, vừa chứng tỏ có sự cộng tác chặt chẽ giữa những người nghiên cứu phôi thai học với các phẫu thuật viên sản khoa, vừa đồng thời cho thấy những thành tựu khoa học kỹ thuật to lớn đã đạt được trong phôi thai học và trong Y học. Đó là việc giải quyết vấn đề vô sinh cho phụ nữ có cả hai vòi trứng đều bị tắc, một vấn đề cách đây gần 200 năm, một nhà phẫu thuật sản khoa nổi tiếng đã cho rằng không thể giải quyết được (Burns, 1809). Ngày 10-11-1977, bằng một dụng cụ đặc biệt, Steptoe và Edwards đã lấy được một trứng vừa rụng ra khỏi buồng trứng của một phụ nữ có cả hai vòi trứng bị tắc. Trứng này được nuôi trong một môi trường đựng trong một ống nghiệm và được thụ tinh bởi tinh trùng của chồng bà ấy. Trong môi trường đó, trứng thụ tinh phát triển bình thường và hai ngày rưỡi sau khi thụ tinh, tới giai đoạn có 8 phôi bào, được ghép vào tử cung bà ấy. Kết quả là nhờ phương pháp này, ngày 25-7-1978, một em bé gái đã ra đời (Steptoe và Edwards, 1978, The Lancet). Hiện nay phương pháp này đã được áp dụng ở hàng trăm bệnh viện của nhiều nước trên thế giới; ở nước ta cũng đã bắt đầu tiến hành, một vài trường hợp đã thành công.

Tóm lại Phôi thai học có nhiều ứng dụng to lớn trong y học. Phôi thai học là một khoa học cơ sở của y học, đóng một vai trò quan trọng trong y học. Những sinh viên Y khoa, những người thầy thuốc, những người nghiên cứu y học không thể thiếu các kiến thức Phôi thai học hiện đại.

CHƯƠNG 2

SỰ TẠO GIAO TỬ

Chương này giới thiệu chủ yếu những yếu tố có ảnh hưởng tới các quá trình tạo giao tử. Nguồn gốc các giao tử, các quá trình tạo giao tử và cấu tạo của các tế bào thuộc các dòng tế bào sinh dục chỉ được trình bày sơ lược. Chi tiết các quá trình đó và cấu tạo của các tế bào này, xin xem cuốn *"Mô học"* (Phạm Phan Địch, Đỗ Kính, Trịnh Bình, NXB Y học, 1998).

1. NGUỒN GỐC CÁC GIAO TỬ VÀ CÁC QUÁ TRÌNH TẠO GIAO TỬ

Nguồn gốc các giao tử là những *tế bào sinh dục nguyên thuỷ*, còn gọi là những *tế bào mầm*. Những tế bào này xuất hiện rất sớm trong phôi. Ở phôi người cuối tuần thứ ba, người ta đã thấy sự có mặt của chúng ở thành túi noãn hoàng và dễ phân biệt chúng với các tế bào khác nằm chung quanh chúng. Từ thành túi noãn hoàng, chúng di cư tới nơi sẽ tạo ra các tuyến sinh dục (xem chương 22, mục 1.1.1). ở phôi người có giới tính di truyền là nam, trong mầm tinh hoàn, các tế bào sinh dục nguyên thuỷ có bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội 2n = 44A + XY. ở phôi người có giới tính di truyền là nữ, chúng có bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội 2n = 46 = 44A + XX và nằm trong mầm của buồng trứng. Trong mầm của tuyến sinh dục, chúng sẽ biệt hoá để tạo ra những tế bào đầu dòng của các dòng tế bào sinh dục. Có hai dòng tế bào sinh dục: *dòng tinh* và *dòng noãn*.

1.1. QUÁ TRÌNH TẠO TINH TRÙNG Ở LOÀI NGƯỜI

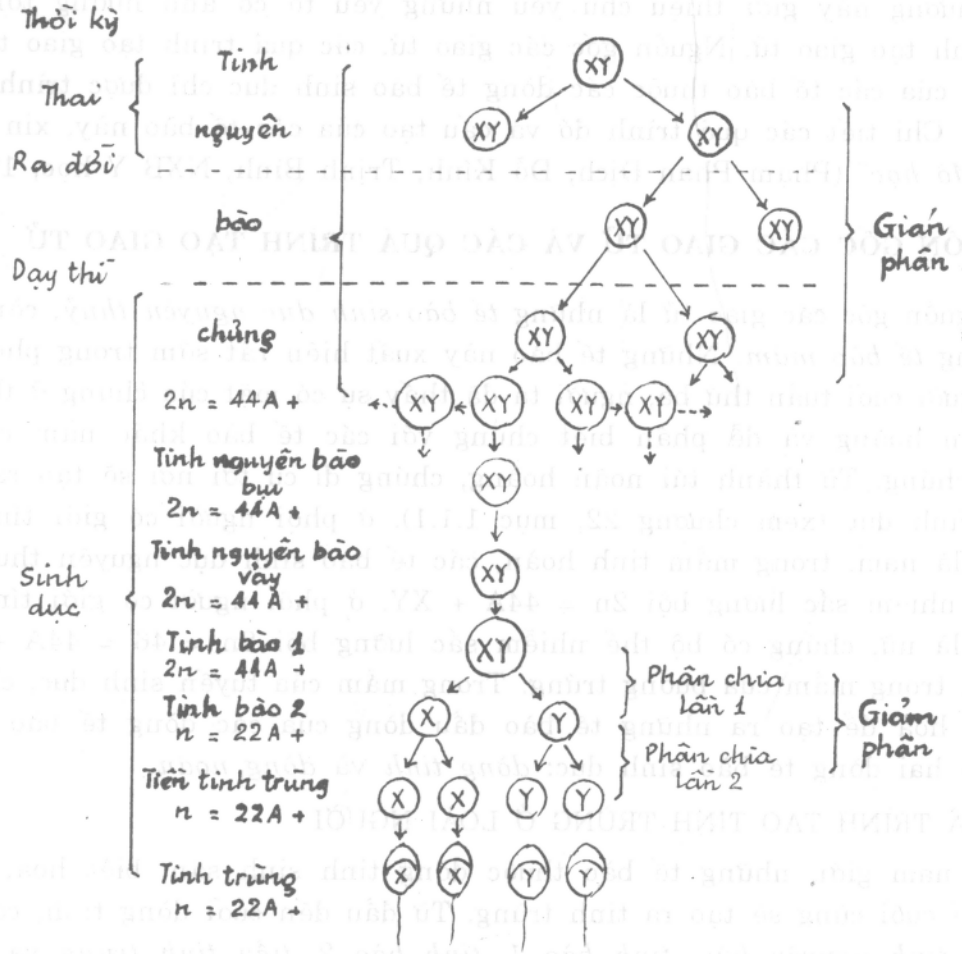
Ở nam giới, những tế bào thuộc dòng tinh sinh sản, biệt hoá, tiến triển để cuối cùng sẽ tạo ra tinh trùng. Từ đầu đến cuối dòng tinh, có các tế bào: *tinh nguyên bào, tinh bào 1, tinh bào 2, tiền tinh trùng* và *tinh trùng* (Hình 2.1).

1.1.1. Tinh nguyên bào.

Trong các ống sinh tinh của thai và trẻ em, trong số các tế bào dòng tinh, người ta chỉ thấy *tinh nguyên bào*. Những tế bào này được gọi là tinh nguyên bào chúng. Chúng có bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội 2n = 46 = 44A

+ XY, được tạo ra do sự biệt hoá của tế bào sinh dục nguyên thuỷ và là tế bào đầu dòng của dòng tinh. Chúng sinh sản theo kiểu gián phân để tăng mau số lượng của chúng. Một số tinh nguyên bào chủng có thể biệt hoá. Nhưng những tế bào đã biệt hoá sẽ bị thoái hoá đi.

Chỉ từ tuổi dậy thì cho đến khi kết thúc đời sinh dục nghĩa là đến khi kết thúc đời sống, sự biệt hoá và tiến triển của các tinh nguyên bào chủng mới luôn luôn tiếp diễn để tạo ra tinh trùng.



Hình 2.1. Quá trình tạo tinh trùng

Những tinh nguyên bào chủng tiếp tục sinh sản theo kiểu gián phân. Trong mỗi lần gián phân, mỗi tinh nguyên bào chủng sinh ra hai tế bào

con, trong số đó một tế bào vẫn giữ nguyên tính chất của *tinh nguyên bào chủng* để làm nguồn dự trữ suốt đời cho việc tạo ra tinh trùng. Bởi vậy ở nam giới, sự sinh sản là vô hạn. Còn tế bào con kia sẽ biệt hoá thành *tinh nguyên bào bụi* rồi thành *tinh nguyên bào vảy*. Những tinh nguyên bào này đều có bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội 2n = 44A + XY giống như tinh nguyên bào chủng.

1.1.2. Tinh bào 1.

Những tinh nguyên bào vảy biệt hoá thành tinh bào 1. Bởi vậy *tinh bào 1* cũng có bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội giống chúng. Những tinh bào 1 lớn lên do bào tương của chúng chứa nhiều chất dinh dưỡng cần thiết cho sự tiến triển của chúng. Rồi chúng tiến hành quá trình giảm phân để tạo ra tinh trùng. Bởi vậy quá trình giảm phân còn gọi là *quá trình phân chia để trưởng thành*.

1.1.3. Tinh bào 2.

Chúng ta đã biết quá trình giảm phân gồm hai lần phân chia. Kết quả của lần phân chia thứ nhất là một tinh bào 1 sinh ra 2 *tinh bào 2*. Chúng ta cũng đã biết trong lần phân chia này, ở kỳ đầu (tiền kỳ) có sự kết đôi của hai thể nhiễm sắc tương đồng thành một *thể nhiễm sắc kép*. Vì tinh bào 1 mang hai thể nhiễm sắc giới tính Y và X nên hai thể nhiễm sắc này cũng kết đôi với nhau. Các thể nhiễm sắc kép được phân bố đều cho hai tinh bào 2. Còn hai thể nhiễm sắc X và Y đã kết đôi sẽ phân ly và cũng được phân bố đều cho 2 tinh bào 2. Bởi vậy mỗi tinh bào 2 chỉ có bộ thể nhiễm sắc đơn bội n = 23 và có hai loại tinh bào 2, một loại mang thể nhiễm sắc X, một loại mang thể nhiễm sắc Y.

1.1.4. Tiền tinh trùng.

Vừa được tạo ra, tinh bào 2 tiến hành ngay tức khắc lần phân chia thứ hai của quá trình giảm phân. Gian kỳ rất ngắn, hầu như không có. Kết quả của lần phân chia thứ hai này là mỗi tinh bào 2 sinh ra hai *tiền tinh trùng*. Mỗi tiền tinh trùng cũng có bộ thể nhiễm sắc đơn bội n = 23 giống như tinh bào 2 và cũng có hai loại tiền tinh trùng: loại mang thể nhiễm sắc X và loại mang thể nhiễm sắc Y.

1.1.5. Tinh trùng.

Những tiền tinh trùng không có khả năng sinh sản. Chúng biệt hoá thành *tinh trùng* qua một quá trình phức tạp. Như vậy mỗi tinh trùng cũng có bộ thể nhiễm sắc đơn bội n=23 và cũng có hai loại tinh trùng: loại mang thể nhiễm sắc X và loại mang thể nhiễm sắc Y. Tinh trùng người dài khoảng 60-65 micromet, gồm ba đoạn: đoạn đầu dài 5 micromet, chứa nhân, phía trước nhân có một túi gọi là *túi cực đầu*; đoạn cổ rất ngắn và

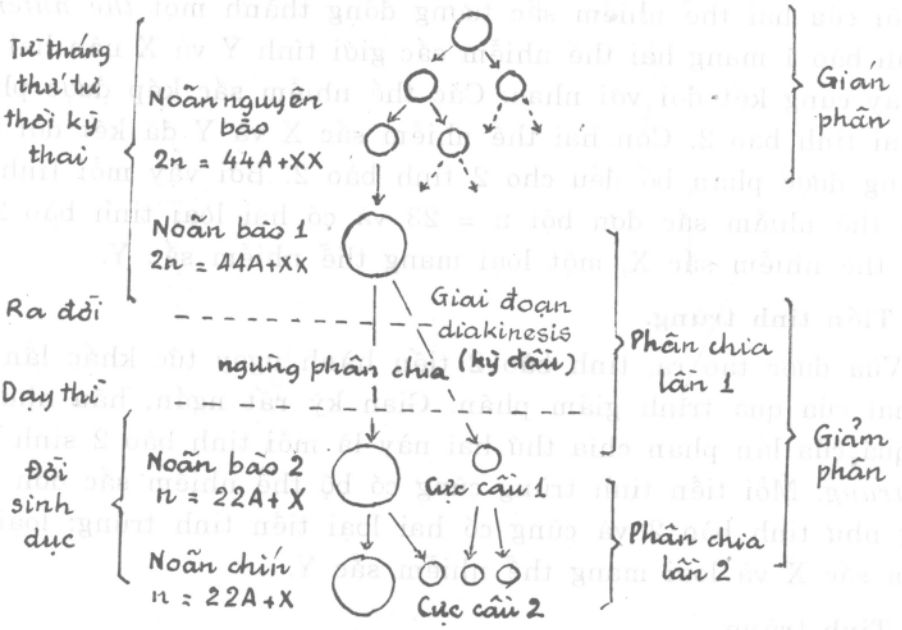
đoạn đuôi dài khoảng 55-60 micromet. Nhờ có đuôi, tinh trùng có khả năng tự chuyển động với tốc độ 2-4mm/phút.

Như vậy trong quá trình tạo giao tử, một tinh bào 1 với bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội 2n = 46A = + 44A + XY, qua quá trình giảm phân, đã sinh ra 4 tinh trùng, mỗi tinh trùng có bộ thể nhiễm sắc đơn bội n = 23 nhưng có hai loại tinh trùng: loại mang thể nhiễm sắc X và loại mang thể nhiễm sắc Y. Tỷ lệ giữa hai loại là 1/1. Tỷ lệ này tương ứng với tỷ lệ nam nữ trong dân số trên thế giới, hay trong một nước.

1.2. QUÁ TRÌNH TẠO NOÃN

Ở nữ giới, những tế bào thuộc dòng noãn sinh sản, biệt hoá, tiến triển để cuối cùng sẽ tạo ra *noãn chín*, còn gọi là *noãn trưởng thành*, có khả năng thụ tinh. Từ đầu đến cuối dòng noãn có những tế bào: *noãn nguyên bào, noãn bào 1, noãn bào 2, noãn chín (noãn trưởng thành)* (hình 2.2).

1.2.1. Noãn nguyên bào.



Hình 2.2. Quá trình tạo noãn

Trong buồng trứng của thai, những noãn nguyên bào, với bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội 2n = 46A + XX được vây quanh bởi những tế bào biểu mô. Những tế bào này về sau biệt hoá thành những tế bào gọi là *tế bào nang*

và tạo thành những túi đựng noãn gọi là *nang trứng* (Hình 2.3). Trong những đám tế bào biểu mô ấy, noãn nguyên bào sinh sản nhiều lần theo kiểu gián phân để tăng mau số lượng của chúng (Hình 2.2). Cuối cùng, những noãn nguyên bào biệt hoá thành những *noãn bào 1*. Những noãn nguyên bào chỉ thấy trong buồng trứng thai vì trước khi trẻ gái ra đời, trừ một số bị thoái hoá, toàn bộ noãn nguyên bào đã biệt hoá thành noãn bào 1. Như vậy sau khi trẻ gái ra đời, trong buồng trứng của nó không còn nguồn dự trữ noãn nguyên bào để biệt hoá thành noãn bào 1 và cuối cùng để tạo ra noãn chín. Do đó người phụ nữ sinh đẻ chỉ có hạn.

1.2.2. Noãn bào 1.

Vì được biệt hoá từ noãn nguyên bào nên noãn bào 1 cũng có bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội 2n = 44A + XX. Noãn bào 1 được đựng trong một cái túi gọi là *nang trứng nguyên thuỷ*. Thành túi cấu tạo bởi một hàng *tế bào nang* dẹt (Hình 2.3A). Chúng lớn lên do bào tương tích trữ những chất dinh dưỡng cần thiết cho quá trình tiến triển của chúng. Sau đó chúng tiến hành quá trình giảm phân để tạo ra noãn chín. Nhưng chỉ mới tới cuối kỳ đầu (tiền kỳ) của lần phân chia thứ nhất, ở giai đoạn diakinesis, chúng đã ngừng phân chia. Khi đứa trẻ gái ra đời, toàn bộ noãn bào 1 đã tiến hành quá trình giảm phân và đã ngừng phân chia ở kỳ này (Hình 2.2).

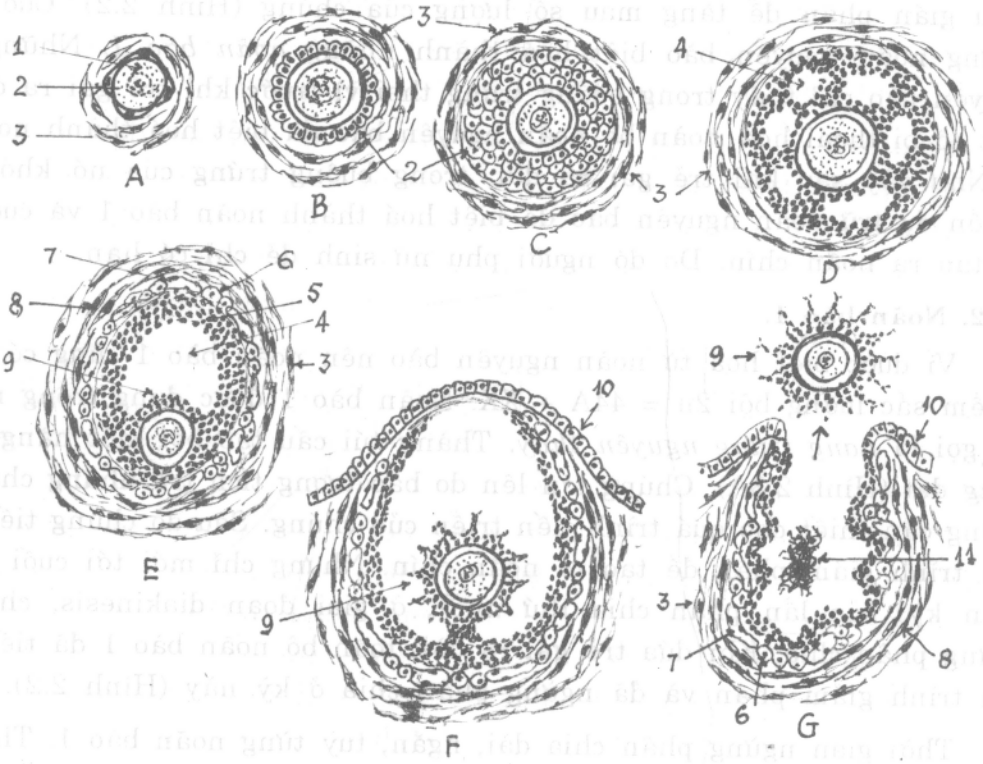
Thời gian ngừng phân chia dài, ngắn, tuỳ từng noãn bào 1. Thời gian ngắn nhất kéo dài tới tuổi dậy thì, dài nhất tới khi mãn kinh. Bởi vậy ở buồng trứng người con gái, kể từ khi mới ra đời cho đến khi dậy thì, trong số các tế bào thuộc dòng noãn, chỉ có những noãn bào 1 đang ngừng quá trình giảm phân ở cuối kỳ đầu (giai đoạn diakinesis) của lần phân chia thứ nhất (Hình 2.2).

Sự ngừng phân chia lâu dài như vậy của noãn đã khiến người ta đặt hai câu hỏi trái ngược nhau:

- Có phải là nó có tác dụng bảo vệ cho noãn tránh được các tác hại của các yếu tố bên ngoài không?

- Nó có gây những phát sinh và phát triển bất thường cho cá thể mới không? Đó là vì người ta đã thấy tần số của một số dị tật bẩm sinh, thí dụ bệnh Down, tăng theo tuổi của người mẹ khi sinh đẻ.

Hiện nay hai câu hỏi này chưa được giải đáp.



Hình 2.3. Sự tiến triển của các nang trứng

A. Nang trứng nguyên thuỷ; B. Nang trứng nguyên phát; C-E. Nang trứng thứ phát; C. Nang trứng đặc; D. Nang trứng có hốc; E. Nang trứng có hốc duy nhất (điển hình); F. Nang trứng chín; G. Nang trứng vỡ (rụng trứng).

1. Noãn; 2. Tế bào nang; 3. Tế bào liên kết của buồng trứng; 4. Hốc chứa dịch nang trứng; 5. Lớp hạt cấu tạo bởi các tế bào nang và tạo nên thành hốc chứa dịch nang trứng; 6. Tế bào vỏ; 7. Mao mạch, cùng với tế bào vỏ tạo thành lớp vỏ trong của nang trứng; 8. Lớp vỏ ngoài của nang trứng; 9. Gò trứng; 10. Biểu mô buồng trứng; 11. Cục máu đông.

1.2.3. Noãn bào 2.

Từ lúc dậy thì đến tuổi mãn kinh, hàng tháng, trong buồng trứng người phụ nữ có một số noãn bào 1 tiếp tục lần phân chia thứ nhất của quá trình giảm phân đã bị ngừng lại ở giai đoạn diakinesis từ khi người con gái còn sống trong bụng mẹ. Kết quả của lần phân chia này là sự sinh ra hai tế bào con đều có cùng bộ thể nhiễm sắc đơn bội n = 23 = 22A + X nhưng có kích thước và tác dụng khác nhau: một tế bào lớn vì bào tương chứa nhiều chất dinh dưỡng dự trữ, gọi là *noãn bào 2*, có tác dụng sinh dục; và một tế bào nhỏ, gọi là *cực cầu 1*, không có tác dụng sinh dục.

Trong khi noãn bào 1 tiếp tục lần phân chia thứ nhất của quá trình giảm phân để tạo ra noãn bào 2, thành của cái túi đựng noãn (nang trứng nguyên thuỷ) cũng có những biến đổi cấu tạo. Các nang trứng nguyên thuỷ chứa noãn bào 1, tiến triển qua các giai đoạn *nang trứng nguyên phát, nang trứng thứ phát* (với các dạng *nang trứng đặc, nang trứng có hốc* lúc mới đầu có nhiều hốc rồi có một hốc lớn duy nhất) và *nang trứng chín*, (xem cuốn *"Mô học"* Phạm Phan Địch, Đỗ Kính, Trịnh Bình, NXB Y Học, 1998). Hàng tháng tuy có nhiều nang trứng nguyên thuỷ tiến triển, nhưng cứ vào khoảng giữa hai kỳ hành kinh, thường chỉ có một (đôi khi 2-3) nang trứng nguyên thuỷ đạt tới mức chín, lồi lên mặt buồng trứng rồi vỡ để phóng thích noãn bào 2 ra ngoài. Trong nang trứng chín, noãn bào 2 được bọc ngoài bởi một màng gọi là *màng trong suốt*, một màng cấu tạo bởi glycoprotein. Bên ngoài màng này có một lớp tế bào nang bao bọc. Lớp tế bào nang ấy cùng với noãn chứa bên trong tạo thành một cái ụ, gọi là *gò trứng*, lồi vào hốc duy nhất chứa dịch nang trứng. Thành của cái hốc, từ trong ra ngoài có ba lớp: *lớp hạt* cấu tạo bởi tế bào nang; *lớp vỏ trong* cấu tạo bởi những tế bào đa diện, có tính chất nội tiết (tiết oestrogen), gọi là những *tế bào vỏ*, và những mao mạch nằm sát các tế bào ấy; *lớp vỏ ngoài* là một màng liên kết. Sự vỡ nang trứng là do áp lực mạnh của dịch nang trứng chứa trong cái hốc. Hiện tượng nang trứng chín bị vỡ và phóng noãn ra ngoài buồng trứng gọi là *sự rụng trứng* (Hình 2.3G).

1.2.4. Noãn chín.

Vừa được tạo ra, noãn bào 2 tiến hành ngay tức khắc lần phân chia thứ hai của quá trình giảm phân. Gian kỳ rất ngắn, hầu như không có. Khi sự rụng trứng xảy ra, trong bào tương của noãn bào 2 đã xuất hiện một *thoi không màu*, như vậy noãn bào 2 đã bắt đầu lần phân chia này. Ra khỏi buồng trứng, noãn bào 2 tiếp tục sự phân chia với kết quả là một noãn bào 2 sẽ sinh ra hai tế bào con đều có bộ thể nhiễm sắc đơn bội n = 23 = 22A + X, nhưng có kích thước và tác dụng khác nhau: một tế bào lớn, gọi là *noãn chín*, chứa nhiều chất dinh dưỡng dự trữ, (đường kính của tế bào đạt tới 200 micromet) và có khả năng thụ tinh; một tế bào nhỏ gọi là *cực cầu 2*. Trong khi đó, cực cầu 1 cũng sinh ra hai cực cầu 2. Các cực cầu 2 đều không có khả năng thụ tinh.

Như vậy, khác với quá trình tạo tinh trùng, trong quá trình tạo noãn, một noãn bào 1 cũng sinh ra 4 tế bào nhưng chỉ có một tế bào có khả năng thụ tinh là noãn chín, còn ba tế bào kia là cực cầu 2 không có khả năng thụ tinh (Hình 2.2).

2. NHỮNG YẾU TỐ CÓ ẢNH HƯỞNG TỚI SỰ TẠO GIAO TỬ

2.1. NHỮNG YẾU TỐ CÓ ẢNH HƯỞNG TỚI SỰ TẠO TINH TRÙNG

2.1.1. Yếu tố dinh dưỡng.

Sự tạo tinh trùng đòi hỏi sự cung cấp đầy đủ về chất và lượng các protein thích hợp, nhất là một vài loại acid amin như arginin. Trong những nạn đói, ở nam giới mắc nạn này, càng đến tuổi dậy thì, những tổn thương trong quá trình tạo tinh trùng càng nặng. Nhưng cũng cần chú ý rằng hậu quả trực tiếp của sự cung cấp thiếu protein là những rối loạn chế tiết hormon sinh dục và những rối loạn tạo tinh trùng chỉ là hậu quả gián tiếp. Những tổn thương tinh hoàn trong trường hợp thiếu cung cấp protein cũng giống như những tổn thương do cắt bỏ tuyến yên. Nhiều loại vitamin cần thiết cho sự biệt hoá tế bào trong quá trình tạo tinh trùng: thiếu vitamin A gây thoái hoá tinh trùng, thiếu vitamin E gây tổn thương cho tiền tinh trùng. Cho một hỗn hợp nhiều loại vitamin như A, C và D với liều lượng đủ vào môi trường nuôi cấy những mảnh tinh hoàn chỉ cấu tạo bởi tế bào Sertoli và tinh nguyên bào, người ta thấy tinh nguyên bào sẽ phát triển thành tinh bào. Nhưng nếu chỉ cho hormon sinh dục thì tinh nguyên bào sẽ không tiến triển thành tinh bào.

2.1.2. Sự cung cấp máu cho tinh hoàn.

Nếu tinh hoàn không được cung cấp máu đầy đủ trong 30 phút, các tế bào trong ống sinh tinh sẽ bị bong từng mảnh và từ 1 đến 6 giờ sau, các tế bào dòng tinh sẽ bị huỷ. Trên lâm sàng, nếu tinh hoàn bị xoắn hoàn toàn, tinh trùng sẽ bị hoại tử toàn bộ, nếu bị xoắn không hoàn toàn, ống sinh tinh sẽ teo đi. Trong những can thiệp phẫu thuật để điều trị thoát vị bẹn, cắt bỏ u nang mào tinh, điều trị tật tràn dịch tinh mạc, chỉ cần động mạch tinh ở một bên bị tổn thương, sự tạo tinh trùng ở cả hai tinh hoàn đều bị rối loạn và sự rối loạn ấy càng nặng khi động mạch tinh bị tổn thương càng nghiêm trọng. Bởi vậy các phẫu thuật viên thường tránh gây tê thừng tinh để không đụng chạm tới động mạch tinh.

2.1.3. Nhiệt độ.

Những thực nghiệm tiến hành trên động vật có vú đã cho thấy nhiệt độ vào khoảng 45°C gây tổn thương trước hết cho tiền tinh trùng mà kết quả là sinh ra những tế bào khổng lồ nhiều nhân. Nếu tác động của nhiệt độ kéo dài thì toàn bộ tế bào dòng tinh bị huỷ. Nhiệt độ thấp hơn một chút, vào khoảng 34°, gây tổn thương cho tinh bào 1 của chuột đang tiến hành lần phân chia thứ nhất của quá trình giảm phân.

Ở loài người đã có những thí nghiệm tiến hành trên 18 nam, tuổi từ 21 đến 26, tình nguyện đặt những nguồn nhiệt có nhiệt độ từ 44 đến 47°C vào bìu. Sau 30 phút, số lượng tinh trùng giảm đáng kể trong 5-7 tuần. Nếu lặp đi lặp lại thí nghiệm, có thể gây tình trạng vô sinh do ít tinh trùng (Tokuyama, 1963).

Từ lâu trong y học lao động, người ta đã thấy những người làm việc ở những nơi có nhiệt độ cao như các buồng sấy, các lò cao, thường bị vô sinh. Những người mắc *tật tinh hoàn lạc chỗ*, trong đó tinh hoàn thường nằm trong ổ bụng, cũng vậy, vì nhiệt độ trong ổ bụng cao hơn ở bìu.

2.1.4. Phóng xạ.

Tia X và tia gamma gây tổn thương cho toàn bộ tế bào dòng tinh. Tế bào nhạy cảm nhất với các tia ấy là tinh nguyên bào vảy. Những tinh nguyên bào chủng có sức đề kháng khá hơn đối với những liều gây tổn thương cho tinh nguyên bào vảy và chúng có thể đảm bảo số lượng bình thường các tế bào dòng tinh được sinh ra. Với liều cao hơn, tinh bào 1 nhạy cảm nhất, còn tiền tinh trùng biểu lộ sai lệch thể nhiễm sắc.

2.1.5. Hoá chất, chất độc.

Có những chất gây tổn thương không phục hồi cho tế bào dòng tinh như chlorur Cadmi và acid eruxic, một loại acid béo. Nhưng tác dụng của chlorur Cadmi (CdCl2) trên sự tạo tinh trùng cũng tuỳ loài động vật. Ở thỏ, các loài thú đuôi quắn, chim bồ câu, gà, ếch nhái CdCl2 không có tác dụng. ở khỉ đã bị tiêm một phát CdCl2, 48 giờ sau các tế bào dòng tinh bị tổn thương, biểu hiện bằng hình ảnh có mặt những nhân đông. 4 ngày sau khi tiêm, số lượng tế bào dòng tinh giảm sút tới mức đáng kể, và tới ngày thứ sáu, toàn bộ tế bào dòng tinh bong ra, ngày thứ 21, mọi tế bào đều bị hoại tử và 7 tháng sau, sự tạo tinh trùng không xảy ra. Các muối kẽm (Zn) và Seleni có tác dụng bảo vệ tế bào dòng tinh chống lại tác dụng của CdCl2.

Có những chất chỉ có tác hại ít nhiều tới quá trình tạo tinh trùng và gây những tổn thương có thể phục hồi, thí dụ dinitropyrol, nitrofural, và những dẫn suất của nó như furacin, furadantin, gây ức chế sự phân bào của tinh bào 1. Những chất kháng chuyển hoá như 6-tioguanin có tác dụng kìm hãm sự tạo tinh trùng. Những carbur hydro gây ung thư, những chất gây nghiện như cocain, thuốc phiện cũng gây tổn thương sâu sắc cho tế bào dòng tinh. Tác dụng trực tiếp của rượu tới các tế bào dòng tinh chưa được chứng minh rõ ràng. Có lẽ cũng như nhiều chất độc khác, rượu gây tổn thương mạch máu, gây viêm tắc tĩnh mạch tinh, từ đó gây rối loạn cho sự tạo tinh trùng.

2.1.6. Những hormon sinh dục.

2.1.6.1. Những hormon hướng sinh dục. Người ta đã biết sự tạo tinh trùng chịu ảnh hưởng của *hormone kích nang trứng* (FSH - Folicle Stimulating Hormon) nhưng tác động của hormon ấy đang thảo luận. Cắt bỏ tuyến yên chuột gây thoái triển tế bào dòng tinh nhưng sau đó nếu tiêm hormon kích nang trứng, trọng lượng tinh hoàn tăng lên, sự tạo tinh trùng khôi phục và tinh trùng xuất hiện trong ống mào tinh. Song người ta cũng thấy trong thời kỳ ngủ đông, ống sinh tinh của con dơi chỉ chứa tế bào Sertoli và một vài tinh nguyên bào tạm ngừng phát triển. Tiêm hormon kích nang trứng cho dơi chỉ gây tăng cường sự hoạt động của tế bào Sertoli. Ngày nay người ta biết rằng tế bào Sertoli cũng tiết ra một chất steroid. Có lẽ chất này gây ra gián phân của tinh nguyên bào. Như vậy có lẽ tác dụng của hormon kích nang trứng trên sự tạo ra tinh trùng chỉ là thứ phát. Ở loài người, tiêm hormon kích nang trứng chiết ra từ tuyến yên của người, cho nam giới đã cắt bỏ tuyến yên một phần và có quá trình tạo tinh trùng bị rối loạn sâu sắc, người ta đã thấy xuất hiện những tinh trùng có cấu tạo bình thường chuyển động.

Tuyến tùng có tác dụng đối lập với hệ thống dưới đồi-yên. Ở loài Hamster vàng, trong thời kỳ ngủ đông, tinh hoàn cũng như các tế bào hướng sinh dục ở phần trước tuyến yên thoái triển. Cắt bỏ tuyến tùng loài này trong thời kỳ ngủ đông, người ta thấy tinh trùng vẫn được tạo ra.

2.1.6.2. Những steroid sinh dục. Những chất oestrogen và progestagen ức chế mạnh quá trình tạo tinh trùng. Khi điều trị lâu dài bằng oestrogen tự nhiên hay nhân tạo, trước hết là tiền trùng, rồi sau đó tinh trùng không xuất hiện. Sự có mặt của các lysosom và chất vùi mỡ trong bào tương của tế bào Sertoli đã chứng tỏ hoạt động thực bào mạnh của tế bào ấy. Cơ chế tác động của progestagen trên sự tạo tinh trùng còn chưa rõ.

Ở các cá thể bị cắt bỏ tuyến yên, androgen có tác dụng duy trì sự tạo tinh trùng. Ở những cá thể không bị cắt bỏ tuyến ấy, androgen, với liều lượng thấp, không có tác dụng, nhưng với liều cao có tác dụng ức chế sự tạo tinh trùng. Sự ức chế này được giải thích như hậu quả của sự phong bế chức năng hướng sinh dục của hệ thống dưới đồi - yên bởi androgen.

2.1.7. Yếu tố thần kinh.

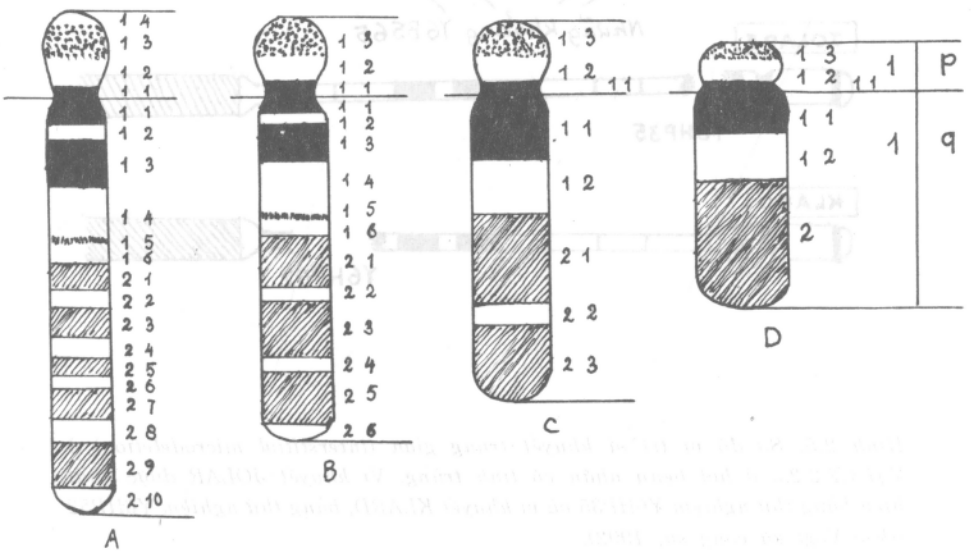
- *Hệ thần kinh thực vật ngoại biên.* Sự phá huỷ các hạch giao cảm tiền liệt - túi tinh - ống dẫn tinh gây thoái hoá các tế bào dòng tinh. Cắt bỏ sợi trục xuất phát từ hạch này hay phá huỷ sợi ấy bằng hoá chất (thí dụ phenol) cũng gây thoái hoá các tế bào ấy.

- *Hệ thần kinh trung ương.* Người ta đã biết những trung tâm thần kinh điều hoà quá trình tạo tinh trùng. Những trung tâm chính, một phần nằm ở vùng dưới đồi sau, đặc biệt là những nhân của củ núm vú; một phần khác nằm ở một số diện của vỏ não mới như các diện 6, 10, 24 của Brodman. Những trung tâm khác thấy ở khứu não, những nhân hạnh và nhân của cuống trước tuyến tùng (habenula). Ở những người bị liệt hai chi dưới, sự tạo tinh trùng bị ức chế từ ngày thứ tư và biến mất 5 tháng sau khi có tổn thương thần kinh.

2.1.8. Thể nhiễm sắc Y.

Ngoài tác dụng quyết định giới tính di truyền nam, thể nhiễm sắc Y còn đóng một vai trò quan trọng trong sự tạo tinh trùng (Peter Vogt, 1992). Để hiểu rõ vấn đề này, cần phải nói tới cấu tạo của thể nhiễm sắc Y.

Thể nhiễm sắc Y là thể nhiễm sắc nhỏ nhất trong bộ thể nhiễm sắc của tế bào nam giới. Nó dễ phát hiện bằng sự phát huỳnh quang của ngành dài sau khi nhuộm bằng quinacrin. Người ta cũng đã lập những bản đồ cấu trúc thể nhiễm sắc Y dựa trên tính nhiễm sắc và cả bản đồ gen. Người ta chia thể nhiễm sắc Y loài người làm 3 vùng dựa trên tính nhiễm sắc: ngành ngắn Ypl.1 có tính nhiễm sắc thực (euchromatic); vùng gần của ngành dài Yq1.1. cũng có tính nhiễm sắc thực và vùng xa của ngành dài Yq1.2 có tính dị nhiễm sắc (heterochromatic) (Hình 2.4).

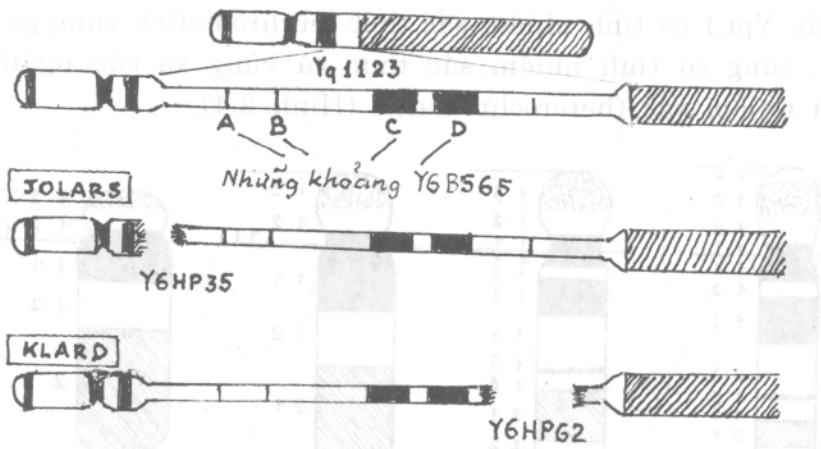


Hình 2.4. Bản đồ cấu tạo thể nhiễm sắc Y ở những kỳ đầu tiên của quá trình gián phân.

A. Ở giai đoạn muộn của kỳ đầu (tiền kỳ - prophase); B. Ngay trước khi xảy ra kỳ giữa (biến kỳ - prometaphase); C. Giai đoạn sớm của kỳ giữa (early metaphase); D. Ở giữa kỳ giữa (mid - metaphase).

Ở những nam giới vô tinh trùng, vùng xa đoạn nhiễm sắc thực của ngành dài có những đột biến. Bởi vậy locus gen (ổ gen) tương ứng được coi là *yếu tố vô tinh trùng* (AZF - Azospermia Factor). Ở đa số nam giới *giảm năng sinh dục do cường năng hướng sinh dục* (hypergonadotrophic hypogonadisme), người ta phát hiện thấy có *khuyết* (deletion) AZF. Những nồng độ rất cao của hormon kích nang trứng (FSH - Folicle Stimulating Hormon) cùng với nồng độ hoàn toàn bình thường của testosteron và của hormon hoàng thể hoá (LH-Luteinising Hormon) trong máu đã cho phép người ta phân biệt những bệnh nhân thuộc nhóm AZF với bệnh nhân có bất thường về receptor androgen (androgen receptor - bộ phận nhận cảm androgen).

Khi mà nghiên cứu mô học tinh hoàn những bệnh nhân nam giới vô sinh có khuyết đoạn ở Yql.1 là nghiên cứu có giá trị, sự ngừng sớm quá trình tạo tinh trùng, mà người ta đã thấy ở giai đoạn tinh nguyên bào đã chứng tỏ chức năng của AZF trong quá trình phát triển của tinh nguyên bào.



Hình 2.5. Sơ đồ vị trí vi khuyết trung gian (interstitial microdeletion) ở Yq1.1.2.2-2.3 ở hai bệnh nhân vô tinh trùng. Vi khuyết JOLAR được phát hiện bằng thử nghiệm Y6HP35 và vi khuyết KLARD, bằng thử nghiệm Y6HP52 (theo Vogt và cộng sự, 1992).

Ở một số bệnh nhân có khuyết đoạn ở Yq1.1, quá trình tạo tinh trùng ngừng muộn hơn, ở giai đoạn trước giảm phân (Chandley và Edmond, 1971)... Như vậy nếu AZF có chức năng trong giai đoạn tinh nguyên bào, có thể giả thiết rằng ở những bệnh nhân có khuyết Yq1.1 và có sự ngừng muộn quá trình tạo tinh trùng ở giai đoạn trước giảm phân, chức năng AZF phải biểu lộ bình thường. Dựa trên

bản đồ vạch rõ các *dưới khoảng* (subinterval) của thể nhiễm sắc Y để xác định vị trí của điểm gãy (breakpoint), Vogt (1992) thường thấy ở những bệnh nhân ấy, vị trí này là vị trí gần. Như vậy gen AZF có thể khu trú ở đoạn xa Yq1.1.2.2 hay đoạn gần Yq1.1.2.3. Sự khuyết vi thể (microdeletion) đoạn gần thấy ở những thể nhiễm sắc Y của bệnh nhân vô sinh có tật bất sản tế bào mầm (germ cell aplasia) đã chứng tỏ vị trí này trên bản đồ. Nhưng đáng tiếc là sinh thiết tinh hoàn một bệnh nhân thứ hai có khuyết ở đoạn xa Yq1.1.2.3 đã không thừa nhận điều này và tác giả không thể chứng minh để xem giả thiết của mình về sự lập bản đồ yếu tố AZF có đúng không và chứng minh để xem gen thứ hai quyết định sự tạo tinh trùng nằm ở Yq1.1.2.3 có hoạt động trong giai đoạn tinh bào không (Hình 2.5).

Trong giai đoạn sợi mảnh (leptotene) của kỳ đầu quá trình giảm phân, thể nhiễm sắc Y bắt đầu ghép đôi với thể nhiễm sắc X ở đầu ngành ngắn của chúng, nơi cả hai thể nhiễm sắc X và Y đều có một vùng có cấu trúc DNA tương đồng. Vùng này gọi là *vùng thể nhiễm sắc thường giả* (pseudoautosomal region). Mặc dù vùng này chỉ chiếm khoảng 20% ngành ngắn của thể nhiễm sắc Y, cấu trúc có tác dụng ghép đôi hai thể nhiễm sắc ấy trở thành lớn hơn rất rõ rệt ở giai đoạn co ngắn thể nhiễm sắc (pachytene) theo khuynh độ thời gian. Chandley và cộng sự (1984) cũng đã thấy sự ghép đôi của thể nhiễm sắc Y với thể nhiễm sắc X dọc theo chiều dài của vùng nhiễm sắc thực bao gồm cả Yq1.1. Những nghiên cứu tinh bào của các nam giới có khả năng sinh con và vô sinh chứng tỏ rằng sự ghép đôi của các thể nhiễm sắc X và Y theo khuynh độ thời gian là một thông số quan trọng đối với sự điều hoà quá trình phát triển của các tế bào sinh dục nam ở trước thời kỳ tiến hành quá trình giảm phân (Speed và Chandley, 1990). Điều này đã nêu lên một vấn đề là sự ghép đôi 2 thể nhiễm sắc ấy được điều hoà như thế nào? Có một dẫn chứng rõ rệt cho thấy rằng sự bắt đầu ghép đôi được quyết định bởi cấu trúc nguyên vẹn của DNA ở vùng thể nhiễm sắc thường giả của cả hai thể nhiễm sắc giới tính (Chandley, 1989; Gabriel Robez và cộng sự 1990). Vì những vùng DNA tương đồng đều có ở đầu mút ngành dài của cả hai thể nhiễm sắc ấy (Pedicini và cộng sự, 1991), người ta có thể giả thiết rằng chức năng thứ hai của AZF (về mặt phân tử khác với chức năng thứ nhất bởi sự khuyết vi thể đoạn xa Yq1.1.2.3) là trung hoà khuynh hướng ghép đôi thể nhiễm sắc Y với thể nhiễm sắc X. Bằng sự tiếp tục nghiên cứu phân tích cấu trúc ghép đôi ở nam giới vô sinh có khuyết đoạn Yq1.1.2.3, người ta sẽ có thể dễ dàng chấp nhận hay không giả thiết này.

2.2. NHỮNG YẾU TỐ CÓ ẢNH HƯỞNG TỚI SỰ TẠO NOÃN

Ở đây ta không kể tới những hormon hướng sinh dục tiết ra bởi phần trước tuyến yên như hormon kích nang trứng - FSH, có tác dụng kích thích sự phát triển của các nang trứng và của noãn bào 1, và hormon hoàng thể hoá LH có tác dụng gây ra sự rụng trứng và các yếu tố giải phóng RF (Releasing Factor) tiết ra bởi các nơron vùng dưới đồi và có tác dụng điều

hoà sự chế tiết hai hormon kể trên, mà chỉ nêu một số yếu tố bên ngoài có ảnh hưởng tới sự tạo noãn.

2.2.1. Yếu tố dinh dưỡng.

Cũng như quá trình tạo tinh trùng, quá trình tạo noãn đòi hỏi cung cấp đầy đủ về chất và về lượng các protein thích hợp. Nhiều loại acid béo và vitamin cũng cần thiết cho nó. Nhưng khó có thể xác định được rằng các yếu tố dinh dưỡng có tác dụng trực tiếp tới quá trình tạo noãn. Những phụ nữ chịu nạn đói kéo dài không giảm khả năng thụ tinh. Có lẽ sự thiếu dinh dưỡng có ảnh hưởng tới hệ thống dưới đồi - yên điều khiển hoạt động có chu kỳ của buồng trứng.

2.2.2. Phóng xạ.

Từ đầu thế kỷ này, người ta đã biết tia X và tia gamma gây vô sinh cho phụ nữ. Ở phụ nữ và nhiều động vật thí nghiệm, việc điều trị bằng phóng xạ ở vùng hố chậu gây thoái hoá nang trứng nguyên thuỷ và sự tan vỡ từng mảnh của noãn. Cũng có thể không thấy tổn thương của noãn nhưng có tổn thương gen và tổn thương thể nhiễm sắc như đứt đoạn, mất đoạn, đảo đoạn, chuyển đoạn... dẫn tới sự phát sinh dị tật bẩm sinh của thai hay sẩy thai. Bởi vậy người ta khuyên không nên chiếu tia X hay tia gamma vào vùng hố chậu của phụ nữ có thai để điều trị ung thư.

2.2.3. Nhiệt độ và ánh sáng.

Ở những con vật được chuyển từ vùng xích đạo sang vùng ôn đới, sự thay đổi khí hậu làm thay đổi thời gian rụng trứng. Những phụ nữ sống ở vùng xích đạo thường có biểu hiện hoạt động sinh dục sớm. Ở những động vật thí nghiệm, sự thay đổi chu kỳ và thời gian chiếu sáng trong ngày có ảnh hưởng tới sự rụng trứng.

Ở loài chó Enot, sự rụng trứng sẽ sớm hơn hai tháng nếu tăng thời gian chiếu sáng trong ngày. Ở những chuột nhắt và chuột to được chiếu sáng suốt đêm và che tối suốt ngày, sự rụng trứng sẽ xảy ra vào lúc giữa trưa chứ không phải là vào lúc nửa đêm như bình thường. Sự chiếu sáng liên tục có thể gây ức chế rụng trứng. Có lẽ giữa các loài động vật, ánh sáng có tác động khác nhau đối với hoạt động sinh dục. Ánh sáng kích thích sự phát triển các nang trứng ở loài này nhưng lại kìm hãm ở loài khác. Độ dài bước sóng ánh sáng cũng đóng vai trò quan trọng. Chồn cái thường không có hoạt động sinh dục từ tháng 9 đến tháng 12, nhưng nó dễ chuyển sang trạng thái có hoạt động sinh dục nếu được chiếu sáng liên tục 16 giờ một ngày với bước sóng 3650-6500A. Đối với mỗi loài chim, cũng có một bước sóng ánh sáng tối ưu.

Người ta giả thiết ánh sáng có ảnh hưởng tới chu kỳ sinh dục không phải do tác dụng trực tiếp của nó trên buồng trứng mà gián tiếp qua tuyến yên. Bước sóng ánh sáng không có ảnh hưởng tới cấu tạo của buồng trứng con vật đã bị cắt

bỏ tuyến yên. Mắt đóng vai trò quan trọng trong quá trình tác động của ánh sáng tới tuyến sinh dục. Dưới tác động của ánh sáng, một cung phản xạ được tạo ra từ võng mạc mắt, qua dây thần kinh thị giác tới trung tâm ở não. Sự tăng cường chế tiết hormon hướng sinh dục do phản xạ làm tăng cường sự hoạt động của buồng trứng. Nếu cắt dây thần kinh thị giác, tác động của ánh sáng đối với hoạt động sinh dục sẽ bị ngừng lại.

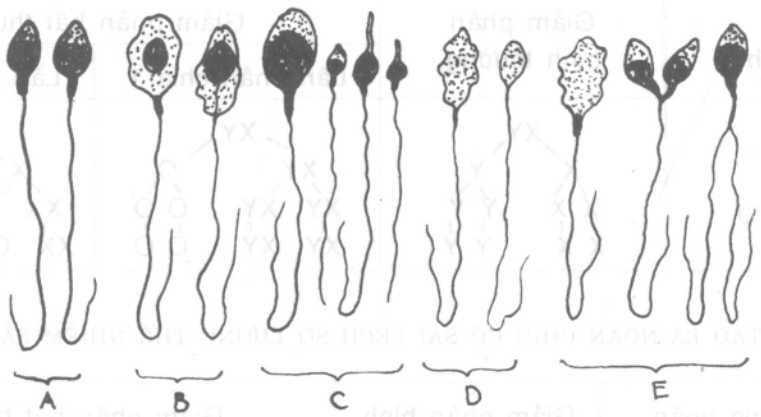
Ảnh hưởng của ánh sáng tới chu kỳ hoạt động sinh dục không phải là tính chất chung cho mọi loài động vật. Ở loài người và nhiều loài động vật khác, thí dụ chuột lang, còn có nhiều cơ chế khác điều hoà hoạt động sinh dục.

3. NHỮNG GIAO TỬ BẤT THƯỜNG

3.1. NHỮNG GIAO TỬ BẤT THƯỜNG VỀ MẶT CẤU TẠO HÌNH THÁI HỌC

Trong tinh dịch được coi là bình thường, có thể gặp những tinh trùng bất thường (xem chương 3, mục 1.3). Người ta đã mô tả hàng trăm loại tinh trùng bất thường nhưng có thể xếp vào mấy loại chính:

- *Tinh trùng chỉ có hình dáng bất thường:* đầu to hay nhỏ, tròn hay nhọn;
- *Tinh trùng chưa trưởng thành:* có đầu và cổ chứa nhiều bào tương;
- *Tinh trùng già* có đầu lỗ rỗ, chứa hay không chứa sắc tố;
- *Tinh trùng thoái hoá:* có đầu teo hay biến dạng, hai đầu, hai đuôi... (Hình 2.6)



Hình 2.6. Những tinh trùng bình thường và bất thường.

A. Tinh trùng bình thường; B. Tinh trùng chưa trưởng thành; C. Tinh trùng có hình dáng bất thường của đầu; D. Tinh trùng già; E. Tinh trùng thoái hoá.

Ở buồng trứng người, cũng như của các động vật có vú khác, ta có thể thấy một nang trứng chứa 2-3 noãn bào 1. Ta có thể nghĩ rằng khi nang trứng ấy vỡ, có thể sinh ra các thai sinh đôi, sinh ba..., nhưng trên

thực tế, những noãn bào chứa trong các nang trứng ấy bị thoái hoá trước khi trưởng thành. Rất hiếm gặp một noãn bào 1 chứa 2-3 nhân vì chúng cũng thường bị thoái hoá.

3.2. SAI LỆCH THỂ NHIỄM SẮC TRONG CÁC GIAO TỬ

Ở đây chỉ nói tới sự sai lệch số lượng thể nhiễm sắc. Ở loài người những trường hợp sai lệch số lượng thể nhiễm sắc thường gặp là ba thể 21 (bệnh Down), ba thể 13-15, ba thể 17-18 và ba thể X .

Như vậy trong quá trình tạo giao tử, có giao tử thừa một, có giao tử thiếu một thể nhiễm sắc, Thể nhiễm sắc thừa hay thiếu đó có thể là thể nhiễm sắc thường (autosome) hoặc thể nhiễm sắc giới tính X hoặc Y. Nguyên nhân gây ra lệch bội thể nhiễm sắc là sự không phân ly của các thể nhiễm sắc trong quá trình giảm phân. Sự không phân ly đó có thể xảy ra ở lần phân chia thứ nhất hay lần phần chia thứ hai của quá trình này. Để minh hoạ, chúng tôi chỉ nêu thí dụ về sự không phân ly của các thể nhiễm sắc giới tính Y và X trong các quá trình tạo tinh trùng và tạo noãn. Những sự không phân ly sẽ dẫn tới kết quả là sự tạo ra những tinh trùng và noãn có số lượng thể nhiễm sắc giới tính được trình bày trong hai bảng dưới đây:

BẢNG 1. SỰ TẠO RA TINH TRÙNG CÓ SAI LỆCH SỐ LƯỢNG THỂ NHIỄM SẮC GIỚI TÍNH

Tế bào dòng tinh	Giảm phân bình thường	Giảm phân bất thường	
		Lần phân chia 1	Lần phân chia 2
Tinh bào 1	XY	XY	XY
Tinh bào 2	X Y	XY O	X Y
Tiền tinh trùng	X X Y Y	XY XY O O	XX O YY O
Tinh trùng	X X Y Y	XY XY O O	XX O YY O

BẢNG 2. SỰ TẠO RA NOÃN CHÍN CÓ SAI LỆCH SỐ LƯỢNG THỂ NHIỄM SẮC GIỚI TÍNH

Tế bào dòng noãn	Giảm phân bình thường	Giảm phân bất thường	
		Lần phân chia 1	Lần phân chia 2
Noãn bào 1	XX	XX	XX
Noãn bào 2 (cực cầu 1)	X X	XX O	X X
Noãn chín (cực cầu 2)	X X X X	XX XX O O	XX O XX O

CHƯƠNG 3

PHÁT TRIỂN CỦA CÁ THỂ LOÀI NGƯỜI TRONG TUẦN ĐẦU: TỪ THỤ TINH ĐẾN GIAI ĐOẠN PHÔI NANG

Cũng như ở nhiều loài động vật khác, sự phát triển cá thể loài người trải qua nhiều giai đoạn: thụ tinh, phân chia trứng thụ tinh, phôi dâu, phôi nang, phôi vị, phôi thần kinh và tạo cơ quan. Do vật liệu khó kiếm, cho tới nay hãy còn có ít nghiên cứu sự phát triển cá thể loài người trong các giai đoạn đầu cho tới giai đoạn phôi nang. Tuy nhiên, dựa trên nghiên cứu ở các động vật khác, ta có thể hiểu sâu sắc sự phát triển cá thể loài người trong các giai đoạn này.

Chương này mô tả sự phát triển cá thể loài người trong tuần đầu của đời sống trong bụng mẹ, từ khi noãn thụ tinh đến giai đoạn phôi nang.

1. SỰ THỤ TINH

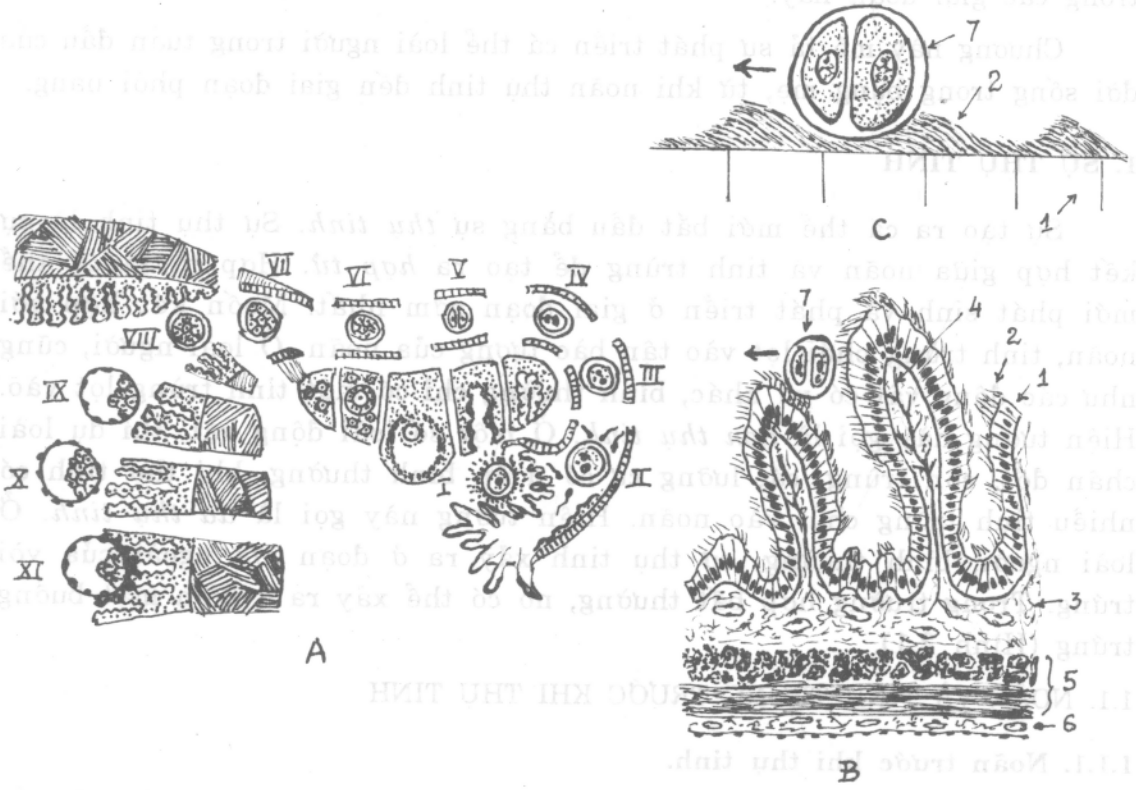
Sự tạo ra cá thể mới bắt đầu bằng sự *thụ tinh*. Sự thụ tinh là sự kết hợp giữa noãn và tinh trùng để tạo ra *hợp tử*. Hợp tử là cá thể mới phát sinh và phát triển ở giai đoạn sớm nhất. Muốn kết hợp với noãn, tinh trùng phải lọt vào tận bào tương của noãn. Ở loài người, cũng như các động vật có vú khác, bình thường chỉ có một tinh trùng lọt vào. Hiện tượng này gọi là *đơn thụ tinh*. Ở một số loài động vật, thí dụ loài chân đốt, côn trùng, cá, lưỡng cư có đuôi, bình thường, khi thụ tinh có nhiều tinh trùng chui vào noãn. Hiện tượng này gọi là *đa thụ tinh*. Ở loài người, bình thường, sự thụ tinh xảy ra ở đoạn 1/3 ngoài của vòi trứng. Trong trường hợp bất thường, nó có thể xảy ra ở trên mặt buồng trứng (Hình 3.1).

1.1. NOÃN VÀ TINH TRÙNG TRƯỚC KHI THỤ TINH

1.1.1. Noãn trước khi thụ tinh.

Trước khi trứng rụng một chút, những tua của loa của vòi trứng chuyển động mạnh, quét trên khắp mặt vòi trứng. Khi được phóng thích ra khỏi buồng trứng, noãn được bọc từ trong ra ngoài bởi màng trong suốt và một

lớp tế bào nang của gò trứng (Hình 3.1A và 3.2A). Cả đám tế bào ấy được loa vòi trứng hứng lấy và rơi vào lòng của vòi trứng rồi được vận chuyển về phía tử cung. Trên đường vận chuyển, nếu gặp tinh trùng, noãn sẽ thụ tinh (Hình 3.1A). Khi thoát ra khỏi buồng trứng, noãn đang ở kỳ đầu lần phân chia thứ hai của quá trình giảm phân. Vậy nó là noãn bào 2. Trong bào tương của noãn xuất hiện một thoi không màu (Hình 3.2) và noãn tiếp tục lần phân chia này. Bên trong màng trong suốt có thể thấy cực cầu 1 cũng đang phân chia, nằm bên cạnh noãn. Noãn loài người thuộc loại *ít noãn hoàng*, chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển trứng thụ tinh ở nhiều loài động vật. Vì ở loài người trứng thụ tinh phát triển trong niêm mạc tử cung của người mẹ, sống bám vào cơ thể mẹ nên nó không cần dự trữ chất dinh dưỡng để phát triển. Nó tống chất noãn hoàng ra ngoài. Bởi vậy xen giữa màng tế bào của noãn với màng trong suốt, có một khoảng trống gọi là *khoảng quanh noãn hoàng*. Nếu không gặp tinh trùng, sự thụ tinh không xảy ra, noãn sẽ thoái hoá và bị thực bào bởi các đại thực bào từ niêm mạc vòi trứng lọt vào lòng vòi trứng.



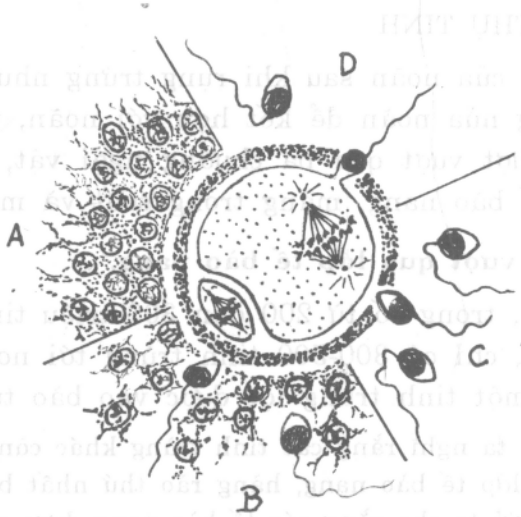
Hình 3.1. Sự phát triển của cá thể người trong các giai đoạn đầu và sự vận chuyển của noãn trong vòi trứng.

A. Sự phát triển của cá thể người trong các giai đoạn đầu; B. Cấu tạo của thành vòi trứng (phóng to một đoạn vòi trứng ở hình A). C. Sự chuyển động của các lông ở trên mặt tế bào biểu mô vòi trứng.

I. Rụng trứng; II. Thụ tinh (từ 12 đến 24 giờ sau rụng trứng); III-VIII. Phân chia trứng thụ tinh và sự tạo ra phôi dâu (ngày thứ 4 sau thụ tinh); IX, X. Giai đoạn phôi nang (4 ngày rưỡi sau thụ tinh); XI. Trứng làm tổ (khoảng ngày thứ 6).

1. Biểu mô vòi trứng; 2. Lông; 3. Lớp đệm của niêm mạc vòi trứng; 4. Mạch bạch huyết; 5. Tầng cơ vòi trứng; 6. Tầng vỏ của vòi trứng bọc ngoài bởi mạc treo vòi trứng; 7. Trứng đang phân chia ở giai đoạn hai phôi bào.

Noãn là tế bào không tự chuyển động được. Sự vận chuyển nó trong vòi trứng nhờ 3 yếu tố:



Hình 3.2. Sự xâm nhập của tinh trùng vào trong noãn.

A. Trứng vừa rụng; B. Tinh trùng đang vượt qua lớp tế bào nang; C. Tinh trùng đang vượt qua màng trong suốt; D. Tinh trùng đang vượt qua màng tế bào của noãn.

- *Sự co bóp tầng cơ vòi trứng* theo kiểu nhu động là chủ yếu (Hình 3.1B);

- *Sự chuyển động các lông* ở cực ngọn tế bào biểu mô phủ niêm mạc vòi trứng. Những lông này chuyển động theo một chiều về phía tử cung giống như chuyển động của các ngọn lúa khi có một luồng gió thổi qua (Hình 3.1B, C).

- *Sự cuốn theo dòng nước màng bụng.* Vòi trứng là một cơ quan có khả năng hấp thụ nước màng bụng nhờ biểu mô phủ mặt niêm mạc có những tế bào có tác dụng hấp thụ và trong lớp đệm của niêm mạc có một

lưới mạch bạch huyết phong phú (Hình 3.1B). Dòng nước từ khoang màng bụng lọt vào vòi trứng cuốn theo noãn. Có một dẫn chứng cho hiện tượng này là sự có thai ở phụ nữ đã bị cắt bỏ buồng trứng ở một bên và bị thắt vòi trứng ở bên kia.

1.1.2. Tinh trùng trước khi thụ tinh.

Nhờ có đuôi, tinh trùng có thể tự chuyển động được trong các đường sinh dục nữ (âm đạo, tử cung, vòi trứng) với tốc độ 2-4mm/phút. Nhưng sự vận chuyển tinh trùng trong các đường ấy chủ yếu là do sự co bóp của tầng cơ của chúng. Bơm tinh trùng đã chết hay đã mất khả năng chuyển động của bò đực vào âm đạo bò cái, tinh trùng được vận chuyển rất nhanh tới vòi trứng.

1.2. QUÁ TRÌNH THỤ TINH

Với cấu trúc của noãn sau khi rụng trứng như vừa mô tả trên, muốn lọt vào bào tương nủa noãn để kết hợp với noãn, tạo ra cá thể mới, tinh trùng phải lần lượt vượt qua ba chướng ngại vật, kể từ ngoài vào trong noãn gồm: lớp tế bào nang, màng trong suốt và màng tế bào của noãn.

1.2.1. Tinh trùng vượt qua lớp tế bào nang.

Ở loài người, trong số từ 200 đến 300 triệu tinh trùng phóng vào âm đạo khi giao hợp, chỉ có 300-500 tinh trùng tới nơi thụ tinh, và như vừa nói trên, chỉ có một tinh trùng lọt được vào bào tương của noãn.

Bởi vậy người ta nghĩ rằng các tinh trùng khác còn sống sót đóng vai trò hỗ trợ cho nó lọt qua lớp tế bào nang, hàng rào thứ nhất bao bọc noãn ở vòng ngoài cùng. Trước kia người ta cho rằng các tế bào nang được gắn với nhau bởi một chất mucopolysaccharid trong đó có acid hyaluronic, một chất bị thuỷ phân bởi hyaluronidase và người ta gán cho những tinh trùng còn sống sót vai trò tiết ra hyaluronidase chứa trong túi cực đầu của chúng để làm phân tán các tế bào ấy, mở đường cho tinh trùng tiến vào màng trong suốt. Nhưng có những nghiên cứu cho thấy nếu tinh trùng bị tác động bởi một chất ức chế hoạt tính của hyaluronidase, khả năng tinh trùng gây thụ tinh không giảm. Schaysmann và Vesel (1962) đã cho 5 người tình nguyện dùng một chất có tác động như vậy (chất amin tricarboxylat ammoni) và đã thấy cấu trúc hình thái học và tính chuyển động của tinh trùng không thay đổi. Ngày nay người ta cho rằng sự phân tán các tế bào nang để cho tinh trùng lọt qua (Hình 3.2B) là do sự phối hợp tác dụng giữa các enzym tiết ra khỏi tinh trùng và bởi niêm mạc vòi trứng (Shettles, L.B, 1970).

1.2.2. Tinh trùng vượt qua màng trong suốt.

1.2.2.1. Sự kết dính tinh trùng với noãn ở trên mặt của chúng. Sau khi tinh trùng lọt qua lớp tế bào nang, có một hiện tượng đáng chú ý là sự kết dính của tinh trùng với noãn ở trên mặt của chúng. Từ gần một

thế kỷ nay, người ta đã và đang nghiên cứu hiện tượng này. Có nhiều giả thuyết được nêu ra:

- *Giả thuyết về phản ứng giữa fertilysin và kháng fertilysin.* Vào khoảng những năm 1912-1921, Lillie đã thấy trong nước bể có chứa trứng cầu gai (một loài động vật thuộc ngành ruột khoang) đã chín, có một chất có tác dụng làm tăng tính chuyển động của tinh trùng và làm ngưng kết tinh trùng trên mặt trứng. Lillie gọi chất đó là *fertilysin*. Sau đó chất này được tiếp tục nghiên cứu. Nó cũng đã được thấy ở trên mặt trứng của nhiều loài động vật như sao bể, động vật thân mềm, giun đốt, động vật có bao, cá miệng tròn (cyclostome), cá xương (sélacien), ếch. Bản chất hoá học của nó là một mucopolysaccharid hay một glycoprotein ở trạng thái gel, chứa nhiều acid amin và một hay nhiều monosaccharid (glucose, fructose, galactose). Các thành phần acid amin và monosaccharid ở trứng mỗi loài động vật một khác do đó mỗi loài động vật có một loại fertilysin đặc hiệu cho loài. Fertilysin có tác động như một receptor (bộ phận nhận cảm) của kháng fertilysin, một protein có phân tử lượng khoảng 10.000 thấy ở màng tế bào bọc tinh trùng (phân tử lượng của fertilysin vào khoảng 30.000). Phản ứng giữa fertilysin và kháng fertilysin là phản ứng theo kiểu khoá-chìa khoá, giống phản ứng miễn dịch giữa kháng nguyên và kháng thể. Vì fertilysin có tính đặc hiệu cho loài nên phản ứng fertilysin - kháng fertilysin cũng có đặc tính ấy, do đó ta có thể hiểu tại sao noãn của một loài động vật chỉ được thụ tinh bởi tinh trùng của động vật cùng loài.

- *Những nghiên cứu hiện đại.* Từ hơn hai chục năm nay, người ta đã tập trung mọi nỗ lực để nhận ra và mô tả những đặc điểm của các phân tử có tác dụng gắn mặt ngoài của noãn với mặt ngoài của tinh trùng. Những phân tử này điều hoà sự kết dính các giao tử có tính chất đặc biệt đặc hiệu cho loài. Sự kết dính này xảy ra trước hay sau khi noãn và tinh trùng đã hoà lẫn với nhau. Những nghiên cứu này được tiến hành ở nhiều loài động vật, chủ yếu là trên chuột nhưng cũng có thể áp dụng cho loài người (Wassarman P. M., 1992).

+ *Những receptor tinh trùng và những protein gắn vào noãn.* Người ta gọi những thành phần cấu tạo thấy trên mặt noãn, ở nơi tinh trùng gắn vào, là receptor tinh trùng (bộ phận nhận cảm tinh trùng - sperm receptor), những thành phần cấu tạo thấy trên mặt tinh trùng, ở nơi trứng gắn vào, là protein gắn vào trứng (egg binding proteine). Như vậy sự kết dính giữa tinh trùng và noãn có tính chất đặc hiệu cho loài phụ thuộc vào những hợp chất được tạo ra do sự kết hợp giữa những protein gắn vào trứng với receptor tinh trùng thấy trên mặt noãn.

- *Những receptor tinh trùng.* Ở loài chuột, receptor tinh trùng là một glycoprotein có phân tử lượng 83.000, gọi là mZP3 (Wassarman, 1990). Glycoprotein này và hai glycoprotein khác, mZP1 (phân tử lượng 200.000) và mZP2 (phân tử lượng 120.000), hầu như chiếm toàn bộ khối lượng (3-4ng)

màng trong suốt bọc trứng chuột. mZP3 được mã hoá bởi một gen sao chép (copygene) duy nhất. Gen này chứa 8 exon. Mỗi exon là một đơn vị sao mã và sản xuất 1,5kb RNA thông tin polyadenylat hoá. Gen mZP3 chỉ thấy ở noãn bào đang tiến triển và không thấy ở các tế bào khác. RNA thông tin (mRNA) của mZP3 tập trung với mức rất cao ở noãn bào đang tiến triển (~ 300.000 bản sao/noãn) và giảm xuống tới mức không thể phát hiện được ở noãn bào đã thụ tinh (<1.000 bản sao/noãn). Nhiều nghiên cứu khác đã thừa nhận ở động vật có vú, từ loài Hamster đến loài người có một gen tương tự với gen mZP3. Hiện nay có nhiều công trình đi sâu vào việc nghiên cứu sự hoạt động của mZP3 ở mức độ đại phân tử. Vấn đề này rất phức tạp, phạm vi của cuốn sách này không cho phép trình bày.

mZP3 có những đặc tính sinh học như sau:

*. mZP3 của trứng đã tinh chế, ở những nồng độ thấp, tính bằng nanomol, ức chế sự gắn tinh trùng vào trứng đã rụng (Wasssarman, 1990), và như vậy kìm hãm sự thụ tinh. Vậy ở nồng độ thấp, mZP3 ngoại sinh tương tác với protein gắn vào trứng thấy ở trên mặt tinh trùng và do đó ngăn cản tinh trùng gắn vào trứng.

*. mZP3 của trứng đã tinh chế chỉ gắn vào màng tế bào bọc đầu tinh trùng đã có phản ứng cực đầu (Wassarman, 1990). Điều này phù hợp với hiện tượng là chỉ có những tinh trùng có túi cực đầu nguyên vẹn (chứ không phải là tinh trùng đã có phản ứng cực đầu) có thể gắn vào trứng đã rụng.

*. Tinh trùng gắn vào những hạt thuỷ tinh đã bôi mZP3 cũng như vào các tế bào ung thư biểu mô phôi tiết ra mZP3.

*. mZP3 của trứng đã tinh chế có khả năng gây cảm tinh trùng chịu phản ứng cực đầu.

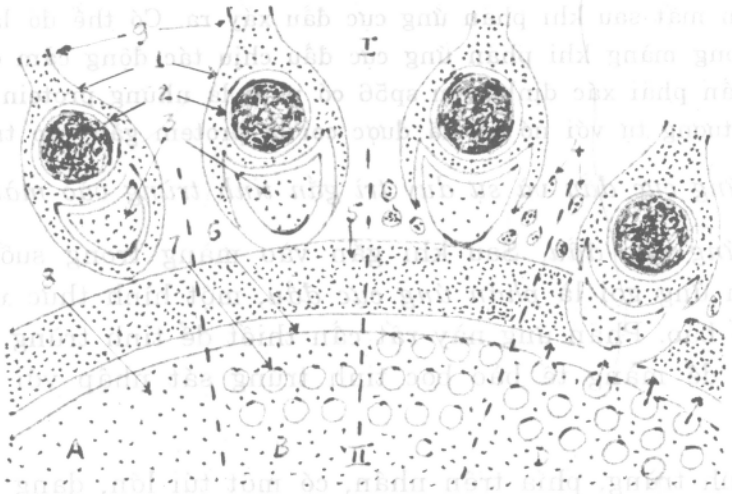
*. mZP3 của phôi đã tinh chế (phân tử lượng 83.000), mặc dầu khó phân biệt với mZP3 của trứng về điện di gel, không có những đặc tính sinh học của receptor tinh trùng như đã tả trên.

Vậy, trong khi mà mZP3 của trứng có hoạt tính như một receptor tinh trùng (và có tác động cảm phản ứng cực đầu), mZP3 của phôi không có hoạt tính ấy. Điều này rất quan trọng vì tinh trùng có thể gắn vào màng trong suốt của trứng chưa thụ tinh nhưng không gắn vào màng ấy của trứng đã thụ tinh (một vẻ ngoài của *phản ứng vỏ* và của sự *phong bế muộn*, còn gọi là *phong bế thứ phát, hiện tượng đa thụ tinh*).

Những nhận xét này và những nhận xét khác đã cho thấy rằng mZP3 là receptor tinh trùng nguyên phát. Mỗi tinh trùng gắn vào màng trong suốt của noãn bởi hàng chục ngàn phân tử mZP3, và cứ mỗi lần gắn vào một phân tử, tinh trùng lại chịu phản ứng cực đầu.

. *Những protein gắn vào trứng.*

Ở mèo, nhiều protein có mặt trong tinh trùng đã được coi là đóng vai trò quan trọng đối với sự gắn tinh trùng vào mặt ngoài của noãn. Danh sách các protein ấy ngày càng dài khi tinh trùng của nhiều loài động vật được dùng làm đối tượng nghiên cứu. Trong danh sách ấy, cần phải kể tới *proacrosin* (Jones và cs, 1990), *protein gắn vào galactose* (Abdullah và Kierszenbaum, 1984), *kháng thể* PH_2O (Lathrop và cs, 1990), *galactosyl transferase* (Macek và Shur, 1988), *protein tyrosin kinase* (PTK - Bunch D., Layton L. và Saling P, 1992). Bản chất hoá học của các protein gắn vào trứng còn cần tiếp tục nghiên cứu tuy nhiều công trình đã cho thấy chúng có khả năng nhận ra hydratcarbon tham gia vào thành phần cấu tạo glycoprotein của màng trong suốt.



Hình 3.3. Phản ứng cực đầu và phản ứng vỏ.

I. Phản ứng cực đầu; II. Phản ứng vỏ; A, B, C, D: Những giai đoạn nối tiếp nhau; A. Tinh trùng chưa tiếp xúc với màng trong suốt; B-D. Tinh trùng đã gắn vào màng trong suốt.

1. Màng tế bào bọc đầu tinh trùng; 2. Nhân của tinh trùng; 3. Túi cực đầu; 4. Những túi kiểu màng được lai tạo; 5. Màng trong suốt; 6. Màng tế bào của noãn; 7. Hạt vỏ.

Những nghiên cứu hiển vi quang học và hiển vi điện tử đã cho phép xác định rằng protein (hay những protein) gắn vào trứng khu trú ở lớp bào tương nằm sát ngay dưới màng tế bào bọc đầu tinh trùng chuột (Wassarman, 1990). Chúng là những *protein gắn vào trứng nguyên phát*, có khả năng nhận ra mZP3. Nhưng chúng không phải là loại protein phong phú của tinh trùng (10^4 - 10^5 phân tử/tế bào) và không khu trú ở một vùng đặc biệt

của đầu tinh trùng có túi cực đầu còn nguyên vẹn. Phần lớn protein này biến mất sau khi phản ứng cực đầu xảy ra để tạo ra những túi có cấu trúc kiểu màng được lai tạo. Chỉ còn sót lại một phần nhỏ ở phía sau đầu tinh trùng, nơi sẽ sát nhập vào màng tế bào của trứng.

Những protein gắn vào trứng nhận ra mZP2 là những protein gắn vào trứng thứ phát, thấy ở cả hai lá của màng tạo nên thành túi cực đầu (Hình 3.3B).

Dùng mZP3 của trứng đã tinh chế để thử nghiệm ái lực và dùng thuốc thử Danny Jaffee đánh dấu bằng chất đồng vị phóng xạ I125, Jaffee và cộng sự (1980), Danny và Blobel (1984) đã phát hiện ở tinh trùng chuột một protein gắn vào trứng mà các tác giả gọi là sp56. Chất này có phân tử lượng 56.000 và thấy ở lớp bào tương nằm sát ngay dưới màng tế bào bọc đầu tinh trùng có túi cực đầu còn nguyên vẹn. Nó sẽ biến mất sau khi phản ứng cực đầu xảy ra. Có thể đó là do sp56 được phân bố lại trong màng khi phản ứng cực đầu chịu tác động cảm của mZP3. Tuy vậy cũng còn cần phải xác định xem sp56 có phải là những protein đã kể trên có phân tử lượng tương tự với nó và đã được coi là protein gắn vào trứng.

+ *Phản ứng cực đầu và sự duy trì gắn tinh trùng vào màng trong suốt.*

. *Phản ứng cực đầu.* Sau khi gắn vào màng trong suốt, tinh trùng chịu một phản ứng gọi là *phản ứng cực đầu*, một hình thức *xuất bào* (exocytosis) của tế bào. Phản ứng này rất cần thiết để tinh trùng lọt qua màng trong suốt và để màng tế bào bọc tinh trùng sát nhập với màng tế bào của noãn.

Ở đầu tinh trùng, phía trên nhân, có một túi lớn, dạng lysosome, gọi là *túi cực đầu*, có cấu tạo kiểu màng gồm hai lá trong và ngoài (Hình 3.3A). Phản ứng cực đầu bao gồm sự sát nhập của lá ngoài túi ấy với một đoạn màng tế bào bọc đầu tinh trùng nằm ngay trên nó (hình 3.3B). Do sự sát nhập này, có những túi lai tạo được sinh ra. Những túi lai này được cấu tạo vừa bởi một đoạn lá ngoài của túi cực đầu, vừa bởi một đoạn màng tế bào bọc đầu tinh trùng (Hình 3.3.C).

. *Sự duy trì việc gắn tinh trùng vào màng trong suốt.* Để duy trì sự gắn tinh trùng vào màng trong suốt, lá trong của túi cực đầu tinh trùng đã có phản ứng cực đầu phải gắn vào mZP2 của màng trong suốt. mZP2 tinh chế của trứng không có khả năng gắn vào màng tế bào bọc đầu tinh trùng có túi cực đầu nguyên vẹn (Bleil và cs, 1988; Motrilo và Wassarman, 1991). Như vậy mZP2 có tác động của một *receptor tinh trùng thứ phát*. Sự tương tác giữa lá trong của túi cực đầu tinh trùng với mZP2 có thể bị trung hoà bởi một protease của tinh trùng như acrosin (Urch, 1991) vì nó có thể bị kìm hãm bởi một chất ức chế serine - protease (Bleil và cs, 1988).

Tinh trùng đã có phản ứng cực đầu có thể lọt qua màng trong suốt và gắn vào màng tế bào của noãn.

+ *Phản ứng vỏ và phản ứng màng trong suốt.* Tiếp theo sự kết dính của các giao tử, noãn chịu một phản ứng gọi là *phản ứng vỏ* (cortical reaction), một dạng *xuất bào* (exocytosis) của tế bào, cần thiết cho sự tạo ra *phản ứng màng trong suốt* và sự *phong bế "muộn"* (còn gọi là *phong bế "thứ phát"*) *hiện tượng đa thụ tinh.*

. *Phản ứng vỏ.* Phản ứng này được biểu lộ trước hết bằng sự xuất hiện một lớp hạt mỏng, gọi là *lớp hạt vỏ*, chiếm một vùng bào tương ở sát ngay dưới màng tế bào bọc noãn. Những hạt tạo nên lớp này là những hạt nhỏ và là những túi nhỏ dạng lysosome (Hình 3.3B). Phản ứng vỏ còn bao gồm sự sát nhập của màng bọc hạt vỏ với màng tế bào bọc bào tương của noãn rồi chỗ sát nhập rách ra để phóng thích chất chứa trong hạt vỏ vào khoảng quanh noãn hoàng rồi vào màng trong suốt (Hình 3.3D). Những chất này có tác dụng cảm phản ứng của màng trong suốt một vài phút sau khi bắt đầu thụ tinh nghĩa là một vài phút sau khi tinh trùng tiếp xúc với màng trong suốt.

. *Phản ứng màng trong suốt.* Phản ứng này bao gồm những hiện tượng gọi là sự *"làm trơ"* (hardening) màng trong suốt vì nó làm cho tinh trùng khác mất khả năng gắn vào màng ấy. Những biến đổi đặc tính này của *màng trong suốt* được coi như là để tạo ra sự phong bế thứ phát (sự phong bế muộn) hiện tượng đa thụ tinh.

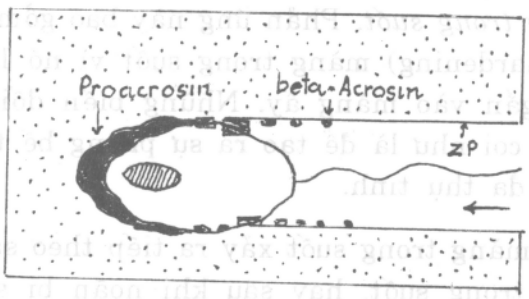
Trong phản ứng màng trong suốt xảy ra tiếp theo sau sự tiếp xúc giữa tinh trùng với màng trong suốt, hay sau khi noãn bị sự kích động nhân tạo, mZP3 và mZP2 không được hoạt hoá như những receptor nguyên phát và thứ phát tương ứng với chúng. mZP3 bị tác động bởi một glucosidase phóng thích ra bởi các hạt vỏ, biến thành một dạng glycoprotein gọi là mZP3f (Wassarman, 1989, 1991), trong khi đó mZP2 bị tác động bởi một protease cũng do hạt vỏ phóng thích ra và biến thành một dạng glycoprotein gọi là mZP2f. mZP2f được coi như một chất *"làm trơ"* màng trong suốt. Tập hợp những biến đổi kể trên của mZP3 và mZP2 thành mZP3f và mZP2f tạo thành *phản ứng màng trong suốt.*

1.2.2.2. Tinh trùng lọt qua màng trong suốt.

Proacrosin là một dạng sinh men (zymogene form) của serin protease acrosin, thấy trong các túi cực đầu của tinh trùng động vật có vú. Nó gắn vào lá trong của túi cực đầu ở đoạn xích đạo hay vào chất nền (matrice) của túi ấy. Sau khi phản ứng cực đầu xảy ra, proacrosin từ túi cực đầu

được phóng thích ra môi trường chung quanh. pH của môi trường chuyển từ acid sang trung tính.

Sự biến đổi pH của môi trường có tác dụng cảm sự hoạt hoá của proacrosin có tác dụng sinh men và sự biến đổi proacrosin thành acrosin. Khi proacrosin tiếp xúc với màng trong suốt, những glycoprotein của màng này kích thích sự hoạt hoá của proacrosin. Sự hoạt hoá của proacrosin và sự biến đổi nó thành acrosin hoạt động chỉ xảy ra khi có mặt glycoprotein của màng trong suốt. Sự lọt của tinh trùng qua màng trong suốt là nhờ sự tiêu huỷ protein của màng này bởi tác dụng của những dạng acrosin hoạt động đã được tạo ra. Sự tiêu huỷ protein của màng trong suốt tạo ra một đường hầm nhỏ xuyên qua màng ấy để tinh trùng lọt qua nhưng rút cục chỉ có một tinh trùng đến tiếp xúc với màng tế bào của noãn. Những biến đổi của acrosin dẫn đến sự tạo ra bêta-acrosin. Do không có đầu tận cùng C kỵ nước, bêta-acrosin mới được tạo ra ít có ái lực gắn vào chất nền của túi cực đầu. Bởi vậy bêta-acrosin không tiếp xúc với đầu của tinh trùng và nằm ở trên thành của đường hầm đã được tạo ra trong màng trong suốt. Lúc bấy giờ sự giáng hoá acrosin xảy ra (Hình 3.4).



Hình 3.4. Tinh trùng lọt qua màng trong suốt.

Sự tự tiêu protein của acrosin bởi glycoprotein của màng trong suốt có thể là một cơ chế bảo vệ noãn trong và sau thời gian thụ tinh. Cơ chế này được coi là có tác dụng ngăn cản sự huỷ hoại hoàn toàn màng trong suốt. Sự tồn tại màng này tuyệt đối cần thiết cho sự sống của trứng đã thụ tinh cho đến khi trứng làm tổ trong niêm mạc tử cung.

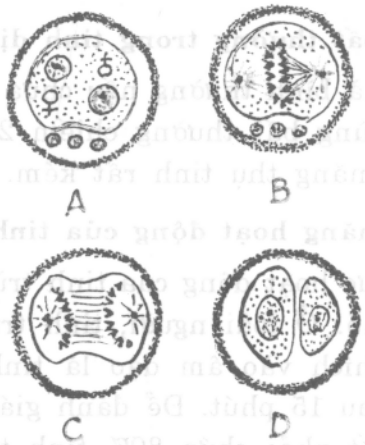
1.2.2.3. Tinh trùng lọt vào bào tương của noãn. Khi tinh trùng đã lọt qua màng trong suốt, tới tiếp xúc với noãn, màng tế bào bọc tinh trùng sát nhập vào màng tế bào của noãn. Ở nơi tiếp xúc, màng tế bào của noãn bị tiêu đi, nhân và bào tương của tinh trùng lọt vào bào tương của noãn, còn màng tế bào của tinh trùng nằm lại bên ngoài noãn (Hình 3.2D).

Dưới kính hiển vi quang học, ở trứng nhiều động vật, nơi tinh trùng tiếp xúc với noãn, bào tương của noãn lồi lên thành một khối hình nón gọi là *nón hút*.

Nhưng ở noãn động vật có vú, nón hút không xuất hiện. Ở trứng các động vật thấp kém như da gai, sao bể, cá hồi, khi chui vào trong noãn, tinh trùng phóng ra một sợi nhỏ gọi là *sợi cực đầu*. Sợi này dài khoảng 1 micromet ở tinh trùng da gai, 5-8 micromet ở tinh trùng cá hồi và có thể tới 25 micromet ở tinh trùng sao bể. Trong quá trình tiến hoá của thế giới động vật, từ loài cá xương, sợi này biến đi.

1.2.4. Sự kết hợp giữa nhân của noãn với nhân của tinh trùng.

Khi tinh trùng lọt vào bào tương của noãn, bào tương của tinh trùng hoà lẫn vào bào tương của noãn. Lúc bấy giờ noãn bào 2 đã hoàn thành lần phân chia thứ hai của quá trình giảm phân để sinh ra noãn chín và cực cầu 2. Nhân của noãn gọi là *tiền nhân cái*, nhân của tinh trùng gọi là *tiền nhân đực* (Hình 3.5A). Thực ra khó có thể phân biệt được hai tiền nhân ấy về mặt cấu tạo hình thái học. Do mỗi tiền nhân cái hay đực chỉ chứa ln DNA, chúng phải tăng lượng DNA lên gấp đôi, nếu không, khi trứng thụ tinh phân chia, ở giai đoạn hai phôi bào, mỗi phôi bào chỉ chứa một nửa số lượng DNA cần thiết. Ngay sau khi lượng DNA tăng lên gấp đôi, màng nhân của các tiền nhân đực và cái biến đi, những thể nhiễm sắc xoắn lại, ngắn đi, dày lên, xuất hiện ngày càng rõ và được phóng thích vào bào tương. Một thoi không màu xuất hiện. Những thể nhiễm sắc xếp trên thoi không màu đó, tạo ra một vòng xích đạo cách đều hai cực của noãn (Hình 3.3B). Rồi mỗi thể nhiễm sắc con tiến về một cực tế bào. Một rãnh phân chia ngày càng sâu xuất hiện trên mặt trứng (Hình 3.5C). Kết quả là trứng thụ tinh đã phân làm hai phôi bào. ở loài người, hai phôi bào này to nhỏ không đều nhau (Hình 3.5D).



Hình 3.5. Sự kết hợp giữa tinh trùng với noãn và sự tạo thành, phân chia của hợp tử.

1.3. NHỮNG YẾU TỐ ĐẢM BẢO XẢY RA THỤ TINH

Trong trường hợp các giao tử đều có cấu trúc hình thái học bình thường, sự thụ tinh xảy ra hay không, phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

1.3.1. Yếu tố thời gian.

Nói chung ở mọi loài động vật, noãn và tinh trùng có đời sống rất ngắn.

Thí dụ ở thỏ, đời sống của noãn kéo dài không quá 12 giờ, chồn funro: 20 giờ, chuột lang: 24 giờ. Trong các đường sinh dục nữ, noãn loài người chỉ sống 24 giờ. Tinh trùng cầu gai sống được vài ngày. Ở động vật có vú, tinh trùng ngựa sống lâu nhất: 6 ngày, thỏ: 30 giờ, chuột: 6 giờ. Đặc biệt là ở các động vật ngủ đông, thí dụ dơi, sự giao hợp chỉ xảy ra vào mùa thu rồi con vật ngủ đông. Tinh trùng sống trong đường sinh dục của con vật cái để đến mùa xuân sau noãn sẽ được thụ tinh.

Trong đường sinh dục nữ, tinh trùng người sống được vài ngày nhưng ở môi trường ngoài, sẽ chết sau vài giờ. Bởi vậy để sự thụ tinh có thể xảy ra, sự rụng trứng và sự phóng tinh phải xảy ra gần như đồng thời với nhau. Trong việc thực hiện sinh đẻ có kế hoạch, một trong số các biện pháp tránh thụ tinh là tránh giao hợp trước và sau rụng trứng vài ngày.

1.3.2. Số lượng tinh trùng trong mỗi lần giao hợp.

Ở loài người, mỗi lần giao hợp, có khoảng 3ml tinh dịch được phóng thích. Tinh dịch được coi là tốt, phải chứa 60.000 tinh trùng/mm^3 tinh dịch. Bởi vậy người ta xác định mỗi lần giao hợp, tinh dịch chứa:

- Trên 185 triệu tinh trùng là tinh dịch tốt;
- 180-80 triệu tinh trùng là tinh dịch bình thường;
- Dưới 80 triệu tinh trùng là tinh dịch xấu, khả năng gây thụ tinh cho noãn kém.

1.3.3. Tỷ lệ tinh trùng bất thường trong tinh dịch.

Tinh dịch được coi là bình thường nếu chứa không quá 20% tinh trùng bất thường. Nếu tinh trùng bất thường chiếm 20-40%, khả năng thụ tinh đã giảm, quá 40%, khả năng thụ tinh rất kém.

1.3.4. Sức sống và khả năng hoạt động của tinh trùng.

Sức sống và năng lực hoạt động của tinh trùng biểu lộ bằng sự chuyển động nhờ cái đuôi của nó. Ở loài người, tinh trùng còn chuyển động được 50 giờ sau khi phóng thích vào âm đạo là tinh trùng khoẻ. Những tinh trùng yếu thường chết sau 15 phút. Để đánh giá khả năng thụ tinh, người ta xác định tinh dịch tốt phải chứa 80% tinh trùng chuyển động sau khi giao hợp 1 giờ hoặc 50% tinh trùng chuyển động sau 12 giờ hoặc 25% sau 28 giờ. Nếu tỷ lệ phần trăm ấy giảm nhiều, khả năng thụ tinh rất kém.

Nhiều yếu tố có ảnh hưởng tới sức sống và năng lực của tinh trùng gây thụ tinh cho noãn: ở môi trường kiềm, tinh trùng hoạt động tích cực nhưng mau chóng sử dụng hết chất dinh dưỡng nên chết sớm. Nồng độ CO_2 trong môi trường cao, do tinh trùng thải ra, làm giảm năng lực hoạt động của tinh trùng. Những chất như lòng đỏ trứng gà, sữa, sulfamid, kháng sinh (chiết từ nấm) vân vân, làm tăng sức sống của tinh trùng. Mật độ tinh trùng trong một đơn vị khối lượng tinh dịch cũng đóng vai trò quan trọng. Nếu mật độ đó giảm, sức sống và năng lực tinh trùng gây thụ tinh cho noãn cũng giảm. Nhiệt độ rất thấp duy trì sức sống và năng lực đó của tinh trùng.

Trong việc bảo quản tinh trùng để gây thụ tinh nhân tạo cho người và gia súc, người ta áp dụng những đặc tính kể trên của tinh trùng. Thí dụ ở nhiệt độ -79°C, tinh trùng người sống được nhiều tháng và duy trì được năng lực gây thụ tinh cho noãn. Hoặc người ta pha vào tinh dịch của gia súc (thí dụ lợn) một dung dịch gồm glycerin, lòng đỏ trứng, sulfamid, kháng sinh. Ở loài người, thụ tinh nhân tạo đã giải quyết được vấn đề vô sinh do người chồng. Sự thụ tinh nhân tạo cho gia súc đã tạo ra được hàng loạt thế hệ có sức sống cao và cho những sản phẩm (thịt, sữa...) có năng suất cao.

1.4. HẬU QUẢ CỦA THỤ TINH

- Sự kết hợp giữa hai tế bào sinh dục đực và cái đã biệt hoá cao độ tạo ra tế bào sinh dưỡng kém biệt hoá, có khả năng phân chia tích cực.

- Sự thụ tinh khôi phục lại ở tế bào sinh dưỡng ấy bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội đặc trưng cho loài.

- Nhờ thụ tinh, cá thể mới sinh mang đặc tính di truyền của cả cha lẫn mẹ.

- Giới tính di truyền được quyết định ngay từ khi thụ tinh. Nếu noãn kết hợp với tinh trùng mang thể nhiễm sắc Y, sẽ sinh con trai, với tinh trùng mang thể nhiễm sắc X sẽ sinh con gái.

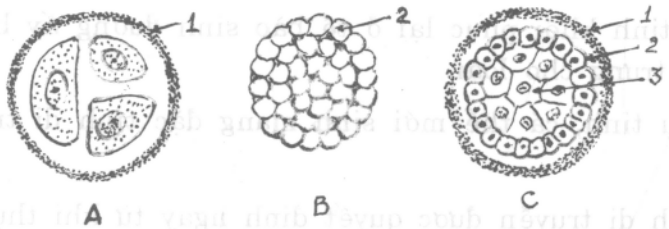
- Sự xâm nhập của tinh trùng vào noãn đã kích động noãn mà kết quả là hàng loạt hiện tượng sinh học nối tiếp nhau xảy ra trong noãn.

- Sự thụ tinh đã khơi mào cho hàng loạt quá trình gián phân liên tiếp xảy ra.

2. PHÂN CHIA TRỨNG THỤ TINH - GIAI ĐOẠN PHÔI DÂU

Khi tới giai đoạn hai phôi bào, trứng thụ tinh tiếp tục tiến hành hàng loạt quá trình gián phân nối tiếp nhau liên tục. Gian kỳ rất ngắn, hầu như không có. Ở loài người, khoảng 30 giờ sau thụ tinh, hợp tử đã hoàn thành gián phân đầu tiên để sinh ra hai phôi bào. Một phôi bào lớn hơn

(Hình 3.5D) và phân chia sớm hơn phôi bào kia một chút. Bởi vậy có giai đoạn ba phôi bào (Hình 3.6A). Tiếp theo đó đến giai đoạn 4 phôi bào xuất hiện vào khoảng 40-50 giờ sau thụ tinh. Quá trình phân chia trứng cứ tiếp diễn như vậy và người ta thấy có các giai đoạn 8, 9 và 12 phôi bào ở trong những nghiên cứu in vitro. Qua mỗi lần gián phân, mỗi phôi bào mới sinh nhỏ hơn phôi bào sinh ra nó do nhận ít bào tương, nhưng khối lượng nhân của nó không thay đổi so với tế bào mẹ. Bởi vậy tỷ lệ khối lượng, giữa nhân và bào tương (N/BT) ngày càng lớn và dần dần đạt tỷ lệ bình thường của tế bào sinh dưỡng nói chung, trong khi đó khối lượng toàn bộ trứng thụ tinh không lớn lên mà còn hơi giảm đi một chút vì trứng đã tống hết chất noãn hoàng dự trữ ra ngoài. Vào khoảng đầu ngày thứ tư sau thụ tinh, trứng thụ tinh loài người gồm 12-16 phôi bào, mặt ngoài xù xì giống như quả dâu nên gọi là phôi dâu. Bổ đôi một phôi dâu, người ta thấy phần trung tâm là một khối cấu tạo bởi những phôi bào lớn gọi là những đại phôi bào, còn phần ngoại vi cấu tạo bởi một hàng phôi bào nhỏ gọi là tiểu phôi bào (Hình 3.6B, C). Những đại phôi bào sẽ tạo ra phôi và một số bộ phận phụ của phôi như màng ối, túi noãn hoàng, niệu nang. Còn tiểu phôi bào sẽ tạo ra lá nuôi để góp phần tạo ra rau và màng bọc thai.



Hình 3.6. Phân chia trứng thụ tinh và cấu tạo của phôi dâu.

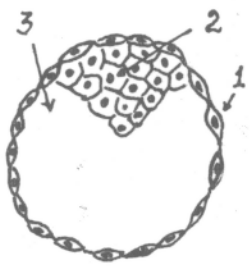
A. Trứng người ở giai đoạn ba phôi bào; B. Phôi dâu nhìn mặt ngoài sau khi bóc màng trong suốt; C. Phôi dâu bổ đôi.

1. Màng trong suốt; 2. Tiểu phôi bào; 3. Đại phôi bào.

Sự phân chia trứng thụ tinh xảy ra trong quá trình vận chuyển trứng trong vòi trứng (hình 3.1). Lúc đó các phôi bào được nuôi dưỡng chủ yếu bằng sự thấm chất tiết có mặt trong vòi trứng vào trong trứng. Những tế bào nang vây quanh noãn dần dần thoái hoá đi, rồi bị thực bào bởi những đại thực bào có mặt trong lớp đệm của vòi trứng đã lọt qua biểu mô để vào lòng vòi trứng. Màng trong suốt còn tồn tại trong thời gian phân chia trứng và giai đoạn phôi dâu rồi cuối cùng cũng biến mất.

3. GIAI ĐOẠN PHÔI NANG

Ở loài người, vào khoảng ngày thứ tư sau thụ tinh, trứng đã lọt vào khoang tử cung (hình 3.1A) và bị vùi trong chất dịch do niêm mạc tử cung tiết ra. Chất dịch ấy thấm qua màng trong suốt, lọt vào các khoảng gian bào nằm bên trong trứng để nuôi trứng. Cũng do sự thấm chất dịch ấy, một cái khoang xuất hiện để chứa nó. Cái khoang ấy lúc mới đầu còn nhỏ, nằm chen vào giữa lớp tiểu phôi bào và khối đại phôi bào. Về sau nó dần dần lớn lên và được gọi là *khoang phôi nang* hay *khoang dưới mầm* vì mầm phôi khi được tạo ra sẽ nằm ở phía trên nó. Khối tế bào trung tâm của phôi dâu, cấu tạo bởi những đại phôi bào, được gọi là *cúc phôi* vì trông giống chiếc khuy áo. Cúc phôi chính là mầm của phôi, bị khoang phôi nang đẩy dần về một cực của trứng và lồi vào khoang dưới mầm. Cực đó gọi là *cực phôi* vì ở đó phôi sẽ phát triển, còn cực đối lập gọi là *cực đối phôi*. Những tiểu phôi bào ở lớp ngoại vi của phôi dâu dẹt lại, tạo nên thành của khoang phôi nang. Lúc bấy giờ trứng thụ tinh được gọi là *phôi nang* vì có dạng của một cái túi hình cầu. Trên thiết đồ qua hai cực, phôi nang trông giống như một chiếc nhẫn có mặt đá nhưng mặt đá hướng vào trong và mặt đá chính là cúc phôi (Hình 3.7). Giai đoạn phát triển này của trứng gọi là *giai đoạn phôi nang*.



Hình 3.7. Phôi nang người trước khi sự làm tổ của trứng bắt đầu.
1. Tiểu phôi bào: 2. Đại phôi bào tạo thành cúc phôi; 3. Khoang phôi nang.

Có hai phôi nang người đã được lấy ra từ khoang tử cung và đã được mô tả lần đầu tiên. Một phôi nang cấu tạo bởi 58 phôi bào và tuổi đã được xác định vào khoảng 4 ngày (Hertig AT, Rock J. và Adams EC, 1954). Phôi nang thứ hai cấu tạo bởi 107 phôi bào, tuổi vào khoảng 4 ngày rưỡi. Phôi nang này có một cúc phôi cấu tạo bởi 8 đại phôi bào, còn 99 tiểu phôi bào gồm 30 tiểu phôi bào phủ mặt ngoài cúc phôi và 69 tiểu phôi bào tạo nên thành khoang phôi nang (Hertig, Adams, Mulligan, 1954; Hertig, Rock, Adams, 1956).

4. HỢP TỬ BẤT THƯỜNG

Những hợp tử bất thường đã được mô tả ở loài người và ở động vật có vú. Trong số 8 trứng mà Hertig, Adams và Mulligan (1954) đã thấy ở trong vòi trứng,

4 trứng nom có vẻ bình thường, còn bốn trứng có những biến đổi bất thường. Những trứng bất thường mà tuổi vào khoảng 3-5 ngày, chứa những phôi bào nhiều nhân và có những phôi bào biểu lộ sự thoái hoá ở các mức độ khác nhau. Theo Hertig (1967), 16% trứng đã tiếp xúc với tinh trùng không phát triển tới giai đoạn phân chia trứng, hoặc do thụ tinh hoặc do gián phân không xảy ra. Ngoài ra có 15% trứng biến mất trong tuần thứ nhất ở giai đoạn phân chia trứng hay ở giai đoạn phôi nang. Lúc đó xảy ra một quá trình được coi là bình thường để tống hợp tử bất thường ra ngoài.

CHƯƠNG 4

PHÁT TRIỂN CỦA TRỨNG NGƯỜI TRONG TUẦN THỨ HAI VÀ THỨ BA

1. PHÁT TRIỂN TRONG TUẦN THỨ HAI

Trong tuần thứ hai của đời sống trong bụng mẹ, xảy ra song song hai hiện tượng chủ yếu của quá trình phát triển phôi người là sự làm tổ của trứng và sự tạo ra đĩa phôi lưỡng bì.

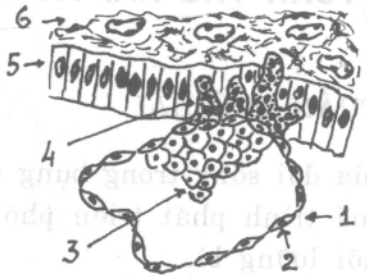
1.1 SỰ LÀM TỔ CỦA TRỨNG

Khác với trứng thụ tinh của các động vật có vú khác, thí dụ chuột, làm tổ trong khoang tử cung, trứng người lọt vào niêm mạc tử cung rồi bám vào đó để phát triển. Người ta nói trứng người làm tổ trong niêm mạc tử cung.

Trứng người bắt đầu làm tổ vào khoảng ngày thứ sáu sau thụ tinh, tương ứng với ngày thứ 21 của chu kỳ kinh. Lúc bấy giờ trứng đang ở giai đoạn phôi nang và niêm mạc tử cung đang ở giai đoạn trước kinh và sẽ tiếp tục phát triển. Ở cực phôi của trứng, lá nuôi được tạo ra từ tiểu phôi bào, bám chặt vào niêm mạc tử cung, vượt qua lớp biểu mô tử cung (Hình 4.1), tiến vào lớp đệm, phá huỷ mô tử cung chung quanh để toàn bộ trứng lọt dần vào niêm mạc tử cung. Sự phá huỷ ấy có thể do tác dụng của các enzym tiêu protein tiết ra bởi lá nuôi. Trong khi đó niêm mạc tử cung lại làm cho tác dụng của lá nuôi phá huỷ nó được dễ dàng, khiến cho người ta thừa nhận rằng sự làm tổ của trứng không phải chỉ do tác dụng của lá nuôi mà còn do tương tác giữa lá nuôi và niêm mạc tử cung.

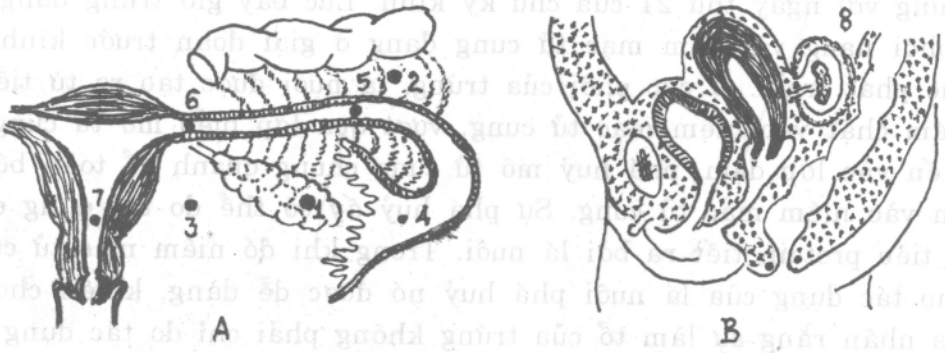
Bình thường, trứng làm tổ ở thành sau hay thành trước tử cung. Trong trường hợp bất thường, trứng có thể làm tổ ở gần lỗ trong của ống cổ tử cung (Hình 4.2A). Trong trường hợp này, rau sẽ bịt một phần hay toàn bộ lỗ trong ống cổ tử cung và được gọi là *rau tiền đạo* (Xem chương 7, mục 3.5). Trứng cũng có thể làm tổ ở ngoài tử cung gây ra *chửa lạc chỗ* hay *chửa ngoài tử cung*, ở bất cứ chỗ nào trong khoang bụng, trên mặt buồng trứng hay trong vòi trứng(Hình 4.2A). Trong ổ bụng, chỗ thường hay thấy

trứng làm tổ nhất là túi cùng tử cung-trực tràng (túi cùng Douglas) (Hình 4.2B). Trứng cũng có thể làm tổ trên mặt các quai ruột hay mạc nối lớn (Hình 4.2A). Ít khi trứng làm tổ lạc chỗ như vậy có thể phát triển tới đúng kỳ hạn. Phôi thường chết và người mẹ thường bị xuất huyết nghiêm trọng. Trong số những trường hợp chửa ngoài tử cung, *chửa ở vòi trứng* thường gặp nhất. Trong trường hợp này, vòi trứng sẽ vỡ trong khoảng tháng thứ hai của thời kỳ phôi, gây xuất huyết nghiêm trọng và nguy hiểm tới tính mạng người mẹ.



Hình 4.1. Trứng người bắt đầu làm tổ (ngày thứ 6 sau thụ tinh).

1. Phôi nang; 2. Tiểu phôi bào; 3. Cúc phôi tạo thành bởi đại phôi bào; 4. Lá nuôi; 5. + 6. Niêm mạc tử cung; 5. Biểu mô; 6. Lớp đệm . .



Hình 4.2. Những nơi làm tổ bất thường của trứng.

A. Thiết đồ đứng ngang hệ sinh dục nữ; B. Thiết đồ đứng dọc hệ sinh dục nữ qua đường dọc giữa tử cung.

1. Trứng làm tổ trên mặt buồng trứng; 2. Trong khoang bụng; 3. Ở hố chậu; 4-6. Trong vòi trứng; 7. Ở lỗ trong ống cổ tử cung; 8. Ở túi cùng tử cung-trực tràng (túi cùng Douglas).

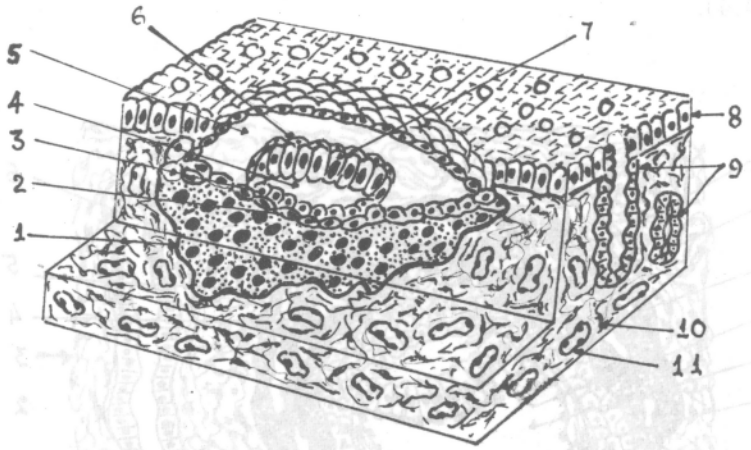
1.2. SỰ TẠO RA ĐĨA PHÔI LƯỠNG BÌ

Cần chú ý rằng những phôi cùng lứa tuổi có thể phát triển không cùng nhịp điệu, có phôi phát triển nhanh, có phôi phát triển chậm. Do đó, sau cùng thời gian phát triển, cấu trúc của chúng có thể khác nhau một chút.

1.2.1. Ngày thứ tám:

Sự tạo ra khoang ối, màng ối, ngoại bì và nội bì phôi. Ngày thứ tám, phôi nang người đã lọt một phần vào niêm mạc (còn gọi là nội mạc) tử cung (Hình 4.3). Ở cực phôi, nơi tiếp giáp với cúc phôi, lá nuôi biệt hoá thành hai lớp: lớp trong, gọi là *lá nuôi tế bào*, cấu tạo bởi những tế bào một nhân, có ranh giới tế bào rõ ràng; lớp ngoài, gọi là *lá nuôi hợp bào*, là một lớp bào tương chứa nhiều nhân, không rõ ranh giới tế bào.

Lá nuôi hợp bào phát triển mạnh, tiến sâu vào nội mạc thân tử cung. Những hình ảnh gián phân thường thấy ở lớp lá nuôi tế bào và không bao giờ gặp ở lớp lá nuôi hợp bào. Bởi vậy, người ta cho rằng những tế bào của lớp lá nuôi tế bào sinh sản di cư vào lớp lá nuôi hợp bào. ở đó chúng sát nhập với nhau và màng tế bào ngăn cách chúng biến mất, và như vậy, chúng đã tạo ra lớp lá nuôi hợp bào.



Hình 4.3. Phôi nang người khoảng 7 ngày tuổi.

1. Lá nuôi hợp bào; 2. Lá nuôi tế bào; 3. Màng ối; 4. Khoang ối; 5. Khoang phôi nang (khoang dưới mầm); 6. Nội bì phôi; 7. Ngoại bì phôi; 8. Biểu mô thân tử cung; 9. Tuyến tử cung; 10. Lớp đệm nội mạc thân tử cung; 11. Mạch máu tử cung.

Cùng ngày, ở cực phôi xuất hiện một khoang nhỏ rồi lớn dần lên thành *khoang ối*. Những tế bào phủ trần khoang này, tiếp giáp với lá nuôi, tạo ra *màng ối*. Có thể khoang ối xuất hiện chen vào giữa lá nuôi và những đại phôi bào của cúc phôi và như vậy nguồn gốc của màng ối là lá nuôi.

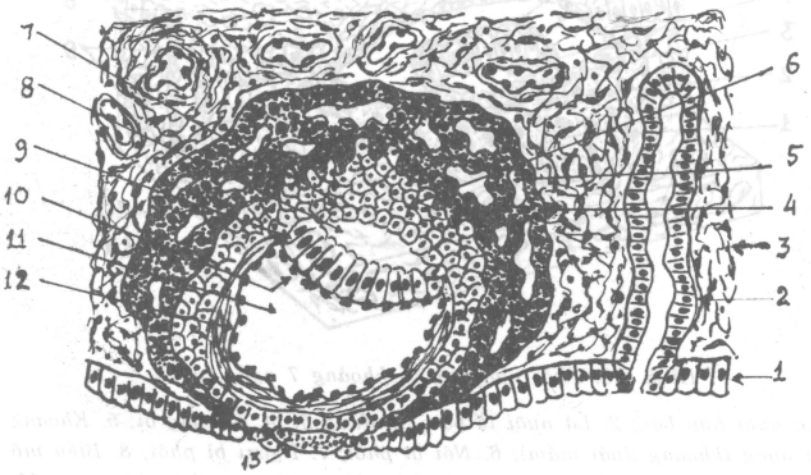
Cũng có thể là khoang ối xuất hiện chen vào giữa hàng đại phôi bào tiếp giáp với lá nuôi và những hàng đại phôi bào ở phía dưới. Như vậy nguồn gốc của màng ối là cúc phôi và màng ối chung nguồn gốc với ngoại bì phôi (xem phần dưới).

Ở sàn của khoang ối, những đại phôi bào của cúc phôi biệt hoá thành hai lớp rõ rệt: Một lớp gồm những tế bào hình trụ, cao, tạo thành lá phôi ngoài, hay còn gọi là *ngoại bì*, phủ sàn khoang ối; một lớp gồm những tế bào đa diện nhỏ, tạo nên lá phôi trong, hay còn gọi là *nội bì phôi*, phủ trần khoang phôi nang (khoang dưới mầm). Hai lá phôi này tạo thành một đĩa hình tròn dẹt gọi là *đĩa phôi lưỡng bì*.

Ở cực đối phôi, lúc bấy giờ lá nuôi chưa biệt hoá thành hai lớp, vẫn còn được cấu tạo bởi một hàng tế bào dẹt tiếp giáp với khoang tử cung. Ở bên cạnh nơi trứng làm tổ, lớp đệm của niêm mạc thân tử cung bị phù, chứa nhiều mạch. Những tuyến tử cung dài ra, trở thành ngoằn ngoèo, tiết nhiều chất nhầy chứa glycogen.

1.2.2. Ngày thứ chín: Sự tạo ra túi noãn hoàng nguyên phát.

Ngày thứ chín, phôi nang lọt sâu vào niêm mạc thân tử cung và ở trên mặt niêm mạc, điểm lọt của phôi nang bị bịt kín bởi một cục sợi huyết (hình 4.4).



Hình 4.4. Phôi nang người khoảng 9 ngày tuổi.

1. Biểu mô thân tử cung; 2. Tuyến tử cung; 3. Lớp đệm niêm mạc thân tử cung; 4. Lá nuôi hợp bào; 5. Hốc lá nuôi; 6. Lá nuôi tế bào; 7. Màng ối; 8. Khoang ối; 9. Ngoại bì phôi; 10. Nội bì phôi; 11. Túi noãn hoàng nguyên phát; 12. Màng Heuser; 13. Cục sợi huyết.

Ở cực phôi, lá nuôi phát triển mạnh. Trong lớp lá nuôi hợp bào xuất hiện những *không bào nội bào* rồi những không bào này họp với nhau thành những hốc. Đó là *giai đoạn hốc* trong quá trình phát triển của lá nuôi.

Trong khi đó, ở cực đối phôi, những tế bào dẹt phát sinh có thể từ nội bì, tạo ra một màng mỏng, gọi là *màng Heuser*, lót bên trong lá nuôi và tiếp với bờ của nội bì phôi. Màng ấy, cùng với nội bì phôi làm cho khoang phôi nang trở thành một túi rỗng gọi là *túi noãn hoàng nguyên phát* và định ranh giới cho túi ấy.

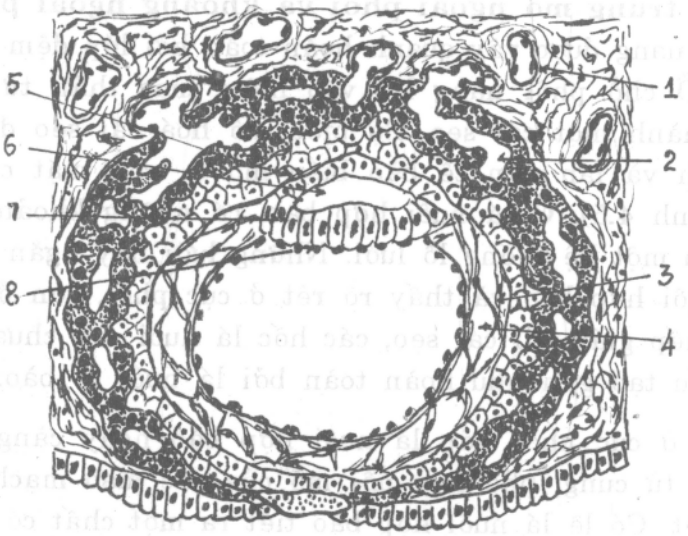
1.2.3. Ngày thứ mười một và mười hai:

Sự tạo ra trung mô ngoài phôi và khoang ngoài phôi. Ngày thứ mười một, phôi nang được vây quanh hoàn toàn bởi lớp đệm của niêm mạc thân tử cung. Ở chỗ phôi nang lọt vào niêm mạc thân tử cung, cục sợi huyết đã tạo thành một cái sẹo. Sự biểu mô hoá cái sẹo được tiến hành do sự tăng sinh và lan dần tế bào biểu mô ở trên mặt của nó đã gần hoàn thành (Hình 4.5). Ở lá nuôi hợp bào, có những khoảng trống thông với nhau, tạo ra một hệ thống lỗ lưới. Những lưới này ngăn cách nhau bởi những bè lá nuôi hợp bào và thấy rõ rệt ở cực phôi, còn ở cực đối phôi, nhất là ở nơi tiếp giáp với cái sẹo, các hốc lá nuôi còn chưa xuất hiện và lá nuôi được cấu tạo gần như hoàn toàn bởi lá nuôi tế bào.

Đồng thời ở cực phôi, lớp lá nuôi hợp bào ngày càng tiến sâu vào niêm mạc thân tử cung, phá huỷ nội mô của các mao mạch máu tử cung đã bị sung huyết. Có lẽ lá nuôi hợp bào tiết ra một chất có tác dụng giãn mạch. Những mao mạch bị giãn trở thành những mao mạch kiểu xoang với lòng không đều và khúc khuỷu. Những hốc lá nuôi thông với các mao mạch ấy và chứa đầy máu mẹ. Như vậy sự lưu thông của máu mẹ trong tử cung được tăng cường bởi hệ thống các hốc ấy và *hệ thống tuần hoàn rau* bắt đầu được thành lập. Từ đây, về mặt sinh lý, bắt đầu một thời kỳ mới gọi là *thời kỳ máu dưỡng*, trong đó phôi được nuôi dưỡng không những bằng sản phẩm tiêu huỷ nội mạc thân tử cung mà còn bởi những chất dinh dưỡng được cung cấp bởi máu mẹ. Thời kỳ trước đó gọi là *thời kỳ mô dưỡng*. Trong thời kỳ này, phôi được nuôi dưỡng bằng sản phẩm chế tiết của niêm mạc thân tử cung và bằng sản phẩm tiêu huỷ niêm mạc ấy do sự thực bào của lá nuôi hợp bào.

Cũng trong khoảng thời gian này (ngày 11-12 sau thụ tinh), một dạng tế bào mới xuất hiện, chen vào giữa mặt trong lá nuôi tế bào và mặt ngoài của túi noãn hoàng nguyên phát. Những tế bào ấy tạo thành một mô thưa gọi là *trung mô ngoài phôi*. Không những chen vào giữa lá nuôi và túi

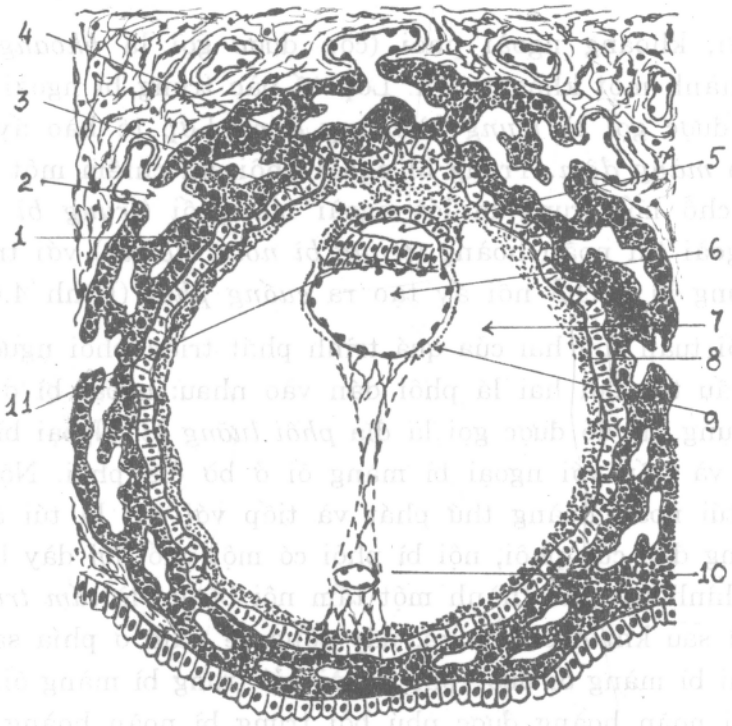
noãn hoàng nguyên phát, trung mô ngoài phôi còn lan rộng ra để chen vào giữa lá nuôi và màng ối. Ngay sau đó, trong trung mô ấy xuất hiện những hốc lớn họp với nhau thành một khoang duy nhất gọi là *khoang ngoài phôi* bao quanh túi noãn hoàng nguyên phát và màng ối, trừ ở nơi trung mô ngoài phôi tạo ra sự liên lạc giữa đĩa phôi và lá nuôi (Hình 4.6). Trung mô ngoài phôi phủ mặt trong lá nuôi và mặt ngoài màng ối tạo nên *lá thành trung bì ngoài phôi*. Còn trung mô ngoài phôi phủ mặt ngoài túi noãn hoàng tạo nên *lá tạng trung bì ngoài phôi*.



Hình 4.5. Phôi nang người khoảng 12 ngày tuổi.

1. Mạch máu tử cung mẹ; 2. Hốc lá nuôi; 3. Trung mô ngoài phôi; 4. Khoang ngoài phôi; 5. Màng ối; 6. Khoang ối; 7. Ngoại bì phôi; 8. Nội bì phôi.

Sự phát triển của đĩa phôi lưỡng bì tương đối chậm so với lá nuôi. Lúc bấy giờ đường kính lớn của phôi chỉ vào khoảng 0,1-0,2 mm. Những tế bào liên kết của nội mạc thân tử cung chứa nhiều chất dinh dưỡng, nhất là glycogen và lipid, trở thành tế bào đa diện gọi là *tế bào rụng*. Những khoảng gian bào chứa đầy một chất dịch đã thoát mạch. Lớp đệm của niêm mạc thân tử cung bị phù. Những biến đổi cấu trúc ấy đặc trưng cho *phản ứng của màng rụng*, lúc mới đầu chỉ giới hạn ở nơi trứng làm tổ, về sau lan ra khắp niêm mạc thân tử cung. Từ đây niêm mạc thân tử cung được gọi là *màng rụng*, vì khi đẻ, rau và màng bọc thai bong ra, một phần màng ấy cũng *rụng* ra theo.



Hình 4.6 Phôi người khoảng 13 ngày tuổi.

1. Nhung mao lá nuôi nguyên phát; 2. Hốc lá nuôi; 3. Trung bì phủ màng ối, (lá thành trung bì ngoài phôi); 4. Cuống phôi; 5. Khoang ối; 6. Túi noãn hoàng thứ phát; 7. Khoang ngoài phôi; 8. Trung bì màng đệm (lá thành ngoài phôi); 9. Trung bì phủ túi noãn hoàng (lá tạng ngoài phôi); 10. U nang khoang ngoài phôi; 11. Tấm trước dây sống.

1.2.4. Ngày thứ mười ba:

Sự tạo ra túi noãn hoàng thứ phát, trung bì màng đệm, trung bì màng ối, trung bì túi noãn hoàng và cuống phôi. Tới ngày thứ mười ba, trên mặt tử cung, nơi trứng lọt vào, biểu mô tử cung đã phủ kín cái sẹo. Lúc ấy ở nơi có cái sẹo, đôi khi xảy ra sự xuất huyết do sự dồn máu vào các hốc lá nuôi. Vì sự xuất huyết xảy ra trong khoảng ngày này, tương ứng với ngày hành kinh, nên người phụ nữ thường nhầm với sự hành kinh, do đó dễ tính nhầm ngày sinh đẻ đúng hạn.

Cùng ngày, những tế bào nội bì sinh ra những tế bào mới. Những tế bào này di cư vào mặt trong màng Heuser. Do tiếp tục tăng sinh, chúng tạo ra một cái khoang mới ở bên trong túi noãn hoàng nguyên phát. Cái khoang mới ấy gọi là *túi noãn hoàng thứ phát* (hay *vĩnh viễn*) (Hình 4.6). Túi này nhỏ hơn túi noãn hoàng nguyên phát. Sau đó túi noãn hoàng nguyên phát

tan vỡ thành từng mảnh. Những mảnh ấy có thể tạo ra những u nang thường thấy trong khoang ngoài phôi và được gọi là *u nang khoang ngoài phôi.*

Đồng thời, khoang ngoài phôi (còn được gọi là *khoang màng đệm*) bành trướng thành một khoang lớn. Lớp tế bào trung bì ngoài phôi lót bên trong lá nuôi được gọi là *trung bì màng đệm*. Lớp tế bào ấy cùng với lá nuôi tạo thành *màng đệm*. Trung bì ngoài phôi chỉ chiếm một phần khoang ngoài phôi ở chỗ nối trung bì lót ngoài màng ối (*trung bì màng ối*) và trung bì lót ngoài túi noãn hoàng (*trung bì noãn hoàng*) với trung bì màng đệm. Đoạn trung bì ở chỗ nối ấy tạo ra *cuống phôi* (Hình 4.6).

Vậy ở cuối tuần thứ hai của quá trình phát triển phôi người trong bụng mẹ, đĩa phôi cấu tạo bởi hai lá phôi dán vào nhau: ngoại bì ở mặt lưng và nội bì ở mặt bụng, do đó được gọi là đĩa *phôi lưỡng bì*. Ngoại bì tạo nên sàn của khoang ối và tiếp với ngoại bì màng ối ở bờ đĩa phôi. Nội bì phôi tạo nên trần của túi noãn hoàng thứ phát và tiếp với nội bì túi ấy cũng ở bờ đĩa phôi. Ở vùng đầu của phôi, nội bì phôi có một chỗ hơi dày lên, do tế bào cao lên thành hình trụ, tạo thành một tấm nội bì gọi là *tấm trước dây sống*. Gọi như vậy vì sau khi được tạo ra, dây sống sẽ nằm ở phía sau nó. Ở mặt lưng phôi, ngoại bì màng ối được phủ ngoài bởi trung bì màng ối. Ở mặt bụng phôi, nội bì túi noãn hoàng được phủ bởi trung bì noãn hoàng.. Cả cái khối gồm đĩa phôi lưỡng bì, túi noãn hoàng và túi ối được đựng trong một khoang lớn gọi là khoang ngoài phôi. Thành ngoài của khoang ngoài phôi là màng đệm, gồm hai lớp: lớp bên trong gọi là trung bì màng đệm, lớp ngoài là lá nuôi. Lá nuôi lại được phân làm hai lớp: Lớp bên trong là lá nuôi tế bào nằm giáp với trung bì màng đệm; lớp ngoài là lá nuôi tế bào tạo thành những bè ngăn cách nhau bởi những hốc chứa đầy máu mẹ. Sự chứa đầy máu mẹ trong các hốc đó là do những bè lá nuôi hợp bào phát triển vào mô liên kết thuộc lớp đệm niêm mạc tử cung, phá huỷ mô ấy và phá huỷ cả các mạch máu làm cho các mạch máu thông với các hốc ấy và máu mẹ tràn vào các hốc. Như vậy lá nuôi hợp bào có tác dụng phá huỷ lớp đệm của niêm mạc thân tử cung, làm cho trứng bám chặt vào đó để sống, để phát triển và bành trướng trong niêm mạc thân tử cung. Ở phía đuôi phôi có một cái cuống trung bì, gọi là cuống phôi, nối trung bì màng ối và trung bì túi noãn hoàng với trung bì màng đệm.

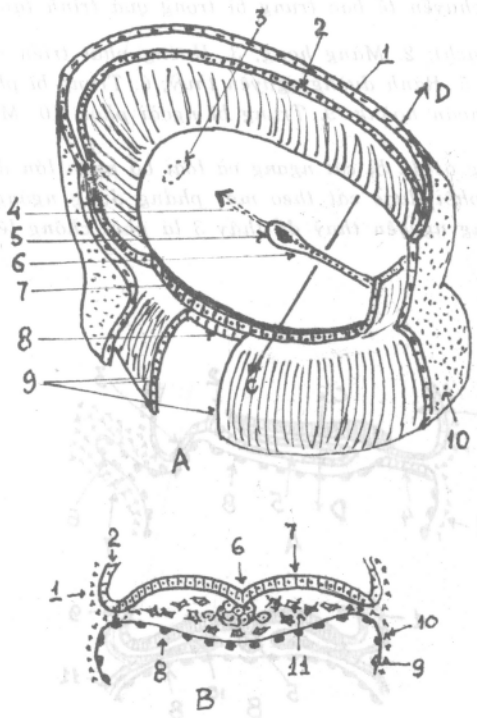
1.3. PHÔI NANG BẤT THƯỜNG

Có 26 phôi nang người làm tổ trong niêm mạc thân tử cung, với lứa tuổi từ 7 ngày rưỡi đến 17 ngày, đã được mô tả. (Hertig, AT; Rock J và Adams A.C. 1954). Trong số đó 9 phôi nang (34,6%) phát triển bình thường. Những phôi nang còn lại hoặc chỉ được cấu tạo bởi hợp bào, hoặc biểu lộ sự thiểu sản của lá nuôi, hoặc

không có cúc phôi. Những phôi nang ấy sẽ bị tống ra ngoài hoặc trong lần hành kinh tiếp theo hoặc trong giai đoạn phát triển tiếp theo của phôi. Trong một số trường hợp, sự hoạt động của lá nuôi trở thành ưu năng dẫn đến *chửa trứng* mà hậu quả thường là *ung thư biểu mô màng đệm* (chorioepithelioma). Theo một thống kê, trong số những phôi nang phát triển tới giai đoạn làm tổ, chỉ có 58% sống sót tới tuần thứ hai của thời kỳ phôi rồi một số sẽ bị sảy trong các tuần tiếp theo và trong số phôi phát triển cho đến khi ra đời, một số biểu lộ những phát triển bất thường (Witschi E, 1970).

2. PHÁT TRIỂN TRONG TUẦN THỨ BA - GIAI ĐOẠN PHÔI VỊ

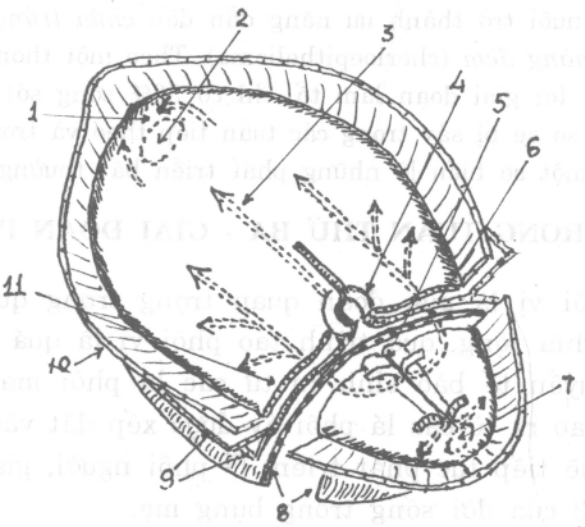
Giai đoạn phôi vị là giai đoạn quan trọng trong quá trình phát triển phôi. Hiểu theo nghĩa rộng, quá trình tạo phôi vị là quá trình trong đó xảy ra mọi sự vận chuyển tế bào sinh ra từ các lá phôi mà kết quả là những mầm các cơ quan tạo ra từ các lá phôi ấy được xếp đặt vào những vị trí nhất định, ở đó chúng sẽ tiếp tục phát triển. Ở phôi người, giai đoạn phôi vị bắt đầu từ ngày thứ 13 của đời sống trong bụng mẹ.



Hình 4.7. Đĩa phôi lúc bắt đầu tạo phôi vị.

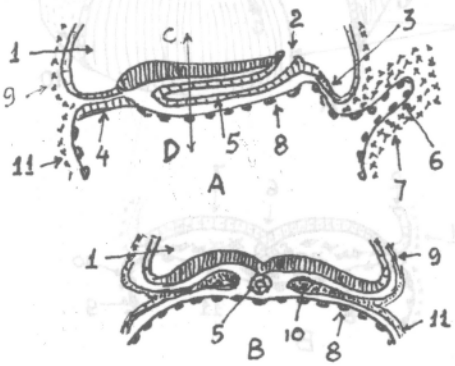
A. Nhìn mặt ngoại bì (màng ối đã bị cắt ngang, bổ dọc và loại bỏ một phần lớn để nhìn thấy mặt ấy); B. Thiết đồ đứng ngang phôi qua đường nguyên thủy, theo đường CD ở hình A.

1. Trung bì màng ối; 2. Biểu mô màng ối; 3. Màng họng; 4. Hướng phát triển của ống dây sống; 5. Nút Hensen; 6. Đường nguyên thuỷ; 7. Ngoại bì phôi; 8. Nội bì phôi; 9. Nội bì túi noãn hoàng; 10. Trung bì noãn hoàng.



Hình 4.8. Sự di chuyển tế bào trung bì trong quá trình tạo phôi vị.

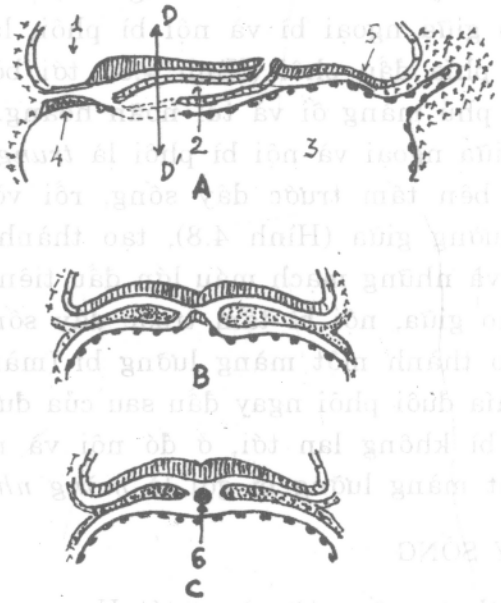
1. Diện tim (diện mạch); 2. Màng họng; 3. Hướng phát triển của ống dây sống; 4. Nút Hensen; 5. Rãnh đường nguyên thuỷ; 6. Trung bì phôi; 7. Màng nhớp; 8. Nội bì túi noãn hoàng; 9. Trung bì ngoài phôi; 10. Màng ối; 11. Ngoại bì.
Trong hình này màng ối đã bị cắt ngang và loại bỏ phần lớn để nhìn thấy mặt ngoại bì phôi, phôi được cắt theo mặt phẳng đứng ngang ở chỗ nút Hensen tiếp với đường nguyên thuỷ để thấy 3 lá phôi chồng lên nhau.



Hình 4.9 Sự tạo ra ống dây sống.

A. Thiết đồ đứng dọc phôi ở đường giữa; B. Thiết đồ đứng ngang phôi theo đường CD ở hình A.

1. Khoang ối; 2. Nút Hensen; 3. Màng nhớp; 4. Màng họng; 5. Ống dây sống; 6. Niệu nang; 7. Cuống phôi; 8. Nội bì phôi; 9. Màng ối; 10. Trung bì phôi; 11. Túi noãn hoàng.



Hình 4.10. Sự tạo ra dây sống.

A. Thiết đồ đứng dọc phôi ở đường giữa. B,C. Thiết đồ đứng ngang phôi theo đường DD' ở hình A trong hai giai đoạn nối tiếp nhau.

1. Khoang ối; 2. Ống thần kinh - ruột; 3. Túi noãn hoàng; 4. Màng họng; 5. Màng nhớp.

Trong tuần thứ ba của quá trình phát triển phôi người, ngoài sự tạo ra lá phôi thứ ba tức là trung bì, còn có sự tạo ra dây sống, sự hình thành ống thần kinh và các khúc nguyên thuỷ. Nhưng để trình bày có tính liên tục và hệ thống, sự hình thành ống thần kinh và các khúc ấy sẽ được giới thiệu trong chương sau (xem chương 5, mục 1 và 2).

2.1. SỰ TẠO RA TRUNG BÌ

Sự kiện chính xảy ra ở đầu tuần thứ ba của quá trình phát triển phôi là sự xuất hiện *đường nguyên thuỷ* ở mặt ngoại bì trông vào khoang ối, nghĩa là ở mặt lưng phôi. Lúc mới đầu, đường ấy trông không rõ, nhưng ở phôi người ngày thứ 15-16, nó là một cái rãnh hẹp, dài, ở phía đuôi phôi; hai bờ rãnh hơi nhô lên do sự tăng sinh tế bào. Ở đầu trước của cái rãnh, có một chỗ lõm thông với nó và được vây quanh bởi một cái gờ hình vành khuyên, mở ra phía sau, tạo thành *nút Hensen*. Cái gờ ấy nhô cao lên cũng do sự tăng sinh của tế bào. Đường nguyên thuỷ và nút Hensen

là nơi tế bào chưa biệt hoá được phát sinh và di cư để tạo ra cả ba lá phôi (Hình 4.7A và 4.8)

Trên thiết đồ đứng ngang phôi qua đường nguyên thuỷ, ở hai bên bờ rãnh đường nguyên thuỷ, các tế bào trương lên, tăng sinh rồi thụt xuống phía dưới, chen vào giữa ngoại bì và nội bì phôi, lan sang hai bên (Hình 4.7B và 4.8) và về phía đầu phôi (Hình 4.8), tới bờ đĩa phôi để tiếp với trung bì ngoài phôi phủ màng ối và túi noãn hoàng. Lá phôi vừa được tạo ra, nằm chen vào giữa ngoại và nội bì phôi là *trung bì*. Về phía đầu phôi, trung bì lan ở hai bên tấm trước dây sống, rồi vòng ra phía trước, sát nhập với nhau ở đường giữa (Hình 4.8), tạo thành *diện tim*, còn gọi là *diện mạch*, nơi tim và những mạch máu lớn đầu tiên được tạo ra. Vì không có trung bì chen vào giữa, nội bì tấm trước dây sống dán chặt vào ngoại bì nằm trên đó, tạo thành một màng lưỡng bì (màng có hai lá phôi) gọi là *màng họng*. Ở phía đuôi phôi ngay đầu sau của đường nguyên thuỷ, cũng có một vùng trung bì không lan tới, ở đó nội và ngoại bì cũng dán vào nhau, tạo thành một màng lưỡng bì gọi là *màng nhớp* (Hình 4.8).

2.2. SỰ TẠO RA DÂY SỐNG

Những tế bào thụt xuống từ vùng nút Hensen di cư theo đường giữa về phía đầu phôi (Hình 4.7A và 4.8). Chúng tạo ra không phải một dây tế bào đặc mà một chỗ lõm hình chiếc găng ngón tay rồi chỗ lõm dài ra về phía đầu phôi, tạo nên một cái ống kín ở đầu trước gọi *ống dây sống*, nằm ở ngay phía sau tấm trước dây sống (Hình 4.9) Vào khoảng ngày thứ 17 của đời sống trong bụng mẹ, trung bì và ống dây sống tách rời nội và ngoại bì, trừ ở vùng đầu trước đường nguyên thuỷ, ống dây sống tiếp với nút Hensen, và lòng ống dây sống, qua chỗ lõm của nút ấy, thông với khoang ối (Hình 4.9A).

Ngày thứ 18, sàn của ống dây sống sát nhập với nội bì nằm ở bên dưới nó, rồi vùng sát nhập ấy bị tiêu đi. Như vậy lòng ống dây sống dần dần biến mất. Vì sự tiêu đi của vùng sát nhập xảy ra theo hướng đầu - đuôi phôi, đoạn còn sót lại của ống dây sống ngày càng ngắn lại, tạo thành một cái ống tạm thời thông túi noãn hoàng với khoang ối. Cái ống ấy gọi là *ống thần kinh - ruột* (Hình 4.10A). Thành trên của ống dây sống còn sót lại, lúc bấy giờ là một dải tế bào hình máng mở vào túi noãn hoàng ở phía dưới nó và hai bờ máng tiếp với nội bì phôi (Hình 4.10B). Sau đó những tế bào của dải này tăng sinh, tạo ra một dây tế bào đặc tách rời nội bì phôi. Dây tế bào ấy gọi là *dây sống vĩnh viễn*. Ở phía dưới dây sống, nội bì phôi cũng tăng sinh, tiếp liền với nhau, phủ kín cái trần của túi noãn hoàng (Hình 4.10C).

Ở các động vật thuộc ngành phụ tiền dây sống, thí dụ ở loài cá lưỡng tiêm (amphioxus), dây sống tồn tại suốt đời con vật và đóng vai trò của cột sống ở các động vật có xương sống. Ở phôi các động vật có xương sống, dây sống là một cơ quan đóng vai trò quan trọng vì nó gây ra sự cảm ứng tạo ra các cơ quan khác, đặc biệt là não, tuỷ sống (xem chương 5, mục 1; chương 10, chương 14), tuyến yên (xem chương 23), và cột sống (xem chương 12). Khi cột sống đã hình thành, nó sẽ bị tiêu đi, đôi khi để lại ít nhiều vết tích dưới dạng những khối chất keo nhỏ ở thân đốt sống (xem chương 12).

Vào khoảng ngày thứ 16, ở phía đuôi phôi người, đồng thời với sự tạo ra màng nhớp, từ thành sau túi noãn hoàng, nội bì phát triển vào cuống phôi, tạo thành một cái túi thừa gọi là *niệu nang* (hình 4.10A và 4.12).

Ở các loài bò sát và chim, niệu nang là một cơ quan quan trọng và phát triển mạnh, vừa có tác dụng chứa các sản phẩm do thận bài tiết ra, vừa có tác dụng hô hấp vì chứa rất nhiều mạch máu và tiến sát tới vỏ trứng để tiến hành trao đổi khí với khí trời ở môi trường ngoài (xem chương 8, mục 3.2).

Ở phôi người, nó chỉ là một cơ quan thô sơ, không tiến tới màng đệm và không đóng vai trò gì đặc biệt quan trọng trong quá trình phát triển phôi. Nó chỉ định hướng sự phát triển các mạch máu trong cuống phôi.

2.3. SỰ LỚN LÊN CỦA ĐĨA PHÔI

Lúc mới đầu, hình dáng bên ngoài của đĩa phôi là một đĩa hình tròn hay hình trứng dẹt (Hình 4.7A). Về sau nó dài ra và trở thành hình quả lê dẹt, với một đầu trước to và một đầu sau nhỏ (Hình 4.8). Sự lan rộng của đĩa phôi xảy ra ở vùng đầu, trong khi đó, ở phía đuôi, vùng đường nguyên thuỷ gần như vẫn giữ nguyên kích thước. Cần nhớ rằng sự lớn lên của vùng đầu đĩa phôi là do sự di cư liên tiếp của các tế bào từ đường nguyên thuỷ về phía đầu phôi. Sự thụt xuống của các tế bào từ mặt lưng phôi và sự di cư của chúng sang hai bên và về phía đuôi phôi tiếp tục xảy ra cho tới tuần thứ tư. Ở giai đoạn này vì sự tiêu đi của vùng sát nhập giữa sàn ống dây sống và nội bì phôi nằm bên dưới ống ấy tiến dần theo hướng đầu-đuôi phôi, nên ống thần kinh ruột ngày càng ngắn lại rồi biến mất (Hình 4.10A).

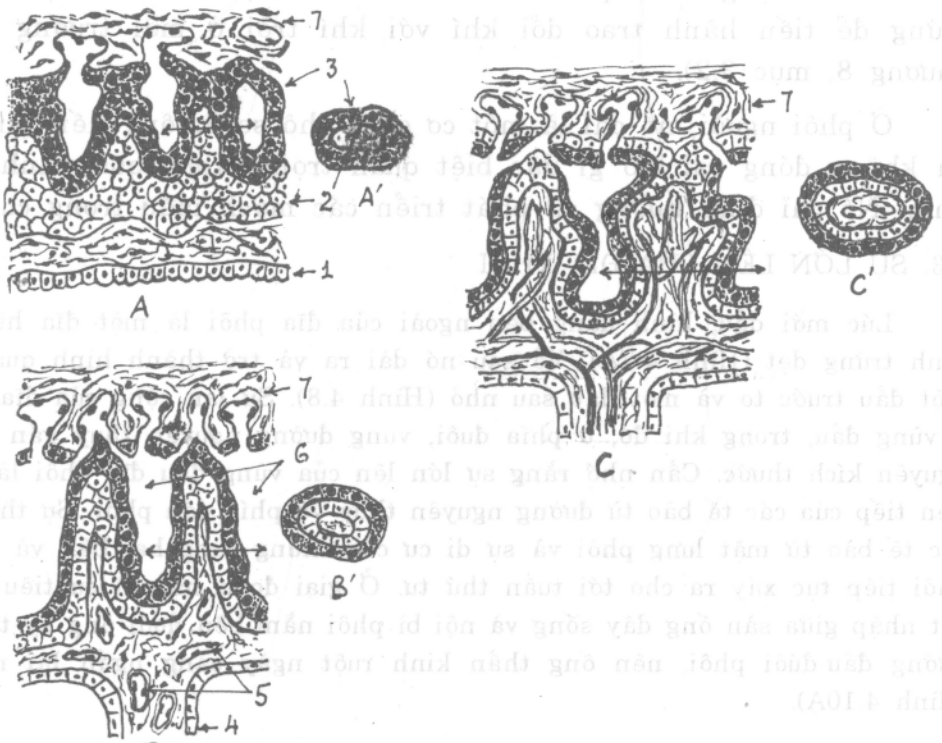
Đường nguyên thuỷ và nút Hensen cũng biểu lộ những dấu hiệu thoái hoá rồi biến mất do nút Hensen và đường nguyên thuỷ khép lại và ngắn đi dần dần. Tuy vậy cũng có ngoại lệ là di tích của đường nguyên thuỷ có thể tồn tại cho đến khi trẻ ra đời dưới dạng những khối u lớn thấy ở vùng cùng - cụt và chứa những cơ quan và mô phát sinh từ cả ba lá phôi.

Hiện tượng mà phần đuôi của phôi tiếp tục cung cấp tế bào mới cho tới cuối tuần thứ tư có một ý nghĩa quan trọng đối với sự phát triển về sau của các bộ phận khác nhau của cơ thể. Đó là vì ở phần đầu của đĩa phôi, cả ba lá phôi chỉ được cung

cấp tế bào cho đến giữa tuần thứ ba, trong khi đó, ở phần đuôi phôi, chúng được cung cấp mãi tới cuối tuần thứ tư.

2.4 SỰ PHÁT TRIỂN TIẾP THEO CỦA LÁ NUÔI

Ở đầu tuần thứ ba của quá trình phát triển cá thể, lá nuôi được đặc trưng bởi sự có mặt một số lớn *nhung mao lá nuôi nguyên phát* bọc kín mặt ngoài trứng. Mỗi nhung mao ấy cấu tạo bởi một trục lá nuôi tế bào, phủ ngoài bởi lá nuôi hợp bào (Hình 4.11A, A'). Sau đó những tế bào trung mô của màng đệm xâm nhập vào trục nhung mao để tạo ra những *nhung mao đệm thứ phát* (Hình 4.11B, B'). Tới cuối tuần thứ ba, trong trục liên kết của nhung mao đệm thứ phát, những mạch máu được tạo ra. Trục trung mô ấy cùng lá nuôi phủ ngoài tạo thành *nhung mao đệm vĩnh viễn* (Hình 4.11C, C').



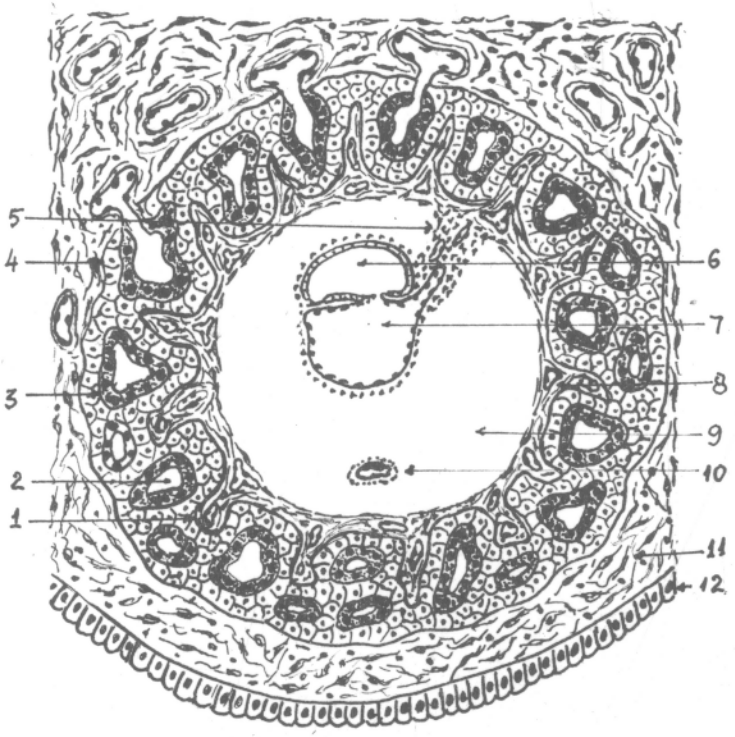
Hình 4.11 Sự tạo ra nhung mao đệm.

AA' . Nhung mao lá nuôi nguyên phát; B, B'. Nhung mao đệm thứ phát; C,C'. Nhung mao đệm vĩnh viễn.

1. Biểu mô màng ối; 2. Lá nuôi tế bào; 3. Lá nuôi hợp bào; 4. Cuống phôi; 5. Mạch máu vừa được tạo ra; 6. Khoảng gian nhung mao; 7. Lớp đệm niêm mạc tử cung.

Lưới mao mạch của nhung mao đệm, ngay sau đó tiếp với lưới mao mạch phát triển trong trung bì màng đệm và trong trung bì cuống phôi (Hình 4.11C).

Những mạch ấy lại còn tiếp với hệ tuần hoàn trong phôi đã được thành lập (xem chương 5 và chương 16). Như vậy ở đầu tuần thứ tư, vào khoảng ngày 22-23, khi tim bắt đầu đập (xem chương 16), rau sẵn sàng đảm nhiệm sự dinh dưỡng và sự hô hấp của phôi. Trước lúc đó, sự dinh dưỡng của phôi được tiến hành theo cơ chế khuếch tán.



Hình 4.12. Phôi người cuối tuần thứ ba

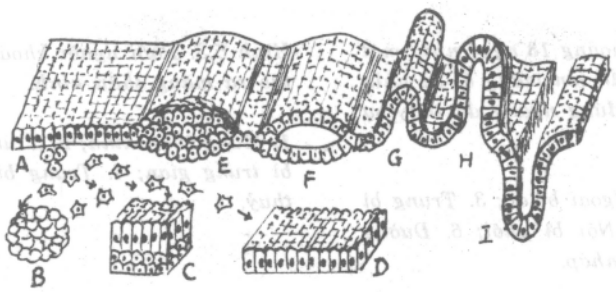
1. Nhung mao đệm vĩnh viễn; 2. Khoảng gian nhung mao; 3. Lá nuôi hợp bào; 4. Lá nuôi tế bào (vỏ lá nuôi ngoài); 5. Cuống phôi; 6. Khoang ối; 7. Túi noãn hoàng thứ phát; 8. Màng đệm; 9. Khoang ngoài phôi; 10. U nang khoang ngoài phôi; 11. Lớp đệm màng rụng trứng. 12. Biểu mô phủ niêm mạc thân tử cung (màng rụng trứng).

Trong khi đó, những tế bào lá nuôi của các nhung mao đệm vĩnh viễn dần dần qua lớp lá nuôi hợp bào để tới tiếp xúc với niêm mạc tử cung. Ở đó, chúng còn tiếp với tế bào lá nuôi của nhung mao đệm lân cận đã lan ra, để tạo thành một *vỏ tế bào lá nuôi ngoài*. Cái vỏ ấy bắt đầu xuất hiện ở cực phôi rồi lan dần về phía cực đối phôi để bọc kín trứng và ngăn cách hoàn toàn màng đệm với niêm mạc thân tử cung. Đồng thời, khoang ngoài phôi lớn lên và tới ngày 19-20, phôi chỉ còn nối với vỏ tế bào lá nuôi ngoài bởi cuống phôi hẹp. Cái cuống đó cấu tạo bởi trung mô phát sinh từ trung bì ngoài phôi. Nó chứa niệu nang, hệ mạch niệu nang và đính vào đuôi phôi (Hình 4.12 và 4.11C). Về sau cuống phôi sẽ tạo ra dây rốn nối phôi với rau (xem chương 5, và chương 7).

CHƯƠNG 5

PHÁT TRIỂN PHÔI NGƯỜI TRONG TUẦN THỨ TƯ

Tới cuối tuần thứ hai của đời sống trong bụng mẹ, khi bắt đầu tạo phôi vị, phôi người được đại diện bởi đĩa phôi lưỡng bì, một tấm phẳng, dẹt, hình đĩa tròn. Những lá phôi nội và ngoại bì được xếp đặt như những màng biểu mô, trên đó ta không thấy một mầm cơ quan nào cả. Rồi trong tuần thứ ba, lá phôi thứ ba, trung bì, được tạo ra và sự tạo phôi vị bắt đầu. Lúc đó, và trong suốt quá trình tạo phôi vị, sự phát triển của phôi được đặc trưng bởi sự tạo ra các mầm mô và cơ quan. Những mầm này, phát sinh từ các lá phôi, đã trải qua các quá trình di chuyển, dời chỗ bằng cách di cư, tăng sinh, tách ra, gấp lại, lồi lên, lõm xuống của các nhóm tế bào, dẫn tới sự tạo ra các *mầm nguyên phát* (Hình 5.1). Một số mầm này có thể rất phức tạp, thí dụ mầm của hệ thần kinh trung ương. Các mầm nguyên phát phân chia để sinh ra những *mầm thứ phát*. Các mầm này lớn lên mau chóng và chịu một quá trình biệt hoá mô, nhờ đó những tế bào của chúng thay đổi cấu tạo để có thể đảm nhiệm các chức năng đặc biệt.



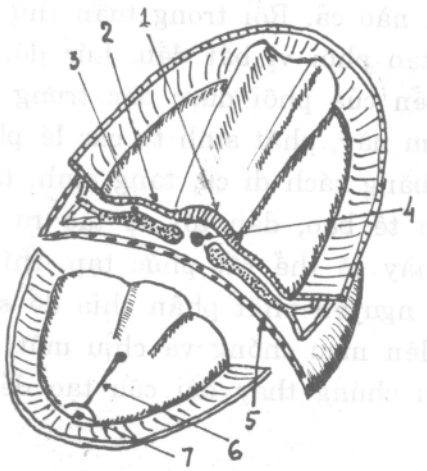
Hình 5.1. Các quá trình tạo hình xảy ra khi phát sinh các mầm nguyên phát.

A. Di cư tế bào để tạo ra khối tế bào (B), dây tế bào (C) và lớp tế bào (D); E. Tăng sinh tế bào; F. Tách lớp; G. Gấp lại; H. Lồi lên; I. Lõm xuống.

Các mầm cơ quan bao giờ cũng phát sinh trực tiếp từ các lá phôi. Trong điều kiện phát triển bình thường, mỗi lá phôi thường tạo ra những cơ quan thuộc cùng hệ thống.

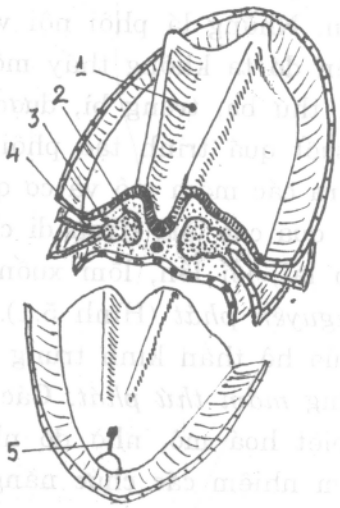
Sự tạo ra mầm các cơ quan tiến hành từ đầu tuần thứ tư, lúc bắt đầu một thời kỳ gọi là *thời kỳ phôi*. Cuối thời kỳ này, các cơ quan chính được đặt vào những vị trí nhất định.

Chương này chủ yếu giới thiệu sự biệt hoá từng lá phôi để thấy rõ nguồn gốc các mô và cơ quan. Ngoài ra còn có sự mô tả các biến đổi của phôi người từ một tấm phẳng thành một cơ thể hình ống đặc trưng cho cơ thể của động vật có xương sống, dẫn tới kết quả là *sự khép mình của phôi* và *sự định ranh giới phôi*.



Hình 5.2. Phôi người khoảng 18 ngày nhìn mặt lưng sau khi cắt bỏ phần lớn màng ối và nhìn trên mặt cắt thiết đồ đứng ngang để thấy sự tạo ra tấm thần kinh.

1. Tấm thần kinh; 2. Ngoại bì da; 3. Trung bì phôi; 4. Dây sống; 5. Nội bì phôi; 6. Đường nguyên thuỷ; 7. Màng nhớp.



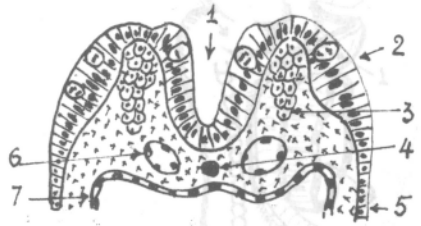
Hình 5.3. Phôi người khoảng 20 ngày cho thấy sự tạo ra máng thần kinh.

1. Máng thần kinh; 2. Trung bì cận trục; 3. Trung bì trung gian; 4. Trung bì bên; 5. Đường nguyên thuỷ.

1. BIỆT HOÁ CỦA NGOẠI BÌ

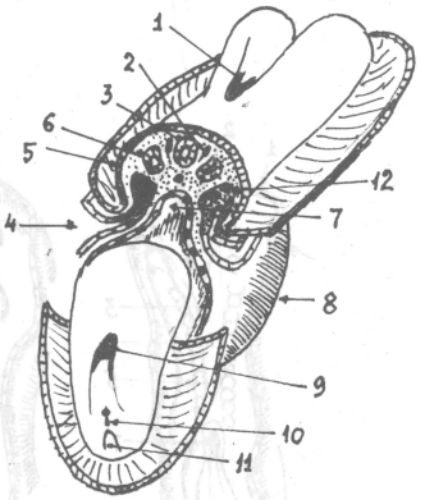
Ở đầu tuần thứ ba, ngoại bì là một tấm biểu mô dẹt, hơi rộng ở vùng đầu, hơi hẹp ở vùng đuôi phôi và phủ mặt lưng của nội bì. Bờ của tấm ấy tiếp với ngoại bì màng ối (Hình 4.7A).

Khi mới sinh ra, dây sống cảm phần ngoại bì nằm ngay trên mặt lưng của nó, làm cho ngoại bì ấy dày lên thành một tấm biểu mô dài, rộng ở vùng đầu và hẹp ở vùng đuôi phôi. Tấm biểu mô dày ấy gọi là *tấm thần kinh*, nguồn gốc của toàn bộ hệ thần kinh. Theo đường giữa, tấm thần kinh lan dần về phía đường nguyên thuỷ. Phần ngoại bì không tham gia vào sự tạo ra tấm thần kinh sẽ biệt hoá thành *ngoại bì da*, nguồn gốc của biểu bì da, các bộ phận phụ của da như lông, móng, râu, tóc, các tuyến mồ hôi, tuyến bã, tuyến vú (Hình 5.2). Cuối tuần thứ ba, tấm thần kinh lõm xuống trung bì ở đường giữa, tạo thành một cái máng gọi là *máng thần kinh* (Hình 5.3). Các tế bào từ bờ máng di cư sang hai bên và tách rời cái máng,



Hình 5.4. Sự tạo ra mào thần kinh. Thiết đồ đứng ngang phôi người ở đoạn về sau sẽ là não sau.

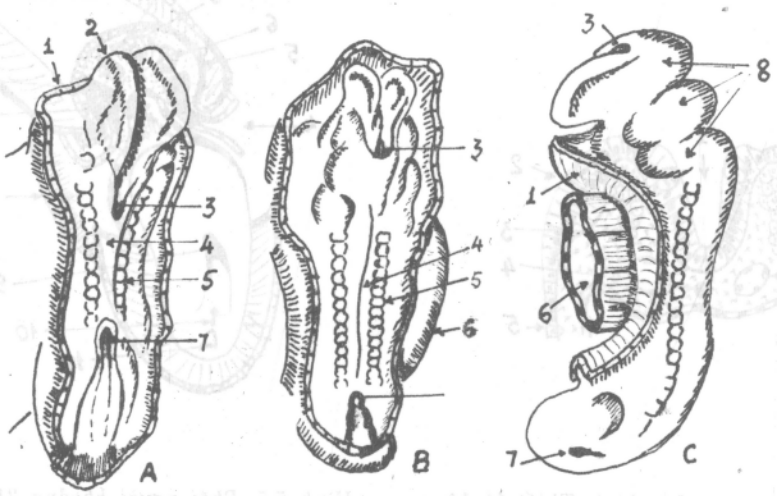
1. Máng thần kinh; 2. Tấm thính giác; 3. Mào thần kinh; 4. Dây sống; 5. Ngoại bì; 6. Động mạch chủ lưng; 7. Nội bì.



Hình 5.5. Phôi người khoảng 21 ngày cho thấy sự song song có mặt máng và ống thần kinh

1. Lỗ thần kinh trước; 2. Mào thần kinh; 3. Ống thần kinh; 4. Khoang ngoài phôi; 5. Ngoại bì da; 6. Khúc nguyên thuỷ; 7. Ống ruột nguyên thuỷ; 8. Túi noãn hoàng; 9. Lỗ thần kinh sau; 10. Đường nguyên thuỷ; 11. Màng nhớp; 12. Trung bì trung gian. Chú ý : Đĩa phôi đã cong theo hướng đầu đuôi và gấp lại ở hai bên sườn.

tạo ra hai dải tế bào gọi *là mào thần kinh* (Hình 5.4 và 5.5). Hai bờ máng thần kinh tiến lại gần nhau và sát nhập với nhau ở đường giữa. Cái máng khép lại thành *ống thần kinh*. Giai đoạn phát triển của phôi trong đó có ống thần kinh gọi là *giai đoạn phôi thần kinh*. Sự khép lại của cái máng thành ống thần kinh bắt đầu từ vùng tương ứng với vùng cổ tương lai, ở ngang mức với đôi khúc nguyên thuỷ thứ tư (xem mục 2.1) và lan theo cả hai hướng đầu và đuôi phôi (Hình 5.6A, B). Ở phía đầu và phía đuôi phôi, trong một thời gian ngắn, sự khép lại của máng thần kinh chưa tạo ra ống thần kinh kín. Ở hai đầu, vẫn còn để sót lại hai lỗ thông ống thần kinh với khoang ối. Hai lỗ ấy gọi là *lỗ thần kinh trước* ở phía đầu phôi và *lỗ thần kinh sau* ở phía đuôi phôi (Hình 5.5 và 5.6A, B). Lỗ thần kinh trước sẽ bị bịt kín vào ngày thứ 25 (giai đoạn phôi có 18 - 20 đôi khúc nguyên thuỷ - xem mục 2.1), còn lỗ thần kinh sau sẽ bị bịt kín muộn hơn, vào ngày thứ 27 (giai đoạn phôi có 25 đôi khúc nguyên thuỷ). Vì tấm thần kinh có một đoạn rộng ở phía đầu và một đoạn hẹp ở phía đuôi phôi (Hình 5.2) nên khi máng thần kinh khép lại, ở phía đuôi phôi, có một ống hình trụ được tạo ra gọi là *ống tuỷ*, nguồn gốc của tuỷ sống (Hình 5.5 và 5.6A, B), còn ở phía đầu phôi, những *túi não* sẽ hình thành (Hình 5.6).



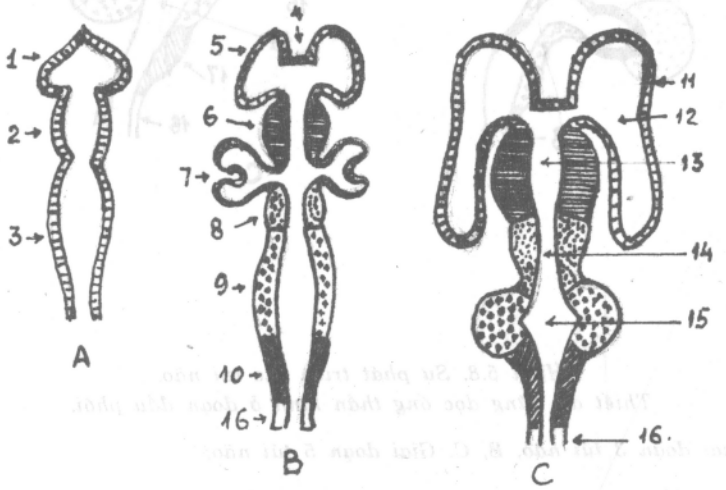
Hình 5.6. Sự khép ống thần kinh ở phôi người nhìn mặt lưng (A và B) và ở bên trái (C)

A. Ngày thứ 21; B. Ngày thứ 23; C. Ngày thứ 25.

1. Màng ối; 2. Tấm não; 3. Lỗ thần kinh trước. 4. Ống tuỷ đã khép kín; 5. Khúc nguyên thuỷ; 6. Túi noãn hoàng; 7. Lỗ thần kinh sau; 8. Túi não.

Lúc mới đầu có ba túi não, theo hướng đầu đuôi, chúng gồm *não trước, não giữa* và *não sau* (Hình 5.7A và 5.8A). Về sau não trước sẽ phân đôi thành *não đỉnh* ở phía trước và *não trung gian* ở phía sau. Não giữa không phân đôi, còn não sau cũng phân đôi thành hai túi não: *Não dưới* ở phía trước và *não cuối* ở phía sau (phía đuôi phôi). Lúc bấy giờ phôi có 5 túi não, kể từ phía đầu đến phía đuôi, gồm: *não đỉnh, não trung gian, não giữa, não dưới và não cuối* (Hình 5.7 và 5.8). Các túi não ấy sẽ tạo ra bộ não.

Khi ống thần kinh đã khép lại và tách rời ngoại bì da và ngăn cách với ngoại bì ấy bởi trung mô, những mào thần kinh tạm thời sát nhập với nhau ở đường giữa. Về sau chúng tách nhau ra, mỗi mào nằm ở một bên ống thần kinh và trải từ não giữa tới đuôi phôi. Mào thần kinh là nguồn gốc của các hạch thần kinh não tuỷ và thực vật, của các phó hạch, của tuyến tuỷ thượng thận vân vân (xem chương 14, mục 1.2.2).



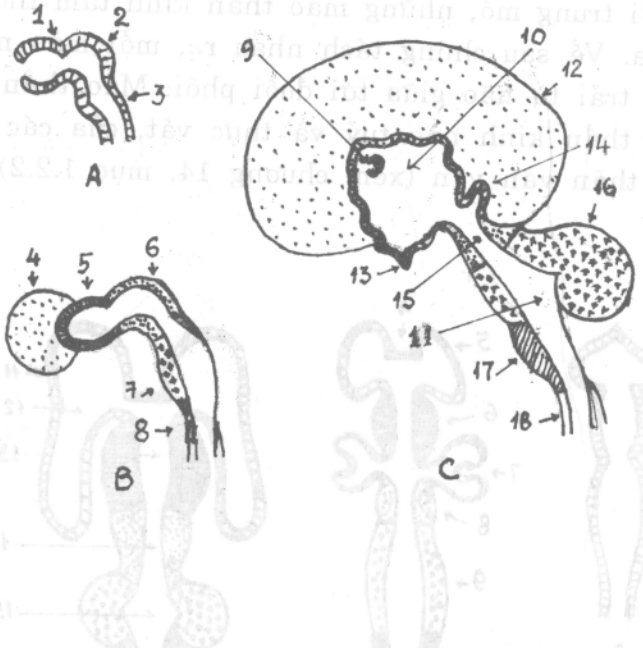
Hình 5.7. Sự phát triển của các túi não.
Thiết đồ đứng ngang ống thần kinh ở đoạn đầu phôi.

A. Giai đoạn 3 túi não; B, C. Giai đoạn 5 túi não.

1. Não trước; 2. Não giữa; 3. Não sau; 4. Lá tận; 5. Não đỉnh; 6. Não trung gian; 7. Đài thị giác; 8. Não giữa; 9. Não dưới; 10. Não cuối; 11. Bán cầu đại não; 12. Não thất bên; 13. Não thất thứ ba; 14. Cống não giữa (Cống Sylvius); 15. Não thất thứ tư; 16. Tuỷ sống.

Vào khoảng ngày thứ 18, sàn não trước lồi sang hai bên tạo thành hai cái túi gọi là *túi thị giác* (Hình 5.9A, B). Khi não trước phân đôi thành não đỉnh và não trung gian, túi thị giác đính vào não trung gian bởi một

cái cuống gọi là *cuống thị giác* (ngày thứ 27). Sau đó (ngày thứ 29), túi thị giác lõm vào thành một hình đài hoa gọi là *đài thị giác* (hay hình một cái chén, gọi là *chén thị giác*) (Hình 5.7B và hình 5.9C-E). Đài thị giác là nguồn gốc của võng mạc.



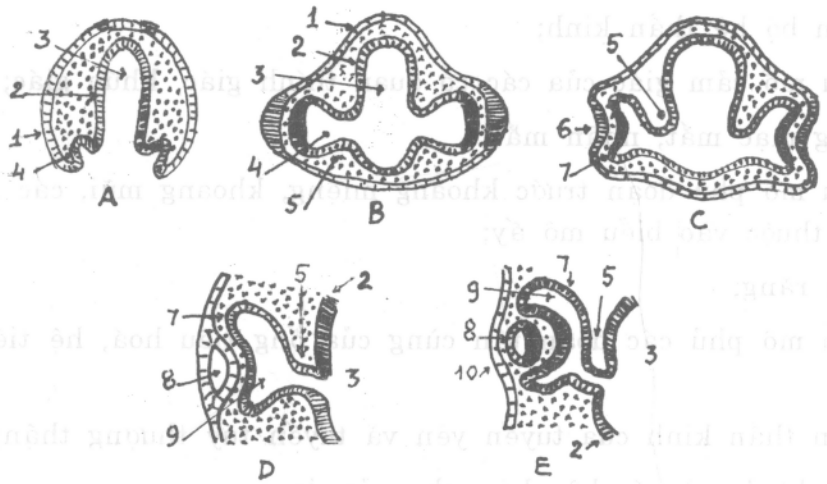
Hình 5.8. Sự phát triển các túi não.
Thiết đồ đứng dọc ống thần kinh ở đoạn đầu phôi.

A. Giai đoạn 3 túi não; B, C. Giai đoạn 5 túi não;

1. Não trước; 2. Não giữa; 3. Não sau; 4. Não đỉnh; 5. Não trung gian; 6. Não giữa; 7. Não dưới; 8. Não cuối; 9. Lỗ liên thất (Lỗ Monro); 10. Não thất thứ ba; 11. Não thất thứ tư; 12. Bán cầu đại não; 13. Phễu tuyến yên; 14. Mầm tuyến tùng; 15. Cống não giữa (Cống Sylvius); 16. Tiểu não; 17. Hành não; 18. Tuỷ sống.

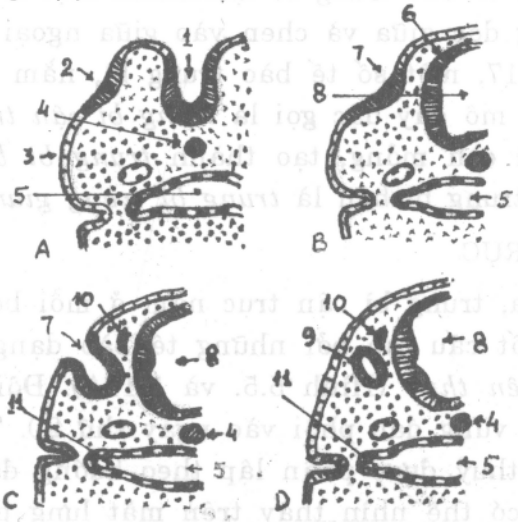
Trong khi ống thần kinh đang khép lại, ở vùng đầu phôi, mỗi bên có ba nơi ngoại bì dày lên tạo thành những *tấm biểu mô ngoại bì*: Tấm khứu giác nằm ở vùng trán, về sau sẽ tạo ra *biểu mô khứu giác* (Xem chương 15), *tấm thị giác* nằm ở chỗ đối diện với túi thị giác (Hình 5.9B) và *tấm thính giác* nằm ở vùng bên túi não sau (Hình 5.4 và 5.10A). Tấm thị giác lõm xuống trung mô bên dưới tạo ra *túi nhân mắt*. Trong tuần thứ 5, túi này rời ngoại bì da trên mặt để tạo thành *nhân mắt* (Hình 5.9C-E). Đồng thời tấm thính giác cũng lõm xuống thành một cái hố gọi là *hố thính giác*.

Rồi miệng hố khép lại thành một cái túi gọi là *túi thính giác*. Túi này cũng tách rời ngoại bì da trên mặt (Hình 5.10B-D) để tạo ra tai trong.



Hình 5.9. Sự tạo ra túi thị giác và túi nhân mắt.
Thiết đồ đứng ngang não trung gian.

1. Ngoại bì da; 2. Não trung gian; 3. Não thất thứ ba; 4. Túi thị giác nguyên phát; 5. Cuống thị giác; 6. Tấm thị giác; 7. Đài thị giác; 8. Túi nhân mắt; 9. Khoang võng mạc; 10. Giác mạc.



Hình 5.10. Sự tạo ra túi thính giác.
Thiết đồ đứng ngang não sau.

1. Máng thần kinh; 2. Tấm thính giác; 3. Ngoại bì da; 4. Dây sống; 5. Ruột họng; 6. Não sau; 7. Hố thính giác; 8. Não thất thứ tư; 9. Túi thính giác; 10. Hạch thần kinh thính giác; 11. Ngách vòi - hòm nhĩ.

Vào ngày thứ 40 của đời sống trong bụng mẹ, sàn của não trung gian lõm xuống phía dưới, tạo thành một phễu gọi là *phễu tuyến yên*, nguồn gốc của phần thần kinh tuyến yên. Tới tuần thứ 7, ở phía sau trần não trung gian, có một chỗ lồi lên để tạo ra *tuyến tùng* (Hình 5.8C).

Tóm lại, ngoại bì là nguồn gốc của:

- Toàn bộ hệ thần kinh;
- Biểu mô cảm giác của các cơ quan thính giác, khứu giác;
- Võng mạc mắt, nhân mắt;
- Biểu mô phủ đoạn trước khoang miệng, khoang mũi, các xoang, các tuyến phụ thuộc vào biểu mô ấy;
- Men răng;
- Biểu mô phủ các đoạn tận cùng của ống tiêu hoá, hệ tiết niệu và sinh dục;
- Phần thần kinh của tuyến yên và tuyến tuỷ thượng thận;
- Biểu bì da và các bộ phận phụ của da.

Nói chung, ngoại bì là nguồn gốc của các cơ quan và bộ phận có liên lạc với môi trường ngoài.

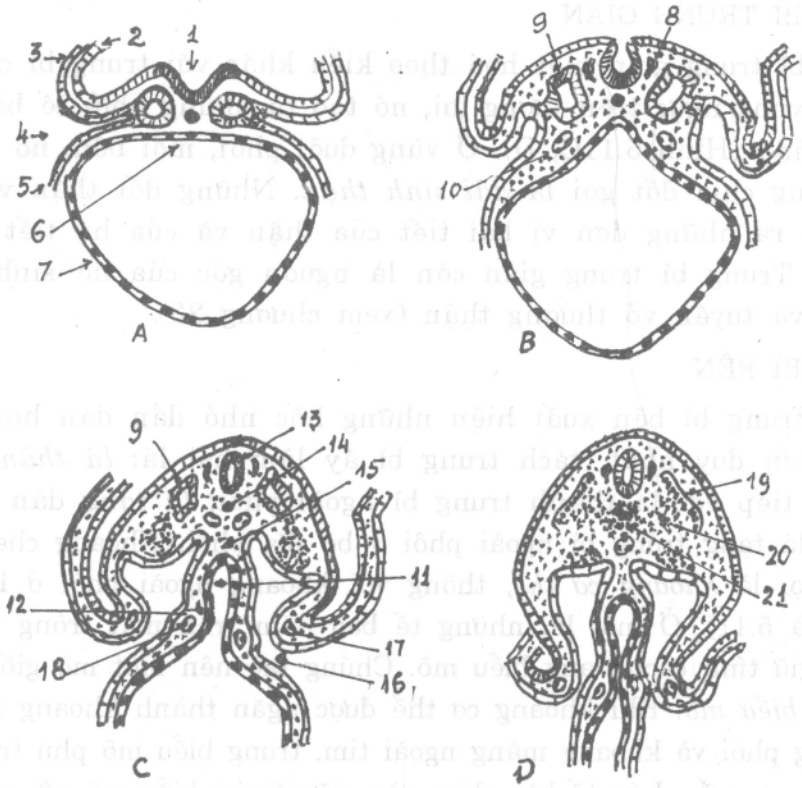
2. BIỆT HOÁ CỦA TRUNG BÌ

Lúc mới đầu, các tế bào trung bì tạo thành một lớp mô mỏng và thưa nằm ở hai bên đường dọc giữa và chen vào giữa ngoại bì và nội bì (Hình 4.7B). Vào ngày thứ 17, một số tế bào trung bì, nằm sát đường ấy, tăng sinh, tạo ra một khối mô dày đặc gọi là *trung bì cận trục*. Ở hai bên, gần bờ đĩa phôi, trung bì còn mỏng, tạo thành *trung bì bên*. Chen vào giữa trung bì cận trục và trung bì bên là *trung bì trung gian* (Hình 5.2 và 5.3).

2.1. TRUNG BÌ CẬN TRỤC

Cuối tuần thứ ba, trung bì cận trục nằm ở mỗi bên máng thần kinh phân thành những đốt cấu tạo bởi những tế bào dạng biểu mô. Mỗi đốt ấy là một *khúc nguyên thuỷ* (Hình 5.5. và 5.11A). Đôi khúc nguyên thuỷ thứ nhất xuất hiện ở vùng đầu phôi vào ngày thứ 20. Từ đó, mỗi ngày có 2-3 đôi khúc nguyên thuỷ được phân lập theo hướng đầu - đuôi phôi, đẩy ngoại bì lồi lên nên có thể nhìn thấy trên mặt lưng phôi (Hình 5.6). Tới cuối tuần thứ năm, có 42-44 đôi khúc nguyên thuỷ xuất hiện, gồm: 4 đôi chẩm; 8 đôi cổ; 12 đôi lưng; 5 đôi thắt lưng; 5 đôi cùng; 8 - 10 đôi cụt. Đôi khúc nguyên thuỷ chẩm thứ nhất và 5-7 đôi cụt biến đi sớm, ngay sau khi được tạo ra.

Mỗi khúc nguyên thuỷ là một khối vuông rỗng. Trên thiết đồ ngang của phôi, mỗi khúc có 4 thành: thành trong hướng về phía ống thần kinh, thành lưng hướng về phía ngoại bì da, thành bên (còn gọi là thành ngoài) hướng về trung bì trung gian và thành bụng hướng về nội bì (Hình 5.11B và 5.5).



Hình 5.11. Thiết đồ ngang phôi người qua vùng rốn cho thấy những biến đổi của phôi khi phôi gấp lại ở hai bên sườn.

1. Máng thần kinh; 2. Biểu mô màng ối; 3. Lá thành trung bì ngoài phôi; 4. Khoang ngoài phôi; 5. Lá tạng trung bì ngoài phôi; 6. Nội bì; 7. Túi noãn hoàng; 8. Mào thần kinh; 9. Khúc nguyên thuỷ; 10. Động mạch chủ lưng; 11. Ruột giữa; 12. Cuống noãn hoàng; 13. Ống thần kinh; 14. Dây sống; 15. Mạc treo ruột lưng; 16. Vùng rốn; 17. Tĩnh mạch rốn; 18. Tĩnh mạch noãn hoàng; 19. Đốt da-cơ; 20. Những tế bào của thành bụng và thành ngoài khúc nguyên thuỷ di cư để tạo ra trung mô; 21. Nguyên cốt.

Đầu tuần thứ tư, những tế bào tạo nền thành bụng và thành ngoài mất dạng biểu mô. Thành trong phát triển quặt về phía bụng và áp vào thành lưng. Lúc bấy giờ hai thành ấy tạo nên *đốt da - cơ*. Mỗi đốt sinh

ra một lớp tế bào mới ở mặt bụng (Hình 5.11D). Những tế bào mới được đặc trưng bởi một nhân sáng với hạt nhân rõ.

Chúng tạo nên *đốt cơ*. Mỗi đốt cơ lan về phía bụng, tạo ra những cơ vân của các đoạn phân đốt tương ứng (xem chương 13, mục 3). Sau khi đốt cơ được tạo ra, những tế bào ở thành lưng khúc nguyên thuỷ tạo nên *đốt da*, tách rời khỏi đốt cơ và cũng phân tán ngay dưới ngoại bì da, tạo ra mô liên kết dưới da (Hình 5.11D).

2.2. TRUNG BÌ TRUNG GIAN

Trung bì trung gian biệt hoá theo kiểu khác với trung bì cận trục. Ở vùng cổ và vùng ngực trên tương lai, nó tạo ra những khối tế bào chia đốt gọi là *đốt thận* (Hình 5.11C, D). Ở vùng đuôi phôi, mỗi bên, nó tạo ra một dải mô không chia đốt gọi là *dải sinh thận*. Những đốt thận và dải sinh thận sẽ tạo ra những đơn vị bài tiết của thận và của hệ tiết niệu (xem chương 21). Trung bì trung gian còn là nguồn gốc của hệ sinh dục (xem chương 22) và tuyến vỏ thượng thận (xem chương 23).

2.3. TRUNG BÌ BÊN

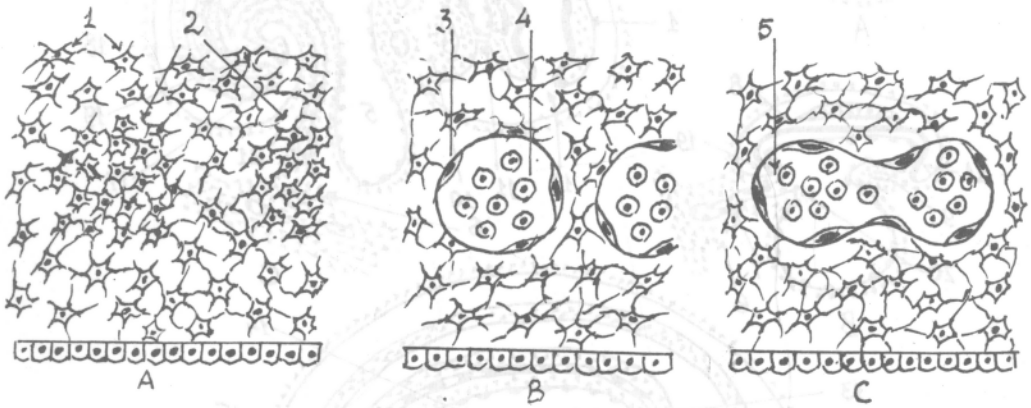
Trong trung bì bên xuất hiện những hốc nhỏ dần dần họp với nhau thành hốc lớn duy nhất, tách trung bì ấy làm hai lá: *lá thành* dán vào ngoại bì và tiếp với lá thành trung bì ngoài phôi; *lá tạng* dán vào nội bì và tiếp với lá tạng trung bì ngoài phôi ở bờ đĩa phôi. Khoang chèn vào giữa hai lá ấy, gọi là *khoang cơ thể*, thông với khoang ngoài phôi ở bờ đĩa phôi (Hình 5.5. và 5.11). Ở mỗi lá, những tế bào nằm trên mặt trông vào khoang cơ thể vẫn giữ tính cách dạng biểu mô. Chúng tạo nên một mô giống biểu mô gọi là *trung biểu mô*. Khi khoang cơ thể được ngăn thành khoang màng bụng, khoang màng phổi và khoang màng ngoài tim, trung biểu mô phủ trên mặt của thành các khoang ấy. Lớp tế bào chen vào giữa trung biểu mô với ngoại bì hay với nội bì tạo ra một mô thưa gọi là *trung mô*. Trung mô là nguồn gốc của mô liên kết chính thức, mô sụn, mô xương, máu và các mạch máu.

2.4. MÁU VÀ MẠCH MÁU

Trong quá trình tạo phôi vị, một phần trung bì phát sinh từ đường nguyên thuỷ, sau khi lan sang hai bên, tiến về phía đầu phôi, tạo thành *diện mạch* nằm ở hai bên và phía trước màng họng (Hình 4.8 và 5.13A).

Vào khoảng giữa tuần thứ ba, ở diện mạch, những tế bào trung bì biệt hoá thành những tế bào trung mô gọi là những *tế bào tạo máu và tạo mạch*. Chúng hợp thành đám hay dây tế vào gọi là những *tiểu đảo tạo máu và tạo mạch*. Trong mỗi đám, những khoảng gian bào dần dần rộng ra, đẩy các tế bào xa nhau ra. Ở trung tâm mỗi đám, tế bào trở thành hình cầu và biệt hoá thành *tế bào máu nguyên thuỷ*. Còn ở ngoại vi mỗi đám, tế bào không bị đẩy xa nhau

ra, dẹt lại, biến thành tế bào nội mô. Như vậy mỗi đám tế bào tạo ra một ống nội mô chứa đầy huyết cầu. Về sau do sự nảy mầm của các tế bào nội mô, những tiểu đảo tạo máu và tạo mạch lân cận thông với nhau, sát nhập với nhau, tạo ra một hệ thống mạch chứa huyết cầu (Hình · 5.12).



Hình 5.12. Những giai đoạn nối tiếp nhau trong quá trình tạo máu và tạo mạch trong các thời kỳ phát triển sớm của phôi ở diện mạch, diện tim, thành túi noãn hoàng, cuống phôi, màng đệm và nhung mao đệm.

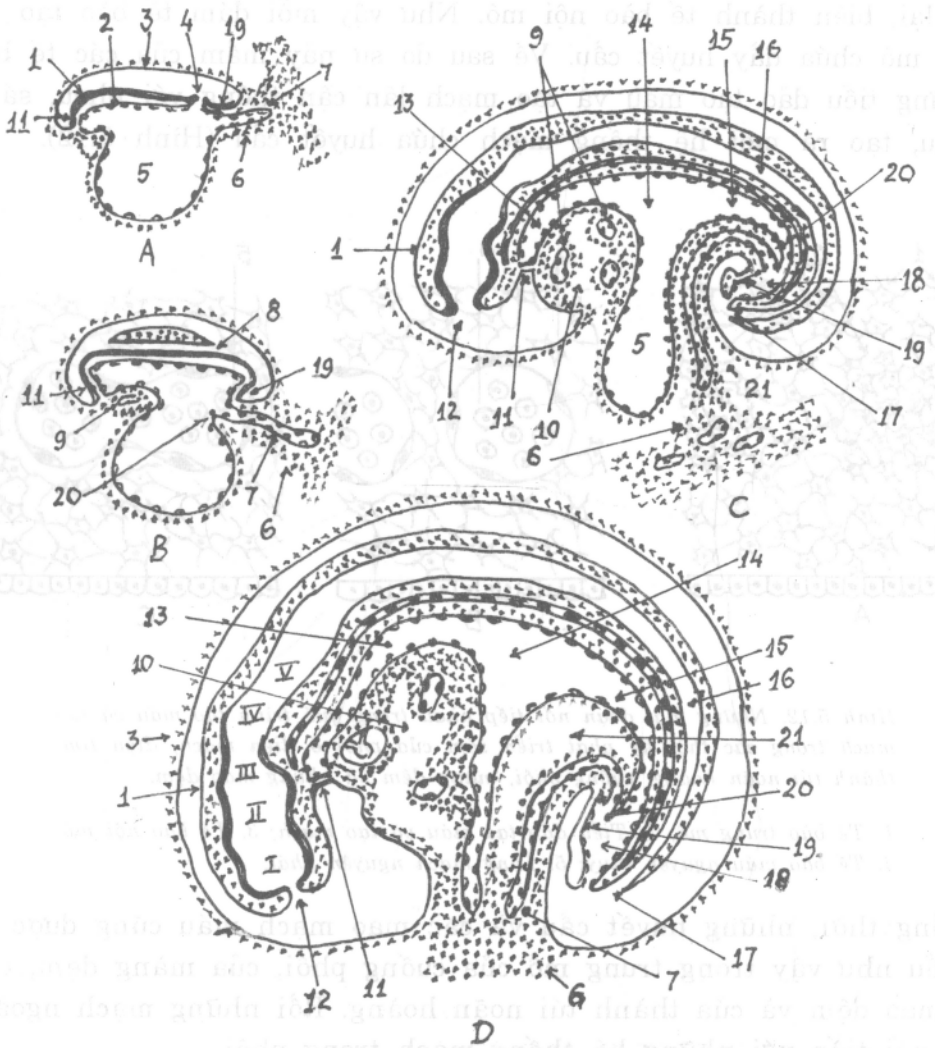
1. Tế bào trung mô; 2. Tiểu đảo tạo máu và tạo mạch; 3. Tế bào nội mô; 4. Tế bào máu nguyên thuỷ; 5. Lòng mạch nguyên phát.

Đồng thời, những huyết cầu và các mao mạch máu cũng được tạo ra theo kiểu như vậy trong trung mô của cuống phôi, của màng đệm, của các nhung mao đệm và của thành túi noãn hoàng. Rồi những mạch ngoài phôi này sẽ nối tiếp với những hệ thống mạch trong phôi.

Tim và các mạch máu lớn đầu tiên của phôi (rễ động mạch chủ bụng), được tạo ra ở diện mạch, lúc mới đầu cũng chỉ là những ống nội mô thôi. Về sau mô liên kết và mô cơ mới đắp thêm vào mặt ngoài nội mô để tạo ra thành của quả tim và của các mạch máu và tuỳ theo hướng máu chảy, những động mạch và tĩnh mạch được phân biệt.

Tóm lại, trung bì là nguồn gốc của:

- Các mô chống đỡ: mô liên kết chính thức, mô sụn, mô xương;
- Các mô cơ bao gồm mô cơ vân, mô cơ trơn và mô cơ tim;
- Thận, các tuyến sinh dục nam, nữ, những đường bài xuất của hệ tiết niệu - sinh dục, trừ đoạn cuối cùng của các đường ấy;
- Tuyến vỏ thượng thận;
- Các cơ quan tạo huyết và các huyết cầu.



Hình 5.13. Thiết đồ đứng dọc giữa phôi người cho thấy những biến đổi của phôi khi phôi gấp lại ở các đoạn đầu và đuôi phôi.

A. Phôi 1,5mm; B. Phôi 2mm; C. Phôi 3mm; D. Phôi 3,5mm; I, II, III, IV, V. Các túi não.

1. Ngoại bì phôi; 2. Nội bì phôi; 3. Màng ối; 4. Nút Hensen; 5. Túi noãn hoàng; 6. Cuống phôi; 7. Niệu nang; 8. Ống thần kinh; 9. Ống tim nội mô; 10. Khoang màng ngoài tim; 11. Màng họng; 12. Lỗ thần kinh trước; 13. Ruột trước; 14. Ruột giữa; 15. Ruột sau; 16. Ống tuỷ; 17. Lỗ thần kinh sau; 18. Ổ nhớp; 19. Màng nhớp; 20. Nếp niệu nang, sau trở thành cựa niệu nang. 21. Khoang cơ thể (phần khoang ngoài phôi tiến vào trong phôi).

3. BIỆT HOÁ CỦA NỘI BÌ

Lúc mới đầu, nội bì phủ mặt bụng của đĩa phôi lưỡng bì và tiếp với nội bì noãn hoàng ở bờ đĩa phôi (Hình 5.11A, 5.13A). Nội bì phôi sẽ biệt hoá thành:

- Biểu mô phủ tai giữa, các xoang mặt, ống họng - hòm nhĩ (vòi Eustache);

- Biểu mô tuyến của các tuyến giáp, cận giáp và tuyến ức;

- Biểu mô phủ và biểu mô tuyến của các đường hô hấp từ họng đến tận các phế nang;

- Biểu mô phủ ống tiêu hoá (trừ biểu mô miệng và đoạn ngoài ống hậu môn);

- Biểu mô tuyến của các tuyến phụ thuộc các đoạn ống tiêu hoá phát sinh từ nội bì như các tuyến nằm trong thành ống tiêu hoá (các tuyến thực quản, tâm vị, đáy vị, môn vị, các tuyến Lieberkuhn, Brunner), gan, tuy, các tuyến nước bọt, trừ tuyến mang tai;

- Biểu mô phủ bàng quang, một phần âm đạo, toàn bộ niệu đạo nữ giới, một phần niệu đạo nam giới (trừ niệu đạo dương vật và các tuyến phát sinh từ biểu mô ấy).

4. SỰ ĐỊNH RANH GIỚI PHÔI

Lúc mới được tạo ra, đĩa phôi là một tấm phẳng, hình đĩa tròn, hay hơi hình trứng, dẹt, gồm hai lá phôi: nội và ngoại bì chồng lên nhau (Hình 4.7A). Trong quá trình tạo phôi vị, do sự phát triển theo chiều dài ở vùng đầu phôi mạnh hơn ở vùng đuôi phôi, đĩa phôi có hình quả lê dẹt (Hình 4.8). Lúc bấy giờ nó vẫn còn là một đĩa dẹt, cấu tạo bởi ba lá phôi chồng lên nhau thành từng lớp. Ngoài ra không có ranh giới rõ ràng giữa các phần bên trong và bên ngoài phôi. Nội bì tạo nên trần túi noãn hoàng là một phần nằm trên mặt ngoài phôi. Ngoại bì cũng vậy. Ngoài ra các lá thành và lá tạng phôi tiếp với các lá thành và lá tạng ngoài phôi tương ứng ở bờ đĩa mầm và cũng ở đây, khoang cơ thể thông với khoang ngoài phôi (Hình 4.8, 5.2 và 5.3).

Trong tuần thứ ba và thứ tư của quá trình phát triển phôi, phôi lớn lên rất mau và trải qua một quá trình gấp lại dẫn đến sự biến đổi nó từ một đĩa dẹt có ba lớp lá phôi chồng lên nhau thành một cơ thể hình ống với những đặc điểm cơ bản của động vật có xương sống. Sự phát triển mạnh theo chiều dài của ống thần kinh làm cho phôi cong lên thành hình chữ C và vồng vào trong khoang ối (Hình 5.5.; 5.6 và 5.13B-D). Đặc biệt là ở vùng đầu phôi, các túi não phát triển mạnh, bành trướng, làm cho đầu phôi gục về phía bụng. Sự cong và vồng lên của phôi vào khoang ối tạo ra những *nếp gấp đầu* và *đuôi* (Hình 5.13C, D). Đồng thời ở hai bên ống thần kinh, các khúc nguyên thuỷ cũng phát triển mạnh, làm cho phôi gấp lại ở hai bên sườn, phôi cũng cong và vồng vào khoang ối và tạo ra các *nếp gấp bên* ngày càng tiến sâu về phía bụng và cùng với các nếp gấp

đầu và đuôi tập trung cả vào vùng giữa bụng đĩa phôi, làm cho vùng này dần dần trở thành *vùng rốn* của phôi (Hình 5.11D và 5. 13D).

Do sự phát triển của nếp gấp đầu, diện tim vốn nằm ở phía trước màng họng, di chuyển về phía đuôi màng ấy và màng này xoay một góc 180° quanh một trục xuyên ngang qua đầu phôi ở phía bụng (Hình 5.13B-D). Đồng thời do sự cong lên của đuôi phôi về phía bụng, giữa nội bì niệu nang và nội bì túi noãn hoàng xuất hiện một nếp gấp gọi là *nếp niệu nang*. Nếp gấp này, lúc mới đầu nhìn trên thiết đồ đứng dọc giữa của phôi, tạo thành một góc tù (Hình 5.13A), về sau do đuôi phôi cong về phía bụng, nó tạo thành một góc ngày càng nhọn và cong giống như cựa gà nên được gọi là *cựa niệu nang* (Hình 5.13B - D).

Do sự lớn lên, ngày càng cong, càng vồng lên của phôi vào khoang ối theo hướng đầu đuôi và hai bên sườn và do sự tạo ra các nếp gấp đầu, đuôi và hai bên, xảy ra những hiện tượng sau:

- Khoang ối bành trướng và đựng toàn bộ phôi;

- Túi noãn hoàng dài ra và bị thắt lại, nối với phôi bởi một đoạn thắt hẹp gọi là *cuống noãn hoàng*. Đoạn này có hình ống cho nên còn gọi là *ống noãn hoàng* (Hình 5.11 và 5.13);

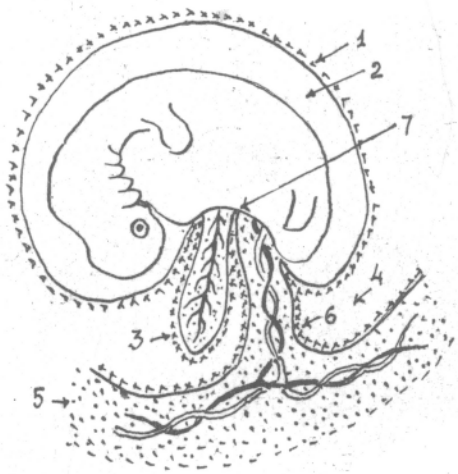
Do phôi gấp lại ở hai bên sườn, nội bì phôi cuộn lại thành một cái ống gọi là *ruột nguyên thuỷ* (Hình 5.11B-D). Cái ống ấy dài ra và bị bịt kín ở hai đầu, tạo thành những đoạn *ruột trước* và *ruột sau*. Ở vùng đầu phôi, ruột trước bị bịt ở đầu trước bởi màng họng. Ở vùng đuôi phôi, đầu sau của ruột sau có một đoạn phình lên thành *ổ nhớp* bị bịt bởi *màng nhớp*. Còn đoạn giữa của ruột nguyên thuỷ, gọi là *ruột giữa*, thì thông với cuống noãn hoàng (Hình 5.13C-D).

- Ở phía trước cuống noãn hoàng, tim phát triển trong lá tạng của trung bì phôi. Giữa lá thành và lá tạng trung bì phôi là khoang *màng ngoài tim*, vốn là một phần khoang cơ thể, thông với khoang ngoài phôi (Hình 5.13C). Do đầu phôi gục về phía bụng, hai lá ấy dán vào nhau, bịt lối thông giữa khoang màng ngoài tim với khoang ngoài phôi (Hình 5.13D).

- Ở hai bên sườn phôi, hai lá thành và tạng của trung bì bên cũng đến dán vào nhau, bịt lối thông giữa khoang cơ thể và khoang ngoài phôi (Hình 5.11C, D).

Ở phía đuôi phôi, cuống phôi chứa niệu nang và các mạch niệu nang, được đưa từ phía đuôi về phía bụng phôi, tiến đến gần cuống noãn hoàng đã dài ra (Hình 5.13B, C). Nếp niệu nang ngày càng nhọn và trở thành cựa niệu nang, tiến vào trong phôi, mang theo một phần khoang ngoài phôi.

Phần đó sẽ trở thành một phần của khoang màng bụng. Cựa niệu nang tạo ra một cái vách gọi là *vách niệu - trực tràng,* tiến đến dính vào màng nhớp, ngăn ổ nhớp thành hai phòng: phòng trước gọi là *xoang niệu - sinh dục,* phòng sau là *trực tràng* hay còn gọi là *ống hậu môn - trực tràng*. Lúc đó màng nhớp cũng bị chia làm hai đoạn: *màng niệu sinh dục* bịt xoang niệu - sinh dục, và *màng hậu môn* bịt ống hậu môn - trực tràng. Khi cuống phôi đến dán vào cuống noãn hoàng, lối thông giữa khoang màng bụng với khoang ngoài phôi ở phía sau cuống noãn hoàng cũng bị bịt kín. Trung bì cuống phôi sát nhập với trung bì cuống noãn hoàng và bao quanh cuống noãn hoàng. Cuống phôi và cuống noãn hoàng tạo thành *dây rốn* nối phôi với rau và được phủ ngoài bởi màng ối. Nơi dây rốn dính vào phôi gọi là *rốn phôi* (Hình 5.13 và 5.14).



Hình 5.14. Phôi người nhìn mặt ngoài và các bộ phận phụ ở cuối tuần thứ tư

1. Màng ối; 2. Khoang ối; 3. Túi noãn hoàng; 4. Khoang ngoài phôi; 5. Màng đệm; 6. Cuống phôi; 7. Rốn phôi.

Tới cuối tháng thứ nhất, mọi lối thông giữa khoang cơ thể với khoang ngoài phôi đều đã bị bịt kín. Người ta nói phôi đã *khép mình* và *ranh giới phôi đã được xác định*. Phôi có dạng một cái ống cong, hoàn toàn nằm lơ lửng trong khoang ối, tắm mình trong nước ối và được nối với màng đệm bởi dây rốn. Ở chung quanh dây rốn, nơi các lá thành và lá tạng đã dán vào nhau, để bịt các lối thông giữa khoang cơ thể với khoang ngoài phôi, là nơi định ranh giới cho rốn phôi (Hình 5.14). Trong trường hợp sự khép mình phôi xảy ra không hoàn toàn, ở thành trước của ngực và của bụng có những nơi khoang cơ thể vẫn thông với khoang ngoài phôi, dẫn tới các tật như *tim lòi ra ngoài thành ngực* (xem chương 16), *tật thoát vị rốn bẩm sinh* (xem chương 19), *tật lòi bàng quang* (xem chương 21) và *tật lỗ đái trên* (xem chương 22). Trong trường hợp thành trước của ngực và bụng hoàn toàn không khép, sẽ xảy ra *tật thoát tạng toàn bộ*, trong đó toàn bộ phủ tạng lòi ra ngoài.

CHƯƠNG 6

BIẾN ĐỔI HÌNH DÁNG BÊN NGOÀI CỦA PHÔI THAI NGƯỜI PHÂN CHIA CÁC THỜI KỲ PHÁT TRIỂN VÀ XÁC ĐỊNH TUỔI PHÔI THAI

Trước khi nghiên cứu những biến đổi hình dáng bên ngoài và sự lớn lên của phôi thai người, cần phân biệt các thời kỳ phát triển trong bụng mẹ và cần biết rõ các phương pháp xác định tuổi phôi thai.

1. PHÂN CHIA CÁC THỜI KỲ PHÁT TRIỂN TRONG BỤNG MẸ

Đa số thầy thuốc sản khoa và người nghiên cứu phôi thai chia toàn bộ quá trình phát triển của cá thể loài người trong bụng mẹ làm hai thời kỳ chính: *thời kỳ phôi* và *thời kỳ thai*. Ranh giới giữa hai thời kỳ đó là cuối tháng thứ hai của đời sống trong bụng mẹ. *Thời kỳ phôi* đặc trưng bởi sự tạo ra các mầm mô và cơ quan và tới cuối tháng thứ hai, mầm của mọi cơ quan đã thành hình và được xếp đặt vào vị trí nhất định. Trong thời kỳ này, phôi rất dễ nhạy cảm với tác hại của các yếu tố phát sinh từ môi trường bên ngoài. Những yếu tố ấy có thể gây ra các dị tật bẩm sinh mà ta có thể thấy sau khi đứa trẻ ra đời. Sự hiểu biết sự kiện chính xảy ra trong thời kỳ này giúp chúng ta có thể chẩn đoán được nguyên nhân và thời gian mà các yếu tố môi trường ngoài tác động vào phôi để gây ra các dị tật đó. Thí dụ trước một quái thai không não, ta có thể đoán được dị tật ấy phát sinh vào ngày 23-25 của quá trình phát triển cá thể. Hoặc trước một đứa trẻ thiếu toàn bộ chi, ta cũng có thể đoán được dị tật ấy phát sinh trong tuần thứ năm của đời sống trong bụng mẹ. Còn trong *thời kỳ thai*, các mô và cơ quan tiếp tục phát triển, lớn lên, trưởng thành và biểu lộ hoạt động chức năng. Trong thời kỳ này, sự biệt hoá các mô và cơ quan kém tích cực hơn thời kỳ phôi. Sự xuất hiện các dị tật bẩm sinh thì hiếm nhưng sự phá huỷ tế bào thần kinh gây ra bởi yếu tố gây độc hại tế bào vẫn có thể xảy ra và gây ra những rối loạn sinh bệnh lý mà ta có thể phát hiện sau khi trẻ ra đời.

Một vài tác giả (Hamilton, Boyd và Mossman, 1957) cho rằng phân chia hai thời kỳ như vậy thì hợp lý, nhưng họ lại tính thời kỳ thai bắt đầu từ đầu tháng thứ ba, lúc cá thể người, nom hình dáng bên ngoài, có những nét đặc trưng cho loài người và không thể lẫn với các động vật khác.

Ngoài hai thời kỳ phôi và thai, nhiều tác giả còn phân biệt thời kỳ thứ ba là *thời kỳ tiền phôi*. Thời kỳ này bắt đầu từ lúc trứng thụ tinh và kéo dài cho tới ngày thứ 20, trong đó cá thể mới phát sinh và các bộ phận phụ của phôi mới được hình thành. Trong thời kỳ này, cá thể mới sinh và các bộ phận phụ của nó được gọi là *trứng*. Còn thời kỳ phôi bắt đầu từ ngày thứ 20 đến cuối tháng thứ hai. Cách phân chia quá trình phát triển cá thể ở trong bụng mẹ làm ba thời kỳ như vừa tả trên cũng thường được áp dụng.

2. XÁC ĐỊNH TUỔI CỦA PHÔI THAI

Sự xác định tuổi của phôi thai có ý nghĩa quan trọng đối với những nghiên cứu sản khoa và phôi thai học. Dựa vào ngày hành kinh, ngày giao hợp xảy ra sự thụ tinh, dựa vào kích thước, trọng lượng của phôi thai và những đặc điểm hình thái học, việc xác định tuổi phôi thai không phải là khó. Tuổi chính xác của phôi thai được tính từ khi trứng được thụ tinh cho đến khi phôi hay thai lọt khỏi lòng mẹ. Có nhiều phương pháp xác định tuổi phôi thai:

2.1. DỰA VÀO NGÀY HÀNH KINH

Các thầy thuốc sản khoa thường dựa vào ngày bắt đầu hành kinh lần cuối cùng trước khi có thai để tính. Cách tính này chỉ đúng trong trường hợp phụ nữ có chu kỳ kinh đều đặn và mỗi chu kỳ dài 28 ngày. Vì sự rụng trứng thường xảy ra 14 ngày trước khi thấy kinh lần tiếp theo nên trong trường hợp này, tuổi thực của phôi hay thai phải được trừ đi 14 ngày. Vì sau khi được phóng thích khỏi buồng trứng, trứng vẫn còn có thể sống 24 giờ và trước khi trứng rụng, sống trong vòi trứng 50 giờ, tinh trùng vẫn còn có khả năng gây thụ tinh cho noãn, cho nên người ta thường dùng sai số 1 ngày để tính tuổi thai.

2.2. ĐẾM SỐ KHÚC NGUYÊN THUỶ

Phương pháp này chỉ áp dụng trong thời kỳ phôi có các khúc nguyên thuỷ nghĩa là trong thời gian từ ngày thứ 20 đến ngày thứ 35 của thời kỳ phôi. Ta đã biết khoảng thời gian ấy, mỗi ngày trung bình có 2-3 đôi khúc nguyên thuỷ xuất hiện. Vậy đếm số đôi khúc nguyên thuỷ, có thể tính được tuổi phôi. Bảng 6.1 dưới đây cho thấy tuổi phôi được tính theo số đôi khúc nguyên thuỷ.

2.3. ĐO CHIỀU DÀI CỦA PHÔI THAI

Phương pháp này chính xác khi phôi còn là một tấm phẳng, nghĩa là trước ngày thứ 20. Khi phôi đã cong lên, người ta có những quy định riêng. Để đo chiều dài phôi thai, người ta dùng những thước đo đặc biệt.

2.3.1. Đo chiều dài đỉnh - cụt (ĐC).

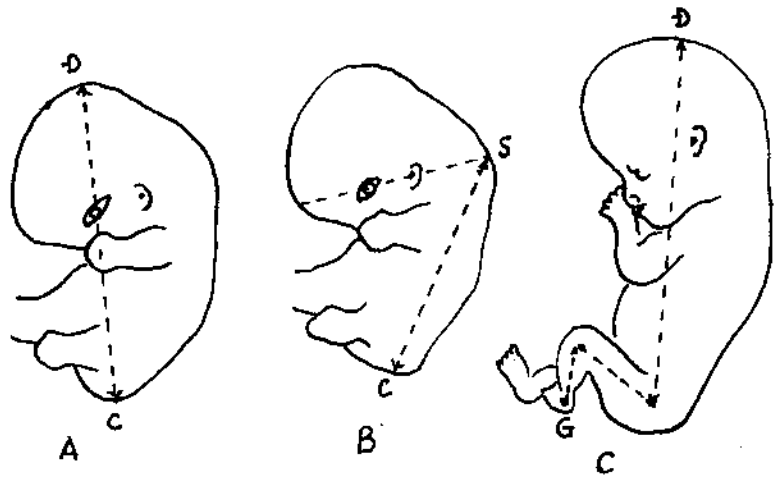
Phương pháp này áp dụng để đo chiều dài của phôi thai từ tháng thứ hai của quá trình phát triển trong bụng mẹ. Người ta đo khoảng cách giữa đỉnh của xương đỉnh tới chỗ lồi nhất của vùng đuôi phôi (hình 6.1A). Vì độ cong của thân phôi thay đổi tuỳ theo phôi, cho nên phương pháp này chỉ cho những giá trị tương đối chính xác về tuổi của phôi.

BẢNG 6.1. TUỔI PHÔI TÍNH THEO SỐ ĐÔI KHÚC NGUYÊN THUỶ

Số đôi khúc nguyên thuỷ	Tuổi phôi (ngày)	Số đôi khúc nguyên thủy	Tuổi phôi (ngày)
1-4	20	17-20	25
4-7	21	20-23	26
7-10	22	23-26	27
10-13	23	26-29	28
13-17	24	34-35	30

2.3.2. Đo chiều dài cột sống.

Vì độ cong của thân phôi thay đổi tuỳ theo phôi, nên Patten (1968) đề nghị đo chiều dài cột sống, tức là đo đoạn thẳng từ nếp gấp gáy đến chỗ lồi nhất của vùng đuôi phôi.



Hình 6.1. Các phương pháp đo phôi người.
ĐC. Chiều dài đỉnh-cụt; SC. Chiều dài cột sống; ĐG. Chiều dài đỉnh gót.

Muốn vậy, người ta vạch một đường thẳng đi qua những điểm trung tâm của mắt và tai và qua đường giữa lưng phôi. Điểm mà đường thẳng ấy đi qua đường giữa lưng phôi là điểm trung tâm của nếp gấp gáy và là đầu trên của cột sống. Đoạn thẳng nằm giữa điểm ấy với chỗ lồi nhất của vùng đuôi phôi là chiều dài của cột sống (Hình 6.1B). Phương pháp này ít dùng.

2.3.3. Đo chiều dài đỉnh - gót H(ĐG).

Bắt đầu từ tháng thứ ba của quá trình phát triển cá thể người, vì các chi đã được tạo ra, trong số các phương pháp đo chiều dài của thai, ngoài phương pháp đo chiều dài đỉnh cụt (ĐC), còn có phương pháp đo chiều dài đỉnh-gót (ĐG). Vì thai sảy thường gấp các chi lại, nhất là sau khi thai đã được cố định, khó có thể duỗi thẳng các chi, người ta tính chiều dài đỉnh gót bằng cách cộng chiều dài đỉnh-cụt (ĐC) với chiều dài của đùi và chiều dài của cẳng chân (Hình 6-1C).

Bảng 6.2. Dưới đây cho thấy tuổi phôi thai đối chiếu với các chiều dài đỉnh - cụt và đỉnh - gót, dựa theo số liệu của nhiều tác giả.

Một vài tác giả (Clara, 1958; Hamilton và cộng sự, 1957) cho biết cuối tuần thứ 5 (ngày thứ 33-35), phôi có chiều dài đỉnh - cụt là 5mm. Cuối tháng thứ hai, mỗi ngày chiều dài ấy tăng 1mm. Trong tháng thứ ba, mỗi ngày tăng 1,5mm. Như vậy cuối tháng thứ hai chiều dài đỉnh cụt của phôi là 25mm và tới cuối tháng thứ ba là 60 - 70mm. Điều đó chứng tỏ rằng, so với sự phát triển của trẻ ra đời, trong khoảng thời gian này, phôi thai lớn lên rất nhanh. Nếu chiều dài ấy cứ tiếp tục tăng mỗi ngày 1,5mm cho đến khi trẻ ra đời thì một đứa trẻ 5 tuổi có chiều cao khoảng 3m.

2.4. CÔNG THỨC HANSE

Hanse nhận thấy tới tháng thứ năm, chiều cao của phôi thai tính bằng centimet bằng bình phương của tháng âm lịch và từ tháng thứ năm đến khi trẻ ra đời bằng số tháng âm lịch nhân với 5. Do đó ta có thể tính tuổi phôi thai theo tháng âm lịch bằng cách tính:

- Tuổi phôi thai bằng căn số bình phương của chiều dài nếu chiều dài của phôi thai không quá 25cm;

- Tuổi thai bằng chiều dài của thai chia cho 5 nếu chiều dài của thai vượt quá 25cm.

Thí dụ thai có chiều dài là 9cm, tuổi thai sẽ là 3 tháng; nếu thai có chiều dài là 40cm, tuổi thai tính theo tháng âm lịch sẽ là 8 tháng.

2.5. CÔNG THỨC BALTHAZAR - DERVIEUX

Theo công thức này, tuổi của phôi thai được tính bằng cách lấy chiều dài của phôi thai nhân với hệ số 5,6 rồi chia cho số ngày trong một tháng âm lịch (được tính là 28 ngày). Thí dụ chiều dài của thai là 30cm, tuổi của thai sẽ là:

$$\frac{30 \times 5,6}{28} = 6 \text{ tháng}$$

Phương pháp này chỉ đúng khi thai đã trên 3 tháng.

BẢNG 6.2. CHIỀU DÀI CỦA PHÔI THAI NGƯỜI (TÍNH THEO mm) Ở CÁC LỨA TUỔI, DỰA THEO SỐ LIỆU CỦA NHIỀU TÁC GIẢ

Tác giả	Mall (1910)		Streeter (1920)	Sammon-Salkins (1929)		Grosser (1932)		Starck (1955)		Hamilton, Boyd, Mossmann (1957)		Willis (1958)		Patten (1959)	Boenig, Bertojini (1960)		L.I.Phalin (1978)		Trung bình	
Chiều dài / Tuổi	ĐC	ĐG	ĐC	ĐC	ĐG	ĐC	ĐG	ĐC	ĐG	ĐC	ĐG	ĐC	ĐG	ĐC	ĐC	ĐG	ĐC	ĐG	ĐC	ĐG
21 ngày	0,5	0,5				*5,0						2,0								
24-25 -			2,5-3,0																3,5	
26-27 -			3,5																	
28-29 -	2,5	2,5	4,0-5,0									4,0		4,0-5,0	2,5-4,9		4,0-5,5		4,0 - 5,0	
31-32 -			7,0-8,0							5,0									5,0 - 8,0	
33-34 -			8,0-11,0			7,5				6,7									6,7 - 11,0	
35 -						10,0		5,0				6,0		7,0-8,0			7,5-14,0		5,0 - 8,0	
37 -								6,5		10,5									6,5 - 10,0	
40 -								9,5		13,4									9,5 - 13,4	
42 -	11,0											12,0		12,0-13,0			17,0		11,0 - 13,4	
43 -								12,0											12,0	
45 -						13,0		15,0		17,0									13,0 - 17,0	
49 -												18,0		19,0-20,0			21,5		18,0 - 20,0	
2 tháng	25,0	30,0	23,0					25,0		30,0		30,0		28,0-30,0	20,0-30,0		26,0-31,0		27,0	
3 -	58,0	98,0	74,0	51,0	70,0		90,0	75,0	90,0	55,0	70,0	56,0	70,0	77,0-79,0		90,0	56,0	79,0-	65,2	82,5
4 -	121,0	180,0	116,0	107,0	155,0		160,0	100,0	160,0	100,0	150,0	110,0	155,0	132,0-134,0		160,0	107,5	170,0	112,4	160,0
5 -	167,0	250,0	164,0	155,0	227,0		250,0	150,0	250,0	150,0	228,0	160,0	230,0	185,0		250,0	152,0	245,0	161,0	240,7
6 -	210,0	315,0	208,0	197,0	292,0		300,0	200,0	300,0	200,0	300,0	200,0	300,0	230,0		300,0	192,0	297,0	205,4	301,0
7 -	245,0	371,0	247,0	236,0	350,0		350,0	230,0	350,0	230,0	350,0	240,0	355,0	270,0		350,0	235,0	333,5	242,5	353,1
8 -	284,0	425,0	285,0	271,0	404,0		400,0	265,0	400,0	265,0	400,0	275,0	405,0	310,0		400,0	255,0	370,0	280,0	405,0
9 -	316,0	470,0	321,0	305,0	454,0		450,0	300,0	450,0	300,0	455,0	310,0	460,0	345,0		450,0			314,0	455,0
10 -	316,0	500,0	362,0	336,0	502,0		500,0	335,0	500,0	355,0	500,0	340,0	500,0	362,0		480,0-520,0		500,0-510,0	347,7	502,2

Chú thích: . *Số tháng tính trong bảng này là số tháng âm lịch*

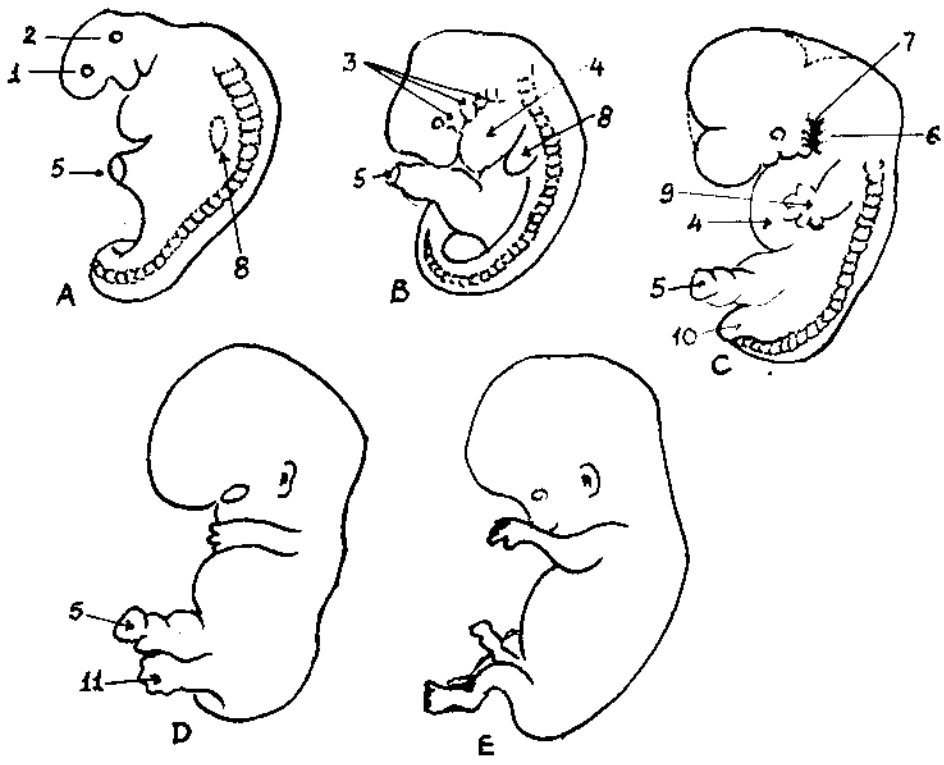
. *ĐC: Chiều dài đỉnh - cụt; ĐG: Chiều dài đỉnh - gót.*

.* *Chiều dài của phôi ngày thứ 21 lớn hơn bình thường khá nhiều.*
Điều đó có thể do tác giả không chỉ đo chiều dài của phôi mà còn đo cả màng ối.

3. NHỮNG BIẾN ĐỔI HÌNH DÁNG BÊN NGOÀI VÀ SỰ LỚN LÊN CỦA PHÔI THAI

Những biến đổi hình dáng bên ngoài của phôi trong tháng thứ nhất đã được mô tả trong các chương trên. Ở đây ta chỉ nghiên cứu cứu những biến đổi ấy và sự lớn lên của phôi trong tháng thứ hai và của thai cho đến khi ra đời.

3.1. NHỮNG BIẾN ĐỔI HÌNH DÁNG BÊN NGOÀI VÀ SỰ LỚN LÊN CỦA PHÔI TRONG THÁNG THỨ HAI



Hình 6.2. Sự phát triển hình dáng bên ngoài của phôi người trong tháng thứ hai.

A. Phôi 4 tuần (25 đôi khúc nguyên thuỷ);
B. Phôi 5 tuần, chiều dài đỉnh - cụt ĐC = 7mm;
C. Phôi 6 tuần, chiều dài đỉnh - cụt ĐC = 13mm;
D. Phôi 7 tuần, chiều dài đỉnh - cụt ĐC = 18mm;
E. Phôi 8 tuần, chiều dài đỉnh - cụt ĐC = 30mm.

1. Tấm thị giác; 2. Tấm thính giác; 3. Các cung mang; 4. Vùng tim - gan; 5. Dây rốn; 6. Nụ loa tai; 7. Ống tai ngoài; 8. Mầm chi trên; 9. Bàn tay; 10. Mầm chi dưới; 11. Bàn chân.

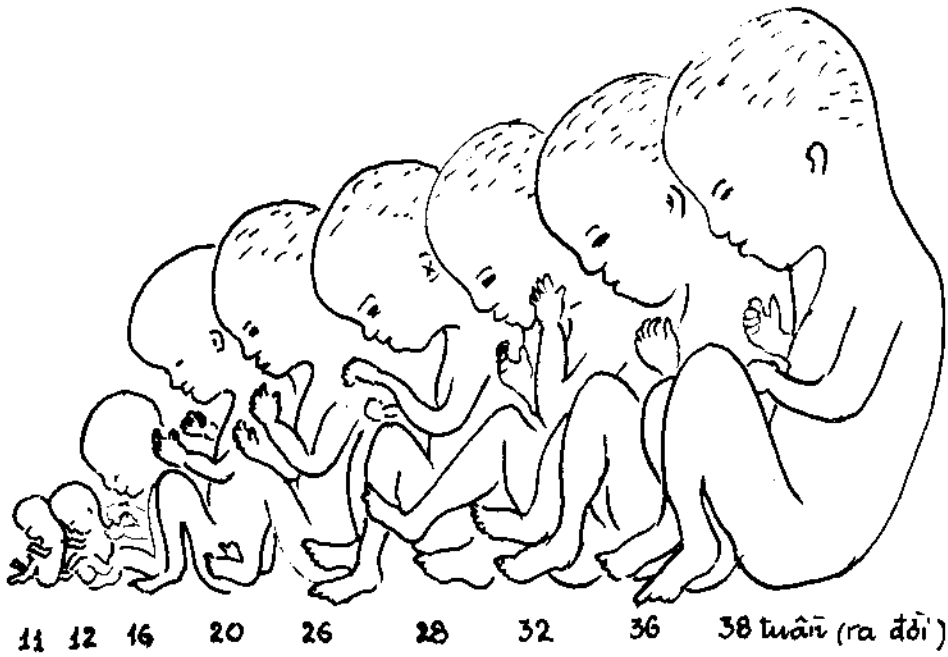
Trong khoảng thời gian này, đầu phôi lớn lên rất mau so với khối lượng toàn bộ cơ thể do các túi não phát triển mạnh. Ở hai bên vùng tương ứng với đoạn cổ tương lai, ngoại bì bị trung mô đẩy lồi lên, tạo thành những *cung mang*. Chen vào giữa các cung mang, ngoại bì lại lõm xuống trung mô bên dưới, tạo thành những *túi mang ngoại bì*. Vùng có những túi và cung mang gọi là *vùng mang*. Sự phát sinh và phát triển của vùng mang sẽ được trình bày chi tiết trong chương sau (xem chương 17). Đồng thời những mầm của mặt, mũi, mắt, tai cũng xuất hiện và phát triển. Các mầm chi cũng vậy (Hình 6.2).

Chiều dài của phôi tăng mau (Bảng 6.2).

3.2. NHỮNG BIẾN ĐỔI CỦA THAI

3.2.1. Những biến đổi kích thước và trọng lượng.

Chiều dài của thai tăng mau chóng trong các tháng thứ ba, tư và năm (Hình 6.3). Trong khi đó, trọng lượng thai tăng rất nhanh trong hai tháng cuối. Bảng 6.3 dưới đây cho thấy những biến đổi chiều dài và trọng lượng của thai theo từng tháng âm lịch.



Hình 6.3. Sự lớn lên của phôi thai người qua các tuần.

BẢNG 6.3. BIẾN ĐỔI CHIỀU DÀI VÀ TRỌNG LƯỢNG THAI THEO TỪNG THÁNG ÂM LỊCH

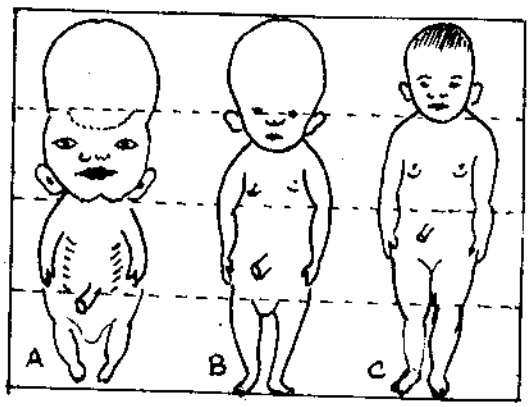
Tuổi thai		Chiều dài đỉnh - cụt (cm)	Trọng lượng (g)
(tuần)	(Tháng âm lịch)		
9-12	3	5-8	10-45
13-16	4	9-14	60-200
17-20	5	15-19	250-450
21-24	6	20-23	500-820
25-28	7	24-27	900-1.300
29-32	8	28-30	1.400-2.100
33-36	9	31-34	2.200-2.900
37-40	10	35-36	3.000-3.400

Một đặc điểm khác của phát triển thai trong thời kỳ này là so với các phần khác của cơ thể, đầu thai lớn lên ngày càng chậm. Ở đầu tháng thứ ba, đầu thai chiếm 1/2 chiều dài đỉnh - gót, tới tháng thứ năm chiếm 1/3 và khi đẻ chiếm 1/4 (Hình 6.4).

3.2.2. Những biến đổi bên ngoài theo từng tháng.

3.2.2.1. Đầu tháng thứ ba. Chiều dài đỉnh - cụt đạt tới 3,5cm. Lúc đó, mí mắt phát triển nhanh, các bờ mí không dính sát với nhau.

3.2.2.2. Trong tháng thứ ba. Thai lớn lên rất nhanh và một số cơ quan đã chiếm vị trí vĩnh viễn. Tuy nhiên, đầu vẫn còn lớn so với toàn thân. Trán ngày càng cao và lồi.



Hình 6.4. Tỷ lệ giữa đầu và toàn thân phôi thai qua các thời kỳ phát triển.

A. Phôi 2 tháng; B. Thai 5 tháng; C. Lúc ra đời.

Do sự lan rộng của vùng mặt, mắt lúc mới đầu hướng sang hai bên, dần dần hướng về phía trước mặt. Tai ngoài thay đổi vị trí, dần dần nâng lên cao. Lông tơ bắt đầu xuất hiện lơ thơ ở vùng lông mày, môi trên, ở các đầu chi, đặc biệt là ở cổ tay, cổ chân, rồi đến môi dưới. Thân của thai thon dần lại. Vùng gan không lồi lên nữa. Lúc mới đầu, các quai ruột gây thoát vị sinh lý ở dây rốn, nhưng tới tuần thứ 11, chúng thụt vào trong ổ bụng. Vùng xương cùng và chân tương đối ngắn. Mấu đuôi biến mất dần dần do thoái triển và lẫn vào vùng xương cụt.

3.2.2.3. Cuối tháng thứ ba. Chiều dài của thai tăng lên gấp đôi so với đầu tháng. Trọng lượng thai vào khoảng 20g. Tai ngoài nằm ngang mức xương hàm dưới. Lông tơ xuất hiện ở vùng trán. Lông mày đã có. Những bộ phận sinh dục ngoài phát triển tới mức mà tuần thứ 12, khi thai dài 50mm. bằng khám xét bên ngoài có thể phân biệt được giới tính của thai. Chi trên có chiều dài tương ứng với thân. Móng đã hình thành và thấy rõ ở đầu ngón tay. Chi dưới phát triển mạnh và đã mang một số đặc điểm của loài người nhưng ngón chân còn dính với nhau và móng chân chưa xuất hiện. Ở những thai sảy vào cuối tháng thứ ba, hoạt động phản xạ có thể thấy rõ. Điều đó chứng tỏ các bắp cơ đã co duỗi nhưng người mẹ chưa cảm thấy cử động của thai.

3.2.2.4. Cuối tháng thứ tư. Chiều dài của thai tăng gấp đôi. Trọng lượng của thai tăng gấp 6 lần so với cuối tháng trước. Một ít lông thực xuất hiện ở vùng dưới trán. Lông tơ biến mất ở vùng cổ tay, cổ chân. Dây rốn dính với thai ở vùng gò mu.

3.2.2.5. Trong tháng thứ năm. Thai cử động mạnh và người mẹ cảm thấy *thai đạp*. Lông tơ còn thấy ở một số vùng của cơ thể. Da thai được phủ bởi chất bã nhờn, màu trắng nhạt, tiết ra bởi tuyến bã. Cuối tháng thứ năm, thai có chiều dài đỉnh - cụt vào khoảng 130mm, chiều dài đỉnh - gót vào khoảng 228mm, nghĩa là gần bằng nửa chiều dài của thai khi ra đời, nhưng trọng lượng của thai không quá 500g nghĩa là không quá 1/6 trọng lượng khi ra đời. Vùng hạ vị xuất hiện rõ rệt do thành bụng dưới phát triển, và rốn được đưa về phía giữa bụng. Chi dưới đã dài ra nhưng vẫn còn ngắn hơn chi trên. Ở nửa sau của thời kỳ sống trong bụng mẹ, mỗi tháng thai dài khoảng 50mm (chiều dài đỉnh - gót) nhưng trọng lượng thai tăng mau hơn.

3.2.2.6. Cuối tháng thứ sáu. Nét mặt thai giống trẻ ra đời. Lông mày và lông mi đã rõ. Phần dưới bụng dài ra. Da nhăn nheo do biểu bì phát triển mạnh hơn mô liên kết dưới da. Nếu trẻ ra đời cuối tháng thứ sáu, nó có thể sống được nhưng cực kỳ khó nuôi. Những hệ thống cơ quan quan

trọng đã bắt đầu hoạt động. Trong phổi, các phế nang đã hình thành nhưng hãy còn đặc. Hệ thần kinh đã biệt hoá tương đối hoàn chỉnh nhưng quan hệ giữa hai hệ thần kinh và hô hấp còn chưa mật thiết.

3.2.2.7. Cuối tháng thứ bảy. Do sự phát triển mô mỡ dưới da, da căng lên. Tóc dài ra. Nét mặt giống trẻ ra đời. Nếu ra đời, trẻ sống được nhưng khó nuôi.

3.2.2.8. Trong tháng thứ tám và chín. Mô liên kết dưới da và biểu bì dày lên. Da được phủ bởi chất mỡ gây (vernix caseosa), một hỗn hợp mỡ do tuyến bã tiết ra và tế bào biểu bì bị bong. Chất này có tác dụng bảo vệ da chống lại tác hại của nước ối. Tóc dày và dài. Lông tơ biến mất. Chi dưới phát triển mau chóng nhưng vẫn ngắn hơn chi trên cho đến khi trẻ ra đời. Ngực rộng ra. Vùng hạ vị phát triển làm cho chỗ đính của dây rốn tiến tới gần trung tâm của thành bụng trước. Ở trẻ em trai tinh hoàn đã bắt đầu sa xuống bìu.

3.2.2.9. Trong tháng thứ chín và mười. Các mô và cơ quan hoàn thiện thêm cấu trúc và hoạt động sinh lý nhưng không có một mô hay cơ quan mới nào được tạo ra. Những thai ra đời trong hai tháng này đều sống được.

3.2.2.10. Khi ra đời. Đứa trẻ có trọng lượng trung bình 3.000g. Trong trường hợp đa thai, trọng lượng mỗi thai kém hơn. Chiều dài đỉnh - gót trung bình vào khoảng 50cm, nhưng theo thống kê hiện nay, chiều dài đó có xu hướng tăng lên, có thể tới 56,34cm. Chiều dài đỉnh - cụt khoảng 27 - 28cm. Chu vi đầu cũng vào khoảng đó. Chu vi ngực nhỏ hơn một chút. Chu vi bụng ở ngang mức rốn bằng chu vi ngực. Ở trẻ em trai, khi ra đời, cả hai tinh hoàn đều nằm trong bìu.

3.3. NGÀY SINH ĐÚNG HẠN

Người ta thường tính ngày sinh đúng hạn là 266 ngày hay 38 tuần sau khi thụ tinh. Trong các trường hợp thông thường, người phụ nữ có thai đi khám ở khoa sản vào tháng thứ hai và thường khó xác định đúng ngày giao hợp xảy ra thụ tinh. Bởi vậy các thầy thuốc sản khoa thường tính khoảng thời gian phát triển đúng kỳ hạn của thai trong bụng mẹ là 280 ± 1 ngày kể từ ngày bắt đầu hành kinh lần cuối cùng trước khi có thai.

Nói chung đại đa số trẻ sinh ra trong một khoảng thời gian sai lệch từ 10 đến 14 ngày so với ngày sinh đúng hạn đã đoán trước. Nếu thai ra đời sớm hơn khoảng thời gian sai lệch đó thì được gọi là *thai non tháng*, nếu muộn hơn thì gọi là *thai già tháng*.

Không phải là hiếm gặp những trường hợp mà trọng lượng của thai khi ra đời chỉ đạt tới 2.000g. Trong trường hợp ấy, đứa trẻ được coi như

đẻ thiếu tháng. Thai đẻ thiếu tháng đặc trưng bởi trọng lượng khi đẻ không đạt tới 2.500g và thời gian sống trong bụng mẹ từ 28 đến 38 tuần. Trong các trường hợp này, da thai thường nhăn nheo do không có lớp mỡ dưới da.

3.4. NHỮNG YẾU TỐ CÓ ẢNH HƯỞNG TỚI SỰ LỚN LÊN CỦA THAI

Kích thước và trọng lượng thai thường có những thay đổi quan trọng tuỳ theo từng cá thể cho nên dựa vào chiều dài và trọng lượng của thai để xác định tuổi của thai thường không tuyệt đối chính xác. Những yếu tố có ảnh hưởng tới kích thước và trọng lượng của thai chủ yếu là những yếu tố di truyền. Còn yếu tố môi trường, hiện nay người ta còn biết rất ít. Những yếu tố đã được biết là:

3.4.1. Thiếu dinh dưỡng của người mẹ khi có thai.

Yếu tố này thường làm giảm kích thước và trọng lượng của thai. Sự thiếu protein trong khẩu phần của người mẹ dẫn tới sự thiếu các acid amin cần thiết cho thai và đó là nguyên nhân chính làm giảm sự lớn lên của thai.

3.4.2. Hút thuốc lá.

Người ta đã thấy sự lớn lên của thai sinh ra bởi những người mẹ hút thuốc lá thường kém hơn thai sinh ra bởi những người mẹ không hút thuốc. Ở những người mẹ hút thuốc lá, các trường hợp đẻ non nhiều gấp đôi so với ở những người mẹ không hút.

3.4.3. Bệnh đái đường của người mẹ.

Những người mẹ mắc bệnh đái đường thường sinh những đứa con có trọng lượng lớn hơn bình thường. Điều này có thể do những đợt tăng đường huyết ở người mẹ dẫn tới sự tăng bài tiết insulin ở thai.

3.4.4. Những rối loạn sinh lý của rau.

Yếu tố này làm cho thai lớn lên chậm. Khi luồng máu qua rau thay đổi do bệnh của người mẹ (huyết áp thấp, bệnh thận vân vân) hay do rau bị tổn thương, sự lớn lên của thai cũng chậm.

CHƯƠNG 7

PHÁT TRIỂN CÁC BỘ PHẬN PHỤ CỦA PHÔI THAI LOÀI NGƯỜI

Những bộ phận phụ của phôi thai là những cấu trúc phát sinh từ trứng thụ tinh nhưng ít hay không góp phần vào sự cấu tạo cá thể. Chúng đảm nhiệm chức năng dinh dưỡng, che chở và bảo vệ phôi thai. Khi trẻ ra đời chúng sẽ bị tống ra ngoài hoặc đã bị thoái hoá và biến đi. Những bộ phận phụ của phôi thai loài người gồm màng ối, túi noãn hoàng, niệu nang, màng đệm và lá nuôi. Rau cũng là bộ phận phụ của phôi thai loài người và các động vật có vú. Rau đảm nhiệm chức năng trao đổi chất chuyển hoá giữa cơ thể mẹ và phôi thai. Rau được cấu tạo một phần bởi các mô phôi thai (màng đệm bao gồm trung bì màng đệm và lá nuôi), một phần bởi mô của mẹ (nội mạc thân tử cung). Rau nối với thai bởi dây rốn. Khi đẻ, rau bong ra và bị tống ra ngoài cùng với dây rốn.

1. MÀNG ỐI VÀ KHOANG ỐI

Trong các chương trước, chúng ta đã nghiên cứu sự tạo ra và sự phát triển của khoang ối, màng ối cho tới cuối tháng thứ nhất, khi phôi đã khép mình (xem chương 4, 5). Ta đã thấy khoang ối, tới lúc này đã từ một khoang nhỏ nằm ở mặt lưng phôi (mặt ngoại bì) trở thành một khoang ngày càng lớn, chứa đựng toàn bộ phôi. Trong khoang ối, phôi tắm mình trong nước ối (Hình 7.1A, B). Còn màng ối được cấu tạo bởi hai lá phôi: ngoại bì màng ối được lót ngoài bởi trung bì màng ối, một phần của lá thành trung bì ngoài phôi.

Trong mục này ta nghiên cứu sự tiếp tục phát triển của màng ối, khoang ối, sự sản xuất ra nước ối chứa trong khoang đó, chức năng của khoang ối và nước ối.

1.1. SỰ TIẾP TỤC PHÁT TRIỂN CỦA MÀNG ỐI, KHOANG ỐI VÀ SỰ SẢN XUẤT NƯỚC ỐI

Khi phôi tiếp tục lớn lên, khoang ối ngày càng bành trướng, nước ối ngày càng được tạo ra nhiều, màng ối ngày càng giãn rộng ra, tiến sát tới

màng đệm. Phần lá thành trung bì ngoài phôi phủ ngoài ngoại bì màng ối tới sát nhập vào màng đệm. Bởi vậy khoang ngoài phôi ngày càng hẹp lại và cuối cùng biến mất (Hình 7.1B, C).

Khoang ối chứa đầy một chất lỏng gọi là *nước ối*. Cơ chế sản sinh nước ối còn chưa biết rõ. Có lẽ nước ối bắt nguồn từ huyết thanh mẹ vì nồng độ các chất hoà tan trong nước ối giống nồng độ các chất ấy trong huyết thanh mẹ. Khối lượng nước ối tăng dần tới cuối thời kỳ thai sống trong bụng mẹ. Lúc bấy giờ khoang ối chứa khoảng 1 lít nước ối.

Quá trình sản sinh và hấp thụ nước ối là một quá trình không đổi nghĩa là nước ối được sinh ra bao nhiêu lại được hấp thụ bấy nhiêu. Trong tháng cuối của thời kỳ có thai, mỗi ngày (24 giờ), thai nuốt khoảng 500ml nước ối. Tới ruột, nước ối được hấp thụ qua thành ruột để vào máu, rồi được bài tiết qua nước tiểu. Ngày nay, người ta biết rằng nước ối được trao đổi với cơ thể mẹ qua hệ tuần hoàn rau. Bởi vậy nước ối luôn luôn được đổi mới.

Trong trường hợp thai có những dị tật làm ngăn cản sự lưu thông nước ối, thí dụ trong trường hợp quái thai không não, sự nuốt nước ối không chịu sự kiểm soát của hệ thần kinh trung ương, hoặc trong trường hợp tịt thực quản, khi thai nuốt, nước ối không lưu thông tới ống ruột, lượng nước ối ứ đọng trong khoang ối ngày càng tăng, gây ra *đa ối*. Mặt khác, trường hợp bất sản thận nghĩa là thận không được tạo ra, thường kèm theo *ít nước ối*.

1.2. CHỨC NĂNG

Nhờ nước ối chứa bên trong, màng ối và khoang ối đảm nhiệm nhiều chức năng:

1.2.1. Chức năng cơ học.

Với tác dụng của một chất độn, nước ối:

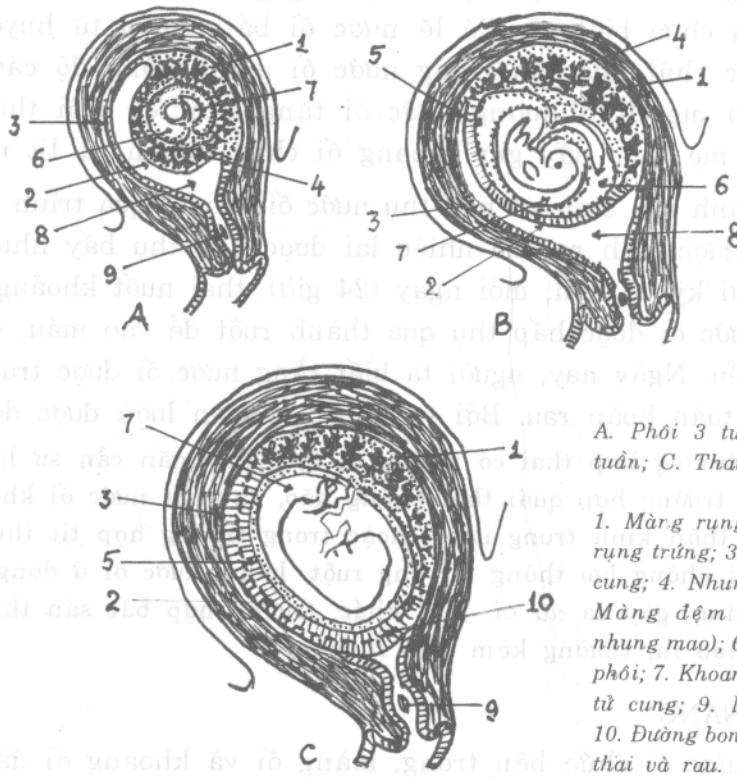
- Che chở cho phôi thai chống những sốc phát sinh từ môi trường ngoài;
- Cho phép thai cử động tự do;
- Làm cho thai không dính vào màng ối.

1.2.2. Chức năng chống khô ráo cho thai.

Nhờ nước ối, phôi các động vật có màng ối sống trên cạn phát triển trong môi trường lỏng giống như phôi các động vật sống dưới nước. Vì luôn luôn tiếp xúc với nước ối, phôi không bị khô.

1.2.3. Chức năng giữ cân bằng lượng nước trong phôi thai.

Nước ối có quan hệ trực tiếp với sự giữ cân bằng lượng nước trong phôi thai. Khi thai chứa quá nhiều nước, lượng nước thừa được thải vào khoang ối. Khi phôi thai mất nước, nó sẽ hấp thụ nước ối.



A. Phôi 3 tuần; B. Phôi 6 tuần; C. Thai tháng thứ 5.

1. Màng rụng rau; 2. Màng rụng trứng; 3. Màng rụng tử cung; 4. Nhung mao đệm; 5. Màng đệm nhẵn (không nhung mao); 6. Khoang ngoài phôi; 7. Khoang ối; 8. Khoang tử cung; 9. Nút chất nhầy; 10. Đường bong của màng bọc thai và rau.

Hình 7.1. Quan hệ giữa phôi thai với các bộ phận phụ và màng rụng.

2. TÚI NOÃN HOÀNG, NIỆU NANG, DÂY RỐN

2.1. TÚI NOÃN HOÀNG

Túi noãn hoàng, như ta đã biết (xem chương 4, mục 1.2), phát sinh từ nội bì và được bọc ngoài bởi lá tạng trung bì ngoài phôi. Trong quá trình định ranh giới phôi, do sự tạo ra các nếp gấp bên của phôi, nội bì cuốn lại thành một ống kín ở hai đầu gọi là *ruột nguyên thuỷ* (Hình 5.11B,C và 5.13B-D). Ở đoạn giữa, lúc mới đầu ruột nguyên thuỷ còn mở rộng vào túi noãn hoàng. Trong quá trình bành trướng của khoang ối, do bị khoang ối chèn ép, túi noãn hoàng dài ra và thông với ruột nguyên thuỷ bởi một cuống hẹp gọi là *cuống noãn hoàng.*

Túi noãn hoàng đảm nhiệm chức năng nuôi dưỡng quan trọng cho phôi các loài cá, lưỡng cư, rắn và chim, vì là nơi tích trữ noãn hoàng, chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển phôi các loài đó (xem chương 8). Ở động vật có vú, chức năng nuôi dưỡng phôi do rau đảm nhiệm, túi noãn hoàng tuy

xuất hiện trong phôi nhưng không chứa noãn hoàng. Do đó nó không phát triển, chỉ tồn tại trong phôi như một cơ quan thô sơ. Tuy nhiên ở giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi thai (ở phôi người, trong 2 tháng đầu), túi noãn hoàng đảm nhiệm một chức năng quan trọng khác là tạo huyết và tạo mạch (xem chương 5, 24). Về sau nó sẽ thoái triển rồi biến đi.

2.2. NIỆU NANG

Niệu nang, như ta đã biết (xem chương 4, mục 2.2), phát sinh từ nội bì ở trần túi noãn hoàng, phía đuôi phôi, dưới dạng một túi thừa hình chiếc găng ngón tay và phát triển vào trong cuống phôi. Ở phôi các loài bò sát và chim, niệu nang phát triển, tiến gần tới vỏ trứng, đảm nhiệm chức năng hô hấp và tích trữ các sản phẩm bài tiết bởi thận (xem chương 8). Ở phôi động vật có vú, sự trao đổi khí và sự đào thải chất cặn bã được tiến hành qua rau. Bởi vậy niệu nang không phát triển mạnh và tồn tại trong phôi như một cơ quan thô sơ. Ở loài người, niệu nang không tiến tới màng đệm. Đoạn ngoài phôi của nó nằm trong đoạn đầu của dây rốn. Một phần đoạn trong phôi tham gia vào sự tạo ra bàng quang. Phần còn lại của đoạn ấy tồn tại ở người trưởng thành dưới dạng một dây xơ gọi là *dây chằng rốn - bàng quang* (xem chương 21).

2.3. DÂY RỐN

2.3.1. Sự hình thành.

Ta đã thấy trong quá trình định ranh giới phôi, cuống phôi chứa niệu nang, từ phía đuôi dần dần di chuyển về phía bụng phôi, tiến gần tới cuống noãn hoàng (xem chương 5, mục 4). Tới đầu tháng thứ hai của quá trình phát triển phôi người, do sự bành trướng của khoang ối, hai cuống ấy sát nhập với nhau để tạo ra dây rốn, nối rốn thai với rau. Lúc đó, trung bì cuống phôi bao quanh cuống noãn hoàng, được phủ ngoài bởi màng ối (Hình 5.13 và 5.14). Sau đó dây rốn dài ra.

Ngày nay người ta thừa nhận rằng niệu nang định hướng cho sự tạo ra các mạch máu trong dây rốn (mạch rốn và mạch niệu nang). Những mạch máu này phát sinh từ trung mô tại chỗ và tiến hành sự lưu thông máu giữa phôi và rau. Do đó dây rốn được coi như một bộ phận của niệu nang đã chuyên môn hoá.

2.3.2. Cấu tạo.

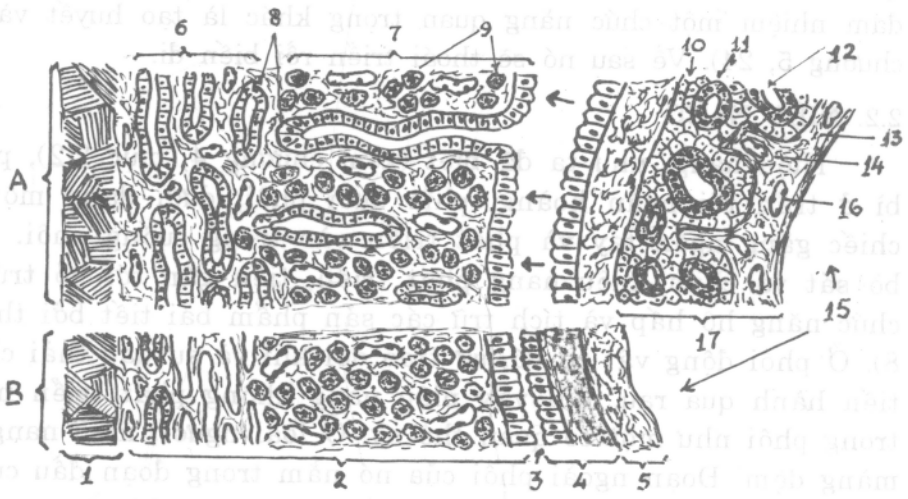
Dây rốn được bọc ngoài bởi màng ối. Bên trong màng ối, khối trung mô biệt hoá thành một mô nhầy nhiều chất gian bào vô hình. Mô đó gọi là *chất đông Wharton*. Dây rốn chứa hai động mạch rốn và một tĩnh mạch rốn phát sinh từ trung mô tại chỗ. Túi noãn hoàng và niệu nang, chứa trong đoạn đầu của dây rốn, thoái hoá sớm (Hình 7.2).

Khi trẻ ra đời, dây rốn có đường kính trung bình khoảng 2cm và chiều dài 50cm. Chiều dài của dây rốn cho phép thai xoay tự do trong khoang

ối. Dây rốn quá dài có thể cuốn chung quanh cổ thai và thắt nó lại. Dây rốn quá ngắn làm cho thai lọt khỏi lòng mẹ khó khăn.

Hình 7.2. Thiết đồ ngang dây rốn ở đoạn gần rau.

1. Biểu mô màng ối; 2. Chất đông Wharton; 3. Động mạch rốn; 4. Tĩnh mạch rốn.



Hình 7.3. Sự phát triển của màng rụng tử cung và màng rụng trứng (phóng to một phần thiết đồ tử cung trong các hình 7.1A và 7.1B).

A. Đầu tuầnthứ ba; B. Trong tháng thứ hai của thời kỳ phôi thai.

1. Cơ tử cung; 2. Màng rụng tử cung; 3. Khoang tử cung; 4. Màng rụng trứng; 5. Màng đệm nhẵn (không nhung mao); 6. Lớp xốp; 7. Lớp đặc; 8. Tuyến tử cung; 9. Tế bào rụng; 10. Lá nuôi tế bào; 11. Lá nuôi hợp bào; 12. Hốc lá nuôi hợp bào; 13. Màng đệm; 14. Trục liên kết của nhung mao đệm; 15. Khoang ngoài phôi; 16. Mao mạch; 17. Màng đệm có nhung mao.

3. RAU

3.1. SỰ HÌNH THÀNH

Rau được tạo ra một phần bởi mô phôi thai (màng đệm có nhung mao) và một phần bởi mô của mẹ (màng rụng rau).

3.1.1. Sự phát triển của màng đệm và sự tạo ra phần rau thuộc mô phôi thai.

Sự tạo ra rau bắt đầu từ khi trứng thụ tinh làm tổ trong nội mạc tử cung của người mẹ.

Ta đã thấy, trong tuần thứ ba của quá trình phát triển phôi người, do sự phát triển của trung mô màng đệm vào trong trục của nhung mao lá nuôi nguyên phát, những *nhung mao đệm vĩnh viễn* được tạo ra (xem chương 4). Mỗi nhung mao đệm vĩnh viễn gồm một trục trung mô chứa những mạch phát sinh tại chỗ, phủ mặt ngoài bởi lá nuôi. Lúc bấy giờ lá nuôi có hai lớp: lớp trong là *lá nuôi tế bào* nằm giáp với trục trung mô, lớp ngoài là *lá nuôi hợp bào* (Hình 4.11C và 4.12). Vì phôi người phát triển trong nội mạc thân tử cung, những nhung mao đệm vĩnh viễn tiến ngày càng sâu vào nội mạc ấy. Nhờ những enzym tiết ra bởi lá nuôi hợp

bào, chúng phá huỷ nội mạc thân tử cung, tạo ra những *khoảng gian nhung mao* tức là những khoảng trống nằm chung quanh các nhung mao đệm và chứa máu mẹ lưu thông.

Lúc mới đầu, những nhung mao đệm vĩnh viễn thấy trên khắp mặt trứng (Hình 4.12 và 7.1A). Về sau chúng chỉ còn sót lại ở cực đối phôi, nghĩa là ở một vùng rộng chung quanh chỗ dây rốn đính vào màng đệm. Ở các nơi khác trên mặt trứng, chúng biến đi. Lúc bấy giờ màng đệm được chia làm hai vùng: *vùng màng đệm có nhung mao* và *vùng màng đệm nhẵn*, không nhung mao (Hình 7.1B). Một mặt của màng đệm nhẵn dán vào nội mạc thân tử cung, còn mặt kia, khi khoang ối bành trướng, màng ối sẽ đến dán vào nó làm cho khoang ngoài phôi biến mất (Hình 7.1C). Màng đệm có nhung mao sẽ tham gia vào sự cấu tạo phần rau thuộc phôi thai.

Từ tháng thứ hai của quá trình phát triển phôi thai, ở vùng màng đệm có nhung mao, những nhung mao đệm vĩnh viễn phát triển mạnh, ngày càng tiến sâu vào nội mạc thân tử cung, chia nhánh rất nhiều lần. Lúc đó, từ thân chính của nhung mao phát sinh rất nhiều nhánh (Hình 7.5A). Từ tháng thứ tư, ở các nhung mao đệm vĩnh viễn, lớp lá nuôi tế bào biến đi dần dần và trong hai tháng cuối của thời kỳ thai, lớp ấy chỉ còn thấy dưới dạng những tiểu đảo nằm rải rác ở đoạn thân chính của nhung mao. Lúc đó mỗi nhánh nhung mao đệm chỉ gồm một trục liên kết chứa mạch và một lớp lá nuôi hợp bào phủ ngoài trục ấy. Những nhung mao đệm này nhúng trong máu mẹ lưu thông trong các khoảng gian nhung mao (Hình 7.5B).

3.1.2. Sự phát triển của nội mạc tử cung trong thời gian có thai và sự tạo ra phần rau thuộc mẹ.

3.1.2.1. Những biến đổi cấu tạo của nội mạc thân tử cung. Trong thời gian có thai, nội mạc thân tử cung được gọi là *màng rụng* vì ngay sau khi thai lọt khỏi lòng mẹ, một phần nội mạc ấy bị bong, rụng ra và bị tống ra ngoài. Ta đã thấy, ở loài người, trứng thụ tinh làm tổ trong nội mạc thân tử cung và chỉ chiếm một phần nội mạc ấy. Khi đã lớn, trứng tạo thành một khối đẩy một phần nội mạc thân tử cung lồi vào khoang tử cung. Lúc đó, nội mạc thân tử cung được chia làm ba phần (Hình 7.1A):

- *Màng rụng rau,* nằm chen vào giữa trứng với cơ tử cung, và tiếp xúc với những nhung mao đệm vĩnh viễn;

- *Màng rụng trứng* là phần màng rụng nằm ngay chỗ trứng đã lọt qua. Phần này đã được tái tạo và chen vào giữa trứng với khoang tử cung;

- *Màng rụng tử cung* là phần còn lại của nội mạc thân tử cung, không chứa trứng và nằm đối diện với màng rụng trứng qua khoang tử cung.

Chỉ có màng rụng rau tham gia vào sự tạo ra phần rau thuộc mẹ. Biên giới của rau là nơi ba màng rụng ấy tiếp với nhau (Hình 7.1B).

Ta đã thấy trứng thụ tinh bắt đầu làm tổ vào ngày thứ 7 của quá trình phát triển phôi, tương đương với ngày thứ 21 của chu kỳ kinh. Lúc đó, nội mạc thân tử cung đang ở thời kỳ trước kinh (còn gọi là thời kỳ chế tiết hay thời kỳ hoàng thể) của chu kỳ kinh. Ở thời kỳ này, nội mạc thân tử cung dày lên, lớp đệm bị phù, các tuyến dài ra, cong queo và ngày càng tích cực chế tiết (Hình 4.3; 4.4 và 7.3A). Trong thời gian có thai, những biến đổi ấy tiếp tục phát triển.

- *Những biến đổi cấu tạo của màng rụng tử cung.* Ngoài những biến đổi vừa kể trên, ở màng rụng tử cung xảy ra *phản ứng màng rụng,* đặc trưng bởi những biến đổi của tế bào liên kết ở trên mặt lớp đệm. Những tế bào này tích trữ glycogen và lipid, trương to lên, biến thành *tế bào rụng* nằm sát nhau và tạo thành một lớp giống như biểu mô gọi là *lớp đặc.* Phản ứng màng rụng xảy ra vào ngày thứ 10 của quá trình phát triển phôi, tại lớp đệm, ngay dưới biểu mô. Ở vùng này, các tuyến tử cung bị chèn ép bởi tế bào rụng, biến đi dần dần (Hình 7.3).

Ở lớp sâu của màng rụng, ngay trên mặt lớp cơ tử cung, đáy các tuyến tử cung giãn rộng ra, trở thành khúc khuỷu, hình túi, chu vi không đều. Biểu mô tuyến, lúc mới đầu là biểu mô trụ đơn, dần dần cao thấp không đều và biến mất. Do sự chèn ép của lớp đặc, lòng các tuyến dẹt dần lại, trở thành những khe hẹp, tiếp tuyến với lớp cơ tử cung, tạo thành *lớp xốp* làm cho màng rụng dễ bong khi sổ rau.

- *Những biến đổi cấu tạo của màng rụng rau.* Những biến đổi cấu tạo của màng rụng rau gây nên sự tạo ra phần rau thuộc mẹ. Khi sổ rau, màng rụng rau chỉ chiếm 6mm chiều dày của rau.

Ngoài phản ứng màng rụng và sự tạo ra các lớp đặc và xốp như ở màng rụng tử cung, màng rụng rau còn bị phá huỷ một phần bởi lá nuôi phủ những nhung mao đệm vĩnh viễn. Sự phá huỷ ấy là do tác dụng của những enzym tiêu protein tiết ra bởi lá nuôi hợp bào. Ở chỗ những nhánh nhung mao đệm ngày càng tiến sâu vào, không những mô liên kết của màng rụng rau bị phá huỷ, các mạch máu chứa trong mô ấy cũng bị phá vỡ, máu tràn vào những khoảng gian nhung mao. Vì vậy, những nhung mao đệm vĩnh viễn nhúng trong máu mẹ lưu thông ở trong các khoảng ấy (Hình 7.5). Lá nuôi còn lan rộng ra để phủ mặt màng rụng rau. Bằng cách ấy, các khoảng gian nhung mao hoàn toàn được phủ bởi những tế bào có nguồn gốc lá nuôi.

Lá nuôi không phá huỷ hoàn toàn lớp đặc của màng rụng rau mà còn để sót lại những vùng có hình dáng các vách ngăn. Những vách ấy tạo ra những mào không liên tiếp, định ranh giới cho những khoảng không đều gọi là *múi rau*. Những múi rau tạo thành những đơn vị giải phẫu của rau và chứa một số thân nhung mao đệm vĩnh viễn cùng với những nhánh của chúng nhúng trong máu mẹ. Trong múi rau, một số đầu nhung mao đệm đến dính vào vách ngăn. Những nhung mao ấy gọi là những *nhung mao bám*. Một số nhung mao đệm khác lại luồn đầu của chúng vào miệng những mạch máu lớn của tử cung. Những miệng của các mạch máu này mở vào các khoảng gian nhung mao.

- *Những biến đổi cấu tạo của màng rụng trứng*. Vào khoảng ngày thứ chín của quá trình phát triển phôi, khi toàn bộ phôi nang đã lọt hẳn vào nội mạc thân tử cung, ở nơi phôi nang lọt qua, nội mạc ấy bị bịt bởi một cục tơ huyết. Trên mặt cục đó, những tế bào biểu mô tăng sinh để phủ vết loét (Hình 4.4 và 4.5). Nội mạc thân tử cung, ở nơi trứng thụ tinh đã lọt qua, tái tạo để thành màng rụng trứng. Màng này mỏng hơn hai màng rụng vừa mô tả trên. Lúc bấy giờ màng rụng trứng được đại diện bởi một lớp tơ huyết đã được tổ chức mà mặt trông vào khoang tử cung được phủ bởi biểu mô, còn mặt kia tiếp xúc với lá nuôi của trứng. Khi những nhung mao đệm được tạo ra ở cực đối phôi, chúng tiến vào màng rụng trứng và phá huỷ màng rụng ấy (Hình 4.12 và 7.1A).

Đầu tháng thứ hai, ở chỗ đối diện với màng rụng trứng, những nhung mao đệm biến đi, màng đệm nhẵn, không có nhung mao, trực tiếp dán vào màng rụng trứng (Hình 7.1B và 7.3B).

Tới tháng thứ tư của thời kỳ có thai, do sự lớn lên rất nhanh của thai và do sự bành trướng rất mạnh của khoang ối, màng ối đến sát nhập với màng đệm làm cho khoang ngoài phôi dần dần hẹp lại rồi biến mất. Đồng thời màng rụng trứng cũng căng giãn ra, đến dán vào màng rụng tử cung, làm cho khoang tử cung cũng biến đi. Hai biểu mô phủ hai màng rụng đã sát nhập với nhau - màng rụng trứng và màng rụng tử cung - bị tiêu đi. Từ đó hai màng rụng này không phân biệt được nữa.

Ở nửa sau của thời kỳ có thai, trong tử cung, bốn cái màng đã sát nhập với nhau (màng ối, màng đệm, màng rụng trứng và màng rụng tử cung) tạo thành *màng bọc thai*. Các khoang ngoài phôi và khoang tử cung đã biến mất. Trong tử cung chỉ còn lại một khoang duy nhất là khoang ối chứa nước ối. Thai nằm lơ lửng trong khoang ấy, tắm mình trong nước ối và được nối với rau bởi dây rốn. Ở chỗ đối diện với lỗ trong của ống cổ

tử cung, vì màng rụng tử cung không có, màng rụng trứng rất mỏng nên màng đệm được coi như bị lộ trần (Hình 7.1C).

Tóm lại trong thời gian có thai, những biến đổi của nội mạc thân tử cung dẫn đến sự tạo ra hai lớp mô tử cung:

+ *Lớp đặc* cấu tạo chủ yếu bởi những *tế bào rụng* nằm tương đối sát nhau. Lớp này có tác dụng nuôi trứng khi trứng mới làm tổ trong nội mạc thân tử cung. Đó là do các tế bào rụng chứa các chất dinh dưỡng như glycogen, lipid vân vân và khi phá huỷ lớp đặc, lá nuôi hấp thụ các chất ấy. Ở màng rụng rau, lớp đặc tạo nên phần rau thuộc mẹ.

+ *Lớp xốp* gồm những khoảng trống hẹp làm cho rau và màng bọc thai dễ dàng bong và rụng ra sau khi thai đã lọt khỏi lòng mẹ (Hình 7.5).

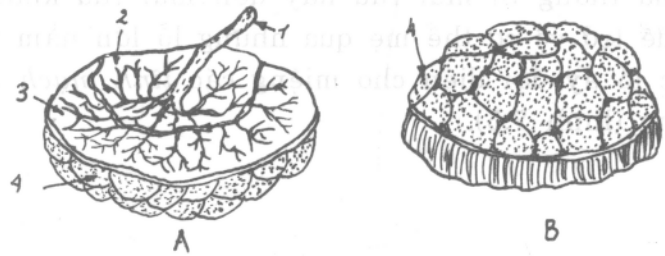
Người ta thường ví sự bong của màng rụng khi sổ rau như sự bong của nội mạc thân tử cung xảy ra khi hành kinh. Sau khi rau và màng bọc thai đã bị tống ra ngoài, những tế bào của các đáy tuyến tử cung còn sót lại ở lớp xốp sẽ tăng sinh để tạo lại các tuyến và tái tạo lại biểu mô phủ toàn bộ mặt trong thân tử cung. Công việc này hoàn thành khoảng một tháng sau khi đẻ. Lúc đó cấu trúc của nội mạc thân tử cung trở lại bình thường.

3.1.2.2. Những biến đổi cấu tạo của nội mạc cổ tử cung. Trong thời gian có thai, nội mạc ống cổ tử cung ít biến đổi. Người ta chỉ thấy sự phì đại và sự chế tiết mạnh của các tuyến cổ tử cung. Những chất tiết của các tuyến ấy tạo thành một nút chất nhầy bịt kín ống cổ tử cung để bảo vệ thai nằm bên trong (Hình 7.1). Khi đẻ, trước hết cái nút ấy bật ra ngoài, sau đó ở chỗ đối diện với lỗ trong ống cổ tử cung, nơi màng đệm bị lộ trần rách ra, nước ối trào ra ngoài. Đó là *hiện tượng vỡ ối*. Tiếp theo đó, thai lọt khỏi lòng mẹ. Sau khi dây rốn bị cắt, rau cùng màng bọc thai bong ra và được tống ra ngoài.

3.2. CẤU TẠO CỦA RAU ĐÃ PHÁT TRIỂN ĐÚNG KỲ HẠN

Sau tháng thứ tư của thời kỳ có thai, rau được coi như đã hoàn thành cấu tạo. Từ lúc bấy giờ, rau chỉ còn tiếp tục lớn lên cho đến khi trẻ ra đời. Lúc này, rau có hình đĩa, đường kính khoảng 20cm, dày khoảng 3cm và nặng chừng 500g (Hình 7.4).

Mặt trông vào khoang ối thì nhẵn và được phủ bởi màng ối. Dây rốn đính vào giữa mặt này hay hơi lệch tâm. Từ nơi dây rốn đính vào rau, toả ra những mạch đệm phụ thuộc mạch rốn.



Hình 7.4. Rau nhìn mặt ngoài.

A. Mặt trông vào khoang ối; B. Mặt hướng về phía cơ tử cung.

1. Dây rốn; 2. Màng ối; 3. Màng đệm; 4. Múi rau.

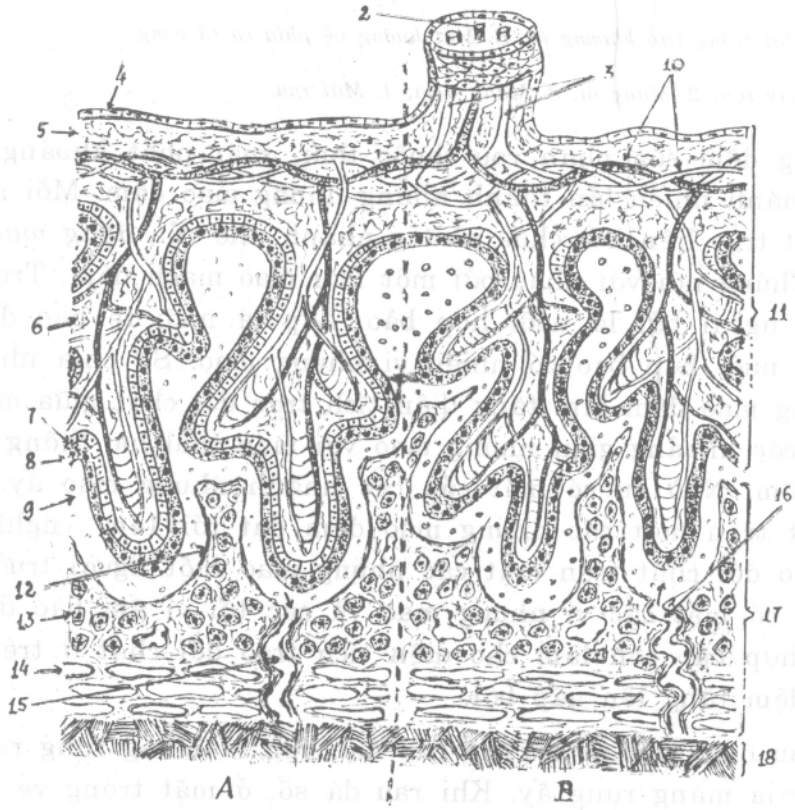
Từ màng đệm của phần rau thuộc thai, xuất phát khoảng 200 thân chính chia nhánh nhiều lần thành những nhung mao đệm. Mỗi nhung mao đệm gồm một trục liên kết chứa những nhánh nhỏ của *động mạch* và *tĩnh mạch đệm*. Chúng nối với nhau bởi một lưới mao mạch đệm. Trục liên kết ấy được phủ ngoài bởi lá nuôi hợp bào. Lớp lá nuôi tế bào đã biến đi. Trên mặt lá nuôi hợp bào có nhiều vi nhung mao. Sự chia nhánh nhiều lần của nhung mao đệm làm tăng diện tích trao đổi chất giữa máu mẹ lưu thông trong các khoảng gian nhung mao với máu thai lưu thông trong lưới mao mạch đệm. Nhờ sự có mặt của các nhánh nhung mao ấy, diện tích trao đổi chất trên mặt các nhung mao đệm đạt tới $14m^2$, nghĩa là bằng diện tích trao đổi chất trên mặt các nhung mao ruột người trưởng thành. Ngoài ra, sự có mặt các vi nhung mao và các túi vi ẩm bào ở trên mặt lớp lá nuôi hợp bào còn làm cho diện tích trao đổi chất ở trên mặt các nhung mao đệm tăng lên gấp bội.

Phần rau được tạo ra bởi mô của mẹ, vốn là màng rụng rau, cấu tạo bởi lớp đặc của màng rụng ấy. Khi rau đã sổ, ở mặt trông về phía cơ tử cung, có những rãnh nông định ranh giới cho những múi rau ở mặt ấy (Hình 7.4). Những rãnh ấy tương ứng với những vách ngăn nằm ở bên trong rau, cấu tạo bởi phần lớp đặc không bị các nhung mao đệm phá huỷ. Mỗi múi rau chứa một chùm nhung mao đệm (Hình 7.5B).

3.3. TUẦN HOÀN MÁU QUA RAU

Máu mẹ đến rau qua các động mạch tử cung. Trong thời gian có thai, những động mạch này xoắn lại và gọi là *động mạch rau*. Có nhiều nhánh động mạch rau phân bố cho một múi rau. Trong mỗi múi rau, máu lưu thông chậm chạp trong các khoảng gian nhung mao, do đó sự trao đổi chất

giữa máu mẹ lưu thông trong các khoảng ấy với máu thai lưu thông trong các mao mạch đệm nằm trong trục liên kết của các nhung mao đệm được dễ dàng. Vì các múi rau không ngăn cách nhau hoàn toàn bởi các vách ngăn nên máu lưu thông từ múi rau này đến múi rau khác. Rồi máu mẹ rời các múi rau để trở về cơ thể mẹ qua những lỗ lớn nằm trên mặt trong của múi rau. Các lỗ ấy đại diện cho miệng các *tĩnh mạch rau* vốn là các tĩnh mạch tử cung (hình 7.5).



Hình 7.5. Cấu tạo của rau người.

A. Trong tháng thứ ba; B. Trong hai tháng cuối của thời kỳ có thai.

1. Dây rốn; 2. Tĩnh mạch rốn; 3. Động mạch rốn; 4. Biểu mô màng ối; 5. Màng đệm; 6. Trục liên kết của nhung mao đệm; 7. Lớp lá nuôi tế bào; 8. Lớp lá nuôi hợp bào; 9. Khoảng gian nhung mao; 10. Các mạch (động và tĩnh mạch) đệm; 11. Phần rau thuộc thai; 12. Vách ngăn; 13. Tế bào rụng tạo nên lớp đặc của màng rụng rau; 14. Tuyến tử cung tạo nên lớp xốp của màng rụng rau; 15. Tĩnh mạch rau; 16. Động mạch rau; 17. Phần rau thuộc mẹ; 18. Cơ tử cung.

Máu thai lưu thông trong các mao mạch đệm nằm trong trục liên kết của các nhung mao đệm. Tĩnh mạch rốn nằm trong dây rốn thu nhận máu đã oxy hoá, đã hấp thụ những chất dinh dưỡng ở mao mạch đệm và đã qua những nhánh tĩnh mạch đệm nằm trong màng đệm. Tĩnh mạch rốn dẫn máu chứa những chất ấy về thai. Động mạch rốn xuất phát từ thai, qua dây rốn tới rau, đem lại cho động mạch đệm và các mao mạch đệm những chất cần thải ra.

Rau loài người chứa khoảng 150ml máu. Cứ mỗi phút, máu trong rau được đổi mới hoàn toàn 3-4 lần.

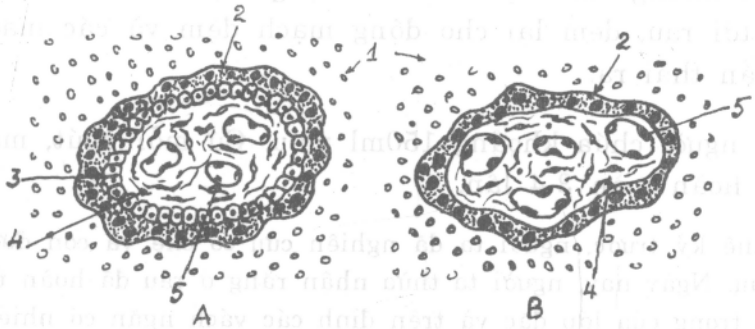
Từ cuối thế kỷ trước, người ta đã nghiên cứu cơ chế và con đường lưu thông máu mẹ qua rau. Ngày nay, người ta thừa nhận rằng ở rau đã hoàn thành cấu tạo, trên khắp mặt trong của lớp đặc và trên đỉnh các vách ngăn có nhiều miệng động mạch và tĩnh mạch rau mở vào các khoảng gian nhung mao. Máu mẹ lưu thông trong các khoảng ấy theo con đường đã định sẵn, từ động mạch đến tĩnh mạch rau. Ở miệng động mạch rau, áp lực đủ để đẩy máu lưu thông trong các khoảng gian nhung mao tới miệng tĩnh mạch rau. Phương pháp chụp mạch rau loài khỉ và loài người cho thấy ở rau đã hoàn thành cấu tạo, những chất được bơm vào động mạch chủ, khi tới rau, được phân phối đều cho mỗi múi rau bởi một số nhất định những nhánh động mạch rau. Ở rau loài khỉ, con số đó là 12 nhánh cho mỗi múi rau, ở rau loài người là 30 nhánh. Áp lực máu trong các nhánh đủ để đẩy máu lưu thông trong các khoảng gian nhung mao tới tĩnh mạch rau và từ đó, máu trở về cơ thể mẹ.

Sự co bóp tầng cơ tử cung cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong sự tuần hoàn máu qua rau vì nó làm tăng đột ngột áp lực máu trong các khoảng gian nhung mao, từ đó, máu được đẩy vào tĩnh mạch rau.

3.4. HÀNG RÀO RAU

Trong điều kiện có thai bình thường, ở bên trong rau, không bao giờ máu mẹ trộn lẫn với máu thai. Giữa hai máu ấy bao giờ cũng có một tập hợp cấu trúc ngăn cách chúng, tạo nên *hàng rào rau*. Sự trao đổi chất giữa máu mẹ và máu thai tiến hành qua hàng rào đó. Trước tháng thứ tư của thời kỳ có thai, hàng rào dày khoảng 25 micromet và từ phía máu mẹ sang máu thai gồm bốn lớp: lá nuôi hợp bào, lá nuôi tế bào, mô liên kết của trục nhung mao đệm và nội mô mao mạch đệm (Hình 7.6A). Từ tháng thứ tư, lớp lá nuôi tế bào dần dần biến đi, làm giảm chiều dày của hàng rào ấy. Ngoài ra nội mô của các mao mạch đệm lại tiến gần và nằm sát vào lớp lá nuôi hợp bào. Xen vào giữa hai lớp ấy, mô liên kết của trục nhung mao đệm cũng biến đi dần dần. Như vậy, hàng rào rau cho tới khi sổ rau, chỉ còn lại hai lớp: lá nuôi hợp bào và nội mô mao mạch đệm. Lúc ấy,

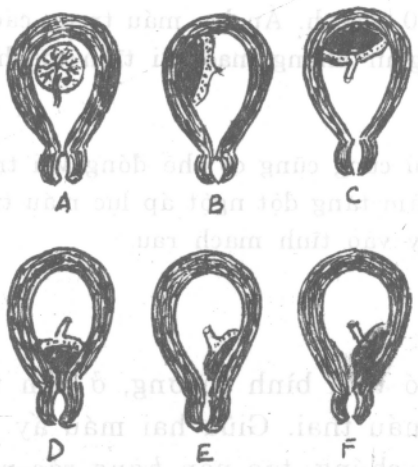
chiều dày của nó chỉ còn vào khoảng 3,9 micromet. Do đó sự trao đổi chất giữa máu mẹ và máu thai qua hàng rào rau rất thuận lợi (Hình 7.6B).



Hình 7.6. Hàng rào rau.

A. Trước tháng thứ tư; B. Trong hai tháng cuối của thời kỳ có thai.

1. Khoảng gian nhung mao chứa máu mẹ; 2. Lớp lá nuôi hợp bào; 3. Lớp lá nuôi tế bào; 4. Mô liên kết của trục nhung mao đệm; 5. Tế bào nội mô tạo nên thành mao mạch đệm.



Hình 7.7. Chỗ bám của rau.

A. Ở thành trước hay sau của tử cung; B. Ở thành bên; C. Ở đáy tử cung; D. Rau tiền đạo trung tâm; E. Rau tiền đạo bên; F. Rau tiền đạo bờ.

3.5. CHỖ BÁM CỦA RAU

Trứng có thể làm tổ ở bất cứ chỗ nào trên thành tử cung, do đó rau có thể được tạo ra ở nhiều vị trí khác nhau. Chỗ rau thường hay bám nhất là ở thành sau tử cung. Rau có thể bám vào thành trước và ở đáy tử cung (Hình 7.7A-C). Trường hợp rau được tạo ra ở gần lỗ trong của ống cổ tử cung được gọi là *rau tiền đạo*. Người ta phân biệt:

- *Rau tiền đạo trung tâm*: Rau bịt hoàn toàn lỗ trong ống cổ tử cung (Hình 7.7D);

- *Rau tiền đạo bên*: Rau bịt một phần lỗ trong ống cổ tử cung (Hình 7.7E);

- *Rau tiền đạo bờ*: Rau được tạo ra ở bờ lỗ trong ống cổ tử cung (Hình 7.7F).

Rau tiền đạo gây chảy máu nghiêm trọng trong nửa sau của thời kỳ có thai và trong khi sinh đẻ.

3.6. CHỨC NĂNG CỦA RAU

Rau là cơ quan đảm nhiệm chức năng trao đổi chất giữa cơ thể mẹ và thai. Sự trao đổi chất ấy bao gồm sự lọt các chất dinh dưỡng, nước, oxy, kháng thể và hormon từ cơ thể mẹ sang thai và sự lọt theo hướng ngược lại những chất dị hoá, nước, khí carbonic và hormon. Sự trao đổi chất qua hàng rào rau là một hiện tượng lý hoá học phức tạp vì cấu trúc của hàng rào rau không phải là cấu trúc của một màng bán thấm đơn giản mà nó được tiến hành theo nhiều cơ chế khác nhau.

Mặt khác, rau không bảo vệ thai chống sự xâm nhập của các vi sinh vật và những virus (thí dụ virus rubeon) hay vi khuẩn (thí dụ xoắn khuẩn giang mai) hay toxoplasma có thể qua hàng rào rau gây nhiễm khuẩn các mô phôi thai.

Ở các giai đoạn sớm của quá trình phát triển phôi, các sinh vật này có thể gây các dị tật bẩm sinh cho phôi như mù, điếc bẩm sinh, dị tật của tim, tật não nhỏ, trí tuệ kém phát triển, v.v... (xem chương 11).

HIV (Human Immunodeficiency Virus - Virus gây suy giảm miễn dịch ở loài người), một loại virus mới được phát hiện từ hơn mười năm gần đây và đã được biết có tác hại gây ra hội chứng AIDS (Agents of ImmunoDeficiency Syndrome - Hội chứng suy giảm miễn dịch), cũng có khả năng từ máu mẹ lọt qua hàng rào rau sang thai khi thai còn sống trong bụng mẹ hay khi ra đời. Virus này cũng có thể qua sữa mẹ truyền sang cho con, khi người mẹ cho con bú. Trẻ nhiễm HIV từ khi còn nằm trong bụng mẹ, khi ra đời vẫn sống bình thường nhưng tới khi 2-3 tuổi sẽ biểu lộ hội chứng suy giảm miễn dịch (AIDS) và dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn khác.

Rau còn là cơ quan bài tiết hormon.

3.6.1. Chức năng trao đổi chất.

Sự trao đổi chất qua hàng rào rau tiến hành theo nhiều cơ chế khác nhau:

3.6.1.1. Khuếch tán đơn giản. Nhiều chất lọt qua hàng rào rau nhờ cơ chế khuếch tán đơn giản. Đó là các muối Na, K, Ca, Mg, các acid amin, acid uric, urê, ammoniac, creatinin, creatin, các chất khí như oxy, carbonic,

các chất gây mê và một số hợp chất hoà tan trong mỡ vân vân. Sự trao đổi khí là do áp lực khí trong máu mẹ và trong máu thai khác nhau.

3.6.1.2. Khuếch tán thuận lợi. Một số monosaccharid lọt qua hàng rào rau nhờ cơ chế khuếch tán thuận lợi. Nhờ cơ chế ấy, glucose trong máu mẹ lọt qua hàng rào rau sang máu thai và được tích trữ trong gan phôi thai dưới dạng glycogen. Khi trứng thụ tinh mới làm tổ, hệ thống tuần hoàn rau chưa thành lập, glycogen chứa trong các tế bào rụng và trong chất tiết của các tuyến tử cung được thực bào bởi lá nuôi.

3.6.1.3. Vận chuyển tích cực. Những chất khác, thí dụ các ion sắt, các acid amin chủ yếu lọt qua hàng rào rau bằng cơ chế vận chuyển tích cực. Do đó cần chú ý sự khác nhau về cơ chế trao đổi chất giữa các acid amin chủ yếu và không chủ yếu. Những acid amin không chủ yếu lọt qua hàng rào rau bằng cơ chế khuếch tán đơn giản như đã nói trên. Sự vận chuyển tích cực đòi hỏi năng lượng, còn khuếch tán thì không đòi hỏi năng lượng. Khả năng của các loại protein lọt qua hàng rào rau thì khác nhau. Thí dụ immunoglobulin A không lọt qua hàng rào rau, trong khi đó immunoglobulin G có cùng phân tử lượng với nó lại lọt qua được. Sự lọt hay không của các kháng thể qua hàng rào rau quyết định mức độ miễn dịch thụ động mà đứa trẻ có thể biểu lộ sau khi ra đời. Những chất như insulin, thyroxin, curare, heparin không lọt qua rau. Nói chung đa số dược phẩm dùng để điều trị cho người mẹ trong khi có thai có thể từ cơ thể mẹ lọt qua rau sang thai với liều lượng điều trị.

3.6.2. Chức năng bài tiết hormon.

Những hormon bài tiết bởi rau gồm những hormon hướng sinh dục, hormon hướng thân, estrogen, progesteron. Những hormon ấy được gọi chung là *hormon màng đệm*. Chúng do hợp bào lá nuôi tiết ra. Hormon hướng sinh dục là một glycoprotein duy trì sự hoạt động của hoàng thể cho đến khi rau bài tiết ra estrogen và progesteron. Sự bài tiết hormon hướng sinh dục bởi màng đệm tạo nên cơ sở của nhiều xét nghiệm trong thời gian có thai. Sự định lượng hormon ấy trong nước tiểu phụ nữ có thai cung cấp những thông tin về sự phát triển của lá phôi. Nếu hormon ấy được bài tiết nhiều hơn bình thường, có thể nghĩ tới những trường hợp đa thai, chửa trứng, ung thư rau (ung thư biểu mô màng đệm). Chửa trứng là một hiện tượng bệnh lý do tăng cường hoạt động của nhung mao đệm. Những nhung mao ấy có dạng chùm nho do trục trung mô của chúng bị phù, chứa ít hay không chứa mạch máu. Trong trường hợp này, thai không phát triển. Ung thư biểu mô màng đệm là một khối u ác tính, phát sinh từ tế bào lá nuôi và thường là hậu quả của chửa trứng.

Sự sản xuất hormon hướng thân bởi màng đệm tăng dần tới tuần thứ 38. Từ đó, nó không thay đổi hay hơi giảm. Sự giảm bài tiết hormon ấy trong máu sau tuần thứ 30 là do thương tổn của rau và có thể dẫn tới sự giảm oxy mô của thai. Những xét nghiệm hormon này được sử dụng trong lâm sàng để nghiên cứu chức năng của rau.

Sự chế tiết estrogen và progesteron bởi rau được đảm nhiệm bởi lá nuôi hợp bào và tăng dần trong thời gian có thai. Sự tăng nồng độ estrogen tiết ra bởi rau vào máu mẹ làm tăng sự nhạy cảm của cơ tử cung đối với tác dụng của ocytocin tiết ra bởi thuỳ sau tuyến yên. Ocytocin kích thích sự co bóp của cơ tử cung để tống thai ra ngoài.

Khả năng của rau làm biến đổi những hợp chất hoá học được chứng minh trong trường hợp biến đổi chất sulfat dehydroepiandrosteron. Một phần hợp chất này, sản xuất bởi tuyến thượng thận, bị 16 - β hydroxy hoá trong gan thai và biến thành oestriol ở rau và được bài tiết qua nước tiểu của người mẹ ở nửa sau thời kỳ có thai. Mức độ oestriol ở trong nước tiểu của người mẹ ở nửa sau thời kỳ có thai được dùng như một chỉ số để đánh giá hoạt động chức năng của rau. Mức độ rất thấp của chất này tồn tại tới sau tuần thứ 34 có thể gây ra những phát triển bất thường hay tử vong cho thai.

3.6.3. Chức năng miễn dịch.

Khả năng miễn dịch thụ động của thai là do immunoglobulin G từ máu mẹ lọt qua hàng rào rau sang thai. Nhờ đó thai có tính miễn dịch tạm thời đối với một số bệnh như thuỷ đậu, sởi và bạch hầu, nhưng không có tính miễn dịch đối với một số bệnh khác như ho gà.

Mặc dù có sự ngăn cách giữa máu mẹ và máu thai bởi hàng rào rau, thường thường một lượng nhỏ máu thai có thể lọt sang máu mẹ. Trong trường hợp này, nếu máu thai có Rh+ và máu mẹ có Rh- thì những kháng thể kháng huyết cầu Rh+ sẽ phát sinh trong máu thai. Vì những kháng thể này đi qua rau sẽ phá huỷ mạnh hồng cầu của thai, gây nên bệnh vàng da hoại huyết cho thai. Sự truyền máu sớm cho thai và sự sử dụng những kháng thể chứa những immunoglobulin kháng Rh là những biện pháp điều trị được dùng để chữa và phòng bệnh này.

Một vấn đề đã được nêu ra để nghiên cứu là tại sao, về mặt miễn dịch, cơ thể mẹ không có phản ứng đối với sự làm tổ của một sinh vật lạ (tức là phôi thai) trong nội mạc tử cung mà sinh vật lạ này lại có cấu trúc miễn dịch khác với cơ thể mẹ. Ngày nay, người ta thừa nhận rằng, trong thời gian có thai, sự không loại bỏ phôi thai ra khỏi cơ thể mẹ là do hai cơ chế chủ yếu:

- Sự có mặt của một hàng rào vô bào, cấu tạo chủ yếu bởi sialomucin trên mặt lá nuôi. Hàng rào này có tác dụng ngăn cách các protein lạ có mặt trên lá nuôi với cơ thể mẹ.

- Sự có mặt một hàng rào mô ngăn cản sự lọt qua của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch từ mẹ sang thai và ngược lại.

Tóm lại rau biểu lộ những hoạt động chức năng mà sau khi trẻ ra đời được đảm nhiệm bởi nhiều cơ quan khác nhau. Thật vậy, rau đảm nhiệm chức năng của phổi để tiến hành trao đổi khí giữa máu mẹ và máu thai, chức năng của ống tiêu hoá để hấp thụ các chất dinh dưỡng từ máu mẹ sang máu thai, chức năng của gan tích trữ glycogen và khử độc. Khả năng của rau tiến hành chuyển hoá các dược phẩm bằng cách hoá hợp, oxy hoá vân vân chưa được nghiên cứu đầy đủ. Nghiên cứu hoá sinh những dịch đồng thể (homogenat) của rau và cấy lá nuôi đã cho thấy trong rau có bốn loại enzym có quan hệ tới sự chuyển hoá các dược phẩm ở gan. Đó là oxydase, reductase, hydrolase và transferase. Có thể nêu một thí dụ là sự tăng cường khả năng của rau để có thể chuyển hoá chất benzopyren, một chất gây ung thư sinh ra từ thuốc lá, trong trường hợp người phụ nữ có thai nghiện thuốc lá. Rau còn đảm nhiệm chức năng bài tiết các hormon thuộc loại steroid và protein, chức năng của nhiều tuyến nội tiết. Cuối cùng rau còn đảm nhiệm chức năng của thận đào thải các chất dị hoá.

4. NHỮNG BỘ PHẬN PHỤ CỦA PHÔI THAI TRONG TRƯỜNG HỢP ĐA THAI

Thuật ngữ *đa thai* dùng để chỉ những trường hợp nhiều thai (2, 3, 4, có khi 8, 9, 10 thai) được sinh ra từ một cơ thể mẹ gần như cùng một lúc. Những thai đó có thể *cùng trứng* hay *khác trứng*.

4.1. THAI CÙNG TRỨNG

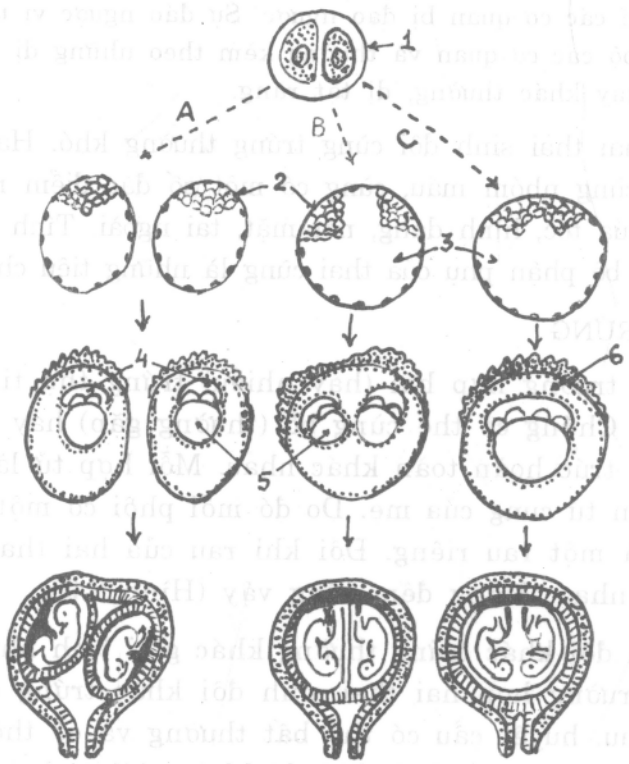
Đó là trường hợp hai hay nhiều thai phát sinh từ cùng một trứng thụ tinh bởi một tinh trùng. Ta lấy thai sinh đôi cùng trứng làm thí dụ. Sau khi thụ tinh, trứng phân chia thành hai khối, mỗi khối phát triển thành một thai. Sự xếp đặt các bộ phận phụ của phôi thai thì khác nhau ở những thai sinh đôi cùng trứng, tuỳ theo giai đoạn trong đó trứng được phân chia.

Nếu sự phân đôi xảy ra ở giai đoạn hai phôi bào, mỗi phôi bào phát triển độc lập thành một thai, mỗi thai có một rau riêng, một màng đệm riêng, một màng ối riêng (Hình 7.8A).

Trong đa số trường hợp, sự phân đôi xảy ra ở giai đoạn phôi nang, cúc phôi có thể bị xẻ thành hai khối tế bào tách rời hẳn nhau, mỗi khối nằm trong một khoang dưới mầm riêng, mỗi phôi có một khoang ối riêng, nhưng hai phôi chung nhau một khoang ngoài phôi, một màng đệm, một rau (Hình 7.8B). Có khi cúc phôi không bị xẻ thành hai khối tế bào hoàn toàn tách rời hẳn nhau mà còn dính với nhau một phần. Hai khối tế bào

này sinh ra hai phôi chung nhau một khoang dưới mầm, một màng ối, một màng đệm và một rau.

Trong một số trường hợp hiếm, sự phân đôi xảy ra ở giai đoạn đĩa phôi lưỡng bì, ngay trước khi xuất hiện đường nguyên thuỷ. Do đó mỗi phôi có một đường nguyên thuỷ riêng, nhưng cũng có những trường hợp hiếm hơn, sau khi đường nguyên thuỷ duy nhất hình thành, đĩa phôi mới tách làm hai phôi.



Hình 7.8. Sự phát triển thai sinh đôi cùng trứng.

A. Sự phân đôi hợp tử xảy ra ở giai đoạn hai phôi bào; B. Các phôi phân đôi hoàn toàn thành hai khối riêng biệt; C. Các phôi không phân đôi hoàn toàn thành hai khối riêng biệt.

1. Hợp tử ở giai đoạn hai phôi bào; 2. Các phôi; 3. Khoang dưới mầm; 4. Khoang ối; 5. Túi noãn hoàng; 6. Khoang ngoài phôi.

Trong trường hợp sinh đôi cùng trứng, hai cá thể sinh đôi thường có cùng giới tính và giống nhau không những về mặt hình thái mà còn cả về mặt sinh lý (thí dụ cùng nhóm máu), tâm lý và đặc tính di truyền (thí dụ vân tay).

Bởi vậy việc nghiên cứu thai sinh đôi cùng trứng về mặt thể chất, tinh thần, tâm lý rất có giá trị để xác định sự tương tác giữa hai yếu tố di truyền và môi trường. Người ta đã nghiên cứu những thai sinh đôi cùng trứng được cách ly sớm và sống trong những hoàn cảnh khác nhau. Trong điều kiện này, những thai sinh đôi cùng trứng vẫn giữ nguyên những đặc tính hình thái giống nhau, nhưng các đặc tính sinh lý, tâm lý có thể vẫn giữ nguyên hay bị thay đổi. Điều đó chứng tỏ yếu tố di truyền bền vững hơn yếu tố môi trường.

Trong 25% trường hợp sinh đôi cùng trứng, một thai có cấu trúc bình thường, còn ở thai kia, vị trí các cơ quan bị đảo ngược. Sự đảo ngược vị trí ấy có thể thấy ở một số hay toàn bộ các cơ quan và thường kèm theo những dị tật bẩm sinh như thiếu chi, nếp vân tay khác thường, dị tật răng.

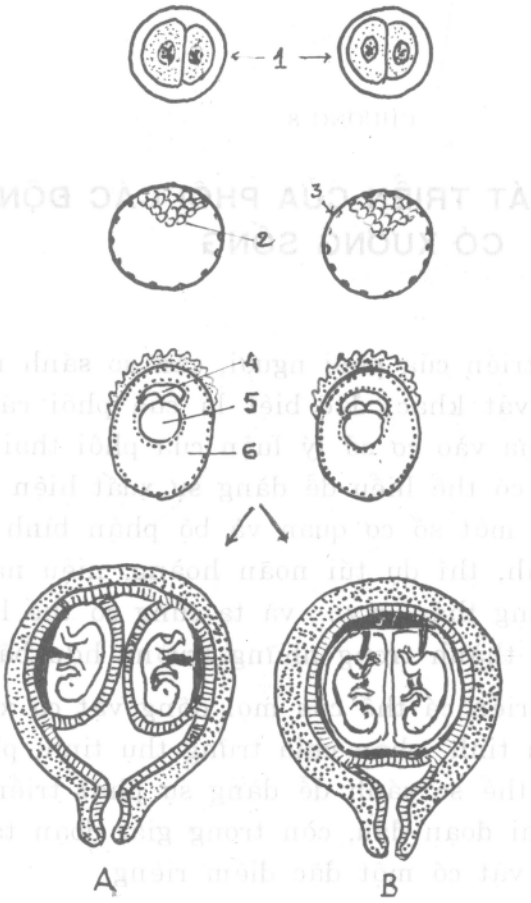
Sự xác định hai thai sinh đôi cùng trứng thường khó. Hai thai ấy thường có cùng giới tính, cùng nhóm máu, cùng có một số đặc điểm như nếp vân tay, màu sắc của mắt, của tóc, hình dáng, nét mặt, tai ngoài. Tính chất và số lượng rau, sự xếp đặt các bộ phận phụ của thai cũng là những tiêu chuẩn để xác định.

1.2. THAI KHÁC TRỨNG

Đó là những trường hợp hai (hay nhiều) trứng thụ tinh bởi hai (hay nhiều) tinh trùng. Chúng có thể cùng bố (thường gặp) hay khác bố (hiếm). Các hợp tử có cấu trúc hoàn toàn khác nhau. Mỗi hợp tử làm tổ riêng biệt trong nội mạc thân tử cung của mẹ. Do đó mỗi phôi có một màng ối riêng, một màng đệm và một rau riêng. Đôi khi rau của hai thai khác trứng có thể sát nhập với nhau. Màng đệm cũng vậy (Hình 7.9).

Hai thai sinh đôi khác trứng thường khác giới tính nhưng có thể cùng giới tính. Trong trường hợp hai thai sinh đôi khác trứng cùng chung một màng đệm, một rau, huyết cầu có thể bất thường và có thể có sự trao đổi huyết cầu giữa hai thai. Nếu hai thai đó khác giới tính, sự sát nhập hai hệ tuần hoàn rau ở hai thai dẫn đến sự rối loạn phát triển giới tính ở thai nữ nhưng những rối loạn đó còn chưa rõ ở thai nam.

Tỷ lệ sinh đôi ở loài người khá cao,vào khoảng 1/85. Trong số thai sinh đôi, khoảng 20-30% là cùng trứng, còn 70-80% là khác trứng. Tần số thai sinh đôi cùng trứng không phụ thuộc vào tuổi người mẹ. Nhưng những thai sinh đôi khác trứng thường được sinh ra bởi những người mẹ lớn tuổi. Ở Nhật, thai sinh đôi chiếm 0,65%, ở Na Uy: 1,45%, ở Mỹ, trong số người da trắng, con số đó là 1,36%, ở người da màu là 1,08% trường hợp sinh đẻ.



A. Rau và màng đệm riêng biệt; B. Rau và màng đệm chung.

1. Hợp tử ở giai đoạn hai phôi bào; 2. Cúc phôi; 3. Lá nuôi; 4. Khoang ối; 5. Túi noãn hoàng; 6. Khoang ngoài phôi.

Hình 7.9. Sự phát triển thai sinh đôi khác trứng.

4.3. SINH BA, SINH TƯ, SINH NĂM VÂN VÂN

Tỷ lệ thai sinh ba là 1/76.000, sinh tư là 1/670.000. Có thể gặp những trường hợp sinh năm, sinh sáu tới sinh mười nhưng cực kỳ hiếm. Những trường hợp này có thể là thai khác trứng. Hai phôi khác trứng có thể phân đôi để tạo ra thai sinh tư rồi một hay nhiều phôi trong số phôi sinh tư lại phân đôi để tạo ra thai sinh năm, sinh sáu...

CHƯƠNG 8

SO SÁNH SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI CÁC ĐỘNG VẬT CÓ XƯƠNG SỐNG

Để hiểu rõ sự phát triển của phôi người, cần so sánh nó với sự phát triển của phôi các động vật khác, đặc biệt là của phôi các động vật có xương sống. Nhờ đó và dựa vào cơ sở lý luận của phôi thai học mô tả và phôi thai học so sánh, ta có thể hiểu dễ dàng sự xuất hiện rồi lại biến đi rất sớm trong phôi người một số cơ quan và bộ phận bình thường không thấy ở người trưởng thành, thí dụ túi noãn hoàng, niệu nang, dây sống, vùng mang, tiền thận, trung thận, v.v..., và ta cũng có thể hiểu sự có mặt của chúng ở người trưởng thành trong những trường hợp bất thường.

Nói chung, sự phát triển cá thể của mọi động vật có xương sống đều trải qua các giai đoạn thụ tinh, phân chia trứng thụ tinh, phôi nang, phôi vị và tạo cơ quan. Ta có thể so sánh dễ dàng sự phát triển của phôi các động vật ấy trong bốn giai đoạn đầu, còn trong giai đoạn tạo cơ quan thì rất khó vì mỗi loài động vật có một đặc điểm riêng.

Chương này tóm tắt những khác nhau căn bản trong quá trình phát triển phôi một vài loài động vật có xương sống ở các giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, phôi nang và phôi vị. Mỗi loài lấy một động vật làm đại diện cho một lớp động vật. Những khác nhau trong quá trình tạo cơ quan sẽ được trình bày từ chương 12 trở đi, trong phần phôi thai học các cơ quan, khi nói về sự phát triển của từng cơ quan hay từng hệ thống cơ quan của cá thể loài người, trong mục *phát triển chủng loại của cơ quan.*

1. PHÂN CHIA TRỨNG THỤ TINH VÀ TẠO PHÔI NANG

1.1. PHÂN LOẠI TRỨNG ĐỘNG VẬT CÓ XƯƠNG SỐNG THEO LƯỢNG NOÃN HOÀNG

Noãn hoàng chứa trong trứng là chất dinh dưỡng dự trữ để nuôi phôi. Trong trứng của nhiều loài động vật, thành phần hoá học của noãn hoàng tương tự nhau. Thí dụ trong trứng động vật lưỡng cư, thành phần hoá học chủ yếu của noãn hoàng gồm hydrat carbon, protein và mỡ trung tính. Protein

chiếm khoảng 45% trọng lượng khô của trứng, lipid chiếm 2% và glycogen 8%. Ngoài ra còn có nhiều vitamin A, B, C, D, E, v.v... và các enzym như cathepsin, phosphatase, v.v... Lượng noãn hoàng trong trứng nhiều hay ít tuỳ theo cách sống của phôi:

- Ở những động vật mà phôi sớm sống tự do trong nước như ở loài cá lưỡng tiêm (amphioxus), trứng chứa ít noãn hoàng. Ở các động vật có vú sinh con, phôi phát triển ở trong tử cung mẹ, sớm sống bám vào cơ thể mẹ, trứng cũng ít, gần như không có noãn hoàng.

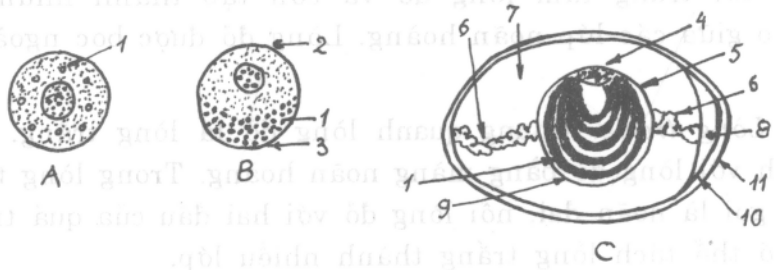
- Nếu phôi sớm sống tự do và ấu thể sớm tự kiếm mồi ở trong nước, thí dụ phôi ếch, noãn hoàng không cần nhiều lắm.

- Nếu phôi bị giam lỏng trong trứng cho đến khi nó giống bố mẹ nó, trứng chứa rất nhiều noãn hoàng. Thí dụ: trứng các loài cá, bò sát, nhất là trứng các loài chim, noãn hoàng chiếm gần hết khối trứng.

Bởi vậy, ở động vật có xương sống, theo lượng noãn hoàng chứa trong trứng, người ta phân biệt ba loại trứng.

1.1.1. Trứng ít noãn hoàng.

Noãn hoàng rất ít, hầu như không đáng kể. Noãn hoàng và bào tương được phân phối đều ở trong trứng. Nhân nằm chính giữa trứng (Hình 8.1A). Thí dụ trứng cá lưỡng tiêm, trứng của các động vật có vú sinh con. Trứng của các loài da gai (động vật không xương sống) cũng thuộc loại này.



Hình 8.1. Phân loại trứng động vật có xương sống theo lượng noãn hoàng.

A. Trứng ít noãn hoàng (trứng cá lưỡng tiêm và động vật có vú); B. Trứng vừa noãn hoàng (trứng ếch); C. Trứng nhiều noãn hoàng (trứng gà).

1. Noãn hoàng; 2. Cực động vật; 3. Cực thực vật; 4. Mầm; 5. Noãn bạch; 6. Noãn dai; 7. Lòng trắng; 8. Phòng không khí; 9. Màng noãn hoàng; 10. Màng vỏ; 11. Vỏ trứng bằng chất vôi.

1.1.2. Trứng vừa noãn hoàng.

Noãn hoàng không nhiều lắm và phân bố không đều trong bào tương. Vì tỷ trọng của noãn hoàng lớn hơn của bào tương nên noãn hoàng tụ lại ở cực dưới của trứng. Phần trên của trứng không có hay có rất ít noãn hoàng. Ở nơi sau này phôi sẽ sinh ra chỉ có nhân và bào tương. Bởi vậy ở trứng vừa noãn hoàng, người ta phân biệt hai cực: *cực động vật* là cực ở đó phôi sẽ phát sinh và phát triển, nhân và bào tương nằm ở cực này; *cực thực vật* là cực chứa noãn hoàng (Hình 8.1B). Thí dụ trứng động vật lưỡng cư, trừ động vật lưỡng cư không chân.

1.1.3. Trứng nhiều noãn hoàng.

Noãn hoàng rất nhiều, chiếm gần toàn bộ khối trứng. Thí dụ: Trứng các loài cá, bò sát và chim. Vì trứng gà dễ kiếm, ta lấy trứng gà làm thí dụ để mô tả (Hình 8.1C).

Trứng gà mới phát sinh trong buồng trứng chỉ có lòng đỏ thôi. Lòng đỏ mới thực là trứng. Còn lòng trắng, màng vỏ và vỏ trứng bằng chất vôi bọc ngoài lòng đỏ chỉ là những bộ phận được đắp thêm vào lòng đỏ khi trứng đi qua vòi trứng để bổ sung thêm chất dinh dưỡng, để bảo vệ, che chở cho trứng. Tất nhiên, chúng được tạo ra sau khi trứng thụ tinh.

1.1.3.1. Lòng đỏ. Trên mặt lòng đỏ có một vết trắng gọi là *mầm.* Mầm mới là tế bào sinh dục cái thực sự, chứa nhân và bào tương. Dưới mầm là khối noãn hoàng khổng lồ. Vì tỷ trọng của khối noãn hoàng lớn hơn tỷ trọng của bào tương nên dù ta đặt trứng ở tư thế nào, bao giờ mầm cũng nằm trên khối noãn hoàng. Thực ra lòng đỏ có hai loại chất dự trữ: *noãn hoàng* và *noãn bạch.* Noãn bạch chiếm vùng giữa lòng đỏ, từ mầm tới trung tâm lòng đỏ và còn tạo thành những lớp đồng tâm chen vào giữa các lớp noãn hoàng. Lòng đỏ được bọc ngoài bởi *màng noãn hoàng.*

1.1.3.2. Lòng trắng. Chung quanh lòng đỏ là lòng trắng. Lòng trắng chỉ ngăn cách với lòng đỏ bằng màng noãn hoàng. Trong lòng trắng có hai dải albumin, gọi là noãn đai, nối lòng đỏ với hai đầu của quả trứng. Ở quả trứng luộc, có thể tách lòng trắng thành nhiều lớp.

1.1.3.3. Màng vỏ và vỏ trứng. Ngoài lòng trắng là *màng vỏ* và *vỏ trứng* bằng chất vôi. Về phía đầu to của quả trứng, màng vỏ tách đôi, tạo nên một khoảng trống gọi là *phòng không khí.*

Trong trứng gà có sự đối xứng hai bên: Lòng đỏ nằm giữa lòng trắng. Nếu ta đặt quả trứng gà trên bàn, trước mặt ta, đầu to ở bên phải, kinh nghiệm cho thấy nếu trứng đã thụ tinh, đầu phôi bao giờ cũng ở phía ta. Vậy sự đối xứng hai bên đã có sẵn trong trứng chưa thụ tinh.

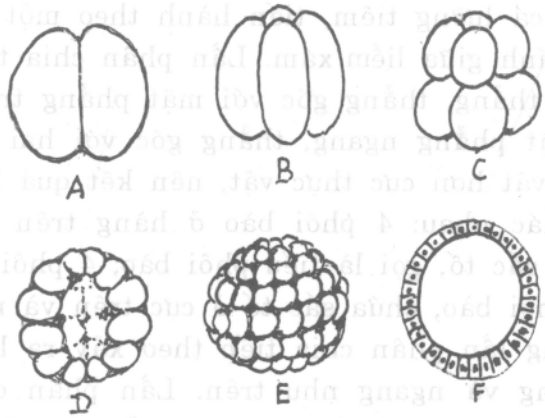
1.2. CÁC KIỂU PHÂN CHIA TRỨNG VÀ PHÔI NANG

Vì theo lượng noãn hoàng, có 3 loại trứng nên có ba kiểu phân chia trứng và ba kiểu phôi nang. Lượng noãn hoàng trong trứng quyết định kiểu phân chia trứng.

1.2.1. Trứng ít noãn hoàng.

Thí dụ: trứng cá lưỡng tiêm. Lần phân chia thứ nhất tiến hành theo một mặt phẳng đứng thẳng. Lần phân chia thứ hai cũng theo mặt phẳng đứng thẳng, nhưng thẳng góc mới mặt phẳng trước. Lần phân chia thứ ba theo một mặt phẳng ngang, thẳng góc với hai mặt phẳng trước và cách đều hai cực của trứng. Vậy sau ba lần phân chia, 8 phôi bào sinh ra to đều nhau. Những lần phân chia tiếp theo tiến hành theo cách trên. Như vậy sự phân chia trứng cá lưỡng tiêm, và nói chung trứng ít noãn hoàng, thì *đều* (vì các phôi bào to bằng nhau), *hoàn toàn* (vì các phôi bào tách rời nhau) và *đồng thời*.

Sau lần phân chia thứ ba, xen giữa các phôi bào xuất hiện một cái khoang nhỏ. Cái khoang ấy lớn dần lên trong các lần phần chia tiếp theo để tạo ra khoang phôi nang kín sau lần phân chia thứ sáu (có 64 phôi bào). Khoang phôi nang chiếm vị trí trung tâm. Thành của nó cấu tạo bởi một hàng tế bào. Tế bào ở cực dưới hơi nhỉnh hơn tế bào ở cực trên một chút vì chứa một ít noãn hoàng.

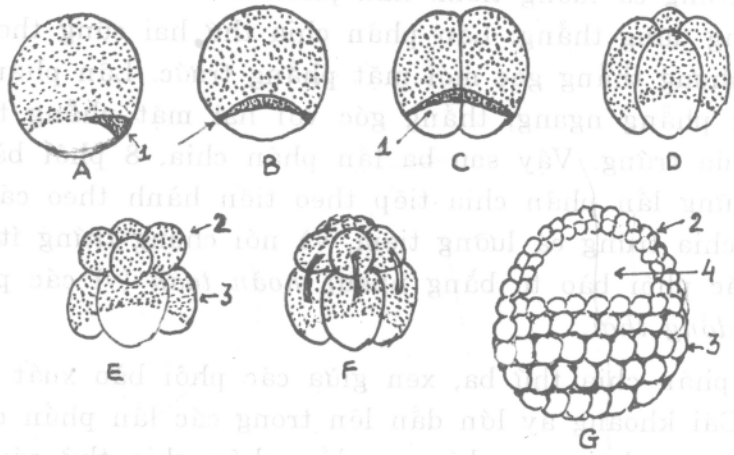


Hình 8.2. Phân chia trứng ít noãn hoàng (trứng cá lưỡng tiêm).

A. Giai đoạn hai phôi bào; B. Giai đoạn bốn phôi bào; C. Giai đoạn tám phôi bào; D. Giai đoạn 32 phôi bào (trứng bổ đôi), khoang phôi nang xuất hiện; E. Giai đoạn 64 phôi bào; F. Phôi nang.

1.2.2. Trứng vừa noãn hoàng.

Thí dụ trứng ếch. Bán cầu thực vật có màu trắng vì chứa noãn hoàng. Bán cầu động vật có màu đen vì chứa sắc tố đen. Ở vùng sau này là phía đuôi con vật có một hình lưỡi liềm màu xám gọi là liền xám chen vào giữa hai vùng đen và trắng.



Hình 8.3. Phân chia trứng vừa noãn hoàng (trứng ếch).

A. Trứng nhìn mặt bên; B. Trứng nhìn mặt sau; C. Giai đoạn hai phôi bào; D. Giai đoạn bốn phôi bào; E. Giai đoạn tám phôi bào; F. Lần phân chia thứ tư; G. Phôi nang.

1. Liềm xám; 2. Tiểu phôi bào; 3. Đại phôi bào; 4. Khoang phôi nang.

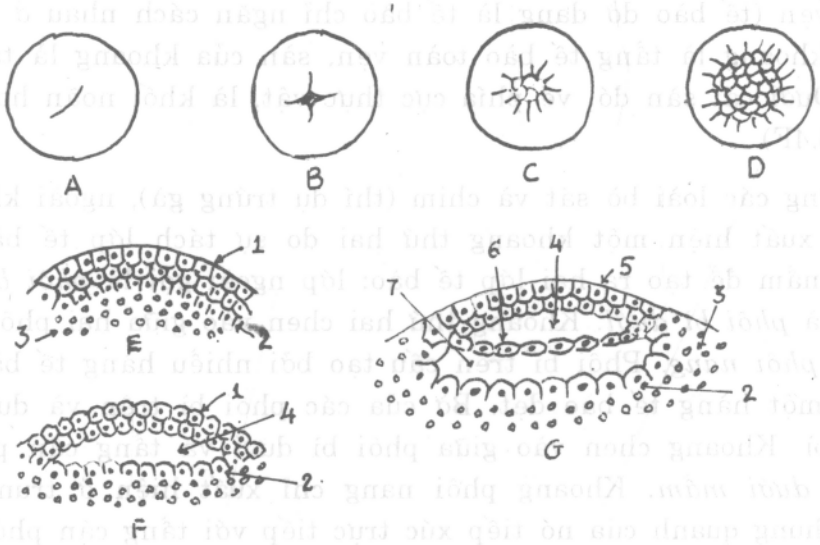
Lần phân chia thứ nhất xảy ra vào khoảng hai giờ rưỡi sau thụ tinh, và cũng như ở trong cá lưỡng tiêm, tiến hành theo một mặt phẳng đứng thẳng đi qua điểm chính giữa liềm xám. Lần phân chia thứ hai cũng theo một mặt phẳng đứng thẳng, thẳng góc với mặt phẳng trước. Vì trong lần phân chia thứ ba, mặt phẳng ngang, thẳng góc với hai mặt phẳng trên, nằm ở gần cực động vật hơn cực thực vật, nên kết quả là sinh ra 8 phôi bào có kích thước khác nhau: 4 phôi bào ở hàng trên nhỏ, không chứa noãn hoàng, chỉ chứa sắc tố, gọi là tiểu phôi bào; 4 phôi bào ở hàng dưới lớn hơn, gọi là đại phôi bào, chứa sắc tố ở cực trên và noãn hoàng ở cực dưới của chúng. Những lần phân chia tiếp theo xảy ra liên tiếp theo các mặt phẳng đứng thẳng và ngang như trên. Lần phân chia thứ năm thì đồng thời và hoàn thành trước hết ở những tiểu phôi bào vì những tiểu phôi bào nhỏ hơn đại phôi bào nên phân chia nhanh hơn. Khi lần phân chia thứ năm kết thúc, khoang phôi nang đã xuất hiện rõ rệt và nằm nánh về phía cực động vật của trứng. Những tiểu phôi bào nằm ở cực động vật. Những đại phôi bào nằm ở cực thực vật. Càng tiến gần về cực thực vật, những đại phôi bào càng lớn. Vậy sự phân chia trứng ếch thì *hoàn toàn*

nhưng *không đều và không đồng thời* . Sự phân chia ấy kéo dài khoảng 24 giờ để tạo ra phôi nang có khoảng 5000-6000 phôi bào. Khoang phôi nang lệch tâm. Thành của nó cấu tạo ít nhất bởi một hàng tế bào. Càng về phía cực thực vật, các phôi bào càng lớn (Hình 8.3).

1.2.3. Trứng nhiều noãn hoàng.

Như đã nói trên, trứng các loài cá, bò sát và chim thuộc loại này. Trong số động vật có vú, trứng các động vật thuộc đơn huyệt, thí dụ thú mỏ vịt, cũng là trứng nhiều noãn hoàng. Ta vẫn lấy trứng gà làm thí dụ:

Ngay từ hai lần phân chia đầu tiên, các phôi bào đã không tách rời hẳn nhau. Về phía dưới, chúng còn thông với khối noãn hoàng khổng lồ không phân chia. Các phôi bào phân chia nhiều lần theo mặt phẳng đứng thẳng rồi mới theo mặt phẳng ngang. Kết quả của sự phân chia là cái mầm biến thành một phiến tròn hình đĩa gọi là *đĩa mầm*. Mặt trên đĩa mầm trông như bị rạn nứt vì có những rãnh phân chia (Hình 8.4A-D).



Hình 8.4. Phân chia trứng nhiều noãn hoàng (trứng cá, chim).

A-D. Trứng nhìn trên mặt cực động vật; E-G. Cực động vật của trứng bổ đôi theo mặt phẳng đứng dọc giữa; F. Trứng các loài cá, thí dụ trứng cá mập; G. Trứng các loài chim, thí dụ trứng gà.

1. Đĩa mầm (phôi bì); 2. Tầng cận phôi bì; 3. Noãn hoàng; 4. Khoang phôi nang; 5. Phôi bì trên; 6. Phôi bì dưới; 7. Khoang dưới mầm.

Đĩa mầm còn gọi là *phôi bì*, cấu tạo bởi mấy hàng tế bào toàn vẹn, tương đương với phôi dâu của trứng cá lưỡng tiêm, lưỡng cư và động vật có vú sinh con. Chung quanh và dưới phôi bì còn có một lớp tế bào không toàn vẹn, tạo thành *tầng cận phôi bì*. Ở đó chỉ có sự phân chia của nhân, không có sự phân chia hoàn toàn của bào tương, do đó có nhiều nhân gọi là *nhân noãn hoàng*. Dưới tầng cận phôi bì là khối noãn hoàng khổng lồ. Dần dần, ở tầng cận phôi bì, các tế bào tách rời hẳn nhau và góp phần vào sự tạo ra đĩa mầm, nhưng bao giờ ở chung quanh và dưới đĩa mầm cũng có tầng cận phôi bì (Hình 8.4F, G).

Vậy sự phân chia trứng nhiều noãn hoàng thì *không hoàn toàn, không đều* và *không đồng thời*. Vì những trứng này chứa những tế bào không hoàn toàn tách rời nhau nên chúng được gọi là *trứng không toàn tế bào*. Trái lại, những trứng ít và vừa noãn hoàng được gọi là *trứng toàn tế bào* vì cấu tạo bởi những tế bào hoàn toàn tách rời nhau.

Ở trứng không toàn tế bào, khoang phôi nang hiện ra trong đĩa mầm và cũng dẹt như đĩa mầm. Ở các loài cá, thí dụ cá mập, cá đuối (thuộc bộ cá sụn), khoang phôi nang chen vào giữa tầng tế bào dở dang và tầng tế bào toàn vẹn (tế bào dở dang là tế bào chỉ ngăn cách nhau ở phía trên). Trần của khoang là tầng tế bào toàn vẹn, sàn của khoang là tầng tế bào dở dang. Dưới cái sàn đó, về phía cực thực vật, là khối noãn hoàng khổng lồ (Hình 8.4F).

Ở trứng các loài bò sát và chim (thí dụ trứng gà), ngoài khoang phôi nang, còn xuất hiện một khoang thứ hai do sự tách lớp tế bào lót mặt trong đĩa mầm để tạo ra hai lớp tế bào: lớp ngoài gọi là *phôi bì trên*, lớp trong gọi là *phôi bì dưới*. Khoang thứ hai chen vào giữa hai phôi bì ấy gọi là *khoang phôi nang*. Phôi bì trên cấu tạo bởi nhiều hàng tế bào, phôi bì dưới gồm một hàng tế bào dẹt. Bờ của các phôi bì trên và dưới là tầng cận phôi bì. Khoang chen vào giữa phôi bì dưới và tầng cận phôi bì gọi là *khoang dưới mầm*. Khoang phôi nang chỉ xuất hiện ở trung tâm đĩa mầm, bờ chung quanh của nó tiếp xúc trực tiếp với tầng cận phôi bì (Hình 8.4.G). Do đó nhìn trên mặt trứng, phần trung tâm đĩa mầm thì sáng, gọi là *diện trong suốt*, còn phần ngoại vi thì mờ hơn, gọi là *diện đục* (Hình 8.11).

2. SỰ TẠO PHÔI VỊ

Khác với sự phân chia trứng thụ tinh và sự tạo ra phôi nang, trong quá trình tạo phôi vị, xảy ra sự tích cực di chuyển tế bào dẫn đến sự tạo ra ba lá phôi: ngoại bì, nội bì và trung bì. Từ các lá phôi đó, các mầm

của mô và cơ quan phát sinh, phát triển. Do đó cấu tạo của phôi biến đổi nhưng sự lớn lên của phôi không đáng kể vì sự phân chia tế bào tiến hành chậm chạp hơn các giai đoạn phát triển trước.

Ở động vật có xương sống, sự tạo ra ống thần kinh đánh dấu giai đoạn cuối cùng của quá trình tạo phôi vị. Giai đoạn phôi có ống thần kinh gọi là *giai đoạn phôi thần kinh*. Trong giai đoạn phôi vị xảy ra hai hiện tượng cơ bản và quan trọng nhất của quá trình phát triển cá thể. Đó là sự *biệt hoá của các phôi bào* và sự *quyết định*.

Nếu ở các giai đoạn phân chia trứng thụ tinh và giai đoạn phôi nang, các phôi bào có cấu trúc bên trong giống nhau thì ở giai đoạn phôi vị, bên trong trứng, tại mỗi vùng, cấu trúc bên trong của các phôi bào có sự khác biệt và mỗi vùng sẽ tạo ra những mô và cơ quan đảm nhiệm những chức năng khác nhau. Thí dụ có vùng sẽ tạo ra biểu bì da để bọc ngoài cơ thể, có vùng sẽ tạo ra hệ thần kinh, vùng sẽ tạo ra ống tiêu hoá và các cơ quan hô hấp, vùng sẽ tạo ra các cơ quan tiết niệu, sinh dục, v.v... Người ta nói có *sự biệt hoá của các phôi bào* ở từng vùng của trứng. Vậy có thể hiểu sự biệt hoá của các phôi bào là sự biến đổi cấu tạo bên trong (cấu tạo hình thái học, vật lý hoá học) của chúng để tạo ra những mô và cơ quan đảm nhiệm những chức năng nhất định. Còn sự *quyết định* là sự định rõ một xu hướng phát triển nhất định của các phôi bào để tạo ra những mầm mô và cơ quan. Những vùng của trứng có tiềm năng tạo ra những mầm ấy gọi là những *vùng quy định mầm*.

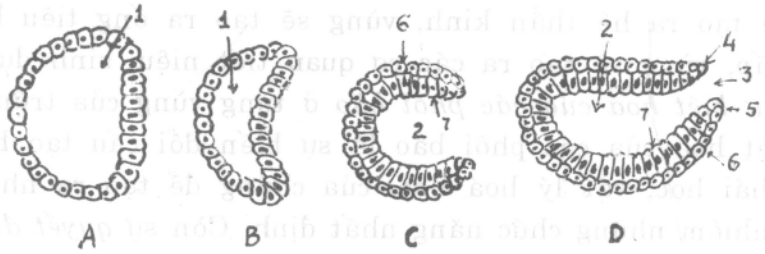
Nghiên cứu so sánh sự quyết định ở trứng các loài động vật đã cho thấy rằng có những loài động vật trong đó sự quyết định chỉ xảy ra trong giai đoạn phôi vị. Trường hợp trứng của các động vật có xương sống là một thí dụ. Vì sự quyết định chỉ xảy ra trong giai đoạn này nên ở giai đoạn hai phôi bào, nếu được tách rời nhau, mỗi phôi bào sẽ phát triển thành một cá thể toàn vẹn, và trứng của các động vật này gọi là *trứng điều hoà*.

Ở một số động vật không xương sống, thí dụ giun đốt, động vật thân mềm, sự quyết định xảy ra sớm hơn, có thể trước khi xảy ra sự phân chia trứng thụ tinh. Bởi vậy sự tách rời các phôi bào không dẫn đến sự tạo ra các cá thể toàn vẹn. Những trứng của các động vật này gọi là *trứng khảm*. Ở trên trứng thụ tinh chưa phân chia đã có một *khảm* (nghĩa là *có nhiều*) vùng quy định mầm.

Bởi vậy những nghiên cứu so sánh quá trình tạo phôi vị ở các loài động vật khác nhau có ý nghĩa quan trọng đối với sự hiểu rõ các quá trình tạo cá thể, tạo mô và tạo cơ quan.

2.1. TẠO PHÔI VỊ Ở CÁ LƯỠNG TIÊM

Ở trứng cá lưỡng tiêm, sự tạo phôi vị bắt đầu bằng sự lõm vào. Bán cầu thực vật dẹt lại rồi lõm vào khoang phôi nang làm cho khoang này hẹp dần rồi biến mất. Lúc đó trứng cá lưỡng tiêm giống như một cái thúng, cấu tạo bởi hai lớp tế bào: lớp ngoài gọi là *ngoại bì;* lớp trong là *nội bì*, phủ cái khoang mới được tạo ra do bán cầu thực vật lõm vào. Khoang này gọi là *ruột nguyên thuỷ*, thông với môi trường ngoài bằng một cái lỗ, lúc mới đầu còn rộng, rồi dần dần hẹp lại khi ruột nguyên thuỷ dài ra theo hướng đầu - đuôi phôi. Lỗ ấy gọi là *phôi khẩu*. Bờ của phôi khẩu là nơi ngoại và nội bì tiếp với nhau. Ở đó, các phôi bào chưa biệt hoá (Hình 8.5).



Hình 8.5. Tạo phôi vị ở trứng cá lưỡng tiêm
(Thiết đồ trứng theo mặt phẳng dứng dọc giữa).

1. Khoang phôi nang; 2. Ruột nguyên thuỷ; 3. Phôi khẩu; 4. Môi lưng phôi khẩu; 5. Môi bụng phôi khẩu; 6. Ngoại bì; 7. Nội bì.

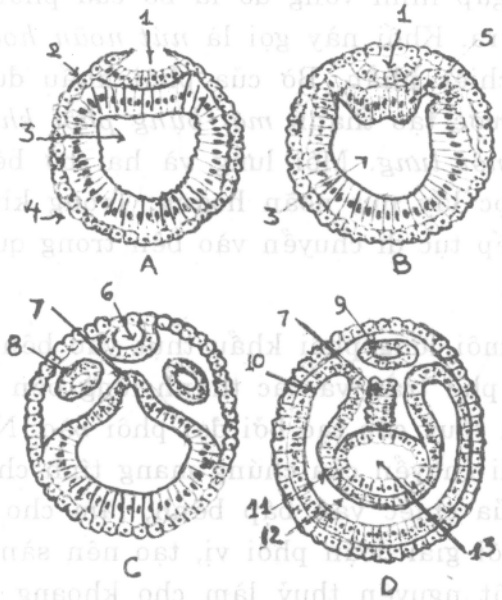
Những bờ phôi khẩu gọi là *môi*.Lúc bấy giờ ta có thể phân biệt đâu là mặt bụng, đâu là mặt lưng, đâu là phía đầu, đâu là phía đuôi của phôi. Phôi khẩu nằm ở phía đuôi phôi và có hai môi: *môi lưng* ở phía trước, *môi bụng* ở phía sau phôi khẩu. Trong quá trình tạo phôi vị, các tế bào chưa biệt hoá ở bờ phôi khẩu tiếp tục sinh sản, thụt vào bên trong phôi khẩu, nhất là các tế bào ở môi lưng. Do đó phôi dài ra theo hướng đầu - đuôi, phôi khẩu hẹp lại. Ở loài ruột khoang (thuộc động vật không xương sống), sự tạo phôi vị đến đây kết thúc, phôi chỉ có hai lá phôi: ngoại và nội bì.

Những tế bào chưa biệt hoá, từ môi lưng phôi khẩu, thụt vào bên trong, tạo thành *mầm dây sống - trung bì,* lót bên trong ngoại bì, phủ trần và các thành bên - lưng của ruột nguyên thuỷ. Dải tế bào ấy gấp lại về phía ngoại bì, tạo ra một cái khe hẹp mở về phía ruột nguyên thuỷ. Rồi hai bờ khe sát nhập với nhau, tách rời khỏi ruột nguyên thuỷ. Như vậy,

dải tế bào ấy tạo ra *dây sống* nằm chen vào giữa nội bì và ngoại bì và dài ra theo hướng đầu - đuôi phôi (Hình 8.6).

Những thành lưng - bên của ruột nguyên thuỷ cũng gấp lại, tách rời dây sống và nội bì ruột nguyên thuỷ, tạo thành những khối tế bào có tính chất chia đốt. Những khối đó tạo ra *trung bì phân đốt* phát triển về phía bụng phôi, chen vào giữa nội và ngoại bì. Sau khi sát nhập với nhau, những phần trung bì lan về phía bụng phôi tách làm hai lá: *lá thành phôi* dán vào ngoại bì và *lá tạng phôi* dán vào nội bì ruột nguyên thuỷ. Hai lá này định ranh giới cho *khoang cơ thể* nằm chen vào giữa chúng. Những đoạn lưng của khối trung bì vẫn giữ tính phân đốt, tạo nên các *khúc nguyên thuỷ*. Mỗi khúc nguyên thuỷ có một khoang nhỏ gọi là *khoang của khúc nguyên thuỷ*. Các khúc nguyên thuỷ ở phía đầu phôi già hơn những khúc nguyên thuỷ ở phía đuôi phôi vì được tạo ra trước. Phôi càng dài ra, số lượng khúc nguyên thuỷ càng tăng.

Đồng thời với sự tạo ra dây sống, những tế bào ngoại bì nằm trên mặt lưng của dây sống trở thành hình trụ và tạo ra *tấm thần kinh*. Tấm này lõm xuống trung mô bên dưới thành *máng thần kinh*. Những tế bào ngoại bì nằm trên hai bờ máng lan vào đường giữa, tiến lại gần nhau, tạo thành mái che máng thần kinh. Đồng thời hai bờ máng khép lại ở phía dưới ngoại bì, tạo thành ống thần kinh (Hình 8.6).



Hình 8.6. Các giai đoạn cuối cùng của quá trình tạo phôi vị ở cá lưỡng tiêm (thiết đồ đứng ngang đoạn giữa của trứng).

1. Tấm thần kinh; 2. Mầm dây sống trung bì; 3. Ruột nguyên thuỷ; 4. Ngoại bì; 5. Trung bì; 6. Máng thần kinh; 7. Dây sống; 8. Trung bì phân đốt (khúc nguyên thuỷ); 9. Ống thần kinh; 10. Lá thành; 11. Lá tạng; 12. Khoang cơ thể; 13. Ruột.

Tóm lại ở trứng cá lưỡng tiêm, trong giai đoạn phôi nang ta có thể đoán trước được rằng bán cầu động vật sẽ tạo ra ngoại bì, bán cầu thực vật sẽ tạo ra nội bì. Trong giai đoạn phôi vị non, khi phôi khẩu mới xuất hiện ta cũng có thể đoán trước được rằng tế bào chưa biệt hoá môi lưng phôi khẩu sẽ tạo ra cả ba lá phôi. Mầm dây sống trung bì nằm ở trần ruột nguyên thuỷ. Phần ngoại bì nằm trên đường dọc giữa mặt lưng phôi sẽ biệt hoá thành ngoại bì thần kinh.

2.2. TẠO PHÔI VỊ Ở ĐỘNG VẬT LƯỠNG CƯ

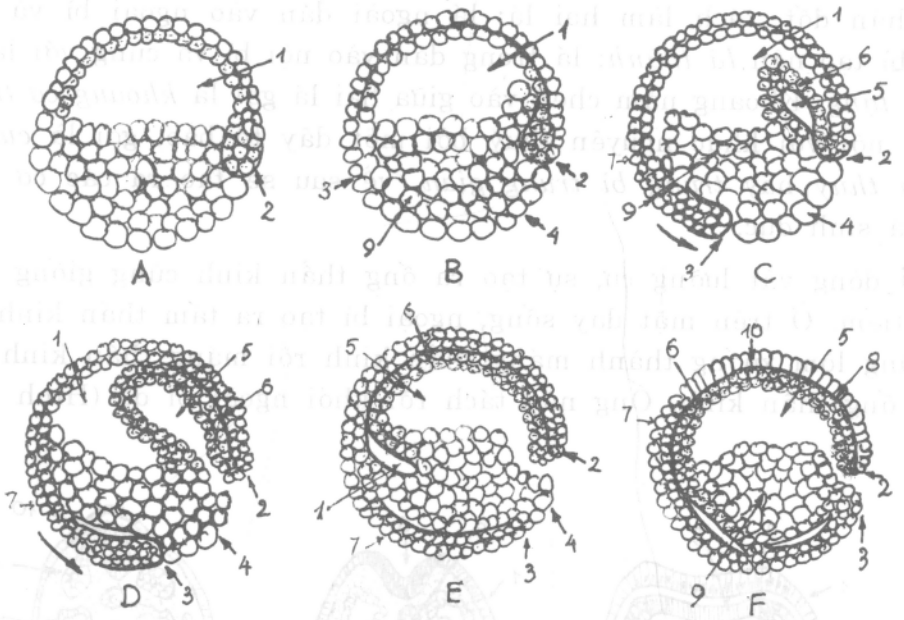
Thí dụ: ếch. Cũng như cá lưỡng tiêm, sự tạo phôi vị ếch cũng bắt đầu bằng sự lõm vào. Do sự có mặt của các đại phôi bào ở cực thực vật làm cho khoang phôi nang tương đối hẹp và lệch tâm, sự lõm vào xảy ra ở trên đường xích đạo của trứng, chỗ ranh giới những tiểu phôi bào và đại phôi bào, về phía đuôi phôi, nghĩa là ở chỗ có liềm xám. Ở đó, những đại phôi bào gần tiểu phôi bào nhất thụt vào bên trong, tạo thành một nếp gấp dần dần bịt khoang phôi nang và định ranh giới cho một khoang mới tạo ra. Cái khoang này, gọi là *ruột nguyên thuỷ*, thông với bên ngoài bằng một lỗ nhỏ có hình một cái khe hẹp. Lỗ này gọi là *phôi khẩu* (Hình 8.7A-C).

Nếp gấp mau chóng lan sang hai bên trứng và hai đầu của nó chẳng bao lâu tiếp với nhau ở bờ trước của lớp tiểu phôi bào lúc bấy giờ đã tiến về phía bụng. Nếp gấp hình vòng đó là bờ của phôi khẩu. Nó ngậm khối noãn hoàng còn lồi ra. Khối này gọi là *nút noãn hoàng*. Lúc bấy giờ phôi khẩu có hình một chiếc nhẫn. Bờ của phôi khẩu được tạo thành bởi lớp tiểu phôi bào. Bờ trước tạo thành *môi bụng phôi khẩu*, bờ sau, tức là nơi gấp trước tiên, là *môi lưng*. Môi lưng và hai bờ bên phát triển mau về phía sau như bao bọc lấy nút noãn hoàng. Trong khi đó, những tế bào ở trên mặt các môi tiếp tục di chuyển vào bên trong qua bờ phôi khẩu (Hình 8.7D-F và hình 8.8).

Những tế bào môi lưng phôi khẩu thụt vào bên trong sẽ tạo ra *mầm dây sống - trung bì* phủ trần và các thành lưng bên của ruột nguyên thuỷ. Sàn của ruột nguyên thuỷ cấu tạo bởi đại phôi bào. Những tế bào này cũng thụt vào nhưng sự di chuyển của chúng mang tính chất thụ động và, giống như sự di chuyển của chiếc ván bập bênh, làm cho chúng lúc mới đầu ở cực thực vật, đến cuối giai đoạn phôi vị, tạo nên sàn ruột nguyên thuỷ. Sự bành trướng của ruột nguyên thuỷ làm cho khoang phôi nang bị ép, dần dần hẹp lại về phía đầu phôi rồi cuối cùng sẽ biến đi (Hình 8.7D-F).

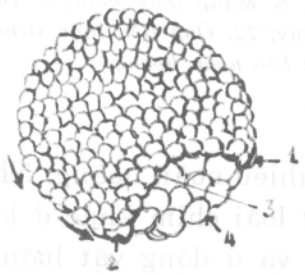
Trong quá trình tạo phôi vị ở động vật lưỡng cư còn xảy ra một kiểu di chuyển thứ hai của các tiểu phôi bào, gọi là *kiểu bọc phủ*. Kiểu này tiến hành đồng thời nhưng khác với kiểu lõm vào đã mô tả trên. Quá trình

bọc phủ bao gồm những di chuyển tích cực của các tiểu phôi bào từ cực động vật theo hướng tới cực thực vật để phủ ngoài những đại phôi bào và tạo nên ngoại bì da, làm cho phôi khẩu hẹp lại (Hình 8.7 và 8.8).



Hình 8.7. Tạo phôi vị ở trứng lưỡng cư (ếch).
Thiết đồ trứng theo mặt phẳng đứng dọc giữa.

1. Khoang phôi nang; 2. Môi lưng phôi khẩu; 3. Môi bụng phôi khẩu; 4. Nút noãn hoàng; 5. Ruột nguyên thuỷ; 6. Nội bì; 7. Ngoại bì; 8. Mầm dây sống - trung bì; 9. Tế bào noãn hoàng; 10. Tấm thần kinh. Mũi tên chỉ sự di chuyển của các phôi bào từ cực động vật về phía cực thực vật theo kiểu bọc phủ để tạo ra ngoại bì.



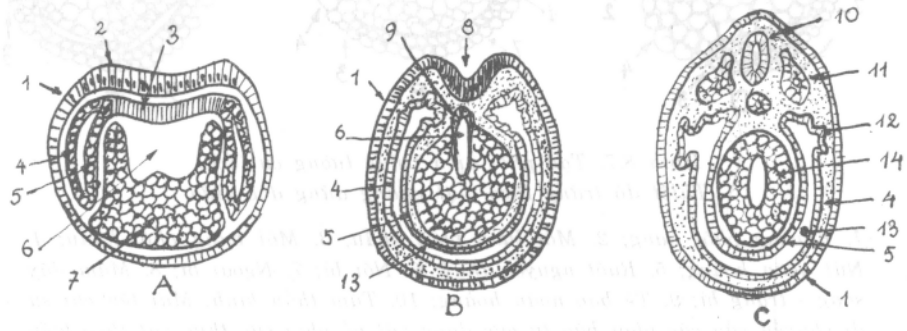
Hình 8.8. Phôi vị ếch nhìn mặt ngoài phía bên.

1. Môi lưng phôi khẩu; 2. Môi bụng phôi khẩu; 3. Môi bên phôi khẩu; 4. Nút noãn hoàng. Mũi tên chỉ sự di chuyển của các tiểu phôi bào từ cực động vật về phía cực thực vật theo kiểu bọc phủ để tạo ra ngoại bì.

Mầm dây sống trung bì tách rời khỏi nội bì ruột nguyên thuỷ ở đường dọc giữa vòm ruột nguyên thuỷ để tạo ra một dây tế bào đặc gọi là dây

sống. Nó cũng tách rời khỏi thành lưng bên ruột nguyên thuỷ để tạo ra trung bì. Trung bì không những tách rời khỏi nội bì ruột nguyên thuỷ mà còn tách rời dây sống. Ở vùng lưng, trung bì có tính phân đốt, tạo ra các *khúc nguyên thuỷ*. Trung bì ở vùng bụng, gọi là *trung bì bên*, không có tính phân đốt, tách làm hai lá: lá ngoài dán vào ngoại bì và cùng với ngoại bì tạo nên *lá thành*; lá trong dán vào nội bì và cùng với lá này tạo nên *lá tạng*. Khoang nằm chen vào giữa hai lá gọi là *khoang cơ thể*. Trung bì bên nối với khúc nguyên thuỷ bởi một dây tế bào, gọi là *cuống khúc nguyên thuỷ* hay *trung bì trung gian*, về sau sẽ tạo ra các cơ quan tiết niệu và sinh dục.

Ở động vật lưỡng cư, sự tạo ra ống thần kinh cũng giống như ở cá lưỡng tiêm. Ở trên mặt dây sống, ngoại bì tạo ra tấm thần kinh, rồi tấm này cũng lõm xuống thành máng thần kinh rồi máng thần kinh khép lại thành ống thần kinh. Ống này tách rời khỏi ngoại bì da (Hình 8.9).



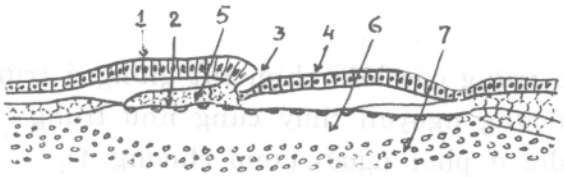
Hình 8.9. Thiết đồ ngang phôi vị lưỡng cư cho thấy các giai đoạn cuối cùng của quá trình tạo phôi vị.

1. Ngoại bì; 2. Tấm thần kinh; 3. Mầm dây sống; 4. Lá thành; 5. Lá tạng; 6. Ruột nguyên thuỷ; 7. Tế bào noãn hoàng; 8. Máng thần kinh; 9. Dây sống; 10. Ống thần kinh; 11. Khúc nguyên thuỷ; 12. Ống tiền thận (trung bì trung gian); 13. Khoang cơ thể; 14. Khối tế bào noãn hoàng.

2.3. TẠO PHÔI VỊ Ở LOÀI CHIM

Ta đã biết trứng chim thuộc loại trứng nhiều noãn hoàng. Những chuyển động tạo hình trong quá trình tạo phôi vị ở loài chim khác ở loài cá lưỡng tiêm (trứng thuộc loại trứng ít noãn hoàng) và ở động vật lưỡng cư, thí dụ ếch (trứng thuộc loại trứng vừa noãn hoàng). Do phôi bì có hình đĩa, sự tạo phôi vị ở trứng các loài chim không bắt đầu bằng sự lõm vào như ở trứng cá lưỡng tiêm hay ở trứng ếch mà bằng sự tích cực di chuyển tế bào xảy ra ở phôi bì trên. Những tế bào của lớp phôi bì này di chuyển về phía đường dọc giữa của vùng đuôi đĩa mầm. Bởi vậy vùng này dày hơn vùng

còn lại của phôi bì trên, và có dạng một đường lúc mới đầu ngắn và rộng, gọi là *đường nguyên thuỷ* (Hình 8.10).



Hình 8.10. Sự tạo phôi vị gà, thiết đồ phôi bì cắt theo mặt phẳng đứng dọc giữa.

1. Ngoại bì; 2. Nội bì; 3. Nút Hensen; 4. Đường nguyên thuỷ; 5. Phần kéo dài đường nguyên thuỷ về phía đầu phôi để tạo ra mầm dây sống; 6. Khoang dưới mầm; 7. Noãn hoàng.

Khi trứng gà đẻ ra, nhìn trên mặt trứng, ta đã thấy đĩa mầm của nó có một vùng trung tâm sáng, gọi là *diện trong suốt*, và một vùng ngoại vi thẫm màu hơn gọi là *diện đục*. Sự có mặt các diện đó là do ở phía dưới phôi bì trên có một cái khoang gọi là *khoang phôi nang*. Bên dưới khoang này còn có một khoang nữa, gọi là *khoang dưới mầm*, ngăn cách nó bởi phôi bì dưới và bờ chung quanh khoang này là *tầng cận phôi bì*. Khoang phôi nang biến đi sớm, còn lại khoang dưới mầm (Hình 8.4E, G).

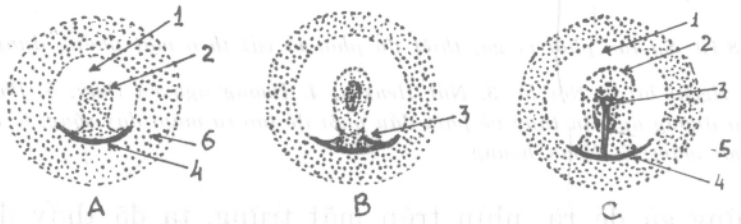
Ở phía sau diện đục, có một chỗ phình ra hình lưỡi liềm. Ở giữa diện trong suốt hiện ra một vùng thẫm hơn gọi là *diện phôi*. Rồi chính giữa hình lưỡi liềm lại xuất hiện một đường dài ra về phía đầu phôi. Đường ấy chính là *đường nguyên thuỷ* (Hình 8.11).

Đến giai đoạn này, đĩa mầm đã có hai lớp biểu mô rồi: *ngoại bì* ở trên mặt và *nội bì* ở phía dưới. Hai lá phôi đó dính với nhau ở đường nguyên thuỷ và ở chỗ có hình lưỡi liềm, những nơi sinh ra tế bào cho cả ba lá phôi. Nội bì đầu tiên cũng do tế bào sinh sản ở phía đuôi lan về phía đầu phôi tạo ra. Cái khoang dưới mầm có thể ví với ruột nguyên thuỷ vì trần của nó là nội bì phát sinh đầu tiên (Hình 8.10).

Những tế bào của phôi bì trên di cư qua đường nguyên thuỷ, thụt xuống phía dưới, lan vào giữa phôi bì trên và phôi bì dưới (ngoại và nội bì), tạo thành trung bì. Đường nguyên thuỷ dài ra và hẹp lại. Đầu trước của nó dày và phình lên, tạo thành nút Hensen (Hình 8.10 và 8.11). Nút Hensen cũng là nơi tế bào của phôi bì trên thụt vào để tạo ra dây sống. Dây này lan theo đường dọc giữa về phía đầu phôi. Nhưng khác với trứng cá lưỡng tiêm và trứng động vật lưỡng

cư, ở trứng các loài chim, ngay từ lúc mới bắt đầu tạo ra, dây sống đã tách rời trung bì và không có sự tạo ra mầm dây sống - trung bì là nơi các tế bào thụt vào để tạo ra trung bì. Ở các loài chim, đường nguyên thuỷ tương đương với phôi khẩu của trứng các loài cá lưỡng tiêm và trứng của động vật lưỡng cư, còn nút Hensen tương đương với môi lưng phôi khẩu của các loài ấy.

Sự tạo phôi vị của trứng các loài chim rất giống ở trứng các động vật có vú: sự hình thành đường nguyên thuỷ cũng như trung bì, dây sống, và ống thần kinh giống như ở phôi người (xem chương 4).



Hình 8.11. Phôi bì gà nhìn trên mặt cực động vật.

1. Diện đục; 2. Diện trong suốt; 3. Nút Hensen; 4. Hình lưỡi liềm; 5. Đường nguyên thuỷ; 6. Noãn hoàng.

3. PHÁT TRIỂN CÁC BỘ PHẬN PHỤ CỦA PHÔI

3.1. TÚI NOÃN HOÀNG

Túi noãn hoàng thấy ở trứng của mọi động vật có xương sống nhưng nguồn gốc và cấu tạo của nó ở mỗi loài động vật một khác.

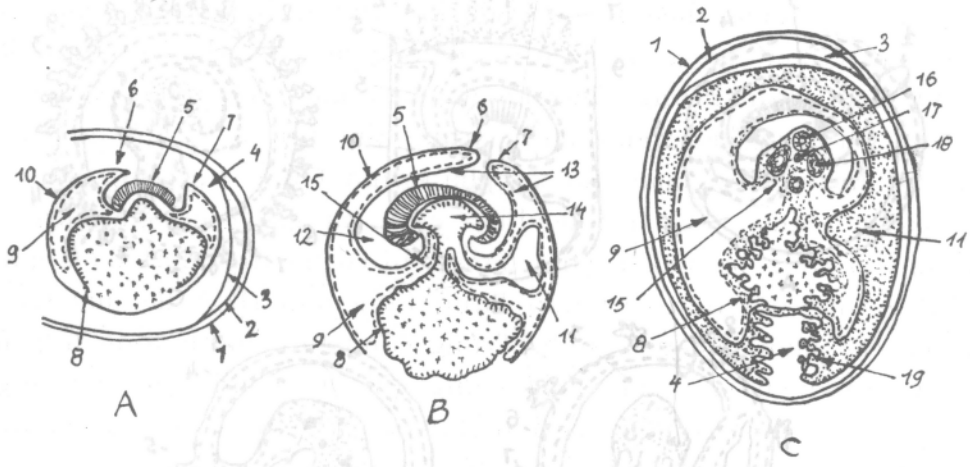
3.1.1. Ở loài cá.

Túi noãn hoàng là bộ phận phụ duy nhất của phôi. Trứng của loài cá là *trứng nhiều noãn hoàng*, phân chia theo *kiểu không toàn tế bào*. Noãn hoàng được bọc bởi ngoại bì, trung bì và nội bì. Ba lá phôi ấy tạo thành một cái túi chứa noãn hoàng. Trong trung bì, mạch máu xuất hiện, tạo thành một hệ thống mạch, gọi là *hệ tuần hoàn noãn hoàng,* để vận chuyển các chất dinh dưỡng từ túi noãn hoàng đến phôi. Phôi càng lớn, túi noãn hoàng càng nhỏ dần, được nối với phôi bởi cuống noãn hoàng ngắn và được treo lủng lẳng ở bụng phôi. Khi noãn hoàng được tiêu thụ hết, cái túi lép đi và lẩn vào trong bụng phôi.

3.1.2. Ở các động vật lưỡng cư.

Ta đã thấy noãn hoàng chứa trong các đại phôi bào, do đó phôi các động vật lưỡng cư không có túi noãn hoàng thực sự.

3.1.3. Ở phôi của các loài bò sát, chim và có vú.



Hình 8.12. Các bộ phận phụ của trứng gà.

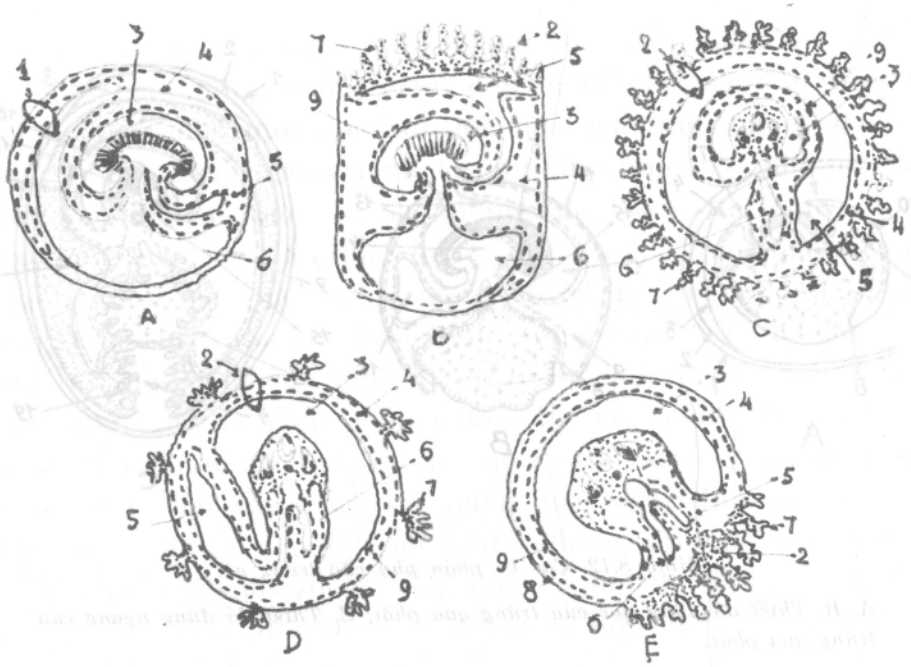
A. B. Thiết đồ đứng dọc của trứng qua phôi; C. Thiết đồ đứng ngang của trứng qua phôi.

1. Vỏ trứng; 2. Màng vỏ; 3. Phòng không khí; 4. Lòng trắng; 5. Phôi; 6. Nếp gấp màng ối ở phía đầu; 7. Nếp gấp màng ối ở phía đuôi phôi; 8. Nội bì túi noãn hoàng; 9. Khoang ngoài phôi; 10. Túi thanh dịch về sau sẽ là khoang ngoài phôi; 11. Niệu nang; 12. Khoang ối; 13. Màng ối; 14. Ruột; 15. Khoang cơ thể; 16. Ống thần kinh; 17. Dây sống; 18. Trung bì; 19. Túi dạng rau.

Túi noãn hoàng cấu tạo bởi hai lá phôi: nội bì và lá tạng của trung bì ngoài phôi, không có sự tham gia của ngoại bì. Trong lá tạng của trung bì ngoài phôi cũng có hệ tuần hoàn noãn hoàng như ở các loài cá. Hệ tuần hoàn này được gọi là *hệ tuần hoàn ngoài phôi thứ nhất.* Ở trứng các loài bò sát và chim, túi noãn hoàng rất lớn vì chứa nhiều noãn hoàng (Hình 8.12). Nhưng ở các động vật có vú, sự dinh dưỡng của phôi được tiến hành qua rau nên túi noãn hoàng kém phát triển (Hình 8.13) và không chứa noãn hoàng, sẽ biến đi sớm. Tuy vậy ở loài có vú, trong giai đoạn sớm của phôi cũng có hệ tuần hoàn noãn hoàng và túi noãn hoàng đảm nhiệm chức năng tạo huyết và tạo mạch.

3.2. MÀNG ỐI, MÀNG ĐỆM VÀ NIỆU NANG

Màng ối, màng đệm và niệu nang chỉ xuất hiện ở phôi các động vật có xương sống sống ở trên cạn (bò sát, chim, động vật có vú). Đã có màng ối thì cũng có niệu nang và đã có niệu nang thì cũng có màng đệm. Đó là vì phôi phát triển trong một túi kín tức là *màng ối,* phải được liên lạc với môi trường ngoài bởi niệu nang và màng đệm.



Hình 8.13. Các bộ phận phụ của phôi động vật có vú.

A. Thú có túi; B. Dơi; C. Thú ăn thịt sống; D. Động vật nhai lại. E. Người.

1. Rau rốn; 2. Rau đệm - niệu nang; 3. Khoang ối; 4. Khoang ngoài phôi; 5. Niệu nang; 6. Túi noãn hoàng; 7. Nhung mao đệm; 8. Màng đệm nhẵn (không có nhung mao); 9. Màng ối.

Ở các loài bò sát và chim, màng ối và màng đệm được tạo ra đồng thời, cấu tạo bởi ngoại bì và lá thành trung bì ngoài phôi. Hai lá phôi đó phát triển ở ngoài phôi và tạo ra hai nếp gấp đầu và đuôi phôi. Hai nếp gấp này tiến lại gần nhau ở phía mặt lưng phôi và sát nhập với nhau. Ở nơi sát nhập, các lá phôi bị tiêu đi. Như vậy có hai màng lưỡng bì (cấu tạo bởi hai lá phôi) được tạo ra: *màng ối* bọc quanh phôi và *màng đệm* nằm xa phôi hơn. Mặt trong của màng ối cấu tạo bởi ngoại bì phôi, mặt ngoài bởi lá thành trung bì ngoài phôi. Màng lưỡng bì này giới hạn một cái khoang gọi là *khoang ối*. Khoang này chứa một chất lỏng gọi là *nước ối*. Phôi tắm mình trong chất lỏng ấy. Như vậy trứng các loài bò sát và chim phát triển ở trên cạn, nhưng phôi các loài đó lại được phát triển trong một môi trường lỏng là nước ối tiết ra bởi màng ối. Chức năng của nước ối đã được trình bày trong chương trước (xem chương 7, mục 1.2). Màng đệm cấu tạo bởi ngoại bì ở mặt ngoài và lá thành trung bì ngoài phôi ở mặt trong. Khoang chen vào giữa mặt trong màng đệm và mặt ngoài

màng ối gọi là *khoang ngoài phôi* (Hình 8.12). Ở động vật càng tiến hoá, màng ối càng xuất hiện sớm.

Niệu nang phát sinh dưới dạng một túi thừa của nội bì ruột sau, và cũng như túi noãn hoàng, cấu tạo bởi hai lá phôi: nội bì và lá tạng trung bì ngoài phôi lót ngoài nội bì đó. Niệu nang phát triển vào trong khoang ngoài phôi và lan tới màng đệm để gắn vào đó. Vì ở các loài bò sát và chim, phôi phát triển ở bên trong trứng có vỏ bọc kín, không có cơ chế cho phép đào thải những chất dị hoá sinh ra do sự chuyển hoá của protein. Những chất đó tích luỹ trong niệu nang dưới dạng những tinh thể acid không tan. Như vậy chức năng thứ nhất của niệu nang là tích trữ những chất cặn bã. Chức năng thứ hai của niệu nang là trao đổi khí với môi trường ngoài qua vỏ trứng. Trong trung bì niệu nang, một hệ thống mạch gọi là *hệ tuần hoàn niệu nang* phát triển mạnh. Hệ thống này gồm hai động mạch, hai tĩnh mạch và những mao mạch nối động mạch với tĩnh mạch niệu nang và được coi là *hệ thống tuần hoàn ngoài phôi thứ hai*. Ở phoi các loài bò sát và chim, niệu nang phát triển rất mạnh, bao quanh màng ối, túi noãn hoàng và chiếm hết cả khoang ngoài phôi. Ở trứng chim, lan tới đầu nhỏ của quả trứng, niệu nang còn bao bọc cả khối lòng trắng và kết hợp với túi noãn hoàng, tạo ra một túi kín đựng lòng trắng đang bị tiêu đi dần dần. Túi kín đó gọi là *túi dạng rau* (sac placentoide). Ở phần thuộc niệu nang, từ thành túi mọc ra những nhung mao có tác dụng hấp thụ mau chất albumin của lòng trắng (Hình 8.12C).

Ở động vật có vú, niệu nang không đảm nhiệm chức năng tích trữ các chất cặn bã nữa vì sự bài tiết các chất ấy có nitơ được tiến hành bởi rau qua trung gian một hợp chất có tính dễ hoà tan là urê. Trong khi đó chức năng trao đổi khí của niệu nang vẫn được duy trì nhờ một hệ thống mạch được tạo ra trong niệu nang để nối thai với rau. Hệ thống mạch đó gọi là *hệ mạch rốn*.

Ở đa số động vật có vú, niệu nang được nối với màng đệm để cung cấp máu cho màng đệm, làm cho màng đệm tham gia vào sự cấu tạo *rau - đệm - niệu nang* (Hình 8.13A-D). Trong khi đó ở một số động vật có vú, trong đó có loài người, phần nội bì của niệu nang thoái triển và chỉ còn là một túi thừa nằm trong đoạn đầu của dây rốn, không tiến tới màng đệm (Hình 8.13E) và biến đi sớm. Những mạch máu phát sinh từ trung mô của niệu nang đóng vai trò dinh dưỡng rất quan trọng vì nó làm cho thai liên lạc được với rau.

3.3. RAU

3.3.1. Đại cương.

Rau là cơ quan liên lạc giữa phôi thai và cơ thể mẹ để phôi thai sống bám vào cơ thể mẹ. Cũng như màng ối, ở động vật càng tiến hoá, rau càng xuất hiện sớm.

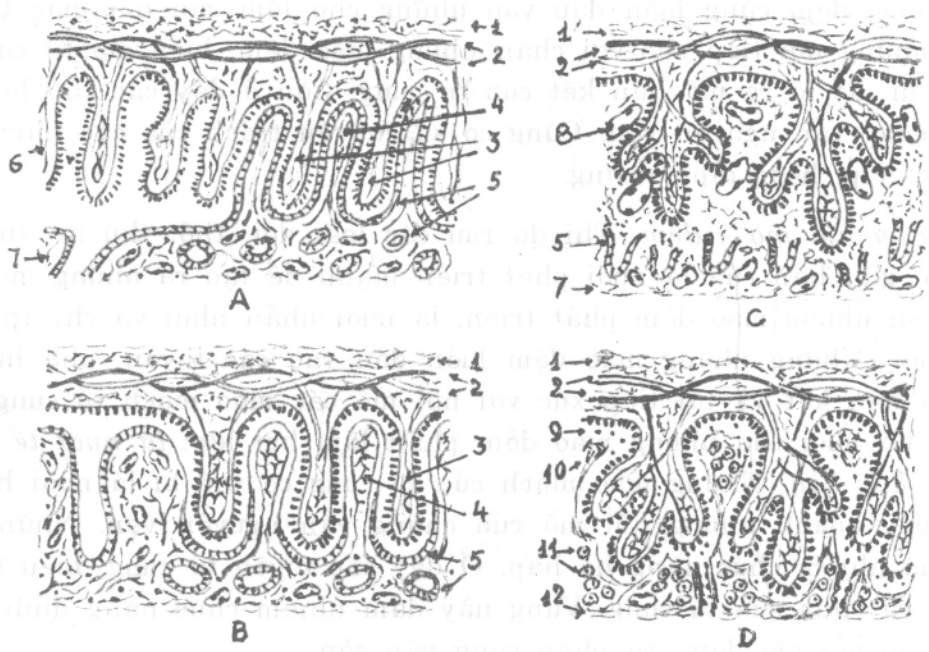
Thực ra trong lớp cá cũng có loài sinh con chứ không đẻ trứng, thí dụ một vài loài cá thuộc bộ cá sụn. Ở các loài ấy, trứng thụ tinh phát triển trong vỏ trứng. Túi noãn hoàng đến dính vào trứng tạo thành một loại rau gọi là *rau rốn* vì túi noãn hoàng còn gọi là *túi rốn*.

Trong lớp bò sát cũng có nhiều động vật sinh con chứ không đẻ trứng. Ngoài rau rốn, còn một loại rau nữa gọi là *rau đệm - niệu nang* được tạo ra do sự phối hợp giữa niệu nang và màng đệm.

Ở động vật có vú, trừ các động vật thuộc bộ đơn huyệt và bộ thú có túi, tất cả các động vật có vú khác sinh con đều có rau. Ở động vật có vú thuộc bộ đơn huyệt, trứng thuộc loại trứng có nhiều noãn hoàng, phát triển không khác trứng các loài bò sát và chim và cũng như trứng chim, có một đường nguyên thuỷ dài nhưng phần kéo dài của đường nguyên thuỷ (ống dây sống) thì rỗng. Các động vật thuộc bộ thú cỏ túi, thí dụ các loài thú có túi đuôi quấn (sarigue), thú nhảy, còn gọi là canguru (Kangourou) có một cái túi ở trước bụng để nuôi con. Trứng của các động vật này thuộc loại trứng ít noãn hoàng. Rau của chúng thuộc loại *rau rốn* vì được tạo ra do túi noãn hoàng đến đính vào túi thanh dịch (Hình 8.13A). Rau rốn không được coi là rau chính thức vì không có *nhung mao rau*. Bởi vậy các động vật có vú thuộc bộ đơn huyệt và bộ thú có túi được xếp chung vào lớp phụ *động vật có vú không rau*. Còn các động vật có vú khác được xếp vào lớp phụ *động vật có vú có rau*. Rau của chúng thuộc loại *rau đệm - niệu nang*. Bộ phận cấu tạo chính của loại rau này là *nhung mao đệm*, còn gọi là *nhung mao rau*. Cấu tạo của nhung mao đệm gồm một trục liên kết chứa mạch và phủ ngoài bởi *lá nuôi*.

3.3.2. Phân loại rau. Có nhiều kiểu phân loại rau:

3.3.2.1. Theo sự tiếp xúc của lá nuôi với tử cung: Có bốn kiểu tiếp xúc giữa lá nuôi với nội mạc thân tử cung, cho nên có bốn loại rau (Hình 8.14).



Hình 8.14. Phân loại rau theo sự tiếp xúc của nhung mao đệm với niêm mạc tử cung.

A. B. Rau không màng rụng; C, D. Rau có màng rụng; A. Rau biểu mô đệm; B. Rau liên kết - đệm; C. Rau nội mô - đệm; D. Rau máu - đệm.

1. Màng đệm; 2. Các mạch (động và tĩnh mạch) đệm; 3. Nhung mao hô hấp; 4. Lưới mao mạch của niêm mạc tử cung; 5. Tuyến tử cung; 6. Nhung mao dinh dưỡng; 7. Niêm mạc tử cung; 8. Tế bào nội mô của mao mạch niêm mạc tử cung; 9. Khoảng gian nhung mao chứa máu mẹ; 10. Các vách ngăn tạo thành bởi niêm mạc tử cung không bị phá huỷ và định ranh giới cho múi rau; 11. Tế bào rụng; 12. Màng rụng rau (niêm mạc tử cung).

- *Rau biểu mô đệm.* Thí dụ rau của lợn, ngựa (Hình 8.14A). Lá nuôi tiếp xúc trực tiếp với biểu mô tử cung. Toàn bộ lá nuôi tạo ra rau. Ở rau lợn có hai loại nhung mao đệm: *Nhung mao đệm chuyên trách hô hấp* chứa nhiều mao mạch máu và niêm mạc tử cung ở chỗ nhung mao đệm đính vào cũng chứa nhiều mao mạch máu; *nhung mao đệm chuyên trách dinh dưỡng* thường họp thành đám và đầu của chúng thường luồn vào một chỗ lõm rộng của nội mạc tử cung. Chỗ lõm ấy có thể là tuyến tử cung đã nở rộng và chứa một chất lỏng, gọi là *sữa tử cung*, tiết ra bởi các tuyến tử cung. Trong sữa tử cung có albumin, glycogen, bạch cầu và những tế bào biểu mô đã bị thoái hoá. Những nhung mao đệm chuyên trách dinh dưỡng nhúng trong *sữa tử cung*. Cũng như ở vùng nội mạc tử cung nằm đối diện

với chúng, chúng có ít mao mạch máu hơn những nhung mao đệm chuyên trách hô hấp.

- *Rau liên kết đệm.* Thí dụ rau các loài nhai lại (Hình 8.14B). Các nhung mao đệm cũng luồn đầu vào những chỗ lõm của nội mạc tử cung. Chỉ ở những nơi tiếp xúc với chân nhung mao đệm, biểu mô tử cung mới bị tiêu đi, để lộ ra mô liên kết của tử cung. Còn ở đáy các chỗ lõm, biểu mô tử cung vẫn nguyên vẹn. Cũng có sự chuyên trách của các nhung mao: hoặc hô hấp, hoặc dinh dưỡng.

- *Rau nội mô - đệm.* Thí dụ rau các loài dơi, thỏ, thú ăn thịt. Một phần có giới hạn của lá nuôi phát triển mạnh để tạo ra nhung mao đệm. Ngoài nơi nhung mao đệm phát triển, lá nuôi nhẵn nhụi và chỉ áp vào tử cung thôi. Những nhung mao đệm luồn đầu vào các tuyến, phá huỷ biểu mô, mô liên kết và tới tiếp xúc với nội mô các mao mạch tử cung (Hình 8.14C). Lá nuôi của nhung mao đệm phân làm hai lớp: *lá nuôi tế bào* và *lá nuôi hợp bào*. Những mao mạch của tử cung có thể bị lá nuôi hợp bào vây chung quanh nhưng nội mô của chúng vẫn nguyên vẹn. Những vùng này đảm nhiệm chức năng hô hấp. Ở đáy các tuyến tử cung, biểu mô vẫn tồn tại và chứa sữa tử cung. Vùng này đảm nhiệm chức năng dinh dưỡng. Vậy ở rau nội mô đệm, sự phân công vẫn còn.

- *Rau máu - đệm.* Thí dụ rau chuột, các loài thú ăn sâu bọ, khỉ, người. Lá nuôi phát triển mạnh đến cực độ, tiêu huỷ mô tử cung của mẹ, phá vỡ các mạch máu tử cung. Máu tràn vào các hốc tạo ra do sự phá huỷ. Những nhung mao đệm nhúng trong máu ấy. Chính ở rau thuộc loại này, các tế bào liên kết của nội mạc tử cung mới có sự chuẩn bị để nuôi phôi. Chúng tích trữ các chất dinh dưỡng, trở thành hình đa diện, nằm sát nhau và được gọi là *tế bào rụng* (Hình 8.14D).

3.3.2.2. Theo sự tham gia của nội mạc tử cung vào sự cấu tạo rau. Người ta phân biệt:

- *Rau không màng rụng.* Những rau biểu mô - đệm và liên kết đệm thuộc loại này. Vì lá nuôi không gắn vào nội mạc tử cung nên khi đẻ, rau rời nội mạc tử cung dễ dàng, không có chảy máu và khi sổ rau, rau không kéo theo nội mạc tử cung.

- *Rau có màng rụng.* Những rau nội mô-đệm và máu-đệm thuộc loại này. Vì một phần nội mạc tử cung gắn với nhung mao đệm nên khi sổ rau, rau mang theo một phần nội mạc tử cung (màng rụng), kèm theo chảy máu.

Do đó hai loại rau kể trên, người ta phân biệt hai loại động vật có vú: loại có màng rụng và loại không có màng rụng.

3.3.2.3. Theo sự phân bố của nhung mao đệm. Có hai loại rau:

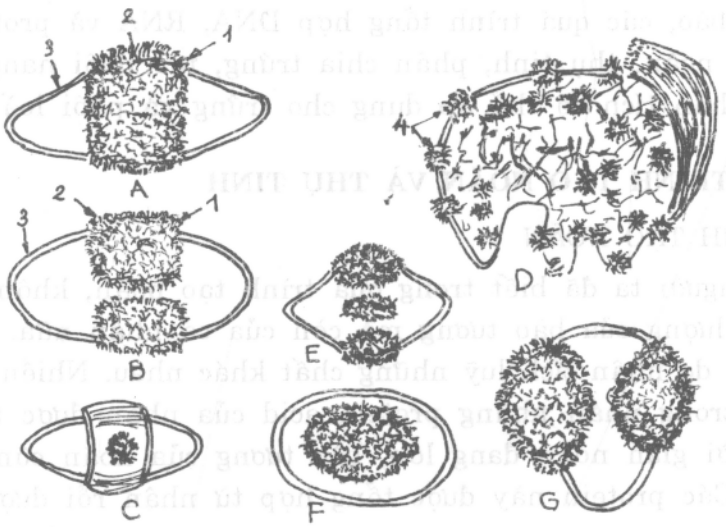
- *Rau toả lan:* Những nhung mao đệm được phân bố trên khắp mặt trứng. Thí dụ rau các loài thú ăn thịt (Hình 8.13C).

- *Rau múi.* Những nhung mao đệm hợp thành khóm, mỗi khóm tạo thành một múi rau. Thí dụ rau các loài nhai lại (Hình 8.13D và 8.15D), rau loài người (Hình 7.5).

3.3.2.4. Theo hình dáng của rau. Có những loại:

- *Rau hình đai:* Rau có hình một cái vành bao quanh trứng. Thí dụ rau các loài thú ăn thịt như mèo, cầy, chó, chó biển vân vân (Hình 8.15A-C).

- *Rau hình đĩa.* Rau chỉ chiếm cực của trứng và có hình đĩa. Thí dụ rau các loài gặm nhấm (thỏ, chuột), dơi, thú ăn sâu bọ, khỉ, người (Hình 8.13B, E và 8.15E-G).



Hình 8.15. Rau của một số động vật có vú nhìn mặt ngoài.

A-C. Rau hình đai; D. Rau múi; E-G. Rau hình đĩa.
A. Rau của lợn, chó, chó biển, cầy, cáo; B. Rau của gấu trúc Mỹ (Raccoon); C. Rau rái cá; D. Rau các loài nhai lại; E. Rau của chồn; F. Rau của gấu nâu (Brown bear); G. Rau của khỉ.

1. Nhung mao đệm ở bờ đai rau; 2. Màng đệm có nhung mao; 3. Màng đệm nhẵn (không nhung mao); 4. Múi rau.

CHƯƠNG 9

SƠ LƯỢC VỀ PHÔI THAI HỌC PHÂN TỬ

Phôi thai học phân tử nghiên cứu mối quan hệ giữa sự tổng hợp và hoạt động chuyển hoá của các đại phân tử với những biến đổi hình thái trong các giai đoạn phát triển cá thể như thụ tinh, phân chia trứng, phôi nang, phôi vị đã được mô tả bởi các nhà phôi thai hình thái học. Mối quan hệ đó đã được nghiên cứu ở nhiều loài động vật, nhưng chủ yếu là trên trứng và phôi của cầu gai (động vật không xương sống) và lưỡng cư (động vật có xương sống). Trong chương này, ta sẽ phân tích chủ yếu sự hô hấp của các phôi bào, các quá trình tổng hợp DNA, RNA và protein trong các quá trình tạo noãn, thụ tinh, phân chia trứng, tạo phôi nang và tạo phôi vị. Kết quả phân tích có thể áp dụng cho trứng và phôi loài người.

1. CÁC QUÁ TRÌNH TẠO NOÃN VÀ THỤ TINH

1.1. QUÁ TRÌNH TẠO NOÃN

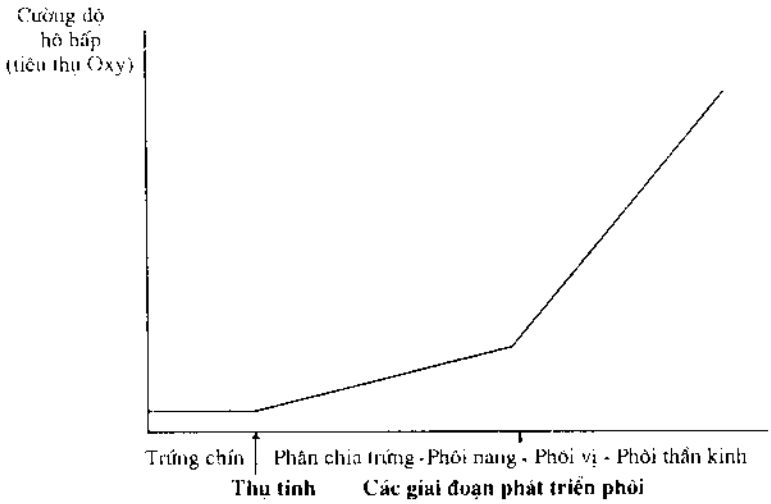
Từ lâu, người ta đã biết trong quá trình tạo noãn, không phải chỉ có sự tăng khối lượng của bào tương mà còn của cả nhân nữa. Sự tăng khối lượng nhân là do nhân tích luỹ những chất khác nhau. Nhiều người nghiên cứu đã thấy trong nhân những protein acid của nhân được tổng hợp tích cực. Trong thời gian noãn đang lớn, bào tương của noãn cũng chứa nhiều protein acid. Các protein này được tổng hợp từ nhân rồi được vận chuyển ra bào tương.

Trong noãn đang lớn, lượng DNA không thay đổi. Trong quá trình giảm phân để trưởng thành, lượng DNA của noãn giảm từ tứ bội (4n) xuống lưỡng bội (2n) sau lần phần chia thứ nhất rồi đơn bội (1n) sau lần phân chia thứ hai. Sự tổng hợp DNA không xảy ra. Trong nhân có hai loạiDNA: DNA cuả thể nhiễm sắc và DNA của dịch nhân. DNA dịch nhân có phân tử lượng cao hơn, chứa nhiều cytosin và guanin hơn DNA thể nhiễm sắc và có quan hệ tới sự tạo ra hạt nhân. Trong bào tương cũng có hai loại DNA: DNA của ty thể và DNA có quan hệ tới sự tạo ra noãn hoàng chiếm

tới 80% DNA của bào tương trứng ếch. Người ta cho rằng noãn tích trữ DNA trong bào tương để sử dụng dần trong quá trình phát triển phôi.

Trong noãn đang lớn, sự tổng hợp protein, thành phần hoá học chủ yếu của noãn hoàng, xảy ra tích cực. Sự tích cực tổng hợp protein cho thấy vai trò tích cực của RNA. Trong thời gian noãn đang lớn, mọi loại RNA đều được tổng hợp.

Ở đa số loài động vật, quá trình tạo noãn được đặc trưng bởi sự tích luỹ RNA trong bào tương của noãn. Trong số cả ba loại RNA: RNA thông tin (mRNA), RNA vận chuyển (tRNA) và RNA ribosom (rRNA), thì rRNA được tích luỹ nhiều nhất và sự tích luỹ rRNA được thấy ở noãn nhiều loài động vật nhờ hiện tượng *khuếch đại gen*. Hiện tượng này cơ bản gồm sự nhân lên các gen sản xuất rRNA để đạt tới mức một đoạn DNA của nhân noãn bào cấu tạo bởi nhiều bản sao DNA giống nhau mã hoá các ribosom. Ở động vật lưỡng cư Xenopus, người ta thấy mỗi nhân noãn bào chứa một số lượng gen sản xuất rRNA nhiều gấp 1.500 lần hơn ở các loại tế bào khác. DNA khếch đại này đứt thành những đoạn bắt đầu tích cực tổng hợp rRNA để tạo ra hàng trăm hạt nhân về sau sẽ di cư ra bào tương; ở đó, chúng tạo thành những đám rRNA có thể nhận thấy được. Còn hai loại RNA kia (mRNA và tRNA) được tạo ra với số lượng ít hơn, cũng di cư ra bào tương. Ở cuối quá trình tạo noãn, trước khi thụ tinh, có thể coi noãn chín (noãn trưởng thành) là một cái máy tích cực tổng hợp protein và sẵn sàng hoạt động nhưng sự tổng hợp chất này bị kìm hãm và không xảy ra.



Hình 9.1. Biểu đồ những biến đổi cường độ hô hấp (tiêu thụ oxy) xảy ra trong các giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi đại đa số động vật có xương sống.

Theo quá trình lớn lên của noãn, sự tiêu thụ oxy, nghĩa là sự hô hấp của noãn cũng giảm đi nhiều và người ta thấy noãn chín sử dụng ít oxy hơn noãn bào 1 ba lần. Người ta cho rằng noãn chưa thụ tinh ở trạng thái giảm oxy mô.

Tóm lại ở noãn trưởng thành, trước khi thụ tinh, mọi quá trình hô hấp và tổng hợp các đại phân tử đều tiến hành với mức độ thấp. Người ta cho rằng noãn trưởng thành chưa thụ tinh ở trạng thái *tiềm sinh*.

1.2 KHI ĐÃ THỤ TINH

Sự xâm nhập của tinh trùng vào noãn hay kích thích noãn bằng nhiều tác nhân khác nhau như các tác nhân cơ học, lý, hoá học... gây ra sự *hoạt hoá của noãn*. Ở trứng cầu gai và trứng một số động vật khác, dấu hiệu đầu tiên của sự hoạt hoá noãn là *phản ứng vỏ* (xem chương 3, mục 1.2.2.1). Ngoài dấu hiệu đó, sự hoạt hoá của noãn còn có những biểu hiện khác.

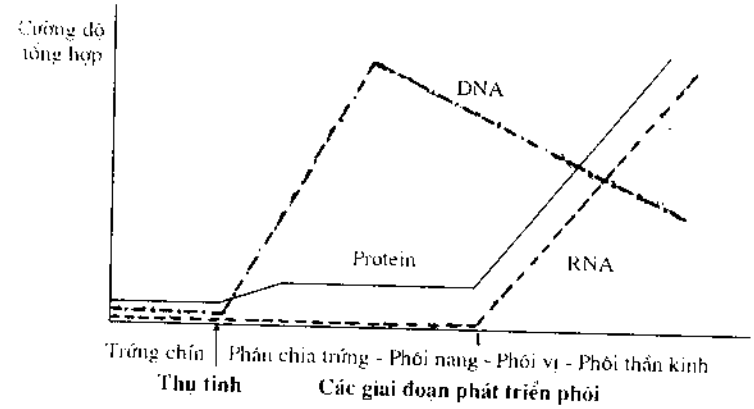
Ở trứng cầu gai, hải tiêu và giun đốt, ngay sau khi thụ tinh, sự tiêu thụ oxy và sinh nhiệt tăng lên (Hình 9.1). Do đó Brachet cho rằng sự thụ tinh đã hoàn lại sự hô hấp cho noãn. Sự chuyển hoá các phosphat cũng tăng lên rất mạnh, gấp hàng trăm lần hay hơn so với trước khi thụ tinh. Sự chuyển hoá Ca và K cũng tăng lên hàng chục lần hay hơn. Sự hoạt động của các enzym tiêu protein cũng có nhiều thay đổi. Tính thấm (thí dụ đối với phosphat), tính chất điện và các đặc tính khác của màng tế bào bọc noãn cũng có nhiều biến đổi.

Ở cầu gai, trứng đã chín (đã trưởng thành) nhưng chưa thụ tinh, có thể hấp thụ các acid amin, nhưng trong trứng, sự tổ hợp các acid ấy để tạo ra các chuỗi polypeptid tiến hành rất yếu. Bằng các thí nghiệm với các acid amin đã đánh dấu, người ta thấy sự sử dụng các acid amin và sự tổ hợp chúng để tổng hợp protein tăng lên một vài phút sau khi thụ tinh. Nguyên liệu cần thiết cho sự tổng hợp ấy, chủ yếu là mRNA, như ta đã thấy, được tạo ra trong quá trình tạo noãn và được tích luỹ trong noãn trước khi thụ tinh. Ngay sau khi thụ tinh, DNA cũng được tổng hợp. Như đã nói trên, trước khi thụ tinh, noãn ở trạng thái tiềm sinh. Sự thụ tinh đã làm cho noãn thoát khỏi trạng thái đó vì trong noãn, nhân và các bào quan đảm nhiệm chức năng tổng hợp protein đã trở lại hoạt động.

Sự tăng cường chuyển hoá trong noãn đã hoạt hoá có thể một phần là do sự chuyển hoá vật chất thoát khỏi trạng thái ức chế. Người ta giả thiết rằng sự kìm hãm chuyển hoá xuất hiện trước khi thụ tinh đã được giải kìm hãm bởi sự kích động của tinh trùng đã xâm nhập vào trong noãn và sự thụ tinh là một cơ chế nhờ đó các yếu tố sinh lý thôi không được ngụy trang hoặc được giải phóng khỏi yếu tố ức chế. Có thể sự hoạt hoá

của noãn là do sự giải kìm hãm các enzym hay các hệ thống enzym vốn sẵn có trong noãn nhưng ở trạng thái không hoạt động, hoặc bị kìm hãm hoạt động. Sự xâm nhập của tinh trùng vào noãn có thể khử chất ức chế trong tổ hợp enzym - chất ức chế nằm trong vùng ngoại vi bào tương của noãn. Những enzym đã được giải kìm hãm có thể khơi mào cho cả một chuỗi phản ứng để gây ra hàng loạt những hiện tượng khác nhau có liên quan tới sự hoạt hoá của noãn.

Sự hoạt hoá của noãn có thể được đại diện bởi sự thay đổi mức độ tổng hợp protein trong noãn. Tổng hợp và hoặc chuyển hoá protein trong noãn tăng lên ngay sau khi thụ tinh (Hình 9.2) có lẽ là do sự kìm hãm nói trên đã bị thủ tiêu. mRNA được tổng hợp trong thời gian tạo noãn và trước khi thụ tinh không có hoạt tính. Sự thụ tinh, bằng cách nào đó, đã giải thoát mRNA khỏi trạng thái bị kìm hãm và chuyển nó sang trạng thái hoạt động. Nhưng điều này cũng có thể do những đặc điểm cấu tạo nào đó của ribosom có mặt trong noãn. Người ta đã thấy RNA tinh chế từ trứng cầu gai chưa thụ tinh có thể kích thích sự tổ hợp các acid amin khi có mặt các ribosom chiết ra từ tế bào gan chuột. Nhưng cũng chính RNA đó hay rRNA có hoạt tính cao của tế bào gan chuột lại không kích thích sự tổ hợp các acid amin khi có mặt ribosom đã được chiết ra từ trứng chưa thụ tinh. Có thể là sau khi thụ tinh, sự tái tạo cấu trúc nào đó của ribosom đảm bảo cho nó tương tác được với mRNA để gây ra sự tổ hợp các acid amin. Cũng có lẽ là trứng chưa thụ tinh không chứa các acid amin có hoạt tính. Điều này không kém phần quan trọng. Sau khi thụ tinh, các acid amin có hoạt tính xuất hiện mau chóng và số lượng của chúng tăng theo tỷ lệ thuận với sự tăng thu nhập acid amin vào noãn và với sự tăng cường tổng hợp protein. Sự thụ tinh có thể gây ra sự tạo ra các acid amin có hoạt tính và bằng cách đó đã khởi động một chuỗi sự kiện phức tạp đặc trưng cho sự tổng hợp protein và sự bắt đầu phát triển cá thể mới.



Hình 9.2. Biểu đồ những biến đổi cường độ tổng hợp DNA, RNA và protein trong các giai đoạn phát triển phôi động vật có xương sống.

Tóm lại, thụ tinh là một hiện tượng rất phức tạp, đòi hỏi cần phải có những nghiên cứu tiếp tục và sâu hơn nữa để có thể giải thích đầy đủ sự hoạt hoá của trứng thụ tinh. Việc tiếp tục nghiên cứu các quá trình biến đổi về mặt hoá sinh có liên quan tới sự thụ tinh và sự phân tích những biến đổi chuyển hoá liên tục kèm theo nó, có thể đem lại những hiểu biết đầy đủ về quá trình thụ tinh.

2. CÁC QUÁ TRÌNH PHÂN CHIA TRỨNG THỤ TINH VÀ TẠO PHÔI NANG

Các giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, phôi dâu và phôi nang đều có một đặc điểm chung là có một quá trình sinh sản tế bào theo kiểu gián phân rất tích cực. Do đó, ở ba giai đoạn này, sự tổng hợp và chuyển hoá các đại phân tử chủ yếu xảy ra tương tự với nhau. Bởi vậy ta có thể nghiên cứu đồng thời các quá trình đó ở cả ba giai đoạn trong cùng một mục.

Nói chung trong cả ba giai đoạn này, cường độ hô hấp tăng dần (Hình 9.1). Sự tăng cường độ hô hấp có liên quan tới sự cung cấp năng lượng được tiêu thụ trong nhiều quá trình xảy ra khi trứng phân chia, thí dụ các quá trình gián phân liên tiếp, tổng hợp DNA, protein vân vân. Người ta đã thấy sự ức chế hô hấp (do thiếu oxy) dẫn tới sự hạ thấp trị số ATP trong phôi bào. Khi ATP đạt tới mức thấp hơn bình thường 50%, sự phân chia tế bào ngừng hoàn toàn.

Ở phôi động vật lưỡng cư, trong giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, lượng hydrat carbon, đặc biệt là glycogen giảm rõ rệt. Trên thực nghiệm, người ta thấy trứng động vật lưỡng cư đặt trong điều kiện yếm khí vẫn phát triển bình thường. Lúc ấy xảy ra sự tiêu thụ glucid. Đó là một điều chắc chắn vì có sự xuất hiện acid lactic. Ngoài ra, trong điều kiện ái khí, phôi phát triển bình thường.

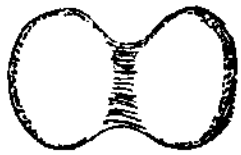
Sự nhân lên của các phôi bào trong giai đoạn phân chia trứng thụ tinh khác với sự nhân lên thường thấy trong các tế bào khác vì trong quá trình phân chia trứng thụ tinh, các giai đoạn G1 và G2 của gian kỳ (thời kỳ xen vào giữa hai lần phân chia của phôi bào) cực kỳ ngắn, gần như không có. Do đó chu kỳ sống của các phôi bào rút ngắn lại, các giai đoạn tổng hợp DNA (giai đoạn S của gian kỳ) và giai đoạn gián phân nối tiếp nhau rất nhanh. Kết quả là trong giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, phôi tổng hợp DNA rất tích cực (Hình 9.2), Sự tích cực tổng hợp DNA tỷ lệ thuận với tốc độ phân chia tế bào. Tốc độ này ở mỗi loài động vật có sự khác biệt. Ngược lại với sự tổng hợp DNA, trong giai đoạn này, sự tổng hợp RNA không xảy ra. Hợp tử sử dụng cả ba loại RNA (mRNA, tRNA và rRNA) đã được tổng hợp và tích luỹ trong noãn từ quá trình tạo noãn.

Trong quá trình này, sự tích luỹ cả ba loại RNA ấy phải được tiến hành trước khi noãn bào 1 tiến hành giảm phân vì sự tổng hợp RNA chỉ xảy ra trong các giai đoạn G1 và G2 của gian kỳ mà xen vào giữa hai lần phân chia của quá trình giảm phân, các giai đoạn G1 và G2 rất ngắn, noãn không thể tổng hợp RNA được.

Sự không tổng hợp RNA và sự sử dụng bởi noãn RNA đã được tổng hợp và tích luỹ trong quá trình tạo noãn giải thích tại sao trong quá trình phân chia trứng thụ tinh đại đa số trứng không nhạy cảm với tác động của actinomycin D mà người ta đã biết rằng khi kết hợp với DNA, chất này sẽ ức chế sự tổng hợp RNA. Tính chất miễn dịch này của trứng thụ tinh đối với actinomycin D kéo dài tới tận giai đoạn phôi vị vì ta sẽ biết rằng ở giai đoạn này phôi tổng hợp RNA rất tích cực (xem mục 3). Trong thời kỳ đầu của giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, sự tổng hợp protein không bao giờ tăng lên tới mức độ cao, mà chỉ tới một mức độ nhất định, tương đối thấp và duy trì ở mức độ ấy cho tới khi kết thúc giai đoạn phôi nang (Hình 9.2). Điều này rất quan trọng vì cho chất ức chế tổng hợp protein (thí dụ puromycin hay cycloheximid) vào môi trường nuôi cấy trong đó phôi đang phát triển, sẽ tức khắc gây ra sự ức chế phân chia các phôi bào. Trái lại sự phân chia trứng thụ tinh sẽ không bị ngừng lại nếu cho vào môi trường nuôi cấy chứa trứng thụ tinh những chất ức chế tổng hợp protein ở các ty thể như chloramphenicol và rifampycin.

Trong giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, sự tổng hợp protein bị kích động bởi cùng yếu tố gây ra sự khởi động phân chia trứng thụ tinh. Người ta đã biết rằng nó không phụ thuộc vào sự có mặt của nhân tế bào có nguồn gốc cả từ cha lẫn mẹ, vì những trứng không nhân ấy cũng có thể được hoạt hoá để kích động sự phân chia của chúng và tăng cường tổng hợp protein. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng trong quá trình phân chia trứng, những protein đã được tổng hợp, chủ yếu là những protein của nhân (trong số đó có histon) và tubulin của các ống siêu vi. Cả hai loại protein này rất cần thiết cho sự nhân lên của các phôi bào vì loại protein thứ nhất tham gia vào sự tạo ra nhân của các phôi bào sẽ được sinh ra, còn loại protein thứ hai tham gia vào sự tạo ra thoi không màu. Những protein khác được tổng hợp là những protein cấu tạo nên những xơ mà gần đây người ta đã mô tả và được coi là đóng vai trò quan trọng trong sự phân chia bào tương. Thật vậy, người ta đã thấy trong các quá trình phân bào, khi tế bào mẹ thắt lại để phân thành hai tế bào con, ở chỗ thắt xuất hiện một dải xơ làm cho bào tương ở chỗ đó thắt lại (Hình 9.3). Nếu cho cytocalasin, một chất có tác dụng tiêu protein vào môi trường nuôi cấy tế bào để khử trùng hợp các xơ ấy, sự phân bào sẽ ngừng lại. Nếu thay thế môi trường

ấy bằng môi trường không chứa cytocalasin, những xơ lại xuất hiện và sự phân bào lại tiếp tục.



Hình 9.3. Dải xơ ở chỗ tế bào thắt lại vào lúc cuối của quá trình gián phân.

Tóm lại những sự kiện xảy ra ở mức độ đại phân tử và đáng chú ý trong các giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, phôi dâu và phôi nang là sự tăng cường hô hấp, sự tích cực tổng hợp DNA và sự tổng hợp các protein có quan hệ tới sự nhân lên của các phôi bào.

3. GIAI ĐOẠN PHÔI VỊ VÀ GIAI ĐOẠN PHÔI THẦN KINH

Giai đoạn phôi thần kinh, như đã nói trên, là thời kỳ cuối của giai đoạn phôi vị nên có cùng đặc điểm với giai đoạn phôi vị. Bởi vậy ta nghiên cứu những biến đổi ở mức độ đại phân tử xảy ra ở hai giai đoạn này trong cùng một mục.

So với các giai đoạn phát triển trước, giai đoạn phôi vị có một số đặc điểm hình thái và hoá sinh. Ta đã biết, trong giai đoạn phôi vị, ngoài các quá trình gián phân của các phôi bào, còn có các quá trình khác như quá trình vận chuyển của các phôi bào, các mầm của các mô và cơ quan phát sinh từ các lá phôi để tạo hình các mô và cơ quan. Các quá trình đó đều đòi hỏi sự cung cấp năng lượng cần thiết để chúng sử dụng. Năng lượng đó phát sinh từ các quá trình dị hoá. Bởi vậy trong giai đoạn phôi vị xảy ra sự tiêu huỷ các chất dự trữ trong phôi (ở phôi các động vật đẻ trứng) hay có sự thu nhận năng lượng từ cơ thể mẹ (ở phôi các động vật sinh con).

Trong giai đoạn phôi vị, nhu cầu oxy tăng rõ rệt, sự hô hấp của các phôi bào (sự tiêu thụ oxy) tăng nhanh hơn trong quá trình phân chia trứng thụ tinh (Hình 9.1). Ở giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, trong 1 giờ, trứng ếch tiêu thụ 0,054 cm^3 oxy trên 1 miligam trọng lượng khô; ở giữa giai đoạn phôi vị, 0,141 cm^3 và ở cuối giai đoạn này, 0,162 cm^3 oxy, nghĩa là lúc này nhu cầu oxy tăng lên gấp ba lần so với giai đoạn phân chia trứng thụ tinh.

Trong giai đoạn phôi vị, sự hô hấp ái khí đảm đương trách nhiệm quan trọng hơn ở các giai đoạn trước vì lúc bấy giờ phôi nhạy cảm với những chất ức chế quá trình oxy hoá có phospho (như cyanurat và dinitrophenol) hơn trong giai đoạn phân chia trứng thụ tinh. Những nghiên cứu hoá sinh đã chứng tỏ glucose là chất chủ yếu được chuyển hoá để cung cấp năng lượng trong giai đoạn phôi vị vì trong giai đoạn này, glycogen tích trữ trong các phôi bào ở giai đoạn phân chia trứng thụ tinh đã biến đi do được sử dụng hết. Sự cần thiết cho thêm glucose vào môi trường nhân tạo nuôi cấy phôi đã chứng tỏ nhận xét trên là đúng. Những nghiên cứu các mảnh phôi vị đã phân lập cho thấy oxy được tiêu thụ nhiều hơn ở những vùng xảy ra sự tích cực vận chuyển tế bào (thí dụ vùng môi lưng phôi khẩu), hiện tượng đặc trưng cho quá trình tạo phôi vị. Sự xảy ra đồng thời hai hiện tượng này (tích cực vận chuyển tế bào và tích cực tiêu thụ oxy) cho phép ta nghĩ rằng một phần nhỏ của sự tăng cường hô hấp của phôi trong giai đoạn phôi vị là để sử dụng trong quá trình vận chuyển của các phôi bào. Hiện tượng cảm ứng phôi xảy ra trong giai đoạn này và sẽ được nghiên cứu trong chương sau (chương 10) cũng kèm theo sự tăng hô hấp của các tế bào vì sự cảm ứng của ống thần kinh cũng đòi hỏi sự tăng cường tiêu thụ oxy rõ rệt.

Vì trong giai đoạn phôi vị, các phôi bào vẫn tiếp tục gián phân, tuy không tích cực bằng các giai đoạn trước, khối lượng chất nhân vẫn tăng lên và khối lượng bào tương giảm đi, người ta nghĩ rằng trong giai đoạn phôi vị vẫn xảy ra sự tổng hợp DNA, nhưng sự tổng hợp này không tích cực bằng các giai đoạn trước. Người ta cũng đã thấy cùng với sự tạo phôi vị, bắt đầu xảy ra sự tạo nhiều năng lượng từ các protein và noãn hoàng là một nguồn cung cấp protein quan trọng ở phôi các động vật đẻ trứng. Ở trứng cầu gai và trứng các động vật lưỡng cư, trong giai đoạn phân chia trứng thụ tinh và cho tới cuối giai đoạn phôi nang, lượng acid amin hầu như ổn định nhưng từ khi bắt đầu tạo phôi vị đến khi hình thành ấu thể, lượng acid amin này giảm đi, nhưng lượng acid amin khác lại tăng lên. Hoạt tính một số enzym, thí dụ glutaminase, succinodehydrogenase vân vân tăng lên khi sự tạo phôi vị bắt đầu.

Trước khi tới cuối giai đoạn phôi nang, những ribosom chứa mRNA mới được tổng hợp chưa có chương trình hoạt động. Lúc đó trong bào tương, những polysom (một đám ribosom tham gia vào sự tổng hợp protein) chứa nhiều RNA. RNA này không được tổng hợp bởi nhân của phôi bào mà bởi nhân của noãn trong quá trình tạo noãn. Trước giai đoạn phôi vị, bắt đầu xảy ra một thời kỳ trong đó những informosom (phức hợp mRNA - protein) được tổng hợp bởi nhân phôi bào, để vạch chương trình hoạt động cho ribosom. Lúc đó trong phôi bào xuất hiện những hạt nhân mà người ta không

thấy trong quá trình phân chia trứng. Những hiện tượng này cho thấy sự hoạt hoá các gen sản xuất ra rRNA và trong phôi có thể xảy ra sự tiêu huỷ một phần hay toàn bộ mRNA được sản xuất bởi noãn trong quá trình tạo noãn.

Trong giai đoạn phôi vị, sự tổng hợp RNA tăng lên mạnh (Hình 9.2) và người ta thấy sự tổng hợp nhiều loại RNA khác nhau để tạo ra một quần thể nhiều RNA mới mà trước kia không có. Nhiều mRNA có đời sống ngắn và có thể có quan hệ tới những sự kiện xảy ra ngắn hạn trong giai đoạn phôi vị. Những mRNA khác có đời sống dài hơn và có quan hệ nhiều hơn tới các quá trình tạo hình của nhiều mô và cơ quan. Sự xuất hiện của chúng trùng với quá trình biệt hoá của các phôi bào để tạo ra các mô và cơ quan khác nhau và có thể đại diện cho sự biểu lộ những gen đặc hiệu chịu trách nhiệm tổng hợp những protein đặc hiệu phù hợp với sự phát triển của hoạt động chức năng khác nhau của các phôi bào tạo nên các mô và cơ quan.

Trong trường hợp đặc biệt của sự cảm ứng hình thành ống thần kinh, người ta xác nhận rằng bên cạnh sự tổng hợp DNA đã được tăng cường do sự tích cực gián phân ở ngoại bì đã bị tác động cảm của dây sống, trong ngoại bì xuất hiện những mRNA mới. Chính trong giai đoạn này, cá thể đang phát triển có những đặc tính hoá sinh riêng. Người ta cho rằng sự tổng hợp RNA là một quá trình then chốt ở các giai đoạn phôi vị và phôi thần kinh. Trong các giai đoạn này xảy ra sự quyết định tạo hình và sự biệt hoá các bộ phận cấu tạo phôi. Nhiều thực nghiệm tiến hành trên cơ thể sống (in vivo) đã chứng tỏ vai trò quan trọng của sự tổng hợp RNA trong các giai đoạn này: tiêm RNA - ase, enzym phân huỷ RNA, vào phôi vị non của động vật lưỡng cư gây ức chế sự tạo phôi vị. Cho actinomycin D vào môi trường nuôi cấy cũng vậy. Nhưng nếu cho chất này vào môi trường nuôi cấy sau khi quá trình tạo phôi vị đã bắt đầu, nó chỉ ức chế sự biệt hoá tế bào từ thời điểm cho thuốc.

Những quá trình tổng hợp protein tăng cường trong các giai đoạn phôi vị và phôi thần kinh có đặc điểm là tạo ra những loại protein mới thích ứng với sự biệt hoá của các lá phôi và với sự tạo ra các mô và cơ quan khác nhau. Do đó ta không lấy làm lạ rằng những chất ức chế tổng hợp protein như puromycin và cyclohexamid có tác dụng ức chế mạnh sự tiến triển các giai đoạn phôi vị và phôi thần kinh.

4. KẾT LUẬN

Sự phân tích các sự kiện xảy ra ở mức độ đại phân tử trong quá trình tạo noãn và trong các giai đoạn phát triển sớm của cá thể nhiều loài động vật cho phép rút ra mấy kết luận chính:

- Noãn chín (trưởng thành) là tế bào tiềm sinh, có hoạt động tổng hợp và chuyển hoá vật chất yếu nhưng có tiềm năng tổng hợp protein. Sự tổng hợp protein bị kìm hãm ở noãn chưa thụ tinh và chỉ xảy ra sau khi noãn đã thụ tinh và hoạt hoá.

- Trong quá trình phân chia trứng thụ tinh, sự tổng hợp DNA và protein chiếm ưu thế. Các quá trình tổng hợp hai chất này có quan hệ tới sự tích cực nhân lên của các phôi bào. Sự tổng hợp RNA không tiến hành.

Trứng thụ tinh sử dụng RNA đã được tổng hợp trong quá trình tạo noãn và tích trữ trong noãn để tiến hành tổng hợp protein.

- Trong giai đoạn phôi vị và phôi thần kinh, sự tổng hợp DNA xảy ra yếu hơn và chậm chạp hơn nhưng sự tổng hợp RNA tiến hành rất tích cực để tạo ra một quần thể nhiều loại mRNA mới và nhiều loại protein mới. Các quá trình tổng hợp mRNA và protein có quan hệ tới sự biệt hoá của các phôi bào bắt đầu tiến hành trong các giai đoạn này và tới các quá trình tạo hình, tạo mô các cơ quan đảm nhiệm những chức năng khác nhau.

- Những sự kiện mô tả trên cũng có thể xảy ra ở động vật có vú, trong đó có loài người, với những mức độ ít nhiều mạnh hay yếu hơn.

CHƯƠNG 10

CẢM ỨNG PHÔI

Một trong số những đặc điểm của quá trình phát triển cá thể từ lúc bắt đầu giai đoạn phôi vị là những tế bào tạo nên cá thể ngày càng khác nhau và càng khác với những tế bào đã sinh ra trước về các mặt hình dáng, cấu tạo để tạo ra những mô và cơ quan đảm nhiệm những chức năng khác nhau. Người ta nói tế bào đã *biệt hoá*. Tế bào kém biệt hoá có tiềm năng phát triển theo nhiều hướng để tạo ra các mô và cơ quan khác nhau. Tế bào càng biệt hoá, tiềm năng ấy càng giảm và cuối cùng, tế bào chỉ còn tiềm năng phát triển theo một hướng nhất định. Sự định hướng phát triển tế bào để tạo ra các mô và cơ quan đảm nhiệm những chức năng khác nhau gọi là *sự quyết định*.

Các nhà phôi thai học đặt cho mình nhiệm vụ đi tìm các nhân tố gây ra sự biệt hoá tế bào, các mô, các cơ quan và bộ phận của cá thể. Những thí nghiệm của Speman (G. Speman, 1867-1941) và của những người thuộc trường phái tiến hành ở đầu thế kỷ 20 này đã dẫn tới sự khám phá ra hiện tượng *cảm ứng phôi*. Sau đó hiện tượng này được tiếp tục nghiên cứu để giải thích sự biệt hoá các phôi bào, các mô và cơ quan tạo nên cá thể.

1. HIỆN TƯỢNG CẢM ỨNG PHÔI

1.1. NHỮNG THÍ NGHIỆM CỦA SPEMAN

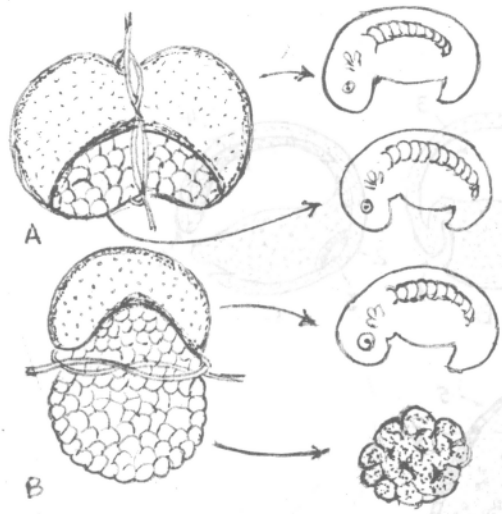
1.1.1. Thí nghiệm thắt phôi vị sa giông.

Thắt phôi vị sa giông (triton) bằng một sợi tóc, Speman đã thấy:

- Nếu thắt phôi vị theo mặt phẳng thẳng đứng trùng với mặt phẳng đối xứng hai bên để cho mỗi nửa phôi vị đều có môi lưng phôi khẩu thì được hai phôi toàn vẹn (Hình 10.1A);

- Nếu thắt phôi vị theo mặt phẳng xích đạo thẳng góc với mặt phẳng đối xứng hai bên để cho bán cầu thực vật không chứa môi lưng phôi khẩu, còn bán cầu động vật chứa toàn bộ môi lưng phôi khẩu thì bán cầu động vật của phôi vị

tạo ra phôi toàn vẹn, còn bán cầu thực vật tạo ra một đám mô không có tổ chức (Hình 10.1B).



Hình 10.1. Thí nghiệm của Speman thắt phôi vị sa giông.

Từ thí nghiệm này, Speman kết luận rằng có lẽ vùng môi lưng phôi khẩu có liên quan tới sự tạo ra phôi và tới sự tổ chức của phôi. Để chứng minh cho giả thuyết này, Speman đã tiến hành các thí nghiệm tiếp theo.

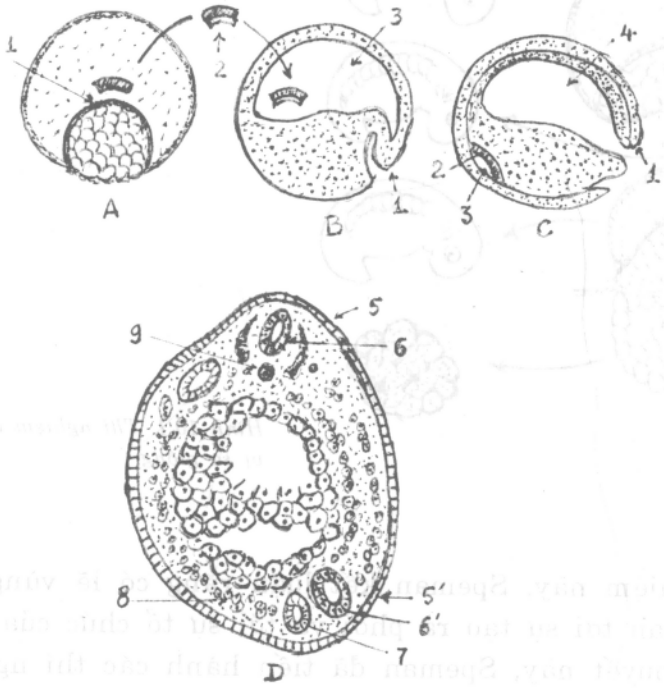
1.1.2. Thí nghiệm ghép môi lưng phôi khẩu kỳ nhông.

- Speman ghép môi lưng phôi khẩu của phôi vị một con kỳ nhông (axolot, một loài động vật lưỡng cư có đuôi) vào ngoại bì vùng bụng của phôi vị một con kỳ nhông khác. Kết quả là ở nơi ghép, một phôi khác có cấu tạo cơ bản như ống thần kinh, dây sống trung bì... được tạo ra (Hình 10.2).

Như vậy Speman đã chứng minh được rằng những tế bào môi lưng phôi khẩu chịu trách nhiệm tạo ra một phôi mới. Nhưng từ kết quả thí nghiệm này, Speman đã tự đặt câu hỏi là có phải bản thân môi lưng phôi khẩu sinh ra phôi mới hay nó chỉ tác động vào các mô chung quanh để kích thích chúng tạo ra phôi mới. Để giải đáp câu hỏi này, Speman đã tiến hành thí nghiệm khác.

- Speman dùng hai loài sa giông khác nhau: một loài có sắc tố có thể thấy rõ ràng dưới dạng các hạt màu đen trong tế bào của nó, còn loài kia không chứa sắc tố đen trong tế bào. Speman ghép môi lưng phôi khẩu của phôi vị loài có sắc tố vào phôi vị non loài không có sắc tố (phôi vị non là phôi vị mới có khía lõm ở phôi khẩu). Việc phẫu tích và nghiên cứu phôi được tạo ra từ phôi vị được ghép cho thấy chỉ có dây sống chứa sắc tố vì phát sinh từ mảnh ghép. Còn các cấu trúc

khác như ống thần kinh, khúc nguyên thuỷ... được cấu tạo bởi những tế bào không chứa sắc tố.



Hình 10.2. Thí nghiệm của Speman ghép môi lưng phôi khẩu của phôi vị kỳ nhông.

1. Môi lưng phôi khẩu; 2. Mảnh ghép lấy từ môi lưng phôi khẩu; 3. Khoang phôi nang; 4. Ruột nguyên thuỷ; 5. Ngoại bì lưng; 5'. Ngoại bì bụng; 6. Ống thần kinh bình thường của phôi; 6'. Ống thần kinh được tạo ra do ghép mảnh phôi khẩu dưới ngoại bì bụng; 7. Túi thính giác được tạo ra do ghép mảnh phôi khẩu; 8. Màng ngoài tim cũng được tạo ra do ghép mảnh môi lưng phôi khẩu; 9. Dây sống.

Kết quả thí nghiệm này cho thấy không phải mảnh ghép tăng sinh và tạo ra phôi mới thứ hai mà mảnh ghép chỉ tác động và các mô ở chung quanh nó, qua dây sống, làm cho chúng tăng sinh và biệt hoá.

1.1.3. Thí nghiệm tạo nhãn mắt.

Năm 1912, Speman tiến hành thí nghiệm cắt bỏ túi thị giác ở phôi sa giông và thấy ngoại bì da ở nơi đối diện với túi ấy không tạo ra nhãn mắt. Nhưng nếu lấy túi thị giác đem ghép vào da bụng hay da đùi của sa giông thì ở nơi ghép sẽ tạo ra nhãn mắt. Như vậy Speman đã thấy nhãn

mắt có thể tạo ra ở bất cứ nơi nào, từ ngoại bì da, nếu có sự hiện diện của túi thị giác ở nơi ấy và túi thị giác đã tác động vào ngoại bì da nằm bên cạnh nó, làm cho ngoại bì da tạo ra nhãn mắt.

1.2. MỘT VÀI KHÁI NIỆM VỀ CẢM ỨNG PHÔI

Sau khi tiến hành thí nghiệm tạo nhãn mắt kể trên, Speman đã có khái niệm về hiện tượng cảm ứng phôi. Theo Speman: *cảm ứng phôi là khả năng của một mô định hướng sự biệt hoá và sự tiến triển của mô chung quanh*. Trong thí nghiệm tạo nhãn mắt, Speman gọi túi thị giác là *nhân tố cảm* vì nó có tác động vào ngoại bì da nằm bên cạnh nó, còn ngoại bì ấy là *nhân tố ứng* vì đã đáp ứng tác động của túi thị giác để tạo ra nhãn mắt.

Ta đã thấy sự tạo ra tấm thần kinh dưới tác động của dây sống, cũng là một hiện tượng cảm ứng phôi (xem chương 5, mục 1) xảy ra trong quá trình phát triển phôi. Nếu ta coi sự cảm ứng đó là sự cảm ứng đầu tiên (hay *nguyên phát*) thì dây sống được coi là *nhân tố cảm đầu tiên* (hay *nguyên phát*) và ngoại bì nằm trên mặt nó là *nhân tố ứng đầu tiên* (hay *nguyên phát*). Ta cũng đã biết tấm thần kinh lõm xuống trung mô thành máng thần kinh rồi máng này khép lại thành ống thần kinh. Ở vùng đầu phôi, ống thần kinh bành trướng thành các túi não. Túi thị giác là phần phình sang hai bên của các thành bên não trước. Nó có tác động cảm vào ngoại bì da nằm đối diện nó, làm cho ngoại bì ấy dày lên, tạo thành *tấm thị giác*. Tấm này lõm xuống trung mô thành một cái hố gọi là *hố thị giác* rồi cái hố khép lại thành *túi nhãn mắt*, cuối cùng túi nhãn mắt trở thành nhãn mắt (Hình 5.9). Vậy sự tạo ra nhãn mắt dưới tác động của túi thị giác là *hiện tượng cảm ứng phôi thứ hai* (hay *thứ phát*) trong đó túi thị giác là *nhân tố cảm thứ hai* (hay *thứ phát*), còn ngoại bì da nằm đối diện với nó là nhân tố ứng thứ hai (hay thứ phát). Sau khi được tạo ra, túi nhãn mắt, đến lượt mình, lại cảm ngoại bì da đã tách rời nó và nằm đối diện với nó để tạo ra biểu mô trước giác mạc. Đây lại là một *hiện tượng cảm ứng phôi thứ ba* (hay *tam phát*) trong đó túi nhãn mắt là *nhân tố cảm thứ ba* (hay *tam phát*), còn ngoại bì da nằm đối diện với nó là *nhân tố ứng thứ ba* (hay *tam phát*).

Như vậy ta thấy rằng một nhân tố ứng trong hiện tượng cảm ứng phôi đã xảy ra trước có thể trở thành nhân tố cảm của hiện tượng cảm ứng phôi tiếp theo. Dựa trên cơ sở những nghiên cứu này, ta có thể coi sự phát triển cá thể như một loạt hiện tượng cảm ứng xảy ra nối tiếp nhau theo một trật tự nhất định.

Sau những thí nghiệm kể trên, Speman và những người thuộc cùng trường phái còn tiến hành nhiều thí nghiệm khác để nghiên cứu những đặc tính và bản chất hiện tượng cảm ứng phôi.

2. TRUNG TÂM TỔ CHỨC VÀ TỔ CHỨC TỐ

Speman đã bổ đôi phôi vị non của sa giông (triton) theo mặt phẳng xích đạo thành hai bán cầu động vật và thực vật. Xoay bán cầu động vật một góc 180° rồi lại gắn vào bán cầu thực vật. Kết quả là ở bán cầu động vật, đường nguyên thuỷ, vốn ở phía đuôi phôi (phía có liềm xám), được đưa ra phía đầu phôi, còn ở bán cầu thực vật, môi lưng phôi khẩu vẫn giữ nguyên vị trí cũ và ở vùng môi lưng phôi khẩu, nghĩa là ở vùng đuôi phôi, tấm thần kinh được tạo ra.

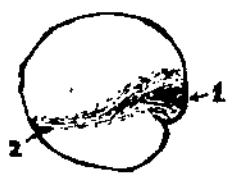
Ta đã biết rằng trong điều kiện bình thường, tấm thần kinh được tạo ra ở mặt lưng phôi, phía trước đường nguyên thuỷ, nghĩa là ở đầu phôi và cách xa môi lưng phôi khẩu và cách môi đó bởi đường nguyên thuỷ. Tại sao trong thí nghiệm vừa kể trên nó lại được tạo ra ở vùng sát môi lưng phôi khẩu? Speman giải thích rằng từ môi lưng phôi khẩu có một tác động nào đó lan về phía cực động vật làm cho tế bào của lớp ngoại bì phát triển thành tấm thần kinh, nói một cách khác là nó có tác động cảm lớp ngoại bì ấy và lớp này đáp ứng lại bằng cách tạo ra tấm thần kinh. Speman gọi vùng chứa môi lưng phôi khẩu là *trung tâm tổ chức* (organisator centre) và môi lưng phôi khẩu là *nhân tố cảm* (inductor) hay *tổ chức tố* (organisator).

Vậy theo Speman, *trung tâm tổ chức* là vùng phát sinh xung động tạo hình, còn *tổ chức tố* là nhân tố gây ra hiện tượng cảm ứng.

2.1. VỊ TRÍ TRUNG TÂM TỔ CHỨC Ở CÁC LOÀI ĐỘNG VẬT

2.1.1 Ở trứng động vật lưỡng cư.

Những công trình nghiên cứu của Bautzmann đã chứng minh rằng tổ chức tố ở phôi vị non sa giông nằm trong một vùng hình lưỡi liềm ở rìa vòm bán cầu động vật của trứng.



Hình 10.3. Vị trí của tổ chức tố khi bắt đầu tạo phôi vị.
1.Tổ chức tố vùng đầu; 2. Tổ chức tố vùng đuôi.

Ranh giới vùng đó ở dưới đường xích đạo của trứng. Trong vùng đó có môi lưng phôi khẩu nằm ở vùng giữa (Hình 10.3). Ở động vật lưỡng cư không đuôi, thí dụ ếch, liềm xám nằm giữa trung tâm tổ chức và chỉ chiếm phần bụng của nó.

2.1.2. Ở trứng động vật có xương sống không phải lưỡng cư.

Nhiều thí nghiệm ghép, cấy, đánh dấu bằng chất màu, tách riêng các phôi bào, huỷ hay trích từng phần của trứng đã cho thấy trung tâm tổ chức nằm ở:

- Bờ sau đĩa mầm, tức là vùng phôi khẩu, của cá sụn;

- Nút Hensen của phôi động vật có màng ối (chim, bò sát, động vật có vú). Nhưng nút Hensen chỉ là một phần của trung tâm tổ chức. Nội bì non có thể cảm ngoại bì để tạo ra đường nguyên thuỷ và dây sống trung bì lại có thể cảm ngoại bì để tạo ra tấm rồi máng thần kinh.

2.2. ĐẶC TÍNH CỦA TỔ CHỨC TỐ

2.2.1. Tính đặc hiệu.

2.2.1.1. Ghép tổ chức tố (môi lưng phôi khẩu) động vật lưỡng cư không đuôi (ếch) vào phôi động vật lưỡng cư có đuôi (sa giông) hoặc ghép tổ chức tố của chim vào phôi nang sa giông hoặc ghép tổ chức tố sa giông vào phôi nang thỏ, người ta thấy đều có hiện tượng cảm ứng phôi dẫn đến sự tạo ra tấm thần kinh. Vậy tổ chức tố *không có tính đặc hiệu cho loài*. Những tổ chức tố nói trên gọi là *tổ chức tố sống* vì được lấy từ phôi còn sống.

2.2.1.2. Phá huỷ môi lưng phôi khẩu động vật lưỡng cư bằng nhiều cách như nghiền nát, luộc, ngâm trong rượu, trong acid chlorhydric (HCl), ướp lạnh, sấy khô ở nhiệt độ 120°C vân vân, người ta thấy năng lực cảm của nó không mất. Những mảnh môi lưng phôi khẩu đã bị phá huỷ như vậy gọi là *tổ chức tố chết*. Người ta cũng đã thấy những mảnh thuỷ tức chết, những mảnh gan, thận, lưỡi, các mảnh mô khác của tử thi người, những mảnh cơ của động vật thân mềm, những mảnh ruột cá, mảnh tinh hoàn của thằn lằn, mảnh nhân mất của chuột, mảnh cơ vân của cá, mảnh u liên kết ác tính (sarcome) chuột trưởng thành ghép vào phôi nang động vật lưỡng cư cũng gây cảm ứng sự tạo ra tấm thần kinh ở phôi động vật lưỡng cư. Vậy tổ chức tố *không có tính đặc hiệu về nguồn gốc*.

2.2.2. Năng lực cảm của tổ chức tố.

2.2.2.1. Những biến đổi năng lực cảm của tổ chức tố theo vị trí của trung tâm tổ chức.

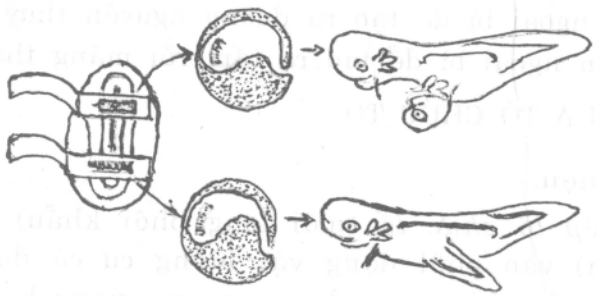
- *Những nghiên cứu của Bautzmann trên phôi vị non sa giông* (xem 2.1.1) đã cho thấy năng lực cảm có mức tối đa ở môi lưng phôi khẩu rồi giảm dần về phía lưng và phía bụng của trứng.

- *Thí nghiệm của Speman cắt từng đoạn dây sống rồi ghép* đã cho thấy:

+ Một đoạn dây sống ở vùng đầu phôi đem ghép vào phôi động vật lưỡng cư khác chỉ gây cảm ứng sự tạo ra phôi cấu tạo chỉ bởi những cấu trúc của vùng đầu;

+ Mảnh ghép lấy từ đoạn dây sống ở vùng đuôi chỉ gây cảm ứng sự tạo ra các bộ phận thuộc vùng đuôi của phôi thứ hai được sinh ra (Hình 10.4).

Như vậy hai đoạn dây sống ấy có tác động cảm khác nhau. Đoạn dây sống trích từ vùng đầu phôi gọi là *tổ chức tố vùng đầu*, trích từ vùng đuôi phôi, gọi là *tổ chức tố vùng đuôi.*



Hình 10.4. Thí nghiệm của Speman cắt từng đoạn dây sống một phôi động vật lưỡng cư rồi ghép vào phôi vị của động vật lưỡng cư khác.

- *Những thí nghiệm khác của Speman, Mangold, Holfreter, Bautzmann* ghép những mảnh trích từ vòm ruột phôi vị vào phôi nang động vật lưỡng cư đã cho phép nhận định rằng:

+ Phần trước của vòm ruột phôi vị (tức là nội bì trước dây sống) là phần được tạo ra do tế bào môi lưng phôi khẩu thụt vào trước tiên, ít có khả năng cảm ngoại bì. Sau đó những thí nghiệm chuyển vị của Dalcq (xem ở dưới) cho thấy phần này sẽ gây hiện tượng cảm ứng sự tạo ra não trước);

+ Phần thứ hai, mang mầm dây sống - trung bì có năng lực cảm ngoại bì phủ trên mặt lưng nó làm cho ngoại bì tạo ra não và các cơ quan vùng đầu;

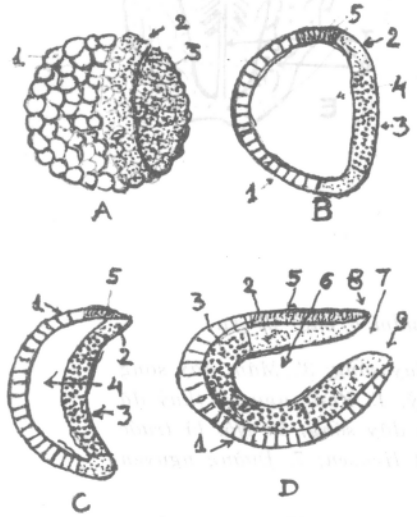
+ Phần thứ ba gây hiện tượng cảm ứng tạo ra những cơ quan thuộc não sau hay thuộc ngoại bì vùng đó, thí dụ túi thính giác;

+ Phần thứ tư, tức là phần cuối cùng, thụt vào sau cùng, chỉ gây hiện tượng cảm ứng sự tạo ra các cơ quan ở thân và đuôi phôi.

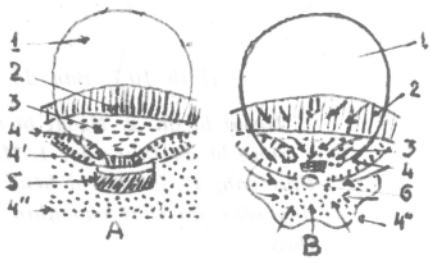
Ở phôi vị non, các phần kể trên được xếp đặt có thứ tự trên mặt lưng của trứng theo hướng từ phía đuôi đến phía đầu. Tóm lại ở trung tâm

tổ chức, ta có thể phân biệt hai vùng: Trung tâm tổ chức của vùng đầu gồm ba phần thụt vào trước, trung tâm tổ chức của thân và đuôi gồm phần thụt vào sau cùng.

2.2.2.2. Những biến đổi năng lực cảm của tổ chức tố theo thời gian. Ở phôi nang hay phôi vị non, với phương pháp đánh dấu bằng chất màu rồi theo dõi sự phát triển của các phần đã được đánh dấu, người ta đã vạch ra khá chính xác bản đồ các vùng sinh ngoại bì da và ngoại bì thần kinh, những vùng sinh nội bì và dây sống và các bộ phận thuộc trung bì. Những vùng ấy gọi là vùng quy định mầm ở phôi nang hay phôi vị non (Hình 10.5 - 10.7)



Hình 10.5. Bản đồ những vùng quy định mầm ở phôi nang và phôi vị cá lưỡng tiêm.
A. Ở phôi nang nhìn mặt ngoài; B. Ở phôi nang bổ đôi; C, D. Ở hai thời kỳ nối tiếp nhau của giai đoạn phôi vị sớm.
1. Ngoại bì; 2. Mầm dây sống trung bì; 3. Mầm nội bì; 4. Khoang phôi nang; 5. Tấm thần kinh; 6. Ruột nguyên thuỷ; 7. Phôi khẩu; 8. Môi lưng phôi khẩu; 9. Môi bụng phôi khẩu.



Hình 10.6. Bản đồ các vùng quy định mầm ở đia mầm các loài bò sát.
A. Trước khi có sự lõm vào; B. Khi xuất hiện hố lõm.
1. Ngoại bì da; 2. Ngoại bì thần kinh; 3. Mầm dây sống; 4'. Mầm trung bì trước dây sống; 4". Mầm trung bì bên bụng và ngoài phôi; 5. Mầm nội bì; 6. Hố lõm.

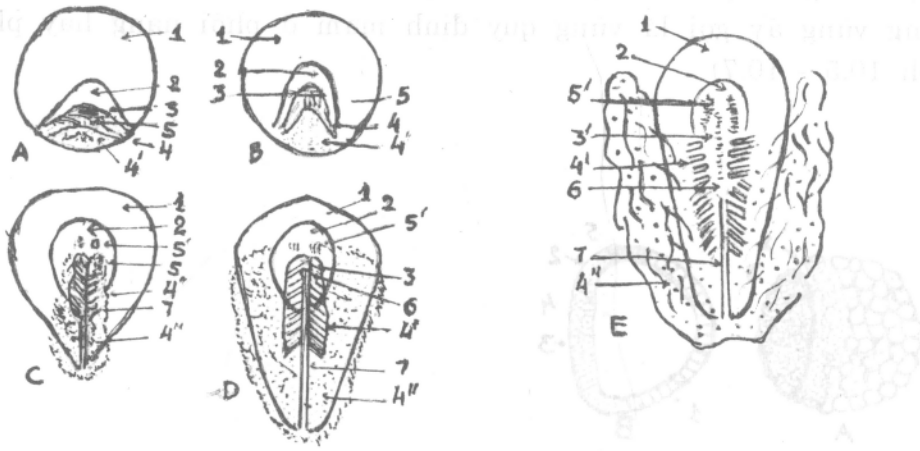
- Thí nghiệm của Holfreter cấy hay ghép các phần khác nhau của phôi vị non.

Cấy những mảnh trích từ các vùng khác nhau của phôi vị non vào môi trường, nghĩa là đặt chúng vào tình trạng cô lập sinh lý, Holfreter đã thấy:

+ Mảnh gồm phần sẽ sinh ra dây sống và trung bì sẽ tạo ra mô ấy hoặc ngoại bì da hay ngoại bì thần kinh, hoặc nội bì ruột nguyên thuỷ, nghĩa là toàn năng;

+ Tất cả các mảnh thuộc vùng sinh ngoại bì da và ngoại bì thần kinh sẽ tạo ra ngoại bì da;

+ Mảnh trích từ vùng sinh nội bì sẽ chỉ tạo ra nội bì ruột nguyên thuỷ.



Hình 10.7. Bản đồ các vùng quy định mầm ở phôi bì gà.

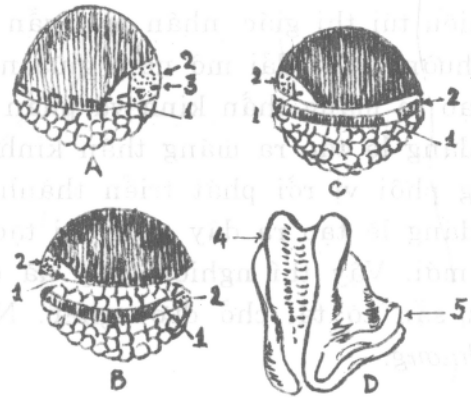
1. Ngoại bì da; 2. Ngoại bì thần kinh; 3. Mầm dây sống; 3'. Mầm dây sống - trung bì đã thụt vào; 4. Mầm khúc nguyên thuỷ; 4'. Khúc nguyên thuỷ đã thụt vào; 4". Trung bì bên; 5. Mầm nội bì trước dây sống; 5'. Nội bì trước dây sống đã thụt vào nhìn qua ngoại bì; 6. Nút Hensen; 7. Đường nguyên thuỷ.

Như vậy, những mảnh càng được sinh ra muộn từ môi lưng phôi khẩu càng ít năng lực cảm.

Ghép những mảnh trích từ các vùng phôi vị non vào những vùng khác nhau của một phôi vị khác, tức là đặt mảnh ghép trong điều kiện có cảm ứng, người ta thấy những mảnh thuộc các vùng sinh ra dây sống, trung bì và ngoại bì đều toàn năng. Chỉ có những mảnh lấy từ vùng sinh nội bì thì sinh ra nội bì ruột nguyên thuỷ thôi. Vậy ở phôi vị non, vùng sinh nội bì quyết định dứt khoát sự tạo ra ruột nguyên thuỷ ở giai đoạn sớm hơn.

- *Thí nghiệm của Dalcq bằng phương pháp chuyển vị.* Cắt một phôi nang Dicoglosse, một loài động vật lưỡng cư, theo một mặt phẳng ngang để chia đôi tổ chức tố đã đánh dấu bằng liềm xám và chất màu, rồi quay bán cầu động vật một góc 180° để nửa trên của tổ chức tố đứng vào đúng điểm xuyên tâm với nửa dưới, rồi gắn hai bán cầu động vật và thực vật

với nhau Dalcq đã thấy mỗi bán cầu sinh ra một phôi có mức độ phát triển không giống nhau (Hình 10.8). Cũng bằng phương pháp này, Dalcq đã so sánh những kết quả đạt được ở phôi nang và phôi vị Dicoglosse và cũng đã thấy có những điểm khác nhau chứng tỏ rằng từ giai đoạn này sang giai đoạn khác có những thay đổi trong tổ chức tố. Như vậy các thí nghiệm vừa mô tả trên đã cho thấy rằng càng ở những giai đoạn phát triển muộn của phôi, khi phôi bào càng biệt hoá, năng lực cảm của chúng càng giảm.



Hình 10.8. Thí nghiệm chuyển vị của Dalcq trên trứng Dicoglosse.

A. Phôi nang chưa cắt; B. Phôi nang bổ đôi và bán cầu động vật đã được xoay 180°; C. Hai bán cầu đã được gắn với nhau; D. Hai phôi đã được tạo ra.

1. Liềm xám; 2. Chỗ đã được đánh dấu bằng chất màu; 3. Mặt cắt; 4. Phôi lưng (với máng thần kinh); 5. Phôi bụng (với máng thần kinh).

2.3. THỜI GIAN TỒN TẠI CỦA TRUNG TÂM TỔ CHỨC

Wilhem Roux (1850-1924) là người đầu tiên mô tả liềm xám ở trứng ếch năm 1888. Mấy năm sau, người ta coi liềm xám là một biểu hiện của sự biệt hoá bào tương trước khi trứng phân chia. Ngày nay, người ta biết rõ liềm xám rất cần thiết cho sự phân chia trứng thụ tinh của động vật lưỡng cư. Brachet đã chứng minh rằng liềm xám xuất hiện ở trứng ếch sau khi trứng thụ tinh một thời gian rất ngắn. Nhiều thí nghiệm tách phôi bào, huỷ từng phần trứng ếch bằng cách châm kim, bằng phóng xạ vân vân đã cho thấy rằng 20 phút sau thụ tinh, một cái gì đó đã xuất hiện trong trứng và trở thành tổ chức tố. Khả năng cảm của tổ chức tố có thể tồn tại trong một số bộ phận của trứng tới một giai đoạn phát triển khá xa.

2.4. VAI TRÒ CỦA TỔ CHỨC TỐ VÀ CỦA NHÂN TỐ BẨM SINH ĐỊA PHƯƠNG

2.4.1. Vai trò của tổ chức tố.

Cấy mầm trung mô của chân động vật lưỡng cư vào trong môi trường nuôi cấy nhân tạo, Miss Fell thấy xương và các dây chằng xuất hiện. Enzym phosphatase cũng được tạo ra kịp thời để phosphat calci lắng đọng vào mô xương đang phát triển. Nuôi phôi nang thỏ trong môi trường nuôi cấy nhân tạo, Brachet cũng thấy rau được tạo ra mà không cần có sự tiếp xúc giữa phôi nang và mô tử cung mẹ. Hai thí nghiệm vừa kể trên đã cho thấy vai trò quan trọng của tổ chức tố trong sự quyết định tạo hình.

2.4.2. Vai trò của nhân tố bẩm sinh địa phương.

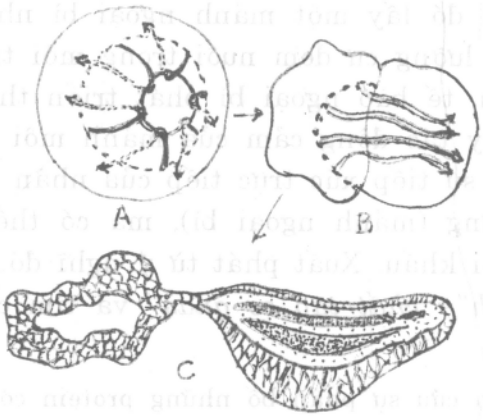
Người ta đã thấy thiếu túi thị giác, nhân mắt vẫn được tạo ra ở vùng mắt nhưng không bình thường. Cắt dải mô nằm giữa nóc một phôi vị non làm hai phần: Phần sẽ tạo ra máng thần kinh và phần sẽ tạo ra dây sống rồi đặt ngược lại. Phần đáng lẽ tạo ra máng thần kinh được đặt gần phôi khẩu, thụt vào bên trong phôi vị rồi phát triển thành dây sống và khúc nguyên thuỷ. Còn phần đáng lẽ tạo ra dây sống lại tạo ra ngoại bì da và tấm thần kinh ở vị trí mới. Vậy thí nghiệm này đã chứng minh cụ thể vai trò của nhân tố vốn sẵn có tại chỗ được ghép. Nhân tố này gọi *là nhân tố bẩm sinh địa phương.*

2.4.3. Tật thiếu tim và sự tạo ngoại phôi vị.

2.4.3.1. Tật thiếu tim. Ở loài người có một dị tật bẩm sinh gọi là *tật thiếu tim* (acardia) có liên quan tới các sự kiện đã được nhận thấy trong phôi thai học thực nghiệm. Tật này biểu lộ những mức độ phát triển bất thường khác nhau, từ sự thiếu hẳn thân và vùng đáy chậu, các chi phát triển không hoàn toàn, tới sự tạo ra thân và đầu không hoàn toàn. Tật này gọi là tật thiếu tim vì trong nhiều trường hợp tim không được tạo ra. Phôi thai học thực nghiệm giúp ta hiểu bằng cách nào, dị tật này được phát sinh.

2.4.3.2. Sự tạo ngoại phôi vị. Thí nghiệm của Holfreter. Đặt phôi vị non động vật lưỡng cư vào một dung dịch muối ưu trương, Holfreter thấy hướng di chuyển của mầm dây sống - trung bì bị đảo ngược. Đáng lẽ thụt vào trong, nó lại lan ra bên ngoài, tạo thành một khối có nội bì bị lộn trái bọc ngoài và chứa dây sống, trung bì và những cấu trúc phát sinh từ lá phôi này như ống thận, cơ vân vân ở bên trong. Khối này tách khỏi ngoại bì. Lúc bấy giờ ngoại bì là một cái túi, ở đó không xảy ra một hiện tượng cảm ứng phôi nào cả và đại diện cho một tấm thần kinh không bình thường (Hình 10.9). Tuỳ theo mức độ ưu trương của dung dịch muối giảm

đi, tổ chức tố vùng đầu, và có thể cả tổ chức tố vùng đuôi, ít nhiều thụt vào bên trong phôi vị. Lúc bấy giờ có thể thấy ở mặt lưng phôi vị, trên chỗ phần tạo nội bì và phần dây sống - trung bì đã thụt vào, sự xuất hiện ngoại bì thần kinh của vùng đầu và ngoại bì thần kinh vùng thân. Nếu phần tạo nội bì và phần tạo dây sống - trung bì tiến xuống phía bụng và luồn vào mặt bên trong ngoại bì thì tấm thần kinh sẽ xuất hiện ở vùng bụng phôi. Hiện tượng vừa kể trên gọi là sự *tạo ngoại phôi vị* (exogastrulation).



Hình 10.9. Thí nghiệm tạo ngoại phôi vị của Holfreter.

A. Sự tạo phôi vị bình thường: Mầm dây sống - trung bì từ môi lưng phôi khẩu thụt vào trong; B. Trường hợp phôi được đặt vào trong dung dịch muối ưu trương có tác dụng kìm hãm sự cảm ứng: mầm dây sống - trung bì lan ra bên ngoài; C. Kết quả thí nghiệm: Ngoại bì là một túi (ở bên trái của hình), ở đó không xảy ra hiện tượng cảm ứng nào cả.

Kết quả của thí nghiệm này cho thấy vai trò của tổ chức tố tập trung ở vùng môi lưng phôi khẩu, đồng thời cho thấy vai trò của nhân tố bẩm sinh địa phương.

Speman và Raven lại chứng minh rằng tương lai của các lá phôi hay mầm của các cơ quan lúc đầu chưa được quyết định dứt khoát. Không những tác động cảm của tổ chức tố, mà tác động của các nhân tố bẩm sinh địa phương cũng có thể thay đổi số phận của cái mầm. Nhưng sau giai đoạn phôi vị thì sự quyết định tạo hình trở nên bền vững. Bởi vậy sự biệt hoá của một mảnh ghép ở những giai đoạn phát triển cá thể sớm (thí dụ phôi vị non) phù hợp với nơi ghép, ở giai đoạn muộn hơn (giai đoạn phôi vị già), thì lại phù hợp với nguồn gốc của mảnh ghép.

Tóm lại, qua các thí nghiệm kể trên, ta thấy để cho sự biệt hoá của các lá phôi tiến hành bình thường, cần phải có hai nhân tố: tác động cảm của tổ chức tố (nhân tố cảm) và tính đặc hiệu của nhân tố bẩm sinh địa phương, nghĩa là của các lá phôi hay mầm sớm muộn trở thành bền vững.

3. BẢN CHẤT HIỆN TƯỢNG CẢM ỨNG PHÔI

Cắt một mảnh nhỏ môi lưng phôi khẩu của phôi vị động vật lưỡng cư rồi đem nuôi trong môi trường nhân tạo thích hợp. Sau 7 - 10 ngày, lấy mảnh đó ra và giữ lại môi trường nuôi cấy. Môi trường này gọi là *môi trường điều tiết.* Sau đó lấy một mảnh ngoại bì nhỏ từ một phôi vị non khác thuộc động vật lưỡng cư đem nuôi trong môi trường điều tiết đó. Từ một đến ba tuần sau, tế bào ngoại bì phát triển thành tế bào thần kinh và tế bào sắc tố. Vậy tác động cảm của mảnh môi lưng phôi khẩu không cần có sự hiện diện, sự tiếp xúc trực tiếp của nhân tố cảm (môi lưng phôi khẩu) với nhân tố ứng (mảnh ngoại bì), mà có thể do một chất nào đó tiết ra bởi mảnh phôi khẩu. Xuất phát từ ý nghĩ đó, người ta đã đua nhau đi tìm *"chất tạo hình", "chất tạo cơ quan"* và tìm công thức hoá học của chúng.

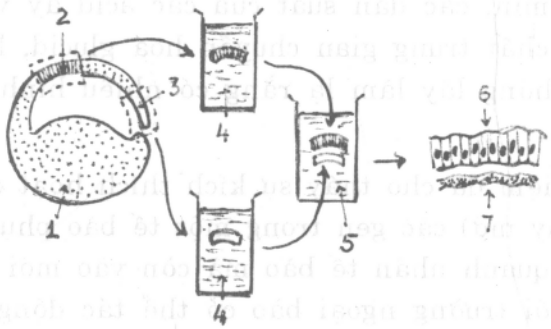
Brachet đã nghiên cứu sự phân bố những protein có nhóm SH- gắn với acid ribonucleic (RNA) trong trứng qua các giai đoạn phát triển của phôi và đã thấy ở nhân noãn bào sa giông, nồng độ protein có nhóm SH- rất cao. Khi trứng chín và thụ tinh , màng nhân vỡ ra, protein có nhóm SH- và những hạt RNA tới tập trung ở cực động vật của trứng. Sau khi trứng thụ tinh phân chia, chúng tập trung ở vùng phôi khẩu sẽ xuất hiện. Trong giai đoạn phôi vị, chúng thấy khá nhiều ở vùng tạo ra dây sống - trung bì của vòm ruột nguyên thuỷ rồi ở trục thần kinh. Những hiện tượng kể trên cho phép ta nghĩ rằng những protein chứa nhóm SH- và RNA có thể đóng vai trò trong sự tạo hình bình thường các mô và cơ quan.

Đặt vào môi trường nuôi cấy một màng lọc dày 20 micromet có lỗ thủng với đường kính 8 micromet, chen vào giữa một mảnh môi lưng phôi khẩu và một mảnh ngoại bì lấy từ phôi vị non. Mảnh ngoại bì biệt hoá thành hệ thần kinh với các túi não và túi thị giác. Như vậy, trong điều kiện nghiên cứu này, chỉ có những đại phân tử của chất có tác động cảm tiết ra bởi môi lưng phôi khẩu (nhân tố cảm) khuếch tán qua lỗ màng lọc tới tác động vào mảnh ngoại bì (nhân tố ứng). Chất này gọi là *chất cảm ứng.* Phân tích hoá học cho thấy nó có tính chất của nucleoprotein.

Tách các tác nhân gây cảm từ các mô như thận bằng phương pháp hoá học rồi cho chúng tiếp xúc với ngoại bì của phôi vị non động vật lưỡng cư thì chúng sẽ gây ra hiện tượng cảm ứng sự tạo ra ống thần kinh và

trung bì. Phân tích điện di những tiểu phần tách ra từ các mô đã tiếp xúc với ngoại bì, người ta thấy chúng gồm những đại phân tử, chủ yếu là những đại phân tử ribonucleoprotein. Những phân tích tiếp theo còn cho thấy thành phần protein trong ribonucleoprotein là tác nhân gây cảm có hiệu quả.

Xử lý tiểu phần bằng ribonuclease, enzym tiêu huỷ acid ribonucleic năng lực cảm của tiểu phần không có ảnh hưởng gì nghiêm trọng. Nhưng xử lý tiểu phần bằng các enzym tiêu protein như trypsin, pepsin thì năng lực cảm sự hình thành ống thần kinh bị giảm đi. Như vậy sự toàn vẹn của protein thì cần thiết để có tác động cảm.



Hình 10.10. Thí nghiệm chứng tỏ quá trình cảm ứng có thể là kết quả của sự làm mất ức chế (giải kìm hãm) gen.

1. Phôi vị động vật lưỡng cư; 2. Ngoại bì (nhân tố ứng); 3. Môi lưng phôi khẩu (nhân tố cảm); 4. Dung dịch muối; 5. Môi trường nuôi cấy mô; 6. Ngoại bì thần kinh; 7. Dây sống - trung bì.

Nhiều dẫn chứng thực nghiệm khác cho thấy sự cảm ứng bị kích động bởi những protein đặc hiệu phát sinh từ nhân tố cảm và được truyền cho nhân tố ứng. Những protein ấy có mặt trong nhân tế bào của nhân tố ứng sẽ làm mất sự ức chế của những gen nhất định trong nhân tố ứng. Người ta đã dùng một mảnh môi lưng phôi khẩu (tức là mầm dây sống - trung bì tương lai) của động vật lưỡng cư như nhân tố cảm và một ngoại bì phôi vị non động vật lưỡng cư như nhân tố ứng. Trong thí nghiệm làm chứng, cả hai mảnh đều được ủ trong dung dịch muối rồi sau đó được đặt vào môi trường nuôi cấy thích hợp để duy trì sự tồn tại của chúng. Sự cảm ứng tạo ra hệ thần kinh đã xảy ra như người ta mong đợi. Nhưng trước khi cho vào môi trường nuôi cấy, mảnh ngoại bì được ủ trong dung dịch muối có pha actinomycin D, chất ức chế tổng hợp RNA, sự cảm ứng không xảy ra (Hình 10.10). Bởi vậy ngày nay người ta cho rằng bản chất của hiện tượng cảm ứng phôi là một hiện tượng làm mất sự ức chế gen trong nhân tố ứng mà hậu quả là sinh ra nhiều loại RNA, dẫn tới sự tổng hợp những protein đặc hiệu trong nhân tố ứng.

4. CƠ CHẾ PHÂN TỬ GÂY RA SỰ BIỆT HOÁ CÁC PHÔI BÀO

4.1. MÔ HÌNH JACOB MONOD VÀ CƠ CHẾ ĐIỀU HOÀ HOẠT ĐỘNG GEN

Một trong số những cơ chế kiểm soát hoạt động hoá học của tế bào là *cơ chế điều hoà hoạt động gen*. Trong cơ chế này, hoạt động của từng gen được kiểm soát và điều chỉnh. Người ta đã biết ở cơ thể trưởng thành, mỗi tế bào chứa khoảng 100.000 gen phát sinh từ trứng thụ tinh. Do cơ chế điều hoà hoạt động gen, tế bào có thể duy trì những nồng độ thích hợp các chất hoá học đảm nhiệm những chức năng đặc biệt.

Những hệ thống gen thì đặc biệt quan trọng đối với việc kiểm soát nồng độ các acid amin, các dẫn suất của các acid ấy và nhiều, nếu không phải là đại đa số, chất trung gian chuyển hoá glucid, lipid và protid trong tế bào. Do đó ta không lấy làm lạ rằng có nhiều hình thức điều hoà hoạt động gen.

Nhiều thí nghiệm đã cho thấy sự kích thích hoạt động hay làm ngừng hoạt động (đóng hay mở) các gen trong một tế bào phụ thuộc không những vào bào tương vây quanh nhân tế bào mà còn vào môi trường chung quanh tế bào. Như vậy môi trường ngoại bào có thể tác động vào bào tương một tế bào hay một nhóm tế bào, sau đó đến lượt bào tương lại tác động vào gen chứa trong nhân tế bào, trên các thể nhiễm sắc, làm cho một số gen ở trạng thái hoạt động (mở) và một số gen ở trạng thái bị kìm hãm (đóng).

Jacob và Monod đã nêu ra mô hình giải thích cơ chế đóng mở gen điều hoà hoạt động tổng hợp protein trong tế bào. Theo mô hình này (Hình 10.11):

4.1.1. Operon.

Có thể là một phân tử DNA, là một hệ thống nhiều gen nằm trên phân tử đó. Như vậy sự điều hoà hoạt động gen có thể kiểm soát sự sao mã. Trên một operon có những gen cấu trúc G, gen vận hành O (Operator), gen khởi động Pr (Promotor) và gen điều chỉnh R (Regulator).

4.1.2. Gen cấu trúc G.

Được dùng làm khuôn để tổng hợp RNA, từ đó các enzym được tổng hợp. Trên hình 10.11. ta thấy có bốn gen cấu trúc G1, G2, G3 và G4 chi phối sự tổng hợp các enzym E1, E2, E3, và E4. Mỗi enzym này kiểm soát một khâu trong dây chuyền chuyển hoá A-B-C-D để sản xuất ra một sản phẩm chuyển hoá M.

4.1.2. Gen vận hành O (Operator).

Nằm ở đầu một chuỗi gen cấu trúc G và chen vào giữa gen cấu trúc G với gen khởi động Pr (Promotor). Nó là một chuỗi nucleotid đặc hiệu, có thể tự do, hoặc có thể kết hợp với chất ức chế được sản xuất bởi gen điều

chỉnh R (Regulator) . Khi gen vận hành O tự do thì gen cấu trúc G hoạt động (mở). Khi gen vận hành O liên kết với chất ức chế thì gen cấu trúc G không hoạt động (đóng).

4.1.3. Gen khởi động Pr (Promotor).

Nằm chen vào giữa gen vận hành O và gen điều chỉnh R. Nó tương đối ngắn, chỉ gồm khoảng 100 nucleotid và được nhận dạng bởi enzym transcriptase như một tín hiệu ức chế. Nó chỉ định đâu là chỗ mRNA phải bắt đầu phiên mã.

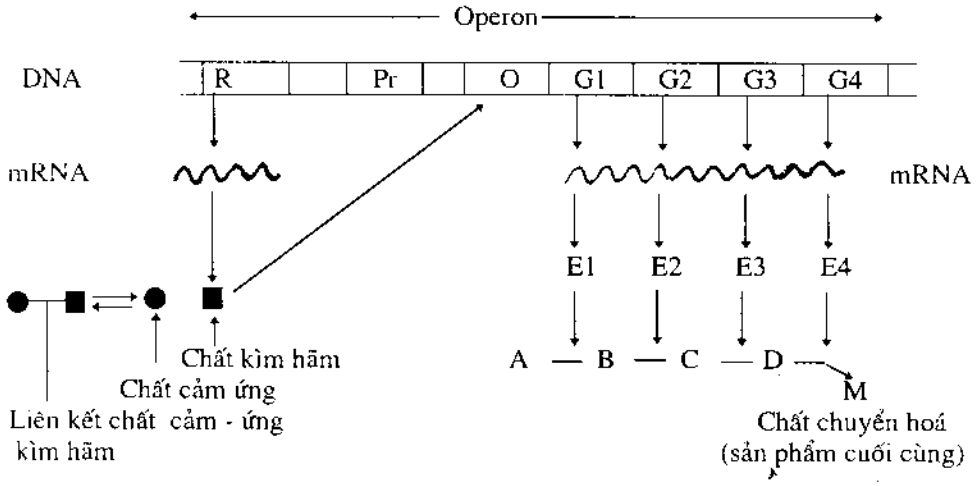
4.1.4. Gen điều chỉnh R (Regulator).

Sản xuất ra chất ức chế. Qua chất này, gen điều chỉnh R kiểm soát sự hoạt động của operon.

4.1.5. Chất ức chế.

Ở động vật đa bào là sản phẩm histon.

Histon được sản xuất bởi hạt nhân. Chất ức chế gồm hai phần là histon và RNA. RNA này khác với mRNA, tRNA và rRNA về mặt cấu trúc. Do đó chất ức chế có hai chức năng là kìm hãm gen vận hành O và tìm ra DNA tương ứng để histon kìm hãm.

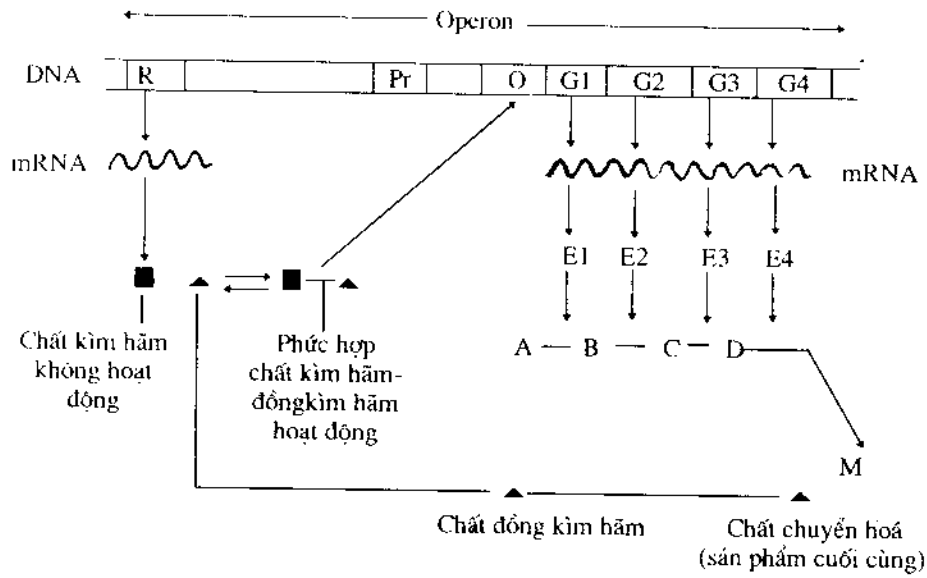


Hình 10.11. Mô hình Jacob Monod: Cơ chế kích thích

Chất ức chế có thể liên kết với chất cảm ứng, làm cho nó không kìm hãm gen vận hành O.

4.2. CƠ CHẾ ĐIỀU HOÀ HOẠT ĐỘNG GEN GÂY RA SỰ BIỆT HOÁ CÁC PHÔI BÀO

Ta đã thấy (xem chương 9), trước khi thụ tinh, noãn là một tế bào tiềm sinh, mọi hoạt động trong noãn đều bị ức chế. Sự thụ tinh đã gây ra sự hoạt hoá noãn. Trứng thụ tinh đã được giải kìm hãm. Người ta cho rằng ở hợp tử mới được phát sinh (trứng thụ tinh), có hai hệ thống di truyền: một hệ có liên quan tới sự phân chia trứng thụ tinh và một hệ thứ hai có liên quan tới sự thực hiện chức năng. Trong giai đoạn phân chia trứng thụ tinh, phôi dâu, phôi nang, chỉ có hệ thứ nhất được giải kìm hãm. Trứng thụ tinh (hợp tử) tiến hành tổng hợp DNA để duy trì lượng DNA trong các phôi bào mới sinh. Trứng cũng tiến hành tổng hợp những protein cần thiết cho sự phân chia trứng, thí dụ tubulin của các ống siêu vi để tạo ra thoi không màu, protein tạo ra các dải xơ ở các rãnh phân chia của các phôi bào vân vân. Hệ thống di truyền thứ hai có liên quan tới sự thực hiện chức năng, bị kìm hãm. Những protein cần thiết cho sự biệt hoá các phôi bào chưa được tổng hợp và như ta đã thấy (xem chương 9), RNA cũng chưa được tổng hợp và trứng sử dụng RNA đã được tổng hợp và tích luỹ trong quá trình tạo noãn.



Hình 10.12. Mô hình Jacob Monod. Cơ chế kìm hãm quạt ngược.

Ở giai đoạn phôi vị, *trung tâm tổ chức* xuất hiện và sản xuất *chất cảm ứng*. Chất này là một protein được sản xuất do sự mã hoá gen điều hoà R và là chất có ái lực với chất ức chế sản xuất bởi gen điều hoà R. Nó có thể liên kết với chất ức chế ở một nơi nhất định của histon. Kết quả của sự liên kết này là sự giải kìm hãm gen vận hành O của operon

vì chất ức chế không liên kết với gen vận hành O nữa. Chất cảm ứng có thể tiến hành sự giải kìm hãm một hay nhiều operon. Lúc đó các phôi bào đang ở tình trạng xác định hướng phát triển nghĩa là đang có sự *quyết định tạo ra mầm các cơ quan*. Các gen vận hành O được tự do, điều khiển các gen cấu trúc G hoạt động để mRNA bắt đầu phiên mã những thông tin tham gia vào sự tổng hợp các enzym. Đó chính là *cơ chế giải kìm hãm* hay *cơ chế mở gen*. Khi lượng sản phẩm được tạo ra đủ nhiều để có thể tác động vào chất ức chế theo *cơ chế quặt ngược* khiến cho chất này liên kết với gen vận hành O và kìm hãm được gen đó thì gen cấu trúc G chịu sự chi phối của gen vận hành O sẽ ngừng hoạt động. Đó là *cơ chế kìm hãm hoạt động gen* hay *cơ chế đóng gen*. Trong cơ chế quặt ngược, sau khi được sản xuất đủ cần thiết, chất chuyển hoá M (sản phẩm cuối cùng) đã trở thành *chất đồng ức chế*. Nó liên kết với chất ức chế không hoạt động để tạo ra *phức hợp chất ức chế - đồng ức chế* có khả năng hoạt động. Phức hợp này kết hợp với gen vận hành O để kìm hãm toàn bộ hệ thống gen cấu trúc G và quá trình chuyển hoá chất M bị ngừng (Hình 10.12).

Mới đầu sự giải kìm hãm chỉ xảy ra ở một số khu vực của phôi. Sau đó quá trình giải kìm hãm tiến hành theo kiểu dây chuyền để tổng hợp các protein cần thiết cho sự tạo hình các mô và cơ quan, cần thiết cho sự biệt hoá các phôi bào, các mô và cơ quan đảm nhiệm những chức năng khác nhau.

Như vậy cơ chế gây ra sự biệt hoá các phôi bào, sự tạo hình các mô và cơ quan là sự *đóng, mở các gen* được sinh ra từ hợp tử (trứng thụ tinh) dưới tác động của *chất cảm ứng* sản xuất bởi *trung tâm tổ chức*. Các phôi bào có bộ gen giống nhau nhưng trong quá trình biệt hoá chỉ có một số gen hoạt động và các gen khác bị kìm hãm.

CHƯƠNG 11

QUÁI THAI HỌC ĐẠI CƯƠNG

1. NHIỆM VỤ CỦA QUÁI THAI HỌC

Quái thai học (teratology) là một bộ phận của phôi thai học chuyên nghiên cứu những phát triển bất thường của cá thể người và động vật.

Nhiệm vụ của quái thai học là tìm những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế phát sinh, nghiên cứu những hình thức biểu lộ và chẩn đoán các trường hợp phát triển bất thường (dị tật bẩm sinh, quái thai), kể cả những phát triển bất thường dẫn đến tử vong thai, thai chết lưu, sảy thai và tử vong của cá thể trong và sau khi ra đời. Như vậy có thể coi Quái thai học là phôi thai bệnh học.

Trong nhiều trường hợp, từ những nghiên cứu phát triển bất thường, người ta có thể tìm ra những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế phát sinh những phát triển bình thường của cá thể và từ những nghiên cứu này, có thể đề xuất những biện pháp phòng ngừa sự phát sinh, chẩn đoán và điều trị những tật bẩm sinh.

Chương này giới thiệu những vấn đề rất cơ bản của quái thai học.

Những trường hợp phát triển bất thường cụ thể của từng cơ quan, bộ phận trong cơ thể hay từng hệ thống cơ quan bộ phận ấy sẽ được trình bày trong các chương tiếp theo, sau khi đã giới thiệu sự phát triển bình thường.

2. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

2.1 PHÂN BIỆT PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG VỚI PHÁT TRIỂN BÌNH THƯỜNG

Trong trường hợp phát triển bình thường, cá thể mới sinh thường giống cha mẹ nó hay giống cá thể cùng loài. Tuy nhiên, trừ những trường hợp đa thai cùng trứng, ở ngoài xã hội hay trong một gia đình, ta rất hiếm gặp hai cá thể hoàn toàn giống nhau. Mỗi cá thể có một số nét đặc trưng riêng về mặt hình thái, khác với các cá thể khác, khác với cả cha mẹ nó.

Những nét đặc trưng này, được coi là những *biến dị cá thể*, phát sinh do nguyên nhân di truyền và do tác động của các yếu tố môi trường bên ngoài. Chính vì có những biến dị cá thể đó, nhiều khi phân biệt phát triển bất thường với phát triển bình thường rất khó và không có ranh giới rõ rệt.

Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, nói chung có thể coi là có phát triển bất thường khi cá thể có những biến đổi hình dáng, kích thước, cấu tạo, vị trí của toàn bộ cơ thể hay của một hoặc nhiều cơ quan, bộ phận, hoặc có những biến đổi số lượng của các cơ quan, bộ phận ấy quá mức thường thấy ở các cá thể khác cùng loài. Thí dụ đầu quá to hay quá nhỏ, đầu có hình ba múi, tỷ lệ kích thước các đoạn của thân thể không cân xứng với nhau, thừa ngón, thiếu ngón, thiếu toàn bộ một chi, thiếu một đoạn chi, thận nằm lạc chỗ trong hố chậu, tim, dạ dày nằm ở bên phải, gan nằm bên trái, các phủ tạng như tim, dạ dày, ruột, gan, bàng quang có thể lòi ra ngoài thành ngực hay thành bụng vân vân.

2.2 DỊ TẬT BẨM SINH, QUÁI THAI, U PHÔI VÀ U QUÁI

Những *tật* (còn gọi là *dị tật*) *bẩm sinh, quái thai*, các *u phôi, u quái* đều được coi là những rối loạn phát triển, phát triển quá mức hay ngừng phát triển hoặc không phát triển của một hay nhiều bộ phận tạo thành cá thể, trong khi các bộ phận hay cơ quan khác phát triển bình thường.

Không nên dùng thuật ngữ *"khuyết tật"* để chỉ các rối loạn phát triển này vì có những trường hợp thừa một hay nhiều cơ quan bộ phận, thí dụ thừa thận, thừa ngón tay, ngón chân, thừa niệu quản....

Ta có thể phân biệt dị tật bẩm sinh với quái thai, u phôi, u quái.

2.2.1. Dị tật bẩm sinh.

Đó là những trường hợp rối loạn phát triển *không* làm cho cá thể có hình dáng kỳ quái. Những rối loạn phát triển ấy có thể:

2.2.1.1. Phát sinh từ đời sống trong bụng mẹ, do:

- Không có sự nảy mầm của các mô và cơ quan, thí dụ các tật bất sản thận (không có thận), *bất sản phổi, bất sản tinh hoàn, bất sản buồng trứng;*

- Các cơ quan bộ phận kém hay sớm ngừng phát triển thí dụ *tật lùn, tật thiếu một đoạn chi, thiếu bàn tay, thiếu ngón, tật hẹp sọ, các tật thoát tạng* (tim gan, dạ dày, ruột... lòi ra ngoài) do thành bụng và thành ngực sớm ngừng phát triển, không khép kín;

- Có sự nhân lên hay phát triển quá mức của các mầm mô và cơ quan, thí dụ *tật thận kép, niệu quản kép* (có hai thận, hai niệu quản cùng

nằm ở một bên), *tật thừa ngón, đầu ngón tay, ngón chân, bàn tay, bàn chân quá to;*

- Có sự sát nhập các mầm mô hay cơ quan hoặc hai mầm mô và cơ quan không tách rời nhau, thí dụ *tật thận hình móng ngựa* do hai cực dưới của hai thận nằm hai bên dính với nhau và nối với nhau bởi một eo; *tật dính chi dưới, dính ngón* do các mầm chi dưới, mầm ngón không tách;

- Sự di cư của mầm mô hay mầm cơ quan không xảy ra hay bị ngăn cản, thí dụ *tật thận lạc chỗ* có thể thấy ở vùng hố chậu hay *tật thận hình móng ngựa* có thể thấy ở vùng xương cùng do khi di cư thận hình móng ngựa bị mắc vào gốc động mạch mạc treo ruột dưới.

2.2.1.2. Phát sinh khi trẻ ra đời, có thể do:

- Tồn tại các cơ quan phôi đáng lẽ phải thoái hoá, teo đi và biến mất. Thí dụ *tật còn ống động mạch* (ống nối quai động mạch chủ với thân chung của hai động mạch phổi phải và trái của thai), *tật có túi thừa Meckel, tật rò rốn-mạc treo ruột* do còn sót lại di tích của ống noãn hoàng, *tật rò rốn-bàng quang* do còn sót lại di tích một đoạn niệu nang....

- Không sát nhập các cơ quan bộ phận với nhau, thí dụ *tật còn lỗ bầu dục* (còn gọi là lỗ Botal) gây thông liên nhĩ, do các vách ngăn tâm nhĩ (vách nguyên phát và vách thứ phát) không sát nhập với nhau để bịt hai lỗ (lỗ thứ phát và lỗ bầu dục) nằm trên hai vách ấy:

2.2.1.3. Phát sinh từ đời sống trong bụng mẹ nhưng sau khi ra đời hay mãi tới khi đã trưởng thành mới biểu lộ hoặc mới phát hiện. Thí dụ *tật màng trinh không thủng,* thường tới khi dậy thì mới phát hiện; *tật thoát vị hoành* trong đó lỗ thoát vị không khép kín từ đời sống trong bụng mẹ nhưng có thể mãi tới khi đứng tuổi, do một kích thích nào đó (uống rượu hay uống thuốc aspirin....), dạ dày, ruột mới qua lỗ đó vào khoang ngực gây chèn ép tim, phổi.

2.2.2. Quái thai.

Đó là trường hợp các rối loạn phát triển làm cho *hình thù của cả thể rất kỳ quái.* Có thể phân biệt hai kiểu quái thai: *quái thai đơn* và *quái thai phức tạp.* Mỗi kiểu lại được phân làm hai loại: *tự dưỡng* và *ký sinh.*

2.2.2.1. Quái thai đơn. Đó là các quái thai *không gắn liền* hay *không lồng vào một thai khác.* Trong quái thai đơn, một hay nhiều cơ quan, bộ phận rất kỳ dị.

- *Quái thai đơn tự dưỡng.* Quái thai thuộc loại này có một đời sống riêng, tự lập do có một hệ tuần hoàn riêng. Thí dụ *quái thai một mắt* do hai mầm mắt sát nhập với nhau tạo thành một mắt duy nhất nằm ngay

giữa trán; *quái thai có vòi* do mũi phát triển quá mức, dài ra thành một cái vòi (có thể phối hợp với quái thai một mắt); *quái thai không não* trong đó không những không có não mà cả xương vòm sọ cũng không có, cổ cũng vậy, mắt lồi, không có biên giới rõ rệt giữa mặt và thành ngực; *quái thai không tim* trong đó không có tim là tật chủ yếu, ngoài ra còn nhiều tật của các cơ quan, phủ tạng khác biểu lộ dưới nhiều hình thức khác nhau, từ hình thức có đầu và mặt với hình thù kỳ quái, thiếu đoạn chi, dạ dày, gan ruột lòi ra ngoài, tới hình thức chỉ có nửa thân dưới và hai chi dưới.

- *Quái thai đơn ký sinh.* Đó là những quái thai sống bám vào một thai khác bình thường, cùng trứng, và *không dính* vào thai ấy. Nó có thể là một khối chẳng có hình thù gì nhất định, chứa một số cơ quan, bộ phận khó nhận ra được và thường dính vào dây rốn hay rau của thai bình thường.

Cách đây 35 năm, chúng tôi đã gặp ở Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh, Hà Nội một quái thai đơn ký sinh có cấu tạo rất đặc biệt. Quái thai này chỉ dài khoảng 7 - 8 cm và chỉ gồm nửa thân dưới và hai chi dưới, được nối với một rau bình thường bằng một dây rốn rất nhỏ. Một dây rốn khác bình thường nối rau ấy với một thai bình thường. Trên mặt quái thai có nhiều khe rãnh chia mặt ấy thành những khối giống như các hồi não. Nghiên cứu mô học cho thấy mô cấu tạo nên thai ấy là mô thần kinh của vỏ não.

2.2.2.2. Quái thai phức tạp. Quái thai phức tạp gồm *hai hay nhiều thai cùng trứng gắn liền với nhau.* Những trường hợp này được gọi là *quái thai kiểu Xiêm* vì được phát hiện lần đầu tiên ở Thái Lan (Xiêm).

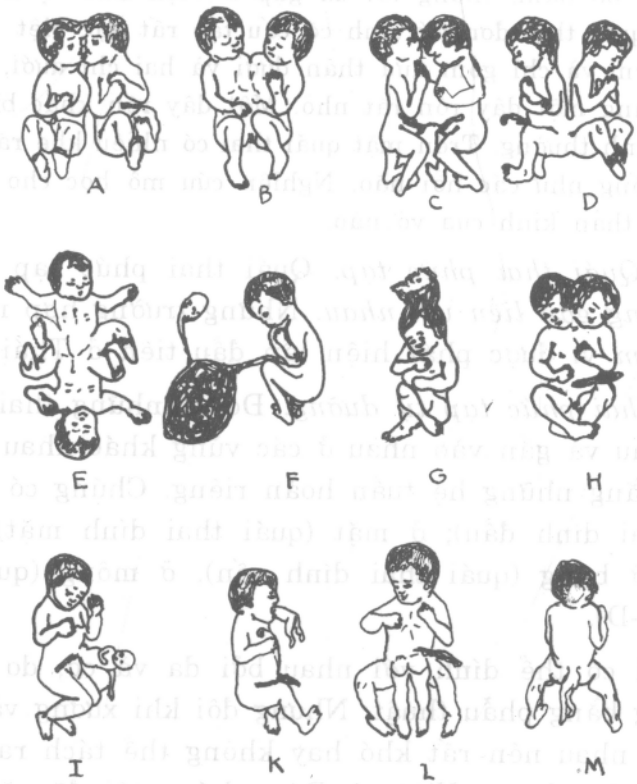
- *Quái thai phức tạp tự dưỡng.* Đó là những thai cùng trứng, có cấu tạo giống nhau và gắn vào nhau ở các vùng khác nhau của cơ thể; và được nuôi dưỡng bằng những hệ tuần hoàn riêng. Chúng có thể gắn với nhau ở đầu (quái thai dính đầu); ở mặt (quái thai dính mặt), ở ngực (quái thai dính ngực), ở bụng (quái thai dính rốn), ở mông (quái thai dính mông) (Hình 11.1 A-D).

Hai thai có thể dính với nhau bởi da và cơ, do đó có thể tách rời nhau dễ dàng bằng phẫu thuật. Nhưng đôi khi xương và các phủ tạng cũng sát nhập với nhau nên rất khó hay không thể tách ra được. Điển hình là trường hợp hai anh em Việt và Đức, chúng tôi đã gặp ở Bệnh viện Hữu nghị Việt-Đức, Hà Nội năm 1982, khi hai anh em này mới sinh vài tháng.

Hai anh em này vốn là con một cặp vợ chồng nông dân ở Sa Thầy (Kontum), một vùng trong chiến tranh bị quân đội Mỹ rải chất độc hoá học 2, 3, 7, 8-TCDD (2, 3, 7, 8 -Tétrachlorodibenzo-para-dioxine) rất nặng nề, lúc mới sinh được Bệnh viện Hữu nghị Việt-Đức nhận nuôi và đặt tên là Việt và Đức. Hai anh em này gắn với nhau ở nửa thân dưới, có 4 tay, hai chân và một mỏm cụt của đùi, có chung một bộ phận sinh dục ngoài

thuộc nam giới, chung nhau một đoạn đại tràng, một niệu đạo. Một trong hai anh em mắc tật bẩm sinh của tim.

Ngày 4-10-1988 tại bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh những thầy thuốc ngoại khoa nước ta đã tách rời hai anh em này bằng một cuộc phẫu thuật kéo dài 14 giờ liên tiếp, gồm 4 đại phẫu thuật, có 28 bác sĩ và nhiều nhân viên y tế khác tham gia, chia làm 4 kíp mổ thay phiên nhau. Đây là lần thứ 8 trên thế giới hai thai cùng trứng dính nhau rất phức tạp được tách rời, nhưng so với 7 lần trước, lần này còn phức tạp hơn nhiều. Hiện thời hai anh em Việt và Đức vẫn được Bệnh viện Chợ Rẫy nuôi dưỡng.



Hình 11.1. Một số kiểu quái thai.

A-E. Quái thai phức tạp tự dưỡng, A-Quái thai dính mặt; B - Quái thai dính ngực và bụng; C- Quái thai dính rốn; D, E. Quái thái dính mông.

F-M. Quái thai ký sinh; F. Quái thai đơn ký sinh; G-M. Quái thai phức tạp ký sinh; G, H. Quái thai hai đầu.

- *Quái thai phức tạp ký sinh.* Đó là quái thai kém phát triển hơn nhiều và sống bám vào một thai bình thường khác. có thể coi nó là một cái bướu của thai kia. Nó có thể có hình người, lồng vào một thai bình thường khác hoặc chỉ là một bộ phận của cơ thể như đầu (quái thai hai đầu) hoặc nửa thân phía trên, hay nửa thân phía dưới, dính vào bất cứ vùng nào của thai bình thường như đầu, miệng, ngực, rốn, bụng, mông (Hình 11.1).

Có khi nó chỉ là một khối mô rất phức tạp, có da bọc bên ngoài, có thể có cả lông hay tóc rất dài. Bên trong có một số mô như mô liên kết, mô sụn, mô xương, mô cơ... được tạo ra và xếp đặt rất hỗn độn. Khối mô ấy được lồng vào một thai bình thường khác.

Cách đây gần 40 năm, năm 1958, chúng tôi đã gặp một khối mô ấy rất lớn (đường kính 30-40 cm) ở vùng tuỵ của một thanh niên 18 tuổi nhập viện Bệnh viện Hữu nghị Việt-Đức Hà Nội). Khối mô này vốn được tạo ra từ những phôi bào kém biệt hoá, sống im lìm, tiềm tàng trong một thời gian khá dài, tới khi anh thanh niên này trưởng thành mới phát triển thành khối u. Khối u này gọi là *u phôi* hay *u quái*. Có thể coi nó như một thai sinh đôi cùng trứng với anh thanh niên.

2.2.3. U phôi, u quái.

Ngoài những khối u được coi là một thai sinh đôi cùng trứng với thai bình thường như vừa mô tả trên, còn có những khối u được phát sinh theo nhiều kiểu khác nhau trong khi các mô, cơ quan, bộ phận khác phát triển bình thường trong cùng một thai. Những khối u đó gọi là *u phôi*, nếu có cấu tạo rất kỳ lạ, được gọi là *u quái*. Chúng phát sinh có thể do:

2.2.3.1. Sự rối loạn di cư và phát triển lạc chỗ của mầm mô hoặc cơ quan. Thí dụ: *u nang ống giáp lưỡi*, di tích của mầm tuyến giáp, thường thấy ở trước xương móng hay có thể thấy ngay dưới lưỡi;

2.2.3.2. Sự phát triển bất thường của mầm mô hay cơ quan ở tại chỗ, thí dụ *u nang thận* phát sinh do ống hậu thận không thông với ống góp (xem chương 21).

2.2.3.2. Sự phát triển tại chỗ các di tích của các cơ quan phôi đáng lẽ phải thoái hoá, teo và biến đi. Thí dụ *u nang noãn hoàng* là do sự phát triển một đoạn ống noãn hoàng còn sót lại; *u nang niệu-rốn* là do sự phát triển di tích của một đoạn niệu nang còn sót lại, khối u thường thấy ở vùng cùng cụt của trẻ em là do sự phát triển di tích của đường nguyên thuỷ (đã nói trong chương 4).

Cách đây 35 năm, chúng tôi đã gặp một khối u này rất lớn (đường kính tới vài chục centimet) xuất hiện ở vùng cùng cụt của một em bé. Nó chứa các mô và cơ quan phát sinh từ cả ba lá phôi như hạch giao cảm phát sinh từ ngoại bì thần

kinh; ống sinh tinh phát sinh từ trung bì trung gian; một đoạn ruột rất dài với biểu mô phủ và biểu mô tuyến phát sinh từ nội bì, các mô liên kết, mô cơ của các tầng niêm mạc, dưới niêm mạc, tầng cơ của ruột phát sinh từ trung bì. Khối u này được coi là được tạo ra từ di tích đường nguyên thuỷ vì đường này nằm ở phía đuôi phôi và cấu tạo bởi các phôi bào kém biệt hoá, có khả năng tạo ra cả ba lá phôi và tạo ra các mô và cơ quan phát sinh từ ba lá phôi ấy.

Nói tóm lại các phát triển bất thường có thể phát sinh và biểu lộ ở một hay nhiều cơ quan, bộ phận, ở các vùng khác nhau của cơ thể dưới nhiều hình thức khác nhau, trong các thời kỳ phát triển khác nhau của cá thể.

2.3. HẬU QUẢ PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

Những phát triển bất thường dẫn đến những hậu quả có mức độ nghiêm trọng khác nhau. Từ nặng đến nhẹ, chúng có thể:

- Gây tử vong thai, thai chết lưu hay sảy thai.

- Gây tử vong thai ngay sau khi ra đời, thí dụ *tật bất sản thận, quái thai không não,* hiện nay chưa có biện pháp nào cứu thoát;

- Gây tử vong thai ngay sau khi ra đời nếu không được sửa chữa kịp thời bằng phẫu thuật, thí dụ *tật tịt thực quản, tật tịt hậu môn, tật không thủng hậu môn;*

- Gây tử vong cho trẻ trong vòng 2-3 tháng sau khi ra đời, thí dụ trẻ mắc các *hội chứng ba thể* (trisomy) *17-18* hay *ba thể 13-15,* hoặc làm cho trẻ không sống được đến khi dậy thì; thí dụ *hội chứng Down;*

- Gây biến chứng cho các cơ quan, bộ phận khác. Thí dụ *tật não ứ nước* làm cho não bị chèn ép, không phát triển, *tật thoát vị hoành* gây chèn ép tim, phổi, làm cho phổi bị thiểu sản, không phát triển, *tật hẹp sọ* do các đường khớp sọ bị gắn liền với nhau quá sớm làm cho não không phát triển và thường kèm theo tinh thần chậm phát triển; *u nang noãn hoàng* có thể gây tắc ruột do xoắn;

- Làm giảm ít hay nhiều khả năng lao động chân tay hoặc trí óc; ít hay nhiều gây phiền phức cho gia đình và xã hội. Thí dụ các *tật thiếu toàn bộ một chi, thiếu một đoạn chi, mù bẩm sinh, điếc bẩm sinh, tinh thần chậm phát triển, đần độn;*

- Có ảnh hưởng tới sức khoẻ và tuổi thọ tuy đã được điều trị bằng phẫu thuật; thí dụ các *bệnh tim bẩm sinh;*

- Gây những bất hạnh trên nhiều mặt như tâm lý, sinh lý, thẩm mỹ và xã hội thí dụ *tật sứt môi, nứt vòm miệng* không những làm cho vẻ mặt mất mỹ quan mà còn gây khó nuốt, khó phát âm;

- Ít hay không có ảnh hưởng gì tới sự sống, và lao động, thí dụ *tật thừa ngón, tật có túi thừa Meckel,* nếu không kèm theo các rối loạn phát triển khác. Ngược lại, thí dụ trong trường hợp túi thừa Meckel chứa mô tụy lạc chỗ, túi ấy có thể bị thủng và người ta thường coi thủng túi thừa Meckel như thủng dạ dày hay thủng ruột.

2.4. TẦN SỐ PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG Ở NƯỚC TA

Trước hết, cần phải nói rằng ở nước ta, cũng như ở nhiều nước khác, những phương pháp điều tra khác nhau tiến hành trên cùng một vùng dân cư có thể cho những số liệu khác nhau. Lứa tuổi được điều tra cũng cho những con số khác nhau. Thí dụ tỷ lệ trẻ mắc tật bẩm sinh khi mới sinh là 2-3%, nhưng ở trẻ 1 năm tuổi, tỷ lệ đó tăng gấp 2 - 3 lần (7%). Nếu tính cả các trường hợp sảy thai do phát triển bất thường, những trường hợp phát triển bất thường chiếm 20% trường hợp có thai (Langman, 1982).

Ở nước ta, theo nhiều thống kê tiến hành bằng cách khám sức khoẻ toàn diện cho nhiều quần thể dân cư ở các địa phương khác nhau như Hà Tây (Cao Quốc Việt, 1976), QuảngTrị (Võ Phụng, Nguyễn Công Khanh, 1976), Quảng Nam, Đà Nẵng (Cao Quốc Việt, Nguyễn Công Khanh, 1977), tỷ lệ cá thể mắc tật bẩm sinh vào khoảng 1,1 - 2,28%. Con số này tương đương với con số thống kê ở các nước trên thế giới vừa nói trên. Nhưng phương pháp điều tra dựa vào hồ sơ, bệnh án tại bệnh viện Huế và các bệnh viện lân cận cho một tỷ lệ thấp hơn, vào khoảng 0,3 - 0,5% (Phạm Văn Nguyên, 1982; Nguyễn Khải và cộng sự, 1982). Phương pháp điều tra theo kiểu dịch tễ ở một số huyện miền Bắc nước ta như Hải Hậu (Nam Định); Mỹ Văn (Hưng Yên), Mai Châu (Sơn La) cũng cho một tỷ lệ tương đương với tỷ lệ vừa nêutrên, vào khoảng 0,4 - 0,7% (Nguyễn Thị Xiêm và cộng sự, 1990).

Đặc biệt là có một thống kê đã cho phép so sánh tỷ lệ mắc tật bẩm sinh ở miền Bắc với một số địa phương ở miền Nam nước ta và với ở một số nước trên thế giới. Những con số cụ thể là; ở Nhật: 0,82%, Hongkong: 0,79%; Ấn Độ: 0,75%, Malaysia: 0,75%; Philippin: 0,59%; miền Bắc Việt Nam: 0,52 - 0,69%; Đốc Binh Kiều (miền Nam nước ta): 1,76%; Sông Bé: 2,8% (Hiroshi Miura, 1993). Thống kê này cho thấy tỷ lệ mắc tật bẩm sinh ở miền Bắc nước ta tương tự với ở một số nước khác nhưng ở một số địa phương miền Nam nước ta, tỷ lệ ấy có thể cao hơn ở miền Bắc tới 3-4 lần. Đó là do tình hình nước ta trong thời gian vừa qua có những nét đặc biệt (sẽ nói tới ở mục dưới).

Ngoài ra Hội nghị quốc tế về vấn đề *"Những chất diệt cỏ và làm trụi lá sử dụng trong chiến tranh"* họp tại thành phố Hồ Chí Minh từ ngày 13 đến ngày 20-1-1983 đã xác nhận rằng so với các nước khác, ở nước ta có

một số tật bẩm sinh có tần số cao hơn. Đó là những tật của hệ thần kinh trung ương (quái thai không não), của hệ giác quan (quái thai một mắt), tật của sọ và mặt (sứt môi, nứt vòm miệng), của các chi (thiếu cánh tay hay đùi) và thai sinh đôi dính nhau, điển hình là trường hợp của hai anh em Việt, Đức. Nguyên nhân sẽ được phân tích trong các chương sau.

3. CĂN NGUYÊN PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

Những nguyên nhân chính gây ra sự phát triển bất thường của cá thể gồm *nguyên nhân di truyền* và *nguyên nhân môi trường*. Ngoài ra sự phát sinh những phát triển bất thường còn phụ thuộc vào thời gian trong đó các mầm mô và cơ quan của phôi và thai dễ nhạy cảm với tác động của các yếu tố môi trường bên ngoài. Những yếu tố này được gọi chung là *yếu tố gây quái thai* (teratogenes).

Những nguyên nhân đơn thuần là yếu tố di truyền chỉ thấy trong 10% trường hợp mắc tật bẩm sinh; những nguyên nhân đơn thuần là yếu tố môi trường cũng vậy. 80% trường hợp còn lại mắc tật bẩm sinh là do sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và môi trường (Langman, 1982).

3.1. YẾU TỐ DI TRUYỀN

Yếu tố di truyền bao gồm những *đột biến thể nhiễm sắc* và những *đột biến gen*.

3.1.1. Đột biến thể nhiễm sắc.

Đột biến thể nhiễm sắc bao gồm những sai lệch về cấu trúc (đứt đoạn, mất đoạn, lắp đoạn, chuyển đoạn, đảo đoạn thể nhiễm sắc....) và về số lượng thể nhiễm sắc (đa bội, lệch bội, thừa hay thiếu một hay nhiều thể nhiễm sắc trong bộ). Những đột biến này đã được trình bày khá chi tiết trong các sách giáo khoa Sinh học nên không nhắc lại ở đây. Một số đột biến sẽ được nhắc tới trong các chương sau.

Trong mục này, khi nói tới yếu tố di truyền, chủ yếu là chúng tôi muốn giới thiệu một cách tóm tắt và sơ lược một vài đột biến gen lấy làm thí dụ.

3.1.2. Đột biến gen.

Tới nay, người ta đã phát hiện được khá nhiều gen đột biến gây ra những phát triển bất thường của cá thể, dẫn tới tử vong phôi, thai chết lưu, sảy thai hoặc sinh ra những dị tật bẩm sinh, quái thai. Nhiều gen đột biến đã được định khu trên thể nhiễm sắc của loài người và các loài động vật khác (chuột, động vật lưỡng cư, ruồi dấm...).

Những đột biến gen này làm rối loạn sự tổng hợp các protein được mã hoá bởi các gen đột biến, dẫn tới những đột biến cấu trúc phân tử của các protein ấy. Những protein có cấu trúc phân tử bị đột biến có thể là những *protein chức năng* (functionnal protein) tham gia vào nhiều quá trình quan trọng đối với sự phát triển cá thể như truyền các tín hiệu cảm ứng liên bào hay nội bào, tăng sinh, di cư, biệt hóa các phôi bào, tổng hợp, chuyển hoá vật chất trong các phôi bào, nảy mầm các mô, cơ quan; hoặc là những *protein cấu trúc* (structural protein) tham gia vào sự cấu tạo, tạo hình các phôi bào, các mô và cơ quan.

Nói chung, các cơ chế phát sinh dị tật bẩm sinh, quái thai, tử vong phôi do đột biến gen rất phức tạp, đòi hỏi sự phân tích, giải thích rất sâu, rất chi tiết. Trong mục này, chúng tôi chỉ phân tích sơ lược sự phát sinh một vài tật bẩm sinh có tính di truyền do đột biến gen với các cơ chế tương đối đơn giản, dễ hiểu, lấy làm thí dụ để có thể hiểu được một cơ chế chung gây ra các trường hợp phát triển bất thường ở mức độ gen và mức độ phân tử và có thể hiểu được sự áp dụng những phương pháp chẩn đoán và điều trị những trường hợp ấy hiện đã, đang hoặc sẽ được tiến hành.

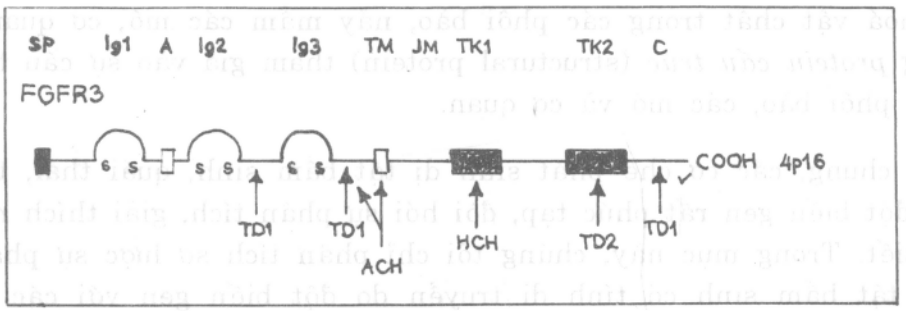
3.1.2.1. Sự phát sinh một vài tật loạn dạng do đột biến gen. Trước khi xét đến những trường hợp có đột biến gen, ta hãy xét sự phát triển của sụn và xương trong những điều kiện bình thường.

- *Trong những điều kiện bình thường của quá trình tạo cá thể.* Ngày nay, người ta đã phát hiện được khá nhiều *yếu tố phát triển* (growth factors). Những yếu tố này được sản xuất bởi nhiều loại phôi bào và tế bào của cơ thể đã trưởng thành. Chúng có tác dụng, nói chung, gây ra sự tăng sinh, di cư, biệt hoá của các phôi bào, nảy mầm các mô và cơ quan, tạo hình và phát triển của các tế bào, mô và cơ quan. Chúng là những protein được tổng hợp do sự mã hoá của các gen đặc hiệu.

Một trong số các yếu tố ấy là *yếu tố phát triển nguyên bào sợi loại 3 FGF-3* (Fibroblaste Growth Factor type 3). Nó có tác dụng tới sự phát triển sụn và xương và được tổng hợp do sự mã hoá của *gen FGF-3* nằm ở locus 13, ngành dài, thể nhiễm sắc 11 (11q13) của loài người. Tác động của FGF-3 vào tế bào là nhờ trên mặt tế bào có một receptor (bộ phận cảm thụ, thụ thể) đặc hiệu cho nó.

Nói chung, các receptor là những phân tử protein thấy ở trên mặt tế bào hoặc có thể nằm trong nhân tế bào. Nó có thể có một đoạn ngoại bào, một đoạn xuyên qua màng tế bào và một đoạn nội bào. Nó có tác dụng

nhận những tín hiệu cảm ứng từ môi trường ngoại bào, truyền tín hiệu ấy vào trong tế bào để tế bào có thể đáp ứng lại tín hiệu ấy.



Hình 11.2. Sơ đồ cấu tạo phân tử FGFR-3 (receptor yếu tố phát triển nguyên bào sợi loại 3) và định khu đột biến cấu trúc phân tử trên FGFR-3 trong những tật ngắn xương chi (ACH), thiểu sản sụn (HCH), lùn tử vong kiểu 1 (TD1) và lùn tử vong kiểu 2 (TD2).

A. Vùng acid, C. Đầu tận cùng C (có gốc - COOH) của phân tử FGFR-3; Ig_1, Ig_2, Ig_3. Những miền thứ nhất thứ hai, thứ ba của phân tử FGFR-3 nằm ở đoạn ngoại bào tạo thành búi; JM. Miền nội bào của phân tử FGFR-3 nằm gần màng tế bào; SP Peptid phát tín hiệu (nơi đầu tận cùng N của phân tử FGFR-3, nằm ở đoạn ngoại bào liên kết với peptid phát tín hiệu FGF-3; TKI. Miền nội bào thứ nhất của FGFR-3 có hoạt tính tyrosinkinase; TK2. Miền nội bào thứ hai của phân tử FGFR-3 có hoạt tính Tyrosinkinase; T.M. Đoạn xuyên màng của phân tử FGFR-3; codon stop.

Mũi tên đậm màu chỉ vị trí trên phân tử FGFR-3 có đột biến cấu trúc phân tử trong những trường hợp mắc các tật loạn dạng kể trên đã được ký hiệu.

Receptor đặc hiệu cho FGF-3, gọi là *receptor yếu tố phát triển nguyên bào sợi loại 3 FGFR-3* (Fibroblaste Growth Factor type 3) là một phân tử protein được tổng hợp do sự mã hoá của gen FGFR-3 nằm trên locus 16, ngành dài, thể nhiễm sắc 4 (4q16) của loài người. Đoạn nội bào của receptor này có hai miền có hoạt tính của enzym tyrosinkinase (TK): miền TKI nằm gần màng tế bào và miền TK2 nằm xa hơn. Để nhận tín hiệu cảm ứng từ FGF-3, đoạn ngoại bào của FGFR-3 phải liên kết với FGF-3 ở đầu tận cùng N có amin của nó. Bởi vậy FGF-3 có thể coi là thể nối (ligand) của FGFR-3 (Hình 11.2).

Trong quá trình phát triển bình thường của sụn và xương, sự hoạt hoá (kích thích hoạt động) FGFR-3 do tác động của FGF-3 có tác dụng cảm

ứng sự sinh sản của tế bào sụn tạo nên vùng sinh sản của vùng sụn nối đầu và thân xương. Ngoài ra sự hoạt hoá của FGFR-3 còn làm cho các tế bào sụn ở mặt miếng sụn nối trông về phía thân xương trương to lên rồi bị phá huỷ, *sự cốt hoá trên mô hình sụn* xảy ra, nghĩa là chất căn bản xương được tạo ra từ các tạo cốt bào theo các mạch máu đã tiến tới đó, dần dần được đắp lên trên nền chất căn bản sụn cũng đang dần dần bị phá huỷ, tiêu đi, rồi cuối cùng chất căn bản sụn cũng sẽ biến mất và được thay thế bằng chất căn bản xương vùi các tế bào xương đã được biệt hoá từ các tạo cốt bào. Trong khi đó ở mặt miếng sụn nối trông về phía đầu xương, tế bào sụn cứ tiếp tục sinh sản. Bởi vậy chiều dày của miếng sụn nối không đổi. Trái lại ở phía thân xương, sụn ngày càng bị phá huỷ và xương ngày càng được tạo ra để thay thế cho sụn, do đó xương ngày càng dài ra, làm cho cá thể ngày càng lớn.

- *Trong trường hợp cá thể phát triển bất thường.*

Người ta đã nhận thấy, khi không có mặt FGF-3, nếu được hoạt hoá, FGFR-3 sẽ gây ra tăng cường cốt hoá trên mô hình sụn ở vùng sụn nối, do đó chiều dày của vùng sụn nối giảm dần rồi nhanh chóng biến mất, dẫn tới sự chậm lớn và xương quá ngắn.

Tật ngắn xương chi (achondroplasia). Đó là một tật di truyền do gen trội, đặc trưng bởi các chi ngắn, bàn tay, bàn chân ngắn, có tăng ưỡn cột sống (hyperlordose) ở vùng thắt lưng và đầu to. Ở người mắc tật này, trên thể nhiễm sắc 4, ngành dài, locus 16, gen FGFR-3 biến mất. Bởi vậy gen FGFR-3 là ứng cử viên đáng giá nhất được coi là chịu trách nhiệm gây ra sự phát triển sụn và xương. Đồng thời với sự biến mất của gen FGFR-3 trên thể nhiễm sắc 4, trên phân tử FGFR-3 có đột biến cấu trúc: ở đoạn xuyên màng, vị trí 380, glycin được thay bằng arginin (Gly ^{380}——>Arg) (Hình 11.2).

Tật thiểu sản sụn (hypochondroproplasia). Tật này tương tự tật ngắn xương chi nhưng kém nghiêm trọng hơn. Đột biến cấu trúc phân tử FGFR - 3 có liên quan tới miền TK1 nội bào. Ở miền này, vị trí 540, Arginin được thay bằng Lysin (Arg ^{540}——>Lys) (Hình 11.2).

- *Lùn tử vong TD* (Thanatophore Dwarfisme) có hai kiểu tật lùn tử vong làm cho cá thể mang tật bị tử vong:

+ *Lùn tử vong kiểu 1* (TD1). P. Maroteaux (1967) là người đầu tiên mô tả tật này. Hình ảnh lâm sàng của tật đặc trưng bởi chiều cao của cá thể rất thấp, bởi dẹt đốt sống (platyspondyly), trong đó một hay nhiều đốt sống dẹt lại, đốt sống có chình chữ U, xương sườn ngắn.

Ở người mắc tật này, phân tử FGFR-3 có đột biến cấu trúc ở các đoạn nội bào và ngoại bào (Tavormina PL; Shiang R, Thompson LM và cộng sự 1995) và trên gen FGFR-3, có ba sự thay thế một trong số những gốc base của codon phiên mã tận cùng. Những thay thế này dẫn đến sự biến mất codon ấy. Kết quả là có sự phiên mã của mRNA tới codon stop tiếp theo (Bonaventure J, Rousseau F, Legeai Mallet L, 1996 (Hình 11.2)

+ *Lùn tử vong kiểu 2* (TD2). Tật này kém nghiêm trọng hơn TD1, đặc trưng bởi xương đùi gần như thẳng và sọ có hình ba múi. Phân tử FGFR-3 có đột biến cấu trúc ở đoạn nội bào, nơi gần màng tế bào hơn nơi có đột biến cấu trúc thấy trong TD1 (Hình 11.2). Ở nơi đó, tại vị trí 650 của chuỗi polypeptid, Lysin được thay thế bởi acid glutamic (Lys ^{650}——>acid glutamic).

3.1.2.2. Sự phát sinh một vài thể của tật bong biểu bì bọng do di truyền. Trước hết cũng cần phải nhắc lại cấu trúc của da và cũng nên biết rằng ở thai 22-24 tuần, cấu trúc của da đã giống như ở người trưởng thành. Cấu trúc của da người trưởng thành đã được mô tả chi tiết trong sách giáo khoa Mô học (xem Mô học Phạm Phan Địch, Đỗ Kính, Trịnh Bình, NXB Y học, 1998). Ở đây chỉ nhắc lại tóm tắt những điều cần thiết và bổ sung thêm một vài chi tiết.

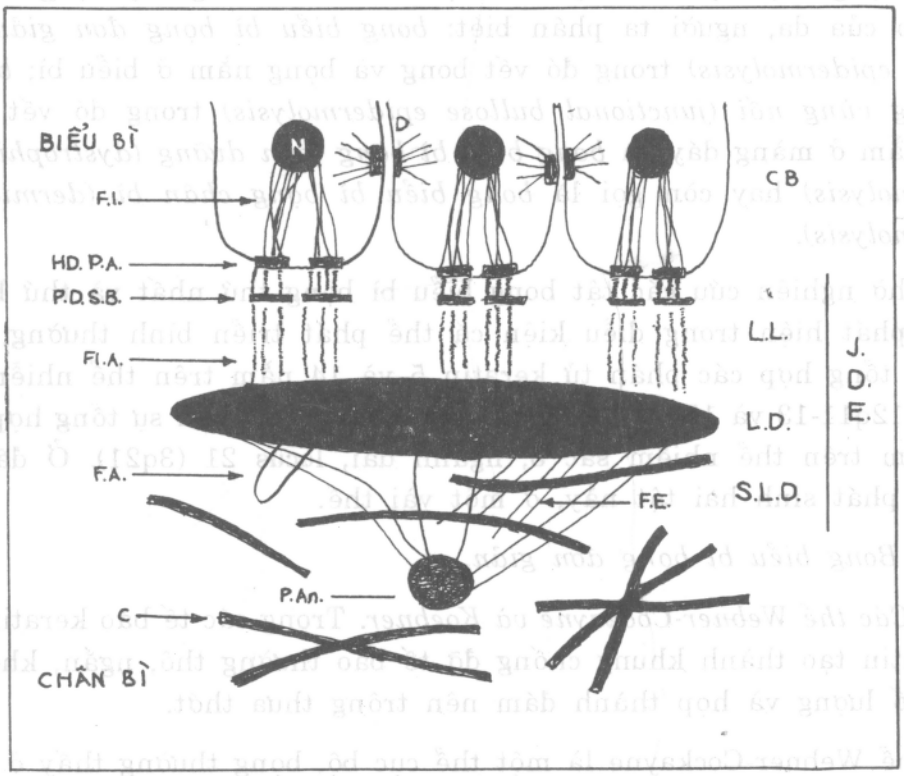
- *Trong trường hợp cá thể phát triển bình thường..*

Biểu bì liên kết vững chắc với chân bì bằng vùng nối biểu bì - chân bì. Trong vùng này có màng đáy (Hình 11.3).

- Trong các tế bào keratin của biểu bì có một khung chống đỡ tế bào cấu tạo bởi những tơ keratin (Hình 11.3). Tơ keratin được cấu tạo bởi những phân tử keratin. Ở các tế bào keratin của biểu bì da có hai loại phân tử keratin 14 là phân từ thuộc loại acid và phân tử keratin 5 là phân tử thuộc loại base. Hai phân tử keratin 5 và 14 lắp ghép với nhau để tạo ra một dimere cơ bản. Hai dimere cơ bản lắp ghép với nhau để tạo ra một tiền tơ (protofilament). Như vậy mỗi tiền tơ là một tetramere. Tám tetramere lắp ghép với nhau để tạo ra một tơ keratin. Như vậy mỗi tơ keratin cấu tạo bởi 32 phân tử keratin thuộc hai loại acid và base.

Ở các biểu mô lát tầng khác như biểu mô miệng, thực quản, âm đạo, các tơ keratin cũng tạo thành khung chống đỡ tế bào keratin, nhưng các phân tử keratin thuộc các loại acid và base có thể là các phân tử khác.

- Ở các tế bào keratin của biểu bì da, các tơ keratin còn tạo ra các thể *liên kết* để gắn các tế bào keratin với nhau và tạo ra những *thể bán liên kết* ở mặt đáy tế bào keratin thuộc lớp đáy của biểu bì.



Hình 11.3. Sơ đồ cấu tạo siêu vi vùng nối biểu bì-chân bì thai người 22-24 tuần và người trưởng thành.

C. Sợi colagen cấu tạo bởi colagen I và colagen III, C.B. Tế bào keratin thuộc lớp đáy biểu bì; D. Thể liên kết; F.A Sợi neo; F.E, Sợi chun giả; F,I. Tơ keratin; F,I,A. Tơ neo; HD.P.A. Thể bán liên kết; J. D. E. Vùng nối biểu bì - chân bì; L. D. Lá đặc của màng đáy; L. L. Lá trong suốt của màng đáy N. Nhân tế bào keratin; P. An. Thể neo; P. D. S. B. Tấm đặc trên đáy; S. L. D. Lá đặc dưới đáy.

- Từ thể bán liên kết có những tơ đến dính vào *tấm đặc* trên đáy nằm trên mặt lá trong suốt của màng đáy và từ tấm này có những *tơ neo* tiến vào lá đặc của màng đáy.

- Trong vùng nối biểu bì - chân bì, ở *lớp đặc dưới đáy,* có những *sợi neo* gắn một đầu vào lá đặc của màng đáy với thể neo nằm trong chân bì (Hình 11.3). Sợi neo cấu tạo bởi phân tử colagen VII.

- Như vậy ở vùng nối biểu bì - chân bì có hai loại cấu trúc chủ yếu làm cho biểu bì gắn chắc vào chân bì qua trung gian của màng đáy. Đó là thể bán liên kết cấu tạo bởi các phân tử keratin 5 và 14, và những sợi neo cấu tạo bởi các phân tử colagen VII.

- *Trong các tật bong biểu bì bọng do di truyền.* Trong các tật này, các lớp mô cấu tạo da bị bong, tách rời nhau ở từng nơi. Xen giữa chúng, những bọng được tạo ra. Tuỳ theo vị trí của vết bong hay bọng nằm trong các lớp của da, người ta phân biệt: *bong biểu bì bọng đơn giản (simple bullose epidermolysis)* trong đó vết bong và bọng nằm ở biểu bì; *bong biểu bì bọng vùng nối (junctional bullose epidermolysis)* trong đó vết bong và bọng nằm ở màng đáy và *bong biểu bì bọng loạn dưỡng (dystrophic bullose epidermolysis)* hay còn gọi là *bong biểu bì bọng chân bì (dermic bullose epidermolysis).*

Nhờ nghiên cứu các tật bong biểu bì bọng thứ nhất và thứ ba, người ta đã phát hiện trong điều kiện cá thể phát triển bình thường, gen mã hoá sự tổng hợp các phân tử keratin 5 và 14 nằm trên thể nhiễm sắc 12 và 17 (12q11-13 và 17q22-21) tương ứng còn gen mã hoá sự tổng hợp colagen VII nằm trên thể nhiễm sắc 3, ngành dài, locus 21 (3q21). Ở đây ta chỉ xét sự phát sinh hai tật này, ở một vài thể.

+ *Bong biểu bì bọng đơn giản.*

- *Các thể Webner-Cockayne và Koebner.* Trong các tế bào keratin, những tơ keratin tạo thành khung chống đỡ tế bào thường thô, ngắn, không bền, giảm số lượng và họp thành đám nên trông thưa thớt.

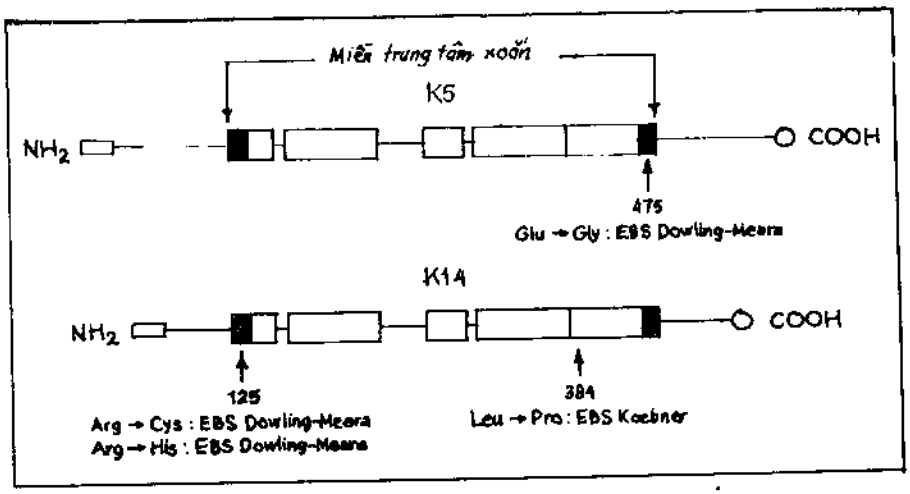
Thể Webner-Cockayne là một thể cục bộ, bọng thường thấy ở gan bàn tay, gan bàn chân. Ở người mắc thể này, có 2 locus gen đột biến đã được phát hiện: một locus thấy trên thể nhiễm sắc 12, gần locus gen mã hoá sự tổng hợp keratin 5, locus kia thấy trên thể nhiễm sắc 17, vây quanh locus gen mã hoá sự tổng hợp keratin 14.

Thể Koebner là một thể toàn thân nhưng kém nghiêm trọng hơn thể Webner-Cockayne. Trong thể này, một đột biến gen cũng đã được phát hiện ở đoạn sao mã 6 (exon 6) của thể nhiễm sắc 17. Trên phân tử keratin 14 có một đột biến cấu trúc ở vị trí 384, trong vùng trung tâm xoắn của phân tử, ở đó Leucin được thay bằng Prolin (Leu ^{384}————>Pro) (Hình 11.4).

+ *Thể Dowling-Meara.* Thể này là một thể toàn thân nhưng nghiêm trọng hơn hai thể trên vì có thể dẫn tới tử vong của cá thể. Chỗ bong da có dạng herpes. Trong bào tương tế bào keratin có hiện tượng tăng keratin (hyperkeratose) vì có nhiều tơ keratin nhưng các tơ keratin không đều, dài ngắn khác nhau.

Ở người mắc thể này, phân tử keratin 14 có hai đột biến đều xảy ra ở vị trí 125, nhưng theo hai kiểu khác nhau. Ở đó, Arginin có thể thay bằng Cyst (Arg^{125}——>Cyst), hay bằng Histiđin (Arg^{125}——>His) (Hình 11.4).

Cần chú ý rằng tật bong biểu bì bọng đơn giản không phải chỉ có liên quan tới đột biến gen sao mã sự tổng hợp các phân tử keratin 5 và keratin 14. Trong thể Koebner còn có một đột biến gen ở thể nhiễm sắc 1 và có một thể rất hiếm gặp của tật này có liên quan tới gen mã hoá sự tổng hợp transaminase glutamo-pyruvic nằm trên thể nhiễm sắc 8. Ở mục này ta chỉ lấy các đột biến gen sao mã sự tổng hợp các phân tử keratin 5 và keratin 14 làm thí dụ để giải thích sự bong biểu bì và có bọng ở các thể khác nhau.



Hình 11.1. Sơ đồ cấu tạo phân tử của Keratin 5 (K5), của Keratin 14 (K14) và định khu đột biến cấu trúc phân tử trên các phân tử Keratin ấy trong các thể bệnh Koebner và Dowling- Meara của bệnh bong biểu bì bọng đơn giản.

+ *Tật bong biểu bì bọng loạn dưỡng.*

+ Thể *Cockayne-Touraine.* Đây là một thể toàn thân, di truyền do gen trội, đặc trưng bởi sự xuất hiện bọng ở chân bì da toàn thân nhưng bọng không thấy ở các niêm mạc.

+ Thể *Hallopeau-Siemens.* Thể này cũng là một thể toàn thân nhưng di truyền do gen lặn, biểu lộ sớm bằng sự xuất hiện bọng ở da thai và ở niêm mạc miệng, thực quản, dẫn tới các biến chứng ở răng, hẹp thực quản, suy dinh dưỡng. Sự tạo thành sẹo ở da, toàn thân có thể gây các biến chứng khác như dính ngón, co các chi theo chiều gấp. Các biến chứng đã kể trên có thể gây tử vong cho cá thể.

Nhưng nghiên cứu hiển vi điện tử da người mắc bệnh, thể Cockayne-Touraine, không phát hiện được sợi neo. Ngoài ra những nghiên cứu miễn dịch huỳnh quang và dùng kỹ thuật Western blot đều không phát hiện được colagen VII ở chân bì.

Nói chung, các tật bong biểu bì bọng loạn dưỡng do gen trội (thể Cockayne-Touraine, thể trước xương chày, thể khu trú hay thể tạm thời của trẻ sơ sinh) và do gen lặn (thể Hallopeau-Siemens, thể toàn thân không có tổn thương ở niêm mạc, thể khu trú, thể đảo ngược có bọng ở các nếp gấp) đều do đột biến gen trên thể nhiễm sắc 3, ở locus nằm gần locus gen COL7AL mã hoá sự tổng hợp colagen VII.

Tóm lại qua các thí dụ về đột biến gen kể trên, ta thấy:

- Trong quá trình phát triển bình thường của cá thể, một thành phần cấu tạo tế bào, mô, cơ quan được tạo ra do sự mã hoá của nhiều gen để tổng hợp những protein cần thiết tạo nên các thành phần ấy;

- Ở cùng một thể bệnh, tật, ở cùng một vị trí trên phân tử được tổng hợp do sự mã hoá của một gen đột biến, có thể có nhiều kiểu đột biến khác nhau;

- Một đột biến gen có thể thấy ở nhiều thể bệnh, tật khác nhau nhưng ngược lại một thể bệnh, tật xuất hiện có thể do đột biến của nhiều gen dẫn tới những đột biến cấu trúc phân tử được tổng hợp do sự mã hoá của các gen ấy;

- Mức độ nghiêm trọng không giống nhau của các thể bệnh, tật có thể do vị trí khác nhau của đột biến gen trên thể nhiễm sắc và có thể do vị trí khác nhau của đột biến cấu trúc phân tử trên phân tử được tổng hợp do sao mã của gen đột biến.

3.2. YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG

3.2.1. Yếu tố sinh học và xã hội.

3.2.1.1. Tuổi của cha mẹ. Giữa tuổi của cha mẹ khi sinh con và sự xuất hiện các dị tật bẩm sinh có mối liên quan mật thiết với nhau. So với các cô gái kết hôn khi đã trên 20 tuổi, những cô gái kết hôn dưới 17 tuổi dễ sinh con mắc dị tật bẩm sinh hơn. Người ta giải thích đó là do ở các cô gái dưới 17 tuổi các cơ quan sinh dục chưa hoàn toàn phát triển. Bởi vậy ở các cô gái này, sự không cân bằng hormon không tạo điều kiện tối thuận để thai phát triển bình thường. Ngược lại những phụ nữ đã cao tuổi rồi mới kết hôn và sinh đẻ, cũng dễ sinh con mắc dị tật bẩm sinh. Thí dụ tần số trẻ em mắc dị tật bẩm sinh và có hội chứng Down được sinh bởi các bà mẹ dưới 25 tuổi là 1/2.000, nhưng bởi các bà mẹ dưới 34 tuổi là 1/1.000 từ 35 tuổi đến 44 tuổi là 1/2000, trên 45 tuổi là 1/20. Bởi vậy để đảm bảo sự phát triển lành mạnh của nòi giống, ngăn chặn, phòng ngừa sự phát triển bất thường của cá thể, ngoài việc chống nạn tảo hôn cũng cần chú ý tới hậu quả của sự kết hôn và sinh con đầu lòng muộn.

3.2.1.2. Thứ tự của lần sinh đẻ. Theo một thống kê trên thế giới, những tật như hẹp môn vị bẩm sinh, tật nứt đốt sống, lỗ đái dưới hay quái thai không não thường thấy ở đứa con đầu lòng (Penrose, 1941).

3.2.1.3. Tầng lớp xã hội. Người ta đã thấy ở các tầng lớp xã hội thấp kém, tần số những trường hợp hữu sinh vô dưỡng cao hơn ở các tầng lớp trên và có một dị tật có liên quan tới điều kiện xã hội là quái thai không não. Theo một thống kê, tỷ lệ quái thai không não chết trong bụng mẹ ở thành phần công nhân cao hơn 4 lần so với các tầng lớp khác (Anderson, 1958).

3.2.1.4. Chế độ dinh dưỡng của người mẹ trong thời gian có thai. Có thông báo cho biết 4% trường hợp sinh con mắc dị tật bẩm sinh là do chế độ dinh dưỡng của người mẹ trong thời gian có thai (Murphy, 1947). Những chế độ ăn thiếu dinh dưỡng gây nhiều tác hại nhất là thiếu các vitamin A, B, C, D, E, calci, sắt, phospho. Thiếu vitamin E gây tác hại trước hết là đối với màng rụng và rau, do đó thường gây ra sảy thai.

Những thống kê tiến hành trên những trẻ em sinh bởi những người mẹ sống trong các trại tập trung của phát xít Đức trong Chiến tranh thế giới lần thứ hai (1939-1945) đã cho thấy hậu quả tai hại của chế độ ăn thiếu dinh dưỡng trường diễn đối với người mẹ mang thai.

Hiện nay người ta còn chưa rõ cơ chế gây dị tật bẩm sinh do thiếu dinh dưỡng. Nhiều tác giả cho rằng thiếu những chất kể trên, các quá trình chuyển hoá trong phôi bị kìm hãm do đó có ảnh hưởng trực tiếp tới sự phát triển và biệt hoá các mô của phôi.

Có một số dẫn chứng cho thấy ở phụ nữ có thai, một số chất tuy với số lượng rất nhỏ nhưng rất cần thiết cho sự phát triển của phôi. Thí dụ thiếu Iod trong thời gian có thai có thể làm cho thai chết hay mắc dị tật bẩm sinh như trí tuệ chậm phát triển.

3.2.1.5. Yếu tố tâm lý, tinh thần. Nhiều tài liệu đã cho thấy những rối loạn tâm thần của người mẹ có thể có tác hại tới sự phát triển của phôi thai. Thực nghiệm đã cho thấy sự tăng tiết các hormon như cortison, thyroxin làm tăng tính dễ xúc cảm của cơ thể mẹ do đó dễ gây dị tật bẩm sinh ở phôi thai.

3.2.1.6. Yếu tố Rh. Landsteiner và Wiener (1940) là những người đầu tiên thấy trong máu người có một yếu tố có thể có trong máu khỉ Maccacus rhesus. Bởi vậy yếu tố này được gọi là *yếu tố rhesus* hay *yếu tố Rh*. Trong nhân dân 85% dân số có yếu tố đó và được coi là có Rh^+, 15% dân số còn lại, có Rh^-. Yếu tố Rh được truyền qua các thế hệ theo định luật Mendel và được coi là tình trạng trội. Nếu một phụ nữ có Rh^- kết hôn với một

nam giới có Rh^+ thì thai sẽ là dị hợp tử gen Rh. Máu thai khi lọt qua hàng rào rau vào máu mẹ, sẽ tạo ra trong máu mẹ kháng thể kháng yếu tố Rh. Kháng thể này sau khi lọt qua hàng rào rau, trở lại máu thai sẽ tác động vào hồng cầu của thai mang yếu tố Rh^+ làm cho hồng cầu bị huỷ, do đó gây thiếu máu, vàng da, phù nề, hủy hoại gan, tim mạch, hệ thần kinh (đặc biệt là hạch nền), gây bại liệt, gày còm, trí tuệ kém phát triển và có thể gây tử vong cho thai.

Thường thường sự vận chuyển yếu tố Rh^+ phôi sang mẹ chậm đến nỗi chỉ một lượng nhỏ kháng thể kháng yếu tố Rh^+ được tạo thành trong máu mẹ khi có thai lần thứ nhất. Nhưng trong những lần có thai tiếp theo, sự sản xuất kháng thể kháng yếu tố Rh^+ làm cho thai chết. Trong trường hợp bố là dị hợp tử gen Rh, có một số thai không mang yếu tố Rh, do đó bệnh vàng da hoại huyết không xuất hiện ở những thai này.

3.2.1.7. Nhiễm khuẩn. Ta đã thấy (xem chương 7, mục 3.7) qua hàng rào rau, phôi thai có thể nhiễm một vài loại vi khuẩn, virus và nguyên sinh động vật từ mẹ, do đó phôi thai mắc một số bệnh của mẹ. Nhưng người ta còn biết một người mẹ có miễn dịch thụ động đối với một số bệnh nhiễm khuẩn có thể tạo ra miễn dịch chủ động cho phôi thai đối với các bệnh nhiễm khuẩn ấy, do kháng thể của mẹ đã lọt qua hàng rào rau sang thai.

Người ta cũng đã biết rõ tác hại của các bệnh mà người mẹ đã mắc trong thời gian có thai đối với sự phát triển của phôi thai. Nếu tác động của độc tố vi khuẩn, virus quá mạnh, chắc chắn phôi thai sẽ chết. Nếu liều lượng và tác động của độc tố không đủ để gây tử vong cho phôi thai thì thai sẽ mắc dị tật bẩm sinh.

Cho tới nay, người ta mới biết xoắn khuẩn giang mai, ba loại virus là virus rubeon, megalocytovirus, virus hecpet và ký sinh vật toxoplasma gondii gây ra dị tật bẩm sinh. Người ta cũng đã kể một số dị tật bẩm sinh gây ra bởi virus khác như virus gây viêm gan, virus bại liệt, virus gây thuỷ đậu, sởi, virus ECHO.... nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy các virus này không gây dị tật bẩm sinh.

- *Xoắn khuẩn giang mai.* Xoắn khuẩn giang mai là một nguyên nhân quan trọng gây ra nhiều dị tật bẩm sinh như sứt môi kèm theo nứt vòm miệng, trí tuệ chậm phát triển, điếc bẩm sinh. Ngoài ra xoắn khuẩn giang mai còn gây xơ hoá các cơ quan như gan, thận vân vân.

- *Virus rubeon.* Những người mẹ mắc bệnh rubeon trong thời gian có thai có thể sinh ra những đứa con mắc dị tật bẩm sinh như dị tật của mắt (tật mắt nhỏ chiếm 70% trường hợp nhiễm virus, đục nhân mắt bẩm sinh), dị tật của tai trong (điếc bẩm sinh do cơ quan Corti bị phá huỷ), dị

tật của tim (tật thông liên nhĩ, tật thông liên thất, tật còn ống động mạch), tật của não (trí tuệ chậm phát triển), tật của thành mạch máu, dị tật của răng, tật chậm lớn.

Tới nay, người ta còn chưa rõ cơ chế tác động của virus rubeon gây những dị tật bẩm sinh kể trên như thế nào, nhưng người ta đã thấy tác hại nhất của virus rubeon trên sự biệt hoá mô và cơ quan.

Một đặc điểm của các dị tật bẩm sinh gây ra do nhiễm virus rubeon là chúng chỉ xuất hiện ở một bên. Thí dụ tật đục nhân mắt bẩm sinh hay tật điếc bẩm sinh chỉ thấy ở một mắt hay một tai. Vậy sự phản ứng khác nhau của các cơ quan đối với virus rubeon có thể do sự trưởng thành của các cơ quan ở mỗi bên một khác.

- *Megalocytovirus*. Những dị tật gây ra bởi virus này là hậu quả của sự nhiễm virus từ cơ thể mẹ sang phôi thai một cách tiềm tàng. Những dị tật đó là tật não nhỏ, vôi hoá não, gan, lách to, mù do viêm võng mạc và màng mạch. Khi phôi thai mắc bệnh này, sự tiến triển của bệnh thường dẫn tới tử vong. Trong trường hợp thai sống sót và ra đời, những tổn thương não và màng não dẫn tới tật trí tuệ chậm phát triển. Vì người mẹ khó nhận thấy mình mắc bệnh này trong thời gian nào nên việc phân biệt nhiễm virus sớm hay muộn rất khó khăn. Hình như nhiễm virus sớm thường gây tử vong cho thai và sảy thai. Có lẽ những trường hợp gặp bệnh này sau khi trẻ ra đời là do thai nhiễm virus muộn, khi gần tới ngày sinh.

- *Virus hecpet*. Những phôi thai nhiễm virus này thì hiếm. Trong số những dị tật gây ra bởi virus hecpet, người ta thấy tật não nhỏ, tật mắt nhỏ, bất sản võng mạc, gan, lách to và trí tuệ chậm phát triển.

- *Toxoplasma*. Người ta đã thấy những người mẹ nhiễm ký sinh vật toxoplasma gondii có thể sinh ra những thai mắc tật não nhỏ, vôi hoá não, trí tuệ chậm phát triển, mắt nhỏ, viêm võng mạc, viêm màng mạch và những dị tật khác của mắt.

3.2.2. Phóng xạ.

Từ nhiều năm nay người ta đã biết rằng những tật não nhỏ, nứt vòm miệng, những tật của xương sọ, nứt đốt sống, mù bẩm sinh, những tật của tứ chi, có thể do người mẹ đã được điều trị bằng tia X với liều cao trong thời gian có thai. Người ta không biết liều độc hại của tia đó đối với loài người nhưng ở chuột nhắt, với liều 5r, thai có thể mắc dị tật bẩm sinh. Tính chất dị tật không những phụ thuộc vào liều lượng mà còn vào giai đoạn phát triển phôi.

Tác hại của tia X đối với sự phát triển phôi đã được nghiên cứu kỹ ở phụ nữ có thai đã được chiếu tia ấy ở vùng hố chậu để điều trị ung thư.

Những tác hại ấy biểu lộ bằng sự sảy thai, những dị tật của hệ thần kinh và sự chậm phát triển của thai. Vì có những dấu hiệu chứng tỏ có tác hại của tia X đối với thai khi chiếu vào vùng hố chậu của người mẹ nên người ta khuyên không nên chiếu tia ấy vào vùng hố chậu của người mẹ đang có thai.

Những thống kê số trẻ em được sinh ra bởi những phụ nữ Nhật có thai trong thời gian hai quả bom nguyên tử nổ tại Hiroshima và Nagazaki (tháng 8 năm 1945) cho thấy trong số những phụ nữ sống sót, 28% bị sảy thai, 25% sinh những đứa con chết trong năm đầu tiên sau khi ra đời và 25% đẻ những đứa con mắc dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh như tật não nhỏ và trí tuệ chậm phát triển (Plummer, G., 1952; Wood, H, W., Johnson K. G. và Omori, Y. , 1967 , Yamasaki, J. N; Wright, S. W. và Wright, P. M., 1954).

Ngoài tác hại trực tiếp của phóng xạ trên phôi thai, người ta còn thấy tác động gián tiếp của nó trên tế bào sinh dục. Các thể nhiễm sắc của tế bào này dễ nhạy cảm với tác động của phóng xạ và những liều nhỏ của tia ấy cũng có thể gây đột biến trên thể nhiễm sắc do đó gây dị tật bẩm sinh cho thế hệ sau. Một số tác giả đã kết luận rằng một liều tập trung từ 30 đến 80r cho một thế hệ có thể làm tăng gấp đôi khả năng gây đột biến ở loài người (Neel, J. V., 1963; Schull, W. J. và Neel, H. V., 1958).

3.2.3. Yếu tố hoá học.

3.2.3.1. Hormon.

- *Progesteron và androgen.* Những progesteron tổng hợp thường được dùng để tránh sảy thai. Việc điều trị bằng progesteron trong thời gian có thai có thể gây ra dị tật bẩm sinh cho thai như nam tính hoá bộ phận sinh dục ngoài của thai sinh ra. Dị tật gồm phì đại âm vật và sự sát nhập của các gờ sinh dục với những mức độ khác nhau (xem chương 22, mục 4.5.5). Thực nghiệm trên chuột có thai cũng đã cho thấy progesteron gây nam tính hoá phôi chuột cái. Ngày nay người ta cho rằng đa số trường hợp lưỡng tính giả nữ là do hội chứng thượng thận-sinh dục. Những trường hợp ấy là do tác động của một lượng androgen thừa ở phôi có giới tính nữ. Lượng androgen thừa ở trong phôi có thể có ba nguồn gốc: hoặc do điều trị cho người mẹ đang có thai một lượng androgen hay progesteron thừa, hoặc do quá sản tuyến thượng thận vỏ trong thời kỳ biệt hoá tuyến sinh dục hoặc do u tuyến thượng thận vỏ. Người ta biết rằng hội chứng thượng thận-tuyến sinh dục là do một gen lặn tác động trên sự chuyển hoá các steroid trong tuyến thượng thận phôi.

- *Cortison.* Tuy có một vài thông báo cho biết việc điều trị bằng cortison cho người mẹ đang có thai có thể gây ra tật nứt vòm miệng cho thai nhưng hiện nay người ta chưa khẳng định tác động gây quái thai của cortison vì nhiều nhận xét

trên các bà mẹ đã được điều trị bằng cortison trong suốt thời gian có thai đã cho thấy những đứa con sinh ra đều bình thường.

Bệnh đái đường của người mẹ. Những rối loạn chuyển hoá glucid do bệnh đái đường ở người mẹ trong thời gian có thai gây tử vong cho đứa con khi ra đời, hoặc ở thời kỳ sơ sinh, hoặc làm cho đứa con to lớn bất thường. Có những thông báo đã cho thấy những dị tật bẩm sinh của đứa con sinh ra bởi những người mẹ mắc bệnh đái đường chiếm một tần số cao hơn ba lần so với những dị tật thấy ở những đứa con sinh ra bởi người mẹ không mắc tật ấy. Những dị tật gây ra bởi bệnh đái đường của người mẹ thường thấy ở khung chậu và chi dưới như tật thiếu một hay nhiều đốt sống thắt lưng, những dị tật của cơ hay xương chi dưới. Có tác giả lại nhận thấy rằng insulin không có tác động gây quái thai, trừ khi được dùng với liều dùng để điều trị hôn mê do đái đường. Như vậy có một quan hệ mật thiết giữa chứng tăng đường huyết ở người mẹ với sự tử vong của thai, cũng như với sự xuất hiện dị tật bẩm sinh ở người con. Nhưng người ta lại thấy rằng ở các bà mẹ đã sinh con mắc dị tật bẩm sinh và đã có những rối loạn chuyển hoá glucid, việc điều trị bằng insulin hay tinh chất tuyến giáp hoặc bằng cả hai chất ấy lại làm giảm tỷ lệ sảy thai hay làm giảm tần số tật bẩm sinh ở những đứa con sinh ra trong những lần sau.

3.2.3.2. Dược phẩm.

- *Quinin.* Trước kia quinin thường được dùng để gây sảy thai nhân tạo và người ta đã thấy quinin có thể gây điếc bẩm sinh cho đứa con.

- *Thalidomid.* Trước kia người ta đã thấy rằng tật thiếu chi toàn bộ (amelia) hay một phần (phocomelia) là tật di truyền. Vào khoảng những năm 1957-1962, ở Cộng hoà liên bang Đức, tần số dị tật ấy đột nhiên tăng lên rất cao. Điều tra tiền sử những trẻ mắc tật ấy, người ta thấy mẹ của chúng, trong thời gian có thai thường dùng Thalidomid, một loại dược phẩm có tác dụng an thần và chống nôn mà phụ nữ thường hay dùng trong thời gian đầu của thời kỳ có thai. Bởi vậy người ta nghĩ rằng Thalidomid đã gây ra tật ấy. Sau đó người ta đã xác nhận rằng Thalidomid được sử dụng bởi người mẹ trong 6 tuần đầu của thời kỳ có thai, có thể gây ra những dị tật của thai như tịt ống ruột, dị tật bẩm sinh của tim và đặc biệt là tật thiếu chi toàn bộ hay một phần. Bởi vậy Thalidomid không được sử dụng nữa và sự sản xuất Thalidomid bị cấm, do đó tần số tật thiếu chi lại giảm xuống.

- *Những thuốc có tác dụng đối lập với acid folic.* Những thuốc kháng chuyển hoá, chủ yếu là những thuốc có tác dụng đối lập với acid folic dùng trong hoá liệu pháp để điều trị ung thư có thể gây ra dị tật bẩm sinh cho đứa con với nhiều kiểu khác nhau nếu người mẹ dùng chúng trong ba tháng đầu của thời kỳ có thai.

Aminopterin cũng là một dược phẩm ở nhóm kháng chuyển hoá và cũng có tác dụng đối lập với acid folic. Nó thường được dùng trong sảy thai liệu pháp ở đầu thời kỳ có thai với liều cao hơn liều dùng để gây sảy

thai cho phụ nữ mắc bệnh lao. Tác dụng của aminopterin gây dị tật bẩm sinh chưa được dẫn chứng thoả đáng. Chỉ có trong bốn trường hợp người mẹ không bị sảy thai do tác động của aminopterin, người ta mới thấy thai sống sót mắc những dị tật như không não, thoát vị màng não, não ứ nước, tật sứt môi kèm nứt vòm miệng. Ở nhiều trường hợp mà người phụ nữ dùng aminopterin trong thời gian có thai, dị tật bẩm sinh không xuất hiện.

- *Những thuốc an thần chống co giật.* Trong số những dược phẩm này, những thuốc dùng cho phụ nữ trong thời gian có thai là phenobarbital, trimetadion, diphenylhydantoin, hoặc riêng rẽ, hoặc phối hợp với nhau. Những thống kê dị tật bẩm sinh của thai sinh ra bởi những phụ nữ dùng các thuốc ấy trong thời gian có thai đã cho thấy rằng trong số 427 lần có thai ở 186 phụ nữ, tần số dị tật bẩm sinh, chủ yếu là dị tật của tim, tật khe mặt, tật não nhỏ, cao hơn tần số những dị tật ấy thấy ở những thai sinh bởi những người mẹ không dùng thuốc, đặc biệt là ở Hà Lan, tần số tật khe mặt cao hơn 29 lần (Elshove H. , Van Eck J.H.M., 1971).

- *Những dược phẩm khác.* Một số dược phẩm khác được coi như có tác dụng gây quái thai như propyl-thyouracyl và kali iodur (gây bướu cổ và trí tuệ chậm phát triển), streptomycin (gây điếc bẩm sinh), tetracyclin (ức chế phát triển xương), meprobamat (gây chậm phát triển), những chất kháng histamin (gây vô sinh hay nhiều dị tật) nhưng chưa có những dẫn chứng thoả đáng.

- *Cơ chế tác động của dược phẩm gây dị tật bẩm sinh.* Nói chung, tác động gây dị tật bẩm sinh trên phôi bởi dược phẩm tiến hành theo ba cơ chế:

+ Tác dụng trực tiếp trên phôi để ức chế hay tăng cường sự phát triển của phôi;

+ Biến đổi chuyển hoá ở người mẹ, do đó thai thiếu các chất chuyển hoá chủ yếu;

+ Biến đổi hoạt động của rau.

Phần lớn dược phẩm qua rau bằng cơ chế khuếch tán đơn giản. Hàng rào rau để lọt qua những chất có phân tử lượng thấp, dưới 10.000. Nhiều dược phẩm lọt qua hàng rào rau có tác dụng ức chế sự phân bào. Chúng được coi là chất có tác dụng gây quái thai. Nói chung, người ta cho rằng chúng gây ra những phản ứng hoá học giữa chúng và bộ máy phân chia tế bào. Những dược phẩm được gắn với protein của huyết tương không lọt qua được hàng rào rau. Trong đời sống ở trong bụng mẹ, rau đảm nhiệm chức năng khử độc của gan người trưởng thành. Nghiên cứu hoá sinh những dịch đồng thể (homogenats) của rau và nuôi cấy lá nuôi đã cho thấy trong rau có bốn loại enzym có liên quan tới sự chuyển hoá dược phẩm ở gan.

Đó là oxydase, reductase, hydrolase và transaminase. Khi chức năng khử độc của rau bị rối loạn, có thể các dược phẩm sẽ gây những dị tật bẩm sinh.

3.2.3.3. Những chất độc.

- *Thuỷ ngân.* Cách đây ba chục năm, ở Nhật, người ta thấy những phụ nữ mà chế độ ăn chủ yếu là những cá bể, sinh con có triệu chứng thần kinh giống như triệu chứng do tổn thương vùng vận động ở não. Những nghiên cứu tiếp theo phát hiện thấy cá bể mà những phụ nữ ấy ăn chứa một lượng thuỷ ngân cao hơn bình thường và chất này đã làm ô nhiễm nước bể ở vịnh Minamata, nơi được thải một phần lớn nước đã sử dụng trong công nghiệp (Matsumoto và cộng sự, 1965).

Những nhận xét tương tự cũng đã thấy ở Mỹ, tại những vùng mà phụ nữ Mỹ đã sử dụng lương thực chủ yếu là ngô đã được phun thuốc diệt nấm chứa thuỷ ngân (Snyder R. D., 1971). Ở Irắc, người ta cũng thấy tác hại tương tự sau khi phun thuốc diệt nấm có chứa thuỷ ngân vào ngũ cốc (Bakir, F. và cộng sự, 1973).

- *Những chất diệt cỏ và làm trụi lá.* Những nghiên cứu tiến hành ở Thuỵ Điển, Laponi, Arizona và ở nước ta đã cho thấy rằng những chất diệt cỏ và làm trụi lá như 2,4,5-T (2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid), 2,3,7,8-TCDD (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin).... có tác dụng gây quái thai, các dị tật bẩm sinh và những biến cố sinh sản khác như sảy thai, thai chết lưu, đẻ non, chửa trứng....

Theo báo cáo của viện Hàn lâm khoa học Mỹ, trong cuộc chiến tranh ở miền Nam nước ta, quân đội Mỹ đã rải 96.000 tấn các chất này. Theo thống kê của các nhà khoa học nước ta, con số đó còn cao hơn, có thể tới 100.000 tấn. Những chất đó đã được rải trên một diện tích vào khoảng 38.000 km^2 ở miền Nam nước ta. Như vậy mật độ trung bình các chất ấy vào khoảng 15-20kg/ha, ở những vùng đặc biệt, có thể tới 300kg/ha. Hậu quả của việc rải các chất này hiện thời chúng ta đang còn phải giải quyết.

Những thực nghiệm tiến hành trên chuột tại Bộ môn Mô học và Phôi thai học Trường đại học Y Hà Nội với các liều 2,4,5-T từ 45mg tới 115mg/kg thể trọng đã cho thấy rằng liều 115mg/kg thể trọng bằng đường uống làm cho thai chết lưu, làm giảm sự phát triển của thai về mặt chiều dài và trọng lượng, gây ra những dị tật của thai như phì đại các não thất, teo thuỳ thái dương của não, các tật ngắn ngón và dính ngón, gây tổn thương ở gan, thận, lách (Phạm Phan Địch, Nguyễn Khải và Nguyễn Văn Ngọc, 1976).

Những kết quả điều tra của giáo sư Nguyễn Cận và cộng sự tiến hành năm 1982, của các giáo sư Tôn Thất Tùng và Tôn Đức Lang tiến

hành năm 1983 cũng cho thấy ở miền Bắc tần số chửa trứng, sảy thai, sinh con mắc dị tật bẩm sinh ở phụ nữ có chồng chiến đấu ở miền Nam trong cuộc chiến tranh đó cao hơn phụ nữ có chồng không chiến đấu tại đó. Theo một thống kê, ở tỉnh Sông Bé, tại các huyện Tân Uyên và Lộc Ninh, những huyện bị rải chất độc kể trên nặng nề nhất, tần số dị tật bẩm sinh trẻ em lứa tuổi học đường tương ứng với các huyện đó là 0,95 và 1,27%, còn ở huyện Đông Phú, nơi bị rải chất độc nhẹ hơn, là 0,44%. Ở tỉnh Tây Ninh, tại các huyện Hoà Thành và Tân Biên, những nơi bị rải chất độc nặng nề, tần số tương ứng với các huyện đó là 2,61 và 4%, còn ở huyện Gò Dầu, nơi bị rải chất độc nhẹ hơn, tần số đó là 0,54%. Những tần số này đều cao hơn rất nhiều so với ở huyện Thanh Trì, ngoại thành Hà Nội chỉ là 0,074% (Nguyễn Thị Mỹ Hiền và cộng sự, 1990). Một thống kê khác cũng đã cho thấy ở tỉnh Sông Bé, tần số dị tật bẩm sinh ở xã Uyên Hưng, thuộc huyện Tân Uyên, nơi bị rải chất độc nặng nề, cao hơn gấp 4 lần so với xã Chánh Mỹ thuộc thị xã Thủ Dầu Một không bị rải (Huỳnh Thị Kim Chi và cộng sự, 1987). Hội nghị quốc tế về các chất diệt cỏ và làm trụi lá sử dụng trong chiến tranh họp tại thành phố Hồ Chí Minh năm 1983 cũng đã xác nhận rằng tần số chửa trứng ở nước ta, đặc biệt là ở miền Nam, cao bất thường so với các nước khác trong vùng Đông Nam Á.

3.3. THỜI GIAN GÂY DỊ TẬT

Cùng một yếu tố gây quái thai có thể gây nhiều dị tật trong cùng một thời gian. Đó là vì nhiều cơ quan phát triển đồng thời với nhau. Nhưng nhiều khi, cùng một yếu tố tác động vào phôi thai ở những giai đoạn phát triển khác nhau gây ra nhiều dị tật khác nhau. Thí dụ virus rubeon tác động vào phôi ở tuần thứ sáu gây đục nhân mắt bẩm sinh, ở tuần thứ tám gây điếc bẩm sinh, từ tuần thứ năm đến tuần thứ mười gây dị tật của tim và từ tháng thứ ba đến tháng thứ sáu gây dị tật của hệ thần kinh trung ương. Đó là vì mỗi cơ quan hay bộ phận, trong quá trình phát triển, có một thời kỳ dễ nhạy cảm với tác động của yếu tố gây quái thai.

Người ta cũng đã thấy rằng tần số dị tật bẩm sinh do virus rubeon là 47% nếu người mẹ mắc bệnh trong bốn tuần đầu của thời kỳ có thai, là 22% nếu mắc bệnh từ tuần thứ năm đến tuần thứ tám, là 7%, từ tuần thứ chín đến tuần thứ 12, và là 6%, từ tuần thứ 13 đến tuần thứ 16.

Tuy nhiên cũng có những dị tật tiềm tàng trong một thời gian dài và chỉ biểu lộ bằng những triệu chứng khi bị tác động bởi một yếu tố khác. Thí dụ tật thoát vị hoành ở người trưởng thành là tật đã tiềm tàng trong một thời gian dài và một ngày nào đó bệnh nhân mới cảm thấy đau sau khi nhiễm độc bởi dược phẩm (thí dụ aspirin) hay các chất độc (như rượu

và thuốc lá). Một số u lành hay u quái xuất hiện muộn do sự phát triển muộn của các phôi bào nằm im lìm trong suốt một thời gian dài. Nói chung, người ta nhận thấy có những khác nhau về sự xuất hiện các dị tật bẩm sinh ở các giai đoạn tiền phôi, phôi và thai.

3.3.1. Giai đoạn tiền phôi.

Ở giai đoạn này, các phôi bào còn ít hay chưa biệt hoá, một yếu tố gây quái thai tác động vào phôi ở giai đoạn này có thể gây tổn thương toàn bộ hoặc một số lớn hay nhỏ phôi bào. Nếu tác động đó quá mạnh, nó có thể gây tử vong cho phôi và sảy thai. Trong trường hợp phôi còn sót lại một số phôi bào, do tiềm năng điều hoà của các phôi bào đó, ở giai đoạn này, phôi có thể bù đắp lại sự hao hụt phôi bào đã bị huỷ bằng cách tăng sinh và sự bù đắp đó có thể đạt tới mức không một dị tật bẩm sinh nào xuất hiện.

Những yếu tố gây quái thai có thể tác động vào phôi ở những thời kỳ rất sớm của giai đoạn này, ngay cả trước khi trứng làm tổ. Những nghiên cứu thực nghiệm đã cho thấy rằng một số thuốc đưa vào cơ thể mẹ được bài tiết qua các tuyến ở các đường sinh dục và được trứng thụ tinh hấp thụ. Điều quan trọng là ở thời kỳ này, người mẹ chưa biết mình đã có thai.

Một vài yếu tố gây quái thai như thừa vitamin A, phóng xạ, các yếu tố có tác động mạnh ở các giai đoạn sau lại không có tác động ở giai đoạn tiền phôi vì người ta hiếm thấy những dị tật bẩm sinh gây ra bởi các yếu tố ấy ở trong giai đoạn này. Có lẽ bao giờ chúng cũng sẵn có ở trong cơ thể mẹ nhưng chỉ phát huy tác dụng trong giai đoạn phát triển cá thể tiếp theo.

3.3.2. Giai đoạn phôi.

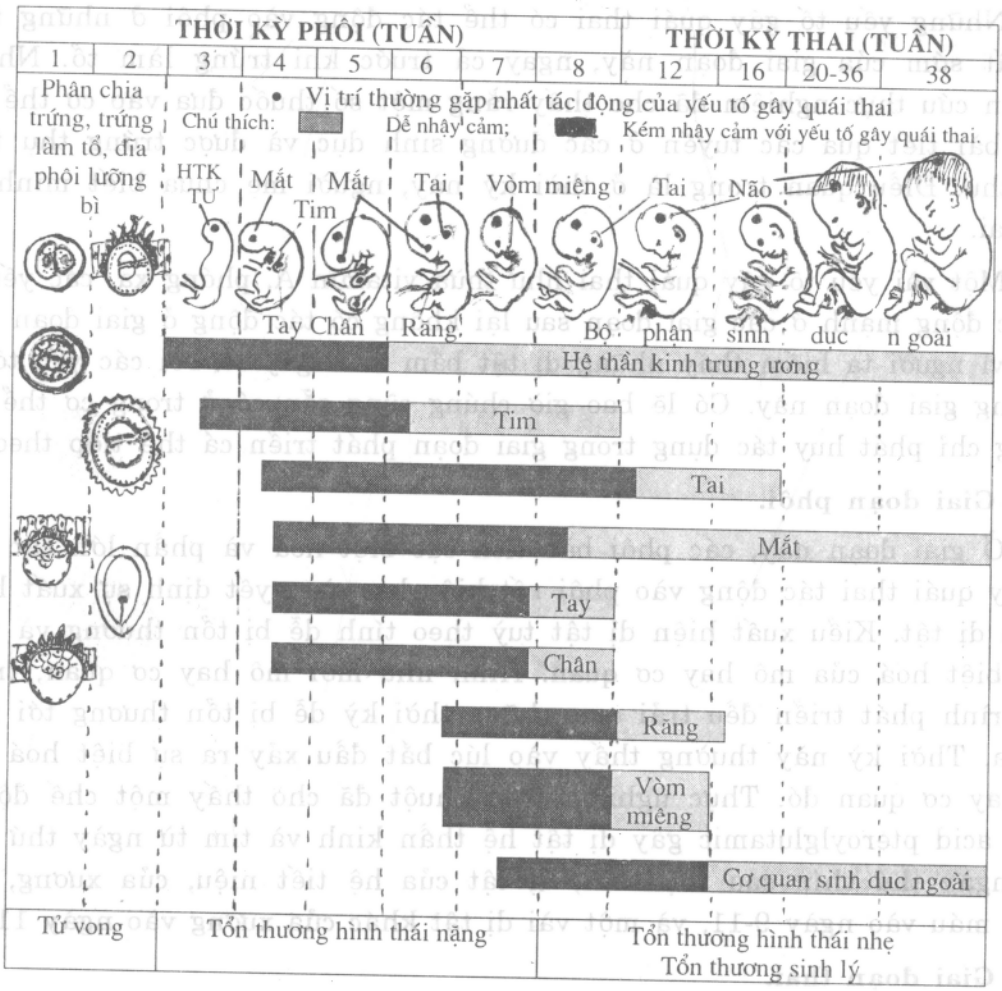
Ở giai đoạn này, các phôi bào tích cực biệt hoá và phần lớn các yếu tố gây quái thai tác động vào phôi rất hiệu lực và quyết định sự xuất hiện nhiều dị tật. Kiểu xuất hiện dị tật tuỳ theo tính dễ bị tổn thương và thời gian biệt hoá của mô hay cơ quan. Hình như mỗi mô hay cơ quan, trong quá trình phát triển đều trải qua những thời kỳ dễ bị tổn thương tới mức tối đa. Thời kỳ này thường thấy vào lúc bắt đầu xảy ra sự biệt hoá của mô hay cơ quan đó. Thực nghiệm trên chuột đã cho thấy một chế độ ăn thiếu acid pteroylglutamic gây dị tật hệ thần kinh và tim từ ngày thứ bảy đến ngày thứ chín sau thụ tinh, dị tật của hệ tiết niệu, của xương, của mạch máu vào ngày 9-11, và một vài dị tật khác của xương vào ngày 11-14.

3.3.3. Giai đoạn thai.

Giai đoạn này, như ta đã thấy, đặc trưng bởi sự phát triển của cơ quan. Tính cảm thụ của thai đối với tác động của yếu tố gây quái thai

giảm mau trong giai đoạn này. Tuy vậy, còn một số cơ quan như tiểu não, vỏ não, các cơ quan sinh dục vẫn còn đang biệt hoá. Bởi vậy trong giai đoạn này những dị tật của các cơ quan ấy vẫn còn có thể xuất hiện tuy rằng chúng đã bị tác động bởi các yếu tố gây quái thai từ những giai đoạn rất sớm và tới giai đoạn này, các tác động đó mới có hiệu lực. Ở những chuột mẹ đã được cho ăn vitamin A quá thừa ở giai đoạn phôi, mãi tới giai đoạn thai, người ta mới thấy não chuột bị tổn thương nghiêm trọng. Ở loài người có lẽ cũng thế vì người ta thấy những yếu tố gây quái thai tác động vào thai ở nửa sau của thời kỳ có thai gây ra sự phát triển trí tuệ chậm.

Hình 11.5 dưới đây cho thấy trong quá trình phát triển phôi thai, những giai đoạn trong đó các mô và cơ quan dễ nhạy cảm với các yếu tố gây quái thai.



Hình 11.5. Những thời kỳ phát triển phôi thai người nhạy cảm với tác động của các yếu tố gây quái thai.

4. CƠ CHẾ PHÁT SINH DỊ TẬT BẨM SINH VÀ QUÁI THAI

4.1. CƠ CHẾ CẢM ỨNG PHÔI

Sự phân tích các hiện tượng cảm ứng phôi đã mở ra con đường nghiên cứu để hiểu rõ sự phát sinh nhiều loại dị tật bẩm sinh và quái thai. Trên lý thuyết có thể xảy ra các cơ chế:

4.1.1. Không có cảm ứng.

Có thể không có nhân tố cảm hoặc nhân tố ứng không có đáp ứng với nhân tố cảm. Kết quả là không có sự tạo ra các mô hay cơ quan do cảm ứng. Thí dụ tật không có nhân mắt, không có hàm, thiếu ngón tay, bất sản thận, bất sản phổi, bất sản buồng trứng, bất sản tinh hoàn.

4.1.2. Nhân tố ứng bị phân chia.

Kết quả là sinh ra các bộ phận thừa (Thí dụ: tật nhiều ngón, quái thai hai đầu (Hình 11.1) hay cơ quan thừa (thừa răng, thận kép, phổi kép, niệu quản kép....). Một số thai sinh đôi cùng trứng (thí dụ hai anh em Việt và Đức đã nói ở mục trên) có thể do nhân đôi đường nguyên thuỷ và tạo ra hai dây sống, hai cột sống.

4.1.3. Kích thích nhân tố ứng xảy ra ở ngoài nơi thường gặp.

Quá trình này tạo ra những cơ quan lạc chỗ. Thí dụ: U nang ống giáp-lưỡi di tích mầm tuyến giáp có thể thấy ở ngay dưới lưỡi hay thường thấy ở trước xương móng. Nhưng những cơ quan lạc chỗ cũng có thể sinh ra do sự di cư lệch hướng của chúng. Thí dụ tật tinh hoàn lạc chỗ, nằm ở trong ổ bụng là do tinh hoàn không di cư xuống bìu, hoặc tật buồng trứng lạc chỗ, trong đó buồng trứng có thể di cư xuống tận môi lớn.

4.1.4. Sát nhập nhiều nhân tố cảm với nhau.

Thí dụ tật dính ngón, tật dính chi dưới, quái thai một mắt.

4.1.5. Tác động hỗn loạn của nhân tố cảm.

Khi sự cảm ứng xảy ra hỗn loạn theo nhiều hướng sẽ có kết quả là tạo ra một khối mô có nhiều nguồn gốc khác nhau (mô liên kết lẫn lộn với biểu mô, mô sụn, mô xương, mô cơ, mô thần kinh). Khối mô ấy thường xuất hiện dưới dạng u phôi hay u quái.

4.1.6. Tồn tại những cấu trúc đáng lẽ phải teo đi trong quá trình phát triển bình thường của cá thể.

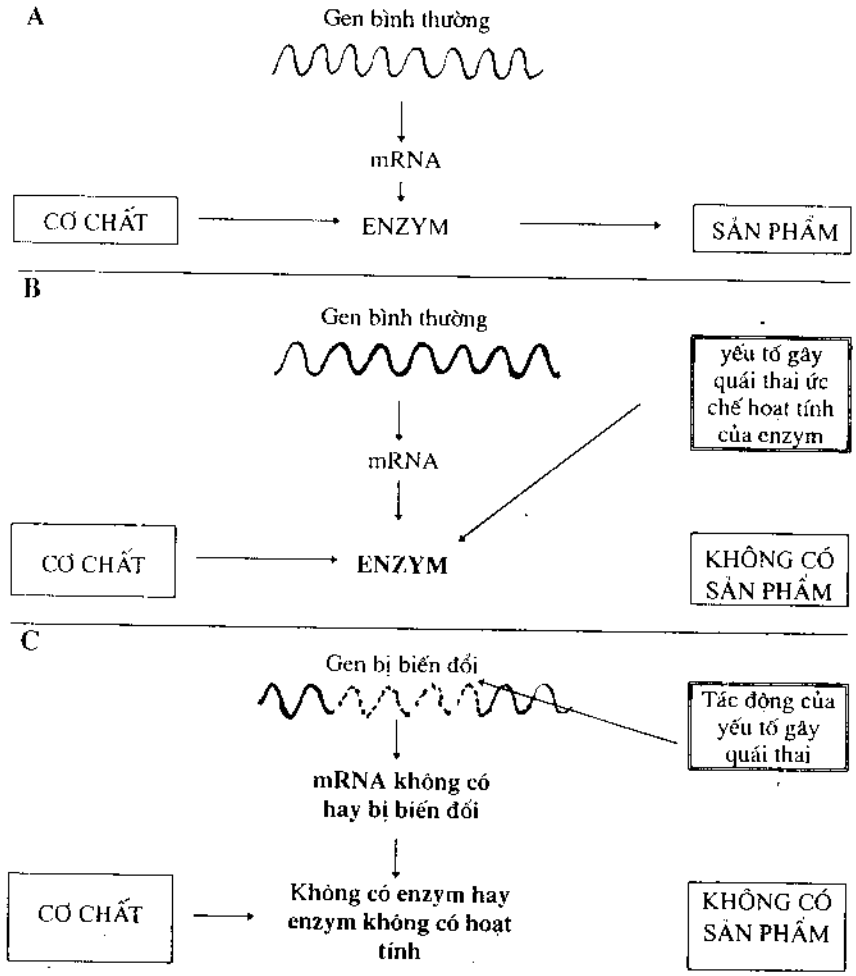
Thí dụ tật còn ống động mạch, tật quai động mạch chủ kép, tật tĩnh mạch chủ trên kép, tật tĩnh mạch chủ dưới kép ở vùng thắt lưng, u nang noãn hoàng, tật rò rốn-mạc treo ruột, tật rò rốn-bàng quang...

4.2. CƠ CHẾ PHÂN TỬ

Ngày nay nhiều cơ chế phân tử gây ra dị tật bẩm sinh và quái thai còn chưa được phân tích sâu sắc và chi tiết. Nhưng người ta có thể nêu một sơ đồ chung để giải thích tóm tắt cơ chế đó (Hình 11.6). Theo sơ đồ này:

4.2.1. Trong trường hợp phát triển bình thường.

Cấu tạo của gen bình thường. Sự phiên mã và dịch mã di truyền xảy ra bình thường. mRNA được dịch mã và có sự tạo ra enzym bình thường đóng vai trò quan trọng trong các quá trình chuyển hóa một mầm mô hay cơ quan (Hình 11.6A).



Hình 11.6. Sơ đồ giải thích cơ chế phân tử gây ra phát triển bình thường và bất thường của cá thể.

4.2.2. Trong trường hợp phát triển bất thường.

Có thể có hai khả năng:

4.2.2.1. Yếu tố gây quái thai tác động trực tiếp vào enzym. Hoạt tính enzym bị ức chế do đó chuyển hoá của mầm mô hay cơ quan bị rối loạn, kết quả là sự phát triển của mầm ấy bị ức chế toàn bộ hay một phần. Thí dụ tật thiếu chi một phần hay toàn bộ.

4.2.2.2. Yếu tố gây quái thai tác động trực tiếp vào gen (Hình 11.6C). Cấu trúc của gen bị biến đổi. Kết quả là sự phiên mã và dịch mã di truyền bị sai lệch hay không có và kết quả cuối cùng cũng giống như trên.

5. CHẨN ĐOÁN PHÁT TRIỂN BÌNH THƯỜNG VÀ BẤT THƯỜNG

Cuộc Cách mạng khoa học kỹ thuật tiến hành mãnh liệt trong Y học đã cho phép người ta ngày nay có khá nhiều phương pháp hiện đại rất tinh vi để chẩn đoán rất chính xác những phát triển bình thường và bất thường của cá thể loài người từ khi còn sống trong bụng mẹ ở những giai đoạn rất sớm. Những phương pháp này gọi chung là phương pháp *chẩn đoán trước sinh* (prenatal diagnostic).

5.1. CHỌC MÀNG ỐI, HÚT NƯỚC ỐI (AMNIOCENTESIS)

Đây là một phương pháp quan trọng đối với Y học để chẩn đoán các bệnh tật bẩm sinh và di truyền. Dùng một cái kim lắp vào đầu một ống tiêm, chọc qua thành bụng, tử cung người mẹ và màng ối, hút lấy nước ối để xét nghiệm. Vì nước ối có lẫn tế bào của thai (tế bào màng ối, tế bào biểu bì da thai...) đã bong ra và rơi vào đó nên những xét nghiệm nước ối và tế bào màng ối cho phép chẩn đoán được nhiều bệnh, tật bẩm sinh và di truyền. Kết hợp với phương pháp siêu âm (xem mục dưới), nó cho phép chẩn đoán chính xác tới 90-95% trường hợp. Sự định lượng các enzym và các thành phần hoá học khác trong nước ối có giá trị chẩn đoán cao. Thí dụ nồng độ cao của α-fetoprotein trong nước ối cho phép nghĩ đến những tật của ống thần kinh như quái thai không não, thoát vị tuỷ-màng tuỷ (meningo-myelocele).... Với các tế bào đã chiết ra từ nước ối, người ta cũng có thể tiến hành phân tích hoá học, thí dụ định tính hay định lượng các enzym và các thành phần hoá học khác. Sự phân tích này rất quan trọng đối với việc chẩn đoán các bệnh chuyển hoá. Hoặc người ta đem nuôi cấy tế bào rồi dùng các phương pháp tế bào di truyền khảo sát những sai lệch cấu trúc và số lượng thể nhiễm sắc để chẩn đoán các bệnh di truyền và xác định giới tính của thai. Sự xác định giới tính của thai có ý nghĩa quan trọng đối với việc nghiên cứu những bệnh di truyền liên kết với giới tính.

Những phân tích thể nhiễm sắc cho phép chẩn đoán bệnh chính xác tới 99%.

Phương pháp chọc màng ối, hút nước ối tiến hành trong khoảng các tuần 14-16 của thời kỳ có thai, dưới sự kiểm soát của phương pháp siêu âm để định hướng và định vị trí đúng của kim chọc, tránh nguy hiểm cho người mẹ và cho thai.

5.2. SIÊU ÂM (ULTRASONOGRAPHY)

Đây là một phương pháp rất quan trọng. Nó cho phép:

- Quan sát được hình dáng bên ngoài, cấu trúc các cơ quan, bộ phận bên trong thai, sự chuyển động của thai và các cơ quan bộ phận, kể cả sự lưu thông máu qua tim hay trong các mạch máu đang phát triển. Phương pháp này dựa trên nguyên tắc kỹ thuật: quét vào thai hay các bộ phận của thai một chùm siêu âm có tần số 3 - 10 MHz. Do các lớp mô của thai có mật độ khác nhau nên siêu âm dội lại theo kiểu khác nhau. Các kiểu đó được phân tích nhờ một máy vi tính và hình ảnh hiện lên màn hình. Ngày nay với công cuộc cải tiến kỹ thuật, người ta đã có thể luồn một dụng cụ siêu âm thu nhỏ qua cổ tử cung người mẹ để tiến sát tới các cơ quan bộ phận của thai cần quan sát cho nên hình ảnh có độ phân giải rất cao. Phương pháp này đã cho phép chẩn đoán được nhiều tật bẩm sinh của thai như các tật của sọ và mặt (thí dụ quái thai không não, tật sứt môi nứt vòm miệng...), tật nứt đốt sống, tật thoát vị hoành, các tật bẩm sinh của tim, các tật của chi (thiếu toàn bộ một chi, thiếu một đoạn chi, thừa ngón, dính ngón, dính chi...)

- Làm tăng mức độ chính xác, hiệu lực và sự an toàn về kỹ thuật của các phương pháp khác như chọc màng ối, hút nước ối chọc dây rốn (cordocentesis), soi thai, sinh thiết nhung mao đệm, sinh thiết thai (sẽ nói tới ở mục dưới).

5.3. SOI THAI (EMBRYOSCOPY)

Còn gọi là *nội soi thai (endoscopic vizual-isation of the embryo).* Đây là một kỹ thuật thuật mới, không những cho phép chẩn đoán bệnh trước sinh mà còn có tiềm năng được áp dụng để trị bệnh cho thai bằng *liệu pháp gen (genetherapy).* Nhờ một cái dùi để chọc, có thể luồn một ống nội soi (endoscope) qua cổ tử cung rồi xuyên qua màng đệm, vào tới tận khoang ngoài phôi dưới sự kiểm tra bằng phương pháp siêu âm. Ống nội soi đó có một sợi quang học để truyền ánh sáng và một cái kẹp để sinh thiết nhung mao đệm hay một cơ quan, bộ phận của thai (thí dụ da thai). Mảnh sinh thiết đã được trích thủ có thể dùng để xét nghiệm bằng nhiều phương pháp khác nhau: phương pháp làm các tiêu bản mô học để quan sát những biến

đối cấu tạo dưới kính hiển vi quang học và điện tử, phương pháp miễn dịch huỳnh quang, mô miễn dịch huỳnh quang để định tính các thành phần hoá học trong các cấu trúc hình thái học, các phương pháp phân tích DNA bằng lai tại chỗ (hybridation in situ), hay khuếch đại DNA (DNA amplification) bằng phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase chain reaction)... để xác định đột biến gen...

5.4. CÁC KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM KHÁC

Để xét tình trạng phát triển của thai và bộ phận phụ (rau), người ta tiến hành các xét nghiệm

5.4.1. Định lượng không những trong máu mẹ mà cả trong máu thai.

5.4.1.1. Những hormon. Thí dụ các hormon tăng trưởng GH (Growth hormon), hormon kích giáp TSH (Thyreoid Stimulating Hormone), hormon hướng vỏ ACTH (AdrenoCorticoTrophic Hormone), các hormon sinh dục (estrogen, progesteron), hormon hướng sinh dục của màng đệm hCG (human Chorionic Gonadotrophine), lactogen của rau HPL (Human Placental Lactogen)...

5.4.1.2 Những thành phần hoá học khác như α-FetoProtein (AFP), acetylcholinesterase....

5.4.2. Định lượng chất dịch tử cung người mẹ.

Những chất rất quan trọng đối với sự phát triển của thai như protein gắn với yếu tố phát triển dạng insulin loại 1 IGFBP-1 (Insuline-like Growth Factor Binding Proteine-1), protein PP-1 của nội mạc tử cung (endometrial protein PP-1).....

6. MỘT VÀI NÉT VỀ CÁC PHƯƠNG PHÁP HIỆN ĐẠI ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH, TẬT BẨM SINH VÀ DI TRUYỀN

6.1. SAU KHI TRẺ RA ĐỜI

Hiện nay, phương pháp chủ yếu và phổ biến là phẫu thuật tiến hành ở các lứa tuổi khác nhau: trưởng thành, thiếu niên, nhi đồng để điều trị một số tật bẩm sinh như các tật của tim, tật sứt môi, nứt vòm miệng. Có những phẫu thuật cấp cứu tiến hành ngay khi trẻ ra đời để cứu sống trẻ mắc một số dị tật như tật tịt thực quản, tật tịt trực tràng, tật không thủng hậu môn...

6.2. KHI THAI CÒN SỐNG TRONG BỤNG MẸ

6.2.1. Phẫu thuật thai.

Hiện nay ở một số nước tiên tiến trên thế giới, người ta có thể mổ tử cung mẹ và cả thai để sửa chữa một vài tật bẩm sinh có kết quả, thí dụ:

6.2.1.1. Tật não ứ nước. Đặt một ống thông lắp van một chiều để dẫn nước não tuỷ từ não thất vào khoang ối. Do không bị nước não tuỷ chèn ép, não thai phát triển bình thường.

6.2.1.2. Tật thoát vị hoành. Nhét vào ổ bụng các cơ quan (dạ dày, ruột) đã thoát vị vào khoang ngực rồi khâu lỗ thoát vị. Bởi vậy tim, phổi không bị chèn ép nữa, tránh được tật thiểu sản phổi.

6.2.1.3. Tật sứt môi nứt vòm miệng. Kết quả đã cho thấy tốt hơn phẫu thuật tiến hành sau khi ra đời.

Tuy nhiên trước khi tiến hành phẫu thuật thai cần phải cân nhắc nhiều mặt như nguy hiểm có thể gây ra cho người mẹ và thai, tính chất nghiêm trọng của tật bẩm sinh, ích lợi so với phương pháp phẫu thuật sau khi trẻ ra đời...

6.2.2. Liệu pháp gen.

Nhờ những tiến bộ kỹ thuật dùng trong các nghiên cứu phôi thai học như kỹ thuật tái tổ hợp DNA (DNA recombination), phân tích DNA (DNA analyse) bằng cách lai tại chỗ (hybridation in situ), khuếch đại DNA (DNA amplification) bằng phản ứng chuỗi polymerase PCR (Polymerase Chain Reaction), kỹ thuật chuyển gen (transgenic technique), kỹ thuật gắn gen trúng đích (targeting gene technique)...., hiện nay người ta đang nghiên cứu để có thể áp dụng trên người những phương pháp có thể dùng gen để sửa chữa một số bệnh, tật bẩm sinh, di truyền, ngay từ những giai đoạn sớm khi thai còn sống trong bụng mẹ. Những phương pháp này gọi là *liệu pháp gen (genetherapy),* hiện đang được thử nghiệm trên động vật (chuột) và trên người để chữa một số bệnh như bệnh thiếu các bạch cầu tham gia vào hệ thống miễn dịch, bệnh Thalassemia, một bệnh thiếu enzym tổng hợp một loại protein cần thiết cho sự tạo ra hemoglobin, hoặc các bệnh máu khác.... Ở đây chúng tôi chỉ giới thiệu một liệu pháp gen gọi là *ghép gen thai (fetal liver transplant)* dùng để trị bệnh Thalassemia.

Trước hết, người ta dùng các tia phóng xạ để huỷ diệt hết các tế bào có gen đột biến trong gan thai mắc bệnh Thalassemia. Sau đó tiêm vào tĩnh mạch rốn thai này những tế bào gan bình thường lấy từ một thai bị sảy. Những tế bào này sẽ định cư ở gan thai mắc bệnh, phát triển và thay thế cho tế bào gan có gen đột biến và tổng hợp protein cần thiết cho sự tạo ra hemoglobin và bệnh sẽ được chữa khỏi.

Không phải là bất cứ một bệnh, tật bẩm sinh, di truyền nào cũng có thể chữa khỏi. Người ta đã đặt ra những tiêu chuẩn để áp dụng liệu pháp gen. Một danh sách khá dài các bệnh, tật của thai đã được chỉ định áp

dụng liệu pháp này, thí dụ bệnh thiếu hụt adenosin deaminase, bệnh acid argino-succinic, bệnh citrullin huyết...

Người ta đang hy vọng rằng trong vòng 10-20 năm tới, trong việc lập bản đồ gen, nhiều gen mới sẽ được phát hiện trên thể nhiễm sắc loài người và liệu pháp gen sẽ được áp dụng rộng rãi hơn. Chúng ta cũng có thể hy vọng rằng bước sang thế kỷ 21, trong vòng vài chục năm đầu, với cuộc cách mạng khoa học kỹ thuật tiến hành như vũ bão trong Phôi thai học và Y học, ngày càng có nhiều hơn các biện pháp chính xác hơn và có hiệu lực hơn trong việc chẩn đoán và điều trị được nhiều hơn những bệnh, tật bẩm sinh, di truyền để mang lại nhiều niềm vui tươi, hạnh phúc hơn cho các gia đình mắc các bệnh, tật ấy và cho xã hội.

PHẦN II

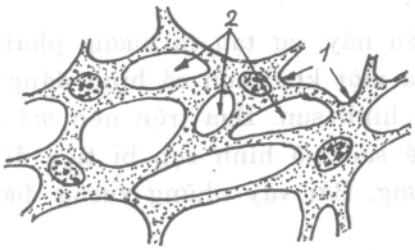
PHÔI THAI HỌC CÁC CƠ QUAN

CHƯƠNG 12

HỆ THỐNG CHỐNG ĐỠ: SỤN, XƯƠNG VÀ KHỚP

1. ĐẠI CƯƠNG

Nguồn gốc của sụn, xương và các khớp là *trung mô*. Mô này phát sinh từ trung bì, cấu tạo bởi những tế bào hình sao có những nhánh bào tương ngắn, nằm tương đối sát nhau và bị vùi trong một chất căn bản nhầy (Hình 12.1). Đặc điểm của trung mô là những tế bào của nó có thể di cư và biệt hoá thành nhiều loại tế bào khác nhau. Những tế bào ấy có thể biệt hoá thành tế bào sợi để tạo ra mô liên kết chính thức, hoặc thành nguyên bào sụn để tạo ra mô sụn hoặc thành tế bào tạo xương (tạo cốt bào) để tạo ra xương. Ngoài ra chúng có thể biệt hoá thành những nguyên bào máu để tạo ra những huyết cầu và thành các tế bào nội mô để tạo ra các mạch máu và tim.



Hình 12.1. Trung mô.
1. Tế bào trung mô ; 2. Chất căn bản nhầy.

Sự tạo ra sụn bắt đầu bằng sự tập trung của các *tế bào trung mô* thành một đám. Những tế bào ấy biệt hoá thành những *nguyên bào sụn,* tiết ra chung quanh chúng một ít chất căn bản hữu cơ để tạo ra một mô gọi là *tiền sụn.* Khi chất căn bản tiết ra nhiều, nó đẩy các tế bào xa nhau ra và nhiễm chất *cartilagein.* Các tế bào mất những nhánh bào tương liên lạc chúng với nhau, bị vùi trong chất căn bản đã nhiễm cartilagein và nằm trong những hốc nhỏ gọi là *ổ sụn*, biến thành những *tế bào sụn*. Như vậy mô sụn đã được tạo ra.

Trong chương này chúng ta nghiên cứu chủ yếu sự tạo ra các xương ở từng vùng cơ thể và sau đó sẽ nghiên cứu sự tạo ra các khớp.

Vào khoảng đầu tuần thứ tư của thời kỳ phôi, những tế bào dạng biểu mô của thành bụng và thành trong khúc nguyên thuỷ biểu lộ những dấu hiệu tích cực tăng sinh. Chúng dần dần mất dạng biểu mô, trở thành đa hình, phân tán và di cư, tạo thành trung mô. Chúng di cư về phía dây sống và vây quanh nó, tạo ra những đám tế bào gọi là *nguyên cốt*, nguồn gốc của các đốt sống và các xương sườn (Hình 5.11 C, D, Hình 12.10 và 13.1).

Sự xuất hiện trung mô tạo xương không phải chỉ khu trú ở nguyên cốt. Trong mô ấy còn có thể xuất hiện trong lá thành của phôi, nơi sẽ tạo ra xương ức, ở vùng đầu phôi, nơi sẽ tạo ra các xương sọ và xương mặt, ở các mầm chi để tạo ra các xương đai chi và tứ chi. Trung mô vùng mang cũng có khả năng tạo xương.

Gần đây, người ta lại nhận thấy rằng những tế bào biểu mô thần kinh của các mào thần kinh (có nguồn gốc ngoại bì) ở vùng đầu phôi cũng có thể biệt hoá thành một loại tế bào trung mô đặc biệt gọi là *ngoại trung mô* (hay *trung mô ngoại bì*). Ngoài việc tạo ra mô liên kết dưới da ở vùng đầu và màng não cứng, *tế bào ngoại trung mô* còn tham gia vào sự tạo ra các xương mặt.

Sự tạo ra xương còn được gọi là *sự cốt hoá*. Những xương được tạo ra theo hai kiểu khác nhau:

- *Cốt hoá trong màng*. Theo kiểu này, trung mô trực tiếp tạo ra xương. Những xương được tạo ra theo kiểu này gọi là *xương màng*;

- *Cốt hoá trên mô hình sụn*. Theo kiểu này, sự tạo ra xương phải trải qua một giai đoạn trung gian là giai đoạn tạo ra một khối sụn có hình dáng tương tự như xương tương lai. Khối sụn đó gọi là mô hình sụn. Dựa trên nền *mô hình sụn* đó, mô xương được tạo ra và phát triển. Về sau mô hình sụn bị tiêu đi rồi biến mất và mô hình sụn được thay thế bởi xương. Bởi vậy những xương được tạo ra theo kiểu này được gọi là *xương thế*.

Đối với một cái xương tương lai, sự cốt hoá bao giờ cũng bắt đầu từ một hay nhiều điểm nhất định gọi là *điểm* hay *trung tâm cốt hoá*. Đối với sự cốt hoá trong màng, sự bắt đầu tạo ra trung tâm cốt hoá được biểu lộ bằng sự tập trung những tế bào trung mô tạo xương thành đám rồi những tế bào này biệt hoá thành những tế bào tạo xương gọi là những *tạo cốt bào*. Những tế bào này tiết ra một chất căn bản hữu cơ ở chung quanh chúng gọi là *chất tiền xương*. Đối với sự cốt hoá trên mô hình sụn, sự bắt đầu tạo ra trung tâm cốt hoá biểu lộ bằng sự phì đại những tế bào sụn. Rồi những tế bào sụn ấy cùng với những ổ sụn chứa chúng bị phá huỷ. Trên nền sụn còn sót lại, mô xương sẽ được đắp vào.

Từ trung tâm cốt hoá, mô xương lan rộng ra theo nhiều hướng và trong trường hợp mô xương có nhiều trung tâm cốt hoá, mô xương phát sinh từ những trung tâm

cốt hoá sẽ gắn vào nhau. Việc nghiên cứu những trung tâm cốt hoá rất quan trọng, nhất là về mặt giải phẫu học so sánh, để hiểu rõ quá trình tạo xương. Ở mỗi loài động vật, sự gắn liền các xương với nhau một khác. Thí dụ một tấm xương của động vật có vú có thể tương đương với 7-8 tấm xương riêng biệt ở loài cá.

Dù xương được tạo ra theo kiểu nào, kiểu trong màng hay kiểu trên mô hình sụn, trong quá trình tạo xương, bao giờ cũng có hai công việc tiến hành song song, đồng thời với nhau: công việc *xây dựng xương* và công việc *phá huỷ xương*. Công việc xây dựng xương bao gồm sự tạo ra xương, sự đắp thêm xương mới vào xương đã tạo ra trước hay đã bị phá huỷ. Công việc này gồm sự biệt hoá của tế bào trung mô tạo xương thành những tạo cốt bào rồi tế bào này tiết ra chung quanh chúng chất căn bản hữu cơ. Sau đó chất này bị vôi hoá và những tạo cốt bào bị vùi trong chất căn bản đã nhiễm muối vôi biến thành *tế bào xương*. Còn công việc phá huỷ xương là do những *huỷ cốt bào* phát sinh từ tạo cốt bào đảm nhiệm. Những tạo cốt bào cũng có khả năng huỷ xương nhưng khi xương cần được phá huỷ tích cực thì những tạo cốt bào sẽ biệt hoá thành những huỷ cốt bào. Những nghiên cứu cấu trúc và hoạt động chức năng của các tạo cốt bào và huỷ cốt bào thuộc phạm vi mô học, ở đây ta không nói tới.

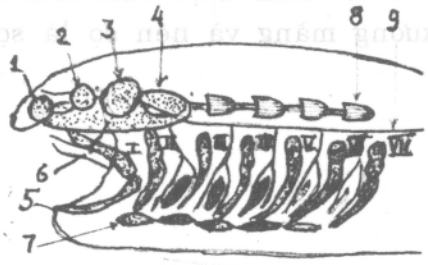
2. PHÁT TRIỂN CỦA XƯƠNG SỌ

Ở loài người và các động vật có vú khác, sọ được chia làm hai phần: *sọ thần kinh* tạo thành một hộp cứng để bảo vệ não và *sọ tạng* tạo ra các xương mặt. Sự phát triển của sọ rất phức tạp và các xương sọ có thể cốt hoá theo kiểu trong màng hay theo kiểu trên mô hình sụn (Hình 12.3). Bảng 12.1 dưới đây cho thấy sự cốt hoá theo các kiểu khác nhau của các xương sọ.

2.1. SỌ THẦN KINH

2.1.1. Phát triển chủng loại.

2.1.1.1. Ở các loài cá sụn và cá miệng tròn. Trong suốt đời con vật, sọ được cấu tạo bởi mô sụn và gọi là *sọ sụn*. Sọ sụn là một cái bao bằng sụn bọc bộ não và những giác quan quan trọng (khứu giác quan, thị giác quan, thính giác quan). Những bao sụn của các giác quan xuất hiện trước tiên rồi lan ra, tạo thành vòm sọ rồi đến những miếng sụn thuộc nền sọ (Hình 12.2). Về sau do sự lan rộng của các miếng sụn, sọ sụn trở thành một cái bao liền (không có đường nối nào cả).



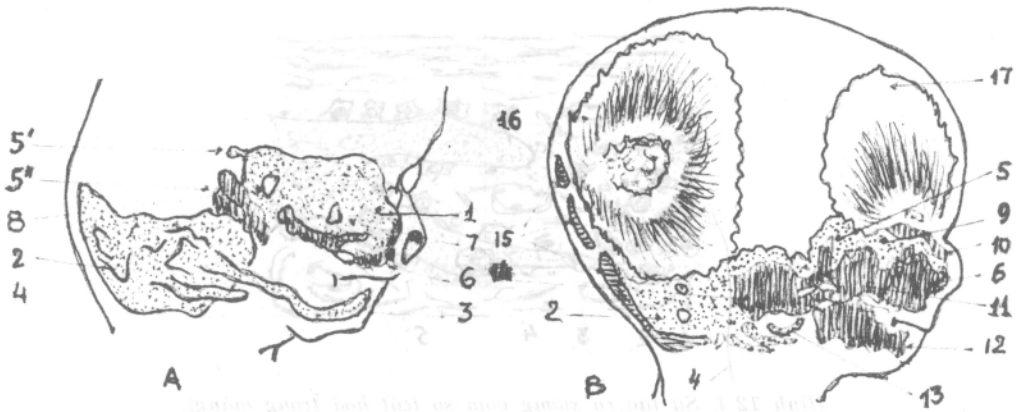
Hình 12.2. Sọ sụn và bộ cốt vùng mang của các loài cá sụn.
1. Bao sụn mũi; 2. Bao sụn thị giác; 3. Bao sụn thính giác; 4. Nền sọ; 5. Sụn Meckel; 6. Sụn vuông; 7. Khe mang thứ hai; 8. Đốt xương sống; 9. Dây thần kinh bên; 10. Sụn móng - hàm; 11. Sụn móng. Chữ số La Mã: các cung mang.

BẢNG 12.1. NHỮNG KIỂU CỐT HOÁ CỦA CÁC XƯƠNG SỌ

Sọ thần kinh	Cốt hoá kiểu trong màng	Xương trán Xương đỉnh Xương chẩm (chỉ có đoạn liên đỉnh)
	Cốt hoá trên mô hình sụn	Xương chẩm (trừ đoạn liên đỉnh) Xương thái dương (đoạn xương đá và xương chũm) Xương bướm (thân, các cánh nhỏ và rễ cánh lớn) Xương sàng
Sọ tạng	Cốt hoá kiểu trong màng	Xương sống mũi Xương hàm trên Xương lệ Xương lá mía Xương gò má Xương vòm miệng Xương bướm (phần lớn cánh to và mỏm chân bướm) Xương thái dương (đoạn vảy và đoạn màng nhĩ) Xương hàm dưới
	Cốt hoá trên mô hình sụn	Mỏm trâm xương thái dương Những xương nhỏ của tai (xương búa, xương đe, xương bàn đạp) Xương móng

2.1.1.1. Ở các động vật có xương sống khác. Sọ sụn chỉ thấy ở phần xương đá và chỉ thấy ở phôi một thời gian (Hình 12.3). Trong thời gian ấy, vòm sọ vẫn là mô liên kết kiểu màng. Về sau mô liên kết ấy bị cốt hoá, một phần khá lớn sọ sụn tiêu đi và được thay thế bởi mô màng rồi mô ấy được cốt hoá. Những khối sụn ở đáy sọ còn sót lại cũng được thay thế bởi xương (Hình 12.3). Ngoài ra còn có những phần có nguồn gốc là những sụn thuộc các cung mang.

Như vậy ở các động vật này, sọ thần kinh được chia làm hai phần: vòm sọ che phủ bộ não cấu tạo bởi xương màng và nền sọ là sọ sụn.



Hình 12.3. Sự phát triển của xương sọ và xương mặt ở thai người 3-4 tháng.

Chấm nhỏ: sụn; Vạch đứng: xương màng; Vạch ngang: xương đã thay thế sụn.

1. Bao sụn mũi; 2. Bao sụn tai; 3. Sụn Meckel; 4. Sụn trâm; 5. Xương bướm; 5'. Cánh ổ mắt; 5". Cánh thái dương của xương bướm; 6. Xương hàm trên; 7. Xương lệ; 8. Lỗ thị giác; 9. Xương sàng; 10. Xương sống mũi; 11. Xương gò má; 12. Xương hàm dưới; 13. Xương màng nhĩ; 14. Vảy xương thái dương; 15. Xương chẩm; 16. Xương đỉnh; 17. Xương trán (Xương đỉnh và xương trán là những xương màng).

2.1.2. Phát triển của xương vòm sọ.

2.1.2.1. Sự tạo ra xương vòm sọ.

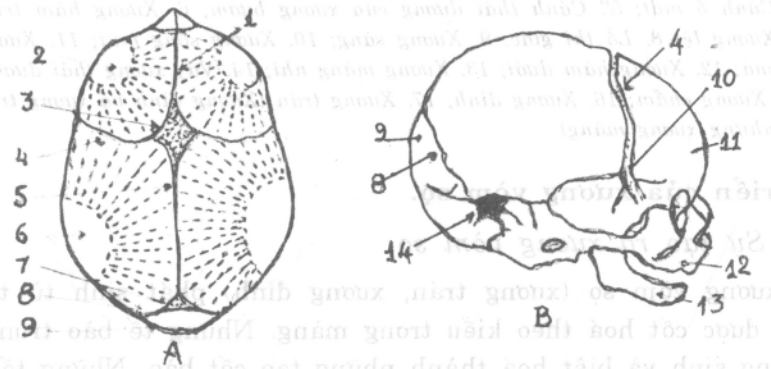
Những xương vòm sọ (xương trán, xương đỉnh) phát sinh từ trung mô bao quanh bộ não được cốt hoá theo kiểu trong màng. Những tế bào trung mô ở vùng đó tích cực tăng sinh và biệt hoá thành những tạo cốt bào. Những tế bào này đặc trưng bởi bào tương ưa base và nhân nằm lệch tâm. Lúc mới đầu, những tạo cốt bào còn xếp hỗn độn, về sau chúng tạo thành những bè và tiết ra những chất hữu cơ để tạo ra *chất tiền xương* (còn gọi là *chất dạng xương*). Chất này làm cho mô mới tạo ra có cấu trúc kiểu màng. Hơi xa các tạo cốt bào một chút, chất tiền xương đã được tạo ra biến thành một nền xương rồi sau đó được vôi hoá. Sự vôi hoá này là do tạo cốt bào tiết ra enzym phosphatase. Xương mới tạo ra luôn luôn ngăn cách với tạo cốt bào bởi chất dạng xương. Một số tạo cốt bào bị vùi trong mô xương ấy biến thành tế bào xương (Hình 12.4).

Những bè xương được tạo ra từ một trung tâm cốt hoá nguyên phát lan dần ra ngoại vi của tấm xương tương lai (Hình 12.3B và 12.5A). Khi sự cốt hoá từ trung tâm đó đã khá tiến triển, mảnh xương đang được tạo ra bị vây quanh bởi một trung mô chứa nhiều mạch. Trung mô này sẽ tạo ra màng xương ở mặt ngoài vòm

sọ. Ở mặt trong màng xương, những tế bào trung mô tiếp tục biệt hoá thành những tạo cốt bào để đắp những lớp xương song song với mặt của trung tâm cốt hoá nguyên phát. Sự phát triển của xương vòm sọ là do mô xương được đắp thêm vào mặt ngoài của xương và sự tiêu huỷ xương đồng thời bởi huỷ cốt bào ở mặt trong.

Hình 12.4. Sự tạo ra xương vòm sọ (cốt hoá trong màng).

1. Tạo cốt bào; 2. Chất tiền xương; 3. Trung mô; 4. Chất căn bản đã vôi hoá; 5. Ổ xương chứa tế bào xương.



Hình 12.5. Sọ của trẻ sơ sinh.

A. Nhìn từ trên xuống; B. Nhìn từ bên phải.

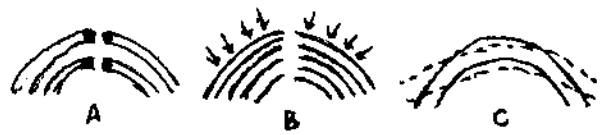
1. Đường khớp trán; 2. Ụ trán; 3. Thóp trước; 4. Đường khớp trán - thái dương; 5. Đường khớp dọc giữa; 6. Ụ đỉnh; 7. Thóp sau; 8. Đường khớp đỉnh - chẩm; 9. Xương chẩm; 10. Thóp bướm (Thóp trước - bên); 11. Xương trán; 12. Xương hàm trên; 13. Xương hàm dưới; 14. Thóp chũm (Thóp sau - bên).

2.1.2.2. Những đường khớp và thóp. Khi trẻ ra đời, sự cốt hoá các xương vòm sọ đã từ trung tâm cốt hoá lan ra vùng ngoại vi của xương tương lai, tới nơi mà các xương vòm sọ tiến sát nhau tới mức chúng chỉ ngăn cách nhau bởi một dải mô liên kết hẹp chưa biệt hoá. Những chỗ hai xương nối với nhau bởi dải mô liên kết

ấy gọi là những *đường khớp*. Ở những nơi có trên hai xương nối với nhau, mô liên kết kiểu màng chiếm một khoảng rộng tạo thành *thóp*. Ở trẻ mới ra đời có sáu thóp. Ở phía trước có *thóp trán* chen vào giữa các xương đỉnh và xương trán, ở phía sau có *thóp chẩm* chen vào giữa các xương đỉnh và xương chẩm (Hình 12.5A). Ở mỗi bên có một *thóp bướm* nằm trên cánh to xương bướm và một *thóp chũm* nằm ở phía sau vảy xương thái dương (Hình 12.5B). Thóp trán là thóp to nhất và quan trọng nhất. Những đường khớp và thóp cho phép các xương dẹt của sọ chờm lên nhau khi trẻ lọt lòng mẹ. Ít lâu sau khi trẻ ra đời, các xương ấy lại trở về vị trí cũ. Trong những năm đầu sau khi trẻ ra đời, sự sờ nắn thóp trước cho biết sự tiến triển cốt hoá sọ và áp lực trong sọ.

Những thóp và đường khớp vẫn giữ cấu tạo kiểu màng khá lâu sau khi trẻ ra đời. Sự phát triển của xương vòm sọ trong những năm đầu của đời sống ngoài bụng mẹ thì rất nhanh và tiếp diễn cho đến khi trẻ 7 tuổi. Nó có liên quan tới sự phát triển của não. Vào khoảng 5-7 tuổi, hộp sọ của trẻ em đã đạt tới giai đoạn vĩnh viễn nhưng một vài đường khớp vẫn còn mở cho tới tuổi trưởng thành.

2.1.2.3. Những biến đổi độ cong và sự sửa sang lại xương vòm sọ. Sau khi trẻ ra đời, vòm sọ to ra do cơ chế đắp thêm xương. Người ta còn đang bàn cãi xem cơ chế đắp thêm xương có phải là quá trình cơ bản xảy ra ở các đường khớp hay ở trên mặt lồi của xương tạo nên xương vòm sọ. Có nhiều người cho rằng sự đắp thêm xương vào mặt lồi chỉ chịu trách nhiệm làm cho sọ to ra và sự tiêu huỷ xương ở mặt lõm làm cho xương sọ không quá dày. Không có sự đắp thêm xương vào đường khớp. Weinmann và Sicher thấy rằng ở một số đường khớp, mô xương được đắp thêm vào nhiều hơn ở các đường khớp khác (Hình 12.6A).



Hình 12.6. Sự to ra và thay đổi độ cong của xương vòm sọ.

A. Sơ đồ cho thấy sự đắp thêm xương vào đường khớp làm cho sọ rộng ra. Xương mới tạo ra có màu đen; B. Sơ đồ cho thấy sự đắp thêm xương vào mặt ngoài hộp sọ, không có sự đắp thêm xương vào đường khớp. Sự phá huỷ xương xảy ra ở mặt trong xương vòm sọ; C. Sơ đồ cho thấy sự huỷ xương ở chỗ này, đắp thêm xương ở chỗ khác làm thay đổi độ cong của vòm sọ.

Sọ càng to ra, độ cong của vòm sọ càng giảm. Đó là do sự sửa sang lại liên tục của các xương dẹt ở sọ tuỳ theo sự lớn lên của chúng. Sự sửa sang ấy bao gồm sự đắp thêm xương ở chỗ này và sự huỷ xương ở chỗ khác (Hình 12.6C). Sau khi trẻ ra đời một thời gian, các xương được sửa sang lại như thế cấu tạo bởi một tấm xương trong đó có những khoảng trống chứa đầy trung mô và các tĩnh mạch có

thành rất mỏng. Đồng thời với sự to ra của xương, quá trình sửa sang lại xương làm biến đổi dần dần những tấm xương duy nhất đó ở phần lớn của sọ thành những tấm có hai lớp đặc ngăn cách nhau bởi một lớp xương xốp chứa một lượng khá lớn tuỷ xương.

Lớp xương xốp và tuỷ xương chen vào giữa hai lớp xương đặc tạo thành vùng tuỷ của xương và chứa nhiều tĩnh mạch lớn có thành mỏng gọi là *tĩnh mạch tuỷ xương sọ*. Cấu trúc này thấy ở đa số sọ trẻ em khoảng 7-8 tuổi. Sau đó cho tới tuổi trưởng thành, các xương sẽ tiếp liền nhau ở nhiều đường khớp và sẽ lẫn với nhau, cho phép các tĩnh mạch tuỷ xương sọ từ xương nọ tiến sang xương kia.

Kích thước của vòm sọ có quan hệ mật thiết với kích thước của mặt.

2.1.3. Phát triển của các xương nền sọ.

2.1.3.1. Nguồn gốc các xương nền sọ. Dây sống đóng vai trò quan trọng trong sự tạo ra các xương nền sọ.

Ở phôi còn non của động vật có vú, dấu hiệu đầu tiên của sự tạo ra các xương nền sọ và xương mặt là sự tụ họp của các tế bào trung mô ở chung quanh đầu trước của dây sống, chỗ ngang mức với não sau. Từ đó trung mô lan ra phía đầu phôi, ở dưới não, tạo ra cho nó một cái nền trung mô tiền sụn để phát triển. Chẳng bao lâu nền trung mô ấy biến thành nền sụn và lúc đầu, nền sụn ấy chính là sọ sụn với những bao sụn bọc khứu giác quan ở phía trước, thính giác quan ở hai bên. Sọ sụn là một khối sụn liên tiếp (Hình 12.3A). Về sau khối sụn ấy mới tách ra thành những mảnh sụn riêng biệt. Trước khi những trung tâm cốt hoá xuất hiện, trong sọ sụn ta chỉ đoán được các xương tương lai bằng cách dựa vào hình dáng đại thể và vị trí các mảnh sụn. Sau khi các trung tâm cốt hoá đã được tạo ra, không thể dựa vào hình dáng và ranh giới của chúng để xác định các xương tương lai vì nhiều xương nền sọ của động vật có vú phát triển rất phức tạp. Một xương có thể do nhiều trung mô tiền sụn, do nhiều trung tâm cốt hoá tạo ra và trong quá trình phát triển, những mầm ấy đã gắn vào nhau (ở các động vật thấp kém, chúng vẫn tách rời nhau và tạo thành những xương riêng biệt).

Ở sọ người, những miếng sụn sẽ tạo ra các xương nền sọ là:

- *Sụn cận sống*, còn gọi là *tấm nền*, trải từ yên ngựa đến khúc nguyên thuỷ chẩm;

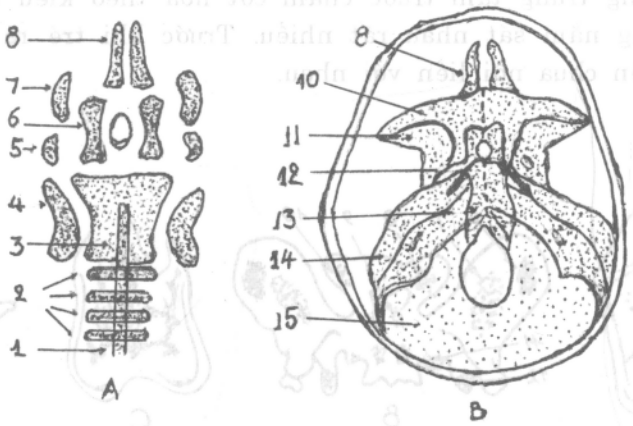
- *Tấm sụn* phát sinh từ ba khúc nguyên thuỷ chẩm cuối cùng (khúc đầu tiên đã biến đi sớm);

- *Những sụn yên*, còn gọi là *sụn cực*, nằm ở hai bên tuyến yên và phía trước sụn cận sống;

- Hai *bè sọ* (trabeculae cranii) nằm ở phía trước hai sụn yên;

- Hai *bao sụn quanh tai* vây quanh túi thính giác.

Ngoài những miếng sụn kể trên, còn có một số đám tế bào trung mô tụ đặc được sinh ra ở hai bên bè sọ và sụn yên. Hai đám ở phía trước gọi là *cánh ổ mắt* và hai đám ở phía sau gọi là *cánh thái dương* (Hình 12.7A).



Hình 12.7. Sự tạo ra xương nền sọ.

A. Sơ đồ cho thấy những thành phần tham gia vào sự tạo ra nền sọ (sọ sụn). B. Sơ đồ cấu tạo mặt lưng của nền sọ người trưởng thành cho thấy những xương phát sinh từ các thành phần cấu tạo của sọ sụn. 1. Dây sống; 2. Các nguyên cốt chẩm đầu tiên; 3. Sụn cận sống; 4. Bao sụn quanh thị; 5. Cánh thái dương; 6. Sụn yên; 7. Cánh ổ mắt; 8. Bè sọ (trabeculae cranii); 9. Xương sàng; 10. Cánh nhỏ xương bướm; 11. Cánh lớn xương bướm; 12. Thân xương bướm; 13. Mỏm nền xương chẩm; 14. Xương đá; 15. Vảy xương chẩm.

2.1.3.2. Sự phát triển của các xương nền sọ.

- *Xương chẩm.* Mỏm nền của xương chẩm được tạo ra do sự cốt hoá của sụn cận sống và sụn tạo ra từ các nguyên cốt chẩm. Sau đó xương chẩm lan về phía lưng ở chung quanh ống thần kinh để tạo ra các khối bên. Lỗ để ống thần kinh chui qua gọi là *lỗ chẩm* (Hình 12.7B). Xương chẩm có 6 trung tâm cốt hoá:

+ *Trung tâm nền chẩm* nằm ở phía sau lỗ chẩm lớn;

+ *Trung tâm trên chẩm* nằm ở phía trước lỗ chẩm;

+ *Hai trung tâm ngoài chẩm* nằm ở hai bên lỗ ấy;

+ *Hai trung tâm gian đỉnh* sinh ra phần trung gian xương chẩm. Hai trung tâm này nằm ở phía trên đường chẩm (Hình 12.8A).

Trong số những trung tâm cốt hoá kể trên, những trung tâm trên chẩm xuất hiện trước tiên (đầu tuần thứ chín), tiếp theo đó là các trung tâm ngoài chẩm và trung tâm gian đỉnh. Còn trung tâm nền chẩm xuất hiện trong tuần thứ mười, nhưng ở bên cạnh, nó lẫn với trung tâm ngoài chẩm nên không rõ.

Khi nghiên cứu những tiêu bản sọ nhuộm bằng alizarin và tiêu bản sọ trong suốt, ta sẽ thấy những bè xương rất thưa của các trung tâm gian đỉnh cốt hoá theo kiểu màng và những trung tâm trước chẩm cốt hoá theo kiểu trên mô hình sụn với những bè xương nằm sát nhau rất nhiều. Trước khi trẻ ra đời, những trung tâm cốt hoá kể trên chưa nối liền với nhau.

Hình 12.8. Những trung tâm cốt hoá của 4 xương chính thuộc nền sọ.

Đám chấm đen: cốt hoá trên mô hình sụn; Đám vạch ngòng ngoèo: cốt hoá trong màng.

A. Xương chẩm; B. Xương bướm; C. Xương sàng; D. Xương thái dương.

1. Trung tâm gian đỉnh; 2. Đường cong chẩm trên; 3. Trung tâm trên chẩm; 4. Trung tâm ngoài chẩm; 5. Trung tâm nền chẩm; 6. Trung tâm ổ mắt - thái dương; 7. Trung tâm cánh bướm; 8. Trung tâm ổ mắt - bướm ở cánh nhỏ xương bướm; 9. Trung tâm trước bướm; 10. Trung tâm nền bướm; 11. Trung tâm nhỏ ở lingula; 12. Trung tâm tạo ra tấm giữa mỏm bướm.

- *Xương bướm.* Những sụn yên và bè sọ sát nhập với nhau để tạo ra thân xương bướm và xương sàng. Do sự sát nhập với nhau của các sụn yên, một lá sụn gọi là *sụn giữa* trải từ vùng mũi tới sát nhập vào tấm nền và kéo dài tới tận lỗ chẩm (Hình 12.7B). Ở mỗi bên lá sụn giữa, cánh ổ mắt sẽ tạo ra *cánh nhỏ xương bướm*, cánh thái dương sẽ sinh ra *cánh to xương bướm*. Chúng sẽ sát nhập với nhau và với lá giữa để tạo ra xương bướm (Hình 12.7B).

Mỗi bên xương bướm có 5 trung tâm cốt hoá trên mô hình sụn và 2 trung tâm cốt hoá trong màng. Những trung tâm cốt hoá trên mô hình sụn là:

+ *Trung tâm ổ mắt - bướm* nằm trong các cánh nhỏ;

+ *Trung tâm trước bướm* nằm ở phía trước;

+ *Trung tâm nền bướm* nằm ở phía sau;

+ *Trung tâm cánh bướm* nằm trong cánh lớn;

+ *Trung tâm lưỡi bướm* nằm ở lưỡi bướm (lingulae).

Những trung tâm cốt hoá trong màng là:

+ *Trung tâm ổ mắt - thái dương* nằm ở phía ngoài cánh bướm to;

+ *Trung tâm tạo ra tấm giữa mỏm bướm,* trừ phần móc (hanulae) (Hình 12.8B).

Tới tuần thứ chín, một số trung tâm đã xuất hiện ở cánh bướm to. Những trung tâm khác xuất hiện muộn hơn nhiều. Khi trẻ ra đời, những trung tâm ấy chưa gắn liền với nhau hoàn toàn. Lúc bấy giờ, xương bướm gồm một phần giữa và hai phần bên. Phần giữa gồm các phần trước, phần sau bướm và phần ổ mắt - bướm đã gắn liền với nhau. Hai phần bên chủ yếu gồm những cánh bướm to và mảnh giữa mỏm bướm.

- *Xương sàng.* Ở sọ sụn còn non, băng sụn xương sàng gồm một phần giữa và hai phần bên (Hình 12.3). Phần giữa lan tới mũi đang phát triển. Ở phía trước, nó bị biến đổi và vẫn là phần sụn của vách ngăn mũi. Sự cốt hoá phần này (Hình 12.8C) tạo ra lá thẳng đứng của xương sàng đang hoàn thành vách ngăn mới và *mào gà* (crista galli) đang tiến về phía giữa nền sọ. Những sụn sàng bên cốt hoá từ tháng thứ tư. Những bè sụn ở đây thì thưa do đó có các *xoang sàng* xuất hiện và có những tấm đỡ lấy những xoăn mũi trên và dưới mới được tạo ra. Lúc mới đầu, những sụn sàng bên và giữa không gắn với nhau và có những sợi thần kinh khứu giác đang phát triển đi qua, chen vào giữa chúng. Trong quá trình phát triển, chung quanh sợi thần kinh khứu giác, các eo nối sụn sàng giữa với sụn sàng bên được tạo ra. Chẳng bao lâu sụn được cốt hoá và phần có nhiều lỗ nhỏ để các sợi thần kinh khứu giác đi qua gọi là *lá sàng.*

- *Xương thái dương.* Xương thái dương được tạo ra từ bao sụn bọc tai giữa và tai trong kết hợp với một xương màng sẽ tạo ra phần vảy và mỏm trâm.

Bao sụn bọc tai giữa và tai trong tạo thành *bao sụn quanh tai,* vốn là một phần sọ sụn nguyên thuỷ nằm ở hai bên sụn cận sống (Hình 12.7A). Bao sụn ấy sẽ sinh ra những đoạn xương đá và xương chũm của xương thái dương. Sau đó những đoạn này sát nhập với những cánh xương thái dương, cánh ổ mắt và tấm cận sống để tạo ra xương thái dương vĩnh viễn (Hình 12.3, 12.7 và 12.8). Mỏm chũm của xương thái dương chỉ phát triển sau khi

trẻ ra đời. Rồi dây thần kinh mặt tiến vào trong sọ qua lỗ trâm - chũm nằm rất nông và rất dễ bị tổn thương trong khi đẻ, khi thai bị kéo bằng kẹp forceps. Như vậy nền sọ được tạo ra bởi một miếng sụn sẽ biến thành xương do cốt hoá trên mô hình sụn, còn phần xương màng sẽ tạo ra một phần thành bụng bên của sọ và mỏm trâm phát sinh từ bộ cốt vùng mang (xem mục 2.2.2.).

Những trung tâm cốt hoá trên mô hình sụn ở bao sụn quanh tai được gọi tên theo vị trí của chúng, thí dụ trung tâm trên tai, trung tâm gần tai, trung tâm trước tai (Hình 12.8D). Chúng mau chóng lần lượt xuất hiện vào cuối tháng thứ năm, đầu tháng thứ sáu và chẳng bao lâu, chúng gắn với nhau để tạo ra mê đạo xương chứa tai trong và phần xương đá của xương thái dương.

Có một điều trái ngược là trong quá trình phát triển chủng loại, xương thái dương xuất hiện muộn nhưng ở động vật có vú nó được cốt hoá sớm. Ở phôi người tuần thứ chín, người ta đã thấy sự cốt hoá phần vảy và mỏm gò má gắn với nó. Tuần thứ 10, vòng màng nhĩ đã cốt hoá. Trong số hai trung tâm cốt hoá của mỏm trâm thì một trung tâm xuất hiện trước khi trẻ ra đời, còn trung tâm kia, mãi đến năm thứ hai sau khi trẻ ra đời mới xuất hiện.

2.2. SỌ TẠNG

2.2.1. Phát triển chủng loại.

Ở loài cá, sọ tạng phát triển mạnh. Ở các loài sống trên cạn, nó kém phát triển và biến đổi nhiều.

Ở các loài động vật sống dưới nước, cấu trúc sọ tạng có quan hệ với sự bắt mồi và hô hấp. Cần đặc biệt chú ý đa số vết tích sọ tạng tồn tại ở động vật có vú cũng có quan hệ tới hai chức năng ấy tuy rằng điều kiện sống đã hoàn toàn khác với động vật sống dưới nước nghĩa là sự hô hấp bằng mang đã được thay thế bằng phổi. Thí dụ vòm miệng cứng ngăn cách khoang mũi với khoang miệng là cấu trúc mới phát sinh trong quá trình phát triển chủng loại. Nó cần thiết cho động vật có vú sơ sinh để bú mẹ. Ở động vật có vú trưởng thành nó thích nghi với động tác nhai nhưng không thích nghi với chức năng hô hấp.

Trong điều kiện sống trên cạn, thính giác quan có cấu tạo hoàn thiện hơn do những miếng sụn tạng phát sinh trong quá trình phát triển chủng loại, biến thành những miếng xương nhỏ dùng để truyền âm thanh từ màng nhĩ, qua tai giữa vào đến các cơ quan nhận cảm ở tai trong.

Một phần sọ tạng là sọ phát sinh từ sụn các cung mang (xem chương 17, mục 1.2.1). Nhưng chỉ có 2-3 đôi cung đầu tiên tham gia vào sự tạo ra sọ tạng. Cung thứ nhất gọi là *cung hàm,* cung thứ hai gọi là *cung móng.*

2.2.1.1. Ở loài cá sụn. Bộ cốt vùng mang vĩnh viễn là sụn như ở các nơi khác của sọ nhưng rất điển hình. Mỗi cung mang có một tấm sụn nhưng về sau mỗi tấm ấy lại được chia làm hai hay mấy đoạn như sau (Hình 12.2):

- *Sụn của cung mang thứ nhất (cung hàm):* chia làm hai đoạn: một đoạn khớp với sọ gọi là *sụn vuông,* một đoạn trở thành gọng của môi dưới gọi là *sụn Meckel.* Từ sụn vuông mọc ra một cái mấu, gọi là *mỏm vòm miệng,* tiến vào môi trên để chống đỡ môi ấy. Sụn Meckel đại diện cho hai hàm trên và dưới và sẽ có răng.

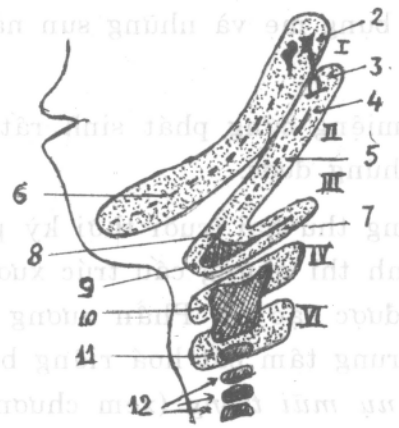
- *Sụn của cung mang thứ hai (cung móng)* cũng chia làm hai đoạn: đoạn trên tiếp với sụn của cơ quan thính giác gọi là *sụn móng - hàm,* đoạn dưới gọi là *sụn móng.*

2.2.1.2. Ở các loài cá khác và các động vật có xương sống, sống trên cạn: sự đóng góp của sụn thuộc cung mang thứ nhất vào việc xây dựng các hàm trên và dưới giảm đi nhiều.

2.2.1.3. Ở các loài bò sát và chim: sụn Meckel với xương vuông (vốn trước là sụn vuông) còn dễ nhận ra được.

2.2.2. Ở phôi người.

Có sáu cung mang nhưng cung mang thứ 5 biến đi sớm. Chỉ có sụn của ba đôi cung mang đầu tiên tham gia vào sự tạo ra sọ tạng nhưng chỉ có một số đoạn sụn của ba đôi cung mang ấy cốt hoá trên mô hình sụn để tạo ra xương trong sụn, còn các đoạn sụn khác biến đi và trung mô ở chung quanh các đoạn sụn đã biến đi cốt hoá theo kiểu trong màng để tạo ra xương. Sụn của các đôi cung mang thứ tư và thứ sáu không cốt hoá, vẫn giữ nguyên tính chất sụn.



Hình 12.9. Sự phát triển của sụn vùng mang.

Chữ số La Mã: các cung mang. 1. Xương búa; 2. Xương đe; 3. Xương bàn đạp; 5. Dây chằng trâm - móng; 4. Mỏm trâm xương thái dương; 6. Sụn Meckel; 7. Sừng lớn xương móng; 8. Sừng nhỏ xương móng; 9. Thân xương móng; 10. Sụn giáp; 11. Sụn nhẫn; 12. Sụn khí quản.

2.2.2.1. Sụn của cung mang thứ nhất (cung hàm) được cấu tạo bởi một đoạn lưng ngắn, lan ra phía sau vùng mắt, gọi là *mỏm hàm trên* và một đoạn bụng quan trọng hơn, gọi là *sụn Meckel* hay *mỏm hàm dưới*. Về sau mỏm hàm trên và sụn Meckel biến đi, trừ hai đoạn nhỏ nằm ở đầu phía lưng của chúng sẽ tồn tại và cốt hoá theo kiểu trên mô hình sụn để tạo ra *xương búa* và *xương đe* tương ứng với hai đoạn sụn ấy. *Xương hàm dưới* được tạo ra thứ phát do cốt hoá theo kiểu trong màng từ trung mô vây quanh sụn Meckel. Một phần sụn Meckel bị xơ hoá và biến thành *dây chằng bướm hàm* (Hình 12.9).

2.2.2.2. Sụn của cung mang thứ hai (cung móng). Đầu phía lưng của mỏm hàm dưới kéo dài ra và kéo theo sụn của cung thứ hai. Đầu phía lưng của sụn này cốt hoá trên mô hình sụn để tạo ra *xương bàn đạp* và *mỏm trâm* của *xương thái dương*. Đoạn giữa của sụn bị xơ hoá và biến thành *dây chằng trâm - móng* (Hình 12.9). Đoạn bụng của sụn sẽ cốt hoá trên mô hình sụn để tạo ra *sừng nhỏ* và *đoạn đầu của thân xương móng*.

2.2.2.3. Sụn của cung mang thứ ba sẽ tạo ra sừng lớn và đoạn đuôi thân xương móng.

2.2.2.4. Sụn của các cung mang thứ tư và thứ sáu sát nhập với nhau để tạo ra những *sụn thanh quản* (sụn giáp, sụn nhẫn, sụn sừng, sụn chêm).

Sự cốt hoá của các sụn búa, sụn đe, sụn bàn đạp bắt đầu từ tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ và những sụn này kết thúc sự cốt hoá sớm nhất.

Xương hàm và vòm miệng cứng phát sinh rất sớm. Ở phôi người 7 tuần, ta có thể nhận ra chúng được.

Vào khoảng cuối tháng thứ hai (cuối thời kỳ phôi), khi những phần mềm được tạo ra rất nhanh thì những cấu trúc xương nằm hơi sâu trong những phần đó bắt đầu được tạo ra. Phần xương hàm trên mang răng cửa phát sinh từ những trung tâm cốt hoá riêng biệt. Các trung tâm ấy được tạo ra trong những *nụ mũi trong* (xem chương 17, các mục 2.1 và 2.2). Nguồn gốc riêng biệt của đoạn xương hàm trên mang răng cửa chứng tỏ nó tương ứng với *xương liên hàm* của các động vật thấp kém. Ở sọ của trẻ nhỏ, có thể thấy những đường khớp ngăn cách đoạn mang răng cửa với đoạn còn lại của xương hàm trên. Đôi khi những vết tích của các đường khớp ấy có thể thấy ở sọ người trưởng thành. Đoạn xương

hàm trên mang các răng còn lại phát sinh từ trung mô của nụ hàm trên (xem chương 17, mục 2.1). Sự cốt hoá trong màng của trung mô đoạn ấy cũng là một trong số quá trình cốt hoá sớm.

Những xương khác của sọ tạng như xương sống mũi, xương lệ, xương gò má cũng được tạo ra do sự cốt hoá trong màng từ trung mô địa phương của mỏm hàm trên.

Lúc mới đầu, kích thước của sọ tạng thì nhỏ hơn sọ thần kinh. Đó là do các xương, đặc biệt là xương hàm trên thì nhỏ và không có xoang. Sự xuất hiện các xoang và mầm răng làm cho bộ mặt có vẻ mặt người.

3. PHÁT TRIỂN CỦA CỘT SỐNG VÀ CÁC XƯƠNG SƯỜN

Khi nghiên cứu sự phát triển của bộ xương, cần đặc biệt chú ý tới sự phát triển của cột sống và các xương sườn. Đó không phải vì chúng đóng vai trò quan trọng trong bộ xương mà do sự tạo ra chúng có những đặc điểm riêng. Vì sự phát triển của cột sống có quan hệ mật thiết đến sự tạo ra các xương sườn nên ta nghiên cứu sự phát triển của chúng trong cùng một mục.

3.1. NHỮNG GIAI ĐOẠN PHÁT TRIỂN CỦA CỘT SỐNG

Sự phát triển của cột sống trải qua bốn giai đoạn:

3.1.1. Giai đoạn dây sống.

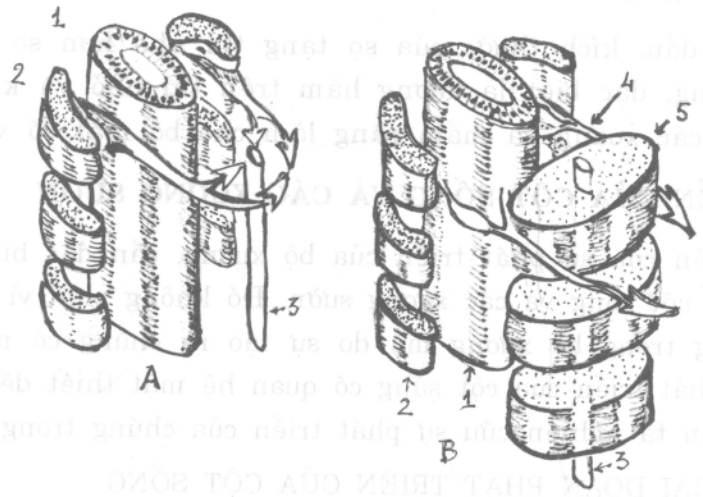
Lúc mới đầu, lõi của thân các đốt sống, tức là của cột sống tương lai, chính là dây sống. Dây này là một thanh dọc dài, dễ uốn, cấu tạo bởi tế bào, được bọc bởi một màng dày, không có tính phân đốt (Hình 12.10A). Tuy nhiên, dây sống không giới hạn trong vùng cột sống sẽ thay thế nó vì cột sống sẽ vượt quá giới hạn đó về phía đầu phôi và sát nhập với phần đáy xương chẩm và phần lưng thân xương bướm (Hình 12.7A).

3.1.2. Giai đoạn mầm trung mô.

Dây sống được dùng làm một cái lõi, chung quanh nó, cột sống *trung mô* được tạo ra. Ở hai bên ống thần kinh, những tế bào trung mô hình sao hay hình thoi phát sinh từ thành bụng và thành ngoài của khúc nguyên thuỷ tăng sinh mau chóng và di cư theo hướng bụng và đường dọc giữa, tới bao quanh dây sống để tạo ra một bao trung mô. Cái bao ấy gọi là *nguyên cốt,* lúc mới đầu vẫn giữ tính chất phân đốt như nguồn gốc đã sinh ra nó tức là khúc nguyên thuỷ (Hình 12.10A, B). Sau đó các tế bào trung mô còn di cư về phía lưng để bao quanh ống thần kinh.

Ở chung quanh dây sống, mỗi đốt nguyên cốt chia làm hai nửa đầu và đuôi. Nửa đầu kém đặc hơn nửa đuôi. Mỗi đốt ấy nằm ngang mức và

tương ứng ở mỗi bên một khúc nguyên thuỷ và một dây thần kinh tuỷ sống. Dây này lúc mới đầu nằm ngang mức ranh giới giữa hai nửa đầu và đuôi của mỗi đốt nguyên cốt (hình 12.10B và 12.11A).

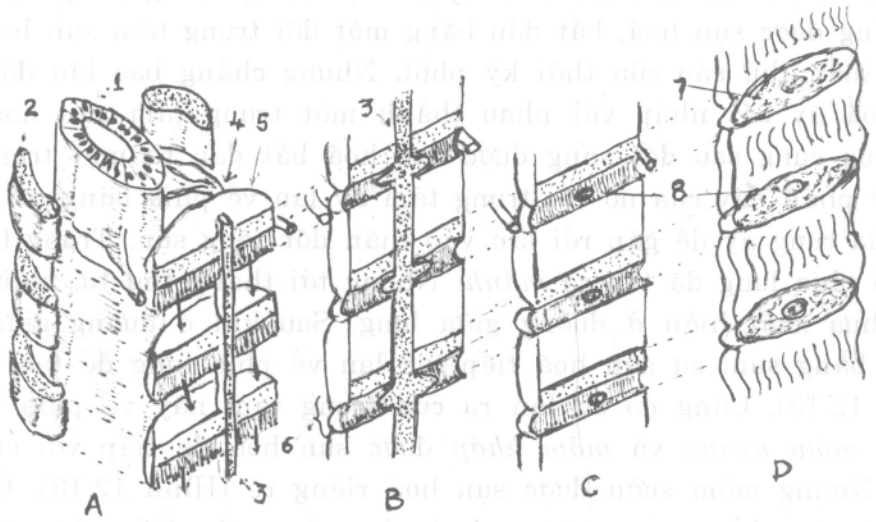


Hình 12.10. Sự tạo ra nguyên cốt.

1. Ống thần kinh; 2. Khúc nguyên thuỷ; 3. Dây sống; 4. Dây thần kinh tuỷ sống; 5. Nguyên cốt. Trong hình A., mũi tên chỉ sự di cư của tế bào thành trong và thành bụng của khúc nguyên thuỷ.

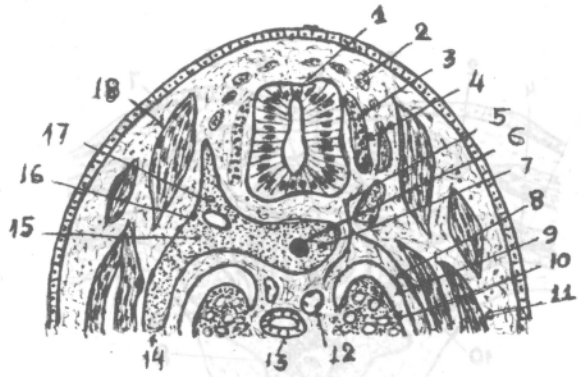
Nửa đuôi của đốt nguyên cốt trên tích cực tăng sinh để đến gắn với nửa đầu của đốt nguyên cốt dưới, tạo ra *thân đốt sống tiền sụn* (Hình 12.11A, B). Đoạn dưới cùng của nửa đầu đốt nguyên cốt trên sẽ tạo ra *đĩa quanh sống* (Hình 12.11B).

Trong khi đốt nguyên cốt lan về phía lưng, chen vào giữa các hạch thần kinh tuỷ sống (hạch gai), ở phía lưng xuất hiện những đám tế bào trung mô tụ đặc. Những đám này cùng với phần đốt nguyên cốt đã lan về phía lưng, tạo ra *mầm cung sau đốt sống* và sau đó *mầm của mỏm ngang*. Đồng thời những đốt nguyên cốt cũng lan sang phía bên - bụng để tạo ra *mầm* của *mỏm sườn* và của *mỏm khớp* (Hình 12.12). Lúc mới đầu, mầm của những mỏm này nối với đĩa quanh sống ở phía giữa.



Hình 12.11. Sự tạo ra các đốt xương sống.

1. Ống thần kinh; 2. Khúc nguyên thuỷ; 3. Dây sống; 4. Dây thần kinh tuỷ sống; 5. Nguyên cốt; 6. Đĩa quanh sống; 7. Đĩa gian đốt sống; 8. Nhân tuỷ (nucleus pulposus).

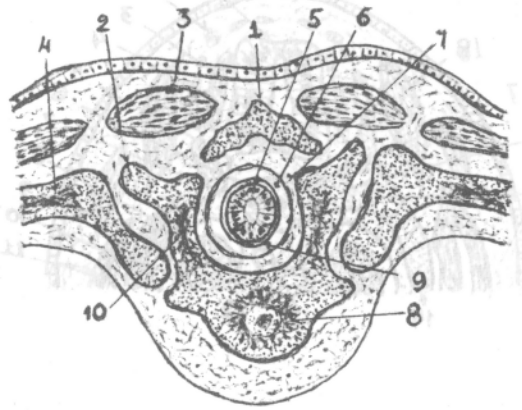


Hình 12.12. Sự phát triển của xương sống và xương sườn nhìn trên thiết đồ ngang phôi người đầu tuần thứ tám (chiều dài đỉnh cụt 20cm).

1. Ống thần kinh; 2. Mầm của cung sau đang di cư về phía lưng; 3. Hạch thần kinh tuỷ sống (hạch gai); 4. Mầm cung sau; 5. Rễ trước dây thần kinh tuỷ sống; 6. Dây sống; 7. Mầm của thân đốt sống; 8. Lá thành; 9. Khoang màng phổi; 10. Phổi; 11. Đốt cơ dưới; 12. Động mạch chủ; 13. Thực quản; 14. Mầm xương sườn. 15. Đầu xương sườn; 16. Mầm của mấu xương sườn; 17. Mỏm ngang; 18. Đốt cơ trên.

3.1.3. Giai đoạn sụn hoá.

Trong giai đoạn này, những thành phần cấu tạo đốt sống được thấy rõ hơn và sự sụn hoá mầm trung mô tạo ra *cột sống bằng sụn*. Mỗi thân đốt sống được sụn hoá, bắt đầu bằng một đôi trung tâm sụn hoá xuất hiện trong tuần thứ sáu của thời kỳ phôi. Nhưng chẳng bao lâu đôi trung tâm sụn hoá ấy sát nhập với nhau thành một trung tâm sụn hoá duy nhất. Mỗi nửa cung sau đốt sống được sụn hoá bắt đầu từ một trung tâm xuất hiện ở phần đáy của nó rồi trung tâm ấy lan về phía bụng tới phần cuống của nửa cung ấy để gặp rồi lẫn vào thân đốt sống sụn. Trung tâm này còn lan về phía lưng đã tạo ra *mảnh*. Nhưng tới tháng thứ tư, mảnh bằng sụn vẫn chưa xuất hiện ở đường giữa lưng. Sau khi ở đường giữa xuất hiện mảnh bằng sụn, sự sụn hoá tiếp tục lan về phía lưng để tạo ra mỏm gai (Hình 12.13). Cũng do sự lan ra của trung tâm này về phía bụng - bên, những *mỏm ngang* và *mỏm khớp* được sụn hoá để tiếp với cung sau đốt sống. Những mỏm sườn được sụn hoá riêng rẽ (Hình 12.13). Ở đoạn lưng của cột sống bằng sụn, sự sụn hoá của mỏm sườn tiến vòng ra phía ngực để tới *tấm ức* (xem mục 4.4). Ở các đoạn khác của cột sống, chúng lan sang hai bên. Những vùng trung mô không sụn hoá đánh dấu những chỗ *nối liên sống* hay *sườn - đốt sống*. Ở đó sau này sẽ xuất hiện *khoang hoạt dịch*. Những mỏm ngang và mỏm sườn được ngăn cách nhau cũng bởi trung mô không sụn hoá. Ở đó những *nối sườn - ngang* sẽ xuất hiện.



Hình 12.13. Sự phát triển của xương sống và xương sườn nhìn trên thiết đồ ngang phôi người 12 tuần (chiều dài đỉnh cụt 72mm).

1. Mỏm gai; 2. Mỏm ngang; 3. Đốt cơ trên; 4. Trung tâm cốt hoá xương sườn; 5. Ống thần kinh; 6. Màng mềm; 7. Màng cứng; 8. Trung tâm cốt hoá giữa thân đốt sống; 9. Khoang dưới nhện; 10. Trung tâm cốt hoá bên của đốt sống.

Trong cả hai giai đoạn mầm trung mô và sụn hoá, những đoạn đầu và đuôi của đĩa quanh sống tăng sinh để góp phần vào sự phát triển thân đốt sống. Đoạn giữa của đĩa quanh sống chứa đoạn dây sống nở to sẽ tạo ra *đĩa gian đốt sống* (Hình 12.11B-D).

3.1.4. Giai đoạn cốt hoá.

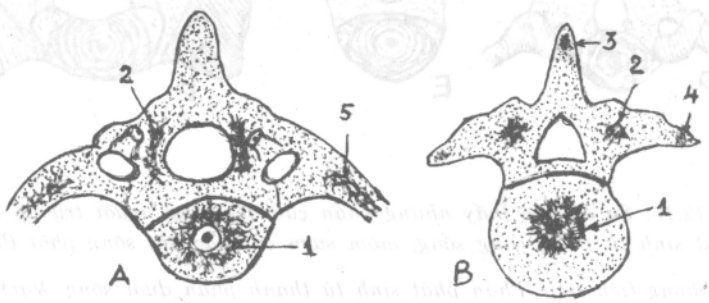
Nói chung mỗi đốt sống có ba trung tâm cốt hoá xuất hiện vào tháng thứ ba của thời kỳ thai (Hình 12.14A):

- Trung tâm ở giữa thân đốt sống. Trung tâm này kéo dài một phần ra phía sau, do đó không những ta thấy một trung tâm chính ở phía trước mà còn có một trung tâm phụ ở phía sau. Những trung tâm này sẽ tạo ra thân đốt sống.

Trong thân đốt sống, các bè xương xếp theo hai hướng: Hướng đứng thẳng và hướng nan hoa.

- Hai trung tâm bên nằm ở hai bên cung sau. Trung tâm bên xuất hiện ở điểm nối giữa cuống, mảnh và mỏm ngang. Mới đầu trung tâm ấy hình bầu dục, về sau nó dài ra và tạo ra các mỏm khớp, mảnh, cuống và mỏm ngang.

Lúc trẻ 2-3 tuổi, các trung tâm cốt hoá nối liền với nhau và tạo ra đốt sống hoàn chỉnh.



Hình 12.14. Những trung tâm cốt hoá của đốt sống.

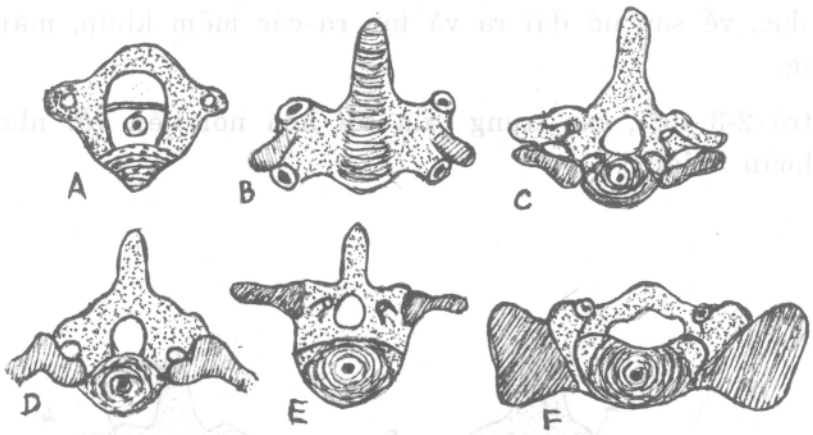
A. Ở phôi thai; B. Ở người 18 tuổi.

1. Trung tâm giữa thân đốt sống; 2. Trung tâm bên; 3. Trung tâm ở đỉnh mỏm gai; 4. Trung tâm ở đỉnh mỏm ngang; 5. Trung tâm cốt hoá của xương sườn.

Ngoài những trung tâm cốt hoá kể trên, còn có những trung tâm phụ xuất hiện lúc 18-20 tuổi. Đó là hai trung tâm cho các mặt trên và dưới của thân đốt sống, trung tâm của mỏm gai, trung tâm cho mỏm khớp dưới, trung tâm cho đỉnh mỏm ngang và trung tâm cho mỏm khớp trên (Hình 12.14B).

3.2. NHỮNG THÀNH PHẦN CẤU TẠO DƯỚI SỐNG

Cấu trúc xuất hiện ngay từ giai đoạn mầm trung mô và có thể nhận thấy được rõ ràng như một thực thể trong quá trình sụn hoá gọi là *cung dưới sống*. Nó nối hai mỏm sườn trông về phía thân đốt sống với nhau và lan ra mặt bụng của thân đốt sống. Ở loài người, nó gắn với ba hay bốn đốt sống cổ đầu tiên. Chỉ có *đốt đội*, cung dưới sống mới tồn tại, sụn hoá rồi cốt hoá trong những năm đầu tiên sau khi trẻ ra đời để tạo ra *cung trước* và những phần bụng của hai *khối bên* của đốt ấy.



Hình 12.15. Sơ đồ cho thấy những phần của đốt sống người trưởng thành phát sinh từ thân, cung sống, mỏm sườn của các đốt sống phôi thai.

Vạch không liên tiếp: Phần phát sinh từ thành phần dưới sống; Vạch cong và vòng đồng tâm; phần phát sinh từ thân đốt sống; Chấm nhỏ; phần phát sinh từ cung sống; Vạch liền: phần phát sinh từ mỏm sườn.

A. Đốt đội; B. Đốt trục; C. Đốt sống cổ; D. Đốt lưng; E. Đốt thắt lưng; F. Đốt cùng.

Phần trung tâm của đốt đội phát sinh từ nửa dưới của đốt nguyên sống cổ thứ nhất và nửa trên của đốt nguyên sống cổ thứ hai. Nửa này của đốt nguyên sống cổ thứ hai sẽ gắn vào thân *đốt trục* ở phía dưới. Nó sẽ sụn hoá rồi cốt hoá để tạo ra *mỏm răng của đốt trục*. Bởi vậy đốt đội không

có mỏm gai và thân đốt sống (Hình 12.15 B, A). Trong trường hợp của *đốt trục* hay các đốt sống cổ tiếp theo nó, cung dưới sống bị thoái hoá hoặc sẽ biến đi hoàn toàn, hoặc sẽ sát nhập với phần bụng thân đốt sống.

3.3. DI TÍCH CỦA DÂY SỐNG

Dây sống còn có thể nhận ra được trong một thời gian ở thân các đốt sống sụn. Nhưng về sau, đoạn dây sống nằm trong thân đốt sống bị thoái hoá rồi biến mất. Còn đoạn dây sống nằm trong đĩa gian đốt sống phát triển, nở to ra, và cấu tạo bởi một đám tế bào vùi trong chất căn bản nhầy. Đám tế bào này tạo ra *nhân tuỷ* (nucleus pulposus) của đĩa gian đốt sống (Hình 12.11B-D). Nhân tuỷ được vây chung quanh bởi phần trung tâm của đĩa gian đốt sống. Phần này sẽ tạo ta *vòng xơ* (annulus fibrosus) vây quanh nó. Rồi vòng xơ sẽ biệt hoá thành hai lớp trong và ngoài. Lớp trong góp phần vào sự tạo ra lớp ngoài. Tới tháng thứ hai của thời kỳ phôi, nó lẫn vào nhân tuỷ và về sau sẽ tạo ra *sụn xơ*. Từ tháng thứ sáu của thời kỳ thai, những tế bào của nhân tuỷ thoái hoá và được thay thế bởi tế bào thuộc lớp bên trong của vòng xơ. Sự thoái hoá ấy tiếp diễn cho đến lúc khoảng 10-20 tuổi. Từ đó mọi tế bào của nhân tuỷ biến mất. Bởi vậy, ở người trưởng thành, di tích của dây sống chỉ nhận thấy ở đĩa gian đốt sống dưới hình thức một cái nhân vô bào.

Tóm lại, mỗi đốt sống được tạo ra từ hai nửa của hai đốt nguyên sống trên dưới kế cận nhau đã sát nhập với nhau. Sự phát triển của hai nửa đó thành đốt sống vĩnh viễn giải thích tại sao lúc mới đầu những đốt nguyên cốt và những nguyên cơ tương ứng với nhau nằm ngang mức với nhau nhưng về sau những nguyên cơ lại nằm ngang mức với những đĩa gian đốt sống khiến cho những nguyên cơ dễ dàng gây ra sự chuyển động của cột sống. Đồng thời nó cũng giải thích tại sao những *động mạch gian đốt* (gian khúc nguyên thuỷ) nằm chen vào giữa hai nguyên cốt, về sau lại bắt chéo thân các đốt sống ở vùng giữa của mỗi đốt. Những dây thần kinh tuỷ sống mà sự xuất phát có tính phân đốt từ tuỷ sống, sẽ tiến tới gần các đĩa gian đốt sống rồi chui qua những lỗ tiếp hợp để dời khỏi ống sống (Hình 12.11).

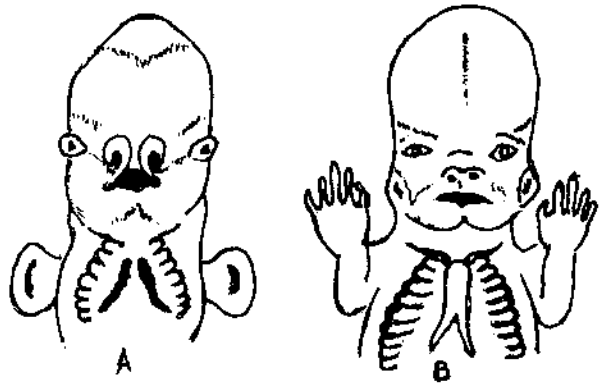
3.4. ĐẶC ĐIỂM PHÁT TRIỂN CỦA CÁC ĐỐT SỐNG VÀ SỰ TẠO RA XƯƠNG SƯỜN

3.4.1. Những đốt sống lưng và sự tạo ra xương sườn.

Sự phát triển của các đốt sống lưng có quan hệ mật thiết tới sự phát triển của xương sườn ở hai bên (Hình 12.12-12.14, 12.15D). Ở đa số động vật có xương sống, xương sườn chỉ phát triển ở ngực thôi. Nhưng ở phôi nhiều động vật có xương sống, có thể thấy dấu vết xương sườn ở vùng cổ

và vùng thắt lưng. Như vậy sự phát triển của xương sườn có quan hệ tới sự phát triển của các đốt sống ở các đoạn khác của cột sống. Bởi vậy trước hết ta hãy nghiên cứu sự phát triển của các đốt sống lưng và sự tạo ra xương sườn.

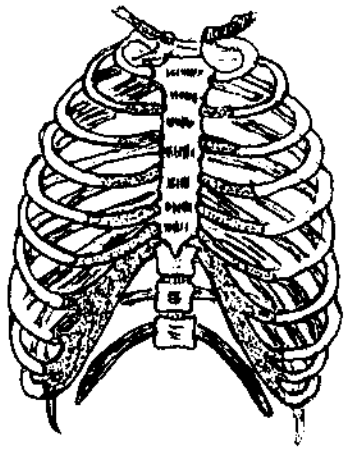
Ở phôi đa số động vật có xương sống, mầm trung mô của mỏm sườn phát triển sang hai bên để tạo ra một loạt *sườn tiền sụn*. Mỗi mầm ấy có một *trung tâm sụn hoá* riêng (Hình 12.13). Ở đoạn lưng của cột sống, sự sụn hoá của các mầm ấy tiến vòng từ vùng lưng ra phía trước ngực theo thành ngực của phôi để tạo ra những *tấm sụn sườn* (Hình 12.16). Nhưng ở mỗi bên chỉ có bảy tấm sụn sườn trên cùng tiến tới tiếp xúc với *tấm ức* ở trước ngực. Đầu xa của ba tấm sụn sườn phía dưới sát nhập với nhau và gắn với đầu xa của tấm sụn sườn thứ bảy (Hình 12.17). Xương sườn cốt hoá theo kiểu trên mô hình sụn. Sự cốt hoá ấy tiến hành từ trung tâm cốt hoá nằm trên mỏm sườn rồi lan ra đầu xa của tấm sụn nhưng không tới đầu ấy. Bởi vậy ở đầu xa của mỗi xương sườn vẫn còn một đoạn sụn dài hay ngắn tuỳ từng xương (Hình 12.17). Ở đầu gần cột sống, trong quá trình phát triển của xương sườn, đầu xương sườn vẫn còn ngăn cách với thân xương bởi tấm sụn tương tự như sụn nối thấy ở đầu xương dài của các chi. Sau khi trẻ ra đời, trong các mấu và đầu xương sườn mới xuất hiện những trung tâm cốt hoá thứ phát của đầu xương. Cho đến khi nào bộ xương không phát triển nữa, những trung tâm cốt hoá thứ phát của đầu xương mới gắn đầu xương vào thân xương.



Hình 12.6. Sự phát triển của xương sườn và xương ức ở phôi thai.

A. Tuần thứ 6; B. Tuần thứ 8

Những mỏm ngang phát triển sang phía bên, ở sau đầu của mỏm sườn hướng về phía đốt sống. Lúc mới đầu hai mỏm ấy nối với nhau bởi trung mô. Về sau trung mô này biệt hoá thành *dây chằng* và các mô khác của *nối sườn - ngang*. Những *nối sườn - đốt sống* cũng được tạo ra tương tự từ trung mô nằm chen vào giữa đầu gần của mỏm sườn và đốt sống.



Hình 12.17. Xương sườn và xương ức người trưởng thành.

3.4.2. Các đốt sống cổ.

Đặc điểm phát triển của các đốt sống cổ trên cùng, đặc biệt là các đốt đội và đốt trục đã được mô tả ở trên (xem mục 3.2). Nói chung, các đốt sống cổ khác với các đốt sống lưng và thắt lưng bởi có lỗ ngang (Hình 12.15A,C). Mỏm ngang nằm ở phía lưng lỗ ấy, còn mỏm sườn, tương ứng với đầu và cổ xương sườn giới hạn lỗ ấy ở phía bên - bụng. Những đoạn xa của mỏm sườn không phát triển, nhưng hãn hữu chúng có thể phát triển ở đốt sống cổ thứ bảy, ở cùng mức với nối sườn - đốt sống đang phát triển. Những xương sườn cổ này có thể tiến tới xương ức.

3.4.3. Các đốt sống thắt lưng.

Những mỏm sườn không phát triển ra xa nhưng đoạn gần của nó trở thành mỏm ngang của những đốt sống mà những mỏm ngang thực sự của chúng, về mặt giải phẫu, được đại diện bởi *mỏm phụ*. Hãn hữu những xương sườn có thể phát triển để kết hợp với đốt sống thắt lưng thứ nhất (Hình 12.15E).

3.4.4. Các đốt sống cùng.

Thường chỉ có mỏm sườn của 2-3 đốt sống cùng trên cùng phát triển. Chúng sát nhập vào khối bên của xương cùng để tạo ra phần bụng của

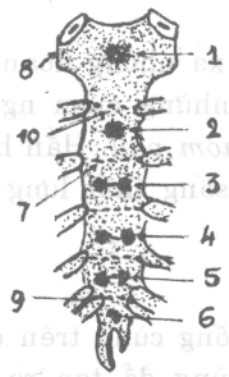
xương ấy. Các đốt sống cùng gắn với nhau để tạo ra *xương cùng* (Hình 12.15F).

3.4.5. Các đốt sống cụt

Cũng như các đốt sống cùng, các đốt sống cụt họp lại với nhau để tạo ra *xương cụt*. Trái với xương cùng, xương cụt kém phát triển và đang trên đường thoái triển. Nó là di tích đuôi loài vật. Loài người có 32 đốt sống, trong đó chỉ có 3 đốt cụt. Có người có 33-34 đốt sống trong đó có 4-5 đốt cụt, nhiều người gọi hiện tượng này là *"người có đuôi"*. Ở thai người tháng thứ ba cũng có một mấu đuôi của cột sống thò ra như một cái đuôi. Nhưng trong những tháng sau, mấu đuôi đó ngắn dần và lẫn vào đoạn cuối của cột sống.

4. PHÁT TRIỂN CỦA XƯƠNG ỨC

Xương ức được tạo ra từ hai đám trung mô tụ đặc gọi là hai *tấm ức* phát sinh từ vùng lưng - bên của thành thân phôi (Hình 12.16A). Chúng mau chóng trở thành nằm ở phía trước ngực, phía dưới xương đòn và phía trước các xương sườn thô sơ (Hình 12.16A). Nhưng trong quá trình tạo xương, chúng hoàn toàn độc lập với các xương thô sơ ấy. Khi những mỏm sườn dài ra, những tấm ức sụn hoá, di chuyển về phía đường giữa ngực và sát nhập với nhau ở đường ấy, theo hướng đầu - đuôi phôi, tạo thành một tấm sụn dọc mà các xương đòn và 7 đôi sụn sườn trên cùng đính vào (Hình 12.16 và 12.17). Mỏm ức phát triển khi tấm ức lan về phía đuôi phôi. Sự phì đại của tế bào sụn, dấu hiệu đầu tiên của sự cốt hoá, xảy ra ở những nơi đối diện với các khoảng gian sườn tương lai, những nơi được coi là những chỉ định đầu tiên của sự phân xương ức thành những *đốt xương ức phôi*. Có 4 đốt xương ức phôi cho thân xương ức và một đốt cho mỏm ức (Hình 12.18).



Hình 12.18. Thời kỳ xuất hiện những trung tâm cốt hoá ở xương ức và thời kỳ gắn liền các đốt ức.
1. Thai 5-6 tháng; 2. Thai 7-8 tháng; 3-5. Ra đời; 6. Trẻ 3-10 tuổi; 7. Người 20-25 tuổi; 8. Người 25-28 tuổi; 9. Người 50-60 tuổi; 10. Từ 60 đến 75.

5. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC XƯƠNG ĐAI CHI VÀ TỨ CHI

5.1. PHÁT TRIỂN CHỦNG LOẠI

Các động vật sống dưới nước thường có vây. Xương vây với con số không nhất định, cũng như các cơ vây đều phát sinh từ khúc nguyên thuỷ.

5.1.1. Tứ chi của các động vật sống trên cạn tương đương với vây ngực và vây bụng của loài cá

Trong quá trình phát triển chủng loại, ngay từ lúc đầu, cấu tạo chi đã điển hình, về sau chỉ có những biến đổi do thích nghi thôi. Cấu tạo điển hình của các chi gồm một tấm xương độc nhất gần đai chi rồi đến hai tấm ghép với nhau tức là những *xương cẳng chi,* rồi xa nữa là một đám xương ngắn tức là *xương cổ chi* vây chung quanh một *xương trung tâm* và xếp thành hai hàng: hàng thứ nhất có ba xương, hàng thứ hai có năm xương rồi tiếp với năm xương ấy là năm ngón, mỗi ngón có một xương bàn tay hay bàn chân và một số đốt ngón không nhất định.

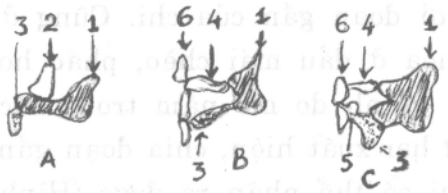
Trong quá trình tiến hoá của động vật có xương sống, có thể có những xương bị ngắn đi, thí dụ *"xương cánh tay"* ở loài ngựa hay có những ngón hoặc chập với nhau hoặc biến đi, thí dụ chân loài ngựa hay loài nhai lại. Nghiên cứu phôi, ta vẫn có thể tìm thấy dấu vết của cấu tạo điển hình.

Ở loài người, xương trung tâm của cổ tay chỉ có ở phôi thôi; ở cổ chân, nó được đại diện bởi xương ghe.

Những xương tứ chi là những *xương thế.*

5.1.2. Các đai chi.

Ở mỗi bên, đai chi (đai vai hay đai chậu) đều được cấu tạo bởi ba tấm xương quy tụ vào đầu xương thuộc đoạn trên cùng của chi.



Hình 12.19. Đai vai của các loài động vật.

A. Lưỡng cư có đuôi; B. Bò sát; C. Có vú.

1. Xương bả vai; 2. Xương trước quạ; 3. Xương quạ; 4. Xương đòn; 5. Xương trên quạ; 6. Xương ức.

5.1.2.1. Ở đai vai. Ba tấm xương đó gồm một tấm ở phía lưng tức là *xương bả vai* và hai tấm ở mặt bụng tức là *xương trước quạ* và *xương quạ* (Hình 12.19).

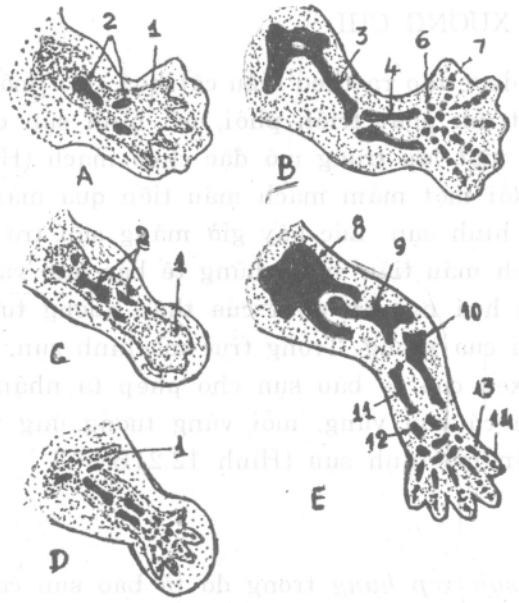
Ở loài bò sát, xương trước quạ biến đi. Ở loài có vú, trừ loài đơn huyệt, xương quạ chỉ còn là *mỏm quạ* gắn liền với xương bả vai. Xương mỏm quạ và xương bả vai là xương thế.

Xương đòn xuất hiện sau cùng trong quá trình tiến hoá. Xương đòn phát triển ở các loài mà chi trước có cử động rộng rãi sang hai bên như ở loài dơi và các loài có tay như khỉ và người. Ở các động vật không có cử động rộng rãi sang hai bên như trâu, bò, ngựa xương đòn kém phát triển, và nhiều khi biến đi. Xương đòn cốt hoá theo kiểu trong màng.

5.1.2.2. Ở đai chậu. Ba tấm xương ở mỗi bên gồm một tấm ở phía lưng tức là xương cánh chậu và hai tấm ở phía bụng là xương mu và xương ngồi. Ở động vật có vú, cả ba tấm gắn vào nhau nhưng nhiều khi còn nhận ra được.

5.2. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC NỤ CHI

Những mầm chi xuất hiện, ở loài người, vào đầu tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi, dưới dạng những nụ hình mái chèo (Hình 12.16A và 12.20A, C, D). Những nụ chi dưới xuất hiện muộn hơn nụ chi trên và trong quá trình phát triển, bao giờ cũng phát triển muộn hơn nụ chi trên. Lúc mới đầu, những nụ chi chỉ được cấu tạo bởi một trục trung mô phát sinh từ lá thành phôi và được bọc ngoài bởi biểu bì da. Ở đầu xa của nụ, ngoại bì dày lên một chút, tạo thành *mào ngoại bì đỉnh.* Cái mào ấy có tác động cảm trung mô bên dưới đang mau chóng phát triển và biệt hoá. Ở phôi người sáu tuần, đoạn tận cùng của nụ dẹt lại, tạo thành hình mái chèo của bàn tay hay bàn chân (Hình 12.16A) và một cái rãnh vòng xuất hiện, ngăn mái chèo với đoạn gần của chi. Cũng ở giai đoạn này, những rãnh toả ra như nan hoa ở đầu mái chèo, phác hoạ sự tạo ra các ngón. Những ngón được hình thành do mô nằm trong các rãnh nan hoa bị tiêu đi. Một rãnh ngang thứ hai xuất hiện, chia đoạn gần của chi làm hai đoạn. Như vậy cả ba đoạn chi có thể nhận ra được (Hình 12.16B và 12.20C-E).



Hình 12.20. Sự phát triển của các xương chi ở phôi 6-7 tuần.

A, B. Chi trên; C-E. Chi dưới;

1. Tiền sụn; 2. Sụn; 3. Xương cánh tay; 4. Xương quay; 5. Xương trụ; 6. Xương bàn tay; 7. Xương ngón tay; 8. Xương chậu; 9. Xương đùi; 10. Xương chày; 11. Xương mác; 12. Xương cổ chân; 13. Xương bàn chân; 14. Xương ngón chân.

5.3. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC MẦM ĐAI CHI VÀ XƯƠNG CHI

Song song với sự tiến triển của quá trình tạo hình bên ngoài, trong các nụ chi, trung mô tụ đặc lại và những tế bào trung mô biệt hoá, trở thành hình cầu. Đó là những *nguyên bào sụn*. Những khoảng gian bào chứa đầy sợi tạo keo vùi trong chất căn bản đồng nhất, ưa base. Như vậy trong trục trung mô của các nụ chi, những đám tiền sụn được tạo ra và đã có thể phân biệt được một số xương chính tương lai của tứ chi. Lúc bấy giờ vào khoảng tuần thứ sáu của thời kỳ phôi (Hình 12.20A, C).

Trong tuần thứ bảy, những mầm của nhiều xương nhỏ hơn của chi trên và chi dưới được tạo ra. Tới tuần thứ tám của thời kỳ phôi, những đoạn chính của xương tứ chi và của các đai chi là những mầm sụn (Hình 12.20B, D, E).

Trong tuần thứ tám, ở các xương dài của chi trên và chi dưới đã xuất hiện những trung tâm cốt hoá đầu tiên. Lúc bấy giờ xương đòn đã cốt hoá rõ rệt và là một trong số những xương cốt hoá sớm nhất. Trước tuần thứ chín, trong số các xương khác của đai chi (xương bả vai và xương cánh

chậu) chưa có xương nào có dấu hiệu cốt hoá. Tới đầu tuần thứ chín, những trung tâm cốt hoá của chúng mới xuất hiện rõ rệt.

5.4. SỰ TẠO RA CÁC XƯƠNG CHI

Các xương tứ chi được tạo ra theo kiểu cốt hoá trên mô hình sụn. Vào khoảng tuần thứ sáu của quá trình phát triển phôi, mô hình sụn của xương tứ chi tương lai được bao quanh bởi một lớp trung mô đặc chứa mạch (Hình 12.21A). Trung mô ấy tạo ra *màng sụn*. Rồi một mầm mạch máu tiến qua màng sụn vào vùng trung tâm của đoạn giữa mô hình sụn. Lúc bấy giờ màng sụn trở thành màng xương và ở chung quanh chỗ mạch máu tiến vào, những tế bào sụn và ổ sụn trương to. Như vậy một trung tâm cốt hoá nguyên phát của thân xương tương lai xuất hiện, báo hiệu sự bắt đầu cốt hoá của xương. Trong trục mô hình sụn, chung quanh nơi mạch máu tiến vào, sự sắp xếp của tế bào sụn cho phép ta nhận thấy, từ phía đầu về phía giữa mô hình sụn có bốn vùng, mỗi vùng tương ứng với một giai đoạn đặc biệt của sự cốt hoá trên mô hình sụn (Hình 12.21B,C).

5.4.1. Vùng sinh sản.

Còn gọi là *vùng sụn xếp hàng* trong đó tế bào sụn có nhiều hình ảnh gián phân và xếp theo những hàng dọc thành những *tập đoàn tế bào sụn cùng dòng kiểu trục*.

5.4.2. Vùng sụn phì đại.

Trong đó những tế bào sụn thuộc tập đoàn tế bào sụn cùng dòng kiểu trục và các ổ sụn chứa chúng trương to lên.

5.4.3. Vùng sụn nhiễm calci.

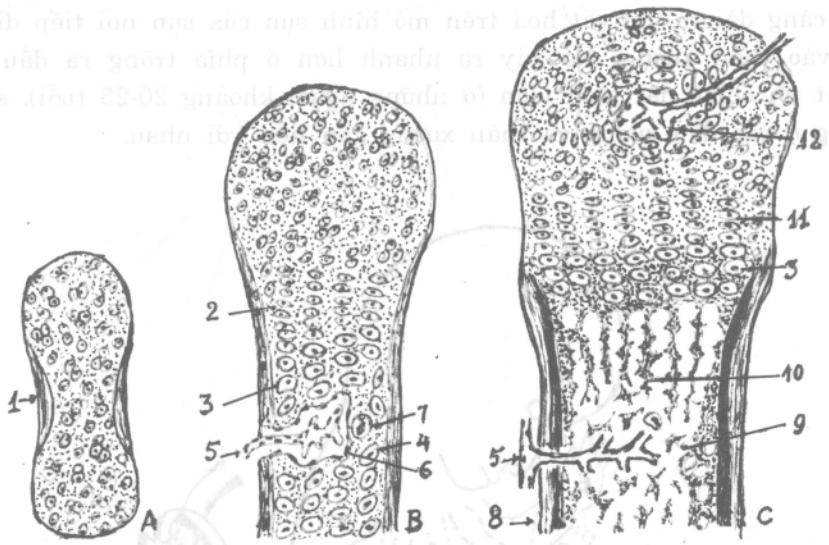
Trong đó các tế bào sụn, sau khi bị trương to, thoái hoá và chết. Chất căn bản sụn nhiễm muối vôi. Các ổ sụn bị phá vỡ, thông với nhau.

5.4.4. Vùng xương trong sụn.

Trong đó vùng những chất căn bản nằm chen vào giữa những hàng ổ sụn đã bị phá vỡ và thông với nhau, tạo thành những bè sụn. Những mạch máu tích cực tăng sinh, tiến vào vùng những ổ sụn đã thông với nhau.

Sự phá huỷ các ổ sụn và tế bào sụn là do tác động của các huỷ cốt bào phát sinh từ những tế bào trung mô chưa biệt hoá đi kèm theo các mạch máu để tiến vào vùng trung tâm đoạn giữa mô hình sụn. Một số tế bào trung mô khác biệt hoá thành những tạo cốt bào, xếp thành những hàng dọc ở bờ các bè sụn còn sót lại. Những tạo cốt bào sẽ tạo ra chất căn bản phủ ngoài những bè sụn ấy. Quá trình này gọi là *cốt hoá trên mô hình sụn* để sinh ra những bè cấu tạo bởi mô sụn ở trục giữa và mô xương phủ ngoài. Do các mạch máu, sau khi tiến vào đoạn giữa, vùng trung tâm của mô hình sụn, chia thành nhiều nhánh nhỏ tiến về phía hai đầu mô hình sụn, song song với nhau, và đầu các mạch máu dàn thành hàng ngang

để tiến, cho nên những bè hỗn hợp sụn và xương xếp song song với nhau (Hình 12.21B, C). Sau đó một phần lớn những bè ấy, nằm ở vùng trung tâm của mô hình sụn bị các huỷ cốt bào phá huỷ và biến mất. Trong khi đó, những bè nằm sát màng xương còn sót lại. Do sự tiêu huỷ các bè sụn, ở vùng trung tâm, một *ống tuỷ* rộng được tạo ra (Hình 12.21C). Đồng thời, màng xương, do sự có mặt của các tạo cốt bào, tạo ra những lớp xương đắp thêm vào mặt ngoài thân xương tương lai ngày càng to ra. Trong khi đó, ở mặt trông vào ống tuỷ, mô xương lại bị phá huỷ bởi huỷ cốt bào. Bởi vậy, lòng ống tuỷ ngày càng rộng ra.



Hình 12.21. Sự cốt hoá các xương dài ở các chi.

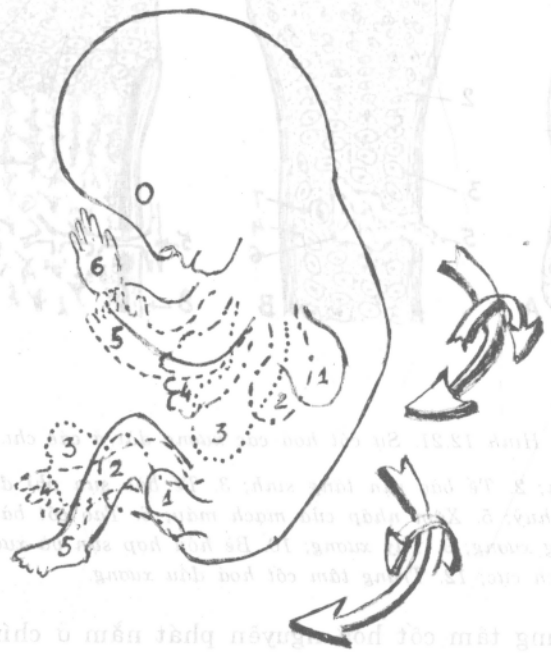
1. Màng sụn; 2. Tế bào sụn tăng sinh; 3. Tế bào sụn phì đại; 4. Tế bào sụn bị phá huỷ; 5. Xâm nhập của mạch máu; 6. Tạo cốt bào; 7. Huỷ cốt bào; 8. Màng xương; 9. Tuỷ xương; 10. Bè hỗn hợp sụn và xương; 11. Vùng tăng sinh tích cực; 12. Trung tâm cốt hoá đầu xương.

Khởi đầu từ trung tâm cốt hoá nguyên phát nằm ở chính giữa đoạn giữa của mô hình sụn, sự cốt hoá dần dần tiến triển về phía hai đầu mô hình sụn theo kiểu trên mô hình sụn như đã tả trên. Trong khi đó ở hai đầu mô hình sụn, những tế bào sụn và ổ sụn nằm gần ống tuỷ trương to lên rồi bị phá huỷ. Còn những tế bào sụn và ổ sụn nằm xa hơn tích cực sinh sản, nằm sát nhau, xếp thành hàng dọc để tạo ra những tập đoàn tế bào sụn cùng dòng kiểu trục và tiếp tục tạo ra một vùng sinh sản sụn.

Khi trẻ ra đời, thân xương đã cốt hoá hoàn toàn nhưng các đầu xương vẫn còn là sụn. Sau đó những trung tâm cốt hoá xuất hiện ở vùng trung tâm của đầu xương và sự cốt hoá trên mô hình sụn của đầu xương tiến hành tương tự như ở thân xương. Chỉ có một vài điểm khác là sau khi mạch máu đã tiến vào vùng trung

tâm của đầu mô hình sụn, chúng chia nhánh toả ra theo hướng nan hoa ra vùng ngoại vi cho nên bốn lớp đặc trưng cho sự cốt hoá trên mô hình sụn như đã tả trên xếp đồng tâm với nhau từ ngoài vào trong theo thứ tự kể trên (Hình 12.21C). Ngoài ra, khác với thân xương, về sau đầu xương được cấu tạo bởi xương xốp và được phủ ngoài bởi vỏ sụn, còn thân xương được cấu tạo bởi xương đặc, phủ ngoài bởi màng xương.

Những xương được tạo ra từ những trung tâm cốt hoá thân xương và đầu xương còn tạm thời chưa gắn liền với nhau. Xen giữa chúng còn một tấm sụn ngăn cách gọi là *sụn nối*. Tấm sụn này đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của xương theo chiều dài. Nó có tác dụng tích cực tạo ra sụn mới để sụn ấy lại được cốt hoá do đó xương ngày càng dài ra. Sự cốt hoá trên mô hình sụn của sụn nối tiếp diễn ở cả hai phía trông vào thân xương. Nó xảy ra nhanh hơn ở phía trông ra đầu xương. Khi xương đã đạt tới chiều dài vĩnh viễn (ở những người khoảng 20-25 tuổi), sụn nối biến đi. Mô xương ở các đầu xương và thân xương gắn liền với nhau.



Hình 12.22. Sự quay của chi trên và chi dưới.

Trong những xương dài của tứ chi như xương cánh tay, xương cẳng tay, xương đùi và xương cẳng chân, ở mỗi đầu xương có một tấm sụn nối. Ở những xương ngắn hơn như xương đốt ngón tay, ngón chân, chỉ có một tấm sụn nối ở một đầu xương.

Những trung tâm cốt hoá thứ phát của các đầu xương phát triển ở các lứa tuổi khác nhau sau khi trẻ ra đời. Những hiểu biết về thời gian xuất hiện của chúng cho phép xác định tuổi của xương bằng X quang.

5.5. SỰ QUAY CÁC CHI

Trong tuần thứ tám của thời kỳ phôi, trong khi ba đoạn chi đang được phác hoạ dần dần, các chi chịu sự thay đổi hướng: đoạn giữa gấp 90^{0} vào đoạn gần, tạo ra khuỷu tay và đầu gối. Sau đó khuỷu tay quay về phía lưng và đầu gối quay về phía bụng (Hình 12.22).

6. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC KHỚP

Tất cả các khớp đều phát sinh từ mầm nguyên cốt trung mô.

6.1. KHỚP ĐỘNG

Những dấu hiệu đầu tiên của các thành phần phụ của bộ xương xuất hiện vào khoảng tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi dưới dạng những đám tế bào trung mô tụ đặc thấy ở trung tâm các nụ chi. Chen vào giữa những đám tế bào trung mô ấy, về sau xuất hiện một số *trung tâm sụn hoá* cho thành phần xương. Trung mô chen vào giữa hai hay nhiều trung tâm sụn hoá, tạo ra một vùng mô đồng nhất gọi là vùng trung gian (Hình 12.23A). Ở *khớp động*, vùng trung gian gồm ba lớp: hai *lớp sinh sụn* tiếp với màng sụn của thành phần xương tương lai và một *lớp trung gian* không có mạch. Ở ngoại vi, lớp trung gian tiếp với mô chung quanh. Trung mô ấy gọi là *trung mô hoạt dịch,* được giới hạn bởi bao xơ tương lai. Trong tuần thứ sáu của thời kỳ phôi, những khoảng trống nhỏ xuất hiện trong trung mô hoạt dịch và trong lớp trung gian không có mạch (Hình 12.23B). Sau khi các khoảng trống đó sát nhập với nhau, *khoang của khớp* được tạo ra (Hình 12.23C). Những tế bào trung mô phủ khoang khớp biệt hoá thành những *tế bào trung biểu mô* dẹt và tạo thành *màng hoạt dịch.* Những cấu trúc bên trong của khớp như *sụn chêm* được tạo ra dưới dạng những trung mô hoạt dịch tụ đặc trước khi khoang khớp xuất hiện.

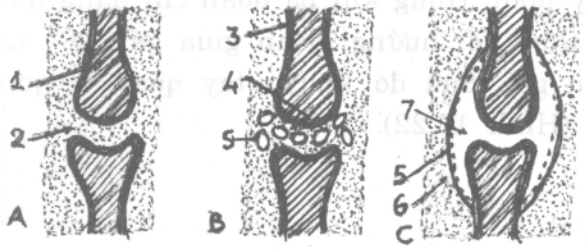
6.2. KHỚP BẤT ĐỘNG

Ở các khớp đơn giản hơn, thí dụ các khớp nối những xương sọ, trung mô tồn tại và trong trung mô không xuất hiện những khoảng trống. Những khớp này gọi là *khớp động* hay *khớp dính.* Chúng được chia làm ba loại:

6.2.1. Khớp bất động liên kết trong đó trung mô của vùng trung gian biến thành mô liên kết.

6.2.2. Khớp bất động sụn trong đó vùng trung gian bị sụn hoá.

6.2.3. Khớp bất động xương trong đó vùng trung gian bị cốt hoá.



Hình 12.23. Ba giai đoạn phát triển của khớp động
1. Sụn; 2. Vùng trung gian; 3. Màng sụn; 4. Lớp sinh sụn; 5. Trung mô hoạt dịch; 6. Vỏ xơ; 7. Khoang khớp (ổ nhớp).

7. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

7.1. NHỮNG DỊ TẬT CỦA SỌ

7.1.1. Bất sản xương sọ và tật nứt sọ.

Bất sản xương sọ có thể thấy với mọi mức độ, từ những bất sản lớn phối hợp với những dị tật nghiêm trọng của não như *quái thai không não*, tới những bất sản nhỏ gây ra *tật nứt sọ* chỉ có thể phát hiện bằng X quang. Những trẻ có bất sản lớn của xương sọ thường chết ngay sau khi ra đời. Ít khi người ta thấy những bất sản xương sọ với kích thước vừa phải hơn để gây ra *thoát vị não* hay *thoát vị màng não.*

7.1.2. Tật hẹp sọ, còn gọi là tật dính khớp sọ.

Tật này do các đường khớp khép kín quá sớm, dẫn đến hiện tượng *dính khớp sọ* và *biến dạng sọ*. Các kiểu biến dạng sọ phụ thuộc vào nơi mà một hay nhiều đường khớp khép kín quá sớm.

7.1.2.1. Các kiểu biến dạng sọ.

- *Tật đầu hình thuyền.* Sọ dài và hẹp, có hình như một cái thuyền do ở vùng xương trán và xương chẩm, sự dính khớp lan theo đường dọc giữa.

- *Tật đầu hình tháp.* Sọ ngắn nhưng chiều cao của sọ lại quá mức. Tật này do đường khớp vành khép kín quá sớm.

- *Tật sọ nghiêng.* Sọ hẹp ở một bên do đường khớp vành và đường khớp lăməda, tức là đường khớp đỉnh chẩm khép kín quá sớm ở một bên.

7.1.2.2. Các dạng dị tật.

- *Hội chứng Crouzon* là hình thái rất thường gặp của tật dính khớp sọ. Nó phát sinh do đột biến gen FGFR - 2 ở 10q25 - 3q26 và gen FGFR - 3 ở 4q16.3 (xem chương 11, mục 3.1.2.1) và được đặc trưng bởi:

+ Sự khép kín các đường khớp dọc giữa và đường khớp vành khi trẻ ra đời;

+ Sự khép kín các đường khớp trán và thóp trước;

+ Thường kèm theo *tật hai mắt cách xa*, giảm sản xương hàm dưới và tai quá thấp;

+ Sự phát triển tâm thần vận động thì bình thường.

- *Hội chứng Apert* hay *tật đầu nhọn - ngón dính*. Hội chứng này gồm *tật đầu nhọn hình tháp* và *tật dính ngón*, phát sinh do đột biến gen FGFR – 2 ở 10q25 – 3q26 (xem chương 11, mục 3.1.2.1), đặc trưng bởi sự khép kín sớm khớp vành, tật hai mắt cách xa, giảm sản xương hàm và dính nhiều ngón.

7.1.3. Tật đầu nhỏ.

Tật này chủ yếu là dị tật của não. Sự kém phát triển của xương sọ chỉ là hậu quả của dị tật đó. Ở những trẻ có tật đầu nhỏ, tâm thần vận động thường kém phát triển (xem chương 14, mục 12.3.4).

7.2. DỊ TẬT CỦA CỘT SỐNG

7.2.1. Tăng hay giảm đốt sống.

Sự tạo ra nguyên cốt có tính phân đốt và sự phát triển tiếp theo của chúng thành những đốt sống vĩnh viễn, như ta đã thấy là một quá trình phức tạp. Ít khi người ta thấy hai đốt sống kế cận nhau sát nhập với nhau hay thiếu một nửa đốt sống. Do đó hiếm thấy tăng hay giảm đốt sống. Một thí dụ điển hình là *hội chứng Klippel Feil* đặc trưng bởi sự giảm đốt sống cổ kèm theo những dạng bất thường của các đốt sống khác. Tật này thường phối hợp với những dị tật của các cơ quan khác.

7.2.2. Tật nứt đốt sống.

Một trong số các dị tật nghiêm trọng của cột sống là tật nứt đốt sống, do hai mảnh của cung sau đốt sống không sát nhập với nhau hay sát nhập không hoàn toàn. Khi chỉ có khe nứt đốt sống mà không kèm theo những dị tật của tuỷ sống hay của màng não tuỷ thì tật này gọi là *tật nứt đốt sống kín*. Trong những trường hợp nghiêm trọng, tật nứt đốt sống có thể kèm theo *thoát vị màng não tuỷ* hay *thoát vị tuỷ - màng não tuỷ* qua khe đó. Những dị tật này sẽ được trình bày trong những trường hợp phát triển bất thường của tuỷ sống (xem chương 14, mục 12.2).

7.3. DỊ TẬT CỦA XƯƠNG SƯỜN VÀ XƯƠNG ỨC

7.3.1. Dị tật của xương sườn.

Những dị tật thường gặp:

- Xương sườn khớp với xương ức;

- Xương sườn thừa ở vùng cổ hay vùng thắt lưng;

- Xương sườn gắn liền với nhau.

7.3.2. Dị tật của xương ức: tật nứt xương ức.

Tật này do hai tấm ức ở hai bên không gắn với nhau để tạo ra xương ức duy nhất. Do đó qua khe nứt ở đường dọc giữa ngực, tim thường lòi ra ngoài lồng ngực.

7.4. DỊ TẬT CỦA TỨ CHI VÀ CỦA KHỚP. Có rất nhiều dị tật:

7.4.1. Các dạng dị tật: Có nhiều dạng:

7.4.1.1. Tật thiếu chi: rất đa dạng:

- *Thiếu toàn bộ chi hay thiếu hoàn toàn một hay nhiều chi:* Rất hiếm gặp.

- *Thiếu cánh tay hay đùi,* còn gọi là quái thai giống hải báo;

- *Thiếu cẳng chi.* Cẳng tay hay cẳng chân không có. Có khi chỉ thiếu một trong hai xương cẳng tay hay cẳng chân, do đó có ảnh hưởng tới những phần có quan hệ với nó ở cổ tay hay cổ chân, ở bàn tay hay bàn chân.

- *Thiếu bàn tay hay bàn chân;*

- *Thiếu ngón.* Một số hay toàn bộ ngón tay hay ngón chân đều không có.

* *Chi teo* trong đó những xương khó hoặc không thể đối chiếu được với những xương bình thường.

7.4.1.2. Tật ngắn đoạn chi. Một hay nhiều đoạn chi ngắn quá. Tật này thường di truyền bởi thể nhiễm sắc thường theo kiểu gen trội.

7.4.1.3. Tật nhỏ chi. Trong một số trường hợp, cả ba đoạn chi đều có nhưng nhỏ và sự tương quan kích thước của các đoạn chi thì bình thường.

7.4.1.4. Tật xương phì đại. Sự phì đại hai đoạn trên của chi hiếm gặp. Nhưng sự phì đại ngón tay hay ngón chân thường thấy hơn.

7.4.1.5. Tật thừa ngón. Tật này không hiếm, thường di truyền bởi thể nhiễm sắc thường theo kiểu gen trội. Có thể thừa ngón ở cả hai bên và thường thừa 1-2 ngón. Những ngón thừa hay gặp là ngón cái và ngón út. Rất hiếm gặp những người có trên 12 ngón tay hay ngón chân.

7.4.1.6. Tật dính ngón. Trong quá trình phát triển bình thường của chi, trung mô nằm trong các rãnh nan hoa của mái chèo bàn tay hay bàn chân bị tiêu đi làm cho các ngón tay hay ngón chân rời nhau ra. Trong trường hợp trung mô ấy không bị tiêu đi, các ngón sẽ dính với nhau. Trong một số trường hợp, các xương cũng dính với nhau.

7.4.1.7. Tật kẹp hải mã. Ở người mắc tật này, bàn tay có một khe sâu nằm giữa ngón trỏ và ngón nhẫn. Xương bàn tay và các xương đốt ngón tay thứ ba (ngón giữa) không có. Ở một bên rãnh, ngón cái và ngón trỏ dính với nhau và ở bên kia, ngón nhẫn và ngón út cũng vậy. Do đó hai phần nằm hai bên rãnh làm cho bàn tay có hình càng cua.

7.4.2. Nguyên nhân.

Từ lâu, người ta đã thấy nguyên nhân chủ yếu gây ra các dị tật của tứ chi là yếu tố di truyền. Nhưng từ cách đây hơn 30 năm, người ta đã phát hiện thấy những yếu tố gây quái thai ngoại lai cũng gây ra những tật đó. Vào khoảng những năm 1957-1962, ở Cộng hoà liên bang Đức, người ta đã thấy tần số những trẻ em mới đẻ mắc tật thiếu chi (thiếu đùi, thiếu cánh tay) đột ngột tăng lên. Tìm hiểu tiền sử những người mẹ đã sinh ra chúng, người ta biết rằng những người mẹ ấy trong thời gian đầu của thời kỳ có thai đã dùng thalidomid, một loại dược phẩm có tác dụng an thần và chống nôn. Người ta đã thừa nhận rằng thalidomid sử dụng để điều trị cho người mẹ trong thời gian đầu của thời kỳ có thai, có thể gây ra hội chứng dị tật điển hình bao gồm những dị tật thiếu những xương dài của chi, tịt ruột và những dị tật của tim. Từ khi thalidomid bị cấm sản xuất và không được lưu hành trên thị trường, tần số trẻ em mắc hội chứng đó giảm đi.

Hội nghị quốc tế về những chất diệt cỏ và làm trụi lá sử dụng trong chiến tranh họp tại thành phố Hồ Chí Minh ngày 13-20 tháng giêng năm 1983 đã xác nhận rằng ở nước ta, dị tật tứ chi (tật thiếu cánh tay hay đùi) là một trong năm dị tật có tần số cao hơn nhiều nước khác. Nguyên nhân có thể là do trong cuộc chiến tranh vừa qua ở miền Nam nước ta, quân đội Mỹ đã rải một khối lượng lớn (96.000-100.000 tấn), với mật độ có nơi rất cao (có thể tới 300kg/ha) các chất diệt cỏ và làm trụi lá như 2,4,5-T (2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid), 2,3,7,8-TCDD (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-paradioxine)... Thực nghiệm trên chuột đã cho thấy rằng 2,4,5-T với liều uống 115mg/kg thể trọng đã gây ra những tật của tứ chi như ngắn ngón, dính ngón và những dị tật khác của não như phì đại não thất, teo thuỳ thái dương (Phạm Phan Địch, Nguyễn Khải, Nguyễn Văn Ngọc, 1976).

7.5. NHỮNG DỊ TẬT LAN TOẢ CỦA BỘ XƯƠNG

7.5.1. Bệnh to cực. Bệnh này do ưu năng thuỳ trước tuyến yên bẩm sinh. Nó được đặc trưng bởi sự phát triển quá mức của mặt, của bàn tay, bàn chân. Đôi khi có sự phát triển quá mức của toàn bộ cơ thể dẫn tới tật khổng lồ.

7.5.2. Tật ngắn xương chi. Đó là một trong số những tật được biết rõ nhất trong số các dị tật lan toả của bộ xương. Tật này do rối loạn cốt hoá trên mô hình sụn ở các đầu xương dài của tứ chi. Hình ảnh lâm sàng rất đặc biệt: người lùn do chi ngắn quá, đầu bình thường hay hơi to, phần giữa của mặt hơi kém phát triển. Sự phát triển tâm thần vận động thì bình thường. Tật này do đột biến gen FGFR – 3 ở 4q16.3 (xem chương 11, mục 3.1.2.1), di truyền theo kiểu gen trội. Tần số dị tật là 1/10.000 trẻ sơ sinh.

7.6. TRẬT KHỚP BẨM SINH

Tật này thường do yếu tố cơ học.

7.6.1. Trật khớp háng bẩm sinh.

Thường gặp và do rối loạn phát triển của đầu xương đùi và ổ cối. Thường thấy ở nữ giới. Trật khớp háng bẩm sinh thường phát sinh sau khi trẻ ra đời. Nhưng sự thiểu sản khớp xảy ra trong đời sống phôi thai. Hiện tượng trật khớp háng bẩm sinh thường thấy ở trẻ lọt lòng mẹ theo kiểu ngôi mông khiến cho người ta đặt giả thiết rằng tư thế của thai trong bụng mẹ có lẽ đóng một vai trò trong sự phát triển khớp háng.

7.6.2. Trật xương bánh chè bẩm sinh: không phải hiếm.

7.6.3. Trật khớp đùi - chày hay khớp vai: ít gặp.

CHƯƠNG 13

HỆ CƠ

Về mặt cấu tạo mô học, người ta cho rằng có ba loại cơ: cơ trơn, cơ vân và cơ tim. Nguồn gốc của cả ba loại cơ này là trung bì. Ngoài ra còn có những tế bào đặc biệt, có tính co rút vì bào tương của chúng chứa tơ cơ. Chúng được gọi là *tế bào cơ - biểu mô*, phủ mặt ngoài các tế bào chế tiết của các tuyến ngoại tiết như tuyến mồ hôi, tuyến nước bọt, tuyến vú.

Cơ trơn phát sinh từ trung mô lá tạng vây quanh ống ruột nguyên thuỷ và các bộ phận phụ thuộc ống ấy như các đường dẫn mật, các đường hô hấp và mạch máu. Ở đó, các tế bào trung mô tạo ra các lớp cơ của thực quản, dạ dày, ruột, các phế quản lớn và nhỏ, khí quản, các mạch máu của mạc treo... Những lớp cơ của các mạch máu phát triển từ các nụ chi được phát sinh từ trung mô địa phương. Thực ra trung mô ở bất cứ nơi nào cũng có thể tạo ra cơ trơn. Những cơ mống mắt (cơ thắt mống mắt và cơ giãn đồng tử) biệt hoá từ ngoại bì đài thị giác.

Sự tạo ra cơ tim sẽ được nghiên cứu trong quá trình phát triển của tim (xem chương 16, mục 2.1.2). Trong chương này, chúng ta nghiên cứu chủ yếu sự tạo ra hệ cơ vân.

Trong cơ thể người có khoảng 327 cơ chẵn và 2 cơ lẻ. Phạm vi của chương này không cho phép mô tả sự tạo ra từng cơ. Bởi vậy, ở đây chúng ta nghiên cứu sự hình thành từng nhóm cơ để thấy rõ nguồn gốc và sự phát triển của chúng.

1. ĐẠI CƯƠNG SỰ PHÁT TRIỂN HỆ CƠ VÂN

1.1. NGUỒN GỐC CÁC CƠ VÂN

Cơ vân có ba nguồn gốc:

1.1.1. Khúc nguyên thuỷ.

Ta đã thấy trong quá trình phát triển của khúc nguyên thuỷ, những tế bào ở thành bụng và thành trong của mỗi khúc phân tán để tạo ra trung mô rồi di cư về phía dây sống, bao quanh nó để tạo ra các *đốt nguyên*

cốt. Những tế bào thành lưng của các khúc giữ được lâu hơn tính cách dạng biểu mô, sẽ tạo ra đốt da-cơ. Về sau đốt da-cơ phân thành *đốt da* để tạo ra mô liên kết dưới da và *đốt cơ*, còn gọi là *nguyên cơ*, nguồn gốc của đại đa số cơ vân (Hình 13.1). Những tế bào nguyên cơ lan về phía ngực và phía bụng phôi (Hình 13.1B và 13.2).

1.1.2. Trung mô lá thành phôi.

Ở thành bụng bên của thân phôi, những tế bào trung mô của lá thành phôi cũng tạo ra những cơ vân.

1.1.3. Trung mô vùng mang.

Một số cơ ở vùng mặt, cổ, đầu phát sinh từ những tế bào trung mô vùng mang.

1.2. TẠO MÔ CƠ VÂN

Sau khi các khúc nguyên thuỷ biệt hoá thành các nguyên cốt và nguyên cơ, những tế bào nguyên cơ bị xẻ dọc thành những tế bào hình thoi dài gọi là những *nguyên bào cơ*. Lúc mới đầu bào tương của chúng chứa nhiều hạt nhỏ. Mỗi tế bào có một nhân nằm ở trung tâm. Rồi những tế bào ấy có xu hướng dài ra. Chẳng bao lâu, chúng chứa nhiều nhân và trong bào tương những tơ cơ xuất hiện. Thoạt tiên, những tơ cơ còn ít và nhỏ so với tơ cơ người trưởng thành. Gần như ngay từ lúc mới phát sinh, tơ cơ đã có những đoạn sáng và tối nối tiếp nhau, tạo thành các vân ngang. Những tơ cơ ấy nằm ở vùng ngoại vi của sợi cơ. Còn vùng trung tâm sợi cơ chứa nhân và bào tương.

Trong quá trình biệt hoá sợi cơ vân, số lượng và đường kính tơ cơ tăng lên. Đến ba tháng cuối thời kỳ có thai, những nhân mới bị đẩy ra vùng ngoại vi của sợi cơ, các tơ cơ bị dồn vào vùng trung tâm.

Một quá trình biệt hoá tương tự cũng xảy ra ở các tế bào trung mô nằm trong các cung mang hay ở lá tạng của thành bụng bên của phôi hay ở trong các nụ chi, những nơi tế bào trung mô sẽ tạo ra những sợi cơ vân.

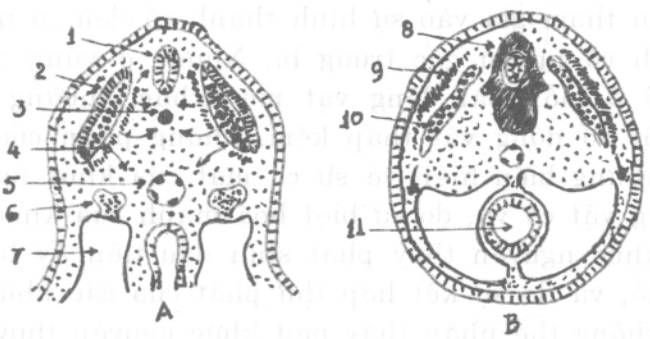
Đến cuối thời kỳ có thai, những sợi cơ vân đã có cấu trúc mô học giống như sợi cơ vân người trưởng thành. Nhân của chúng có hình cầu, chưa nằm sát vào màng bào tương bọc sợi cơ. Những vân ngang vì nhỏ nên khó nhận thấy hơn ở người trưởng thành.

1.3. TẠO HÌNH CƠ VÂN

Trong quá trình tạo hình cơ vân, có sáu hiện tượng quan trọng:

1.3.1. Xẻ dọc khối cơ nguyên thuỷ làm hai hay nhiều phần.

Thí dụ trong quá trình tạo ra cơ ức - đòn - chũm hay cơ thang.



Hình 13.1. Sự tạo thành nguyên cơ. Thiết đồ ngang phôi người 4-5 tuần. A. Phôi 4 tuần; B. Phôi ở giai đoạn phát triển muộn hơn một chút. 1. Ống thần kinh; 2. Đốt da cơ; 3. Dây sống; 4. Tế bào trung mô di cư để tạo ra nguyên cốt; 5. Động mạch chủ bụng; 6. Trung bì trung gian; 7. Khoang cơ thể; 8. Mầm đốt xương sống; 9. Đốt da; 10. Đốt cơ; 11. Ruột nguyên thuỷ. Những mũi tên ở hình A chỉ hướng di cư của tế bào trung mô để tạo ra nguyên cốt, ở hình B chỉ hướng di cư của tế bào nguyên cơ.

1.3.2. Xẻ dọc theo hướng tiếp tuyến với hướng các sợi cơ nguyên thuỷ để tạo ra hai hay nhiều lớp cơ.

Thí dụ sự tạo ra các cơ gian sườn, các cơ chéo và ngang của thành bụng.

1.3.3. Sự họp lại của các nguyên cơ nằm cạnh nhau để tạo ra một khối cơ duy nhất.

Thí dụ cơ thẳng của bụng được tạo ra do 6-7 nguyên cơ bụng đã họp lại với nhau.

1.3.4. Di cư toàn bộ hay một phần mầm cơ từ nơi phát sinh đến một vùng khác của phôi.

Thí dụ cơ lưng to được tạo ra do sự di cư về phía đuôi phôi của các nguyên cơ cổ tới tận các đốt sống lưng phôi trên và tới tận mào chậu. Những cơ dung nhan di cư từ nơi phát sinh (cung mang thứ hai) tới vùng nằm chung quanh miệng, mũi và môi.

1.3.5. Sự lệch hướng của các sợi cơ so với hướng nguyên thuỷ của chúng trong nguyên cơ.

Hiện tượng này thường thấy. Thí dụ sự lệch hướng của sợi cơ trong quá trình tạo ra các cơ chéo ở thành bụng.

1.3.6. Thoái hoá một phần hay toàn bộ nguyên cơ.

Những phần cơ bị thoái hoá sẽ được thay thế bằng mô liên kết (cân, dây chằng, v.v...). Thí dụ sự tạo ra cân nối đoạn trán và đoạn gáy của cơ chẩm - trán.

2. SỰ TẠO RA NHỮNG CƠ Ở VÙNG ĐẦU, MẶT, CỔ

Ở những phôi còn rất non, đầu liền với thân, ranh giới của vùng cổ tương lai hầu như không rõ rệt. Ngoài ra trong quá trình phát triển, trong số các cơ lúc mới đầu nằm ở vùng trung gian giữa đầu và cổ, một số di

chuyển về phía đầu, một số di chuyển về phía đuôi phôi. Bởi vậy, ta nghiên cứu sự tạo ra các cơ ở các vùng đầu, mặt, cổ trong cùng một mục.

Ta đã thấy, ở mọi đoạn tham gia vào sự hình thành cổ đều có những khúc nguyên thuỷ điển hình có nguồn gốc trung bì. Nhưng ở vùng chẩm, số lượng khúc nguyên thuỷ ở mỗi loài động vật một khác, thường là 4 (Hình 13.2). Ở phôi của một số động vật thấp kém, những phần của đầu nằm ở phía trước nữa, có những biểu hiện về sự có mặt của khúc nguyên thuỷ. Nhưng ở phôi của động vật có vú, do sự biệt hoá mạnh của khúc đầu phôi, biên giới của những khúc nguyên thuỷ phát sinh đầu tiên ấy bị xoá nhoà bởi sự biệt hoá tại chỗ, và do sự kết hợp thứ phát của các khúc ấy. Ở phôi người còn rất non, không thể nhận thấy một khúc nguyên thuỷ nào trong trung bì nằm phía trước túi thính giác (Hình 13.2). Tuy không có sự phân đốt rõ rệt của trung bì ấy, trong quá trình phát triển cá thể động vật có vú, dấu hiệu gián tiếp có quan hệ tới sự xuất hiện các khúc nguyên thuỷ ấy là các cơ ổ mắt được tạo ra do sự kết hợp của ba khúc nguyên thuỷ ở phần trước nữa của đầu. Giả thiết này dựa vào dẫn chứng là sự phân bố dây thần kinh cho các cơ ổ mắt cũng giống như cho các cơ được tạo ra từ khúc nguyên thuỷ ở các đoạn sau. Trung bì nằm trong vùng mà ở đó các cơ ổ mắt được tạo ra và ở trong vùng có khúc nguyên thuỷ đều cấu tạo bởi trung mô thưa thớt. Những tế bào trung mô ấy sinh sản rất nhanh, và chẳng bao lâu đã lấp kín các khoảng chen vào giữa não và ngoại bì da đang phát triển ở phía bụng và hai bên sườn phôi và lấp kín các cung mang. Những tế bào ấy họp thành từng đám gọi là những *khối tiền cơ*. Phần lớn các cơ mặt và cổ được tạo ra từ các khối tiền cơ đó.

2.1. NHỮNG CƠ Ổ MẮT

Những cơ ổ mắt phát sinh từ những khối tiền cơ xuất hiện ở phôi người 7mm và đến giai đoạn 15mm, chúng đã phân biệt nhau. Khối tiền cơ của ổ mắt tương ứng với các nguyên cơ 1, 2, và 3 của các động vật thấp kém, thí dụ cá sụn. Những nguyên cơ ấy gọi là *nguyên cơ trước thị* (Hình 13.2).

Ta đã biết ở người trưởng thành, mỗi bên có sáu cơ ổ mắt. Chúng gồm 4 cơ thẳng và 2 cơ chéo. Ở phôi, khối tiền cơ tạo ra các cơ ấy có quan hệ tới túi thị giác. Những cơ được tạo ra tại chỗ và không xa nơi phát sinh của chúng nhiều lắm. Các quan hệ giữa dây thần kinh các cơ chéo (dây IV) với những cơ chéo trên, giữa dây thần kinh vận nhỡn ngoài (dây VI) với các cơ chéo ngoài và những nhánh của dây thần kinh vận nhỡn chung (dây III) với các cơ còn lại của ổ mắt đã có thể thấy từ đầu tháng thứ hai của thời kỳ phôi.

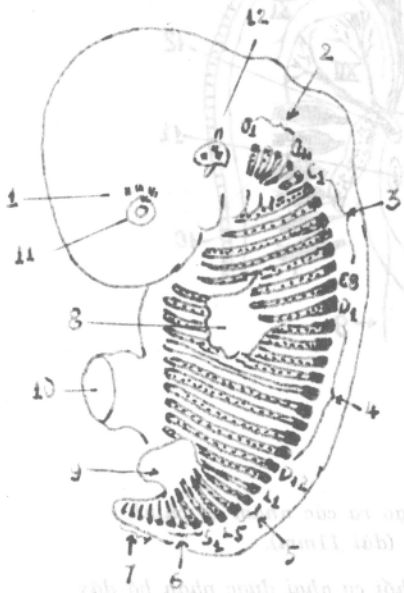
2.2. NHỮNG CƠ PHÁT SINH TỪ VÙNG MANG

Những tế bào trung mô trong khối tiền cơ của các cung mang cũng biệt hoá thành các nguyên bào cơ, sau đó chúng sẽ di cư theo các hướng

khác nhau. Mặc dù sự di cư của các tế bào ấy rất xa, nguồn gốc của các cơ vùng này vẫn có thể nhận ra được vì các cơ phát sinh từ các cung mang được phân bố dây thần kinh của các cung ấy (Hình 13.3).

2.2.1. Những cơ phát sinh từ cung mang thứ nhất.

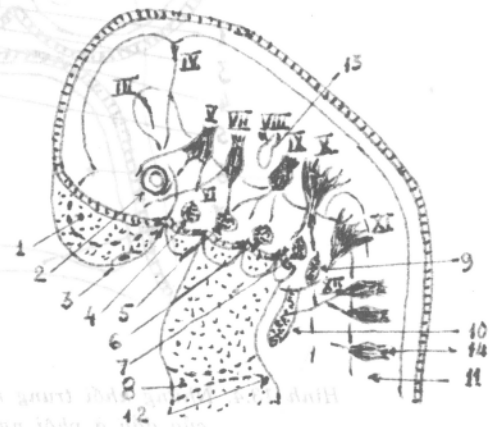
Khối tiền cơ của cung mang thứ nhất sẽ sinh ra các *cơ nhai* (gồm *cơ nhai chính thức*, còn gọi là *cơ cắn*, *cơ thái dương* và *cơ chân bướm*), *phần bụng trước của cơ hai thân* và có thể cả *cơ móng-hàm*, *cơ căng màng nhĩ*, *cơ căng màn họng* và *cơ căng vòi - họng - hòm nhĩ*. Những cơ này được phân bố các nhánh của *dây thần kinh sinh ba (dây V)* (Hình 13.4).



Hình 13.2. Sơ đồ những vùng phôi có nguyên cơ.

Vùng màu đen: vùng nguyên cơ mới phát sinh; vùng chấm đen: vùng nguyên cơ đã lan về phía bụng phôi;

1. Nguyên cơ trước thị (mầm các cơ vận nhãn); 2. Nguyên cơ vùng chẩm; 3. Nguyên cơ vùng cổ; 4. Nguyên cơ vùng lưng; 5. Nguyên cơ vùng thắt lưng; 6. Nguyên cơ vùng xương cùng; 7. Nguyên cơ vùng xương cụt; 8. Mầm chi trên; 9. Mầm chi dưới; 10. Dây rốn; 11. Mầm mắt; 12. Mầm tai (túi thính giác).



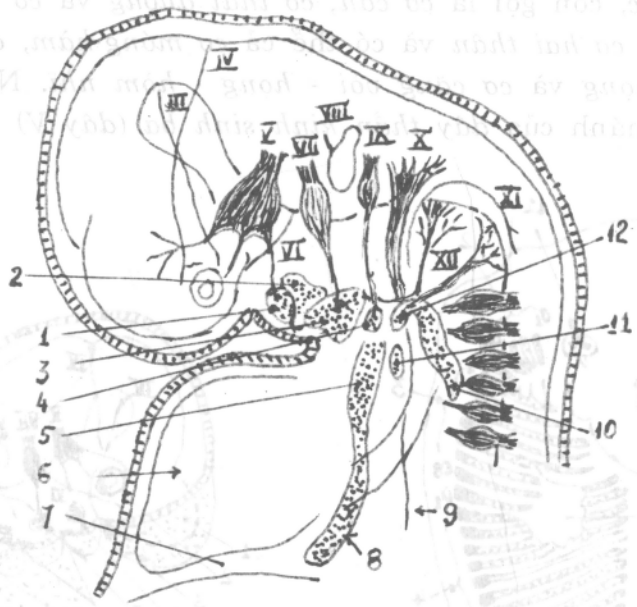
Hình 13.3. Những đám tế bào trung mô nguyên phát tạo ra các cơ của đầu ở phôi người 5 tuần (dài 7mm).

Chữ số La Mã: các dây thần kinh sọ. 1. Não; 2. Mầm mắt (đài thị giác) 3. Tấm khứu giác (mầm biểu mô khứu giác); 4. Trung mô cung mang thứ 1; 5. Trung mô cung mang thứ 2; 6. Trung mô cung mang thứ 3; 7. Trung mô cung mang thứ 4; 8. Vách ngang; 9. Trung mô tạo các cơ ở họng; 10. Trung mô tạo cơ hoành; 11. Ống tuỷ; 12. Mầm chi trên; 13. Túi thính giác (mầm tai trong); 14. Hạch của dây thần kinh cổ thứ 7.

2.2.2. Những cơ phát sinh từ cung mang thứ hai.

Khối tiền cơ của cung mang thứ hai sinh ra các *cơ mặt* được điều khiển bởi *dây thần kinh mặt* (dây VII) (phôi người 9mm). Những nguyên

bào cơ của khối ấy lan về phía sau và phía trước, lên tới vùng mặt, xuống tới vùng vai, tạo ra các *cơ của xương bàn đạp, cơ trâm-móng, phần bụng sau cơ hai thân* và *các cơ bám da của mặt.*



Hình 13.4. Những khối trung mô chính tạo ra các nhóm cơ chính của đầu ở phôi người 6 tuần (dài 11mm).

Chữ số La Mã: Những dây thần kinh sọ; 1. Khối cơ nhai được phân bố dây V; 2. Khối cơ lưỡi được phân bố dây XII; 3. Nhóm các cơ mặt được phân bố dây VII; 4. Cơ trâm - họng được phân bố dây lưỡi - họng (dây IX); 5. Các cơ cổ trước; 6. Khoang màng tim; 7. Vách ngang; 8. Cơ hoành được phân bố dây hoành; 9. Nhánh tạng dây X; 10. Cơ thang được phân bố dây XI; 11. Nhóm các cơ họng được phân bố dây X. 12. Cơ ức đòn chũm được phân bố dây XI.

Những *cơ dung nhan* có tác dụng tạo ra những nét mặt khác nhau có nguồn gốc rất phức tạp. Do không có mô cơ chen vào giữa da và xương ở phần trước sọ, sự thay đổi nét mặt ở loài cá chỉ giới hạn bởi sự khép, mở miệng. Vì những cơ phát sinh từ cung mang thứ nhất (cung hàm) thường chỉ dùng để nhai và nuốt cho nên các cơ dung nhan phải được tạo ra bởi sự di cư của các nhóm cơ nguyên phát khác tới vùng mặt. Ở những động vật hô hấp bằng phổi, sau khi các cung mang đã thoái hoá, những khối cơ nguyên phát được tạo ra từ cung móng (cung thứ hai) là nguồn gốc thích hợp nhất cho các cơ ấy. Ở lớp động vật lưỡng cư, những cơ ở vùng này bắt đầu tăng rõ rệt do có các lớp nông hoạt động với tư cách là *cơ khít* nguyên phát. Ở

động vật có vú, những lớp nông và sâu của khối cơ phát sinh từ cung mang thứ hai lan tới mặt. Lớp nông lan ra phía trước và sang hai bên đầu phôi để tạo ra những *cơ trán, chẩm, cơ tai* và *cơ bám da cổ*. Những *cơ gây chuyển động của mũi và môi* được tạo ra do sự chia nhỏ và phân phối lại lớp sâu nguyên phát của khối cơ phát sinh từ cung mang thứ hai.

Việc nêu ra vấn đề vừa tóm tắt ở trên nhằm mục đích nhấn mạnh rằng trong quá trình phát triển, các cơ mặt di cư xa hơn các cơ khác của vùng đầu. Trong quá trình di cư, chúng mang theo những nhánh dây thần kinh mặt (dây VII) và động mạch cảnh ngoài. Những mạch và dây thần kinh ấy, lúc mới đầu được phân bố cho cung mang thứ hai. Do đó chỉ có thể hiểu vị trí, sự phân bố mạch và dây thần kinh cho các cơ ấy ở người trưởng thành bằng cách nghiên cứu giai đoạn phát triển rất sớm của các cơ ấy.

2.2.3. Những cơ phát sinh từ cung mang thứ ba.

Những cơ phát sinh từ cung mang thứ ba thì ít hơn các cơ phát sinh từ hai cung mang nói trên. *Cơ trâm - họng, một phần cơ khít họng và cơ vòm miệng lưỡi* do khối tiền cơ của cung mang thứ ba tạo ra. Những cơ này được phân bố *dây thần kinh lưỡi họng* (dây IX), dây của cung mang thứ ba. *Một phần cơ của lưỡi* cũng được phát sinh từ cung này vì nó được phân bố dây thần kinh cảm giác là dây lưỡi - họng (Hình 13.4).

2.2.4. Những cơ phát sinh từ cung mang thứ tư và thứ sáu.

Từ những khối tiền cơ tương ứng với các cung mang này, *phần còn lại của cơ khít họng* và *các cơ khác của họng* được tạo ra. Do sự phát sinh từ các cung mang này, những cơ đó được phân bố những nhánh của *dây thần kinh phế vị* (dây X) (Hình 13.4).

Phần còn lại của cơ khít họng, cơ nâng màn họng và *cơ nhẫn - giáp* phát sinh từ cung mang thứ tư và được phân bố *dây thanh quản trên,* dây của cung mang thứ tư và là một nhánh của dây X. Những cơ nội tại của thanh quản phát sinh từ cung mang thứ sáu, và được phân bố *dây thần kinh thanh quản dưới* (còn gọi là *dây thần kinh quặt ngược*), dây của cung mang thứ sáu và cũng là một nhánh của dây X.

2.3. NHỮNG CƠ LƯỠI

Ta đã thấy ở vùng đầu phôi, sự phát triển của các nguyên cơ rất phức tạp. Lúc mới đầu, người ta có thể phân biệt được bốn khúc nguyên thuỷ chẩm nhưng khúc đầu tiên biến mất ngay sau khi được tạo ra. Ở phôi động vật có vú, khó có thể xác định được sự di cư của các thành phần tiền cơ di cư từ khúc nguyên thuỷ tới lưỡi trong quá trình phát triển cá thể. Nhưng dựa vào sự phân bố dây thần kinh dưới lưỡi (dây XII), đại diện cho dây

thần kinh của các khúc nguyên thuỷ chẩm, người ta cho rằng ba đôi khúc nguyên thuỷ chẩm còn lại di cư ra phía trước để tạo ra những cơ nội tại và ngoại lai của lưỡi. Rất có thể giả thiết này là đúng, ít nhất là về phương diện phát sinh chủng loại. Có tác giả đã xác nhận rằng ở loài mèo có sự di cư ấy (Hình 13.4).

Cũng có tác giả cho rằng các cơ của lưỡi phát sinh từ hai khối tiền cơ của sàn miệng (phôi người 9mm). Những khối ấy tiếp với những khối cơ tương tự ở vùng thanh quản, dưới móng và cơ hoành, tạo thành một hệ thống cơ tạng không liên lạc trực tiếp với nguyên cơ.

2.4. NHỮNG CƠ VÙNG CỔ

2.4.1. Những cơ trước sống của cổ.

Thí dụ *cơ cổ dài* và *cơ thẳng trước của đầu* là do sự kết hợp với nhau của các phần nguyên cơ cổ lan về phía đốt sống tạo ra.

2.4.2. Những cơ ở mặt trước và mặt bên của cổ không phát sinh trực tiếp từ nguyên cơ.

Ở vùng cổ, các nguyên cơ không lan về phía trước như các nguyên cơ ở vùng lưng và vùng ngực. Chúng không vượt quá những mỏm ngang của các đốt sống nhưng ở phôi người, người ta thấy một khối tiền cơ từ đó phát sinh những cơ ở vùng trước và vùng bên của cổ. Ở phôi người 9mm, khối tiền cơ ấy chia làm ba nhóm: *nhóm cơ bậc thang, nhóm cơ bả vai, cơ răng cưa và nhóm những cơ dưới móng, cơ hoành.*

Sự phát triển của cơ hoành gắn liền với sự ngăn khoang cơ thể, một quá trình quan trọng trong sự phát triển phôi, sẽ được nghiên cứu cùng với sự ngăn khoang cơ thể (xem chương 20, mục 2).

3. NHỮNG CƠ Ở THÂN

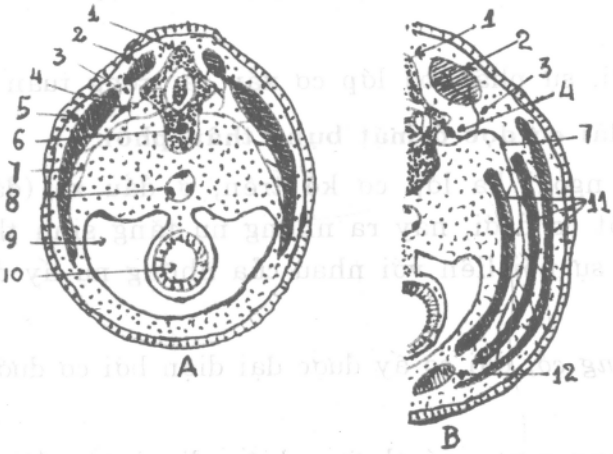
Tới tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi, ở thân phôi, mỗi nguyên cơ được chia làm hai phần: một phần nhỏ ở phía lưng gọi là *đốt cơ trên* và một phần lớn hơn lan ra phía bụng và ngực gọi là *đốt cơ dưới.* Đồng thời dây thần kinh tuỷ sống phân bố cho nguyên cơ ấy cũng chia thành hai nhánh nguyên thuỷ: nhánh lưng cho đốt cơ trên và nhánh bụng (hay ngực) cho đốt cơ dưới (Hình 13.5A).

3.1. NHỮNG CƠ PHÁT SINH TỪ ĐỐT CƠ TRÊN

Những cơ ở vùng lưng do đốt cơ trên tạo ra. Những cơ ấy là cơ duỗi của cột sống.

3.1.1. Một số cơ ở vùng sâu của lưng như *cơ gian gai, cơ nâng sườn,* vốn có tính phân đốt, vẫn giữ nguyên tính chất ấy. Những cơ này được sinh

ra từ các phần nằm sâu nhất ở vùng lưng của đốt cơ trên. Những phần này ít mất tính phân đốt nhất. Những cơ do chúng tạo ra đính vào cột sống.



Hình 13.5. Thiết đồ ngang phôi người cho thấy sự tạo ra các cơ vùng thân.

A. Phôi 5 tuần; B. Phôi 7 tuần.

1. Mầm của đốt xương sống; 2. Đốt cơ trên; 3. Nhánh lưng dây thần kinh tuỷ sống; 4. Hạch của dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai); 5. Đốt cơ dưới; 6. Dây sống; 7. Nhánh bụng của dây thần kinh tuỷ sống; 8. Động mạch chủ bụng; 9. Khoang cơ thể; 10. Ruột nguyên thuỷ; 11. Những lớp cơ phát sinh từ đốt dưới; 12. Cơ thẳng to của bụng.

3.1.2. Những cơ khác ở vùng sâu của lưng được tạo ra do sự họp lại với nhau của các nguyên cơ sau khi các vách ngăn đã mất đi.

Những *cơ cùng thắt lưng, cơ thắt lưng to, cơ vuông thắt lưng* là những thí dụ rõ rệt về sự gắn với nhau theo chiều dọc của các sợi thuộc đốt cơ trên. Sự gắn với nhau đó dẫn tới sự tạo ra một khối cơ có nhiều đốt. Những *cơ cùng gai - thắt lưng* nằm ở phía sau lưng cột sống nên được gọi là *cơ sau sống*. Những *cơ thắt lưng* to và *cơ vuông thắt lưng* nằm ở phía trước cột sống nên được gọi là *cơ trước sống*. Những cơ này do đốt cơ trên lan về phía trước tạo ra.

3.2. NHỮNG CƠ PHÁT SINH TỪ ĐỐT CƠ DƯỚI

Đốt cơ dưới sẽ tạo ra những *cơ gấp bên và bụng*.

3.2.1. Sự phân lớp các cơ phát sinh từ đốt cơ dưới.

Ở vùng bên của ngực và bụng, những cơ phát sinh từ đốt cơ dưới được phân thành ba lớp: ngoài, giữa và trong (Hình 13.5B).

3.2.1.1. Ở thành ngực: Những lớp đó được đại diện bởi các *cơ gian sườn ngoài và trong* (lớp ngoài và lớp giữa) và một cơ ở sâu hơn là *cơ tam*

giác ức (lớp trong). Do sự có mặt của xương sườn, các cơ gian sườn vẫn giữ tính chất phân đốt.

3.2.1.2. Ở thành bụng: ba lớp cơ kể trên sẽ tạo ra các *cơ chéo nông và sâu, cơ ngang thành bụng*. Nhiều nguyên cơ họp lại với nhau để tạo ra một dải cơ lớn.

Ở phôi người, sự phân ba lớp cơ xảy ra trong tuần thứ sáu.

3.2.2. Sự tạo ra dải cơ dọc ở mặt bụng thân phôi.

Ở mỗi bên, ngoài ba lớp cơ kể trên, ở đầu xa (đầu hướng về mặt bụng phôi) của đốt cơ dưới, nảy ra những nụ tăng sinh theo dọc mặt bụng của thân phôi và sự nối liền với nhau của những nụ ấy để tạo ra một dải cơ dọc.

3.2.2.1. Ở vùng cổ, dải cơ ấy được đại diện bởi cơ dưới móng của người trưởng thành;

3.2.2.2. Ở vùng ngực, nó thường biến đi nhưng đôi khi đại diện bởi cơ ức;

3.2.2.3. Ở vùng bụng, nó được đại diện bởi *cơ thẳng to.*

3.3. NHỮNG CƠ Ở VÙNG ĐÁY CHẬU

Những cơ ở vùng đáy chậu được biệt hoá muộn hơn những cơ thành bụng và thành ngực. Những cơ ấy có lẽ phát sinh từ phần bụng của những đôi nguyên cơ thứ ba và thứ tư ở vùng xương cùng (Hình 13.2).

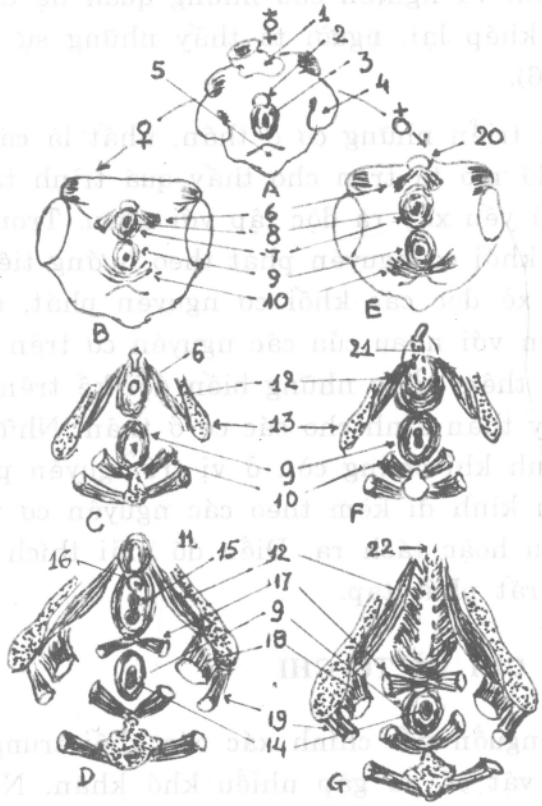
Lúc mới đầu, chung quanh ổ nhớp (xem chương 5, mục 4) có những sợi cơ đang phát triển. Chúng tạo thành *cơ thắt ổ nhớp* (Hình 13.6A). Khi ổ nhớp chia làm hai phòng, phòng trước là *xoang niệu sinh dục* và phòng sau là *ống hậu môn - trực tràng* thì mỗi phòng đó có một cơ thắt riêng. Nói như vậy có nghĩa là những sợi cơ của cơ thắt ổ nhớp được phân phối lại thành những *cơ thắt niệu - sinh dục* và *cơ thắt hậu môn ngoài* (Hình 13.6B, E).

Ở vùng hậu môn, những sợi cơ ngoài cùng tạo ra *cơ nâng hậu môn.* Có tác giả cho rằng cơ nâng hậu môn phát sinh ở vùng những cơ xương cụt rồi lan về phía trực tràng, bàng quang, tuyến tiền liệt, âm đạo để tiếp xúc với các cơ vùng ấy.

Ở chung quanh xoang niệu - sinh dục, sự biệt hoá các cơ thì khác nhau tuỳ theo nam hay nữ giới tuy rằng sự hình thành các nhóm cơ đã khá rõ.

Ở nữ giới, những sợi cơ nằm hai bên tách ra một phần, tạo ra *cơ ngồi - hang của âm vật.* Sau khi âm đạo phát triển, một số sợi ở bên

trong cơ thắt niệu - sinh dục dời chỗ để tạo ra *cơ thắt niệu đạo* và các sợi cơ còn lại tạo ra *cơ hành - hang* vòng quanh âm đạo (Hình 13.6B, D).



Hình 13.6. Sự tạo ra các cơ vùng đáy chậu.

A. Thời kỳ trung tính (chưa phân biệt nam, nữ); B. Phát triển ở nam giới; C. Phát triển ở nữ giới.

1. Dây rốn; 2. Củ sinh dục; 3. Ổ nhớp; 4. Mầm chi dưới; 5. Mấu đuôi; 6. Cơ ngồi - hang; 7. Cơ thắt niệu - sinh dục; 8. Xoang niệu - sinh dục; 9. Cơ thắt hậu môn; 10. Cơ nâng hậu môn; 11. Đầu âm vật; 12. Cơ hành - hang; 13. Xương chậu; 14. Hậu môn; 15. Lỗ âm đạo; 16. Lỗ niệu đạo; 17. Cơ ngang đáy chậu; 18. Cơ chậu - cụt; 19. Cơ ngồi - cụt; 20. Đầu dương vật; 21. Rãnh niệu đạo chưa khép; 22. Niệu đạo dương vật.

Ở nam giới, cơ ngồi - hang phát triển như ở nữ giới, nhưng sự phát triển của cơ hành - hang thì khác. Đó là vì ở nam giới, xoang niệu - sinh dục có quan hệ mật thiết với các *khe và rãnh niệu - sinh dục* ở mặt dưới dương vật (xem chương 22, mục 2.3). Sự khép lại của các khe và rãnh ấy cùng với sự tạo ra thể hang làm cho *lỗ niệu - sinh dục* được đưa từ phía sau ra phía trước, tới đầu dương vật. Do đó những sợi cơ hành - hang, ở nam giới, từ hai bên lan tới đường giữa ở phía dưới đường đan giữa (Hình

13.6E-G). Đường này được tạo ra do hai bờ khe niệu - sinh dục gắn vào nhau.

Đối chiếu những đặc điểm sắp xếp những sợi này ở âm vật và dương vật người trưởng thành và nghiên cứu những quan hệ đó ở phôi trước khi khe niệu - sinh dục khép lại, người ta thấy những sự giống nhau ở nam và nữ giới (Hình 13.6).

Tóm lại sự phát triển những cơ ở thân, nhất là các cơ ở thành ngực và thành bụng như đã mô tả trên cho thấy quá trình tạo ra các cơ ấy có những hiện tượng chủ yếu xảy ra độc lập với nhau. Trong cùng một lúc có thể có sự xẻ dọc các khối cơ nguyên phát theo hướng tiếp tuyến thành các lớp nông và sâu, sự xẻ dọc các khối cơ nguyên phát, sự thay đổi hướng các sợi cơ, sự gắn liền với nhau của các nguyên cơ trên dưới kế cận nhau, v.v... Cũng cần chú ý thêm rằng những biến đổi kể trên giải thích một số đặc điểm phân bố dây thần kinh cho các cơ ở thân. Những nguyên cơ được phân bố dây thần kinh khi chúng còn ở vị trí nguyên phát. Khi vị trí ấy bị biến đổi, dây thần kinh đi kèm theo các nguyên cơ trong quá trình di cư, sát nhập với nhau hoặc tách ra. Điều đó giải thích đường đi của dây thần kinh nhiều khi rất phức tạp.

4. NHỮNG CƠ Ở ĐAI CHI VÀ TỨ CHI

Việc nhận định nguồn gốc chính xác các khối trung bì tạo ra các cơ trong mầm chi động vật có vú gặp nhiều khó khăn. Những cơ này được phân bố dây thần kinh giống như các phức hệ cơ khác phát sinh từ khúc nguyên thuỷ. Bởi vậy ta có thể coi những nhóm cơ nguyên phát ở các chi như các chồi mọc ra từ những khối cơ nằm ở các đoạn phôi mà từ đó các mầm chi được phát sinh.

Ở phôi người tuần thứ tư, những mầm chi xuất hiện ở mặt bụng - bên của phôi dưới dạng những mái chèo nhỏ và dẹt. Những mầm chi trên nằm đối diện với sáu khúc nguyên thuỷ cổ dưới cùng và hai khúc nguyên thuỷ lưng đầu tiên. Những mầm chi dưới đối diện với bốn khúc nguyên thuỷ thắt lưng dưới cùng và ba khúc nguyên thuỷ cùng đầu tiên (Hình 13.2).

Những thành phần cấu tạo đầu tiên của các cơ đai chi và tứ chi thấy ở phôi người tuần thứ bảy dưới hình thức một đám tế bào trung mô tụ đặc ở bên cạnh đáy của các nụ chi. Đám tế bào đó phát sinh từ lá thành và tạo thành những khối tiền cơ không có liên lạc với những nguyên cơ. Ngày nay người ta thừa nhận rằng nguyên cơ không góp phần vào sự tạo ra các cơ ở tứ chi. Những khối tiền cơ sẽ phân tán thành các nhóm cơ.

Ở chi trên có ba nhóm cơ:

- Nhóm những *cơ thang* và *cơ ức - đòn - chũm* phát sinh từ trung mô vùng chẩm và có lẽ cả từ vùng mang nữa;

- Nhóm *cơ trám* và *cơ răng cưa trước* phát sinh từ trung mô ở bờ bụng những nguyên cơ cổ dưới cùng;

- Nhóm tiền cơ chung cho chi trên sẽ phát sinh phần lớn các cơ khác của vai cũng như của cả chi trên.

Ở chi dưới có bốn nhóm cơ:

- Nhóm các cơ đùi, cơ thắt lưng - chậu, các cơ đáy chậu và cơ bốn đầu;

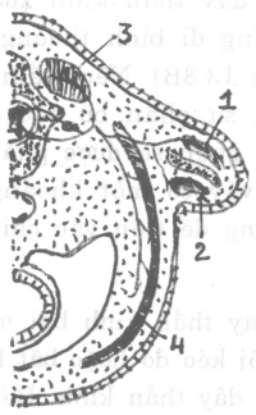
- Nhóm các cơ bịt;

- Nhóm các cơ mông;

- Nhóm các cơ tứ chi chính thức.

Sự phân hoá thành các nhóm và các cơ ở chi trên xảy ra sớm hơn ở chi dưới do mầm chi dưới xuất hiện và phát triển muộn hơn chi trên, ở gốc chi xảy ra sớm hơn ở đầu chi. Cùng một lúc với sự biệt hoá của trung mô thành xương trong mầm chi, những khối tiền cơ thứ phát tương ứng với những nhóm cơ tứ chi nằm ở phía lưng và phía bụng xương tứ chi được tạo ra.

Nói chung, khi mầm chi đã bắt đầu dài ra, mô có tính phân đốt chưa biệt hoá. Nó xâm nhập vào các mầm chi và được phân thành hai khối: khối bụng sẽ tạo ra cơ gấp và khối lưng sẽ tạo ra các cơ duỗi (Hình 13.7). Sau đó các cơ mất tính phân đốt và lúc bấy giờ mô cơ được tạo ra từ nhiều đốt khác nhau. Ở người trưởng thành, tính chất phân đốt của các cơ còn có thể nhận thấy được.



Hình 13.7. Sự tạo ra các cơ ở chi.
1. Nhóm cơ duỗi; 2. Nhóm cơ gấp; 3. Đốt cơ trên; 4. Đốt cơ dưới.

Từ khi nụ chi xuất hiện, những dây thần kinh tuỷ sống xâm nhập vào trung mô. Lúc mới đầu, mỗi dây thần kinh ấy chia thành hai nhánh bụng và lưng để phân bố cho hai khối cơ tương ứng. Nhưng ngay sau đó các nhánh ấy lại họp với nhau thành những thân thần kinh bụng và lưng. Như vậy ở chi trên, dây thần kinh quay đảm nhiệm sự phân bố dây thần kinh cho các cơ duỗi được tạo ra do sự họp lại của các nhánh lưng phân đốt, trong khi đó dây thần kinh trụ đảm nhiệm sự phân bố dây thần kinh cho các cơ gấp được tạo ra do sự họp lại của các nhánh bụng.

Ngay sau khi tiến vào các mầm chi, những dây thần kinh liên lạc mật thiết với các đám tế bào trung mô tụ đặc đang biệt hoá. Sự liên lạc ấy đóng vai trò quan trọng đối với sự biệt hoá hình thái, sự phân bố vận động và cảm giác ở các chi nhưng chưa chắc đã phải là một điều kiện tiên quyết cho sự biệt hoá hoàn toàn chức năng của cơ. Ở ấu thể động vật lưỡng cư, sự tái tạo cơ sau khi cắt bỏ chi chỉ xảy ra khi có sự xâm nhập của dây thần kinh vào mỏm cụt của chi đang tái tạo.

Sự phân bố nguyên thuỷ của các cơ chịu nhiều biến đổi trong quá trình phát triển của chi. Nói chung do sự quay của chi trên và chi dưới xảy ra theo các hướng khác nhau (xem chương 12, mục 5.5) cho nên chi trên và chi dưới gấp lại và duỗi ra theo các hướng khác nhau. Do đó các cơ duỗi cánh tay thường chạy ra phía ngoài và phía lưng, còn những cơ duỗi của chân nằm ở phía bụng và mặt trong của chi. Đến giai đoạn phôi 20mm (40-50 ngày) tất cả các cơ của chi đã có thể phân biệt.

Về hướng phát triển của dây thần kinh tuỷ sống về phía mầm chi, có hai vấn đề được đặt ra: hoặc là hướng phát triển của các dây thần kinh ấy, dây vận động hay dây cảm giác, từ tuỷ sống đến nụ chi là hướng đã được định trước mà dây thần kinh phải tiến tới, hoặc là bằng cách nào đó, mầm chi lôi kéo nó về phía đó. Những thí nghiệm cấy, ghép mầm chi đã giải thích vấn đề này.

Bình thường dây thần kinh của chi trước động vật lưỡng cư là dây xuất phát từ đốt thứ ba đến đốt thứ năm của tuỷ sống (Hình 13.8A). Nếu trước khi dây thần kinh tuỷ sống mọc ra, đem ghép mầm chi vào vùng tương ứng với các dây xuất phát từ đốt thứ năm đến đốt thứ bảy thì những dây thần kinh xuất phát từ đốt thứ ba đến đốt thứ năm sẽ đi lệch khỏi con đường đi bình thường của chúng và hướng về phía sau để tiến tới chi được ghép (Hình 13.8B). Nếu mầm chi được ghép lui về phía sau hơn nữa, tới vùng tương ứng với sự phân bố các dây thần kinh xuất phát từ đốt thứ sáu đến đốt thứ tám thì chi ghép sẽ được phân bố dây thần kinh xuất phát từ các đốt ấy (Hình 13.8C). Như vậy có một khoảng giới hạn mà bình thường các dây thần kinh có thể đi lệch hướng để tiến vào chi ghép và mầm chi lôi kéo dây thần kinh về phía nó.

Một vấn đề khác được đặt ra là sự lôi kéo dây thần kinh bởi mầm chi có đặc hiệu hay không nghĩa là chính mầm chi gây ra sự lôi kéo đó hoặc bất kỳ một cơ quan nào đang phát triển cũng có thể có tác động lôi kéo dây thần kinh. Để giải quyết vấn đề này, người ta cũng đem ghép mầm chi về phía sau như trong thí nghiệm vừa mô

tả trên, còn tấm khứu giác được ghép vào chỗ mầm chi đã bị cắt bỏ. Trong trường hợp này dây thần kinh của chi trên tiến vào tấm khứu giác. Như vậy có một kích thích chung, một sự lôi kéo chung của các cơ quan đang phát triển đối với dây thần kinh, không kể cơ quan đó là cơ quan nào, chi hay tấm khứu giác.

Về tiềm năng, các dây thần kinh có thể phát triển theo hướng tới các cấu trúc khác với cấu trúc bình thường được phân bố. Đáng chú ý là mặc dù các cấu trúc lạ có thể lôi kéo được dây thần kinh, nhưng không phải là bao giờ dây thần kinh cũng tiến sâu vào cấu trúc lạ đó. Có lẽ sự xâm nhập của một dây thần kinh vào một mô có tính đặc hiệu nhất định. Tính đặc hiệu đó không phụ thuộc vào lực lôi kéo và biểu hiện không rõ rệt lắm. Thí dụ dây thần kinh tuỷ sống không tiến sâu vào tấm khứu giác đã được ghép vào chỗ mầm chi, nhưng nếu chi lại được ghép vào chỗ mầm mắt thì nó lại nhận được nhánh của dây thần kinh sinh ba (dây V) và dây mặt (dây VII). Tuy nhiên, trong trường hợp này, sự phân bố dây thần kinh cũng chỉ gần giống với sự phân bố bình thường.

5. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

Những dị tật bẩm sinh của hệ cơ thường do sự thiếu phát triển của mầm cơ. Đôi khi cần tìm nguyên nhân ở một số bệnh.

Sự thiếu hay teo cơ làm thay đổi hoạt động của khớp, làm cho mặt khớp phát triển không bình thường, do đó chi bị biến dạng. Người ta phân biệt:

5.1. THIẾU MỘT PHẦN HAY TOÀN BỘ MỘT HAY NHIỀU CƠ

Tật này thường gặp và có thể thấy:

5.1.1. Thiếu một phần hay toàn bộ cơ ngực to, thường gặp;

5.1.2. Bất sản cơ hoành (Xem chương 20, mục 2.3);

5.1.3. Thiếu một phần hay toàn bộ các cơ thành bụng trước. Tật này có thể dẫn tới tật lòi bàng quang (xem chương 21, mục 4.2).

5.2. LOẠN DƯỠNG CƠ

Có thể thấy ở:

5.2.1. Cơ ức - đòn - chũm.

Sự teo cơ này gây ra *tật vẹo cổ bẩm sinh*. Nhưng tật này cũng có thể do cơ bị kéo mạnh trong khi đẻ, khi dùng kẹp để kéo thai ra. Sự kéo quá mạnh cơ đó có thể gây ra chảy máu.

5.2.2. Cơ thang và các cơ vai sống.

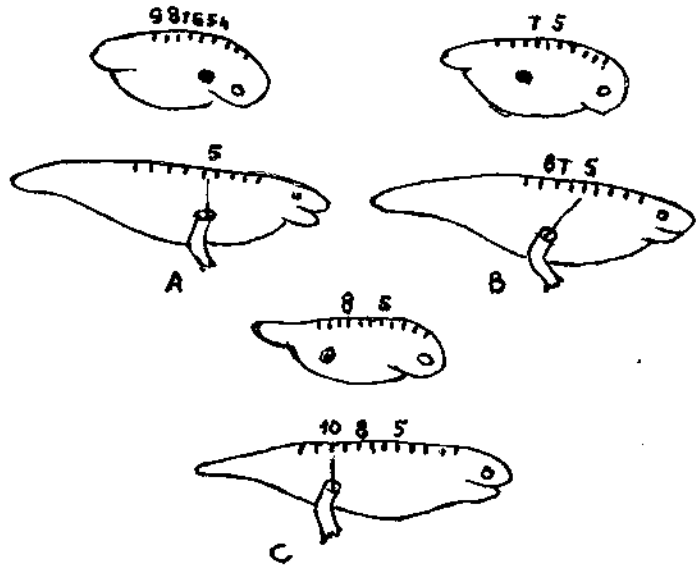
Sự teo các cơ này làm cho xương bả vai bị nâng lên cao quá.

5.2.3. Các cơ cánh tay và bàn tay gây tật vẹo bàn tay bẩm sinh. Tật này hiếm.

5.2.4. Cơ bốn đầu đùi, đôi khi kèm theo tật thiếu xương bánh chè gây ra *tật gối cong lõm trước bẩm sinh.*

5.2.5. Cơ cẳng chân.

Tật *loạn dưỡng cơ cẳng chân* bẩm sinh gây *tật vẹo bàn chân bẩm sinh: bàn chân ngựa, bàn chân vẹo gót, bàn chân vẹo ra, bàn chân vẹo vào.*



Hình 13.8. Những thí nghiệm ghép mầm chi trên ở phôi động vật lưỡng cư.

CHƯƠNG 14

HỆ THẦN KINH

1. ĐẠI CƯƠNG

Giải phẫu học so sánh đã cho thấy trong quá trình tiến hoá của thế giới động vật, những động vật thuộc ngành có xương sống khác với các động vật thuộc các ngành khác bởi một số đặc điểm cấu tạo. Những đặc điểm chính có quan hệ tới dây sống và hệ thần kinh. Những đặc điểm đó là:

- Sự có mặt của dây sống bao quanh bởi trung mô sẽ tạo ra cột sống của đại đa số động vật trưởng thành;

- Sự có mặt của hệ thần kinh hình ống ở phía lưng. Hệ này tập trung ở đường dọc giữa lưng và trong quá trình tiến hoá, phát triển rất mạnh về phía đầu *(sự đầu hoá hệ thần kinh).*

Phôi thai học so sánh đã làm sáng tỏ những giai đoạn của quá trình tiến hoá này. Ở mọi động vật có hệ thần kinh, hệ này phát sinh từ ngoại bì nhưng giữa những động vật không và có xương sống, mức độ và kiểu phát triển của nó thì khác nhau.

1.1. PHÁT TRIỂN CHỦNG LOẠI

1.1.1. Ở động vật không xương sống.

1.1.1.1. Ở ngành ruột khoang.

Thí dụ ở loài *hải quỳ*. Hệ thần kinh có cấu trúc dạng lưới, cấu tạo bởi những tế bào có nhánh nối với nhau, phân bố ở khắp cơ thể con vật (Hình 14.1A).

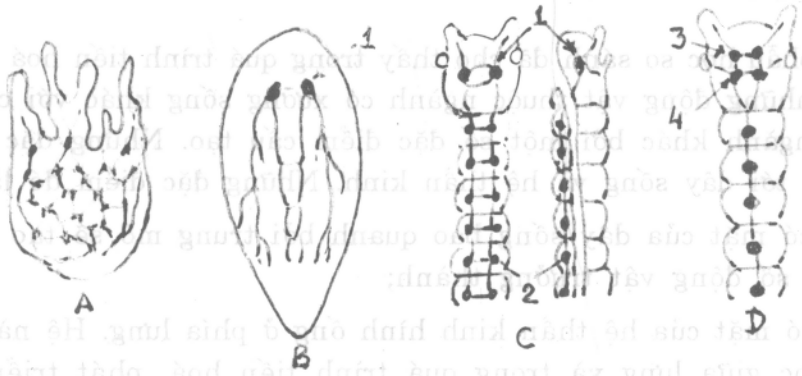
1.1.1.2. Ở các loài giun.

- *Ở loài giun nguyên thuỷ.* Thí dụ loài *Convulata*. Những hạch thần kinh của vùng đầu xuất hiện báo hiệu sự bắt đầu tập trung và *đầu hoá hệ thần kinh*. Có hai hạch đầu nằm ở phía bụng vùng đầu và hệ thần kinh chưa có khoang. Trong mỗi hạch có những liên nơron cho phép tiến hành sự liên lạc giữa các nơron. Những hạch đầu cho những sợi liên lạc tiến tới tận đuôi con vật (Hình 14.1B).

- *Ở loài giun đốt thấp kém.* Thí dụ loài *Serpula*. Sự tập trung hệ thần kinh tiến triển. Thân con vật chia đốt. Mỗi đốt có hai hạch thần kinh nằm ở phía bụng.

Hệ thần kinh vẫn còn chưa có khoang. Hai hạch to nhất vẫn là hai hạch đầu, biểu hiện sự đầu hoá hệ thần kinh. Trên một hạch giao thoa nhiều đường truyền vào: những đường truyền vào từ các đốt và những đường truyền vào từ các hạch đầu (Hình 14.1C).

- *Ở loài giun đốt cao cấp hơn.* Thí dụ *rươi.* Có hiện tượng tập trung hệ thần kinh theo chiều ngang về phía đường dọc giữa. Ở mỗi đốt, hai hạch thần kinh tiến tới sát nhập với nhau ở đường dọc giữa thành một hạch duy nhất. Hệ thần kinh vẫn còn chưa có khoang và nằm ở phía bụng. Ở vùng đầu, các hạch đã biệt hoá. Mỗi hạch đầu cho một *hạch khứu giác* và một *hạch thị giác* (Hình 14.1D).



Hình 14.1. Hệ thần kinh ở động vật không xương sống.

A. Ở loài ruột khoang (hải quỳ); B. Ở loài giun nguyên thuỷ (Convulata); C. Ở loài giun đốt thấp kém (Serpula); D. Ở loài giun đốt cấp cao (rươi).

1. Hạch đầu; 2. Hạch thần kinh của đốt; 3. Hạch khứu giác; 4. Hạch thị giác.

- *Ở các loài bán dây sống.* Có hai hệ thần kinh: *Hệ thần kinh bụng* không có khoang và *hệ thần kinh lưng* hình ống, nằm ở phía lưng nhưng chỉ có ở vùng đầu (đầu hoá hệ thần kinh). Dây sống chưa xuất hiện nhưng có một túi thừa của ống ruột hướng về phía lưng - đầu. Ống thần kinh chỉ tách một phần khỏi ngoại bì lưng nằm ở mặt lưng của nó mà từ đó nó phát sinh (Hình 14.2A).

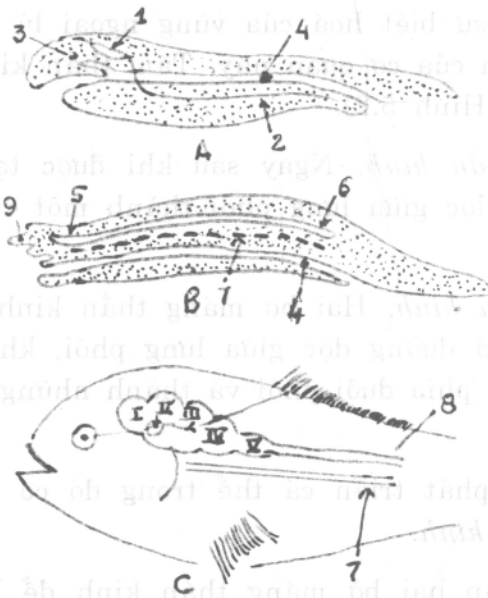
- *Ở các loài tiền dây sống.* Thí dụ *cá lưỡng tiêm.* Dây sống xuất hiện. Hệ thần kinh nằm ở phía lưng, hình ống, phát sinh từ ngoại bì lưng. Ở đầu con vật có một túi não đại diện cho bộ não thực sự nhưng hãy còn thô sơ. Không có *hệ thần kinh bụng* (Hình 14.2B).

1.1.2. Ở động vật có xương sống.

Sự xuất hiện dây sống tạo điều kiện phát triển vừa cho hệ thần kinh, vừa cho các giác quan. Hệ thần kinh trở thành độc lập với các giác quan. Một số giác quan, thí dụ võng mạc mắt và các đầu tận cùng thần kinh tự

do của các cảm giác chung phát sinh trực tiếp từ hệ thần kinh. Ở các động vật có xương sống thấp kém, thí dụ cá, năm túi não đã xuất hiện, báo hiệu sự đầu hoá mạnh của hệ thần kinh trung ương sẽ xảy ra ở các động vật có xương sống cao hơn (Hình 14.2C). Trong quá trình tiến triển chậm chạp ấy, vai trò của *tấm trước dây sống* là chủ yếu. Nó gây cảm ứng sự hình thành não mà thí dụ điển hình nhất thấy ở loài người.

Sự xuất hiện dây sống làm cho các khả năng cảm ứng được tập trung và đánh dấu một giai đoạn cơ bản trong việc tạo ra những biến đổi quan hệ giữa hệ thần kinh và các giác quan. Ở động vật không xương sống, hệ thần kinh hình như chỉ là một bộ phận phụ của hệ giác quan. Trái lại ở động vật có xương sống, vai trò quan trọng của hệ thần kinh to lớn đến nỗi các giác quan hình như là được tổ chức ở chung quanh nó và vì nó (xem chương 15 mục 1.1).



Hình 14.2. Hệ thần kinh ở động vật có dây sống.

A. Ở loài bán dây sống; B. Ở loài tiền dây sống (cá lưỡng tiêm); C. Ở động vật có xương sống.

1. Ống thần kinh; 2. Hệ thần kinh bụng; 3. Túi thừa của ruột; 4. Ruột; 5. Túi não; 6. Hệ thần kinh lưng; 7. Dây sống; 8. Tuỷ sống; 9. Cơ quan khứu giác.

1.2. TẠO MÔ THẦN KINH Ở LOÀI NGƯỜI

1.2.1. Nguồn gốc của hệ thần kinh.

Ở phôi người, mầm của hệ thần kinh xuất hiện rất sớm, vào khoảng ngày thứ 17 của quá trình phát triển phôi. Lúc đó, dây sống đã được tạo ra trong quá trình tạo phôi vị, gây cảm ứng vùng ngoại bì nằm ở mặt lưng nó. Vùng ngoại bì này biệt hoá thành *ngoại bì thần kinh*, nguồn gốc của toàn bộ hệ thần kinh. Vùng ngoại bì không tham gia vào sự tạo ra hệ

thần kinh, sẽ biệt hoá thành ngoại bì da, các bộ phận phụ của da và biểu mô cảm giác của một vài giác quan (khứu giác quan và thính giác quan).

1.2.2. Tạo phôi thần kinh.

Sự tạo phôi thần kinh được đặc trưng bởi những biến đổi ngoại bì thần kinh thành một cái ống gọi là *ống thần kinh* và sự tạo ra hai dải tế bào thần kinh, gọi là những *mào thần kinh*, nằm ở hai bên ống ấy.

1.2.2.1. Ống thần kinh.

- *Sự hình thành.* Sự hình thành ống thần kinh gồm ba giai đoạn nối tiếp nhau:

+ *Tấm thần kinh.* Tấm thần kinh là một tấm phẳng, dày, cấu tạo bởi những tế bào biểu mô trụ cao gọi là *tế bào thần kinh - biểu mô*. Tấm ấy được tạo ra do sự biệt hoá của vùng ngoại bì nằm ở mặt lưng dây sống do tác động cảm của cơ quan này. Tấm thần kinh rộng ở phía đầu, hẹp ở phía đuôi phôi (Hình 5.2).

+ *Máng thần kinh.* Ngay sau khi được tạo ra, tấm thần kinh lõm xuống ở đường dọc giữa lưng phôi thành một cái máng gọi là *máng thần kinh* (Hình 5.3).

+ *Ống thần kinh.* Hai bờ máng thần kinh tiến lại gần nhau và sát nhập với nhau ở đường dọc giữa lưng phôi, khép máng thần kinh thành *ống thần kinh* ở phía đuôi phôi và thành những túi ở phía đầu phôi (Hình 5.5. và 5.6).

Giai đoạn phát triển cá thể trong đó có ống thần kinh gọi là *giai đoạn phôi thần kinh.*

Sự sát nhập hai bờ máng thần kinh để khép cái máng thành *ống thần kinh* bắt đầu xảy ra ở ngang mức với khúc nguyên thuỷ thứ tư và lan theo cả hai hướng về phía đầu và phía đuôi phôi (Hình 5.6A, B). Ở cùng một phôi người, ba giai đoạn phát triển của hệ thần kinh: tấm, máng và ống thần kinh xảy ra cùng một lúc nhưng ở những vùng khác nhau. Trong một thời gian ngắn, ở hai đầu ống thần kinh, tồn tại những *lỗ thần kinh trước và sau* do hai bờ máng ở hai đầu chưa sát nhập vào nhau. Những lỗ ấy làm cho ống thần kinh thông với khoang ối (Hình 5.5. và 5.6). Lỗ thần kinh trước bị bịt kín vào khoảng ngày 25-26, còn lỗ thần kinh sau, vào khoảng ngày 27-28 (Hình 5.6).

- *Cấu tạo.* Mặc dầu có hình dáng không đều ở các đoạn khác nhau, dạng ống ở vùng đuôi, dạng túi ở vùng đầu phôi, các đoạn ống thần kinh có chung một kiểu cấu tạo:

+ *Cấu tạo đại thể.* Trên thiết đồ ngang, thành ống thần kinh gồm sáu đoạn:

Một đoạn bụng gọi là *lá đáy* hay *sàn*;

Một đoạn lưng gọi là *lá lưng* hay *mái* hoặc *trần*;

Hai đoạn bụng-bên gọi là hai *lá căn bản*;

Hai đoạn lưng-bên gọi là hai *lá cánh*.

Ở mỗi bên, hai đoạn bụng-bên và lưng-bên ngăn cách nhau bởi một cái rãnh gọi là *rãnh ranh giới*. Đoạn thành ống thần kinh nằm ở đáy rãnh gọi là *đoạn trung gian* (Hình 14.3).

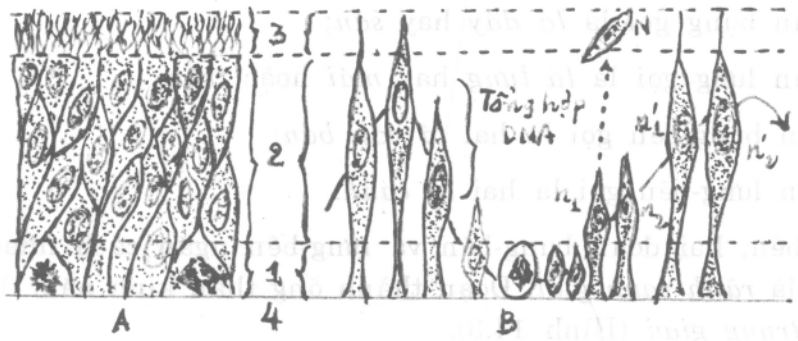
Hình 14.3. Cấu tạo đại thể ống thần kinh.
1. Lá đáy; 2. Lá lưng; 3. Lá căn bản; 4. Lá cánh; 5. Đoạn trung gian; 6. Rãnh ranh giới.

+ *Cấu tạo vi thể.* Ở giai đoạn tấm thần kinh, những tế bào thần kinh ngoại bì xếp thành một biểu mô trụ đơn gọi là *biểu mô thần kinh* (Hình (5.2). Khi máng thần kinh khép lại, những tế bào biểu mô ấy tăng sinh tạo thành một biểu mô trụ giả tầng (Hình 14.4).

Thực ra bào tương của các tế bào ấy trải khắp chiều dày của thành ống, trong khi đó nhân tế bào nằm ở những mức cao thấp khác nhau. Được phân bố như vậy, nhân tế bào chuẩn bị phân chia theo kiểu gián phân. Nhưng nhân chỉ phân chia ở vùng giáp với lòng ống thần kinh và tạo ra lớp sinh sản (Hình 14.4). Những nhân của các tế bào mới sinh, đến lượt chúng lại tiếp tục phân chia. Giữa hai lần phân chia, nhân di chuyển ra vùng ngoại vi của thành ống. Để chuẩn bị phân chia, nhân lại từ vùng ngoại vi di chuyển về phía lòng ống. Do đó thành ống có hình ảnh của biểu mô trụ giả tầng vì các tế bào biểu mô không phân chia đồng thời.

Do sự tăng sinh của tế bào biểu mô, có hai loại tế bào liên tiếp được sinh ra: những *nguyên bào xốp* sẽ nằm trong lớp sinh sản, giáp với lòng ống thần kinh và những *nguyên bào thần kinh* di cư ra vùng ngoài (Hình 14.4). Về sau thành ống thần kinh gồm ba lớp, kể từ trong ra ngoài:

Lớp nội tuỷ nằm giáp lòng ống thần kinh, cấu tạo bởi những nguyên bào xốp. Về sau lớp này sẽ tạo ra biểu mô nội tuỷ của tuỷ sống và biểu mô phủ các não thất, các đám rối màn mạch.



Hình 14.4. Cấu trúc của biểu mô thần kinh.

A. Nhìn dưới kính hiển vi quang học; B. Sơ đồ cho thấy cấu trúc của biểu mô thần kinh là một biểu mô trụ giả tầng.

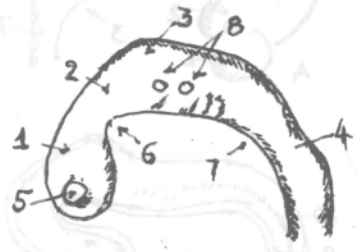
1. Vùng chứa các tế bào đang phân chia; 2. Vùng chứa nhân tế bào biểu mô thần kinh đang ở gian kỳ; 3. Vùng ngoại vi của thành ống thần kinh, nơi các nguyên bào thần kinh sẽ di cư tới để tạo ra lớp áo; 4. Lòng ống thần kinh; Hình B cho thấy sau khi được sinh ra, những nguyên bào thần kinh n1 và n2 cao dần lên, vị trí nhân của chúng cũng thay đổi. Nhân của chúng ngày càng nằm ở vùng ngoại vi của ống thần kinh (n1—>n'1; n2—> n'2). Rồi tế bào trở lại chu kỳ sinh sản và thấp dần xuống (a—>n1, n2). Các tế bào nằm sát nhau tạo thành biểu mô trụ giả tầng như ở hình A. Sau ngày thứ 25, một trong hai tế bào mới sinh sẽ trở thành nguyên bào thần kinh N và di cư ra vùng ngoại vi và sẽ tạo ra lớp áo, còn tế bào kia trở thành nguyên bào xốp nằm tại vùng 1 và 2 để tạo ra lớp nội tuỷ.

Lớp áo cấu tạo bởi những nguyên bào thần kinh. Những tế bào này có bào tương sáng, một nhân tròn với hạt nhân rõ. Chúng tiếp tục tăng sinh, tạo thành một lớp dày gồm nhiều hàng tế bào, gọi là *lớp áo*. Về sau, lớp áo sẽ tạo ra *chất xám* của trục não tuỷ.

Lớp màn rìa nằm ở vùng ngoại vi ống thần kinh, chứa những sợi phát sinh từ nguyên bào thần kinh nằm trong lớp áo. Sau khi bao myêlin được tạo ra và bọc chung quanh các sợi ấy, lớp này có màu trắng (vì myêlin có màu trắng), gọi là *lớp màn rìa* (Hình 14.11) và sẽ tạo ra *chất trắng* của trục não tuỷ.

- *Những cơ quan chính của hệ thần kinh phát sinh từ ống thần kinh.* Do hình dáng không đều của tấm thần kinh, rộng ở phía đầu phôi, hẹp ở phía đuôi phôi (Hình 5.2) nên sau khi máng thần kinh đã khép lại, ống thần kinh có một đoạn hẹp và dài ở phía đuôi phôi gọi là *ống tuỷ*, nguồn gốc của tuỷ sống. Đoạn rộng ở phía đầu phôi thì phình ra thành những túi gọi là *túi não*. Lúc mới đầu (phôi người 4mm) có ba túi não, từ phía đầu đến phía đuôi phôi gồm *não trước, não giữa* và *não sau* (Hình 5.6,

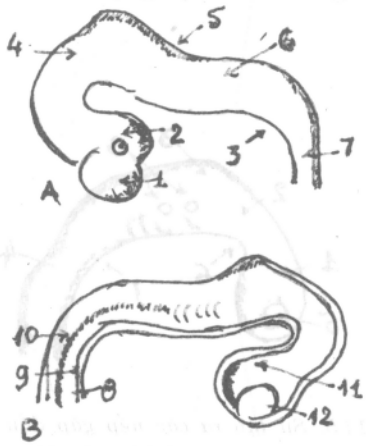
5.7A, 5.8A và 14.5). Đồng thời với sự xuất hiện ba túi não, ống thần kinh cong về phía bụng, tạo thành hai nếp gấp: *nếp gấp đầu* (còn gọi là *nếp gấp não giữa*) ở vùng não giữa và *nếp gấp cổ* ở chỗ nối tiếp giữa não sau và tuỷ sống (Hình 14.5).



Hình 14.5. Sự tạo ra các nếp gấp đầu và cổ ở bộ não phôi người 28 ngày (4 mm).

1. Não trước; 2. Não giữa; 3. Não sau; 4. Tủy sống; 5. Túi thị giác (mầm võng mạc); 6. Nếp gấp đầu (nếp gấp não giữa); 7. Nếp gấp cổ bắt đầu được tạo ra.

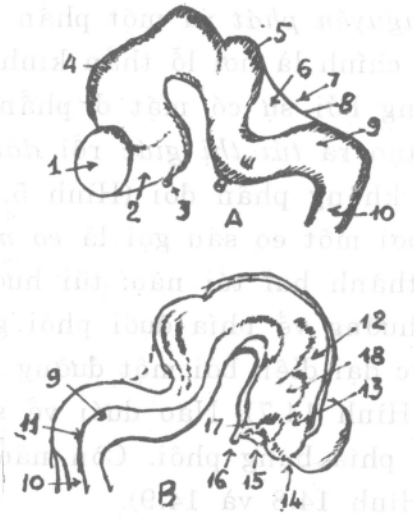
Ở phôi người 5 tuần, sự phát triển các túi não khá mạnh. Não trước phân đôi thành hai túi não: *não đỉnh* ở phía đầu phôi và *não trung gian* ở phía đuôi phôi. Não đỉnh gồm hai phần phình sang hai bên, tạo ra hai *bán cầu não nguyên phát* và một phần giữa bị bịt kín ở phía trước bởi *lá tận*. Lá này chính là nơi lỗ thần kinh trước bị bịt kín. Não trung gian được đặc trưng bởi sự có mặt ở phần đáy của nó hai chỗ phình sang hai bên để tạo ra *túi thị giác* rồi *đài thị giác* (Hình 14.5, 14.6 và 5.7B). Não giữa không phân đôi (Hình 5.7B, C và 5.8B, C) và ngăn cách với não sau bởi một eo sâu gọi là *eo não sau* (Hình 5.7, 5.8 và 14.7). Não sau chia thành hai túi não: túi hướng về phía đầu phôi gọi là *não dưới* và túi hướng về phía đuôi phôi gọi là *não cuối*. Ranh giới giữa hai túi này được đại diện bởi một đường cong lõm về phía lưng gọi là *đường cong cầu* (Hình 14.7). Não dưới về sau tạo ra *tiểu não* ở phía lưng và *cầu não* ở phía bụng phôi. Còn não cuối về sau sẽ phát triển thành hành não (Hình 14.8 và 14.9).



Hình 14.6. Bộ não ở phôi người 36 ngày (9mm).

A. Nhìn mặt ngoài; B. Nhìn mặt trong thiết đồ dọc.

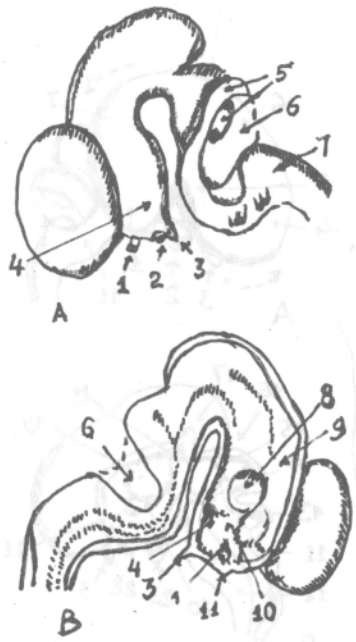
1. Não đỉnh; 2. Não trung gian; 3. Nếp gấp cổ; 4. Não giữa; 5. Đường cong cầu bắt đầu hình thành; 6. Não sau; 7. Tuỷ sống; 8. Rãnh ranh giới; 9. Lá căn bản; 10. Lá cánh; 11. Rãnh dưới đồi; 12. Não thất bên.



Hình 14.7. Bộ não ở phôi người 39 ngày (11mm).

A. Nhìn mặt ngoài; B. Nhìn mặt trong thiết đồ dọc.

1. Não đỉnh; 2. Não trung gian; 3. Dây thần kinh thị giác; 4. Não giữa; 5. Não dưới; 6.Não thất 4; 7. Đường cong cầu; 8. Màn mạch; 9. Não cuối; 10. Tuỷ sống; 11. Rãnh ranh giới; 12. Vùng trên đồi; 13. Lỗ liên thất; 14. Lá tận; 15. Chéo thị giác; 16. Phễu tuyến yên; 17. Vùng dưới đồi; 18. Đồi thị.

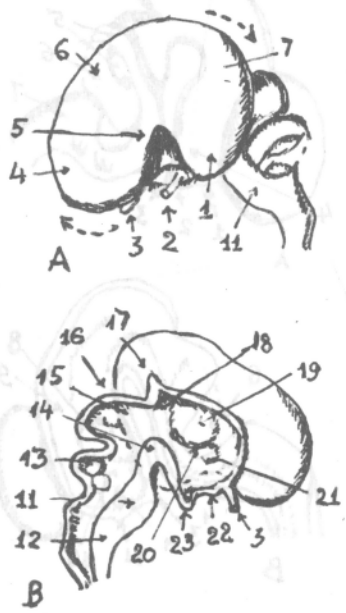


Hình 14.8. Bộ não ở phôi người 44 ngày (15mm).

A. Nhìn mặt ngoài; B. Nhìn mặt trong thiết đồ dọc.

1. Dây thần kinh thị giác; 2. Thuỳ trước tuyến yên; 3. Thuỳ sau tuyến yên; 4. Vùng dưới đồi; 5. Môi thoi (mầm tiểu não); 6. Não thất 4; 7. Hành não; 8. Đồi thị; 9. Vùng trên đồi; 10. Não thất 3; 11. Chéo thị giác.

Lòng ống tuỷ (ống nội tuỷ tương lai) tiếp với khoang của các túi não. Khoang của não sau (não dưới và não cuối) sẽ trở thành *não thất thứ tư*. Khoang của não trung gian sẽ trở thành *não thất thứ ba*. Lúc mới đầu khoang của các não thất thứ ba và thứ tư thông với nhau bởi khoang của não giữa. Do thành não giữa dày lên, khoang của nó kém phát triển, có vẻ như là bị hẹp lại thành một ống gọi là *cống não giữa*. Những khoang của hai bán cầu não trở thành hai não thất bên. Não thất thứ ba thông với não thất bên bởi *lỗ liên thất* (Hình 5.7, 5.8, 14.7 - 14.9).

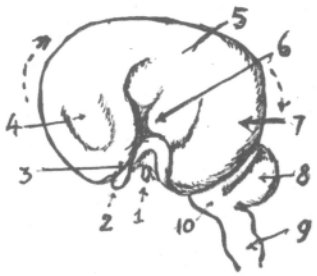


Hình 14.9. Bộ não ở phôi người 72 ngày (53mm).

A. Nhìn mặt ngoài; B. Nhìn mặt trong thiết đồ dọc.

1. Thuỳ thái dương; 2. Dây thần kinh thị giác; 3. Hành khứu giác; 4. Thuỳ trán; 5. Diện thuỳ đảo; 6. Bán cầu đại não; 7. Thuỳ chẩm; 8. Não giữa; 9. Môi thoi (mầm tiểu não); 10. Não thất 4; 11. Cầu não; 12. Hành não. 13. Tiểu não đang phát triển; 14. Cuống não; 15. Khoang não giữa; 16. Củ não sinh tư; 17. Mầm tuyến tùng; 18. Vùng trên đồi; 19. Đồi thị; 20. Rãnh dưới đồi; 21. Vùng dưới đồi; 22. Chéo thị giác; 23. Hành khứu giác. Mũi tên chỉ hướng phát triển của bán cầu đại não.

Sự xuất hiện và phân chia các túi não, sự phình ra của các túi ấy, sự xuất hiện các đường cong, sự gấp khúc của các túi não làm cho hình dáng bên ngoài của bộ não và sự sắp xếp các túi não ở phía bên trong có nhiều biến đổi và ngày càng thêm phức tạp (Hình 14.5 - 14.10).



Hình 14.10. Bộ não ở phôi người 4 tháng (100mm) nhìn mặt ngoài.
1. Dây thần kinh thị giác; 2. Hành khứu giác; 3. Rễ hành khứu giác; 4. Thuỳ trán của bán cầu đại não; 5. Thuỳ đỉnh; 6. Thuỳ đảo; 7. Thuỳ chẩm; 8. Tiểu não; 9. Hành não; 10. Cầu não. Mũi tên chỉ hướng phát triển của bán cầu đại não.

1.2.2.2. Mào thần kinh. Khi máng thần kinh còn chưa khép lại, một số tế bào thần kinh - biểu mô tách rời khỏi bờ máng, di cư sang hai bên máng ấy, tạo ra ở mỗi bên một dải tế bào (Hình 5.4). Khi ống thần kinh đã khép và đã ngăn cách với ngoại bì da bởi trung mô thì hai dải tế bào ấy gắn với nhau ở đường dọc giữa rồi chúng lại tách rời nhau ra, tạo thành ở mỗi bên ống thần kinh một *mào thần kinh*. Mào này trải từ não giữa đến vùng đuôi phôi (Hình 5.5). Những mào thần kinh sẽ tạo ra:

- Những hạch của dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai);
- Những hạch giao cảm;
- Những phó hạch;
- Những tuyến tuỷ thượng thận;
- Bao Schwann của các sợi thần kinh ngoại biên;
- Ngoại trung mô (mô liên kết của da đầu, màng mềm, sụn của các cung mang):
- Những hắc tố bào, những tế bào tạo ra sắc tố đen melanin ở da rồi chuyển sắc tố đó cho các tế bào kêratin của biểu bì da;
- Những tế bào thuộc hệ thống APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation System).

1.2.3. Sự biệt hoá của tế bào thần kinh để tạo ra mô thần kinh.

Ngay sau khi ống thần kinh đã khép, sự tạo mô thần kinh, nghĩa là sự biệt hoá của các tế bào thần kinh để tạo ra mô thần kinh đã bắt đầu.

1.2.3.1. Những tế bào phát sinh từ ống thần kinh. Như đã nói trên (xem 1.2.2.1), những tế bào biểu mô thần kinh tạo nên thành ống thần kinh sẽ biệt hoá thành hai loại tế bào: những *nguyên bào thần kinh* có bào tương sáng, nhân tròn và sáng, hình túi với hạt nhân rõ và những *nguyên bào xốp* nhỏ hơn. Những nguyên bào thần kinh sẽ di cư ra lớp áo của ống thần kinh, còn những nguyên bào xốp nằm trong lớp nội tuỷ.

- *Sự biệt hoá của các nguyên bào thần kinh.* Những tế bào này sẽ biệt hoá thành những nơron nằm trong chất xám của trục não tuỷ. Sự biệt hoá ấy đặc trưng bởi:

+ Sự tăng khối lượng của nhân;

+ Sự biến đổi của tiểu thể trung tâm sau khi ngừng gián phân;

+ Sự xuất hiện thể Nissl, bộ Golgi, ty thể và các xơ thần kinh;

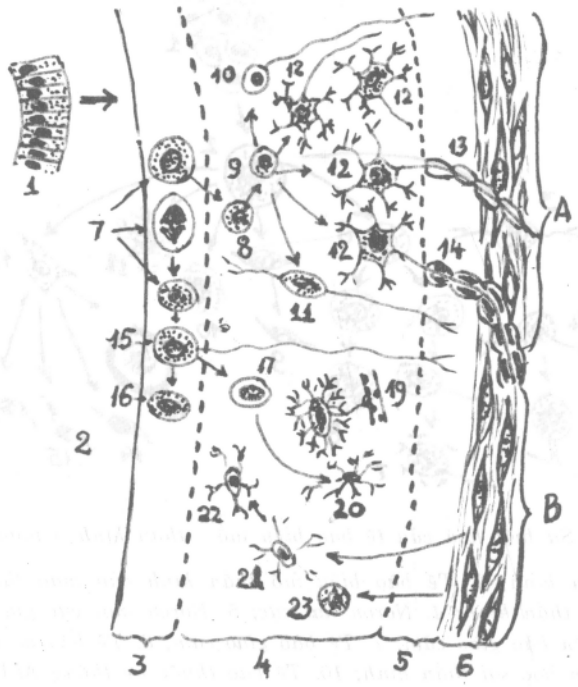
+ Sự xuất hiện đồng thời các protein chức năng, các enzym và các chất dẫn truyền thần kinh;

+ Sự tạo ra những nhánh, mới đầu là sợi trục và sau đó là sợi nhánh. Lúc mới đầu nguyên bào thần kinh chỉ có một nhánh lan ra tới lớp áo. Những tế bào ấy gọi là *nguyên bào thần kinh một cực*. Khi thân tế bào đã di cư ra tới lớp áo, nhánh ấy biến đi và nguyên bào thần kinh một cực trở thành *nguyên bào thần kinh không cực* hình cầu. Trong quá trình biệt hoá tiếp theo, ở hai cực tế bào không cực xuất hiện hai sợi thần kinh: *sợi trục* và *sợi nhánh*; nguyên bào thần kinh không cực trở thành *nguyên bào thần kinh hai cực*. Nếu chỉ có một sợi trục phát sinh, nó trở thành *nguyên bào thần kinh một cực*. Có thể có nhiều sợi nhánh phát sinh từ nhiều cực còn sợi trục dài ra ở một cực. Lúc đó nguyên bào thần kinh không cực trở thành *nguyên bào thần kinh nhiều cực*. Rồi các nguyên bào thần kinh biệt hoá thành nơron. Những nơron không còn khả năng sinh sản (Hình 14.11).

- *Sự biệt hoá của các nguyên bào xốp*. Những nguyên bào xốp biệt hoá theo hai hướng khác nhau: một số nguyên bào xốp trở thành tự do và di cư ra ngoại vi ống thần kinh để biệt hoá thành những *tế bào thần kinh đệm kẽ*, còn những nguyên bào xốp khác vẫn nằm trong lớp nội tuỷ, gọi là những *nguyên bào xốp cố định* sẽ biệt hoá thành những *tế bào biểu mô nội tuỷ* và *tế bào phủ các não thất* (Hình 14.11).

+ *Sự biệt hoá của các nguyên bào xốp tự do thành tế bào thần kinh đệm kẽ*. Sự biệt hoá của các tế bào này xảy ra sau khi sự biệt hoá của các nguyên bào thần kinh thành các nơron đã tiến hành. Từ lớp nội tuỷ, những nguyên bào xốp tự do di cư ra lớp áo. Ở đó chúng biệt hoá thành những *tế bào thần kinh đệm hình sao loại nguyên sinh* và *loại xơ*. Trước kia người ta cho rằng một số nguyên bào xốp tự do tiếp tục di cư ra lớp màn rìa, ở đó chúng biệt hoá thành những *tế bào thần kinh đệm ít nhánh*. Gần đây, một số tác giả cho rằng nguồn gốc của những tế bào này là những tế bào trung mô nằm chung quanh ống thần kinh đã xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương (Hình 14.11).

+ *Sự biệt hoá của các nguyên bào xốp cố định thành tế bào biểu mô nội tuỷ và tế bào biểu mô phủ các não thất*. Sự biệt hoá của các tế bào này xảy ra sau khi sự biệt hoá của các nguyên bào xốp tự do thành các tế bào thần kinh đệm kẽ đã hình thành. Những nguyên bào xốp cố định biệt hoá thành những *nguyên bào nội tuỷ* rồi những tế bào này biệt hoá thành các *tế bào nội tuỷ*. Những tế bào này tạo thành một biểu mô trụ đơn hay vuông đơn phủ ống nội tuỷ, các não thất và các đám rối màn mạch (Hình 14.11).



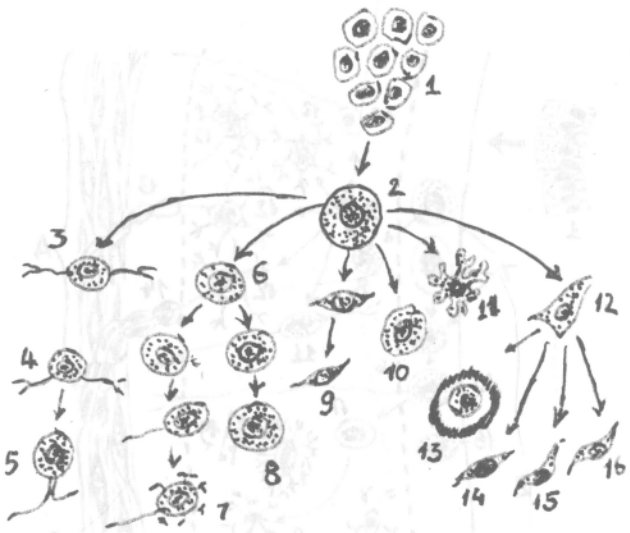
Hình 14.11. Sự biệt hoá các tế bào ở thành ống thần kinh.

1. Biểu mô thần kinh; 2. Lòng ống thần kinh; 3. Lớp nội tuỷ; 4. Lớp áo; 5. Lớp màn rìa; 6. Trung mô nằm chung quanh ống thần kinh; 7. Tế bào mầm; 8. Nguyên bào thần kinh một cực; 9. Nguyên bào thần kinh không cực; 10. Nơron một cực; 11. Nơron hai cực; 12. Nơron nhiều cực; 13. Sợi thần kinh không myêlin; 14. Sợi thần kinh có myêlin; 15. Nguyên bào xốp; 16. Tế bào nội tuỷ; 17. Nguyên bào hình sao; 18. Tế bào hình sao loại nguyên sinh; 19. Mao mạch máu; 20. Tế bào hình sao loại xơ; 21. Nguyên bào ít nhánh; 22. Tế bào ít nhánh; 23. Vi bào đệm; 24. Tế bào trung mô.

1.2.3.2. Những tế bào phát sinh từ mào thần kinh. Những tế bào thần kinh - biểu mô của mào thần kinh biệt hoá thành (Hình 14.12).

- *Những nguyên bào thần kinh của các hạch của dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai)* rồi những tế bào này biệt hoá thành những *nơron* hạch *(tế bào hạch)* của các hạch ấy, tức là những *nơron chữ T* (nơron một cực giả);

- *Những nguyên bào giao cảm,* rồi những tế bào này biệt hoá thành những *nơron hạch (tế bào hạch)* của các hạch giao cảm (còn gọi là *tế bào giao cảm*), những *tế bào phó hạch*, bao gồm cả tế bào phó hạch của tuyến tuỷ thượng thận;



Hình 14.12. Sự biệt hoá của tế bào biểu mô - thần kinh ở mào thần kinh.

1. Mào thần kinh; 2. Tế bào biểu mô thần kinh của mào thần kinh; 3. Nguyên bào thần kinh; 4. Nơron hai cực; 5. Nơron một cực giả (nơron chữ T); 6. Nguyên bào giao cảm; 7. Tế bào giao cảm; 8. Tế bào ưa crôm; 9. Tế bào Schwann bọc sợi thần kinh; 10. Tế bào thuộc hệ thống APUD. 11. Hắc tố bào; 12. Tế bào ngoại trung mô; 13. Tế bào sụn; 14. Tế bào ngoại trung mô tạo ra mô liên kết của chân bì da đầu; 16. Tế bào ngoại trung mô tạo ra màng mềm, màng nhện.

- *Những tế bào Schwann* tạo thành bao Schwann và bao myêlin của các sợi thần kinh ngoại biên;

- *Những tế bào sắc tố,* còn gọi là những *hắc tố bào*, chứa mêlanin.

- *Những tế bào ngoại trung mô*. Từ bờ mào thần kinh, một số tế bào hình sao tách rời ra, đến vây quanh ống thần kinh để tạo ra *ngoại trung mô* (trung mô có nguồn gốc ngoại bì). Ngoại trung mô là nguồn gốc của chân bì da đầu, của màng não mềm, màng nhện và tế bào sụn của các cung mang. Gần đây, người ta chú ý nghiên cứu những đặc tính của các tế bào phát sinh từ mào thần kinh và cho rằng chúng đóng vai trò trong sự hình thành mặt. Sự cắt bỏ mào thần kinh ở vùng sinh ba sẽ dẫn tới những dị tật bẩm sinh ở mặt. Một trong số những dị tật đó là tật sứt môi kèm theo nứt vòm miệng.

- *Những tế bào thuộc hệ thống APUD* (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Hệ thống này, gọi là *hệ thống thu nhận và khử carboxy chất tiền thân acid amin,* là một hệ thống tế bào nội tiết, gồm những tế bào đứng cô lập hay họp thành đám, thấy trong hệ thần kinh trung ương

hay ở các biểu mô phủ, hay trong các tuyến. Những tế bào này sản xuất ra những hormon như yếu tố giải phóng (Releasing Factor - RF), prolactin, ACTH, insulin, glucagon, gastrin, calcitonin vân vân. Như vậy chúng gồm những nơron vùng dưới đồi, những tế bào tiết prolactin và tế bào hướng tuyến vỏ nằm ở phần trước tuyến yên, những tế bào A, B của tiểu đảo tuy nội tiết, những tế bào cận nang (tế bào C) của túi tuyến giáp, những tế bào nội tiết ở biểu mô ống tiêu hoá, đường hô hấp, những hắc tố bào, những tế bào của tiểu thể cảnh, v.v... Chúng có một số đặc điểm chung về cấu tạo vi thể, siêu vi và hoá mô. Một số đặc điểm chính của chúng là có cấu tạo hình thái của những tế bào tiết ra những hormon thuộc loại protein, polypeptid hay glucoprotein, chúng chứa amin, có khả năng thu nhận những chất tiền thân của acid amin và chứa acid amin decarboxylase. Đa số tế bào này tiết ra polypeptid. Trong số này, chất peptid đã được biết rõ, còn ở một số tế bào khác, chất peptid mới chỉ là giả thiết.

1.2.4. Sự tạo ra bao myêlin.

Sự tạo ra bao myêlin tiếp theo sau sự tạo mô thần kinh đã được mô tả trong các sách giáo khoa mô học. Ở đây, về mặt phôi thai học, chúng tôi chỉ đề cập tới thời gian tạo ra cái bao ấy ở chung quanh các sợi thần kinh tại từng nơi trong hệ thần kinh của phôi thai.

1.2.4.1. Đối với các sợi thần kinh ngoại biên. Sự tạo ra bao myêlin bởi các tế bào Schwann bắt đầu tiến hành từ tháng thứ tư trong bụng mẹ.

1.2.4.2. Đối với các sợi thần kinh nằm trong hệ thần kinh trung ương. Sự tạo ra bao myêlin do tế bào ít nhánh đảm nhiệm và bắt đầu tiến hành đồng thời với sự tạo ra bao myêlin của các sợi thần kinh ngoại biên. Đối với các *bó tiền đình - gai,* nó bắt đầu tiến hành từ tháng thứ sáu và đối với *bó hồng-gai,* từ tháng thứ bảy của đời sống trong bụng mẹ. Một số sợi vận động phát sinh từ những trung tâm thượng tầng của não, thí dụ các *sợi của bó tháp,* mãi hai năm sau khi trẻ ra đời, mới được bao bọc bởi bao myêlin. Sự tạo ra muộn bao myêlin và quan hệ giữa sự tạo ra muộn bao ấy với sự tạo ra khả năng hoạt động vĩnh viễn của nó giải thích sự phát triển tâm thần vận động đòi hỏi một thời gian khá lâu.

1.3. SỰ CẢM ỨNG CỦA HỆ THẦN KINH

Sự cảm ứng của hệ thần kinh là một *hiện tượng cảm ứng nguyên phát* do nhân tố cảm (dây sống) tác động vào nhân tố ứng (ngoại bì) để tạo ra ống thần kinh. Sự cảm ứng của hệ thần kinh còn tiếp tục xảy ra trong quá trình phát triển tiếp theo của trục thần kinh.

Tác động của nhân tố cảm (dây sống) thì không đều. Nó biểu lộ một khuynh độ đuôi - đầu. Những đoạn thân của dây sống và trung bì cận trục gây cảm ứng

sự tạo ra tuỷ sống, trong khi đó đoạn đầu của chúng gây cảm phần sau và phần giữa của não (não sau và não giữa). Còn não trước được tạo ra là do tác động cảm của một cấu trúc đặc biệt nằm ở phía trước dây sống. Đó là *tấm trước dây sống*. Nhân tố ứng ở đây là đầu trước của ống thần kinh.

Đến lượt mình, trong quá trình tiến triển, ống thần kinh lại có tác động cảm vào trung mô của nguyên cốt nằm ở mặt lưng của nó để tạo ra cung sau của đốt sống và tạo ra xương vòm sọ. Trên thực nghiệm, sự cắt bỏ dây sống dẫn tới sự phát triển bất thường của thân đốt sống. Thân đốt sống không phát triển và chỉ là một tấm xương liền và dẹt, không có tính phân đốt thành từng đốt sống. Nhưng trong trường hợp này, cung sau của các đốt sống vẫn được tạo ra. Ngược lại, sự cắt bỏ ống thần kinh ngăn cản sự xuất hiện cung sau nhưng thân đốt sống vẫn phát triển bình thường ở chung quanh dây sống. Như vậy ống thần kinh có tác dụng cảm trung mô nguyên cốt nằm ở mặt lưng của nó để tạo ra cung sau đốt sống.

2. PHÁT TRIỂN CỦA ỐNG TUỶ

Ống tuỷ phát triển thành tuỷ sống.

2.1. PHÁT TRIỂN BÌNH THƯỜNG

Ở thành ống tuỷ, lá đáy và lá lưng phát triển kém, trái lại, các lá căn bản và lá cánh phát triển mạnh hơn và lá căn bản phát triển mạnh nhất. Do đó lòng ống tuỷ lúc mới đầu hình thoi, rồi hình ngọn giáo, và cuối cùng hình tròn khi nhìn trên thiết đồ ngang của ống tuỷ (Hình 14.13).

2.1.1. Phát triển của lá căn bản.

2.1.1.1. Lớp áo. Sự phát triển của lớp áo sẽ tạo ra:

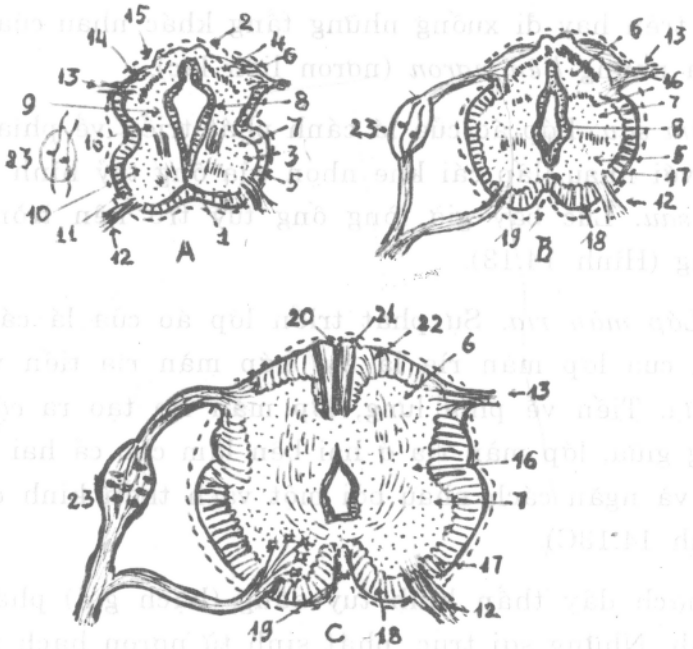
- *Sừng trước.* Do sự lớn lên của các nguyên bào thần kinh, lá căn bản phát triển về phía bụng, tạo thành sừng trước (Hình 14.13A). Ở đó những nguyên bào thần kinh biệt hoá sớm, từ cuối tháng thứ nhất của quá trình phát triển phôi để tạo ra các nơron nhiều cực. Từ lớp áo, những sợi trục của nơron tiến qua lớp áo, tới lớp màn rìa rồi ra khỏi mặt bụng của ống tuỷ, họp với nhau, tạo thành *rễ vận động* của dây thần kinh tuỷ sống, tới tận cùng ở các cơ vân phát sinh từ các khúc nguyên thuỷ (Hình 14.13B, C).

- *Sừng bên.* Ở mỗi bên, sừng trước lồi sang phía bên để tạo thành sừng bên (Hình 14.13A-C).

- *Mép xám trước.* Sự tạo ra mép xám trước là do sự phát triển lớp áo của lá căn bản về phía đường dọc giữa. Do đó một phần lòng ống tuỷ hẹp lại ở phía bụng (Hình 14.13A). Cuối tháng thứ nhất của thời kỳ phôi, những sợi thần kinh phát sinh từ thân những nơron nằm trong lớp áo phía bên này, đi qua sừng trước và mép xám trước, bắt chéo qua đường dọc giữa tiến sang lớp áo bên kia.

2.1.1.2. Lớp màn rìa. Sự phát triển mạnh lớp áo kéo theo sự phát triển của lớp màn rìa. Lớp này tạo ra:

- Cột tuỷ trước. Hai cột tuỷ trước phải và trái dần dần lồi về phía bụng, ở hai bên đường dọc giữa. Do đó giữa chúng xuất hiện một rãnh rất sâu gọi là *rãnh giữa trước* (Hình 14.13A-C).



Hình 14.13. Sự phát triển của tuỷ sống.

A. Ở phôi 4 tuần rưỡi; B. Ở thai 3 tháng; C. Ở thai trên ba tháng.

1. Lá đáy; 2. Lá lưng; 3. Lá căn bản; 4. Lá cánh; 5, Sừng trước; 6. Sừng sau; 7. Sừng bên; 8. Ống nội tuỷ; 9. Vùng nội tuỷ; 10. Lớp áo; 11. Lớp màn rìa; 12. Rễ trước; 13. Rễ sau; 14. Bó bầu dục; 15. Màng não tuỷ; 16. Đoạn trung gian giữa lá cánh và lá căn bản; 17. Cột tuỷ trước bên; 18. Cột tuỷ trước; 19. Rãnh giữa trước; 20. Vách giữa sau; 21. Bó Goll và bó Burdach; 22. Hạch dây thần kinh tuỷ sống (Hạch gai).

- *Mép trắng trước.* Từ hai bên, lớp màn rìa còn lan vào đường dọc giữa để tạo ra *mép trắng trước.*

- *Phần trước của cột tuỷ bên.*

2.1.2. Phát triển của đoạn trung gian.

2.1.2.1. Lớp áo sẽ tạo ra *cổ sừng sau* và *trụ Clarke*

2.1.2.2. Lớp màn rìa sẽ tạo ra *phần sau của cột tuỷ bên.* Cột tuỷ này chứa những *bó tháp chéo* và *bó tiểu não thẳng.*

2.1.3. Phát triển của lá cánh.

2.1.3.1. Lớp áo. Lớp áo sẽ tạo ra:

- *Sừng sau.* Lớp áo phát triển mạnh về phía lưng để tạo ra *sừng sau.* Những nguyên bào thần kinh nằm ở vùng này biệt hoá thành những nơron của sừng ấy. *Vùng Rolando* biệt hoá sớm. Sự phát triển của những sợi trục thuộc những nơron ở sừng sau không giống những sợi trục của nơron nằm trong sừng trước. Những sợi trục ấy tiến ra lớp màn rìa của ống tuỷ rồi tiến lên phía trên hay đi xuống những tầng khác nhau của ống tuỷ. Đó là những sợi của những *liên nơron* (nơron liên lạc).

- *Mép xám sau.* Lớp áo của lá cánh phát triển về phía đường dọc giữa rồi sát nhập với nhau, lấp cái khe nhọn của ống tuỷ hình mũi giáo và tạo ra *mép xám sau.* Lúc bấy giờ lòng ống tuỷ trở nên tròn khi nhìn trên thiết đồ ngang (Hình 14.13).

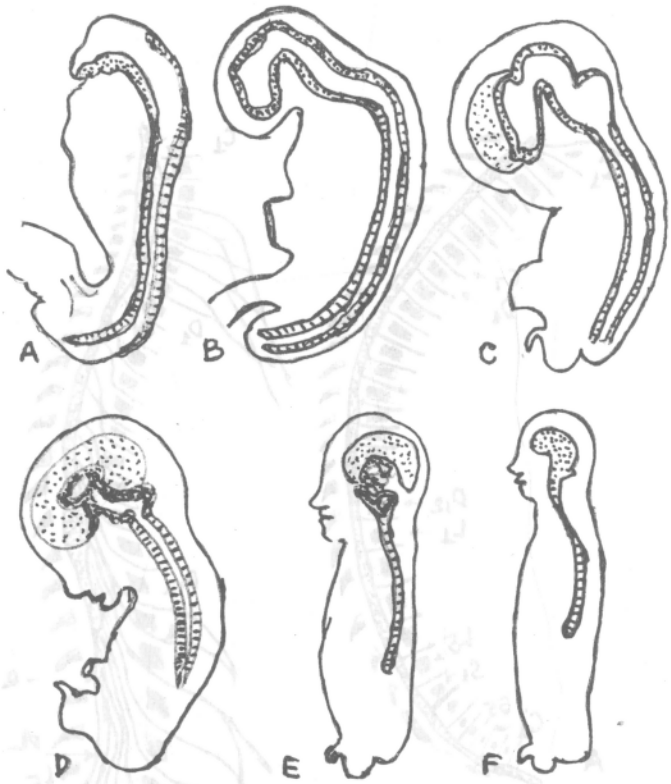
2.1.3.2. Lớp màn rìa. Sự phát triển lớp áo của lá cánh lôi kéo theo sự phát triển của lớp màn rìa lá ấy. Lớp màn rìa tiến về phía lưng và đường dọc giữa. Tiến về phía lưng, lớp màn rìa tạo ra *cột tuỷ sau.* Tiến về phía đường giữa, lớp màn rìa ở hai bên làm cho cả hai cột tuỷ sau tiến lại gần nhau và ngăn cách nhau bởi một vách thần kinh đệm gọi là *vách giữa sau* (Hình 14.13C).

Những hạch dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai) phát triển sớm từ mào thần kinh. Những sợi trục, phát sinh từ nơron hạch nằm trong hạch ấy (nơron chữ T), tiến vào ống tuỷ ở mặt lưng, tạo ra *rễ sau cảm giác* của tuỷ sống. Lúc mới đầu những sợi ấy họp với nhau ở mỗi bên đường giữa, tạo thành một bó dọc gọi là *cột bầu dục His,* chiếm toàn bộ cột tuỷ sau. Về sau do sự kéo dài của sừng sau, cột bầu dục His di chuyển vào mặt trong sừng ấy và trở thành *bó Burdach.* Khi mép xám sau đang hình thành, *bó Goll* xuất hiện, chen vào giữa vách giữa sau và bó Burdach (Hình 14.13C).

Càng gần đầu phôi, sự tạo ra tuỷ sống càng xảy ra sớm.

2.1.4. Những biến đổi định khu của tuỷ sống.

2.1.4.1. Đối chiếu sự phát triển của tuỷ sống với sự phát triển của trục não tuỷ và của toàn bộ cơ thể. Vị trí mà tuỷ sống chiếm trong cơ thể thay đổi tuỳ theo tuổi phôi thai. So với khối lượng trục não tuỷ và khối lượng toàn bộ cơ thể, khối lượng tương đối của tuỷ sống lúc mới đầu khá lớn, về sau nó sẽ giảm đi dần dần (Hình 14.14).

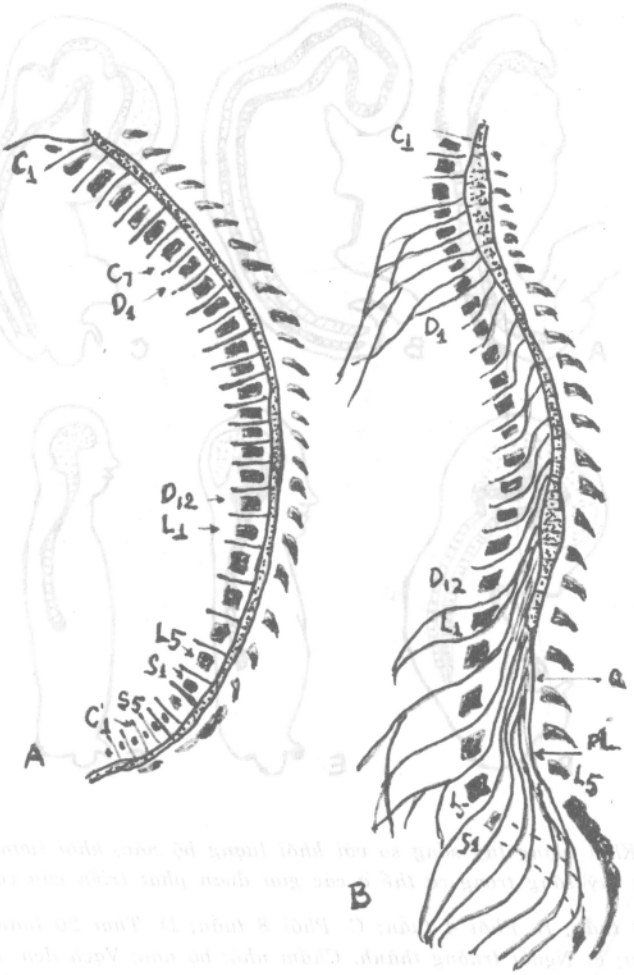


Hình 14.14. Khối lượng tuỷ sống so với khối lượng bộ não, khối lượng toàn thân và vị trí của tuỷ sống trong cơ thể ở các giai đoạn phát triển của cá thể người.

A. Phôi 3 tuần; B. Phôi 4 tuần; C. Phôi 8 tuần; D. Thai 20 tuần; E. Trẻ mới ra đời; F. Người trưởng thành. Chấm nhỏ: bộ não; Vạch đen: tuỷ sống.

2.1.4.2 Đối chiếu sự phát triển của tuỷ sống với sự phát triển của cột sống. Trước tháng thứ tư của thời kỳ thai, cho tới khi thai dài 30mm, ống tuỷ và ống sống phát triển gần như song song với nhau. Ống tuỷ chiếm toàn bộ chiều dài ống sống và từ nơi phát sinh, những dây thần kinh tuỷ sống tiến thẳng góc với ống sống để đi ra khỏi ống ấy qua lỗ tiếp hợp nằm ngang mức với nơi phát sinh ra chúng (Hình 14.15A). Từ tháng thứ tư, cột sống dài ra nhanh hơn ống tuỷ, vì vậy ống tuỷ không chiếm toàn bộ chiều dài ống sống và những rễ của dây thần kinh tuỷ sống thắt lưng và của dây thần kinh tuỷ sống cùng, lúc mới đầu nằm ngang, bị ống sống kéo xuống phía dưới. Chúng trở thành dài, đứng thẳng và tạo thành *đuôi ngựa* ở dưới chỗ tận cùng của tuỷ sống, nghĩa là ở dưới chỗ ngang mức với đốt sống thắt lưng thứ ba của trẻ mới ra đời và ngang mức với đốt sống thắt lưng thứ hai của người trưởng thành (Hình 14.15B).

Tuỷ sống chỉ gắn vào đầu tận cùng của cột sống bằng một đoạn đã bị teo gọi là *dây tận* (filum terminal), đại diện cho đoạn đuôi của ống tuỷ.



Hình 14.15. Những biến đổi định khu của tuỷ sống đối chiếu với ống sống.
A. Tuỷ sống của thai trước tháng thứ tư; B. Tuỷ sống người trưởng thành;
C. Đốt sống cổ; D. Đốt sống lưng; L. Đốt sống thắt lưng; S. Đốt sống cùng;
C'. Đốt sống cụt; Q. Đuôi ngựa; PL. Nơi chọc ống sống.

Chính là ở dưới đốt sống thắt lưng thứ hai và nói chung, giữa các đốt sống thắt lưng thứ tư và thứ năm, người ta có thể *chọc ống sống* để hút lấy nước não tuỷ mà không sợ nguy hiểm. Thật vậy, ở chỗ này, không có tuỷ sống mà chỉ có màng não tuỷ, nước não tuỷ và những dây thần kinh tuỷ sống dễ di động của đuôi ngựa mà kim có thể trượt trên chúng.

Có hai nơi tuỷ sống to ra tạo thành *phình cổ* và *thắt lưng*. Những chỗ phình ấy chứa nhiều nguyên bào thần kinh, phù hợp với sự phân bố thần kinh cho chi trên và chi dưới (Hình 14.15B).

2.2. SỰ PHÂN ĐỐT

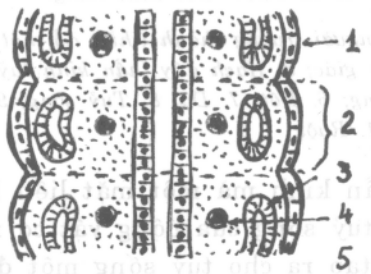
2.2.1. Sự tổ chức theo kiểu phân đốt.

Sự tổ chức cơ thể theo kiểu phân đốt xuất hiện trước hết ở loài giun đốt (Hình 14.1C). Mỗi đốt có một đôi hạch thần kinh, một đoạn da, một nhóm cơ và những bộ phận khác phát sinh từ trung bì (các tạng, mạch máu vân vân). Từ đoạn da có những đường dẫn truyền cảm giác đi vào các hạch. Từ các hạch lại có những đường vận động đi ra tới các cơ. Như vậy có một đơn vị giải phẫu và sinh lý mà trên lý thuyết có thể hoạt động độc lập. Đơn vị cấu tạo ấy biểu lộ một sự tiến bộ có hệ thống so với những cấu trúc phân tán thấy ở các động vật không xương sống thấp kém hơn (Hình 14.1A).

Tiến lên các bậc thang tiến hoá cao hơn của các động vật không xương sống, thí dụ các loài sâu bọ, những đôi hạch thần kinh trong các đốt kế cận nhau sát nhập với nhau. Những đốt phối hợp hoạt động với nhau. Tính độc lập của mỗi đốt bị hy sinh vì lợi ích chung.

Ở động vật có xương sống và ở loài người, tập hợp ống-mào thần kinh thay thế cho một hệ thống, chủ yếu gồm các hạch của các động vật không xương sống. Trong khi đó sự phân đốt vẫn giữ nguyên ở các bộ phận khác. Nó biểu lộ trước hết bằng sự phân đoạn của trung bì cận trục thành các khúc nguyên thuỷ. Những khúc nguyên thuỷ đầu tiên xuất hiện ở vùng dưới của đầu rồi sự xuất hiện các khúc ấy dần dần tiến về phía đuôi.

Mào thần kinh cũng chia thành từng đoạn và cho mầm của các hạch dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai) tương ứng với các khúc nguyên thuỷ. Một vùng da đối diện với một khúc nguyên thuỷ tạo ra một *đốt da*. Bản thân tuỷ sống không chia đốt. Nhưng người ta có thể coi nó có sự chia đốt ảo vì mỗi tầng hạch và khúc nguyên thuỷ tương ứng, về mặt hoạt động, ứng với một tầng tuỷ sống hay một *đốt thần kinh*. Các thành phần khác nhau bao gồm một đốt da, một hạch thần kinh tuỷ sống, một đốt thần kinh, một đốt cơ phát sinh từ khúc nguyên thuỷ tạo thành một *đốt cơ thể* (Hình 14.16).

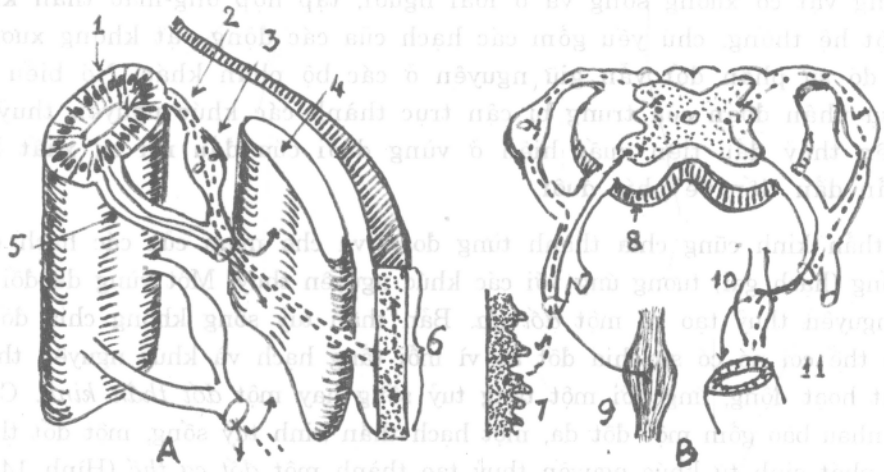


Hình 14.16. Đốt giải phẫu.

1. Đốt da; 2. Đốt; 3. Khúc nguyên thuỷ; 4. Mầm hạch thần kinh; 5. Ống thần kinh.

2.2.2. Sự phân đốt của tuỷ sống.

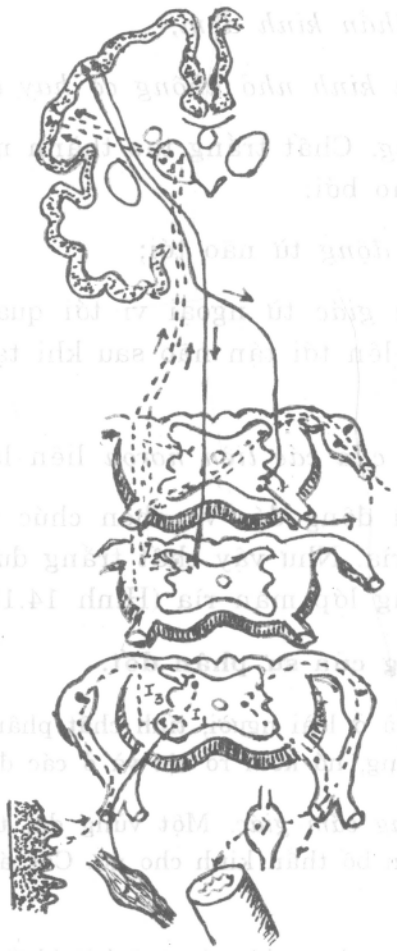
Mỗi đốt thần kinh nhận những đường cảm giác truyền vào của một đoạn da nhất định tức là từ một *đốt da* và phát sinh những đường vận động truyền ra tới một nhóm cơ nhất định tức là tới một *đốt cơ*. Về mặt giải phẫu, đốt da và đốt cơ tương ứng với nhau nằm ở cùng một mức (Hình 14.17A). Về mặt phôi thai học, những thành phần khác nhau trong việc tổ chức như vậy thì không biến đổi. Đặc biệt là sự phát triển bình thường của một đoạn tuỷ sống cần sự phát triển bình thường của các thành phần khác (da, cơ). Nói chung những tương tác giữa sự phát triển của hệ thần kinh trung ương với sự phát triển của các thành phần khác thì không đổi. Những đường cảm giác truyền vào cũng tới môi trường bên trong của các tạng. Sự đáp ứng các kích thích tiến hành qua những đường vận động của hệ thần kinh (Hình 14.17B).



Hình 14.17. Đốt chức năng.

A. Ở phôi thai; B. Ở người trưởng thành (thiết đồ một đốt ảo).
1. Ống tuỷ; 2. Rễ cảm giác; 3. Hạch dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai); 4. Đốt cơ; 5. Rễ vận động; 6. Đốt; 7. Da; 8. Tuỷ sống; 9. Bắp cơ; 10. Hạch thần kinh thực vật; 11. Ruột.

Tập hợp những đốt thần kinh mà một mặt liên lạc với nhau và mặt khác, liên lạc với não, tạo thành tuỷ sống của động vật có xương sống. Vô vàn những liên lạc liên đốt thần kinh tạo ra cho tuỷ sống một đơn vị và một sự phối hợp hoạt động. Ở động vật có vú và ở loài người, những liên lạc ấy và ảnh hưởng của não làm giảm khá nhiều tính tự trị của mỗi đốt (Hình 14.18).



Hình 14.18. Những đường tuỷ và những mối quan hệ giữa tuỷ sống với bộ não và với các cơ quan.

Nét liền: đường vận động; Nét không liên tục: đường cảm giác; Đường chấm nhỏ: đường liên lạc; Đường chấm vạch: đường vận động của hệ thực vật.

Tóm lại tuỷ sống gồm:

2.2.2.1. Chất xám. Chất xám tạo ra một hệ thống các trung tâm thần kinh nối tiếp nhau. Chất xám cấu tạo bởi:

- *Những nơron phát sinh từ nguyên bào thần kinh.* Những nơron này gồm:

+ *Những nơron vận động thân và tạng* tức là những trung tâm phát, có nguồn gốc từ lá căn bản (sừng trước và sừng bên);

+ *Những nơron cảm giác thân và tạng* tức là những trung tâm thu, phát sinh từ lá cánh (sừng bên và sừng sau);

+ *Những nơron liên lạc* (những *liên nơron*) *trong một đốt* I_1;

+ *Những nơron liên lạc giữa các đốt I_2 và I_3* phát sinh hầu hết ở lá cánh và đặc biệt là rất nhiều ở sừng sau;

- *Những tế bào thần kinh đệm;*

- *Những sợi thần kinh nhỏ không có hay có ít myêlin.*

2.2.2.2. Chất trắng. Chất trắng tạo thành một tập hợp các đường liên lạc. Chất trắng cấu tạo bởi:

- *Những sợi vận động* từ não tới;

- *Những sợi cảm giác* từ ngoại vi tới qua trung gian các hạch dây thần kinh não tuỷ và lên tới tận não sau khi tạo thành trạm liên lạc hay không ở sừng sau;

- *Những sợi trục của các liên nơron* liên lạc giữa các đốt.

Những bó sợi thì đông đúc và chen chúc nhau, tạo ra đường đi của chúng trong lớp màn rìa. Như vậy chất trắng được tạo ra do sự đi qua của các sợi có myêlin trong lớp màn rìa (Hình 14.18).

2.2.3. Những biến dạng của sự phân đốt.

Ở động vật có vú và ở loài người, tính chất phân đốt tồn tại ở các đường cảm giác. Ở các đường vận động, nó kém rõ rệt và ở các đường thực vật, nó mờ nhạt đi.

2.2.3.1. Ở các đường cảm giác. Một vùng da, tức là một *đốt da*, tương ứng với một rễ cảm giác phân bố thần kinh cho nó. Các áp dụng lâm sàng của sự phân đốt này là:

- *Trong những trường hợp chèn ép tuỷ bởi khối u.* Có thể xác định vị trí nơi bị chèn ép bằng cách tìm vùng da (đốt da) tương ứng bị mất cảm giác.

- *Trong bệnh Zona.* Tổn thương da cho phép xác định hạch bị tổn thương.

2.2.3.2. Ở những đường vận động. Sự phân đốt tồn tại ở các khoang liên sườn. Nó kém rõ rệt hơn ở các chi và vùng thắt lưng. Thật vậy, ở các vùng ấy, do chức năng vận động của chúng phức tạp, một nhóm cơ có thể được phân bố những dây thần kinh vận động từ những tầng khác nhau tới.

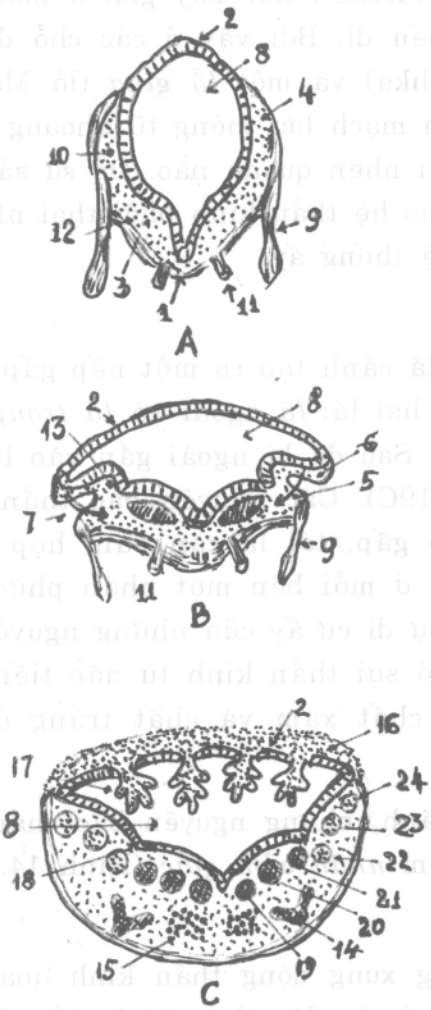
Ở đầu, trên lý thuyết, sự phân đốt lồng vào nhau vì ở các động vật có xương sống, đặc biệt là ở động vật có vú, sự đầu hoá hệ thần kinh làm rối loạn tính chất phân đốt nguyên thuỷ.

Về mặt chức năng, những hoạt động của tuỷ sống có tính phân đốt như những phản xạ xương - gân hay phản xạ tiểu tiện đã được kiểm soát, lại càng được kiểm soát bởi những trung tâm thượng tầng của não, khi sự tiến hoá của động vật có xương sống càng cao.

2.2.3.3. Ở những đường thực vật. Tính phân đốt mờ nhạt đi, vì cũng như phần lớn các cơ ở thành cơ thể, một tạng được phân bố nhiều dây thần kinh từ các tầng khác nhau tới.

3. PHÁT TRIỂN CỦA NÃO CUỐI

Não cuối là túi não cuối cùng, nằm trong khoảng từ rễ cổ thứ nhất tới chỗ bắt đầu đường cong cầu. Não cuối sẽ phát triển thành hành não. Khác với ống tuỷ, sự phát triển của não cuối có đặc điểm là các thành bên của nó (các lá căn bản và lá cánh) di chuyển theo kiểu xoay quanh một trục ảo nằm ở lá đáy. Sự di chuyển đó có thể ví như sự di chuyển của tờ giấy khi ta mở quyển sách (Hình 14.19).



A. Ở phôi người 10mm; B. Ở phôi người 13mm; C. Sơ đồ cho thấy sự biệt hoá của lá căn bản và lá cánh.
1. Lá đáy; 2. Lá lưng; 3. Lá căn bản; 4. Lá cánh; 5. Lá trong của nếp gấp lá cánh; 6. Lá ngoài của nếp gấp lá cánh; 7. Rãnh ngoài xen giữa hai lá của nếp gấp lá cánh; 8. Não thất thứ tư; 9. Dây thần kinh phế vị (dây X); 10. Vùng nội tuỷ; 11. Dây thần kinh dưới lưỡi (dây XII); 12. Lớp màn rìa; 13. Lớp áo; 14. Trám hành; 15. Chất lưới; 16. Màn mạch; 17. Đám rối màn mạch; 18. Rãnh ranh giới; 19. Nhóm thân đi (Dây XII); 20. Nhóm tạng đi đặc biệt (các dây IX, X và XI); 21. Nhóm tạng đi chung; 22. Nhóm tạng đến chung; 23. Nhóm tạng đến đặc biệt; 24. Nhóm thân đến.

Hình 14.19. Sự phát triển của hành não.

Khoang của não cuối, cùng với khoang của não dưới tạo thành *não thất thứ tư*, phủ bởi biểu mô não thất. Do sự di chuyển của các lá cánh và lá căn bản và do sự bành trướng của lá lưng sang hai bên, não thất thứ tư có hình thoi, dẹt theo chiều lưng-bụng. Phần rộng nhất của não thất thứ tư nằm ngang mức với đường cong cầu (Hình 14.7 và 14.21A).

3.1. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ LƯNG

Sau khi bành trướng sang hai bên, lá lưng vẫn mỏng và cấu tạo bởi biểu mô vuông đơn. Biểu mô này được phủ ở mặt lưng bởi trung mô tức là *màng nuôi*. Biểu mô và màng này tạo thành *màn mạch*. Ở phôi người 4 tuần, ở ngang mức với đường cong cầu, trung mô màn mạch chứa nhiều mạch, phát triển mạnh, đẩy biểu mô lồi về phía não thất thứ tư, tạo thành những *đám rối màn mạch* (Hình 14.19C). Lúc bấy giờ, ở một vài nơi, lá lưng rất mỏng, lòi ra ngoài và biến đi. Bởi vậy ở các chỗ đó xuất hiện những lỗ. Có hai *lỗ bên* (lỗ Luschka) và một *lỗ giữa* (lỗ Magendie) cho phép nước não tuỷ tiết ra bởi màn mạch lưu thông từ khoang của các não thất (Hình 14.21C) tới khoảng dưới nhện quanh não. Do sự sản xuất nước não tuỷ, rối màn mạch cung cấp cho hệ thần kinh phôi thai những protein cần thiết cho sự phát triển của hệ thống ấy.

3.2. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CÁNH

Ở phôi người 11-13mm, mỗi lá cánh tạo ra một nếp gấp dọc lồi vào não thất thứ tư. Nếp gấp ấy gồm hai lá: *lá ngoài* và *lá trong* ngăn cách nhau bởi một rãnh (Hình 14.19B). Sau đó lá ngoài gắn vào lá trong làm cho cái rãnh biến mất (Hình 14.19C). Các nguyên bào thần kinh từ lá ngoài di cư qua lá trong của nếp gấp, tới lá căn bản, họp với nhau ở vùng bên-bụng của lá này, tạo ra ở mỗi bên một nhân phức tạp gọi là *trám hành* (Hình 14.19B, C). Do sự di cư ấy của những nguyên bào thần kinh và do sự bắt chéo của các bó sợi thần kinh từ não tiến xuống hay từ tuỷ sống đi lên, sự phân bố chất xám và chất trắng ở hành não không đều như ở tuỷ sống.

Ở lá ngoài của nếp gấp lá cánh, những nguyên bào thần kinh cũng họp lại với nhau để tạo ra ba nhóm *nhân cảm giác* (Hình 14.19C).

3.2.1. Nhóm thân đến

Nằm ở phía bên, nhận những xung động thần kinh qua trung gian của những *bó tiền đình* và *bó ốc tai* của dây thần kinh tiền đình - ốc tai (dây VIII) và nhánh đi xuống hành não và tuỷ sống của dây thần kinh sinh ba (dây V).

3.2.2. Nhóm tạng đến đặc biệt.

Nằm ở giữa, nhận những xung động thần kinh từ các nụ vị giác của lưỡi, vòm miệng, họng miệng và nắp thanh quản. Về sau nhân của nhóm này sẽ tạo ra *nhân cô độc*.

3.2.3. Nhóm tạng đến chung.

Nằm ở bên trong, giáp với lá căn bản, được đại diện bởi những nhân cảm giác của dây thần kinh phế vị (dây X). Những nơron của nhóm này nhận cảm giác nội quan của tim và ống tiêu hoá.

3.3. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CĂN BẢN

Những nơron của lá căn bản tạo ra ba nhóm *nhân vận động* (Hình 14.19C):

3.3.1. Nhóm thân đi.

Nằm ở mỗi bên đường dọc giữa.

Những nơron thuộc nhóm này phân bố sợi trục cho những cơ vân phát sinh từ các khúc nguyên thuỷ thuộc vùng đầu. Những nơron ấy tạo thành phần kéo dài của sừng trước tuỷ sống về phía đầu. Do đó nhóm thân đi lan tới tận não giữa và não dưới theo kiểu tạo ra một cột nhân vận động gọi là *cột thân đi vận động:*

3.3.1.1. Ở não cuối cột ấy được đại diện bởi những nơron mà sợi trục tạo ra những sợi thần kinh của *dây thần kinh dưới lưỡi (dây XII)* phân bố cho bốn nguyên cơ chẩm (tức là cho những cơ của lưỡi).

3.3.1.2. Ở não dưới, nó được đại diện bởi những nơron mà sợi trục sẽ tạo ra những sợi thần kinh của *dây vận nhãn ngoài* (dây VI).

3.3.1.3. Ở não giữa, nó được đại diện bởi những nơron mà sợi trục sẽ tạo ra những sợi thần kinh của *dây thần kinh vận nhãn chung* (dây III) và *dây thần kinh cơ chéo to mắt* (dây IV).

Những nơron cho những sợi thần kinh của bốn dây thần kinh sọ kể trên (dây vận nhãn chung, dây cơ chéo to mắt, dây vận nhãn ngoài và dây dưới lưỡi) đều nằm gần đường dọc giữa.

3.3.2. Nhóm tạng đi đặc biệt.

Là nhóm giữa, cũng kéo dài tới tận não giữa, tạo thành *cột tạng đi đặc biệt.* Cột này được tạo ra bởi những nơron vận động phân bố sợi trục cho những cơ vân phát sinh từ trung mô của các cung mang. Ở não cuối, cột này được đại diện bởi những nơron cho những sợi trục tạo thành sợi thần kinh của *dây thần kinh phụ* (dây XI), *dây thần kinh phế vị* (dây X) và *dây thần kinh lưỡi họng* (dây IX).

3.3.3. Nhóm tạng đi chung.

Nằm ở phía bên, tạo thành bởi các nơron mà sợi trục của chúng phát triển dưới dạng những sợi trước hạch để tạo ra những synap ở các hạch phó giao cảm với các sợi thần kinh của các cơ co rút không theo ý muốn nằm ở trong thành các đường hô hấp, ruột và tim (Hình 14.19C).

4. PHÁT TRIỂN CỦA NÃO DƯỚI

Não dưới nằm trong khoảng từ đường cong cầu tới eo não sau. Sự phát triển của não dưới khác sự phát triển của não cuối bởi sự xuất hiện hai cơ quan đặc biệt:

- *Tiểu não* nằm ở phía lưng, đại diện cho trung tâm chính phối hợp vận động và điều chỉnh tư thế của cơ thể.

- *Cầu não* tạo ra đường qua lại của các sợi thần kinh nằm chen vào giữa tuỷ sống và não, tiểu não.

Trong quá trình phát triển của não dưới, những thành bên tiến lại gần nhau, nhưng đặc điểm cấu tạo hình thái học chủ yếu của túi não này vẫn còn có thể so sánh với những đặc điểm ấy của não cuối. Ở mỗi bên, người ta còn nhận thấy lá căn bản và lá cánh (Hình 14.20).

4.1. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CĂN BẢN VÀ SỰ TẠO RA CẦU NÃO

4.1.1. Lớp áo

Lớp áo chứa ba nhóm nhân vận động (Hình 14.20):

- *Nhóm thân đi* nằm ở bên trong và cho *dây thần kinh vận nhãn ngoài* (dây VI);

- *Nhóm tạng đi đặc biệt* cho những *dây thần kinh sinh ba* và *dây mặt.*

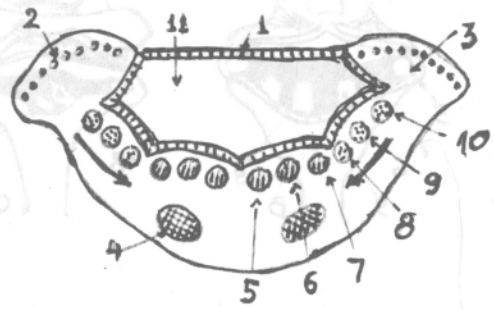
+ *Dây thần kinh sinh ba* (dây V) phân bố cho các cơ phát sinh từ cung mang thứ nhất: các *cơ nhai* (gồm *cơ cắn, cơ thái dương, cơ chân bướm*), *đoạn bụng trước cơ hai thân* và *cơ xương búa.*

+ *Dây thần kinh mặt* (dây VII) phân bố cho các cơ vân phát sinh từ cung mang thứ hai: *cơ của xương bàn đạp, cơ trâm móng, đoạn bụng sau của cơ hai thân* và *các cơ bám da của mặt.*

- *Nhóm tạng đi chung* nằm ở phía bên, chứa những *nhân nước bọt trên.* Những sợi trục của các nơron thuộc nhân này mượn đường đi của các sợi liên lạc giữa tiểu não và tuỷ sống. Ngoài những sợi ấy, cầu não còn chứa những *nhân cầu* được tạo ra ở lá cánh của não dưới và não cuối. Những sợi trục của các nhân này đi tới tiểu não và tạo thành *cuống tiểu não.*

4.2. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CÁNH VÀ SỰ TẠO RA MÔI THOI

Ở não dưới, sự phát triển lá cánh khá phức tạp (Hình 14.20).



Hình 14.20. Sự phát triển của não dưới.

1. Biểu mô nội tuỷ của lá lưng; 2. Lớp hạt ngoài; 3. Môi thoi; 4. Nhân cầu; 5. Nhóm thân đi (dây vận nhãn ngoài - dây VI); 6. Nhóm tạng đi (dây sinh ba - dây V và dây mặt - dây VII); 7. Nhóm tạng đi chung; 8. Nhóm tạng đến chung (dây phế vị - dây X); 9. Nhóm tạng đến đặc biệt; 10. Nhóm thân đến (dây sinh ba - dây V); 11. Não thất thứ tư.

4.2.1. Đoạn bụng giữa của lá này.

Chứa ba nhóm nhân cảm giác:

4.2.1.1. Nhóm thân đến chứa những nơron của nhánh đi lên cầu não của *dây thần kinh sinh ba* (dây V) và một đoạn nhỏ của *phức hợp tiền đình - ốc tai;*

4.2.1.2. Nhóm tạng đến đặc biệt đại diện bởi *đoạn sọ* của *nhân cô độc;*

4.2.1.3. Nhóm tạng đến chung đại diện cho *đoạn gần sọ hơn* của *nhân cảm giác lưng của dây thần kinh phế vị (dây X).*

4.2.2. Đoạn lưng bên của lá cánh.

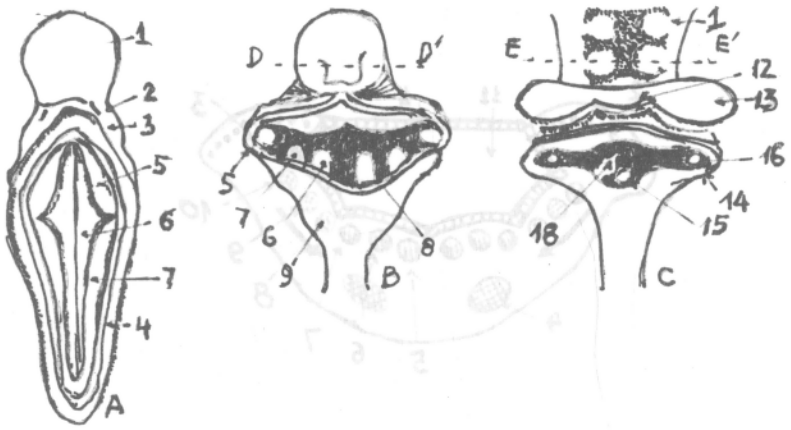
Lan về phía lưng rồi về phía đường giữa, tạo thành môi thoi (Hình 14.20). Mỗi môi thoi có hai lá ngăn cách nhau bởi một ngách của não thất thứ tư: *lá lưng* tiếp với trần não thất thứ tư, còn *lá bụng* tiếp với đoạn bụng của lá cánh. Môi thoi sẽ phát triển thành *tiểu não.*

4.3. PHÁT TRIỂN CỦA TIỂU NÃO

4.3.1. Tạo cơ quan.

Ở phôi người, tiểu não bắt đầu phát triển vào khoảng ngày thứ 40-45 của đời sống trong bụng mẹ. Ở phía đuôi của não dưới, các môi thoi xa

nhau, nhưng càng gần phía đầu phôi, chúng càng tiến lại gần nhau và tạo ra trên trần não dưới một tấm ngang dày gọi là *tấm tiểu não* (Hình 14.21A, B).



Hình 14.21. Sự tạo ra tấm tiểu não.

Thiết đồ đứng ngang não dưới và não cuối. Trần não thất thứ tư đã bị cắt bỏ để nhìn thấy sàn của nó.

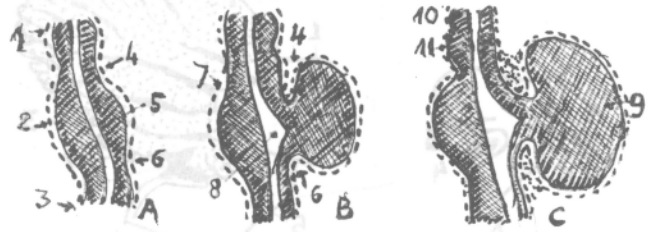
1. Não giữa; 2. Dây thần kinh vận nhãn ngoài (dây VI); 3. Não dưới; 4. Não cuối; 5. Môi thoi; 6. Lá cản bản; 7. Lá cánh; 8. Rãnh ranh giới; 9. Hành não; 10. Củ não sinh tư trên; 11. Củ não sinh tư; 12. Thuỳ nhộng; 13. Bán cầu tiểu não; 14. Thùy hòn; 15. Lỗ giữa (lỗ Magendie); 16. Lỗ bên (lỗ Luschka); 17. Màn tuỷ dưới; 18. Não thất thứ tư.

Trần của não dưới tạo bởi biểu mô não thất lót ngoài bởi trung mô. Trung mô này chứa nhiều mạch và tạo ra *màng nuôi*. Về phía đầu tấm tiểu não tiếp với trần não giữa bởi một lá trung gian mỏng gọi là *màn tuỷ trên,* và về phía đuôi với não cuối cũng bởi một lá trung mô mỏng gọi là *màn tuỷ dưới* (Hình 14.22A). Tấm tiểu não dày lên mau chóng và tạo thành một khối lồi về phía lưng - trên của trần não dưới và não cuối. Trong khi đó những màn tuỷ trên và màn tuỷ dưới vẫn mỏng (Hình 14.22B).

Khi tấm tiểu não mới bắt đầu phát triển, nó và các màn tuỷ trên và dưới còn gần như nằm trên một đường thẳng (Hình 14.22A). Khi tấm tiểu não ngày càng dày lên ở trên trần não dưới và não cuối, giữa tấm tiểu não và các màn tuỷ trên và dưới, những khe xuất hiện ngày càng sâu. Mô liên kết phát sinh từ trung mô giàu mạch máu tập trung và lấp đầy các khe ấy nghĩa là chen vào giữa tiểu não và *màng nóc* (Hình 14.22B, C). Bởi vậy màn tuỷ trên trở thành *van màn tuỷ trên*, còn *màn tuỷ dưới* trở thành *van màn tuỷ dưới* (Hình 14.22C).

Tiểu não và cuống tiểu não chỉ phát triển ở phần lưng của não dưới. Ở mỗi bên van màn tuỷ trên, thành của não dưới cũng như thành của não

cuối phát triển rất mạnh. Những phần lưng của lá cánh sẽ tạo ra những *cuống tiểu não trên.*



Hình 14.22. Sự tạo ra các van màn tuỷ trên và màn tuỷ dưới.

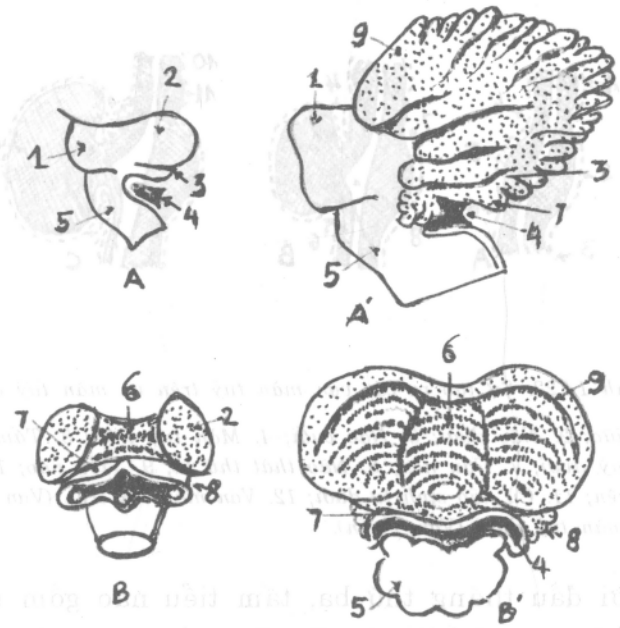
1. Não giữa; 2. Não dưới; 3. Não cuối; 4. Màn tuỷ trên; 5. Tấm tiểu não; 6. Màn tuỷ dưới; 7. Cầu não; 8. Não thất thứ tư; 9. Tiểu não; 10. Củ não sinh tư trên; 11. Củ não sinh tư dưới; 12. Van màn tuỷ trên (Van Wieussen); 13. Van màn tuỷ dưới (Van Tarin).

Ở phôi người đầu tháng thứ ba, tấm tiểu não gồm một *đoạn giữa* và hai *thuỳ bên* (Hình 14.21C và 14.23B). Đoạn giữa là *thuỳ nhộng* tương lai. Một rãnh ngang thấy ở mặt sau cấu trúc nguyên phát này định ranh giới cho *thuỳ hòn* phát sinh từ thuỳ nhộng và *thuỳ nhung* phát sinh từ các thuỳ bên (Hình 14.23 A, A').

Thuỳ nhộng, thuỳ hòn và thuỳ nhung tạo thành *tiểu não cũ*. Trong quá trình tiến hoá của tiểu não, tiểu não cũ là phần cổ xưa nhất, được phát sinh trước tiên. Về mặt phát triển chủng loại, tiểu não của các động vật có xương sống cấp thấp chỉ cấu tạo bởi tiểu não cũ đảm nhiệm chức năng giữ thăng bằng không có ý thức.

Ở phôi người cuối tháng thứ ba, sự lớn lên rất mạnh của các thuỳ bên tạo ra các bán cầu tiểu não. Những bán cầu tiểu não chỉ thấy ở động vật có xương sống cấp cao. Chúng đặc biệt phát triển rất mạnh ở động vật có vú và nhất là ở loài người. Ở những loài này, chúng tạo ra *tiểu não mới,* cơ quan vận động tuỳ ý, có liên quan chặt chẽ với *vỏ não mới* phát triển song song với nó. Sự phát triển của tiểu não mới xảy ra chậm chạp sau khi trẻ ra đời. Trong khi đó sự trưởng thành của tiểu não cũ kết thúc trước khi trẻ ra đời.

Cấu trúc lá thấy trên mặt tiểu não xuất hiện vào tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ do sự tạo ra những khe, rãnh, lúc mới đầu thấy ở thuỳ nhộng, rồi ở các bán cầu tiểu não (Hình 14.23B, A', B').



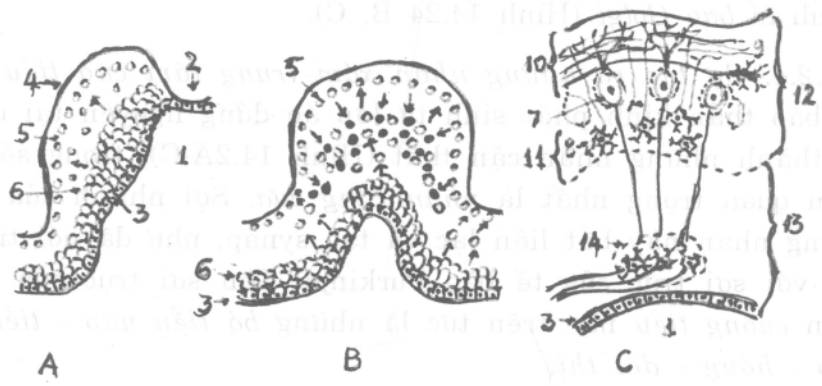
Hình 14.23. Sự phát triển tiểu não
A, A'. Nhìn bên; B, B'. Nhìn mặt lưng.

1. Cầu não; 2. Thuỳ bên; 3. Rãnh ngang; 4. Não thất thứ tư; 5. Hành não; 6. Thuỳ nhộng; 7. Thuỳ hòn; 8. Thuỳ nhung (Nhung não); 9. Bán cầu tiểu não.

4.3.2. Tạo mô.

Cũng như các đoạn khác của ống thần kinh, lúc mới đầu tấm tiểu não cũng gồm ba lớp: *lớp nội tuỷ* tiếp xúc với não thất thứ tư, *lớp áo* ở giữa và *lớp màn rìa* là lớp ngoại vi (Hình 14.24A). Trong quá trình phát triển của tiểu não, những nguyên bào thần kinh phát sinh từ lớp áo, di cư qua lớp màn rìa, tiến lên mặt tiểu não, tạo ra *lớp hạt ngoài* (Hình 14.24A và 14.20). Đó là sự di cư lần thứ nhất, *sự di cư ly tâm* của các nguyên bào thần kinh của tấm tiểu não.

4.3.2.1. Sự tạo ra lớp tế bào Purkinje. Ở lớp áo, một số nguyên bào thần kinh lớn hơn các nguyên bào thần kinh khác, chỉ di cư lên mặt lớp ấy để tạo ra những *tế bào Purkinje*. Những sợi trục của tế bào này tiến sâu vào bên trong để tạo synap với các sợi nhánh của các nơron nằm bên trong không di cư. Những nơron này về sau sẽ tạo ra *nhân cận thất* (Hình 14.24C).



Hình 14.24. Sự tạo mô của tiểu não.

1. Não thất 4; 2. Trần não thất 4; 3. Lớp nội tuỷ (lớp sinh sản); 4. Môi thoi; 5. Lớp hạt ngoài; 6. Lớp áo; 7. Tế bào Purkinje; 8. Hạt tiểu não; 9. Tế bào giỏ; 10. Lớp phân tử; 11. Lớp hạt tiểu não; 12. Chất xám; 13. Chất trắng; 14. Nhân cận thất (nhân răng cưa).

4.3.2.2. Sự tạo ra lớp phân tử và những tế bào giỏ. Những sợi nhánh mọc ra từ thân tế bào Purkinje tiến ra ngoại vi, chia thành nhiều nhánh nhỏ, tiến thẳng góc với mặt lá tiểu não, chiếm toàn bộ lớp trên mặt của tiểu não (lớp màn rìa). Lớp này trở thành *lớp phân tử* của tiểu não, ở đó những tế bào thuộc lớp hạt ngoài vẫn còn khả năng sinh sản theo kiểu gián phân và chúng tạo thành lớp sinh sản trên mặt tiểu não. Ở lớp này, một số tế bào, sau khi sinh ra, đứng nguyên tại chỗ và sẽ biệt hoá thành *tế bào giỏ*. Từ thân tế bào phát sinh một số sợi nhánh ngắn và một sợi trục dài chạy song song với mặt lá tiểu não. Trên đường đi, sợi trục đẻ ra những nhánh tiến xuống lớp tế bào Purkinje, toả ra ở đấy một lưới sợi vây quanh thân tế bào Purkinje như cái giỏ cho nên những tế bào này gọi là *tế bào giỏ* (Hình 14.24C).

4.3.2.3. Sự tạo ra lớp hạt tiểu não. Từ lớp hạt ngoài ở trên mặt lá tiểu não, một số tế bào khác di cư vào trong sâu, tiến qua lớp phân tử và lớp tế bào Purkinje. Đó là sự di cư lần thứ hai, sự *di cư hướng tâm* của các nguyên bào thần kinh ở trên mặt lá tiểu não. Trong số các tế bào di cư, một số tế bào trở thành hình thoi, lúc mới đầu nằm theo hướng tiếp tuyến với mặt lá tiểu não. Rồi những tế bào ấy xoay một góc 90°C để nằm theo hướng thẳng góc với mặt lá tiểu não. Trong quá trình di cư, thân tế bào để lại ở phía sau một dải bào tương dài và nhỏ, tạo thành một sợi trục thẳng góc với mặt lá tiểu não. Đầu xa của sợi trục chia làm hai nhánh chạy song song với mặt lá tiểu não để đến bắt liên lạc và tạo synap với những sợi nhánh của tế bào Purkinje. Chung quanh thân tế bào mọc ra những sợi nhánh ngắn và nhỏ. Nhân chiếm gần hết thân tế bào. Những tế bào này trở thành *tế bào hạt*

của tiểu não. Một số nguyên bào thần kinh khác di cư tới lớp này sẽ biệt hoá thành *tế bào Golgi* (Hình 14.24 B, C).

4.3.2.4. Sự tạo ra những nhân xám trung tâm của tiểu não. Một số nguyên bào thần kinh phát sinh từ lớp áo đứng nguyên tại chỗ, không di cư, tạo thành những nhân cận thất (Hình 14.2A-C), trong số những nhân ấy, nhân quan trọng nhất là *nhân răng cưa*. Sợi nhánh của những nơron nằm trong nhân này bắt liên lạc và tạo synap, như đã nói trên (xem mục 4.3.2.1), với sợi trục của tế bào Purkinje. Còn sợi trục của chúng tạo ra phần lớn *cuống tiểu* não trên tức là những *bó tiểu não - tiền đình* và *bó tiểu não - hồng - đồi thị*.

Sự di cư các nguyên bào thần kinh ở tiểu não rất quan trọng. Nó làm cho ở tiểu não, chất trắng chiếm vị trí trung tâm, chất xám chiếm vị trí ngoại vi, trái ngược với ở tuỷ sống. Ngoài ra, ở vùng trung tâm tiểu não còn có những nhân xám do một số nguyên bào thần kinh không di cư.

Sự tổng hợp DNA rất cần thiết cho sự biệt hoá các nguyên bào thần kinh nằm trong lớp hạt ngoài của tiểu não. Gần đây, để điều trị những bệnh do virus gây ra, người ta thường dùng những thuốc có khả năng phong bế sự tổng hợp DNA của virus. Người ta cho rằng sự điều trị bằng các thứ thuốc ấy có thể là nguồn gốc những tai biến quan trọng trong quá trình sinh sản những nguyên bào thần kinh ở tiểu não.

Ở tiểu não cũ, những đường liên lạc tiểu não - não xảy ra trong đời sống phôi thai. Ở tiểu não mới, sự tạo ra các bao myêlin và những đường liên lạc tiểu não - não xảy ra muộn và chậm hơn, sau khi trẻ ra đời.

5. PHÁT TRIỂN CỦA NÃO GIỮA

Về mặt hình thái, trong số các túi não, não giữa là túi não nguyên thuỷ nhất. Trong quá trình phát triển các túi não, não giữa là túi não duy nhất không phân đôi. Sự phát triển của nó tương đối đơn giản. Các thành của nó đều dày lên. Lòng của nó kém phát triển và tạo thành một ống nhỏ gọi là *cống não giữa (cống Sylvius)*, thông não thất thứ tư với não thất thứ ba. Trên thiết đồ ngang, các lá cánh và lá căn bản còn phân biệt nhau rõ rệt và ngăn cách nhau bởi rãnh ranh giới (Hình 14.25A).

5.1. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CÁNH VÀ SỰ TẠO RA CỦ NÃO SINH TƯ

Lúc mới đầu, những lá cánh xuất hiện dưới hình thức hai khối lồi dọc, ngăn cách nhau bởi một chỗ hơi lõm ở giữa. Về sau một rãnh ngang chia mỗi khối lồi làm hai *củ não sinh tư trên* và *dưới* (Hình 14.21B, C).

Sự tạo ra những củ não sinh tư là do sự tăng sinh mạnh mẽ tế bào nằm ở lớp áo kèm theo sự di cư của tế bào tới lớp màn rìa, ở đó các tế bào xếp chồng lên nhau (Hình 14.25B).

Ở các động vật có xương sống thấp kém, những củ não sinh tư thực sự là những phần cảm giác. Ở các động vật có xương sống cao cấp có vỏ não mới thị giác và thính giác, chúng thoái triển, và những củ não sinh tư trên chỉ là những trung tâm phối hợp và trung tâm phản xạ đối với xung động thị giác, còn những củ não sinh tư dưới là những trung tâm dẫn truyền liên synap của các phản xạ thính giác. Những phản xạ thị giác và thính giác ấy thì độc lập với sự thu nhận ý thức.

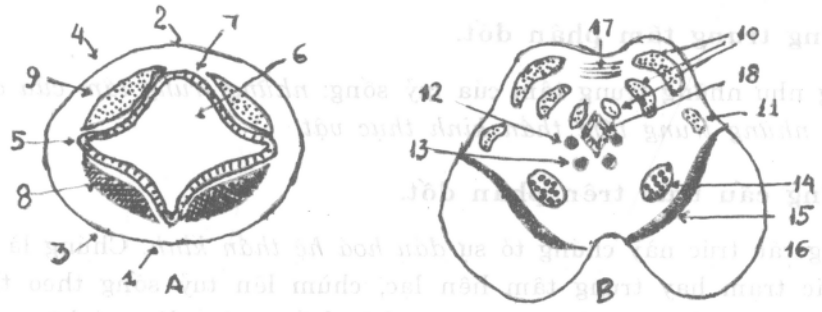
5.2. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CĂN BẢN VÀ SỰ TẠO RA CUỐNG NÃO

5.2.1. Lớp áo.

Lớp áo tạo ra hai nhóm nhân vận động:

5.2.1.1. Nhóm thân đi là nhóm bên trong, được đại diện bởi các nhân của *dây vận nhỡn chung* (dây III) và *dây cơ chéo to mắt* (dây IV) phân bố cho những nguyên cơ trước thị tức là những cơ vận nhỡn.

5.2.1.2. Nhóm tạng đi chung đại diện bởi nhân mà sợi trục của những nơron nằm trong đó phân bố cho các cơ thắt mống mắt (nhân Edinger Westphal) (Hình 14.25B).



Hình 14.25. Sự phát triển của não giữa

A. Thiết đồ ngang não giữa qua đường DD', ở hình 14.21B

B. Thiết đồ ngang não giữa qua đường EE' ở hình 14.21C

1. Lá đáy (sàn); 2. Lá lưng (trần); 3. Lá căn bản; 4. Lá cánh; 5. Rãnh ranh giới; 6. Khoang não giữa; 7. Lớp nội tuỷ; 8. Lớp áo; 9.Lớp màn rìa;10,11. Những nhân của củ não sinh tư; 12, 13. Những nhân của dây III (dây vận nhỡn chung); 12. Nhóm tạng; 13. Nhóm thân; 14. Nhân đỏ; 15. Liềm đen; 16. Cuống não; 17. Sợi mép; 18. Ống não giữa.

5.2.2. Lớp màn rìa.

Lớp màn rìa rộng ra nhiều và tạo ra *cuống đại não*, qua đó những sợi thần kinh từ vỏ não tới để đi đến những trung tâm nằm trong cầu não, hành não và tuỷ sống. Ở người trưởng thành, những sợi ấy tạo thành những *bó vỏ - cầu não, vỏ - hành não* và *vỏ-tuỷ sống*.

Chất xám của não giữa còn tạo ra *nhân đỏ* và *liềm đen* (Hình 14.25B). Những nhân này sát nhập vào những đường vận động ngoại tháp. Chúng phát sinh từ lá cánh và được tạo ra do sự di cư của tế bào về phía bụng hoặc biệt hoá tại chỗ từ lá căn bản. *Nhân đỏ* là một cấu trúc có nguồn gốc kép. Nó gồm những tế bào lớn mà về mặt phát triển chủng loại là những tế bào cổ xưa nhất và những tế bào nhỏ là những tế bào mới được tạo ra. Do đó nó có cấu tạo kép.

Đối diện với lá căn bản, những bó sợi vận động quan trọng nối vỏ não với các cấu trúc bên dưới làm cho lớp màn rìa dày lên khá nhiều. Lớp màn rìa với những sợi ấy tạo thành cuống não (Hình 14.25B). Những sợi cảm giác đi lên xen vào giữa những bộ phận phát sinh từ lá căn bản và những cuống đại não.

6. NHẬN XÉT CHUNG VỀ SỰ PHÁT TRIỂN CỦA BA TÚI NÃO DƯỚI CÙNG

Nói chung, những bộ phận có nguồn gốc từ não cuối, não dưới và não giữa đều cấu tạo bởi:

6.1. CHẤT XÁM phát sinh từ lá cánh và lá căn bản, gồm:

6.1.1. Những trung tâm phân đốt.

Giống như những trung tâm của tuỷ sống: *những trung tâm của các dây thần kinh sọ* và *những trung tâm thần kinh thực vật*.

6.1.2. Những cấu trúc trên phân đốt.

Những cấu trúc này chứng tỏ sự *đầu hoá hệ thần kinh*. Chúng là những trung tâm của các trạm hay trung tâm liên lạc, chùm lên tuỷ sống theo thứ bậc. Hơn nữa, nếu chúng phải sát nhập vào một hệ thống vận động (những đường ngoại tháp), chúng phát sinh toàn bộ hay một phần từ những lá cánh mà ở tuỷ sống là nền của các trạm hay của sự liên lạc. Nguồn gốc này tương ứng với vai trò mà các lá cánh đảm nhiệm trong sự đầu hoá hệ thần kinh.

Ngoài ra những cấu trúc trên phân đốt đặc trưng bởi sự di cư tế bào quan trọng và quan trọng hơn sự di cư tế bào ở tuỷ sống. Các cơ quan càng có liên quan với nó, sự di cư ấy càng phức tạp và càng hoàn thiện, thí dụ tiểu não.

6.1.2.1. Một số cấu trúc ấy, riêng cho các túi não, có ranh giới rõ rệt: trám hành và các nhân khác của hành não (nhân Goll, nhân Burdach và nhân Von

Monakov), các nhân của cầu não và tiểu não, nhân đỏ, liềm đen, nhân của củ não sinh tư (Hình 14.26).

6.1.2.2. Những cấu trúc khác thì phân tán như *chất lưới* chiếm phần bụng của cả ba túi não (Hình 14.26 và 14.19). Chất ấy được tạo thành bởi nhiều nhân nhỏ. Nó phát sinh từ lá cánh hay lá căn bản hoặc từ cả hai lá theo tỷ lệ khác nhau. Đoạn não giữa của nó kích động những đường vận động ngoại tháp, đoạn hành-cầu não của nó kích động các đường cảm giác đi lên và ức chế những đường tháp vận động.

6.2. CHẤT TRẮNG

Chất trắng cấu tạo bởi những bó sợi có myêlin làm cho lớp màn rìa phía bụng dày lên hay đi qua vùng giữa các nhân xám.

6.2.1. Những đường liên lạc.

Trong đốt hay giữa nhiều đốt tạo ra cho thân não một sự hoàn toàn đồng nhất về mặt chức năng và nối nó với các cấu trúc trên dưới gần nhau.

6.2.2. Những đường não tuỷ sống hay tuỷ sống - não.

Chỉ dùng thân não như một đường đi qua (thí dụ bó tháp, đường tuỷ sống-đồi thị của các cảm giác nhiệt và đau) hay tạo ra những trạm ở mức các trung tâm trên phân đốt (thí dụ các đường ngoại tháp, các đường tuỷ sống - hành não - đồi thị).

6.2.3. Những đường tuỷ sống-tiểu não.

Thí dụ bó tiểu não thẳng là bó cảm giác sâu không ý thức.

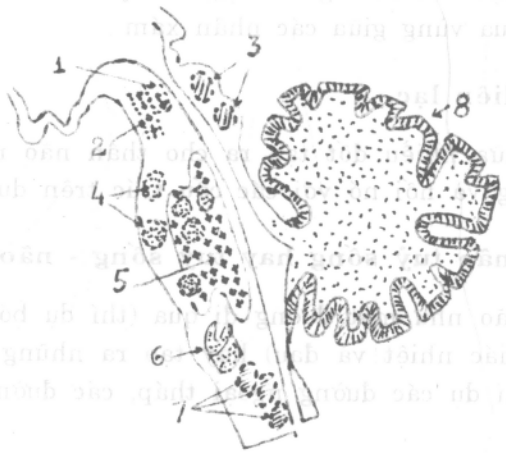
7. PHÁT TRIỂN CỦA NÃO TRUNG GIAN

Ở phía trên não giữa, các bộ phận phát sinh từ não trước (gồm não trung gian và não đỉnh) tạo ra não chính thức.

So với các túi não bên dưới, não trước có đặc điểm là lá cánh của nó phát triển rất mạnh, còn lá căn bản kém phát triển hơn. Một số tác giả cho rằng chỉ có lá cánh tạo ra túi não. Do sự bành trướng của lá cánh, não trước tạo ra nhiều cơ quan thu nhận và liên lạc nhiều hơn là những cơ quan vận động. Đồng thời tính phân đốt thần kinh cũng bị xóa nhoà. cung phản xạ đơn giản kiểu tuỷ sống không còn thấy ở não trước.

Do phát triển mạnh, não đỉnh dần dần bao trùm não trung gian và khi thai được hai tháng rưỡi, não trung gian bị các bán cầu đại não che khuất. Thành của hai túi não gắn vào nhau làm cho hai túi ấy tạo thành một đơn vị giải phẫu. Chỉ có phần sau não trung gian còn tự do và nối với não giữa (Hình 14.7 - 14.10).

Não đỉnh và não trung gian lúc mới đầu còn ngăn cách nhau trên một mặt phẳng đi qua phía trước chéo thị giác, cắt những lỗ liên thất (lỗ Monro) và mượn rãnh lưng để định ranh giới cho hai túi não. Đường nối não trung gian vào não giữa đi qua củ núm vú và tuyến tùng (Hình 14.27). Khoang của não trung gian là một khe dọc gọi là *não thất thứ ba*. Nhưng thực ra phần trước của não thất này được coi thuộc về não đỉnh.



Hình 14.26. Nguồn gốc và chức năng các nhân riêng của thân não.

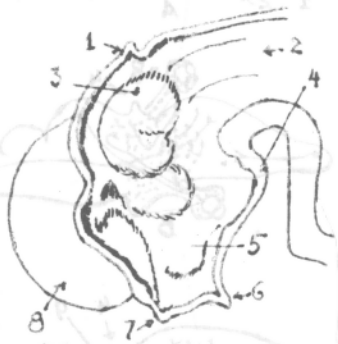
1. Nhân đỏ; 2. Liềm đen; 3. Củ não sinh tư; 4. Những nhân của cầu não; 5. Chất lưới; 6. Trám hành; 7. Các nhân cảm giác của hành não (nhân Goll, nhân Burdach và nhân Von Monakov). 8. Tiểu não.

Chú thích: Phần trung tâm tương đương với nguồn gốc, đường viền tương đương với chức năng của nhân: Vạch chéo ở trung tâm viền nét không liên tiếp: phát sinh từ lá cánh, những trạm của đường cảm giác; chấm nhỏ ở trung tâm, viền chấm nhỏ: phát sinh từ lá cánh, những trạm của các đường vận động; Chấm nhỏ ở trung tâm viền nét liền: phát sinh từ lá cánh, những trạm của các đường cảm giác và vận động; dấu cộng (+) viền chấm nhỏ; phát sinh từ lá cánh và hay từ lá cánh và lá căn bản, những trạm của các đường vận động; dấu cộng viền nét liền: phát sinh từ lá cánh và/hay từ lá cánh và lá căn bản, trạm của các đường cảm giác và vận động.

7.1. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CÁNH

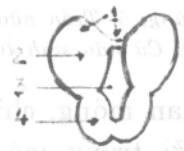
7.1.1. Phát triển về phía lưng lá cánh

Lá cánh tạo ra trần não thất thứ ba và vùng trên đồi (Hình 14.27 và 14.28).



Hình14.27. Nửa phải não trung gian phôi người khoảng 48 ngày (dài 19mm).

1. Mầm tuyến tùng; 2. Não giữa; 3. Vùng trên đồi; 4. Củ núm vú; 5. Vùng dưới đồi; 6. Tuyến yên thần kinh; 7. Chéo thị giác; 8. Bán cầu đại não.



Hình 14.28. Não trung gian

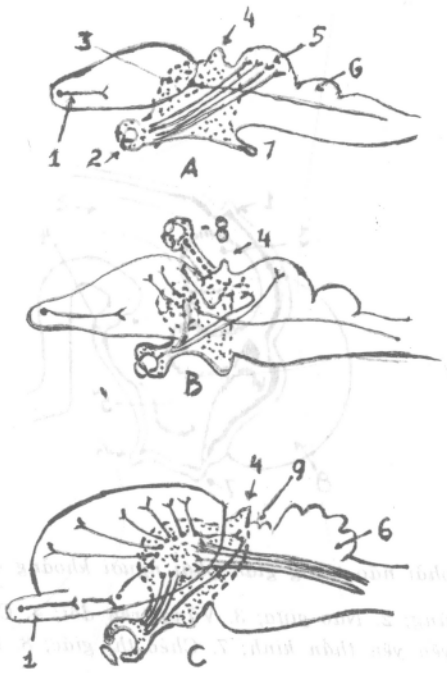
1. Vùng trên đồi; 2. Đồi thị; 3. Não thất thứ ba; 4. Vùng dưới đồi.

7.1.1.1. Phát triển chủng loại.

- *Ở động vật có xương sống thấp kém,* những cơ quan phát sinh từ trần não thất thứ ba phát triển mạnh, ở đó, chúng tạo ra *cơ quan thu nhận thần kinh cảm giác và cơ quan chế tiết, đặc biệt là tuyến tùng khá lớn (Hình 14.29A).*

- *Ở các loài bò sát.* Chúng còn sinh ra một cơ quan thực sự biệt hoá thành một cơ quan cảm giác là *mắt tùng* (Hình 14.29B). Ở một vài giống bò sát, con mắt ấy nằm trong màng cứng mỏng, trong suốt. Ở nòng nọc của một vài loài động vật lưỡng cư, nó nằm dưới da. Cấu tạo của mắt tùng khác với mắt bình thường bởi hai điểm: một là cái túi tạo ra nó không lõm vào nên các tế bào cảm giác hướng về khoang của cái túi và hai là nhân mắt do phần trước túi tạo ra.

- *Ở động vật có vú.* Vai trò quan trọng của vùng trên đồi giảm đi nhiều và những bộ phận kể trên thoái triển hay biến đi (Hình 14.29C).



Hình 14.29. Sự tiến hoá của các bộ phận phát sinh từ não trung gian, từ lớp lưỡng cư đến động vật có vú.

A. Lớp lưỡng cư; B. Rắn; C. Động vật có vú.
1. Hành khứu giác; 2. Mắt; 3. Đồi thị; 4. Tuyến tùng; 5. Trần não giữa; 6. Tiểu não; 7. Tuyến yên thần kinh; 8. Mắt tùng; 9. Củ não sinh tư trước.

7.1.1.2. Ở loài người. Trần của não trung gian mỏng, chỉ cấu tạo bởi một lớp tế bào biểu mô phủ não thất, lót ngoài bởi trung mô. Biểu mô ấy và trung mô lót ngoài tạo ra các đám rối màn mạch lồi vào não thất thứ ba.

Ở hai bên, nó tạo ra những cấu trúc của cuống trước tuyến tùng những trạm liên lạc giữa vỏ não và các cấu trúc thực vật của thân não.

Ở phôi người 7 tuần, phần sau của trần lồi ra rồi tụ đặc lại, tạo ra một cơ quan đặc gọi là *tuyến tùng* (Hình 14. 9B và 14.27), vừa có cấu trúc thần kinh, vừa có cấu trúc tuyến. Tuyến tùng không phải là di tích của con mắt tùng hướng về phía lưng, thấy ở các loài bò sát, vì nó thấy ở mọi động vật có xương sống và phát triển tới mức mạnh nhất ở các động vật cấp cao.

Ở phía trước và trên lỗ liên thất (lỗ Monro), đôi khi phát triển một cái túi thừa mà bình thường chỉ thấy ở các động vật có xương sống thấp kém. Đó là *paraphyse*. Nếu tồn tại sau khi trẻ ra đời, cơ quan này có thể tạo thành những u nang.

Ngay phía sau tuyến tùng, phát sinh một mép nhỏ gọi là *mép trắng sau* nối những *nhân trên đồi cận giữa* (Hình 14.27).

7.1.2. Phát triển sang hai bên.

Lá cánh tạo nên thành bên của não thất thứ ba.

Thành bên dày lên rất nhiều và tạo ra *đồi thị* ở đoạn trên và *vùng dưới đồi* ở đoạn dưới. Hai đoạn này ngăn cách nhau bởi *rãnh dưới đồi* (Hình 14.8B, 14.9B và 14.28). Ngoài ra, thành bên còn tạo ra một cấu trúc có vân của não đỉnh. Cấu trúc đó gọi là *cầu nhạt* (Hình 14.37B).

7.1.2.1. Đồi thị

- *Phát triển chủng loại.* Đồi thị phát triển theo các bậc thang tiến hoá của động vật có xương sống và sự biệt hoá của nó đạt tới mức cao nhất ở động vật có vú và ở loài người.

+ *Về mặt hình thái.* Ở các động vật có xương sống thấp kém, có *đồi thị cũ* (paleothalamus) mà sau này là *nhân trước, nhân giữa* và *nhân bên-bụng*. Một vài tác giả còn phân biệt một *đồi thị cổ* (*đồi thị nguyên thuỷ* - archeothalamus) đã có ở não trung gian loài cá và sau này tương ứng với *chất lưới đồi thị*. Ở loài có vú có *đồi thị mới* (neo-thalamus) gồm các nhân bên phát triển song song với quá trình tạo ra não trước.

+ *Về mặt chức năng.* Lúc mới đầu, đồi thị chỉ đơn giản là trạm liên lạc trên những đường thị - não giữa (do đó gọi là *lớp thị*). Nó trở thành một trạm liên lạc nhiều đường cảm giác xen vào giữa những bộ phận thu nhận cảm giác và vỏ não mới và trở thành một bộ phận thu nhận ý thức. Vai trò đó trở thành tối đa ở loài người (Hình 14.33).

- *Phát triển cá thể.* Đồi thị phát sinh từ lá cánh. Nó biệt hoá thành nhiều vùng có liên quan lần lượt với:

+ *Thể vân của não đỉnh* (Hệ thống thị vân, chủ yếu là dưới vỏ);

+ *Những đường cảm giác của cảm giác chung.* Những đường này tạo ra ở đồi thị những trạm trước khi chiếu xuống vỏ não cảm giác thân thể của hồi thái dương lên;

+ *Vỏ não* nói chung (những đường vỏ não - não trung gian).

Sự bành trướng của các khối đồi thị trái và phải mạnh đến nỗi hai đồi thị ở hai bên sát nhập với nhau ở đường dọc giữa, tạo ra một *cầu nội thất.*

Ở phía sau của cực sau đồi thị (cực sau của vùng đồi - pulvinar), thành bên tạo ra những *thể gối ngoài* và *trong* mà giá trị của vùng đồi thị được nâng cao lên tương ứng với chức năng tạo ra những trạm liên lạc của các đường thị giác và thính giác trước khi tới vỏ não đỉnh.

7.1.2.2. Vùng dưới đồi. Vùng dưới đồi là trung tâm thu nhận, phối hợp và hiệu ứng của đời sống thực vật ở mọi động vật có xương sống.

Vùng dưới đồi biệt hoá từ vùng lá cánh nằm ở phía dưới đồi thị và cũng có thể từ lá căn bản đã thoái hoá. Nó gồm những nhân thực vật kiểm soát những hệ giao cảm và phó giao cảm của tuỷ sống. Chức năng phong phú của những nhân ấy gồm chức năng ngủ, tiêu hoá, điều hoà nhiệt, những phản ứng xúc cảm, v.v...

Ở phía sau và phía bụng lồi ra những củ *núm vú* nối vùng đồi thị với những cấu trúc thượng tầng của khứu não và với những cấu trúc hạ tầng của thân não (Hình 14.35 và 14.42).

Vùng dưới đồi có ý nghĩa quan trọng. Ở khứu não phát sinh từ não đỉnh, có một vùng vỏ não gọi là *cá ngựa* (sừng Ammon - hippocampe) có liên quan mật thiết với vùng dưới đồi. Tập hợp dưới đồi vỏ não ấy tạo ra *não thực vật* (Hình 14.39). Nó phối hợp với những đường hướng tâm. Những đáp ứng mà nó cung cấp được truyền theo đường thần kinh tới những trung tâm vận động của thân não hay bằng con đường chế tiết (thần kinh chế tiết) tới tuyến yên. Nó đảm bảo hoạt động bình thường của đời sống thực vật và duy trì hằng định nội môi.

7.1.2.3. Cầu nhạt. Thành bên của não trung gian còn tạo ra *cầu nhạt*. Trong số các cấu trúc có vân của não đỉnh, chỉ có cầu nhạt phát sinh từ não trung gian (Hình 14.33).

7.1.3. Phát triển về phía bụng của lá cánh.

Những cơ quan có nguồn gốc từ phần bụng của lá cánh não trung gian, phát triển nhờ vào sàn của não trung gian. Ở mọi động vật có xương sống, sàn não trung gian cho *mầm cảm giác của mắt* và *phần thần kinh của tuyến yên*. Ở loài cá, nó còn tạo ra một cơ quan nhận cảm áp lực.

Ở loài người, trước khi não trước khép lại, sàn của não trung gian lồi sang hai bên tạo thành *túi thị giác*, nguồn gốc của võng mạc mắt (xem chương 15, mục 3.1). Ít lâu sau, xen vào giữa hai túi thị giác, sàn não trung gian lõm xuống phía dưới tạo ra *phễu tuyến yên*. Đoạn dưới của phễu thon lại và sẽ tạo ra *phần thần kinh của tuyến yên* (hình 14.7 - 14.9 và 14.27).

7.2. PHÁT TRIỂN CỦA LÁ CĂN BẢN

Như đã nói trên, ở não trung gian, lá căn bản kém phát triển. Nhưng do vùng dưới đồi có những đường dẫn truyền tới phần thần kinh tuyến yên và tới thân não, người ta cho rằng nó có thể phát sinh từ một di tích của lá căn bản của não trung gian. Theo giả thuyết này, rãnh dưới đồi có thể coi như là rãnh ranh giới.

8. PHÁT TRIỂN CỦA NÃO ĐỈNH

Não đỉnh là túi não tận cùng về phía đầu trước của ống thần kinh. Ở động vật có vú, não đỉnh bành trướng sang hai bên, tạo thành hai *bán cầu đại não*. Trần bán cầu đại não sẽ tạo ra *vỏ não*, sàn sẽ tạo ra *thể vân*. Giữa vỏ não và thể vân, khoang của bán cầu đại não sẽ tạo ra *não thất bên*. Đoạn thành về phía đầu trước phần giữa não đỉnh không tạo ra bán cầu đại não sẽ trở thành *lá tận* (Hình 14.3B). So với các động vật có xương sống khác, ở loài người, não đỉnh là túi não phát triển mạnh nhất do sự bành trướng của các bán cầu đại não.

8.1. PHÁT TRIỂN CHỦNG LOẠI

Càng tiến lên những bậc thang tiến hoá của động vật có xương sống, sự phát triển của não đỉnh càng mạnh.

8.1.1. Ở các loài cá miệng tròn và cá.

Cấu tạo của não đỉnh còn đơn giản và khoang của nó tạo thành một túi não duy nhất. Ở phía trước, hành khứu giác còn phát triển mạnh (Hình 14.30A và 14.32A, B).

8.1.2. Từ các động vật lưỡng cư.

Não đỉnh bành trướng sang hai bên, tạo thành hai bán cầu đại não, mỗi bán cầu có một não thất bên (Hình 14.30B và 14.32C).

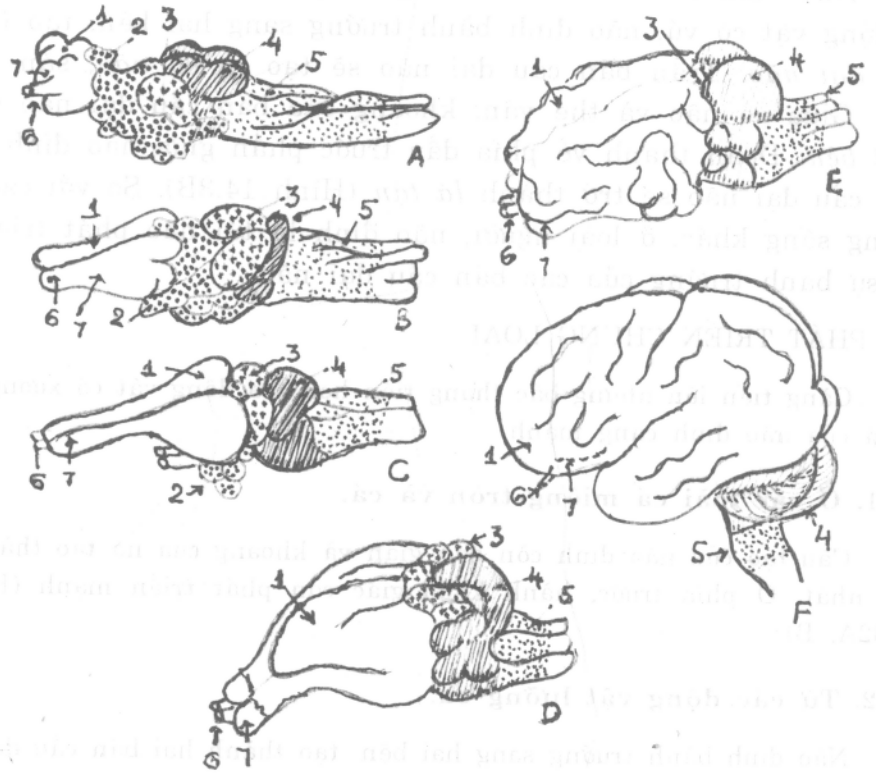
8.1.3. Tới các loài bò sát.

Sự phát triển của não đỉnh không làm thay đổi định khu của cả năm túi não. Các túi ấy nằm trên một đường tương đối thẳng, túi nọ tiếp liền theo sau túi kia (Hình 14.30C).

8.1.4. Chỉ bắt đầu từ động vật có vú.

Các bán cầu đại não phát triển mạnh một cách khác thường sang hai bên và về phía trước. Dần dần nó che khuất não trung gian và các cấu trúc não giữa nằm ở phía lưng (Hình 14.30D-F). Trong quá trình tiến triển này, những trung tâm bên dưới trở thành cao cấp hơn, mất một phần lớn sự tự chủ của chúng và chịu sự kiểm soát của não đỉnh và của các cấu trúc đặc biệt có liên quan tới vỏ não mới như *tiểu não mới, nhân đỏ mới* đã được biệt hoá.

Song song với sự bành trướng của não đỉnh, hành khứu giác, phát triển cực kỳ mạnh ở các động vật có xương sống thấp kém, thoái triển chậm chạp. Tới các loài linh trưởng, nó chỉ còn là bộ phận phụ của não đỉnh (Hình 14.30 và 14.31).



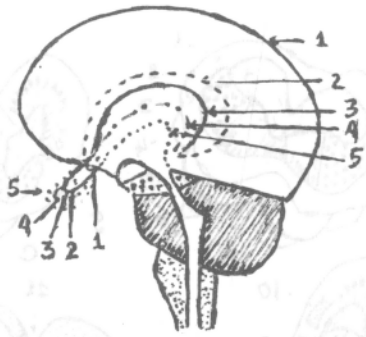
Hình 14.30. Sự tiến hoá của các túi não từ động vật có xương sống thấp kém đến loài người.

A. Cá; B. Động vật lưỡng cư; C. Rắn; D. Động vật có vú có não nhăn (thỏ); E. Động vật có vú có hồi não (mèo); F. Người.

1. Não đỉnh; 2. Não trung gian; 3. Não giữa; 4. Não dưới; 5. Não cuối; 6. Bó khứu; 7. Hành khứu giác.

Ở phôi người, những bán cầu đại não lan dần về phía sau và như vậy, chúng lặp lại con đường mà chúng đã trải qua trong quá trình tiến hoá. Sự tăng khối lượng và diện tích vỏ não (Hình 14.31) có liên quan tới những vùng liên lạc là chủ yếu (20% diện tích vỏ não ở thỏ và 70% ở loài người) và kém rõ ràng hơn ở vùng hiệu ứng và hoàn toàn nhận cảm. Sự tiến triển được đại diện bởi sự tăng cường khả năng phối hợp các thông tin, tương ứng với sự bành trướng lá cánh.

Sự tăng diện tích của vỏ não và tăng khối lượng của não kèm theo sự nhăn nheo ngày càng nhiều ở trên mặt vỏ não. Mặt vỏ não lúc mới đầu còn nhẵn ở động vật có vú thấp kém (Hình 14.30D), về sau tới loài người, những hồi não xuất hiện tới mức tối đa (Hình 14.30E, F).



Hình 14.31. Đối chiếu khối lượng não và hành khứu giác của các động vật có xương sống.

1.Người; 2.Động vật có vú; 3.Rắn; 4.Lưỡng cư; 5.Cá.

8.2. PHÁT TRIỂN CỦA BÁN CẦU ĐẠI NÃO

Các bán cầu đại não được coi như phát sinh chủ yếu từ lá cánh. Chúng phát triển sang bên, theo chiều trước - sau và thành của chúng dày lên.

8.2.1. Phát triển của thành bán cầu đại não sang bên.

Mỗi bán cầu đại não có một vòm tức là vỏ não tương lai và một sàn ở vùng bụng - bên, tức là thể vân tương lai. Hai bán cầu đại não được định ranh giới bởi *rãnh liên bán cầu*. Những khoang của não đỉnh thông với khoang của não trung gian. Lối thông giữa những khoang não đỉnh với khoang não trung gian, trong quá trình tiến triển sẽ trở thành *lỗ liên thất* (lỗ Monro) (Hình 14.34).

8.2.1.1. Phát triển của vòm bán cầu đại não.

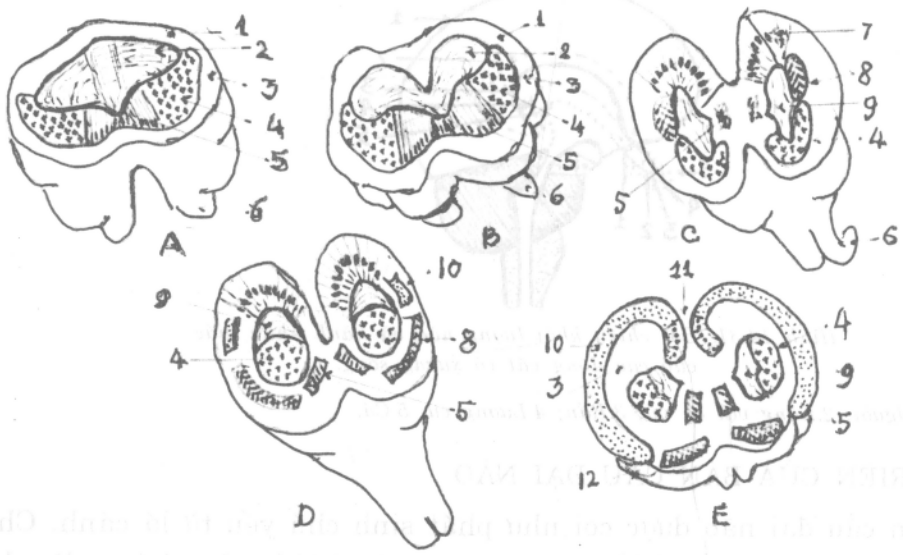
- Phát triển chủng loại (Hình 14.32).

+ *Ở các loài cá miệng tròn.* Vỏ não chỉ được đại diện bởi một lớp tế bào mỏng, không có kiến trúc và không đóng vai trò quan trọng. Những tế bào được sắp xếp lắp lại cấu tạo của tuỷ sống. Vỏ não chủ yếu là cơ quan khứu giác và chỉ điều hoà những hành vi thô sơ (Hình 14.32A).

+ *Ở các loài cá.* Vỏ não dày lên nhưng tế bào của nó bao giờ cũng được xếp đặt ở gần não thất và vẫn không biểu lộ sự tổ chức rõ rệt. Não đỉnh không còn đơn thuần là cơ quan khứu giác vì qua trung gian của thể vân và của vách (septum), nó nhận một vài đường truyền vào không phải là đường khứu giác (Hình 14.32B).

+ *Ở các động vật lưỡng cư.* Những tế bào vỏ não di cư một chút về phía mặt vỏ não và bắt đầu biệt hoá làm hai loại: *tế bào hạt* nhỏ là những tế bào nhận cảm và tế bào lớn là những *tế bào hiệu ứng*. Cả hai loại tế bào này tạo thành *vỏ não cổ*.

Một lớp *vỏ não cũ* kém biệt hoá nảy sinh ở mặt ngoài não thất (Hình 14.32C). Nó tạo thành trạm liên lạc giữa các đường khứu giác đi vào và vỏ não cổ.



Hình 14.32. Sự tiến hoá của vỏ não từ cá miệng tròn đến động vật có vú.

A. Cá miệng tròn; B. Cá; C. Động vật lưỡng cư; D. Rắn; E. Động vật có vú.

1. Vỏ não nguyên thuỷ; 2. Não thất duy nhất; 3. Chất trắng; 4. Thể vân; 5. Vách (Septum); 6. Hành khứu giác; 7. Vỏ não cổ; 8. Vỏ não cũ; 9. Não thất bên; 10. Vỏ não mới; 11. Khe hải mã; 12. Khe khứu giác.

+ *Ở các loài rắn.* Hai loại tế bào nói trên tăng sinh thành nhiều hàng tế bào và tạo ra *vỏ não cổ.* Những vùng vỏ não cũ di cư lên mặt vỏ não và biểu hiện những mầm mống của sự tầng hoá. Vỏ não cũ chính thức được tạo ra (Hình 14.32D). Nó rất giàu tế bào nhận cảm và liên lạc.

Vỏ não cổ, vỏ não cũ, thể vân và vách tạo thành khứu não (Hình 14.32D). Bằng cách liên lạc nhiều đường truyền vào (khứu giác và thị giác) với nhau, khứu não là trung tâm của những hành vi, tuy rằng hãy còn sơ khai nhưng đã tiến bộ hơn so với các loài kể trên.

Ở một vài loài rắn, giữa vỏ não cổ và vỏ não cũ xuất hiện một vùng chất xám kiểu mới tức là *vỏ não mới* (Hình 19.32D).

+ *Ở các loài có vú.* Hiện tượng căn bản mới xuất hiện là sự phát triển của vỏ não mới với 6 lớp tế bào. Sự phát triển ấy kèm theo những di cư quan trọng của tế bào để tạo ra *chất xám* ở vùng ngoại vi và *chất trắng* ở vùng trung tâm. Như vậy cấu trúc kiểu tuỷ sống ở vỏ não đã bị đảo lộn.

Theo quá trình tiến hoá, vỏ não mới lan rộng ra, nó đẩy vỏ não cổ vào phía bên trong và vỏ não cũ xuống phía dưới. Sự phát triển của vỏ não mới theo các hướng này giải thích vị trí của vỏ não cổ, vỏ não cũ và vỏ não mới ở các động vật có vú cao cấp (Hình 14.32E).

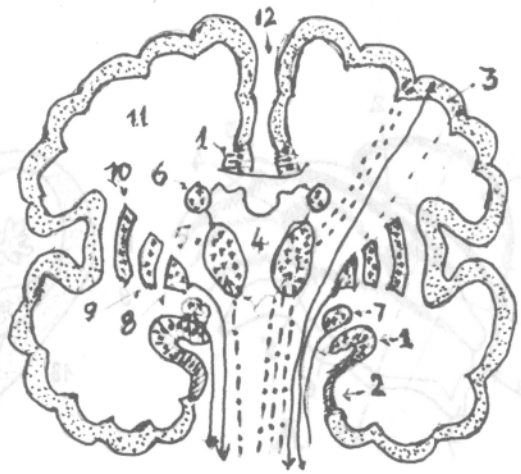
+ *Ở các loài linh trưởng và loài người.* Sự lan rộng của vỏ não mới mạnh

đến nỗi nó xâm nhập một phần lớn vào vỏ não cổ và vỏ não cũ. Như vậy khứu não loài người bao gồm cả những vùng vỏ não mới xâm nhập vào vỏ não cổ và vỏ não cũ, những vùng thuộc các hệ thống mới được tạo ra. Những chức năng đơn thuần khứu giác của nó giảm đi nhiều.

Bắt đầu từ động vật có vú, khứu não không còn là não chính thức nữa. Nó bị bao trùm bởi *"não mới"* nghĩa là bởi vỏ não mới và những *cấu trúc có vân mới, trên đó hội tụ tất cả các đường cảm giác truyền vào.*

Trái với khứu não, *"não mới"* thu nhận rất nhiều thông tin. Vì nó được cấu tạo bởi phần lớn những vùng liên lạc, khả năng tích hợp những đường truyền vào của nó rất lớn (Hình 14.33).

- *Phát triển cá thể.* Ở phôi người ngày thứ 30-32, mỗi bán cầu não có một *vòm* tức là vỏ não tương lai và một *sàn* ở vùng bụng - bên tức là thể vân tương lai. Hai bán cầu não được xác định ranh giới với nhau bởi *rành liên bán cầu.* Những khoang của não đỉnh (tức là những não thất bên) còn thông với khoang của não trung gian (tức là não thất thứ ba) bởi những lỗ rộng mà sau này sẽ hẹp lại thành *lỗ liên thất* (Hình 14.34B).



Hình 14.33. Đối chiếu sự liên lạc ở vỏ não của các động vật có xương sống thấp kém với ở vỏ não của loài người.

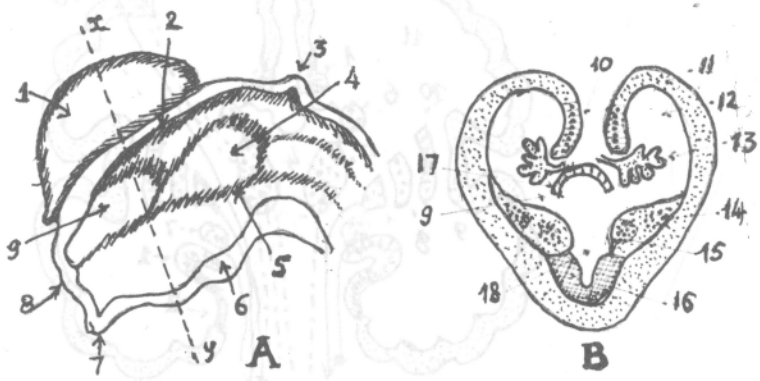
Bên trái: Sự liên lạc ở não động vật có xương sống thấp kém (cá miệng tròn, cá). Não chỉ nhận một phần nhỏ thông tin cảm giác.

Bên phải: Sự liên lạc ở não loài người. Não nhận toàn bộ thông tin cảm giác. Để cho sơ đồ không phức tạp, những đường liên lạc ở vỏ não cổ và vỏ não cũ không được trình bày trong hình.

1. Vỏ não cổ; 2. Vỏ não cũ bị xâm nhập bởi vỏ não mới; 3. Vỏ não mới; 4. Não thất thứ ba; 5. Đồi thị; 6. Đầu của nhân đuôi; 7. Đuôi của nhân đuôi; 8. Cầu nhạt; 9. Nhân vỏ hến (putamen); 10. Nhân trước tường; 11. Chất trắng; 12. Rãnh liên bán cầu.

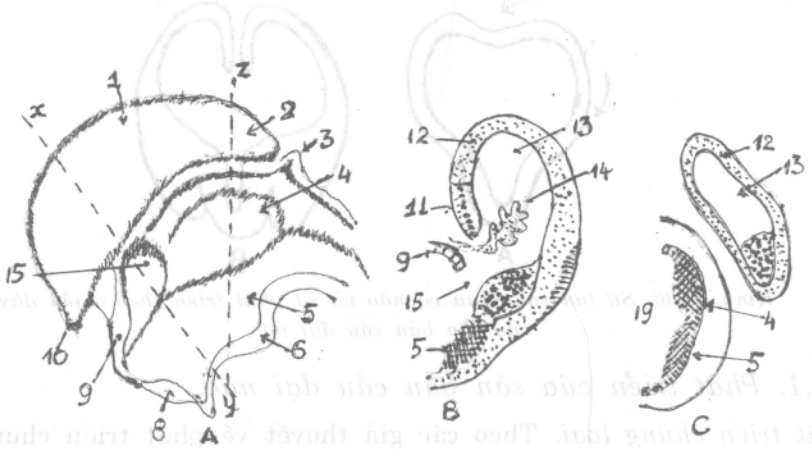
Ở phôi người ngày thứ 45-50, người ta có thể phân biệt được vỏ não cổ, vỏ não cũ và vỏ não mới. Vỏ não cổ chủ yếu nằm ở mặt lưng và mặt trong bán cầu đại não. Vỏ não cũ ở mặt bụng, phía dưới và phía ngoài thể vân (Hình 14.35B). Vỏ não cổ và vỏ não cũ là những vùng mà về mặt phát triển chủng loại, như vừa mô tả trên, đã phát sinh ra sớm và sự phát triển của chúng có quan hệ tới khứu não. Toàn bộ phần vỏ não còn lại được cấu tạo bởi vỏ não mới, mà về mặt phát triển chủng loại, là vùng mới được phát sinh từ loài rắn. Do sự bành trướng của thành bán cầu đại não, những khoang của não đỉnh ngày càng rõ rệt. Người ta đã thấy những não thất bên, các lỗ liên thất, và ở não trung gian, não thất thứ ba cũng rõ rệt (Hình 14.35B).

Ở nơi thành bán cầu đại não đính vào não thất thứ ba, vỏ não ngừng sinh sản nguyên bào thần kinh và mỏng đi khá nhiều. Nó chỉ được cấu tạo bởi một hàng tế bào biểu mô phủ não thất lót ngoài bởi trung mô giàu mạch máu. Biểu mô ấy bị trung mô đẩy lồi vào não thất bên, tạo thành những rối màn mạch (Hình 14.34B và 14.35B).



Hình 14.34. Não trước phôi người 7 tuần (cải biên theo Hochstetter).

A. Mặt trong nửa phải não trước bổ đôi; B. Thiết đồ não trước theo đường xy ở hình A. 1. Bán cầu đại não; 2. Trần não trung gian; 3. Mầm tuyến tùng; 4. Đồi thị; 5. Rãnh dưới đồi; 6. Củ núm vú; 7. Phễu tuyến yên; 8. Chéo thị giác; 9. Lỗ liên thất (lỗ Monro); 10. Hồi hải mã (vỏ não cổ); 11. Vỏ não mới; 12. Não thất bên; 13. Rối màn mạch; 14. Thể vân bên; 15. Thể vân giữa; 16. Vùng dưới đồi; 17. Lá tận; 18. Não thất thứ ba.

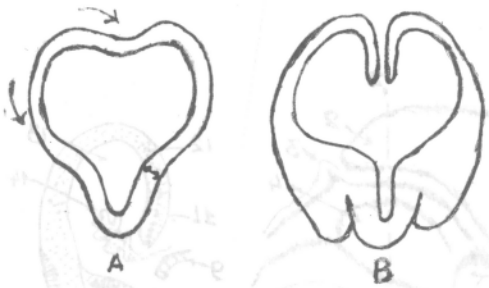


Hình 14.35. Não trước phôi người 8 tuần (cải biên theo Hochstetter).

A. Mặt trong nửa phải não trước (gồm não đỉnh và não trung gian); B. Thiết đồ não trước theo đường xy ở hình A; C. Thiết đồ não trước theo đường zy ở hình A.

1. Bán cầu đại não; 2. Thuỳ chẩm bán cầu đại não; 3. Mầm tuyến tùng; 4. Đồi thị; 5. Vùng dưới đồi; 6. Củ núm vú; 7. Phễu tuyến yên; 8. Chéo thị giác; 9. Lá tận; 10. Hành khứu giác; 11. Hồi hải mã (vỏ não cổ); 12. Vỏ não mới; 13. Não thất bên; 14. Rối màn mạch; 15. Lỗ liên thất; 16. Vỏ não cũ; 17. Thể vân bên; 18. Thể vân giữa; 19. Não thất thứ ba.

Bắt đầu từ giai đoạn này (ngày thứ 45-50), vỏ não mới lan ra rất rộng, đẩy vỏ não cũ xuống phía dưới và phía bụng, đẩy vỏ não cổ về phía lưng và phía trong bán cầu đại não (Hình 14.36). Do bành trướng mạnh, các bán cầu đại não phủ dần não trung gian (Hình 14.34A và 14.35A). Những thể vân trở thành cận giữa. Vỏ não mới dần dần sinh ra những lớp tế bào phân biệt nhau rõ rệt để tạo ra *mầm vỏ não*. Cũng như mầm vỏ tiểu não, mầm vỏ não phát triển do sự di cư liên tiếp của các nguyên bào thần kinh từ lớp áo ra lớp màn rìa để tạo ra *chất xám* ở đó. Cũng bằng cách đó, *chất trắng*, được tạo ra bởi sợi trục phát sinh từ các nơron vỏ não, sẽ chiếm vùng trung tâm của bán cầu đại não. Sự phát triển của thành bán cầu đại não làm cho não thất bên hẹp đi. Khối chất trắng nằm giữa vỏ não với các não thất và các nhân xám trung tâm ngày càng lớn dần lên (Hình 14.37).

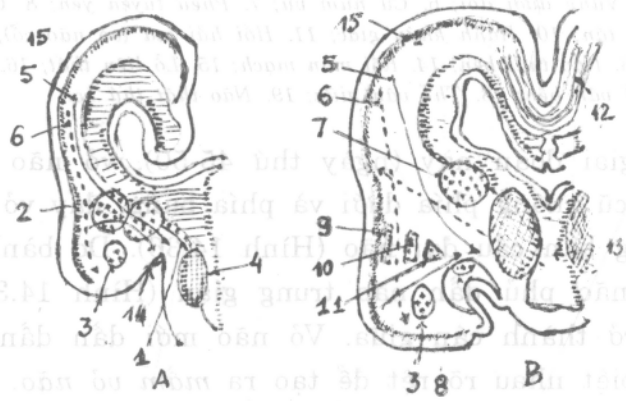


Hình 14.36. Sự lan rộng của vỏ não và sự phát triển theo chiều dày của sàn bán cầu đại não.

8.2.1.1. Phát triển của sàn bán cầu đại não.

- *Phát triển chủng loại.* Theo các giả thuyết về phát triển chủng loại, người ta thừa nhận sự phát triển kế tiếp nhau của ba hệ thống vận động:

+ *Hệ thống vận động cổ đại diện bởi thể vân cổ* (archeostriatum) thấy ở loài cá (Hình 14.32B). Nó chiếm phần lớn não, không có vỏ não thực sự. Chất lưới đóng vai trò quan trọng. Sự vận động theo kiểu bản năng - phản xạ sơ đẳng.



Hình 14.37. Sự phát triển của sàn bán cầu đại não và sự tạo ra các nhân xám ở bán cầu đại não.

1. Thể vân giữa; 2. Thể vân bên; 3. Nhân hạnh; 4. Đồi thị; 5. Các sợi tạo thành vỏ trong; 6. Các sợi liên lạc tạo thành vỏ ngoài; 7. Đầu của nhân đuôi; 8. Đuôi của nhân đuôi; 9. Nhân trước tường; 10. Nhân vỏ hến; 11. Cầu nhạt; 12. Thể trai; 13. Não thất thứ ba; 14. Rãnh bán nguyệt; 15. Chất trắng.

+ *Hệ thống vận động cũ.* Sự thích nghi với đời sống trên cạn của các động vật lưỡng cư dẫn tới sự xuất hiện *thể vân cũ* (paleostriatum) (Hình 14.32C) tức là *cầu nhạt* (pallidum) và liềm đen cùng với sự phát triển của não trước (Hình 14.30B) và sự họp lại của não đỉnh và não trung gian thành não cũ. Một hệ thống phản

xạ thực sự, đơn giản và nguyên thuỷ nối đối thị với cầu nhạt nghĩa là có các sợi cảm giác - giác quan hướng tâm và các trung tâm tự động và vận động.

+ *Hệ thống vận động mới.* Ở các loài có xương sống xuất hiện trước loài có vú (tức là các loài bò sát và chim), *nhân vỏ hến* (putamen) và *nhân đuôi* tạo thành thể vân mới (neostriatum). Chúng giữ nhiệm vụ trung gian giữa sự kiểm soát của vỏ não và thể vân cũ. Nó điều chỉnh các động tác phức tạp, hành vi và các chức năng tự động: ăn, giao phối, làm tổ, di cư, tóm lại là các bản năng. Những cử động của các loài này đều định hình, có tính nhắc lại và thô sơ, không có các cử động chính xác và đặc hiệu.

Ở các loài có vú, vỏ não phát triển, một vài nơron của vỏ não đi tới thể vân và các trung tâm bên dưới. Bên cạnh đường synap có dẫn truyền chậm, có sự liên lạc trực tiếp giữa vỏ não và nơron ngoại vi. Hệ thống tháp được thành lập. Các cử động trở nên chính xác hơn. Ở hệ thống vận động mới, *hệ thống vỏ - thể vân mới* hình thành sự vận động tự động hữu ý. Tầm quan trọng của hệ thống vận động cũ giảm đi. Vai trò của nó trước hết là thuộc về tư thế. Nó tham gia sự vận động chủ yếu là hoàn toàn tự động (Hình 14.33).

- *Phát triển cá thể.* Ở phôi người ngày thứ 45-50, do sự hoạt động mạnh của lớp sinh sản, sàn bán cầu đại não dày lên để tạo ra ở phía ngoài những *thể vân bên* và ở phía trong, những *thể vân giữa*, những mầm của các nhân có vân (Hình 14.34). Từ giai đoạn này, sự phát triển mạnh của các thể vân bên và giữa góp phần vào việc làm dày lên vùng nối giữa não đỉnh và não trung gian. Lúc mới đầu, xen vào giữa thành trong bán cầu đại não và thành bên não trung gian xuất hiện một cái rãnh gọi là *rãnh bán nguyệt* (Hình 14.37A). Về sau hai thành của cái rãnh ấy sát nhập với nhau và cái rãnh biến mất (Hình 14.37B). Do sự sát nhập ấy, những vỏ não cổ, vỏ não cũ và não mới quan hệ với não trung gian. Não đỉnh và não trung gian gắn liền với nhau. Như vậy một vùng rộng lớn được tạo ra cho sự qua lại của các sợi thần kinh liên lạc giữa các bán cầu đại não với phần còn lại của hệ thần kinh trung ương. Những sợi thần kinh hướng tâm, ly tâm và liên lạc của vỏ bán cầu đại não đi qua thể vân bên, tạo ra những *vỏ trong* và *vỏ ngoài* (Hình 14.37A).

Vào khoảng tháng thứ ba, ở thời kỳ thai, vỏ trong tạo thành bởi những sợi hướng tâm và ly tâm, chia thể vân bên làm hai phần: phần lưng - giữa tạo ra *nhân đuôi* và phần bụng - bên. Vỏ ngoài tạo thành bởi những sợi liên lạc, chia phần bụng - bên của thể vân bên cũng thành hai phần: *nhân vỏ hến* (putamen) ở bên trong và *nhân trước tường* ở bên ngoài (Hình 14.37B).

Thể vân giữa phát sinh từ não trung gian, sẽ tạo ra *thể vân cũ* (paleo - striatum) hay *cầu nhạt* (pallidum). Nhân này kết hợp với nhân vỏ hến ở

bên ngoài tạo thành *nhân đậu* và để đảm bảo một phần lớn sự liên lạc với não trung gian.

Nhân hạnh hay *thể vân cổ* (archeo-striatum) được biệt hoá ở vùng nằm quá về phía bụng của sàn bán cầu đại não, ngay dưới nhân đậu (Hình 14.37).

Những *cấu trúc vách* của các động vật có xương sống cấp thấp mà về phương diện phát triển chủng loại đã mất tầm quan trọng ở động vật có vú, lại xuất hiện ở loài người. Chúng phát sinh từ phần giữa của não đỉnh, tức là phần nối với não trung gian ở phía bụng. Chúng tạo ra một nơi quan trọng, ở đó các đường hải mã, khứu giác và vỏ não mới nối với nhau. Chúng cho những sợi ly tâm tới vùng dưới đồi và những trung tâm tự động của não dưới và não cuối.

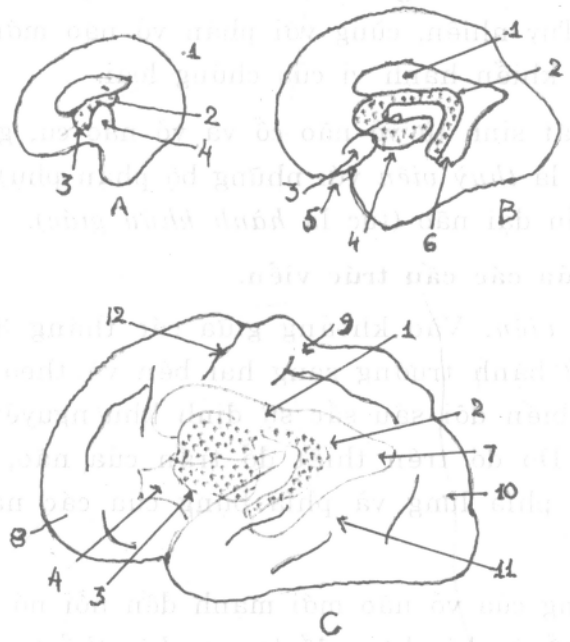
8.2.2. Phát triển theo chiều trước - sau.

Vỏ não tiến về phía trước để tạo ra *thuỳ trán* và về phía sau để tạo ra *thuỳ đỉnh* và *thuỳ chẩm*. Cực sau của nó bành trướng về phía trước để tạo ra *thuỳ thái dương*. Trục quay là sàn bán cầu đại não. Lúc bấy giờ vòm bán cầu đại não có hình móng ngựa mở về phía trước. Hình móng ngựa ấy định ranh giới cho một hố lõm gọi là *hố thuỳ đảo (hố Sylvius)* (Hình 14.38A). Ở đáy cái hố, *thuỳ đảo* phát triển tại chỗ. Do thành của nó dày lên, hố thuỳ đảo hẹp lại và tới cuối tháng thứ 9 của đời sống trong bụng mẹ thì trở thành một cái khe hẹp gọi là *rãnh thuỳ đảo* (rãnh Sylvius) (Hình 14.38C). Đồng thời, các vùng ở phía sau bán cầu đại não tiếp tục phát triển và che phủ dần dần não giữa và một phần não cuối (Hình 14.30F).

Sự di chuyển của vòm bán cầu đại não có liên quan tới sự di chuyển của khoang não thất bên và các vùng cận thất của sàn bán cầu đại não.

8.2.2.1. Khoang của não thất bên kéo dài về phía thuỳ thái dương, tạo thành *sừng dưới của não thất bên* và kéo dài về phía thuỳ chẩm, tạo thành *sừng sau của não thất bên.*

8.2.2.2. Ở những vùng cận thất của bán cầu đại não, nhân đuôi lồi vào não thất bên, xoay quanh trục sau của bán cầu đại não và như vậy có hình móng ngựa mở về phía trước. Nhân vỏ hến ít tham gia vào chuyển động xoay này. Nó cong từ phía trước ra phía sau và dần dần sẽ được bao bọc bởi nhân đuôi. Cầu nhạt không tham gia vào chuyển động xoay này (Hình 14.38A-C).



Hình 14.38. Phát triển của bán cầu đại não theo hướng trước - sau.

A. Ở thai 4 tháng, B. Ở thai 6 tháng; C. Ở thai 8 tháng.

1. Não thất bên; 2. Nhân đuôi; 3. Hố thùy đảo; (hố Sylvius) và thùy đảo; 4. Nhân đậu; 5. Hành khứu giác; 6. Sừng thái dương của não thất bên; 7. Sừng sau của não thất bên; 8. Thùy trán; 9. Thùy đỉnh; 10. Thùy chẩm; 11. Thùy thái dương; 12. Rãnh Rolando.

8.2.3. Phát triển của mặt bán cầu đại não.

Trong quá trình phát triển sang hai bên và theo chiều trước - sau, trên mặt bán cầu đại não xuất hiện những khe, rãnh. Sự xuất hiện *rãnh thuỳ đảo* (rãnh Sylvius) đã mô tả trên. Vào khoảng tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ xuất hiện *khe Rolando* rồi *khe đỉnh - chẩm*. Bắt đầu từ tháng thứ bảy, những hồi não được ngăn cách nhau bởi các rãnh. Khi trẻ ra đời, tất cả các hồi não đều đã được tạo ra và làm cho bán cầu đại não loài người có những đặc điểm riêng. Ở loài người, số lượng hồi não đạt tới mức tối đa (Hình 14.38C).

8.3. PHÁT TRIỂN CỦA KHỨU NÃO

Về mặt phát triển chủng loại, khứu não là não chủ yếu đảm nhiệm chức năng khứu giác của các động vật có xương sống thấp kém không có vỏ não. Ở những động vật ấy, khứu não là trung tâm của những hành vi. Ở các loài có vú, khứu não còn phát triển ở các động vật sống dưới nước không có khứu giác (cá voi, cá heo) và nó còn to lớn ở các loài ăn thịt

(chó). Ở loài linh trưởng và loài người, khối lượng của nó giảm và nó bị thoái triển do sự bành trướng của não mới đã đẩy nó vào phần bên trong bán cầu đại não. Tuy nhiên, cùng với phần vỏ não mới đã xâm nhập vào nó, khứu não điều khiển hành vi của chủng loại.

Khứu não, phát sinh từ vỏ não cổ và vỏ não cũ, gồm những cấu trúc bên trong não (tức là *thuỳ viền* với những bộ phận phụ) và những cấu trúc lộ ra ngoài bán cầu đại não (tức là *hành khứu giác*).

8.3.1. Phát triển của các cấu trúc viền.

8.3.1.1. Thuỳ viền. Vào khoảng giữa các tháng 3 - 5 của đời sống trong bụng mẹ, sự bành trướng sang hai bên và theo hướng trước - sau của não mới làm biến đổi sâu sắc sự định khu nguyên thuỷ của vỏ não cổ và vỏ não cũ. Do đó trên thiết đồ trán của não, sau tháng thứ tư, vỏ não cổ nằm ở phía lưng và phía bụng của các não thất bên (Hình 14.39A, B).

Sự bành trướng của vỏ não mới mạnh đến nỗi nó xâm nhập vào một phần lớn vỏ não cổ ở phía lưng để tạo ra *hồi thể trai* và vào một phần lớn vỏ não cũ để tạo ra *hồi thái dương thứ năm*. Hai hồi đó gắn với nhau ở phía sau để tạo ra *thuỳ viền* (Hình 14.39), mà cấu trúc của thuỳ này là cấu trúc trung gian giữa các vỏ não tương ứng, trừ ở phía trước, nó có quan hệ tới những sợi hướng tâm của hành khứu giác. Ở những vùng ấy, chúng vẫn giữ tính cách tổ chức của vỏ não cổ (*hồi dưới trai*, hay còn gọi là *hồi vỏ não cổ*) hoặc của vỏ não cũ (*diện khứu của hồi thái dương*) *và tạo thành diện vỏ khứu*.

8.3.1.2. Các bộ phận phụ của thuỳ viền gồm:

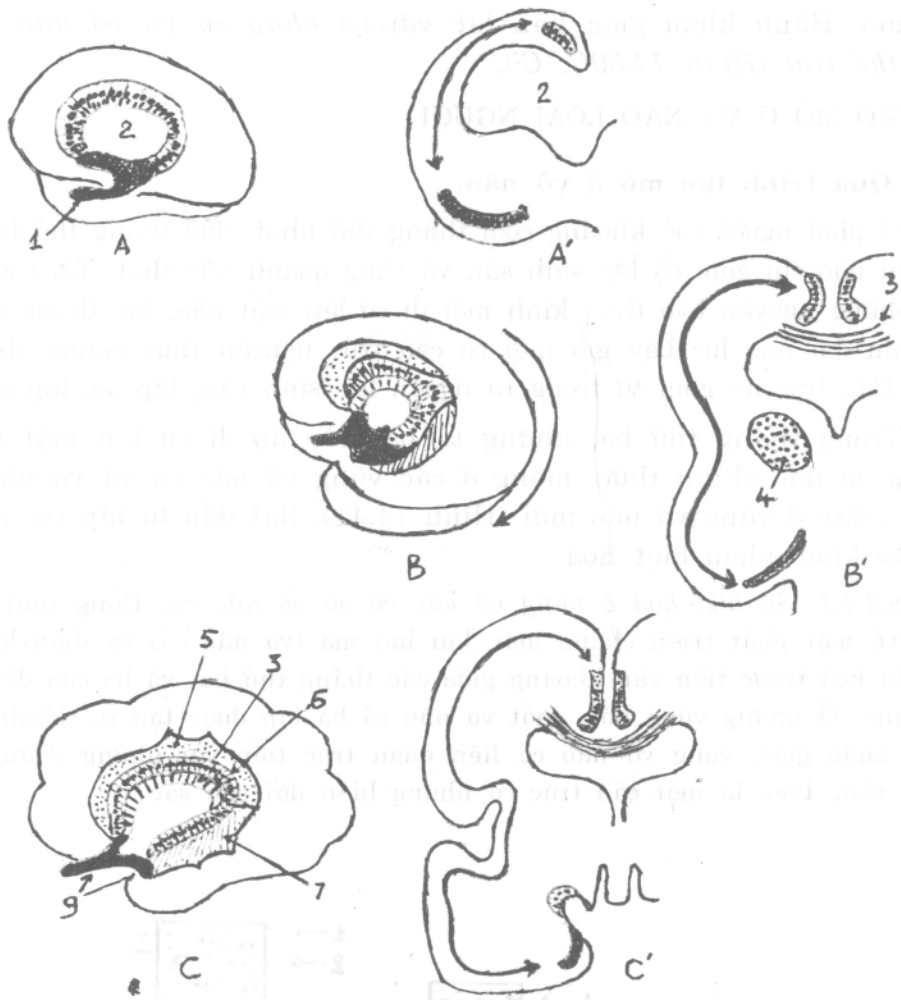
- *Những hệ thống sợi liên lạc* liên bán cầu hay trong bán cầu đại não;

- *Những phần tử của vỏ não cổ* ít nhiều thoái triển, gồm:

+ *Hồi hải mã lưng* đã teo đi, ở trên mặt thể trai;

+ *Hồi hải mã bụng* phát triển hơn và lồi vào khoang não thất, tạo thành *cá ngựa* (sừng Ammon) (Hình 14.39C).

Qua trung gian của nhân hạnh, những nhân của vách (septum) và của hồi hải mã, những diện vỏ khứu liên lạc với những cấu trúc bên dưới (vùng dưới đồi và thân não) hay bên trên (vỏ não mới của thuỳ viền, vỏ não mới của thuỳ trán).



Hình 14.39. Phát triển của vỏ não mới.

A, A'. Ở thai người hai tháng rưỡi; B, B'. Ở thai người 5 tháng; C, C'. Khi trẻ ra đời; A, B, C. Bán cầu đại não phải nhìn mặt trong. A'B'C'. Thiết đồ trán của bán cầu đại não. Vạch thẳng xen kẽ chấm đen: vỏ não cổ; Màu đen: Vỏ não cũ; Vạch chéo: Vỏ não cũ bị xâm nhập bởi vỏ não mới; Chấm đen: Vỏ não cổ bị xâm nhập bởi vỏ não mới; Mũi tên chỉ hướng phát triển của vỏ não mới.

1. Hành khứu giác; 2. Lỗ liên thất; 3. Thể trai; 4. Nhân xám; 5. Hồi thể trai; 6. Hồi hải mã lưng; 7. Hồi thái dương thứ 5; 8. Cá ngựa (Sừng Ammon); 9. Diện vỏ khứu.

8.3.2. Phát triển của hành khứu giác.

Mỗi hành khứu giác là một cấu trúc của vỏ não cổ phát triển dưới ảnh hưởng cảm ứng của các sợi thần kinh phát sinh từ biểu mô khứu giác nằm trong hốc mũi (xem chương 15, mục 2.1.2). Lúc mới đầu, hành khứu giác là một chỗ lồi rỗng, về sau trở thành đặc và dài ra ở phía trước thuỳ

trán. Chỗ lồi ấy tạo thành *hành khứu giác*, gồm một đầu trước phình ra và một *cuống khứu não* là một cuống hẹp nối hành khứu giác với bán cầu đại não. Hành khứu giác liên lạc với *vỏ khứu cũ và vỏ não cổ của hồi dưới thể trai (Hình 14.39C, C')*.

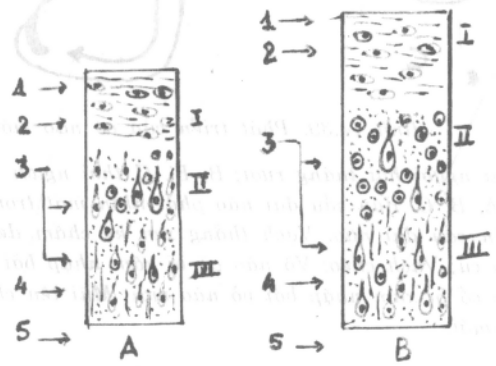
8.4. TẠO MÔ Ở VỎ NÃO LOÀI NGƯỜI

8.4.1. Quá trình tạo mô ở vỏ não.

Ở phôi người vào khoảng cuối tháng thứ nhất, đầu tháng thứ hai, vòm bán cầu đại não chỉ gồm có lớp sinh sản và vùng quanh não thất. Tới cuối tháng thứ hai, những nguyên bào thần kinh mới di cư lên mặt não, tạo thành lớp áo. Vòm bán cầu đại não lúc bấy giờ mới có cấu trúc nguyên thuỷ chung cho trục thần kinh. Cấu trúc ấy gồm từ trong ra ngoài: lớp sinh sản, lớp áo, lớp màn rìa.

Trong tháng thứ ba, những tế bào lớp áo di cư lên mặt não và tạo ra lớp vỏ não chính thức, mỏng ở các vùng vỏ não cổ và vỏ não cũ (Hình 14.40), dày ở vùng vỏ não mới (Hình 14.41). Bắt đầu từ lớp vỏ, những vùng vỏ não khác nhau biệt hoá.

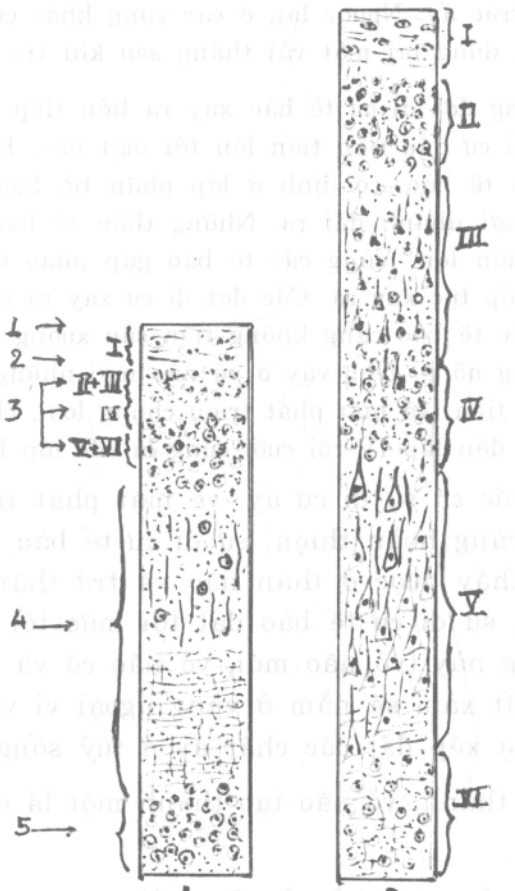
8.4.1.1. Sự biệt hoá ở vùng vỏ não cổ và vỏ não cũ. Đồng thời với sự tiến triển về mặt phát triển chủng loại, hồi hải mã (vỏ não cổ) và diện khứu (vỏ não cũ) biệt hoá trước tiên vào khoảng giữa các tháng thứ hai và ba của đời sống trong bụng mẹ. Ở những vùng này, một vỏ não có ba lớp được tạo ra (Hình 14.40A, B). Hành khứu giác, vùng vỏ não có liên quan trực tiếp với những đường khứu giác hướng tâm, biểu lộ một cấu trúc có những biến đổi sâu sắc.



Hình 14.40. Sự biệt hoá của vỏ não cổ và vỏ não cũ.

Chữ số La Mã; Các lớp vỏ não.

A. Biệt hoá của vỏ não cổ ở thai người khoảng 4 tháng, I và III: Lớp liên lạc; II. Lớp vận động; B. Biệt hoá của vỏ não cũ ở thai người khoảng 4 tháng. Vỏ não chủ yếu là liên lạc, lớp II rất ít tế bào tháp. 1. Màng não; 2. Lớp phân tử; 3. Lớp vỏ; 4. Lớp quanh nội tuỷ; 5. Não thất.



Hình 14.41. Sự biệt hoá của vỏ não mới.

A. Ở thai khoảng 100 ngày; B. Ở người trưởng thành. Chữ số La Mã: các lớp vỏ não.

I. Lớp phân tử (liên lạc); II. Lớp hạt ngoài (thu nhận); III. Lớp tế bào tháp nhỏ (thu nhận và hiệu ứng; IV. Lớp hạt trong (thu nhận và liên lạc); V. Lớp tế bào tháp lớn (hiệu ứng); VI. Lớp rối (liên lạc). Những tế bào riêng cho lớp VI và những trụ trục của các lớp nằm trước lớp chất trắng.

1. Màng não; 2. Lớp phân tử; 3. Lớp vỏ; 4. Lớp trung gian; 5. Lớp quanh nội tuỷ.

8.4.1.2. Sự biệt hoá ở vùng vỏ não mới. Sự biệt hoá của vỏ não mới kéo dài từ tháng thứ ba đến cuối tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ. Nó đặc trưng bởi sự di cư tế bào cực kỳ quan trọng để tạo ra sáu lớp tế bào. Sự di cư ấy bắt đầu thấy ở thuỳ đảo và thuỳ đỉnh (hệ thống cảm giác chung của cảm giác thân thể), khởi đầu ở hồi đỉnh lên, hoạt động rất sớm ở thai, trước khi những hệ thống đặc biệt như thị giác và thính giác bắt đầu hoạt động). Sau đó sự di cư ấy thấy ở vùng trán và vùng chẩm. Tới tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ, những nơron phát sinh ra những nhánh và chỉ từ tháng thứ bẩy, những kiểu kiến trúc

vỏ (như vận động, nhận cảm, liên lạc, trung gian, theo tỷ lệ tế bào đã biệt hoá tạo nên các cấu trúc ấy) đã được thành lập. Ở người trưởng thành, người ta đếm được 80-90 kiểu kiến trúc ấy. Ngược lại, ở các vùng khác của trục thần kinh, hoạt động của lớp sinh sản dừng lại một vài tháng sau khi trẻ ra đời.

Từ lớp đáy, những đợt di cư tế bào xảy ra liên tiếp. Theo Berry, Rogers và Eayrs, những tế bào di cư đầu tiên tiến lên tới mặt não. Đầu tận cùng sợi nhánh phát sinh từ cực ngọn tế bào, cố định ở lớp phân tử. Sau đó thân tế bào di cư vào trong sâu, do đó sợi nhánh dài ra. Những thân tế bào ấy gặp các tế bào di cư đợt thứ hai đang tiến lên. Vùng các tế bào gặp nhau tạo thành lớp vỏ (Hình 14.41A). Sự di cư cứ tiếp tục xảy ra. Các đợt di cư xảy ra càng muộn, sau khi tiến lên tới mặt vỏ não, các tế bào càng không tiến sâu xuống phía dưới và chúng tạo ra những lớp ngày càng nông. Như vậy ở vỏ não mới những lớp VI và V là những lớp được xếp đặt trước tiên (về mặt phát triển chủng loại, chúng là những lớp được tạo ra sớm nhất), tiếp đến lớp IV rồi cuối cùng là các lớp III và II (Hình 14.41B).

Ở những cấu trúc có sự di cư ấy, về mặt phát triển chủng loại, càng xuất hiện muộn và càng hoàn thiện, sự di cư tế bào càng rõ rệt. Kín đáo ở tuỷ sống, có thể thấy được ở thân não và trở thành quan trọng ở tiểu não và ở vỏ não cổ, sự di cư tế bào đạt tới mức tối đa ở vỏ não mới. Ở ba cấu trúc cuối cùng này (vỏ não mới, vỏ não cổ và tiểu não), do mức độ di cư của tế bào, chất xám sẽ nằm ở vùng ngoại vi và chất trắng ở trung tâm, ngược lại với sự xếp đặt các chất ấy ở tuỷ sống.

Ở người trưởng thành, vỏ não tạo thành một lá chất xám dày khoảng 3-5 mm.

8.4.2. Sự phát triển các synap ở vỏ não mới.

Khi trẻ ra đời, ở vỏ não, số lượng nơron đã khá nhiều, vào khoảng 8 tỷ (ở người trưởng thành vào khoảng 14 tỷ). Chỉ có tế bào thần kinh đệm tiếp tục tăng sinh làm cho các nơron cách xa nhau ra. Sự liên lạc giữa một nơron với các nơron khác dần dần tăng lên để đạt tới con số rất lớn: trên mặt một nơron, thí dụ tế bào tháp, có thể có 10.000 synap.

Khi trẻ ra đời, hầu như toàn bộ sợi trục của hệ thần kinh trung ương đã tiến tới những cấu trúc mà chúng phân bố và chúng chỉ còn dài ra theo sự lớn lên của thân thể. Trái lại sự phát triển của các sợi nhánh và các synap còn lâu mới hoàn thành và xảy ra mạnh mẽ ở thời kỳ ngay sau khi trẻ ra đời. Quá trình này thấy rõ rệt ở vỏ não mới. Nó kèm theo sự tạo ra các chất hoá học để sinh ra hệ thống enzym và những chất dẫn truyền thần kinh chịu trách nhiệm về sự hoạt động của tế bào.

Những công trình thực nghiệm đã cho thấy rằng sau khi trẻ ra đời, sự phát triển synap trong vỏ não mới không phải chỉ phụ thuộc vào yếu tố di truyền mà còn phụ thuộc vào yếu tố môi trường. Thật vậy, một môi trường phong phú kích thích làm tăng chiều dày của vỏ não mới. Sự tăng chiều dày ấy là do tăng số lượng

các thành phần synap và diện tiếp xúc của chúng, do tăng kích thước nơron, tăng số lượng tế bào thần kinh đệm và protein toàn phần. Trái lại số lượng nơron không tăng. Điều đó chứng tỏ rằng những biến đổi kể trên là do mỗi tế bào khi bị kích thích mạnh sẽ làm việc nhiều hơn. Ngược lại, sự mất cảm giác làm cho những thành phần synap trong vùng vỏ não mới tương ứng sẽ thưa đi.

8.4.3. Những yếu tố có ảnh hưởng tới sự tạo mô ở vỏ não.

Các yếu tố có thể gây những biến đổi trong quá trình tạo mô ở vỏ não cũng như ở hệ thần kinh trung ương mà không gây ra nguy hiểm đến tính mạng.

8.4.3.1. Yếu tố bên trong. Trong số các yếu tố bên trong, những tật di truyền như *hội chứng Down* hay *ba thể 13* thường kèm theo sự phát triển không bình thường của synap. Ở thai, sự thiếu hụt một số hormon, thí dụ thyroxin gây ra rối loạn di cư của nơron dẫn tới những *chứng đần độn bẩm sinh.*

8.4.3.2. Yếu tố bên ngoài. Trong số các yếu tố bên ngoài, sự nhiễm vi sinh vật trước hay sau khi đẻ (toxoplasmose, rickettsiose), các bệnh nhiễm khuẩn, v.v... có lẽ gây rối loạn tạo mô dẫn tới sự suy tinh thần hay tâm thần vận động ở loài người. Trên thực nghiệm, sự thiếu dinh dưỡng ở chuột mẹ và ở chuột sơ sinh có thể dẫn tới sự giảm nơron và những rối loạn của hệ thống các chất dẫn truyền thần kinh và gây ra những biến đổi hành vi hay khả năng rèn luyện của con cái. Đưa vào cơ thể chuột mẹ những kháng thể kháng mô thần kinh, hoặc một số hoá chất hay dược phẩm như thuốc ngủ (barbiturat), các thuốc gây liệt thần kinh, thuốc mê, v.v... cũng gây ra những biến đổi như vậy ở chuột sơ sinh. Ngoài ra những con vật cái có sức đề kháng tốt hơn đối với những hoá chất hay dược phẩm ấy so với các con vật đực. Điều này tương ứng với hiện tượng thấy ở loài người là trong một quần thể mắc chứng tâm thần vận động, con trai bị nhiều hơn con gái.

8.5. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC MÉP GIAN BÁN CẦU

Những mép gian bán cầu cấu tạo bởi những sợi nối những vùng tương ứng với nhau của vỏ hai bán cầu đại não. Những sợi thần kinh phát sinh từ các bán cầu đại não phải và trái bắt chéo nhau ở đường giữa. Sự bắt chéo của các sợi ấy tạo thành những mép chính thức. Nó xảy ra ở bên trong lá tận. Lá ấy là vùng nối hai túi não đỉnh và là vùng tương ứng với nơi khép lại của lỗ thần kinh trước.

8.5.1. Mép trắng trước.

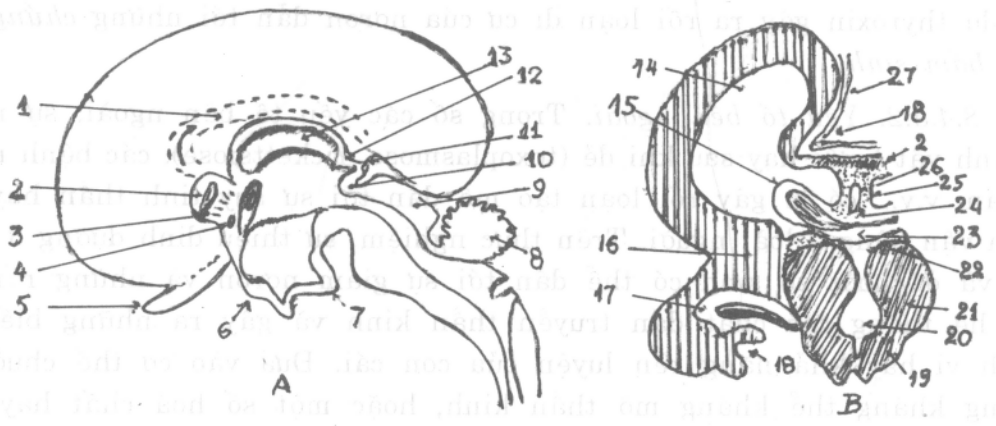
Mép trắng trước nối hai hành khứu giác bởi những sợi trước và nối hai hồi hải mã bằng những sợi sau. Nó xuất hiện vào khoảng cuối tháng thứ hai. Những sợi của nó đi qua phần dưới lá tận (Hình 14.42A, B).

8.5.2. Tam giác não.

Tam giác não nối hai hồi hải mã và hai vỏ khứu não bởi mép hải mã của nó (Hình 14.42A, B). Mép ấy xuất hiện trong tháng thứ ba. Những sợi từ cột sau tới đi qua phần giữa lá tận. Sau khi thể trai xuất hiện, nó thoái triển một phần. Những cột trước của tam giác não nối hai củ núm vú. Chúng tạo thành *mép não trung gian*. Những cột trước và sau nằm cùng một bên nối hồi hải mã và củ núm vú cùng bên, không tạo ra mép mà chỉ tạo ra một hệ thống liên lạc ở bên trong bán cầu đại não.

Mép trắng và tam giác não thuộc khứu não. Chúng chỉ phát triển ở động vật có xương sống thấp kém.

8.5.3. Thể trai.



Hình 14.42. Sự phát triển của các mép gian bán cầu.

A. Mặt trong nửa phải não thai người 4 tháng cho thấy những mép trắng (cải biên theo Hochstetter); B. Thiết đồ ngang đi qua bán cầu đại não và não trung gian sau khi thể vân gắn với đồi thị.

1. Phần thể trai sau này sẽ giãn ra; 2. Thể trai; 3. Vách trong suốt; 4. Mép trắng trước; 5. Hành khứu giác; 6. Chéo thị giác; 7. Củ núm vú; 8. Tiểu não; 9. Củ não sinh tư; 10. Mép trắng sau; 11. Tuyến tùng; 12. Mép trắng trước tuyến tùng; 13. Trần não trung gian; 14. Phần trán của não thất bên trái; 15. Rối màn mạch; 16. Thể vân; 17. Phần thái dương của não thất bên trái; 18. Rãnh hải mã; 19. Vùng dưới đồi; 20. Não thất thứ ba; 21. Đồi thị; 22. Lá dính; 23. Màn mạch trên; 24. Tam giác não; 25. Những lá của vách trong suốt; 26. Xoang của vách trong suốt; 27. Dải xám.

Thể trai nối hai vỏ não mới của hai bán cầu đại não. Những mầm của nó xuất hiện trong tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ. Mép này được tạo ra ở phần trên lá tận. Nó phát triển từ trước ra sau, song song với vỏ não mới và kích thước của nó thay đổi theo sự bành trướng của vỏ não mới (Hình 14.42A và 14.39B, C). Ở loài người, nó rất quan trọng. Do sự phát triển của vỏ não mới, thể trai lúc mới đầu dài ra phía trước, rồi về phía sau, tạo thành một hình cung ở trên trần

móng của não trung gian. Thể trai được tạo ra hoàn toàn ở tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ (Hình 14.39B).

Giữa thể trai và tam giác não bên dưới, chất trắng bị mất đi một phần để tạo ra một cái khoang hẹp của vách trong suốt (Hình 14.42B).

Cần chú ý rằng các *mép khứu não* (mép trắng trước và tam giác não) xuất hiện trước *mép vỏ não mới* (thể trai). Điều đó là do sự trưởng thành dần dần của các vỏ não và tương ứng với trật tự của quá trình phát triển chủng loại.

Chính là nhờ những hệ thống liên lạc mà sự liên kết hoạt động được đảm bảo giữa hai bán cầu đại não và nói chung, giữa hai nửa của hệ thần kinh trung ương đối xứng với nhau theo một mặt phẳng đứng thẳng. Thật vậy, có những mép ở các tầng dưới cho tới tận tuỷ sống.

9. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC DÂY THẦN KINH SỌ

Những nhân của các dây thần kinh sọ là một phần biểu lộ trực tiếp của chất xám tuỷ sống. Do mỗi nhân phân bố dây thần kinh cho một vùng nhất định, chúng có thể được coi như có tính phân đốt. Tuy vậy, tính chất này kém rõ rệt vì sự đầu hoá hệ thần kinh làm rối loạn kiến trúc kiểu phân đốt. Sự đầu hoá ấy dẫn đến hai hậu quả:

- Một mặt, những vùng được phân bố dây thần kinh (những cơ của ổ mắt, cơ của lưỡi phát sinh từ các khúc nguyên thuỷ còn lại ở đầu và những thành phần mang tạo ra đầu và cổ), trong quá trình phát triển của chúng đã sát nhập với nhau, những dây thần kinh tương ứng nằm sát vào nhau và thường mượn những bao chung mặc dù chúng phát sinh từ các mức khác nhau. Sự phân đốt, như vậy, được che dấu bởi những đường đi phức tạp và bởi sự chồng lên nhau (Hình 14.43B). Điều này giải thích một tổn thương thần kinh ngoại biên có thể dẫn tới những rối loạn rộng hơn tổn thương của nhân. Đó là trường hợp, thí dụ, liệt dây thần kinh mặt (dây VII).

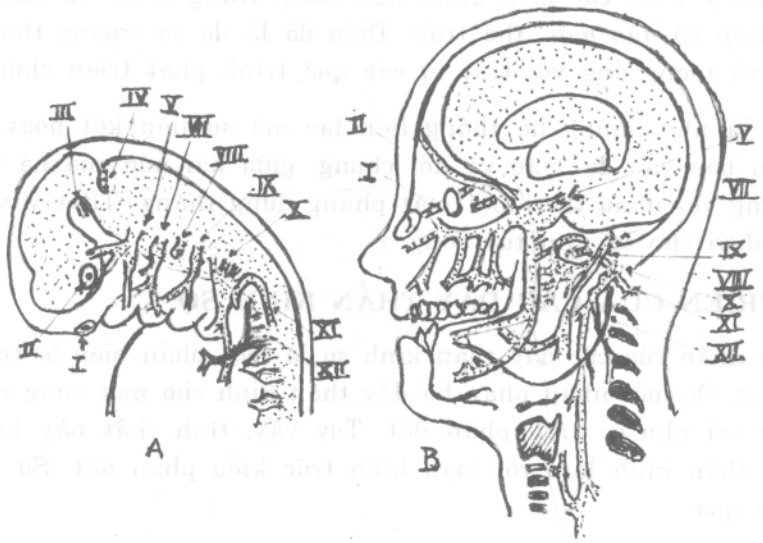
- Mặt khác, những mầm của các hạch thần kinh sọ không biểu lộ tính chất phân đốt như chúng biểu lộ ở tuỷ sống. Chúng được phân bố làm ba khối tế bào xếp thành tầng ở não sau và não giữa. Một rễ cảm giác không còn tương ứng với một rễ vận động và những dây thần kinh ngoại biên không còn kiểu hỗn hợp như ở tuỷ sống.

Ngoài kiểu này, thực ra còn có những dây thần kinh đơn thuần cảm giác hay đơn thuần vận động. Như vậy có ba loại dây thần kinh:

+ *Những dây thần kinh hỗn hợp của các cung mang*. Đó là các dây thần kinh sinh ba (dây V), dây mặt (dây VII), dây lưỡi - họng (dây IX), dây thần kinh phế vị (dây X) và dây thần kinh phụ (dây XI). Những thành phần hạch của chúng phát sinh từ mào thần kinh ở vùng đầu (Hình 14.43A).

+ *Những dây thần kinh đơn thuần vận động*. Những dây này, phân bố cho các khúc nguyên thuỷ, phát sinh từ những nguyên bào thần kinh vận động của

thân não. Chúng gồm dây vận nhỡn chung (dây III), dây cơ chéo to mắt (dây IV), dây vận nhỡn ngoài (dây VI) và dây thần kinh dưới lưỡi (dây XII) (Hình 14.43A).



Hình 14.43. Sự phát triển của các dây thần kinh sọ.

A. Ở phôi người khoảng 40 ngày. I. Tấm khứu giác, nguồn gốc của dây khứu giác người trưởng thành. Trong hình này: dây vận nhỡn chung (dây III), dây cơ chéo to mắt (dây IV) và dây vận nhỡn ngoài (dây VI) không thấy.

Chữ số La Mã từ III đến XII: các dây thần kinh sọ.

Màu đen: Những dây thần kinh thuần tuý vận động (các dây III, IV và XII); Vạch đen: các dây thần kinh thuần tuý cảm giác (các dây I, II và VIII); Chấm đen: các dây hỗn hợp vừa vận động; vừa cảm giác.

+ *Những dây thần kinh đơn thuần cảm giác.* Đó là những dây khứu giác (dây I), dây thị giác (dây II) và dây thính giác (dây VIII) (Hình 14.43A, B). Chúng không phát sinh từ mào thần kinh nhưng từ các bộ phận có nguồn gốc ngoại bì: những dây khứu giác (dây I) từ tấm khứu giác (xem chương 15, mục 2), dây thị giác (dây II) từ ống thần kinh (xem chương 15, mục 3) và dây thính giác (dây VIII), từ tấm thính giác (xem chương 15, mục 4). Những dây khứu giác và thị giác là những dây phát sinh từ não, không tạo thành trạm liên lạc ở thân não. Chúng có ý nghĩa đặc biệt, khác với các dây thần kinh sọ khác.

10. PHÁT TRIỂN CỦA MÀO THẦN KINH

Trong khi máng thần kinh đang khép lại để tạo ra ống thần kinh thì một số tế bào từ bờ máng di cư sang hai bên để tạo ra ở mỗi bên máng một dải tế bào dọc gọi là *mào thần kinh* (Hình 14.46).

Phần *mào thần kinh bên sống* nằm chen vào giữa ống tuỷ và khúc nguyên thuỷ và có tính phân đốt rõ rệt. Phần *mào thần kinh thuộc vùng đầu phôi* xuất hiện sớm hơn phần mào thần kinh bên sống. Những tế bào di cư từ bờ tấm não tạo thành ở khoảng giữa ngoại bì da và mặt ngoài túi não những đoạn mào thần kinh thuộc các túi não trước, giữa và sau.

Từ bờ mào thần kinh tách ra những tế bào hình sao có nhánh nối đến tạo ra ở chung quanh ống thần kinh một mô gọi là *trung mô ngoại bì* hay *ngoại trung mô*, nguồn gốc của *màng não tuỷ* mềm (Hình 14.11). Ở vùng đầu phôi, một số tế bào ấy sẽ tạo ra *sụn mang*.

Trong khi đó, ở bên trong mào thần kinh, có ba loại tế bào được biệt hoá:

- *Những nguyên bào thần kinh* sẽ biệt hoá thành những nơron của các hạch thần kinh não - tuỷ;

- *Những nguyên bào giao cảm* sẽ di cư và phát triển hoặc thành tế bào giao cảm hoặc thành tế bào phó giao cảm;

- *Những nguyên bào bao thần kinh* (lemnoblastes), nguồn gốc của các tế bào Schwann bọc các sợi thần kinh ngoại biên và các sợi giao cảm, và cũng là nguồn gốc của *mô nội thần kinh*, của các bao lá bao bọc các bó sợi thần kinh và những *tế bào vệ tinh* của các hạch thần kinh (Hình 14.12).

10.1. MÀNG NÃO TUỶ

Màng não tuỷ là màng nằm chen vào giữa xương (hộp sọ và ống sống) với hệ thần kinh trung ương. Nó bọc hệ thần kinh trong một bao kín gồm *màng mềm* và *màng cứng*. Màng mềm lại gồm *màng mềm trong* và *màng nhện*. Chỉ có màng mềm phát sinh từ ngoại trung mô. Còn màng cứng được tạo ra từ trung mô có nguồn gốc trung bì vây quanh ống thần kinh.

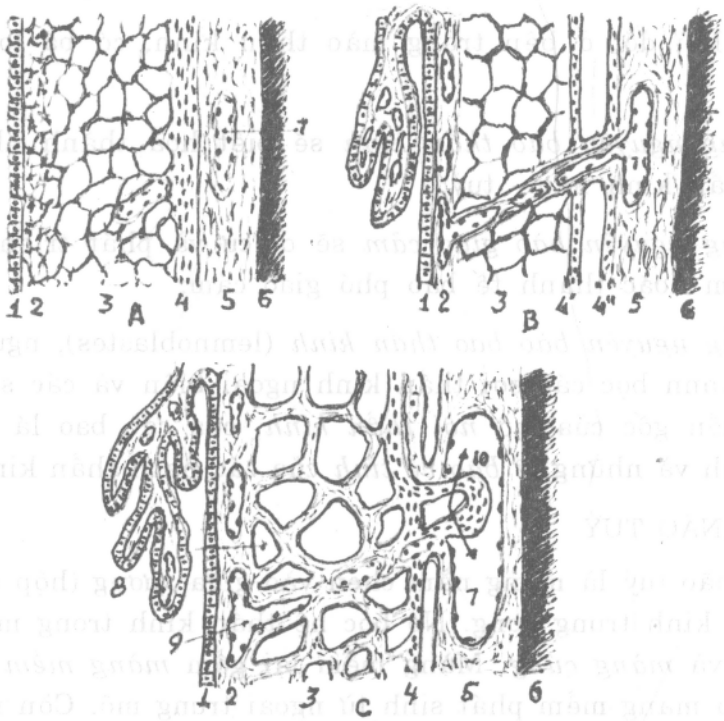
10.1.1. Màng mềm.

10.1.1.1. Màng mềm trong. Phần trong của trung mô ngoại bì sớm tụ đặc ở chung quanh ống thần kinh và chứa mạch máu. Chẳng bao lâu, những mạch máu ấy tiến vào thành các túi não hay ống tuỷ. Phần trung mô tụ đặc ấy là *màng mềm trong* mới được phác ra. Phần ngoài vẫn là trung mô thưa.

10.1.1.2. Những khoảng dưới nhện. Bấy giờ trong não xuất hiện những đám rối màn mạch tiết ra *dịch não tuỷ*. Dịch ấy ngấm qua biểu mô mỏng phủ não thất thứ tư ra những lỗ trung mô thưa làm nở những lỗ ấy ra và biến chúng thành những *khoảng dưới nhện*. Vì sự tạo ra những khoảng dưới nhện được quyết định bởi sự phát triển của những đám rối màn mạch

nên những khoảng ấy xuất hiện trước tiên ở vùng não thất thứ tư, rồi về sau mới có ở mặt trước và mặt sau não, cuối cùng lan ra khắp trục thần kinh.

10.1.1.3. Màng nhện. Lúc bấy giờ xương sọ và các đốt xương sống đã được phác ra và một lớp tế bào được tạo ra ở phía bên trong xương, nhưng còn cách xương bởi một lớp trung mô và cách màng mềm trong bởi khoang dưới nhện. Lớp tế bào ấy gọi là *màng nhện nguyên thuỷ*, có đặc tính là không thấm nước (Hình 14.44B).



Hình 14.44. Sự tạo ra màng não tuỷ.

1. Biểu mô nội tuỷ phủ các não thất; 2. Màng mềm trong; 3. Những khoảng dưới nhện; 4. Màng nhện; 4' và 4". Lá trong và lá ngoài của màng nhện; 5. Màng cứng; 6. Xương; 7. Xoang tĩnh mạch; 8. Rối màn mạch; 9. Mạch máu; 10. Nhung mao nhện: Mũi tên chỉ hướng lưu thông dịch não tuỷ.

Về sau màng nhện tự tách làm hai lá: *lá ngoài* dán vào màng cứng rồi biến đi, để lại một số di tích dưới hình thức những dây tế bào vùi trong màng cứng; lá trong còn sót lại sẽ được tổ chức thành *màng nhện trưởng thành*. Giữa màng nhện và màng cứng là *khoảng trên nhện* (Hình 14.44B).

Ở những nơi có xoang tĩnh mạch hay hồ máu, màng nhện lồi vào màng cứng tạo thành những *nhung mao nhện* được chống đỡ bởi những bó

sợi tạo keo có những khe thông với các khoảng dưới nhện. Dịch não tuỷ từ các khoảng dưới nhện ngấm vào máu qua lá hợp bào phủ các nhung mao nhện (Hình 14.44C).

10.1.2. Màng cứng.

Trung mô chen vào giữa màng nhện nguyên thuỷ và xương là trung mô được tạo ra từ trung bì. Nó sinh ra nhiều sợi tạo keo và biến thành *màng cứng* chứa những xoang tĩnh mạch và hồ máu (Hình 14.44).

10.1.3. Mạch máu.

Những động và tĩnh mạch của não và tuỷ sống xuyên qua màng nhện, những khoảng dưới nhện và màng mềm trong mà không đẻ ra một lưới mao mạch nào cho cả hai màng (Hình 14.44C).

Trong cả hai màng và trong trung mô thưa nối chúng với nhau qua những khoảng dưới nhện, xuất hiện những sợi tạo keo. Bởi vậy cấu tạo màng não tuỷ khi đã hoàn thành gồm:

- *Màng mềm trong* là một cái màng xơ chứa nhiều mạch, dán vào mặt ngoài trục não tuỷ, lõm cả vào những khe và rãnh của nó và được lợp bởi một lớp tế bào dạng nội mô.

- *Màng nhện* được tạo thành bởi một lưới xơ rất mảnh và một lớp tế bào dạng nội mô chứa những nhân hình bầu dục. Ở trên các nhung mao, trong tế bào xuất hiện những không bào sáng chứng tỏ rằng nó đã để dịch não tuỷ ngấm qua những nơi đó.

- *Những lưới xơ* của màng mềm trong và màng nhện được nối với nhau qua các khoảng dưới nhện bởi những dây hay lá xơ. Tất cả những thành phần xơ ấy, kể cả các bao những mạch xuyên qua hai màng ấy đều được phủ bởi các tế bào dạng nội mô và như vậy không bị dịch não tuỷ ngấm qua. Về sau, qua một thời gian, trong màng mềm và nhất là trong các nhung mao, xuất hiện những *cầu vôi*.

- *Màng cứng* là một cái màng xơ rất chắc chứa những xoang tĩnh mạch và hồ máu (Hình 14.44C). *Liềm não, liềm tiểu não, lều tiểu não, lều tuyến yên* là những bộ phận phụ thuộc màng cứng.

10.1.4. Chức năng.

Màng não tuỷ đảm nhiệm ba chức năng:

10.1.4.1. Chức năng bảo vệ;

10.1.4.2. Chức năng chứa các mạch máu. Màng mềm trong và màng nhện kèm theo mạch máu tiến vào mô thần kinh. Cái bao ấy bị gián đoạn ở nơi mạch máu tiếp xúc với tế bào thần kinh đệm.

10.4.1.3. Chức năng hấp thụ. Sự hấp thụ nước não tuỷ vào các tĩnh mạch xảy ra ở các khoảng dưới nhện.

10.2. NHỮNG HẠCH THẦN KINH NÃO TỦY

10.2.1. Nguồn gốc.

Như đã nói trên, phần mào thần kinh bên sống có tính phân đốt rõ rệt. Mỗi đoạn của nó phát triển thành một hạch của dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai). Ở đầu phôi, người ta phân biệt những đoạn mào thần kinh tương ứng với não trước, não giữa và não sau.

Đoạn mào thần kinh tương ứng với não trước được tạo thành bởi các tế bào di cư từ bờ bên hố thị giác. Phần ấy sớm phân tán thành ngoại trung mô để tạo ra *màng não mềm.* Một số tế bào trung mô ấy tạo thành *sụn mang*, một số tế bào trung mô khác, cũng như ở các đoạn khác của mào thần kinh, sẽ trở thành *tế bào Schwann* và *hắc tố bào.*

Những phần mào thần kinh tương ứng với não giữa, và nhất là não sau sẽ tập trung thành ba khối chính:

- *Khối hạch của dây thần kinh sinh ba* (hạch Gasser);

- *Khối thính mặt,* sẽ tạo ra *hạch gối*; *hạch tiền đình* và *hạch xoắn của dây thần kinh ốc tai;*

- *Khối lưỡi họng và phế vị* sẽ tạo ra những hạch của các dây thần kinh ấy.

Về nguồn gốc của các hạch thần kinh sọ não, ngoài những mô thần kinh, còn phải kể tới những *tấm ngoại bì,* sẽ nói tới trong chương sau (xem chương 15, mục 1).

10.2.2. Sự hình thành.

10.2.2.1. Nơron hạch. Từ mỗi nguyên bào thần kinh của hạch (mà số đông có hai cực), mọc ra một sợi trục tiến về phía ống thần kinh để góp phần vào sự tạo ra các bó sợi thần kinh, thí dụ bó Burdach ở tuỷ sống (Hình 14.13) và một sợi nhánh dài. Ở đoạn tương ứng với tuỷ sống, sợi nhánh ấy cùng với các sợi khác của rễ cảm giác họp với sợi trục của rễ vận động để tạo ra dây thần kinh tuỷ sống hỗn hợp vừa cảm giác vừa vận động.

Về sau những đoạn đầu của các sợi trục và sợi nhánh chập với nhau thành một sợi duy nhất, chạy ngoằn ngoèo trong một đoạn rồi mới tách ra làm cho nơron hạch trở thành *nơron một cực giả (nơron chữ T).* Ở loài người, chỉ có những nơron hai cực của hạch thính giác còn giữ mãi tính hai cực.

10.2.2.2. Những thành phần chống đỡ. Lúc mới đầu, những *nguyên bào bao thần kinh* (lemnoblastes) tạo ra những tế bào Schwann vây quanh hạch đang được tạo ra. Rồi những tế bào ấy tiến vào trong hạch, ngăn những sợi thần kinh thành từng bó, tạo ra cho những sợi ấy bao Schwann và cuối cùng, cho thân nơron các tế bào vệ tinh. Đoạn các sợi thần kinh phát sinh từ nơron hạch nằm gần thân nơron nhất thường chạy quanh co ở phía bên trong *tế bào vệ tinh*. Ra khỏi cái bao, nó mới được bao bọc bởi bao Schwann rồi về sau, bởi cả bao myêlin nữa.

10.3. HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Hệ thần kinh thực vật, còn gọi là *hệ thần kinh tự trị*, là nơi xảy ra các hoạt động phản xạ và phối hợp vô ý thức của đời sống thực vật. Nó khác với hệ thần kinh của đời sống có quan hệ, trung tâm của những hoạt động phản xạ và phối hợp có ý thức mà nó có liên quan chặt chẽ.

Hệ thần kinh thực vật gồm những trung tâm và dây thần kinh có liên quan tới sự kiểm soát hoạt động của các cơ trơn, cơ tim và sự bài tiết của một số tuyến.

Hệ thần kinh thực vật gồm hai hệ khác nhau về mặt giải phẫu và sinh lý nhưng có cùng cấu tạo mô học: *hệ giao cảm* và *hệ phó giao cảm*. Những hệ ấy chủ yếu là hệ vận động vì những đường cảm giác hướng tâm, trừ một vài ngoại lệ, mượn những đường cảm giác thông thường.

10.3.1. Những trung tâm của hệ thực vật.

Những trung tâm của hệ thực vật được chia làm ba bậc:

10.3.1.1. Những trung tâm thượng tầng chung cho cả hai hệ giao cảm và phó giao cảm, gồm có những *trung tâm ở vỏ não* mà vị trí mới chỉ nhận định đại khái bằng sinh lý học thôi và những *trung tâm ở đáy sọ: vùng thị - vân, dưới đồi, dưới đậu, phễu-củ, những trung tâm thuộc não giữa.*

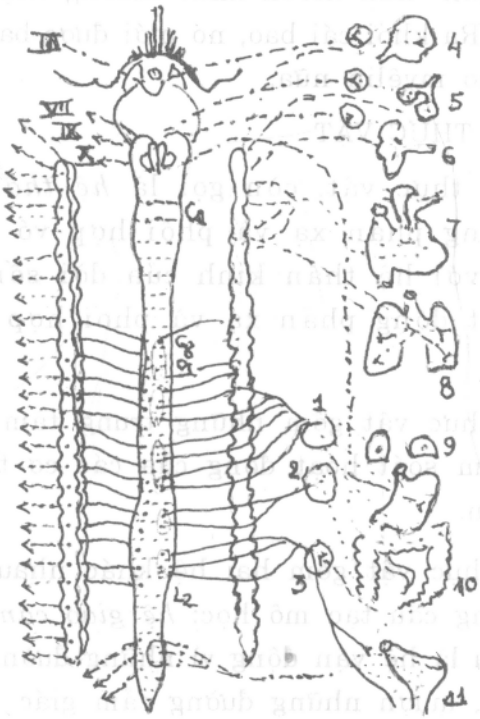
10.3.1.2. Những trung tâm trục là những đám tế bào gọi là *tiền nơron của hệ thực vật*. Người ta phân biệt:

- *Những trung tâm trục của hệ giao cảm* gồm những tiền nơron nằm ở sừng bên của tuỷ sống, ở chân sừng trước và quanh ống nội tuỷ, từ đốt sống cổ 7 hoặc 8 hay từ đốt sống sống lưng 1 đến đốt sống thắt lưng 3. Những tiền nơron ấy đẻ ra những sợi trước hạch đi tới các trung tâm ngoại vi (Hình 14.45).

- *Những trung tâm trục của hệ phó giao cảm* chứa những tiền nơron nằm trong thân não và tuỷ cùng. Ở thân não, các trung tâm ấy được ghép với một số nhân của các dây thần kinh sọ (Hình 14.45).

10.3.1.3. Những trung tâm ngoại vi (ngoài trục thần kinh). Người ta phân biệt:

- *Những trung tâm ngoại vi của hệ giao cảm* gồm trước hết là những *hạch giao cảm của chuỗi hạch giao cảm bên sống* và những *đám rối giao cảm trước sống* tức là những *đám rối dương* và *đám rối hạ vị*. Những hạch ấy chứa *nơron thứ hai* và đẻ ra những *sợi sau hạch* (Hình 14.45).



Hình 14.45. Sơ đồ hệ thần kinh thực vật.

Chữ số La Mã: các dây thần kinh sọ; C1. Đốt cổ thứ nhất; C8. Đốt cổ thứ tám; D1. Đốt lưng thứ nhất; L2. Đốt thắt lưng thứ hai.

1. Hạch tạng; 2. Hạch mạc treo ruột trên; 3. Hạch mạc treo dưới; 4. Mắt; 5. Tuyến dưới hàm; 6. Tuyến mang tai; 7. Tim; 8. Phổi; 9. Tuyến thượng thận; 10. Ống tiêu hoá; 11. Bàng quang.

Nét liền: sợi giao cảm trước hạch; Nét vạch: sợi giao cảm sau hạch; Nét chấm vạch: sợi phó giao cảm trước hạch; Nét chấm nhỏ: sợi phó giao cảm sau hạch.

- *Những trung tâm ngoại vi của hệ phó giao cảm* là những hạch phụ thuộc dây thần kinh sọ (thí dụ *hạch mi, hạch tai*), những hạch thực quản, khí quản, những đám rối thần kinh Meissner và Auerbach và những hạch trong tạng khác. Những nơron thứ hai thuộc các hạch ấy đẻ ra những sợi sau hạch phân bố cho các cơ trong nhãn cầu, các tuyến lệ, tuyến nước bọt, các phủ tạng ở ngực, ở bụng, các cơ quan tiết niệu, sinh dục, v.v... (Hình 14.45).

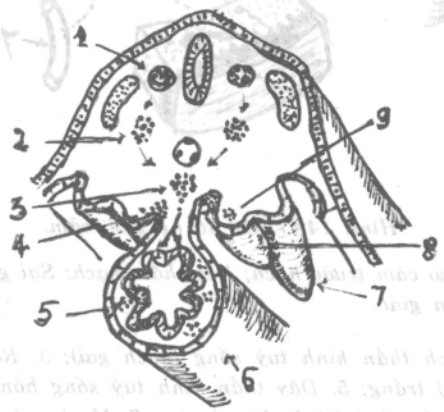
10.3.2. Sự tạo ra hệ thực vật.

Ở đây ta chỉ nghiên cứu sự tạo ra *hệ thực vật ngoài trục não tuỷ.*

Nguồn gốc của các hạch thần kinh thực vật là những *nguyên bào giao cảm* phát sinh từ mào thần kinh. Từ đó, từng dãy tế bào di cư về phía bên động mạch chủ và phía trước thân đốt sống, tạo ra ở đó hai dãy tế bào gọi là *dãy biên giới bên sống* trong khi những hạch của dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai) được tạo ra (phôi người 4-7mm). Những dãy tế bào ấy sẽ là hai chuỗi hạch bên sống (Hình 14.46).

Lúc mới đầu, tất cả các tế bào đều giống nhau, nhưng chẳng bao lâu, chúng biệt hoá thành hai loại tế bào: những tế bào nhỏ, thẫm màu và những tế bào lớn sáng màu. Những tế bào lớn và sáng màu phát triển sớm và mau, tự tách riêng ra để tạo thành những *phó hạch* rải rác khắp cơ thể. Những tế bào nhỏ thẫm màu phát triển muộn và chậm hơn, sẽ là những *nơron hạch (tế bào hạch)* của hệ thực vật.

Ở loài dơi, những tế bào thần kinh thực vật chỉ phát triển đầy đủ khi phần lớn phó hạch đã biến đi. Hình như những tế bào gốc giao cảm có chức năng nội tiết bị thay thế bởi tế bào hoạt động bằng cơ chế thần kinh.



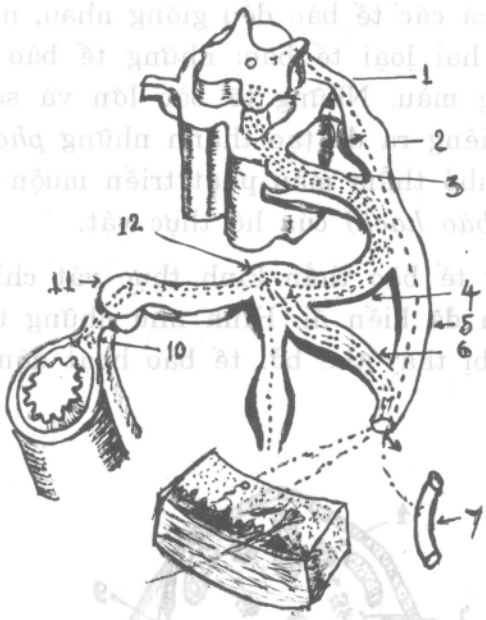
Hình 14.46. Nguồn gốc của hệ giao cảm.

1. Mào thần kinh (mào hạch); 2. Chuỗi hạch giao cảm bên sống; 3. Hạch trước tạng; 4. Tuyến thượng thận; 5. Đám rối thần kinh trong tạng; 6. Ruột; 7. Trung thận (thể Von); 8. Tuyến sinh dục; 9. Phó hạch.

10.3.2.1. Sự tạo ra hệ giao cảm. Vào khoảng tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi, những tế bào tách ra từ mào thần kinh và từ phần bụng ống thần kinh là những *nguyên bào giao cảm*. Những tế bào tách từ ống thần kinh di cư theo rễ vận động. Những tế bào tách từ mào thần kinh tạo thành *chuỗi hạch bên sống* (Hình 14.46). Những chuỗi hạch ấy có

tính phân đốt. Nhưng khác với hạch dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai), chúng nối với nhau bởi sợi trục của một số tế bào. Tập hợp các hạch ấy tạo thành *chuỗi hạch bên sống*, trải dài từ vùng cổ (đốt sống cổ 7-8) đến vùng thắt lưng (đốt sống thắt lưng 3) (Hình 14.45).

Một số nguyên bào giao cảm di cư từ chuỗi hạch bên sống để tạo ra các *hạch trước tạng* như *đám rối dương* và *đám rối hạ vị* và những hạch trong tạng (Hình 14.46).



Hình 14.47. Sơ đồ hệ giao cảm.

Nét chấm: Sợi giao cảm trước hạch; Nét chấm vạch: Sợi giao cảm sau hạch; Nét vạch: Sợi cảm giác.

1. Rễ sau; 2. Hạch thần kinh tuỷ sống (hạch gai); 3. Rễ trước; 4. Nhánh nối (nhánh thông) trắng; 5. Dây thần kinh tuỷ sống hỗn hợp cảm giác và vận động; 6. Nhánh nối (nhánh thông) xám; 7. Mạch máu; 8. Cơ dựng lông; 9. Tuyến mồ hôi; 10. Đám rối thần kinh trong tạng; 11. Hạch trước tạng; 12. Hạch giao cảm bên sống.

Trong khi những hạch đang được tạo ra, những sợi từ vùng tạng vận động trong tuỷ sống tới tạo synap trên những nguyên bào giao cảm từ một đến ba tầng hạch. Đó là những sợi trước hạch. Chúng được bọc bởi bao myêlin và đường đi của chúng từ dây thần kinh tuỷ sống tới hạch giao cảm tạo thành *nhánh thông trắng*. Các sợi trục của nguyên bào giao cảm tạo thành *sợi sau hạch* không có myêlin. Những sợi ấy rời hệ thống hạch ở một trong ba tầng. Những sợi phân bố cho các cấu trúc phân tán như

các mạch ngoại biên, những nang lông và những tuyến mồ hôi xuất phát từ những hạch bên sống và qua những *nhánh thông xám* để gặp dây thần kinh tuỷ sống (Hình 14.47). Những sợi phân bố cho mắt, tim, phổi và ống tiêu hoá xuất phát từ ba tầng hạch (Hình 14.45).

10.3.2.2. Sự tạo ra hệ phó giao cảm. Hệ phó giao cảm ít lan rộng hơn hệ giao cảm. Những sợi sau hạch thực ra chỉ sinh ra từ một số trung tâm thực vật của tuỷ cùng và thân não. Chúng theo đường đi của các dây thần kinh tương ứng (Hình 14.45). Cũng như các nguyên bào giao cảm, những nơron hạch phát sinh từ mào thần kinh và ống thần kinh, nhưng mới chỉ ở mức nhú ra của các sợi trước hạch. Sự di cư của chúng rất xa, dẫn chúng tới gần hay vào trong các tạng. *Mọi hạch phó giao cảm đều là hạch trước tạng hay trong tạng.*

10.3.2.3. Trường hợp đặc biệt của một số đường truyền vào phó giao cảm: những tiểu thể cảnh và tiểu thể động mạch chủ. Những tiểu thể cảnh và tiểu thể động mạch chủ là những cơ quan cảm thụ hoá học trung mô được phân bố dây thần kinh lưỡi - họng (dây IX). Những tế bào thần kinh - cảm giác di cư đến chúng có nguồn gốc phó giao cảm. Chúng di cư dọc theo dây thần kinh lưỡi - họng bắt đầu từ mào hay ống thần kinh.

10.3.3. Ý nghĩa sinh lý của hệ thực vật.

Những nơron sau hạch của hệ giao cảm là những *nơron tiết adrenalin*, còn những nơron sau hạch của hệ phó giao cảm là những *nơron tiết cholin.* Sự đối lập của hai hệ thống thần kinh này góp phần vào sự duy trì thăng bằng đời sống thực vật và chịu sự kiểm soát của vùng dưới đồi. Vùng ấy tập trung những thông tin thực vật.

11. PHÔI THAI SINH LÝ HỌC

11.1. NHỮNG BIẾN ĐỔI SINH LÝ, SINH HOÁ TẾ BÀO THẦN KINH

Song song với quá trình tạo mô, quá trình tạo chức năng của tế bào thần kinh bắt đầu và hai quá trình ấy tương tác với nhau không ngừng.

Những hệ thống enzym đặc trưng xuất hiện trước hết ở các nơron tuỷ sống, rồi của não: succinodehydrogenase, ATP - ase, glycodecarboxylase, anhydrase carbonic, cytochromoxydase, cholinesterase, v.v... Sự xuất hiện thể Nissl đánh dấu sự bắt đầu tổng hợp protein quan trọng, mở đầu bằng sự sinh ra sợi trục rồi sợi nhánh. Những dấu hiệu hoạt động chức năng chồng chất lên những biến đổi hình thái và hoá sinh: sự bắt đầu hoạt động điện, bắt đầu khả năng phản ứng dẫn tới sự co cơ, sự kìm hãm các phản xạ bên dưới bằng các cấu trúc của não.

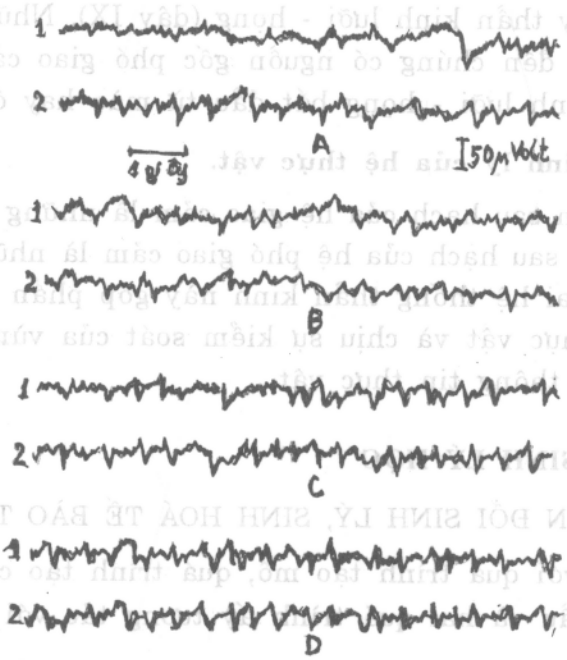
11.2. SỰ TRƯỞNG THÀNH CỦA NÃO

Sự trưởng thành của não tiến hành rất chậm và tiến bộ hơn sự trưởng thành các bộ phận còn lại của hệ thần kinh và tương ứng với thời gian tạo mô ở não. Về mặt sinh lý, người ta nhận thấy được nhờ hoạt động tự phát của não ghi được trên sọ.

Hoạt động đó bắt đầu vào ngày thứ 50 của đời sống trong bụng mẹ, cũng như thế hiệu thu được qua màng ối đã cho thấy. Sự trưởng thành, và đặc biệt là sự hoạt động của các sợi nhánh các nơron và của các enzym hoàn thành khi trẻ ra đời.

11.2.1. Ở thai khoảng 7 tháng.

Hoạt động điện xảy ra hỗn loạn và không đối xứng với nhau ở hai bán cầu đại não vì vỏ não và các mép chưa trưởng thành (Hình 14.48A).



Hình 14.48. Hoạt động điện của não qua các thời kỳ phát triển.

A. Ở thai; B. Ở trẻ mới ra đời; C. Ở trẻ 3 tuổi; D. Ở người trưởng thành.

1. Ở bán cầu đại não phải; 2. Ở bán cầu đại não trái.

11.2.2. Khi trẻ ra đời.

Hoạt động điện chậm (3-4 chu kỳ/giây), phối hợp với nhau và có mầm mống đối xứng (Hình 14.48B).

11.2.3. Khi trẻ 2-3 tuổi.

Hoạt động điện nhanh hơn. Sóng anpha (α) 6-7 chu kỳ/giây, rộng, đối xứng, tổ chức tốt trong vùng chẩm, kém hơn ở các vùng trán. Vậy sự trưởng thành của điện não tiến triển từ sau ra trước (Hình 14.48C).

11.2.4. Từ 13-14 tuổi tới khi trưởng thành.

Hoạt động điện vẫn nhanh hơn (8-12 chu kỳ/giây). Sóng anpha (α) được tổ chức tốt trên khắp mặt não (Hình 14.48D).

Sự trưởng thành của não kèm theo những nhu cầu đặc biệt, bao gồm glycogen và oxy. Ở người trưởng thành, khi nghỉ ngơi, não tiêu thụ 25% oxy sử dụng bởi toàn bộ cơ thể. Tỷ lệ ấy có thể đạt tới 60% ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ tuổi. Do đó tình trạng thiếu oxy nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh có thể dẫn tới xuất huyết trong sọ, động kinh hay tâm thần vận động phát triển chậm.

11.3. TIẾN TRIỂN SINH LÝ CỦA TOÀN BỘ HỆ THẦN KINH

Song song với quá trình tạo mô, sự tiến triển sinh lý của toàn bộ hệ thần kinh, bắt đầu từ tuỷ sống, tiếp theo sau là các cơ quan phát sinh từ não sau, não giữa rồi não đỉnh và hoàn thành bởi sự trưởng thành muộn của vỏ não. Sự tiến triển ấy trùng với sự phát triển chủng loại.

11.3.1. Ở thời kỳ phôi thai.

11.3.1.1. Những phản ứng đầu tiên của cơ đối với kích thích xuất hiện trong tuần thứ năm;

11.3.1.2. Năng lực vận động tự phát chứng tỏ sự trưởng thành của tuỷ sống: trong tuần thứ chín;

11.3.1.3. Phản xạ xương gân: tháng thứ sáu;

11.3.1.4. Trung tâm hô hấp ở hành não: hoạt động trong tháng thứ năm. Sự trưởng thành của biểu mô phế nang xảy ra vào tháng thứ sáu. Trên lý thuyết và trên thực tế, đã có trường hợp, khả năng sống ngoài bụng mẹ có thể có ở lứa tuổi này.

11.3.1.5. Phản xạ nguyên thuỷ (trung tâm dưới vỏ):

- Mút, bú: tháng thứ năm;

- Cầm, nắm: tháng thứ sáu.

Tính không kích thích được vỏ não cho tới thời kỳ này chứng tỏ các cử động đó độc lập với vỏ não. Chúng không có xung động, không có mục đích hay chỉ biểu lộ phản ứng do bản năng, rất sơ khai như mút, bú, cầm, nắm thấy ở các quái thai không não.

11.3.1.6. Sự trưởng thành của não bắt đầu từ tháng thứ 6-7, khi các cấu trúc cơ bản đã được xếp đặt vào vị trí. Một số bệnh như đái đường làm chậm sự trưởng thành này. Trong trường hợp này, trẻ sơ sinh biểu lộ sự phát triển tâm thần vận động chậm một vài tháng.

11.3.2. Sau khi trẻ ra đời.

Những ngày tiếp theo sau khi trẻ ra đời kéo dài thêm tình trạng phôi thai. Hành vi là phản xạ và đơn thuần là dưới vỏ. Năng lực vận động là xung động, sơ khai và chỉ là những cử động gấp, duỗi hay là những phản xạ kêu, khóc và nấc.

Vào ngày thứ 10, vỏ não trở thành có thể bị kích thích nhưng yếu và có tính chất phân tán. Trong một thời gian dài những cử động hãy còn vụng về, có tính chất toàn thể và đồng động (syncynétique). Dần dần những cử động tự động chịu sự kiểm soát của vỏ não được thành lập. Hành vi dần dần trở thành bắt chước và có diễn cảm.

Ở vỏ não người ta có thể theo dõi một trong số những tiến triển về mặt cấu tạo tạo điều kiện cho sự tiến bộ đó.

Những sợi thần kinh đầu tiên được bọc bởi bao myêlin là những sợi từ các vùng vận động, thị giác và thính giác tới, những sợi chỉ thấy ở động vật có vú. Những sợi ấy, ở thời kỳ cuối của đời sống trong bụng mẹ và lâu sau khi trẻ ra đời, là những sợi đến các vùng liên lạc mà tầm quan trọng của vùng này đặc trưng cho não người (Hình 14.49). Theo một số tác giả, sự tạo ra bao myêlin của các sợi thể trai và các sợi thuộc hệ thống liên lạc bên trong vỏ não mới chỉ kết thúc khi 30 tuổi.

11.3.2.1. Những giai đoạn lâm sàng chính.

- Thoái triển các phản xạ nguyên thuỷ: 1-3 tháng;
- Ngẩng đầu và cố định đầu ở tư thế nằm sấp: tháng thứ 3;
- Cất đầu lên và cố định đầu ở tư thế nằm ngửa: tháng thứ năm;
- Ngồi: tháng thứ 8-9;
- Đứng: 9 tháng rưỡi đến 10 tháng;
- Đi: 12 - 15 tháng;
- Phát những âm đầu tiên: 18 tháng đến 2 năm;
- Trưởng thành của não: kết thúc lúc 14 tuổi.

11.3.2.2. Tiến triển toàn bộ của não. Não có diện tích 700cm^2 khi ra đời, 950 cm^2 khi được 5 tháng và 1670 cm^2 khi 2 tuổi, từ đó diện tích vỏ não không tăng nữa.

Khi trẻ ra đời, não nặng 300-400g (1/10 trọng lượng cơ thể). Trọng lượng và khối lượng của nó tăng trong hai năm đầu. Sự lớn lên ấy chủ yếu là ở bán cầu

đại não, đặc biệt là ở thuỳ trán. Sự giãn các đường khớp và thóp cho phép não bành trướng. Sự tăng trọng lượng não tiếp tục cho đến khi trẻ 14 tuổi nhưng ngày càng chậm. Đó là do sự sinh sản thêm tế bào thần kinh đệm và sự mọc ra những sợi thần kinh vì từ khi trẻ ra đời, hệ thần kinh đã có tuyệt đại đa số nơron. Ở người trưởng thành, khối lượng toàn thân tăng lên mạnh và não chỉ chiếm 2,5% trọng lượng toàn thân.

12. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

12.1. NGUYÊN NHÂN

Cũng như những dị tật của các hệ thống cơ quan khác, những dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh do hai nguyên nhân chính: nguyên nhân bên ngoài và nguyên nhân di truyền.

12.1.1. Nguyên nhân bên ngoài

Để xác định tác động của một yếu tố gây quái thai, cần phải chứng tỏ rằng đứa trẻ mắc dị tật và trong tiền sử của nó phải có tác động của yếu tố ấy. Các yếu tố gây quái thai có thể tác động trong một thời gian dài để gây ra dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh vì sự phát triển của hệ thần kinh nói chung và đặc biệt là của não, như ta đã thấy, xảy ra rất lâu.

Cho tới nay, người ta mới biết được một số ít yếu tố có tác động gây ra dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh.

12.1.1.1. Yếu tố phóng xạ. Trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi, phóng xạ có thể gây ra *tật não nhỏ.*

12.1.1.2. Toxoplasma. Những dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh do nhiễm toxoplasma là thứ phát. Những trẻ nhiễm toxoplasma có thể có vôi hoá não, trí tuệ chậm phát triển, tật não nhỏ và tràn dịch não.

12.1.1.3. Nhiễm khuẩn. Về vai trò của nhiễm virus trong ba tháng đầu của thời kỳ có thai trong việc gây ra những dị tật bẩm sinh ở não, cần có những thông tin phong phú hơn.

- *Virus cúm châu Á.* Một số tác giả cho rằng nhiễm virus cúm châu Á trong giai đoạn đầu của thời kỳ có thai, đôi khi gây ra *quái thai không não.* Nhưng vì tần số của dị tật này rất thấp nên khó xác định. Những tác giả khác cho thấy rằng sự tăng có ý nghĩa tần số dị tật ấy có liên quan tới bệnh cúm châu Á.

- *Virus rubeon.* Ngày nay, người ta biết rằng virus rubeon có thể gây ra những dị tật bẩm sinh ở tim, ở mắt, ở tai nhưng hãn hữu mới gây ra dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh.

12.1.1.4. Dinh dưỡng. Có một số giả thuyết cho rằng không ăn khoai hà có thể tránh được *tật nứt đốt sống* và *quái thai không não.* Giả thuyết

này dựa vào sự phân bố địa dư của bệnh khoai hà và dựa vào sự tiến triển theo mùa của bệnh có liên quan tới tần số của tật nứt đốt sống và quái thai không não. Những thí nghiệm trên khỉ và trên chuột với chế độ ăn khoai hà đã xác nhận một phần nào giả thuyết này. Nhưng người ta cũng đã thông báo nhiều trường hợp trẻ mắc tật nứt đốt sống và quái thai không não được sinh ra bởi những người mẹ không ăn khoai hà.

12.1.1.5. Dược phẩm.

- *Những thuốc an thần, chống co giật* như phenobarbital, trimetadion, diphenylhydantoin dùng cho phụ nữ động kinh có thai có thể gây ra tật não nhỏ với tần số cao hơn tần số của dị tật ấy thấy ở trẻ sinh ra bởi người mẹ không dùng thuốc.

- *Aminopterin* là một loại thuốc kháng chuyển hoá, có tác dụng đối lập với acid folic thường được dùng trong sảy thai liệu pháp ở đầu thời kỳ có thai. Tác dụng của nó gây ra những dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh như quái thai không não, thoát vị não, não ứ nước chưa được dẫn chứng thoả đáng. Chỉ trong 4 trường hợp người mẹ không bị sảy thai do dùng thuốc này, người ta mới thấy những dị tật này. Trong nhiều trường hợp người mẹ dùng thuốc trong thời kỳ có thai, dị tật này không xuất hiện.

12.1.1.6. Những hoá chất độc.

- *Thuỷ ngân.* Vào khoảng năm 1965, ở Nhật, người ta đã thấy những phụ nữ Nhật mà chế độ ăn là cá bể có chứa một lượng thuỷ ngân cao sinh những đứa con có triệu chứng thần kinh giống những triệu chứng tổn thương vùng vận động ở não. Mấy năm sau đó, vào khoảng những năm 1971-1973, ở Mỹ và ở Irắc, người ta cũng nhận thấy hiện tượng này ở những phụ nữ mà chế độ ăn là ngô hay ngũ cốc đã được phun thuốc diệt nấm có chứa thuỷ ngân.

- *Những chất diệt cỏ và làm trụi lá.* Hội nghị quốc tế về những chất diệt cỏ và làm trụi lá sử dụng trong chiến tranh họp tại thành phố Hồ Chí Minh tháng giêng năm 1983 đã xác định rằng ở nước ta những dị tật hệ thần kinh (quái thai không não) là một trong năm loại dị tật có tần số cao hơn nhiều nước khác. Đó là do trong cuộc chiến tranh vừa qua ở miền Nam nước ta, quân đội Mỹ đã rải một lượng lớn các chất diệt cỏ và làm trụi lá 2, 4, 5-T (2,4,5- Trichloro phenoxyacetic acid), 2,3,7,8-TCDD (2,3,7,8-Tetra-chlorodibenzoparadioxine)... trên một diện tích rộng lớn với mật độ ở nhiều nơi rất cao. Thực nghiệm trên chuột cũng đã cho thấy rằng 2,4,5-T sử dụng bằng đường uống, với liều 115mg/kg thể trọng gây ra những dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh như phì đại các não thất, teo thuỳ thái dương

của não và những dị tật của các cơ quan khác (Phạm Phan Địch, Nguyễn Khải và Nguyễn Văn Ngọc, 1976).

12.1.2. Nguyên nhân di truyền.

Những nguyên nhân di truyền gây ra dị tật bẩm sinh của hệ thần kinh rất khó xác định, trừ những trường hợp như ba thể 21 (hội chứng Down), *ba thể 13-15, hội chứng Klinefelter*, và bệnh Tay-Sachs.

Bệnh Tay-Sachs là một bệnh di truyền đặc biệt là rất phổ biến ở cộng đồng người Do Thái sống tại Mỹ. Những trẻ mắc bệnh này, khi mới đẻ, hoàn toàn bình thường nhưng dần dần hoạt động của hệ thần kinh bị rối loạn do sự tích luỹ của một loại glucolipid trong lisosom của tế bào thần kinh. Khi trẻ được 8-12 tháng, những rối loạn tâm thần vận động xuất hiện. Do bị liệt, đứa trẻ không đi được, muốn đi, phải có người dắt, giúp đỡ. Trẻ sẽ chết trong khoảng 3-5 tuổi. Phân tích hoạt tính enzym cho thấy những trẻ ấy không có một loại enzym của lisosom tham gia vào sự giáng hoá chuỗi heteropolysaccharid của glucolipid chứa trong lisosom của tế bào thần kinh. Do đó những chất gangliosid rất phong phú trong tế bào thần kinh. Điều đó giải thích rằng trong bệnh Tay-Sachs, những nơron bị tổn thương. Có thể chẩn đoán bệnh này trước khi đẻ bằng cách định lượng hoạt tính enzym của các tế bào ấy lấy từ nước ối. Khi biết rõ kết quả, người ta có thể quyết định phá thai hay giữ lại thai.

Ngoài hội chứng Down (ba thể 21) và hội chứng Klinefelter (thừa một thể nhiễm sắc X), người ta thấy nhiều trường hợp có sai lệch thể nhiễm sắc biểu lộ trí tuệ chậm phát triển.

12.2. NHỮNG DỊ TẬT CỦA TUỶ SỐNG

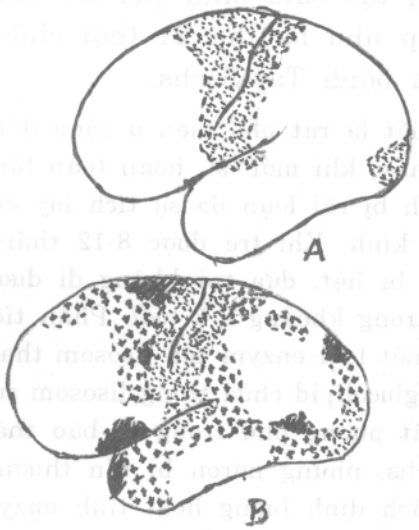
Tới cuối tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi, hệ thần kinh trung ương được đại diện bởi một cấu trúc hình ống gọi là *ống thần kinh*. Ống này tách rời khỏi ngoại bì da trên mặt. Do dây sống không có tác dụng cảm hay do yếu tố nội tại của hệ thần kinh, ống thần kinh không khép kín và dị tật có thể thấy suốt dọc ống thần kinh *(tật nứt đốt sống toàn bộ)* hay chỉ giới hạn ở một đoạn ngắn của ống (tật nứt đốt sống một phần). Nếu dị tật ấy chỉ khu trú ở ống tuỷ thì tật ấy được gọi chung là *tật nứt đốt sống*. Nếu nó khu trú ở não thì được gọi là *tật nẻ sọ* hay *tật nứt sọ*.

Thuật ngữ *"tật nứt đốt sống"* dùng để chỉ một tập hợp các dị tật của hệ thần kinh, từ những hình thức đơn giản đến những hình thức phức tạp.

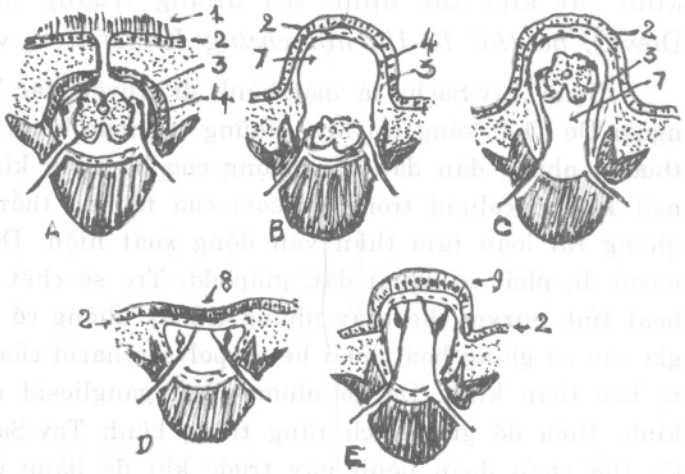
12.2.1. Tật nứt đốt sống kín.

Đây là một biểu hiện đơn giản nhất của tật nứt đốt sống và thực ra chỉ là một dị tật của cột sống do hai mảnh của cung sống không gắn vào nhau ở đường giữa. Tật này thường thấy ở 15% dân số, tại vùng thắt lưng

cùng và thường được phát hiện bằng chụp X quang cột sống. Nó không kèm theo nứt da và thường không nhận thấy được bằng mắt thường do da bị phủ một chùm lông. Nó cũng không kèm theo một dị tật nào của tuỷ sống hay của dây thần kinh tuỷ sống (Hình 14.50A).



Hình 14.49. A. Các vùng vận động, cảm giác và liên lạc ở vỏ não người. Vùng có chấm đen: Vùng vận động và cảm giác, vùng màu trắng: vùng liên lạc. B. Sự tạo ra bao myêlin ở não người qua các giai đoạn. Vùng có chấm đen: vùng bắt đầu tạo ra bao myêlin. Các vùng có vạch đen, có dấu cộng (+) và vùng có màu trắng tương ứng với các giai đoạn thứ hai, thứ ba và thứ tư của quá trình tạo ra bao myêlin.



Hình 14.50. Các dị tật bẩm sinh của tuỷ sống.

A. Tật nứt đốt sống kín; B. Thoát vị màng não tuỷ; C. Thoát vị tuỷ - màng não tuỷ; D, E. Thoát vị tuỷ.

1. Lông; 2. Biểu bì da; 3. Màng cứng; 4. Màng nhện; 5. Mỏm ngang; 6. Dây thần kinh tuỷ sống; 7. Khoảng dưới nhện chứa dịch não tuỷ; 8. Mô thần kinh; 9. Mô thần kinh gấp lại và lồi lên.

12.2.2. Thoát vị màng não tuỷ.

Nếu hai hay nhiều đốt sống bị nứt, màng não tuỷ có thể chui qua khe nứt, lòi ra ngoài thành một túi chứa dịch não tuỷ, bọc bởi da. Dị tật này gọi là *thoát vị màng não tuỷ* (Hình 14.50B).

12.2.3. Thoát vị tuỷ - màng não tuỷ.

Tật này thấy ở 0,1% trẻ ra đời. Trong dạng này, khối thoát vị rất lớn bao gồm cả màng não tuỷ tạo thành một túi chứa dịch não tuỷ, tuỷ sống và có thể cả dây thần kinh tuỷ. Lớp da phủ ngoài chỉ còn là một màng rất mỏng, dễ rách (Hình 14.50C). *Tật thoát vị tuỷ - màng não tuỷ* thường kèm theo *tụt hành não và một phần tiểu não* xuống phía dưới, vào trong ống sống. Vì lỗ chẩm bị bịt bởi hành não và tiểu não nên *thường*

có tật não ứ nước phối hợp với thoát vị tuỷ - màng não tuỷ. Tập hợp những dị tật ấy tạo thành *hội chứng Arnold-Chiari.*

12.2.4. Thoát vị tuỷ.

Hình thái cuối cùng và nghiêm trọng nhất của tật nứt đốt sống là do ống thần kinh không khép, mô thần kinh của tuỷ sống lộ ra ngoài. Trong trường hợp này, biểu mô nội tuỷ tiếp với biểu bì da (Hình 14.50D, E). Đôi khi có tăng sinh đáng kể của mô thần kinh nhưng thường thì mô ấy bị hoại tử sau khi trẻ ra đời. Mô ấy có thể chỉ lộ ra ngoài ở vùng thắt lưng - cùng hay ở suốt chiều dài của cột sống với những triệu chứng thần kinh rất rõ rệt như mất cảm giác, liệt các bắp cơ và co bóp của các cơ thất bất thường.

12.3. DỊ TẬT CỦA NÃO

12.3.1. Quái thai không não.

Tật này do tấm não không khép thành ống thần kinh và túi não, bởi vậy mô thần kinh của não lộ ra ngoài. Đó là một rối loạn phát triển xảy ra rất sớm. Nguyên nhân là do thiếu tác động cảm của *tấm trước sống* hay của *dây sống* hay do tấm não thiếu sự nhận cảm các tác động đó.

Kiến trúc chung của não bị rối loạn. Cũng như trong tật nứt đốt sống, mô thần kinh lộ ra ngoài, không được bọc bởi xương và da vì xương vòm sọ cũng như cung sau của các đốt sống không được biệt hoá dưới tác động của ống thần kinh, và ở giai đoạn máng thần kinh, ngoại bì da tiếp với ngoại bì thần kinh. Trong khi đó, sự tạo mô thần kinh vẫn tiến hành bình thường cho tới lúc bắt đầu biệt hoá của vỏ não. Nhưng trước khi đẻ vài tuần, những rối loạn tuần hoàn sẽ dẫn tới sự hoại tử toàn bộ mô thần kinh ấy và chỉ còn lại những đám rối màn mạch và một vài dây thần kinh thay thế cho khối mô thần kinh đã thoái hoá.

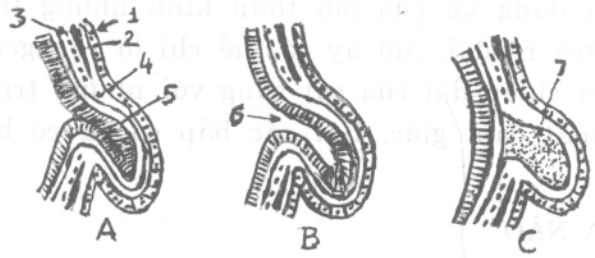
Sự thiếu xương vòm sọ làm cho đầu thai có vẻ đặc biệt: mắt lồi ra, không có cổ, không có ranh giới rõ ràng giữa mặt và thành trước của ngực. Cơ chế nuốt không có nên không có sự nuốt nước ối của thai, bởi vậy xảy ra hiện tượng *đa ối.* Thai sẽ chết ngay sau khi ra đời.

Sự chẩn đoán quái thai không não rất dễ. Ở hai tháng cuối của đời sống trong bụng mẹ, tật này được đặc trưng bởi *đa ối.* Chụp, chiếu X quang, siêu âm cho thấy thai không có vòm sọ. Quái thai không não là một dị tật thường gặp, tần số của nó chiếm vào khoảng 1/1.000. Con gái mắc nhiều hơn con trai gấp 4 lần. Người da trắng mắc nhiều hơn người da đen gấp 4 lần. Ở nước ta tần số dị tật này cao hơn nhiều nước khác.

12.3.2. Thoát vị não và thoát vị màng não.

Cả hai dị tật này thường thấy ở đường dọc giữa do có cùng nguồn gốc là do máng thần kinh không khép cục bộ (Hình 14.51).

12.3.2.1. Thoát vị não. Đó là hình thức chủ yếu: một phần não lòi ra ở dưới da qua khe nứt của xương sọ (Hình 14.51A, B).



Hình 14.51. Các loại thoát vị não.

A. Thoát vị não - màng não. B. Thoát vị não - màng não kèm não thất chứa dịch não tuỷ; C. Thoát vị màng não.

1. Da; 2. Xương sọ; 3. Màng cứng; 4. Màng mềm; 5. Mô não; 6. Lỗ não thất; 7. Khoảng dưới nhện chứa dịch não tuỷ.

12.3.2.2. Thoát vị màng não. Màng não lòi ra ngoài qua khe nứt và chỉ có trường hợp này, đứa trẻ mới sống được và có thể điều trị bằng phẫu thuật.

Tính chất khu trú của rối loạn khép ống thần kinh được giải thích bằng hiện tượng xương có thể được tạo ra ở những vùng bên cạnh bình thường. Ngoài ra những vết nứt nhỏ cho phép những bờ thần kinh và bờ da gắn vào nhau. Ngoài ra bao giờ da cũng bất thường, mỏng và không có lông (khác với tật nứt đốt sống kín). Tuy vậy, trong một số trường hợp, vết nứt rất rõ ràng.

Trên thực nghiệm, nhiều yếu tố có thể gây ra hai tật này: tia X, thiếu vitamin (acid pantotenic), thừa vitamin A, kháng thể mô, một số dược phẩm và giảm oxy mô.

12.3.3. Tật não ứ nước.

Là dị tật thường gặp và không dẫn tới tử vong, đặc trưng bởi sự ứ đọng không bình thường của dịch não tuỷ trong các não thất hoặc trong các khoảng dưới nhện.

Cách bài tiết, lưu thông và hấp thụ nước não tuỷ cho thấy có ba nguyên nhân gây ra tật não ứ nước:

- Bài tiết dịch não tuỷ quá thừa *(tật não ứ nước không lưu thông);*

- Sự lưu thông dịch não tuỷ bị tắc nghẽn *(tật não ứ nước không lưu thông);*

- Không hấp thụ nước não tuỷ *(tật não ứ nước lưu thông).*

Trong đa số trường hợp, tật não ứ nước trẻ sơ sinh có liên quan tới sự *tắc cống não giữa* (cống Sylvius), do cống đó phát triển bất thường hay do viêm hoặc do khối u. Một số trường hợp não ứ nước là do tắc các lỗ giữa (lỗ Magendie) và lỗ bên (lỗ Luschka) ở não thất thứ tư. Thật vậy, trong một số trường hợp nứt đốt sống, phần sau não tiến vào lỗ chẩm, gây ra hội chứng Arnold-Chiari.

Cuối cùng, trong một số trường hợp, người ta thấy những bất thường về di truyền gen lặn liên kết với giới tính và truyền bởi thể nhiễm sắc X. Tật não ứ nước không xuất hiện ở con gái là người truyền bệnh mà chỉ biểu lộ ở con trai.

Tật não ứ nước làm cho chu vi sọ rộng ra (bình thường chu vi sọ là 35-40cm) và làm rộng các đường khớp, làm cho xương hộp sọ mỏng đi và, trong trường hợp nghiêm trọng, làm cho lớp vỏ não dẹt lại. Tật não ứ nước thường kèm theo chậm phát triển tâm thần vận động, có thể dẫn tới suy nhược thần kinh, kinh giật và đôi khi tổn thương vận động của não. Ngày nay việc điều trị tật này bằng phẫu thuật có thể làm cho tình trạng bệnh nhân trở lại ổn định nhưng không có hiệu quả đối với những tổn thương thần kinh đã được tạo ra.

12.3.4. Tật não nhỏ.

Não có khối lượng nhỏ, nằm trong hộp sọ nhỏ. Một số trường hợp là do di truyền. Những trường hợp khác có thể do chiếu tia X vào vùng hố chậu người mẹ đang có thai để điều trị bệnh, thí dụ ung thư, hay do nhiễm toxoplasma.

Sự ngừng phát triển của não xảy ra ở những giai đoạn phát triển cá thể muộn. Có thể có những rối loạn trong sự sinh sản hay sự di cư của tế bào thần kinh. Mật độ tế bào thần kinh có thể rất thấp hay số lượng các lớp tế bào của vỏ não ít hơn bình thường. Tật não nhỏ thường kèm theo trí tuệ chậm phát triển và đôi khi có những cơn kinh giật.

12.3.5. Loạn sản.

Có thể xảy ra bất sản hay thoái hoá của một số nhóm tế bào:

12.3.5.1. Bất sản hay thiểu sản bán cầu đại não hay tiểu não: rất hiếm.

12.3.5.2. Bất sản thể trai. Những rối loạn phát triển của các mép gian bán cầu thường gặp nhất là *bất sản thể trai*. Nó chiếm 2% các dị tật của não. Có thể là *bất sản toàn bộ* hay *một phần*. Sự tạo hình của mép ấy cho thấy ít ra là có hai nguyên nhân có thể gây ra rối loạn phát triển là thiếu vùng vỏ não mới sinh ra các sợi và thiếu đường qua lại các sợi, tức là lá tận.

Bất sản thể trai thường dẫn tới *chứng động kinh vô căn cứ và suy nhược tinh thần*. Một số trường hợp có nguồn gốc di truyền. Một số không có biểu hiện lâm sàng. Những sợi của thể trai tới vùng vỏ não mới qua trung gian mép thẳng trước. Như vậy có một đường phụ tương ứng với sự tái xuất hiện ở loài người một hệ thống thấy ở động vật có vú thấp kém không có mép trai.

Sự biệt hoá của thể trai tiến hành rất lâu. Người ta thấy một số liệu pháp như điều trị bằng tia X rất nguy hiểm, ngay cả khi nó được tiến hành muộn trong thời kỳ có thai.

12.3.5.3. Bệnh lỗ não. Có thể lấy một trường hợp làm thí dụ: một não thất bên thông với khoang dưới nhện tương ứng bởi một lỗ. Tật này dẫn đến co giật và tổn thương vận động não.

12.3.6. Những tật ở trên mặt vỏ não.

Có thể có *tật não nhẵn* nghĩa là không có hồi não, hay *tật hồi não nhỏ, tật hồi não lớn*. Chúng thường kết hợp với các dị tật bẩm sinh khác của não và thường kèm theo chứng đần độn. Bệnh sinh của chúng còn chưa rõ.

12.4. DỊ TẬT CỦA HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Những rối loạn tạo hình của hệ thần kinh thực vật thường có liên quan tới sự phát triển của ống tiêu hoá. Thí dụ sự phát triển bất thường của các đám rối Meissner và Auerbach thấy trong *bệnh to đại tràng* (bệnh Hirchsprung).

Nhìn chung, ở con gái, những dị tật của hệ thần kinh nhiều hơn những dị tật của tim và của ống tiêu hoá. Ở con trai, chúng nằm trong khoảng giữa của hai loại dị tật này. Trong số các dị tật của hệ thần kinh, tần số các dị tật của não chiếm khoảng 0,54% trẻ sống sót sau khi ra đời và 2,97% những trường hợp trẻ chết khi ra đời.

CHƯƠNG 15

HỆ GIÁC QUAN

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. SỰ TÍCH HỢP THẦN KINH - CẢM GIÁC

Sự tương tác giữa hệ giác quan và hệ thần kinh tạo ra sự *tích hợp thần kinh - cảm giác*. Nó cho phép cá thể thích nghi với những trạng thái khác nhau của môi trường ngoài.

Ở động vật có xương sống, hệ thần kinh và đa số giác quan đều phát sinh từ ngoại bì. Sau khi phát sinh từ nguồn gốc chung ấy, quan hệ giữa chúng trong quá trình tiến hoá của động vật ngày càng thêm mật thiết. Giải phẫu học so sánh và phôi thai học so sánh đã cho thấy những tế bào cảm giác và tế bào thần kinh đều biệt hoá từ cùng một loại tế bào. Đó là *tế bào thần kinh - cảm giác* phát sinh từ ngoại bì. Sự biệt hoá ấy cho phép:

- Những tế bào giống nhau, một mặt là những *tế bào cảm giác*, mặt khác là *tế bào thần kinh* tạo thành từng nhóm riêng biệt;

- Sự liên kết giữa các thành phần thần kinh ngày càng phức tạp vì những thành phần ấy ngày càng phong phú.

Cả hai quá trình này tạo điều kiện cho sự tích hợp thần kinh - cảm giác.

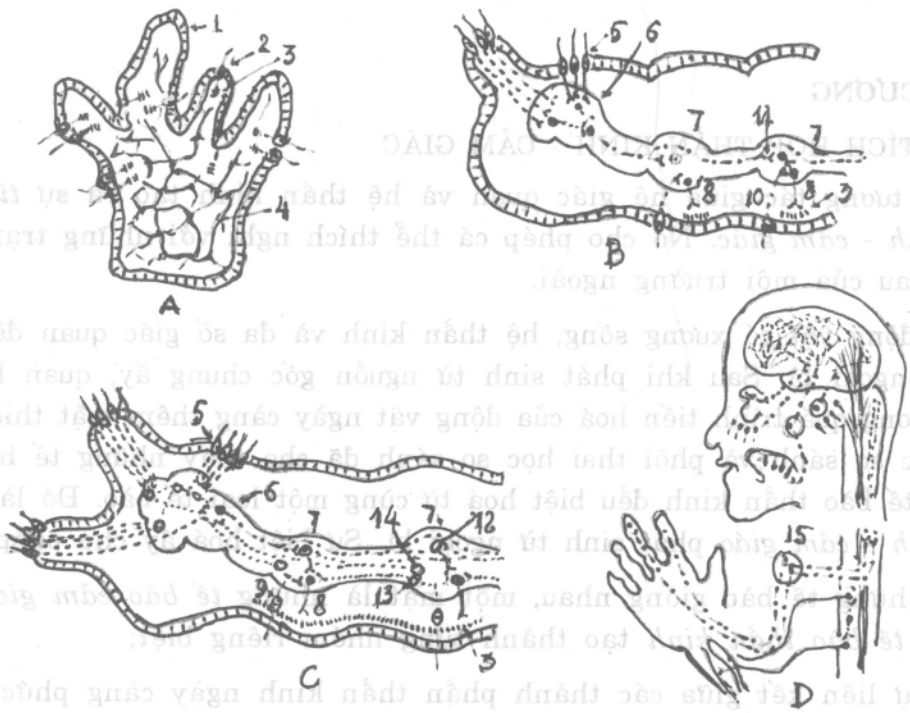
1.1.1. Ở các loài ruột khoang.

Những bộ phận nhận cảm chỉ được cấu tạo bởi những tế bào thần kinh - cảm giác cô lập và phân tán ở trong ngoại bì da. Đặc tính của các tế bào này là vừa nhạy cảm với các kích thích phát sinh từ môi trường ngoài, vừa dẫn truyền xung động. Ngoài ra chúng còn nhận những kích thích có bản chất khác nhau. Chúng chưa chuyên môn hoá. Cấu trúc sơ đẳng của một hệ thống như vậy giải thích rằng con vật có tính phản xạ nhiều hơn là tính thích nghi (Hình 15.1A).

1.1.2. Ở các loài giun.

Ở các động vật không xương sống tiến bộ hơn, sự tích hợp thần kinh - cảm giác, về cơ bản, đã hoàn thiện hơn:

- Ở ngoại bì da, đặc biệt là da đầu, mầm của một số tế bào thần kinh - cảm giác họp với nhau thành một vùng ngoại bì dày gọi là *tấm ngoại bì*. Những tế bào thần kinh cảm giác phát sinh từ tấm đó họp lại với nhau, tạo thành một cơ quan cảm giác cục bộ, ít nhiều chuyên môn hoá (Hình 15.1B).



Hình 15.1. Sự tích hợp thần kinh - cảm giác.

A. Ở các loài ruột khoang; B. Ở các loài giun nguyên thuỷ; C. Ở các loài giun đốt; D. Ở loài người.

1. Ngoại bì (vùng tiếp xúc với môi trường ngoài); 2. Tế bào thần kinh - cảm giác; 3. Cơ quan hiệu ứng (cơ); 4. Lưới thần kinh phân tán; 5. Cơ quan cảm giác khu trú (tấm ngoại bì); 6. Hạch đầu; 7. Hạch ở các đốt; 8. Nơron vận động; 9. Tế bào thuần tuý thần kinh; 10. Đường A1 truyền vào các hạch ở đốt; 11. Đường A2 truyền vào từ các hạch ở đầu; 12-14. Các liên nơron I_1, I_2, I_3 tạo thành đường liên lạc trong hạch. 15. Hạch của dây thần kinh tuỷ sống (hạch gai).

Chấm nhỏ: đường liên lạc; Nét liền: đường vận động; Chấm vạch và vạch gián đoạn: đường cảm giác.

- Những tế bào thần kinh cảm giác khác di cư vào trong sâu, tạo ra những *nơron vận động*. Như vậy những tế bào thần kinh - cảm giác và những tế bào thuần tuý thần kinh đã phân biệt nhau.

- Dưới ảnh hưởng của những tế bào thần kinh - cảm giác, những nơron vận động họp lại với nhau tạo thành những hạch. Như vậy hệ thần kinh đã bắt đầu tập trung (Hình 15. 1B).

Ở các loài giun nguyên thuỷ, các hạch tập trung ở vùng đầu (Hình 14.1B). Như vậy đã có sự đầu hoá hệ thần kinh. Ở loài giun thấp kém, thân giun đã chia thành đốt, mỗi đốt có một đôi hạch thần kinh ở bụng, nhưng những hạch lớn nhất vẫn tập trung ở vùng đầu (Hình 14.1C,D; Hình 15.1B). Chúng tương ứng với những đường truyền vào của tấm ngoại bì. Chúng cho những sợi liên lạc tới tận đuôi con vật (Hình 14.1B,C,D). Trong mỗi hạch xuất hiện những nơron liên lạc lạc I1 để tạo ra sự liên lạc giữa các hạch (Hình 15.1B).

- Ở những loài giun đốt, trong những hạch ở các đốt, trên một tế bào hạch có sự giao thoa của nhiều đường truyền vào khác nhau; đường A1 truyền vào của đốt, đường A2 truyền vào của đầu. Sự hội tụ của ít ra là hai đường truyền vào trên cùng một tế bào hiệu ứng tạo ra cơ chế tích hợp thần kinh - cảm giác đơn giản nhất. Cơ chế ấy không phải chỉ có ở mức độ tế bào mà còn ở mức độ tổ chức chung: nhiều hệ thống thông tin (mắt, ăngten) giao thoa trên những hạch đầu (Hình 15.1C).

- Ở những loài giun đốt tiến hoá cao hơn, thí dụ rươi, các hạch đầu đã biệt hoá thành những hạch khứu giác và hạch thị giác (Hình 14.1E). Số lượng và tầm quan trọng của các tấm ngoại bì tăng lên và những cơ quan cảm giác phát sinh từ tấm ấy có cấu trúc phức tạp hơn và có chức năng được chuyên môn hoá cao hơn. Ngoài ra, các nhân và bào tương của một số tế bào thần kinh - cảm giác di cư vào trong sâu và sự phân ly các chức năng nhận cảm, dẫn truyền bắt đầu (sự phân ly này sẽ được hoàn thành ở các động vật có xương sống). Những nơron liên lạc dài, liên đốt xuất hiện. Chúng làm tăng khả năng liên lạc giữa các đốt với nhau (Hình 15.1C).

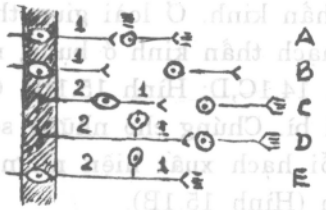
Tuy vậy, ở các loài giun, chưa có một bộ phận nào của hệ thần kinh trung ương tập trung mọi thông tin. Sự đáp ứng hãy còn tính chất phân đốt và sự thích nghi hãy còn hạn chế.

1.1.3. Ở các động vật có xương sống.

Hệ thống hạch của các động vật không xương sống được thay thế bằng tuỷ sống và não. Sự tập trung thần kinh và sự tập trung cảm giác ngày càng mạnh, nhất là ở vùng đầu. Sự đầu hoá các cơ quan cảm giác và sự đầu hoá của hệ thần kinh xảy ra song song với nhau.

Những hạch cảm giác phụ thuộc vào hệ thần kinh trung ương chứa rất nhiều tế bào thuần tuý cảm giác. Như vậy sự phân ly các chức năng nhận cảm và dẫn truyền đã được thực hiện. Ngoài những tế bào thần kinh - cảm giác và những tế

bào vận động, còn có những tế bào chủ yếu là cảm giác và những tế bào chủ yếu là dẫn truyền (Hình 15.2). Bằng cách làm tăng số lượng thành phần thần kinh, sự phân ly này làm nhân lên khả năng liên lạc. Khả năng ấy còn tăng lên do số lượng vô vàn những nơron liên lạc nằm chen vào giữa những đường cảm giác truyền vào và những đường vận động truyền ra. Ở loài người, số lượng các nơron liên lạc ấy có thể tới hàng tỷ (Hình 15.1D).



Hình 15.2. Tiến triển của hệ thống nhận cảm - hiệu ứng.

Trong hình này, những liên nơron không được trình bày, những chữ A, B, C, D tương ứng với số thứ tự của các hình trong hình 15.1.

1. Sợi trục; 2. Sợi nhánh.

Như vậy ở động vật có xương sống, và nhất là ở loài người, những đường cảm giác truyền vào không dừng lại ở các đốt nữa. Mọi thông tin đều hội tụ ở một số lớn trung tâm liên lạc nằm trong não (Hình 15.1D). Sự tích hợp thần kinh - cảm giác và sự thích nghi được sinh ra từ sự tích hợp ấy đạt tới mức tối đa.

1.2. NHỮNG TẤM NGOẠI BÌ

Những tấm ngoại bì là những vùng dày lên cục bộ của ngoại bì. Mỗi tấm ngoại bì được cấu tạo bởi những tế bào sẽ tạo ra một cơ quan đặc biệt, đảm nhiệm một chức năng riêng. Những tấm ngoại bì ấy gồm:

- *Những tấm ngoại bì cảm giác* là nguồn gốc của các giác quan ở vùng đầu hay là nguồn gốc của các thành phần tạo nên các giác quan đó;
- *Những vùng dày lên của miệng nguyên thuỷ* là nguồn gốc của phần trước tuyến yên.

Ở đây ta chỉ nghiên cứu sự phát triển của các tấm ngoại bì cảm giác. Còn sự phát triển của vùng dày lên ở ngoại bì miệng nguyên thuỷ sẽ được trình bày trong khi nghiên cứu sự phát triển của tuyến yên (xem chương 23, mục 4.1).

1.2.1. Ở động vật không xương sống.

Sự tiến triển của các tấm ngoại bì rất đơn giản Chúng chỉ là những vùng tập trung cục bộ những tế bào ngoại bì và những tế bào sẽ sinh ra

những tế bào thần kinh - cảm giác được chuyên môn hoá để đảm nhiệm cùng một chức năng (Hình 15.1B và 15.1C).

1.2.2. Ở các động vật có xương sống.

Sự tiến triển của các tấm ngoại bì phức tạp hơn nhiều. Ta đã thấy ở giai đoạn phôi thần kinh, ngoại bì đã biệt hoá thành ngoại bì thần kinh và ngoại bì da. Ở vùng đầu phôi, ngoại bì da vẫn còn giữ tiềm năng biệt hoá. Ở những nơi đó, ngoại bì dày lên theo một quá trình tương tự với quá trình xảy ra ở tấm thần kinh. Những vùng ngoại bì dày lên đó, tạo ra *tấm ngoại bì*. Ở phôi người khoảng 32 ngày có ba đôi tấm ngoại bì cảm giác, gồm:

- *Hai tấm khứu giác* nằm ở phía trước não trước, nghĩa là ở vùng trán (Hình 15.3A, B)

- *Hai tấm thị giác* nằm ở hai bên, phía sau và phía dưới não trước (Hình 15.3A);

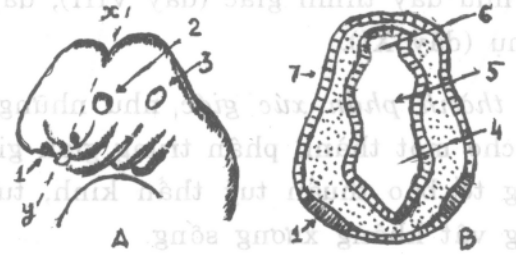
- *Hai tấm thính giác* nằm ở hai bên não sau (Hình 15.3A và 5.4).

Sự tiến triển của những tấm ngoại bì này xảy ra rất lâu và theo nhiều kiểu khác nhau:

+ Đáng lẽ nằm ở trên mặt da như ở các động vật không xương sống, chúng lõm sâu vào trung mô bên dưới để tạo ra những túi hay không.

+ Chúng sẽ tạo ra:

. Hoặc là *tế bào thần kinh - cảm giác*. Đó là trường hợp của tấm khứu giác. Tấm này sẽ tạo ra *biểu mô khứu giác*.



Hình 15.3. Các tấm ngoại bì ở phôi người.

A. Mặt ngoài đầu phôi người khoảng 32 ngày cho thấy những tấm ngoại bì;
B. Thiết đồ đầu phôi theo đường xy ở hình A.

1. Tấm khứu giác; 2. Tấm thị giác. 3. Tấm thính giác; 4. Não đỉnh; 5. Não trung gian; 6. Não giữa; 7. Ngoại bì da.

. Hoặc là những *tế bào thần kinh* và *tế bào cảm giác* riêng biệt nhau. Đó là trường hợp của tấm thính giác.

. Hoặc là những tế bào *không phải là tế bào thần kinh mà cũng chẳng phải là tế bào cảm giác*. Đó là trường hợp của tấm thị giác. Tấm thị giác sẽ tạo ra túi nhân mắt rồi túi nhân mắt sẽ biến thành nhãn mắt, một cơ quan không phải là thần kinh, cũng chẳng phải là cơ quan cảm giác, mà chỉ là một thấu kính.

+ Những cấu trúc phát sinh từ tấm ngoại bì có quan hệ với những vùng của não đã được chuyên môn hoá khác nhau.

Vậy nếu nghiên cứu nguồn gốc các tế bào cảm giác và các đường truyền vào cảm giác ở các giác quan, ta thấy (Hình 15.4):

1.2.2.1. Trừ những tế bào cảm giác của các cơ quan vị giác, xúc giác và thị giác, những tế bào cảm giác của các giác quan khác đều phát sinh từ ngoại bì da;

1.2.2.2. Những tế bào cảm giác của thị giác quan phát sinh từ hệ thần kinh trung ương. Bản chất, sự tập trung và sự chuyên môn hoá của chúng tương tự như tế bào của tấm ngoại bì.

1.2.2.3. Những tế bào khứu giác là những *tế bào thần kinh - cảm giác điển hình*. Đó là thí dụ duy nhất của tế bào thần kinh - cảm giác ở động vật có xương sống.

1.2.2.4. Dây thần kinh khứu giác (dây I) xuất hiện như một thành phần thần kinh cảm giác và dây thần kinh thị giác (dây II), chen vào giữa tế bào hạch của võng mạc và những nơron của hệ thần kinh trung ương, được coi như một nhóm nơron liên lạc. Như vậy, nó khác với các dây thần kinh cảm giác khác như dây thính giác (dây VIII), dây lưỡi họng (dây IX) và dây thần kinh phụ (dây XI).

1.2.2.5. Một số thành phần xúc giác như những tế bào có đầu tận cùng tự do đại diện cho một thành phần trung gian giữa tế bào thần kinh - cảm giác và những tế bào thuần tuý thần kinh, tương ứng với cái mà người ta thấy ở động vật không xương sống.

Trong chương này chúng ta chỉ nghiên cứu ba giác quan ngoại cảm mà sự phát triển của chúng là sự tiến triển của tấm ngoại bì.

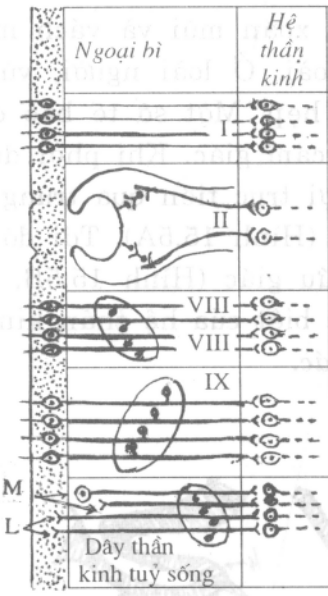
Đó là khứu giác quan, thị giác quan và thính giác quan. Sự phát triển của vị giác quan sẽ được trình bày khi nghiên cứu sự tạo ra lưỡi trong chương 19.

2. KHỨU GIÁC QUAN

2.1. PHÁT TRIỂN BÌNH THƯỜNG

2.1.1. Nguồn gốc.

Những mầm của khứu giác quan được tạo thành bởi hai tấm ngoại bì nằm ở hai bên phần trước - dưới nụ trán (Hình 15.3A, B). Chúng xuất hiện vào ngày thứ 30 của thời kỳ phôi, nghĩa là muộn hơn những tấm thị giác và thính giác. Lúc bấy giờ, ống thần kinh đã khép hoàn toàn. Những tấm khứu giác được tạo ra do tác động cảm của trung mô bên dưới vào ngoại bì ở vùng ấy, rồi sau đó tác động cảm của trung mô được thay thế bởi mặt bụng của não trước (Hình 15.3B).



Ngoại bì	*Hệ thần kinh*	*Giác quan*	*Nguồn gốc các thành phần cảm giác*	*Nguồn gốc các đường dẫn truyền thần kinh*
	I	Khứu giác	Tấm ngoại bì	Tấm ngoại bì
	II	Thị giác	Ống thần kinh	Ống thần kinh
	VIII	Thính giác Thăng bằng	Tấm ngoại bì	Tấm ngoại bì
	IX	Vị giác	Biệt hoá cảm giác của một số tế bào biểu mô phủ ngoại bì của lưỡi	Mào thần kinh (hạch dây thần kinh tuỷ sống - hạch gai)
		Xúc giác	Đầu thần kinh tự do (L): Mào thần kinh ; Những thành phần trung mô (M)	Mào thần kinh (hạch dây thần kinh tuỷ sống - hạch gai)

Hình 15.4. Nguồn gốc các thành phần cảm giác và các đường dẫn truyền thần kinh của các giác quan.

Mặc dù xuất hiện sau cùng, tấm khứu giác tiến triển rất đơn giản. Mỗi tấm ấy lõm về phía não ở bên trên, tạo thành một cái hố gọi là *hố khứu giác*. Khi những nụ mũi trong và ngoài được tạo ra và phát triển (xem chương 17, mục 2.1.1.), hố khứu giác ngày càng sâu. Đáy hố được lót

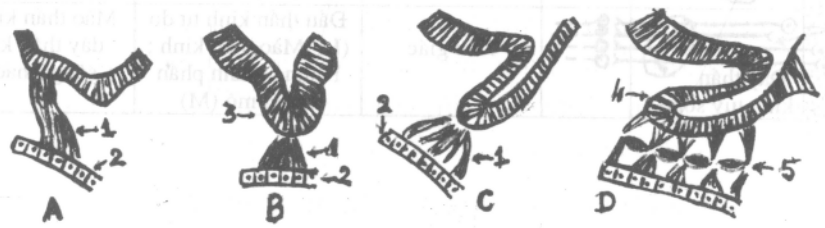
bởi tấm khứu giác và tấm này sẽ tạo ra biểu mô khứu giác (Hình 15.13B, C và 17.5A, B). Thành bên của cái hố được tạo ra bởi những nụ mũi trong và ngoài sẽ là thành của hốc mũi và được phủ bởi biểu bì da thông thường (Hình 15.13 và 17.5).

2.1.2. Sự tạo ra khứu giác quan.

Trong quá trình phát triển của các nụ mặt (xem chương 17, mục 2.1.1), biểu mô khứu giác trở thành biểu mô phủ hố khứu giác rồi hình như bị đẩy sâu vào trong (Hình 15.13B, C). Phần ngoại bì của những nụ mặt ở chung quanh biểu mô khứu giác sẽ trở thành *biểu mô niêm dịch* phủ hốc mũi. Biểu mô này lõm xuống trung mô bên dưới, tạo thành những tuyến của hốc mũi. Ở các động vật lưỡng cư, hốc mũi thông với miệng. Ở động vật có vú, nó thông với họng (xem chương 17, mục 2.1.4).

Trung mô dưới ngoại bì sẽ tạo ra những *xoăn mũi bên* và những *xoăn mũi thuộc xương sàng*. Tất cả các động vật có màng ối đều có xoăn mũi bên, nhưng chỉ động vật có vú mới có những xoăn mũi thuộc xương sàng.

Biểu mô khứu giác phủ vòm mũi, những xoăn mũi và vách mũi trên chiếm một khoảng hẹp hay rộng, tuỳ từng loài. Ở loài người, vùng biểu mô phủ bởi biểu mô khứu giác thì tương đối hẹp. Một số tế bào của tấm khứu giác biệt hoá thành tế bào thần kinh - cảm giác. Khi phôi được một tháng rưỡi, cực sâu của tế bào sinh ra một sợi trục tiến qua trung mô rồi tới tiếp xúc với vùng khứu giác của não đỉnh (Hình 15.5A). Tới đó, những sợi trục ấy gây cảm ứng sự tạo ra hành khứu giác (Hình 15.5B, C). Lúc bấy giờ chúng liên lạc với những cấu trúc đặc biệt của hệ thần kinh trung ương tức là các *tế bào mũ của hành khứu giác*.



Hình 15.5. Sự phát triển của khứu giác quan.

1. Sợi thần kinh khứu giác; 2. Biểu mô khứu giác; 3. Mầm của hành khứu giác; 4. Hành khứu giác; 5. Lá thủng của xương sàng.

Những sợi trục của tế bào này liên lạc với diện vỏ khứu tức là với hồi não thái dương 5 và cá ngựa (sừng Ammon).

Những tế bào ngoại bì của tấm khứu giác đã biến thành những tế bào khứu giác đó có thể coi là tương đương với những nơron hạch của các *hạch não* hay *hạch của dây thần kinh tuỷ sống* (hạch gai). Một số tế bào khác của tấm khứu giác biến thành *tế bào bao thần kinh* để tạo ra những thành phần bao bọc dây thần kinh khứu giác dọc theo sợi trục của tế bào khứu giác. Số tế bào còn lại của biểu mô khứu giác sẽ tạo ra những *tế bào chống đỡ* hoặc những tuyến thấy nhiều ở vùng này.

Tới cuối tháng thứ ba của thời kỳ có thai, trung mô xen giữa biểu mô khứu giác và hành khứu giác tạo ra một cấu trúc sụn tức là *lá thủng của xương sàng*. Lá này được tạo ra ở chung quanh các sợi của dây thần kinh khứu giác (dây I) và cách ly chúng (Hình 15.5D).

2.2. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

Những dị tật bẩm sinh của khứu giác quan thường rất nghiêm trọng vì bao giờ chúng cũng kèm theo những dị tật của hệ thần kinh và của mặt. Ở loài người, những nguyên nhân gây ra các dị tật ấy có thể có nguồn gốc di truyền.

2.2.1. Quái thai có vòi.

Mũi có hình một cái vòi, có khi ở trên mắt. Cái vòi ấy có hình ống và do sự sát nhập của các nụ mũi ở đường dọc giữa mặt. Biểu mô khứu giác chiếm một diện hẹp hay không có. Đồng thời hành khứu giác cũng có thể không có. Trong một số trường hợp có thể có hai vòi. Cũng có thể có dạng phụ trong đó mũi ít nhiều có hình trụ và ổ mũi bị khép kín. Trẻ mắc tật này thường không sống được.

Quái thai có vòi có liên quan tới quái thai một mắt (xem mục 3.8.1). Khi khứu não bị loạn sản, nó kết hợp với *teo não đỉnh* làm cho não đỉnh chỉ còn là một túi não. Ngoài ra nó còn có liên quan tới các dị tật của mặt và sự phát triển của mặt có liên quan tới sự phát triển của khứu não. Thí dụ: *tật sứt môi, tật nứt vòm miệng, tật bất sản vách ngăn mũi,* làm cho các cánh mũi sát nhập với nhau ở đường dọc giữa mặt dẫn đến sự tạo ra *một hốc mũi duy nhất* và *tật hai mắt gần nhau.*

2.2.2. Thiếu hay thiểu sản khứu não.

Tật này do rối loạn phát triển của tấm khứu giác. Tấm này không sinh ra những sợi đi tới não để gây cảm ứng sự tạo ra hành khứu giác. Nguyên nhân đầu tiên gây ra rối loạn này, cũng như quái thai một mắt, có thể do tấm trước dây sống thiếu khả năng gây cảm ứng. Trong một vài trường hợp, người ta phát hiện được cơ chế di truyền (ba thể 13).

2.2.3. Các dị tật khác.

Thí dụ: *Thiếu mũi* và *lỗ mũi to quá* hoặc *lệch vách ngăn mũi*...

3. THỊ GIÁC QUAN

Chỉ có hai trong số ba lá phôi tham gia vào sự tạo ra thị giác quan. Đó là ngoại bì và trung bì. Ngoại bì là nguồn gốc của hai bộ phận chính và quan trọng của thị giác quan: *võng mạc* và *nhân mắt*. Ngoài ra ngoại bì còn tạo ra *biểu mô trước của giác mạc*. Trung bì sẽ tạo ra những bộ phận khác của thị giác quan.

Sự phát triển của thị giác quan có hai đặc điểm chính:

- Khác với các giác quan khác, bộ phận nhận cảm của thị giác quan là võng mạc, thực ra là một phần của hệ thần kinh trung ương đã lồi vào trong hốc mắt;

- Bộ phận nhận cảm ấy, lúc mới đầu có hình chiếc đài hoa, do đó được gọi là *đài thị giác*. Tế bào biểu mô phủ cái đài ấy biệt hoá để nhận cảm những kích thích ánh sáng.

Trong số các bộ phận phụ của nhãn cầu, mi mắt chỉ là một nếp da phủ mặt trước nhãn cầu. Sự tạo ra các bộ phận phụ khác của nhãn cầu như lông mi, tuyến Meibomius (tuyến bã của mi mắt) không khác sự tạo ra lông và các tuyến bã ở các nơi khác của da. Sự tạo ra tuyến lệ và các đường lệ sẽ được trình bày trong chương sau (xem chương 17, mục 2.1.1.), khi nghiên cứu sự phát triển của mặt.

3.1. TÚI THỊ GIÁC VÀ TÚI NHÂN MẮT

Nguồn gốc của võng mạc là *túi thị giác* và nguồn gốc của nhân mắt là *túi nhân mắt*.

Vào khoảng ngày thứ 18 của thời kỳ phôi, mầm của võng mạc xuất hiện dưới dạng hai chỗ lồi sang hai bên của đáy não trước. Hai khối lồi ấy nở to ở đoạn xa, tạo ra ở mỗi bên một cái túi gọi là *túi thị giác* (Hình 15.6A,B và 5.9A), trong khi đó đoạn gần nối cái túi với não trước vẫn hẹp, tạo thành một cái cuống gọi là *cuống thị giác*. Túi thị giác cảm vùng ngoại bì phủ trên mặt nó làm cho vùng ngoại bì da đó dày lên, tạo thành một tấm ngoại bì dày gọi là *tấm thị giác* (Hình 15.6B và 5.9B). Lúc bấy giờ, nhìn mặt ngoài phôi, tại vùng này, ta thấy có một vết mờ gọi là *vết thị giác*.

Sau đó tấm thị giác lõm xuống trung mô bên dưới, tạo thành một cái hố gọi là *hố nhân mắt* (Hình 15.6C, 5.9C). Bờ của cái hố khép dần lại, làm cho cái hố trở thành một túi kín gọi là *túi nhân mắt* (Hình 15.6D và

5.9D). Túi này lớn lên, ấn thành ngoài và thành dưới của túi thị giác lõm vào. Lúc bấy giờ túi thị giác có hình một cái đài hoa gọi là *đài thị giác* (Hình 15.6C,D; 5.9D,E và 5.7B).

Vì túi nhân mất ấn túi thị giác từ dưới lên trên và lõm từ ngoài vào trong, nên đài thị giác không có thành dưới và ở mặt dưới đài thị giác có một cái khe gọi là *khe màng mạch*. Cái khe ấy tiếp ở phía sau với một cái rãnh gọi là *rãnh thị giác* nằm ở mặt dưới cuống thị giác. Lúc bấy giờ năm túi não đã được tạo ra và não trước đã phân đôi thành não đỉnh và não trung gian. Cuống thị giác nối đài thị giác với phần đáy não trung gian (Hình 15.6D; 5.9E và 5.7B).

3.2. SỰ TẠO RA VÕNG MẠC

Lúc mới đầu, thành của đài thị giác gồm có hai lá tế bào: *lá ngoài* và *lá trong* ngăn cách nhau bởi một cái khoang gọi là *khoang võng mạc* (Hình 15.6D). Sau đó lá trong tiến gần tới lá ngoài làm cho khoang võng mạc hẹp dần lại, rồi biến mất. Đài thị giác nở to ra, do đó miệng đài thị giác mở ra phía trước hình như hẹp dần lại so với đài thị giác và định ranh giới cho một cái *lỗ đồng tử* tương lai. Bờ cái lỗ là nơi hai lá của đài thị giác nối tiếp với nhau.

3.2.1. Biệt hoá của lá ngoài đài thị giác.

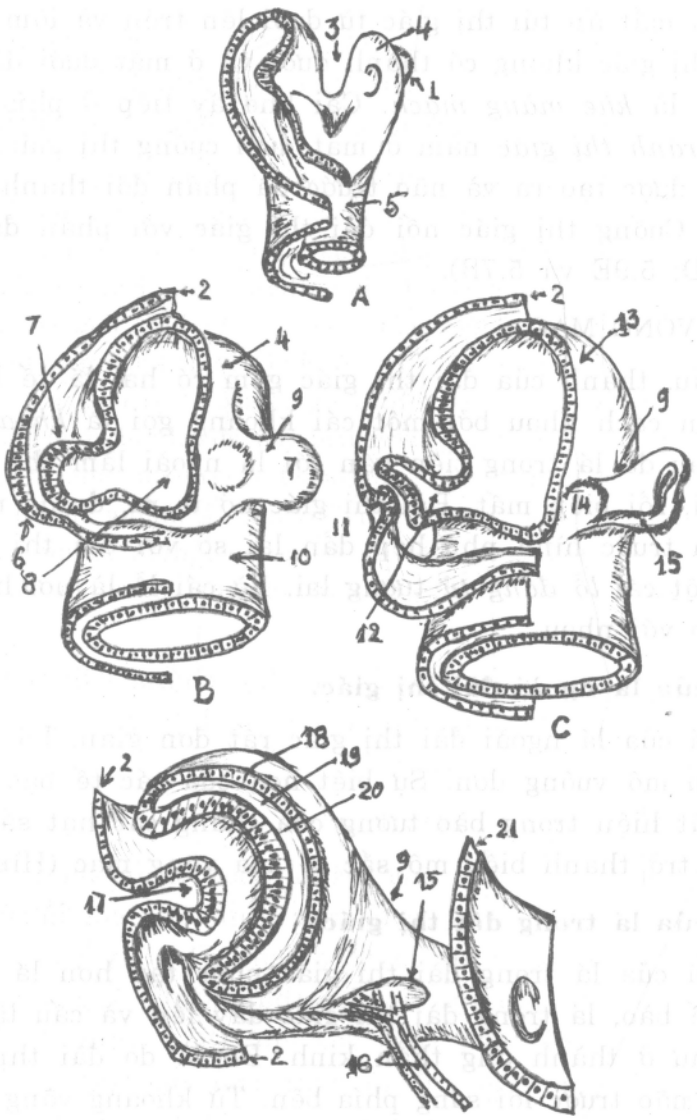
Sự biệt hoá của lá ngoài đài thị giác rất đơn giản. Lá ngoài đài thị giác là một biểu mô vuông đơn. Sự biệt hoá của các tế bào biểu mô đặc trưng bởi sự xuất hiện trong bào tương của chúng các hạt sắc tố đen làm cho biểu mô ấy trở thành biểu mô sắc tố của võng mạc (Hình 15.7A-D).

3.2.2. Biệt hoá của lá trong đài thị giác.

Sự biệt hoá của lá trong đài thị giác phức tạp hơn lá ngoài. Do sự tăng sinh của tế bào, lá trong đài thị giác dày lên và cấu tạo bởi ba lớp tế bào giống như ở thành ống thần kinh. Đó là do đài thị giác là một phần của thành não trước lồi sang phía bên. Từ khoang võng mạc, tiến về phía trung tâm của đài thị giác, ba lớp ấy của lá trong đài thị giác gồm biểu mô phủ não thất (lớp sinh sản), lớp áo và lớp màn rìa. Nhưng sự biệt hoá của lá trong đài thị giác ở các đoạn khác nhau thì không giống nhau.

3.2.2.1. Ở 4/5 sau đài thị giác, lá trong dày lên rất nhiều do sự tăng sinh của tế bào và chịu các biến đổi tương tự như ở thành ống thần kinh.

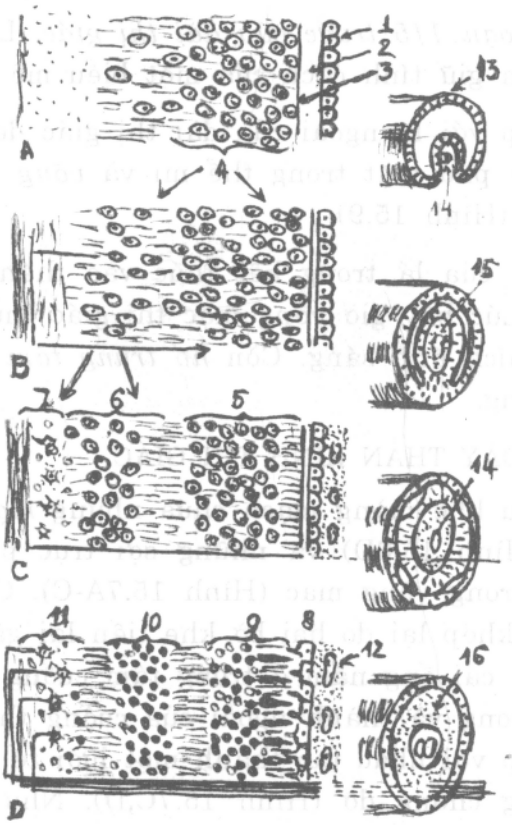
- *Những tế bào của lớp biểu mô phủ não thất (lớp sinh sản)* trước kia vốn tiếp xúc với khoang võng mạc, và khi khoang võng mạc biến đi, nó tiếp xúc với lá ngoài, biệt hoá thành những tế bào nón và *tế bào que*, là những *tế bào thị giác.*



Hình 15.6. Những mầm của nhãn cầu ở phôi người.

A. Phôi 21 ngày (2mm); B. Phôi 27 ngày (4mm); C. Phôi 29 ngày (5mm); D. Phôi 33 ngày.

1. Mầm võng mạc; 2. Ngoại bì da; 3. Rãnh não trước; 4. Não trước; 5. Ống thần kinh; 6. Tấm thị giác; 7. Túi thị giác nguyên phát; 8. Não thất thứ ba; 9. Cuống thị giác; 10. Não giữa; 11. Mầm nhân mắt; 12. Túi thị giác thứ phát; 13. Não đỉnh; 14. Não trung gian; 15. Khe màng mạch; 16. Những mạch (động và tĩnh mạch) thể thuỷ tinh; 17. Túi nhân mắt; 18. Lá ngoài đài thị giác; 19. Khoang võng mạc; 20. Lá trong đài thị giác; 21. Thành não thất thứ ba.



Hình 15.7. Sự biệt hoá của đài thị giác.

A. Ở phôi người khoảng 40 ngày; B. Ở phôi người khoảng 45 ngày; C. Ở thai người khoảng 130 ngày; D. Ở thai người khoảng 175 ngày. 1. Lá ngoài của đài thị giác; 2. Khoang võng mạc; 3. Lớp sinh sản thuộc lá trong của đài thị giác; 4. Lớp áo thuộc lá trong của đài thị giác; 5. Lớp nơron ngoài; 6. Lớp nơron trong; 7. Lớp hạch; 8. Biểu mô sắc tố; 9. Lớp tế bào thị giác (lớp tế bào nón và tế bào que); 10. Lớp tế bào liên lạc (lớp tế bào hai cực) 11. Lớp tế bào hạch; 12. Màng mạch; 13. Cuống thị giác; 14. Động mạch thể thuỷ tinh; 15. Trung mô; 16. Sợi thần kinh thị giác.

- *Những tế bào của lớp áo* biệt hoá, tạo thành hai lớp nơron, tương ứng từ ngoài vào trong: những *nơron hai cực* và những *nơron (tế bào) hạch nhiều cực*. Ngoài ra trong lớp này còn xuất hiện những tế bào thần kinh đệm và những liên nơron (nơron liên lạc) như những *tế bào ngang* và *tế bào không sợi dài*.

- *Lớp màn rìa* tạo thành bởi những sợi trục của nơron hạch nhiều cực. Những sợi trục này dài ra, chạy song song với mặt trong của lớp ấy (tức là mặt trong của đài thị giác) tới cuống thị giác (Hình 15.7B-D). Nơi hội tụ của sợi trục là *điểm mù*.

Như vậy sự biệt hoá của đoạn 4/5 sau của đài thị giác tạo ra *võng mạc thị giác*, diện nhận cảm kích thích ánh sáng.

5.2.2.2. Ổ đoạn 1/5 trước của đài thị giác. Lá trong của đài thị giác vẫn mỏng và vẫn giữ tính cách của một biểu mô vuông đơn.

Nó sát nhập với lá ngoài của đài thị giác để tạo ra từ sau ra trước: *võng mạc thể mi* phủ mặt trong thể mi và *võng mạc mống mắt* phủ mặt trong mống mắt (Hình 15.9).

Sự biệt hoá của lá trong kết thúc vào tháng thứ bảy của đời sống trong bụng mẹ. Lúc bấy giờ võng mạc thị giác thực sự trở thành nơi tiếp nhận các kích thích ánh sáng. Còn *hố trung tâm* chỉ được tạo ra sau khi trẻ ra đời 4 tháng.

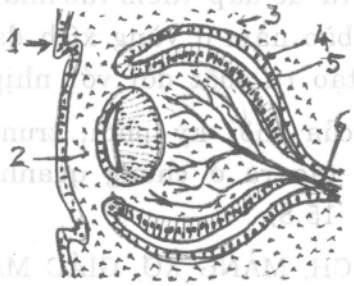
3.3. SỰ TẠO RA DÂY THẦN KINH THỊ GIÁC

Lúc mới đầu khe màng mạch chứa những *mạch (động và tĩnh mạch) thể thuỷ tinh* (Hình 15.6D) và những sợi trục phát sinh từ nơron hạch nhiều cực nằm trong võng mạc (Hình 15.7A-C). Ở tuần thứ bảy của thời kỳ phôi, khe ấy khép lại do hai bờ khe tiến lại gần nhau và sát nhập với nhau, tạo ra một cái ống nằm ở trung tâm cuống thị giác (Hình 15.7B,C). Về sau, thành trong và thành ngoài của cuống thị giác cũng tiến lại gần nhau và sát nhập với nhau tạo thành một lưới tế bào thần kinh đệm đảm nhiệm chức năng chống đỡ (Hình 15.7C,D). Như vậy cuống thị giác trở thành *dây thần kinh thị giác* cấu tạo bởi những sợi trục phát sinh từ những nơron hạch nhiều cực nằm trong võng mạc thị giác. Những sợi trục ấy được vùi trong mô thần kinh đệm. Ở trung tâm, dây thần kinh thị giác chứa một động mạch gọi là *động mạch thể thuỷ tinh*, về sau được gọi là *động mạch trung tâm của dây thần kinh thị giác*.

3.4. SỰ TẠO RA NHÂN MẮT

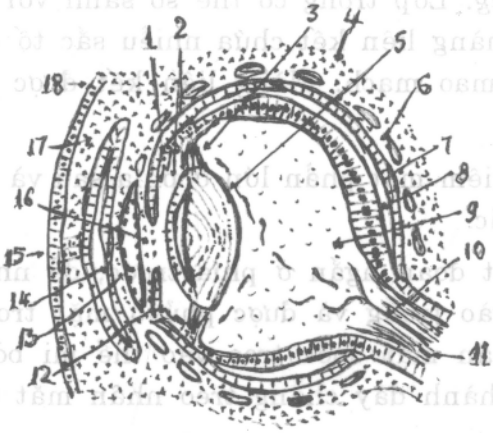
Sau khi được tạo ra, túi nhân mắt tách rời ngoại bì da trên mặt và được ngăn cách với ngoại bì ấy bởi trung mô. Lúc bấy giờ túi nhân mắt cấu tạo bởi hai lá biểu mô ngăn cách nhau bởi một cái khoang gọi là *khoang* nhân mắt: *lá ngoài* mỏng, cấu tạo bởi một biểu mô vuông đơn, về sau trở thành *biểu mô trước nhân mắt; lá trong* dày hơn (Hình 15.8).

Những tế bào của lá trong dài ra theo hướng trước sau, trở thành những sợi dài và cong, làm cho lá ấy càng dày và khoang nhân mắt ngày càng hẹp lại (Hình 15.9) rồi biến mất vì lá trong đến dán vào lá ngoài. Lúc bấy giờ túi nhân mắt trở thành một thấu kính hai mặt lồi, mặt sau lồi hơn mặt trước. Mặt trước được phủ bởi biểu mô trước nhân mắt. Còn mặt sau cấu tạo bởi những *sợi nhân mắt*. Những sợi ấy xếp theo hướng



Hình 15.8. Túi thị giác thứ phát.

1. Ngoại bì nếp mí; 2. Nhãn mắt; 3. Trung mô; 4. Lá ngoài đài thị giác (biểu mô sắc tố); 5. Lá trong đài thị giác (võng mạc thị giác); 6. Động mạch thể thuỷ tinh.



Hình 15.9. Thiết đồ đứng dọc giữa mắt thai người 5 tháng.

1. Thể mi; 2. Phòng sau nhãn cầu; 3. Dây chằng treo nhãn mắt (dây Zinn); 4. Màng xơ; 5. Nhãn mắt; 6. Màng mạch; 7. Lá ngoài của đài thị giác (biểu mô sắc tố); 8. Lá trong của đài thị giác; 9. Thể kính; 10. Động mạch thể thuỷ tinh (động mạch trung tâm của dây thần kinh thị giác). 11. Dây thần kinh thị giác; 12. Mống mắt; 13. Phòng trước nhãn cầu; 14. Giác mạc; 15. Chỗ dính của biểu mô phủ hai nếp mi; 16. Màng đồng tử; 17 Nếp mí; 18. Ngoại bì da.

trước - sau và càng xa trục trước - sau, các sợi ấy càng xa nhau và càng cong; càng gần trục trước - sau, chúng càng ít cong và càng nằm gần nhau. Bởi vậy ở vùng trung tâm của nhãn mắt, những sợi ấy tạo thành một cái

nhân cứng gọi là *nhân của nhân mắt*. Còn vùng ngoại vi của nhân mắt mềm hơn, gọi là *vỏ của nhân mắt*. Sự phát triển của nhân mắt là do sự tạo ra những sợi của nhân mắt. Nó không kết thúc khi trẻ ra đời vì những sợi mới, thứ phát, sẽ được tạo ra để đắp thêm vào nhân của nhân mắt. Những sợi ấy phát sinh từ những tế bào nằm ở vùng xích đạo của nhân mắt và người ta nghĩ rằng chúng được tạo ra suốt đời với nhịp điệu rất chậm.

Cuối tháng thứ hai của thời kỳ phôi, trung mô và một nhánh của động mạch thể thuỷ tinh tạo ra ở chung quanh nhân mắt một khối mô liên kết chứa mạch (Hình 15.8).

3.5. SỰ TẠO RA MÀNG MẠCH, MÀNG XƠ, GIÁC MẠC VÀ MỐNG MẮT

Cuối tuần thứ năm của thời kỳ phôi, sau khi túi nhân mắt và đài thị giác đã được tạo ra, nhãn cầu được vây quanh bởi một trung mô thưa (Hình 15.8). Sự phát triển của trung mô khác nhau ở phần trước và phần sau nhãn cầu.

3.5.1. Ở phần sau nhãn cầu.

Trung mô này biệt hoá ngay thành hai lớp trong và ngoài.

3.5.1.1. Lớp trong. Lớp trong có thể so sánh với màng mềm trong của não, sẽ tạo ra một màng liên kết chứa nhiều sắc tố đen melanin và nhiều mạch máu, nhất là mao mạch. Màng liên kết được chia thành hai đoạn, từ sau ra trước.

- *Màng mạch* chiếm một phần lớn ở phía sau và được phủ ở mặt trong bởi võng mạc thị giác.

- *Thể mi* là một đoạn ngắn ở phía trước, dễ nhận thấy do có những nếp gấp rõ rệt lồi vào trong và được phủ ở mặt trong bởi võng mạc thể mi. Ở mặt trong, nhân mắt được treo vào thể mi bởi một trung mô thưa về sau sẽ biệt hoá thành dây chằng treo nhân mắt (dây Zinn).

3.5.1.2. Lớp ngoài. Lớp ngoài có thể so sánh với màng cứng của não, sẽ tạo ra màng xơ và tiếp với màng cứng bọc quanh dây thần kinh thị (Hình 15.9).

3.5.2. Ở phần trước của nhãn cầu.

Sự biệt hoá của trung mô nằm chen vào giữa ngoại bì da trên mặt với nhân mắt, không giống sự biệt hoá của trung mô nằm ở phần sau nhãn cầu.

Ở phần trước của nhãn cầu, những tế bào trung mô sắp xếp để làm thế nào trong lớp trung mô ấy xuất hiện một khoảng trống mà về sau sẽ là *phòng trước của nhãn cầu*. Phòng ấy tách trung mô làm hai lớp; lớp trong gọi là *màng đồng tử*, nằm ngay trước nhân mắt và võng mạc mống

mắt; lớp ngoài dày hơn, nằm ngay dưới ngoại bì da và tiếp với màng xơ. Phòng trước của mắt được phủ bởi một lớp tế bào trung mô dẹt. Lớp này tạo thành một *trung biểu mô* (Hình 15.9).

Về sau đoạn màng đồng tử nằm ở phía trước nhân mắt bị tiêu đi làm cho phòng trước thông với phòng sau đã được tạo ra ở phía sau võng mạc mống mắt. Chỉ còn sót lại đoạn trung mô nằm ở phía trước võng mạc mống mắt sẽ tham gia vào sự cấu tạo mống mắt. Như vậy kết quả là:

3.5.2.1. Mống mắt được cấu tạo từ sau ra trước bởi ba lớp:

- *Biểu mô trước mống mắt* chính là trung biểu mô phủ mặt trước của thành sau phòng trước. Biểu mô này cấu tạo bởi một hàng tế bào trung biểu mô dẹt.

- *Lớp mô liên kết* phát sinh từ đoạn màng đồng tử còn sót lại ở phía trước võng mạc mống mắt. Trung mô của đoạn màng này sẽ tạo ra những *cơ thắt mống mắt* và *cơ giãn đồng tử*. Ở phôi người, các sợi cơ ấy phát sinh từ trung mô, hoặc từ những tế bào biểu mô của đài thị giác phủ mặt trong mống mắt giống như ở các động vật thấp kém hơn.

- *Võng mạc mống mắt,* phủ mặt sau mống mắt, vốn là một đoạn ngắn của đài thị giác nằm ở phía trước. Ở bờ của lỗ đồng tử, võng mạc mống mắt tiếp với biểu mô trước mống mắt.

3.5.2.2. Giác mạc cũng được cấu tạo bởi ba lớp, từ trước ra sau:

- *Biểu mô trước giác mạc* phát sinh từ ngoại bì da trên mặt. Biểu mô này sẽ biệt hoá thành biểu mô lát tầng không sừng hoá.

- *Lớp mô liên kết* dày và đặc, phát sinh từ trung mô tạo nên thành trước của phòng trước. Lớp mô liên kết này tiếp với màng xơ ở bờ của giác mạc, và về sau trở thành trong suốt vì không chứa mạch.

- *Biểu mô sau của giác mạc* tức là lớp trung biểu mô lót mặt sau thành trước của phòng trước. Lớp trung biểu mô này sẽ tiếp với biểu mô trước mống mắt ở bờ của giác mạc (Hình 15.9).

3.6. SỰ TẠO RA THỂ KÍNH

Trong quá trình phát triển của nhãn cầu, trung mô không những bọc nhãn cầu nguyên thuỷ như vừa mô tả trên, mà còn lọt qua khe màng mạch để xâm nhập cả vào phía bên trong đài thị giác (Hình 15.8). Ở đó nó góp phần vào sự tạo ra các *mạch thể thuỷ tinh*. Trong suốt đời sống phôi thai, nó còn tạo ra một lớp mạch ở mặt trong võng mạc và tạo ra giữa nhân mắt và võng mạc một lớp lưới sợi thưa. Về sau những khoảng trống nằm trong các lỗ lưới này chứa đầy một chất keo trong suốt để tạo ra thể kính (Hình 15.9).

3.7. SỰ TẠO RA NHỮNG BỘ PHẬN PHỤ CỦA NHÃN CẦU

3.7.1. Mí mắt.

Những mi mắt được tạo ra dưới dạng hai nếp da (phôi người tuần thứ bảy), một trên, một dưới ở mỗi bên (Hình 15.8). Tới đầu tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, hai nếp gấp ấy tiến lại gần nhau và gắn với nhau chỉ bởi biểu mô ở bờ của chúng (Hình 15.9). Tới khi trẻ sắp ra đời, một số tế bào biểu mô ở bờ ấy mới bị tiêu đi, lúc bấy giờ mắt mới có thể mở được.

Những lông mi, tuyến mi và tuyến bã của mi mắt (tuyến Meibomius) được tạo ra không khác gì những lông, tuyến bã ở các vùng khác của da.

3.7.2. Những tuyến lệ và đường lệ (xem chương 17. mục 2.1.1).

3.8. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

3.8.1. Những dị tật của nhãn cầu.

3.8.1.1. Tật khe màng mạch. Tật này do khe màng mạch không khép hay khép không kín. Như vậy có thể thiếu hoàn toàn hay thiếu một phần võng mạc và dây thần kinh thị giác. Do đó có thể có ảnh hưởng đến sự phát triển của màng mạch. Cái khe ấy lan đến thể mi, mống mắt, võng mạc, màng mạch và dây thần kinh thị giác (Hình 15.10).

Hình 15.10. Tật khe màng mạch.

Dị tật này thường kết hợp với các dị tật khác của mắt. Rối loạn thị lực phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của dị tật nghĩa là mức độ lan xa của cái khe.

3.8.1.2. Đục nhân mắt bẩm sinh. Tật này do nhân mắt bị đục trong quá trình phát triển trong bụng mẹ. Nguyên nhân là do yếu tố di truyền hoặc do người mẹ bị nhiễm virus, nhất là virus rubeon trong giai đoạn phát triển sớm của phôi (trong tuần thứ sáu của thời kỳ phôi).

3.8.1.3. Đục nhân mắt cực trước hay cực sau do còn sót lại màng liên kết chứa động mạch thể thuỷ tinh bọc nhân mắt.

3.8.1.4. Tật còn màng đồng tử. Đôi khi màng đồng tử phủ mặt trước nhân mắt không bị tiêu đi hoàn toàn, để lại ở mặt trước nhân mắt một lưới mô kiên kết (Hình 15.11).

Thường thường dị tật này làm cho sự nhìn mọi vật bị một rối loạn nhẹ.

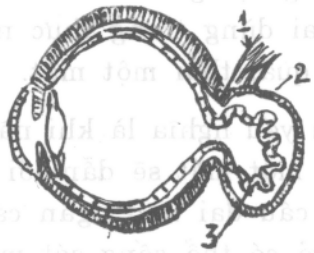
Hình 15.11. Tật còn màng đồng tử.

3.8.1.5. Thoái triển không hoàn toàn của động mạch thể thuỷ tinh. Dị tật này chỉ gây rối loạn thị lực nếu di tích động mạch thể thuỷ tinh còn sót lại một phần quan trọng.

3.8.1.6. Xơ hoá sau nhân mắt. Thể kính bị xơ hoá và võng mạc có nếp gấp. Trên thực nghiệm, người ta có thể gây ra dị tật này bằng chế độ ăn đói vitamin A hay tăng oxy hoá.

3.8.1.7. Tăng nhãn áp bẩm sinh. Tật này do rối loạn tuần hoàn máu trở về, thường hay có liên quan tới loạn sản của hệ thống tĩnh mạch vây quanh mống mắt. Trên thực nghiệm, người ta có thể gây ra tật này bằng cách tiêm glucagon cho chuột có thai.

3.8.1.8. Thoát vị võng mạc. Võng mạc bị thoát vị vào túi xơ do khe màng mạch không khép (Hình 15.12). Nếu thoát vị quá to, nó có thể gây ra *lồi nhãn cầu.*



Hình 15.12. Thoát vị võng mạc.

1. Dây thần kinh thị giác; 2 Túi xơ; 3. Võng mạc thoát vị.

3.8.1.9. Kích thước bất thường của nhãn cầu. Có thể là nguồn gốc của *cận thị* khi trục thị giác quá dài, hay *viễn thị* khi trục thị giác quá ngắn. Độ cong không đều của giác mạc hay của nhân mắt là nguồn gốc của *loạn thị.*

3.8.1.10. Tật mắt nhỏ. Nhãn cầu và nhân mắt có kích thước nhỏ và biến dạng. Tật này thường kết hợp với *tật khe màng mạch.* Trên thực nghiệm, người ta có thể gây ra tật này và *tật thiếu mắt* bằng cùng phương pháp (xem mục dưới). Ở loài người, căn nguyên của các dị tật đó còn chưa rõ. Sau khi điều trị bằng phóng xạ trong những tuần đầu của thời kỳ có thai, nhiều phát hiện do tai biến đã được biết. Trong một số trường hợp có thể có nguyên nhân di truyền.

3.8.1.11. Tật thiếu mắt. Tật này thường kèm theo dị tật nghiêm trọng của não. Có thể *thiếu mắt ở một bên* hay *cả hai bên.* Mi mắt và các cơ vận nhãn vẫn có vì nguồn gốc của chúng khác với nguồn gốc của nhãn cầu. Trên thực nghiệm, người ta có thể gây ra tật thiếu mắt bằng chế độ ăn đói acid pantotenic hoặc thừa vitamin A, hoặc bằng các sulfamid có tác dụng hạ đường huyết, v.v...

3.8.1.12. Quái thai một mắt. Khá hiếm và chỉ xảy ra ở những bộ phận phát sinh từ não đỉnh. Não đỉnh không phân thành hai bán cầu đại não và cái khoang duy nhất của nó chỉ thông với não thất thứ ba bởi một lỗ duy nhất. Máng thần kinh được khép kín, vòm sọ và da bình thường nhưng chỉ có *một mắt* ở giữa trán hay *hai mắt gần nhau.* Nói chung, *không có tuyến yên.* Mũi ít nhiều bị teo và thường được thay thế bằng một cái vòi (chỉ có một lỗ mũi duy nhất). Như vậy dị tật này không bao giờ cô lập. Nó là một tật trong hội chứng phức tạp gọi là *phức hợp quái thai một mắt và quái thai có vòi* với những mức độ khác nhau. Bằng thực nghiệm, người ta đã chứng minh quái thai một mắt là do thiếu tác động cảm của tấm trước dây sống; cắt bỏ tấm trước dây sống sẽ gây ra sự tập trung các thành phần của não ở đường dọc giữa và sau đó, quái thai một mắt. Trong số các yếu tố gây quái thai dùng trong thực nghiệm, thừa vitamin A hay chiếu tia X có thể gây ra quái thai một mắt.

Khi dị tật ở dạng chủ yếu nghĩa là khi não đỉnh không phân làm hai bán cầu đại não, quái thai một mắt sẽ dẫn tới tử vong. Nếu dị tật ở dạng thứ yếu trong đó hai bán cầu đại não ngăn cách nhau và gần giống như bình thường ở phía sau, trẻ có thể sống sót một vài năm sau khi ra đời.

3.8.1.13. Các dị tật khác của nhãn cầu như *thiếu mống mắt, nhiều lỗ đồng tử, đồng tử lạc chỗ, thiếu nhân mắt, nhân mắt lạc chỗ* đều do thiếu phát triển hay phát triển sai lệch của các mầm.

3.8.2. Dị tật của các bộ phận phụ nhãn cầu.

3.8.2.1. Thiếu mi. Tật này do thiếu phát triển những nếp gấp mi của phôi. Có thể là *ngắn mi,* mắt không nhắm được hay *ẩn mắt,* mắt ẩn dưới da, không có kết mạc.

3.8.2.2. Dính mi. Mi trên và mi dưới dính với nhau một đoạn ngắn hay dài, do đó khe mi hẹp lại.

3.8.2.3. Dính mi cầu. Trong tật này, kết mạc mi và kết mạc nhãn cầu dính với nhau bởi biểu mô hay bởi mô liên kết.

3.8.2.4. Nếp quạt là nếp da che góc trong của mắt.

3.8.2.5. Khe mi. Khe mi dưới kéo dài xuống má. Thường kèm theo sứt môi. Còn gọi là *tật khe mặt.*

3.8.2.6. Lộn mi hay *quặm bẩm sinh;*

3.8.2.7. Kết mạc biến thành da, có cả những tuyến của da và lông.

3.8.2.8. U nang dạng bì của ổ mắt ở đuôi lông mày hay ở góc trong của mi.

3.8.2.9. Tịt đường lệ do lá mũi thiếu phát triển, có thể do *thiếu ống lệ mũi, thiếu túi lệ* hoặc *tịt một* hay *hai đường lệ.*

4. THÍNH GIÁC QUAN

Trong quá trình phát triển phức tạp, cả ba lá phôi nội, ngoại và trung bì đều tham gia vào sự tạo ra thính giác quan.

Tai ngoài đảm nhiệm chức năng thu nhận âm thanh bao gồm *loa tai* phát sinh từ vùng lưng của cung mang thứ nhất và thứ hai, và *ống tai ngoài* phát sinh từ đoạn xa của túi mang ngoại bì thứ nhất.

Tai giữa đảm nhiệm chức năng dẫn truyền âm thanh, được tạo ra từ túi mang nội bì thứ nhất.

Tai trong, làm biến đổi những dạng năng lượng cơ học của dao động âm thanh thành những xung động thần kinh và ghi lại những biến đổi tư thế của cơ thể, phát sinh từ một túi được tạo ra bởi sự lõm của ngoại bì da xuống trung mô bên dưới.

Trung mô này tham gia vào sự tạo ra cả ba bộ phận nói trên của tai.

Trong quá trình phát triển chủng loại, cũng như phát triển cá thể, tai trong bao giờ cũng xuất hiện trước tiên. Loài cá chỉ có tai trong, không có tai giữa và tai ngoài. Tai giữa và tai ngoài chỉ xuất hiện từ các loài ếch nhái trở lên nhưng các loài này chưa có loa tai. Trong quá trình tiến hoá, cả ba bộ phận của tai đều dần dần hoàn thiện. Đặc biệt là ống ốc

tai thì dài ở loài chim, nó xoắn lại ở động vật có vú và chỉ tới động vật có vú mới có loa tai.

4.1. TAI TRONG

4.1.1. Túi thính giác.

Ở phôi người ngày thứ 22, có thể nhận thấy dấu hiệu đầu tiên của sự phát sinh tai trong dưới hình thức một chỗ dày của ngoại bì da trên mặt, nằm ở mỗi bên vùng não sau. Chỗ dày ấy gọi là *tấm thính giác,* được tạo ra do ngoại bì da trên mặt bị cảm ứng trước hết bởi dây sống và sau đó bởi não sau (Hình 15.3A, 15.13A và 5.4).

Sự tăng sinh của tế bào ở tấm thính giác về phía mặt trong mạnh hơn mặt ngoài. Do đó tấm thính giác lõm xuống trung mô bên dưới, tạo thành một cái hố gọi là *hố thính giác* (Hình 15.13B). Rồi miệng hố khép kín dần dần (Hình 15.13C) làm cho cái hố biến thành một cái túi gọi là *túi thính giác.* Túi này tách dần và rời khỏi ngoại bì da trên mặt.

4.1.2. Tạo hình tai trong.

4.1.2.1. Tiến triển của túi thính giác. Vào khoảng ngày thứ 35 của đời sống trong bụng mẹ, túi thính giác có cấu tạo đơn giản (Hình 15.14A). Nó chứa một chất lỏng, gọi là *nội bạch huyết,* được cung cấp bởi những mạch đặc biệt nằm dưới biểu mô tạo nên thành cái túi. Về sau nội bạch huyết được thấy trong mọi bộ phận được tạo ra từ túi thính giác.

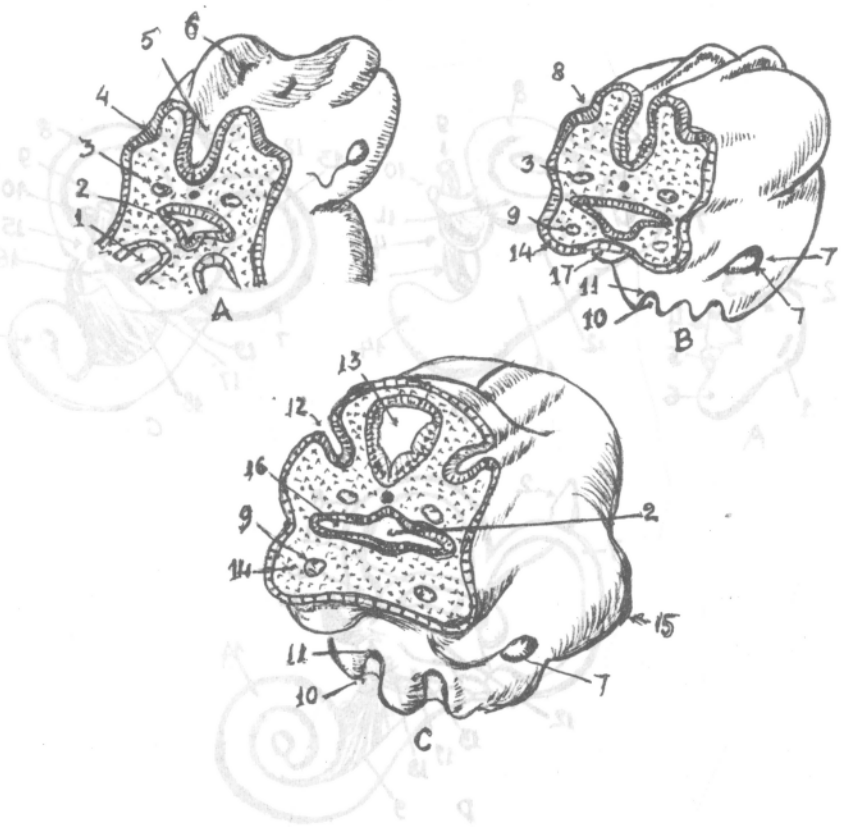
Toàn bộ những bộ phận phát sinh từ túi thính giác tạo ra *mê đạo màng.* Từ mặt dưới trong của túi thính giác, tách ra những nơron hạch tạo nên những *hạch tiền đình* và *hạch ốc tai* (Hình 15.14A). Những sợi nhánh của các tế bào ấy sẽ đến tiếp xúc với những tế bào cảm giác của tai trong.

Còn những sợi trục của chúng sẽ dẫn những xung động thần kinh tới hệ thần kinh trung ương. (Hình 15.14B-D).

- *Ống và túi nội bạch huyết.* Vào khoảng ngày thứ 30 của thời kỳ phôi, ở giữa mặt trong của túi thính giác xuất hiện một chỗ lồi dần về phía lưng (Hình 15.14A), tạo thành một ống kín đầu gọi là *ống nội bạch huyết* mà đầu thì phình ra thành một túi gọi là *túi bạch huyết.* Trong nửa sau của thời kỳ có thai, túi bạch huyết đã tiến qua trung mô vây quanh nó tới tận màng cứng của não. Ống và túi nội bạch huyết đóng vai trò hấp thụ *dịch nội bạch huyết.*

- *Túi lớn và túi nhỏ.* Ở ngang mức với nơi phát sinh túi nội bạch huyết, túi thính giác thắt lại làm hai đoạn: đoạn lưng sẽ tạo ra *túi lớn (tiền đình)* và đoạn bụng sẽ tạo ra *túi nhỏ* (Hình 15.14A).

+ *Những bộ phận phát sinh từ túi lớn: Các ống bán khuyên.* Nửa trên của túi lớn sinh ra hai mầm lồi dẹt, một mầm đứng thẳng dọc giữa so với phôi và một mầm ngang thẳng góc với mầm trên.



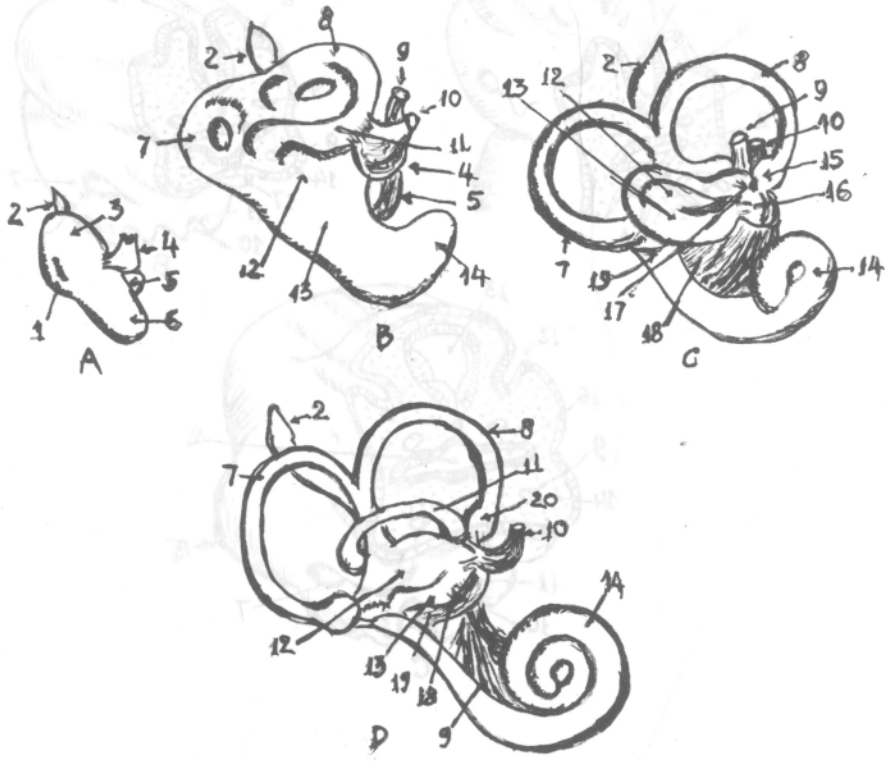
Hình 15.13. Thiết đồ ngang đầu phôi người ở vùng não sau.

A. Phôi 22 ngày (2,5mm); B. Phôi 24 ngày (3mm); C. Phôi 27 ngày (4mm).

1. Khoang cơ thể; 2. Họng; 3. Động mạch chủ lưng; 4. Tấm thính giác; 5. Máng thần kinh đang khép để tạo ra não sau; 6. Túi thị giác nguyên phát; 7. Tấm thị giác; 8. Hố thính giác; 9. Cung động mạch chủ thứ nhất; 10. Hố khứu giác; 11. Tấm khứu giác; 12. Túi thính giác đang khép; 13. Não sau; 14. Mỏm hàm trên; 15. Não đỉnh; 16. Túi mang nội bì thứ nhất (ngách họng - hòm nhĩ); 17. Màng họng.

Mầm đứng thẳng sẽ sinh ra những *ống bán khuyên trước và sau* dựa lưng vào nhau theo trục của mầm. Mầm của ống bán khuyên trước biệt hoá trước tiên vào ngày thứ 36. Phần trung tâm của cái mầm bị tiêu đi làm

cho nó có hình ống bán khuyên. Mầm của ống bán khuyên sau cũng tiến triển như trên sau vài giờ. Đoạn giữa chung cho cả hai mầm tồn tại dưới hình thức một thân chung cho cả hai ống bán khuyên trước và sau (Hình 15.14B).



Hình 15.14. Sự phát triển của túi thính giác.

A. Ở phôi người 36 ngày (6mm); B. Ở phôi người 42 ngày (13mm); C. Ở phôi người 50 ngày (20mm); D. Ở phôi người 60 ngày (50mm).

1. Mầm của ống bán khuyên; 2. Túi nội bạch huyết; 3. Mầm của túi lớn (tiền đình); 4. Hạch tiền đình; 5. Hạch ốc tai; 6. Mầm của túi nhỏ; 7. Ống bán khuyên sau; 8. Ống bán khuyên trước; 9. Dây thần kinh ốc tai; 10. Dây thần kinh tiền đình; 11. Ống bán khuyên ngoài; 12. Túi lớn; 13. Túi nhỏ; 14. Ống ốc tai; 15. Dây thần kinh bóng ống bán khuyên trước; 16. Dây thần kinh tiền đình (túi lớn); 17. Dây thần kinh bóng ống bán khuyên ngoài; 18. Dây thần kinh túi nhỏ; 19. Dây thần kinh bóng ống bán khuyên sau ; 20. Bóng ống bán khuyên ; 21. Ống nối.

Mầm ngang, thẳng góc với mầm trên cũng cùng chịu một cách tiến triển như trên vào khoảng 3-4 ngày sau. Sự tạo hình của cả ba ống bán khuyên hoàn thành vào khoảng ngày thứ 50 của thời kỳ phôi (Hình 15.14C).

Mỗi đầu của ống bán khuyên mở vào túi lớn bằng một chỗ phình gọi là *bóng ống bán khuyên.* (Hình 15.14D), ở đó sẽ phát triển các cơ quan cảm giác thăng bằng gọi là *mào của bóng ống bán khuyên.*

Sự biến đổi hình dáng của ống thuộc hệ thống ống bán khuyên chỉ gồm sự xoay của ống bán khuyên trước một góc 90^{o} ra phía ngoài. Như vậy ba ống bán khuyên nằm trong ba mặt phẳng không gian. Vì hai ống bán khuyên trước và sau chung nhau một đoạn thân nên ba ống bán khuyên mở vào túi lớn bằng năm bóng. Từ tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ trở đi, các ống bán khuyên chỉ lớn lên thôi (hình 15.14D).

+ Những bộ phận phát sinh từ túi nhỏ: ống ốc tai và ống nối.

Vào khoảng ngày thứ 36 của thời kỳ phôi, từ cực dưới của túi nhỏ phát sinh một khối lồi hình ống (Hình 15.14A). Khối ấy dần dần dài ra. Lúc mới đầu nó còn thẳng và tiến vào trung mô vây quanh. Về sau do các mặt ngoài và các mặt trong của nó lớn lên không đều, nó tự xoắn trên mình nó (Hình 15.14C, D). Tới ngày thứ 70 của đời sống trong bụng mẹ cái ống ấy, gọi là *ống ốc tai,* đã xoắn được hai vòng rưỡi, sự tạo hình của nó kết thúc (Hình 15.14D) và nó nối với túi nhỏ bằng *ống nối.*

4.1.2.2. Tiến triển của trung mô vây chung quanh mê đạo màng.

- *Mê đạo xương.* Cách mê đạo màng một khoảng hẹp, trung mô vây quanh nó biệt hoá thành mô sụn vào khoảng tuần thứ năm rồi mô sụn ấy bắt đầu cốt hoá từ tuần thứ 8 của thời kỳ phôi để tạo ra xương đá của người trưởng thành. Mô xương ấy tạo ra *mê đạo xương,* có hình dáng của mê đạo màng và chứa mê đạo màng (Hình 15.15A và 15.16). Một vài tiểu đảo sụn có thể còn sót lại sau khi trẻ ra đời. Khi bị chương lên, chúng có thể đóng một vai trò trong sự gây ra *bệnh xốp tai.*

- *Những khoảng ngoại bạch huyết.* Chen vào giữa mê đạo xương và mê đạo màng, trung mô tạo thành một mô có dạng lưới với mắt lưới rộng, chứa một chất lỏng gọi là *ngoại bạch huyết* (Hình 15.16).

Những khoảng ngoại bạch huyết tương ứng với ốc tai bị tách làm đôi thành những *thang tiền đình* và *thang màng nhĩ.* Thang tiền đình nằm trên ống ốc tai, còn thang màng nhĩ nằm dưới. Cả hai thang đều độc lập với nhau vì sự tiêu đi của trung mô xảy ra không hoàn toàn. Ở phía ngoài, trung mô sẽ tạo ra *dây chằng xoắn* và phía bên trong, nó sẽ tạo ra một lá xương gọi là *lá xoắn* (Hình 15.17A, B). Chúng chỉ nối với đầu ốc tai bởi

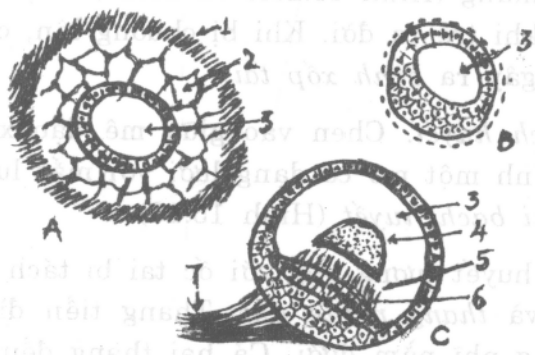
một lỗ nhỏ đào trong lá xoắn vào cuối tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ.

Những khoảng ngoại bạch huyết thông với những khoảng trống của màng não bởi một lỗ nhỏ gọi là *cống ốc tai*. Lỗ ấy được đào trong xương đá, đối diện với túi nhỏ. Sự thoát đi của ngoại bạch huyết được tiến hành theo con đường này.

4.1.3. Tạo mô tai trong.

4.1.3.1. Những ống bán khuyên. Biểu mô trụ phủ túi thính giác và những bộ phận phát sinh từ túi ấy dẹt lại, trừ ở vùng bóng ống bán khuyên (Hình 15.15A). Ở đó, tới ngày thứ 50 của thời kỳ phôi, do tác động có lẽ của sợi nhánh từ các hạch phụ thuộc (hạch tiền đình) tới, những tế bào biểu mô trở thành có tính cảm giác. Ở cực ngọn của chúng xuất hiện những lông có liên quan tới chức năng giữ thăng bằng cho cơ thể và chất căn bản của một cái đài đính vào cực ngọn của lông. Bởi vậy cái đài ấy di động khi đầu quay. Sự di chuyển của cái đài trong nội bạch huyết kích thích các tế bào cảm giác qua sự rung động của cái lông (Hình 15.15B,C).

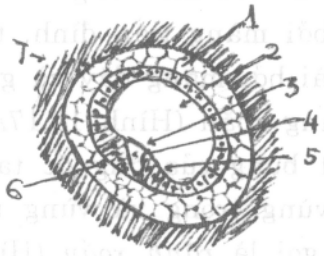
4.1.3.2. Túi lớn và túi nhỏ. Trong túi lớn và túi nhỏ, những bộ phận tương tự được tạo ra. Đó là các *vết tiền đình (vết túi lớn)* và *vết túi nhỏ*. Khác với *mào của bóng ống bán khuyên* được cấu tạo bởi tế bào, lông và đài (Hình 15.15C), ở các vết này, những lông cảm giác được vùi trong một khối gelatin gọi là *màng nhĩ thạch*. Mặt tự do của màng này bị chiếm bởi những khối đá vôi gọi là *nhĩ thạch*. Những *vết tiền đình* và *vết túi nhỏ* nhạy cảm với gia tốc theo đường thẳng đứng.



A. Ở phôi người vào khoảng ngày thứ 50; B. Khoảng ngày thứ 55; C. Khoảng ngày thứ 70.

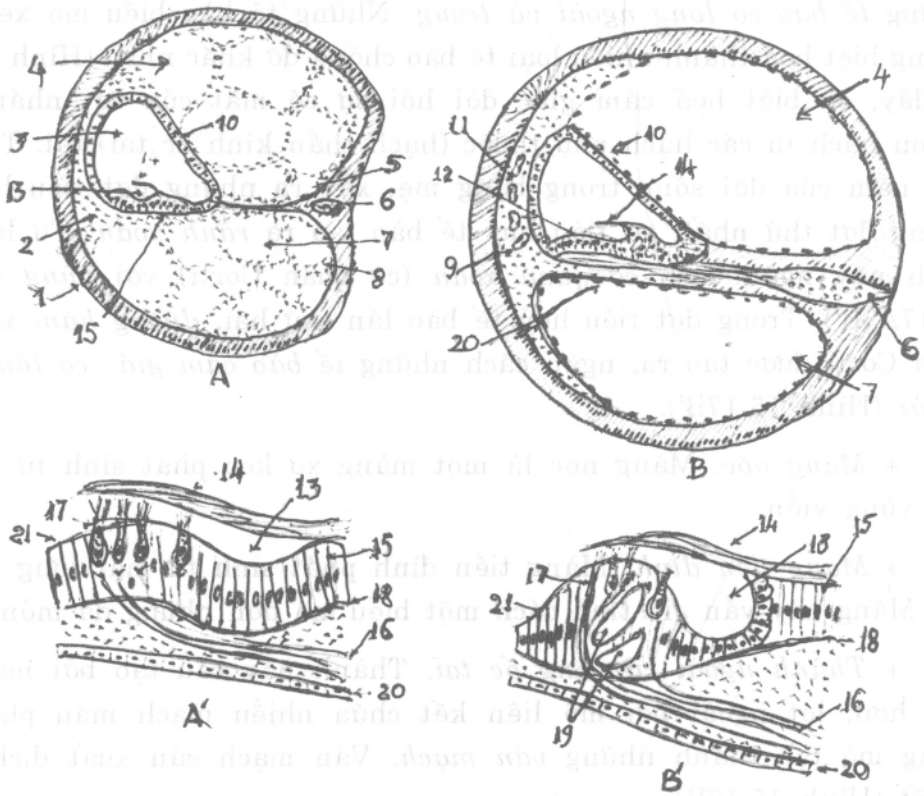
1. Sụn; 2. Khoảng ngoại bạch huyết; 3. Ống bán khuyên; 4. Màng mặt; 5. Lông; 6. Tế bào cảm giác; 7. Dây thần kinh bóng ống bán khuyên.

Hình 15.15. Thiết đồ ngang bóng ống bán khuyên.



1. Khoảng ngoại bạch huyết; 2. Ống ốc tai; 3. Màng nóc; 4. Rãnh xoắn; 5. Vùng trong của thành bụng ống ốc tai; 6. Vùng ngoài; 7. Sụn.

Hình 15.16. Thiết đồ ngang ốc tai phôi người khoảng 70 ngày.



Hình 15.17. Thiết đồ ngang ốc tai.

A, A'. Ở thai người 5 tháng; B, B'. Khi trẻ ra đời.

1. Xương; 2. Dây chằng xoắn tương lai; 3. Ống ốc tai; 4. Thang tiền đình; 5. Lá xoắn; 6. Hạch thần kinh ốc tai; 7. Thang màng nhĩ; 8. Trung mô; 9. Dây chằng xoắn; 10. Màng tiền đình; 11. Vân mạch; 12. Tế bào thần kinh biểu mô; 13. Rãnh xoắn; 14. Màng nóc; 15. Vùng viền; 16. Sợi thần kinh (sợi nhánh của nơron hạch nằm trong hạch thần kinh ốc tai); 17. Tế bào thính giác; 18. Màng đáy; 19. Những đường hầm ngoài và trong; 20. Trung biểu mô phủ trần thang màng nhĩ; 21. Tế bào chống đỡ.

4.1.3.3. Ống ốc tai.

- Những bộ phận phát sinh từ biểu mô. Ống ốc tai có ba thành cấu tạo bởi biểu mô: thành lưng tạo bởi màng tiền đình, thành bụng chứa cơ quan xoắn (cơ quan Corti), lót ngoài bởi màng đáy và giáp với thang màng nhĩ; thành ngoài giáp với dây chằng xoắn (Hình 15,17A). Tới ngày thứ 70 của đời sống trong bụng mẹ, mặt bụng của ống ốc tai dày lên. Sự tăng sinh của tế bào xảy ra ở khắp vùng trong và vùng ngoài. Hai vùng đó ngăn cách nhau bởi một chỗ lõm gọi là *rãnh xoắn* (Hình 15.17A', B').

- *Cơ quan xoắn (cơ quan Corti).* Cơ quan xoắn là cơ quan cảm giác chính thức, được sinh ra từ đoạn ngoài. Giữa các tháng thứ ba và thứ năm của đời sống trong bụng mẹ, một số tế bào biểu mô biệt hoá thành những *tế bào có lông ngoài và trong.* Những tế bào biểu mô xen vào giữa chúng biệt hoá thành nhiều loại tế bào chống đỡ khác nhau (Hình 15.17A',B'). Ở đây, sự biệt hoá cảm giác đòi hỏi sự có mặt của sợi nhánh của các nơron hạch từ các hạch phụ thuộc (hạch thần kinh ốc tai) tới. Trong tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ, xảy ra những đợt tiêu huỷ tế bào. Trong đợt thứ nhất, sự tiêu huỷ tế bào tạo ra *rành xoắn.* Từ lúc bấy giờ, rãnh này ngăn cách *cơ quan xoắn* (cơ quan Corti) với *vùng viền* (Hình 15.17A',B'). Trong đợt tiêu huỷ tế bào lần thứ hai, *đường hầm xoắn* (đường hầm Corti được tạo ra, ngăn cách những *tế bào cảm giác có lông trong và ngoài* (Hình 15.17B').

+ *Màng nóc.* Màng nóc là một màng xơ keo phát sinh từ đoạn trong của vùng viền.

+ *Màng tiền đình.* Màng tiền đình phát sinh từ mặt lưng của ống ốc tai. Màng này vẫn giữ tính cách một biểu mô đơn nhưng đã mỏng đi nhiều.

+ *Thành ngoài của ống ốc tai.* Thành này cấu tạo bởi một biểu mô dày hơn, lót ngoài bởi mô liên kết chứa nhiều mạch máu phát sinh từ trung mô tạo thành những *vân mạch.* Vân mạch sản xuất dịch nội bạch huyết (Hình 15.17B).

- *Những bộ phận phát sinh từ trung mô.* Màng đáy có cấu tạo sợi phát sinh từ trung mô lót mặt bụng của cơ quan xoắn. Như vậy nó nối lá xoắn với dây chằng xoắn và được lót ngoài bởi một trung biểu mô viền thang màng nhĩ (Hình 15.17).

Tới tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ, sự tạo mô của ống ốc tai đã hoàn thành ở suốt chiều dài của ống ấy.

4.1.4. Sự tạo ra các hạch thần kinh.

Trong khi túi thính giác đang được tạo ra, một nhóm nhỏ tế bào tách rời thành túi để tạo ra các hạch thần kinh. Như vậy những nơron hạch của các hạch ấy có nguồn gốc từ ngoại bì của tấm thính giác (Hình 15.14A). Cũng có thể các hạch này còn nhận cả những tế bào từ mào thần kinh di cư tới. Sau đó chúng được chia thành hai: *Hạch ốc tai* nằm trong lá xoắn, đính vào ống ốc tai và *hạch tiền đình,* nằm trong phần tiền đình của mê đạo (Hình 15.14).

Những sợi nhánh của các nơron hạch nằm trong hạch ốc tai đến tiếp xúc với tế bào cảm giác của cơ quan xoắn (cơ quan Corti) Hình 15.17A', B'). Còn những sợi nhánh của nơron hạch thuộc hạch tiền đình đến tiếp xúc với những tế bào cảm giác của các vết tiền đình và vết túi nhỏ của mào bóng ống bán khuyên (Hình 15.15).

Sợi trục của những nơron hạch ấy tạo ra những dây thần kinh tương ứng với các hạch ấy. Đó là *dây thần kinh tiền đình* và *dây thần kinh ốc tai* (Hình 15.4). Những dây thần kinh ấy tiến tới não dưới, họp lại với nhau để tạo ra dây thần kinh thính giác (dây VIII). Sau khi tạo thành trạm ở não dưới (nhân của dây thần kinh thính giác) những sợi tiền đình đi tới tiểu não để đảm nhiệm chức năng giữ thăng bằng không ý thức, còn những sợi thần kinh ốc tai đi tới thể gối trong rồi tới thuỳ thái dương để truyền những cảm giác âm thanh có ý thức.

4.2. TAI GIỮA

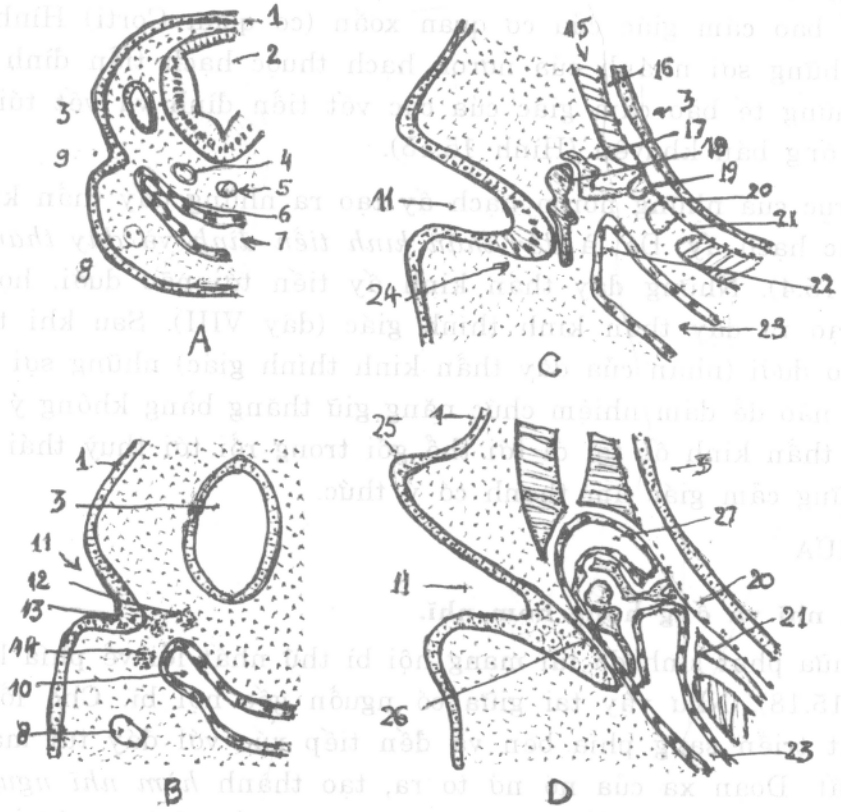
4.2.1. Hòm nhĩ và ống họng hòm nhĩ.

Tai giữa phát sinh do túi mang nội bì thứ nhất lồi về phía lưng (hình 15.13 và 15.18). Như vậy tai giữa có nguồn gốc nội bì. Chỗ lồi ấy mau chóng phát triển sang phía bên và đến tiếp xúc với đáy túi mang ngoại bì thứ nhất. Đoạn xa của nó nở to ra, tạo thành *hòm nhĩ nguyên thuỷ,* trong khi đó đoạn gần vẫn còn hẹp và tạo ra *ống họng - hòm nhĩ.* Ống này tạo thành một lối thông giữa họng và hòm nhĩ (Hình 15.18). Ở nơi ống họng hòm nhĩ mở vào họng mũi, mô bạch huyết phát triển tạo thành *hạnh nhân vòi* mà khi bị viêm có thể làm tắc ống họng - hòm nhĩ và gây nhiễm khuẩn tai giữa (viêm tai giữa).

4.2.2. Những xương nhỏ.

Những xương nhỏ của tai giữa (xương đe, xương búa, xương bàn đạp) được tạo ra từ trung mô nằm bên cạnh hòm nhĩ (Hình 15.18B). Lúc mới đầu, trung mô ấy thuộc cung mang thứ nhất và thứ hai, biệt hoá thành sụn rồi sụn mới cốt hoá để tạo ra xương. Trước hết, sụn của cung mang thứ hai tạo ra xương bàn đạp. Rồi sụn của cung mang thứ nhất tạo ra

xương búa và xương đe. Trong một thời gian dài, các xương ấy bị vùi trong trung mô (Hình 15. 18C). Chỉ trong những tháng cuối cùng của thời kỳ thai, trung mô ấy biến đi. Lúc đó biểu mô phủ túi mang nội bì thứ nhất tiến vào khoảng bị chiếm bởi trung mô, tạo thành *hòm nhĩ thứ phát*. Kết quả là hòm nhĩ dày và các xương nhỏ được phủ bởi biểu mô có nguồn gốc từ túi mang nội bì thứ nhất. Biểu mô ấy nối các xương với nhau theo kiểu mạc treo và nối chúng với thành hòm nhĩ (Hình 15.18D). Những dây chằng treo các xương ấy về sau sẽ phát triển ở bên trong mạc treo.



Hình 15.18. Sự phát triển của tai giữa và ống tai ngoài.

A. Ở phôi người khoảng 50 ngày (một phần thiết đồ ngang đầu phôi người ở vùng não sau); B. Ở thai người 2 tháng; C. Ở thai người 3 tháng; D. Ở thai người 6 tháng.

1. Ngoại bì da; 2. Não sau; 3. Túi thính giác; 4. Động mạch chủ lưng; 5. Dây sống; 6. Túi mang nội bì thứ nhất; 7. Họng; 8. Cung động mạch chủ thứ nhất; 9. Túi mang ngoại bì thứ nhất; 10. Ngách họng - hòm nhĩ; 11. Ống tai ngoài; 12. Mầm xương bàn đạp; 13. Mầm xương đe; 14. Mầm xương búa; 15. Mô xương đang tạo ra xương đá; 16. Khoảng ngoại bạch huyết; 17. Xương đe; 18. Xương búa; 19. Xương bàn đạp; 20. Cửa sổ bầu dục; 21. Cửa sổ tròn; 22. Hòm nhĩ nguyên phát; 23. Ống họng hòm nhĩ; 24. Mầm của màng nhĩ; 25. Loa tai; 26. Màng nhĩ.

Cơ của xương búa phát sinh từ trung mô của các cung mang thứ nhất và được phân bố nhánh hàm của dây thần kinh sinh ba (dây V, dây của cung mang thứ nhất.

Cơ của xương bàn đạp phát sinh từ trung mô của cung thứ hai và được phân bố dây thần kinh mặt (dây VII), dây của cung mang thứ hai.

Phần mê đạo xương đối diện với xương bàn đạp vẫn mỏng, tạo thành cửa *sổ nền đình (cửa sổ bầu dục),* tương ứng với thang tiền đình (Hình 15.18C,D). Ở dưới nó, một vùng xương mỏng khác của mê đạo xương tạo thành cửa sổ *ốc tai (cửa sổ tròn)* tương ứng với thang màng nhĩ (Hình 15.18C,D).

Khi trẻ ra đời, những khoang của tai giữa chứa đầy không khí lọt vào qua trung gian ống họng - hòm nhĩ. Chúng họp với các xương nhỏ thành một tập đoàn dẫn truyền dao động âm thanh vào tai trong.

Sau khi trẻ ra đời, mô xương của mỏm chũm bị xâm nhập bởi biểu mô hòm nhĩ để tạo thành những xoang nhỏ phủ bởi biểu mô ấy. Về sau một phần lớn các xoang ấy thông với hòm nhĩ. Sự lan truyền nhiễm khuẩn từ hòm nhĩ vào các xoang của xương chũm (viêm xương chũm) là biến chứng thường gặp của viêm tai giữa.

4.3. TAI NGOÀI

4.3.1. Ống tai ngoài.

Ống tai ngoài phát sinh từ đoạn xa của túi mang ngoại bì thứ nhất. Cái túi ấy tiến sâu vào trung mô bên dưới, dưới hình thức một cái ống đến tiếp xúc với biểu mô nội bì hòm nhĩ (Hình 15.18A,B). Do sự phát triển của đầu, sự tiếp xúc ấy tạm thời mất đi vào đầu tháng thứ ba. Những tế bào ngoại bì ở đáy túi tăng sinh (Hình 15.18C) và tạo thành một tấm biểu mô gắn vào đáy túi mang nội bì thứ nhất (Hình 15.18D). Tới tháng thứ bảy của đời sống trong bụng mẹ, một phần tấm ngoại bì ấy bị tiêu đi và thành biểu mô của ống tai ngoài ở phần đáy ống tham gia vào sự tạo ra màng nhĩ vĩnh viễn. Đôi khi tấm biểu mô ấy còn sót lại toàn bộ, gây ra *điếc bẩm sinh.*

4.3.2. Màng nhĩ.

Như vậy, màng nhĩ được cấu tạo từ ngoài vào trong bởi ba lớp:

- Biểu mô ngoại bì phủ đáy ống tai ngoài;

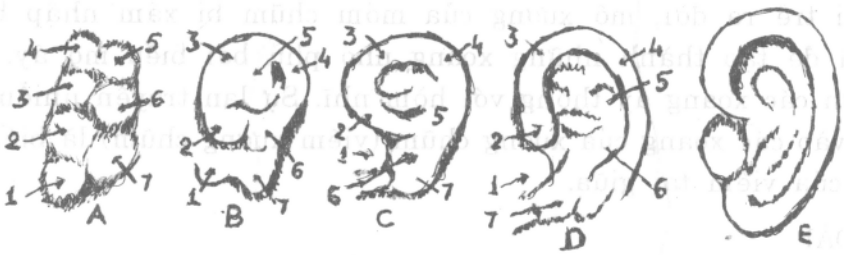
- Mô liên kết phát sinh từ trung mô chen vào giữa đáy hai túi mang ngoại và nội bì thứ nhất. Lớp mô ấy là mô xơ đảm nhiệm chức năng đề kháng và trun giãn của màng nhĩ;

- Biểu mô nội bì của hòm nhĩ vĩnh viễn.

Một phần lớn màng nhĩ gắn chặt vào cán xương búa và chỉ được cấu tạo sau khi trung mô vây quanh các xương nhỏ bị tiêu đi. Một phần khác nhỏ hơn đại diện cho chỗ nối giữa ống tai ngoài và thành ngoài của hòm nhĩ.

4.3.3. Loa tai.

Loa tai phát triển do sự tăng sinh của trung mô thuộc đoạn lưng của các cung mang thứ nhất và thứ hai. Đoạn lưng của cung mang thứ nhất (cung hàm) sinh ra sáu cái mầm cho loa tai, trong khi đó đoạn lưng của cung mang thứ hai (cung móng) chỉ tạo ra một mầm. Những mầm ấy xuất hiện vào tuần thứ sáu của thời kỳ phôi (Hình 15.19A). Có 4 mầm lưng và 3 mầm bụng:



Hình 15.19. Sự phát triển của loa tai.

A. Những mầm của loa tai ở phôi người khoảng 42 ngày (13mm); B. Loa tai ở thai người khoảng 65 ngày (40mm); C. Ở thai người khoảng 72 ngày (52mm); D. Ở thai người 4 tháng rưỡi (135mm); E. Ở người trưởng thành.

1. Mầm gờ bình tai; 2. Mầm trước và mầm trung gian của luân tai sẽ sinh ra đoạn trước và đoạn giữa luân tai; 3. Mầm luân tai; 4. Mầm đuôi luân tai phát sinh từ đoạn lưng của cung mang thứ hai; 5. Mầm đối luân tai; 6. Mầm đối bình tai. 7. Mầm dái tai.

4.3.3.1. Hai mầm bụng trên phát sinh từ cung mang thứ nhất sinh ra những đoạn trước và đoạn giữa luân tai;

4.3.3.2. Mầm lưng trên phát sinh từ cung mang thứ hai, sinh ra đoạn đuôi luân tai;

4.3.3.3. Mầm bụng dưới sinh ra gờ bình tai.

4.3.3.4. Hai mầm lưng dưới sinh ra đối luân tai và đối bình tai;

4.3.3.5. Mầm lưng dưới sinh ra dái tai nối với đoạn đuôi luân tai.

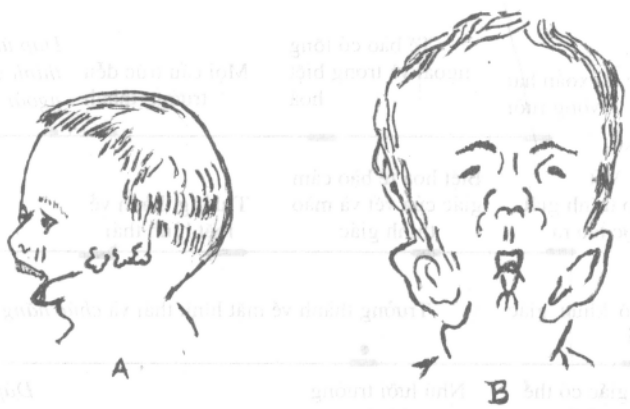
Trong quá trình phát triển các nụ sẽ tự gắn với nhau ở chung quanh ống tai ngoài để tạo ra *loa tai* (Hình 15.19B,E).

4.4. NHỮNG DỊ TẬT BẨM SINH

4.4.1. Điếc bẩm sinh.

Những dị tật nghiêm trọng của tai là những dị tật của tai trong và tai giữa. Thí dụ sự liên lạc thần kinh không hoàn toàn, những dị tật của các xương nhỏ trong tai giữa, dị tật của màng nhĩ, thiếu hoàn toàn hòm nhĩ và ống tai ngoài, phát triển bất thường của mê đạo màng như cơ quan xoắn (cơ quan Corti) bị tổn thương hay phát triển bất thường của mê đạo xương đều có thể gây ra *điếc bẩm sinh*. Một phần lớn những trường hợp điếc bẩm sinh là do di truyền, nhưng người ta cũng đã biết nếu người mẹ bị nhiễm virus rubeon vào khoảng giữa hai tuần thứ bảy và thứ tám của thời kỳ có thai, con cũng mắc tật điếc bẩm sinh do cơ quan xoắn bị phá huỷ.

4.4.2. Loa tai bất thường.



Hình 15.20. Một vài dị tật bẩm sinh của tai ngoài.

A. Loa tai bất thường với khe hàm trên-hàm dưới; B. Tật tai thấp.

Đây là một dị tật thường gặp và biểu hiện ở dưới nhiều dạng khác nhau (Hình 15.20). Những dị tật thứ yếu của loa tai như *tai thấp* là do di truyền. Tai nằm ở góc hàm. Đáng lẽ tai phải di chuyển lên phía trên ở hai bên đầu trong quá trình phát triển, nó lại phát triển ở nơi nó nảy mầm, nghĩa là ngang mức với túi mang ngoại bì thứ nhất (Hình 15.20B). Còn có các vị trí bất thường khác có liên quan tới những rối loạn phát triển của xương hàm như *tật thiếu hàm dưới* hay *tật hàm dưới nhỏ*.

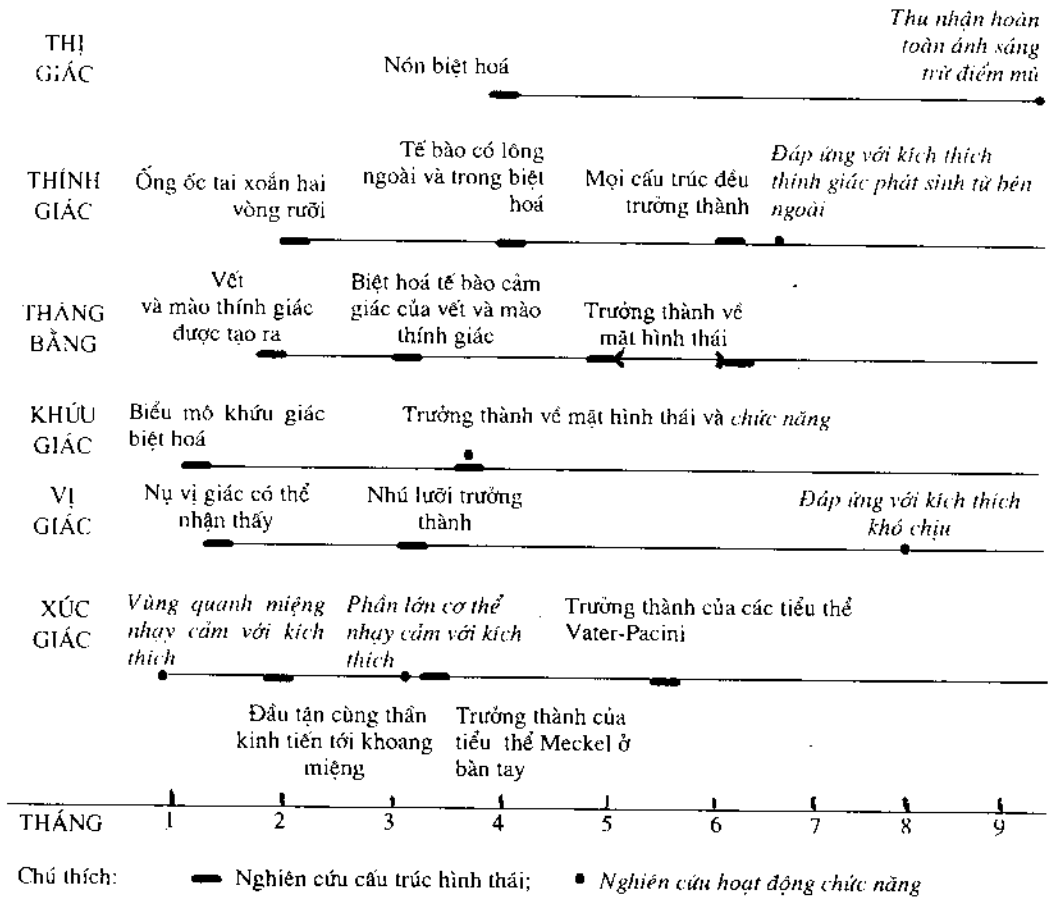
Trên thực nghiệm, người ta thấy một chế độ ăn đói mangan có thể gây rối loạn phát triển tai trong ở chuột hoặc thalidomid cũng có thể gây những rối loạn ấy.

5. THỜI GIAN PHÁT TRIỂN CÁC HOẠT ĐỘNG CẢM GIÁC Ở PHÔI THAI NGƯỜI

Có thể tóm tắt thời gian phát triển các hoạt động cảm giác ở phôi thai loài người trong bảng 15.1 dưới đây.

BẢNG 15.1 TÓM TẮT THỜI GIAN PHÁT TRIỂN CÁC HOẠT ĐỘNG CẢM GIÁC Ở PHÔI THAI LOÀI NGƯỜI.

(Dựa theo C.M. Mistretta và R.M. Bradley, "Taste and swallow in in utero", trong cuốn Brit. Med. Bull., 1975, 31: 81).



CHƯƠNG 16

HỆ TIM MẠCH

Trong quá trình phát triển cá thể cũng như trong quá trình phát triển chủng loại, khi cơ thể còn nhỏ và có cấu trúc đơn giản, sự dinh dưỡng cơ thể nhờ cơ chế khuếch tán. Khi cơ thể đã lớn và có cấu tạo phức tạp, sự khuếch tán không đảm bảo nhu cầu cung cấp các chất dinh dưỡng. Trong cơ thể xuất hiện hệ tim mạch để đảm bảo sự vận chuyển các chất dinh dưỡng lấy từ môi trường ngoài tới các cơ quan, bộ phận và vận chuyển các chất cặn bã từ các cơ quan bộ phận để đào thải ra ngoài.

Trong quá trình tiến hoá của thế giới động vật, cơ thể càng có cấu tạo phức tạp, hệ tim mạch càng chịu nhiều sửa đổi hay biến đổi. Khi một phần hay toàn bộ một bộ phận của một cơ quan phôi thai biến đi thì những mạch phụ thuộc bộ phận đó cũng teo đi hay thay đổi hướng liên lạc với cơ quan đó để được dùng vào việc khác. Cũng trong quá trình phát triển của hệ tim mạch, xuất hiện những mạch nối để dẫn máu chảy theo đường mới. Những đoạn mạch mà tác dụng bị giảm hay mất đi sẽ không phát triển hay biến mất.

Nói chung, tim và các mạch máu, trong quá trình phát triển cá thể cũng như trong quá trình phát triển chủng loại, lúc mới đầu có cấu tạo đơn giản và chỉ là những ống cấu tạo bởi nội mô. Những ống ấy phát sinh từ trung mô. Khi tim bắt đầu co bóp, tuỳ theo hướng máu chảy, các mạch máu mới biệt hoá thành những động mạch và tĩnh mạch nối với nhau bằng những mao mạch. Vì những mạch của phôi chỉ cấu tạo bởi nội mô thôi nên những biến đổi cấu tạo trong hệ tim mạch của phôi thực hiện rất dễ dàng.

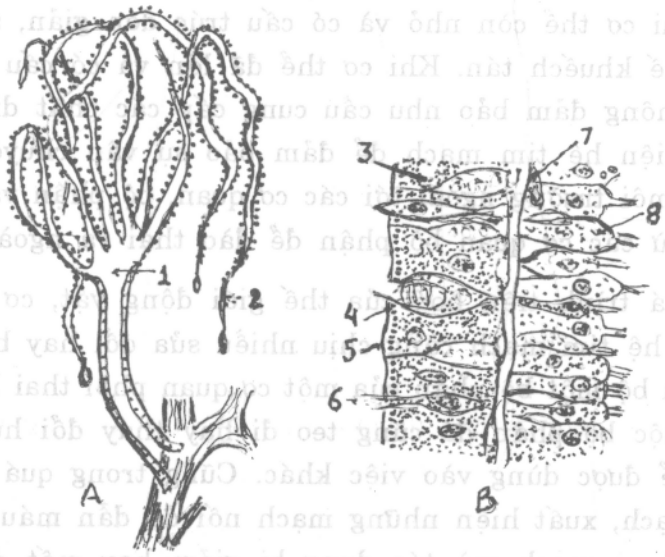
Những thành phần cấu tạo khác của hệ tim mạch như các lớp cơ và các lớp liên kết được đắp thêm vào ống nội mô ấy để tạo ra tim hay các mạch máu, cũng phát sinh từ trung mô. Như vậy nguồn gốc của toàn bộ thành phần cấu tạo hệ tim mạch đều là trung mô.

1. PHÁT TRIỂN CHỦNG LOẠI

1.1. Ở ĐỘNG VẬT KHÔNG XƯƠNG SỐNG

1.1.1. Ở ngành ruột khoang.

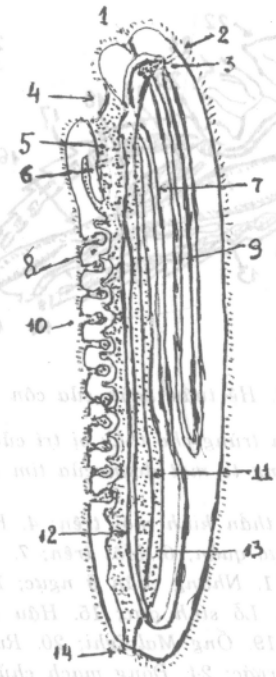
Thí dụ thuỷ tức. Không có hệ tim mạch vì cơ thể động vật nhỏ và có cấu tạo đơn giản gồm một túi hẹp và dài (1-2 cm) và 6-8 xúc tu thôi. Cái túi ấy cấu tạo bởi hai lớp tế bào: Lớp trong có nguồn gốc nội bì, tạo thành ống tiêu hoá, lớp ngoài có nguồn gốc ngoại bì cấu tạo bởi nhiều loại tế bào: tế bào phủ, tế bào cơ, tế bào thần kinh, tế bào tuyến, vân vân. Sự dinh dưỡng tiến hành theo cơ chế khuếch tán là đủ, không cần có hệ tim mạch (Hình 16.1).



Hình 16.1. Cấu tạo thuỷ tức.

A. Thiết đồ dọc thuỷ tức; B. Cấu tạo vi thể một đoạn thành thuỷ tức.

1. Miệng; 2. Xúc tu; 3. Tế bào trung gian; 4. Nguyên bào châm ngứa (Nématoblaste); 5. Tế bào biểu mô ngoại bì; 6. Tế bào cảm giác; 7. Tế bào ngoại bì di cư; 8. Tế bào nội bì phủ dạ dày.



Hình 16.2. Thiết đồ dọc của giun vòi cho thấy vị trí của hệ tuần hoàn.

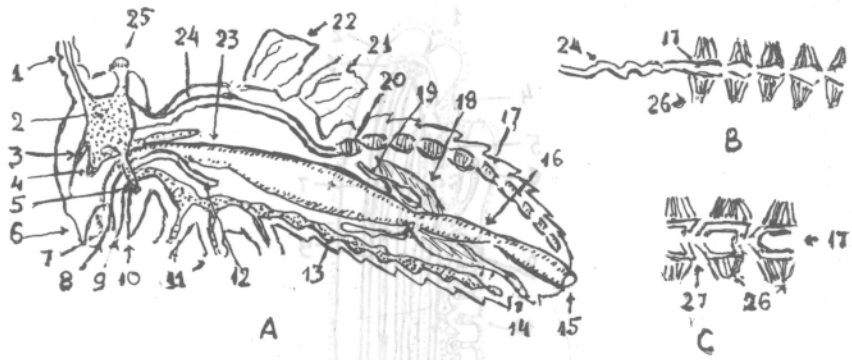
1. Lỗ vòi; 2. Mắt; 3. Não; 4. Miệng; 5. Cơ quan bài tiết; 6. Lỗ bài tiết; 7. Mạch lưng; 8. Buồng trứng; 9. Vòi nằm trong một cái bao; 10. Lỗ sinh dục; 11. Dây thần kinh bên; 12. Mạch bên; 13. Ruột; 14. Hậu môn.

1.1.2. Ở loài giun.

Thí dụ giun vòi. Có một hệ tuần hoàn kín rất đơn giản gồm một *mạch lưng* và hai *mạch bên* nối với nhau ở phía đầu. Những huyết cầu mang hemoglobin lưu thông trong các mạch ấy. Không có tim và cũng không có động mạch chủ (Hình 16.2).

1.1.3. Ở các loài côn trùng.

Thí dụ gián. Hệ tim mạch gồm có *tim, động mạch chủ* và một khoang chung gọi là *xoang máu.* Tim là một ống dài, nằm ở đường giữa lưng, gồm một loạt ngăn thông với nhau. Giữa hai ngăn kế cận nhau, ở mỗi bên có một lỗ thông với khoang màng tim. Ở phía đuôi, ngăn cuối cùng khép kín. Đầu trước của tim tiếp với một ống tương đương với động mạch chủ và mở vào xoang máu ở phía đầu (Hình 16.3). Như vậy hệ tuần hoàn của loài động vật này là *hệ tuần hoàn ngỏ.* Tim và động mạch chủ có thể co bóp theo kiểu nhu động. Làn sóng co bóp lan từ phía đuôi tới phía đầu để đẩy máu vào xoang máu. Sự co bóp của tim do những cơ hình cánh đảm nhiệm (Hình 16.3B, C).



Hình 16.3. Hệ tuần hoàn của côn trùng.

A. Sơ đồ cấu tạo cơ thể côn trùng cho thấy vị trí của hệ tuần hoàn; B. Tim và động mạch chủ; C. Phóng to một đoạn của tim ở hình B.

1. Ăngten; 2. Não; 3, Dây thần kinh môi trên; 4. Hệ thần kinh giao cảm; 5. Khối thần kinh dưới thực quản; 6. Môi trên; 7. Miệng; 8. Hàm trên; 9. Hàm dưới; 10. Môi dưới; 11. Những chân ở ngực; 12. Tuyến nước bọt; 13. Chuỗi thần kinh bụng; 14. Lỗ sinh dục; 15. Hậu môn; 16. Ruột sau; 17. Tim; 18. Tuyến sinh dục; 19. Ống Malpighi; 20. Ruột giữa; 21. Cánh sau; 22. Cánh trước; 23. Ruột trước; 24. Động mạch chủ; 25. Mắt; 26. Cơ hình cánh; 27. Lỗ thông giữa tim và màng ngoài tim.

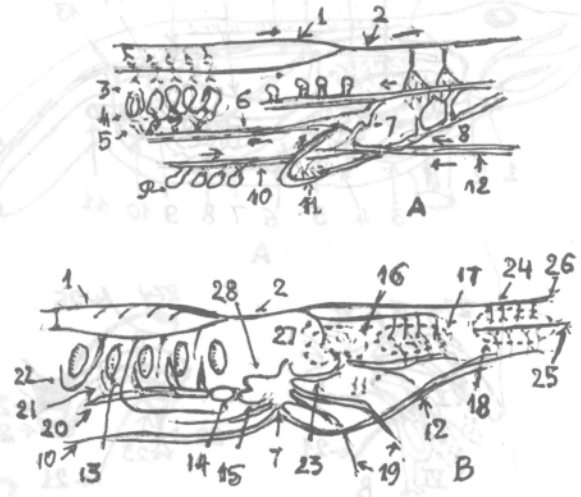
1.2. Ở ĐỘNG VẬT CÓ XƯƠNG SỐNG

1.2.1. Ở loài cá.

Cần chú ý rằng ở loài cá xương, nơi đầu tiên có máu không phải là ở ngoài phôi. Ở các loài mà trứng phát triển dưới đáy nước thì máu xuất hiện trước tiên ở trong phôi. Ở các loài mà trứng sống lơ lửng gần mặt nước, khi mới ra đời, cá không có máu. Chúng sống trong tầng nước có nhiều không khí, thân chúng trong suốt, oxy có thể ngấm qua được.

Nói chung ở phôi các loài cá, trong khi ống tim và các mạch máu lớn đang được tạo ra, có một *hệ tuần hoàn noãn hoàng* phát triển rất mạnh và tới tiếp xúc với hệ thống mạch trong phôi để đem chất dinh dưỡng tới phôi. Tim tuy còn thô sơ nhưng co bóp sớm, lúc mới đầu tim là một ống thẳng sau được chia làm bốn ngăn thông với nhau: *xoang tĩnh mạch, tâm nhĩ, tâm thất* và *hành tim*. Trong quá trình phát triển, tim gấp khúc.

Ở cá trưởng thành, tim nằm giữa bụng. Tâm thất tiếp với hành tim ở phía trước. Hành tim kéo dài ra phía đầu bởi *động mạch mang* từ đó phát sinh ra những *động mạch mang đến*. Mỗi cung mang có một động mạch mang đến. Trong mang, những mạch ấy toả ra một lưới mao mạch từ đó phát sinh những *động mạch mang đi*. Các mạch xâm nhập vào cung mang tạo thành một cung động mạch. Những động mạch mang đi sẽ nối với *rễ động mạch chủ* (Hình 16.4).



Hình 16.4. Hệ tuần hoàn ở động vật tiền dây sống và ở cá.

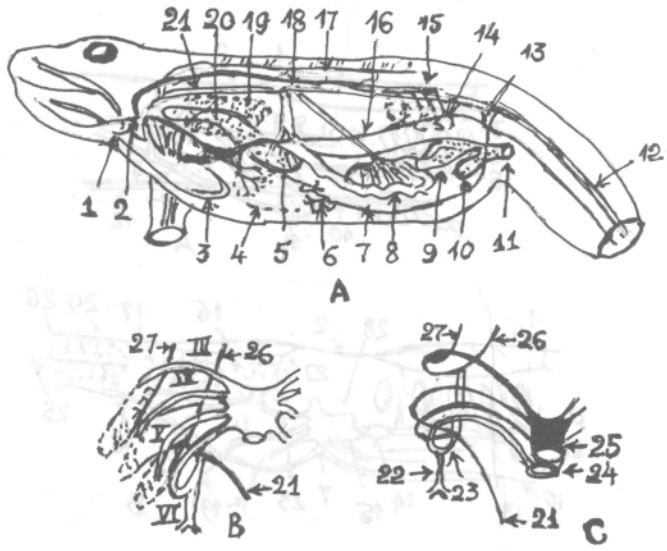
A. Ở động vật tiền dây sống (cá lưỡng tiêm); B. Ở các loài cá.

1. Rễ động mạch chủ; 2. Động mạch chủ; 3. Lưới mao mạch thân; 4. Mạch mang; 5. Bobin co rút; 6. Mạch dưới mang; 7. Xoang tĩnh mạch; 8. Tĩnh mạch dưới ruột; 9. Tuyến sinh dục; 10. Tĩnh mạch chính trước; 11. Hệ tĩnh mạch cửa của gan; 12. Tĩnh mạch chính sau; 13. Khe mang; 14. Tim; 15. Tâm thất; 16. Gan; 17. Ruột; 18. Thận; 19. Tĩnh mạch bên; 20. Động mạch mang; 21. Động mạch mang đến; 22. Động mạch mang đi; 23. Tĩnh mạch trên gan; 24. Động mạch thận; 25. Tĩnh mạch thận; 26. Động mạch đuôi; 27. Động mạch thân tạng; 28. Tâm nhĩ.

Máu trở về tim bằng hệ tĩnh mạch phức tạp. Nhiều tĩnh mạch đuôi đi tới thận, toả ra ở đấy một lưới mao mạch và tạo ra một hệ thống cửa của thận. Những tĩnh mạch chính sau tận cùng ở tim bởi một xoang dài. *Hệ tĩnh mạch cửa của gan* gồm *tĩnh mạch cửa* đổ máu vào gan qua một lưới mao mạch. Rồi máu được nhận bởi tĩnh mạch trên gan để dẫn về xoang tĩnh mạch. Máu ở phía đầu trở về xoang tĩnh mạch bởi *tĩnh mạch chính* trước. Như vậy máu đi qua tim hoàn toàn là máu tĩnh mạch.

1.2.2. Ở động vật lưỡng cư.

Thí dụ ếch. Những hồng cầu đầu tiên xuất hiện từ những tế bào lớn chứa noãn hoàng nằm ở mặt bụng trứng. Khi trung bì lan tới đó, những mạch máu thô sơ của *hệ tuần hoàn noãn hoàng* hiện ra. Tim xuất hiện sớm. Động mạch chủ với những cung động mạch và những tĩnh mạch chính có lẽ được tạo ra do sự nảy chồi của ống tim.



Hình 16.5. Hệ tuần hoàn của động vật lưỡng cư.

A. Sơ đồ đại cương hệ tuần hoàn của động vật lưỡng cư trưởng thành; B. Những cung động mạch chủ ở ấu thể (nòng nọc). C. Các cung động mạch chủ ở động vật lưỡng cư trưởng thành.

1. Động mạch cảnh; 2. Tĩnh mạch chủ trước; 3. Tim; 4. Gan; 5. Dạ dày; 6. Tĩnh mạch cửa của gan; 7. Tĩnh mạch bụng; 8. Ruột; 9. Bóng trực tràng; 10. Bàng quang; 11. Ổ nhớp; 12. Động mạch đùi; 13. Tĩnh mạch thận; 14. Thận; 15. Tĩnh mạch da; 16. Tĩnh mạch chủ sau; 17. Động mạch da; 18. Động mạch thân tạng; 19. Phổi; 20. Động mạch phổi; 21. Quai động mạch chủ; 22. Động mạch phổi; 23. Ống Botal; 24. Thân động mạch phổi; 25. Thân động mạch chủ; 26. Động mạch cảnh trong; 27. Động mạch cảnh ngoài.

Chữ số La Mã: số thứ tự các cung động mạch

Ở nòng nọc lưỡng cư, các mạch máu xếp đặt giống như ở cá, nhưng chỉ có bốn cung động mạch chủ xuất phát từ thân động mạch. Thân động mạch này tiếp với tâm thất duy nhất. Những cung động mạch tương ứng với các cung mang III, IV và V đi tới các mang và khi qua đó, chúng toả ra các mao mạch. Ra khỏi mang, các mạch máu cùng bên họp với nhau ở phía lưng thành *rễ động mạch chủ*. Hai rễ ở hai bên họp với nhau thành *động mạch chủ*. Đầu được cung cấp máu bởi động mạch cảnh tách ra từ cung III. Cung động mạch cuối cùng tận cùng trực tiếp ở rễ động mạch chủ mà không đi qua mang. Trong quá trình biến hình, khi sự hô hấp bằng mang được thay thế bằng phổi và da, hệ thống mạch vừa tả trên biến đổi. Hai cung thứ tư tạo ra quai động mạch chủ. Cung thứ V tồn tại ở động vật lưỡng cư có đuôi và teo đi ở động vật lưỡng cư không đuôi. Cung thứ VI trở thành độc lập với các cung khác và cung cấp máu cho phổi nên được gọi là *cung phổi* (động mạch phổi) hay *cung da* (động mạch da) (Hình 16.5). Khi sự hô hấp bằng mang ngừng lại, hai vòng tuần hoàn được tạo ra: *vòng tuần hoàn nhỏ* đi từ tim tới phổi

và ngược lại; *vòng tuần hoàn lớn* dẫn máu từ tim tới các cơ quan khác và ngược lại. Như vậy máu động mạch và máu tĩnh mạch đều qua tim.

Máu của vòng tuần hoàn lớn trở về tim bằng hệ tĩnh mạch phức tạp. Máu của hệ thống ấy ở nửa sau của thân, một phần được dẫn tới tĩnh mạch bụng, để đổ vào tĩnh mạch cửa, một phần được dẫn tới tĩnh mạch thận để về tim bằng tĩnh mạch chủ dưới. Tĩnh mạch của đầu đổ máu vào tĩnh mạch chủ trên. Sự hợp lưu của ba tĩnh mạch này tạo ra *xoang tĩnh mạch* mở vào tâm nhĩ phải. Máu từ phổi về tim bằng tĩnh mạch phổi mở vào tâm nhĩ trái (Hình 16.5).

1.2.3. Ở các loài bò sát.

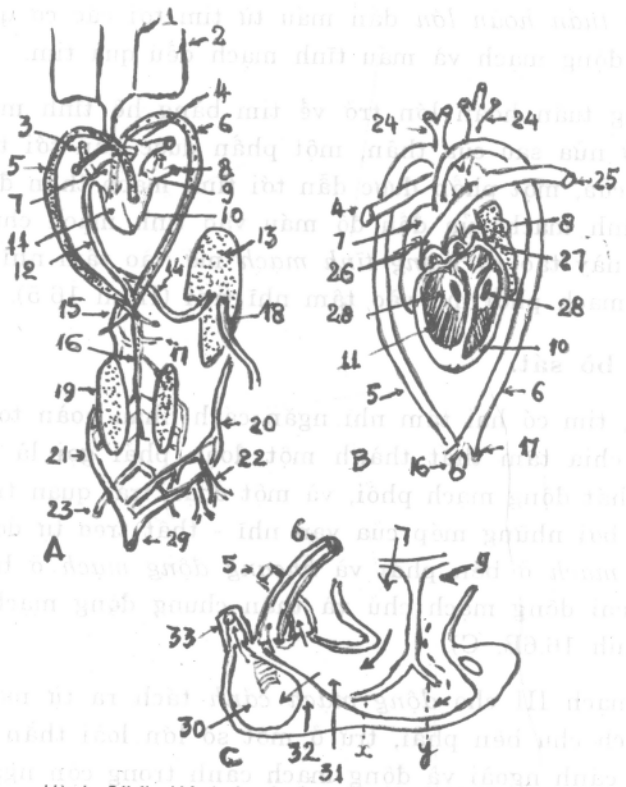
Trừ loài rắn, tim có hai tâm nhĩ ngăn cách nhau hoàn toàn. Một vách ngăn không hoàn toàn chia tâm thất thành một đoạn phải gọi là *khoang động mạch phổi*, từ đó xuất phát động mạch phổi, và một đoạn trái quan trọng hơn được ngăn thành hai khoang bởi những mép của van nhĩ - thất treo tự do trong khoang tâm thất: *khoang tĩnh mạch* ở bên phải và *khoang động mạch* ở bên trái. Ngoài nón động mạch, hai quai động mạch chủ và thân chung động mạch phổi từ tâm thất đi ra riêng rẽ (Hình 16.6B, C).

Cung động mạch III cho *động mạch cảnh* tách ra từ một thân chung dính vào quai động mạch chủ bên phải, trừ ở một số lớn loài thằn lằn, chỗ xuất phát những động mạch cảnh ngoài và động mạch cảnh trong còn ngăn cách nhau. Cung IV tồn tại toàn bộ và cho hai quai động mạch chủ họp với nhau ở phía lưng. Cung V cho động mạch phổi (Hình 16.6A). Ở cá sấu, tâm thất được ngăn hoàn toàn làm đôi bởi một vách ngăn nhưng hai quai động mạch chủ thông với nhau không xa điểm xuất phát của chúng bởi một lỗ gọi là lỗ liên quai động mạch chủ (lỗ Panizza) (Hình 16.6B).

Hệ tĩnh mạch còn cho thấy một *hệ tĩnh mạch cửa của thận*. Ở cá sấu, hệ tĩnh mạch này biến mất. Máu từ vùng đầu được dẫn về tim bởi một hay hai tĩnh mạch chủ trên và từ vùng đuôi bởi tĩnh mạch chủ dưới. Hai tĩnh mạch chủ trên và dưới họp với nhau tạo thành *xoang tĩnh mạch*. Những đoạn còn sót lại của tĩnh mạch chính sau, được gọi là *tĩnh mạch đơn*, đổ máu vào tĩnh mạch chủ dưới.

Khi tâm nhĩ co bóp khoang tĩnh mạch chứa đầy máu tĩnh mạch từ tâm nhĩ phải tới. Khoang động mạch chứa đầy máu động mạch từ tâm nhĩ trái tới. Khoang động mạch phổi chứa đầy máu tĩnh mạch đã đi qua vách liên thất ngăn không hoàn toàn (Hình 16.6C).

Khi tâm thất co bóp, những bờ của lỗ liên thất tiến lại gần nhau. Khoang động mạch phổi đóng lại và được ngăn với phần còn lại của tâm thất. Sự co bóp tiếp theo đẩy máu tĩnh mạch vào động mạch phổi. Máu động mạch pha trộn chứa trong tâm thất đi vào động mạch chủ. Ở cá sấu, sự hoà lẫn máu động mạch và tĩnh mạch xảy ra ở ngoài tâm thất nhờ có lỗ liên quai động mạch chủ (lỗ Panizza).



Hình 16.6. Hệ tuần hoàn của các loài bò sát.

A. Sơ đồ đại cương hệ tuần hoàn; B. Tim và các mạch máu lớn ở cá sấu; C. Tim của rùa.

1. Động mạch cảnh trong; 2. Động mạch cảnh ngoài; 3. Tĩnh mạch chủ trên; 4. Động mạch phổi phải; 5. Quai động mạch chủ phải; 6. Quai động mạch chủ trái; 7. Tâm nhĩ phải; 8. Tĩnh mạch phổi; 9. Tâm nhĩ trái; 10. Tâm thất trái; 11. Tâm thất phải; 12. Tĩnh mạch chủ dưới; 13. Gan; 14. Tĩnh mạch trên gan; 15. Tĩnh mạch thận; 16. Động mạch chủ; 17. Động mạch thân tạng; 18. Tĩnh mạch cửa của gan; 19. Thận; 20. Tĩnh mạch chủ dưới; 21. Tĩnh mạch cửa của thân; 22. Tĩnh mạch chậu; 23. Động mạch chậu; 24. Thân động mạch vô danh từ đó xuất phát động mạch cảnh và động mạch dưới đòn; 25. Động mạch phổi trái; 26. Thân chung động mạch phổi; 27. Lỗ liên quai động mạch chủ; 28. Van nhĩ - thất; 29. Tĩnh mạch đuôi; 30. Khoang động mạch phổi; 31. Khoang tĩnh mạch; 32. Vách liên thất không hoàn toàn; 33. Động mạch phổi. Đoạn nằm giữa hai đường x và y (giữa hai van nhĩ thất) là đoạn động mạch.

1.2.4. Ở các loài chim và có vú.

Mức độ chuyển hoá cao của cơ thể đòi hỏi một hệ thống tuần hoàn hoàn thiện hơn. Bởi vậy ở các loài này, tim được ngăn hoàn toàn thành bốn ngăn. Chỉ có một quai động mạch chủ tồn tại và từ tâm thất trái đi ra. Máu động mạch và máu tĩnh mạch không trộn lẫn với nhau nữa. Những vòng tuần hoàn lớn và nhỏ độc lập với nhau. Tim trái có lớp cơ khoẻ hơn tim phải. Ở các loài chim, hệ tĩnh mạch đã được đơn giản hoá đi do sự biến mất gần như hoàn toàn hệ tĩnh mạch cửa của thận. Tĩnh mạch đuôi được chia thành hai tĩnh mạch cửa của thận, nhưng

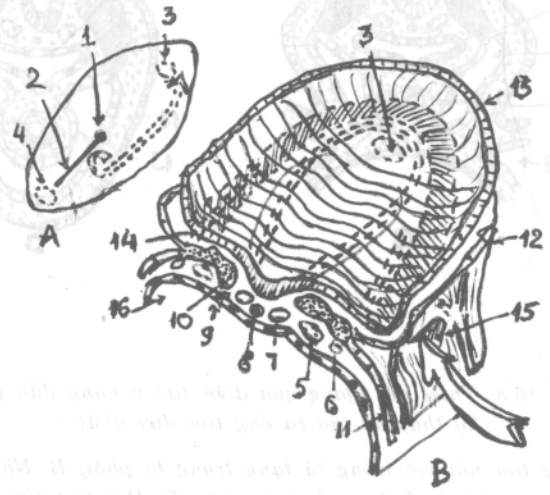
khi qua thận hai tĩnh mạch này không chia nhánh. Chúng mở vào tĩnh mạch chậu để dẫn máu tới tĩnh mạch chủ dưới.

2. PHÁT TRIỂN CỦA TIM

2.1. TIM NGUYÊN THUỶ

2.1.1. Sự tạo ra ống tim nội mô.

Trong quá trình tạo phôi vị, trung bì phát sinh từ đường nguyên thuỷ, phát triển về phía đầu phôi, lan sang hai bên và vòng ra phía trước tấm trước dây sống. Trung bì ấy tạo thành *diện tim* (còn gọi là *diện mạch*) nằm ở vùng đầu phôi, hai bên và phía trước dây sống và có hình cung hay hình móng ngựa (Hình 4.8 và 16.7A, B).



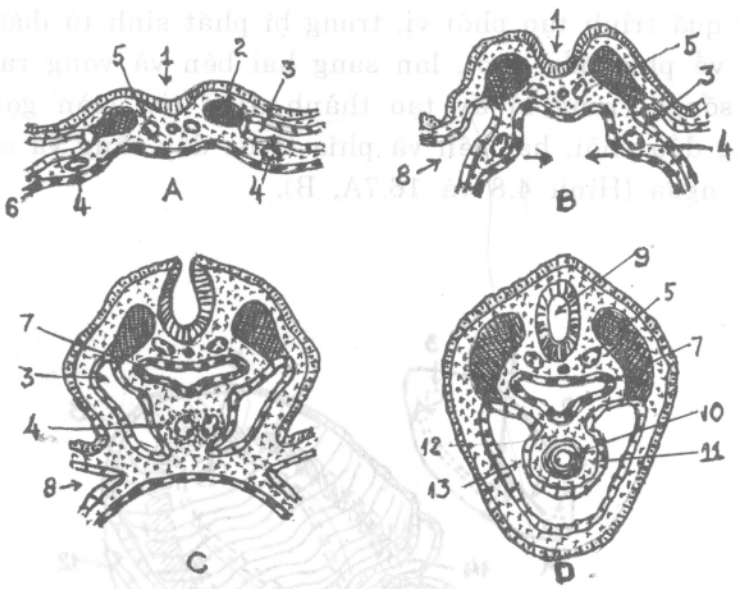
Hình 16.7. Nơi tạo ra ống tim nội mô.

A. Đường di cư của trung bì để tạo ra diện tim; B. Diện tim (vùng có vạch chéo).

1. Nút Hensen; 2. Đường nguyên thủy; 3. Màng họng; 4. Màng nhớp; 5. Ống tim nội mô; 6. Tĩnh mạch noãn hoàng; 7. Động mạch chủ; 8. Dây sống; 9. Nội bì; 10. Trung bì cận trục; 11. Lá tạng trung bì ngoài phôi; 12. Lá thành trung bì ngoài phôi; 13. Màng ối; 14. Ngoại bì da; 15. Lỗ thông giữa khoang cơ thể với khoang ngoài phôi; 16. Túi noãn hoàng.

Cũng như trung bì bên của toàn bộ đĩa mầm, trung bì tạo tim cũng tách thành hai lá: lá thành và lá tạng. Hai lá ấy định ranh giới cho *khoang màng ngoài tim* tương lai (Hình 16.8 A, B và 16.10). Cũng như trong các vùng tạo máu và tạo mạch khác của trung bì trong phôi và trung bì ngoài

phôi (xem chương 5, mục 2.4), trong lá tạng của trung bì tạo tim cũng xuất hiện những đám tế bào trung mô tụ đặc, nhưng ở đây, mỗi bên, đám tế bào trung mô ấy tạo ra một *ống tim nội mô* nằm gần nội bì (Hình 16.7B và 16.8A, B).

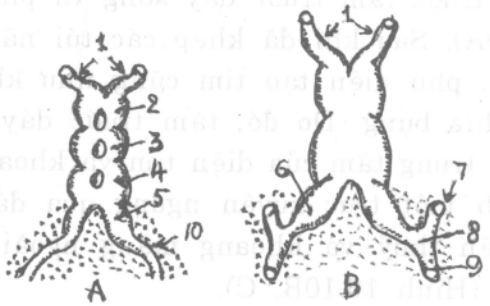


Hình 16.8. Thiết đồ ngang qua điện tim ở vùng đầu phôi cho thấy sự tạo ra ống tim duy nhất.

A. Những ống tim nội mô trong lá tạng trung bì phôi; B. Những ống tim nội mô trong quá trình định ranh giới phôi; C. Hai ống tim nội mô dán vào nhau; D. Hai ống tim nội mô sát nhập với nhau thành ống tim duy nhất.

1. Máng thần kinh; 2. Trung bì cận trục; 3. Khoang cơ thể (về sau sẽ thành khoang màng ngoài tim); 4. Ống tim nội mô; 5. Rễ động mạch chủ bụng; 6. Nội bì; 7. Họng; 8. Khoang ngoài phôi; 9. Ống thần kinh; 10. Lớp keo của tim; 11. Ống tim duy nhất; 12. Mạc treo tim lưng; 13. Khoang màng ngoài tim (vốn là đoạn khoang cơ thể ở vùng đầu phôi).

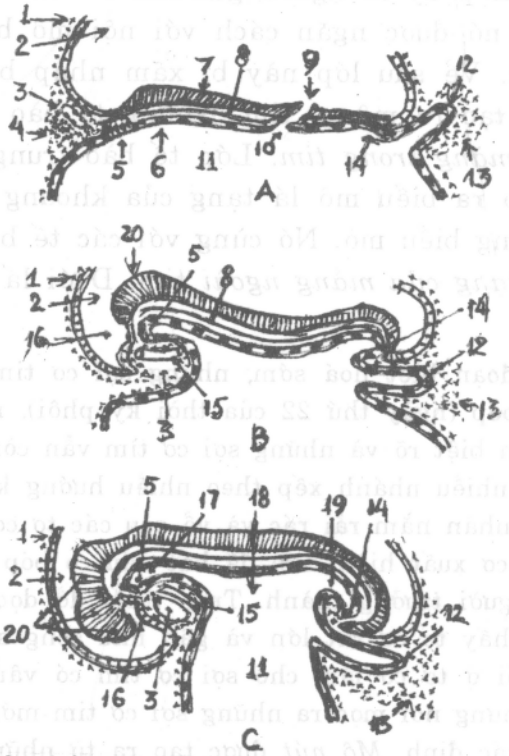
Do sự phát triển của khúc nguyên thuỷ, đĩa phôi lúc mới đầu phẳng, về sau gấp sang hai bên về phía bụng phôi. Bởi vậy, hai ống tim ở hai bên tiến lại gần nhau ở đường dọc giữa rồi sát nhập với nhau thành một ống tim duy nhất (Hình 16.8). Sự sát nhập đó bắt đầu từ đầu trước hình móng ngựa rồi tiếp tục lan dần về phía đuôi phôi (Hình 16.9A). Như vậy một ống tim nội mô duy nhất được tạo ra (Hình 16.9B), nằm ở mặt bụng của ruột trước (Hình 16.8D và 16.10).



Hình 16.9. Sự sát nhập hai ống tim nội mô để tạo ra một ống tim duy nhất ở phôi người (nhìn từ mặt bụng phôi).

A. Khoang ngày thứ 21; B. Khoảng ngày thứ 22.

1. Rễ động mạch chủ bụng; 2. Hành động mạch; 3. Hành tim; 4. Tâm thất nguyên thuỷ, 5. Tâm nhĩ nguyên thuỷ; 6. Sừng của xoang tĩnh mạch; 7. Tĩnh mạch chính trước; 8. Tĩnh mạch chính chung; 9. Tĩnh mạch chính sau; 10. Trung mô của vách ngang.



Hình 16.10. Sơ đồ cho thấy hậu quả của sự lớn lên rất nhanh của các túi não gây ra sự thay đổi vị trí của màng họng, của khoang màng ngoài tim và của ống tim nguyên thuỷ ở phôi người.

A. Ở phôi 16 ngày; B. Ở phôi 18 ngày; C. Ở phôi 20 ngày.

1. Màng ối; 2. Khoang màng ối; 3. Khoang màng ngoài tim; 4. Đám tế bào trung mô tụ đặc trong diện mạch (diện tim); 5. Màng họng; 6. Nội bì; 7. Ngoại bì; 8. Dây sống; 9. Nút Hensen; 10. Ống thần kinh - ruột; 11. Túi noãn hoàng; 12. Niệu nang; 13. Cuống phôi; 14. Màng nhớp; 15. Ống tim nguyên thuỷ; 16. Miệng nguyên thuỷ; 17. Ruột trước; 18. Ruột giữa; 19. Ruột sau; 20. Các túi não.

Như ta đã thấy, lúc mới đầu, phần trung tâm của diện tim nằm ở phía trước tấm trước dây sống và phía trước tấm thần kinh (Hình 16.7 và 16.10A). Sau khi đã khép các túi não bành trướng rất mạnh, lan ra phía trước, phủ diện tạo tim cũng như khoang màng ngoài tim. Đầu phôi gục về phía bụng. Do đó, tấm trước dây sống (về sau sẽ tạo ra màng họng), phần trung tâm của diện tim và khoang màng ngoài tim xoay một góc 180^0 quanh một trục xuyên ngang qua đầu phôi. Kết quả là ống tim nội mô nguyên thuỷ và khoang màng ngoài tim nằm ở phía sau tấm trước dây sống (Hình 16.10B, C).

2.1.2. Phát triển của thành ống tim nguyên thuỷ.

Khi hai ống tim nội mô đã sát nhập với nhau, lá tạng của khoang màng ngoài tim dần dần tạo ra một lớp dày gọi là *lớp áo cơ - màng ngoài tim* (Hình 16.8D). Lớp ấy là nguồn gốc của cơ tim và lá tạng màng ngoài tim. Lúc mới đầu, nó được ngăn cách với nội mô bởi một lớp vô bào gọi là *lớp keo của tim*. Về sau lớp này bị xâm nhập bởi tế bào trung mô từ ngoài tiến vào để tạo ra mô cơ tim. Những tế bào trung mô nằm sát với nội mô sẽ tạo ra *màng trong tim*. Lớp tế bào trung mô nằm trên mặt lá tạng về sau sẽ tạo ra biểu mô lá tạng của khoang màng ngoài tim. Biểu mô này là một trung biểu mô. Nó cùng với các tế bào trung mô nằm ngay dưới nó tạo ra *lá tạng của màng ngoài* tim. Dưới lá tạng, tế bào trung mô sẽ tạo ra *cơ tim*.

Ở những giai đoạn biệt hoá sớm, những sợi cơ tim nằm sát nhau. Cho tới khi tim bắt đầu co bóp (ngày thứ 22 của thời kỳ phôi), ranh giới giữa các tế bào cơ tim còn chưa phân biệt rõ và những sợi cơ tim vẫn còn là những hợp bào. Hợp bào này chia thành nhiều nhánh xếp theo nhiều hướng khác nhau. Bào tương của hợp bào chứa nhiều nhân nằm rải rác và về sau các tơ cơ mới xuất hiện. Cần chú ý rằng trước khi tơ cơ xuất hiện, tim đã bắt đầu co bóp rồi. Tơ cơ tim to lên và lớn hơn tơ cơ tim người trưởng thành. Trên thiết đồ dọc tơ cơ tim thai người ba tháng, người ta đã thấy tơ cơ rất lớn và gần như song song với nhau. Sự có mặt các đoạn sáng và tối ở tơ cơ làm cho sợi cơ tim có vân ngang. Rồi những *vạch thang* xuất hiện ở những nơi mọc ra những sợi cơ tim mới. Như vậy ranh giới giữa các sợi cơ đã được xác định. *Mô nút* được tạo ra từ những tế bào cơ tim vẫn giữ tính cách phôi thai (ít tơ cơ, nhiều bào tương và tơ cơ thấy ở vùng ngoại vi của tế bào, tế bào co rút tự động). Như vậy thành của quả tim vĩnh viễn, từ trong ra ngoài có ba lớp: *màng trong tim (nội tâm mạc), cơ tim và màng ngoài tim (thượng tâm mạc)*.

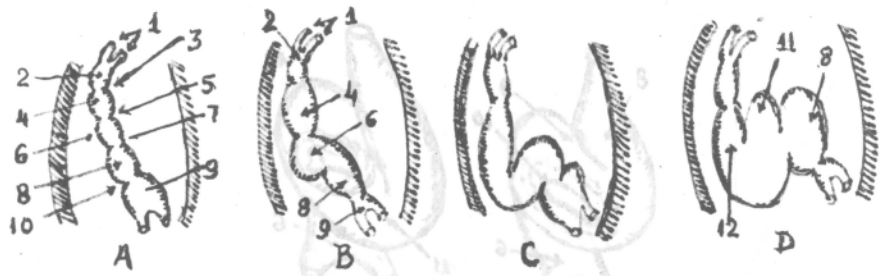
Trong quá trình phát triển, ống tim nguyên thuỷ lồi dần vào khoang màng ngoài tim. Nó còn được gắn tạm thời vào mặt lưng của khoang màng ngoài tim bởi một lá trung bì gọi là mạc treo tim lưng (Hình 16.8D và 16.10A, B). Ngay sau khi hai ống tim nội mô nguyên thuỷ đã sát nhập với

nhau để tạo ra ống tim duy nhất, đoạn giữa của mạc treo ấy bị tiêu đi. Do đó, ống tim nội mô chỉ còn treo vào mạc treo tim lưng bởi hai đầu của nó (Hình 16.10C, 16.11).

2.1.3. Hình dáng bên ngoài của ống tim nguyên thuỷ.

Cho tới cuối tuần thứ tư của thời kỳ phôi, tim hãy còn giữ hình ống tương đối thẳng do tim được cấu tạo bởi những buồng tim thông với nhau xếp thành một chuỗi dài. Ở giai đoạn này trên ống tim nguyên thuỷ, ta có thể phân biệt được năm đoạn theo hướng đầu - đuôi: *Hành động mạch chủ, hành tim, tâm thất nguyên thuỷ, tâm nhĩ nguyên thuỷ và xoang tĩnh mạch.* Năm đoạn đó được định ranh giới ở bên trong bởi những chỗ lồi lên của màng trong tim và ở bên ngoài bằng bốn cái rãnh xếp theo hướng đầu đuôi: *rãnh liên hành, rãnh hành - thất, rãnh nhĩ - thất và rãnh nhĩ - xoang* (Hình 16.11A).

Hành động mạch chủ là đầu trước của ống tim và tiếp với những rễ của động mạch chủ bụng (Hình 16.11). Những rễ này được tạo ra đồng thời với hai ống tim nội mô. Khi hai ống tim nội mô sát nhập với nhau, những rễ động mạch chủ bụng tồn tại dưới dạng cấu trúc kép (Hình 16.9).



Hình 16.11. Sơ đồ sự gấp khúc của ống tim trong khoang màng ngoài tim, nhìn từ bên trái phôi trong các giai đoạn đầu tiên.

A, B, C, D. Các giai đoạn đầu của sự gấp khúc.

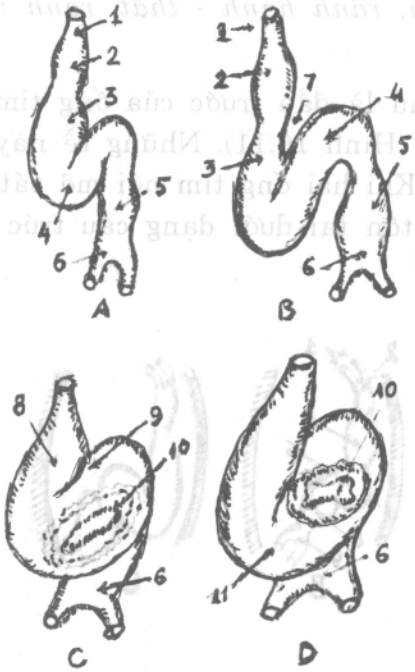
1. Rễ động mạch chủ bụng; 2. Hành động mạch; 3. Rãnh liên hành; 4. Hành tim; 5. Rãnh hành thất; 6. Tâm thất nguyên thuỷ; 7. Rãnh nhĩ - thất; 8. Tâm nhĩ nguyên thuỷ; 9. Xoang tĩnh mạch; 10. Rãnh nhĩ - xoang; 11. Tâm thất trái (vốn là tâm thất nguyên thuỷ); 12. Tâm thất phải (vốn là hành tim).

Xoang tĩnh mạch là đầu sau của ống tim nội mô (Hình 16.11, 16.12). Xoang tĩnh mạch cũng là cấu trúc kép, gồm một đoạn ngang và hai sừng bên. Ở môi bên có ba tĩnh mạch mở vào một sừng, theo thứ từ từ phía bên vào giữa: tĩnh mạch chính chung, tĩnh mạch rốn, và tĩnh mạch noãn

hoàng. Tĩnh mạch chính chung do hai tĩnh mạch chính trước và chính sau họp lại với nhau tạo ra (Hình 16.13A).

Trong quá trình phát triển tiếp theo của ống tim nguyên thuỷ để trở thành tim vĩnh viễn, có ba hiện tượng chính rất quan trọng xảy ra đồng thời với nhau:

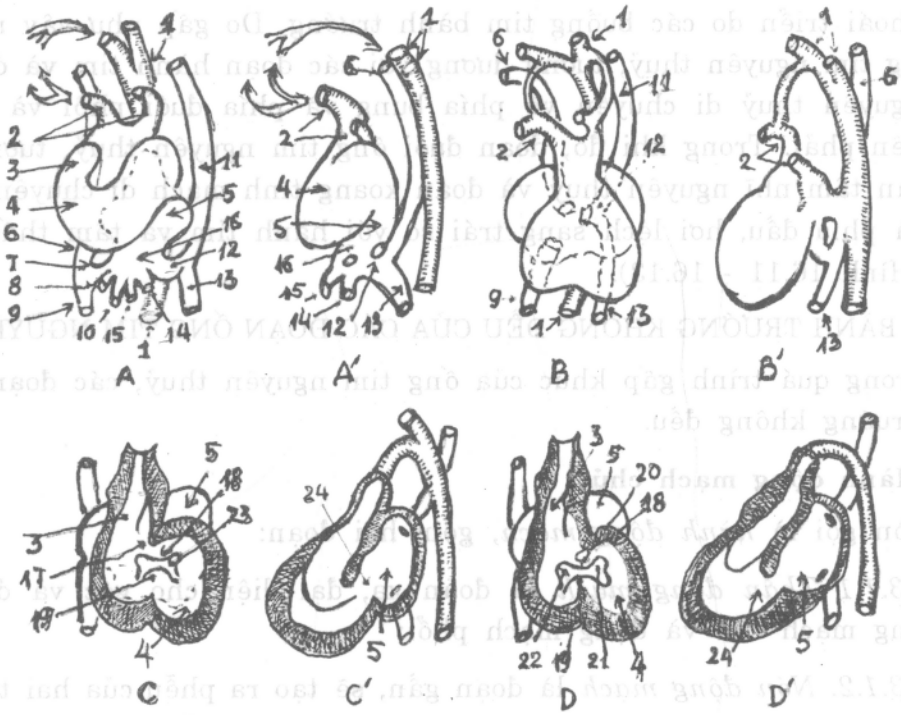
- Sự dài ra và gấp khúc của ống tim nguyên thuỷ;
- Sự bành trướng không đều của các đoạn ống tim nguyên thuỷ;
- Sự tạo ra các vách ngăn của tim, gọi tắt là sự ngăn tim.



Hình 16.12. Sơ đồ sự gấp khúc của ống tim nguyên thuỷ nhìn từ phía mặt bụng phôi ở các giai đoạn đầu.

A, B, C, D. Thứ tự các giai đoạn đầu của quá trình gấp khúc.

1. Thân nón động mạch; 2. Hành động mạch; 3. Hành tim (về sau trở thành tâm thất phải); 4. Tâm thất nguyên thuỷ (về sau trở thành tâm thất trái); 5. Tâm nhĩ nguyên thuỷ; 6. Xoang tĩnh mạch; 7. Rãnh hành - thất trái; 8. Tâm thất phải (vốn là hành tim); 9. Mào hành thất (nhìn ở mặt ngoài); 10. Ống nhĩ thất (nhìn qua chỗ một phần tâm thất trái đã bị bổ dọc); 11. Tâm thất trái.



Hình 16.13. Sự gấp khúc và bành trướng của các đoạn ống tim nguyên thuỷ ở phôi người trong các giai đoạn tiếp theo.

A, A' Ngày thứ 25; B, B' Ngày thứ 28; C, C' Ngày thứ 35; D, D' Ngày thứ 40; A, B, C, D. Nhìn từ mặt bụng phôi; A', B', C', D'. Nhìn từ bên trái phôi; C, C', D, D'. Thiết đồ đứng dọc đoạn hành thất.

1. Động mạch chủ lưng; 2. Động mạch chủ bụng; 3. Hành động mạch; 4. Tâm thất nguyên thuỷ; 5. Tâm nhĩ nguyên thuỷ; 6. Tĩnh mạch chính trước phải; 7. Tĩnh mạch chính chung phải; 8. Tĩnh mạch rốn phải; 9. Tĩnh mạch chính sau phải; 10. Tĩnh mạch noãn hoàng phải; 11. Tĩnh mạch chính trước trái; 12. Tĩnh mạch chính chung trái; 13. Tĩnh mạch chính sau trái; 14. Tĩnh mạch rốn trái; 15. Tĩnh mạch noãn hoàng trái; 16. Xoang tĩnh mạch; 17. Mào hành thất; 18. Gờ nội tâm mạc lưng; 19. Gờ nội tâm mạc bụng; 20. Vách trung gian; 21. Lỗ van mũ; 22. Lỗ van ba lá; 24. Ống nhĩ - thất.

Như vừa nói trên, lúc mới đầu, tim là một ống gần như thẳng, nằm trong khoang màng ngoài tim. Đoạn nằm trong khoang màng ngoài tim là đoạn hành - thất. Đoạn tâm nhĩ nguyên thuỷ và đoạn xoang tĩnh mạch nằm ở ngoài khoang màng ngoài tim nghĩa là nằm trong trung mô của vách ngang, vách ngăn cách khoang ngực với khoang bụng (Hình 16.9 và 16.11A). Sau đó, sự phát triển của đoạn hành thất mạnh hơn sự bành

trướng của khoang màng ngoài tim. Do đó và cũng do hai đầu ống tim cố định vào mạc treo tim lưng, ống tim nguyên thuỷ phải gấp lại khi nó dài ra. Chỗ gấp *là rãnh nhĩ -thất phải* và *rãnh hành thất trái* (Hình 16.11 và 16.12). Do ống tim gấp lại, những rãnh ấy ngày càng sâu. Những rãnh khác thoái triển do các buồng tim bành trướng. Do gấp như vậy nên đoạn đầu ống tim nguyên thuỷ, tương đương với các đoạn hành tim và đoạn tâm thất nguyên thuỷ di chuyển về phía bụng và phía đuôi phôi và hơi lệch sang bên phải. Trong khi đó, đoạn đuôi ống tim nguyên thuỷ, tương đương với đoạn tâm nhĩ nguyên thuỷ và đoạn xoang tĩnh mạch di chuyển về phía lưng và phía đầu, hơi lệch sang trái so với hành tim và tâm thất nguyên thuỷ (Hình 16.11 - 16.13).

2.3. SỰ BÀNH TRƯỚNG KHÔNG ĐỀU CỦA CÁC ĐOẠN ỐNG TIM NGUYÊN THUỶ

Trong quá trình gấp khúc của ống tim nguyên thuỷ, các đoạn ống ấy bành trướng không đều.

2.3.1. Hành động mạch chủ.

Còn gọi là *hành động mạch,* gồm hai đoạn:

2.3.1.1 Thân động mạch là đoạn xa, đại diện cho gốc và đoạn gần của động mạch chủ và động mạch phổi;

2.3.1.2. Nón động mạch là đoạn gần, sẽ tạo ra phễu của hai tâm thất.

Thân và nón động mạch, lúc mới đầu nằm ở bên phải khoang màng ngoài tim, về sau dần dần di chuyển ra giữa khoang (Hình 16.13C, D). Sở dĩ có sự di chuyển đó là do tâm nhĩ nguyên thuỷ bành trướng sang hai bên.

2.3.2. Hành tim.

Bành trướng mạnh để tạo ra tâm thất phải.

2.3.3. Đoạn nối hành thất.

Ở bên ngoài tương đương với rãnh hành thất, bên trong hãy còn hẹp, tạo thành *lỗ liên thất.*

2.3.4. Tâm thất nguyên thuỷ.

Lúc mới đầu, mặt trong thành ống tim thì nhẵn. Ngay sau khi ống tim gấp khúc, mặt ấy biểu lộ những chỗ lồi, lõm ở hai vùng rõ rệt, ngay phía trên và phía dưới lỗ nhĩ - thất. Ở đoạn tâm nhĩ nguyên thuỷ, và ở các vùng khác của hành tim, mặt trong thành ống tim hãy còn tạm thời nhẵn. Trong giai đoạn này, ở bên trong, tim vẫn còn là một ống duy nhất, nhưng ở bên ngoài, tim đã biểu lộ sự ngăn làm bốn phòng. Tâm thất nguyên thuỷ, mà mặt trong thì lồi lõm, được coi là *tâm thất trái nguyên*

thuỷ vì sẽ tạo ra phần lớn tâm thất trái vĩnh viễn, còn hành tim được coi là tâm thất phải vĩnh viễn (Hình 16.13C, D).

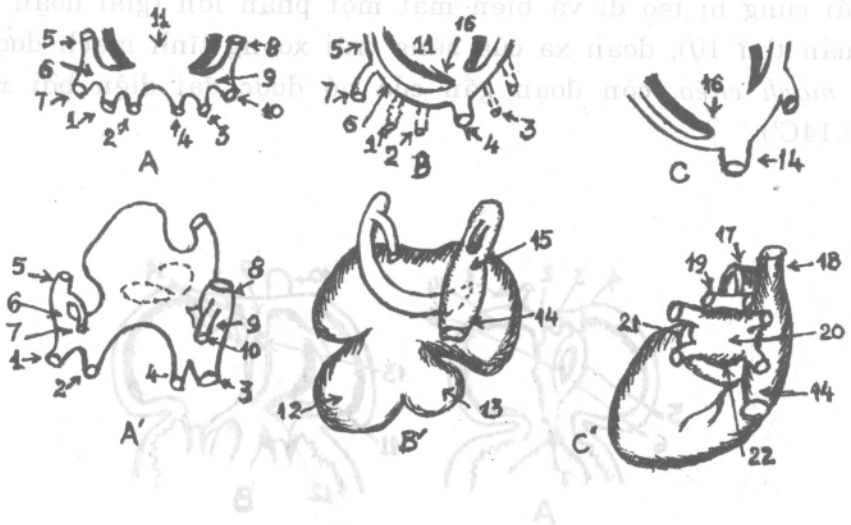
2.3.5. Đoạn nối nhĩ thất.

Đoạn này hãy còn hẹp và tạo ra *ống nhĩ - thất* làm thông đoạn bên trái của tâm nhĩ nguyên thuỷ với tâm thất nguyên thuỷ (Hình 16.11C-D, 16.12B-D và 16.13C-D).

2.3.6. Tâm nhĩ nguyên thuỷ.

Đoạn tâm nhĩ nguyên thuỷ lúc mới đầu là một cấu trúc kép và nằm ngoài khoang màng ngoài tim (Hình 16.9). Về sau hai khoang trái và phải của nó sát nhập với nhau trong khoang màng ngoài tim để tạo ra một tâm nhĩ duy nhất. Tâm nhĩ này bành trướng sang hai bên, đến ôm lấy đoạn gần bụng hơn của tim, nghĩa là đoạn trên của hành tim và đoạn thân - nón động mạch (Hình 16.13).

2.3.7. Xoang tĩnh mạch.



Hình 16.14, Ba giai đoạn phát triển của xoang tĩnh mạch và của các tĩnh mạch lớn cho thấy sự tạo ra xoang vành và sự sát nhập của sừng phải của xoang tĩnh mạch với thành tâm nhĩ phải.

A, B, C. Thiết đồ đứng ngang tâm nhĩ và xoang tĩnh mạch, nhìn từ phía lưng; A', B', C'. Tim nhìn mặt ngoài, từ phía lưng.

1. Tĩnh mạch rốn trái; 2. Tĩnh mạch noãn hoàng trái; 3. Tĩnh mạch rốn phải; 4. Tĩnh mạch noãn hoàng phải; 5. Tĩnh mạch chính trước trái; 6. Tĩnh mạch chính chung trái; 7. Tĩnh mạch chính sau trái; 8. Tĩnh mạch chính trước phải; 9. Tĩnh mạch chính chung phải; 10. Tĩnh mạch chính sau phải; 11. Tâm nhĩ nguyên thuỷ; 12. Tâm thất trái; 13. Tâm thất phải; 14. Tĩnh mạch chủ dưới; 15. Sừng phải của xoang tĩnh mạch; 16. Nếp nhĩ - xoang; 17. Quai động mạch chủ; 18. Tĩnh mạch chủ trên; 19. Động mạch phổi; 20. Tĩnh mạch phổi; 21. Tĩnh mạch chéo; 22. Xoang vành.

Xoang tĩnh mạch góp một phần lớn vào sự tạo ra tâm nhĩ vĩnh viễn. Nó còn là một cấu trúc kép trong một thời gian dài hơn các cấu trúc kép khác của ống tim nguyên thuỷ (tâm nhĩ nguyên thuỷ, rễ động mạch chủ). Ở phôi người 4 mm, nó được cấu tạo bởi một đoạn ngang nhỏ và hai sừng trái và phải. Mỗi sừng nhận máu từ ba tĩnh mạch quan trọng tới: *tĩnh mạch noãn hoàng, tĩnh mạch rốn, tĩnh mạch chính chung* (Hình 16.14A, A').

Lúc mới đầu, giữa đoạn ngang của xoang tĩnh mạch và tâm nhĩ nguyên thuỷ có một lỗ thông rộng (Hình 16. 14A). Ngay sau đó lối thông ấy hẹp lại và di chuyển sang phải do sự phát triển của một nếp gấp gọi là *nếp nhĩ - xoang* ngăn phần bên trái của xoang tĩnh mạch với phần bên trái của tâm nhĩ nguyên thuỷ (Hình 16. 14B). Sau khi tĩnh mạch rốn trái teo đi và biến mất (phôi người 5 mm), rồi đến lượt tĩnh mạch noãn hoàng trái cũng teo đi và biến mất (Hình 16.14B, B'), sừng trái của xoang tĩnh mạch mau chóng mất vai trò quan trọng của nó. Muộn hơn, khi tĩnh mạch chính chung trái cũng bị teo đi và biến mất một phần lớn (giai đoạn phôi người 60mm, tuần thứ 10), đoạn xa của sừng trái xoang tĩnh mạch được đại diện *bởi tĩnh mạch chéo,* còn đoạn gần của nó được đại diện bởi *xoang vành* (Hình 16.14C').

Hình 16.15. Thiết đồ đứng ngang tâm nhĩ qua ống nhĩ - thất, nhìn từ mặt bụng để thấy sự phát triển của van tĩnh mạch.

A. Ở phôi người 5 tuần (7-8mm); B. Ở trẻ sơ sinh.

1. Tĩnh mạch phổi; 2. Vách nguyên phát; 3. Khoảng gian vách; 4. Vách giả; 5. Van tĩnh mạch phải; 6. Lỗ xoang nhĩ; 7. Gờ nội tâm mạc lưng; 8. Van tĩnh mạch trái; 9. Vách thứ phát; 10. Tĩnh mạch chủ trên; 11. Van tĩnh mạch chủ dưới; 12. Van xoang vành; 13. Lỗ bầu dục; 14. Lỗ tĩnh mạch phổi.

Sau khi ở bên trái, các tĩnh mạch kể trên bị teo đi và biến mất, sừng phải của xoang tĩnh mạch và các tĩnh mạch ở bên phải mở vào nó tăng kích thước khá mạnh. Sừng phải xoang tĩnh mạch sát nhập có mức độ vào

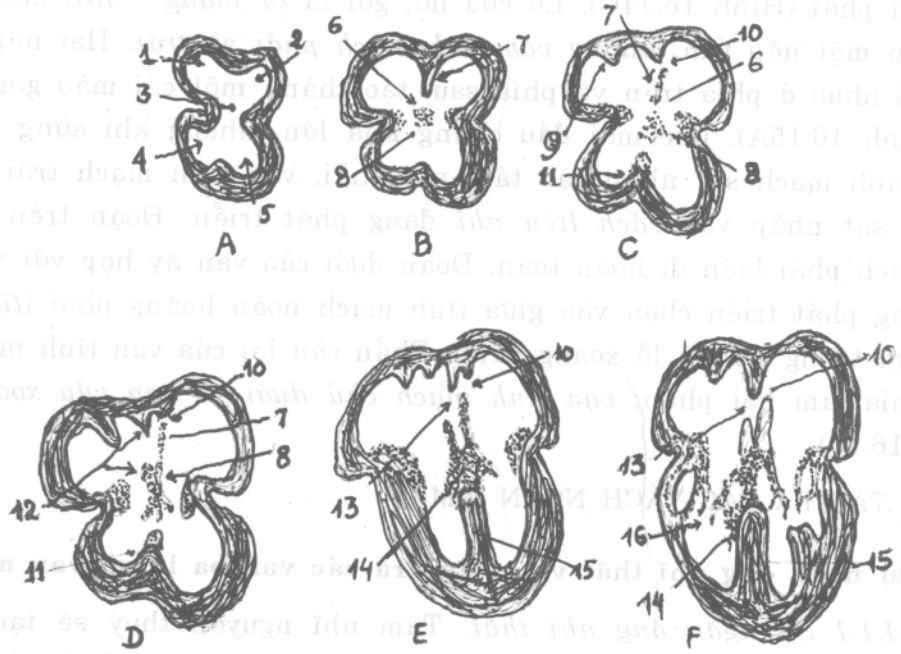
tâm nhĩ phải (Hình 16.14C). Lỗ của nó, gọi là *lỗ xoang - nhĩ*, được kèm ở mỗi bên một nếp van, những *van tĩnh mạch phải* và *trái*. Hai nếp van ấy họp với nhau ở phía trên và phía sau, tạo thành một cái mào gọi là *vách giả* (Hình 16.15A). Lúc mới đầu chúng khá lớn, nhưng khi sừng phải của xoang tĩnh mạch sát nhập vào tâm nhĩ phải, van tĩnh mạch trái và vách giả lại sát nhập vào *vách liên nhĩ* đang phát triển. Đoạn trên của van tĩnh mạch phải biến đi hoàn toàn. Đoạn dưới của van ấy họp với vách liên nhĩ đang phát triển chen vào giữa tĩnh mạch noãn hoàng phải (*tĩnh mạch chủ dưới* tương lai) và lỗ xoang vành. Phần còn lại của van tĩnh mạch phải được chia làm hai phần: *van tĩnh mạch chủ dưới* và *van của xoang vành* (Hình 16.15).

2.4. SỰ TẠO RA CÁC VÁCH NGĂN TIM

2.4.1. Sự ngăn ống nhĩ thất và sự tạo ra các van ba lá và van mũ.

2.4.1.1 Sự ngăn ống nhĩ thất. Tâm nhĩ nguyên thuỷ sẽ tạo ra tâm nhĩ trái và tâm nhĩ phải. Sự lớn lên của tâm nhĩ nguyên thuỷ xảy ra cùng với đoạn nối nó với tâm thất nguyên thuỷ và sự bành trướng của hành tim. Lúc bấy giờ, bằng cách đó, buồng tâm nhĩ thông với cả hai buồng tâm thất qua ống nhĩ - thất chung (Hình 16.12C, D; 16.13C, D và 16.16A). Ống ấy bị ngăn bởi hai khối lồi gọi là những *gờ nội tâm mạc lưng và bụng* cấu tạo bởi trung mô và màng trong tim (nội tâm mạc) (Hình 16.13C, D). Những gờ ấy xuất hiện vào cuối tuần thứ tư của đời sống trong bụng mẹ. Sự phát triển của chúng làm cho chúng đến gắn vào nhau, tạo ra *vách trung gian* (Hình 16.17; 16.16B, D). Vách ấy ngăn ống nhĩ - thất làm hai đoạn: đoạn bên phải ở đó *van ba lá* sẽ phát triển và đoạn bên trái ở đó *van mũ* sẽ được tạo ra (Hình 16.17E).

2.4.1.2. Sự tạo ra van ba lá và van mũ. Sau khi các gờ nội tâm mạc bụng và lưng đã sát nhập với nhau, mỗi lỗ nhĩ - thất phải hay trái được vây quanh bởi hai khối trung mô địa phương (Hình 16.16B-D). Sau đó những gờ nội tâm mạc trở nên rỗng ở mặt trông vào tâm thất. Như vậy các lá van được tạo ra và chỉ gắn vào thành tâm thất bởi những dây cơ. Sau đó những sợi cơ của các dây ấy thoái hoá và được thay thế bởi mô liên kết (Hình 16.16E, F). Từ đây, những lá van được cấu tạo bởi mô liên kết và được phủ bởi màng trong tim. Bằng cách ấy, ở ống nhĩ - thất trái, hai lá van được hình thành và sẽ tạo ra van mũ và ở ống nhĩ - thất phải, ba lá van được hình thành và sẽ tạo ra van ba lá (Hình 16.17E).



Hình 16.16. Thiết đồ đứng ngang của tim đang phát triển ở các giai đoạn khác nhau. Mặt cắt đi qua ống nhĩ - thất cho thấy sự ngăn các buồng tim.

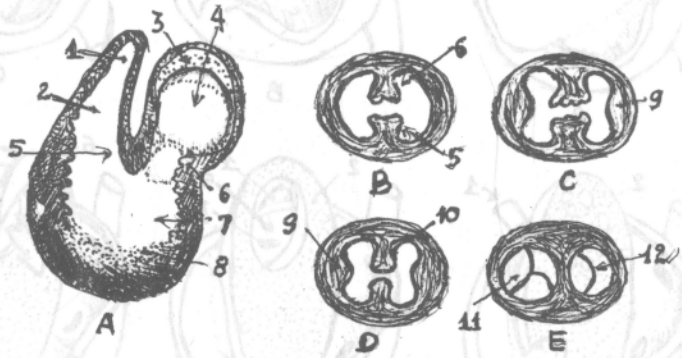
1. Tâm nhĩ phải; 2. Tâm nhĩ trái; 3. Ống nhĩ thất; 4. Hành tim; 5. Tâm thất nguyên thuỷ; 6. Lỗ nguyên phát; 7. Vách nguyên phát; 8. Vách trung gian; 9. Vách giả; 10. Lỗ thứ phát; 11. Vách liên thất nguyên phát; 12. Vách thứ phát; 13. Lỗ bầu dục; 14. Đoạn màng của vách liên thất; 15. Đoạn cơ của vách liên thất; 16. Van nhĩ - thất.

2.4.2. Sự ngăn tâm nhĩ và sự tiếp tục biệt hoá của tâm nhĩ.

2.4.2.1. Sự ngăn tâm nhĩ. Ta đã thấy nhờ sự bành trướng sang hai bên, tâm nhĩ nguyên thuỷ, nguồn gốc của cả hai tâm nhĩ phải và trái, thông với cả hai buồng của tâm thất, và do sự tạo ra vách trung gian, nửa phải của tâm nhĩ nguyên thuỷ thông với tâm thất phải và nửa trái của nó thông với tâm thất trái. Sự ngăn tâm nhĩ nguyên thuỷ thành hai tâm nhĩ trái và phải được tiến hành bằng cách tạo ra lần lượt hai vách ngăn: *vách nguyên phát* và *vách thứ phát*. Tuy nhiên, cần phải chú ý rằng trong suốt đời sống phôi thai, hai vách ấy không ngăn cách hoàn toàn hai tâm nhĩ mà để sót lại một con đường cho phép máu lưu thông giữa hai tâm nhĩ để tạo điều kiện cơ bản cho sự tuần hoàn máu phôi thai.

- *Vách nguyên phát.* Vách nguyên phát xuất hiện vào cuối tuần thứ tư của thời kỳ phôi dưới hình thức một cái mào hình lưỡi liềm ở đoạn lưng và nóc của khoang tâm nhĩ duy nhất (Hình 16.15A; 16.16A-D; 16.17A và 16, 18A, B). Cái vách ấy phát triển về phía các gờ nội tâm mạc đã được tạo ra, theo kiểu là những đầu của hình lưỡi liềm ấy tiếp với những gờ

nội tâm mạc đã được tạo ra ở ống nhĩ thất và một lỗ liên nhĩ gọi là *lỗ nguyên phát,* nằm chen vào giữa vách nguyên phát đang phát triển và vách trung gian (Hình 16.18B, C). Về sau lỗ nguyên phát ấy bị khép kín do sự bành trướng của các gờ nội tâm mạc lưng và bụng. Trước khi cái lỗ ấy khép lại, đoạn trên cao của vách nguyên phát bị tiêu huỷ. Như vậy xuất hiện một lối thông liên nhĩ thứ hai gọi là *lỗ thứ phát* (Hình 16.18D, E, và 16.16C, D).

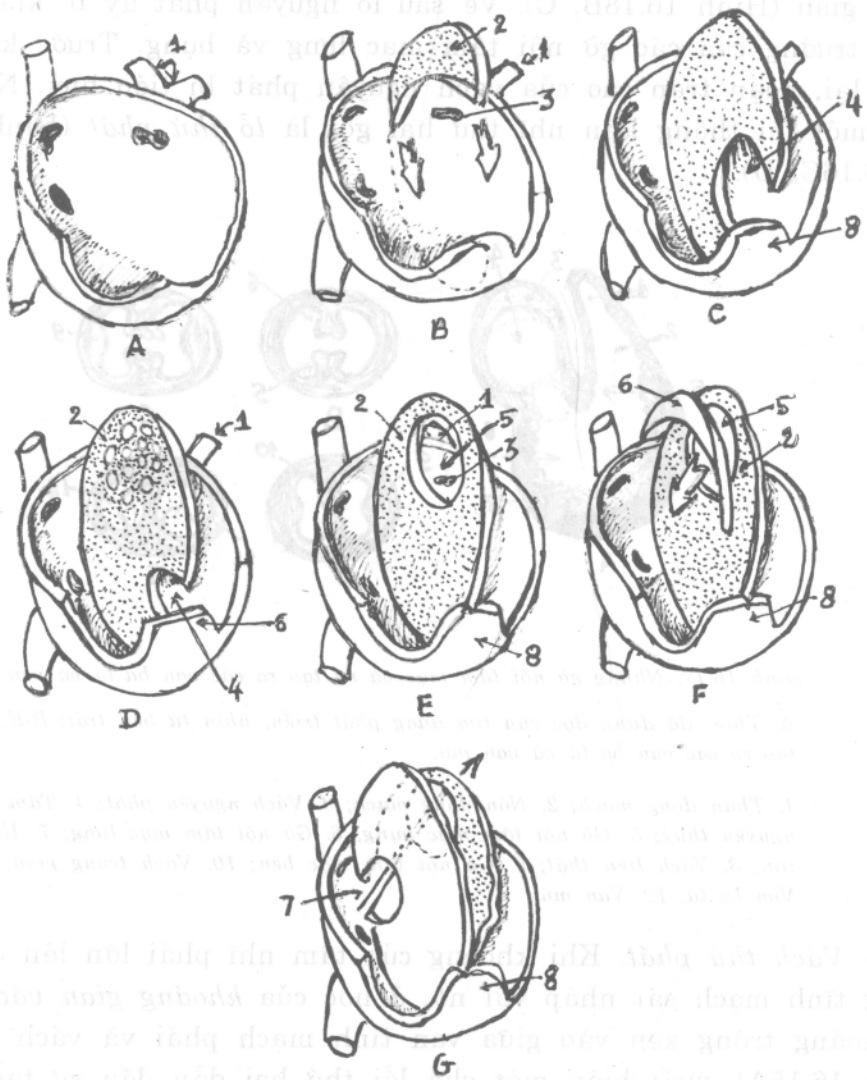


Hình 16.17. Những gờ nội tâm mạc và sự tạo ra các van ba lá và van mũ.

A. Thiết đồ đứng dọc của tim đang phát triển, nhìn từ bên trái; B-E. Sự tạo ra các van ba lá và van mũ.

1. Thân động mạch; 2. Nón động mạch; 3. Vách nguyên phát; 4. Tâm nhĩ nguyên thuỷ; 5. Gờ nội tâm mạc bụng; 6. Gờ nội tâm mạc lưng; 7. Hành tim; 8. Vách liên thất; 9. Gờ nội tâm mạc bên; 10. Vách trung gian; 11. Van ba lá; 12. Van mũ.

- *Vách thứ phát.* Khi khoang của tâm nhĩ phải lớn lên do sừng phải xoang tĩnh mạch sát nhập với nó, ở nóc của *khoảng gian vách-van,* nghĩa là khoảng trống xen vào giữa van tĩnh mạch phải và vách nguyên phát (Hình 16.15A), xuất hiện một chỗ lồi thứ hai dẫn đến sự tạo ra một cái vách mới gọi là *vách thứ phát* (Hình 16.15; 16.16 và 16.18F). Cái vách ấy không bao giờ trở thành một vách ngăn hoàn toàn. Nó có một bờ tự do. Đầu trước của nó lan xuống dưới, tới tận ống nhĩ thất (Hình 16.16F; 16.18G). Trong quá trình phát triển tiếp theo, van tĩnh mạch trái cũng như vách giả, đến sát nhập vào mặt phải của vách thứ phát, làm cho vách ấy dày lên và được tăng cường. Cuối cùng, bờ dưới tự do lõm của vách thứ phát đến phủ lỗ thứ phát làm cho lối thông giữa hai tâm nhĩ trở thành một khe chéo từ dưới lên trên và từ phải sang trái. Cái khe ấy, gọi là *lỗ bầu dục,* làm cho máu lưu thông từ tâm nhĩ phải sang tâm nhĩ trái (Hình 16.18G, 16.16E, F). Khi đoạn trên của vách nguyên phát tiêu đi dần dần thì đoạn dưới của nó trở thành *van của lỗ bầu dục* (Hình 16.16E, F).



Hình 16.18. Sự ngăn tâm nhĩ.

1. Tĩnh mạch phổi; 2. Vách nguyên phát; 3. Lỗ tĩnh mạch phổi; 4. Lỗ nguyên phát; 5. Lỗ thứ phát; 6. Vách thứ phát; 7. Lỗ bầu dục (lỗ Botal); 8. Vách trung gian.

Mũi tên trắng ở hình B chỉ hướng phát triển của hai đầu bờ tự do lõm của vách nguyên phát. Mũi tên đen trong hình G chỉ hướng lưu thông máu từ tâm nhĩ phải sang tâm nhĩ trái của tim thai; Mũi tên trắng trong hình F chỉ hướng phát triển của bờ tự do lõm của vách thứ phát.

2.4.2.2. Sự tiếp tục biệt hoá của tâm nhĩ. Khi tâm nhĩ phải bành trướng do sự sát nhập của sừng phải xoang tĩnh mạch với nó, tâm nhĩ trái cũng lớn lên. Lúc mới đầu một tĩnh mạch phổi duy nhất của phôi

phát triển do sự nảy mầm của thành sau tâm nhĩ trái, ngay ở bên trái vách nguyên phát. Tĩnh mạch ấy đến nối với phức hợp tĩnh mạch lá tạng ở vùng những mầm phổi phát triển. Khi tâm nhĩ trái bành trướng, một phần thành của những tĩnh mạch ấy sát nhập vào thành tâm nhĩ trái, như vậy một vùng nhẵn rộng của thành tâm nhĩ trái người trưởng thành được tạo ra.

Khi trẻ ra đời, có bốn tĩnh mạch phổi nhận máu từ tâm nhĩ trái (Hình 16.15B). Tâm nhĩ trái của phôi được đại diện ở người trưởng thành bởi phần tâm nhĩ trái mà thành thì lồi lõm ở mặt trong, còn phần tâm nhĩ trái người trưởng thành có mặt trong nhẵn được phát sinh từ tĩnh mạch phổi. Tâm nhĩ phải của phôi cũng chỉ tạo ra phần tâm nhĩ phải người trưởng thành có mặt trong lồi lõm, còn phần tâm nhĩ phải người trưởng thành có mặt trong nhẵn do xoang tĩnh mạch tạo ra.

2.4.3. Sự ngăn tâm thất.

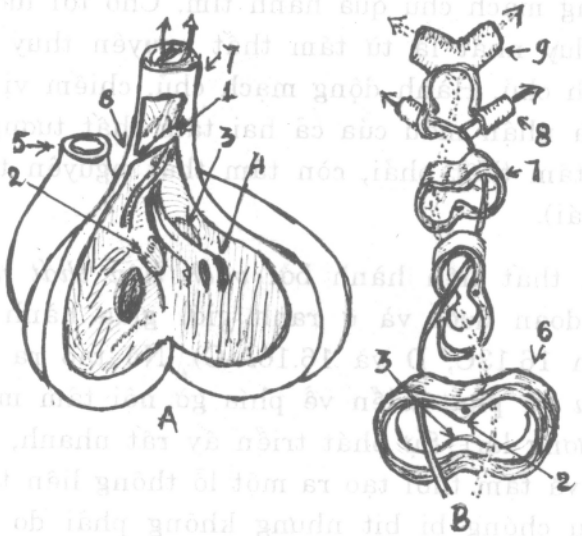
Sau khi ống tim gấp khúc, hành tim và tâm thất nguyên thuỷ chỉ ngăn cách nhau một phần bởi *mào hành - thất* được tạo ra do sự phát triển mạnh của đoạn lưng rãnh hành thất trái (Hình 16.13C, D). Về sau cái mào ấy thoái hoá làm cho tâm thất nguyên thuỷ thông trực tiếp dễ dàng với hành động mạch chủ qua hành tim. Cho tới lúc bấy giờ, máu chỉ có một lối thoát duy nhất là từ tâm thất nguyên thuỷ qua hành tim rồi ra hành động mạch chủ. Hành động mạch chủ, chiếm vị trí ở giữa khoang màng ngoài tim và nhận máu của cả hai tâm thất tương lai (vì hành tim về sau trở thành tâm thất phải, còn tâm thất nguyên thuỷ về sau sẽ trở thành tâm thất trái).

Sự ngăn tâm thất tiến hành bởi *vách liên thất nguyên thuỷ*. Vách này xuất hiện ở đoạn đuôi và ở ranh giới giữa hành tim và tâm thất nguyên thuỷ (Hình 16.13C, D và 16.16A-C). Nó tạo ra *đoạn cơ của vách liên thất vĩnh viễn* và phát triển về phía gờ nội tâm mạc (tức là về phía vách trung gian tương lai). Sự phát triển ấy rất nhanh, làm hẹp lối thông giữa các tâm thất và tạm thời tạo ra một lỗ thông liên thất (Hình 16.16D). Lỗ thông này mau chóng bị bịt nhưng không phải do sự phát triển của vách liên thất nguyên thuỷ mà do sự góp phần của những gờ nội tâm mạc lưng và bụng của hai cái mào nảy ra từ hành động mạch chủ *(mào thân nón)* mà ta sắp nghiên cứu dưới đây. Bốn thành phần đó (hai gờ nội tâm mạc lưng và bụng, hai mào thân nón) cộng với bờ tự do của vách liên thất nguyên thuỷ tạo ra *đoạn màng của vách liên thất vĩnh viễn* (Hình 16.16E, F). Sự tham gia của năm thành phần kể trên vào việc tạo ra đoạn màng của vách liên thất vĩnh viễn có ý nghĩa quan trọng đối với việc nghiên

cứu sự phát sinh các dị tật bẩm sinh của tim do vách liên thất không được ngăn hoàn toàn (xem mục 2.5.3).

2.4.4. Sự ngăn thân nón động mạch và sự tạo ra những van động mạch chủ và van động mạch phổi (van xích ma).

2.4.4.1. Sự ngăn thân - nón động mạch. Sự ngăn thân - nón động mạch làm cho tâm thất trái thông với động mạch chủ, còn tâm thất phải thông với thân chung các động mạch phổi phải và trái và làm cho động mạch chủ và thân chung ấy ngăn cách nhau hoàn toàn. Ta đã thấy rằng tâm thất phải chiếm vị trí ở phía bụng hơn so với tâm thất trái, trong khi đó, đoạn xa của thân - nón động mạch, thân chung của các động mạch phổi phải và trái lại nằm về phía lưng so với động mạch chủ. Bởi vậy sự ngăn thân - nón động mạch phải được tiến hành như thế nào để cho buồng tim nằm ở phía bụng về phía bên phải (tức là tâm thất phải) được thông với một mạch nằm ở phía lưng (tức là thân chung của các động mạch phổi phải và trái) và để cho buồng tim nằm ở phía lưng, về bên trái (tức là tâm thất trái) thông với một mạch nằm ở phía bụng (tức là động mạch chủ).



Hình 16.19. Sự ngăn thân - nón động mạch.

A. Vách động mạch chủ - động mạch phổi; B. Sự ngăn thân - nón động mạch.

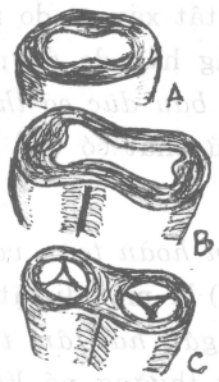
1. Vách động mạch chủ - động mạch phổi; 2. Mào trước (mào bụng); 3. Mào sau (mào lưng); 4. Lỗ van mũ; 5. Tĩnh mạch chủ trên; 6. Nón động mạch. 7. Thân động mạch; 8. Cung động mạch thứ sáu(cung động mạch phổi; 9. Cung động mạch thứ tư (cung động mạch chủ).

Muốn vậy cần phải tạo ra một vách xoắn 225°. Cái vách ấy xuất hiện trước hết dưới hình thức hai cái mào, gọi là *mào thân nón,* có đường đi xoắn (Hình 16.19). Ở gần tim, hai cái mào ấy nằm trong một mặt phẳng đứng dọc, do đó ta có thể phân biệt một *mào trước (mào bụng)* và một *mào sau (mào lưng).* Càng xa tim, mào trước càng di chuyển sang trái để khi tới đoạn cuối của thân - nón động mạch thì nằm ở phía sau và hơi lệch sang phải. Sự xoay theo hướng ngược lại xảy ra ở mào sau. Mào sau di chuyển sang phải để khi tới đoạn cuối của thân - nón động mạch thì nằm ở phía trước và hơi lệch sang trái.

Sự ngăn thân - nón động mạch kết thúc bằng sự sát nhập của hai cái mào ấy để chia thân - nón động mạch làm hai mạch xoắn với nhau và đường kính của lòng mạch thì gần bằng nhau. Hai mạch đó là *động mạch chủ* và *thân chung của các động mạch phổi phải và trái.* Ở đoạn dưới (đoạn gần tim), hai cái mào nằm trong cùng một mặt phẳng với vách liên thất nguyên thuỷ và sát nhập vào vách ấy. Như vậy chúng góp phần vào việc ngăn tâm thất.

2.4.2. Sự tạo ra van động mạch chủ và van động mạch phổi

Ở mặt ngoài của thân - nón động mạch có hai cái rãnh được tạo ra ở vị trí tương ứng với hai cái mào nói trên nằm ở bên trong. Cái rãnh ấy lõm sâu xuống làm cho động mạch chủ và thân chung các động mạch phổi phải và trái bị ngăn cách nhau hoàn toàn. Ở thành bên các mạch này xuất hiện hai chỗ dày lên, tạo thành những gờ. Những gờ này đến tiếp xúc với hai cái mào đã gắn vào nhau để tạo ra các van động mạch chủ và động mạch phổi (Hình 16.20).



Hình 16.20. Sự tạo ra các van động mạch chủ và động mạch phổi.

2.5. NHỮNG DỊ TẬT CỦA TIM

2.5.1. Những dị tật do ngăn tâm nhĩ.

2.5.1.1. Tật thông liên nhĩ.

- *Tật còn lỗ bầu dục.* Khi trẻ ra đời, lúc sự tuần hoàn qua phổi bắt đầu, áp lực ở tâm nhĩ trái tăng lên và cao hơn ở tâm nhĩ phải, vách nguyên phát bị đẩy sát vào vách thứ phát để bịt lỗ bầu dục và như vậy lối thông liên nhĩ bị khép kín. Trên nguyên tắc, sự khép kín đó chỉ là sự khép kín về mặt chức năng do chênh lệch áp lực máu giữa hai tâm nhĩ. Sự khép kín lỗ bầu dục về mặt giải phẫu chỉ xảy ra từ tháng thứ sáu đến tháng thứ mười sau khi trẻ ra đời. Nhưng có vào khoảng 20% trẻ ra đời, sự khép kín ấy không hoàn toàn, dẫn đến dị tật ngăn tâm nhĩ gọi là *tật còn lỗ bầu dục*. Tuy nhiên nhiều trẻ mắc dị tật này vẫn sống và hoạt động bình thường vì áp lực máu ở tâm thất trái mạnh hơn tâm thất phải và máu không đi qua được vách liên nhĩ.

- *Thông liên nhĩ do rối loạn phát triển vách liên nhĩ.*

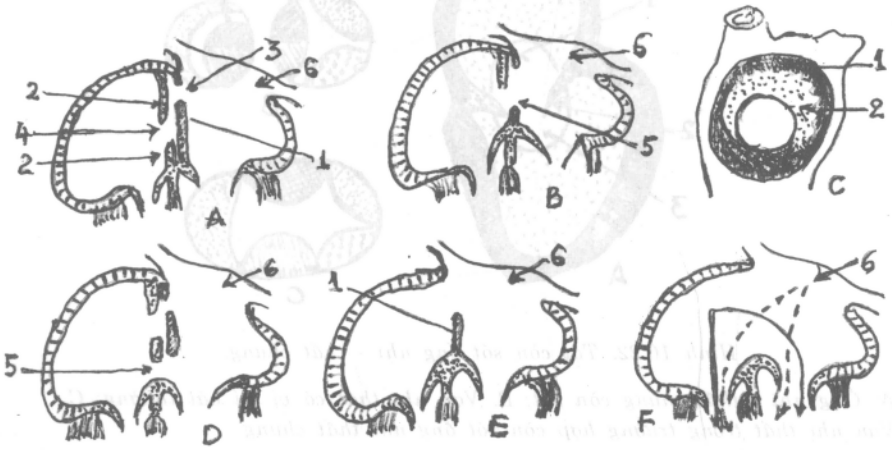
Vách nguyên phát và vách thứ phát đều có rối loạn phát triển.

+ *Vách nguyên phát* có thể bị tiêu huỷ quá mức (Hình 16.21B), hay ở trên vách ấy, lỗ thứ phát có vị trí bất thường. Nếu nó nằm ngang mức với lỗ bầu dục, sẽ xảy ra *thông liên nhĩ* (Hình 16.21C). *Tật còn sót lại lỗ nguyên phát* cũng dẫn tới thông liên nhĩ, nhưng trong dị tật này, sự phát triển của gờ nội tâm mạc có thiếu sót vì bình thường vách nguyên phát đến gắn vào gờ ấy (Hình 16. 21D). Tật này thường kết hợp với *tật nứt lá trước của van mũ* và *tật nứt lá thành của van ba lá.*

+ *Vách thứ phát.* Những dị tật xảy ra do rối loạn phát triển vách thứ phát thường do vị trí bất thường hay do đường kính quá lớn của lỗ bầu dục. Trong cả hai trường hợp, *lỗ bầu dục có thể nằm trước lỗ thứ phát* và tạo nên thông liên nhĩ. Vách thứ phát có thể hoàn toàn không phát triển (Hình 16.21E).

- *Thông liên nhĩ do bất sản hoàn toàn vách liên nhĩ.* Sự thiếu hoàn toàn vách liên nhĩ (Hình 16.21F) là một dị tật nghiêm trọng nhưng hiếm. Tật này còn gọi là *tật tim ba ngăn hai tâm thất* nếu các phần khác của tim bình thường. Nhưng thường thường nó kết hợp với các dị tật khác của tim.

2.5.1.2. Khép lỗ bầu dục trước khi trẻ ra đời. Tật này dẫn tới phì đại tâm thất phải và teo tim trái. Trẻ sơ sinh thường chết ngay sau khi ra đời.



Hình 16.21. Những dị tật của tim do ngăn tâm nhĩ bất thường.

A. Tim bình thường; B, C. Tiêu huỷ quá mức vách nguyên phát; B. Nhìn từ mặt bụng phôi; C. Nhìn từ bên trái; D. Tật còn sót lỗ nguyên phát; E. Vách thứ phát không phát triển; F. Các vách thứ phát và nguyên phát đều hoàn toàn không phát triển (tật tim ba ngăn hai tâm thất).

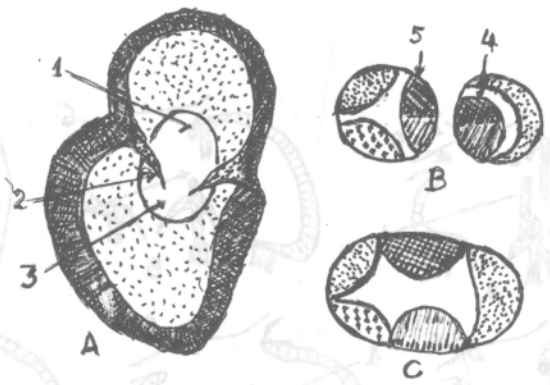
1. Vách nguyên phát; 2. Vách thứ phát; 3. Lỗ thứ phát; 4. Lỗ bầu dục; 5. Lỗ nguyên phát; 6. Tĩnh mạch phổi.

2.5.2. Dị tật do ngăn ống nhĩ - thất.

2.5.2.1. Tật còn ống nhĩ thất chung. Bình thường nhiệm vụ của các gờ nội tâm mạc không phải chỉ giới hạn ở chỗ phân chia ống nhĩ - thất làm hai lỗ nhĩ - thất phải và trái. Những gờ ấy còn tham gia vào sự cấu tạo phần màng của vách liên thất cũng như sự khép lỗ nguyên phát. Sự không sát nhập của các gờ nội tâm mạc với vách nguyên phát hay với vách liên thất dẫn tới *tật còn ống nhĩ - thất* kết hợp với *tật thông liên nhĩ* và *tật thông liên thất* (Hình 16.22). Những lỗ liên nhĩ và liên thất được ngăn cách nhau bởi những lá van bất thường ở trong ống nhĩ - thất chung.

2.5.2.2. Tịt van ba lá.

Đó là một dị tật quan trọng khác của lỗ nhĩ - thất chung. Nó do lỗ nhĩ - thất bị bịt trong giai đoạn phát triển sớm và được đặc trưng bởi sự thiếu các lá van của van ba lá hay các lá van đó sát nhập với nhau. Nó thường kết hợp với các tật thông liên nhĩ, thông liên thất, teo tâm thất phải và phì đại tâm thất trái (Hình 16.23).



Hình 16.22. Tật còn sót ống nhĩ - thất chung.

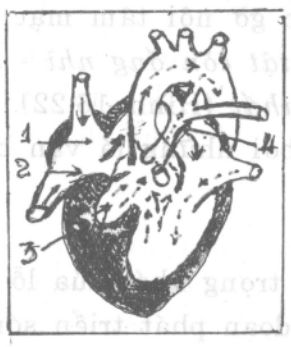
A. Ống nhĩ - thất chung còn sót; B. Van nhĩ thất có vị trí bất thường; C. Van nhĩ thất trong trường hợp còn sót ống nhĩ thất chung

1. Thông liên nhĩ; 2. Van nhĩ thất; 3. Thông liên thất; 4. Lá trước van mũ; 5. Lá thành van ba lá; 6. Ống nhĩ - thất chung.

2.5.3. Dị tật của vách liên thất.

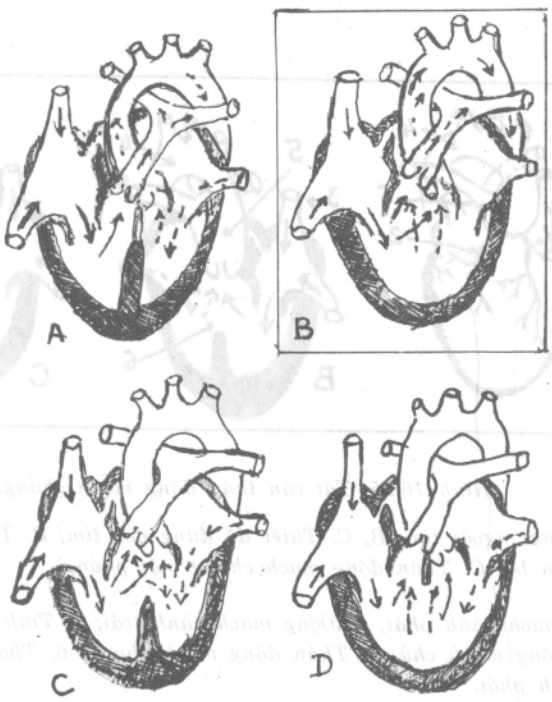
Sự ngăn các tâm thất là nhờ sự góp phần của vách liên thất nguyên thuỷ, của các gờ nội tâm mạc lưng và bụng và của hai mào thân - nón động mạch. Để ngăn tâm thất, bình thường năm thành phần ấy phải phát triển và thẳng đều. Điều này giải thích trong trường hợp phát triển bất thường, tần số dị tật vách liên thất rất cao.

2.5.3.1. Bất sản toàn bộ các thành phần tạo ra vách liên thất. Trường hợp này dẫn tới *tật tim ba ngăn hai tâm nhĩ* trong đó chỉ có một tâm thất duy nhất (Hình 16.24B) và thường xảy ra tím tái.



Hình 16.23. Tật tịt van ba lá.

1. Lỗ bầu dục không khép (thông liên nhĩ); 2. Van ba lá bị tịt; 3. Tâm thất phải teo; 4. Thân chung động mạch phổi hẹp



Hình 16.24. Những dị tật của tim do ngăn tâm thất bất thường.

A. Tim bình thường; B. Vách liên thất hoàn toàn không có (tật tim ba ngăn hai tâm nhĩ); C. Đoạn màng của vách liên thất không có; D. Đoạn cơ của vách liên thất không có.

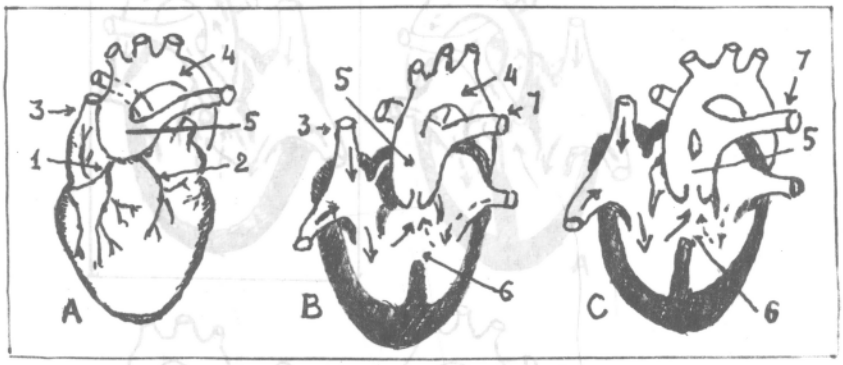
2.5.3.2. Bất sản đoạn màng vách liên thất. Tật này do khuyết tật của các gờ nội tâm mạc và của các mào thân - nón động mạch. Về mặt tạo ra dị tật của tim, đó là trường hợp thường gặp nhất. Nó có thể kết hợp với các dị tật do ngăn thân - nón động mạch. Tuỳ theo kích thước của lối thông, lưu lượng máu trong động mạch phổi có thể cao hơn lưu lượng máu trong động mạch chủ 1,2 - 1,7 lần (Hình 16.24C).

2.5.3.3. Bất sản đoạn cơ vách liên thất. Những dị tật ở đoạn cơ vách liên thất do khuyết tật của vách này thì rất hiếm.

2.5.4. Những dị tật do ngăn thân - nón động mạch.

2.5.4.1. Tật còn thân động mạch chung. Sự không phát triển của mào thân - nón động mạch (mào động mạch chủ - động mạch phổi) gây ra sự còn sót lại một lối thông giữa động mạch phổi và động mạch chủ dẫn tới *tím tái*. Sự ngăn động mạch chủ với thân chung các động mạch phổi có thể xảy ra không hoàn toàn hay hoàn toàn không xảy ra (Hình 16.25). Tật

này, gọi là *tật còn thân động mạch chung,* thường kết hợp với một khuyết tật vách liên thất được đại diện bởi thông liên thất và thường gây ra tím tái.



Hình 16.25. Tật còn thân động mạch chung.

A. Nhìn mặt ngoài tim; B, C. Thiết đồ đứng dọc tim; B. Thân động mạch chung toàn bộ; C. Thân động mạch chung một phần.

1. Động mạch vành phải; 2. Động mạch vành trái; 3. Tĩnh mạch chủ trên; 4. Quai động mạch chủ; 5. Thân động mạch chung; 6. Thông liên thất; 7. Động mạch phổi.

2.5.4.2. Chuyển chỗ các mạch máu lớn. Một loạt các khuyết tật khác ở vùng này có liên quan tới sự xoắn bất thường hay không xoắn của mào thân nón động mạch nghĩa là của vách ngăn động mạch chủ động mạch phổi. Nếu các mào ấy đứng thẳng thì xảy ra thông tâm thất phải với động mạch chủ và thông tâm thất trái với động mạch phổi. Tật này, được gọi là *tật động mạch chủ và động mạch phổi đổi chỗ* (Hình 16,26), gây tím tái. Nó không phù hợp với sự sống nếu tim chỉ mắc dị tật đó, vì động mạch phổi nhận máu từ tâm thất trái và động mạch chủ nhận máu tĩnh mạch từ tâm thất phải, hai vòng tuần hoàn nhỏ và lớn ngăn cách nhau hoàn toàn. Nhưng nếu tật này xảy ra cùng tật thông liên nhĩ hay thông liên thất, hoặc với tật còn ống động mạch (Hình 16,26), nó cho phép máu động mạch và máu tĩnh mạch trộn lẫn với nhau, đứa trẻ sống sót nhưng bị tím tái.

Tật đổi chỗ động mạch chủ động mạch phổi là một trong số các dị tật bẩm sinh *thường gặp* vì có điều may mắn là nó *thường kết hợp* với *tật thông liên thất do bất sản đoạn màng của vách liên thất* và với *tật còn ống động mạch.*

2.5.4.3. Bất thường về vị trí thân - nón động mạch. Vị trí bất thường của thân - nón động mạch cũng là một nguyên nhân quyết định các dị tật:

Hình 16.26. Tật đông mạch chủ và đông mạch phổi đổi chỗ.

1. Ống động mạch còn sót; 2. Quai động mạch chủ; 3. Thân chung động mạch phổi.

- *Thân - nón động mạch lệch sang trái.* Trong quá trình phát triển bình thường của tim với sự thoái triển của mào hành thất, thân - nón động mạch di chuyển vào giữa so với tâm thất (xem 2.4.3). Khi sự thoái triển của mào hành thất xảy ra quá mạnh hay quá sớm, thân nón động mạch di chuyển quá mức bình thường sang trái. Tật này gọi là *tật thân - nón động mạch lệch sang trái* trong đó động mạch phổi nằm trên vách liên thất và nhận máu của cả hai tâm thất.

- *Thân nón động mạch lệch sang phải.* Ngược lại khi mào hành thất thoái triển quá muộn hay thoái triển tạm thời, thân - nón động mạch sẽ lệch sang phải và động mạch chủ sẽ nhận máu của cả hai tâm thất.

Trong cả hai trường hợp kể trên, các mào thân - nón và các thành phần khác của vách liên thất không xếp thẳng hàng, gây ra những tật ngăn tâm thất.

Tật thân nón động mạch lệch sang phải gây ra một dị tật gọi là *phức hợp Eisenmenger* gồm ba khuyết tật xảy ra đồng thời:

+ Động mạch chủ lệch sang phải so với vị trí bình thường;

+ Thông liên thất;

+ Phì đại tâm thất phải vì tâm thất này phải bơm máu vào động mạch chủ.

2.5.4.4. Tam chứng Fallot và tứ chứng Fallot. Ngoài những khuyết tật do sát nhập và đo xoay, các mào thân - nón động mạch (mào động mạch chủ - động mạch phổi) còn có thể gây những dị tật khác trong đó thân - nón động mạch không được phân chia đều thành động mạch chủ và động mạch phổi. Trong những trường hợp này, sự sát nhập và sự xoay của các mào ấy đều bình thường, nhưng sự tạo ra các mào ấy xảy ra ở vị trí bất

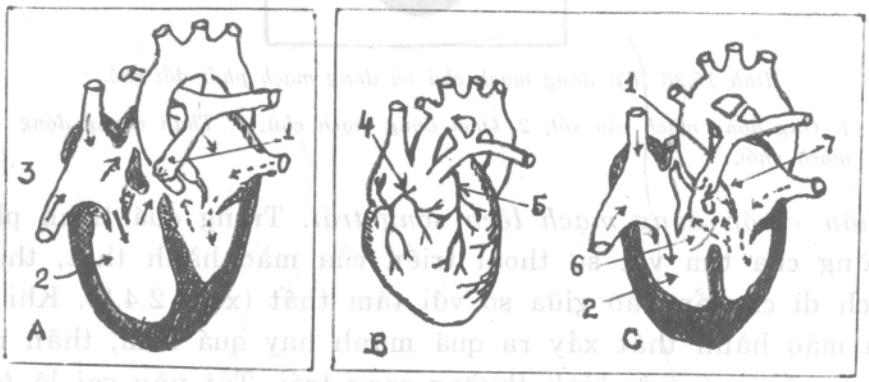
thường, do đó sinh ra một mạch có đường kính lớn, còn mạch kia có đường kính nhỏ.

- *Tam chứng Fallot.* Đó là một hội chứng gồm ba dị tật:

+ Hẹp thân chung của các động mạch phổi;

+ Thông liên nhĩ;

+ Phì đại tâm thất phải (Hình 16.27A).



Hình 16.27. Những dị tật của tim do ngăn thân - nón động mạch bất thường.

A. Tam chứng Fallot; B và C. Tứ chứng Fallot; B. Nhìn mặt ngoài tim; C. Thiết đồ đứng dọc tim mắc tứ chứng Fallot.

1. Hẹp động mạch phổi; 2. Tâm thất phì đại; 3. Thông liên thất (lỗ bầu dục không khép); 4. Động mạch vành phải; 5. Động mạch vành trái; 6. Thông liên thất; 7. Động mạch chủ lệch sang phải.

Hội chứng này gây *khó thở* là chủ yếu và *tím tái* là thứ yếu.

- *Tứ chứng Fallot.* Đó là một hội chứng gồm bốn dị tật:

+ Hẹp động mạch phổi;

+ Động mạch chủ mở cả vào hai tâm thất;

+ Thông liên thất;

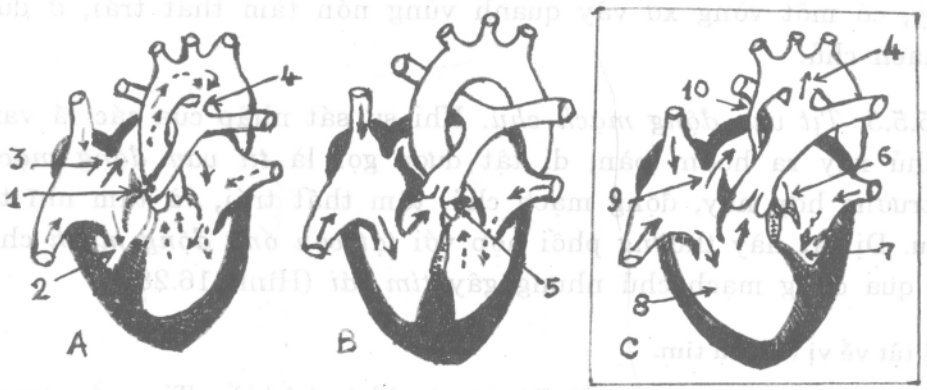
+ Phì đại tâm thất phải (Hình 16.27B).

Trong trường hợp này, sự phân chia không đều thân - nón động mạch cũng dẫn đến vị trí bất thường của vách ngăn động mạch chủ - động mạch phổi ở phía trước, kết quả là phễu của tâm thất phải, nghĩa là thân chung của các động mạch phổi, bị hẹp, còn phễu của tâm thất trái, tức là động mạch chủ thì lớn. Sự phân chia không đều của thân - nón động mạch còn dẫn tới khuyết tật của đoạn màng vách liên thất mà kết quả là gây ra thông liên thất và động mạch chủ phát sinh trực tiếp ở trên lỗ liên thất,

mở ra cả hai tâm thất, nhận máu của cả hai tâm thất và sự tăng áp lực trội ở tâm thất phải dẫn đến sự phì đại của thành tâm thất phải.

Tứ chứng Fallot thường được coi là *dị tật quan trọng nhất trong số các dị tật của tim có tím tái* nhưng trẻ mắc dị tật này vẫn sống được.

2.5.5. Những phát triển bất thường của van động mạch chủ và van động mạch phổi.



Hình 16.28. Những dị tật của tim do các van động mạch chủ và van động mạch phổi bất thường.

A. Tịt van động mạch phổi; B. Hẹp van động mạch chủ; C. Tịt van động mạch chủ.

1. Van động mạch phổi bị tịt; 2. Tâm thất phải bị teo; 3. Thông liên nhĩ (lỗ bầu dục không khép); 4. Ống động mạch còn sót; 5. Hẹp van động mạch chủ; 6. Van động mạch chủ bị tịt; 7. Tâm thất trái bị teo; 8. Tâm thất phải phì đại; 9. Thông liên nhĩ (lỗ bầu dục không khép); 10. Đoạn quai động mạch chủ bị teo.

Chú ý. Trong số các hình mô tả các dị tật của tim, từ hình 16.21 đến hình này, hình đóng trong khung là sơ đồ dị tật của tim gây tím tái.

Những dị tật bẩm sinh của các van này cũng rất thường gặp và do sự ngăn không bình thường thân - nón động mạch hoặc do khuyết tật của bản thân các van ấy. Chúng có thể không phát triển *(bất sản van)* hoặc phát triển không đầy đủ (thí dụ chỉ tạo ra van một lá) hoặc chỉ sát nhập một phần và tạo ra một cấu trúc giống như màn chắn với hậu quả là làm cho mạch hẹp lại, hoặc sát nhập hoàn toàn với nhau, gây ra *tịt mạch.*

2.5.5.1. Tịt van động mạch phổi. Trong trường hợp này, các lá van động mạch phổi sát nhập với nhau, tạo ra một hình chén hướng vào chỗ giãn to của động mạch phổi. Khi các lá van sát nhập vào nhau hoàn toàn, thân chung của các động mạch phổi bị hẹp hay bị tịt. Sự hiện diện của lối thông liên nhĩ (như vậy có tứ chứng Fallot) lúc bấy giờ tạo ra một lối

thông duy nhất giữa tim phải và tim trái. Ống động mạch bao giờ cũng còn và đại diện cho con đường duy nhất để lưu thông máu thừa vào vòng tuần hoàn phổi (Hình 16.28A).

2.5.5.2. Hẹp van động mạch chủ. Trong trường hợp này, những lá van của động mạch chủ thì dày và có thể sát nhập vào nhau tới mức không để sót lại một lỗ nào. Đường kính của động mạch chủ thì bình thường (Hình 16.28B). Đôi khi người ta thấy *hẹp dưới động mạch chủ*. Trong trường hợp này, có một vòng xơ vây quanh vùng nón tâm thất trái, ở dưới van động mạch chủ.

2.5.5.3. Tịt van động mạch chủ. Khi sự sát nhập của các lá van động mạch chủ xảy ra hoàn toàn, dị tật được gọi là *tịt van động mạch chủ*. Trong trường hợp này, động mạch chủ, tâm thất trái, và tâm nhĩ trái teo đi nhiều. Dị tật này thường phối hợp với *tật còn ống động mạch* cho phép máu đi qua động mạch chủ nhưng gây *tím tái* (Hình 16.28C).

2.5.6. Dị tật về vị trí của tim.

2.5.6.1 Tim lệch sang phải. Dị tật này khá phổ biến. Tim nằm trong trung thất phải. Tật này thường kết hợp với tật đảo lộn cơ quan một phần hay toàn bộ. Nó phát sinh do ống tim nguyên thuỷ gấp khúc theo hướng ngược lại. Bình thường ống tim nguyên thuỷ gấp ở rãnh nhĩ thất phải và rãnh hành thất trái do đó đáy tim ở bên phải và mỏm tim ở bên trái. Trong trường hợp tim lệch phải ống tim nguyên thuỷ gấp ở rãnh nhĩ thất trái và rãnh hành thất phải. Bởi vậy đáy tim nằm bên trái, mỏm tim ở bên phải.

2.5.6.2. Tim lạc chỗ. Dị tật này hiếm. Tim lòi ra ngoài lồng ngực. Tật này do thành ngực của phôi không khép ở đường giữa.

3. PHÁT TRIỂN CỦA HỆ ĐỘNG MẠCH

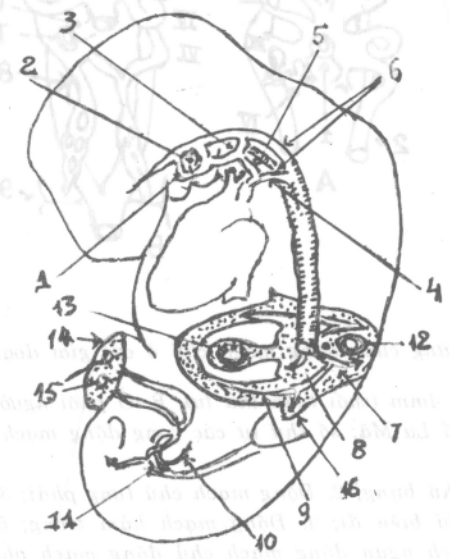
Đồng thời với sự tạo ra ống tim nội mô, trong phôi cũng xảy ra sự hình thành các mạch máu. Những mạch máu này, về cơ bản, cũng nảy sinh theo cùng một kiểu giống như các mạch được tạo ra ở ngoài phôi (xem chương 5, mục 2.4). Ta cũng đã thấy hai rễ động mạch chủ bụng được tạo ra cùng với hai ống tim nội mô và mỗi rễ nối với một ống tim nội mô. Khi hai ống tim nội mô sát nhập với nhau để tạo ra một ống tim duy nhất thì hai *rễ động mạch chủ bụng* vẫn tồn tại dưới dạng một cấu trúc kép. Sau một đoạn ngắn tiến về phía đầu phôi, hai ống này cong về phía lưng rồi quặt về phía đuôi phôi và tiếp tục đường đi của nó, tạo thành *động mạch chủ lưng*. Những động mạch này họp với nhau ở đầu sau (đầu hướng về phía đuôi phôi) của chúng thành một động mạch chủ lưng duy nhất chen vào giữa ruột nguyên thuỷ nằm ở phía bụng và dây sống ở phía lưng (Hình 16.29). Khi phôi lớn lên, chỗ hai động mạch chủ lưng họp với nhau không bao giờ tiến tới vùng mang.

Sau đó trong các cung mang dần dần xuất hiện những động mạch nhỏ tạo thành các *cung động mạch*. Mỗi cung mang có một cung động mạch nối động mạch chủ bụng với động mạch chủ lưng cùng bên (Hình 16.29).

Những động mạch chủ lưng cho các nhánh bên gọi là những *động mạch gian đốt* (còn gọi là *động mạch gian khúc nguyên thuỷ*) nằm chen vào giữa những khúc nguyên thuỷ trên dưới kế cận nhau. Mỗi động mạch gian đốt chia làm ba nhánh: lưng, bụng và bên (Hình 16.29).

3.1. NHỮNG CUNG ĐỘNG MẠCH CHỦ

Ở mọi động vật có xương sống, những cung động mạch chủ phát triển cùng với các cung mang tương ứng. Cùng với sự biến mất của các cung mang trong thời gian biến hình ở các động vật lưỡng cư có phổi và trong những giai đoạn phát triển đầu tiên của các loài bò sát, chim và có vú, những cung động mạch chủ chịu nhiều biến đổi quan trọng để tạo ra những động mạch lớn ở các vùng đầu cổ và ngực.



Hình 16.29. Hệ động mạch ở phôi người 30 ngày.

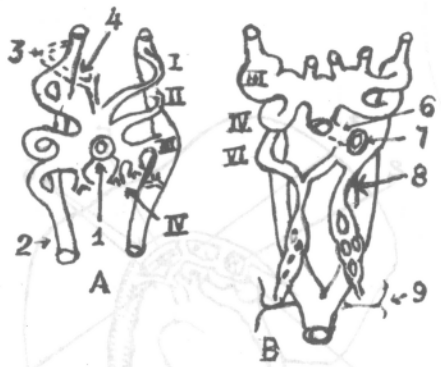
1. Cung động mạch chủ thứ nhất; 2. Cung động mạch chủ thứ hai; 3. Cung động mạch thứ ba; 4. Cung động mạch chủ thứ tư; 5. Động mạch chủ bụng; 6. Động mạch chủ lưng; 7. Động mạch gian khúc nguyên thuỷ (gian đốt) lưng; 8. Động mạch gian khúc nguyên thuỷ (gian đốt) bên; 9. Động mạch gian khúc nguyên thuỷ (gian đốt) bụng; 10. Động mạch chậu ngoài, 11. Động mạch chậu gốc; 12. Ống thần kinh; 13. Ruột. 14. Cuống phôi; 15. Động mạch rốn; 16. Mầm chi trên.

3.1.1. Thời gian xuất hiện các cung động mạch chủ ở phôi người.

Ở phôi người có năm cung động mạch chủ. Những đôi cung ấy phát triển không đồng thời. Đôi cung thứ nhất xuất hiện vào ngày thứ 17 của thời kỳ phôi. Đôi cung thứ hai vào ngày thứ 21, đôi cung thứ ba vào khoảng ngày 24-25, lúc ấy đôi cung thứ nhất bắt đầu thoái hoá. Đôi cung thứ tư phát sinh vào cuối tháng thứ nhất, khi đôi cung thứ hai bắt đầu thoái triển (Hình 16.30).

Ở phôi người, đôi cung thứ năm không phát triển. Đôi cung này chỉ thể hiện sơ sài ở các động vật có vú khác. Như vậy ở loài người, đến tuần thứ sáu của thời kỳ phôi, chỉ có ba đôi cung động mạch thứ ba, thứ tư và thứ sáu phát triển (Hình 16.30B).

3.1.2. Tiến triển của các cung động mạch chủ.



Hình 16.30. Những cung động mạch chủ ở các giai đoạn phát triển phôi.

A. Ở phôi người 4mm (cuối tuần thứ tư); B. Ở phôi người 10mm (giữa tuần thứ sáu). Chữ số La Mã; số thứ tự các cung động mạch chủ.

1. Động mạch chủ bụng; 2. Động mạch chủ lưng phải; 3. Cung động mạch chủ thứ nhất đã biến đi; 4. Động mạch hàm trong; 5. Động mạch chủ lưng trái; 6. Vách ngăn động mạch chủ động mạch phổi; 7. Thân chung các động mạch phổi; 8. Động mạch phổi nguyên thuỷ; 9. Động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) thứ bảy; Chú ý ở hình A, sự tiến triển của các cung động mạch chủ ở bên phải được trình bày với sự xảy ra muộn hơn ở bên trái.

3.1.2.1. Cung thứ nhất.

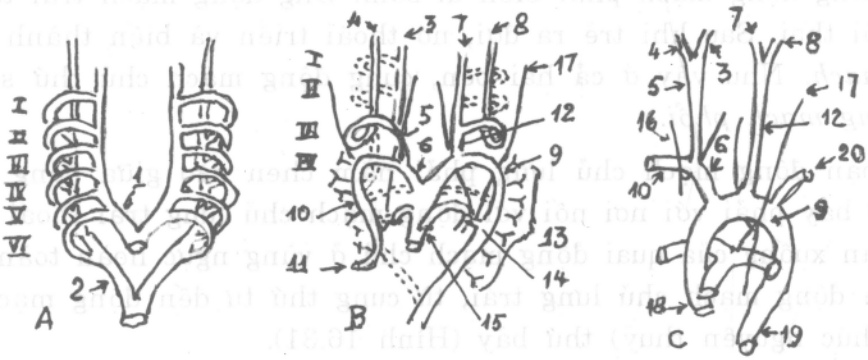
Cung này biến đi rất sớm, ở giai đoạn phôi 4mm, đôi khi chỉ còn sót lại ở mỗi bên một đoạn ngắn sẽ trở thành *động mạch hàm trong* (Hình 16.30 và 16.31).

3.1.2.2. Cung thứ hai. Cung này biến đi muộn hơn một chút, trừ một đoạn ngắn về sau sẽ sinh ra *động mạch của xương móng* và *xương bàn đạp.*

3.1.2.3. Cung thứ ba.

Cung động mạch chủ thứ ba tạo ra *đoạn gần của động mạch cảnh trong. Đoạn xa của động mạch cảnh trong* được tạo ra bởi động mạch chủ lưng kéo dài thêm ra ngoài điểm cung động mạch thứ nhất nối với nó.

Những đoạn động mạch chủ bụng nằm từ chỗ nó nối với cung động mạch chủ bụng thứ ba tiến về phía đầu phôi tạo ra *động mạch cảnh ngoài.* Những đoạn động mạch chủ bụng nằm xen vào giữa các cung động mạch chủ thứ ba và thứ tư tạo ra những *động mạch cảnh gốc.* Như vậy, nói chung những cung động mạch chủ thứ ba tạo ra những động mạch cảnh, bởi vậy chúng được gọi là *cung cảnh.*



Hình 16.31. Tiến triển các cung động mạch chủ và sự quặt ngược của dây thần kinh thanh quản dưới (dây thần kinh quặt ngược).

A. Sơ đồ lý thuyết sự sắp xếp các cung động mạch chủ, động mạch chủ lưng và động mạch chủ bụng ở phôi người; B. Tiến triển của các cung động mạch chủ; C. Những động mạch lớn ở người trưởng thành.

1. Động mạch chủ bụng; 2. Động mạch chủ lưng; 3. Động mạch cảnh ngoài phải; 4. Động mạch cảnh trong phải; 5. Động mạch cảnh gốc phải; 6. Thân động mạch cánh tay -đầu; 7. Động mạch cảnh ngoài trái. 8. Động mạch cảnh trong trái; 9. Quai động mạch chủ; 10. Động mạch dưới đòn phải; 11. Động mạch gian khúc nguyên thuỷ (gian đốt) thứ bảy phải; 12. Động mạch cảnh gốc trái; 13. Các động mạch gian khúc nguyên thuỷ (gian đốt) từ thứ nhất đến thứ bảy trái. 14. Ống động mạch; 15. Động mạch phổi; 16. Dây thần kinh quặt ngược phải; 17. Dây thần kinh quặt ngược trái; 18. Động mạch chủ lên; 19. Động mạch chủ xuống; 20. Động mạch dưới đòn trái.

3.1.2.4. Cung thứ tư.

Cung động mạch chủ thứ tư trái góp phần vào sự tạo ra *quai động mạch chủ*. Cung động mạch chủ thứ tư phải tạo ra *đoạn gần của động mạch dưới đòn phải*. *Đoạn xa của động mạch dưới đòn phải* cũng như *toàn bộ động mạch dưới đòn trái* phát sinh từ động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) thứ bảy.

Những đoạn động mạch chủ bụng nằm chen vào giữa các cung thứ tư và thứ sáu ở bên phải tạo ra *thân động mạch cánh tay đầu* và ở bên trái tạo ra *đoạn lên của quai động mạch chủ*.

Vậy cung động mạch chủ thứ tư chủ yếu là *cung của quai động mạch chủ*.

3.1.2.5. Cung thứ sáu.

Đoạn gần của cung này tạo ra ở một bên một *động mạch phổi*. Đoạn xa, ở mỗi bên nối với rễ động mạch chủ lưng và tạo ra một *ống động mạch*. Ống động mạch phải biến đi sớm. Ống động mạch trái tồn tại suốt đời phôi thai. Sau khi trẻ ra đời, nó thoái triển và biến thành *dây chằng động mạch*. Như vậy ở cả hai bên, cung động mạch chủ thứ sáu là *cung của động mạch phổi*.

Đoạn động mạch chủ lưng phải nằm chen vào giữa động mạch gian đốt thứ bảy phải với nơi nối với động mạch chủ lưng trái thoái triển. Như vậy đoạn xuống của quai động mạch chủ ở vùng ngực hoàn toàn phát sinh từ đoạn động mạch chủ lưng trái, từ cung thứ tư đến động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) thứ bảy (Hình 16.31).

3.1.3. Những biến đổi khác của các cung động mạch chủ.

3.1.3.1. Những đoạn động mạch chủ lưng phải và trái nằm chen vào giữa các cung động mạch chủ thứ ba và thứ tư biến mất.

3.1.3.2. Sự tạo ra cổ làm cho tim bị hạ thấp từ vị trí ban đầu ở vùng cổ xuống vị trí vĩnh viễn ở khoang ngực. Hiện tượng đó làm cho động mạch cảnh và thân động mạch cánh tay đầu dài ra nhiều. Hơn nữa động mạch dưới đòn trái phát sinh từ động mạch chủ lưng ở ngang mức với động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) thứ bảy trái sẽ tiến vào mầm chi trên ở đầu xa của nó, sẽ di chuyển về phía trên và gốc của nó nằm vĩnh viễn bên cạnh gốc của động mạch cảnh gốc trái.

3.1.3.3. Cũng do sự di chuyển vị trí của tim về phía đuôi phôi và cũng do sự biến mất của một số cung động mạch, đường đi của dây thần kinh thanh quản dưới (dây quặt ngược) phải và trái trở thành khác nhau. Lúc mới đầu, những dây thần kinh thanh quản, những nhánh của dây phế vị,

được phân phối chung cho cả sáu cung mang. Khi tim di chuyển xuống phía dưới, chúng quặt lên ở chung quanh cung thứ sáu rồi tiến lên tới thanh quản, do đó chúng được gọi là *dây thần kinh quặt ngược*. Khi cung thứ năm và đoạn xa của cung động mạch chủ thứ sáu phải biến đi, dây thần kinh thanh quản dưới phải quặt lên ở chung quanh động mạch dưới đòn phải phát sinh từ cung động mạch chủ thứ tư phải. Ở bên trái, đoạn xa của cung động mạch chủ thứ sáu tồn tại dưới dạng dây chằng động mạch ở người trưởng thành, vẫn duy trì đường đi quặt lên của nó ở chung quanh dây chằng ấy (hình 16.31).

3.2. NHỮNG ĐỘNG MẠCH GIAN ĐỐT (GIAN KHÚC NGUYÊN THUỶ).

Những động mạch gian đốt, những nhánh của động mạch chủ lưng xuất hiện sớm và được phân bổ làm ba nhóm ở mỗi bên (Hình 16.29, 16.31 và 16.32);

- *Những động mạch tạng bụng* tưới máu cho ruột nguyên thuỷ và những cơ quan, bộ phận phát sinh từ ống ấy;

- *Những động mạch tạng bên* tưới máu cho trung bì trung gian;

- *Những động mạch tạng lưng,* lúc mới đầu tưới máu cho ống thần kinh và mào thần kinh, về sau chúng còn tưới máu cho thành sau và thành bên của phôi.

3.2.1. Những động mạch tạng bụng.

Lúc mới đầu được phân bố cho túi noãn hoàng bởi một đôi *động mạch noãn hoàng nguyên thuỷ,* những động mạch tạng bụng về sau được xếp đặt có tính phân đốt và được phân bố trong lá tạng trung bì cho các bộ phận phát sinh từ ruột nguyên thuỷ (Hình 16.29 và 16.32). Con số những động mạch ấy về sau giảm đi nhiều do nhiều nhánh của chúng biến đi, hoặc do sát nhập với nhau, hoặc do sát nhập vào động mạch chủ lưng. Một vài nhánh tồn tại tạo thành những *động mạch giữa* nằm trong mạc treo ruột lưng. Trong những giai đoạn tiếp theo, những nhánh cuối cùng ấy được đại diện bởi ba thân động mạch: *động mạch thân tạng, động mạch mạc treo ruột trên* và *động mạch mạc treo ruột dưới* tưới máu tương ứng cho ruột trước, ruột giữa và ruột sau (xem chương 19, mục 2.1.1, và mục 3.1). Những động mạch ấy có lẽ đại diện cho các động mạch tạng bụng nằm chen vào giữa các khúc nguyên thuỷ từ khúc nguyên thuỷ cổ thứ bảy đến khúc nguyên thuỷ ngực thứ ba hay thứ năm đã di cư từ nơi phát sinh tới vị trí vĩnh viễn bằng cách phát sinh những nhánh nối trước động mạch chủ và những nhánh mới ở phía đuôi. Những *động mạch thực quản* và *động mạch phế quản* đại diện cho động mạch tạng bụng ở phía đầu phôi hơn so với động mạch thân tạng.

3.2.2. Những động mạch tạng bên.

Những động mạch này tưới máu cho trung bì trung gian (Hình 16.29) và chỉ phát triển mạnh ở vùng có mầm của tiền thận, trung thận và hậu thận (xem chương 21 mục 1). Những động mạch này được đại diện ở người trưởng thành bởi *động mạch thận, động mạch thượng thận, động mạch hoành dưới* và *động mạch sinh dục (động mạch tinh* ở nam giới và *động mạch buồng trứng* ở nữ giới).

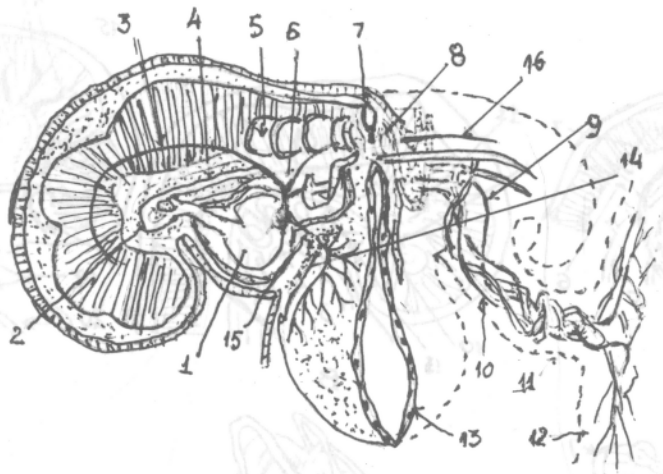
3.2.3. Những động mạch tạng lưng.

Những động mạch này được phân bố từ chỗ ngang mức với các khúc nguyên thuỷ chẩm tới các khúc nguyên thuỷ cùng và xuất phát từ động mạch chủ lưng. Chúng lan ra phía lưng để vòng chung quanh mặt bụng bên của các thân đốt sống và mặt trước đầu sau của các xương sườn. Ở đó chúng chia làm hai nhánh lưng và bên. Lúc mới đầu, những nhánh lưng thì dài nhưng về sau những nhánh bên mau dài hơn và sớm được coi như phần kéo dài của động mạch tạng lưng. Những nhánh lưng tiến về phía sau và phân bố ở phía giữa những nhánh tuỷ sống cho ống sống, cho màng não tuỷ và cho tuỷ sống. Những nhánh bên sẽ tận cùng bằng cách tạo ra những nhánh nối với nhánh tương ứng ở bên đối diện tại đường giữa.

Ở vùng ngực và vùng thắt lưng trên, những động mạch tạng lưng tồn tại suốt đời và trở thành những *động mạch gian sườn* và *động mạch thắt lưng* xếp thành dãy, nghĩa là có tính phân đốt.

Những động mạch tạng lưng ở vùng chẩm *(động mạch dưới lưỡi)* thoái triển sớm. Ở vùng cổ và vùng xương cùng, chúng bị biến đổi bởi các đốt sống và động mạch chậu. Những biến đổi của động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) cổ có liên quan tới sự bịt ống cảnh và tới sự phát triển của cổ và chi trên. Những biến đổi ấy gồm sự tạo một nhánh nối dọc ở các vị trí trước và sau xương sườn và sau mỏm ngang và sự biến mất của nhánh phát sinh từ động mạch gian đốt thứ sáu ở vùng cổ. Nhánh nối sau sườn ở khoảng giữa mức từ khúc nguyên thuỷ cổ thứ sáu đến khúc nguyên thuỷ cổ thứ bảy dài ra để tạo thành đoạn động mạch đốt sống nằm bên trong lỗ sườn ngang của các đốt sống cổ. Nhánh này xuất hiện như một nhánh phân chia ở phía lưng của động mạch gian đốt cổ thứ bảy. Đoạn động mạch đốt sống nằm trên cung sau của đốt đội được đại diện bởi nhánh tuỷ sống của động mạch gian đốt cổ thứ nhất và đoạn tiếp theo của nó bị sát nhập vào đoạn tương ứng ở bên đối diện để tạo ra *động mạch nền.* Động mạch này có thể được coi như một nhánh nối trước thần kinh. Nó lan tới tận đường cong cầu, ở đó nó phân đôi thành hai nhánh lớn hợp với động mạch não sau (xem mục 3.5) để tạo ra đa giác Willis (Hình 16.33).

Sự tồn tại những nhánh nối trước sườn ở các vùng cổ và ngực trên sẽ sinh ra *thân giáp vỏ* và nhánh gian sườn trên. Sự còn sót lại những nhánh nối sau mỏm ngang tạo ra *động mạch cổ sâu.*



Hình 16.32. Sự tạo ra hệ thống mạch nguyên phát ở phôi người 25 ngày.

1. Tim; 2. Cung động mạch chủ; 3. Tĩnh mạch chính trước; 4. Động mạch chủ lưng; 5. Khúc nguyên thuỷ; 6. Tĩnh mạch chính chung; 7. Ống tuỷ; 8. Động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) lưng; 9. Tĩnh mạch rốn; 10. Động mạch rốn; 11. Cuống phôi; 12. Màng đệm; 13. Nội bì túi noãn hoàng; 14. Gan; 15. Tĩnh mạch noãn hoàng; 16. Tĩnh mạch chính sau.

Ở vùng xương cùng, những động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) biến đổi nhiều. Kết quả là chúng giảm kích thước đi nhiều và tạo ra *động mạch cùng giữa.* Động mạch này tận cùng ở mặt bụng xương cụt và cùng với tĩnh mạch phụ thuộc một nhánh nối động - tĩnh mạch, gọi là *cuộn mạch cụt,* ở đó tế bào thành mạch biến thành tế bào biểu mô.

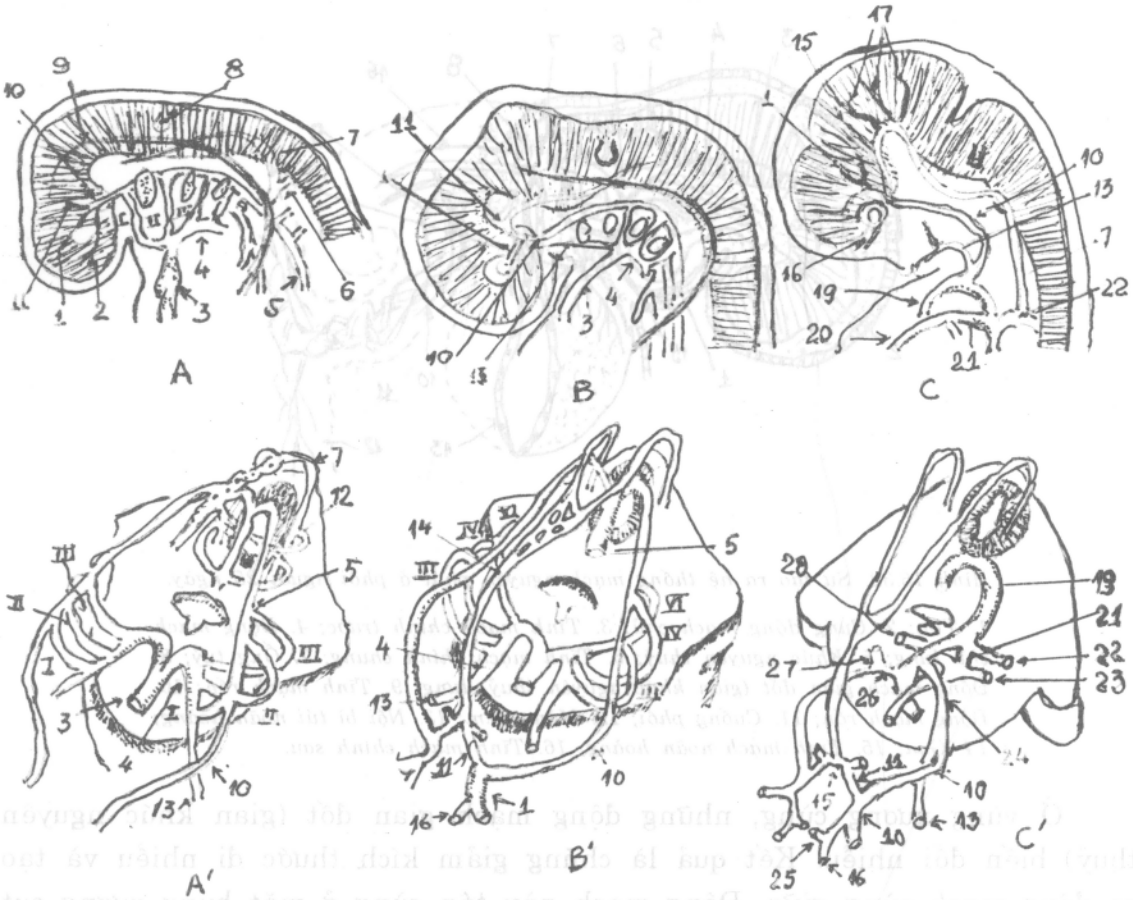
3.3. ĐỘNG MẠCH RỐN

Lúc mới đầu hai động mạch rốn được tạo ra bởi hai nhánh động mạch chủ lưng. Những nhánh ấy tiến về phía cuống phôi và rau và có quan hệ mật thiết với niệu nang (Hình 16.29 và 16.32). Trong tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi, chúng nối với động mạch chậu gốc, nhánh của động mạch chủ và mất nguồn gốc ban đầu. Sau khi đẻ, đoạn gần của động mạch rốn tồn tại, tạo ra *động mạch chậu trong* và *động mạch bàng quang trên,* trong khi đó đoạn xa của nó bị bịt lại, tạo thành *dây chằng rốn bàng quang.*

3.4. ĐỘNG MẠCH CÁC CHI

Nói chung ở động vật có vú, lúc mới đầu mỗi chi có một động mạch trục rồi những nhánh xuất hiện sau phát triển làm cho vai trò của một phần động mạch trục bị lu mờ đi và phần ấy có thể bị teo đi ở loài người.

3.4.1. Ở chi trên.



Hình 16.33. Hệ động mạch của não ở phôi người.

A,A'. Khoảng ngày thứ 26; B,B'. Khoảng ngày thứ 31, C,C'. Khoảng ngày thứ 50; A,B,C. Nhìn từ phía bên trái phôi; A',B',C'. Nhìn từ mặt lưng phôi.

1. Động mạch não giữa; 2. Động mạch mắt; 3. Hành động mạch; 4. Động mạch chủ bụng; 5. Động mạch chủ lưng; 6. Động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) lưng; 7. Động mạch đốt sống; 8. Túi thính giác; 9. Tĩnh mạch chính trước; 10. Động mạch cảnh trong trái; 11. Động mạch thông sau trái; 12. Động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) bên; 13. Động mạch cảnh ngoài; 14. Động mạch nền; 15. Động mạch não sau; 16. Động mạch não trước; 17. Động mạch não giữa; 18. Động mạch tiểu não trên; 19. Quai động mạch chủ; 20. Thân chung các động mạch phổi; 21. Ống động mạch; 22. Động mạch dưới đòn trái; 23. Động mạch phổi trái; 24. Động mạch cảnh gốc trái; 25. Động mạch thông trước; 26. Thân động mạch cánh tay đầu; 27. Động mạch dưới đòn phải; 28. Động mạch phổi phải.

Động mạch trục là do động mạch dưới đòn *kéo dài ra và gồm động mạch nách, động mạch cánh tay và động mạch gian cốt.* Về sau, một nhánh bên, tức là *động mạch giữa,* thay thế động mạch gian cốt ở cẳng tay, rồi cuối cùng, những *động mạch trụ* và *động mạch quay,* những nhánh của động mạch cánh tay, trở thành động mạch chính của cẳng tay.

3.4.2. Ở chi dưới.

Nguồn gốc các động mạch chi dưới là đoạn đầu động mạch rốn. Trước hết động mạch này đẻ ra một nhánh bên cho đùi là *động mạch ngồi.* Động mạch này kéo dài ra thành *động mạch khoeo và động mạch mác.* Ba động mạch vừa kể trên tạo thành động mạch trục cho chi dưới.

Ở phía trên chỗ động mạch ngồi nối với nó, động mạch rốn sinh ra một nhánh bên cho đùi, đó là *động mạch đùi* mà đoạn trên cùng là *động mạch chậu ngoài.* Động mạch đùi tiến xuống tận đầu chi.

Về sau xuất hiện một nhánh nối giữa động mạch đùi và động mạch khoeo. Từ đó động mạch dùi thay thế động mạch ngồi và trở thành động mạch chính của đùi. Sự phát sinh và phát triển của các *động mạch chày trước và sau* làm cho động mạch mác mất tính quan trọng của nó. Đoạn mạch đùi ở dưới chỗ nối với động mạch khoeo teo đi, trừ một đoạn trên còn sót lại gọi là *đoạn nối lớn.*

Đoạn động mạch rốn, từ động mạch chủ đến động mạch chậu ngoài gọi là *động mạch chậu gốc.* Đoạn động mạch rốn chen vào giữa động mạch chậu ngoài và động mạch ngồi gọi là *động mạch chậu trong.*

3.5. NHỮNG ĐỘNG MẠCH CỦA NÃO

Sự tuần hoàn của não phát sinh sớm, từ giai đoạn 7 khúc nguyên thuỷ (phôi người 3 tuần), khi máng thần kinh chưa khép xong hoàn toàn. Nó mau chóng trở nên quan trọng và tương xứng với sự phát triển mạnh của não (Hình 16.33).

Não trước được tưới máu đầu tiên bởi động mạch cảnh trong, đoạn đầu của động mạch chủ lưng. Sự phân bố mạch cho não giữa và não sau xảy ra muộn hơn một chút. Những mạch này phát sinh từ động mạch nền. Tập hợp những động mạch ấy tiến triển để tạo ra *đa giác Willis* được xếp đặt vĩnh viễn khi phôi vào khoảng từ 7 tuần rưỡi đến 8 tuần.

3.6. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG CỦA CÁC ĐỘNG MẠCH LỚN

3.6.1. Tật còn ống động mạch.

Bình thường, ống động mạch bị bịt về mặt chức năng sau khi trẻ ra đời một chút do thành của nó co bóp lại. Sự bịt nó về mặt giải phẫu là do sự tăng sinh của lớp áo trong và chỉ xảy ra vào giữa tháng thứ nhất và tháng thứ ba sau khi trẻ ra đời. *Tật còn ống động mạch* là một trong số những dị tật bẩm sinh của các mạch máu lớn thường gặp nhất. Nó có

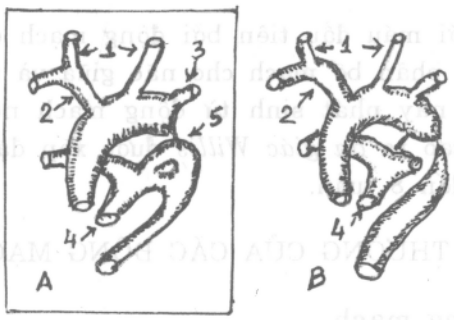
thể xảy ra theo kiểu cô lập (Hình 16.34) hay phối hợp với các dị tật khác của tim.

Hình 16.34. Tật còn ống động mạch.

1. Ống động mạch còn sót lại; 2. Quai động mạch chủ; 3. Động mạch phổi trái.

3.6.2 Hẹp động mạch chủ.

Tật này được đặc trưng bởi một chỗ hẹp ở phía dưới chỗ phát sinh động mạch dưới đòn trái. Theo vị trí của chỗ hẹp so với miệng của ống động mạch mở vào động mạch chủ, *người ta phân biệt hai trường hợp hẹp động mạch chủ: hẹp ở trên và dưới miệng ống động mạch. Hẹp động mạch chủ* là một dị tật của lớp áo giữa dẫn đến tăng sinh thứ phát của lớp áo trong. Nếu chỗ hẹp ở phía trên miệng ống động mạch, ống này sẽ còn sót lại (Hình 16.35A) và gây *tím tái*. Nếu chỗ hẹp ở phía dưới miệng ống động mạch, ống động mạch sẽ bị bịt và xen vào giữa quai động mạch chủ và động mạch chủ ngực sẽ tạo ra một đường tuần hoàn bên qua động mạch gian sườn và động mạch vú trong.



Hình 16.35. Tật hẹp động mạch chủ.

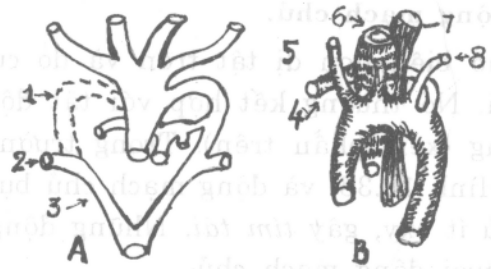
A. Ở trên miệng ống động mạch; B. Ở dưới miệng ống động mạch.

1. Động mạch cảnh gốc; 2. Thân động mạch cánh tay - đầu; 3. Động mạch dưới đòn trái; 4. Thân chung động mạch phổi; 5. Ống động mạch còn sót; 6. Dây chằng động mạch.

3.6.3. Động mạch dưới đòn phải nằm sau thực quản.

Trong trường hợp này, động mạch dưới đòn phải được tạo ra phụ thuộc vào đoạn xa động mạch chủ lưng phải và vào động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) thứ bảy.

Cung động mạch chủ thứ tư phải và đoạn gần của động mạch chủ lưng phải đều bị bịt. Sự hẹp lại tiếp theo sau của động mạch chủ ở khoảng giữa nơi phát sinh của động mạch cảnh gốc trái và động mạch dưới đòn trái giải thích động mạch dưới đòn phải bất thường ấy rút cục lại được phát sinh ngay dưới động mạch dưới đòn trái. Vì nguồn gốc của nó là động mạch chủ lưng phải, động mạch dưới đòn phải bắt buộc phải bắt chéo đường dọc giữa ở phía sau thực quản để đi tới chi trên phải (Hình 16.36). Dị tật này thường gặp và đôi khi dẫn tới *tật khó nuốt.* Do cách xếp đặt như vậy của động mạch dưới đòn phải, dây thần kinh thanh quản dưới (dây quặt ngược) không bắt chéo nó mà trực tiếp đi từ dây phế vị đến cơ thanh quản.



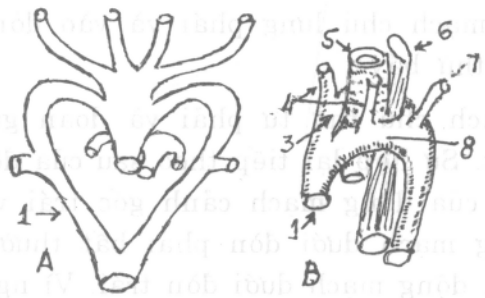
Hình 16.36. Tật động mạch dưới đòn phải ở sau thực quản.

A. Sơ đồ cho thấy sự lấp kín cung động mạch chủ thứ tư phải và đoạn gần của động mạch chủ lưng phải với sự còn sót lại đoạn xa động mạch chủ lưng phải. B. Động mạch dưới đòn phải bắt chéo đường giữa ở phía sau thực quản và có thể gây chèn ép thực quản.

1. Lấp kín bất thường; 2. Động mạch gian khúc nguyên thuỷ (gian đốt) thứ bẩy phải; 3. Đoạn xa của động mạch chủ lưng phải không bị lấp kín; 4. Động mạch dưới đòn phải ở phía sau thực quản; 5. Động mạch cảnh gốc; 6. Khí quản; 7. Thực quản; 8. Động mạch dưới đòn trái.

3.6.4. Quai động mạch chủ kép.

Bình thường đoạn động mạch chủ lưng phải nằm chen vào giữa gốc của động mạch gian đốt (gian khúc nguyên thuỷ) thứ bảy và nơi nối với động mạch chủ lưng trái biến đi. Nếu đoạn ấy không biến đi, sẽ có một *quai động mạch chủ kép.* Quai ấy sẽ tạo ra một vòng động mạch chủ vây quanh khí quản và thực quản, gây ra những rối loạn chức năng do chèn ép như khó thở, khó nuốt (Hình 16.37).



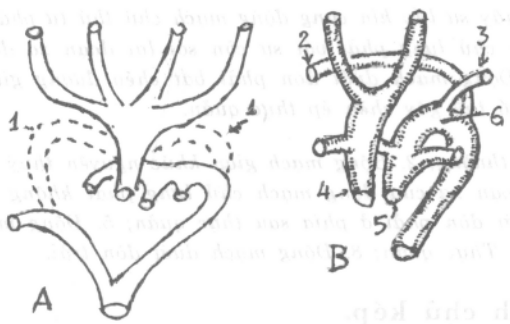
Hình 16.37. Tật quai động mạch chủ kép.

A. Sơ đồ cho thấy sự còn sót lại đoạn xa của động mạch chủ lưng phải; B. Hai quai động mạch chủ tạo ra một vòng mạch chung quanh khí quản và thực quản.

1. Đoạn xa của động mạch chủ lưng còn sót; 2. Động mạch chủ lên; 3. Quai động mạch chủ phải; 4. Các động mạch cảnh gốc; 5. Khí quản; 6. Thực quản; 7. Động mạch dưới đòn trái; 8. Quai động mạch chủ trái; 9. Động mạch chủ xuống.

3.6.5. Thiếu quai động mạch chủ.

Dị tật này phổ biến hơn dị tật trên và do cung động mạch chủ thứ tư bên trái biến đi. Nó thường kết hợp với tật động mạch dưới đòn phải có vị trí bất thường (xem phần trên). Trong trường hợp này, có một ống động mạch nở to (Hình 16.38) và động mạch chủ bụng cũng như động mạch dưới đòn nhận máu ít oxy, gây *tím tái*. Những động mạch cảnh được nhận máu từ đoạn đầu quai động mạch chủ.



Hình 16.38. Tật không có quai động mạch chủ.

A. Sơ đồ cho thấy sự lấp kín các cung động mạch chủ thứ tư phải và trái với sự tồn tại đoạn xa của động mạch chủ lưng phải; B. Một trường hợp lấp kín quai động mạch chủ.

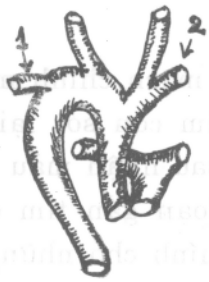
1. Lấp kín bất thường; 2. Động mạch dưới đòn phải; 3. Động mạch dưới đòn trái; 4. Động mạch chủ; 5. Động mạch phổi; 6. Ống động mạch.

3.6.6. Quai động mạch chủ ở bên phải.

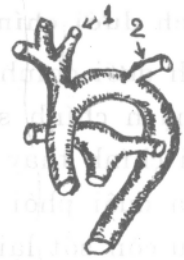
Trong trường hợp này, cung động mạch chủ thứ tư trái biến đi và được thay thế bằng cung tương ứng ở bên phải. Dây chằng động mạch nằm ở bên trái và đi qua thực quản ở phía sau, đôi khi gây khó nuốt (Hình 16.39).

3.6.7. Động mạch cảnh gốc trái có nguồn gốc bất thường.

Trong trường hợp này, động mạch cảnh gốc trái xuất phát ở ngang mức với thân động mạch cánh tay đầu (Hình 16.40).



Hình 16.39. Tật quai động mạch chủ ở bên phải.
1. Động mạch dưới đòn phải; 2. Động mạch dưới đòn trái; 3. Động mạch chủ lưng phải.



Hình 16.40. Tật động mạch cảnh gốc trái có nguồn gốc bất thường.
1. Động mạch cảnh gốc trái; 2. Động mạch dưới đòn trái.

4. PHÁT TRIỂN CỦA HỆ TĨNH MẠCH

4.1. HỆ TĨNH MẠCH NGUYÊN PHÁT

Ở phôi người 4mm, có ba hệ tĩnh mạch: *hệ tĩnh mạch noãn hoàng, hệ tĩnh mạch rốn và hệ tĩnh mạch chính* (Hình 16.32).

4.1.1. Hệ tĩnh mạch noãn hoàng.

Gồm hai tĩnh mạch noãn hoàng trái và phải bắt nguồn từ trung bì lá tạng của thành túi noãn hoàng. Hai tĩnh mạch ấy dẫn máu từ túi noãn hoàng về tim để đổ máu vào các sừng của xoang tĩnh mạch.

4.1.2. Hệ tĩnh mạch rốn.

Gồm hai tĩnh mạch rốn phải và trái bắt nguồn từ các nhung mao đệm, dẫn máu có oxy về tim và cũng đổ máu vào các sừng của xoang tĩnh mạch, ở phía ngoài chỗ tĩnh mạch noãn hoàng mở vào các sừng ấy.

4.1.3. Hệ tĩnh mạch chính.

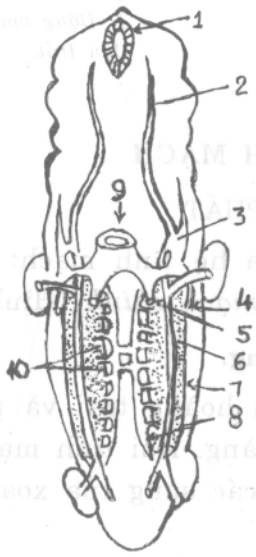
Cấu tạo bởi những tĩnh mạch trong phôi và gồm hai *tĩnh mạch chính trước* phải và trái nhận máu ở vùng đầu của phôi và hai tĩnh

mạch *chính sau* phải và trái nhận máu ở vùng đuôi phôi. Hai tĩnh mạch chính sau cho những nhánh bên nhận máu của trung thận (xem chương 21, mục 1). Ở mỗi bên, khi tới gần tim, các tĩnh mạch chính trước và sau hợp với nhau thành một đoạn tĩnh mạch ngắn gọi là *tĩnh mạch chính chung* mở vào xoang tĩnh mạch ở phía ngoài của miệng tĩnh mạch rốn (Hình 16.32 và 16.41).

Về sau, hệ tĩnh mạch chính được bổ sung thêm hai đôi tĩnh mạch trong phôi khác gồm hai *tĩnh mạch dưới chính phải và trái* và hai *tĩnh mạch trên chính phải và trái.*

4.1.4. Tĩnh mạch dưới chính.

Tĩnh mạch dưới chính xuất hiện muộn hơn tĩnh mạch chính một chút, khi hai tĩnh mạch chính sau teo đi, trừ đoạn gần tim còn sót lại. Những tĩnh mạch dưới chính thay thế các tĩnh mạch chính sau nhận máu từ trung thận và ở phía đuôi phôi rồi dẫn máu về đổ vào đoạn gần tim của tĩnh mạch chính sau còn sót lại. Những tĩnh mạch dưới chính cho những nhánh bên tiến vào trung thận để nhận máu (Hình 16.41 và 43A, B).



Hình 16.41. Hệ tĩnh mạch ở phôi người 2,6mm nhìn từ mặt bụng.

1. Ống thần kinh; 2. Tĩnh mạch chính trước; 3. Tĩnh mạch chính chung; 4. Tĩnh mạch rốn; 5. Tĩnh mạch noãn hoàng; 6. Tĩnh mạch chính sau; 7. Trung thận; 8. Tĩnh mạch dưới chính; 9. Xoang tĩnh mạch; 10. Ống nối liên dưới chính.

4.1.5.2. Tĩnh mạch trên chính.

Những tĩnh mạch trên chính xuất hiện muộn hơn nữa, vào tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi. Chúng nhận máu ở thành sau thân phôi và dẫn máu về đoạn tĩnh mạch chính sau gần tim hơn chỗ miệng tĩnh mạch dưới chính mở vào đoạn ấy (Hình 16.44B).

Sự tiến triển tiếp theo của hệ tĩnh mạch gồm một loạt những biến đổi có ảnh hưởng đến những tĩnh mạch nguyên phát đối xứng với nhau. Những biến đổi ấy sâu sắc hơn những biến đổi xảy ra ở hệ động mạch. Những yếu tố có ảnh hưởng tới sự sắp xếp của các tĩnh mạch gồm:

- Sự thay đổi vị trí và hướng đi của các tĩnh mạch;
- Sự tạo ra những nhánh nối;
- Sự biến hình tại chỗ và nối với nhau của các tĩnh mạch;
- Sự biến mất của các tĩnh mạch do chúng bị teo đi;
- Sự thay thế nhau của các tĩnh mạch.

4.2. TIẾN TRIỂN CỦA CÁC TĨNH MẠCH NOÃN HOÀNG, TĨNH MẠCH RỐN VÀ SỰ TẠO RA TĨNH MẠCH CỬA CỦA GAN

Những tĩnh mạch noãn hoàng và tĩnh mạch rốn tiến triển đồng thời với nhau.

4.2.1. Ở cuối tuần thứ tư của thời kỳ phôi.

4.2.1.1. Những tĩnh mạch noãn hoàng trái và phải đi qua mầm gan đang phát triển.

- *Ở dưới mầm gan,* hai tĩnh mạch ấy nối với nhau bởi hai nhánh nối: *nhánh nối dưới* nằm ở mặt trước đoạn ruột trước sau này sẽ trở thành tá tràng và *nhánh nối trên* nằm ở mặt sau đoạn ruột ấy (Hình 16.42B).

- *Ở trong mầm gan* cũng có một nhánh nối hai tĩnh mạch noãn hoàng trái và phải với nhau. Đường đi của hai tĩnh mạch này bị gián đoạn do sự tăng sinh của các dây tế bào gan làm cho gần như trong toàn bộ mầm gan một lưới mao mạch được tạo ra. Lưới mao mạch này về sau sẽ tạo ra những mao mạch nan hoa nằm trong các tiểu thuỳ gan (Hình 16.42B).

- *Ở trên mầm gan,* mỗi tĩnh mạch noãn hoàng trái hay phải có một đoạn ngắn nối lưới mao mạch trong gan với sừng cùng bên của xoang tĩnh mạch. Đoạn này gọi là *tĩnh mạch gan đi.*

4.2.1.2. Những tĩnh mạch rốn chạy trong lá tạng và không đi qua gan (Hình 16.42A).

4.2.2. Trong tuần thứ năm.

Ở mỗi bên, tĩnh mạch rốn nối với lưới tĩnh mạch trong gan bởi những nhánh nối.

4.2.3. Trong tuần thứ sáu.

4.2.3.1. Ở dưới mầm gan xảy ra sự biến mất hai đoạn và còn sót lại năm đoạn tĩnh mạch noãn hoàng.

- *Những đoạn tĩnh mạch noãn hoàng biến đi* gồm:

+ Đoạn tĩnh mạch noãn hoàng trái nằm giữa nhánh nối ngoài gan trên và nhánh nối trong gan;

+ Đoạn tĩnh mạch noãn hoàng phải nằm giữa những nhánh nối ngoài gan trên và dưới (Hình 16.42C).

- *Những đoạn tĩnh mạch noãn hoàng còn sót lại* gồm:

+ Đoạn tĩnh mạch noãn hoàng phải nằm dưới nhánh nối ngoài gan dưới;

+ Nhánh nối ngoài gan dưới.

+ Đoạn tĩnh mạch noãn hoàng trái nằm chen vào giữa hai nhánh nối ngoài gan trên và dưới;

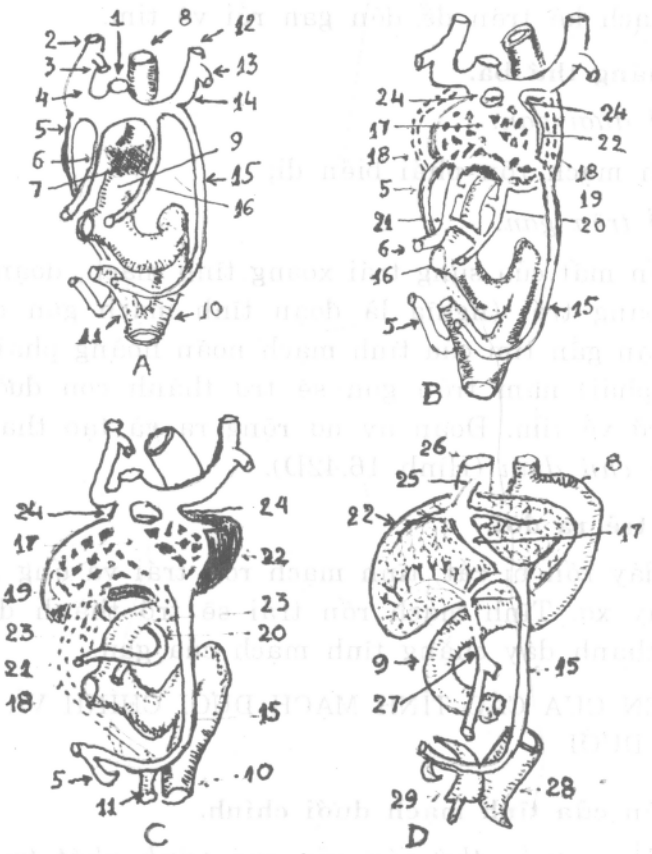
+ Nhánh nối ngoài gan trên;

+ Đoạn tĩnh mạch noãn hoàng phải nằm chen vào giữa hai nhánh nối ngoài gan trên và trong gan.

Năm đoạn này sẽ tạo ra *tĩnh mạch cửa của gan* để dẫn máu tĩnh mạch vào gan. Sự tạo ra tĩnh mạch cửa của gan giải thích đường đi xoắn của tĩnh mạch ấy ở chung quanh tá tràng người trưởng thành. Một số tác giả cho rằng đoạn tĩnh mạch noãn hoàng trái nằm dưới nhánh nối ngoài gan sẽ trở thành *tĩnh mạch lách* hay *tĩnh mạch mạc treo ruột trên* (Hình 16.43C).

4.2.3.2. Ở lá thành. Những đoạn tĩnh mạch rốn phải và trái nằm chen vào giữa các sừng của xoang tĩnh mạch và nhánh nối chúng với các tĩnh mạch noãn hoàng cùng bên ở ngang mức với những nhánh nối các tĩnh mạch noãn hoàng nằm trong gan bị thoái hoá và biến đi (Hình 16.42B).

4.2.3.3. Ở trong gan. Giữa đoạn còn sót lại của tĩnh mạch rốn trái (nghĩa là đoạn dưới gan của tĩnh mạch rốn trái) và tĩnh mạch gan đi phải, một số mao mạch trong gan họp lại với nhau để tạo ra một đoạn tĩnh mạch lớn, ngắn, gọi là ống Arantius (Hình 16.43B,C).



Hình 16.42. Những biến đổi của các tĩnh mạch noãn hoàng, tĩnh mạch rốn và sự tạo ra tĩnh mạch cửa của gan.

A. Ở phôi người tuần thứ tư; B. Ở cuối tuần thứ tư và trong tuần thứ năm; C. Từ tuần thứ sáu đến tháng thứ ba; D. Từ tháng thứ ba đến khi trẻ ra đời.

1. Xoang tĩnh mạch; 2. Tĩnh mạch chính trước phải; 3. Tĩnh mạch chính sau phải; 4. Tĩnh mạch chính chung; 5. Tĩnh mạch rốn phải; 6. Tĩnh mạch noãn hoàng phải; 7. Mầm gan; 8. Dạ dày; 9. Tá tràng; 10. Ống hậu môn-trực tràng; 11. Xoang niệu-sinh dục; 12. Tĩnh mạch chính trước trái; 13. Tĩnh mạch chính chung trái; 14. Tĩnh mạch chính sau trái; 15. Tĩnh mạch rốn trái; 16. Tĩnh mạch noãn hoàng trái; 17. Ống Arantius; 18. Những đoạn tĩnh mạch rốn bị teo rồi biến mất; 19. Đoạn nối hai tĩnh mạch noãn hoàng ở trong gan; 20 và 21. Những đoạn nối hai tĩnh mạch noãn hoàng ở ngoài gan; 22. Gan; 23. Các đoạn tĩnh mạch noãn hoàng bị teo rồi biến mất; 24. Tĩnh mạch gan đi; 25. Tĩnh mạch trên gan; 26. Tĩnh mạch chủ dưới; 27. Tĩnh mạch cửa; 28. Trực tràng; 29. Bàng quang.

Như vậy trong tuần thứ sáu của quá trình phát triển phôi, máu tĩnh mạch ở vùng dưới gan được dẫn về gan bởi ba tĩnh mạch: *tĩnh mạch cửa* và *hai tĩnh mạch rốn* phải và trái. Trong gan, máu qua ống Arantius và lưới mao mạch rồi ra khỏi gan bằng các tĩnh mạch gan đi phải và trái để đổ vào các sừng phải và trái của xoang tĩnh mạch. Sự lọc máu ở gan phôi

là cần thiết nhưng sự hô hấp (trao đổi khí) ở rau đòi hỏi sự vận chuyển máu mau chóng. Do đó máu tĩnh mạch ở vùng dưới gan phải mượn đường của ba tĩnh mạch kể trên để đến gan rồi về tim.

4.2.4. Trong tháng thứ ba.

4.2.4.1. Ở dưới gan.

Đoạn tĩnh mạch rốn phải biến đi;

4.2.4.2. Ở trên gan.

Do sự biến mất của sừng trái xoang tĩnh mạch, đoạn gần tim của tĩnh mạch noãn hoàng trái (nghĩa là đoạn tĩnh mạch gan đi trái) cũng biến mất. Do đó đoạn gần tim của tĩnh mạch noãn hoàng phải (tức là đoạn tĩnh mạch gan đi phải) nằm trên gan sẽ trở thành con đường duy nhất dẫn máu từ gan trở về tim. Đoạn ấy nở rộng ra và tạo thành *đoạn trên gan của tĩnh mạch chủ dưới* (Hình 16.42D).

4.2.5. Sau khi trẻ ra đời.

Sau khi dây rốn bị cắt, tĩnh mạch rốn trái và ống Arantius teo đi và biến thành dây xơ. Tĩnh mạch rốn trái sẽ trở thành dây chằng tròn và ống Arantius thành dây chằng tĩnh mạch của gan.

4.3. TIẾN TRIỂN CỦA CÁC TĨNH MẠCH DƯỚI CHÍNH VÀ SỰ TẠO RA TĨNH MẠCH CHỦ DƯỚI

4.3.1. Tiến triển của tĩnh mạch dưới chính.

4.3.1.1. Trong tuần thứ sáu của quá trình phát triển phôi xuất hiện hai nhánh nối: nhánh nối liên dưới chính và *nhánh nối gan-dưới chính.*

- Nhánh nối liên dưới chính.

Do sự phát triển mạnh của trung thận (xem chương 21, mục 2.1), những tĩnh mạch dưới chính phải và trái tiến lại gần nhau và nối với nhau bởi một lưới mao mạch hợp lại với nhau thành một nhánh nối gọi là *nhánh nối liên dưới chính.*

- Nhánh nối gan-dưới chính.

Cũng do nguyên nhân nói trên, giữa tĩnh mạch dưới chính phải và tĩnh mạch gan đi phải (tức là đoạn gần tim và nằm trên gan của tĩnh mạch noãn hoàng phải) cũng xuất hiện một nhánh nối khác gọi là *nhánh nối gan-dưới chính* (Hình 16.43B). Nhánh nối này về sau sẽ trở thành *đoạn gan của tĩnh mạch chủ dưới.*

4.3.1.2. Trong tuần thứ bảy của quá trình phát triển phôi.

- Những tĩnh mạch chính sau và đoạn gần tim của tĩnh mạch dưới chính trái biến mất, chỉ còn sót lại những đoạn tĩnh mạch chính sau ở gần tim, từ chỗ xuất phát của tĩnh mạch trên chính trở về tim.

- Đoạn xa tim của tĩnh mạch dưới chính trái trở thành *tĩnh mạch sinh dục trái (tĩnh mạch tinh hoàn* ở nam giới và *tĩnh mạch buồng trứng* ở nữ giới).

- Lúc bấy giờ ở vùng đuôi phôi, nhờ nhánh nối liên dưới chính máu lưu thông từ phần bên trái sang phần bên phải của thân phôi. Nhánh nối ấy trở thành *tĩnh mạch thận trái.* Còn *tĩnh mạch thận phải* là do một nhánh bên của tĩnh mạch dưới chính phải tiến vào trung thận tạo ra.

- Đoạn gần tim của tĩnh mạch dưới chính phải, nằm chen vào giữa tĩnh mạch chính sau và nhánh nối gan dưới chính biến đi.

Như vậy trong tuần thứ bảy của quá trình phát triển phôi, đoạn tĩnh mạch dưới chính phải nằm dưới nhánh nối gan-dưới chính sẽ là con đường duy nhất dẫn máu tĩnh mạch từ vùng đuôi phôi về tim. Đoạn này được gọi là *đoạn thận của tĩnh mạch chủ dưới* (Hình 16.43C).

4.3.2. Sự phát triển của các tĩnh mạch cùng - chính.

4.3.2.1. Trong tuần thứ bảy của thời kỳ phôi, khi các mầm chi phát triển.

- Ở vùng đuôi phôi xuất hiện hai tĩnh mạch khác gọi là những *tĩnh mạch cùng - chính* phải và trái. Chúng là những nhánh bên của các tĩnh mạch dưới chính phải và trái.

- Giữa hai tĩnh mạch cùng-chính phải và trái, xuất hiện một nhánh nối thứ ba của hệ tĩnh mạch dưới chính: *nhánh nối liên cùng chính* (Hình 16.43C).

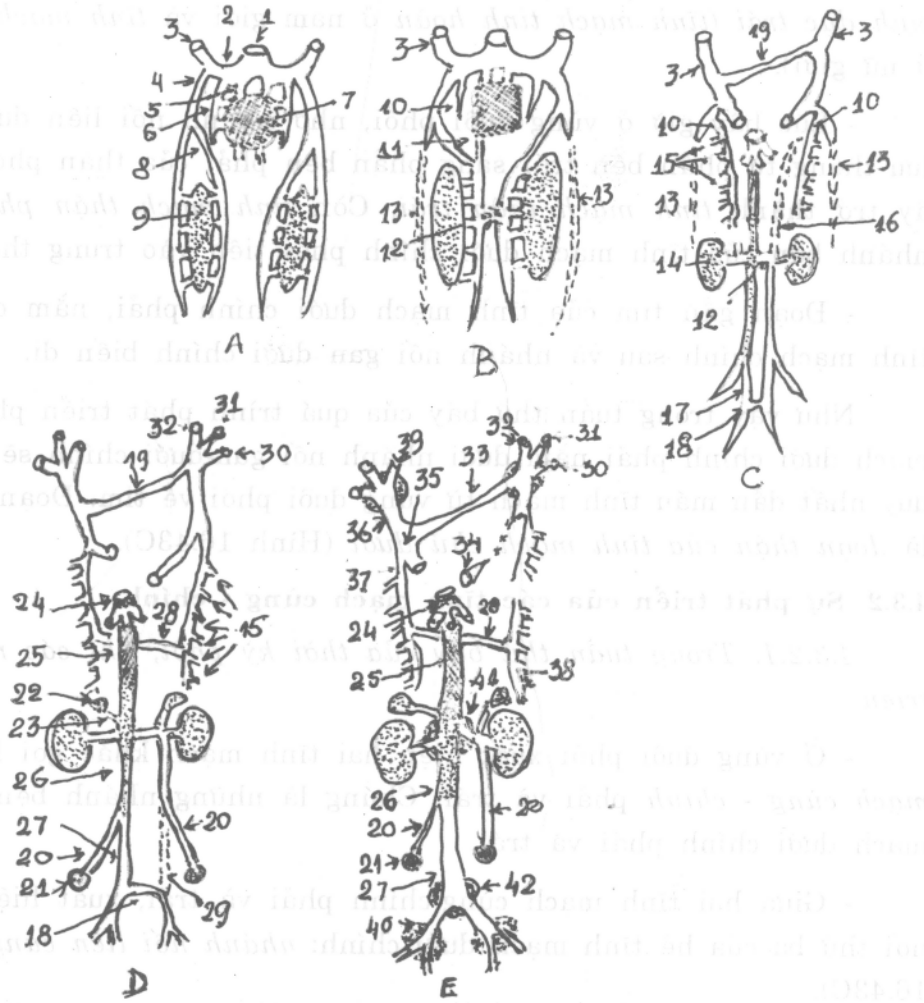
4.3.2.2. Trong tuần thứ chín.

- Tĩnh mạch cùng chính phải vĩnh viễn trở thành *đoạn cùng chính của tĩnh mạch chủ dưới.*

- Nhánh nối liên cùng chính sẽ trở thành *tĩnh mạch chậu gốc trái,* còn đoạn tĩnh mạch cùng chính phải ở dưới nhánh nối ấy sẽ trở thành *tĩnh mạch chậu gốc phải.*

- Ở trên nhánh nối liên cùng chính, tĩnh mạch cùng - chính trái biến đi.

- Đoạn tĩnh mạch dưới chính phải nằm dưới chỗ chia nhánh của tĩnh mạch ấy trở thành *tĩnh mạch tuyến sinh dục phải (tĩnh mạch tinh hoàn* hoặc *tĩnh mạch buồng trứng phải).*



Hình 16.43. Sự phát triển của các tĩnh mạch chủ trên và dưới, các tĩnh mạch đơn và bán đơn, vị trí của các túi bạch huyết ở phôi người.

A. Tuần thứ tư; B. Tuần thứ sáu; C. Tuần thứ bảy; D. Từ tuần thứ chín; E. Tuần thứ chín đến khi trẻ ra đời.

1. Xoang tĩnh mạch; 2. Tĩnh mạch chính chung; 3. Tĩnh mạch chính trước; 4. Tĩnh mạch chính sau; 5. Tĩnh mạch noãn hoàng; 6. Tĩnh mạch rốn; 7. Gan; 8. Tĩnh mạch dưới chính; 9. Trung thận; 10. Tĩnh mạch trên chính; 11. Ống nối gan - dưới chính; 12. Ống nối liên dưới chính; 13. Các đoạn tĩnh mạch chính sau bị teo và biến mất; 14. Thận; 15. Tĩnh mạch gian sườn; 16. Đoạn tĩnh mạch dưới chính trái bị teo và biến mất; 17. Tĩnh mạch cùng chính; 18. Ống nối liên cùng chính; 19. Ống nối liên chính; 20. Tĩnh mạch sinh dục 21. Tuyến sinh dục; 22. Tuyến thượng thận; 23. Tĩnh mạch thượng thận; 24. Đoạn trên gan của tĩnh mạch chủ dưới; 25. Đoạn gan; 26. Đoạn thận; 27. Đoạn cùng chính; 28. Ống nối liên chính; 29. Đoạn tĩnh mạch cùng chính trái bị teo và biến mất; 30. Tĩnh mạch dưới đòn; 31. Tĩnh mạch cảnh ngoài; 32. Tĩnh mạch cảnh trong; 33. Thân tĩnh mạch cánh tay đầu trái; 34. Xoang vành; 35. Tĩnh mạch chủ trên; 36. Thân tĩnh mạch cánh tay đầu phải; 37. Tĩnh mạch đơn; 38. Tĩnh mạch bán đơn; 39. Túi bạch huyết cảnh; 40. Túi bạch huyết sau; 41. Túi bạch huyết sau màng bụng; 42. Bể dưỡng chấp.

- Một đoạn của tĩnh mạch dưới chính trái tạo ra *tĩnh mạch thượng thận trái* mở vào tĩnh mạch thận cùng bên. Còn *tĩnh mạch thượng thận phải* được tạo ra bởi một nhánh bên của tĩnh mạch chủ dưới nằm ở vùng trung thận (Hình 16.43D).

4.3.3. Tóm tắt sự tạo ra tĩnh mạch chủ dưới.

Theo hướng lưu thông máu tĩnh mạch, tĩnh mạch chủ dưới gồm bốn đoạn:

4.3.3.1. Đoạn cùng chính được tạo ra bởi tĩnh mạch cùng chính phải nằm chen vào giữa nhánh nối liên cùng - chính và chỗ phân đôi của tĩnh mạch dưới chính phải;

4.3.3.2. Đoạn thận được tạo ra bởi đoạn tĩnh mạch dưới chính phải nằm chen vào giữa chỗ phân đôi của tĩnh mạch ấy với nhánh nối gan -dưới chính;

4.3.3.3. Đoạn gan được tạo ra bởi nhánh nối này;

4.3.3.4. Đoạn trên gan là đoạn ngoài gan của tĩnh mạch gan đi phải nghĩa là đoạn gần tim nhất của tĩnh mạch noãn hoàng phải (Hình 16.43E).

Vì cả bốn đoạn này đều nằm ở bên phải trên suốt đường đi, cho nên tĩnh mạch chủ dưới nằm ở bên phải cột sống.

4.4. TIẾN TRIỂN CỦA TĨNH MẠCH CHÍNH TRƯỚC VÀ SỰ TẠO RA HỆ TĨNH MẠCH CHỦ TRÊN

4.4.1. Trong tuần thứ bảy của thời kỳ phôi.

Ở phía trên các tĩnh mạch chính chung phải và trái, chen vào giữa hai tĩnh mạch chính trước phải và trái, xuất hiện một nhánh nối chéo từ phải sang trái, từ dưới lên trên. Nhánh nối ấy gọi là nhánh nối liên chính (Hình 16.43C).

4.4.2. Sau tuần thứ bảy.

4.4.2.1. Ở bên trái, phần lớn tĩnh mạch chính chung và đoạn tĩnh mạch chính trước nằm ở dưới đoạn nối đó teo đi, chỉ còn sót lại một đoạn ngắn gần tim của tĩnh mạch chính chung mà về sau trở thành xoang vành của tim (Hình 16.43E). Một nhánh bên của tĩnh mạch chính sau trái sẽ tạo ra tĩnh mạch dưới đòn trái, nhưng về sau tĩnh mạch này lại nối với tĩnh mạch chính trước trái ở trên chỗ nối liên chính.

4.4.2.2. Ở bên phải.

- Tĩnh mạch chính chung và đoạn tĩnh mạch chính trước nằm ở phía dưới nhánh nối liên chính sẽ tạo ra *tĩnh mạch chủ trên.*

- Đoạn tĩnh mạch chính trước nằm chen vào giữa nhánh nối ấy và miệng tĩnh mạch dưới đòn sẽ là thân *tĩnh mạch cánh tay - đầu phải* rất ngắn.

- Nhánh nối liên chính sẽ thành *thân tĩnh mạch cánh tay - đầu trái* dài hơn.

4.4.2.3. Ở cả hai bên, đoạn tĩnh mạch chính trước nằm phía trên miệng tĩnh mạch dưới đòn sẽ là *tĩnh mạch cảnh trong.* Còn *tĩnh mạch cảnh ngoài* chỉ là một nhánh tĩnh mạch chính trước phát sinh muộn hơn. Lúc mới đầu nó mở vào nơi tĩnh mạch dưới đòn nối với tĩnh mạch cảnh trong. Về sau tĩnh mạch cảnh ngoài mở thẳng vào tĩnh mạch dưới đòn (Hình 16.43D, E).

4.5. TIẾN TRIỂN CỦA CÁC TĨNH MẠCH TRÊN CHÍNH VÀ SỰ TẠO RA CÁC TĨNH MẠCH ĐƠN VÀ BÁN ĐƠN

4.5.1. Trong tuần thứ bảy của thời kỳ phôi.

Những tĩnh mạch trên chính phải và trái nhận máu của thành sau thân phôi qua các tĩnh mạch gian sườn.

4.5.1.1. Ở bên phải, những tĩnh mạch gian sườn thứ 4-11 dẫn máu về tĩnh mạch trên chính cùng bên.

4.5.1.2. Ở bên trái, những tĩnh mạch gian sườn thứ 4-7 dẫn máu về tĩnh mạch trên chính cùng bên.

4.5.2. Trong tuần thứ chín.

Giữa hai tĩnh mạch trên chính phải và trái xuất hiện *nhánh nối liên trên chính* (Hình 16.43D).

4.5.3. Sau tuần thứ chín.

4.5.3.1. Ở bên trái, đoạn gần tim của tĩnh mạch trên chính biến đi.

4.5.3.2. Ở bên phải, tĩnh mạch trên chính hợp với đoạn còn sót lại (đoạn gần tim nhất) của tĩnh mạch chính sau tạo thành *tĩnh mạch đơn.*

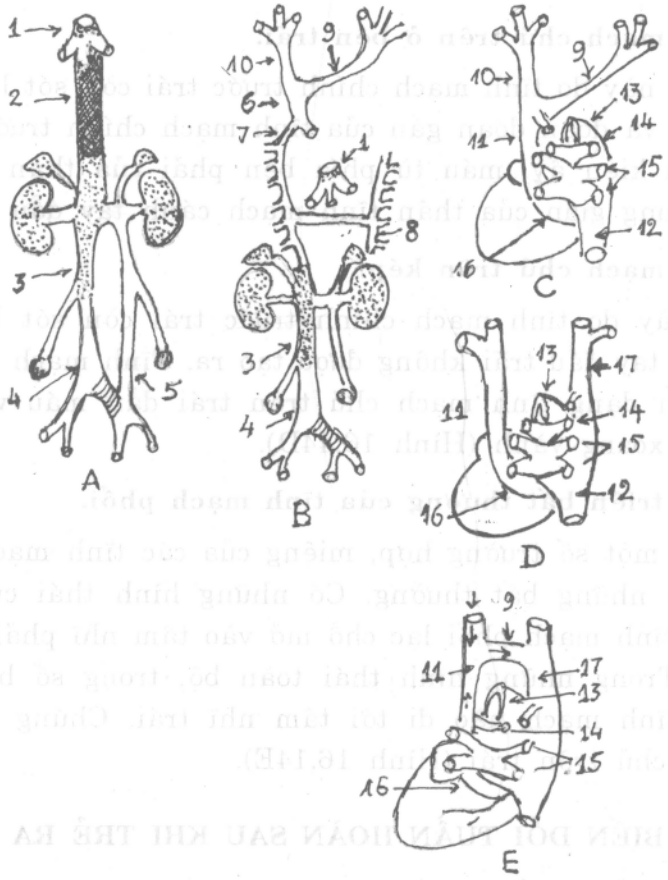
4.5.3.3. Nhánh nối liên trên chính cùng với đoạn xa của tĩnh mạch trên chính trái sẽ tạo ra tĩnh mạch bán đơn (Hình 16.43E).

4.6. NHỮNG DỊ TẬT CỦA CÁC TĨNH MẠCH LỚN

Sự tiến triển phức tạp của các tĩnh mạch chủ trên và dưới giải thích tần số cao dị tật của chúng.

4.6.1. Tĩnh mạch chủ dưới kép ở đoạn thắt lưng.

Trong dị tật này (Hình 16.44A), tĩnh mạch cùng - chính trái nối tiếp với tĩnh mạch dưới chính trái. Tĩnh mạch chậu gốc trái có thể tồn tại hay biến mất nhưng tĩnh mạch sinh dục trái không biến đi.



Hình 16.44. Những dị tật của các tĩnh mạch lớn.

A. Tĩnh mạch chủ trên kép ở đoạn thắt lưng; B. Thiếu tĩnh mạch chủ dưới; C. Tĩnh mạch chủ trên ở bên trái; D. Tĩnh mạch chủ trên kép; E. Tĩnh mạch phổi phát triển bất thường; A.B. Nhìn từ mặt bụng; C-E. Nhìn từ mặt lưng.

1. Đoạn trên gan của tĩnh mạch chủ dưới; 2. Đoạn gan; 3. Đoạn thận; 4. Đoạn cùng chính của tĩnh mạch chủ dưới; 5. Đoạn tĩnh mạch cùng-chính trái còn sót lại tạo ra tĩnh mạch chủ dưới ở bên trái; 6. Tĩnh mạch chủ trên; 7. Tĩnh mạch đơn; 8. Tĩnh mạch bán đơn; 9. Thân tĩnh mạch cánh tay-đầu trái; 10. Thân tĩnh mạch cánh tay - đầu phải; 11. Tĩnh mạch chủ trên ở bên trái; 12. Tĩnh mạch chủ dưới; 13. Quai động mạch chủ; 14. Động mạch phổi; 15. Tĩnh mạch phổi; 16. Xoang vành; 17. Tĩnh mạch chủ trên ở bên phải.

4.6.2. Thiếu tĩnh mạch chủ dưới.

Trong trường hợp này, tĩnh mạch dưới chính phải không trực tiếp nối với tĩnh mạch gan đi phải và máu tĩnh mạch ở phần dưới của thân được dẫn trực tiếp vào tĩnh mạch trên chính phải. Như vậy máu ở vùng đuôi phôi được dẫn về tim qua tĩnh mạch đơn và tĩnh mạch chủ trên. Những

tĩnh mạch của gan mở vào tâm nhĩ phải ở chỗ của tĩnh mạch chủ dưới (Hình 16.44B). Dị tật này thường kết hợp với các dị tật khác của tim.

4.6.3. Tĩnh mạch chủ trên ở bên trái.

Dị tật này do tĩnh mạch chính trước trái còn sót lại. Tĩnh mạch chính chung phải và đoạn đoạn gần của tĩnh mạch chính trước phải bị bịt. Trong những điều kiện ấy, máu từ phía bên phải của thân được dẫn sang bên trái qua trung gian của thân tĩnh mạch cánh tay đầu trái (Hình 16.44C).

4.6.4. Tĩnh mạch chủ trên kép.

Tật này do tĩnh mạch chính trước trái còn sót lại và do thân tĩnh mạch cánh tay đầu trái không được tạo ra. Tĩnh mạch chính trước trái còn sót lại dưới dạng tĩnh mạch chủ trên trái dẫn máu về tâm nhĩ trái qua trung gian xoang vành (Hình 16.44D).

4.6.5. Phát triển bất thường của tĩnh mạch phổi.

Trong một số trường hợp, miệng của các tĩnh mạch phổi mở vào tâm nhĩ trái có những bất thường. Có những hình thái cục bộ trong đó một hay nhiều tĩnh mạch phổi lạc chỗ mở vào tâm nhĩ phải hay vào tĩnh mạch chủ trên. Trong những hình thái toàn bộ, trong số bốn tĩnh mạch phổi, không có tĩnh mạch nào đi tới tâm nhĩ trái. Chúng thường đổ máu vào tĩnh mạch chủ trên trái (Hình 16.14E).

5. NHỮNG BIẾN ĐỔI TUẦN HOÀN SAU KHI TRẺ RA ĐỜI

5.1. TUẦN HOÀN PHÔI THAI

Những hiểu biết hiện nay về sự tuần hoàn phôi thai, một phần lớn là nhờ những nghiên cứu X quang chụp hệ tim mạch thai cừu và thai người.

Sự tuần hoàn máu ở thai khác với sau khi trẻ ra đời chủ yếu bởi máu thai được oxy hoá không phải ở phổi mà ở rau. Thai nhận máu có oxy qua tĩnh mạch rốn trái. Khi tới gan, máu ấy được *trộn lẫn với máu đã giảm bão hoà oxy* từ hệ tĩnh mạch cửa tới gan. Rồi từ gan được dẫn trực tiếp tới tĩnh mạch chủ dưới qua ống Arantius (Hình 16.45A). Trong ống này, ở gần tĩnh mạch rốn, có một hệ thống cơ thắt điều chỉnh lưu lượng máu từ rau tới gan. Ở đoạn gần tim của tĩnh mạch chủ dưới, có sự pha *trộn máu lần thứ hai* giữa máu đã giảm bão hoà oxy từ gan, từ chi dưới, thận và từ vùng đáy chậu tới. Tĩnh mạch chủ dưới dẫn máu tới tâm nhĩ phải. Ở đây, ngoài tĩnh mạch chủ dưới, còn có tĩnh mạch chủ trên và miệng tĩnh mạch vành mở vào.

Từ tâm nhĩ phải, máu có hai con đường tiếp tục dẫn đi, một là tới tâm thất phải qua lỗ nhĩ-thất, hai là đi qua lỗ bầu dục và lỗ thứ phát để

sang tâm nhĩ trái. Vì lỗ bầu dục nằm ngay trước lỗ tĩnh mạch chủ dưới, một phần lớn máu từ tĩnh mạch nầy tới tâm nhĩ phải, tiến thẳng về phía lỗ bầu dục. Vách thứ phát thì dày hơn nên có sức đề kháng mạnh hơn vách nguyên phát. Vì áp lực máu ở tâm nhĩ phải mạnh hơn ở tâm nhĩ trái, vách nguyên phát bị đẩy sang bên trái cho phép máu ở tâm nhĩ phải đi qua lỗ thứ phát sang tâm nhĩ trái. Nhưng lỗ bầu dục có đường kính nhỏ hơn miệng tĩnh mạch chủ dưới nên máu từ tĩnh mạch này tới tâm nhĩ phải đập vào lỗ bầu dục và trộn lẫn với máu đã mất bão hoà oxy từ tĩnh mạch chủ trên và từ tĩnh mạch vành tới. Như vậy có sự *pha trộn máu lần thứ ba* và máu đó tiến xuống tâm thất phải. Máu rời tâm thất phải để vào động mạch phổi.

Vì trong đời sống phôi thai, phổi chưa đảm nhiệm chức năng hô hấp nên phổi còn đặc, lòng các phế nang chưa giãn, lượng máu chứa trong nhu mô phổi rất nhỏ. Thành của các động mạch phổi thì dày, lòng của chúng hẹp. Do đó áp lực máu trong các động mạch phổi lớn. Điều này giải thích tại sao áp lực máu ở tâm nhĩ phải lớn hơn ở tâm nhĩ trái. Một phần lớn máu động mạch phổi đi qua ống động mạch để vào động mạch chủ và trộn lẫn với máu động mạch chủ tức là máu từ tâm thất trái tới. Đó là *sự pha trộn máu lần thứ tư.*

Kết quả là động mạch chủ mang một phần lớn máu dành cho sự tuần hoàn phổi. Từ động mạch chủ, một phần máu được phân phối cho các tạng, một phần được dẫn đi bởi động mạch rốn để tới rau. Tóm lại trên đường lưu thông từ rau đến các cơ quan phôi thai, máu tĩnh mạch rốn vốn rất giàu oxy sẽ ngày càng ít oxy vì bị trộn lẫn với máu đã giảm dần bão hoà oxy. Trên lý thuyết, sự trộn lẫn đó xảy ra ở bốn nơi:

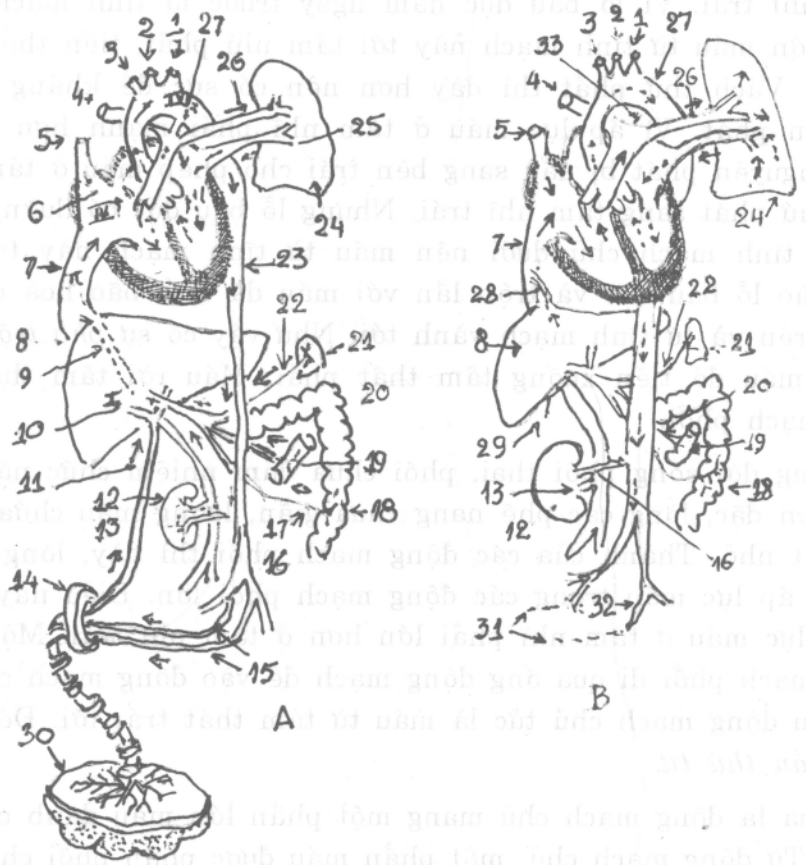
- Trong gan, có sự trộn lẫn với một phần nhỏ máu từ tĩnh mạch cửa tới;

- Trong tĩnh mạch chủ dưới, với máu từ các chi, vùng đáy chậu và từ thận tới;

- Trong tâm nhĩ phải, với máu từ vùng đầu và từ thành tim tới;

- Ở miệng ống động mạch mở vào quai động mạch chủ, với máu từ phổi tới.

Ở động mạch rốn, sự bão hoà oxy trong máu mẹ còn vào khoảng 20%. Cũng cần chú ý rằng vì các động mạch vành và các động mạch cảnh xuất phát từ động mạch chủ ở trên chỗ động mạch chủ nối với ống động mạch cho nên não và cơ tim nhận được máu động mạch có nhiều oxy hơn các tạng khác.



Hình 16.45. Sơ đồ tuần hoàn máu trước và sau khi trẻ ra đời.

A. Trước khi trẻ ra đời; B. Sau khi trẻ ra đời. Những chữ số La Mã trong hình A đánh dấu nơi xảy ra và chỉ số thứ tự lần pha trộn máu.

1. Động mạch dưới đòn trái; 2. Động mạch cảnh gốc trái; 3. Thân động mạch cánh tay- đầu; 4. Động mạch phổi phải; 5. Tĩnh mạch chủ trên; 6. Lỗ bầu dục; 7. Tĩnh mạch chủ dưới; 8. Gan; 9. Ống Arantius; 10. Tĩnh mạch cửa; 11. Tĩnh mạch rốn; 12. Thận; 13. Tĩnh mạch thận; 14. Rốn; 15. Động mạch rốn; 16. Động mạch thận; 17. Tĩnh mạch mạc treo ruột dưới; 18. Đại tràng xuống; 19. Ruột non; 20. Tĩnh mạch mạc treo ruột trên; 21. Lách; 22. Tĩnh mạch lách; 23. Động mạch chủ; 24. Phổi; 25. Tĩnh mạch phổi trái; 26. Động mạch phổi trái; 27. Quai động mạch chủ; 28. Tĩnh mạch trên gan; 29. Dây chằng tròn của gan (vốn là tĩnh mạch rốn trái bị lấp kín). 30. Rau; 31. Dây chằng rốn bên (vốn là những đoạn động mạch rốn bị lấp kín); 32. Động mạch bàng quang trên; 33. Dây chằng động mạch.

5.2. BIẾN ĐỔI TUẦN HOÀN SAU KHI TRẺ RA ĐỜI (Hình 16.45B).

Khi trẻ ra đời, sự tuần hoàn máu có những biến đổi quan trọng và đột ngột do phổi đảm nhiệm chức năng hô hấp và hệ tuần hoàn rau mất đi.

Khi phổi bắt đầu hô hấp, các phế nang giãn ra, lòng các mao mạch máu trong phổi cũng giãn ra, sức cản của các động mạch phổi giảm xuống đột ngột tới trị số rất thấp do đó áp lực máu trong động mạch phổi cũng như trong

tâm thất và tâm nhĩ phải giảm đi. Vì dây rốn bị cắt cho nên áp lực máu trong động mạch chủ cũng như trong tâm thất và tâm nhĩ trái tăng lên. Kết quả là áp lực trong tâm nhĩ trái của thai cao hơn trong tâm nhĩ phải. Vách nguyên phát bị đẩy về phía vách thứ phát để khép lối thông liên nhĩ. Lỗ thứ phát và lỗ bầu dục bị bịt. Trên nguyên tắc, sự bịt lối thông liên nhĩ ngay sau khi trẻ ra đời chỉ là sự bịt lối thông về mặt chức năng do sự chênh lệch áp lực máu trong hai tâm nhĩ. Về mặt giải phẫu, sự bịt lối thông ấy chỉ bắt đầu xảy ra vào khoảng giữa tháng thứ sáu và tháng thứ mười sau khi trẻ ra đời. Sự giảm áp lực trong máu động mạch phổi làm ngừng sự lưu thông máu qua ống động mạch để vào động mạch chủ. Đồng thời, lớp cơ trơn của thành ống động mạch co lại để làm ngừng sự lưu thông máu giữa động mạch phổi và động mạch chủ. Lớp áo trong của ống động mạch cũng tăng sinh để bịt ống ấy lại. Sự bịt ống động mạch về mặt giải phẫu đòi hỏi phải 3-4 tháng sau khi trẻ ra đời mới hoàn thành. Lúc bấy giờ ống động mạch sẽ dần dần biến thành dây chằng động mạch.

Về mặt chức năng, sự bịt các động mạch rốn xảy ra một vài phút sau khi trẻ ra đời do sự co thắt các cơ trơn ở thành động mạch và sự co thắt ấy có thể được giải thích bằng các kích thích nhiệt và cơ học, cũng như bằng những biến đổi áp lực oxy. Về mặt giải phẫu sự bịt vĩnh viễn các động mạch rốn do sự tăng sinh của mô xơ kéo dài khoảng 2-3 tháng. Đoạn xa của động mạch rốn sẽ biến thành *dây chằng rốn bên,* đoạn gần vẫn thông và trở thành *động mạch bàng quang trên.* Sự bịt kín tĩnh mạch rốn và ống Arantius xảy ra ít lâu sau khi động mạch rốn bị lấp. Do đó máu của rau có thể qua hệ tuần hoàn của trẻ mới ra đời trong chốc lát và lúc bấy giờ trọng lượng của trẻ có thể tăng 1-4% trước khi tuần hoàn rau ngừng lại. Sau khi bị lấp kín, tĩnh mạch rốn sẽ biến thành dây chằng tròn và ống Arantius sẽ thành *dây chằng tĩnh mạch của gan.*

6. HỆ MẠCH BẠCH HUYẾT

6.1. NGUỒN GỐC CỦA HỆ BẠCH HUYẾT

Về nguồn gốc của hệ bạch huyết, có hai quan niệm khác nhau:

6.1.1. Quan niệm của Huntington và của Mc-Clure.

Theo Huntington (C.B.Huntington, 1908) và Mc Clure (C.FW. Mc Clure và E.G Butler, 1925), những khoảng bạch huyết xuất hiện trong trung mô dưới dạng những khe hẹp và những tế bào dài tạo nên thành của các khe ấy có tính chất của tế bào nội mô. Những khoảng bạch huyết ấy tạo ra những mớ mao mạch bạch huyết,

từ đó những túi bạch huyết được hình thành. Sự liên lạc giữa hệ thống bạch huyết và hệ thống tĩnh mạch máu được coi là thứ phát.

6.1.2. Quan niệm của Sabin.

Trái lại theo Sabin (F.R. Sabin, 1902), những mạch bạch huyết đầu tiên được sinh ra dưới dạng mao mạch từ nội mô của các mao mạch máu để tạo ra những mớ mao mạch bạch huyết. Chúng sẽ mất liên lạc với tĩnh mạch máu và họp lại với nhau để tạo ra những túi bạch huyết.

6.2. SỰ PHÁT TRIỂN CỦA CÁC MẠCH BẠCH HUYẾT

Ở phôi người, những mạch bạch huyết phát sinh từ sáu túi bạch huyết. Những túi bạch huyết này gồm:

- *Một đôi túi bạch huyết cảnh* nằm ở chỗ nối giữa tĩnh mạch dưới đòn và tĩnh mạch chính trước. Đó là những túi bạch huyết xuất hiện trước tiên.

Một đôi túi bạch huyết sau nằm ở chỗ nối giữa tĩnh mạch chậu với tĩnh mạch chính sau:

- *Một túi bạch huyết sau màng bụng* nằm ở rễ mạc treo ruột, gần tuyến thượng thận.

- Một bể dưỡng chấp, nằm đối diện với các đốt sống thắt lưng thứ ba và thứ tư (Hình 16.45E).

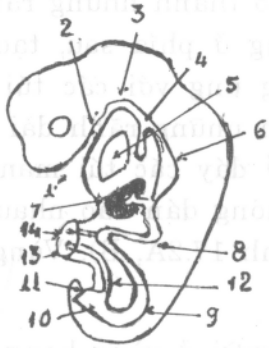
Ở những động vật có vú thấp kém, còn có một đôi túi bạch huyết phụ. Đó là những *túi bạch huyết dưới đòn,* nhưng ở phôi người, những túi ấy chỉ là phần bành trướng của túi bạch huyết cảnh.

Sau khi trẻ ra đời, những mạch bạch huyết phát sinh từ các túi bạch huyết chạy dọc theo các mạch máu tương ứng. Nhưng nhiều mạch bạch huyết mới khác phát sinh từ trung mô và nối với những mạch bạch huyết đã có trước. Trong thành của thân phôi và trong thành ruột, những đám mao mạch bạch huyết sâu nhất là những đám phát triển đầu tiên. Do sự phát triển của chúng, những mạch bạch huyết ở các lớp nông hơn lần lượt được tạo ra. Về mặt phát triển chủng loại, ống ngực nằm ở hai bên. Ở loài người nó gồm mạch bạch huyết phải, ống ngang và đoạn đầu mạch bạch huyết trái. Theo quan niệm của Sabin, nó được tạo ra bởi ống nối giữa túi bạch huyết cảnh và bể dưỡng chấp. Khi nối với bể dưỡng chấp, lúc mới đầu, nó là một cấu trúc kép, về sau các mạch bạch huyết họp lại với nhau để tạo ra *ống ngực.* Trong tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ, nhiều *van* được sinh ra trong ống ngực, nhưng trước khi trẻ ra đời, một số lớn van ấy biến đi. Những van còn sót lại được tạo ra ở những nơi mà ống ngực chịu những sức ép, nghĩa là ở những nơi ống ngực bắt chéo thực quản và động mạch chủ.

CHƯƠNG 17

VÙNG MANG VÀ SỰ TẠO RA MẶT, MŨI, MIỆNG, VÀ CÁC CƠ QUAN VÂY QUANH VÀ TRONG MIỆNG

Sự phát triển của bộ máy hô hấp có liên quan tới sự phát triển của bộ máy tiêu hoá. Bởi vậy người ta thường nghiên cứu sự phát triển của chúng cùng với nhau. Biểu mô các đường hô hấp và tiêu hoá từ họng trở xuống và biểu mô các tuyến phụ thuộc có chung nguồn gốc nội bì ruột nguyên thuỷ. Khi nghiên cứu sự phát triển của ruột nguyên thuỷ, người ta thường chia ống ruột thành bốn đoạn từ trên xuống dưới (Hình 17.1):



Hình 17.1. Các đoạn ruột nguyên thuỷ ở phôi người 4-5 tuần.

1. Miệng nguyên thuỷ; 2. Màng họng; 3. Ruột họng; 4. Rãnh (ống) thanh - khí quản; 5. Khoang màng ngoài tim; 6. Đoạn sau ruột trước (dạ dày); 7. Mầm gan; 8. Ruột giữa (quai ruột nguyên thuỷ); 9. Ruột sau; 10. Ổ nhớp. 11. Màng nhớp; 12. Niệu nang; 13. Cuống phôi; 14. Ống noãn hoàng.

- *Ruột họng,* gọi tắt là *họng,* là đoạn trước của ruột trước, nằm chen vào giữa màng họng và miệng ống thanh - khí quản;

- *Đoạn sau ruột trước* kéo dài từ miệng ống thanh - khí quản tới gốc của mầm gan và các đường dẫn mật;

- *Ruột giữa* bắt đầu từ phía dưới mầm gan và các đường dẫn mật tới nơi tương ứng với chỗ nối đoạn 1/3 giữa và đoạn 1/3 trái của đại tràng ngang người trưởng thành;

- *Ruột sau* là đoạn còn lại của ruột nguyên thuỷ tới màng nhớp.

Sự phát triển của ruột họng có liên quan tới sự tạo ra *vùng mang*, một vùng sẽ sinh ra nhiều cơ quan quan trọng của mặt, mũi, miệng, đầu và cổ. Sự phát triển các cơ quan đó rất phức tạp. Trước khi nghiên cứu sự phát triển của hệ hô hấp và hệ tiêu hoá, trong chương này, chúng ta nghiên cứu sự hình thành, phát triển của vùng mang, sự tạo ra mặt, mũi, miệng, các cơ quan vây quanh và nằm trong miệng.

1. VÙNG MANG

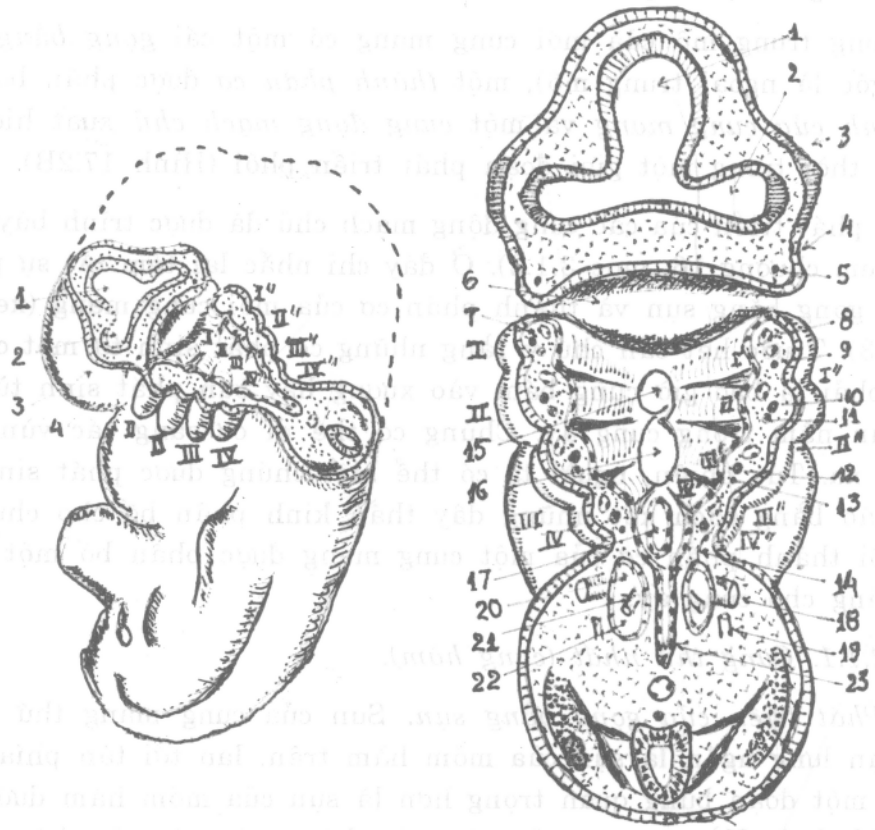
1.1. SỰ PHÁT SINH

Họng phôi là đoạn đầu của ruột trước bị ép dẹt theo hướng lưng-bụng. Ở hai thành bên và bờ trước (bờ hướng về phía bụng), trung mô tụ đặc lại, tạo thành năm khối lồi lên, dài theo hướng lưng - bụng và lan ra tới bờ trước của họng. Những khối ấy, gọi là các *cung mang*, được phủ ở mặt trong bởi nội bì ruột họng và ở mặt ngoài bởi ngoại bì da (Hình 17.2).

Ở mặt họng, chen vào giữa các cung mang, nội bì ruột họng lồi ra phía ngoài, vào trung mô, tạo thành những rãnh cũng dải theo hướng lưng-bụng, hẹp ở phía trước, rộng ở phía sau, tạo thành những *túi mang nội bì*. Ở mặt ngoài phôi, tương ứng với các túi mang nội bì, ngoại bì cũng lõm vào trung mô, tạo thành những rãnh dài theo hướng lưng-bụng, gọi là những *túi mang ngoại bì*. Ở đáy các túi mang nội và ngoại bì tương ứng với nhau, nội và ngoại bì không dán vào nhau mà còn ngăn cách nhau bởi một lớp trung mô mỏng (Hình 17.2A, B). Vùng có những cung mang và túi mang gọi là *vùng mang*.

Nhìn mặt ngoài phôi người ở vùng họng, ta chỉ thấy bốn cung mang. Cung thứ nhất gọi là *cung hàm* mà đầu hướng về phía bụng chia thành hai mỏm: *mỏm hàm trên* nằm lui về phía lưng và *mỏm hàm dưới* lan về phía bụng phôi. Cung thứ hai gọi là *cung móng*. Những túi mang nội và ngoại bì thứ nhất nằm chen vào giữa các cung mang thứ nhất và thứ hai. Các túi mang tiếp theo sắp xếp theo kiểu như vậy, lần lượt nhau theo hướng đầu-đuôi phôi. Cung thứ nhất là cung xuất hiện trước tiên. Khi các cung mang ở phía đuôi phôi xuất hiện thì những cung mang ở phía đầu phôi dần dần biến đi. Những cung mang ở phía đầu phát triển mạnh hơn những cung ở phía đuôi phôi. Bởi vậy ở loài người có sáu cung mang không song song tồn tại. Những cung thứ năm và thứ sáu rất thô sơ và nhìn mặt

ngoài phôi, ta chỉ thấy bốn cung xuất hiện rõ rệt. Đó là những cung đầu tiên. Tuy nhiên, túi mang nội bì thứ năm được nảy mầm và thường được coi là túi thừa của túi mang nội bì thứ tư, nhưng không có túi mang ngoại bì tương ứng với nó ở mặt ngoài phôi.



Hình 17.2. Vùng mang ở phôi người 5mm (đầu tuần thứ năm).

A. Thiết đồ ngang đoạn đầu phôi cho thấy thành, sàn họng và vùng mang; B. Phóng to mặt cắt ở hình A và nhìn từ phía lưng phôi.

1. Não thất thứ ba; 2. Túi thị giác; 3. Tấm thị giác; 4. Mỏm hàm trên; 5. Dây thần kinh hàm trên; 6. Miệng nguyên thuỷ; 7. Sụn của cung mang thứ nhất (sụn Meckel); 8. Cung động mạch chủ thứ nhất; 9. Dây thần kinh hàm dưới; 10. Sụn của cung mang thứ hai (sụn Reichert); 11. Dây thần kinh mặt (dây VII); 12. Sụn của cung mang thứ ba; 13. Dây thần kinh lưỡi họng (dây IX); 14. Dây thần kinh thanh quản trên; 15. Củ lẻ; 16. Lồi dưới mang; 17. Thanh quản; 18. Tĩnh mạch chính chung; 19. Động mạch chủ lưng; 20. Khoang màng ngoài tim; 21. Mầm phổi; 22. Ống màng phổi - màng bụng; 23. Thực quản. Các chữ số La Mã I, II, III và IV, chỉ số thứ tự các cung mang, I', II', III', và IV' chỉ số thứ tự của các túi màng nội bì, I" II", III" và IV" chỉ số thứ tự của các túi mang ngoại bì.

Ở phôi người, đáy các túi mang nội và ngoại bì không bao giờ thủng để thông các túi mang nội và ngoại bì tương ứng với nhau và để tạo ra các *khe mang*. Các cung mang cũng không bao giờ biến thành các *lá mang*, cơ quan hô hấp, như ở loài cá.

1.2. NHỮNG CƠ QUAN PHÁT SINH TỪ VÙNG MANG

1.2.1. Những cơ quan phát sinh từ các cung mang.

Trong trung mô của mỗi cung mang có một cái *gọng bằng sụn* (mà nguồn gốc là ngoại trung mô), một *thành phần cơ* được phân bố một *dây thần kinh của cung mang* và một *cung động mạch chủ* xuất hiện và tồn tại tạm thời trong một giai đoạn phát triển phôi (Hình 17.2B).

Sự phát triển của các cung động mạch chủ đã được trình bày ở chương trước (xem chương 16, mục 3.1.2). Ở đây chỉ nhắc lại tóm tắt sự phát triển của các gọng bằng sụn và thành phần cơ của mỗi cung mang (xem chương 12 và 13). Trước hết cần chú ý rằng những cơ phát sinh từ một cung mang không phải là bao giờ cũng bám vào xương hay sụn phát sinh từ cái gọng bằng sụn nằm trong cung ấy. Chúng có thể di cư sang các vùng lân cận hay rất xa. Tuy nhiên, người ta có thể biết chúng được phát sinh từ cung mang nào bằng cách xét những dây thần kinh phân bố cho chúng vì lúc đầu, mỗi thành phần cơ của một cung mang được phân bố một dây thần kinh riêng cho cung ấy.

1.2.1.1. Cung thứ nhất (cung hàm).

- *Phát triển của gọng bằng sụn.* Sụn của cung mang thứ nhất gồm một đoạn lưng ngắn là sụn của mỏm hàm trên, lan tới tận phía sau vùng mắt và một đoạn bụng quan trọng hơn là sụn của mỏm hàm dưới (còn gọi là sụn Meckel). Về sau, sụn của các mỏm hàm trên và mỏm hàm dưới biến đi trừ hai đoạn nhỏ của chúng nằm ở phía lưng còn sót lại sẽ tạo ra *xương búa* và *xương đe*.

Trung mô của mỏm hàm trên sinh ra *xương hàm trên, xương gò má* và *mỏm gò má của xương thái dương. Xương hàm dưới* được tạo ra trực tiếp từ trung mô vây quanh sụn của mỏm hàm dưới (sụn Meckel). Một phần sụn này biến thành mô xơ và tạo ra *dây chằng bướm hàm.*

Như vậy các mỏm hàm trên và mỏm hàm dưới góp phần quan trọng vào sự tạo ra các xương mặt và các xương nhỏ của tai giữa.

- *Phát triển của thành phần cơ.* Thành phần cơ của cung mang thứ nhất sinh ra các *cơ nhai* (gồm *cơ cắn, cơ thái dương* và *cơ chân bướm*), *đoạn bụng trước của cơ hai thân, cơ căng màng nhĩ, cơ căng màn họng.*

- *Phân bố thần kinh cho các cơ phát sinh từ cung mang thứ nhất.* Những cơ phát sinh từ cung mang thứ nhất được phân bố *nhánh hàm dưới* của *dây thần kinh sinh ba* (dây V), dây của cung mang thứ nhất. Vì trung mô của cung mang thứ nhất cũng góp phần vào sự tạo ra chân bì của da mặt nên sự phân bố thần kinh cảm giác cho da mặt là các *nhánh ổ mắt, hàm trên và hàm dưới.*

1.2.1.2. Cung mang thứ hai (cung móng).

- *Phát triển của gọng bằng sụn.* Sụn của cung mang thứ hai sẽ sinh ra *xương bàn đạp, mỏm trâm của xương thái dương* ở đoạn lưng của nó và *sừng nhỏ* cũng như *phần đầu của thân xương móng* ở đoạn bụng.

- *Phát triển của thành phần cơ và phân bố thần kinh cho các cơ.* Những cơ sinh ra từ cung mang thứ hai gồm: *cơ của xương bàn đạp, cơ trâm-móng, phần bụng sau của cơ hai thân* và các *cơ bám da của mặt.* Những cơ ấy được phân bố *dây thần kinh mặt* (dây VII).

1.2.1.3. Cung mang thứ ba.

- *Phát triển của thành phần sụn.* Sụn của cung mang thứ ba tham gia vào sự tạo ra *đoạn đuôi và sừng lớn xương móng.*

- *Phát triển của thành phần cơ và phân bố thần kinh cho các cơ.* Trung mô của cung mang thứ ba chỉ sinh ra một cơ duy nhất là *cơ trâm họng.* Cơ này được phân bố *dây thần kinh lưỡi họng* (dây IX). Một phần của cơ lưỡi cũng được sinh ra từ cung mang này vì được phân bố dây thần kinh lưỡi họng.

1.2.1.4. Các cung mang thứ tư và thứ sáu.

- *Phát triển của thành phần sụn.* Những sụn của hai cung này sát nhập với nhau để tạo ra các *sụn thanh quản: sụn giáp, sụn nhẫn, sụn sừng, sụn phễu.*

- *Phát triển của thành phần cơ.* Những cơ phát sinh từ trung mô cung mang thứ tư gồm: *cơ nhẫn - giáp, cơ nâng màn họng, cơ khít họng* và được phân bố *dây thần kinh thanh quản trên,* một nhánh của dây thần kinh phế vị (dây X) và là dây thần kinh của cung mang thứ tư. Những *cơ nội tại của thanh quản* được phân bố *dây thần kinh thanh quản dưới* (còn gọi là *dây thần kinh quặt ngược*), cũng là một nhánh của dây thần kinh phế vị (dây X), dây của cung mang thứ sáu.

1.2.2. Các cơ quan phát sinh từ các túi mang nội bì.

Biểu mô phủ các túi mang nội bì sinh ra một số cơ quan quan trọng của đầu, mặt và cổ.

1.2.2.1. Túi mang nội bì thứ nhất. Túi mang nội bì thứ nhất tạo thành một túi thừa hình ống đến tiếp xúc với đáy túi mang ngoại bì tương ứng với nó, nghĩa là tiếp xúc với đáy ống tai ngoài. Đoạn xa của túi thừa đó phình to để tạo ra *hòm nhĩ nguyên phát* tức là *tai giữa tương lai.* Đoạn gần của túi ấy thì hẹp và vẫn giữ nguyên hình ống để tạo ra *ống họng - hòm nhĩ* (xem chương 15, mục 4.2.1). Biểu mô nội bì hòm nhĩ tham gia vào sự tạo ra *biểu mô trong của màng nhĩ* (Hình 17.3).

1.2.2.2. Túi mang nội bì thứ hai. Túi mang này bị lấp đi gần như toàn bộ do sự tăng sinh của tế bào biểu mô nội bì (Hình 17.3). Về sau trung mô đến xâm nhập vào đám tế bào tăng sinh ấy để tạo ra *mầm hạnh nhân khẩu cái.* Từ tháng thứ ba đến tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ, mô bạch huyết xâm nhập vào mầm ấy.

1.2.2.3. Túi mang nội bì thứ ba. Đầu xa của túi mang nội bì thứ ba chia làm hai *ngách lưng* và *bụng.* Vào khoảng tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi, biểu mô nội bì của *ngách lưng* biệt hoá thành *mầm tuyến cận giáp dưới,* còn biểu mô nội bì ngách bụng biệt hoá thành *mầm tuyến ức* (Hình 17.3A, A').

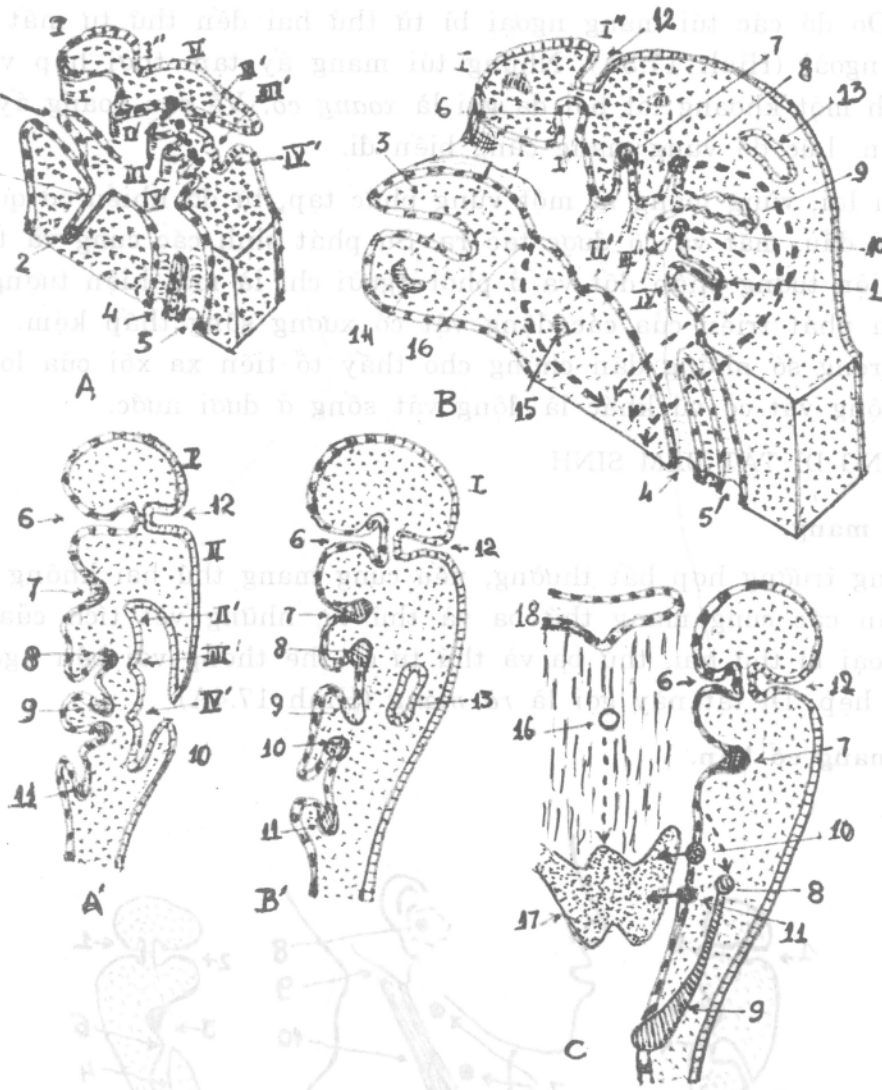
Mầm của tuyến cận giáp dưới phát sinh từ biểu mô nội bì ngách lưng túi mang nội bì thứ ba di cư tới vị trí vĩnh viễn ở mặt lưng tuyến giáp để tạo ra *tuyến cận giáp dưới* của người trưởng thành. Mầm tuyến ức cũng di cư cùng với mầm của tuyến cận giáp dưới để tới vị trí vĩnh viễn ở mặt sau xương ức (Hình 17.3B, B', C).

1.2.2.4. Túi mang nội bì thứ tư và thứ năm. Túi mang nội bì thứ tư cũng có hai ngách lưng và bụng. Biểu mô nội bì của ngách lưng tạo ra mầm *tuyến cận giáp trên* (Hình 17.3A, A'). Sự phát triển của ngách bụng còn chưa rõ. Có tác giả cho rằng ngách bụng của túi mang nội bì thứ tư chính là túi mang nội bì thứ năm phát triển dưới dạng một túi thừa phụ thuộc vào túi mang nội bì thứ tư. Túi thừa ấy sẽ sinh ra *thể mang cuối.* Về sau thể mang cuối đến sát nhập vào tuyến giáp. Những tế bào thể mang cuối biệt hoá thành những *tế bào cận nang,* còn gọi là *tế bào C* tiết ra calcitonin, thấy ở thành túi tuyến giáp. Calcitonin là một hormon đảm nhiệm chức năng điều hoà calci huyết.

1.2.3. Phát triển của các túi mang ngoại bì và sự biến mất vùng mang.

1.2.3.1. Túi mang ngoại bì thứ nhất. Trong số các túi mang ngoại bì, chỉ có túi mang thứ nhất tạo ra các cơ quan vĩnh viễn của người trưởng thành. Đoạn xa của nó tiến vào trung mô và tới tiếp xúc với đáy túi mang nội bì tương ứng với nó. Đoạn ấy sẽ tạo ra *ống tai ngoài* (xem chương 15,

mục 4.3). Lá biểu mô tạo thành đáy ống tai ngoài sẽ tạo ra biểu mô ngoài của màng nhĩ (Hình 17.3).



Hình 17.3. Sự phát triển của vùng mang và sàn họng ở phôi người.

A,A' Dài khoảng 8mm; B, B'. Dài khoảng 13mm' C. Sơ đồ sự di cư của các mầm tuyến cận giáp trên và dưới, mầm tuyến ức và thể mang cuối. Thiết đồ ngang đầu phôi người nhìn từ mặt lưng. I - IV. Số thứ tự các cung mang; I'-IV'. Số thứ tự các túi mang nội bì; I"-IV". Số thứ tự các túi mang ngoại bì.

1. Ống giáp lưỡi; 2. Mầm tuyến giáp; 3. Lưỡi; 4. Ống thanh-khí quản; 5. Thực quản; 6. Ống họng-hòm nhĩ; 7. Mầm hạnh nhân khẩu cái; 8. Mầm tuyến cận giáp dưới; 9. Mầm tuyến ức; 10. Mầm tuyến cận giáp trên; 11. Thể mang cuối; 12. Ống tai ngoài; 13. Xoang cổ; 14. Sụn mỏm hàm dưới (sụn Meckel); 15. Sụn của cung mang thứ hai (sụn Reichert); 16. Lỗ tịt; 17. Tuyến giáp; 18. Họng.

1.2.3.2. Các túi mang khác. Trung mô của cung mang thứ hai tích cực tăng sinh làm cho cung mang ấy phát triển về phía đuôi phôi, chờm lên cung mang thứ ba và thứ tư rồi che khuất các cung ấy. Về sau cung mang thứ hai sát nhập với *mào thượng tâm mạc*. Mào này đánh dấu đoạn dưới của cổ. Do đó các túi mang ngoại bì từ thứ hai đến thứ tư mất liên lạc với bên ngoài (Hình 17.3A). Những túi mang ấy tạm thời họp với nhau, tạo thành một khoang lót bởi da gọi là *xoang cổ*. Về sau xoang ấy biến đi hoàn toàn. Lúc đó vùng mang cũng biến đi.

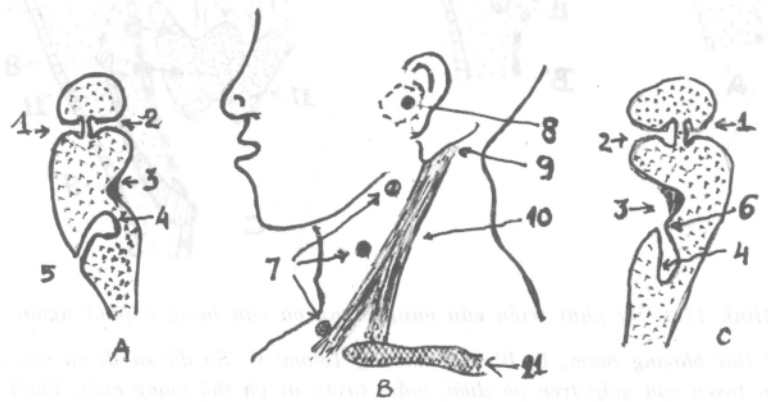
Tóm lại, vùng mang là một vùng phức tạp, từ đó nhiều cơ quan quan trọng của đầu, mặt và cổ được tạo ra. Sự phát sinh các cung và túi mang là một hiện tượng phân đốt và ở phôi người chỉ là một hiện tượng lặp lại quá trình phát triển của các động vật có xương sống thấp kém. Đó cũng là một trong số những dẫn chứng cho thấy tổ tiên xa xôi của loài người và các động vật có vú khác là động vật sống ở dưới nước.

1.3. NHỮNG DỊ TẬT BẨM SINH

1.3.1. Rò mang.

Trong trường hợp bất thường, nếu cung mang thứ hai không che phủ hoàn toàn các cung mang thứ ba và thứ tư, những vết tích của các túi mang ngoại bì thứ hai, thứ ba và thứ tư có thể thông với bên ngoài bằng một ống hẹp. Dị tật này gọi là *rò mang* (Hình 17.4A).

1.3.2. U nang cổ bên.



Hình 17.4. Những dị tật của vùng mang.

A. U nang cổ bên và rò mang ngoài; B. Vị trí thường gặp u nang cổ bên và rò mang; C. U nang cổ bên và rò mang trong.

1. Ống tai ngoài; 2. Ống họng-hòm nhĩ; 3. Mầm hạnh nhân khẩu cái; 4. U nang cổ bên; 5. Rò mang ngoài; 6. Rò mang trong; 7. Vị trí thường gặp u nang cổ bên và rò mang; 8. Vùng có rò mang; 9. Xương chũm; 10. Cơ ức-đòn-chũm; 11. Xương đòn.

Những u nang này là vết tích của xoang cổ và thường nằm theo dọc bờ trước của cơ ức-đòn-chũm (Hình 17.4B). Thường thường, những u nang cổ bên khó nhận thấy ở trẻ mới ra đời và chỉ biểu hiện sau khi kích thước của chúng tăng lên. Chúng thường chứa những tinh thể cholesterol và có khuynh hướng thoái triển dưới hình thức *ung thư biểu mô dạng biểu bì.*

1.3.3. Rò mang trong.

Dị tật này hiếm. Trong trường hợp này, xoang cổ thông với họng bởi một ống nhỏ mà miệng thường khép lại ở vùng hạnh nhân.

2. SỰ TẠO RA MẶT, MŨI, MIỆNG

2.1. MIỆNG NGUYÊN THUỶ VÀ CÁC NỤ MẶT

2.1.1. Ở phôi người cuối tuần thứ ba.

Ở vùng đầu phôi, các túi não phát triển mạnh, do đó đầu phôi rất lớn so với thân và gục vào ngực. Ở vùng ngực, tim cũng phát triển rất mạnh, đẩy lồi thành ngực ra phía trước. Xen vào giữa hai vùng đầu và ngực phôi xuất hiện một cái hốc gọi là *miệng nguyên thuỷ.* Đáy miệng nguyên thuỷ được bịt bởi màng họng cấu tạo bởi hai lá phôi: ngoại và nội bì, không có trung bì chen vào giữa. Màng ấy vốn là tấm trước đây sống đã dán vào ngoại bì. Nó ngăn cách miệng với họng (Hình 17.1).

2.1.2. Cuối tuần thứ tư.

Vì cấu tạo bởi ngoại và nội bì đã dán vào nhau, màng họng rách ra. Lúc bấy giờ, miệng nguyên thuỷ thông với họng và được định ranh giới bởi năm cái nụ gọi là những *nụ mặt.* Những nụ ấy gồm:

- *Hai nụ hàm dưới* nằm ở bờ dưới miệng nguyên thuỷ, vốn là đầu xa của mỏm hàm dưới. Hai nụ này gắn với nhau ở đường dọc giữa.

- *Hai nụ hàm trên* nằm ở hai bên, vốn là đầu xa của mỏm hàm trên;

- *Một nụ trán* được tạo ra ở bờ trên miệng nguyên thuỷ, dưới hình thức một khối lồi tròn. Ở mỗi bên nụ trán, ngay trên miệng nguyên thuỷ xuất hiện hai chỗ ngoại bì dày lên tạo thành hai *tấm khứu giác* (Hình 17.5A).

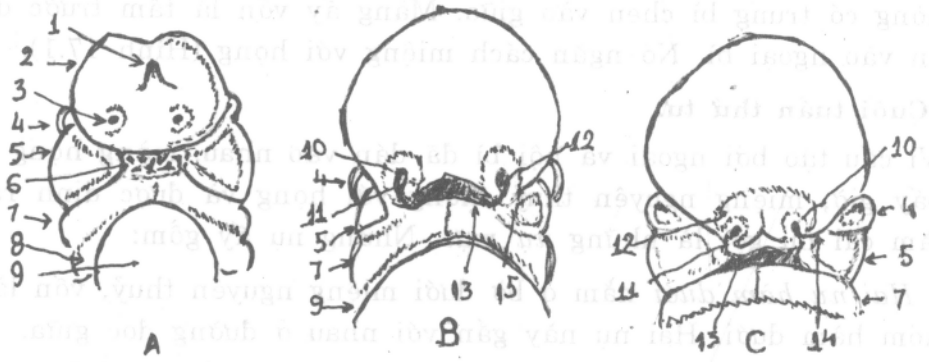
2.1.3. Trong tuần thứ năm.

Do sự tăng sinh của trung mô bên dưới đẩy ngoại bì lồi lên, có hai cái mào xuất hiện và vây quanh không hoàn toàn mỗi tấm khứu giác để tạo ra ở mỗi bên nụ trán hai *nụ mũi trong* và *ngoài.* Đầu dưới những nụ ấy ngăn cách nhau bởi một cái rãnh gọi là *rãnh khứu.* Lúc bấy giờ tấm khứu giác nằm ở đáy một cái hố gọi là *hố khứu giác.* Hố này ngày càng sâu không những do những nụ mũi trong và ngoài nâng cao lên mà còn

do tấm khứu giác lót đáy hố lõm sâu vào trung mô. Hố khứu giác về sau sẽ thành *hốc mũi*. Giữa nụ mũi ngoài và nụ hàm trên có một cái khe gọi là *khe ổ mắt-mũi* (Hình 17.5B).

2.1.4. Trong tuần thứ sáu và thứ bảy.

Sự phát triển của mặt mạnh hơn. Những nụ hàm trên tiếp tục tăng sinh về phía đường giữa, đẩy những nụ mũi ngoài và trong về phía đó. Những nụ mũi trong ở hai bên tiến lại gần nhau, sát nhập với nhau tạo thành phần giữa của mũi, một phần môi trên, hàm trên và vòm miệng nguyên phát. Ở mỗi bên, đầu dưới của các nụ mũi trong và ngoài cũng sát nhập với nhau và với nụ hàm trên. Môi dưới và cằm được tạo ra do sự nhập với nhau của hai nụ hàm dưới ở đường dọc giữa. Bên trong hai nụ hàm dưới, trung mô vây quanh sụn của mỏm hàm dưới (sụn Meckel) tạo ra xương hàm dưới qua quá trình cốt hoá trong màng. Khi đầu dưới của các nụ mũi trong và ngoài sát nhập với nhau và với nụ hàm trên, rãnh khứu biến mất. Những nụ mũi ngoài tạo ra cánh mũi. Môi trên được tạo ra bởi hai nụ mũi trong và hai nụ hàm trên (Hình 17.5C).



Hình 17.5. Những nụ mặt ở phôi người.
A. 3-4 tuần; B. 5-6 tuần; C. 7-8 tuần.

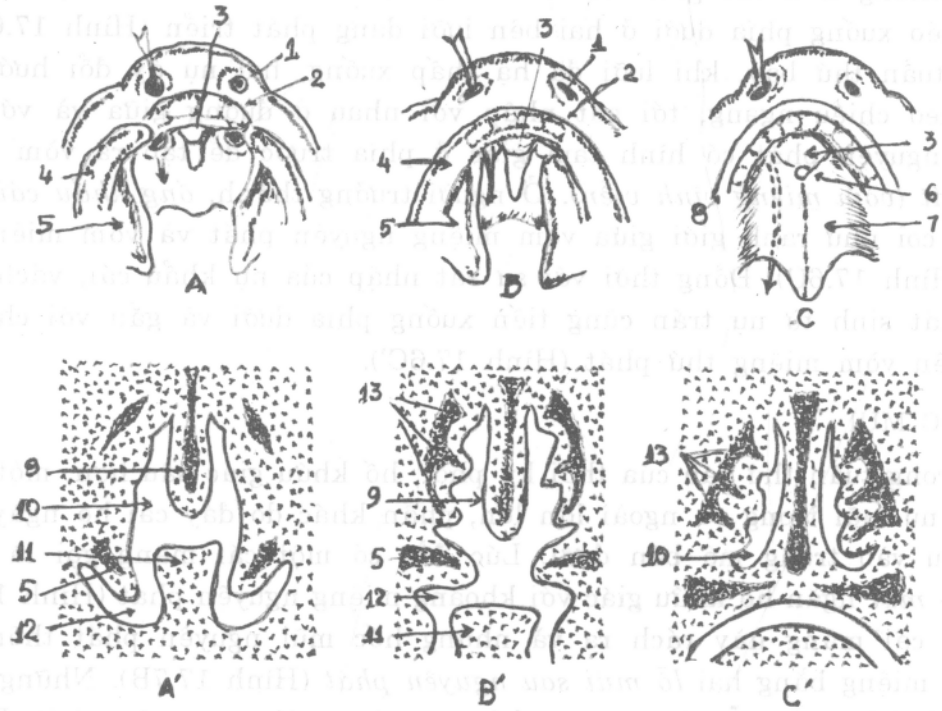
1. Lỗ thần kinh trước chưa khép kín; 2. Nụ trán; 3. Tấm khứu giác; 4. Mầm mắt; 5. Nụ hàm trên; 6. Màng họng bịt đáy miệng nguyên thuỷ bị rách; 7. Nụ hàm dưới; 8. Cung mang thứ hai; 9. Tim; 10. Hố khứu giác; 11. Nụ mũi trong; 12. Nụ mũi ngoài; 13. Miệng nguyên thuỷ; 14. Rãnh lệ-mũi; 15. Khe ổ mắt-mũi.

Sự sát nhập giữa nụ mũi ngoài với nụ hàm trên rất phức tạp. Như đã nói trên, lúc mới đầu chúng ngăn cách nhau bởi khe ổ mắt-mũi. Do sự tăng sinh của trung mô bên dưới, khe đó trở thành một rãnh nông gọi là *rãnh lệ-mũi*. Ở sàn cái rãnh ấy, ngoại bì tạo ra một dây tế bào biểu mô tách rời khỏi ngoại bì trên mặt. Sau đó dây tế bào trở thành rỗng và tạo

ra một cái ống gọi là *ống lệ mũi* ở quãng dưới; ống phình ra ở quãng giữa thành *túi lệ*. Còn đầu trên của ống giáp với ổ mắt thì chia thành hai *tiểu quản lệ* thông với bên ngoài ở góc trong ổ mắt. Khi dây tế bào tách rời khỏi ngoại bì trên mặt thì nụ mũi ngoài và nụ hàm trên cũng gắn với nhau do đó rãnh lệ-mũi và rãnh khứu biến mất.

2.2. ĐOẠN GIAN HÀM TRÊN

Sự sát nhập của các nụ mũi trong không phải chỉ xảy ra ở trên mặt mà còn ở trong sâu. Theo ý kiến của Patten (1961), tất cả các thành phần cấu tạo thành trên khoang miệng phôi lúc bấy giờ đã có, sẽ tạo ra *đoạn gian hàm trên* của người trưởng thành. Đoạn này gồm:



Hình 17.6. Sự tạo ra vòm miệng nguyên phát và thứ phát.

A, B, C. Vòm miệng và hốc mũi nhìn từ mặt dưới; A', B' C'. Thiết đồ trán vùng đầu phôi; A, A'. Ở phôi người 6 tuần rưỡi; B, B'. Ở phôi người bảy tuần rưỡi; C' C. Ở phôi người 10 tuần. Mũi tên xuyên qua lỗ mũi cho phép xác định hốc mũi thông với vòm miệng. Vách nguyên phát phát triển ở mặt phẳng bên dưới.

1. Lỗ mũi trước; 2. Đoạn gian hàm trên; 3. Vòm miệng nguyên phát; 4. Lợi của hàm trên; 5. Nụ khẩu cái; 6. Ống khẩu cái trước; 7. Vòm miệng thứ phát; 8. Môi trên; 9. Vách ngăn mũi; 10. Hốc mũi; 11. Lưỡi; 12. Khoang miệng; 13. Các xoăn mũi; 14. Nơi gắn các nụ khẩu cái với nhau và với vách ngăn mũi.

- *Một thành phần môi* sẽ sinh ra rãnh giữa môi trên;

- *Một thành phần lợi* mang bốn răng cửa của hàm trên;

- *Một thành phần vòm miệng* sẽ tạo ra vòm miệng nguyên phát.

Về phía sọ, đoạn gian hàm trên tiếp với bờ dưới của *vách mũi* phát sinh từ nụ trán (Hình 17.6B).

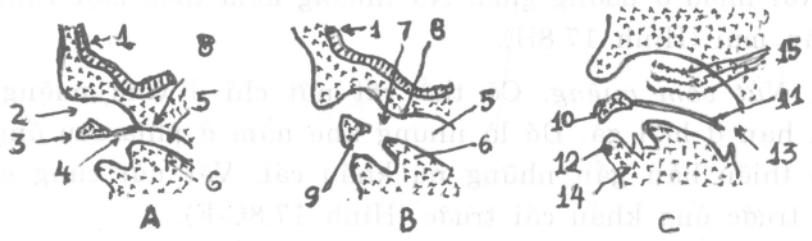
2.3. VÒM MIỆNG THỨ PHÁT

Như vậy vòm miệng nguyên phát tham gia vào việc tạo ra *đoạn gian hàm trên*. Nhưng phần lớn vòm miệng vĩnh viễn được tạo ra bởi hai lá dẹt phát sinh từ những đoạn sâu của các nụ hàm trên. Những lá đó, gọi là *nụ khẩu cái*, xuất hiện trong tuần thứ sáu của thời kỳ phôi và ở phía trước. Chúng tiến vào giữa (Hình 17.6A, A'). Lúc mới đầu hai nụ khẩu cái tiến chéo xuống phía dưới ở hai bên lưỡi đang phát triển (Hình 17.6A,A'). Trong tuần thứ bảy, khi lưỡi đã hạ thấp xuống, hai nụ ấy đổi hướng và tiến theo chiều ngang, tới sát nhập với nhau ở đường giữa và với vòm miệng nguyên phát có hình tam giác ở phía trước để tạo ra vòm *miệng thứ phát (vòm miệng vĩnh viễn)*. Ở người trưởng thành, *ống khẩu cái trước* có thể coi như ranh giới giữa vòm miệng nguyên phát và vòm miệng thứ phát (Hình 17.6C). Đồng thời với sự sát nhập của nụ khẩu cái, vách ngăn mũi phát sinh từ nụ trán cũng tiến xuống phía dưới và gắn với chúng ở mặt trên vòm miệng thứ phát (Hình 17.6C').

2.4. HỐC MŨI

Trong tuần thứ sáu của thời kỳ phôi, hố khứu giác sâu hơn, một phần do các nụ mũi trong và ngoài lớn lên, phần khác do đáy cái hố ngày càng lõm sâu vào trung mô bên dưới. Lúc đầu có một cái màng gọi là *màng miệng - mũi* ngăn hố khứu giác với khoang miệng nguyên phát (Hình 17.7A). Sau đó cái màng này rách ra và những hốc mũi nguyên phát thông với khoang miệng bằng hai *lỗ mũi sau nguyên phát* (Hình 17.7B). Những lỗ ấy nằm ở hai bên đường giữa, ngay phía sau vòm miệng nguyên phát. Về sau do sự phát triển và gắn vào nhau của hai nụ khẩu cái và do sự gắn của các nụ ấy vào vòm miệng nguyên phát để tạo ra vòm miệng thứ phát, đồng thời cũng do sự phát triển của hốc mũi, những lỗ mũi sau nằm ngay chỗ hốc mũi tiếp với họng. Ở các động vật lưỡng cư, hốc mũi vẫn thông với miệng.

Những xoăn mũi bên và xoăn mũi thuộc xương sàng là do trung mô dưới ngoại bì tạo ra. Tất cả các động vật có màng ối đều có xoăn mũi bên nhưng chỉ động vật có vú mới có xoăn mũi thuộc xương sàng (Hình 17.6 và 17.7).



Hình 17.7. Thiết đồ đứng dọc giữa đầu phôi và đầu người trưởng thành cho thấy sự ngăn hốc mũi với khoang miệng.

A. Đầu phôi người 6 tuần, qua hốc mũi nguyên thuỷ và qua bờ dưới nụ mũi trong; B. Đầu phôi người 9 tuần; C. Đầu người trưởng thành.

1. Thành túi não; 2. Hốc mũi nguyên thuỷ; 3. Nụ mũi trong; 4. Màng miệng - mũi; 5. Khoang miệng; 6. Lưỡi; 7. Lỗ mũi sau nguyên phát; 8. Vòm miệng nguyên thuỷ; 9. Vòm miệng nguyên phát; 10. Môi trên; 11. Vòm miệng thứ phát (vòm miệng vĩnh viễn); 12. Môi dưới; 13. Lỗ mũi sau thứ phát (vĩnh viễn); 14. Hàm dưới; 15. Những xoăn mũi.

Những xoang của mặt phát triển dưới hình thức những túi thừa của thành bên hốc mũi. Những túi thừa đó tiến vào xương hàm trên, xương sàng, xương bướm và xương trán. Kích thước của chúng tăng lên tới tuổi dậy thì. Sự xuất hiện những xoang làm cho mặt có vẻ mặt người.

2.5. NHỮNG DỊ TẬT BẨM SINH

2.5.1. Tật sứt môi và nứt vòm miệng.

Sứt môi và nứt vòm miệng không phải chỉ là dị tật bẩm sinh làm mất thẩm mỹ của vẻ mặt mà còn dẫn tới những rối loạn phát âm và có thể gây ra khó nuốt. Chúng gây ra cho người mắc tật những bất hạnh đáng kể về mặt tâm lý và xã hội. Bởi vậy chúng là đối tượng nghiên cứu của nhiều nhà phôi thai học, di truyền học và phẫu thuật chỉnh hình hàm-mặt. Hiện nay việc điều trị dị tật này bằng phẫu thuật đã đem lại nhiều kết quả. Người ta phân biệt:

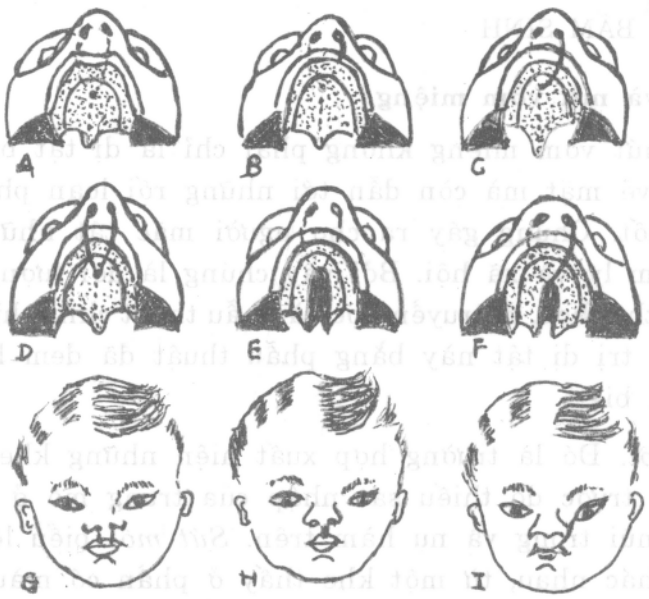
2.5.1.1. Sứt môi. Đó là trường hợp xuất hiện những khe nằm ở phía trước ống khẩu cái trước do thiếu sát nhập của trung mô ở cái rãnh lúc mới đầu ngăn nụ mũi trong và nụ hàm trên. *Sứt môi* biểu lộ những mức độ nghiêm trọng khác nhau, từ một khe thấy ở phần có màu đỏ của môi (phần được phủ bởi niêm mạc) tới một khe kéo dài tới hốc mũi. Trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, khe vòm miệng lan vào trong sâu, xẻ hàm trên làm hai ở giữa răng cửa thứ hai và răng nanh. Thường thường cái khe lan tới ống khẩu cái trước. Trường hợp này được coi là *sứt môi toàn bộ*. Sứt môi có thể thấy chỉ ở một bên hay cả hai bên (Hình 17.8B-D).

2.5.1.2. Sứt môi giữa. Đó là dị tật hiếm thấy do các nụ mũi trong không gắn với nhau ở đường giữa. Nó thường kèm theo một rãnh giữa sâu chia đôi tháp mũi (Hình 17.8H).

2.5.1.3. Nứt vòm miệng. Có thể vết nứt chỉ ở vòm miệng thứ phát hay chỉ giới hạn ở lưỡi gà. Đó là những khe nằm ở phía sau ống khẩu cái trước và do thiếu hàn gắn những nụ khẩu cái. Vết nứt cũng có thể kéo dài ra phía trước ống khẩu cái trước (Hình 17.8C-F).

2.5.1.4. Căn nguyên.

- *Yếu tố di truyền.* Ngày nay, nói chung, người ta thừa nhận rằng căn nguyên chính của tật sứt môi, nứt vòm miệng là do di truyền. Không phải là bao giờ cũng có quan hệ mật thiết giữa hai tật này vì chúng xảy ra độc lập với nhau. Tật sứt môi với tần số 1/1.000 thường thấy ở trẻ em trai nhiều hơn trẻ em gái. Tần số dị tật này tăng theo tuổi của người mẹ và thay đổi tuỳ theo nhóm quần thể. Nếu cha mẹ bình thường và trong gia đình chỉ có một đứa con mắc tật sứt môi thì nguy cơ xảy ra đối với đứa con tiếp theo là 4%. Nếu có hai đứa con bị dị tật này thì nguy cơ xảy ra đối với đứa con tiếp theo là 9%. Nếu một trong hai bố mẹ bình thường và đứa con đầu lòng mắc dị tật, nguy cơ đối với đứa con tiếp theo là 17%.



Hình 17.8. Những dị tật bẩm sinh thường gặp ở mặt.

A. Bình thường; B. Sứt môi một bên; C. Sứt môi kèm theo nứt vòm miệng một bên; D và G. Sứt môi kèm nứt vòm miệng hai bên; E. Nứt vòm miệng thứ phát; F. Nứt vòm miệng thứ phát lan ra phía trước ống khẩu cái trước kèm theo sứt môi; H. Sứt môi giữa; I. Tật khe mặt một bên.

Tần số tật nứt vòm miệng so với tật sứt môi thì kém hơn (1/2.500). Tật này thấy ở trẻ em gái nhiều hơn trẻ em trai và không chịu ảnh hưởng của tuổi người mẹ. Trong gia đình, nếu bố mẹ bình thường và chỉ một đứa con mắc tật này, nguy cơ mắc dị tật xảy ra đối với đứa con tiếp theo là 2%. Tần số này tăng lên tới 7% khi một trong số tổ tiên và một đứa con đã mắc, tới 15% nếu một trong hai bố mẹ và một đứa con đã mắc.

Sự hàn gắn hai nụ khẩu cái với nhau ở đường giữa ở con gái thường xảy ra muộn hơn ở con trai khoảng một tuần. Điều này giải thích tật nứt vòm miệng thường xảy ra ở trẻ em gái nhiều hơn ở trẻ em trai.

- *Yếu tố môi trường.* Những thuốc chống co giật điều trị cho người mẹ trong thời gian có thai làm tăng nguy cơ mắc tật nứt vòm miệng. Việc nghiên cứu 427 lần có thai ở 186 người mẹ bị động kinh đã cho thấy các dị tật của tim, tật nứt vòm miệng và tật não nhỏ ở đứa con. Ở Hà Lan, người ta cũng đã thấy tần số các dị tật đó tăng gấp 29 lần so với bình thường. Các thuốc an thần như phenobarbital và diphenylhydantoin điều trị cho phụ nữ có thai có nguy cơ gây ra tật nứt vòm miệng. Ở nước ta tật sứt môi và nứt vòm miệng là một trong năm loại dị tật thấy nhiều hơn ở các nước khác. Có thể là do ảnh hưởng của việc rải rác các chất độc có tác dụng diệt cỏ và làm trụi lá do quân đội Mỹ sử dụng trong cuộc chiến tranh ở miền Nam nước ta.

- *Những dẫn chứng thực nghiệm.* Những dẫn chứng thực nghiệm của tật sứt môi và nứt vòm miệng cho phép phân tích cơ chế khép vòm miệng và vai trò của lưỡi, của hàm dưới và của đầu, sự di chuyển của nụ khẩu cái trong quá trình khép vòm miệng. Gần đây người ta cho thấy những tế bào của mào thần kinh di cư tới vùng mặt, ở phía trên và phía dưới đài thị giác cũng đóng vai trò đáng kể trong sự tạo ra các nụ mặt. Cắt bỏ mào thần kinh ở một bên vùng não trước thường dẫn tới tật sứt môi ở cùng bên. Vậy tật sứt môi có thể do sự di cư rất sớm của tế bào thần kinh tới vùng mặt.

2.5.2. Tật khe mặt.

Tật này do thiếu hàn gắn của nụ hàm trên với nụ mũi ngoài. Trong trường hợp này, ống lệ-mũi thường lộ ra ngoài (Hình 17.8I).

2.5.3. Tật miệng rộng và tật miệng hẹp.

Những nụ hàm trên và hàm dưới không gắn với nhau ở một đoạn gây ra *tật miệng rộng* hay gắn với nhau ở một đoạn quá dài gây ra *tật miệng hẹp.*

3. SỰ TẠO RA CÁC CƠ QUAN VÂY QUANH MIỆNG VÀ NẰM TRONG MIỆNG

3.1. SỰ TẠO RA MÁ

Sự phát triển của má và sự nở rộng của khoang miệng là do sự di chuyển của lưỡi, của sàn miệng và sự nở to của hàm dưới. Biểu mô phủ mặt trong cũng như biểu bì da phủ mặt ngoài má đều có nguồn gốc ngoại bì. Những cơ của má (cơ mút) phát sinh từ trung mô cung mang thứ hai (cung móng) và được phân bố dây thần kinh mặt (dây VII), dây của cung mang thứ hai.

3.2. SỰ TẠO RA MÔI VÀ LỢI

Như trên đã thấy (xem mục 2.1.4) môi trên được tạo ra do sự sát nhập các nụ mũi trong với nhau và với nụ hàm trên. Còn môi dưới do sự sát nhập của hai nụ hàm dưới ở đường giữa. Lúc mới đầu, môi và lợi còn chưa phân biệt.

Về sau ở phần ngoài của các mỏm hàm trên và dưới xuất hiện một rãnh hình cung gọi là *rãnh môi-lợi* ngăn cách môi với phần còn lại của các mỏm đó. Ở phần bên trong của mỏm hàm dưới còn xuất hiện một cái rãnh sâu hơn gọi là *rãnh lợi-lưỡi* ngăn cách lưỡi với phần còn lại của mỏm hàm dưới. Phần mỏm hàm dưới chen giữa hai cái rãnh đó là *lợi của hàm dưới* (Hình 17.12).

Ta đã biết biểu mô miệng có nguồn gốc ngoại bì và biểu mô ruột nguyên thuỷ có nguồn gốc nội bì. Ở hàm dưới, ranh giới giữa ngoại bì và nội bì nằm ở giữa khoảng từ lợi đến hãm lưỡi. Toàn bộ lợi hàm trên, biểu mô phủ môi trên và biểu mô vòm miệng có nguồn gốc ngoại bì. Những cơ của cả hai môi trên và dưới đều phát sinh từ trung mô của cung mang thứ hai (cung móng) và di cư rất sớm tới vùng mặt. Chúng được phân bố dây thần kinh mặt (dây VII), dây của cung mang thứ hai.

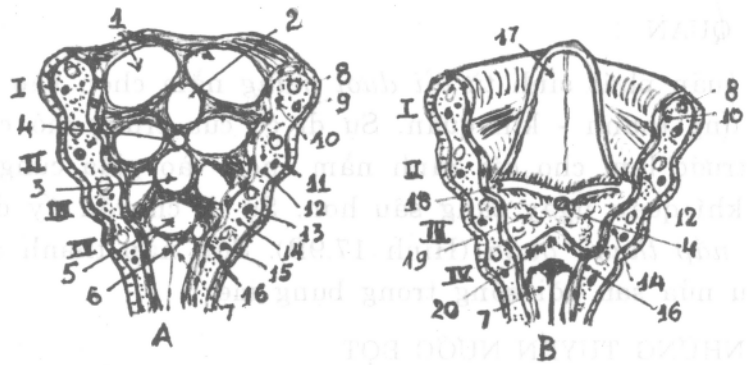
3.3. LƯỠI

3.3.1. Tạo cơ quan.

Mầm lưỡi xuất hiện trong tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi, dưới hình thức *hai phình lưỡi bên* và một *phình lưỡi giữa* gọi là *củ lẻ*. Ba chỗ phình đó được tạo ra do sự tăng sinh của trung mô ở đoạn bụng cung mang thứ nhất (cung hàm). Một chỗ phình khác gọi là *lồi dưới mang* cũng được tạo ra do sự tăng sinh của đoạn bụng các cung mang thứ hai (cung móng), thứ ba và một phần cung mang thứ tư. Cuối cùng còn một chỗ phình nữa cũng ở giữa sàn họng phôi, được tạo ra bởi đoạn sau của cung mang thứ tư đánh dấu sự phát triển của *nắp thanh quản*. Ngay sau chỗ đó, lỗ thanh quản được viền bởi *phình sụn phễu* (Hình 17.9A).

3.3.2. Tạo mô.

3.3.2.1. Phát triển của biểu mô lưỡi. Những phình lưỡi bên phát triển tích cực, đến sát nhập với nhau và với củ lẻ để tạo ra 2/3 trước hay thân lưỡi. Như vậy niêm mạc thân lưỡi phát sinh từ cung mang thứ nhất (cung hàm). Sự phân bố thần kinh cảm giác cho nó được đảm nhiệm bởi *nhánh mang* của *dây thần kinh sinh ba* (dây V), dây của cung mang thứ nhất. Đoạn 1/3 sau của lưỡi được ngăn cách với thân lưỡi bởi một rãnh hình chữ V gọi là *rãnh tận* và được tạo ra bởi các cung thứ hai, thứ ba và một phần cung mang thứ tư. Ở người trưởng thành, niêm mạc phần ấy được phân bố *dây lưỡi họng* (dây IX), dây thần kinh của cung mang thứ ba. Đầu sau của lưỡi và nắp thanh quản được phân bố *dây thần kinh thanh quản trên*, một nhánh của dây thần kinh phế vị (dây X) và là dây của cung mang thứ tư. Điều đó chứng tỏ chúng được sinh ra từ cung mang thứ tư. Vì cung mang thứ hai (cung móng) phủ các cung mang thứ ba và thứ tư, dây thần kinh mặt (dây VII), dây của cung mang thứ hai, không được phân bố cho lưỡi (Hình 17.9B).



Hình 17.9. Sự tạo ra lưỡi.

A. Những mầm của lưỡi nhìn trên mặt sàn họng từ phía lưng phôi ở phôi người 4mm (khoảng 5 tuần); B. Lưỡi ở thai người 5 tháng. Chữ số La Mã chỉ số thứ tự của các cung mang (chú ý chữ số La Mã ở hình B chỉ những vùng trên lý thuyết được trình bày tương đương với những cung mang ở hình A).

1. Phình lưỡi bên; 2. Củ lẻ; 3. Lồi dưới mang; 4. Lỗ tịt; 5. Phình nắp thanh quản; 6. Lỗ thanh quản; 7. Phình sụn phễu; 8. Cung động mạch chủ thứ nhất; 9. Sụn Meckel; 10. Dây thần kinh sinh ba (dây V); 11. Sụn cung mang thứ hai; 12. Dây thần kinh mặt (dây VII); 13. Sụn của cung mang thứ ba; 14. Dây thần kinh lưỡi họng (dây IX); 15. Sụn của cung mang thứ tư; 16. Dây thần kinh phế vị (dây X); 17. Thân lưỡi; 18. Rãnh tận; 19. Chân lưỡi; 20. Nắp thanh quản.

Lúc mới đầu biểu mô lưỡi là biểu mô đơn, cấu tạo bởi một hàng tế bào hình khối vuông. Ít lâu sau, biểu mô ấy trở thành biểu mô tầng. Ở phôi dài 25mm ở mặt lưng và đầu lưỡi, những *nhú lưỡi* xuất hiện, trước hết là những *nhú hình lá* và *nhú hình đài*. Những nhú này được phân bố những nhánh của dây thần kinh lưỡi họng (dây IX). Những nhánh ấy gây cảm ứng biểu mô lưỡi nên trong biểu mô lưỡi những nụ vị giác được biệt hoá ngay sau đó. Những nhú hình sợi xuất hiện ở phôi người dài 45mm và không được phân bố dây thần kinh. Những quan sát thai đẻ non (tháng thứ bảy) cho thấy những phản xạ, thí dụ nhăn mặt thì nhạy cảm với các vị ngọt, mặn, v.v... Như vậy tới tháng thứ bảy của đời sống trong bụng mẹ, các con đường phản xạ đã được thành lập giữa nụ vị giác với các cơ ở mặt.

3.3.2.2. Phát triển của các cơ ở lưỡi. Một số cơ của lưỡi hình như được biệt hoá tại chỗ, còn các cơ khác hình như phát sinh từ trung mô các khúc nguyên thuỷ chẩm. Giả thuyết này dựa vào hiện tượng các cơ của lưỡi được phân bố dây thần kinh dưới lưỡi (dây XII), dây được phân bố cho những cơ phát sinh từ các khúc nguyên thuỷ chẩm.

3.4. NẮP THANH QUẢN

Nắp thanh quản phát sinh từ *lồi dưới mang* nằm chen vào giữa đoạn sau của lưỡi và ống thanh - khí quản. Sự di cư của trung mô cung mang thứ ba ra phía trước làm cho cái rãnh nằm chen vào giữa cung mang ấy và ống thanh - khí quản ngày càng sâu hơn. Sự di chuyển ấy dẫn tới sự tạo ra *hố lưỡi - nắp thanh quản* (Hình 17.9B). Sụn nắp thanh quản phát triển lúc bắt đầu nửa sau đời sống trong bụng mẹ.

3.5. SỰ TẠO RA NHỮNG TUYẾN NƯỚC BỌT

Trước kia người ta cho rằng các tuyến nước bọt có chung nguồn gốc nội bì. Thực ra các tuyến nước bọt dưới hàm, dưới lưỡi và một số tuyến nước bọt phụ phát sinh từ nội bì, còn tuyến mang tai và các tuyến nước bọt khác phát sinh từ ngoại bì.

3.5.1. Tạo cơ quan.

Sự xuất hiện các mầm tuyến nước bọt chính xảy ra theo một trật tự về thời gian.

3.5.1.1. Những mầm của tuyến dưới hàm xuất hiện dưới hình thức một chỗ dày của biểu mô, dài theo hướng trước-sau. Từ chỗ dày ấy sinh ra một dây tế bào biểu mô tách rời khỏi biểu mô trên mặt từ sau ra trước để xâm nhập vào trung mô bên dưới. Một số tác giả cho rằng những mầm ấy phát sinh từ biểu mô nội bì phủ khoang miệng nguyên thuỷ.

3.5.1.2. Những mầm của tuyến mang tai xuất hiện vào tuần thứ bảy của thời kỳ phôi dưới hình thức tăng sinh của ngoại bì miệng nguyên thuỷ.

3.5.1.3. Những mầm của tuyến dưới lưỡi. Những mầm của tuyến dưới lưỡi xuất hiện vào tuần thứ bảy của thời kỳ phôi, muộn hơn mầm của tuyến mang tai một chút, theo kiểu giống như trên và về sau sát nhập với tuyến dưới lưỡi chính thức.

Những *mầm của tuyến dưới lưỡi chính thức* xuất hiện sau cùng, vào tuần thứ tám của thời kỳ phôi, dưới hình thức 18 mầm riêng rẽ, phát sinh từ lớp sinh sản của biểu mô miệng. Chúng đều đặc, tiến sâu vào trung mô từ rãnh lợi lưỡi. Nguồn gốc đặc biệt này giải thích sau đời sống phôi thai, những tuyến dưới lưỡi mở vào khoang miệng bằng nhiều ống chính và những ống phụ.

3.5.2. Tạo mô.

Lúc mới đầu, mầm của các tuyến nước bọt phát sinh từ lớp sinh sản của biểu mô miệng đều đặc. Chúng tiến sâu vào trung mô. Tới vùng tương ứng với vị trí vĩnh viễn, đầu của những mầm ấy chia nhánh. Trung mô chung quanh tạo ra những vách liên kết định ranh giới cho những thuỳ và tiểu thuỳ tuyến. Ở đầu các mầm xảy ra sự biệt hoá tế bào để tạo ra các nang tuyến. Những tế bào tiết nhầy được tạo ra và hoạt động trước khi trẻ ra đời. Còn các tế bào tiết nước chỉ hoạt động sau khi trẻ ra đời.

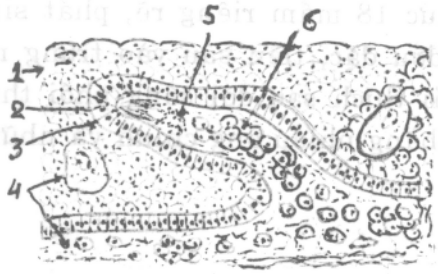
3.6. SỰ PHÁT TRIỂN CỦA RĂNG

3.6.1. Đại cương.

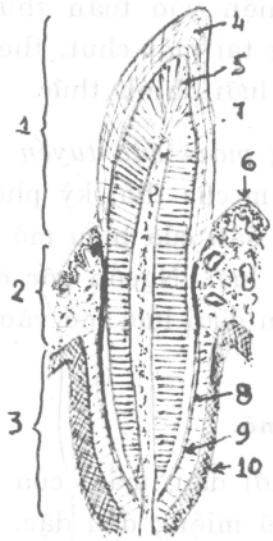
Răng phát sinh từ niêm mạc miệng để trở thành những cơ quan thích nghi với những chức năng đặc biệt: cắn, xé và nghiền thức ăn. Chúng có thể được coi như những nhú biểu bì đã biến đổi và trên mặt được phủ một lớp dày các chất đã vôi hoá: *men* và *ngà răng*.

Ở các động vật có xương sống, động vật có dây sống cấp thấp và ở cá miệng tròn, cấu tạo của răng không giống nhau. Răng của các loài cá nhám là những răng nguyên thuỷ về mặt phát triển chủng loại. Chúng là những *răng hình tấm* và chỉ là những nhú chân bì lồi vào biểu bì. Trong quá trình tiến hoá của động vật có xương sống, cấu tạo của răng biến đổi nhiều. Răng của các loài cá sụn cũng là những răng hình tấm nhưng có đủ men và ngà răng, nhú chân bì cũng lồi vào biểu bì, đồng thời biểu bì tiết ra men răng phủ lên ngà răng. Cái răng lớn lên, đục thủng biểu bì và lồi ra ngoài (Hình 17.10). Răng của các loài cá láng (ganoides) cũng là răng hình tấm nhưng biểu bì không tạo ra men răng. Ở các loài cá xương,

những cấu trúc tương tự cũng phát triển ở niêm mạc miệng nhưng phát sinh nhiều lần trong đời sống.



Hình 17.10. Sự phát triển răng hình tấm ở loài cá sụn.
1. Biểu bì; 2. Men răng; 3. Tạo men bào; 4. Nhú răng (nhú chân bì); 5. Ngà răng; 6. Tế bào dạng biểu mô.



Hình 17.11. Thiết đồ dọc răng nanh ở hàm dưới của loài người.
1. Thân răng; 2. Cổ răng; 3. Chân răng; 4. Men răng; 5. Ngà răng; 6. Biểu mô lợi; 7. Tuỷ răng; 8. Chất xi măng của răng (chất xương răng); 9. Dây chằng quanh ngà răng; 10. Xương hàm dưới.

Ở loài người và đa số động vật có vú, có hai lần mọc răng: *mọc răng sữa* và *mọc răng vĩnh viễn. Răng sữa* mọc khi trẻ 6-7 tháng và rụng trong khoảng 6 đến 13 tuổi. Chúng sẽ dần dần được thay thế bởi răng vĩnh viễn. Cấu tạo vi thể của cả hai loại răng đều giống nhau nhưng những núm răng vĩnh viễn có hình dáng xác định hơn. Trong mỗi lần mọc răng, mỗi loại răng có hình dáng khác nhau để thích nghi với những chức năng riêng, thí dụ: răng cửa để cắn, răng nanh để xé, và răng hàm để nghiền thức ăn.

Ở loài người, những phần rắn của răng được cấu tạo bởi ba loại mô khác nhau: *ngà răng, men răng* và *chất xi măng của răng (chất xương răng).* Ngà răng thấy ở thân và chân răng, vây quanh tuỷ răng. Ở thân răng, ngà răng được phủ bởi men răng và ngà răng thì dày rồi dần dần mỏng ở chân răng. Men răng chỉ thấy ở thân răng và mỏng dần tới cổ răng. Ở chân răng, ngà răng được phủ bởi chất xi măng của tạo men bào có nguồn gốc ngoại bì. Ngà răng được tạo ra bởi những *tạo ngà bào* có

nguồn gốc trung mô. Chất ximăng của răng (chất xương răng), dây chằng quanh ngà răng và tuỷ răng cũng phát sinh từ trung mô.

3.6.2. Tạo hình thân răng.

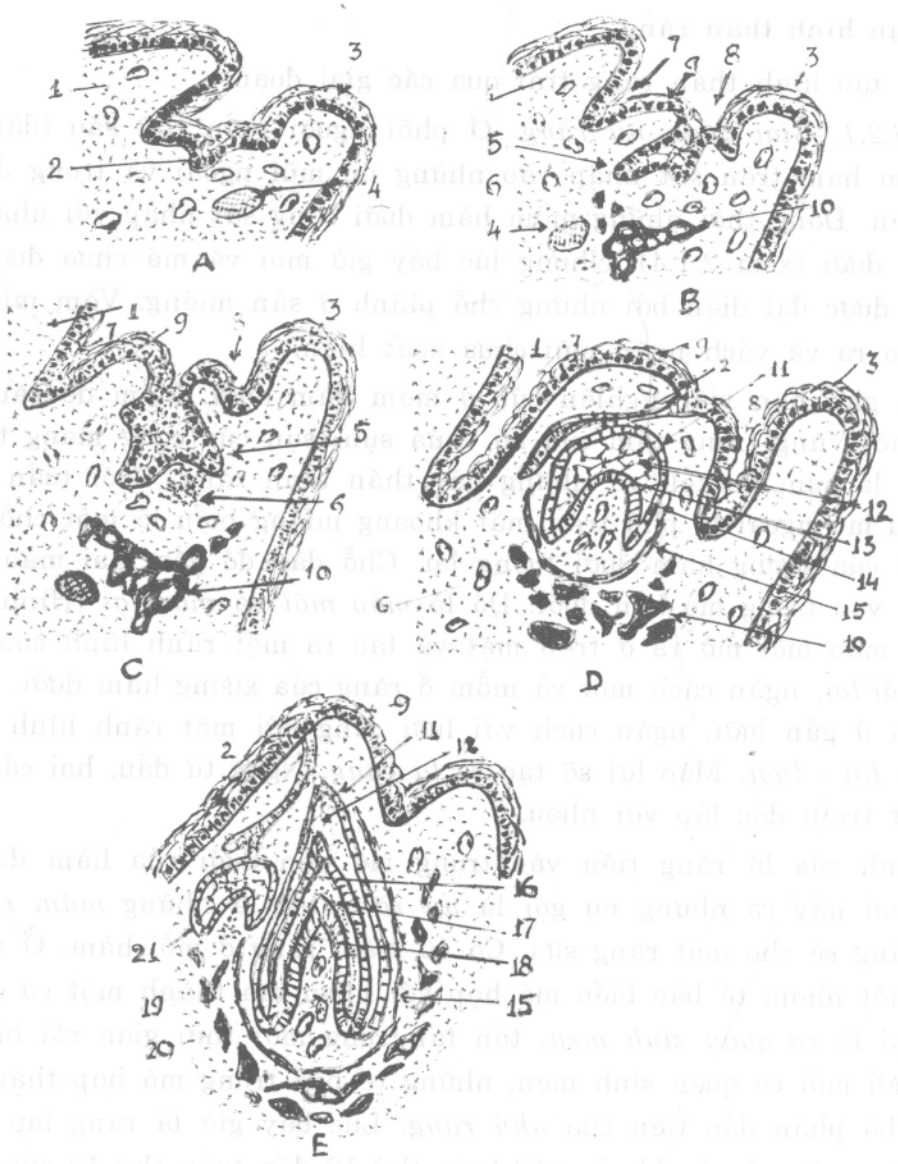
Sự tạo hình thân răng trải qua các giai đoạn:

3.6.2.1. Giai đoạn nụ răng. Ở phôi người tuần thứ sáu (dài 11mm), các mỏm hàm trên sát nhập vào những nụ mũi ngoài và trong để tạo ra hàm trên. Đồng thời những mỏm hàm dưới cũng sát nhập với nhau để tạo ra hàm dưới (xem 2.1.4). Nhưng lúc bấy giờ môi và má chưa được tạo ra và lưỡi được đại diện bởi những chỗ phình ở sàn miệng. Vòm miệng chưa được tạo ra và vách ngăn mũi chưa xuất hiện.

Ta giới hạn việc nghiên cứu ở mỏm hàm dưới. Mỏm đó cấu tạo bởi trung mô. Vùng trung tâm của nó chứa sụn (sụn của cung mang thứ nhất, còn gọi là sụn Meckel) và những dây thần kinh răng. Cuối tuần thứ sáu, lớp biểu mô ngoại bì phủ trên mặt khoang miệng biểu lộ một chỗ dày dọc theo bờ của xương hàm dưới tương lai. Chỗ dày đó gồm hai mào biểu mô đặc lan vào trung mô bên dưới. Đó là *mào môi* và *mào lợi* (Hình 17.12A). Về sau mào môi mở ra ở trên mặt và tạo ra một rãnh hình cung, gọi là *rành môi-lợi,* ngăn cách môi và mỏm ổ răng của xương hàm dưới. Còn mào lợi nằm ở gần lưỡi, ngăn cách với lưỡi cũng bởi một rãnh hình cung gọi là *rành lợi - lưỡi.* Mào lợi sẽ tạo ra *lá răng.* Ngay từ đầu, hai cái mào ấy đã phát triển độc lập với nhau.

Đỉnh của lá răng tiến vào trung mô bên dưới của hàm dưới, và ở nhiều nơi nảy ra những nụ gọi là *nụ răng* tức là những *mầm răng.* Mỗi mầm răng sẽ cho một răng sữa. Có 10 mầm răng ở mỗi hàm. Ở mỗi mầm răng, một nhóm tế bào biểu mô họp với nhau tạo thành một cơ quan tạm thời, gọi là *cơ quan sinh men,* tồn tại trong một thời gian rồi biến đi. Ở phía dưới mỗi cơ quan sinh men, những tế bào trung mô họp thành nhóm, tạo ra bộ phận đầu tiên của *nhú răng.* Lúc bấy giờ lá răng lan ra ngoài mầm răng sữa và vào khoảng từ tuần thứ 10 đến tuần thứ 12 của đời sống trong bụng mẹ, tạo ra những *mầm răng vĩnh viễn.* Những mầm này không bao giờ xuất hiện trước những mầm răng sữa (Hình 17.12B, C).

3.6.2.2. Giai đoạn mũ răng. Do sự tăng sinh của trung mô ở bên dưới để tạo ra nhú răng, đáy của nụ răng bị ấn lõm vào. Bởi vậy lúc bấy giờ nụ răng có hình mũ và giai đoạn này gọi là *giai đoạn mũ răng.* Trong khi đó, mầm răng sữa hãy còn dính vào lá răng bởi một cuống biểu mô. Từ đây, nụ răng được gọi là *cơ quan sinh men* vì trong quá trình phát triển tiếp theo nó sẽ tạo ra men răng.



Hình 17.12. Thiết đồ đứng dọc phần trước của miệng cho thấy sự phát triển của răng nanh (răng sữa) ở hàm dưới của phôi thai người.

A. Phôi 20mm, B. Phôi 27mm (giai đoạn nụ răng); C. Ở thai 55mm (giai đoạn nụ răng); D. Ở thai 100mm (giai đoạn mũ răng); E. Ở thai 220mm (giai đoạn chuông răng).

1. Lưỡi; 2. Lá răng; 3. Môi; 4. Sụn; 5. Nụ răng; 6. Nhú răng; 7. Rãnh lợi-lưỡi; 8. Rãnh môi-lợi; 9. Biểu mô lợi; 10. Xương hàm dưới đang cốt hoá; 11. Biểu mô răng ngoài; 12. Lưới sao; 13. Biểu mô răng trong; 14. Cơ quan sinh men (mũ răng); 15. Túi răng; 16. Men răng; 17. Ngà răng; 18. Tạo ngà bào; 19. Tạo men bào (vốn là tế bào biểu mô răng trong); 20. Tuỷ răng; 21. Mầm răng vĩnh viễn (cơ quan sinh men ở giai đoạn mũ răng).

Mỗi cơ quan sinh men được phủ ở mặt lồi bởi một lớp biểu mô vuông đơn gọi là biểu mô răng ngoài và ở mặt lõm bởi một biểu mô vuông đơn khác gọi là *biểu mô răng trong*. Xen giữa hai biểu mô ấy, những tế bào ngoại bì tạo ra một mô thưa, gọi là *lưới sao*, gồm những tế bào hình sao liên lạc với nhau bởi các nhánh của chúng. Lưới tế bào ấy được vùi trong một dung dịch albumin gọi là *chất đông của men răng*. Bên trong mũ răng, trung mô chứa nhiều mạch máu tạo thành *nhú răng* (Hình 17.12D).

3.6.2.3. Giai đoạn chuông răng. Nhú răng và cơ quan sinh men ngày càng cao lên. Cơ quan sinh men chụp lên nhú răng có hình cái chuông, do đó giai đoạn phát triển này của răng gọi là *giai đoạn chuông răng*. Một lớp mô liên kết gồm những lá liên kết đồng tâm, tạo thành *túi răng* bọc quanh cái răng nguyên thuỷ và làm cho nó mất liên lạc với lá răng. Chung quanh túi răng và cách xa nó một chút, xương hàm phát triển và tạo thành ổ răng (Hình 17.12E). Trong quá trình phát triển tiếp theo, cơ quan sinh men dần dần có hình dáng của cái răng tương lai.

3.6.3. Tạo mô thân răng.

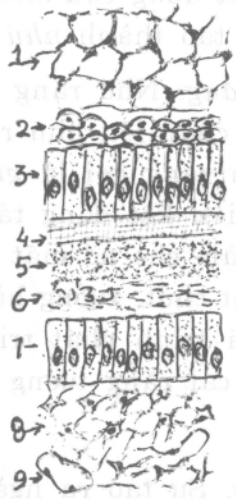
3.6.3.1. Sự tạo ra ngà răng. Sự tạo ra ngà răng xảy ra trước sự tạo ra men răng. Những tế bào trung mô nằm trên mặt nhú răng và giáp với biểu mô răng trong của cơ quan sinh men sẽ biệt hoá thành những *tạo ngà bào* có hình trụ cao và đóng vai trò quan trọng trong sự tạo ra ngà răng (Hình 17.12D và 17.13).

- Cấu tạo siêu vi của tạo ngà bào. Những tạo ngà bào có một thân dài, một nhánh chính và nhiều nhánh bên. Thân nằm ở mặt ngoài của nhú răng, còn nhánh chính và các nhánh bên tiến vào chất ngà tiết ra bởi thân tạo ngà bào. Thân chứa nhiều lưới nội bào có hạt chiếm gần hết bào tương tạo ngà bào. Nhân nằm ở cực đáy tế bào. Bộ Golgi phát triển mạnh và nằm chen vào giữa nhân và cực ngọn tế bào.

Trong khoảng này, những ống của lưới nội bào có hạt nằm song song với trục dài của tế bào. Những ribosom tự do cũng rất phong phú. Những nhánh của tạo ngà bào không chứa lưới nội bào nhưng chứa những hạt chế tiết được tạo ra ở vùng Golgi và đã di cư tới. Ngoài ra, chúng còn chứa một số túi nhỏ, những ống siêu vi và những xơ nhỏ (Hình 17.14).

- *Sự tạo ra ngà răng từ tạo ngà bào.* Sau khi có hình dáng điển hình, những tạo ngà bào tạo ra *chất căn bản*, còn gọi là *nền* của ngà răng. Lúc mới đầu, những tạo ngà bào còn ngăn cách với biểu mô răng trong của cơ quan sinh men bởi màng đáy. Nhưng ngay sau đó, một lớp chất giàu colagen được tạo ra bởi tạo ngà bào lắng đọng, chen vào giữa tạo ngà bào và biểu mô răng trong (Hình 17.13). Lớp ấy gồm những sợi tạo keo dài và dày,

gọi là sợi Korff. Những sợi ấy lúc mới đầu chen vào giữa những tạo ngà bào, về sau chúng xếp thẳng góc với màng đáy, nhưng toả ra như những nan quạt, trước khi tới màng này. Những sợi tạo keo khác có đường kính nhỏ hơn phát sinh từ cực ngọn của tạo ngà bào (Hình 17.14).



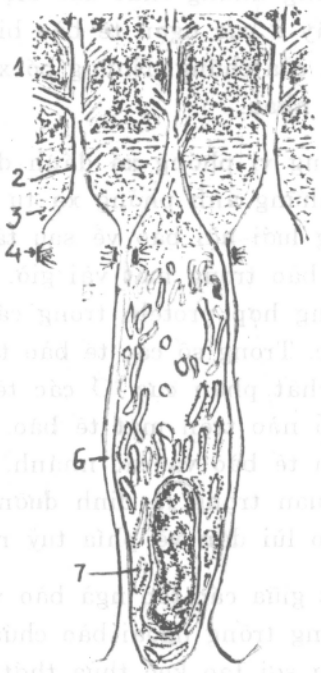
Hình 17.13. Cấu tạo vi thể của tạo ngà bào và tạo men bào (Phóng to một phần cơ quan sinh men ở hình 17.12E).

1. Lưới sao; 2. Lớp tế bào trung gian; 3. Lớp tạo men bào (vốn là biểu mô răng trong); 4. Men răng; 5. Ngà răng; 6. Chất tiền ngà; 7. Tạo ngà bào; 8. Trung mô của nhú răng; 9. Mao mạch máu.

Cần phải nói rằng, sự tạo ra ngà răng, cũng như sự tạo ra men răng, giống như sự tạo ra chất căn bản xương. Một mảnh xương lớn lên là do sự đắp thêm những lớp mô xương vào một hay nhiều mặt của nó. Đối với ngà răng, sự đắp thêm ngà răng chỉ xảy ra ở mặt ngoài của lớp tạo ngà bào và có giới hạn nhất định vì chen vào giữa ngà răng và biểu mô răng trong (về sau sẽ biệt hoá thành những tạo men bào), men răng sẽ được tạo ra (Hình 17.13).

Cũng cần nhắc lại rằng các tế bào xương, giống như những tạo ngà bào, cũng có nhiều nhánh bào tương và chung quanh những nhánh ấy, những thành phần hữu cơ của chất căn bản xương lắng đọng. Các tiểu quản xương chứa đựng những nhánh bào tương của tế bào xương chịu tránh nhiệm về sự lắng đọng những thành phần hữu cơ ấy. Mỗi tạo ngà bào cũng có những nhánh bào tương lan từ cực ngọn của nó tới màng đáy phủ mặt đáy của biểu mô răng trong. Bởi vậy khi chất hữu cơ lắng đọng, những nhánh bào tương của tạo ngà bào bị vùi trong chất ngà và được đựng trong những ống nhỏ gọi là những *tiểu quản ngà*. Do sự đắp thêm ngày càng nhiều lớp ngà, những tạo ngà bào ngày càng rời xa màng đáy lót ngoài cơ quan sinh

men. Đồng thời, do dính vào màng ấy, những nhánh bào tương của tạo ngà bào ngày càng dài ra cùng với tiểu quản ngà (Hình 17.14).



Hình 17.14. Cấu trúc siêu vi của tạo ngà bào.

1. Ngà răng; 2. Nhánh chính của tạo ngà bào; 3. Chất tiền ngà; 4. Thể liên kết; 5. Bộ Golgi; 6. Lưới nội bào có hạt; 7. Nhân của tạo ngà bào.

Nghiên cứu sự hình thành các xương, ta thấy quá trình cốt hoá gồm hai giai đoạn: giai đoạn đầu tiên là giai đoạn tạo ra thành phần hữu cơ của chất căn bản xương bởi các tạo cốt bào, giai đoạn thứ hai là giai đoạn vôi hoá chất căn bản ấy. Cũng theo kiểu đó, trong quá trình tạo ra ngà răng, lúc mới đầu thành phần hữu cơ của chất ngà cũng được tạo ra bởi các tạo ngà bào rồi sau đó mới xảy ra sự lắng đọng muối vôi trên chất ngà ấy. Lớp chất căn bản của ngà răng cấu tạo bởi các thành phần hữu cơ chưa vôi hoá được gọi là *chất tiền ngà,* nằm chen vào giữa cực ngọn của các tạo ngà bào và lớp ngà đã được vôi hoá. Lớp ngà được vôi hoá sớm nhất là lớp nằm sát vào màng đáy lót ngoài cơ quan sinh men. Sau khi sự tạo ra ngà răng đã hoàn thành, ở mặt ngoài các tạo ngà bào vẫn còn một lớp tiền ngà không được vôi hoá (Hình 17.13 và 17.14).

Những thành phần hữu cơ của ngà răng, như đã nói trên, là do các tạo ngà bào tạo ra. Những tạo ngà bào tích cực tổng hợp và bài tiết những chất tiền thân của colagen và glucosaminoglican của chất nền ngà răng. Những phương pháp hoá mô đã phát hiện các glycoprotein không phải chỉ chứa trong những túi nối tiếp với

bộ Golgi mà còn cả trong những hạt chế tiết được định ranh giới bởi một màng và phân tán trong bào tương, ở phần ngọn của tạo ngà bào và trong các nhánh.

Dưới kính hiển vi điện tử, những chất đựng trong túi nối với bộ Golgi chứa những xơ nhỏ. Khi cố định bằng những chất đặc biệt, những bó xơ song song với nhau nằm trong những túi thấy ở cực ngọn tế bào biểu lộ những tính chất có chu kỳ sáng tối dọc theo chiều dài của chúng. Những bó xơ đó có lẽ là những đại phân tử colagen nằm song song với nhau.

Khi dùng những chất đồng vị phóng xạ đánh dấu những chất tiền thân của colagen, người ta thấy trong những ảnh phóng xạ tự chụp các tạo ngà bào, những hạt lúc mới đầu khu trú trong lưới nội bào về sau tập trung ở bộ Golgi rồi trong những túi nằm ở cực ngọn tế bào trong một vài giờ. Cuối cùng chúng xuất hiện ở chất tiền ngà. Như vậy sự tổng hợp protein trong các tạo ngà bào cũng tương tự như ở các tế bào chế tiết khác. Trong số các tế bào tiết ra colagen, những tạo ngà bào là một ngoại lệ có tính chất phân cực. Ở các tế bào sợi, sản phẩm chế tiết được phóng thích ở bất cứ chỗ nào trên mặt tế bào. Còn đối với tạo ngà bào, sự chế tiết chỉ xảy ra ở cực ngọn tế bào và các nhánh. Ngoài ra những tạo ngà bào chắc chắn còn đóng vai trò quan trọng là dinh dưỡng chất ngà. Chất ngà không bị hoại tử khi các tạo ngà bào lùi dần về phía tuỷ răng.

Ở phía trên chỗ liên kết giữa các tạo ngà bào và chung quanh những nhánh bào tương của tế bào ấy, khoảng trống ngoại bào chứa chất tiền ngà. Nền chất ấy lúc mới đầu cấu tạo bởi những sợi tạo keo thưa thớt vùi trong một chất vô hình. Ở phía trên và mỗi bên vùng này, chất nền chứa những sợi tạo keo dần dần dày đặc hơn. Như đã nói trên, chất nền tiền ngà chưa được vôi hoá, nhưng chất nền của ngà răng là chất đã được vôi hoá. Ranh giới giữa hai chất nền này là ranh giới của sự vôi hoá.

Trong chất nền tiền ngà, mật độ và kích thước sợi tạo keo tăng lên. Khi vôi hoá, những tinh thể hydroxyapatit che phủ các sợi. Sau khi khử muối vôi, trên mặt những sợi của ngà răng xuất hiện một đám hạt dày đặc nhưng trên mặt những sợi tiền ngà không có những đám hạt ấy.

Sau khi tiêm glycin hay prolin đã được đánh dấu bằng triti, trên những ảnh phóng xạ tự chụp các tạo ngà bào, người ta thấy những phản ứng ở bào tương của tạo ngà bào xuất hiện sau vài phút. Một ngày sau, phản ứng ấy thấy ở chất tiền ngà rồi sau đó ở ngà răng. Vì ở colagen, hai chất acid amin ấy phong phú hơn ở các protein khác, những kết quả nói trên cho thấy sự tạo ra những sợi colagen. Người ta kết luận rằng phân tử tiền thân của colagen tổng hợp trong bào tương của các tạo ngà bào được phóng thích để tạo ra những sợi của chất nền tiền ngà rồi được duy trì khi chất nền ấy biến thành chất nền của ngà răng.

Những ảnh hiển vi điện tử phóng xạ tự chụp cho thấy chất tiền thân của colagen là những chuỗi polypeptid gọi là những chuỗi tiền anpha được tổng hợp ở lưới nội bào. Những chuỗi tiền anpha khác với chuỗi anpha của colagen ngoại bào bởi sự có mặt một đoạn tận cùng ngắn chứa nhóm SH-. Về sau, những chuỗi tiền

anpha ấy họp với nhau tạo thành một hình cánh quạt xoắn bắt đầu bằng những nhón SH- của các đoạn tận cùng và tạo ra một cầu nối -S-S- để thành một phân tử gọi là *tiền colagen*. Ngoài ra, tuy người ta chưa biết rõ sự kết hợp đó xảy ra ở đúng nơi nào, kỹ thuật đã sử dụng cho thấy lưới nội bào di cư tới vùng các túi dẹt của bộ Golgi, phình ra thành những túi hình cầu rồi những túi ấy biến thành những đoạn hình trụ bọc những sợi xếp song song với nhau. Người ta cho rằng những sợi ấy chính là những phân tử colagen. Về sau những đoạn hình trụ ấy tụ đặc lại thành những hạt chế tiết và được chuyển tới những nhánh bào tương của tạo ngà bào. Ở đó chúng phóng thích những chất chứa bên trong vào chất nền tiền ngà do màng bọc chúng sát nhập vào màng tế bào rồi vỡ ra.

Sau khi những phân tử tiền colagen được phóng thích vào chất nền tiền ngà, phần tận cùng của nó bị tác động bởi một enzym gọi là *tiền colagen-peptidase* để tạo ra *tropocolagen*. Những phân tử tropocolagen trùng hợp để tạo ra colagen.

Colagen tạo ra 90% chất nền của ngà răng, 10% còn lại cấu tạo bởi phosphoprotein và một lượng nhỏ (có thể dưới 1%) glycoprotein và mucopolysaccharid. Phosphoprotein cũng được tổng hợp bởi tạo ngà bào và được phóng thích vào chất tiền ngà, nhưng trái với colagen, không được giữ lại ở đó mà lan ra tới vùng ranh giới giữa tiền ngà và ngà răng. Những phosphoprotein tạo ra những hạt thấy trên mặt các sợi tạo keo ở vùng này. Đó là vùng vôi hoá của ngà răng. Ngay sau khi tiêm các muối phosphat P32 hay C45, phản ứng phóng xạ tự chụp xảy ra mạnh mẽ ở vùng này, nhưng không xảy ra ở vùng tiền ngà và xảy ra yếu ở phía ngà răng. Sự lắng đọng muối phosphat calci không xảy ra ở bên trong tế bào mà xảy ra ở hơi xa chỗ liên kết giữa các tế bào một chút. Do đó, trong quá trình tạo ngà, ở mặt ngoài tạo ngà bào, có một lớp mỏng không nhiễm muối vôi và xen giữa những lớp ngà có những vùng không vôi hoá hoàn toàn. Những vùng ấy tạo thành những đường cong, thấy ở kính hiển vi quang học, gọi là *đường viền Owen*.

3.6.3.2. Sự tạo ra men răng. Trước khi những tạo ngà bào xuất hiện ở trên mặt nhú răng một chút, những tế bào biểu mô răng trong nằm trên đỉnh nhú răng biệt hoá thành những *tạo men bào*. Chính những tạo men bào sau khi xuất hiện, gây cảm ứng sự biệt hoá những tế bào trung mô nằm trên mặt nhú răng thành những tạo ngà bào để tạo ra ngà răng.

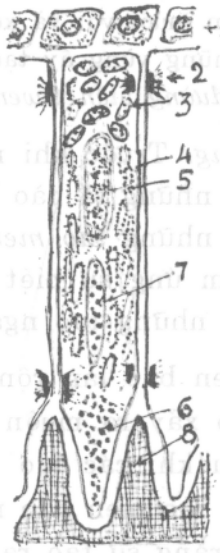
Sự biệt hoá những tạo men bào lan rộng ra chung quanh. Sự tạo ra men răng bởi các tạo men bào xảy ra muộn hơn sự tạo ra ngà răng bởi các tạo ngà bào một chút. Sau khi các tạo ngà bào tạo ra một lớp ngà mỏng ở trên mặt chúng, những tạo men bào mới tạo ra một lớp men răng chồng lên lớp ngà. Cần chú ý rằng sự tạo ra men răng và ngà răng khác với sự tạo ra chất căn bản của xương bởi các tạo cốt bào, vì men răng và ngà răng được vây bọc bởi các tạo men bào và tạo ngà bào và khi các lớp men răng và ngà răng dày lên, những tạo men bào và tạo ngà bào ngày càng xa nhau. Những tạo men bào ngày càng lùi dần và tiến sát tới lớp

biểu mô răng ngoài làm cho lớp lưới sao (còn gọi là *lớp trung gian*) ngày càng hẹp lại, còn tạo ngà bào ngày càng lùi dần vào bên trong (Hình 17.17).

- *Cấu tạo của tạo men bào.* Những tạo men bào là những tế bào hình trụ cao. Từ cực ngọn tế bào lan ra một dải bào tương, tạo thành một sợi dài gọi là *sợi Tomes* vùi trong men răng mới được tạo ra trong thời kỳ tiết ra chất nền của men răng.

Những ti thể nằm gần cực đáy tế bào (ở một vài loài động vật, ti thể hầu như chỉ thấy ở vùng này). Ở phía trên ti thể, nhân thì dài và có một vài bể lưới nội bào có hạt xếp dọc theo trục dài của tế bào. Lưới nội bào có hạt trải ra ở vùng trên nhân (Hình 17.15).

Dọc theo trục dài của tế bào, ở vùng trên nhân còn có bộ Golgi dài. Nhìn trên thiết đồ ngang tế bào, bộ Golgi hình như có dạng những ống to vây quanh bởi lưới nội bào có hạt. Có những hạt dính vào hệ thống màng phát sinh từ bộ Golgi. Những hạt ấy phân tán trên nhân và đọng lại ở những sợi Tomes. Do bộ Golgi song song với trục dài của tế bào, người ta thấy có một *"sợi trục"* dày, gồm những xơ gắn chặt vào nhau. Sợi ấy đi từ cực ngọn tế bào tới nhân, chia thành nhiều nhánh tiến xuống phía dưới, chung quanh nhân.

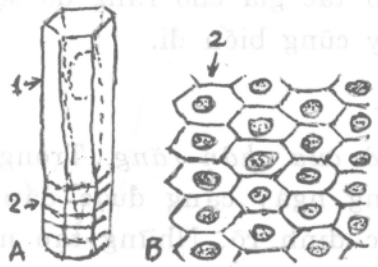


Hình 17.15. Siêu cấu trúc của tạo men bào.

1. Tế bào thuộc lớp trung gian; 2. Thể liên kết; 3. Ti thể; 4. Lưới nội bào có hạt; 5. Nhân; 6. Những hạt được tạo ra từ bộ Golgi tiến vào sợi Tomes; 7. Bộ Golgi; 8. Men răng.

Ở sợi Tomes, cũng có thể thấy những hạt đặc gắn vào hệ thống màng giống như ở vùng Golgi và nói chung, chúng có liên quan tới lưới nội bào có hạt, những túi và ống siêu vi. Những ống siêu vi thì dài, có khi suốt chiều dài của tế bào.

- *Sự tạo ra men răng.* Men răng được tiết ra bởi các tạo men bào và tạo ra một nền hữu cơ gồm có protein, hydrat carbon và những muối phosphat calci dưới dạng apatit $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Chất nền lúc mới đầu còn ít vôi hoá, về sau hầu như được vôi hoá hoàn toàn. Chất nền vôi hoá có hình trụ đa diện, hình dáng của tạo men bào. Những hình lăng trụ đó gọi là *trụ men*. Mỗi trụ men là một đơn vị cấu tạo của men răng (Hình 17.16) và được tạo ra bởi một tạo men bào. Ở những thiết đồ đã khử muối vôi và quan sát dưới kính hiển vi điện tử, chất nền của những trụ men gồm những ống nhỏ với đường kính 250A. Chúng gắn chặt với nhau và xếp song song với chiều dài của trụ men. Những ống ấy chứa glycoprotein. Sau khi tiêm cho chuột những acid amin đã đánh dấu và quan sát ảnh phóng xạ tự chụp, người ta thấy những protein đã đánh dấu có liên quan tới những ribosom mà ở đây, cũng như ở bất cứ nơi nào khác, là nơi tổng hợp protein. Sau 5 phút, protein đồng vị phóng xạ xuất hiện ở bộ Golgi. Ở đây, những ảnh phóng xạ tự chụp cho thấy galactose và fructose được bổ sung thêm để tạo ra glycoprotein. Chất glycoprotein này được đóng gói trong các *hạt tiền chế tiết* ở mặt trưởng thành của bộ Golgi. Những hạt ấy di cư mau chóng tới sợi Tomes và được tiết vào khoảng gian bào để tạo thành nền hữu cơ của men răng.



Hình 17.16. Tạo men bào và trụ men.

A. Tạo men bào và trụ men; B. Thiết đồ ngang các trụ men; 1. Tạo men bào; 2. Trụ men.

Sự vôi hoá bắt đầu ở những ống nhỏ nằm trong chất nền của trụ men và tiến từ ngoại vi vào trung tâm của trụ men. Trên thiết đồ ngang của trụ men đã khử muối vôi, vùng trung tâm của trụ men chứa nhiều chất hữu cơ hơn ở vùng ngoại vi. Muối vôi lắng đọng thành từng lớp. Do các

trụ men ngày càng nhiều, càng chồng chất lên nhau, lớp chất nền ngày càng dày và sự lắng đọng muối vôi cứ tiếp tục. Kết quả là càng xa những sợi Tomes, sự vôi hoá càng mạnh. Cùng với sự lắng đọng muối vôi, nước ngày càng mất đi và thành phần hữu cơ ngày càng giảm. Khi muối vôi lắng đọng đã chiếm tới 95% tổng khối lượng men răng, sự tạo ra men răng ngừng lại và người ta nói men răng đã trưởng thành.

Vì chất nền hữu cơ của men răng và muối vôi lắng đọng thành từng lớp chồng chất lên nhau nên dưới kính hiển vi quang học, người ta thấy những vạch song song với mặt răng *(vạch Schreger)*, tương ứng với những đường ranh giới của từng lớp.

Ngoài việc tạo ra một trụ men, mỗi tạo men bào còn cung cấp vật liệu để tạo ra chất nền nằm chen vào giữa các trụ men. Chất này về sau cũng được vôi hoá. Hình như nó gồm những vật liệu giống như ở các trụ men nhưng những hình ống xếp theo các hướng khác nhau. Do đó dưới kính hiển vi quang học, người ta thấy các vạch thẳng góc với mặt răng *(vạch Retzius)* tương ứng với ranh giới của những trụ men.

Sau khi thực hiện xong nhiệm vụ tạo ra men răng, những tạo men bào thoái hoá rồi biến mất. Do đó men răng không có khả năng sửa sang lại sau khi bị tổn thương do bị sứt mẻ hay biến chất hoặc do nhiều nguyên nhân khác. Tuy vậy có một vài sự trao đổi ion giữa men răng và nước bọt để tạo ra những vùng hẹp được lắng đọng muối vôi. Sự trao đổi chất này chủ yếu xảy ra trên mặt răng và không đáng kể ở các lớp sâu của men răng. Khi răng mới mọc, trên mặt răng có một màng mỏng bao bọc (gọi là *màng Natsmyth*); một số tác giả cho rằng do sự sừng hoá của các tạo men bào. Về sau màng này cũng biến đi.

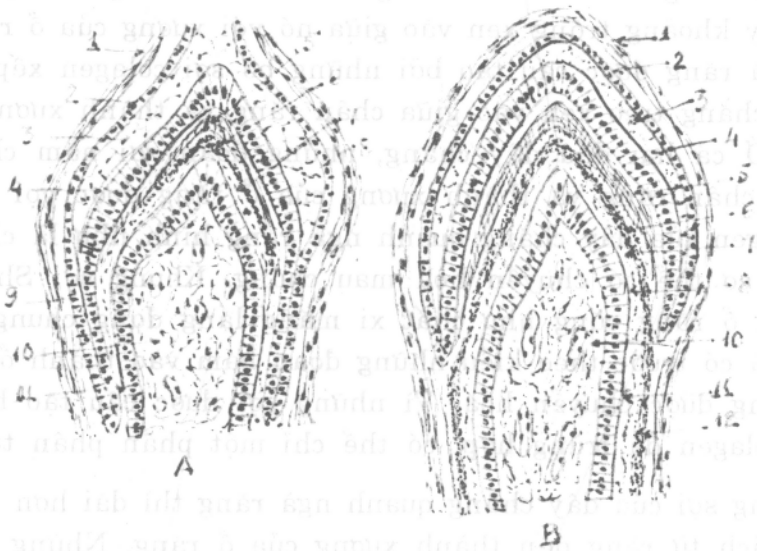
3.6.4. Sự tạo ra chân răng.

3.6.4.1. Sự tạo ra ngà của chân răng. Trong khi ở thân răng, các lớp ngà răng và men răng ngày càng được đắp thêm, hình dáng của thân răng ngày càng được định rõ. Những tạo men bào mới được biệt hoá dọc theo biên giới giữa thân răng và chân răng để gây cảm ứng sự biệt hoá các tế bào trung mô của nhú răng tại vùng này. Những tế bào trung mô ấy biệt hoá thành tạo ngà bào. Cũng cần chú ý rằng ở vùng này, những tạo men bào nối tiếp với những tế bào của biểu mô răng ngoài (Hình 17.12E). Những tế bào ở vùng nối tiếp ấy, nghĩa là ở chu vi đáy của cơ quan sinh men, bắt đầu tăng sinh, lan xuống trung mô bên dưới để bọc nhú răng. Nhìn từ mặt đáy của cơ quan sinh men, vùng nối tiếp ấy có hình vòng. Những tế bào tăng sinh từ vòng ấy lan xuống phía dưới, tạo thành một cái ống tiến vào trung mô. Cái ống biểu mô

ấy, gọi là *bao biểu mô rễ* (Hình 17.17A), gây ra sự biệt hoá tế bào trung mô nằm sát mặt trong nó thành tạo ngà bào. Rồi những tạo ngà bào này tạo ra những lớp ngà đắp vào mặt ngoài của chúng và tiếp với lớp ngà của thân răng (Hình 17.17B).

Người ta đã biết rằng nói chung, ở thân răng cũng như ở chân răng, răng rất nhạy cảm với những kích thích tác động vào mặt ngoài của răng. Khả năng răng đáp lại những kích thích ấy phụ thuộc vào những nhánh bào tương của tạo ngà bào vì người ta chưa chứng minh được sự có mặt của những sợi thần kinh trong ngà răng, trừ vùng sát với tuỷ răng. Nói chung, sự nhạy cảm với các kích thích giảm dần theo tuổi do sự vôi hoá trong các tiểu quản ngà.

Cũng cần chú ý rằng sự tạo ra chân răng là một yếu tố quan trọng đối với sự mọc răng vì phát triển trong một ổ răng hẹp, chân răng sẽ đùn thân răng lên khi răng mọc.



Hình 17.17. Sự tạo ra ngà chân răng.

A. Sự tạo ra bao biểu mô rễ; B. Sự tạo ra ngà chân răng (xảy ra sau khi trẻ ra đời).

1. Túi xơ; 2. Biểu mô răng ngoài; 3. Lưới sao; 4. Tạo men bào; 5. Men răng; 6. Ngà của thân răng; 7. Chất tiền ngà của thân răng; 8. Tạo ngà bào nằm ở thân răng; 9. Bao biểu mô rễ; 10. Tuỷ răng (vốn là trung mô của nhú răng); 11. Tạo ngà bào nằm ở chân răng; 12 Ngà chân răng.

3.6.4.2. Sự tạo ra chất xi măng của răng (xương của chân răng). Ở phía chân răng đang phát triển, một số tế bào trung mô của túi răng biệt hoá thành những *tế bào tạo xi măng.* Những tế bào ấy giống như những

tạo cốt bào nhưng có nhiệm vụ đắp thêm một lớp mô liên kết đặc biệt không có mạch và vôi hoá gọi là *chất xi măng của răng (chất xương của chân răng).* Vai trò của chất xi măng đó là bao bọc đầu các sợi của dây chằng quanh ngà răng và nối chúng với răng (Hình 17.18A).

Lớp xi măng ở đoạn từ 1/3 trên đến giữa chiều dài của chân răng không có tế bào. Ở phần còn lại, nó chứa tế bào tạo xi măng trong chất nền của nó. Những tế bào này nằm trong các khoảng trống nhỏ gọi là những *ổ xi măng* vùi trong chất nền đã vôi hoá, giống như những tế bào xương nằm trong ổ xương. Những ổ ấy cũng thông với nhau bằng các tiểu quản.

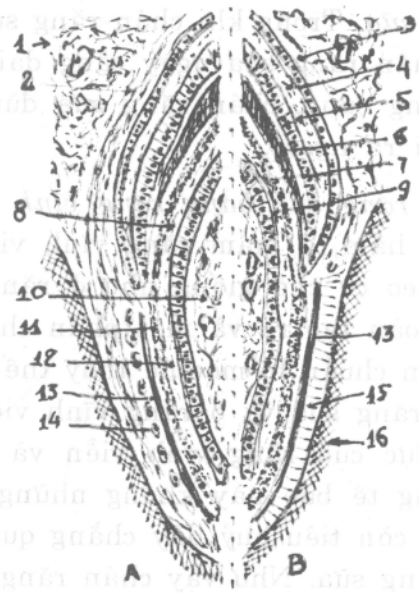
Chất xi măng, cũng như xương, dày lên do sự đắp thêm chất nền ở trên mặt.

3.6.4.3. Sự tạo ra dây chằng quanh ngà răng. Trong khi răng đang phát triển và chất xi măng đang lắng đọng trên mặt chân răng, *dây chằng quanh ngà răng* biệt hoá từ trung mô của túi răng bao quanh chân răng và lấp đầy khoảng trống xen vào giữa nó với xương của ổ răng. Dây chằng quanh ngà răng được cấu tạo bởi những bó sợi colagen xếp đặt dưới dạng một dây chằng treo xen vào giữa chân răng và thành xương ổ răng (Hình 17.18B). Ở cả hai đầu dây chằng, những đoạn sợi nằm chung quanh mô cứng của chân răng và thành xương của ổ răng được gọi là *sợi Sharpey.* Chất colagen của dây chằng quanh ngà răng hình như là chất colagen duy nhất của cơ thể có chuyển hoá mau chóng. Khung sợi Sharpey cho thấy xương của ổ răng cũng như chất xi măng lắng đọng chung quanh các sợi colagen đã có trước theo kiểu những đoạn bám vào thành ổ răng hay chân răng không được chuyển hoá. Vì những sợi được cấu tạo bởi những phân tử tropocolagen đã trùng hợp, có thể chỉ một phần phân tử đó bị tiêu đi.

Những sợi của dây chằng quanh ngà răng thì dài hơn một chút so với khoảng cách từ răng đến thành xương của ổ răng. Những mao mạch máu trong dây chằng tạo ra một nguồn cung cấp duy nhất các chất dinh dưỡng cho tế bào xi măng của răng. Những dây thần kinh nằm trong dây chằng bổ sung cho răng vai trò quan trọng trong sự thu nhận cảm giác tiếp xúc. Vì những sợi của dây chằng quanh ngà răng dài hơn khoảng cách từ răng đến thành xương của ổ răng nên răng có một chuyển động hạn chế trong ổ răng.

Bao biểu mô rễ phát triển xuống phía dưới do sự tăng sinh liên tục. Đoạn nằm ở cổ răng là đoạn sinh sản và những tế bào biểu mô của bao ấy có khả năng tăng sinh mạnh nằm ở chỗ ranh giới của dây chằng quanh ngà răng. Về mặt mô học, những tế bào ấy có thể thấy trong dây chằng

bất cứ ở lứa tuổi nào sau khi chân răng đã được tạo ra. Chúng được gọi là những *vết tích biểu mô Malassez*. Khi bị kích thích, những tế bào ấy có thể gây ra những *u nang răng* ở bất cứ lứa tuổi nào.



Hình 17.18. Sự tạo ra chất xi măng của chân răng và tạo ra dây chằng quanh ngà răng.

A. Sự tạo ra chất xi măng của chân răng; B. Sự tạo ra dây chằng quanh ngà răng.

1. Trung mô của hàm dưới; 2. Túi xơ; 3. Biểu mô răng ngoài; 4. Lưới sao; 5. Tạo men bào; 6. Men răng; 7. Ngà ở thân răng; 8. Chất tiền ngà ở thân răng; 9. Tạo ngà bào ở thân răng; 10. Tuỷ răng; 11. Ngà chân răng; 12. Chất tiền ngà ở chân răng; 13. Chất xi măng ở chân răng; 14. Tế bào tạo xi măng; 15. Dây chằng quanh ngà răng; 16. Thành xương của ổ răng (xương hàm dưới).

Bao biểu mô rễ tách rời khỏi chân răng khi chân răng đã hoàn thành cấu tạo. Bởi vậy những tế bào trung mô của túi răng đắp thêm những lớp xi măng lắng đọng và bao quanh những sợi colagen của dây chằng quanh ngà răng, những tế bào ở vùng đó cũng được sinh ra. Như vậy những sợi của dây chằng quanh ngà răng được bám chắc vào chất xi măng đã được tạo ra và đến lượt mình, chất xi măng ấy bám chặt vào ngà của chân răng.

3.6.5. Tuỷ răng.

Ở đoạn thân răng và cả ở đoạn chân răng, trong khi lớp ngà ngày càng được đắp thêm và dày lên ở trên mặt nhú răng, những tạo ngà bào

ngày càng lùi sâu vào bên trong nhú răng. Lớp ngà răng tiết ra bởi các tế bào ấy ở mặt ngoài của chúng tạo nên thành của một cái ống ngày càng dài và hình như bị hẹp lại. Cái ống ấy chứa mô liên kết trong đó có mạch và dây thần kinh. Mô liên kết này tạo thành *tuỷ răng*.

3.6.6. Sự mọc răng và thay răng.

3.6.6.1. Sự mọc răng sữa. Trong khi chân răng sữa được tạo ra, ổ răng cũng được hình thành. Chân răng sữa ngày càng dài ra. Tựa vào thành ổ răng cấu tạo bởi mô xương cứng, chân răng sữa đùn thân răng lên, làm nứt lợi rồi thân răng trồi ra ngoài.

3.6.6.2. Sự thay thế răng sữa bằng răng vĩnh viễn. Trong khi răng sữa mọc trên cung xương hàm, ở mầm răng vĩnh viên, men răng và ngà răng cũng được tạo ra theo cơ chế giống như ở răng sữa. Khi thân răng vĩnh viễn đã được hoàn toàn tạo ra và một phần chân răng vĩnh viễn đã hình thành, răng vĩnh viễn chuẩn bị mọc để thay thế răng cửa. Vách xương ngăn cách hai ổ răng, ổ răng sữa và ổ răng vĩnh viễn, bị tiêu đi. Sự tiêu huỷ xương đó là do áp lực của răng vĩnh viễn và được đảm nhiệm bởi những huỷ cốt bào. Những tế bào này không những tiêu huỷ vách xương ngăn cách hai ổ răng mà còn tiêu huỷ dây chằng quanh ngà răng, chất xi măng và ngà của chân răng sữa. Như vậy chân răng sữa bị tiêu huỷ hoàn toàn. Thân răng sữa bị răng vĩnh viễn đội lên, cuối cùng rời khỏi lợi để nhường chỗ cho răng vĩnh viễn.

3.6.7. Những dị tật bẩm sinh của răng.

Những dị tật bẩm sinh của răng thường do yếu tố di truyền nhưng cũng còn do yếu tố môi trường, thí dụ do vi khuẩn giang mai, virus rubeon, tia X, v.v...

3.6.7.1. Về mặt hình thái học. Răng có thể to quá hay nhỏ quá do sự phát triển không đều của mầm răng.

3.6.7.2. Về mặt số lượng. Răng có thể thừa hay thiếu.

- *Thừa răng* do nhiều mầm răng được tạo ra thừa. Trong trường hợp răng cửa, răng thừa có thể do sự xẻ dọc một mầm răng do tật sứt môi.

- *Thiếu răng.* Một răng, một số răng hay toàn bộ răng có thể thiếu. Dị tật này do sự phát triển không đầy đủ của các lá răng. Đôi khi hai răng bình thường gắn với nhau tạo thành một răng bất thường.

3.6.7.3. Về mặt sắp xếp răng và hướng mọc răng.

- *Hoán vị răng.* Các răng có thể đổi chỗ cho nhau. Trường hợp này hiếm. Thí dụ hoán vị giữa răng nanh và răng hàm nhỏ.

- *Răng ngả ra trước, ra sau, sang bên* do răng chờm lên nhau trên một bờ xương hàm ngắn.

3.6.7.4. Về thời gian mọc răng. Đôi khi hai răng cửa giữa thuộc hàm dưới mọc ngay từ lúc trẻ mới ra đời. Lúc đó răng có cấu tạo bất thường. Men răng thì ít và không có chân răng. Những răng mọc muộn thường là những răng vĩnh viễn.

3.6.7.5. U nang răng. Những u nang răng là do di tích của lá răng hay của cơ quan sinh men hay của bao biểu mô rễ tạo ra.

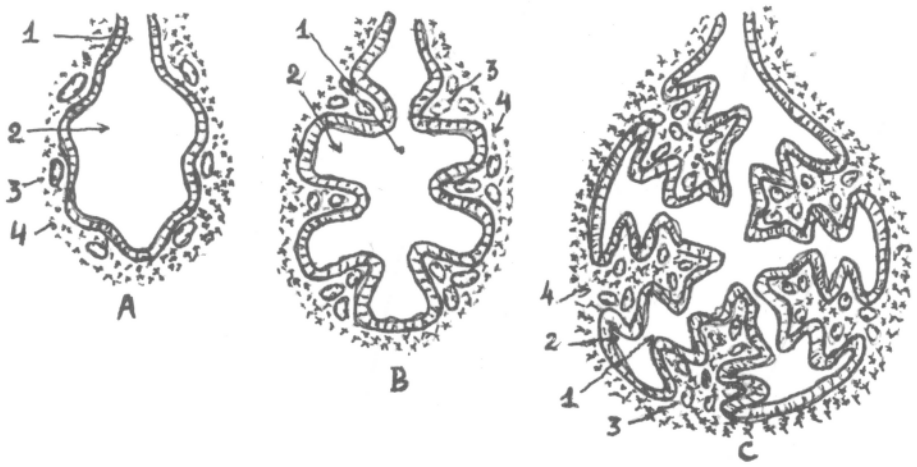
CHƯƠNG 18

HỆ HÔ HẤP

Trong chương này ta chỉ nghiên cứu sự phát triển các cơ quan hô hấp từ thanh quản trở xuống. Sự phát triển của các đường hô hấp trên (từ thanh quản trở lên) đã được trình bày trong các chương trước.

1. PHỔI TRONG QUÁ TRÌNH TIẾN HOÁ

Việc nghiên cứu cấu tạo của phổi các động vật thuộc các loài lưỡng cư và bò sát cho phép chúng ta hiểu dễ dàng sự phát triển của hệ hô hấp ở các động vật có vú và loài người.



Hình 18.1. Giải phẫu so sánh phổi các động vật có xương sống.

A. Phổi đơn nang; B. Phổi đa nang. C. Phổi đa nang phức tạp.

1. Ống phế nang; 2. Phế nang; 3. Mao mạch máu; 4. Mô liên kết.

1.1. Ở CÁC LOÀI MANH GIÔNG

Manh giông (Proteus) là động vật lưỡng cư có đuôi. Phổi của nó là một cái túi có cấu tạo kiểu màng tạo nên *phế nang* phủ bởi mô liên kết chứa mạch máu. Như vậy phổi của manh giông có cấu tạo *kiểu đơn nang* (Hình 18.1A).

1.2. Ở CÁC LOÀI XIREN

Xiren (Sirène) cũng là động vật lưỡng cư có đuôi. Phổi có nhiều túi và có nhiều nếp gấp làm tăng diện tích tiếp xúc giữa thành phế nang với không khí và định ranh giới cho một số phế nang mở chung vào một ống phế nang (Hình 18.1B). Vậy phổi của loài động vật này thuộc loại đa nang.

1.3. Ở CÁ CÓ PHỔI

Bong bóng, đảm nhiệm chức năng của phổi, có cấu tạo giống phổi loài xiren.

1.4. Ở ẾCH

Những phế nang được định ranh giới bởi những nếp gấp thứ phát, xuất hiện rất nhiều. Có nhiều ống phế nang. Như vậy phổi của ếch thuộc loại đa nang phức tạp (Hình 18.1C).

1.5. Ở CÁC LOÀI BÒ SÁT

Đặc biệt là ở loài rùa, xuất hiện các đường hô hấp. Bộ máy hô hấp gồm một phế quản mở vào những khoang hình túi có cấu tạo như ở phổi ếch. Nhiều *phế nang* họp thành một *tiểu thuỳ*. Vậy phổi các loài bò sát thuộc *loại đơn tiểu thuỳ*.

1.6. Ở ĐỘNG VẬT CÓ VÚ

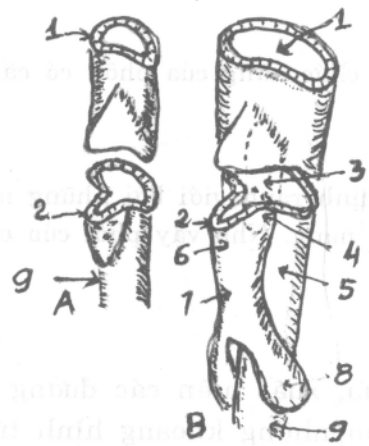
Phổi của động vật có vú thuộc *loại đa thuỳ*. Mỗi thuỳ chia thành nhiều tiểu thuỳ.

Chúng ta cần chú ý tới tính chất cấu tạo phức tạp của bộ máy hô hấp trong quá trình tiến hoá từ loài lưỡng cư đến động vật có vú. Trong quá trình phát triển chúng loại ấy, phổi từ một cơ quan có cấu tạo đơn giản phát triển thành một cơ quan có cấu tạo phức tạp và sự phát triển ấy xảy ra song song với sự phát triển của hệ thống cơ, từ hệ thống cơ ở vùng ngực cho tới các cơ của khí quản và phế quản.

2. NGUỒN GỐC CÁC ĐƯỜNG HÔ HẤP TỪ THANH QUẢN TRỞ XUỐNG

Trong tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi người, ở vùng bụng của đoạn sau ruột trước, ngang mức với mặt phẳng đi qua phía trên cung mang cuối cùng và ngay ở phía sau mầm của nắp thanh quản và mỏm phễu, biểu mô nội bì dày lên, lồi ra phía trước, tạo thành một cái rãnh gọi là *rãnh thanh - khí quản*. Cái rãnh ngày càng sâu (Hình 18.2A) và hai bờ rãnh tiến lại gần nhau, khép thành một cái ống gọi là *ống thanh - khí quản*. Sự khép rãnh thành ống lan từ dưới lên trên. Đầu dưới của ống thanh - khí quản bị khép kín, nhưng đầu trên không khép kín nên ống vẫn thông với họng và bờ của cái rãnh định ranh giới cho một lỗ thông

dưới dạng một cái khe (Hình 18.2B). Như vậy hai bờ của cái rãnh, khi sát nhập với nhau, tạo ra một vách ngăn đoạn sau ruột trước làm hai ống, ống ở phía lưng là *thực quản*, còn ống ở phía bụng là *ống thanh - khí quản* (Hình 18.2B).



Hình 18.2. Sự ngăn đoạn sau ruột trước thành thực quản và ống thanh - khí quản.

A. Sự tạo ra rãnh thanh - khí quản; B. Sự tạo ra mầm của cây khí - phế quản.

1. Ruột họng (họng); 2. Rãnh thanh khí quản; 3. Lỗ thông giữa thanh quản với họng; 4. Vách khí - thực quản; 5. Thực quản; 6. Thanh quản; 7. Khí quản; 8. Mầm phế quản gốc, đồng thời cũng là mầm phổi. 9. Đoạn sau ruột trước.

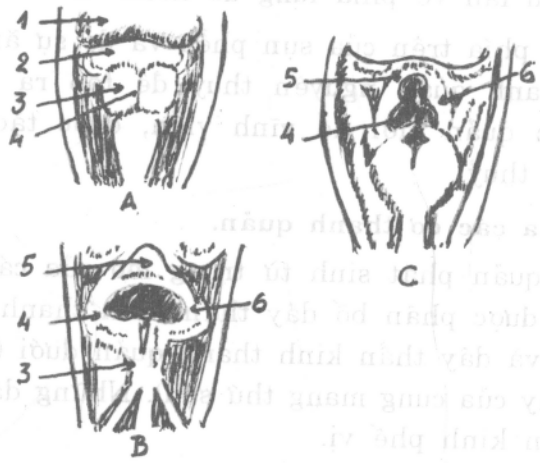
Thành của cả hai ống đều được phủ bởi biểu mô nội bì của đoạn sau ruột trước. Biểu mô nội bì của ống thanh - khí quản là nguồn gốc của biểu mô các đường hô hấp từ thanh quản trở xuống, tới tận các phế nang. Đoạn trên của ống thanh - khí quản sẽ tạo ra *thanh quản,* đoạn dưới sẽ tạo ra *khí quản.* Đầu dưới của ống thanh - khí quản nảy ra hai cái nụ, tạo ra *mầm của các phế quản gốc* và cũng là *mầm của cả hai lá phổi tương lai* (Hình 18.2B). Hai mầm ấy tiến vào khoang màng phổi và được phủ bởi trung mô lá tạng phổi. Trung mô ấy sẽ tạo ra các thành phần liên kết, sụn, cơ của các phế quản và thành phần liên kết của các phế nang.

3. PHÁT TRIỂN CỦA THANH QUẢN

3.1. TẠO CƠ QUAN

Như đã nói trên, đoạn trên của ống thanh - khí quản sẽ tạo ra thanh quản. Đoạn ấy được định ranh giới ở mặt bụng bằng lồi dưới mang và ở hai bên bởi đầu hướng về phía bụng của cung mang thứ sáu. Ở mỗi bên

ống xuất hiện một *nụ phễu*. Hai nụ ấy tiến lại gần nhau, đồng thời tiến lại gần lồi dưới mang đang phát triển để tạo ra nắp thanh quản. Bởi vậy lỗ thông giữa thanh quản với họng, lúc đầu là một khe dọc và hẹp, sau trở thành một khe hình chữ T. Ngành dọc của chữ T chen vào giữa hai nụ phễu, còn ngành ngang chen vào giữa hai nụ phễu và nắp thanh quản (Hình 18.3).



Hình 18.3. Sự phát triển của thanh quản.

A. Ở phôi người 30mm; B. Ở thai người 55mm; C. Ở thai người 300mm.

1. Lưỡi; 2. Lồi dưới mang (mầm của nắp thanh quản); 3. Phình sụn phễu (nụ phễu); 4. Lỗ thanh quản thông với họng; 5. Nắp thanh quản; 6. Nếp phễu - nắp thanh quản.

3.2. TẠO MÔ

Biểu mô phủ thanh quản, như ta đã thấy, phát sinh từ nội bì đoạn sau ruột trước, còn các thành phần khác của thanh quản như mô liên kết, sụn và cơ phát sinh từ trung mô của các cung mang.

3.2.1. Phát triển của biểu mô phủ.

Lòng thanh quản, do sự tăng sinh của tế bào biểu mô nội bì tạm thời bị bịt kín. Sự bịt kín ấy kéo dài tới tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ. Sau đó do sự thoái hoá của một số tế bào biểu mô, lòng ống mới thông. Lúc bấy giờ ở mỗi bên xuất hiện một cái ngách gọi là *buồng thanh quản*. Những buồng ấy được định giới hạn bởi những nếp gấp trên và dưới phủ bởi biểu mô. Những nếp gấp ấy sẽ tạo ra *những dây thanh âm trên* và *dưới*.

3.2.2. Phát triển của các sụn thanh quản.

Trung mô của nụ phễu tạo ra *sụn phễu* và *sụn sừng*. Trung mô những nếp gấp nối các nụ phễu với nắp thanh quản *(nếp phễu - nắp thanh quản)* tạo ra *sụn chêm*.

Sụn giáp được tạo ra từ trung mô của đầu các cung mang từ thứ tư đến thứ sáu hướng về phía bụng. Mỗi đầu ấy sẽ sụn hoá từ hai trung tâm và hai đầu hai bên sẽ gắn với nhau ở đường dọc giữa bởi một màng xơ rồi trong màng đó sẽ xuất hiện một trung tâm sụn hoá khác.

Sụn nhẫn phát sinh từ hai trung tâm sụn hoá sớm họp với nhau ở mặt bụng rồi về sau lan về phía lưng để hoàn thành sự sụn hoá.

Do sự tiến lên phía trên của sụn phễu và do sự ăn sâu xuống của các nếp phễu - nắp thanh quản nguyên thuỷ để tạo ra những buồng thanh quản, một lỗ thanh quản mới, lỗ vĩnh viễn, được tạo ra ở phía trên lỗ thanh quản nguyên thuỷ.

3.2.3. Phát triển của các cơ thanh quản.

Các cơ thanh quản phát sinh từ trung mô của các cung mang thứ tư và thứ sáu. Chúng được phân bố dây thần kinh thanh quản trên (dây của cung mang thứ ba) và dây thần kinh thanh quản dưới (còn gọi là dây thần kinh quặt ngược, dây của cung mang thứ sáu). Những dây này đều là những nhánh của dây thần kinh phế vị.

4. PHÁT TRIỂN CỦA KHÍ QUẢN

Khí quản được tạo ra từ đoạn dưới ống thanh - khí quản. Trong tuần thứ tư của thời kỳ phôi, cái ống ấy lan xuống phía dưới theo mặt bụng của thực quản và đường đi của nó song song với thực quản (Hình 18.2 và 18.4).

Chỉ có biểu mô phủ niêm mạc và biểu mô tuyến của khí quản mới phát sinh từ nội bì của đoạn sau ruột trước. Biểu mô phủ niêm mạc lõm xuống trung mô để tạo ra các tuyến. Mô liên kết, sụn và các cơ khí quản phát sinh từ trung mô vây chung quanh biểu mô. Trong tuần thứ ba của quá trình phát triển phôi, có thể phân biệt được phần nào của trung mô sẽ tạo ra sụn, phần nào tạo ra cơ khí quản. Trong tuần thứ chín có thể nhận rõ các vòng sụn. Đầu tháng thứ tư, những mầm của các dây tế bào tuyến đã phát sinh từ biểu mô phủ niêm mạc và xâm nhập vào trung mô. Trong những tuần tiếp theo, những mầm này biệt hoá mau chóng để đạt tới cấu tạo đặc trưng cho các tuyến khí quản. Vào khoảng cuối tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ, mọi thành phần cấu tạo mô học chính đặc trưng cho khí quản người trưởng thành đều nhận thấy dễ dàng.

5. PHÁT TRIỂN CỦA PHỔI

Ở phôi người dài 4,5mm, đầu dưới của ống thanh - khí quản chia thành hai mầm bên để tạo ra hai phế quản gốc (Hình 18.2). Do khí quản

dài ra, những mầm ấy dần dần di chuyển xuống phía dưới để tới vị trí vĩnh viễn trong lồng ngực. Do sự lớn lên, chia nhánh và biệt hoá, những mầm của hai phế quản gốc sẽ tạo ra hai lá phổi với các phế quản và phế nang.

Ngày nay, theo quan niệm của nhiều tác giả, sự phát triển của phổi có thể chia thành hai giai đoạn: *giai đoạn tạo cơ quan* và *giai đoạn tạo mô*. Giai đoạn tạo cơ quan chủ yếu xảy ra trong thời kỳ phôi, còn giai đoạn tạo mô chủ yếu xảy ra trong thời kỳ thai. Nhưng thực ra về mặt thời gian, hai giai đoạn này chồng lên nhau. Khi sự tạo cơ quan chưa xong, sự tạo mô đã bắt đầu.

5.1. TẠO CƠ QUAN

Giai đoạn tạo cơ quan của phổi tương ứng với *thời kỳ tuyến* của quá trình phát triển phổi theo quan niệm của các tác giả cổ điển. Thời kỳ này kéo dài tới cuối tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ và được đặc trưng bởi sự phát triển của *cây phế quản* như một tuyến kiểu ống - túi (do đó được gọi là *thời kỳ tuyến*) và bởi sự biệt hoá của các nhánh phế quản đã được tạo ra. Sự biệt hoá ấy đặc trưng bởi sự có mặt trong bào tương tế bào biểu mô một bộ Golgi phong phú, những hạt RNA và những hạt glycogen phân tán, còn các bào quan khác thì nghèo nàn.

5.1.1. Cấu trúc của cây phế quản.

Ngay sau khi được hình thành, mỗi mầm của phế quản gốc phân nhánh mau chóng trong một tuần, vào khoảng giữa ngày 36 và ngày thứ 42 (giai đoạn phôi dài từ 6mm đến 17mm). Từ lúc mới bắt đầu xuất hiện, phế quản gốc phải đã hơi to hơn phế quản gốc trái một chút. Ngoài ra đường đi của phế quản gốc phải ít chéo hơn đường đi của phế quản gốc trái, nghĩa là gần đường đứng thẳng đi qua lỗ chia nhánh của khí quản thành hai phế quản gốc. Ngoài ra, sự khác nhau giữa các góc độ xiên của các phế quản phát sinh muộn hơn sẽ kém hơn, nhưng nó duy trì ở mức độ đủ để giải thích hiện tượng các vật lạ thường rơi vào phế quản phải nhiều hơn là vào các phế quản trái.

Trong tuần thứ năm của thời kỳ phôi, phế quản gốc phải cho hai mầm bên tương ứng với hai phế quản thuỳ của phổi phải tương lai, trong khi đó ở bên trái chỉ có một mầm xuất hiện. Mỗi mầm ấy và mầm của đầu xa mỗi phế quản chính chia nhánh liên tiếp để tạo ra *cây phế quản* của một thuỳ phổi người trưởng thành. Bởi vậy từ đầu tháng thứ hai của thời kỳ phôi, đã xuất hiện một mô hình đặc trưng cho ba thuỳ ở phổi phải và hai thuỳ ở phổi trái người trưởng thành (Hình 18.4).

5.1.2. Vai trò của trung mô chung quanh.

Trong quá trình phát triển, những mầm của phế quản tiến vào trung mô vây chung quanh (Hình 18.4). Trung mô ấy đóng vai trò quan trọng không những trong sự tạo ra các thành phần cấu tạo của phế quản như mô liên kết, sụn và cơ mà còn cả trong sự chia nhánh và biệt hoá của biểu mô các phế quản. Thí nghiệm của Dameron (1962) đã chứng tỏ trung mô ấy đóng vai trò quan trọng của chất cảm ứng đối với sự phát triển của cây phế quản. Trong môi trường nuôi cấy, mô phổi của phôi gà gồm biểu mô và trung mô tiếp tục phát triển để tạo ra cây phế quản. Nhưng trong môi trường cấy nếu chỉ có biểu mô đã phân lập được nuôi cấy thì biểu mô ấy tiếp tục lan ra trong môi trường cấy mà không biệt hoá và cũng không phân nhánh để tạo ra cây phế quản. Trái lại nếu cho thêm trung mô vào môi trường cấy đó thì cây phế quản sẽ được tạo ra và có sự biệt hoá của tế bào.

Trung mô chung quanh sẽ tạo ra các thành phần cấu tạo khác nằm ngoài biểu mô của các cây phế quản và của phế nang như mô liên kết, mô sụn, mô cơ, mô chống đỡ của các phế nang, các vách liên kết gian phế nang và gian tiểu thuỳ, v.v...

Những mầm phế quản phát triển về phía đuôi phôi và sang hai bên, đồng thời tiến vào trong khoang màng phổi đang ngày một to ra và gần như lấp đầy các khoang ấy (Hình 18.5, 20.3 và 20.4, và xem chương 20, mục 2.1). Trung mô bao quanh các mầm phế quản sẽ tạo ra *lá tạng* của màng phổi, còn *lá thành* phủ thành ngực sẽ là *lá thành của màng phổi*. Các lá thành và lá tạng của màng phổi được phủ bởi một trung biểu mô ở mặt trông vào khoang chen giữa hai lá ấy. Khoang này gọi là *khoang màng phổi* (Hình 18.5).

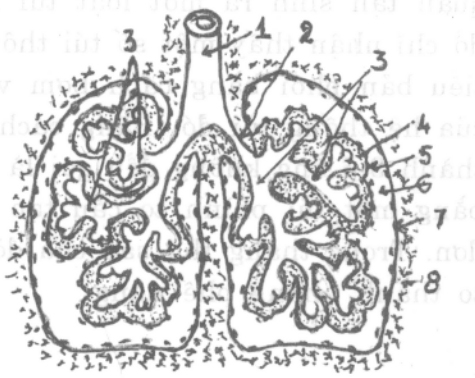
5.1.3. Phát triển của hệ thống mạch.

Lúc mới đầu, sự phân bố mạch cho những mầm phế quản được đảm nhiệm bởi lưới mao mạch của ruột nguyên thuỷ gọi là *đám rối tạng*. Máu lưu thông trong đám rối ấy được cung cấp bởi hệ thống động mạch chủ và được dẫn đi bởi các tĩnh mạch chính.

Vào khoảng ngày thứ 30 của thời kỳ phôi (phôi dài 5mm), những động mạch phổi xuất hiện, và sau đó một chút, những tĩnh mạch phổi. Rồi hệ thống mạch nguyên thuỷ của các mầm phế quản biến mất, trừ những tĩnh mạch phế quản tiếp tục dẫn máu về tâm nhĩ phải qua trung gian hệ thống tĩnh mạch chính và xoang tĩnh mạch. Những tĩnh mạch nguyên phát ấy là những nhánh nối giữa tĩnh mạch phế quản và tĩnh mạch phổi.

Hình 18.4. Sự phát triển của cây phế quản ở giai đoạn tuyến.

1. Thực quản; 2. Khí quản; 3. Phế quản gốc; 4. Phế quản thuỳ; 5. Trung mô.



Hình 18.5. Sự phát triển của cây phế quản trong khoang màng phổi.

1. Khí quản; 2. Phế quản gốc; 3. Phế quản thuỳ; 4. Trung mô lá tạng; 5. Trung biểu mô phủ lá tạng; 6. Khoang màng phổi (vốn là ống màng ngoài tim - màng phổi - màng bụng; 7. Trung biểu mô phủ lá thành; 8. Trung mô lá thành.

Cuối tháng thứ hai của thời kỳ phôi, giai đoạn tạo cơ quan coi như kết thúc. Tuy vậy sự phân nhánh của các phế quản vẫn còn tiếp tục.

5.2. TẠO MÔ

Giai đoạn tạo mô tương ứng với thời kỳ ống và thời kỳ nang của quá trình phát triển phổi theo quan niệm của các tác giả cổ điển.

5.2.1. Thời kỳ ống.

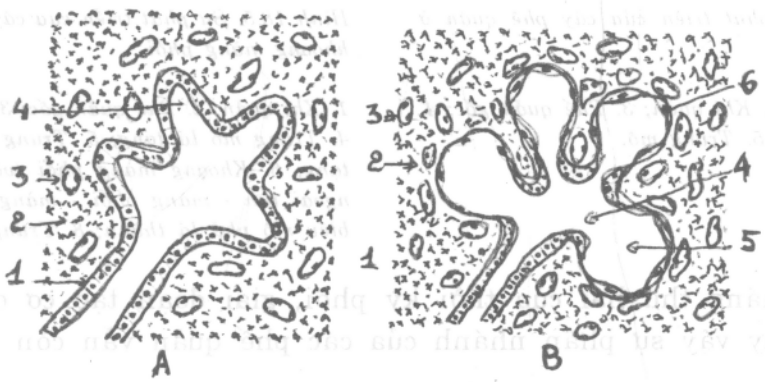
Thời kỳ này bắt đầu từ cuối tháng thứ hai và kết thúc vào tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ. Các phế quản phân nhánh theo kiểu chia đôi. Sự phân nhánh dừng lại ở cuối tháng thứ sáu. Lúc đó các phế quản đã phân nhánh 12 lần. Đồng thời phổi tiếp tục di cư về phía đuôi phôi. Sự phân bố mạch tiếp tục tích cực và có một quan hệ mật thiết giữa các phế quản với các hệ thống mạch đã được thành lập.

5.2.2. Thời kỳ nang.

Thời kỳ này kéo dài từ cuối tháng thứ sáu đến khi trẻ ra đời. Trong thời kỳ này các tiểu phế quản tiếp tục phát triển và các phế nang biệt hoá. Ngoài ra, sau khi trẻ ra đời, sự phát triển cây phế quản và sự tạo ra các phế nang vẫn tiếp tục.

5.2.2.1. Sự phát triển của cây phế quản. Ngày nay, người ta cho rằng một khi mà cây phế quản đã được tạo ra qua nhiều lần phân chia liên tiếp, những tiểu thuỳ phổi phát triển và bành trướng do sự phát sinh những

túi tận cùng. Lúc bấy giờ sự phân nhánh trở thành không đều. Mỗi phế quản tận sinh ra một loạt túi nhỏ toả ra theo mọi hướng mà trên thiết đồ chỉ nhận thấy một số túi thôi (Hình 18.16A). Do đó cần phải làm những tiêu bản phổi bằng cách bơm và ăn mòn để thấy rõ tính chất phức tạp của hệ thống túi đó. Bằng cách ấy, người ta thấy mỗi phế quản tận chia thành 3-6 ống không đều gọi là *ống phế nang*. Mỗi ống phế nang tận cùng bằng một túi phình to cấu tạo bởi một biểu mô trụ đơn thấp hay vuông đơn. Trong tháng thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ, những túi ấy phình to thành những phế nang.



Hình 18.6. Sự phát triển ửa cây phế quản ở giai đoạn ống và giai đoạn nang.

A. Ở giai đoạn ống; B. Ở giai đoạn nang.

1. Tiểu phế quản tận; 2. Trng mô; 3. Mao mạch máu; 4. Ống phế nang; 5. Phế nang; 6. Tế bào biểu mô phế nang (tế bào dẹt, còn gọi là tế bào loại 1).

5.2.2.2. Sự biệt hoá của biểu mô phủ phế nang. Ngay sau khi được tạo ra, những phế nang biệt hoá. Bắt đầu từ những mảng không đều, biểu mô phủ phế nang dần dần dẹt lại (Hình 18.6B). Lúc bấy giờ ở biểu mô ấy, người ta có thể phân biệt hai loại tế bào.

- *Những tế bào dẹt hay tế bào loại I* không có vi nhung mao, không chứa chất vùi, chứa một ít ti thể và lưới nội bào.

- *Những tế bào chế tiết hay tế bào loại II* lớn, hình cầu, có nhiều vi nhung mao ở mặt ngọn, bào tương chứa nhiều ti thể và một lưới nội bào có hạt phát triển mạnh. Những tế bào này tiết ra *chất surfactante (chất hoạt diện, chất trên mặt),* một chất có phân tử lượng cao thấy ở phế nang và có thể tạo ra giữa lớp khí và nước một lớp có tác dụng làm giảm sức căng mặt ngoài tới số không và có một thành phần cấu tạo hoá học quan trọng là dipalmintoin-lecithine.

5.2.2.3. Sự phát triển của hệ thống mạch hô hấp. Cho tới tháng thứ năm, những mầm phế quản - phế nang được vây quanh bởi trung mô nghèo mạch. Trong tháng thứ năm và thứ sáu, sự phân bố mạch tiến triển mạnh. Những mao mạch của hệ thống mạch phổi ngày càng phong phú và những quai mao mạch đã bắt đầu chen vào giữa các phế nang khiến cho máu trong mao mạch và lòng phế nang chỉ ngăn cách nhau bởi nội mô của mao mạch và lớp bào tương mỏng của tế bào dẹt (tế bào loại I) (Hình 18.6B). Lúc bấy giờ biểu mô phế nang đủ mỏng để cho phép xảy ra sự trao đổi thực sự oxy và khí carbonic giữa máu lưu thông trong các mao mạch với không khí chứa trong phế nang. Vào tháng thứ bảy, khi đặc tính này đã đạt được, nó cho phép trẻ đẻ ra có thể sống được.

5.2.2.4. Sự biệt hoá của tế bào trung mô. Nhưng tế bào trung mô vây quanh mầm các phế quản biệt hoá thành ba loại tế bào:

- *Những mô bào dẹt* nằm ở vùng ngoại vi các mầm phế quản sẽ tạo ra lá tạng của màng phổi.

- *Những mô bào hình sao* hoặc *nguyên bào sợi* sẽ tạo ra mô liên kết và lưới sợi trun của phổi phủ các mảnh phổi, cô lập chúng và tạo ra các vách gian mảnh.

- *Những mô bào hình cầu* sẽ tạo ra vách liên kết gian phế nang.

5.2.3. Những biến đổi của phổi sau khi trẻ ra đời.

Sau khi trẻ ra đời, phổi có nhiều biến đổi đáng chú ý. Người ta nói phổi có sự phát triển sau khi đẻ. Một vài biến đổi đáng chú ý là:

5.2.3.1. Sự tiếp tục phân nhánh của cây phế quản. Sau khi trẻ ra đời, cây phế quản còn tiếp tục phân nhánh 6 lần nữa để có hình dáng vĩnh viễn.

5.2.3.2. Phế quản hoá các phế nang. Các phế nang biến thành ống phế nang rồi những ống này biến thành phế quản tận.

5.2.3.3. Sự tạo ra các phế quản mới xảy ra tích cực cho đến khi trẻ 10 tuổi, có thể do sự phát triển của các mầm phế quản mới được tạo ra, hoặc có thể do ngăn các phế nang đã có sẵn.

5.2.3.4. Sự nở to các phế nang. Sau khi đẻ, phế nang giãn nở to ra. Đường kính phế nang ở trẻ mới sinh vào khoảng 60 micromet, ở trẻ em là 100 micromet, ở người trưởng thành là 300micromet.

5.2.3.5. Tăng trọng lượng tuyệt đối của phổi. Sự tăng trọng lượng tuyệt đối của phổi chủ yếu là do tăng trọng lượng máu lưu thông trong hệ thống mạch của phổi sau khi trẻ ra đời. Sự tăng kích thước các phế nang, tăng

số lượng các phế nang và phế quản đóng vai trò không quan trọng trong sự tăng trọng lượng tuyệt đối của phổi.

5.3. PHÔI THAI SINH LÝ HỌC NHỮNG BIẾN ĐỔI CỦA PHỔI KHI TRẺ RA ĐỜI

Đối với đứa trẻ mới sinh, hậu quả chính xảy ra ngay sau khi bắt đầu sống trong điều kiện mới ở ngoài bụng mẹ là sự mất liên lạc với cơ thể mẹ qua rau và mất trao đổi chất qua rau. Cho tới lúc đó, sự cung cấp oxy cho thai và sự đào thải khí carbonic đều tiến hành qua rau. Như vậy đối với trẻ vừa mới lọt khỏi lòng mẹ, điều quan trọng nhất là phải thích nghi được với đời sống mới ở ngoài bụng mẹ và phải bắt đầu hô hấp bằng phổi.

Sau một cuộc sinh đẻ bình thường, nếu người mẹ không bị gây mê, đứa trẻ có thể bắt đầu thở và có nhịp thở hoàn toàn bình thường. Những hậu quả của sự chuyển đột ngột từ đời sống trong bụng mẹ sang đời sống ngoài bụng mẹ với muôn vàn biến đổi của môi trường ngoài mà trước kia được coi như một ứng xuất (stress) lớn của toàn bộ đời sống con người, ngày nay được coi như có quan hệ tới những kích thích xảy ra khi có những hô hấp đầu tiên. Những kích thích đó có thể là những cảm giác bắt đầu phát sinh từ da, những kích thích nhiệt, áp lực và các kích thích khác tác động vào thai trong thời kỳ chuyển tiếp giữa đời sống trong và ngoài bụng mẹ.

Ngay sau khi lọt khỏi lòng mẹ, nếu trẻ không bắt đầu thở, trung tâm hô hấp của nó ngày càng giảm bão hoà oxy mô và bị tăng anhydrid carbonic - huyết, những điều kiện hoạt động được coi như một kích thích phụ để gây sự hô hấp của đứa trẻ một vài giây hay một vài phút sau khi ra đời.

Nhiều đứa trẻ bị chấn thương trong khi đẻ có thể không thở hay chỉ bắt đầu thở rất muộn. Chấn thương ấy có thể do giập não kèm theo xuất huyết não hay không, kết hợp với chèn ép trung tâm hô hấp. Nguyên nhân quan trọng của sự bắt đầu thở muộn là ức chế trung tâm hô hấp do giảm oxy - huyết kéo dài trong lúc sinh đẻ. Hiện tượng đó có thể do dây rốn bị ép, do rau bong sớm, do co bóp quá mức của tử cung với hậu quả là làm gián đoạn sự tưới máu cho rau hoặc do gây mê quá mức cho người mẹ khiến cho oxy giảm trong máu.

Ngoài ra đứa trẻ vừa ra đời có thể sống sót sau một thời gian ngừng thở 15 phút, nhưng chúng ta đừng nên quên rằng sau 7 phút ngừng thở, đứa trẻ thường có những di chứng.

Khả năng đứa trẻ sống sót sau một thời gian ngừng thở sau đẻ kéo dài, có thể một phần là do những enzym hô hấp tế bào thích ứng với sự giảm một phần áp lực của oxy. Một tuần sau khi ra đời, trẻ sơ sinh mất khả năng đề kháng với sự giảm oxy - huyết.

Khi trẻ ra đời, thành các phế nang vẫn còn nằm sát nhau do sức căng mặt ngoài của chất dịch sánh chứa đầy trong phế nang. Để thắng tác

động của sức căng ấy và để các phế nang giãn nở, cần có một áp lực âm trên 25 mmHg trong khoang màng phổi. Sau khi thắng áp lực âm ấy và phế nang đã giãn nở, sự hô hấp có thể xảy ra với động tác hít vào tương đối yếu. Tuy vậy những cử động hô hấp đầu tiên của trẻ mới đẻ thường rất mạnh và có thể, nói chung, sinh ra trong khoang màng phổi một áp lực âm cao hơn 50mmHg.

Trong phổi đang phát triển, sự tổng hợp chất surfactante (chất hoạt diện, chất trên mặt), một chất lipoprotein giàu phospholipid bắt đầu xảy ra rất sớm. Chất ấy được tiết ra bởi tế bào loại II (tế bào chế tiết) của biểu mô phế nang và có tác dụng trên sức căng mặt ngoài của các phế nang, làm cho phế nang giãn nở và ngăn chặn truỵ hô hấp khí trẻ bắt đầu thở nghĩa là ngăn chặn hiện tượng xẹp phổi. Hợp chất lipoprotein ấy hoà vào nước ối mà thai đã nuốt, không những vào đường tiêu hoá mà còn vào cả đường hô hấp, làm cho sự duy trì một lượng nhỏ lecithine (thành phần phosphoprotein của chất surfactante) trong nước ối là một tiên lượng xấu vì nó sẽ gây ra khả năng làm cho đứa trẻ khó thở. Đó cũng là một nguyên nhân gây tử vong thường thấy ở trẻ đẻ non. Trong trường hợp này, trong các phế nang người ta thường thấy một chất dịch có nồng độ protein cao và những tiểu thể hình lá phát sinh từ lớp chất surfactante (chất hoạt diện, chất trên mặt).

Thai có thể biểu lộ những cử động hô hấp ngay từ sau tháng thứ tư. Người ta thừa nhận rằng, trừ những trường hợp giảm oxy - huyết, những cử động hô hấp đó thường không xảy ra. Ở đời sống trong bụng mẹ, phổi chứa một chất dịch có thành phần cấu tạo khác với nước ối là do sự siêu lọc huyết tương của thai và do sự chế tiết bởi các tuyến khí phế quản và bởi các tế bào biểu mô phế nang loại II. Sự hít nước ối ngay trước hay trong khi đẻ thường không xảy ra. Nếu xảy ra, nó có thể làm cho đứa trẻ sơ sinh khó thở, nhất là khi nước ối hoà lẫn với cứt su.

Khi trẻ ra đời, trong những hô hấp đầu tiên, một phần lớn chất dịch trong phế nang được tiêu đi mau chóng qua đường mao mạch máu và mao mạch bạch huyết, trong khi đó, một phần nhỏ chất ấy được tống ra ngoài qua đường hô hấp.

Khi trẻ mới ra đời bắt đầu thở, phổi giãn ra và chiếm toàn bộ khoảng trống của lồng ngực dành cho nó. Mô của phổi trước kia có dạng tuyến và đặc, lúc đó trở thành "nhẹ" và xốp do khối lượng của các phế nang và các mao mạch máu tăng lên. Trong một vài tuần ngay sau khi ra đời, các phế nang hãy còn nhỏ nhưng ít lâu sau, như đã nói trên (xem mục 5.2.3), chúng sẽ nở to và chèn ép nhau. Do đó có một áp dụng trong công tác pháp y

để xét nghiệm phổi một đứa trẻ đã chết trong bụng mẹ hay đã ra đời rồi mới chết. Đó là *nghiệm pháp thuỷ tĩnh của Galeno:* Thả phổi xuống nước, nếu phổi chìm thì đứa trẻ đã chết trong bụng mẹ vì phổi hãy còn đặc, chưa chứa không khí, phế nang còn xẹp, nếu phổi nổi lên trên mặt nước thì đứa trẻ chết sau khi lọt lòng mẹ vì các phế nang đã giãn nở và đã chứa không khí.

Ở những trẻ thiếu tháng, trước khi phế nang biệt hoá hoàn toàn, sự trao đổi khí có thể tiến hành qua các phế quản tận. Các phế quản này có thể đảm đương nhiệm vụ ấy một cách đầy đủ làm cho đứa trẻ có thể sống được.

Ở trẻ sơ sinh, tần số hô hấp vào khoảng 40 lần/phút và khối lượng khí lưu thông là 16ml. Như vậy khối lượng hô hấp là 640ml trong một phút, hoặc gấp đôi người trưởng thành so với trọng lượng cơ thể.

6. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

Nhiều dị tật bẩm sinh của hệ hô hấp đã được mô tả. Ở đây chỉ giới thiệu những dị tật thường gặp ở các đường hô hấp dưới thanh quản.

6.1. NHỮNG DỊ TẬT CỦA PHẾ QUẢN DO BỊ CẮT ĐOẠN

6.1.1. Phổi không phát triển.

Có thể ở *một bên* hay cả *hai bên*. Phổi không phát triển ở cả *hai bên* rất hiếm gặp nhưng ở *một bên* thường gặp hơn. Trong trường hợp này, ở bên không có phổi, phế quản gốc, động mạch phổi và nhu mô phổi đều không có.

6.1.2. Bất sản phổi.

Có thể coi *bất sản phổi* như *tật thiếu phổi* về mặt giải phẫu, tuy nhiên vẫn còn có một *mỏm cụt của phế quản gốc*. Mỏm cụt ấy có thể dài hay ngắn và tận cùng bằng một túi thừa. Trong trường hợp này cũng không có động mạch phổi và nhu mô phổi.

6.1.3. Thiểu sản phổi.

Có thể *một phần* với sự thiếu một thuỳ hay một mảnh phổi, hay *toàn phần* với sự giảm quan trọng khối lượng toàn bộ phổi và sự kém biệt hoá nhu mô phổi.

6.2. NHỮNG DỊ TẬT VỀ VỊ TRÍ BẤT THƯỜNG

6.2.1. Những dị tật do sự phân nhánh của phế quản.

6.2.1.1. Thừa phế quản và thừa phổi. Những dị tật này phụ thuộc vào phạm vi ít nhiều quan trọng của mô phổi. Một phế quản thừa đó có thể quan hệ tới sự có mặt của một phổi thứ ba.

6.2.1.2. Những khe phụ. Khe phụ thường gặp là khe ngăn thuỳ giữa của phổi trái. Khe tim và khe ngang sau ngăn mảnh Fowler cũng là khe phụ.

6.2.2. Những dị tật về tính chất đối xứng.

6.2.2.1. Phổi đảo ngược bên. Đó là một dị tật đơn giản về định khu của phổi trong đó phổi trái có ba thuỳ, phổi phải có hai thuỳ. Dị tật này có thể thấy trong một hội chứng phức tạp hơn gọi là hội chứng Kartagener trong đó dị tật này kết hợp với một polyp mũi, với giãn phế quản, và trong một số trường hợp, với điếc.

6.2.2.2. Phổi kiểu soi gương. Phổi kiểu soi gương được tạo ra do sự phân bố đối xứng cây phế quản ở hai bên với sự thiếu thuỳ giữa của phổi phải và dị tật phân bố mạch.

6.3. NHỮNG DỊ TẬT DO DI CHỨNG

6.3.1. Thuỳ phổi lạc chỗ.

Đó là dị tật đáng chú ý. Những thuỳ phổi lạc chỗ có thể phát sinh từ khí quản hay thực quản. Người ta cho rằng những thuỳ phổi ấy là do sự có mặt những mầm phụ phát sinh từ ruột trước và phát triển độc lập với hệ hô hấp chính thức.

6.3.2. U nang phổi bẩm sinh.

Những u nang này cấu tạo bởi một phế quản tận hay những tiểu phế quản lớn hơn đã giãn rộng. Các u nang phổi cho những hình ảnh X quang giống như những tổ ong và được định giới hạn bởi một hay nhiều u nang có kích thước lớn. U nang phổi thường dẫn tới nhiễm khuẩn mạn tính. Với sự tiến bộ của phẫu thuật lồng ngực, những u nang này có thể được cắt bỏ trong nhiều trường hợp.

6.3.3. Giãn phế quản bẩm sinh.

Dị tật này do sự biến dạng các đoạn cuối cùng của cây phế quản.

6.4. NHỮNG DỊ TẬT KHÁC.

6.4.1. Những biến đổi của sụn phế quản và sụn khí quản.

Có thể gây ra *nhũn phế quản* và *nhũn khí quản* với những rối loạn thông khí hoặc giãn phế quản bẩm sinh.

6.4.2. Rò khí - thực quản (Xem chương 19 mục 1.1.2).

CHƯƠNG 19

HỆ TIÊU HOÁ

Chương này chỉ giới thiệu sự phát triển của hệ tiêu hoá từ thực quản trở xuống. Sự phát triển của miệng, các cơ quan nằm trong miệng và vây quanh miệng đã được trình bày trong chương 17.

1. PHÁT TRIỂN CỦA ĐOẠN SAU RUỘT TRƯỚC

Trừ các cơ quan hô hấp nằm phía dưới thanh quản đã được giới thiệu trong chương 18, đoạn sau ruột trước sẽ tạo ra thực quản, dạ dày, một phần tá tràng, gan, các đường dẫn mật và tuỵ.

1.1. PHÁT TRIỂN CỦA THỰC QUẢN

1.1.1. Phát triển bình thường.

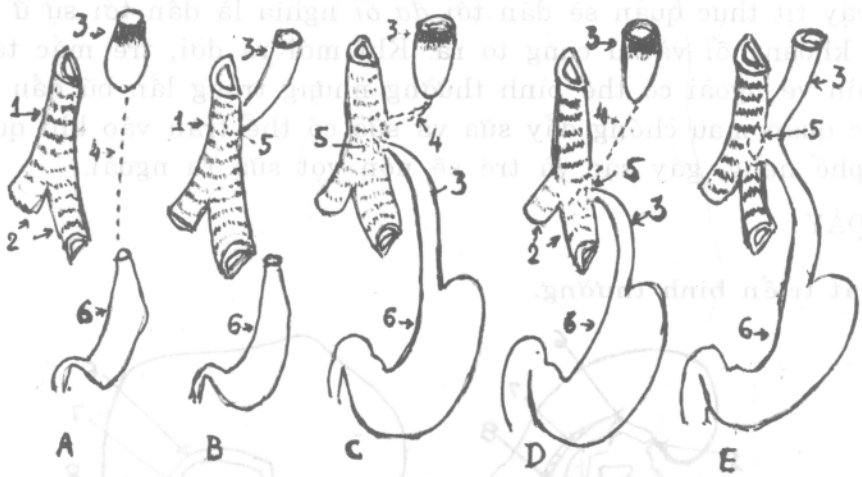
Sau khi vách khí - thực quản được tạo ra do sự tiến lại gần nhau và sát nhập với nhau của hai bờ rãnh thanh-khí quản, đoạn sau ruột trước được ngăn thành hai ống: ống phía bụng là *ống thanh -khí quản*, ống phía lưng là *thực quản* (Hình 18.2). Khi mới tạo ra, thực quản còn ngắn. Về sau, cùng với sự hạ thấp xuống của lồng ngực, của tim và phổi, thực quản mau chóng dài ra về phía đuôi phôi và đường đi của nó gần như song song với đường đi của khí quản.

Từ biểu mô phủ niêm mạc thực quản phôi có nguồn gốc nội bì ruột nguyên thuỷ, nảy ra những dây tế bào đặc tiến vào trung mô chung quanh để tạo ra những tuyến thực quản. Như vậy biểu mô các tuyến thực quản cũng như biểu mô phủ niêm mạc thực quản đều có nguồn gốc nội bì của đoạn sau ruột trước. Các thành phần cấu tạo khác của thực quản như mô liên kết của tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc và tầng cơ phát sinh từ trung mô vây quanh biểu mô nội bì. Ở đoạn trên, tầng cơ được phân bố các nhánh của dây thần kinh phế vị, còn ở đoạn dưới được phân bố các sợi thần kinh của đám rối tạng.

1.1.2. Phát triển bất thường.

Những dị tật của thực quản, bao gồm *rò khí-thực quản* và *tịt thực quản*, là do sự di chuyển tự phát của vách khí-thực quản về phía sau, hoặc do một yếu tố cơ học đẩy thành lưng của đoạn sau ruột trước về phía bụng, gây ra *tịt thực quản* và do vách khí-thực quản được tạo ra không hoàn toàn cho nên có một lối thông giữa khí và thực quản gây ra *rò khí-thực quản*. Rò khí-thực quản hầu như bao giờ cũng kèm theo *tịt thực quản*. Tần số của các dị tật này vào khoảng 1/2.500 trẻ sơ sinh. Về mặt giải phẫu, người ta có thể phân biệt 5 kiểu dị tật:

- *Kiểu 1. Tịt thực quản đơn thuần, không có lỗ rò*. Đoạn thực quản bị tịt biến thành một dây xơ nối với dạ dày (Hình 19.1A).



Hình 19.1. Các kiểu tịt thực quản và rò khí - thực quản (phân loại theo Ladd).

A. Kiểu 1: Tịt thực quản không có rò khí-thực quản; B. Kiểu 2: Rò khí thực quản; C và D: Tịt thực quản kèm theo rò khí - thực quản; E. Kiểu 5: Rò khí - thực quản kép.

1. Khí quản; 2. Phế quản gốc; 3. Thực quản; 4. Dây xơ; 5. Lỗ rò khí-thực quản; 6. Dạ dày.

- *Kiểu 2. Tịt thực quản đoạn dưới kèm theo rò khí-thực quản đoạn trên*. Trong kiểu này, thực quản không nối với dạ dày. Đoạn dưới thực quản bị tịt và có một lỗ rò thông với khí quản (Hình 19.1B).

- *Kiểu 3. Tịt thực quản ở đoạn giữa kèm theo rò khí-thực quản ở đoạn dưới*. Thực quản có một đoạn giữa bị tịt, biến thành một dây xơ nối đoạn trên của thực quản với khí quản. Đoạn dưới thực quản vẫn thông với dạ

dày nhưng đầu trên đoạn này có một lỗ thông với khí quản gây ra rò khí - thực quản. (Hình 19.1C).

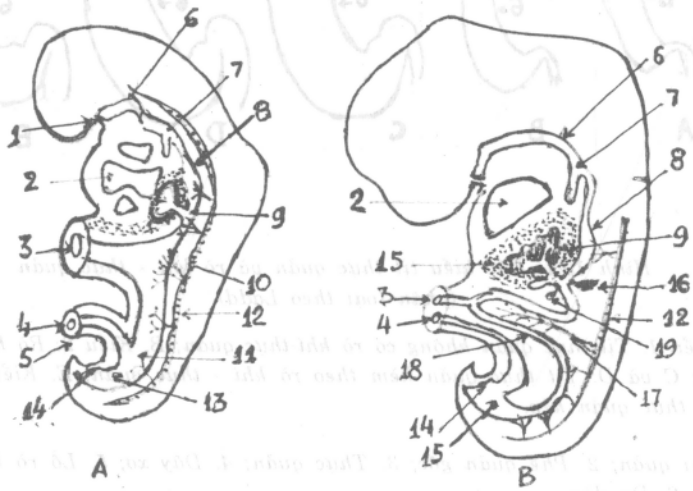
- *Kiểu 4. Tịt thực quản đoạn giữa kèm theo rò - phế - thực quản.* Thực quản có một đoạn giữa bị tịt biến thành dây xơ. Nhưng dây xơ này nối đoạn trên thực quản với phế quản gốc ngay dưới chỗ phân nhánh của khí quản. Đoạn dưới thực quản vẫn thông với dạ dày nhưng đầu trên đoạn này có một lỗ thông với phế quản gốc ngay dưới chỗ phân nhánh của khí quản gây ra *rò - phế-thực quản* (Hình 19.1D). Kiểu 3 và kiểu 4 là những kiểu thường gặp.

- *Kiểu 5. Rò khí-thực quản kép.* Rất hiếm gặp. Đoạn dưới thực quản vẫn thông với dạ dày. Đoạn giữa thực quản bị tịt và có một lỗ thông với khí quản (Hình 19.1E).

Ở phôi thai, vì bình thường thai vẫn nuốt nước ối (xem chương 7, mục 1.1.), *tật tịt thực quản* làm ngăn con đường lưu thông bình thường của nước ối. Bởi vậy tịt thực quản sẽ dẫn tới *đa ối* nghĩa là dẫn tới sự ứ đọng nước ối trong khoang ối và tử cung to ra. Khi mới ra đời, trẻ mắc tật tịt thực quản, nhìn vẻ ngoài có thể bình thường nhưng trong lần bú đầu tiên, đoạn trên thực quản mau chóng đầy sữa và sữa có thể tràn vào khí quản, xuống tới tận phế nang, gây sặc và trẻ sẽ nôn vọt sữa ra ngoài.

1.2. DẠ DÀY

1.2.1. Phát triển bình thường.

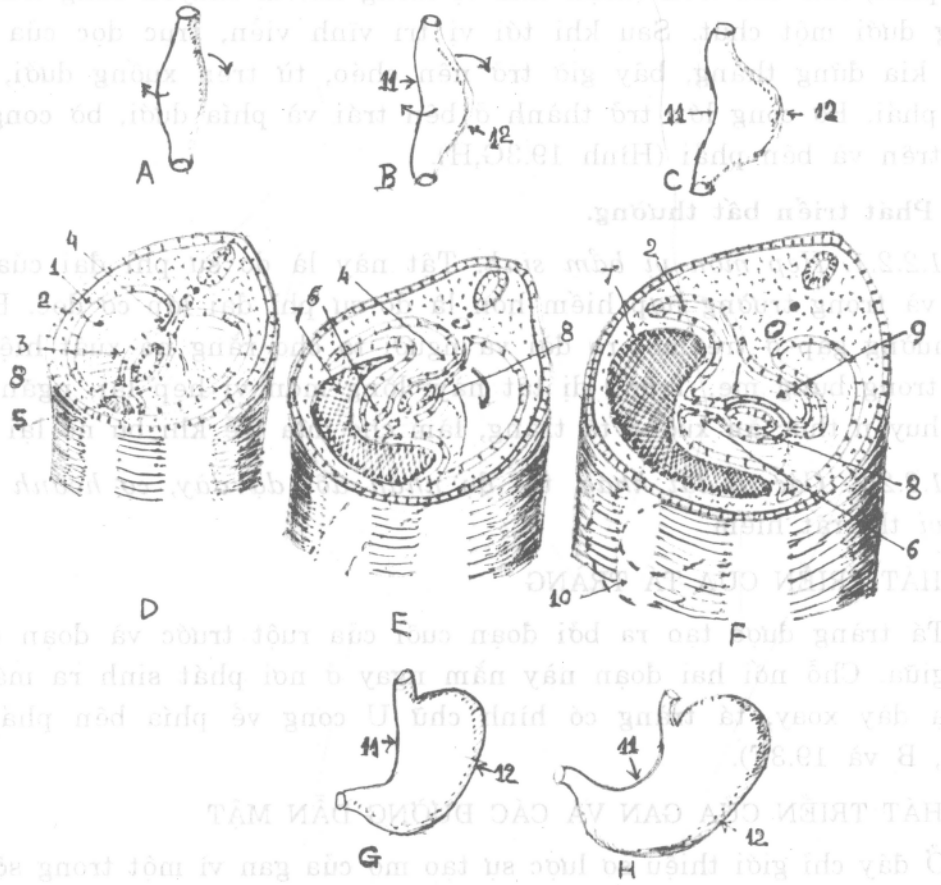


Hình 19.2. Hệ tiêu hoá trong giai đoạn phát triển sớm.

A. Ở phôi người 3mm (khoảng 25 ngày); B. Ở phôi người 5mm (khoảng 32 ngày).

1. Màng họng; 2. Khoang màng ngoài tim; 3. Ống noãn hoàng; 4. Niệu nang. 5. Cuống phôi; 6. Ruột họng (họng); 7. Rãnh thanh-khí quản; 8. Dạ dày; 9. Mầm gan; 10. Ruột giữa; 11. Ruột sau; 12. Động mạch chủ; 13. Ổ nhớp; 14. Màng nhớp; 15. Vách ngang; 16. Mầm tuỵ lưng; 17. Động mạch mạc treo ruột trên; 18. Quai ruột nguyên thuỷ; 19. Mầm tụy bụng.

Dạ dày xuất hiện vào tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi dưới dạng một đoạn nở to hình thoi ở đoạn dưới của ruột trước (Hình 19.2A, B). Trong những tuần tiếp theo, đoạn nở to ấy thay đổi hình dáng, vị trí và hướng xếp đặt của nó. Những biến đổi ấy do sự phát triển không đều của các đoạn thành dạ dày, cũng như do sự thay đổi vị trí các cơ quan lân cận. Để hiểu rõ sự thay đổi vị trí và hướng xếp đặt của dạ dày, ta cần tưởng tượng rằng trong quá trình phát triển của nó, dạ dày xoay theo hai trục dọc và trước-sau. (Hình 19.3).



Hình 19.3. Sự xoay của dạ dày.

A-F. Dạ dày xoay quanh trục đứng thẳng theo chiều kim đồng hồ; D-F. Thiết đồ ngang của phôi qua dạ dày cho thấy sự xoay của dạ dày quanh trục đứng thẳng và sự tạo ra hậu cung mạc nối; G,H. Dạ dày xoay quanh trục trước - sau.

1. Lá thành phôi; 2. Khoang màng bụng; 3. Lá tạng phôi; 4. Mạc treo dạ dày lưng; 5. Mầm gan; 6. Dây chằng vị - gan (mạc nối nhỏ); 7. Gan; 8. Dạ dày; 9. Hậu cung mạc nối; 10. Tá tràng; 11. Bờ cong nhỏ; 12. Bờ cong lớn.

1.2.1.1. Theo trục dọc, dạ dày xoay một góc 90° theo chiều kim đồng hồ do đó mặt trái của nó trở thành mặt trước, mặt phải thành mặt sau, bờ sau thành bờ trái, bờ trước thành bờ phải. Trong quá trình xoay như vậy, bờ của dạ dày, trước kia là bờ sau, phát triển nhanh hơn bờ trước kia là bờ trước. Bởi vậy sau khi xoay xong theo trục dọc, dạ dày có một bờ cong lớn ở bên trái và một bờ cong nhỏ ở bên phải (Hình 19.3A-F).

1.2.1.2. Theo trục trước-sau. Lúc mới đầu, đầu trên và đầu dưới dạ dày đều nằm trên một trục dọc đứng thẳng. Trong quá trình xoay theo trục trước-sau, đoạn dưới dạ dày (đoạn môn vị tương lai) di chuyển lên trên và sang phải, còn đầu trên (đoạn tâm vị tương lai) di chuyển sang trái và hơi xuống dưới một chút. Sau khi tới vị trí vĩnh viễn, trục dọc của dạ dày trước kia đứng thẳng, bây giờ trở nên chéo, từ trên xuống dưới, từ trái sang phải. Bờ cong lớn trở thành ở bên trái và phía dưới, bờ cong nhỏ ở phía trên và bên phải (Hình 19.3G,H).

1.2.2. Phát triển bất thường.

1.2.2.1. Hẹp môn vị bẩm sinh. Tật này là do sự phì đại của lớp cơ vòng và trong trường hợp hiếm hơn là do sự phì đại lớp cơ dọc. Đó là dị tật thường gặp ở trẻ mới ra đời và người ta cho rằng nó xuất hiện ở đời sống trong bụng mẹ. Trong dị tật này, lòng môn vị hẹp lại, ngăn cản sự vận chuyển thức ăn xuống tá tràng, làm cho đứa trẻ khi bú no lại nôn ra.

1.2.2.2. Các dị tật khác, thí dụ *nhân đôi dạ dày, cơ hoành ở trước môn vị* thì rất hiếm.

1.3. PHÁT TRIỂN CỦA TÁ TRÀNG

Tá tràng được tạo ra bởi đoạn cuối của ruột trước và đoạn đầu của ruột giữa. Chỗ nối hai đoạn này nằm ngay ở nơi phát sinh ra mầm gan. Do dạ dày xoay, tá tràng có hình chữ U cong về phía bên phải (Hình 19.2A, B và 19.3F).

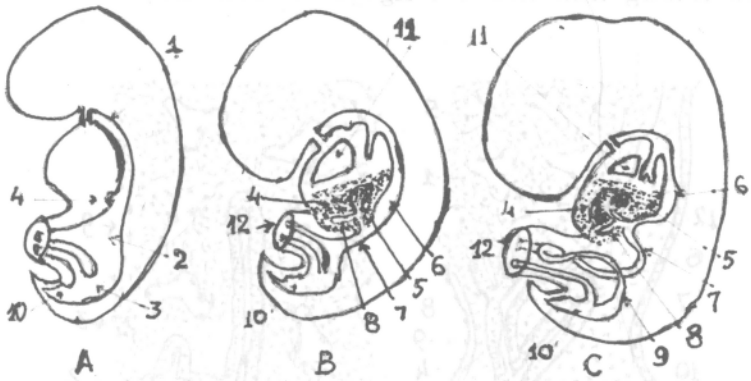
1.4. PHÁT TRIỂN CỦA GAN VÀ CÁC ĐƯỜNG DẪN MẬT

Ở đây chỉ giới thiệu sơ lược sự tạo mô của gan vì một trong số những hiện tượng quan trọng của quá trình tạo mô ở gan là sự biến đổi của tĩnh mạch noãn hoàng và tĩnh mạch rốn ở vùng gan đã được mô tả trong quá trình phát triển của các tĩnh mạch ấy (xem chương 16, mục 4.2).

1.4.1. Sự xuất hiện những mầm nguyên thuỷ của gan và các đường dẫn mật.

1.4.1.1. Sự xuất hiện mầm nguyên thuỷ của gan. Vào khoảng giữa tuần thứ ba của quá trình phát triển phôi, ở đầu xa của ruột trước, nghĩa là ở đầu của đoạn ruột nguyên thuỷ sau này sẽ phát triển thành tá tràng, nội bì dày lên tạo thành một mầm trước gọi là *mầm gan nguyên thuỷ* (Hình

19.4A). Đó là nơi tế bào nội bì của ruột nguyên thuỷ tăng sinh để tạo ra các dây tế bào gan. Những dây tế bào ấy tiến vào trong *vách ngang,* một lá trung mô nằm chen vào giữa khoang màng ngoài tim và cuống noãn hoàng, ngăn khoang cơ thể thành khoang màng bụng và khoang ngực (bao gồm khoang màng ngoài tim và khoang màng phổi). (Hình 19.2A,B và 19.4B). Khi sự tăng sinh của các tế bào trong mầm gan nguyên thuỷ xảy ra, đoạn nối mầm gan nguyên thuỷ với đoạn sau ruột trước dài ra, tạo thành *cuống mầm gan nguyên thuỷ* (Hình 19.2A,B; 19.4B,C và 19.7A).



Hình 19.4. Mầm gan và mầm các đường dẫn mật trong các giai đoạn phát triển sớm.

A. Ở phôi người 25 ngày; B. Ở phôi người 30 ngày; C. Ở phôi người 35 ngày.

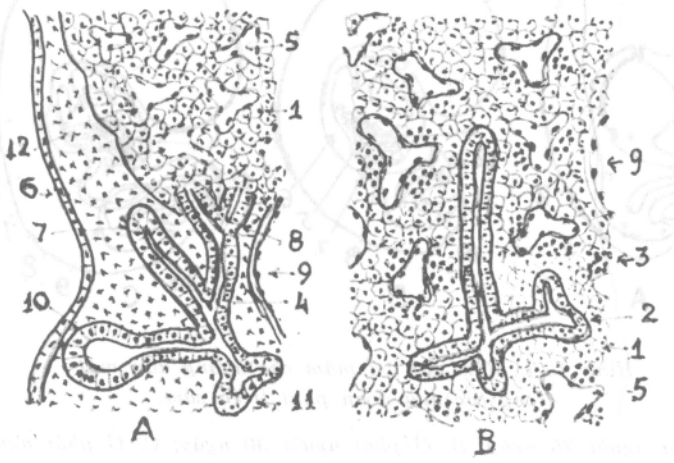
1. Ruột trước; 2. Ruột giữa; 3. Ruột sau; 4. Mầm gan nguyên thuỷ; 5. Vách ngang; 6. dạ dày; 7. Tá tràng; 8. Mầm của túi mật và ống túi mật; 9. Quai ruột nguyên thuỷ; 10. Ổ nhớp; 11. Khoang màng ngoài tim; 12. Cuống phôi.

Những dây tế bào gan phát sinh từ nội bì ruột nguyên thuỷ tiếp tục tiến triển trong vách ngang. Ở đó, chúng cùng với những xoang máu phát sinh từ các tĩnh mạch noãn hoàng và tĩnh mạch rốn, tạo thành nhu mô gan (Hình 19.5A). Còn mô liên kết chống đỡ của gan bao gồm vỏ xơ (vỏ Glisson) bao bọc gan, các vách liên kết gian tiểu thuỳ, gian thuỳ, khoảng cửa (còn gọi là khoảng Kiernan) phát sinh từ trung mô vách ngang.

1.4.1.2. Sự xuất hiện mầm nguyên thuỷ của các đường dẫn mật. Muộn hơn một chút, từ cuống của mầm gan nguyên thuỷ nảy ra một mầm khác gọi là *mầm sau.* Đó là *mầm nguyên thuỷ của các đường dẫn mật* (Hình 19.2 và 19.4 B,C). Mầm này phát triển trong *mạc treo dạ dày bụng*, dần dần tách rời khỏi mầm gan nguyên thuỷ và được nối với cuống của mầm ấy bằng một cái cuống riêng cho nó (Hình 19.4B, C và 19.7).

1.4.2. Phát triển của mầm gan nguyên thuỷ.

Những dây tế bào gan bắt nguồn từ nội bì ruột nguyên thuỷ và được sinh ra từ mầm gan nguyên thuỷ lan dần trong trung mô vách ngang, nối với nhau, xẻ những nhánh tĩnh mạch noãn hoàng và tĩnh mạch rốn đi qua mầm ấy, làm cho lòng của những nhánh tĩnh mạch này trở thành những mao mạch khúc khuỷu. Lúc mới đầu những dây tế bào gan và những mao mạch này xếp hỗn độn, không theo chiều hướng nào cả (Hình 19.5A). Về sau chúng được tổ chức lại để tạo ra những tiểu thuỳ gan. Trong mỗi tiểu thuỳ, các dây tế bào gan và mao mạch toả ra từ một tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỳ theo hướng nan hoa tới ngoại vi tiểu thuỳ.



Hình 19.5. Sự phát triển của mầm gan và mầm các đường dẫn mật.

A. Ở phôi người 8mm; B. Ở phôi người 17mm.

1. Dây tế bào gan; 2. Ống mật; 3. Tiểu đảo tạo máu; 4. Ống mật chủ; 5. Mao mạch kiểu xoang; 6. Biểu mô màng bụng; 7. Mầm của túi mật và ống túi mật; 8. Ống gan; 9. Tĩnh mạch cửa; 10. Tá tràng; 11. Nụ tuỵ bụng; 12. Trung mô vách ngang.

Vào khoảng tuần thứ mười của đời sống trong bụng mẹ, trọng lượng gan chiếm khoảng 10% trọng lượng thai, một phần là do sự có mặt của một số lớn mao mạch kiểu xoang phát sinh từ tĩnh mạch noãn hoàng và tĩnh mạch rốn. Nhưng chức năng tạo huyết của gan là một yếu tố rất quan trọng khác làm cho trọng lượng của gan tăng lên trong thời kỳ này. Trong một thời gian dài của đời sống trong bụng mẹ, gan đảm nhiệm chức năng tạo huyết từ những tế bào máu nguyên thuỷ đã từ những tiểu đảo tạo máu ở thành túi noãn hoàng di cư đến gan và xâm nhập vào trong gan. Những tế bào này tạo thành những tiểu đảo tạo máu ở trong gan, chen vào giữa các dây tế bào gan và mao mạch kiểu xoang (Hình 19.5B). Ở đó chúng sinh ra những tế bào đầu dòng của các dòng huyết cầu: dòng hồng cầu,

dòng bạch cầu có hạt và dòng tế bào nhân khổng lồ. Những tế bào đầu dòng này sinh sản, tiến triển để cuối cùng trở thành những huyết cầu trưởng thành của các dòng này (hồng cầu, bạch cầu đa nhân với các loại trung tính, ưa acid và ưa base, tiểu cầu) rồi những huyết cầu trưởng thành này sẽ lọt vào máu, nghĩa là vào lòng các mao mạch kiểu xoang rồi lưu thông trong hệ tuần hoàn. Trong hai tháng cuối của đời sống trong bụng mẹ, hoạt động tạo huyết của gan giảm đi. Khi trẻ ra đời, trong gan chỉ còn sót lại một vài tiểu đảo tạo máu nhỏ và lúc bấy giờ trọng lượng gan chỉ chiếm khoảng 5% trọng lượng toàn bộ cơ thể.

1.4.3. Sự phát triển mầm nguyên thuỷ của các đường dẫn mật.

Mầm nguyên thuỷ của các đường dẫn mật (mầm sau) nở to để tạo ra túi mật. Cuống của nó nối với cuống của mầm gan nguyên thuỷ trở thành *ống túi mật*. Khi các dây tế bào gan tạo thành các thuỳ gan phải và trái, cuống của mầm gan nguyên thuỷ chia thành hai nhánh tiến vào trong hai thuỳ ấy và trở thành *ống gan*. Trong gan, hai nhánh này lại tiếp tục phân nhánh nhiều lần để tạo ra các *ống mật*. Những ống mật nhỏ nhất tiếp với các tiểu quản mật nằm trong các tiểu thuỳ gan. Những tiểu quản mật này không có thành riêng. Thành của chúng là những tế bào gan.

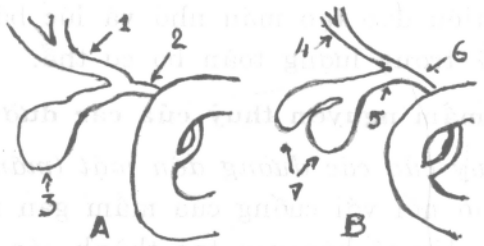
Đoạn của cuống mầm gan nguyên thuỷ nằm ở phía dưới chỗ miệng ống túi mật mở vào nó đài ra và trở thành *ống mật chủ*. Miệng của ống này mở vào tá tràng. Vì tá tàng xoay một góc 270^0 ngược chiều kim đồng hồ ở chung quanh động mạch mạc treo ruột trên (xem mục 2.1.1) nên miệng ống mật chủ mở vào tá tràng, trước kia vốn ở phía trước, sẽ di chuyển về phía sau và ống mật chủ bắt chéo tá tràng ở mặt sau của tá tràng (Hình 19.7).

Cần chú ý rằng mầm nguyên thuỷ của các đường dẫn mật (mầm sau) và cuống của mầm gan nguyên thuỷ chỉ tạo ra biểu mô các đường dẫn mật. Như vậy biểu mô của các đường dẫn mật có nguồn gốc là nội bì ruột nguyên thuỷ, ở đoạn sau của ruột trước. Còn các thành phần cấu tạo mô học khác của các đường dẫn mật (mô liên kết, mô cơ) phát sinh từ trung mô của vách ngang vây quanh các mầm ấy.

1.4.4. Phát triển bất thường.

1.4.4.1. Tịt túi mật và các đường dẫn mật. Thoạt tiên, mầm của túi mật và của các đường dẫn mật rỗng. Về sau, do sự tăng sinh của các tế bào biểu mô, lòng túi mật và của các đường dẫn mật bị lấp kín. Lòng vĩnh viễn của chúng được tạo ra do sự không bào hoá của các dây tế bào biểu mô đặc. Nếu sự *không bào hoá* ấy không xảy ra, túi mật và các đường dẫn mật thì đặc, không phát triển và gây ra *tịt túi mật* hay *tịt các đường*

dẫn mật. Trong trường hợp tịt các đường dẫn mật, đoạn bị lấp kín sẽ trở thành dây xơ đặc. Đôi khi tịt đường dẫn mật chỉ giới hạn ở một đoạn ngắn của ống mật chủ. Lúc đó túi mật, những đoạn ống gan và ống túi mật nằm trên chỗ bị lấp kín sẽ nở to ra (Hình 19.3A), và khi ra đời, trẻ sẽ bị *tật vàng da do tắc mật bẩm sinh*.



Hình 19.6. Một vài dị tật bẩm sinh của các đường dẫn mật.

A. Tịt ống mật chủ; B. Nhân đôi túi mật. 1. Ống gan nở to; 2. Ống mật chủ bị tịt; 3. Túi mật bị giãn to; 4. Ống gan; 5. Ống túi mật; 6. Ống mật chủ; 7. Túi mật nhân đôi.

1.4.4.2. Các dị tật khác. Ngoài tật tịt túi mật và các đường dẫn mật, nhiều dị tật khác của các đường dẫn mật đã được mô tả, thí dụ *tật nhân đôi túi mật* (Hình 19.6B), *tật túi mật có vách ngăn, túi mật có túi thừa*.

1.5. PHÁT TRIỂN CỦA TỤY

1.5.1. Tụy ngoại tiết.

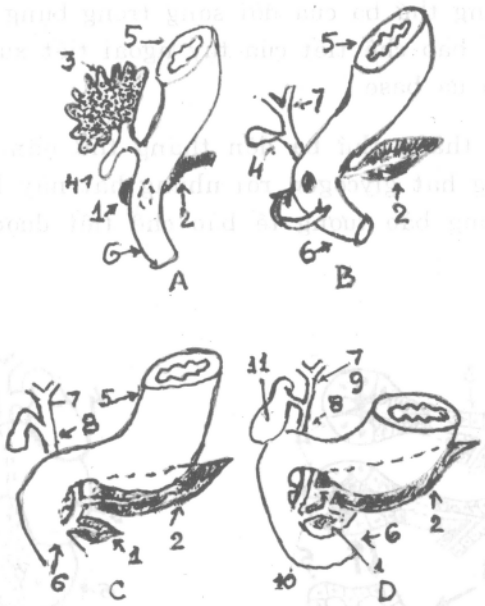
1.5.1.1. Tạo cơ quan. Tụy được tạo ra từ hai mầm phát sinh từ nội bì đoạn sau ruột trước. Các mầm đó xuất hiện trong tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi. Hai mầm ấy gồm một *mầm bụng* và một *mầm lưng*. Mầm tụy bụng nằm bên dưới gốc của mầm gan nguyên thuỷ. Còn mầm tụy lưng nằm đối xứng với mầm gan nguyên thuỷ qua tá tràng và hơi ở phía dưới một chút (Hình 19.7).

- *Phát triển của các mầm tụy trong giai đoạn sớm*

+ *Mầm tụy bụng* dài ra và được nối với tá tràng bởi một cái cuống. Mầm tụy bụng sẽ tạo ra đầu tụy. Cuống của nó sẽ trở thành *ống tụy chính (ống Wirsung)*.

+ *Mầm tụy lưng* phát triển trong mạc treo dạ dày lưng (xem chương 20, mục 3.3) và cũng có một cuống nối với tá tràng. Nó sẽ tạo ra phần lớn của tụy, gồm phần trên của đầu tụy, thân và đuôi tụy. Cuống của nó sẽ tạo ra *ống tụy phụ (ống Santorini)*.

- *Phát triển tiếp theo của các mầm tụy.* Lúc mới đầu, các mầm tụy lưng và bụng xuất hiện dưới dạng những cái nụ, cho nên còn được gọi là *nụ tụy*. Mỗi nụ tụy gồm một phần phình và một cái cuống nối phần đó với tá tràng. Về sau, như chúng ta đã thấy, các nụ tụy dài ra. Sự xoay của dạ dày và những biến đổi vị trí của các cơ quan nằm trong vùng dạ dày - tá tràng dẫn tới những biến đổi vị trí của tụy trong tháng thứ hai của đời sống trong bụng mẹ. Mầm tụy bụng và miệng ống mật chủ mở vào tá tràng di chuyển về phía lưng và nằm ngay dưới, về phía sau mầm tụy lưng. Sau đó nhu mô tụy cũng như các ống bài xuất của cả hai mầm tụy bụng và lưng sát nhập với nhau (Hình 19.7B-D).



Hình 19.7. Sự phát triển của tụy.

1. Nụ tụy bụng; 2. Nụ tụy lưng; 3. Mầm gan; 4. Mầm túi mật và ống túi mật; 5. Dạ dày; 6. Tá tràng; 7. Ống gan; 8. Ống mật chủ; 9. Ống tụy chính (ống Wirsung); 10. Ống tụy phụ (ống Santorini); 11. Túi mật.

Ống tụy chính được tạo ra bởi đoạn xa của ống tụy lưng và gần như toàn bộ ống tụy bụng. Vì ống tụy chính (ống Virsung) đại diện cho con đường bài xuất chính của tụy ngoại tiết, đoạn gần của ống tụy lưng bị bịt kín hoặc tồn tại dưới dạng một ống nhỏ là ống tụy phụ (ống Santorini). Ống tụy chính mở vào tá tràng ở *núm ruột tá to*, còn ống tụy phụ mở vào ống tụy chính. Nhưng những biến đổi cấu tạo kể trên không phải là bao giờ cũng cố định. Cả hai ống tụy chính và phụ có thể mở riêng rẽ vào tá tràng và ống tụy phụ có thể mở vào *núm ruột*

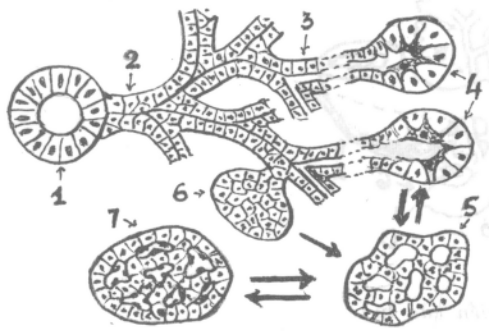
tá nhỏ (Hình 19.7D). Sự không sát nhập của hai ống tụy chính và phụ có thể thấy trong 20% trường hợp.

1.5.1.2. Tạo mô. Những mầm tụy phát triển trong trung mô vây quanh chúng dưới dạng những dây tế bào lúc mới đầu còn đặc, về sau trở thành rỗng và là những ống. Những ống này chia nhánh ngày càng nhỏ và được gọi là những *ống tụy nguyên phát.* Cuối cùng, đầu tận cùng của những ống nhỏ nhất sẽ phình to ra để tạo thành những *nang tụy ngoại tiết* và những *tiểu đảo tụy nội tiết* (Hình 19.8).

1.5.1.3. Sự biệt hoá các tế bào chế tiết thuộc tụy ngoại tiết. Những nghiên cứu sự phát triển của tụy ngoại tiết loài người đã cho thấy rằng:

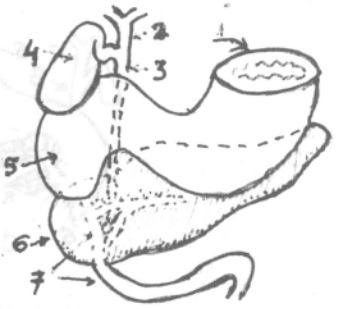
- Vào khoảng tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, những dấu hiệu đầu tiên của sự biệt hoá tế bào chế tiết của tụy ngoại tiết xuất hiện ở nhân: nhân tế bào to ra và giảm tính ưa base.

- Sau đó, từ cuối tháng thứ ba đến tháng thứ năm, trong bào tương các tế bào ấy xuất hiện những hạt glycogen rồi những hạt này lại biến đi. Sự xuất hiện những hạt glycogen trong bào tương tế bào chế tiết được coi là dấu hiệu trưởng thành của tế bào.



Hình 19.8. Tạo mô tụy ngoại tiết và tụy nội tiết.

1. Tá tràng; 2. Dây tế bào đặc; 3. Ống bài xuất tụy ngoại tiết; 4. Nang tụy ngoại tiết; 5. Lưới tế bào tuyến; 6 Đám tế bào tuyến; 7. Tiểu đảo Langerhans (tiểu đảo tụy nội tiết).



Hình 19.9. Tật tụy hình vòng.

1. Dạ dày; 2. Ống gan; 3. Ống mật chủ; 4. Túi mật; 5. Đoạn tá tràng bị giãn nằm ở phía trên tụy hình vòng; 6. Tụy hình vòng; 7. Đoạn tá tràng bị thắt và teo.

- Lúc bấy giờ những tế bào chế tiết của nang tuyến tụy ngoại biểu lộ tính ưa aldehyd fuchsin. Đồng thời sự có mặt của tryptophan có thể phát hiện được ở trong bào tương. Những tế bào ấy biểu lộ hoạt động este hoá. Những đặc tính kể trên là đặc tính của các hạt sinh men. Từ tháng thứ

năm của đời sống trong bụng mẹ, các tế bào chế tiết của nang tuyến tụy ngoại duy trì cấu tạo hình thái học vĩnh viễn.

1.5.2. Tụy nội tiết.

Những tiểu đảo tụy nội tiết phát sinh từ nhu mô tụy ngoại tiết bằng cách giống như sự tạo ra các nang tụy ngoại tiết. Về sau chúng sẽ tách rời tụy ngoại tiết và phân tán khắp tụy, nhất là ở vùng đuôi tụy, rồi chúng bị xâm nhập bởi các mao mạch máu và bị các mao mạch ấy xẻ thành dây tế bào tuyến nối với nhau thành một lưới tế bào nằm xen kẽ với một lưới mao mạch máu (Hình 19.8). Trong bào tương của tế bào xuất hiện những hạt chế tiết kiểu nội tiết. Do phát triển mạnh, vào khoảng cuối tháng tư của đời sống trong bụng mẹ, khối lượng tụy nội tiết đã chiếm khoảng 1/3 khối lượng toàn bộ tụy.

Ở đời sống trong bụng mẹ, có thể có sự *"cân bằng"* giữa các nang tụy ngoại tiết với các tiểu đảo tụy nội tiết, nghĩa là các nang tụy ngoại tiết có thể biến thành những tiểu đảo tụy nội tiết và ngược lại. Sự bài tiết insulin bởi tụy nội tiết xảy ra vào tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ. Insulin tiết ra bởi tụy nội tiết của người mẹ không lọt qua hàng rào rau. Tụy của thai tiết ra một lượng insulin đủ dùng. Khi trẻ ra đời, các tế bào A và B của tụy nội tiết phân biệt rất rõ rệt.

1.5.3. Phát triển bất thường.

1.5.3.1. Tật tụy hình vòng. Bình thường, như trên đã nói, mầm tụy bụng di chuyển về phía lưng; đến sát nhập với mầm tụy lưng. Đôi khi sự di chuyển ấy không hoàn hảo: một phần mầm tụy bụng di chuyển bình thường, còn phần kia di chuyển theo hướng ngược lại. Do đó tá tràng được vây quanh bởi mô tụy và mô tụy này tạo ra *tụy hình vòng* (hình 19.9). Dị tật này thường không gây ra một rối loạn sinh lý nào cả. Đôi khi nó gây ra *tật hẹp tá tràng,* có thể dẫn tới *tắc tá tràng hoàn toàn.*

1.5.3.2. Mô tụy lạc chỗ. Những tiểu đảo tụy lạc chỗ có thể thấy ở dọc ống tiêu hoá, từ đoạn cuối thực quản tới đầu túi thừa Meckel. Nơi thường thấy nhất là dạ dày và túi thừa Meckel. Những tiểu đảo tụy lạc chỗ có thể là những nơi phát sinh ra những biến đổi bệnh lý riêng cho mô tụy và có thể gây ra thủng dạ dày hay thủng túi thừa Meckel. Đôi khi một đoạn quan trọng của mầm tụy có thể di cư cùng mầm gan, tạo thành một tụy phụ nằm bên cạnh túi mật.

2. PHÁT TRIỂN CỦA RUỘT GIỮA

2.1. PHÁT TRIỂN BÌNH THƯỜNG

2.1.1. Tạo cơ quan.

Ở phôi người 5mm ruột giữa thông với túi noãn hoàng bởi cuống noãn hoàng. Biên giới về phía đầu phôi của nó tương đương với đoạn ruột người trưởng thành từ chỗ nằm ngay dưới miệng ống mật chủ mở vào tá tràng và ở phía đuôi phôi tương đương với chỗ nối đoạn 1/3 giữa với đoạn 1/3 xa đại tràng ngang. Ruột giữa được phân bố mạch bởi động mạch mạc treo ruột trên.

Trong quá trình phát triển của ruột giữa, xảy ra bốn hiện tượng quan trọng:

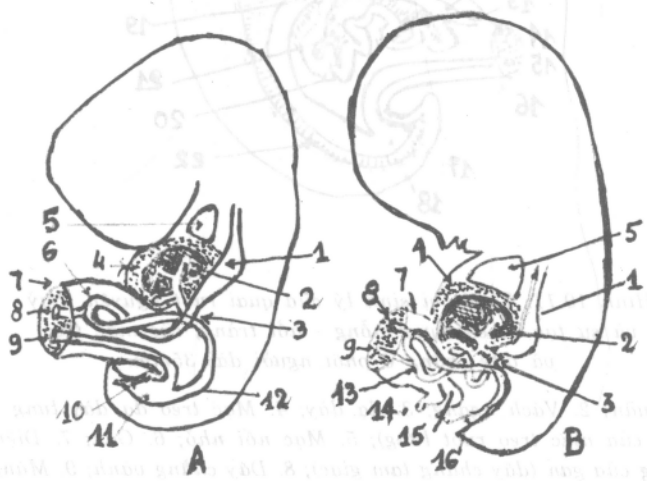
2.1.1.1. Tạo ra quai ruột nguyên thuỷ. Thoạt tiên, sự phát triển của ruột giữa đặc trưng bởi sự dài ra rất nhanh mà kết quả là sự tạo ra *quai ruột nguyên thuỷ*. Đỉnh quai ruột nguyên thuỷ thông với túi noãn hoàng qua trung gian cuống noãn hoàng (Hình 19.2B). Ngành phía đầu phôi của quai ruột nguyên thuỷ sẽ tạo ra đoạn xa của tá tràng, hỗng tràng và đoạn đầu của hồi tràng. Ngành phía đuôi phôi sẽ tạo ra đoạn dưới của hồi tràng, manh tràng, đại tràng lên và đoạn 2/3 gần của đại tràng ngang. Ở người trưởng thành, chỉ có thể nhận thấy được biên giới giữa hai ngành đó trong trường hợp còn sót lại túi thừa Meckel.

2.1.1.2. Thoát vị sinh lý của các quai ruột. Sự phát triển tiếp theo của quai ruột nguyên thuỷ cũng được đặc trưng bởi sự dài ra của nó, nhất là ngành nằm về phía đuôi phôi. Do sự dài ra mau chóng của nó, ống ruột uốn khúc nhiều lần, tạo ra các quai *ruột (quai hỗng - hồi tràng).* Khoang bụng trở thành chật hẹp, không đủ sức chứa chúng. Bởi vậy trong tuần thứ sáu của quá trình phát triển phôi, các đoạn ruột giữa tiến vào phần khoang ngoài phôi nằm trong dây rốn và gây ra *thoát vị sinh lý* (Hình 19.10 và 19.11).

2.1.1.3. Chuyển động xoay của quai ruột nguyên thuỷ. Do dài ra, quai ruột nguyên thuỷ bắt đầu tiến hành chuyển động xoay chung quanh trục của động mạch mạc treo ruột trên nằm cách đều hai ngành của nó. Nhìn từ mặt bụng phôi, chuyển động xoay ấy tiến hành ngược chiều kim đồng hồ và xoay một góc 270° (Hình 19.12). Dọc theo quai ruột nguyên thuỷ, đặc biệt là ở ruột non, trong các đoạn hỗng tràng và hồi tràng, các quai ruột khúc khuỷu được tạo ra. Ở phần khoang ngoài phôi nằm trong dây rốn, quai ruột nguyên thuỷ chỉ xoay một góc 90° ngược chiều kim đồng hồ, còn

ở trong khoang màng bụng, quai ruột tiếp tục xoay 180° theo chiều đó để đạt được góc 270° (Hình 19.10 và 19.12).

2.1.1.4 Sự thụt của các quai ruột đã thoát vị vào trong khoang màng bụng. Cuối tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, các quai ruột đã thoát vị thụt vào trong khoang màng bụng. Cho tới nay, cơ chế sự thụt vào đó còn chưa rõ. Người ta cho rằng đó là do sự thoái triển của trung thận, do sự giảm khối lượng của gan và do sự phát triển của khoang màng bụng.



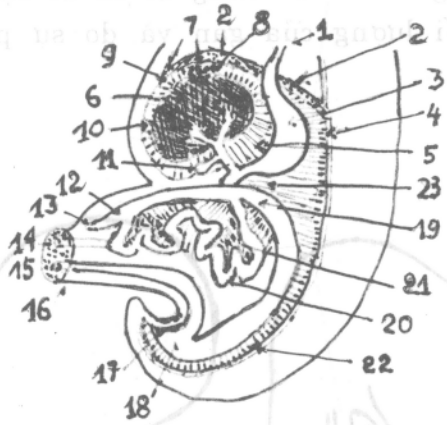
Hình 19.10. Thoát vị sinh lý của quai ruột nguyên thuỷ.

A. Ở phôi người dài 10mm; B. Ở phôi người dài 25mm.

1. Dạ dày; 2. Gan; 3. Tá tràng; 4. Vách ngang; 5. Khoang màng ngoài tim; 6. Quai ruột nguyên thuỷ đã xoay một góc 90° ngược chiều kim đồng hồ trong cuống phôi; 7. Cuống phôi; 8. Cuống noãn hoàng; 9. Ống niệu nang; 10. Màng nhớp; 11. Ổ nhớp 12. Ruột sau; 13. Quai ruột nguyên thuỷ xoay tiếp một góc 180° ngược chiều kim đồng hồ trong khoang màng bụng; 14. Củ sinh dục; 15. Xoang niệu sinh dục; 16. Ống hậu môn - trực tràng.

Đoạn gần của hỗng tràng là đoạn thụt vào trước tiên. Lúc bấy giờ nó được xếp đặt ở bên trái của khoang màng bụng. Sau đó đến lượt mình, các quai ruột tiếp theo nó được xếp đặt lần lượt về phía bên phải. *Nụ manh tràng* xuất hiện ở giai đoạn phôi dài 12mm dưới dạng một chỗ phình hình nón ở ngành phía đuôi của quai ruột nguyên thuỷ. Đó là đoạn thụt vào sau cùng. Nó tạm thời nằm ở góc trên bên phải khoang màng bụng, ngay dưới thuỳ phải của gan. Từ đó, nó dần dần hạ thấp xuống hố chậu phải. Như

vậy đại tràng lên và góc gan của khung đại tràng được tạo ra. Đồng thời ở đầu xa của manh tràng nảy ra một túi thừa hẹp tức là *mầm của ruột thừa* (Hình 19.12 C,D). Cái mầm ấy phát triển thành ruột thừa khi đại tràng lên dần dần hạ thấp xuống hố chậu phải.



Hình 19.11. Thoát vị sinh lý của quai ruột nguyên thuỷ và sự tạo ra các quai hỗng - hồi tràng, các mạc treo và dây chằng ở phôi người dài 35mm.

1. Thực quản; 2. Vách ngang; 3. dạ dày; 4. Mạc treo dạ dày lưng (vốn là một đoạn của mạc treo ruột lưng); 5. Mạc nối nhỏ; 6. Gan; 7. Diện ngoài màng bụng của gan (dây chằng tam giác); 8. Dây chằng vành; 9. Màng bụng; 10. Dây chằng liềm; 11. Túi mật; 12. Nụ manh tràng; 13. Mầm ruột thừa; 14. Cuống noãn hoàng; 15. Ống niệu nang; 16. Cuống phôi; 17. Màng nhớp; 18. Ổ nhớp; 19. Ngành quai ruột nguyên thuỷ vốn nằm dưới cuống noãn hoàng; 20. Quai hỗng - hồi tràng; 21. Mạc treo các quai hỗng - hồi tràng; 22. Mạc treo ruột sau; 23. Mạc treo tá tràng.

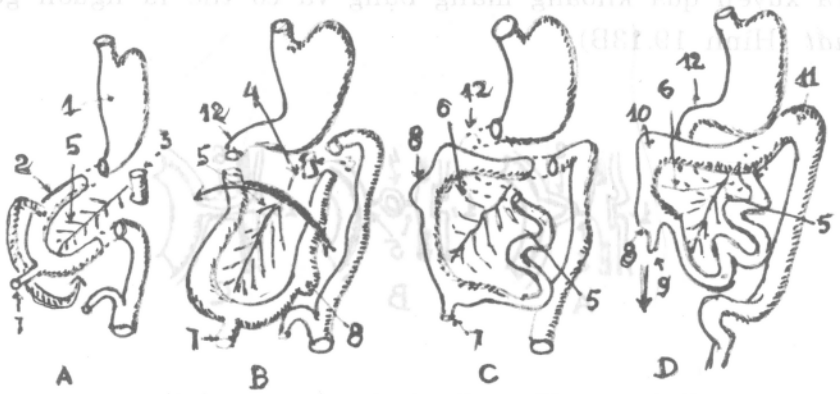
2.1.2. Tạo mô.

2.1.2.1. Phát triển của biểu mô. Trong tháng đầu của quá trình phát triển phôi, những tế bào biểu mô của nội bì ruột nguyên thuỷ tích cực tăng sinh. Trong tháng thứ hai, biểu mô nội bì trở thành biểu mô tầng, dầy lên, làm cho lòng ống ruột bị bịt kín. Trong tháng thứ ba, ở biểu mô ấy, xuất hiện những không bào dần dần họp lại với nhau. Do đó, lòng ống ruột được tái tạo (Hình 19.16A, B) và biểu mô nội bì ống tiêu hoá từ dạ dày trở xuống trở thành biểu mô đơn.

Biểu mô lõm xuống trung mô bên dưới để tạo thành những tuyến nằm trong thành ống tiêu hoá. Ở ruột non, cũng như ở ruột già, những tuyến Lieberkuhn xuất hiện vào tháng thứ tư nhưng những tế bào Paneth nằm ở đáy tuyến Lieberkuhn mãi tới tháng thứ bảy mới biệt hoá.

Những nhung mao ruột xuất hiện sớm, vào tháng thứ ba ở cả ruột non lẫn ruột già, nhưng ở ruột già chúng sẽ biến đi trong hai tháng cuối của đời sống trong bụng mẹ.

2.1.2.2. Sự phát triển của các thành phần phát sinh từ trung mô. Từ tháng thứ hai đến tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ, trung mô vây quanh ống ruột nguyên thuỷ biệt hoá thành tầng cơ. Sự biệt hoá ấy xảy ra ở ruột non nhanh hơn ở ruột già và ở các đoạn khác của ống ruột nguyên thuỷ. Đồng thời trung mô còn tạo ra mô liên kết của các tầng niêm mạc và dưới niêm mạc. Mô bạch huyết của ống tiêu hoá xuất hiện vào tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ.



Hình 19.12. Chuyển động xoay của quai ruột nguyên thuỷ.

A. Quai ruột nguyên thuỷ nằm trong mặt phẳng đứng dọc giữa; B. Quai ruột nguyên thuỷ xoay một góc 90° ngược chiều kim đồng hồ; C. Quai ruột nguyên thuỷ tiếp tục xoay một góc 180° ngược chiều kim đồng hồ để đạt được góc xoay tổng cộng là 270°, đồng thời hạ thấp xuống theo mặt phẳng đứng ngang thẳng góc với mặt phẳng đứng dọc giữa; D. Vị trí vĩnh viễn của các quai ruột và sự hạ thấp của nụ manh tràng và của mầm ruột thừa xuống hố chậu phải để tạo ra đại tràng lên. Mũi tên chỉ hướng chuyển động xoay của quai ruột nguyên thuỷ.

1. Dạ dày; 2. Quai ruột nguyên thuỷ nằm trong mặt phẳng đứng dọc giữa; 3. Động mạch chủ; 4. Động mạch mạc treo ruột trên; 5. Động mạch hỗng - hồi tràng; 6. Động mạch đại tràng; 7. Cuống noãn hoàng; 8. Nụ manh tràng; 9. Mầm ruột thừa; 10. Góc gan của khung đại tràng; 11. Góc lách của khung đại tràng; 12. Tá tràng.

2.2.1. Di tích của cuống noãn hoàng.

2.2.1.1. Túi thừa Meckel. Từ 2 đến 4% trường hợp trẻ ra đời, một đoạn ngắn của cuống noãn hoàng, ống nối ruột giữa với túi noãn hoàng, dài khoảng 5cm, có thể còn sót lại dưới dạng túi thừa của hồi tràng. Túi thừa này gọi là *túi thừa Meckel* (Hình 19.13A). Ở người trưởng thành, nó nằm ở đoạn hồi tràng cách van hồi- manh tràng khoảng 80cm và thường không gây một rối loạn gì cả.

2.2.1.2. U nang noãn hoàng (u nang ruột). Trong dạng này, hai đầu của cuống noãn hoàng biến thành dây xơ, còn đoạn giữa nở to, tạo thành u nang gọi là *u nang noãn hoàng* (còn gọi là *u nang ruột*). Những dây xơ được tạo ra xuyên qua khoang màng bụng và có thể là nguồn gốc của *tắc ruột do thắt* (Hình 19.13B).

Hình 19.13. Những di tích của cuống noãn hoàng.

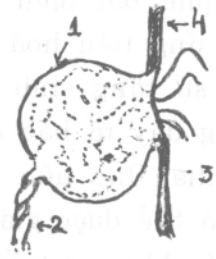
A. Túi thừa Meckel; B. U nang noãn hoàng (u nang ruột); C. Rò rốn-mạc treo ruột.

1. Rốn; 2. Túi thừa Meckel; 3. Dây chằng rốn-mạc treo ruột; 4. U nang noãn hoàng (u nang ruột);
5. Dây xơ. 6. Rò rốn-mạc treo ruột.

Cấu tạo mô học của biểu mô phủ u nang noãn hoàng và túi thừa Meckel thường giống biểu mô dạ dày hay biểu mô tá tràng. Khi chứa những tiểu đảo tụy lạc chỗ, u nang noãn hoàng và túi thừa Meckel có thể bị loét, chảy máu và thủng. Vì cấu tạo mô học của túi thừa Meckel thường giống biểu mô dạ dày cho nên người ta thường coi thủng túi thừa Meckel như thủng dạ dày do loét.

2.2.1.3. Lỗ rò rốn-mạc treo ruột. Một dạng dị tật khác nghiêm trọng hơn là cuống noãn hoàng có một đầu thông với ống tiêu hoá, một đầu thông với môi trường ngoài ở rốn gây ra *lỗ rò rốn-mạc treo ruột* (Hình 19.13C). Lỗ rò này làm cho phân thải ra ngoài ở rốn.

2.2.2. Thoát vị rốn bẩm sinh.



Hình 19.14. Thoát vị rốn bẩm sinh.
1. Màng ối; 2. Dây rốn; 3. Các quai ruột thoát vị; 4. Thành bụng.

Sự thụt các quai ruột vào khoang màng bụng có thể xảy ra không hoàn toàn. Bởi vậy một số quai ruột có thể nằm lại trong khoang ngoài phôi, ở dây rốn. Khi trẻ ra đời, những quai ruột ấy gây ra *tật thoát vị rốn bẩm sinh* và chỉ được bọc bởi một màng mỏng gồm màng ối và màng bụng, không được bọc bởi da. Cái màng ấy rất dễ rách (Hình 19.14). Dị tật này là do bất sản của phần giữa thành bụng tạo ra một lỗ qua đó các quai ruột lòi ra dây rốn.

2.2.3. Thoát tạng ở bụng.

Trong trường hợp nghiêm trọng hơn, toàn bộ hay một phần các tạng ở bụng như gan, ruột, dạ dày có thể lòi ra ngoài. Dị tật này, gọi là *thoát tạng ở bụng,* là do thành bụng trước không khép ở phía đuôi phôi và thường kết hợp với các dị tật khác như lòi bàng quang, lỗ đái trên (xem chương 21, mục 3.2.1 và chương 22 mục 2.5.2).

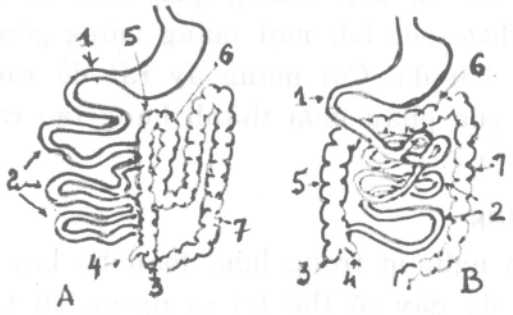
2.2.4. Các quai ruột xoay bất thường.

Như trên đã nói, bình thường quai ruột nguyên thuỷ xoay 270° ngược chiều kim đồng hồ. Nó có thể chỉ xoay 90° theo chiều ấy. Trong trường hợp này manh tràng và đại tràng là đoạn thụt vào trước tiên và đến nằm ở bên trái khoang màng bụng còn các đoạn ruột non khác nằm ở bên phải. Trong một số trường hợp quai ruột chỉ xoay 90° theo chiều kim đồng hồ. Trong trường hợp này, đại tràng ngang bắt chéo tá tràng ở mặt sau tá tràng và nằm phía sau động mạch mạc treo ruột trên. Sự xoay bất thường của quai ruột nguyên thuỷ gây nguy hiểm là *xoắn mạch* và dẫn tới *tắc ruột* (Hình 19.15).

2.2.5. Nhân đôi ống tiêu hoá.

Tật này có thể thấy ở mọi đoạn ống tiêu hoá nhưng thường gặp ở hồi tràng. Ở đó, sự nhân đôi ống tiêu hoá biểu hiện dưới những hình thức khác nhau về hình dáng, kích thước, từ những túi thừa nhỏ đến những u

nang lớn (Hình 19.16C, D). Những đoạn ruột nhân đôi thường nối với đoạn chính nhưng cấu tạo niêm mạc của chúng có thể rất khác nhau. Thí dụ đoạn trực tràng nhân đôi có thể được phủ bởi biểu mô dạ dày vì trong quá trình phát triển, toàn bộ các đoạn ống tiêu hoá chính thức đều trải qua một giai đoạn tạm thời đặc lại do sự tăng sinh của các tế bào biểu mô nội bì bịt kín lòng ống. Về sau trong dây tế bào đặc xuất hiện những khoảng trống (không bào) họp lại với nhau tạo nên lòng ống ruột (Hình 19. 16A, B). Sự nhân đôi ống tiêu hoá có thể được giải thích bằng cách là ở một đoạn nào đó của ống tiêu hoá, các khoảng trống ấy không họp lại với nhau để tạo ra một khoảng trống duy nhất tức là lòng ống. Những *u nang mạc treo ruột* cũng được giải thích bằng cách tương tự và chúng thường thấy ở bờ mạc treo ruột (Hình 19.16D).



Hình 19.15. Những dị tật về sự xếp đặt các đoạn ruột do chuyển động xoay bất thường của quai ruột nguyên thuỷ.

A. Manh tràng và đại tràng nằm bên trái khoang màng bụng, các quai hỗng - hồi tràng nằm ở bên phải; B. Đại tràng ngang bắt chéo tá tràng ở phía sau tá tràng.

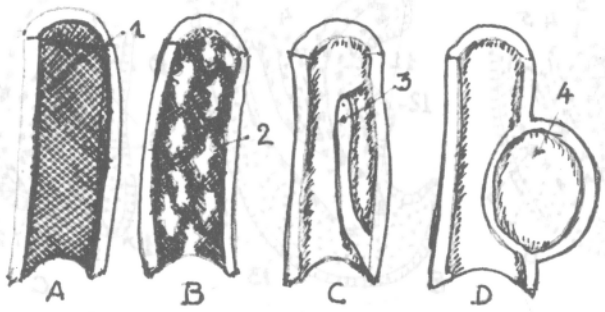
1. Tá tràng; 2. Các quai hỗng - hồi tràng; 3. Manh tràng; 4. Ruột thừa; 5. Đại tràng lên; 6. Đại tràng ngang; 7. Đại tràng xuống.

2.2.6. Tịt và hẹp ống tiêu hoá.

Có thể xuất hiện ở bất cứ chỗ nào của quai ruột nguyên thuỷ.

2.2.6.1. Tịt ống tiêu hoá. Trong trường hợp này, thường có một màng chắn bịt lòng ống ruột. Sự có mặt màng chắn ấy là do ở một đoạn nào đó lòng ruột không được tái tạo (Hình 19.17).

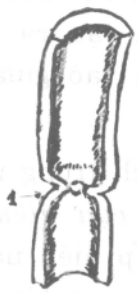
2.2.6.2. Hẹp ống ruột. Tật này thường gặp ở tá tràng và kèm theo sự phình to đoạn ruột ở phía trên chỗ hẹp, còn đoạn ruột ở phía dưới chỗ hẹp thì nhỏ (Hình 19.18). Đoạn ruột ở phía trên chỗ hẹp có thể phình to bằng dạ dày. Trẻ mắc tật này thường bị nôn rất nghiêm trọng.



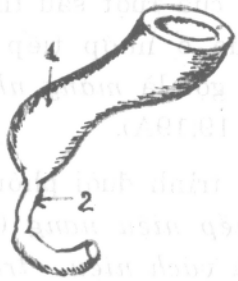
Hình 19.16. Nhân đôi ống tiêu hoá và u nang mạc treo ruột.

A. Ống tiêu hoá ở giai đoạn có lòng bị bịt kín; B. Sự xuất hiện các khoảng trống trong khối tế bào đặc bịt lòng ống tiêu hoá. C. Ống tiêu hoá nhân đôi do các khoảng trống không họp lại với nhau thành một khoảng trống duy nhất để tạo nên lòng ống. D. U nang mạc treo ruột.

1. Khối tế bào tăng sinh bịt kín lòng ống tiêu hoá; 2. Khoảng trống (không bào) xuất hiện trong khối tế bào tăng sinh; 3. Vách ngăn; 4. U nang mạc treo ruột.



Hình 19.17. Tật tịt ống tiêu hoá.
1. Vách ngăn.

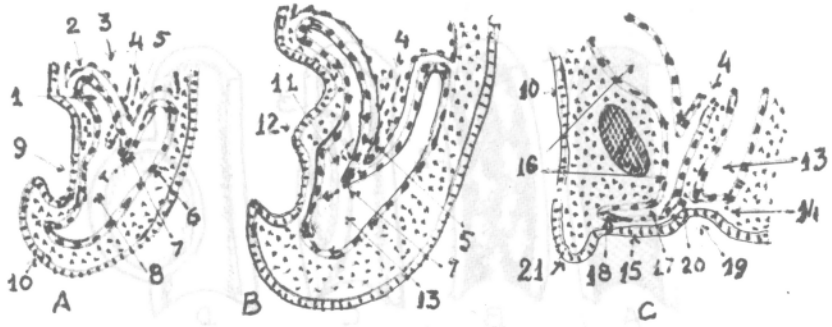


Hình 19.18. Tật hẹp tá tràng.
1. Đoạn tá tràng bị giãn to; 2. Đoạn tá tràng bị hẹp.

3. PHÁT TRIỂN CỦA RUỘT SAU

3.1. PHÁT TRIỂN BÌNH THƯỜNG

Ruột sau sẽ tạo ra biểu mô phủ đoạn 1/3 xa của đại tràng ngang, đại tràng xuống, trực tràng và đoạn trên ống hậu môn. Nội bì của ruột sau còn tạo ra biểu mô của bàng quang và âm đạo (xem chương 21, mục 2.1 và chương 22, mục 3.2.4).



Hình 19.19. Sự phát triển của đoạn cuối ruột sau ở phôi người.

A. Tuần thứ năm; B. Tuần thứ bảy; C. Tuần thứ tám.

1. Ống niệu nang; 2. Màng bụng; 3. Khoang màng bụng; 4. Ống trung thận dọc; 5. Vách niệu - trực tràng; 6. Biểu mô nội bì của đoạn cuối ruột sau; 7. Cựa niệu nang; 8. Ổ nhớp; 9. Màng nhớp; 10. Ngoại bì da phủ mặt ngoài phôi; 11. Xoang niệu -sinh dục; 12. Củ ổ nhớp; 13. Ống hậu môn - trực tràng; 14. Màng hậu môn; 15. Màng niệu-sinh dục; 16. Đoạn bàng quang - niệu đạo của xoang niệu sinh dục; 17. Đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục; 18. Đoạn dương vật (đoạn sinh dục) của xoang niệu - sinh dục; 19. Lỗm hậu môn; 20. Đáy chậu; 21. Củ sinh dục (vốn là củ ổ nhớp).

Đoạn cuối của ruột sau thông với ổ nhớp, khoang phủ bởi nội bì. Một phần nội bì của ổ nhớp tiếp xúc trực tiếp với ngoại bì, tạo ra một cái màng lưỡng bì gọi là *màng nhớp*, không có trung bì chen vào giữa hai lá phôi ấy (Hình 19.19A).

Trong quá trình đuôi phôi cong về phía bụng, một vách trung mô được tạo ra trong *nếp niệu nang* (nếp này về sau trở thành *cựa niệu nang*). Vách ấy, gọi là *vách niệu - trực tràng,* cùng với nội bì nếp niệu nang phủ nó tiến vào trong phôi, cong về phía đuôi phôi. Nếp niệu nang lúc bấy giờ trông giống như một cái cựa gà cho nên được gọi là *cựa niệu nang*. Đỉnh của nó đến đính vào giữa màng nhớp. Như vậy cựa niệu nang chứa vách niệu -trực tràng chia ổ nhớp làm hai phòng: phòng trước gọi là *xoang niệu - sinh dục* vì sau này sẽ tạo ra một số cơ quan thuộc hệ tiết niệu (bàng quang và niệu đạo, xem chương 21, mục 2) và hệ sinh dục (xem chương 22, mục 1.2.2. 1.3.2, 2.3.3. và 3.2.4); phòng sau là *ống hậu môn - trực tràng* (còn gọi là *ống hậu môn*) vì sẽ tạo ra hậu môn và trực tràng (Hình 19.19B).

Ở phôi người 7 tuần, ở đỉnh của cựa niệu nang, nội bì phủ vách niệu - trực tràng đến đính vào màng nhớp, ở nơi sau này sẽ tạo ra đáy chậu. Lúc đó xoang niệu - sinh dục hoàn toàn ngăn cách với ống hậu môn- trực tràng và màng nhớp cũng bị chia thành hai phần: phần trước gọi là *màng niệu - sinh dục* bịt xoang niệu sinh dục; phần sau là *màng hậu môn* bịt

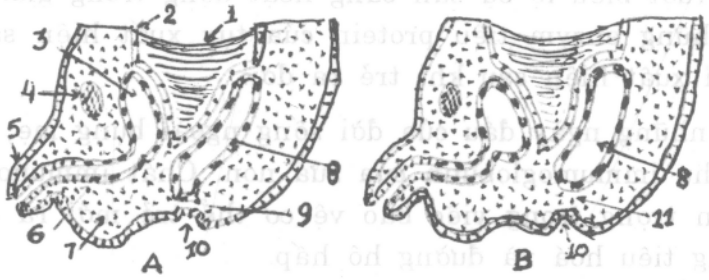
ống hậu môn - trực tràng. Ở vách niệu - trực tràng, trung mô từ đường nguyên thuỷ lan tới, bành trướng sang hai bên và theo chiều lưng - bụng, tạo thành *đáy chậu*, phủ ngoài bởi ngoại bì. Bởi vậy màng niệu sinh dục và màng hậu môn xa nhau ra. Xoang niệu - sinh dục và ống hậu môn cũng vậy.

Trong tuần thứ tám của quá trình phát triển phôi, màng hậu môn nằm ở đáy một hố lõm phủ ngoài bởi ngoại bì. Hố lõm ấy gọi là *lõm hậu môn* (Hình 19.19C). Trong tuần thứ chín, màng hậu môn rách ra và trực tràng thông với ngoài. Bởi vậy đoạn trên ống hậu môn được phủ bởi biểu mô có nguồn gốc nội bì, còn biểu mô phủ đoạn dưới ống hậu môn có nguồn gốc ngoại bì. Đoạn 1/3 trên ống hậu môn được phân bố mạch bởi động mạch của ruột sau tức là động mạch mạc treo ruột dưới, còn đoạn 2/3 dưới của ống hậu môn được phân bố bởi động mạch chậu trong.

3.2. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

3.2.1. Không thủng hậu môn.

Trong trường hợp đơn giản của dị tật, đoạn cuối của ống tiêu hoá tận cùng ở đáy một cái túi nằm ngang mức với màng hậu môn. Do không rách ra, màng hậu môn tạo thành một màng chắn, cấu tạo bởi nội bì và ngoại bì dán vào nhau, bịt ống hậu môn, gây ra *tật không thủng hậu môn* (Hình 19.20A).



Hình 19.20. Tật không thủng hậu môn và tật tịt trực tràng.

A. Tật không thủng hậu môn; B. Tật tịt trực tràng.

1. Khoang màng bụng; 2. Màng bụng; 3. Bàng quang; 4. Xương mu; 5. Dương vật, 6. Niệu đạo; 7. Bìu; 8. Trực tràng; 9. Màng hậu môn; 10. Hậu môn; 11. Mô liên kết ngăn cách túi trực tràng với hậu môn.

3.2.2. Tịt trực tràng.

Trong trường hợp nghiêm trọng hơn, chen vào giữa đáy túi trực tràng và ngoại bì phủ bên ngoài có thể có một lớp mô liên kết dầy được tạo ra do rối loạn phát triển của ống hậu môn hoặc do tịt đoạn bóng của trực tràng. Đó là *tật tịt trực tràng* (Hình 19.20B). Sự di chuyển của vách niệu - trực tràng về phía đuôi phôi có thể là nguyên nhân của nhiều dị tật vùng hậu môn - trực tràng.

3.2.3. Rò trực tràng.

Rò trực tràng hay kết hợp với tật không thủng hậu môn và tịt trực tràng. Nó có thể gây ra lối thông giữa âm đạo với trực tràng (*rò trực tràng - âm đạo*), hoặc giữa trực tràng với bàng quang (*rò trực tràng - bàng quang*) hoặc giữa trực tràng với niệu đạo (*rò trực tràng - niệu đạo*). Đôi khi lỗ rò trực tràng có thể mở vào đáy chậu, (Hình 19.21).

4. PHÔI THAI SINH LÝ HỌC

Sự tạo mô của tầng cơ ống tiêu hoá xảy ra sớm, từ tháng thứ hai và kết thúc vào tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ. Những co bóp của tầng cơ ống tiêu hoá theo kiểu nhu động xảy ra vào tháng thứ tư.

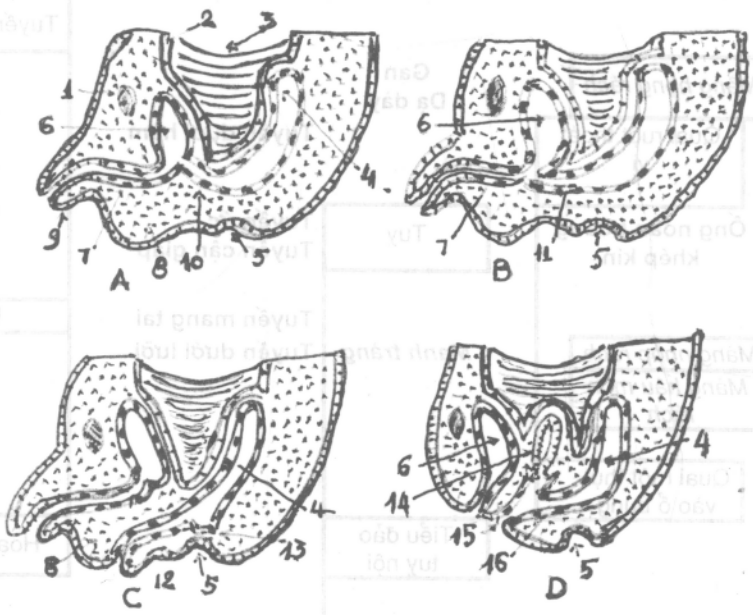
Những tuyến nằm trong thành ống tiêu hoá xuất hiện vào khoảng giữa tháng thứ tư và tháng thứ năm. Các enzym tiêu hoá của dạ dày xuất hiện sớm. Pepsin xuất hiệu sau tháng thứ tư. Các tế bào viền của tuyến đáy vị biệt hoá trong tháng thứ tư. Những disaccharidase, chủ yếu là galactose, cũng xuất hiện sớm ở trong ruột. Về mặt cấu tạo hình thái và hoạt động chức năng, ruột biểu lộ sự sẵn sàng hoạt động trong giai đoạn phát triển rất sớm. Những enzym tiêu protein của tụy xuất hiện sau tháng thứ tư. Amylase chỉ xuất hiện sau khi trẻ ra đời.

Trong những ngày đầu của đời sống ngoài bụng mẹ, ruột non có khả năng hấp thụ immumoglobulin của sữa non. Chất immunoglobulin ấy đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể trẻ mới ra đời chống nhiễm khuẩn đường tiêu hoá và đường hô hấp.

Gan giảm dần hoạt động tạo huyết trong hai tháng cuối cùng của đời sống trong bụng mẹ và đến tháng thứ chín của đời sống ấy, trong gan chỉ còn sót lại một vài tiểu đảo tạo huyết nhỏ. Sự sản xuất mật bắt đầu từ tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ và sự có mặt bắt đầu từ tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ và sự có mặt của sắc tố mật được chứng tỏ bởi màu đặc biệt của cứt su của thai trong những tháng cuối của đời sống trong bụng mẹ. Sau khi ra đời, thường biểu lộ sự thiếu hoạt động của enzym glycuronyl-tranferase, enzym đóng vai trò quan trọng trong sự chuyển

hoá bilirubin. Điều này giải thích khuynh hướng trẻ mới ra đời dễ bị vàng da do bilirubin không được chuyển hoá.

Tóm lại bộ máy tiêu hoá hoàn thành sự phát triển sớm cả về mặt cấu tạo hình thái lẫn hoạt động chức năng. Trước khi trẻ ra đời khá lâu, hệ tiêu hoá đã chuẩn bị sẵn sàng để thực hiện chức năng của nó.



Hình 19.21. Những tật tịt trực tràng và tật không thủng hậu môn kèm theo rò trực tràng.

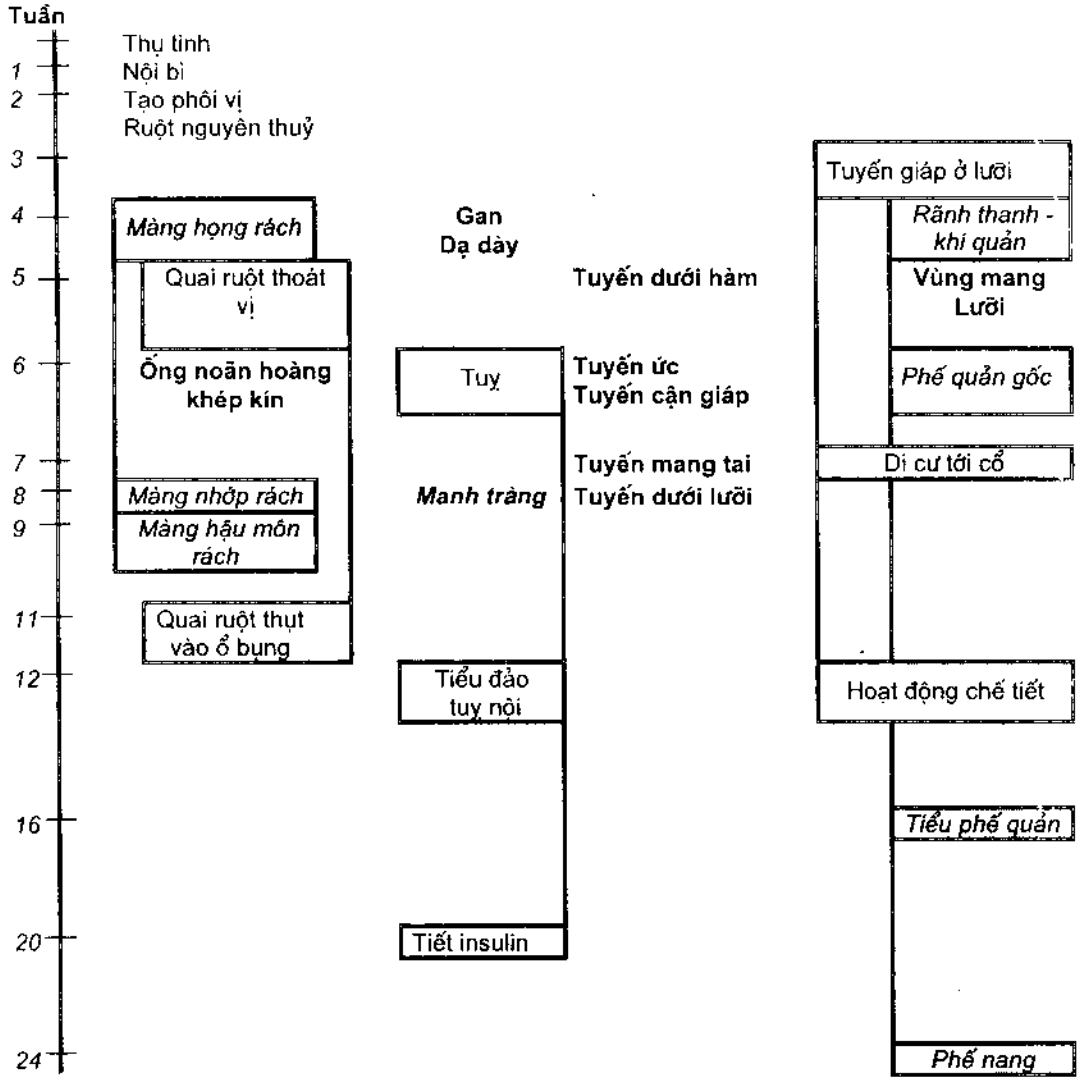
A. Tật tịt trực tràng kèm theo rò bàng quang - trực tràng; B. Tật tịt trực tràng kèm theo rò niệu đạo - trực tràng; C. Tật không thủng hậu môn kèm theo rò trực tràng ở bìu; D. Tịt trực tràng kèm theo rò trực tràng - âm đạo.

1. Xương mu; 2. Màng bụng; 3. Khoang màng bụng; 4. Trực tràng; 5. Hậu môn; 6. Bàng quang; 7. Niệu đạo 8. Bìu; 9. Dương vật; 10. Rò bàng quang - trực tràng; 11. Rò trực tràng - niệu đạo; 12. Rò trực tràng ở bìu; 13. Màng hậu môn; 14. Tử cung; 15. Âm đạo; 16. Rò trực tràng - âm đạo.

5. TÓM TẮT THỜI GIAN BẮT ĐẦU XẢY RA NHỮNG HIỆN TƯỢNG QUAN TRỌNG TRONG QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN, BIỆT HOÁ VÀ HOẠT ĐỘNG CỦA CÁC CƠ QUAN PHÁT SINH TỪ NỘI BÌ PHÔI

Có thể tóm tắt thời gian bắt đầu xảy ra những hiện tượng này trong bảng dưới đây.

BẢNG 19.1. TÓM TẮT THỜI GIAN BẮT ĐẦU XẢY RA NHỮNG HIỆN TƯỢNG QUAN TRỌNG TRONG QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN, BIỆT HOÁ VÀ HOẠT ĐỘNG CỦA CÁC CƠ QUAN PHÁT SINH TỪ NỘI BÌ PHÔI.



CHƯƠNG 20

SỰ NGĂN KHOANG CƠ THỂ VÀ SỰ TẠO RA CÁC MẠC TREO

1. SỰ TẠO RA KHOANG CƠ THỂ

Vào khoảng cuối tuần thứ ba của quá trình phát triển phôi, ở mỗi bên đường dọc giữa, trung bì phôi biệt hoá thành ba phần, kể từ đường dọc giữa sang phía bên: *trung bì cận trục, trung bì trung gian và trung bì bên* (Hình 5.3). Trong trung bì bên xuất hiện những khoang nhỏ được tạo ra từ những khoảng gian bào đã nở rộng. Những khoang ấy dần dần họp lại với nhau thành một khoang lớn duy nhất gọi là *khoang cơ thể*. Do đó trung bì bên bị tách thành hai lá: *lá thành* dán vào ngoại bì và tiếp với lá thành trung bì ngoài phôi ở bờ đĩa mầm (đĩa phôi); *lá tạng* dán vào nội bì và tiếp với lá tạng trung bì ngoài phôi phủ ngoài túi noãn hoàng cũng ở bờ đĩa mầm (Hình 5.11B, C). Như vậy lúc mới đầu, các khoang cơ thể phải và trái thông với khoang ngoài phôi ở bờ đĩa mầm.

Trong quá trình định ranh giới phôi, ở đầu phôi, do các túi não phát triển mạnh, đầu gục về phía bụng, lá thành trung bì ngoài phôi phủ ngoài màng ối tiến gần tới lá tạng trung bì ngoài phôi phủ ngoài túi noãn hoàng, do đó một phần khoang ngoài phôi tiến vào trong phôi để góp phần vào sự tạo ra khoang cơ thể (Hình 5.13A-C). Ở phía đuôi phôi, do đuôi phôi cong về phía bụng, cuống phôi tiến dần từ phía đuôi phôi về phía bụng phôi. Nếp niệu nang tạo thành bởi nội bì túi noãn hoàng và nội bì niệu nang, từ một góc tù, trở thành một góc ngày càng nhọn và ngày càng cong như một cái móc giống cựa gà nên được gọi là *cựa niệu nang*. Cựa niệu nang được lót bởi trung bì ngoài phôi cũng tiến vào bên trong phôi để đến đính vào màng nhớp. Nó cũng mang theo vào phôi một phần khoang ngoài phôi (Hình 5.13A-C). Như vậy ở phía đầu cũng như ở phía đuôi phôi, một phần khoang ngoài phôi tham gia vào sự tạo ra khoang cơ thể.

Vào khoảng cuối tháng thứ nhất của quá trình phát triển phôi người, khi phôi khép mình và được định giới hạn, ở chung quanh cuống noãn hoàng, cuống nối túi noãn hoàng với đoạn ruột giữa, lá thành trung bì phủ

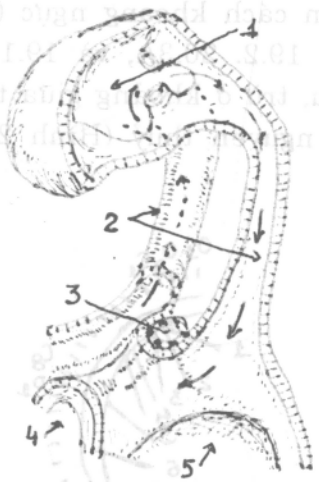
ngoài màng ối đến dán vào lá tạng trung bì phủ ngoài túi noãn hoàng. Bởi vậy ở chung quanh cuống noãn hoàng, mọi lối thông giữa khoang cơ thể với khoang ngoài phôi đều bị bịt kín (Hình 5.11D và 5.13D). Lúc đó khoang cơ thể trở thành một khoang kín, rộng, nằm ở bên trong phôi từ vùng ngực đến vùng hố chậu.

2. SỰ TẠO RA CƠ HOÀNH VÀ SỰ NGĂN KHOANG CƠ THỂ

Trong quá trình phát triển tiếp theo, ở mỗi bên phôi, khoang cơ thể có một phần nằm gần đầu nhất gọi là *khoang màng ngoài tim* vì chứa tim. Khi ruột họng đã được tạo ra, những ống tim nội mô phải và trái họp với nhau thành một ống tim duy nhất, và hai khoang màng ngoài tim ở hai bên cũng họp với nhau làm một, ống tim được dính vào mặt bụng của ống ruột bởi *mạc treo tim lưng* (Hình 16.8). Về phía đuôi phôi, khoang màng ngoài tim tiếp với phần khoang cơ thể sau này sẽ trở thành khoang màng phổi và khoang màng bụng. Về phía đầu phôi, phần đỉnh của khoang màng ngoài tim lúc bấy giờ nằm ngang mức với túi mang nội bì thứ nhất. Nhưng khi các túi mang khác xuất hiện, nó lùi về phía đuôi phôi cùng với tim và hoàn toàn rời khỏi vùng mang.

Như vậy trong giai đoạn phát triển sớm, khoang cơ thể gồm hai phần: phần ở phía đầu phôi là *khoang ngực,* vì chứa tim nên gọi là *khoang màng ngoài tim* và phần ở phía đuôi phôi là *khoang màng bụng* vì chứa các tạng ở bụng. Hai phần này không ngăn cách nhau hoàn toàn mà thông với nhau ở hai bên ruột trước bởi hai cái ống (hoặc gọi là rãnh) là *ống* (hay *rãnh*) *màng ngoài tim-màng bụng* hoặc *ống* (hay *rãnh*) *màng phổi - màng ngoài tim-màng bụng.* Hai ống này nằm ở hai bên, và chạy song song với đoạn ruột trước mà sau này sẽ phát triển thành *thực quản.* Chúng ngăn cách nhau bởi thực quản và bởi các *mạc treo thực quản bụng và lưng* (Hình 20.1 và 20.9). Khi các mầm phổi phát triển ở bên trong chúng, hai ống ấy sẽ tạo ra *khoang màng phổi nguyên phát.* Từ lúc đó, khoang cơ thể sẽ dần dần được ngăn thành các khoang: *khoang màng ngoài tim* chứa tim, hai *khoang màng phổi* chứa hai lá phổi và *khoang màng bụng* chứa các tạng ở bụng.

Những tế bào trung mô nằm trên mặt các lá thành và lá tạng trông vào khoang cơ thể vẫn giữ tính cách biểu mô và gọi là *tế bào trung biểu mô.* Những tế bào nằm trên mặt lá thành trông vào khoang cơ thể tạo ra một *lớp trung biểu mô* phủ mặt trong thành ngực và thành bụng. Những tế bào nằm trên mặt lá tạng trông vào khoang cơ thể cũng sẽ tạo ra một lớp trung biểu mô phủ ngoài các tạng trong ổ bụng.



Hình 20.1. Sơ đồ các khoang màng ngoài tim, khoang màng phổi, các ống màng ngoài tim-màng phổi-màng bụng ở phôi người còn non.

1. Khoang màng ngoài tim; 2. Các ống màng ngoài tim-màng phổi-màng bụng; 3. Thực quản;
4. Dạ dày; 5. Khoang màng bụng.

2.1. VÁCH NGANG VỚI SỰ TẠO RA CƠ HOÀNH VÀ SỰ NGĂN KHOANG CƠ THỂ

Đoạn ruột trước mà sau này sẽ phát triển thành dạ dày, đoạn đầu tá tràng, được đính vào thành sau cơ thể bởi một đoạn của *mạc treo ruột lưng* và vào thành trước bởi *mạc treo ruột bụng*. Mạc treo ruột bụng tạo ra một tấm trung mô dày, gọi là *vách ngang*, lúc mới đầu chiếm khoảng giữa nền của khoang ngực (khoang màng ngoài tim) và cuống noãn hoàng (Hình 19.2).

Vị trí của vách ngang đối với cột sống thay đổi tuỳ theo tuổi phôi thai. Khi bắt đầu xuất hiện ở phôi người dài 2mm, nó nằm ngang mức với dây thần kinh cổ nên dây thần kinh phân bố cho nó là dây thần kinh hoành phát sinh từ các dây cổ thứ ba, thứ tư và thứ năm (Hình 20.2). Trong quá trình phát triển, vách ngang bị tim đẩy xuống phía dưới (Hình 19.2, 20.15 và 19.11). Đến giai đoạn phôi dài 24mm, nó gần tới vị trí vĩnh viễn của nó. (Hình 19.11 và 20.2).

Vách ngang được phân thành hai lớp; lớp dưới dày, bị xâm nhập bởi mầm gan đang phát triển mạnh để tạo ra gan; lớp trên mỏng sẽ góp phần tạo ra cơ hoành (Hình 19.2, 20.3, 20.10 và 19.11). Do dây thần kinh hoành phân bố cho vách ngang, như trên đã nói, phát sinh từ những dây thần kinh cổ thứ ba, thứ tư và thứ năm, ta không lấy làm lạ rằng những sợi cơ hoành phát sinh từ các tế bào thuộc các nguyên cơ cổ thứ nhất, thứ hai và thứ ba di cư tới vách ngang.

Thoạt tiên vách ngang đính không những vào thành trước mà cả vào thành bên cơ thể để ngăn cách khoang ngực (khoang màng ngoài tim) với khoang màng bụng (Hình 19.2. 20.3A, và 19.11). Nhưng bờ sau của nó thì tự do, không dính vào đâu, trừ ở khoảng giữa thì đính vào xoang tĩnh mạch của tim và vào ống ruột nguyên thuỷ (Hình 20.3A).

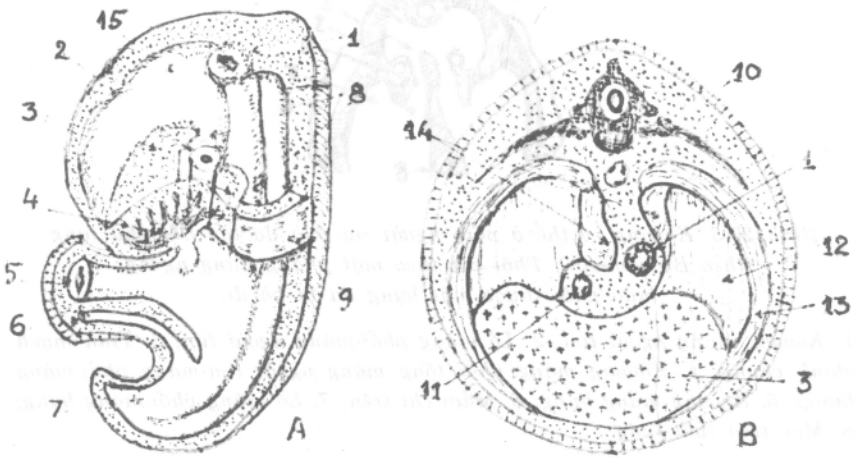
Hình 20.2. Sự thay đổi vị trí và hướng của vách ngang ở phôi người.

Vạch đen dày, dài và đậm biểu thị vách ngang ở những vị trí và xếp theo hướng khác nhau trong các giai đoạn phát triển phôi khác nhau: 1. Phôi 2mm; 2. Phôi 4mm; 3. Phôi 5mm; 4. Phôi 6mm; 5. Phôi 7mm; 6. Phôi 17mm; 7. Phôi 24mm.

O1-O3: Khúc nguyên thuỷ chẩm; C1-C8: Khúc nguyên thủy cổ; D1-D12: Khúc nguyên thuỷ lưng; L1-L5: Khúc nguyên thuỷ thắt lưng; S1-S5: Khúc nguyên thuỷ cùng.

Như vậy, lúc mới đầu vách ngang không ngăn hoàn toàn khoang ngực (khoang màng ngoài tim) với khoang màng bụng. Nó để sót lại ở mỗi bên ruột trước, tại đoạn sau này sẽ trở thành thực quản, một cái ống (hay đúng hơn là rãnh) gọi là *ống* (hay *rãnh*) *màng ngoài tim-màng bụng* hoặc *ống* (hay *rãnh*) *màng ngoài tim-màng phổi-màng bụng* (Hình 20.3A và 20.9). Ta đã biết rằng những mầm phổi phát triển trong lá tạng của khoang ngực. Hai mầm phổi bành trướng mau trong hai lá ấy và đẩy lá tạng lồi vào trong hai ống màng ngoài tim-màng bụng. Hai ống ấy không đủ chỗ để chứa hai mầm phổi đang bành trướng mạnh. Bởi vậy hai mầm phổi đẩy thành của hai cái ống về phía lưng và sang hai bên (Hình 20.4A). Sự bành trướng của hai ống ấy về phía lưng tạo ra *mạc treo thực quản lưng* ngắn (Hình 20.4B). Hai ống ấy trở thành hai *khoang màng phổi nguyên phát*. Về phía đuôi phôi, ở mỗi bên, khoang màng phổi nguyên phát thông với khoang màng bụng ở phía sau bờ tự do của vách ngang bởi một lỗ gọi là *lỗ màng phổi-màng bụng* (Hình 20.5 và 20.6A). Về phía đầu phôi, khoang

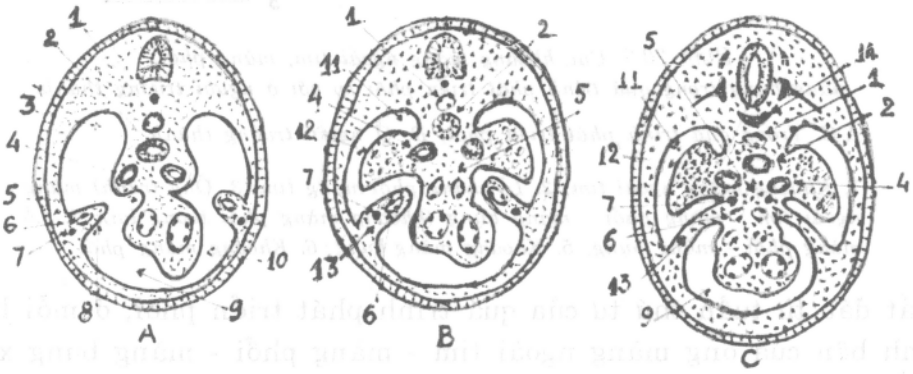
màng phổi nguyên phát thông với khoang màng ngoài tim bởi *lỗ màng phổi - màng ngoài tim* (Hình 20.6A).



Hình 20.3. Vách ngang và sự tạo ra cơ hoành.

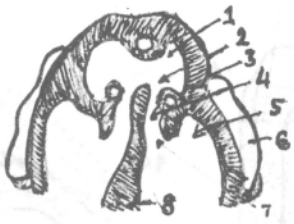
A. Ở phôi người 5 tuần; B. Ở người trưởng thành.

1. Thực quản; 2. Xoang tĩnh mạch; 3. Vách ngang; 4. Gan; 5. Cuống noãn hoàng; 6. Niệu nang; 7. Ổ nhớp; 8. Ống màng ngoài tim-màng phổi-màng bụng; 9. Thành cơ thể; 10. Động mạch chủ; 11. Tĩnh mạch chủ dưới; 12. Màng thuộc màng phổi - màng bụng; 13. Phần cơ hoành phát sinh từ thành cơ thể; 14. Phần cơ hoành được tạo ra từ mạc treo thực quản; 15. Khoang màng ngoài tim.



Hình 20.4. Sự tạo ra những màng thuộc màng phổi - màng ngoài tim và sự ngăn khoang màng phổi với khoang màng ngoài tim.

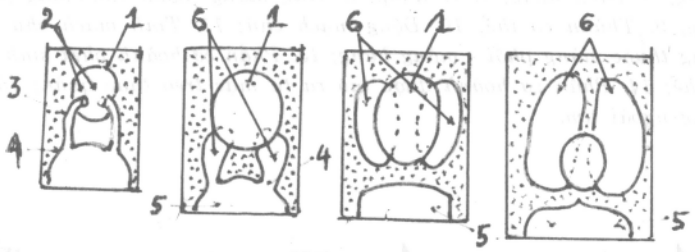
1. Động mạch chủ; 2. Thực quản; 3. Ống màng ngoài tim-màng phổi-màng bụng; 4. Phế quản gốc; 5. Mạc treo tim lưng; 6. Tĩnh mạch chính chung; 7. Dây thần kinh hoành; 8. Nếp màng phổi-màng ngoài tim; 9. Khoang màng ngoài tim; 10. Tim; 11. Khoang màng phổi; 12. Phổi; 13. Màng thuộc màng phổi-màng ngoài tim; 14. Thân đốt sống.



Hình 20.5. Khoang cơ thể ở phôi người sau khi đã lấy hết phủ tạng (theo Broadmann). Phôi cắt theo mặt phẳng đứng ngang, nửa phôi thuộc mặt bụng đã bị bỏ đi.

1. Khoang màng ngoài tim; 2. Lỗ màng phổi-màng ngoài tim; 3. Tĩnh mạch chính chung; 4. Khoang màng phổi (ống màng ngoài tim-màng phổi-màng bụng); 5. Khoang màng bụng; 6. Mầm chi trên; 7. Lỗ màng phổi-màng bụng; 8. Mạc treo ruột lưng.

2.2. NHỮNG MÀNG THUỘC MÀNG PHỔI - MÀNG BỤNG VÀ SỰ NGĂN KHOANG MÀNG PHỔI VỚI KHOANG MÀNG BỤNG



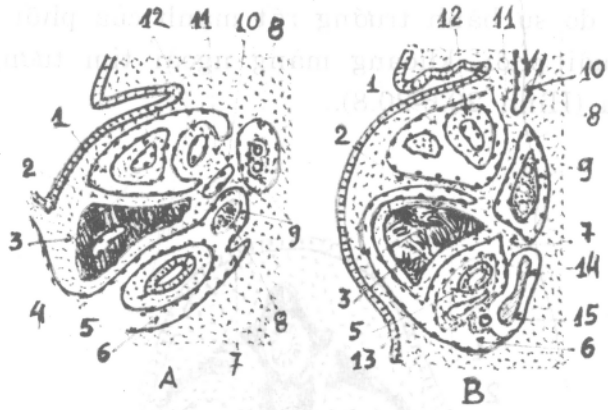
Hình 20.6. Các khoang màng ngoài tim, màng phổi, màng bụng trong quá trình phát triển phôi so với ở người trưởng thành.

A-C. Trong quá trình phát triển phôi; D. Ở người trưởng thành.

1. Khoang màng ngoài tim; 2. Lỗ màng phổi-màng tim; 3. Ống (rãnh) màng ngoài tim - màng phổi - màng bụng (khoang màng phổi tương lai); 4. Lỗ màng phổi - màng bụng; 5. Khoang màng bụng; 6. Khoang màng phổi.

Bắt đầu từ tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi, ở mỗi bên phôi, từ thành bên của ống màng ngoài tim - màng phổi - màng bụng xuất hiện một nếp gấp ngang hình bán nguyệt gọi là *nếp màng phổi - màng* bụng. Nếp gấp ấy được tạo ra do dây chằng trung thận ở phía đầu phôi (xem chương 22, mục 1.1.2.2) phát triển từ phía sau vào lỗ màng phổi-màng bụng. Sau đó nếp gấp ấy tiến về phía giữa và phía trước. Như vậy một cái màng được tạo ra do sự phát triển của nếp gấp ấy. Màng này gọi là *màng thuộc màng phổi - màng bụng*. Tới tuần thứ sáu của quá trình phát triển phôi, nó đến sát nhập với mạc treo thực quản và với vách ngang. Không những

sự sát nhập ấy mà cả sự bành trướng của gan vào màng thuộc màng phổi - màng bụng và vào mạc treo tĩnh mạch chủ dưới ở bên phải, sự dày lên của mạc treo thực quản lưng cũng như sự nảy nở của cực trên của các trung thận cũng làm cho các lối thông giữa các khoang màng phổi với khoang màng bụng ngày càng hẹp lại và cuối cùng bị bịt kín khi phôi người dài 20mm (Hình 20.3B và 20.7). Nói tóm lại, thành dưới của khoang màng phổi được tạo ra chủ yếu bởi màng thuộc màng phổi-màng bụng gắn vào thành sau cơ thể.



Hình 20.7. Sự ngăn khoang cơ thể.

(Thiết đồ đứng dọc giữa phôi người)

A. Phôi 8mm; B. Phôi 14mm.

1. Khoang màng ngoài tim; 2. Vách ngang; 3. Gan; 4. Khoang ngoài phôi; 5. Dạ dày; 6. Khoang màng bụng; 7. Nếp màng phổi-màng bụng; 8. Ống (rãnh) màng ngoài tim-màng phổi-màng bụng (khoang màng phổi tương lai); 9. Phổi; 10. Tĩnh mạch chính chung; 11. Màng thuộc màng ngoài tim-màng phổi; 12. Tim; 13. Khoang các mạc nối; 14. Trung thận; 15. Thận.

2.3. NHỮNG MÀNG THUỘC MÀNG PHỔI - MÀNG NGOÀI TIM VÀ SỰ NGĂN KHOANG MÀNG PHỔI VỚI KHOANG MÀNG NGOÀI TIM

Như đã nói trên, về phía đầu phôi, ở mỗi bên, ống màng ngoài tim - màng phổi - màng bụng thông với khoang ngực (khoang màng ngoài tim) bởi lỗ màng phổi - màng ngoài tim (Hình 20.5 và 20.6A). Đoạn ngực của khoang cơ thể sẽ được ngăn thành khoang màng ngoài tim và hai khoang màng phổi bởi những *màng thuộc màng phổi - màng ngoài tim.*

Lúc mới đầu, ở mặt trong của thành ngực, những màng này xuất hiện dưới dạng hai nếp gấp nhỏ tiến vào khoang ngực (Hình 20.4A, B). Khi những khoang màng phổi nguyên phát bành trướng, trung bì lá thành phủ thành ngực chia làm hai phần: lá thành vĩnh viễn của khoang ngực và

màng thuộc màng phổi - màng ngoài tim. Màng thuộc màng phổi - màng ngoài tim là một màng trung mô chứa tĩnh mạch chính chung và dây thần kinh hoành (Hình 20.4A, B). Về sau do sự di cư của tim xuống phía dưới (Hình 20.6) và do sự di chuyển của xoang tĩnh mạch và của tĩnh mạch chính chung tới đường dọc giữa, tĩnh mạch chính chung vốn nằm ở bờ tự do của nếp màng phổi - màng ngoài tim, dần dần dài ra, dựng đứng thẳng lên, lôi kéo theo màng thuộc màng phổi-màng ngoài tim dài ra theo kiểu tạo ra mạc treo. Màng này đến sát nhập vĩnh viễn vào mạc treo thực quản bụng, tức là mạc treo tim lưng, bịt các lỗ màng phổi - màng ngoài tim và ngăn hoàn toàn khoang ngực thành khoang màng ngoài tim và hai khoang màng phổi. Về sau do sự bành trướng rất mạnh của phổi và sự di chuyển của tim về phía đuôi phôi, khoang màng ngoài tim tương đối nhỏ, nằm ngay trên cơ hoành (Hình 20.6-20.8).

Hình 20.8. Thiết đồ ngang lồng ngực sau khi màng thuộc màng ngoài tim - màng phổi đã sát nhập với nhau, với rốn phổi và sau khi khoang màng phổi đã bành trướng ra phía trước, về phía sau và sang phía bên.

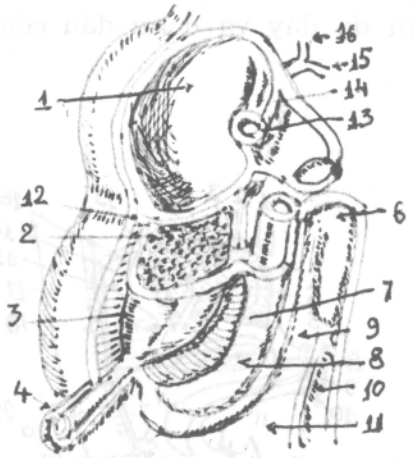
1. Động mạch chủ; 2. Thực quản; 3. Tĩnh mạch chủ; 4. Phổi; 5. Dây thần kinh hoành; 6. Khoang màng ngoài tim; 7. Lá thành của màng phổi; 8. Lá tạng của màng phổi; 9. Khoang màng phổi; 10. Màng ngoài tim xơ; 11. Tim.

Ở người trưởng thành, màng thuộc màng phổi-màng ngoài tim sẽ tạo ra *màng ngoài tim xơ*. Những dây thần kinh hoành vốn nằm trong nếp màng phổi - màng ngoài tim (Hình 20.4A, B), nhưng do sự bành trướng

của phổi và do sự hạ thấp của vách ngang, chúng nằm trong màng ngoài tim (Hình 20.4C và 20.8). Tĩnh mạch chính chung ở bên phải lớn hơn tĩnh mạch chính chung ở bên trái. Bởi vậy sự ngăn hoàn toàn khoang màng phổi với khoang màng ngoài tim xảy ra và hoàn thành trước tiên ở bên phải. Sự còn sót lại một lối thông bất thường giữa khoang màng phổi với khoang màng ngoài tim, trên thực tế chỉ thấy ở bên trái.

2.4. SỰ BÀNH TRƯỚNG TIẾP THEO CỦA CƠ HOÀNH

Sau khi khoang ngực hoàn toàn ngăn cách với khoang màng bụng, nó nở to ra nhanh và những khoang màng phổi bành trướng mau, dưới dạng những khe, về phía bên và về phía trước, làm cho một lá trung mô tách ra từ thành ngực. Lá trung mô ấy tạo ra phần lớn *túi màng ngoài tim xơ* (Hình 20.8). Sự bành trướng của khoang màng phổi về phía dưới làm cho từ thành cơ thể tách ra một lá trung mô tiếp thêm vào cơ hoành ở vùng sườn hoành (Hình 20.3B). Những thành phần cơ tạo ra trong lá trung mô ấy được phân bố dây thần kinh gian sườn.



Hình 20.9. Thiết đồ đứng dọc phôi người cho thấy vách ngang, dây chằng liềm, mạc nối nhỏ, các ống màng ngoài tim - màng phổi - màng bụng và màng thuộc màng ngoài tim - màng phổi.

1. Khoang màng ngoài tim; 2. Gan; 3. Dây chằng liềm; 4. Tĩnh mạch rốn; 5. Thực quản; 6. Ống màng ngoài tim - màng phổi - màng bụng; 7. Mạc nối nhỏ; 8. Dạ dày; 9. Lỗ màng phổi - màng bụng; 10. Trung thận; 11. Khoang màng bụng; 12. Vách ngang; 13. Tĩnh mạch chính chung; 14. Màng thuộc màng ngoài tim - màng phổi; 15. Tĩnh mạch chính sau; 16. Tĩnh mạch chính trước.

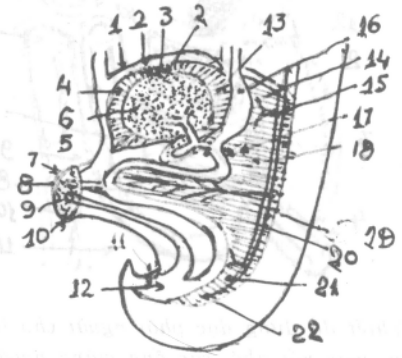
Ở phía bụng, khoang màng bụng bành trướng vào giữa hai lớp trên dưới của vách ngang, tách khối gan được tạo ra trong lớp dưới, với cơ hoành được tạo ra trong lớp trên, trừ ở một vùng sau này thành *diện ngoài màng bụng của gan (dây chằng tam giác)* (Hình 19.11 và 20.10).

Nói tóm lại cơ hoành phát sinh từ bốn phần:

- Vách ngang sẽ tạo ra trung tâm hoành;
- Những màng thuộc màng phổi - màng bụng;
- Những thành phần cơ từ các thành lưng và thành bên tới tăng cường cho những màng thuộc màng phổi - màng bụng;
- Mạc treo thực quản bụng trong đó những cột cơ hoành phát triển (Hình 20.3B).

3. KHOANG MÀNG BỤNG VÀ SỰ TẠO RA CÁC MẠC TREO

Thoạt tiên, ruột trước, ruột giữa và ruột sau trải dài trong trung mô của thành bụng sau (Hình 19.2). Ở giai đoạn phôi dài 8mm, mô liên kết nối ruột nguyên thuỷ với thành bụng sau tạo thành một màng làm cho đoạn dưới của ruột trước, ruột giữa và phần lớn ruột sau được treo vào thành bụng sau bởi *mạc treo ruột lưng*. Mạc treo ấy trải từ đoạn tận cùng của thực quản tới tận ổ nhớp. Không có mạc treo ruột bụng (trừ đoạn tận cùng của thực quản, đoạn dạ dày và đoạn đầu của tá tràng) (Hình 20.10).



Hình 20.10. Mạc treo ruột bụng và mạc treo ruột lưng (Thiết đồ đứng dọc giữa phôi).

1. Vách ngang; 2. Dây chằng vành; 3. Diện ngoài màng bụng của gan (dây chằng tam giác); 4. Dây chằng liềm; 5. Quai ruột nguyên thuỷ; 6. Gan; 7. Cuống noãn hoàng; 8. Động mạch noãn hoàng; 9. Ống niệu nang; 10. Cuống phôi; 11. Màng nhớp; 12. Ổ nhớp; 13. Mạc nối nhỏ; 14. Mạc treo dạ dày lưng; 15. Động mạch thân tạng; 16. Dạ dày; 17. Mầm tụy; 18. Mạc treo tá tràng lưng; 19. Động mạch mạc treo ruột trên; Chú ý động mạch này tiến về phía cuống phôi để thành động mạch noãn hoàng; 20. Mạc treo quai ruột nguyên thuỷ (mạc treo ruột chung về sau sẽ thành mạc treo các quai hỗng - hồi tràng); 21. Mạc treo đại tràng lưng (mạc treo đoạn ruột sau); 22. Động mạch rốn.

3.1. MẠC TREO RUỘT BỤNG

Thoạt tiên, dạ dày và đoạn đầu tá tràng tiếp xúc trực tiếp với vách ngang. Điều đó làm cho các dây tế bào gan, phát sinh từ mầm gan, phát triển trong vách ngang (Hình 19.2A,B, 20.3A và 20.9). Do sự phát triển mạnh của mầm gan, vách ngang không đủ chỗ chứa các dây tế bào gan. Bởi vậy mầm gan bành trướng vào khoang màng bụng, về phía đuôi phôi. Điều này có thể xảy ra được vì khoang màng bụng cũng đồng thời bành trướng. Giữa gan và thành bụng trước, trung mô của vách ngang tạo thành một mạc treo gọi là *dây chằng liềm*. Giữa gan và bờ trước của dạ dày và tá tràng cũng tạo ra một mạc treo là *mạc nối nhỏ* (Hình 20.9, 20.10 và 19.11). Đoạn mạc nối nhỏ nối bờ trước của dạ dày với gan gọi là *dây chằng vị - gan*. Đoạn mạc nối nhỏ nối gan với tá tràng gọi là *dây chằng gan - tá tràng*. Bờ tự do của dây chằng liềm chứa tĩnh mạch rốn. Sau khi trẻ ra đời, tĩnh mạch rốn bị lấp kín và trở thành *dây chằng tròn của gan*. Bờ tự do của mạc nối nhỏ (dây chằng vị gan) chứa ống mật chủ, tĩnh mạch cửa và động mạch gan. Ở người trưởng thành, bờ dưới của mạc nối nhỏ tạo thành bờ trên của khe Winslow. Khe này là đường vào *hậu cung mạc nối* nằm ở phía sau dạ dày.

Như vậy gan được bọc quanh bởi dây chằng liềm và mạc nối nhỏ và được phủ bởi màng bụng. Như đã nói trên, khoang màng bụng tiến vào vách ngang, tách nó thành hai lớp: lớp trên tạo ra cơ hoành và lớp dưới chứa gan. Do đó mặt dưới cơ hoành và mặt trên của gan đều được phủ bởi màng bụng. Nhưng ở mặt trên của gan, có một vùng khoang màng bụng không tiến vào. Ở đó cơ hoành tiếp xúc trực tiếp với gan. Vùng đó tạo thành *diện ngoài màng bụng của gan* (còn gọi là *dây chằng tam giác*). Ở chung quanh vùng này, màng bụng phủ mặt trên của gan tiếp với màng bụng phủ mặt dưới cơ hoành. Đoạn nối tiếp ấy tạo ra *dây chằng vành của gan* (Hình 19.11 và 20.10).

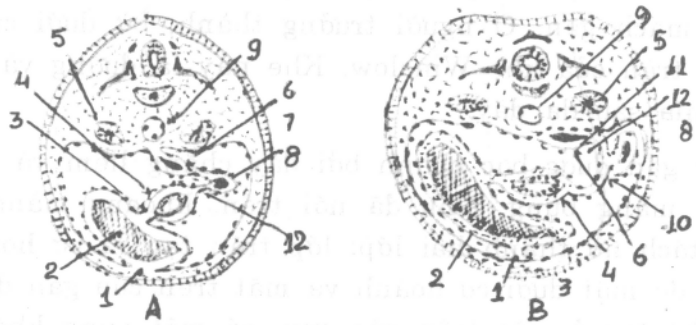
3.2. MẠC TREO RUỘT LƯNG

Mạc treo ruột lưng trải từ đoạn tận cùng của thực quản tới vùng ổ nhớp. Nó tạo ra *mạc treo dạ dày lưng* ở đoạn dạ dày, *mạc treo tá tràng lưng* ở đoạn tá tràng và *mạc treo đại tràng lưng* ở đoạn đại tràng. Mạc treo ruột lưng của các quai hỗng-hồi tràng tạo ra *mạc treo ruột chính thức*. Trong suốt chiều dài của nó, mạc treo ruột lưng để cho mạch máu, mạch bạch huyết và các dây thần kinh phân bố cho các đoạn ống tiêu hoá đi qua.

3.3. HẬU CUNG MẠC NỐI

Trong quá trình phát triển phôi, ta đã thấy rằng dạ dày xoay một góc 90^{o} theo chiều kim đồng hồ chung quanh một trục đứng thẳng. Bởi vậy

bờ sau của dạ dày trở thành bờ trái, bờ trước thành bờ phải, mạc treo dạ dày lưng bị đẩy sang bên trái, tạo thành một nếp gấp. Khoảng trống chen vào giữa nếp gấp đó bành trướng sang bên trái, tạo thành hậu cung mạc nối nằm ở phía sau dạ dày (Hình 19.3D-F). Sự bành trướng của hậu cung mạc nối có liên quan tới sự thay đổi vị trí dạ dày, vị trí của tụy và của lách (Hình 19.3D-F và 20.11A,B). Mầm lách xuất hiện vào tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi dưới dạng một đám trung mô tập trung xen vào giữa hai lá của mạc treo dạ dày lưng (Hình 20.11A). Khi hậu cung mạc nối mới được tạo ra, một đoạn của mạc treo dạ dày lưng nằm trong khoảng giữa lách và đường dọc giữa sau, dính vào thành bụng sau. Do đó lá trái của đoạn này biến mất. Lách trước kia vốn nằm trong màng bụng, bây giờ được gắn vào thành bụng sau, ở vùng thận trái bởi *dây chằng lách-thận*. Nó được nối với dạ dày bởi *dây chằng vị - lách* (Hình 20.11B).



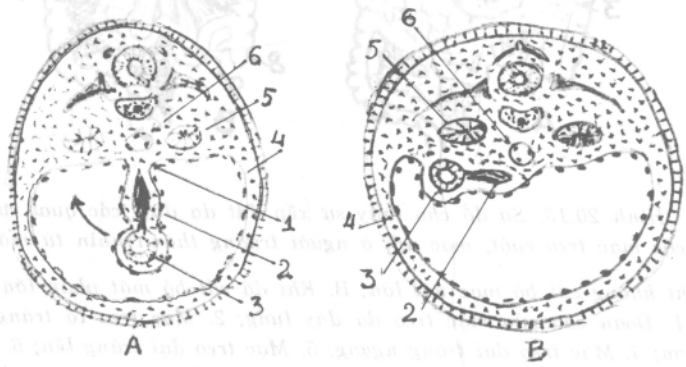
Hình 20.11. Thiết đồ ngang phôi người qua gan, dạ dày và lách, ở hai giai đoạn phát triển khác nhau, cho thấy sự tạo ra hậu cung mạc nối, sự xoay của dạ dày, vị trí của lách và của đuôi tụy trong hai lá của mạc treo dạ dày lưng.

1. Dây chằng liềm; 2. Gan; 3. Dây chằng vị - gan (mạc nối nhỏ); 4. Dạ dày; 5. Thận; 6. Đuôi tụy; 7. Mạc treo dạ dày lưng; 8. Mầm lách; 9. Động mạch chủ; 10. Dây chằng vị - lách; 11. Dây chằng lách-thận; 12. Hậu cung mạc nối.

Sự tạo ra hậu cung mạc nối còn làm thay đổi vị trí của tụy. Cơ quan này thoạt tiên phát triển trong mạc treo tá tràng lưng. Về sau thân của nó lan tới tận mạc treo dạ dày lưng (Hình 20.12A). Vì lá trái đoạn sau mạc treo dạ dày lưng dán vào màng bụng ở thành lưng, thân tụy trở thành ở phía sau màng bụng (Hình 20.12B).

Ta cũng biết rằng dạ dày còn xoay theo trục trước - sau (xem chương 19, mục 1.2.1.). Trong quá trình xoay theo trục ấy, đoạn môn vị di chuyển lên trên và sang phải, còn đoạn tâm vị di chuyển sang trái và xuống dưới

một chút. Do sự xoay của dạ dày, mạc treo dạ dày lưng vốn tạo ra thành của hậu cung mạc nối, có một đoạn hướng về phía đuôi phôi tiếp tục phát triển về phía ấy và tạo ra một cái túi trải ra ở phía trước đại tràng ngang và các quai ruột non như một tấm tạp dề. Cái túi ấy chính là *mạc nối lớn* (Hình 20,13A, và 20.14.B,C). Sau đó hai lá của nó được treo vào đường cong lớn của dạ dày. Đoạn trên lá sau của nó dán vào đại tràng ngang (Hình 20.14D).

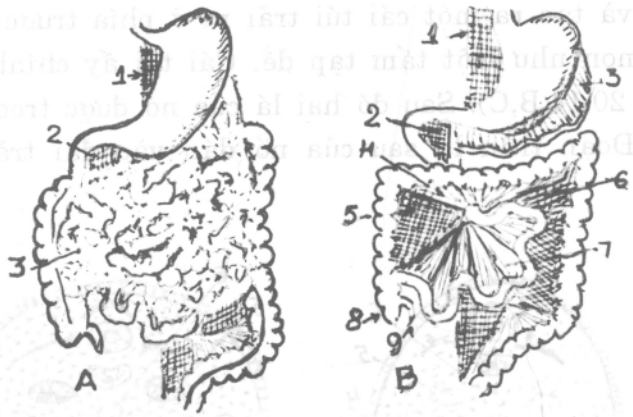


Hình 20.12. Thiết đồ ngang phôi người qua tá tràng ở các giai đoạn phát triển khác nhau cho thấy sự di chuyển của tá tràng và của đầu tụy từ mặt phẳng đứng dọc giữa (Hình A) tới thành lưng phải của khoang màng bụng và trở thành nằm sau màng bụng.

1. Mạc treo tá tràng lưng; 2. Đầu tụy; 3. Tá tràng; 4. Thành bụng; 5. Thận; 6. Động mạch chủ.

3.4. MẠC TREO QUAI RUỘT NGUYÊN PHÁT HAY MẠC TREO RUỘT CHUNG

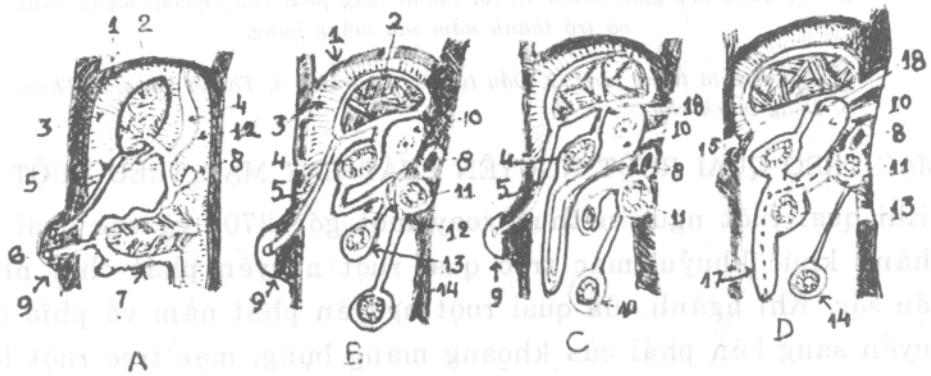
Khi quai ruột nguyên thuỷ xoay một góc 270° và các quai ruột non trở thành khúc khuỷu, mạc treo quai ruột nguyên phát chịu nhiều biến đổi sâu sắc. Khi ngành của quai ruột nguyên phát nằm về phía đuôi phôi di chuyển sang bên phải của khoang màng bụng, mạc treo ruột lưng cuốn chung quanh gốc của động mạch mạc treo ruột trên (Hình 20.13,19.11 và 19.12). Về sau, khi đại tràng lên và đại tràng xuống chiếm vị trí vĩnh viễn, mạc treo của chúng dán vào lá thành màng bụng (Hình 20.13B). Sau khi các lá màng bụng đã dán vào nhau để tạo ra cân Toldt phải và trái, đại tràng lên và đại tràng xuống vĩnh viễn nằm sau màng bụng. Còn ruột thừa và đầu dưới manh tràng không bao giờ bị dán vào thành bụng.



Hình 20.13. Sơ đồ cho thấy sự xếp đặt dạ dày, các quai ruột và các mạc treo ruột, mạc nối ở người trưởng thành nhìn từ mặt bụng.

A. Khi không cắt bỏ mạc nối lớn; B. Khi đã cắt bỏ một phần lớn mạc nối lớn. 1. Đoạn sau của mạc treo dạ dày lưng; 2. Mạc treo tá tràng; 3. Mạc nối lớn; 4. Mạc treo đại tràng ngang; 5. Mạc treo đại tràng lên; 6. Mạc treo đại tràng xuống; 7. Mạc treo các quai hỗng - hồi tràng.

Chú ý: những vùng có màu thẫm với những vạch chéo nhau là những vùng mạc treo dán vào thành bụng sau để cố định các tạng vào thành ấy.



Hình 20.14. Thiết đồ đứng dọc giữa khoang màng bụng cho thấy sự hình thành mạc nối lớn.

A. Ở phôi người 6 tuần; B. Ở phôi 8 tuần; C. Ở thai 4 tháng; D. Ở người trưởng thành.

1. Cơ hoành; 2. Gan; 3. Dây chằng liềm; 4. Dạ dày; 5. Tĩnh mạch rốn; 6. Ống noãn hoàng; 7. Quai ruột nguyên thuỷ; 8. tụy; 9. Cuống phôi; 10. Hậu cung mạc nối; 11. Tá tràng; 12. Mạc treo dạ dày lưng; 13. Đại tràng ngang; 14. Quai hỗng - hồi tràng; 15. Dây chằng tròn của gan; 16. Rốn; 17. Mạc nối lớn; 18. Dây chằng vị - gan (mạc nối nhỏ).

Mạc treo đại tràng ngang tiến triển theo cách khác. Nó dán vào lá sau của hậu cung mạc nối (Hình 20.14D) nhưng vẫn di động được. Đường

nối của nó vĩnh viễn đi từ góc gan của đại tràng lên tới góc lách của đại tràng xuống (Hình 20.13B).

Mạc treo của các quai hỗng hồi tràng thoạt tiên tiếp với mạc treo đại tràng lên (Hình 19.11A). Khi mạc treo đại tràng lên dán vào thành bụng sau, mạc treo hỗng hồi tràng có một đường nối đi từ góc tá - hỗng tràng tới chỗ nối hồi - manh tràng (Hình 20.13B).

4. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

4.1. THOÁT VỊ HOÀNH

Thoát vị hoành là một dị tật bẩm sinh thường gặp ở trẻ sơ sinh.

4.1.1. Thoát vị hoành bẩm sinh Bochdalek.

Thoát vị này thường do rãnh màng phổi - màng bụng không khép kín bởi màng thuộc màng phổi - màng bụng. Màng bụng và lá thành của màng phổi tiếp với nhau. Dị tật này cho phép các tạng ở trong ổ bụng lọt vào khoang màng phổi. Do ở bên trái, trong thời kỳ phôi thai, màng thuộc màng phổi - màng bụng chứa tĩnh mạch chính chung nhỏ hơn ở bên phải nên thoát vị thường hay xảy ra ở bên trái (xem mục 2.3.). Dạ dày, lách và một phần gan có thể lọt vào khoang ngực (Hình 20.15). Sự có mặt của các tạng của ổ bụng trong khoang ngực làm cho tim bị đẩy về phía bụng; phổi bị chèn ép và thiểu sản. Đôi khi phần cơ hoành không phát triển được phủ bởi một màng cấu tạo bởi màng thuộc màng phổi - màng bụng. Trong trường hợp này các tạng thoát vị được bọc bởi một túi thanh dịch.

4.1.2. Thoát vị cận ức Morgagni.

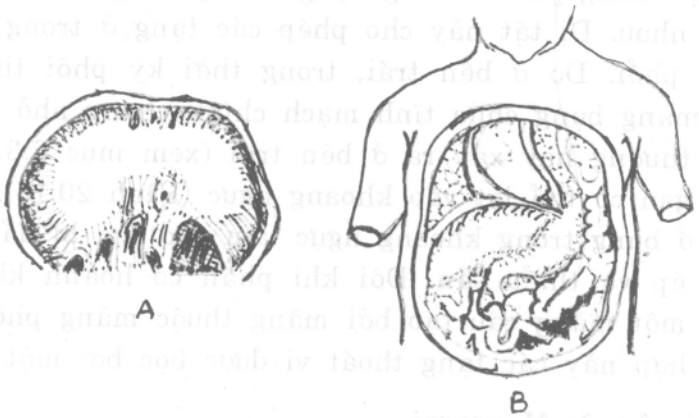
Đôi khi sự thiếu phát triển chỉ xảy ra ở một phần của các sợi cơ hoành. Lúc bấy giờ dị tật có thể tiềm tàng và chỉ có thể phát hiện được ở trẻ lớn hay ở người trưởng thành. Ở người trưởng thành, dị tật có thể tiềm tàng trong một thời gian dài và chỉ phát hiện được khi bệnh nhân cảm thấy đau sau khi nhiễm độc bởi thuốc (thí dụ aspirin) hay bởi các chất độc khác (như rượu, thuốc lá). Chỗ các sợi cơ thiếu phát triển có thể thấy ở phần sau của cơ hoành nhưng thường gặp hơn ở phần trước. Lỗ thoát vị xen vào giữa những bó ức và bó ức - sườn của cơ hoành. Nó chứa một túi màng bụng. Đôi khi túi ấy chứa những quai ruột. Bởi vậy thoát vị này được gọi là *thoát vị cận ức Morgagni*.

4.1.3. Thoát vị qua khe thực quản.

Một kiểu thoát vị khác gọi là thoát vị qua khe thực quản, do tật ngắn thực quản bẩm sinh gây ra. Tâm vị và dạ dày nằm trên lồng ngực và sự co bóp của dạ dày có thể thấy ở ngang mức với sợi cơ hoành.

4.2. MANH TRÀNG VÀ ĐẠI TRÀNG DI ĐỘNG

Bình thường, đại tràng lên, trừ đoạn dưới dài vào khoảng 8cm, dán vào thành bụng sau và được phủ bởi màng bụng ở các mặt trước và mặt bên của nó. Sự còn sót lại bất thường một đoạn mạc treo đại tràng gây ra *tật mạnh tràng di động*. Ngoài ra, người ta có thể thấy đại tràng lên dán không hoàn toàn vào thành bụng sau. Rễ của mạc treo ruột chung lúc bấy giờ giảm xuống thành một diện nhỏ ở chung quanh gốc của động mạch mạc treo ruột trên. Sự dán thiếu sót đó cho phép ruột chuyển động bất thường hoặc gây ra *xoắn manh tràng* hay *xoắn đại tràng*. Ngoài ra ở phía sau đại tràng xuống có thể có những hố gây ra *thoát vị sau đại tràng* do các quai ruột thụt vào.



Hình 20.15. Thoát vị hoành.

A. Cơ hoành nhìn ở mặt dưới với lỗ thoát vị lớn mầu đen ở bên phải của hình; B. Thoát vị nhìn từ mặt bụng khi thành ngực và thành bụng trước được mở ra và bị cắt bỏ đi để thấy một phần dạ dày, đại tràng và quai ruột non qua lỗ thoát vị lọt vào khoang ngực và chèn ép phổi trái.

CHƯƠNG 21

HỆ TIẾT NIỆU

Trong đời sống phôi thai, sự phát triển của các hệ tiết niệu và sinh dục có liên quan mật thiết với nhau đến nỗi các bộ phận cấu tạo của hệ này được hệ kia sử dụng để phát triển. Mối quan hệ đó cũng có thể thấy trong đời sống ngoài bụng mẹ, đặc biệt là ở nam giới có một đường bài xuất chung vừa cho nước tiểu, vừa cho tinh dịch. Đó là niệu đạo. Bởi vậy người ta thường nghiên cứu đồng thời sự phát triển của hệ tiết niệu với hệ sinh dục. Chương này giới thiệu sự phát triển của hệ tiết niệu trước. Còn sự phát triển của hệ sinh dục được trình bày trong chương tiếp theo.

1. PHÁT TRIỂN CỦA THẬN VÀ NIỆU QUẢN

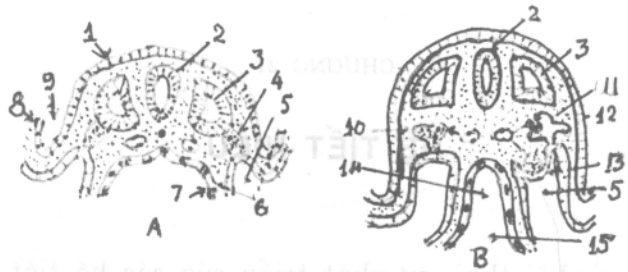
Thận và niệu quản phát sinh từ hai dải trung bì trung gian gọi là *dải sinh thận*. Những dải ấy tạo thành hai khối dọc, mỗi bên một và dài suốt từ vùng đầu đến vùng đuôi phôi, chen vào giữa các khúc nguyên thuỷ và trung bì bên (Hình 21.1). Mỗi dải ấy, dọc theo chiều dài của nó, theo thứ tự không gian và thời gian, sẽ lần lượt tạo ra ba cơ quan bài tiết khác nhau. Đó là *tiền thận, trung thận* và *hậu thận* (Hình 21.2).

1.1. TIỀN THẬN

1.1.1. Ở phôi người.

Từ tuần thứ ba, bắt đầu từ phía đầu phôi rồi lan về phía đuôi phôi, dải sinh thận phân đốt để tạo ra những đám nhỏ tế bào trung bì gọi là những *đốt thận*. Sự phân đốt ấy đi kèm theo sự phân đốt của trung bì cận trục để tạo ra những khúc nguyên thuỷ (Hình 21.1A). Sự phân đốt của hai dải sinh thận tạo ra khoảng bảy đôi đốt thận. Mỗi đốt thận phát triển sơ bộ để tạo nên một cái túi dần dần dài ra thành một ống ngang gọi là *ống tiền thận ngang*. Các ống này xuất hiện vào cuối tuần thứ ba, khi phôi có 8-9 đôi khúc nguyên thuỷ. Như vậy ở mỗi bên phôi có bảy ống tiền thận ngang phát triển ở vùng trung bì trung gian, ngang mức với các khúc nguyên

thuỷ từ thứ 7 đến thứ 14, nghĩa là từ khúc nguyên thuỷ cổ thứ tư đến khúc nguyên thuỷ lưng thứ ba (Hình 21.1A, 21.2 và 21.3). Những ống tiền thận ngang nằm gần vùng đầu phôi nhất là những ống xuất hiện sớm nhất.

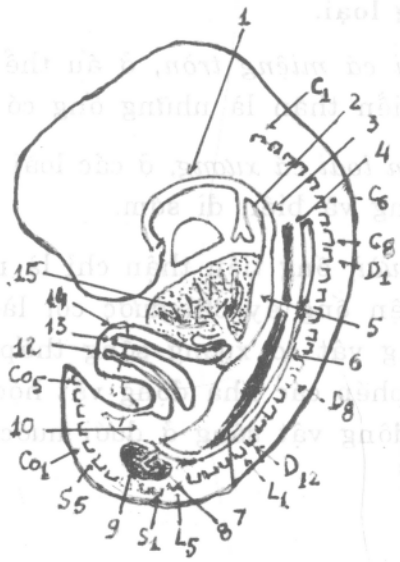


Hình 21.1. Thiết đồ ngang phôi người cho thấy nguồn gốc của hệ tiết niệu và sự tạo ra tiền thận.

A. Ở phôi người ngày thứ 21; B. Ở phôi người ngày thứ 23.

1. Ngoại bì; 2. Ống thần kinh; 3. Trung bì cận trục (khúc nguyên thuỷ; 4. Trung bì trung gian; 5. Khoang cơ thể; 6. Trung bì bên; 7. Nội bì; 8. Màng ối; 9. Khoang ối; 10. Đốt thận; 11. Tiểu cầu thận trong; 12. Ống tiền thận; 13. Tiểu cầu thận ngoài; 14. Ruột nguyên thuỷ; 15. Túi noãn hoàng.

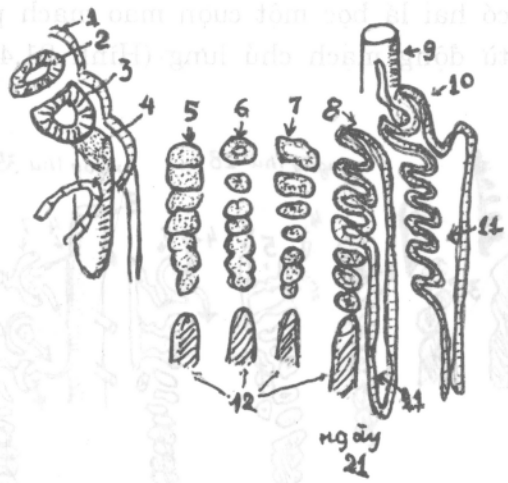
Một đầu ống (đầu gần) thì kín và lõm vào thành một hình đài hoa có thành kép (thành gồm hai lá). Trong hình đài hoa, những mao mạch máu biệt hoá và phụ thuộc vào một nhánh động mạch từ động mạch chủ lưng tới. Những mao mạch máu ấy tạo ra một *cuộn mao mạch*. Hình đài hoa có thành kép tạo ra một cái bao có hai lá bọc lấy cuộn mao mạch: lá thành và lá tạng. Chen giữa hai lá là một cái khoang. Cái bao ấy và cuộn mao mạch tạo thành một *tiểu cầu thận trong* (Hình 21.1B và 21.3). Ở thành sau của khoang cơ thể, những cuộn mao mạch cũng được tạo ra. Những cuộn ấy đẩy thành sau khoang cơ thể lồi vào khoang đó, tạo thành một *tiểu cầu thận ngoài* (Hình 21.1B). Đầu kia (đầu xa) của ống tiền thận ngang, nối với đầu của những ống ở phía dưới, tạo thành một *ống tiền thận dọc* dần dần lan về phía đuôi phôi để nối với những ống tiền thận ngang tiếp theo. Khi những ống tiền thận ở phía đuôi phôi phát triển thì các ống tiền thận nằm ở gần vùng đầu phôi nhất bắt đầu có dấu hiệu thoái hoá rồi biến đi. Đến cuối tuần thứ tư của quá trình phát triển phôi, tiền thận thoái hoá và biến đi hoàn toàn. (Hình 21.3 và 21.4).



Hình 21.2. Vị trí của tiền thận, trung thận và hậu thận tương ứng với các khúc nguyên thuỷ được giả thiết trên thiết đồ đi qua mặt phẳng đứng dọc giữa phôi người 30 ngày.

C1-C8. Khúc nguyên thuỷ cổ; D1-D12. Khúc nguyên thuỷ lưng; L1-L5. Khúc nguyên thuỷ thắt lưng; S1-S5. Khúc nguyên thuỷ cùng; Co1-Co5. Khúc nguyên thuỷ vùng xương cụt.

1. Ruột họng; 2. Ống thanh-khí quản; 3. Thực quản; 4. Tiền thận; 5. dạ dày; 6. Ống trung thận dọc; 7. Trung thận; 8. Mầm niệu quản; 9. Hậu thận; 10. Ổ nhớp; 11. Màng nhớp; 12. Ống niệu nang; 13. Cuống noãn hoàng; 14. Cuống phôi; 15. Gan.



Hình 21.3. Phát triển của tiền thận.

1. Ngoại bì da; 2. Ống thần kinh; 3. Khúc nguyên thuỷ (trung bì cận trục); 4. Trung bì trung gian; 5. Tiền thận có tính phân đốt; 6. Túi tiền thận; 7. Túi tiền thận bắt đầu dài ra để tạo ra những ống tiền thận ngang; 8. Các ống tiền thận ngang thông với nhau ở đầu xa để tạo ra ống tiền thận dọc; 9. Động mạch chủ; 10. Tiểu cầu thận trong; 11. Ống tiền thận dọc; 12. Trung thận.

1.1.2. Phát triển chủng loại.

1.1.2.1. Ở các loài cá miệng tròn, ở ấu thể của các loài cá xương và ếch nhái, những ống tiền thận là những ống có hoạt động chế tiết.

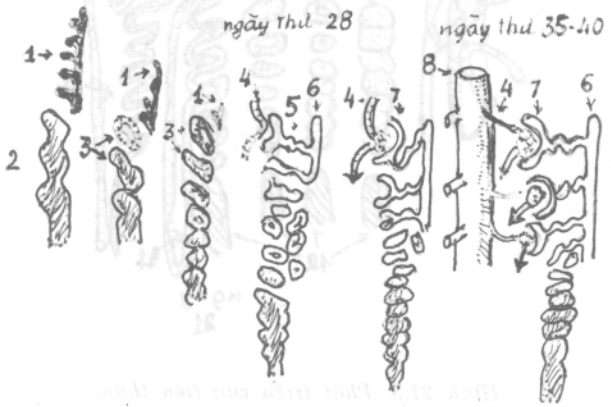
1.1.2.2. Ở phần lớn loài cá xương, ở các loài rắn, chim và có vú, những ống ấy không hoạt động và biến đi sớm.

1.1.2.3. Ở phôi người, ống tiền thận chỉ là một di tích và cũng không hoạt động. Sự xuất hiện ống ấy chỉ được coi là di tích của tiền thận có hoạt động, thấy ở động vật có xương sống thấp kém và là một trong số những dẫn chứng cho phép các nhà động vật học nghĩ rằng tổ tiên xa xôi của loài người là các động vật sống ở dưới nước.

1.2. TRUNG THẬN

1.2.1. Ở phôi người.

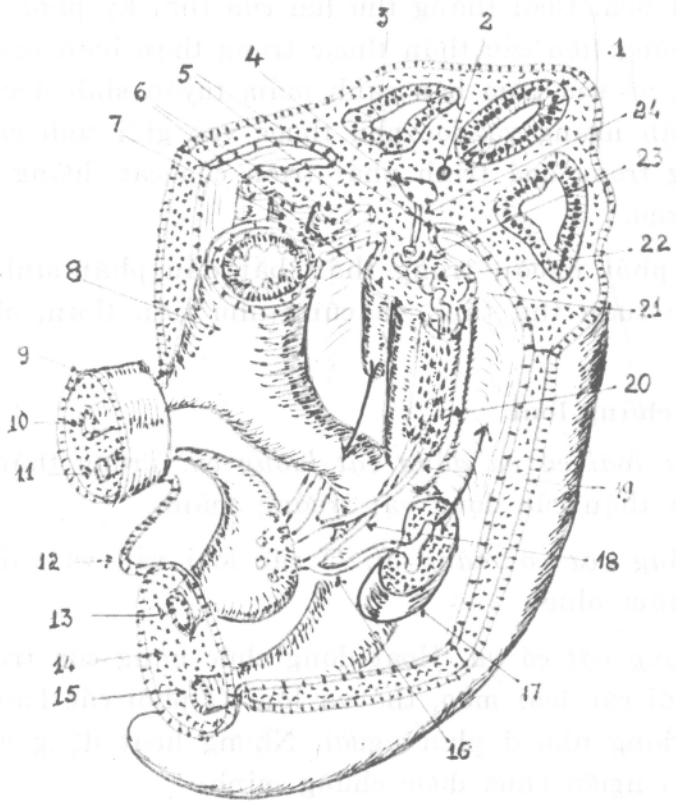
Trung thận phát triển ngay ở phía đuôi của tiền thận (Hình 21.2 và 21.4). Ở những vùng ngực, thắt lưng và xương cùng của phôi, trung bì trung gian tách ra khỏi khoang cơ thể, mất tính chất phân thành từng đốt. Ở các vùng đó, những tiểu cầu thận ngoài không được tạo ra. Trung bì trung gian không phân đốt sẽ tạo ra dải sinh thận. Thực ra, dải sinh thận phân đốt không hoàn toàn và sẽ tạo ra 2-3 đốt thận trong khoảng tương đương với một khúc nguyên thuỷ. Mỗi đốt thận, cũng giống như ở tiền thận, biến thành một ống nhỏ gọi là *ống trung thận ngang* mà đầu trong (đầu gần) lõm vào để tạo ra một cái bao có hai lá bọc một cuộn mao mạch phụ thuộc vào nhánh động mạch phát sinh từ động mạch chủ lưng (Hình 21.4 và 21.5).



Hình 21.4. Sự phát triển của trung thận.

1. Tiền thận đang thoái hoá và biến đi; 2. Trung thận; 3. Túi trung thận; 4. Động mạch trung thận; 5. Ống trung thận ngang; 6. Ống trung thận dọc; 7. Tiểu cầu thận; 8. Động mạch chủ.

Vào khoảng giữa tuần thứ tư của đời sống trong bụng mẹ, khi phôi người có 18-20 đôi khúc nguyên thuỷ và những ống tiền thận đang thoái hoá, những ống trung thận ngang xuất hiện ở ngang mức với khúc nguyên thuỷ thứ 14 (khúc nguyên thuỷ lưng thứ ba) (Hình 21.2). Những ống ấy không liên lạc với khoang cơ thể, dài ra mau chóng, cong thành hình chữ S. Các ống trung thận ngang quặt về phía đuôi phôi rồi nối với nhau tạo thành ống trung thận dọc. Ống này dài ra về phía đuôi phôi rồi cong về phía bụng để đến mở vào ổ nhớp (Hình 21.4 và 21.5).



Hình 21.5. Quan hệ giữa trung thận với mầm sinh hậu thận và mầm của các cơ quan sinh dục ở phôi người sáu tuần.

1. Ống thần kinh; 2. Dây sống; 3. Khúc nguyên thuỷ (trung bì cận trục); 4. Động mạch chủ; 5. Các mạc treo niệu - sinh dục trái và phải; 6. Mầm tuyến sinh dục; 7. Mạc treo ruột lưng; 8. Ruột nguyên thuỷ; 9. Cuống phôi (dây rốn); 10. Cuống noãn hoàng; 11. Ống niệu nang; 12. Củ sinh dục; 13. Xoang niệu - sinh dục; 14. Đáy chậu; 15. Ống hậu môn-trực tràng; 16. Mầm niệu quản; 17. Mầm sinh hậu thận; 18. Ống trung thận dọc trái; 19. Ống cận trung thận trái; 20. Dây niệu - sinh dục trái (chứa ống trung thận dọc và ống cận trung thận trái); 21. Trung thận trái; 22. Ống trung thận ngang; 23. Tiểu cầu thận; 24. Động mạch trung thận.

Các mũi tên chỉ hướng di cư của tuyến sinh dục và của thận.

Vào khoảng giữa tháng thứ hai của đời sống trong bụng mẹ, trung thận là một cơ quan lớn, hình trứng, lồi vào khoang cơ thể. Lúc bấy giờ, mầm của tuyến sinh dục nằm ở phía bên trong trung thận và kết hợp với nó tạo thành *mào niệu - sinh dục*. Biểu mô khoang cơ thể phủ cái mào ấy tạo thành một mạc treo gọi là *mạc treo niệu - sinh dục* đính nó vào thành lưng của khoang cơ thể (Hình 21.5 và 22.3).

Nhưng ngay sau đó, những ống trung thận ngang đã cong thành hình chữ S thoái hoá và biến đi. Những ống thoái hoá trước tiên là những ống nằm ở đầu trên của trung thận trong khi đó những ống nằm ở phía đuôi phôi tiếp tục biệt hoá. Cuối tháng thứ hai của thời kỳ phôi, đại đa số ống ấy và toàn bộ những tiểu cầu thận thuộc trung thận biến mất. Chỉ còn sót lại một số ít ống về sau nằm bên cạnh mầm tuyến sinh dục. Số phận của các ống trung thận ngang và dọc phụ thuộc vào giới tính của thai. Ta sẽ nghiên cứu chúng trong quá trình phát triển của các đường sinh dục nam và nữ ở chương sau.

Tóm lại, ở phôi người, trung thận bắt đầu phát sinh từ tuần thứ tư và tồn tại tới tuần thứ tám, và cũng như tiền thận, chỉ là cơ quan tạm thời.

1.2.2. Phát triển chủng loại.

1.2.2.1 Ở các loài cá và động vật lưỡng cư. Trung thận tồn tại suốt đời con vật và là thận của động vật trưởng thành.

1.2.2.2 Ở động vật có màng ối. Ở các loài rắn và chim, chức năng của trung thận giảm nhiều.

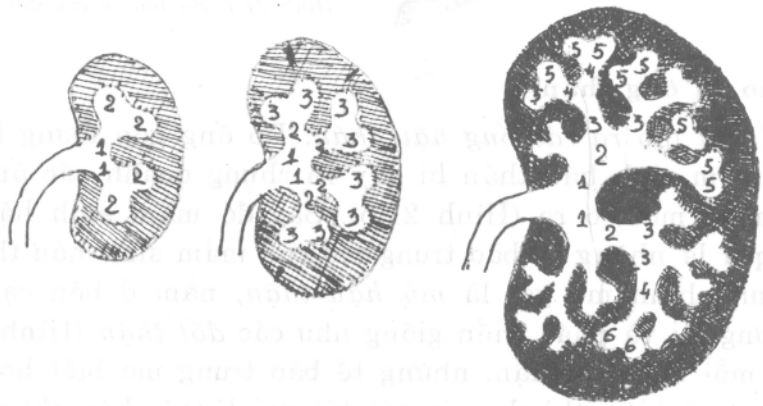
1.2.2.3. Ở động vật có vú. Hoạt động chức năng của trung thận được chứng minh ở phôi các loài mèo, thỏ và lợn. Ở phôi các loài này, cấu tạo của trung thận giống như ở phôi người. Nhưng hoạt động chức năng của trung thận ở phôi người chưa được chứng minh.

1.3. HẬU THẬN

Hậu thận mới là thận vĩnh viễn của động vật có vú. Ở phôi người, hậu thận bắt đầu nảy mầm vào khoảng tuần thứ năm, từ đoạn đuôi của dải sinh thận. Ở đoạn đó, *dải sinh thận* không chia đốt và được gọi là *mầm sinh hậu thận* (hình 21.2).

Ở phôi người cuối tuần thứ tư (phôi dài 5-6mm), ở ngang mức với khúc nguyên thuỷ thứ 28 (khúc nguyên thuỷ thắt lưng thứ năm) tại thành sau của ống trung thận dọc, gần nơi ống ấy mở vào ổ nhớp, nảy ra một cái túi thừa gọi là *mầm niệu quản*. Mầm này phát triển về phía mầm sinh hậu thận, có tác động cảm vào mầm ấy để tạo ra thận vĩnh viễn và tiến

vào bên trong (hình 21.2 và 21.5). Mầm niệu quản sẽ sinh ra niệu quản, bể thận, các đài thận lớn, nhỏ và ống góp. Còn *ống thận* bao gồm từ tiểu cầu thận đến hết ống lượn xa phát sinh từ mầm sinh hậu thận. Như vậy, tuy thận là một cơ quan phát sinh từ trung bì trung gian nhưng nó có nguồn gốc từ hai mầm khác nhau: mầm niệu quản và mầm sinh hậu thận đã chịu tác động cảm của mầm niệu quản.



Hình 21.6. Sự xâm nhập và phân nhánh của mầm niệu quản trong mầm sinh hậu thận.

Những chữ số chỉ cấp phân nhánh của ống.

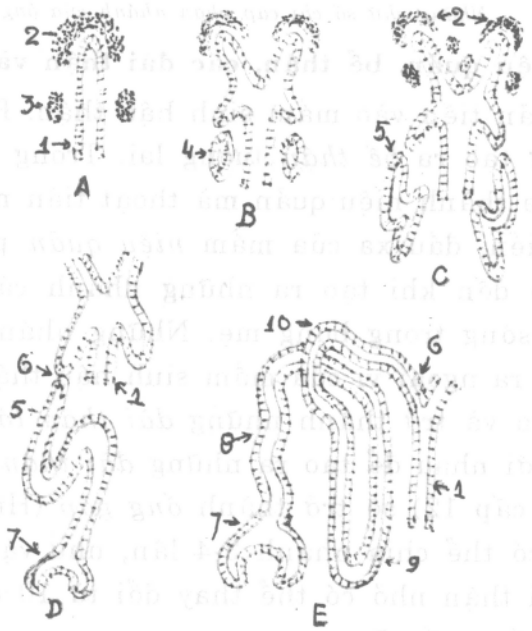
1.3.1. Sự tạo ra niệu quản, bể thận, các đài thận và ống góp.

Mầm niệu quản tiến vào mầm sinh hậu thận. Đoạn xa của nó phình to ra, báo hiệu sự tạo ra *bể thận* tương lai. Trong khi đó đoạn gần của nó vẫn hẹp, dài ra thành niệu quản mà thoạt tiên mở vào ổ nhớp. Trong quá trình phát triển, đầu xa của mầm *niệu quản* phân nhánh liên tiếp như cành cây cho đến khi tạo ra những nhánh cấp 13 vào cuối tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ. Những nhánh ấy toả ra như nan hoa, từ trung tâm ra ngoại vi của mầm sinh hậu thận (hình 21.6). Những ống cấp 1 nở to ra và trở thành những *đài thận lớn*. Những ống từ cấp 2 đến 4 họp lại với nhau để tạo ra những *đài thận nhỏ*. Những ống còn lại (từ cấp 5 đến cấp 12) sẽ trở thành *ống góp* (Hình 21.7). Mỗi ống từ cấp 2 đến cấp 4 có thể chia nhánh 3-4 lần, như vậy con số các ống góp thông với một đài thận nhỏ có thể thay đổi từ 10 đến 25 ống và những ống ấy là những ống cấp 5.

Hình 21.7. Sự tạo ra các đài thận.

1.3.2. Sự tạo ra ống thận.

1.3.2.1. Sự tạo ra các ống hậu thận. Do ống góp tương lai chia nhánh nhiều lần, mầm sinh hậu thận bị đẩy ra chung quanh các ống ấy. Bởi vậy thận mỗi ngày một to ra (Hình 21.6). Sau đó mầm sinh hậu thận bị đứt đoạn. Kết quả là những tế bào trung mô của mầm sinh hậu thận họp thành từng đám nhỏ hình mũ gọi là *mũ hậu thận,* nằm ở bên cạnh đầu những ống góp tương lai và phát triển giống như các *đốt thận* (Hình 21.8A). Thoạt tiên, trong mỗi mũ hậu thận, những tế bào trung mô biệt hoá và mỗi đám tế bào trung mô biến thành một cái túi gọi là *túi hậu thận* (hình 21.8B). Rồi những túi ấy dài ra thành những ống gọi là *ống hậu thận* mà một đầu thì kín, còn đầu kia thì thông với ống góp (hình 21.8C-E).



Hình 21.8. Sự tạo ra các đoạn ống sinh niệu.

1. Ống góp (ống từ cấp 5 đến cấp 12 của mầm niệu quản); 2. Mũ hậu thận; 3. Đám tế bào trung mô tụ đặc; 4. Túi hậu thận; 5. Ống hậu thận; 6. Nơi nối tiếp giữa ống hậu thận với ống góp; 7. Tiểu cầu thận; 8. Ống lượn gần; 9. Quai Henlé; 10. Ống lượn xa.

1.3.2.2. Sự tạo ra các đoạn của ống thận.

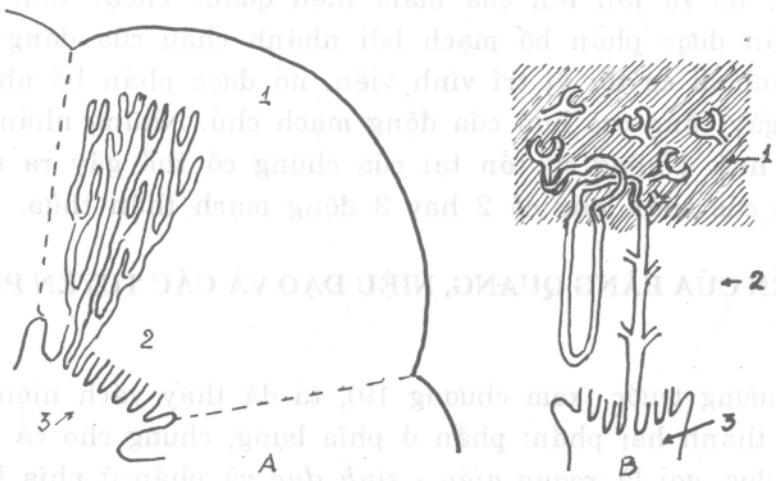
- *Tiểu cầu thận.* Đầu kín của ống hậu thận lõm vào làm cho đầu ấy có hình đài hoa và có thành kép (thành có hai lá).

Bên trong đài, những mao mạch biệt hoá, tạo thành một cuộn mao mạch phụ thuộc vào một nhánh của động mạch thận. Hình đài hoa có thành kép trở thành *bao Bowmann* có hai lá: lá thành và lá tạng. Giữa hai lá là một cái khoang gọi là *khoang của bao Bowmann.* Bao Bowmann và cuộn mao mạch nằm bên trong nó tạo thành *tiểu cầu thận* (Hình 21.8E).

- *Ống lượn gần.* Đoạn còn lại của ống thận dài ra, lúc mới đầu nó cong như hình chữ S rồi sau đó, đoạn gần tiểu cầu thận vừa to ra, vừa ngoằn ngoèo để tạo ra *ống lượn gần.*

- *Quai Henlé.* Đoạn giữa của ống thận cong thành hình chữ U, dài ra, hướng về phía bể thận, tạo ra *quai Henlé.* Như vậy quai này có hai ngành: ngành xuống thì nhỏ, ngành lên to hơn.

- *Ống lượn xa.* Đoạn xa của ống thận thông với ống góp, vẫn giữ nguyên vị trí cũ ở gần tiểu cầu thận, dài ra và ngoằn ngoèo, tạo thành ống lượn xa (Hình 21.8E).



Hình 21.9. Sự tạo ra các tháp thận.

A. Tính cách chia thuỳ của thận; B. Sự xếp đặt các đoạn ống sinh niệu từ tháng thứ ba trở đi.

1. Phần vỏ của thận; 2. Tháp Malpighi (phần tuỷ của thận); 3. Đài thận nhỏ.

1.3.3. Sự tạo ra những tháp và cột thận.

Mỗi đài thận nhỏ phối hợp với những ống thận phụ thuộc, tạo thành một khối lồi lên mặt thận phôi thai. Bởi vậy thận phôi thai chia thành

nhiều thuỳ ngăn cách nhau bởi những rãnh thấy trên mặt ngoài của thận. Mỗi thuỳ có hình tháp gọi là *tháp thận* (hay *tháp Malpighi*) mà đỉnh thì hướng về phía bể thận, còn đáy hướng về mặt ngoài của thận (Hình 21.9A, B). Khi trẻ ra đời, thận vẫn còn giữ tính chất chia thuỳ. Từ đây, tính chất chia thuỳ của thận dần dần mất đi do sự tạo ra những ống thận mới, những ống thận cuối cùng. Đôi khi tính cách chia thuỳ của thận chỉ hoàn toàn biến mất nhiều tháng sau khi trẻ ra đời. Ở một vài loài động vật như rắn, chim, bò, thận vẫn giữ tính cách chia thuỳ suốt đời.

Ranh giới giữa vùng vỏ và vùng tuỷ của thận được xác định bởi vùng trong đó xuất hiện những ống thận đầu tiên. Khi các tháp Malpighi đang phát triển, mầm hậu thận vây quanh các mặt bên của tháp (Hình 21.9A). Bởi vậy các tháp gần nhau ngăn cách nhau bởi chất vỏ phát sinh từ mầm hậu thận. Chất vỏ ấy lan tới bể thận, tạo thành những *cột thận (cột Bertin)*. Về sau những ống thận cũng được tạo ra trong những cột ấy.

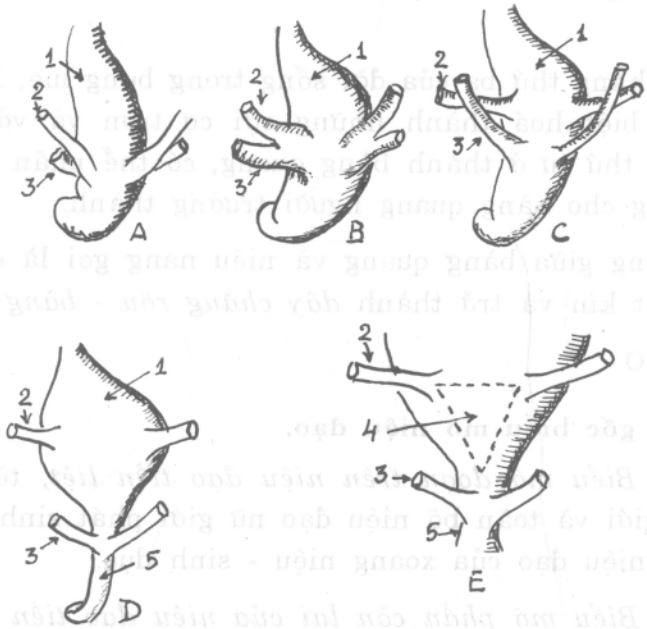
1.3.4. Sự di cư của thận.

Lúc mới đầu, hậu thận nằm ở vùng thắt lưng dưới và vùng xương cùng (Hình 21.2), về sau di chuyển dần dần về phía đầu phôi (Hình 21.5). Người ta thừa nhận rằng sự di cư của thận là do hoặc độ cong của thân phôi giảm đi, hoặc do sự lớn lên của mầm niệu quản. Thoạt tiên ở vùng hố chậu, hậu thận được phân bố mạch bởi nhánh chậu của động mạch chủ. Trong quá trình di cư tới vị trí vĩnh viễn, nó được phân bố những nhánh động mạch ngày càng cao hơn của động mạch chủ. Những nhánh bên dưới thường thoái hoá. Nhưng sự tồn tại của chúng có thể gây ra những biến đổi giải phẫu của thận như có 2 hay 3 động mạch thận thừa.

2. PHÁT TRIỂN CỦA BÀNG QUANG, NIỆU ĐẠO VÀ CÁC TUYẾN PHỤ THUỘC NIỆU ĐẠO

Trong chương trước (xem chương 19), ta đã thấy vách niệu-trực tràng ngăn ổ nhớp thành hai phần: phần ở phía bụng, chung cho cả hai hệ tiết niệu và sinh dục, gọi là *xoang niệu - sinh dục* và phần ở phía lưng là *ống hậu-môn trực tràng* (còn gọi là *ống hậu môn*).

Xoang niệu-sinh dục chia làm ba đoạn: *đoạn bàng quang - niệu đạo, đoạn chậu và đoạn dương vật (đoạn sinh dục)* (Hình 19.19). Hai đoạn cuối cùng, đoạn chậu và đoạn dương vật, phát triển khác nhau tuỳ theo giới tính nam nữ và sẽ được trình bày trong chương sau (xem chương 22). Ở đây ta chỉ nghiên cứu sự phát triển của đoạn bàng quang niệu đạo. Gọi như vậy vì đoạn này sẽ tạo ra bàng quang, niệu đạo và các tuyến phụ thuộc niệu đạo.



Hình 21.10. Những biến đổi vị trí đoạn cuối niệu quản, ống trung thận dọc ở mặt lưng xoang niệu - sinh dục trong quá trình phát triển.

1. Đoạn xoang niệu - sinh dục sau sẽ trở thành bàng quang; 2. Đoạn cuối niệu quản; 3. Đoạn cuối ống trung thận dọc sau sẽ trở thành ống phóng tinh; 4. Tam giác bàng quang; 5. Niệu đạo.

Đoạn bàng quang - niệu đạo của xoang niệu - sinh dục thông với niệu nang ở phía bụng và với ống trung thận dọc ở phía lưng (Hình 19.19C). Đoạn phía đầu phôi phát triển mạnh và lấn vào thành của đoạn cuối ống trung thận dọc, kể cả đoạn đầu của niệu đạo. Kết quả là những ống trung thận dọc và niệu quản mở riêng rẽ vào đoạn bàng quang - niệu đạo. Do sự phát triển của vùng này, những niệu quản, được tạo ra bởi mầm niệu quản, phát sinh từ đoạn cuối ống trung thận dọc, di cư về phía đầu phôi và mở vào đoạn trên ống bàng quang - niệu đạo. Đoạn này là nguồn gốc của bàng quang. Vùng có hình tam giác được định giới hạn bởi những miệng của niệu quản và của ống trung thận dọc gọi là *tam giác bàng quang* (Hình 21.10). Vì những ống trung thận dọc và niệu quản đều phát sinh từ trung bì cho nên phần biểu mô bàng quang được tạo ra do sự sát nhập của các ống ấy với xoang niệu - sinh dục có nguồn gốc là trung bì. Phần còn lại của biểu mô bàng quang được tạo ra bởi đoạn bàng quang - niệu đạo của

xoang niệu - sinh dục có nguồn gốc nội bì. Nhưng trong quá trình phát triển tiếp theo của tam giác bàng quang, biểu mô phủ tam giác ấy có nguồn gốc trung bì sẽ được thay thế bởi biểu mô nội bì phát sinh từ xoang niệu - sinh dục. Vậy toàn bộ biểu mô phủ vĩnh viễn bàng quang có nguồn gốc nội bì.

Trong tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, lá tạng trung bì phủ bàng quang biệt hoá thành những sợi cơ trơn và vỏ ngoài bàng quang. Trong tháng thứ tư ở thành bàng quang, có thể phân biệt được những lớp mô đặc trưng cho bàng quang người trưởng thành.

Lối thông giữa bàng quang và niệu nang gọi là *ống niệu - rốn*. Ống này sẽ bị bịt kín và trở thành *dây chằng rốn - bàng quang*.

2.2 NIỆU ĐẠO

2.2.1. Nguồn gốc biểu mô niệu đạo.

2.2.1.1. Biểu mô đoạn trên niệu đạo tiền liệt, từ bàng quang đến ụ núi ở nam giới và toàn bộ niệu đạo nữ giới phát sinh từ nội bì phủ đoạn bàng quang niệu đạo của xoang niệu - sinh dục.

2.2.1.2. Biểu mô phần còn lại của niệu đạo tiền liệt, niệu đạo màng và đoạn đầu của niệu đạo xốp (niệu đạo dương vật) phát sinh từ nội bì phủ đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục.

2.2.1.3. Biểu mô đoạn cuối của niệu đạo nằm trong dương vật phát sinh từ ngoại bì (xem chương 22).

2.2.2. Nguồn gốc các thành phần khác của niệu đạo.

Các mô liên kết và cơ của niệu đạo phát sinh từ trung mô vây quanh xoang niệu - sinh dục.

2.3. NHỮNG TUYẾN PHỤ THUỘC NIỆU ĐẠO

Cuối tháng thứ ba trong bụng mẹ, biểu mô niệu đạo bắt đầu tăng sinh để tạo ra một số dây tế bào tiến vào trung mô bên dưới. Những dây tế bào ấy sẽ tạo ra các tuyến phụ thuộc niệu đạo.

2.3.1. Ở nam giới.

Những dây tế bào ấy phát sinh từ niệu đạo tiền liệt sẽ tạo ra *tuyến tiền liệt*. Những dây tế bào phát sinh từ biểu mô niệu đạo màng sẽ tạo ra *tuyến hành - niệu đạo*. Như vậy những tuyến này có nguồn gốc nội bì vì biểu mô phủ các đoạn niệu đạo này phát sinh từ nội bì xoang niệu - sinh dục. Còn những dây tế bào tuyến phát sinh từ biểu mô niệu đạo dương vật sẽ tạo ra *tuyến Littre*. Vậy tuyến này có nguồn gốc ngoại bì.

2.3.2. Ở nữ giới.

Những *tuyến niệu đạo (tuyến Skène)* và *tuyến cận - niệu đạo* (còn gọi là *tuyến âm hộ - âm đạo* hay *tuyến Bartholin*) tương đương với tuyến hành-niệu đạo ở nam giới và có nguồn gốc là nội bì của xoang niệu sinh dục. Ở nữ giới, không có tuyến nào tương đương với tuyến Littre của nam giới.

3. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

3.1. NHỮNG DỊ TẬT CỦA THẬN

3.1.1. U nang thận bẩm sinh và tật thận đa nang.

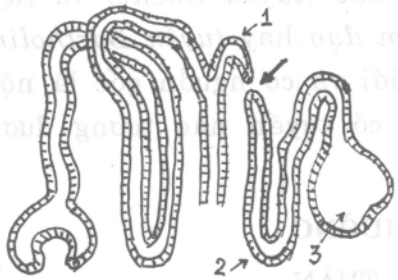
Khi những ống góp không thông với những ống hậu thận, nước tiểu sẽ ứ đọng lại trong ống hậu thận làm cho những ống này biến thành những *u nang* có thành mỏng (Hình 21.11). Tật này gọi là *tật u nang thận bẩm sinh*. Thường thường, những u nang ấy thì nhiều, gây ra *tật thận đa nang* làm cho chức năng của thận giảm đi.

3.1.2. Thận lạc chỗ.

Vì mầm sinh hậu thận nằm gần chỗ chia nhánh của động mạch chủ cho nên những nhánh ấy có thể gây ra những biến chứng cho sự di cư lên phía trên của thận, dẫn tới sự nằm lạc chỗ của thận tức là gây ra *tật thận lạc chỗ*. Tật này có thể biểu hiện dưới dạng *tật thận nằm ở vùng đáy chậu*, khi chỉ một thận mắc dị tật và nằm ở vùng đáy chậu (Hình 21.12) hay *tật thận hình đĩa* khi cả hai thận nằm ở vùng đáy chậu. Trong những trường hợp này, sự cung cấp máu cho thận được đảm nhiệm bởi những động mạch nằm ở vùng này.

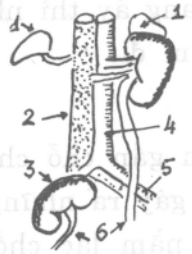
3.1.3. Thận hình móng ngựa.

Trong quá trình phát triển, đầu dưới của hai mầm sinh hậu thận có thể sát nhập với nhau, tạo thành một hình chữ U, dẫn tới một dị tật gọi là *tật thận hình móng ngựa* (Hình 21.13). Trong trường hợp này sự di cư của thận bị ngăn cản bởi động mạch mạc treo ruột dưới, do đó, thận hình móng ngựa thường nằm ở phía đuôi, ngang mức với các đốt sống thắt lưng cuối cùng. Ở thận hình móng ngựa, niệu quản phát sinh từ mặt bụng của thận và bắt chéo thận ở mặt bụng, phía trước eo thận. Tần số tật thận hình móng ngựa chiếm 1/600 trường hợp sinh đẻ.



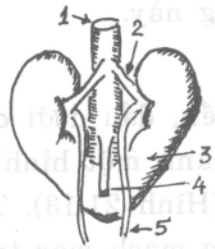
Hình 21.11. Cơ chế tạo ra u nang thận.

1. Ống góp phát sinh từ mầm niệu quản; 2. Ống hậu thận phát sinh từ mầm sinh hậu thận;
3. U nang thận. Mũi tên chỉ nơi ống hậu thận không thông với ống góp.



Hình 21.12. Tật thận lạc chỗ.

1. Tuyến thượng thận; 2. Tĩnh mạch chủ dưới; 3. Thận lạc chỗ xuống hố chậu phải; 4. Động mạch chủ; 5. Động mạch chậu gốc trái; 6. Niệu quản.



Hình 21.13. Tật thận hình móng ngựa.

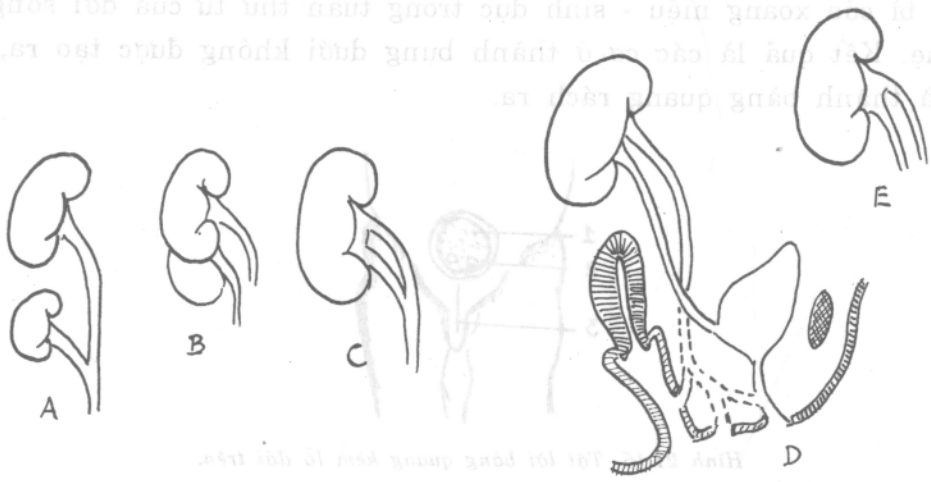
1. Động mạch chủ; 2. Động mạch thận; 3. Thận hình móng ngựa; 4. Động mạch mạc treo ruột dưới; 5. Niệu quản.

3.1.4. Tật thừa thận.

Mầm niệu quản có tác dụng gây cảm sự phát triển của mầm sinh hậu thận. Do đó trong trường hợp mầm niệu quản nhân đôi, có thể sinh ra tật thừa thận. Những thận thừa thường nằm lạc chỗ. Trong tật thừa thận có thể thấy:

3.1.4.1. Hai thận có chung một niệu quản. Tật này do mầm sinh hậu thận bị chia đôi (Hình 21.14A).

3.1.4.2. Thận kép. Tật này thường gặp và thường kết hợp với *tật niệu quản kép* (còn gọi là *tật niệu quản nhân đôi*) (Hình 21.14B). Nó được đặc trưng bởi sự bắt chéo của hai niệu quản cùng bên, và về mặt phôi thai học được giải thích bằng sự nhân đôi của niệu quản thành hai ngành. Sự nhân đôi niệu quản có thể chỉ là *một phần* (Hình 21.14A,C) hay *toàn phần* (Hình 21.14B, D, E). Đến lượt mình, mầm sinh hậu thận cũng có thể nhân đôi (Hình 21.14A, B) hay không (Hình 21.14C-E). Trong trường hợp mầm sinh hậu thận nhân đôi, mỗi thận có một bể thận và một niệu quản (Hình 21.14A, B). Trong những trường hợp hiếm, một trong số hai niệu quản mở vào bàng quang, còn niệu quản kia mở vào âm đạo, niệu đạo hay tiền đình (Hình 21.14D). Người ta giải thích rằng trong quá trình phát triển của hai niệu quản, một niệu quản có vị trí bình thường, còn niệu quản kia di chuyển xuống phía dưới cùng với ống trung thận dọc, do đó miệng của nó bị hạ thấp xuống và hai niệu quản cùng bên bắt chéo nhau.



Hình 21.14. Những tật thận nhân đôi và niệu quản nhân đôi.
A. Tật thận nhân đôi kèm niệu quản nhân đôi không hoàn toàn (thận thừa bị lạc chỗ); B. Tật thận nhân đôi không hoàn toàn kèm niệu quản nhân đôi hoàn toàn; C. Tật niệu quản nhân đôi không hoàn toàn; D. Tật niệu quản nhân đôi hoàn toàn trong đó hai niệu quản cùng bên bắt chéo nhau và một niệu quản mở vào âm đạo hay niệu đạo; E. Niệu quản nhân đôi hoàn toàn.

3.1.5. Thận không phát triển.

Tật thận không phát triển không phù hợp với đời sống ngoài bụng mẹ nên rất hiếm gặp, nhưng có thể thấy ở thai còn đang nằm trong bụng

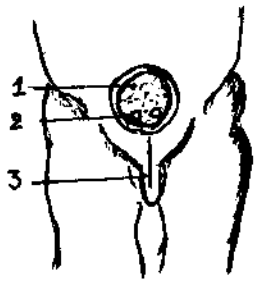
mẹ vì không có thận, thai vẫn sống được. Tật này có thể thấy ở một bên hay cả hai bên. Tật thận không phát triển là do sự ngừng phát triển của đoạn cuối ống trung thận dọc, nơi phát sinh ra mầm niệu quản, hay do sự thoái hoá sớm của mầm niệu quản.

Ở nữ giới, trong trường hợp thận không phát triển, sự phát triển của ống cận trung thận (xem chương 22) cũng bất thường, do đó tử cung và một phần lớn âm đạo cũng không có.

3.2. DỊ TẬT CỦA BÀNG QUANG

3.2.1. Lòi bàng quang.

Tật lòi bàng quang là một tật trong đó thành sau bàng quang lộ ra ngoài. Trong trường hợp này, ta có thể nhìn thấy niêm mạc bàng quang, những lỗ niệu quản, niệu đạo và sự bài tiết nước tiểu từ những lỗ niệu quản vào bàng quang (Hình 21.15). Nói một cách khác, ở những người mắc tật này, bàng quang mở ra ở thành bụng dưới. Dị tật này là do sự không di cư của các tế bào trung mô chen vào giữa ngoại bì phủ thành bụng trước với nội bì của xoang niệu - sinh dục trong tuần thứ tư của đời sống trong bụng mẹ. Kết quả là các cơ ở thành bụng dưới không được tạo ra, thành bụng và thành bàng quang rách ra.



Hình 21.15. Tật lòi bàng quang kèm lỗ đái trên.

1. Niêm mạc bàng quang; 2. Niệu quản; 3. Lỗ đái trên.

3.2.2. Rò bàng quang - trực tràng.

Tật này thường thấy ở nam giới. Phân được thải ra qua bàng quang và niệu đạo.

3.3. DỊ TẬT CỦA DÂY CHẰNG RỐN - BÀNG QUANG

3.3.1. Rò rốn bàng quang.

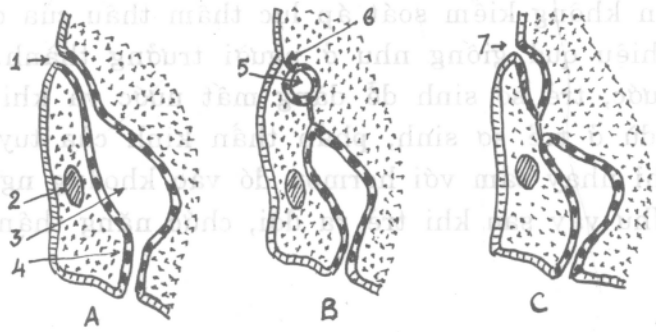
Tật này do đoạn niệu nang nằm trong dây chằng rốn - bàng quang không bị lấp kín và làm thông bàng quang với rốn. Nước tiểu có thể thải ra ngoài ở rốn (Hình 21.16A).

3.3.2. U nang niệu - rốn.

Tật này do một đoạn niệu nang nằm trong dây chằng rốn bàng quang không bị lấp kín và thành của đoạn ấy giãn to ra (Hình 21.16B). U nang này không có tiến triển ác tính nhưng ở người lớn tuổi, nó biến thành một khối u lớn chứa nước.

3.3.3. Xoang niệu - rốn.

Khi đoạn niệu nang ở sát rốn không bị lấp kín, nó sẽ gây ra *tật xoang niệu rốn.* Cái xoang được tạo ra thường nối với bàng quang (Hình 21.16C).



Hình 21.16. Những dị tật của dây chằng rốn-bàng quang.

A. Rò rốn-bàng quang; B. U nang niệu-rốn; C. Xoang niệu-rốn.

1. Lỗ rò rốn-bàng quang; 2. Xương mu; 3. Bàng quang; 4. Niệu đạo; 5. U nang niệu-rốn; 6. Dây xơ;
7. Xoang niệu-rốn.

4. PHÔI THAI SINH LÝ HỌC

Như đã nói trên (xem mục 1.1), tiền thận của động vật có vú là cơ quan tạm thời và sơ khai thấy ở trong phôi. Nó không bài tiết nước tiểu. Ở nhiều loài, trung thận đạt tới mức phát triển nào đó (xem mục 1.2.2.) vì ở các loài đó, rau có tính thẩm thấu kém. Ở phôi loài lợn, có những dẫn chứng cho thấy trung thận bài tiết nước tiểu.

Ở loài người, sau tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, bàng quang chứa nước tiểu và nước tiểu ấy góp phần vào sự tạo ra nước ối. Thận không đảm nhiệm một chức năng bài tiết nào để điều hoà môi trường bên trong vì rau hoàn toàn đảm đương nhiệm vụ hằng định nội môi. Bởi vậy thai không có thận vẫn sống được.

Ở thai người, nước tiểu bắt đầu được sản sinh từ sau tuần thứ mười, ngay sau khi ống hậu thận thông với ống góp. Nước tiểu thai rất loãng, nồng độ của nó dao động từ 50 đến 150mOsm.

Mặc dù khả năng cô đặc nước tiểu kém, chức năng của thận tái hấp thụ các acid amin có hiệu quả và xuất hiện sớm. Khả năng lọc nước tiểu của tiểu cầu thận thì kém ở thai. Ở những thai 8-10 tháng, nó chỉ đạt tới 30-50% so với người trưởng thành. Đó là do phần lớn tiểu cầu thận chưa biệt hoá hoàn toàn và khả năng ấy chỉ thấy ở những tiểu cầu thận nằm gần chất tuỷ tức là những tiểu cầu thận được tạo ra trước tiên.

Ở đời sống trong bụng mẹ, sau khi thai quá tải nước, khả năng làm loãng nước tiểu không có và ở trẻ sơ sinh khả năng ấy chỉ xuất hiện sau ngày thứ năm từ khi trẻ ra đời. Đặc tính ấy và nhiều đặc tính khác giải thích tại sao thận không kiểm soát áp lực thẩm thấu của chất lỏng trong cơ thể thai với hiệu quả giống như ở người trưởng thành. Do khả năng này, khi thiếu nước, trẻ sơ sinh dễ dàng mất nước và khi thừa nước, nó dễ bị phù. Mặc dù ở trẻ sơ sinh, phần thần kinh của tuyến yên tiết ra adiuretin, thận chỉ nhạy cảm với hormon đó vào khoảng ngày thứ sáu sau khi trẻ ra đời. Như vậy sau khi trẻ ra đời, chức năng thận dần dần được tạo ra.

CHƯƠNG 22

HỆ SINH DỤC

Ở loài người, cũng như ở động vật có vú khác, sự phát triển của toàn bộ các cơ quan thuộc hệ sinh dục, bao gồm các tuyến sinh dục, các đường sinh dục bên trong và các cơ quan sinh dục ngoài ở cả hai giới nam và nữ (cũng như ở các con vật đực và cái) đều phải trải qua hai giai đoạn:

- *Giai đoạn trung tính,* còn gọi là *giai đoạn chưa có giới tính* hay *giai đoạn chưa biệt hoá.* Trong giai đoạn này, nhìn hình dáng bên ngoài hoặc xét cấu tạo bên trong toàn bộ các cơ quan ấy, ta không thể phân biệt được chúng thuộc nam giới (hoặc con vật đực) hay nữ giới (hoặc con vật cái). Bởi vậy trong giai đoạn này, chúng được gọi là *cơ quan sinh dục trung tính* (hay *chưa có giới tính,* hay *chưa biệt hoá*).

- *Giai đoạn có giới tính* hay *giai đoạn biệt hoá.* Trong giai đoạn này, toàn bộ các cơ quan sinh dục phát triển theo một trong hai hướng để có thể được xác định là thuộc nam hay nữ giới (hoặc thuộc con vật đực hay con vật cái). Bởi vậy chúng được gọi là *cơ quan sinh dục biệt hoá.*

1. CÁC CƠ QUAN SINH DỤC TRUNG TÍNH (CHƯA CÓ GIỚI TÍNH, CHƯA BIỆT HOÁ)

1.1. TUYẾN SINH DỤC TRUNG TÍNH (CHƯA CÓ GIỚI TÍNH, CHƯA BIỆT HOÁ)

Ở người trưởng thành, tuyến sinh dục là những cơ quan đảm nhiệm chức năng sinh sản bằng cách sản xuất ra giao tử và các hormon có tác dụng chi phối các hoạt động sinh dục.

Xét về mặt cấu tạo hình thái học (tế bào học và mô học), ta thấy các tuyến sinh dục nam (tinh hoàn) và nữ (buồng trứng) đều cấu tạo chủ yếu bởi ba quần thể tế bào đảm đương những nhiệm vụ quan trọng tương đương với nhau. Ở các động vật có vú khác cũng vậy. Ba loại quần thể tế bào đó là:

- *Những tế bào thuộc các dòng tế bào sinh dục* (tế bào dòng tinh và tế bào dòng noãn). Những tế bào này sinh sản, biệt hoá, tiến triển và

trưởng thành để tạo ra những giao tử đực tức là tinh trùng (tế bào dòng tinh) hoặc giao tử cái tức là noãn chín, còn gọi là noãn trưởng thành (tế bào dòng noãn).

- *Những tế bào biểu mô* vây quanh các tế bào thuộc các dòng tế bào sinh dục. Những tế bào biểu mô đó là tế bào Sertoli thấy trong các ống sinh tinh nằm trong tinh hoàn và những tế bào nang thấy ở các nang trứng nằm trong buồng trứng. Chúng có tác dụng nuôi dưỡng và bảo vệ các tế bào sinh dục.

- *Những tế bào tuyến,* tạo thành các tuyến nội tiết ở tinh hoàn và buồng trứng. Đó là tế bào kẽ của tinh hoàn (tế bàoLeydig) nằm trong mô liên kết xen giữa các ống sinh tinh, tế bào vỏ nằm ở vỏ trong của các nang trứng đang tiến triển và tế bào kẽ của buồng trứng. Chúng tiết vào máu của các hormon sinh dục nam (testosteron tiết bởi tế bào Leydig) và nữ (estrogen tiết bởi tế bào vỏ và tế bào kẽ của buồng trứng).

Xét về nguồn gốc phôi thai, trong các tuyến sinh dục nam và nữ, các quần thể tế bào tương đương nhau có chung nguồn gốc. Chúng phát sinh từ một mầm chung. Bởi vậy ta dễ dàng hiểu rằng trong quá trình phát triển, ở giai đoạn đầu, các tuyến sinh dục không phân biệt được thuộc nam hay nữ giới (hoặc giống đực hay giống cái). Trong giai đoạn phát triển tiếp theo, chúng mới biệt hoá theo hướng nam giới hay nữ giới.

Ở loài người, giai đoạn trung tính của quá trình phát triển các tuyến sinh dục bắt đầu từ tuần thứ ba và kết thúc vào cuối tuần thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ.

1.1.1. Nguồn gốc của các tế bào sinh dục.

Toàn bộ các tế bào thuộc các dòng tế bào sinh dục (dòng tinh và dòng noãn) đều phát sinh từ những *tế bào sinh dục nguyên thuỷ* (còn gọi là *tế bào mầm nguyên thuỷ*).

1.1.1.1. Nơi phát sinh tế bào sinh dục nguyên thuỷ.

- Ở động vật không xương sống:

Các loài giun. Trong quá trình phát triển của phôi, ở giai đoạn 4 phôi bào, trong số 4 tế bào mới sinh, người ta đã có thể phân biệt một tế bào sinh dục nguyên thuỷ.

Các loài một mắt (độc nhõn), động vật thuộc ngành thân giáp. Tế bào sinh dục nguyên thuỷ xuất hiện ở giai đoạn phôi nang.

Các động vật không xương sống khác. Tế bào sinh dục nguyên thuỷ xuất hiện muộn hơn ở các động vật kể trên, nhưng nói chung cũng rất sớm.

- *Ở động vật có xương sống.* Nói chung tế bào sinh dục nguyên thuỷ xuất hiện ở ngoài phôi.

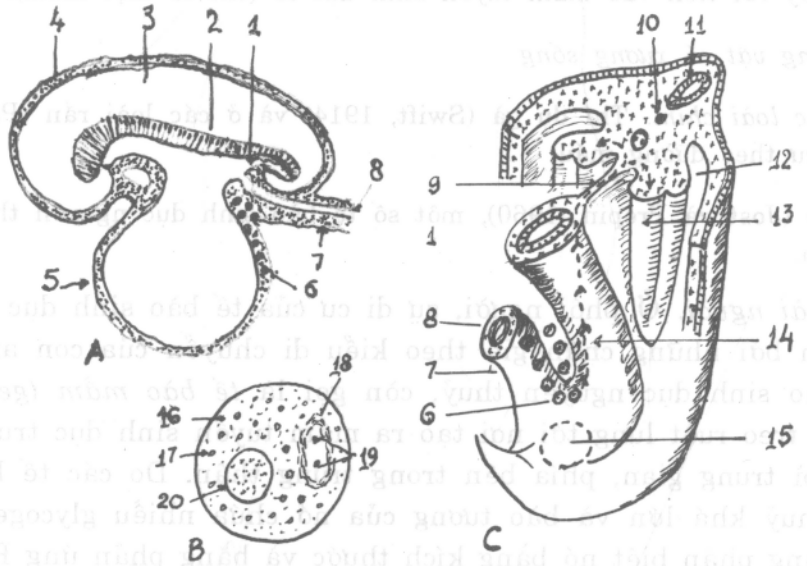
+ *Các động vật thuộc lớp lưỡng cư:*

Động vật lưỡng cư không đuôi. Ta có thể thấy tế bào sinh dục nguyên thuỷ ở ngoại bì, trong giai đoạn phôi thần kinh.

Động vật lưỡng cư có đuôi. Tế bào sinh dục nguyên thuỷ xuất hiện ở trung bì bên thuộc phần bụng sau.

+ *Các loài chim.* Thí dụ ở gà. Những tế bào đó thì lớn, hình con amib, xuất hiện ở nếp gấp đầu của màng ối.

+ *Động vật có vú.* Chúng xuất hiện ở thành túi noãn hoàng, nơi gần niệu nang.



Hình 22.1. Nguồn gốc và đường di cư của tế bào sinh dục (tế bào mầm) nguyên thuỷ ở phôi người.

A. Nơi phát sinh tế bào sinh dục nguyên thuỷ (thiết đồ đứng dọc giữa phôi người cuối tuần thứ ba); B. Cấu tạo vi thể tế bào sinh dục nguyên thuỷ; C.Đường di cư của tế bào sinh dục nguyên thủy (đoạn đuôi phôi người tuần thứ tư).

1. Ruột sau; 2. Phôi; 3. Khoang ối; 4. Màng ối; 5. Túi noãn hoàng; 6. Tế bào sinh dục nguyên thuỷ; 7. Cuống phôi; 8. Niệu nang; 9. Mạc treo ruột lưng; 10. Dây sống; 11. Ống thần kinh; 12. Khoang cơ thể; 13. Mầm tuyến sinh dục; 14. Đường di cư của tế bào sinh dục nguyên thuỷ; 15. Màng nhớp; 16. Bào tương tế bào sinh dục nguyên thuỷ; 17. Giọt mỡ; 18. Bộ Golgi; 19. Tiểu thể trung tâm. 20. Nhân.

Loài người. Ở phôi người vào cuối tuần thứ ba (ngày thứ 21), cũng tại thành sau túi noãn hoàng, nơi gần niệu nang, (Hình 22.1A), ta có thể phân biệt chúng dễ dàng với các tế bào khác do kích thước của chúng khá lớn. Đường kính của chúng vào khoảng 20 micromet. Nhân tròn và sáng, hình túi. Bào tương thì phong phú, có hạt, chứa nhiều giọt mỡ và có hai tiểu thể trung tâm vây quanh bởi bộ Golgi (Hình 22.1.B).

1.1.1.2. Sự di cư của các tế bào sinh dục nguyên thuỷ. Sau khi xuất hiện, những tế bào sinh dục nguyên thuỷ di cư tới nơi tạo ra mầm tuyến sinh dục.

- *Ở động vật không xương sống.*

Cá lưỡng tiêm. Chúng tiến vào vùng sinh dục chẩn (có ở cả hai bên phôi) và phân đốt. Do đó, vùng này gọi là *vùng đốt sinh dục.*

Cá miệng tròn. Thí dụ cá mút đá. Chúng di cư theo mạc treo ruột, tới chân mạc treo ấy rồi tiến vào mầm tuyến sinh dục lẻ (chỉ có một mầm).

- *Động vật có xương sống*

Ở các loài chim. Thí dụ gà (Swift, 1914) và ở các loài rắn (Pasteels, 1964), chúng di cư theo đường máu.

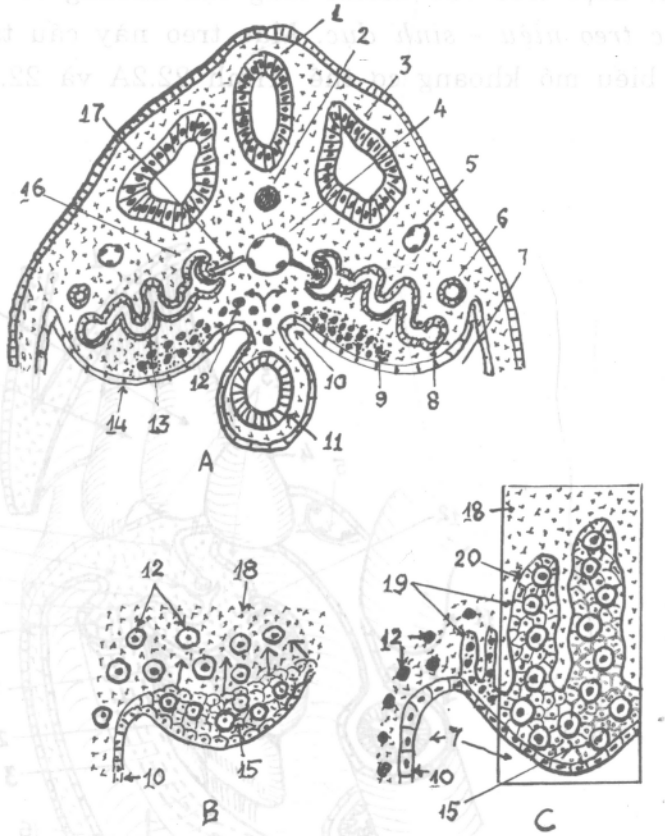
Ở bò (Jost và Prepin, 1960), một số tế bào sinh dục nguyên thuỷ di cư theo đường máu.

Ở loài người. Ở phôi người, sự di cư của tế bào sinh dục nguyên thuỷ tiến hành bởi những chân giả theo kiểu di chuyển của con amib. Nhờ đó các tế bào sinh dục nguyên thuỷ, còn gọi là *tế bào mầm (germinal cells)* theo mạc treo ruột lưng tới nơi tạo ra mầm tuyến sinh dục trung tính nằm ở trung bì trung gian, phía bên trong trung thận. Do các tế bào sinh dục nguyên thuỷ khá lớn và bào tương của nó chứa nhiều glycogen nên ta có thể dễ dàng phân biệt nó bằng kích thước và bằng phản ứng PAS (Periodic Acid Schiff) (Hình 22.1C).

1.1.2. Sự tạo ra tuyến sinh dục trung tính ở loài người.

1.1.2.1. Sự tạo ra những dây sinh dục nguyên phát. Ở phôi người 4 tuần, các tế bào sinh dục nguyên thuỷ đã di cư tới phần trung bì trung gian nằm chen vào giữa chân mạc treo ruột và trung thận (Hình 22.2A). Ở đó, chúng có tác động cảm vào các tế bào trung bì trung gian, gây ra sự tăng sinh của các tế bào này (Hình 22.2B). Do sự tăng sinh đó, các tế bào trung bì trung gian tạo ra những dây tế bào biểu mô chứa các tế bào sinh dục nguyên thuỷ. Những dây tế bào này, gọi là *dây sinh dục nguyên phát*, ngăn cách nhau bởi những tế bào trung mô thưa thớt, cũng biệt hoá

từ tế bào trung bì trung gian. Những dây sinh dục nguyên phát tiến sâu vào trung bì trung gian, tới gần các ống trung thận ngang (Hình 22.2C).



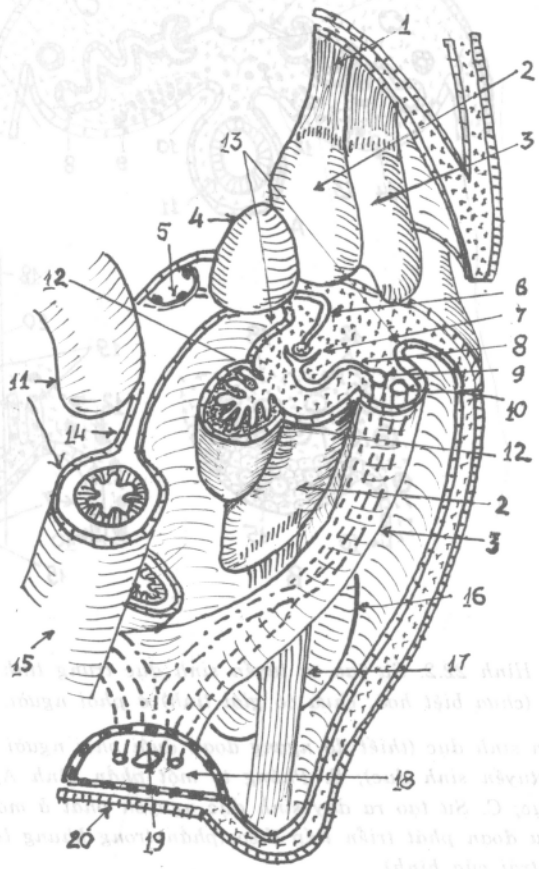
Hình 22.2. Sự tạo ra tuyến sinh dục trung tính (chưa biệt hoá, chưa có giới tính) ở phôi người.

A. Mầm tuyến sinh dục (thiết đồ ngang đoạn đuôi phôi người tuần thứ sáu, nơi có mầm tuyến sinh dục); B. Phóng to một phần hình A, nơi có mầm tuyến sinh dục; C. Sự tạo ra dây sinh dục nguyên phát ở mầm tuyến sinh dục trong giai đoạn phát triển tiếp theo (phần trong khung là phần phóng to phần bên trái của hình).

1. Ống thần kinh; 2. Dây sống; 3. Khúc nguyên thuỷ; 4. Động mạch chủ; 5. Tĩnh mạch chính sau; 6. Ống cận trung thận; 7. Khoang cơ thể; 8. Ống trung thận dọc; 9. Mầm tuyến sinh dục; 10. Mạc treo ruột lưng; 11. Ruột; 12. Tế bào sinh dục (tế bào mầm) nguyên thuỷ; 13. Ống trung thận ngang; 14. Biểu mô phủ trung bì trung gian ở thành lưng của khoang cơ thể; 15. Đám tế bào trung mô tăng sinh; 16. Tiểu cầu thận; 17. Động mạch trung thận; 18. Trung mô thuộc trung bì trung gian; 19. Dây sinh dục nguyên phát; 20. Tế bào biểu mô của dây sinh dục nguyên phát.

1.1.2.2. Mào niệu sinh dục và mào sinh dục. Những dây sinh dục nguyên phát cùng với biểu mô khoang cơ thể phủ một phần trung bì trung gian nằm chen vào giữa chân mạc treo ruột và trung thận, tạo thành *tuyến*

sinh dục trung tính. Thoạt tiên tuyến sinh dục trung tính cùng với trung thận, tạo thành một khối lồi vào khoang cơ thể. Khối ấy, gọi là *mào niệu - sinh dục,* được treo vào thành lưng của khoang cơ thể bởi một mạc treo gọi là *mạc treo niệu - sinh dục.* Mạc treo này cấu tạo bởi trung mô, phủ ngoài bởi biểu mô khoang cơ thể (Hình 22.2A và 22.3).



Hình 22.3. Liên quan vị trí giải phẫu giữa các cơ quan thuộc hệ tiết niệu - sinh dục ở phôi người sáu tuần.

1. Dây chằng hoành; 2. Trung thận; 3. Dây niệu - sinh dục; 4. Tuyến sinh dục trung tính; 5. Động mạch chủ; 6. Động mạch trung thận; 7. Tiểu cầu thận; 8. Ống trung thận ngang; 9. Ống trung thận dọc; 10. Ống cận trung thận; 11. Ruột; 12. Mạc treo sinh dục; 13. Mạc treo niệu - sinh dục (mạc treo trung thận); 14. Mạc treo ruột lưng; 15. Trực tràng; 16. Hậu thận; 17. Dây chằng bẹn; 18. Xoang niệu sinh dục; 19. Củ Muller; 20. Màng niệu - sinh dục.

Về sau tuyến sinh dục trung tính lồi lên hẳn mặt thành sau của khoang cơ thể, phía trước trung thận, tạo thành một mào riêng gọi là *mào sinh dục*. Mào này dài ra về phía đuôi phôi, và được treo vào trung thận bởi một mạc treo riêng gọi là *mạc treo sinh dục*. Còn trung thận vẫn được treo vào thành sau của khoang cơ thể bởi một mạc treo riêng gọi là *mạc treo trung thận*, vốn là mạc treo niệu - sinh dục (Hình 22.3). Mạc treo này, ở phía trên của trung thận, tạo thành một dây chằng gọi là *dây chằng hoành*, đầu trên nối với cơ hoành, đầu dưới dính vào cực trên của trung thận; ở phía dưới trung thận, nó cũng tạo ra một dây chằng khác, gọi là *dây chằng bẹn* mà đầu trên dính vào cực dưới của trung thận, còn đầu dưới dính vào đáy chậu (Hình 22.3 và 22.5).

Khi trung thận thoái triển, đầu dưới của dây chằng hoành dính vào cực trên của tuyến sinh dục, còn đầu trên của dây chằng bẹn dính vào cực dưới của tuyến sinh dục (Hình 22.11 và 22.21).

Những dây sinh dục nguyên phát dài ra. Tới tuần thứ sáu của thời kỳ phôi, chúng đã tiến sâu tới vùng trung tâm của tuyến sinh dục trung tính, do đó chúng còn được gọi là *dây sinh dục tuỷ*. Những tế bào sinh dục nguyên thuỷ tiếp tục di cư tới tuyến sinh dục trung tính và được chứa trong các dây ấy. Đồng thời các dây sinh dục tiếp tục tăng sinh để tạo ra nhiều dây mới.

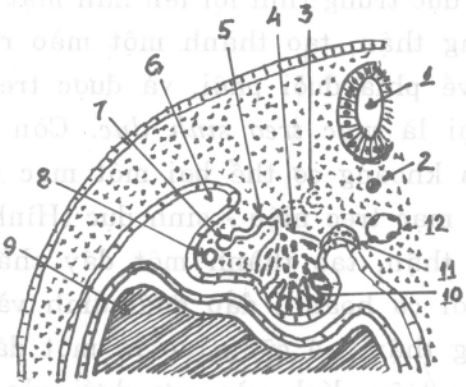
Đó là giai đoạn phát triển trung tính (chưa có giới tính, chưa biệt hoá) của tuyến sinh dục. Trong giai đoạn này, tuyến sinh dục của cả hai phôi có giới tính di truyền là nam và nữ đều có cấu tạo đại thể và vi thể giống nhau và ta không phân biệt được chúng thuộc nam hay nữ.

1.2. NHỮNG ĐƯỜNG SINH DỤC TRUNG TÍNH

1.2.1. Những ống véctơ của các đường sinh dục trung tính.

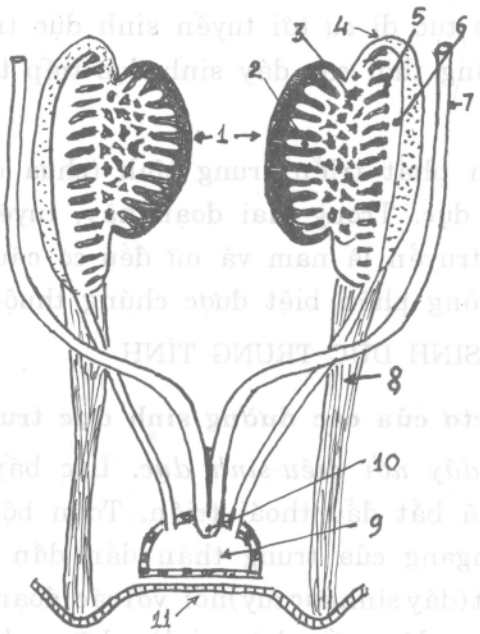
1.2.1.1. Những dây nối niệu-sinh dục. Lúc bấy giờ (phôi người tuần thứ 6), trung thận đã bắt đầu thoái triển. Toàn bộ tiểu cầu thận và một số ống trung thận ngang của trung thận dần dần thoái hoá. Những dây sinh dục nguyên phát (dây sinh dục tuỷ) nối với các đoạn ống trung thận ngang còn sót lại, bởi những dây nối nhỏ gọi là những *dây nối niệu - sinh dục* (Hình 22.4 và 22.5).

1.2.1.2. Ống trung thận dọc và ống cận trung thận. Sự tạo ra ống trung thận dọc đã được mô tả trong chương trước (chương 21). Ở đây, chủ yếu ta nghiên cứu sự tạo ra *ống cận trung thận*.



Hình 22.4. Dây nối niệu - sinh dục
(Thiết đồ ngang phôi người bảy tuần qua tuyến sinh dục).

1. Ống thần kinh; 2. Dây sống; 3. Tiểu cầu thận và đoạn gần ống trung thận ngang đã thoái triển; 4. Dây nối niệu-sinh dục; 5. Ống trung thận ngang; 6. Khoang màng bụng; 7. Ống trung thận dọc; 8. Ống cận trung thận; 9. Gan; 10. Dây sinh dục nguyên phát (tuyến sinh dục trung tính); 11. Mầm tuyến thượng thận; 12. Động mạch chủ.



Hình 22.5. Những đường sinh dục trung tính
(chưa biệt hoá, chưa có giới tính) ở phôi người bảy tuần.

1. Tuyến sinh dục trung tính; 2. Dây sinh dục nguyên phát (dây sinh dục tuỷ); 3. Dây nối niệu - sinh dục; 4. Trung thận; 5. Ống trung thận ngang; 6. Ống trung thận dọc; 7. Ống cận trung thận; 8. Dây chằng bẹn; 9. Xoang niệu - sinh dục; 10. Củ Muller; 11. Màng niệu sinh dục.

Ở phôi thuộc cả hai giới, ngoài ống trung thận dọc, còn có hai ống (mỗi bên một) gọi là *ống cận trung thận* cũng được tạo ra. Hai ống này được hình thành do ở mỗi bên, phía ngoài ống trung thận dọc, biểu mô khoang cơ thể lõm vào trung mô, tạo thành một cái máng rồi hai bờ máng tiến lại gần nhau, sát nhập với nhau, khép cái máng thành một cái ống. Ống này là *ống cận trung thận,* tách rời biểu mô khoang cơ thể và ngăn cách với biểu mô ấy bởi trung mô. Như vậy, cũng như ống trung thận, ống cận trung thận phát sinh từ biểu mô khoang cơ thể thuộc trung bì trung gian. Hai ống cận trung thận dài ra về phía đuôi phôi, trên đường đi, nó bắt chéo ống trung thận dọc ở mặt trước ống này, Bởi vậy ở đoạn trên, ống cận trung thận nằm ở phía ngoài, ở đoạn dưới, nó nằm ở phía trong ống trung thận dọc (Hình 22.3 và 22.5). Đoạn dưới cùng của hai ống cận trung thận, từ hai bên, tiến về phía đường dọc giữa, ở đó, chúng sát nhập với nhau và có một miệng chung mở vào xoang niệu - sinh dục ở khoảng giữa hai miệng ống trung thận dọc (Hình 22.3). Thực ra, lúc mới đầu, đoạn dưới cùng của hai ống cận trung thận đã sát nhập với nhau, tạo thành một dây tế bào đặc. Đầu dưới của dây tế bào ấy đẩy thành sau của xoang niệu - sinh dục lồi vào lòng của xoang này, tạo thành một khối lồi gọi là *củ Muller* (Hình 22.5). Sự phát triển tiếp theo của các ống trung thận dọc và ống cận trung thận phụ thuộc vào giới tính của thai để tạo ra những đường sinh dục của nam giới hay nữ giới.

1.2.2. Xoang niệu - sinh dục.

Như đã mô tả trong chương trước (xem chương 21, mục 2), xoang niệu - sinh dục được chia thành ba đoạn: đoạn bàng quang - niệu đạo, đoạn chậu và đoạn sinh dục (còn gọi là đoạn dương vật). Đoạn bàng quang - niệu đạo sẽ phát triển thành bàng quang và niệu đạo như đã mô tả thấy trong chương trước. Còn đoạn chậu và đoạn sinh dục sẽ phát triển khác nhau ở nam và nữ giới để tạo ra các cơ quan sinh dục ngoài của cả hai giới và một phần âm đạo của nữ giới. Ở phôi người, tới tuần thứ bảy, sự phát triển của các đường sinh dục bên trong cơ thể không phụ thuộc vào giới tính nam hay nữ, và cũng như tuyến sinh dục, chúng có cấu tạo giống nhau ở cả hai giới.

1.3. CÁC CƠ QUAN SINH DỤC NGOÀI TRUNG TÍNH

Sự phát triển của các cơ quan sinh dục ngoài có quan hệ mật thiết tới sự phát triển của đoạn chậu và đoạn sinh dục của xoang niệu-sinh dục. Cũng như tuyến sinh dục và các đường sinh dục bên trong cơ thể, sự phát triển của các cơ quan sinh dục ngoài trước hết cũng phải trải qua giai đoạn trung tính (chưa có giới tính, chưa biệt hoá).

1.3.1. Những mầm của các cơ quan sinh dục ngoài.

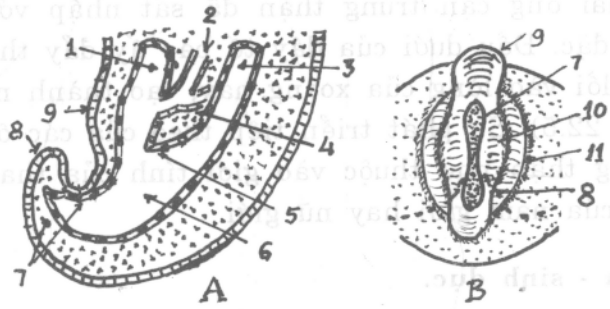
Vào khoảng tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi, chung quanh màng nhớp có những cấu trúc tạo ra bởi trung mô, phủ ngoài bởi ngoại bì, lồi lên mặt ngoài cơ thể ở vùng sau này sẽ trở thành đáy chậu. Các cấu trúc đó gồm:

1.3.1.1. Những nếp ổ nhớp. Đó là nếp gấp kép (có hai nếp), nằm ngay bên cạnh màng nhớp.

1.3.1.2. Củ ổ nhớp. Đó là cấu trúc đơn (chỉ có một), nằm ở đường giữa, được tạo ra do hai nếp ổ nhớp ở hai bên sát nhập với nhau ở đường giữa, phía trước màng nhớp.

1.3.1.4. Những gờ ổ nhớp

Đó là cấu trúc kép ở mỗi bên, nó nằm ngoài nếp ổ nhớp (Hình 22.6)



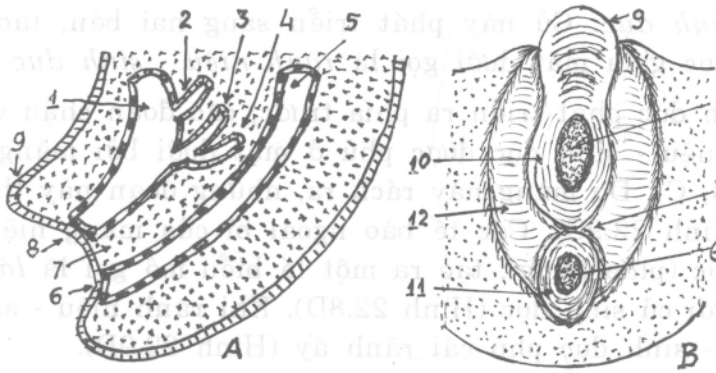
Hình 22.6. Những cơ quan sinh dục ngoài trung tính (chưa biệt hoá, chưa có giới tính) ở phôi người cuối tháng thứ nhất.

A. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn đuôi phôi; B. Đoạn đuôi phôi nhìn mặt ngoài từ mặt bụng.

1. Niệu nang; 2. Ống trung thận dọc; 3. Ruột sau; 4. Mầm niệu quản; 5. Cựa niệu nang; 6. Ổ nhớp; 7. Màng nhớp; 8. Mấu đuôi; 9. Củ ổ nhớp; 10. Nếp ổ nhớp; 11. Gờ môi-bìu.

1.3.2. Sự phát triển của cơ quan sinh dục ngoài trung tính.

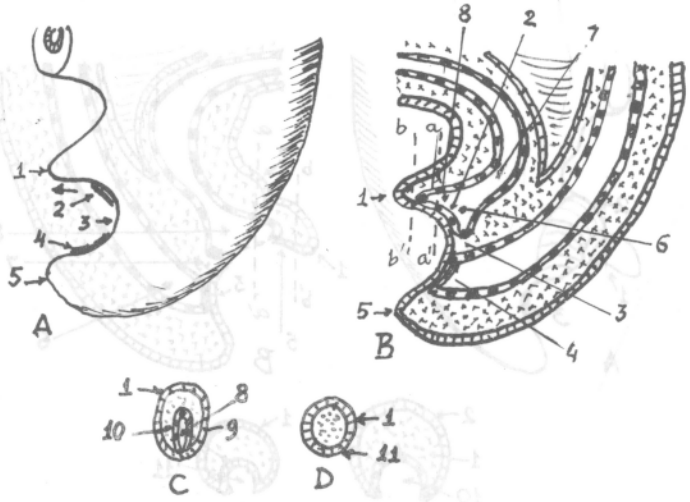
1.3.2.1. Những nếp ổ nhớp. Cùng với sự ngăn ổ nhớp thành xoang niệu - sinh dục ở phía bụng và ống hậu môn - trực tràng ở phía lưng và cùng với sự phân màng nhớp thành màng niệu - sinh dục bịt xoang niệu - sinh dục và màng hậu môn bịt ống hậu môn - trực tràng, ở mỗi bên, nếp ổ nhớp cũng phân đôi thành hai nếp: *nếp sinh dục* ở phía trước, vây quanh màng niệu - sinh dục và *nếp hậu môn* ở phía sau, vây quanh *màng hậu môn* (Hình 22.7).



Hình 22.7. Những cơ quan sinh dục ngoài trung tính (chưa biệt hoá, chưa có giới tính) ở phôi người cuối tháng thứ hai.

A. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn đuôi phôi; B. Đoạn đuôi phôi nhìn mặt ngoài, từ phía bụng.

1. Xoang niệu - sinh dục; 2. Ống cận trung thận; 3. Ống trung thận dọc; 4. Niệu quản; 5. Ống hậu môn - trực tràng; 6. Màng hậu môn; 7. Đáy chậu; 8. Màng niệu sinh dục; 9. Củ sinh dục; 10. Nếp sinh dục; 11. Nếp hậu môn; 12. Gờ sinh dục.



Hình 22.8. Sự phát triển của củ sinh dục và lá niệu - sinh dục ra phía trước ở phôi người tuần thứ 8.

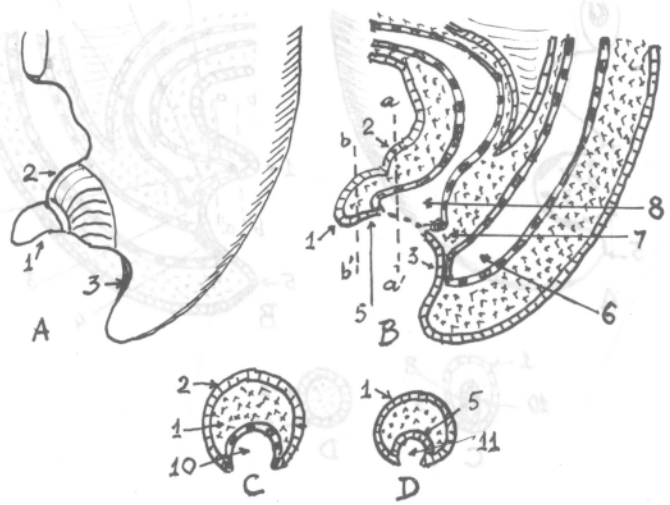
A. Đoạn đuôi phôi người nhìn mặt ngoài, phía bên trái; B. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn đuôi phôi; C. Thiết đồ củ sinh dục theo đường aa' ở hình B; D. Thiết đồ củ sinh dục theo đường bb' ở hình B.

1. Củ sinh dục; 2. Màng niệu - sinh dục; 3. Đáy chậu; 4. Màng hậu môn; 5. Mấu đuôi; 6. Đoạn chậu xoang niệu - sinh dục; 7. Đoạn bàng quang - niệu đạo của xoang niệu - sinh dục. 8. Đoạn sinh dục (đoạn dương vật) của xoang niệu - sinh dục; 9. Ngoại bì củ sinh dục được tạo ra do ngoại bì thành bụng trước lan ra phía trước; 10. Nội bì đoạn sinh dục của xoang niệu - sinh dục; 11. Lá niệu - sinh dục.

1.3.2.2. Củ ổ nhớp. Củ ổ nhớp ngày càng lồi về phía trước (phía bụng), tạo thành *củ sinh dục*. Củ này phát triển sang hai bên, tạo ra một cái rãnh ở đường dọc giữa mặt dưới gọi là *rãnh niệu - sinh dục* (Hình 22.9).

Khi củ sinh dục phát triển ra phía trước, các đoạn chậu và đoạn sinh dục của xoang niệu - sinh dục được phủ ở mặt dưới bởi màng niệu - sinh dục (Hình 22.8B, C). Do màng này rách ra, những đoạn này thông với môi trường ngoài (Hình 22.9C). Các tế bào ngoại bì của màng niệu - sinh dục lan về phía trước (phía bụng), tạo ra một lá biểu mô gọi là *lá niệu - sinh dục* phủ mặt dưới củ sinh dục (Hình 22.8D). Khi rãnh niệu - sinh dục được tạo ra, lá niệu - sinh dục phủ cái rãnh ấy (Hình 22.9D).

1.3.2.3. Gờ ổ nhớp. Gờ ổ nhớp phát triển mạnh về phía trước, sát nhập với nhau ở đường giữa và cưỡi lên gốc của củ sinh dục rồi phát triển về phía sau để tiếp với nếp hậu môn (Hình 22.9A, B). Khi đáy chậu phát triển, những nếp hậu môn và gờ ổ nhớp xa nhau ra. Những nếp hậu môn vây quanh màng hậu môn, tạo thành *ống hậu môn*. Còn gờ ổ nhớp, từ bấy giờ gọi là *gờ sinh dục* (Hình 22.7 và 22.9) hay *gờ môi-bìu vì sẽ tạo ra môi lớn ở nữ giới và bìu ở nam giới.*



Hình 22.9. Sự phát triển của gờ sinh dục và sự tạo ra rãnh niệu - sinh dục.

A. Đoạn đuôi phôi người nhìn mặt ngoài phía bên trái; B. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn đuôi phôi; C. Thiết đồ củ sinh dục theo đường aa' ở hình B; D. Thiết đồ đoạn trước củ sinh dục theo đường bb' ở hình B.

1. Củ sinh dục; 2. Gờ sinh dục; 3. Màng hậu môn; 4. Màng niệu - sinh dục đang rách ra và bị tiêu đi; 5. Lá niệu - sinh dục; 6. Ống hậu môn - trực tràng; 7. Đáy chậu; 8. Đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục; 9. Đoạn bàng quang - niệu đạo của xoang niệu - sinh dục; 10. Đoạn sinh dục (đoạn dương vật) của xoang niệu - sinh dục; 11. Rãnh niệu sinh dục.

Tới tuần thứ tám của quá trình phát triển phôi, sự phát triển các mầm cơ quan sinh dục ngoài (củ sinh dục, các nếp sinh dục và các gờ sinh dục) ở hai giới giống nhau và nhìn những mầm đó, người ta không thể phân biệt được chúng thuộc nam hay nữ giới.

Tóm lại tới tuần thứ sáu của đời sống trong bụng mẹ, toàn bộ các cơ quan sinh dục chưa phân biệt được thuộc nam hay nữ giới. Tới tuần thứ bảy, các đường sinh dục bên trong và tới tuần thứ tám, những cơ quan sinh dục ngoài cũng vậy.

2. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC CƠ QUAN SINH DỤC NAM

2.1. PHÁT TRIỂN CỦA TINH HOÀN

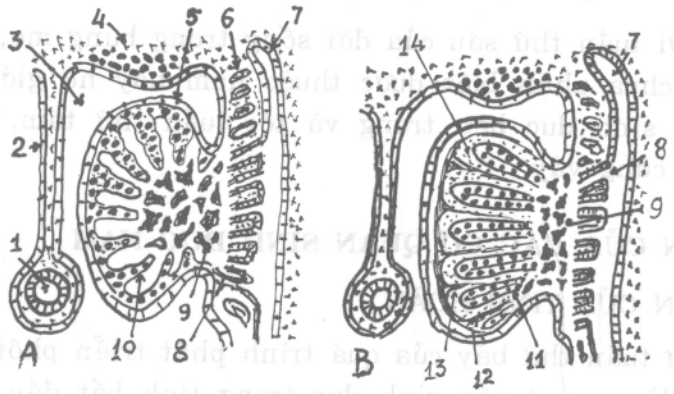
Bắt đầu từ tuần thứ bảy của quá trình phát triển phôi, ở phôi có giới tính di truyền là nam, tuyến sinh dục trung tính bắt đầu biệt hoá thành tinh hoàn. Những dây sinh dục nguyên phát (dây sinh dục tuỷ) tiến sâu vào vùng trung tâm của tuyến sinh dục, dài ra và cong queo. Những dây ấy, lúc bấy giờ gọi là *dây tinh hoàn,* tách rời khỏi biểu mô khoang cơ thể phủ tuyến sinh dục. Ngay dưới biểu mô này, trung mô tạo ra một màng liên kết gọi là *màng trắng* ngăn cách biểu mô phủ tuyến sinh dục với các dây tinh hoàn (Hình 22.10A, B). Sau đó, biểu mô khoang cơ thể phủ tuyến sinh dục mỏng đi rồi biến mất. Màng trắng gần như bọc toàn bộ tuyến sinh dục. Từ màng trắng phát sinh những vách xơ tiến vào trung mô bên dưới để giới hạn những tiểu thuỳ, khoảng 150 tiểu thuỳ (Hình 22.10B). Vào khoảng tháng thứ tư trong bụng mẹ, tinh hoàn không dài như trong giai đoạn phát triển trước, nó trở thành hình thoi rồi hình trứng, đặc và chắc.

2.1.1. Sự phát triển các ống sinh tinh.

Ở tinh hoàn thai, mỗi dây tinh hoàn phân thành 3-4 dây nhỏ hơn nằm trong một tiểu thuỳ. Những dây ấy vẫn đặc đến tháng thứ sáu trong bụng mẹ. Lúc bấy giờ mỗi dây nhỏ sẽ tạo thành một *ống sinh tinh* (Hình 22.11A). Trong ống sinh tinh, một số tế bào sinh dục nguyên thuỷ thoái hoá rồi biến mất, không tham gia vào quá trình tạo tinh trùng. Những tế bào sinh dục nguyên thuỷ còn lại, do gián phân và biệt hoá, sẽ tạo ra những *tinh nguyên bào.* Những tế bào biểu mô nằm trong các dây sinh dục nguyên phát (đã trở thành những dây tinh hoàn rồi ống sinh tinh), vốn có nguồn gốc trung mô, vây quanh các tinh nguyên bào, sẽ biệt hoá thành tế bào Sertoli (Hình 22.11C). Lòng ống sinh tinh chưa xuất hiện.

Những ống sinh tinh duy trì cấu tạo như vậy cho tới tuổi dậy thì. Ở trẻ em và thiếu niên, tinh hoàn lớn lên do sự tăng sinh tế bào nhưng cho tới tuổi dậy thì, trong ống sinh tinh không có sự biệt hoá nào của tế bào

dòng tinh cả. Chỉ từ tuổi dậy thì lòng ống sinh tinh mới xuất hiện và mới có sự biệt hoá và tiến triển của các tế bào dòng tinh để tạo ra tinh trùng.



Hình 22.10. Sự biệt hoá tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn.

1. Ruột; 2. Mạc treo ruột lưng; 3. Khoang màng bụng; 4. Mầm tuyến thượng thận; 5. Biểu mô phủ tuyến sinh dục; 6. Ống trung thận ngang thoái triển; 7. Ống trung thận dọc; 8. Ống trung thận ngang; 9. Dây nối niệu - sinh dục; 10. Dây sinh dục nguyên phát (dây sinh dục tuỷ); 11. Dây tinh hoàn; 12. Màng trắng; 13. Vách xơ ngăn các tiểu thuỳ; 14. Mô liên kết trong tiểu thuỳ vây quanh các dây tinh hoàn.

2.1.2. Sự phát triển của tuyến kẽ.

Từ trung mô của tinh hoàn thai, ở những nơi xen vào giữa những ống sinh tinh, phát sinh những *tế bào kẽ*. Những tế bào này phát triển mạnh trong khoảng từ tháng thứ ba đến tháng thứ năm. Sau đó số lượng của chúng giảm dần đi. Về thời gian tái xuất hiện chúng để chúng cùng với các mạch máu nằm trong mô liên kết xen giữa các ống sinh tinh tạo ra tuyến kẽ của tinh hoàn, cho tới nay có nhiều ý kiến khác nhau. Đó là do sự sử dụng nhiều phương pháp nghiên cứu khác nhau như mô học, mô hoá học, mô-enzym học, v.v...

2.2. SỰ PHÁT TRIỂN CỦA CÁC ĐƯỜNG SINH DỤC NAM

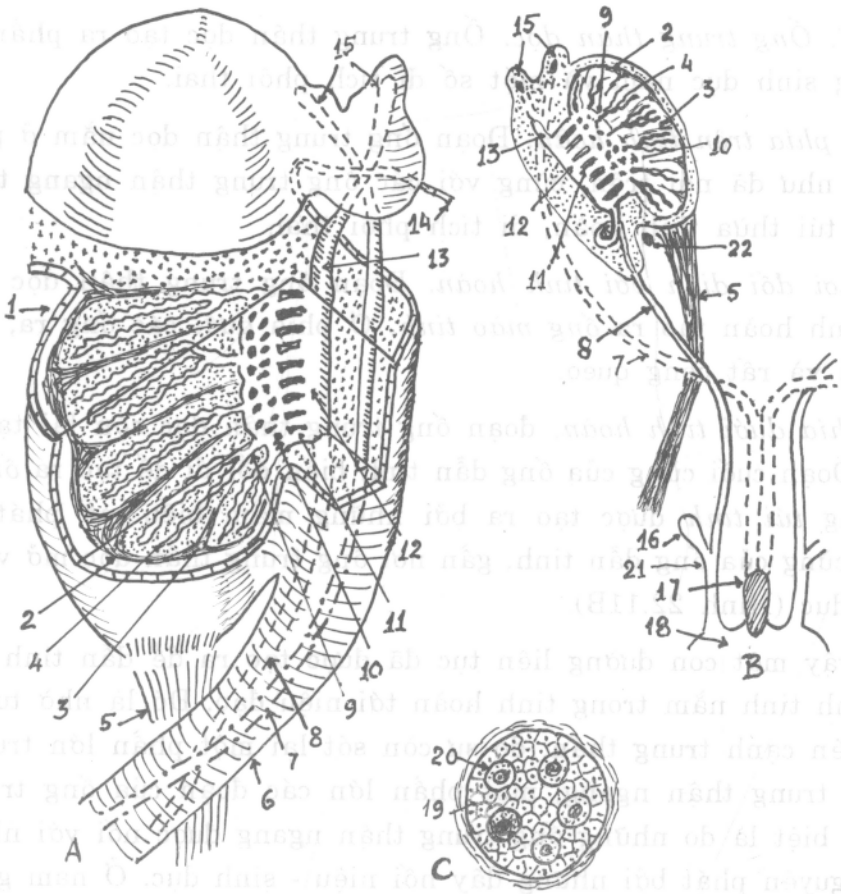
2.2.1. Sự phát triển của các dây nối niệu - sinh dục.

Những dây nối niệu - sinh dục phát triển thành những đường dẫn tinh nằm trong tinh hoàn tức là *ống thẳng* và *lưới tinh hoàn* (retetestis). Một đầu ống thẳng thông với đầu của 3-4 ống sinh tinh nằm trong cùng một tiểu thuỳ hay của các tiểu thuỳ nằm cạnh nhau, còn đầu kia thông với lưới tinh hoàn (Hình 22.11A).

2.2.2. Sự phát triển của trung thận và ống trung thận dọc.

2.2.2.1. Phát triển của trung thận. Trung thận tạo ra những di tích phôi thai và một số đoạn đường sinh dục nam.

- *Những ống trung thận ngang nằm phía trên tinh hoàn* thoái hoá rồi biến đi. Đôi khi chúng tồn tại dưới dạng những di tích phôi thai gọi là *tiểu quản lạc chỗ*. Những tiểu quản này, cùng với đoạn tương ứng của ống trung thận dọc, tạo thành một cái túi gọi là *túi thừa tinh hoàn* hay *thuỷ bào có cuống* (Hình 22.11B).



Hình 22.11. Sự biệt hoá tuyến sinh dục và các đường sinh dục trung tính ở nam giới.

A. Biệt hoá tuyến sinh dục; B. Biệt hoá các đường sinh dục trung tính; C. Cấu tạo vi thể ống sinh tinh ở thai và trước tuổi dậy thì.

1. Biểu mô phủ tuyến sinh dục; 2. Màng trắng; 3. Vách ngăn các tiểu thuỳ tinh hoàn; 4. Ống sinh tinh; 5. Dây chằng bẹn (dây kéo tinh hoàn); 6. Dây niệu - sinh dục; 7. Ống cận trung thận thoái triển; 8. Ống dẫn tinh; 9. Ống thẳng; 10. Lưới tinh hoàn (retetestis); 11. Ống ra; 12. Ống mào tinh; 13. Ống trung thận dọc; 14. Biểu mô màng bụng; 15. Thuỷ bào có cuống; 16. Túi tinh; 17. Túi bầu dục của tuyến tiền liệt (âm đạo đực); 18. Xoang niệu-sinh dục; 19. Tế bào biểu mô của dây sinh dục nguyên phát (sẽ biệt hoá thành tế bào Sertoli); 20. Tinh nguyên bào; 21. Ống phóng tinh; 22. Paradidyme.

- *Mười hay mười hai ống trung thận ngang nối tiếp với lưới tinh hoàn* (retetestis) phát triển thành những *ống ra* mở vào ống mào tinh phát sinh từ đoạn xa hơn của ống trung thận dọc (Hình 22.11A).

- *Những ống trung thận ngang nằm ở đoạn trung thận phía dưới* tinh hoàn biến thành những di tích phôi thai gọi là *paradidyme* chen vào giữa ống dẫn tinh và cực dưới tinh hoàn (Hình 22.11B).

2.2.2.2. Ống trung thận dọc. Ống trung thận dọc tạo ra phần lớn các đoạn đường sinh dục nam và một số di tích phôi thai.

- *Ống phía trên tinh hoàn.* Đoạn ống trung thận dọc nằm ở phía trên tinh hoàn, như đã nói trên, cùng với các ống trung thận ngang thông với nó, tạo ra túi thừa tinh hoàn, di tích phôi thai.

- *Ở nơi đối diện với tinh hoàn.* Đoạn ống trung thận dọc nằm đối diện với tinh hoàn tạo ra *ống mào tinh.* Ở phía dưới các ống ra, ống mào tinh dài ra và rất cong queo.

- *Ở phía dưới tinh hoàn,* đoạn ống trung thận dọc còn lại tạo ra *ống dẫn tinh.* Đoạn cuối cùng của ống dẫn tinh biến đổi đi để tạo ra *ống phóng tinh.* Những *túi tinh* được tạo ra bởi những mầm biểu mô phát sinh từ đoạn dưới cùng của ống dẫn tinh, gần nơi ống trung thận dọc mở vào xoang niệu sinh dục (Hình 22.11B).

Như vậy một con đường liên tục đã được tạo ra để dẫn tinh trùng từ các ống sinh tinh nằm trong tinh hoàn tới niệu đạo. Đó là nhờ tuyến sinh dục nằm bên cạnh trung thận, do sự còn sót lại một phần lớn trung thận, những ống trung thận ngang, một phần lớn các đoạn của ống trung thận dọc và đặc biệt là do những ống trung thận ngang được nối với những dây sinh dục nguyên phát bởi những dây nối niệu - sinh dục. Ở nam giới, bằng cách ấy, những bộ phận vốn là đường dẫn nước tiểu (các ống trung thận ngang và dọc) biến thành những đường dẫn tinh trùng.

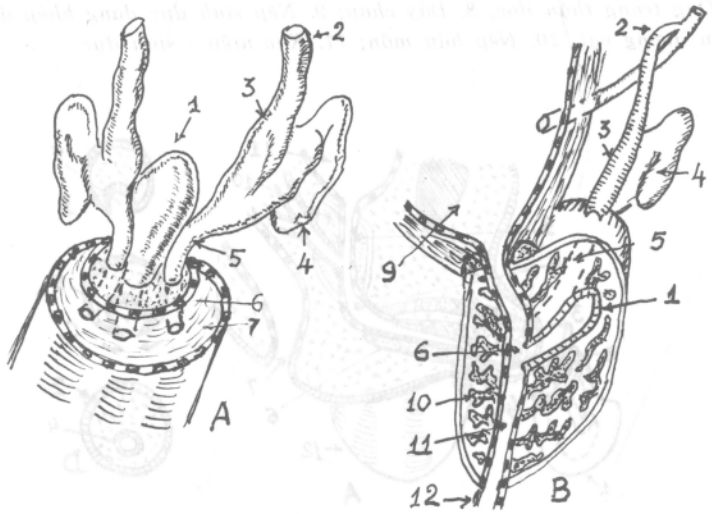
2.2.3. Những ống cận trung thận.

Những ống cận trung thận thoái hoá và biến đi một phần lớn, chỉ để lại các di tích nhỏ, trong số đó di tích quan trọng là *túi bầu dục của tuyến tiền liệt* nằm chen vào giữa những ống phóng tinh và tương đương với âm đạo của nữ giới cho nên còn được gọi là *âm đạo đực* (Hình 22.11B và 22.12).

2.3. NHỮNG CƠ QUAN SINH DỤC NGOÀI

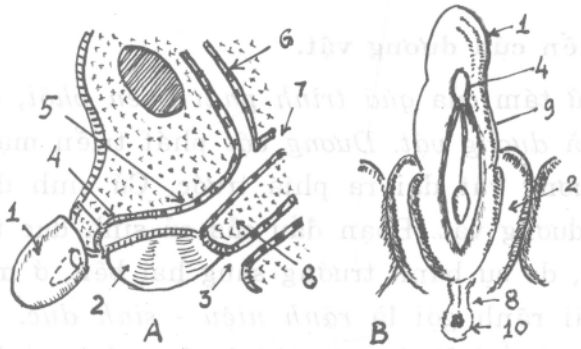
2.3.1. Sự phát triển của dương vật.

Sau tuần thứ tám của *quá trình phát triển phôi*, củ sinh dục có hình trụ và được gọi là *dương vật. Dương vật* phát triển mạnh, kéo theo những nếp sinh dục. Dương vật dài ra phía trước. Củ sinh dục và các nếp sinh dục tạo ra thân dương vật. Đoạn đầu của củ sinh dục tạo ra quy đầu. Như chúng ta đã thấy, do sự bành trướng sang hai bên, ở mặt dưới củ sinh dục xuất hiện một cái rãnh gọi là *rãnh niệu - sinh dục*. Rãnh này được phủ bởi một lá biểu mô gọi là *lá niệu sinh dục* phát sinh từ ngoại bì màng niệu sinh dục (Hình 22.13). Trong quá trình phát triển của dương vật, hai bờ rãnh niệu sinh dục tiến lại gần nhau ở đường dọc giữa và khép cái rãnh lại. Các nếp sinh dục cũng tiến lại gần nhau và sát nhập với nhau để góp phần vào sự tạo ra thân dương vật (Hình 22.13 và 22.14A, B).



Hình 22.12. Tiến triển của các đoạn cuối ống trung thận dọc và ống cận trung thận ở thai nam giới trong các giai đoạn nối tiếp nhau.

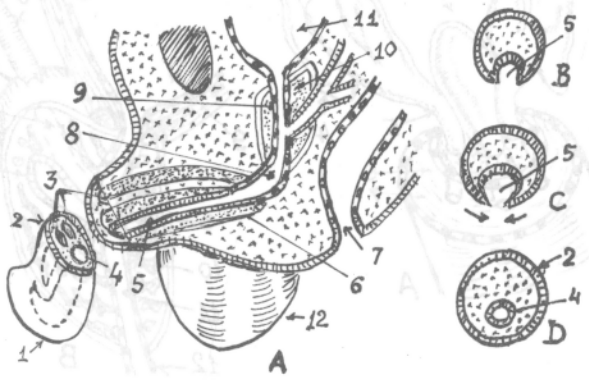
1. Túi bầu dục của tuyến tiền liệt (âm đạo dực) phát sinh từ củ Muller; 2. Ống dẫn tinh; 3. Bóng của ống dẫn tinh; 4. Túi tinh; 5. Ống phóng tinh; 6. Ụ núi; 7. Đoạn niệu đạo của xoang niệu - sinh dục; 8. Lỗ niệu quản thông với bàng quang; 9. Bàng quang; 10. Dây tế bào tuyến của tuyến tiền liệt; 11. Niệu đạo tiền liệt; 12. Niệu đạo màng.



Hình 22.13. Rãnh niệu - sinh dục và sự phát triển các cơ quan sinh dục ngoài ở thai nam giới 11 tuần.

A. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn dưới của thân thai; B. Các cơ quan sinh dục ngoài nhìn từ mặt dưới.

1. Củ sinh dục; 2. Gờ môi bìu (gờ sinh dục) đang khép để tạo ra bìu; 3. Ống hậu môn - trực tràng; 4. Rãnh niệu - sinh dục; 5. Đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục; 6. Đoạn bàng quang - niệu đạo của xoang niệu - sinh dục; 7. Ống trung thận dọc; 8. Đáy chậu; 9. Nếp sinh dục đang khép để tạo ra thân dương vật; 10. Nếp hậu môn; 11. Khe niệu - sinh dục.



Hình 22.14. Sự tạo ra niệu đạo dương vật.

A. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn dưới thân của thai; B-D. Thiết đồ đứng ngang thân dương vật cho thấy sự khép rãnh niệu - sinh dục để tạo ra niệu đạo dương vật.

1. Quy đầu; 2. Thân dương vật; 3. Thể hang; 4. Niệu đạo dương vật; 5. Rãnh niệu - sinh dục chưa khép kín; 6. Thể xốp; 7. Ống hậu môn - trực tràng; 8. Niệu đạo màng; 9. Niệu đạo tiền liệt; 10. Tuyến tiền liệt; 11. Bàng quang; 12. Bìu.

2.3.2. Bao quy đầu.

Ở mặt lưng và đằng sau quy đầu, trung mô tiến xiên vào chiều dày của lớp ngoại bì quy đầu. Bởi vậy lớp này tách thành hai lá: lá ngoài là

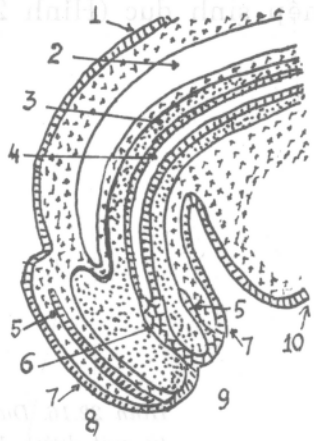
lá ngoại bì của bao quy đầu, lá trong là *lá quy đầu - bao quy đầu.* Như vậy một cái nếp, gọi là *nếp bao quy đầu* được tạo ra (Hình 22.15).

Sau đó nếp bao quy đầu lan sang hai bên và xuống dưới. Hai bờ của nó gặp nhau ở mặt dưới dương vật. Bởi vậy hai lá của rãnh niệu - sinh dục tiến lại gần nhau, sát nhập với nhau tạo ra *cái hãm của bao quy đầu.* Nếp bao quy đầu dần dần bao quanh quy đầu và dài thừa ra phía trước.

Sau khi trẻ ra đời, lá quy đầu - bao quy đầu chia thành hai lớp biểu mô. Bởi vậy bao quy đầu không treo vào nếp bao quy đầu.

2.3.3. Niệu đạo dương vật.

Như ta vừa thấy ở trên (xem mục 1.3.2), những nếp sinh dục phủ bởi ngoại bì, vây quanh màng niệu - sinh dục. Khi màng niệu - sinh dục rách ra, xoang niệu - sinh dục thông với bên ngoài và những nếp sinh dục tạo nên hai bờ của một cái khe gọi là *khe niệu - sinh dục* mà đầu trước tiếp với rãnh niệu - sinh dục (Hình 22.13 A. B).



Hình 22.15. Sự tạo ra bao quy đầu.

1. Ngoại bì da bọc dương vật; 2. Thể hang; 3. Thể xốp; 4. Niệu đạo dương vật; 5. Lá quy đầu - bao quy đầu; 6. Mào biểu mô của quy đầu; 7. Lá ngoại bì của bao quy đầu; 8. Nếp bao quy đầu; 9. Quy đầu; 10. Bìu.

Trong quá trình phát triển của thân dương vật, những nếp sinh dục và những bờ của rãnh niệu - sinh dục sát nhập với nhau ở đường dọc giữa theo kiểu những khe và rãnh niệu - sinh dục khép lại từ phía sau ra phía trước, tạo thành *niệu đạo dương vật,* con đường bài xuất duy nhất và chung cho cả hai hệ tiết niệu và sinh dục. Vì những nếp sinh dục và rãnh niệu sinh dục đều phủ bởi ngoại bì nên niệu đạo dương vật được phủ bởi biểu mô có nguồn gốc ngoại bì (Hình 22.14A-D).

2.3.4. Niệu đạo quy đầu.

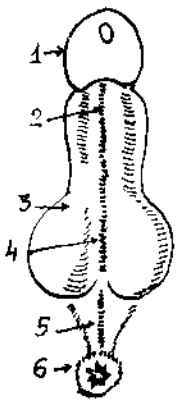
Ở mặt dưới của dương vật, lá niệu - sinh dục lan ra phía trước, tạo thành một lá biểu mô lồi ra phía trước, tạo thành *mào biểu mô của quy đầu* (Hình 22.14A). Ở bờ dưới của mào này cũng xuất hiện một cái khe dọc tiếp với rãnh niệu - sinh dục ở phía sau. Khi đoạn dưới của bao quy đầu được tạo ra, cái khe ấy cũng được khép lại từ phía sau ra phía trước tạo thành *niệu đạo quy đầu* tiếp với niệu đạo dương vật ở phía sau. Như vậy biểu mô phủ niệu đạo quy đầu cũng có nguồn gốc là ngoại bì.

2.3.5. Mô cương của dương vật.

Mô cương của dương vật phát sinh từ trung mô chứa mạch của củ sinh dục và của các nếp s.inh dục.

2.3.6. Bìu.

Những gờ môi bìu (gờ sinh dục) trong quá trình phát triển vẫn nằm ở phía đuôi phôi. Chúng sát nhập với nhau ở đường dọc giữa mặt dưới, tạo thành một cái túi để tiếp nhận tinh hoàn. Cái túi ấy gọi là *bìu*. Những *đường đan giữa* của bìu và của dương vật là nơi xảy ra sự sát nhập của các gờ môi-bìu và của các nếp sinh dục (Hình 22.13 và 22.16).

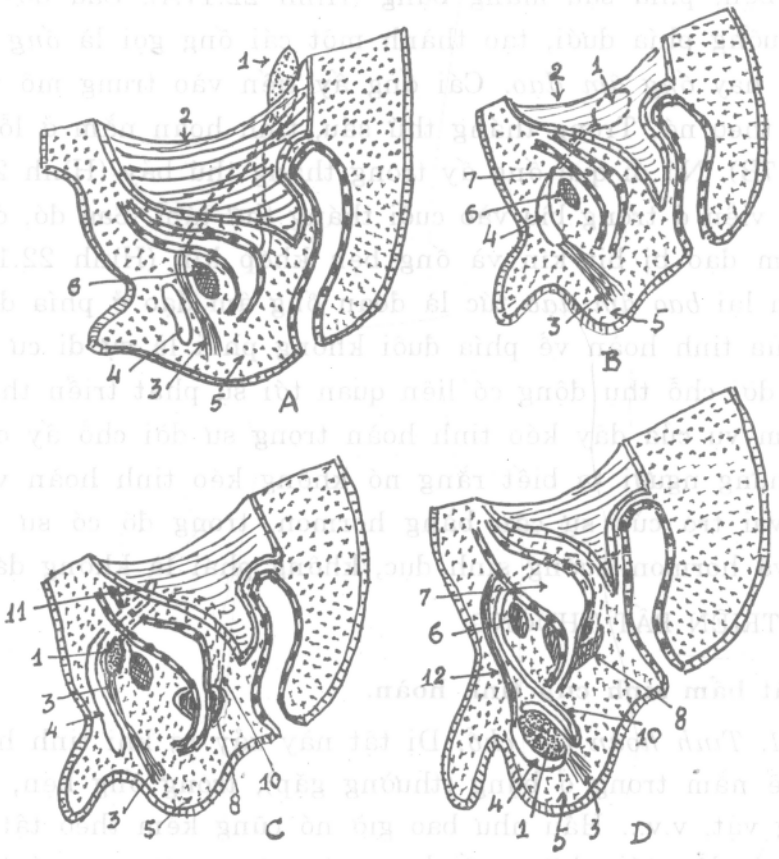


Hình 22.16. Dương vật và bìu đã hình thành (nhìn từ mặt dưới). 1. Quy đầu; 2. Đường đan giữa của quy đầu; 3. Bìu; 4. Đường đan giữa của bìu; 5. Đáy chậu; 6. Hậu môn.

Trong tuần thứ mười của đời sống trong bụng mẹ, mọi cơ quan sinh dục đều đã biệt hoá và ta có thể phân biệt giới tính của thai là nam khi nhìn hình dáng bên ngoài cũng như cấu trúc bên trong của các cơ quan ấy.

2.4. SỰ DI CƯ CỦA TINH HOÀN

Tinh hoàn được phát sinh ở vị trí rất cao so với vị trí vĩnh viễn của nó khi trưởng thành. Do đó trong quá trình phát triển, tinh hoàn di cư rất xa, từ khoang bụng xuống bìu.



Hình 22.17. Sự di cư của tinh hoàn ở thai người.

A. 5 tháng; B. 6 tháng; C. 7 tháng; D. 8 tháng.

1. Tinh hoàn; 2. Màng bụng; 3. Dây chằng bẹn (dây kéo tinh hoàn); 4. Ống màng bụng - màng tinh; 5. Bìu; 6. Xương mu; 7. Bàng quang; 8. Tuyến tiền liệt; 9. Mào tinh; 10. Ống dẫn tinh; 11. Lỗ sâu của ống bẹn; 12. Đoạn ống màng bụng - màng tinh đã bị bịt kín.

Cuối tháng thứ hai của quá trình phát triển phôi, tinh hoàn ngày càng biệt hoá, ngày càng tách rời khỏi trung thận. Mạc treo niệu - sinh dục, cấu tạo bởi mô liên kết, treo tinh hoàn và trung thận vào thành sau của khoang cơ thể càng tách ra, thành mạc treo sinh dục và mạc treo trung thận. Sau khi phần lớn trung thận đã thoái hoá đi, đường gắn mạc treo sinh dục vào thành sau của khoang cơ thể càng hẹp lại và mạc treo sinh dục trở thành *mạc treo tinh hoàn.* Đoạn dưới của nó tồn tại dưới dạng một dây liên kết gọi là dây *chằng bẹn* hay *dây kéo tinh hoàn,* nối cực dưới tinh hoàn với gờ môi-bìu. Thân phôi và hố chậu càng lớn lên nhưng dây kéo tinh hoàn không dài ra một cách tương ứng nên giữ tinh hoàn ở vị trí gần vùng bìu (Hình 22.11).

Trong tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ, tinh hoàn nằm ở gần vùng bẹn, phía sau màng bụng (Hình 22.17A). Sau đó khoang màng bụng lồi xuống phía dưới, tạo thành một cái ống gọi là *ống màng bụng - màng tinh* hay *ống âm đạo*. Cái ống ấy tiến vào trung mô vùng bìu, kéo tinh hoàn theo nó. Trong tháng thứ sáu, tinh hoàn nằm ở lỗ sâu ống bẹn (Hình 22.17B). Nó đi qua ống ấy trong tháng thứ bảy (Hình 22.17C) và tới vị trí vĩnh viễn ở trong bìu vào cuối tháng thứ tám. Sau đó, đoạn phía đầu của ống âm đạo bị bịt kín và ống bẹn khép kín (Hình 22.17D). Lúc bấy giờ chỉ còn lại *bao âm đạo* tức là đoạn ống âm đạo ở phía đuôi. Như vậy, sự di cư của tinh hoàn về phía đuôi không phải là sự di cư chủ động mà là một sự dời chỗ thụ động có liên quan tới sự phát triển thành bụng của thai. Nhiệm vụ của dây kéo tinh hoàn trong sự dời chỗ ấy còn chưa được sáng tỏ nhưng người ta biết rằng nó không kéo tinh hoàn vào trong bìu. Ngoài ra vai trò của sự cân bằng hormon, trong đó có sự tham gia của androgen và hormon hướng sinh dục, không phải là không đáng nghi ngờ.

2.5. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

2.5.1. Dị tật bẩm sinh của tinh hoàn.

2.5.1.1. Tinh hoàn lạc chỗ. Dị tật này xảy ra khi tinh hoàn di cư lạc chỗ, có thể nằm trong ổ bụng (thường gặp), trong ống bẹn, ở đùi, ở mặt lưng dương vật, v.v... Hầu như bao giờ nó cũng kèm theo tật *thoát vị bẹn bẩm sinh* và dẫn tới những rối loạn quan trọng trong quá trình tạo tinh trùng.

2.5.1.2. Thoát vị bẹn bẩm sinh. Tật này do ống bẹn không khép kín, do đó các quai ruột luồn vào trong ống bẹn. Tật này cũng thường gặp. Theo thống kê của Kellender, ở khoảng 50% trẻ sơ sinh, ống bẹn không bịt kín.

2.5.1.3. Thiếu tinh hoàn. Có thể *thiếu một* hay *cả hai tinh hoàn* do một hay cả hai mầm tuyến sinh dục không phát triển.

2.5.1.4. Thừa tinh hoàn. Tật này do sự phân đôi của một hay cả hai mầm tuyến sinh dục. Trong trường hợp này, có thể có một hay hai tinh hoàn thừa. Những tinh hoàn thừa thường lạc chỗ.

2.5.1.5. Dính tinh hoàn. Tật này do hai mầm tuyến sinh dục sát nhập với nhau.

2.5.2. Dị tật bẩm sinh của các đường sinh dục bên trong và của các cơ quan sinh dục ngoài.

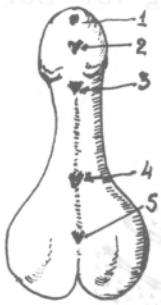
2.5.2.1. Ống dẫn tinh mở vào niệu đạo. Tật này do đoạn cuối của ống trung thận dọc không sát nhập vào thành sau bàng quang.

2.5.2.2. Thiếu túi tinh hay túi tinh nằm ở vị trí bất thường.

Đó là do mầm túi tinh không phát sinh từ biểu mô ống dẫn tinh hay mầm ấy phát triển lạc chỗ.

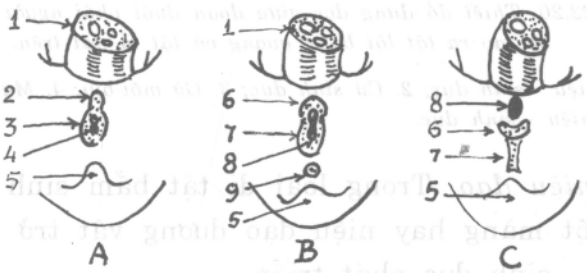
2.5.2.3. Thiếu ống phóng tinh hay những ống phóng tinh sát nhập với nhau hoặc ống phóng tinh mở vào niệu đạo tiền liệt ở các chỗ khác nhau.

2.5.2.4. Lỗ đái dưới. Đó là dị tật thường gặp, thấy ở 0,3% trẻ sơ sinh. Trong trường hợp này lỗ đái mở ra ở mặt dưới quy đầu hoặc ở mặt dưới thân dương vật hay ở mặt dưới của bìu (Hình 22.18). Ở trẻ mắc dị tật này, dương vật thường bị teo và cong xuống phía dưới. Người ta thừa nhận rằng dị tật này là do tinh hoàn phôi không sản xuất đủ androgen, kết quả là các nếp sinh dục và rãnh niệu - sinh dục khép bất thường.



Hình 22.18. Những vị trí của lỗ đái dưới.

1. Lỗ đái bình thường; 2. Lỗ đái ở mặt dưới quy đầu; 3, 4. Ở mặt dưới thân dương vật; 5. Ở mặt dưới của bìu.



Hình 22.19. Tiến triển bình thường và bất thường đoạn đuôi phôi nhìn mặt ngoài, từ phía bụng, cho thấy sự tạo ra tật lòi bàng quang và tật lỗ đái trên.

A. Giai đoạn trung tính; B. Tiến triển bình thường; C. Tiến triển bất thường.

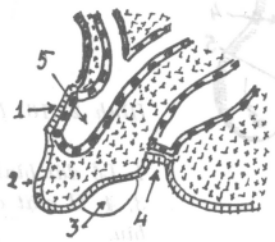
1. Dây rốn; 2. Củ ổ nhớp; 3. Nếp ổ nhớp; 4. Màng nhớp; 5. Mấu đuôi; 6. Củ sinh dục; 7. Nếp sinh dục; 8. Màng niệu - sinh dục; 9. Nếp hậu môn.

2.5.2.5. Lỗ đái trên. Tật nay hiếm gặp hơn tật lỗ đái dưới và thấy ở 0,003% trẻ sơ sinh. Lỗ đái mở ra ở mặt trên của dương vật. Tật này thường

kết hợp với *tật lòi bàng quang*. Trong trường hợp này việc điều trị bằng phẫu thuật thường gặp nhiều khó khăn. Người ta cho rằng đó là do màng niệu - sinh dục không nằm lùi về phía đáy chậu và củ sinh dục dính vào khoảng giữa màng niệu - sinh dục và màng hậu môn. Sự rách màng niệu - sinh dục xảy ra ở tuần thứ chín của quá trình phát triển phôi để lộ ra ngoài thành sau bàng quang và thành này tiếp với thành bụng bên. Sự tạo ra rãnh niệu - sinh dục phụ thuộc vào sự rách màng niệu - sinh dục giải thích rằng tật lỗ đái trên thường gặp, nhưng không phải là nhất thiết kết hợp với tật lòi bàng quang (Hình 22.19 và 22.20).

2.5.2.6. Hẹp bao quy đầu.

Trong trường hợp này lỗ bao quy đầu hẹp quá, quy đầu không trật ra ngoài được. Tật này dẫn tới ung thư dương vật. Bởi vậy, ở nhiều nước, có phong tục cắt da quy đầu trẻ em.



Hình 22.20. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn đuôi phôi người cho thấy sự tạo ra tật lòi bàng quang và tật lỗ đái trên.

1. Màng niệu - sinh dục; 2. Củ sinh dục; 3. Gờ môi-bìu; 4. Màng hậu môn; 5. Xoang niệu - sinh dục.

2.5.2.7. Tịt niệu đạo. Trong loại dị tật bẩm sinh này, niệu đạo quy đầu bị bịt bởi một màng hay niệu đạo dương vật trở thành một dây xơ. Đó là do lá niệu - sinh dục phát triển.

2.5.2.8. Những dị tật khác.

- *Dương vật kép hay phân đôi.* Tật này thường kết hợp với tật lỗ đái trên và do các nếp sinh dục không gắn vào nhau.

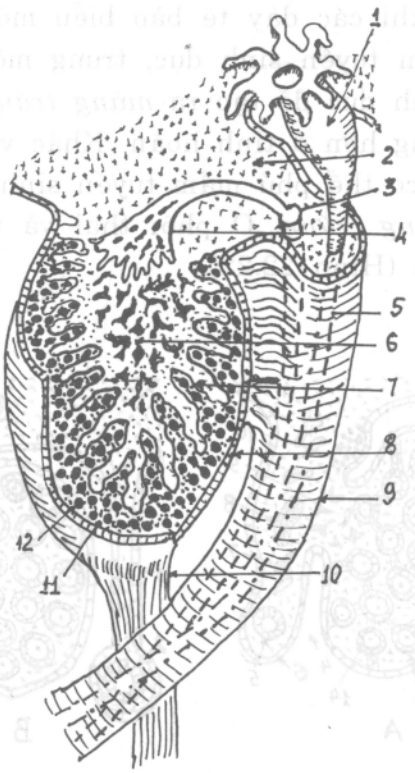
- *Dương vật nhỏ;*

- *Dương vật thiếu phát triển.*

3. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC CƠ QUAN SINH DỤC NỮ

3.1. BUỒNG TRỨNG

Buồng trứng bắt đầu biệt hoá vào cuối tuần thứ tám của quá trình phát triển phôi nghĩa là muộn hơn sự biệt hoá của tinh hoàn. Bởi vậy ở phôi tám tuần, nếu tuyến sinh dục không biểu hiện những đặc tính của nam giới, ta có thể nói rằng tuyến sinh dục ấy là buồng trứng.

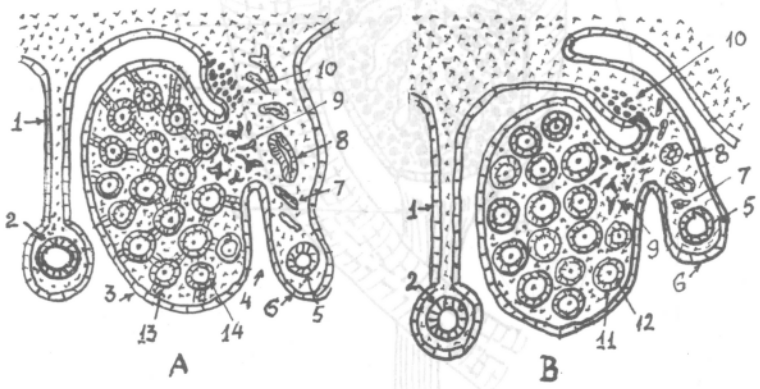


Hình 22.21. Sự biệt hoá của tuyến sinh dục trung tính thành buồng trứng khi trung thận thoái triển.

1. Loa vòi trứng (vốn là đoạn đầu của ống cận trung thận); 2. Trung thận đang thoái triển; 3. Ống trung thận dọc; 4. Reteovarii (vốn là dây nối niệu - sinh dục); 5. Ống cận trung thận; 6. Dây sinh dục nguyên phát (dây sinh dục tuỷ) thoái triển; 7. Dây sinh dục thứ phát (dây sinh dục vỏ); 8. Biểu mô buồng trứng (vốn là biểu mô khoang cơ thể phủ tuyến sinh dục trung tính); 9. Dây niệu - sinh dục; 10. Dây chằng bẹn; 11. Tế bào biểu mô của dây sinh dục thứ phát; 12. Tế bào sinh dục nguyên thuỷ.

Trong tuyến sinh dục phôi có giới tính di truyền là nữ, những dây sinh dục nguyên phát (dây sinh dục tuỷ) thoái hoá. Sự thoái hoá ấy tiến từ vùng ngoại vi (vùng vỏ) vào vùng trung tâm (vùng tuỷ) của tuyến sinh dục. Trong khi đó ở vùng vỏ xảy ra một đợt tăng sinh lần thứ hai của các dây tế bào biểu mô có nguồn gốc là trung bì trung gian nằm phía dưới

biểu mô khoang cơ thể phủ mào sinh dục, để chứa những tế bào sinh dục nguyên thuỷ đã di cư tới đó. Trong các dây này, những tế bào sinh dục nguyên thuỷ biệt hoá thành những *noãn nguyên bào,* tế bào đầu dòng của dòng noãn. Những dây tế bào biểu mô chứa noãn nguyên bào tạo thành những *dây sinh dục thứ phát,* còn gọi là *dây sinh dục vỏ* vì nằm ở vùng ngoại vi của tuyến sinh dục (Hình 22.21). Những dây này tách rời khỏi biểu mô khoang cơ thể phủ mào sinh dục rồi đứt thành từng đoạn. Mỗi đoạn tạo ra một đám tế bào biểu mô vây quanh noãn nguyên bào. Cũng như ở tinh hoàn, sau khi các dây tế bào biểu mô tách rời khỏi biểu mô khoang cơ thể phủ mầm tuyến sinh dục, trung mô sẽ chen vào giữa biểu mô này với các dây sinh dục để tạo ra *màng trắng,* nhưng ở buồng trứng màng trắng kém rõ ràng hơn ở tinh hoàn. Khác với ở tinh hoàn, ở buồng trứng, biểu mô khoang cơ thể phủ mầm tuyến sinh dục tồn tại suốt đời và trở thành *biểu mô buồng trứng.* Ở phôi thai và trẻ em, biểu mô này là một biểu mô vuông đơn (Hình 22.22).



Hình 22.22. Sự phát triển của buồng trứng ở thai người khi trung thận đang thoái triển.

A. Sự phát triển của dây sinh dục thứ phát (dây sinh dục vỏ); B. Sự tạo ra nang trứng nguyên thuỷ.

1. Mạc treo ruột lưng; 2. Ruột; 3. Biểu mô buồng trứng; 4. Khoang màng bụng; 5. Ống cận trung thận; 6. Dây niệu - sinh dục; 7. Ống trung thận ngang đang thoái triển; 8. Ống trung thận dọc đang thoái triển; 9. Reteovarii; 10. Mầm tuyến thượng thận; 11. Tế bào nang tạo thành nang trứng nguyên thuỷ; 12. Noãn bào 1 chứa trong nang trứng nguyên thuỷ; 13. Tế bào biểu mô của dây sinh dục thứ phát; 14. Noãn nguyên bào.

Noãn nguyên bào biểu lộ hoạt động gián phân rất tích cực để tăng mau số lượng. Những đại đa số noãn nguyên bào thoái hoá rồi biến đi trong thời kỳ phôi thai. Trong thời kỳ này, số noãn nguyên bào còn lại lớn lên, biệt hoá thành *noãn bào 1.* Mỗi noãn bào 1 được vây quanh bởi

một hàng tế bào biểu mô phát sinh từ tế bào biểu mô của dây sinh dục thứ phát (dây sinh dục vỏ). Những tế bào biểu mô vây quanh noãn bào 1 được gọi là *tế bào nang* vì chúng cùng với noãn bào 1 tạo thành một *nang trứng nguyên thuỷ* (Hình 22.22B). Những nang trứng nguyên thuỷ được tạo ra vào khoảng tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ. Cũng vào khoảng thời gian này, noãn bào 1 bắt đầu tiến hành quá trình giảm phân. Nhưng quá trình này sẽ dừng lại ở cuối kỳ đầu lần phân chia thứ nhất và sự ngừng lại đó kéo dài tới bất kỳ một thời điểm nào đó trong đời sống sinh dục của người phụ nữ, từ tuổi dậy thì đến tuổi mãn kinh, tuỳ từng noãn bào 1. Ở buồng trứng thai 5 tháng, tổng số tế bào sinh dục đã tăng tới mức tối đa, vào khoảng 7 triệu. Nhưng ở buồng trứng của thai 7 tháng, đại đa số noãn nguyên bào không còn nữa, hoặc do đã thoái hoá và biến đi hoặc do đã biệt hoá thành noãn bào 1. Khi trẻ em gái ra đời, những noãn nguyên bào không còn thấy ở trong buồng trứng và những tế bào sinh dục nằm trong buồng trứng chỉ là những noãn bào 1 đã ngừng quá trình giảm phân ở cuối kỳ đầu của lần phân chia thứ nhất. Những noãn bào 1 này được đựng trong các nang trứng nguyên thuỷ. Lúc bấy giờ tổng số nang trứng nguyên thuỷ (hoặc tổng số noãn bào 1 được đựng trong các nang trứng ấy) vào khoảng từ 700.000 đến 2 triệu. Đến khi người con gái dậy thì, con số này chỉ còn vào khoảng 400.000 vì các nang trứng nguyên thuỷ và các noãn bào 1 chứa ở bên trong chúng đã thoái hoá và biến đi một phần lớn.

3.2. NHỮNG ĐƯỜNG SINH DỤC NỮ

3.2.1. Những dây nối niệu - sinh dục.

Ở phôi có giới tính di truyền là nữ, những dây nối niệu - sinh dục thoái hoá đồng thời với những dây sinh dục nguyên phát (dây sinh dục tuỷ). Đôi khi chúng để lại những di tích gọi là *reteovarii* thấy ở rốn buồng trứng và tương đương với lưới tinh hoàn (retetestis) của nam giới (Hình 22.21).

3.2.2. Ống trung thận dọc và trung thận.

Ở phôi có giới tính di truyền nữ, những ống trung thận dọc và trung thận thoái hoá, biến thành những di tích phôi thai:

3.2.2.1. Những ống trung thận ngang và đoạn ống trung thận dọc nằm ở phía trên buồng trứng biến thành thuỷ bào có cuống thấy ở thành vòi trứng.

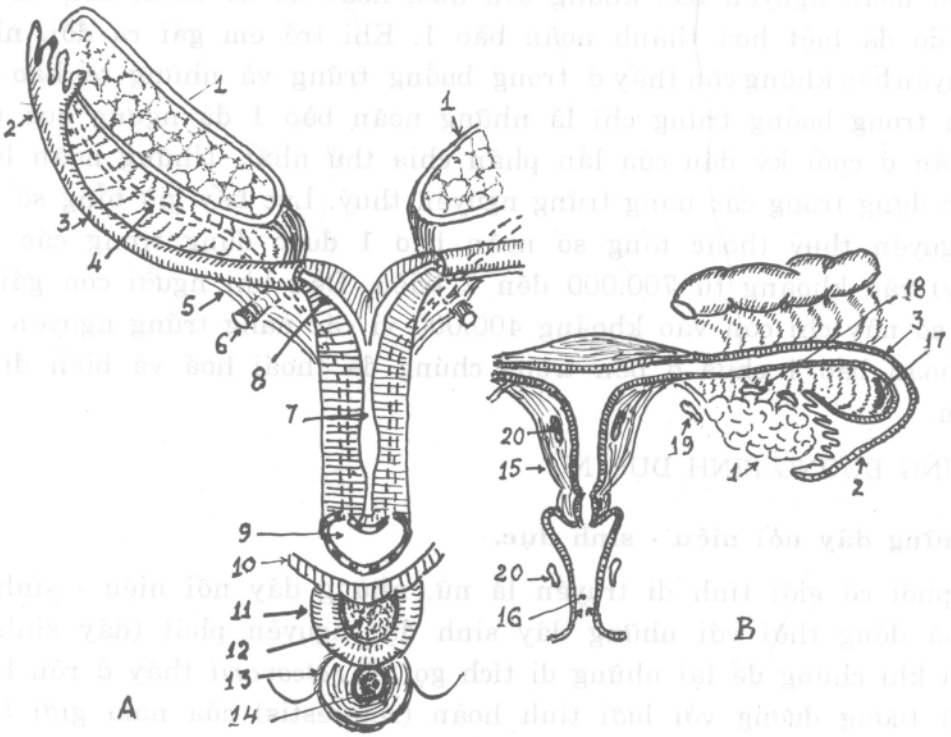
3.2.2.2. Những ống trung thận ngang và đoạn ống trung thận dọc nằm bên cạnh buồng trứng biến thành *epoophore.*

3.2.2.3. Đoạn ống trung thận dọc nằm ngay dưới buồng trứng biến thành *paroophore.*

3.2.2.4. Đoạn ống trung thận dọc từ phía dưới trung thận đến mầm niệu quản thoái hoá và biến đi hoàn toàn trong tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ. Đôi khi nó chỉ thoái hoá một phần và để lại trên đường đi của nó những *u nang* thấy ở thành tử cung và âm đạo (Hình 22.23).

3.2.3. Ống cận trung thận.

Ở phôi mang giới tính di truyền nữ, ống cận trung thận phát triển, tạo ra phần lớn những đường sinh dục nữ:



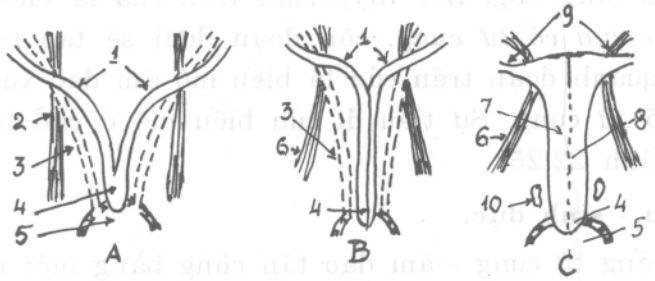
Hình 22.23. Số phận của ống trung thận dọc và của ống cận trung thận ở thai nữ giới

A. Sơ đồ hệ thống sinh dục nữ ở thai dài 48mm, nhìn từ mặt bụng; B. Những di tích phôi thai của ống trung thận dọc thấy ở hệ thống sinh dục nữ.

1. Buồng trứng; 2. Loa vòi trứng; 3. Vòi trứng; 4. Ống trung thận dọc đang thoái triển; 5. Dây chằng rộng; 6. Dây chằng tròn của tử cung; 7. Ống tử cung - âm đạo; 9. Xoang niệu - sinh dục; 10. Ngoại bì da; 11. Nếp sinh dục (sau sẽ phát triển thành môi nhỏ); 12. Màng niệu - sinh dục; 13. Nếp hậu môn; 14. Màng hậu môn; 15. Tử cung; 16. Âm đạo; 17. Thuỷ bào có cuống; 18. Epoophore; 19. Paroophore; 20. U nang.

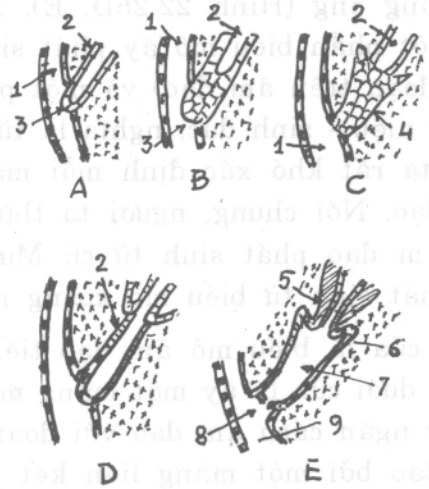
3.2.3.1. Đoạn trên của ống cận trung thận nằm chen vào giữa miệng ống ấy mở vào khoang bụng và chỗ bắt chéo dây chằng bẹn sẽ tạo ra vòi trứng (Hình 22.23A).

3.2.3.2. Những đoạn dưới của hai ống cận trung thận nằm ở hai bên, như ta đã thấy, sát nhập với nhau ở đường giữa (xem mục 1.2.1), tạo thành một ống gọi là *ống tử cung - âm đạo.* Ống này, ở mỗi bên, tiếp với vòi trứng bởi một đoạn ngắn của *sừng tử cung* (Hình 22.23A).



Hình 22.24. Các giai đoạn phát triển nối tiếp nhau của ống tử cung - âm đạo.

1. Ống cận trung thận; 2. Dây chằng bẹn; 3. Ống trung thận dọc thoái triển; 4. Củ Muller; 5. Xoang niệu-sinh dục; 6. Dây chằng tròn của tử cung; 7. Ống tử cung - âm đạo; 8. Vách biểu mô ngăn hai ống cận trung thận bị tiêu đi; 9. Vòi trứng; 10. U nang, di tích của ống trung thận dọc.



Hình 22.25. Quá trình tạo ra âm đạo.

1. Xoang niệu sinh dục; 2. Ống tử cung - âm đạo; 3. Củ Muller; 4. Lá biểu mô âm đạo; 5. Cổ tử cung; 6. Túi cùng âm đạo; 7. Âm đạo; 8. Màng trinh; 9. Tiền đình âm hộ.

- Ở đoạn trên của ống tử cung - âm đạo, vách ngăn giữa hai đoạn ống cận trung thận đã sát nhập với nhau bị tiêu đi và đoạn này sẽ tạo ra *thân và eo tử cung*. Thân tử cung dần dần rộng ra trong tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ do sự sát nhập của các sừng tử cung với nó xảy ra cho tới cuối tháng ấy (Hình 22.24).

- *Ở đoạn dưới của ống tử cung âm đạo,* hai thành biểu mô của hai đoạn ống cận trung thận ở hai bên đã sát nhập với nhau tạo ra một lá biểu mô gọi là *lá biểu mô âm đạo*. Đoạn này trước hết, biến thành một dây tế bào đặc do sự tăng sinh của tế bào biểu mô. Về sau, trong dây tế bào ấy xuất hiện lòng ống. Bởi vậy, đoạn trên của lá biểu mô âm đạo sẽ tạo ra *một phần của cổ tử cung,* còn đoạn dưới sẽ tạo ra *đoạn trên của âm đạo*. Chung quanh đoạn trên của lá biểu mô âm đạo xuất hiện một chỗ lồi vây quanh cổ tử cung. Sự tiêu đi của biểu mô ở chỗ lồi ấy tạo ra *túi cùng âm đạo* (Hình 22.25).

3.2.4. Xoang niệu - sinh dục.

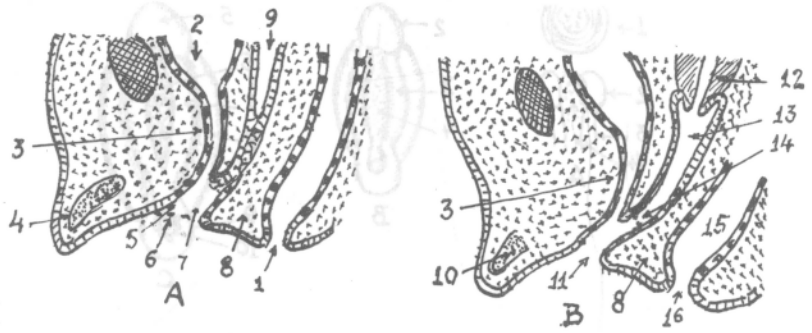
Thoạt tiên ống tử cung - âm đạo tận cùng bằng một đáy kín dựa vào thành sau của xoang niệu - sinh dục. Đầu dưới của nó tạo thành một khối lồi vào xoang niệu - sinh dục. Khối lồi ấy gọi là *củ Muller* (Hình 22.23A và 22.25A, B). Đồng thời biểu mô của xoang niệu - sinh dục nằm đối diện với củ Muller cũng dày lên để góp phần vào sự tạo ra lá biểu mô âm đạo và xâm nhập một phần vào củ Muller (Hình 22.25C). Sau đó cả hai cấu trúc đó (củ Muller và đoạn thành sau xoang niệu - sinh dục đã dày lên do tăng sinh tế bào) biến thành một cái ống tức là *âm đạo* do sự tiêu huỷ tế bào để tạo ra một lòng ống (Hình 22.25D, E). Như vậy, biểu mô âm đạo có hai nguồn gốc: một phần biểu mô ấy phát sinh từ củ Muller nghĩa là từ trung bì (biểu mô đoạn trên âm đạo) và một phần phát sinh từ biểu mô phủ thành sau xoang niệu - sinh dục, nghĩa là từ nội bì (biểu mô đoạn dưới âm đạo). Thực ra, ta rất khó xác định mỗi mầm góp phần nào vào sự tạo ra biểu mô âm đạo. Nói chung, người ta thừa nhận rằng biểu mô của đoạn 4/5 trên của âm đạo phát sinh từ củ Muller, còn biểu mô của đoạn 1/5 dưới âm đạo phát sinh từ biểu mô xoang niệu - sinh dục.

Sự tiêu huỷ tế bào của lá biểu mô âm đạo tiến hành từ trên xuống dưới và để sót lại ở phía dưới của lá ấy một màng mỏng gọi là *màng trinh* (Hình 22.25E). Màng này ngăn cách âm đạo với đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục và được cấu tạo bởi một màng liên kết phủ ở cả hai mặt bởi biểu mô của đoạn chậu xoang niệu - sinh dục nghĩa là bởi biểu mô có nguồn gốc nội bì. Về sau, ở đời sống trong bụng mẹ, màng trinh sẽ có lỗ thủng và đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục nằm bên dưới màng trinh sẽ tạo ra *tiền đình âm hộ* (Hình 22.25E).

3.3. NHỮNG CƠ QUAN SINH DỤC NGOÀI

3.3.1. Củ sinh dục.

Ở phôi có giới tính di truyền nữ, củ sinh dục phát triển kém hơn ở phôi có giới tính di truyền nam và sẽ tạo ra *âm vật* (Hình 22.23A, 22.26 và 22.27).



Hình 22.26. Sự tạo ra tiền đình âm hộ.

A. Ở thai người 9 tuần; B. Tiền đình âm hộ vĩnh viễn.

1. Ống hậu môn - trực tràng; 2. Bàng quang; 3. Niệu đạo; 4. Củ sinh dục; 5. Đoạn sinh dục của xoang niệu - sinh dục; 6. Màng niệu - sinh dục bị rách và tiêu đi; 7. Đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục; 8. Đáy chậu; 9. Ống tử cung âm đạo; 10. Âm vật; 11. Tiền đình âm hộ; 12. Cổ tử cung; 13. Âm đạo; 14. Màng trinh; 15. Trực tràng; 16. Hậu môn.

3.3.2. Những nếp sinh dục.

Ở phôi nữ, những nếp sinh dục không sát nhập với nhau (khác với ở nam giới) và tạo ra *môi nhỏ* viền chung quanh tiền đình. Như vừa nói trên, tiền đình âm hộ tương đương với đoạn chậu của xoang niệu - sinh dục. Niệu đạo mở ra ở tiền đình, phía sau âm vật (Hình 22.27).

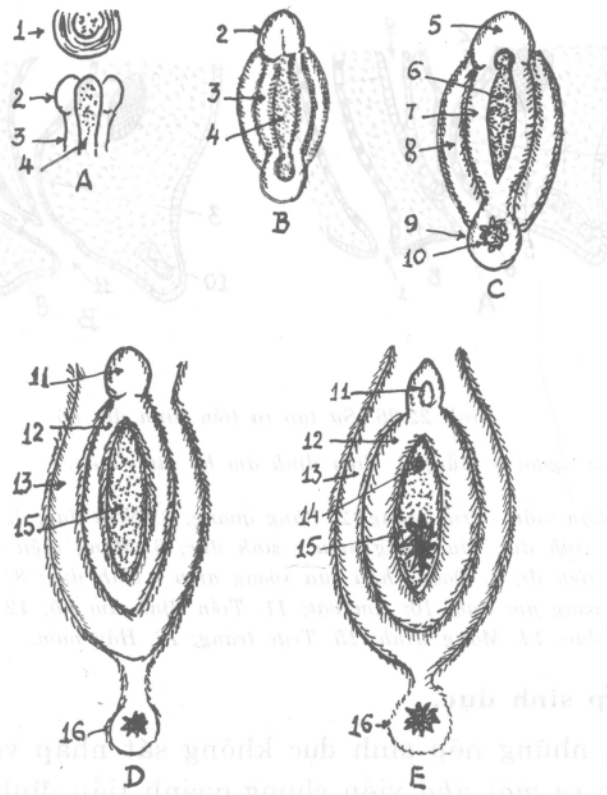
3.3.3. Những gờ môi-bìu.

Ở phôi nữ, những gờ môi-bìu phát triển mạnh hơn những nếp sinh dục nhưng cũng không sát nhập với nhau để tạo ra những *môi lớn* (Hình 22.27).

3.4. SỰ DI CƯ CỦA BUỒNG TRỨNG, VÒI TRỨNG VÀ SỰ TẠO RA CÁC MẠC TREO VÀ DÂY CHẰNG BUỒNG TRỨNG, VÒI TRỨNG, TỬ CUNG

Như đã nói trên (xem mục 1.1.2.), trong giai đoạn trung tính, thoạt tiên mầm tuyến sinh dục và trung thận tạo thành một khối lồi vào khoang cơ thể gọi là *mào niệu - sinh dục*. Cái mào ấy được treo vào thành sau khoang cơ thể bởi *mạc treo niệu - sinh dục*. Mào này dài ra về phía đuôi

phôi, nằm ở phía trước trung thận và được treo bởi *mạc treo sinh dục*. Ống trung thận dọc và ống cận trung thận nằm trong *dây niệu - sinh dục*. Dây này được nối với bờ trước ngoài của trung thận bởi mạc treo niệu - sinh dục. Mạc treo này nối trực tiếp dây niệu sinh dục với thành sau khoang cơ thể, phía dưới trung thận (Hình 22.3).



Hình 22.27. Sự tạo ra các cơ quan sinh dục ngoài ở phôi thai nữ giới.

A. Nguồn gốc các cơ quan sinh dục ngoài; B, C. Cơ quan sinh dục ngoài trung tính ở các giai đoạn phát triển nối tiếp nhau; D, E. Sự biệt hoá cơ quan sinh dục ngoài trung tính.

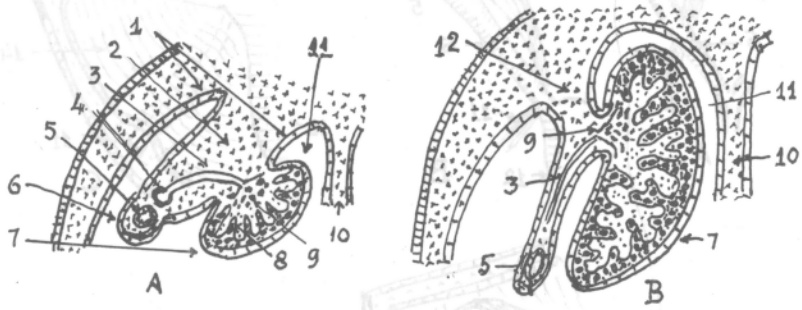
1. Dây rốn; 2. Củ ổ nhớp; 3. Nếp ổ nhớp; 4. Màng nhớp; 5. Củ sinh dục; 6. Màng niệu - sinh dục; 7. Nếp sinh dục; 8. Gờ môi-bìu; 9. Nếp hậu môn; 10. Màng hậu môn; 11. Âm vật; 12. Môi nhỏ; 13. Môi lớn; 14. Lỗ niệu đạo; 15. Màng niệu - sinh dục; 16. Hậu môn.

Hai mạc treo niệu - sinh dục phải và trái nối với nhau ở đường giữa, về phía dưới, nơi hai ống cận trung thận ở hai bên sát nhập với nhau (Hình 22.3).

Trên suốt chiều dài, ống trung thận dọc được nối với thành sau khoang cơ thể bởi mạc treo trung thận, vốn là mạc treo niệu - sinh dục. Ở phía

trên trung thận, mạc treo niệu - sinh dục kéo dài lên, tạo thành *dây chằng hoành*. Cực dưới trung thận nối với vùng bẹn bởi dây chằng bẹn (Hình 22.3).

Ở phôi nam, dây chằng bẹn sẽ trở thành *dây kéo tinh hoàn*. Ở phôi nữ, dây chằng hoành dính trực tiếp vào cực trên buồng trứng khi trung thận đã thoái hoá và trở thành *dây chằng thắt lưng - buồng trứng*. Dây chằng bẹn dính vào cực dưới buồng trứng. Đoạn dây chằng bẹn ở phía dưới chỗ dây chằng ấy bắt chéo ống trung thận dọc và ống cận trung thận sẽ trở thành *dây chằng tròn của tử cung* (Hình 22.21, 22,23A và 22.29A-C).



Hình 22.28. Thiết đồ ngang mạc treo trung thận cho thấy sự tiến triển của nó ở thai nữ giới.

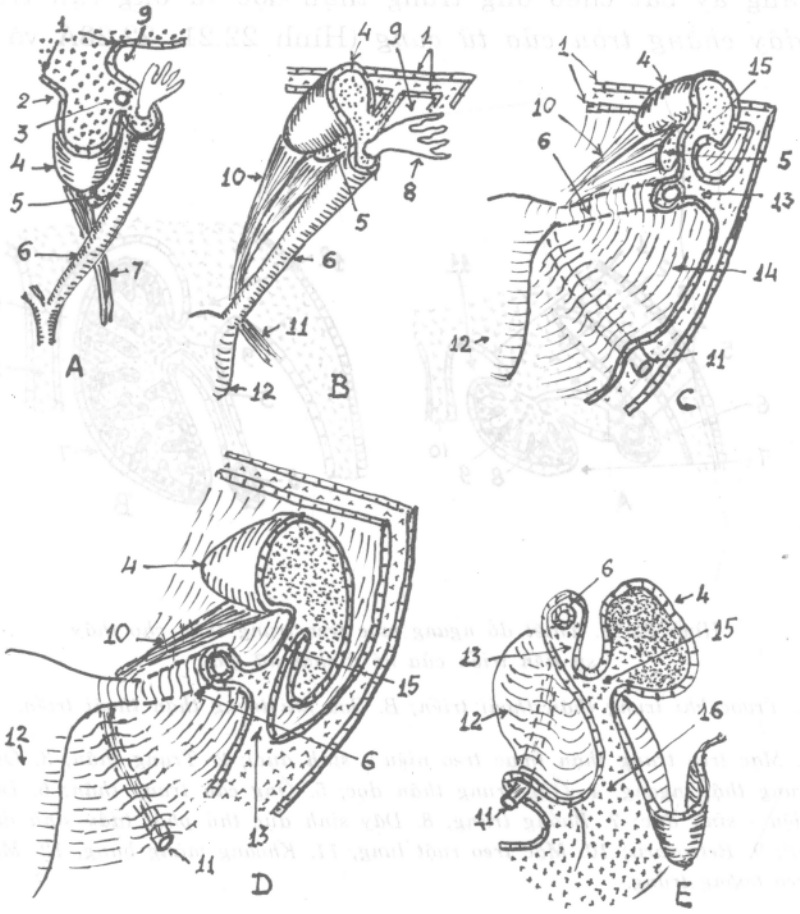
A. Trước khi trung thận thoái triển; B. Sau khi trung thận thoái triển.

1. Mạc treo trung thận (mạc treo niệu - sinh dục); 2. Trung thận; 3. Ống trung thận ngang; 4. Ống trung thận dọc; 5. Ống cận trung thận; 6. Dây niệu - sinh dục; 7. Buồng trứng; 8. Dây sinh dục thứ phát (dây sinh dục vỏ); 9. Reteovarii; 10. Mạc treo ruột lưng; 11. Khoang màng bụng; 12. Mạc treo buồng trứng.

Từ tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, trung thận teo đi và dẹt lại. Di tích của nó nằm chen vào giữa mạc treo sinh dục ở phía trước và mạc treo trung thận ở phía sau (Hình 22.28A và 22.29A). Ba cấu trúc này họp với nhau để tạo ra *mạc treo vòi trứng* nối trực tiếp dây niệu - sinh dục và vòi trứng với thành sau của khoang cơ thể. *Mạc treo buồng trứng,* như vậy, đính vĩnh viễn vào mặt trong của mạc treo vòi trứng. Mạc treo vòi trứng tiếp với mạc treo tử cung ở phía dưới và cùng với nó tạo ra *dây chằng rộng* (Hình 22.29C).

Lúc mới đầu, vòi trứng (đoạn trên của ống cận trung thận) gần như đứng thẳng (Hình 22.29A). Sự phát triển của tử cung hình như kéo nó về phía bên trong và làm cho nó trở thành nằm ngang (Hình 22.29B-D). Bởi vậy buồng trứng lúc mới

đầu nằm ở phía trên, về sau nằm ở phía sau vòi trứng (Hình 22.29). Những mạc treo cũng di chuyển theo vòi trứng. Vị trí vĩnh viễn của chúng ở đáy hố chậu tạo thành *dây chằng rộng của tử cung*, còn gọi là *mạc treo tử cung*. Như vậy mạc treo tử cung có ba cánh: cánh trên là *mạc treo vòi trứng*, cánh trước là *dây chằng tròn của tử cung* và cánh sau là *mạc treo buồng trứng* (tức là *dây chằng tử cung - buồng trứng*, hay còn gọi là *dây chằng buồng trứng*) (Hình 22.29).



Hình 22.29. Sự di cư của buồng trứng, vòi trứng và sự tạo ra các mạc treo buồng trứng, vòi trứng, tử cung.

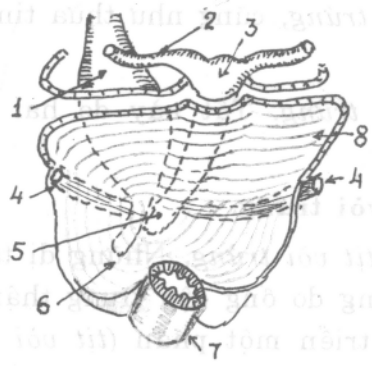
A. Vị trí đứng dọc nguyên thuỷ của dây niệu - sinh dục; B. Vị trí tạm thời của buồng trứng ở mặt trên trung thận đang thoái triển; C. Buồng trứng khi mới bắt đầu ngả xuống về phía sau; D. Vị trí vĩnh viễn của buồng trứng ở phía sau; E. Thiết đồ đứng chéo.

1. Biểu mô màng bụng; 2. Mạc treo trung thận (mạc treo niệu - sinh dục); 3. Ống trung thận dọc đang thoái triển; 4. Buồng trứng; 5. Trung thận đang thoái triển; 6. Vòi trứng; 7. Dây chằng bẹn; 8. Loa vòi trứng; 9. Khoang màng bụng; 10. Dây chằng tử cung - buồng trứng; 11. Dây chằng tròn của tử cung; 12. Tử cung; 13. Mạc treo vòi trứng; 14. Dây chằng rộng; 15. Mạc treo buồng trứng.

Như đã nói trên, ở nơi hai ống cận trung thận nằm hai bên sát nhập với nhau để tạo ra ống tử cung - âm đạo, những mạc treo niệu - sinh dục phải và trái cũng sát nhập với nhau ở đường giữa để tạo ra phần dây chằng rộng giữ lấy tử cung (Hình 22.30). Do đó, giữa thành sau của khoang cơ thể và dây chằng rộng, một phần khoang cơ thể bị ngăn với phần trước. Do sự phát triển của tử cung và âm đạo, nó bị hẹp lại và tạo ra *túi cùng tử cung - trực tràng (túi cùng Dou-glas).* Sau khi trẻ ra đời, tử cung nghiêng về phía trước, túi cùng tử cung - trực tràng có hình nón và lớn hơn ở thai (Hình 22.31).

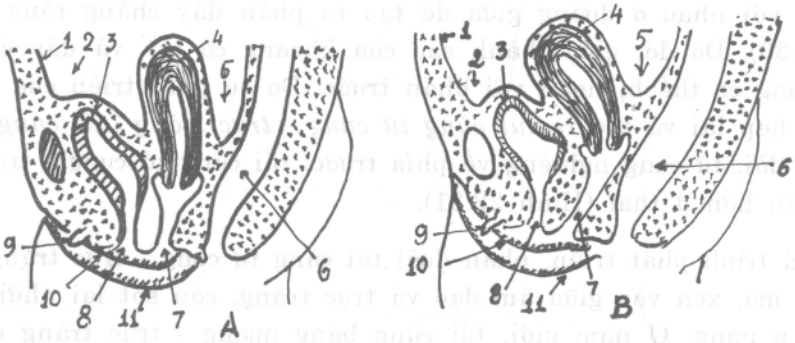
Trong quá trình phát triển, phần đuôi túi cùng tử cung - trực tràng bị bịt lại và trong trung mô, xen vào giữa âm đạo và trực tràng, còn sót lại những cấu trúc biểu mô dạng u nang. Ở nam giới, túi cùng bàng quang - trực tràng cũng bị bịt lại như túi cùng tử cung trực tràng ở nữ giới và trong mô liên kết chen vào giữa trực tràng và tuyến tiền liệt cũng có thể còn sót lại những di tích biểu mô dạng u nang.

Tóm lại, sự thay đổi vị trí của các cơ quan sinh dục nằm bên trong ổ bụng của các thai nam và nữ không giống nhau. Ở cả hai giới, các cơ quan ấy đều dược tạo ra ở thành sau của khoang cơ thể. Nhưng trong quá trình thay đổi vị trí, ở nam giới, tinh hoàn di cư xa hơn ở phía sau màng bụng để lọt xuống bìu. Còn ở nữ giới, buồng trứng cũng như vòi trứng và tử cung, kéo căng màng bụng do khối lượng của chúng tăng lên. Màng bụng tạo ra các dây chằng giữ các cơ quan ấy và làm cho chúng thay đổi vị trí tại chỗ. Dây chằng hoành sẽ tạo ra dây chằng buồng trứng, dây chằng bẹn tạo ra dây chằng tử cung - buồng trứng và dây chằng tròn của tử cung. Dây chằng tròn của tử cung tới bám vào môi lớn.



Hình 22.30. Ống tử cung - âm đạo và dây chằng rộng.

1. Bàng quang; 2. Vòi trứng; 3. Ống tử cung - âm đạo; 4. Niệu quản; 5. Củ Muller; 6. Niệu đạo; 7. Trực tràng; 8. Dây chằng rộng.



Hình 22.31. Túi cùng tử cung - trực tràng ở các giai đoạn phát triển cá thể khác nhau.

A. Ở thai; B. Ở người trưởng thành.

1. Màng bụng; 2. Khoang màng bụng; 3. Bàng quang; 4. Tử cung; 5. Túi cùng tử cung - trực tràng; 6. Trực tràng; 7. Âm đạo; 8. Niệu đạo; 9. Âm vật; 10. Môi nhỏ; 11. Môi lớn.

3.5. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

3.5.1. Dị tật bẩm sinh của buồng trứng.

3.5.1.1. Buồng trứng lạc chỗ. Do sự biến đổi của dây chằng tròn, buồng trứng có thể bị kéo xuống tới tận môi lớn. Dị tật này, cũng giống như tật tinh hoàn lạc chỗ, thường gây ra *thoát vị bẹn bẩm sinh.*

3.5.1.2. Thiếu buồng trứng. Thiếu một hay cả hai buồng trứng là do một hay cả hai mầm buồng trứng không phát triển.

3.5.1.3. Thừa buồng trứng, cũng như thừa tinh hoàn, là do mầm tuyến sinh dục bị xẻ đôi.

3.5.1.4. Dính buồng trứng. Tật này do hai mầm tuyến sinh dục sát nhập với nhau.

3.5.2. Những dị tật của vòi trứng.

Thiếu vòi trứng và tịt vòi trứng. Những dị tật này có thể thấy ở một bên hay cả hai bên. Chúng do ống cận trung thận không phát triển *(thiếu vòi trứng)* hay chỉ phát triển một phần *(tịt vòi trứng).* Trong trường hợp dị tật xảy ra ở cả hai bên, người phụ nữ sẽ vô sinh.

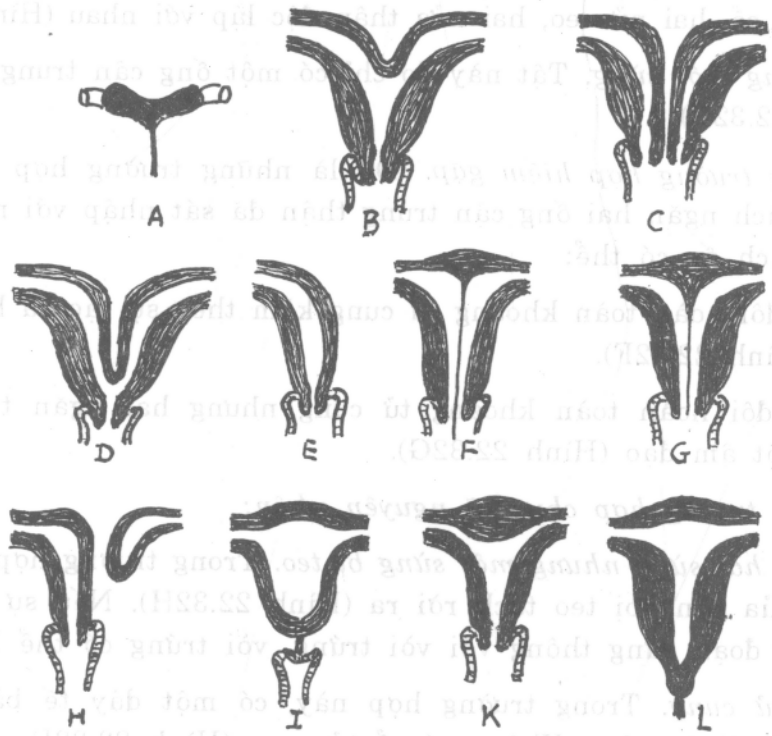
3.5.3. Những dị tật của tử cung.

3.5.3.1. Tử cung hoàn toàn không phát triển, teo tử cung, tử cung và âm đạo không phát triển, teo tử cung kèm theo âm đạo không phát triển - Hội chứng Rokitansky - Kuster-Hauser. Những hội chứng này do sự phát

triển của ống cận trung thận đột ngột bị dừng lại trong tháng thứ hai của quá trình phát triển phôi.

- *Tử cung không phát triển.* Tật này chỉ thấy ở thai mắc các dị tật khác.

- *Hội chứng Rokitansky-Kuster-Hauser.* Trong hội chứng này, tử cung chỉ là hai khối nhỏ, đặc, đại diện cho hai sừng tử cung sơ khai và âm đạo ít nhiều bị bịt kín (Hình 22.32A).



Hình 23.32. Những dị tật bẩm sinh của tử cung và âm đạo.

A. Tử cung không phát triển (hội chứng Rokitansky - Kuster - Hauser); B. Đáy tử cung phân đôi; C. Tử cung hai sừng hai cổ; D. Tử cung hai sừng một cổ; E. Tử cung một sừng; F. Tử cung ngăn đôi kèm âm đạo ngăn đôi; G. Tử cung ngăn đôi hoàn toàn với âm đạo không bị ngăn; H. Tử cung hai sừng trong số đó một sừng bị teo và tách rời; I. Tịt cổ tử cung; K. Tử cung hình cung; L. Tịt âm đạo.

3.5.3.2. Tử cung kép, tử cung hai sừng, tử cung và âm đạo đều kép. Trong những trường hợp này, đoạn dưới của hai ống cận trung thận không sát nhập với nhau một phần hay toàn phần để tạo ra ống tử cung âm đạo.

- *Những trường hợp thường gặp:*

+ *Đáy tử cung chia đôi* (Hình 22. 32B).

+ *Tử cung hai sừng.* Trường hợp này có thể là:

. *Tử cung hai sừng hai cổ.* Đó là do sự còn sót lại hai ống cận trung thận không sát nhập với nhau và được đặc trưng bởi hai nửa cổ tử cung, hai nửa eo và hai nửa thân độc lập với nhau (Hình 22.32C).

. *Tử cung hai sừng một cổ,* tương đương với tử cung của đa số động vật có vú, có một cổ, hai nửa eo, hai nửa thân độc lập với nhau (Hình 22.32D).

+ *Tử cung một sừng.* Tật này do chỉ có một ống cận trung thận phát triển (Hình 22.32E).

- *Những trường hợp hiếm gặp.* Đó là những trường hợp tử cung bị ngăn đôi do vách ngăn hai ống cận trung thận đã sát nhập với nhau không bị tiêu đi. Vách ấy có thể:

. Ngăn đôi hoàn toàn khoang tử cung kèm theo sự tạo ra hai âm đạo riêng biệt (Hình 22.32F).

. Ngăn đôi hoàn toàn khoang tử cung nhưng hai ngăn tử cung mở chung vào một âm đạo (Hình 22.32G).

- *Những trường hợp chưa rõ nguyên nhân:*

Tử cung hai sừng nhưng một sừng bị teo. Trong trường hợp này, đoạn còn sót lại của sừng bị teo tách rời ra (Hình 22.32H). Nếu sự teo đi xảy ra ở toàn bộ đoạn sừng thông với vòi trứng, vòi trứng có thể bị tịt.

Tịt cổ tử cung. Trong trường hợp này, có một dây tế bào nhỏ nối thân tử cung với âm đạo. Không có cổ tử cung (Hình 23.32I)

Tử cung hình cung. Trong tật này, đáy tử cung hơi lồi lên một chút ở đường giữa (Hình 22.32K).

3.5.4. Những dị tật của âm đạo.

3.5.4.1 Bất sản âm đạo.

3.5.4.2 Hẹp âm đạo. Tật này do thành âm đạo thiếu phát triển.

3.5.4.3. Tịt âm đạo. Trong trường hợp này, lá biểu mô âm đạo không bị xẻ ra để tạo thành khoang âm đạo. Đôi khi sự xẻ dọc chỉ xảy ra ở đoạn trên của lá ấy (Hình 22.32L).

3.5.4.4. U nang. Những u nang thấy ở thành tử cung hay thành âm đạo, gọi là *u nang Wolff,* là di tích của ống trung thận dọc.

3.5.5. Những dị tật bẩm sinh của cơ quan sinh dục ngoài.

3.5.5.1 Hẹp âm hộ. Tật này do hai môi nhỏ sát nhập một phần với nhau. Đôi khi chỉ do biểu mô của hai môi nhỏ dính với nhau. Trường hợp này dễ điều trị vì hai môi dễ tách nhau ra.

3.5.5.2. Màng trinh quá dày, gây khó khăn hay chảy máu nhiều trong lần giao hợp đầu tiên.

3.5.5.3. Màng trinh không thủng, thường chỉ phát hiện được khi dậy thì.

3.5.5.4. Các đường niệu và sinh dục thông ra ngoài bởi lỗ chung. Đó là do còn sót lại một đoạn của xoang niệu sinh dục.

3.5.5.5. Trực tràng mở vào đường sinh dục, thường vào âm đạo.

3.5.5.6 Thoát vị bẹn bẩm sinh. Đôi khi đó là một biến chứng của tật buồng trứng lạc chỗ.

3.6. DỊ TẬT CHUNG CHO CẢ HAI GIỚI

Đó là những *u phôi* cấu tạo bởi những tế bào sinh dục nguyên thuỷ di cư lạc chỗ.

4. SỰ BIỆT HOÁ CỦA CÁC CƠ QUAN SINH DỤC THEO GIỚI TÍNH

Trong các mục trên, chúng ta đã thấy trong quá trình tạo cá thể, sự phát triển của các cơ quan sinh dục phải trải qua một giai đoạn trung tính. Trong giai đoạn này, nhìn bên ngoài và xét cấu tạo bên trong, ta không thể phân biệt được chúng thuộc nam hay nữ giới. Sự biệt hoá của chúng chỉ bắt đầu xảy ra từ tuần thứ 7 đối với các tuyến sinh dục và từ tuần thứ 8 của đời sống trong bụng mẹ đối với các đường sinh dục và các cơ quan sinh dục ngoài theo hướng của nam hay nữ giới.

Trong phôi thai học, việc tìm ra những yếu tố nào quyết định giới tính của chúng là một việc rất quan trọng. Nó giúp ta hiểu rõ sự phát triển bình thường cũng như bất thường của chúng. Trước khi giới thiệu những yếu tố đó, cần nhắc lại sự phân biệt các loại giới tính.

4.1. PHÂN BIỆT CÁC LOẠI GIỚI TÍNH

Theo thời gian xuất hiện, người ta phân biệt 4 loại giới tính.

4.1.1. Giới tính di truyền.

Giới tính này được quyết định ngay từ lúc thụ tinh, do sự kết hợp giữa hai bộ thể nhiễm sắc đơn bội của tinh trùng và của noãn chín và do sự có mặt các

thể nhiễm các giới tính quyết định. Ta đã thấy ở loài người và đa số động vật có vú, hợp tử mang hai thể nhiễm sắc X và Y sẽ phát triển thành con trai (hay con vật đực), mang hai thể nhiễm sắc X sẽ phát triển thành con gái (hay con vật cái).

4.1.2. Giới tính nguyên thuỷ.

Đó là giới tính được xác định bởi sự có mặt của tinh hoàn (ở nam giới hay con vật đực) và của buồng trứng (ở nữ giới hay con vật cái).

4.1.3. Giới tính nguyên phát.

Giới tính này được xác định bởi sự có mặt của các đường dẫn tinh, bìu và dương vật... ở nam giới (hay con vật đực), vòi trứng, tử cung, âm đạo, âm hộ với những môi nhỏ, môi lớn, tiền đình và âm vật ở nữ giới (hay con vật cái).

Ba loại giới tính kể trên lần lượt xuất hiện ở đời sống trong bụng mẹ và giới tính di truyền có ý nghĩa quyết định nhất vì có ảnh hưởng tới sự xuất hiện các giới tính khác. Hai giới tính sau cùng trong số ba giới tính đó là những giới tính biểu hiện về mặt hình thái.

4.1.4. Giới tính thứ phát.

Giới tính này xuất hiện khi dậy thì và có thể biểu hiện về mặt hình thái như sự mọc râu ở nam giới, sự phát triển của vú ở nữ giới, hoặc về mặt sinh lý như sự hành kinh và giọng nói thanh ở nữ giới, giọng nói trầm ở nam giới...

Như vậy ở cùng một giới, thí dụ nữ, ở cùng một cơ quan, thí dụ tử cung, sự có mặt của cơ quan (tử cung) biểu hiện giới tính nguyên phát, nhưng những biến đổi hoạt động sinh lý (sự hành kinh) của cơ quan đó lại biểu hiện giới tính thứ phát.

4.2. CÁC YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH GIỚI TÍNH

Từ lâu, người ta đã thấy trong thế giới sinh vật, ở động vật cũng như thực vật, giới tính được quyết định bởi hai yếu tố: *yếu tố môi trường và yếu tố di truyền.*

Trong thế giới động vật, sự quyết định giới tính do yếu tố môi trường chỉ thấy ở một số ít loài, thí dụ ở cá sấu hay ở loài giun biển Bonellia viridis. Ở cá sấu, trứng thụ tinh nở thành cá sấu đực hay cái là do nhiệt độ ấp trứng. Ở loài giun biển Bonellia viridis, trứng thụ tinh nở thành ấu thể. Những ấu thể lắng xuống đáy biển sẽ phát triển thành giun cái. Những ấu thể bám vào một cơ quan dài như cái vòi của giun cái sẽ phát triển thành con giun đực chui vào tử cung của giun cái và sống ở đó như một ký sinh vật và hầu như chỉ đảm nhiệm một chức năng duy nhất là gây thụ tinh cho noãn.

Ở đại đa số động vật, sự quyết định giới tính là do yếu tố di truyền nghĩa là do thể nhiễm sắc. Bởi vậy ở đây ta chỉ nghiên cứu yếu tố này.

4.2.1. Thể nhiễm sắc và sự quyết định giới tính.

Từ năm 1921 người ta đã phát hiện ra thể nhiễm sắc trong tế bào và đã phân biệt các thể nhiễm sắc giới tính X và Y. Tuỳ loài động vật, những thể nhiễm sắc giới tính này kiểm soát giới tính theo những kiểu khác nhau.

4.2.1.1. Ở ruồi dấm và đa số động vật có vú. Ta đã biết, ở giống đực, tế bào sinh dưỡng và tế bào sinh dục nguyên thuỷ (tế bào mầm) có kiểu nhân là XY, nghĩa là chứa một thể nhiễm sắc X và một thể nhiễm sắc Y và giống đực có hai loại tinh trùng; loại mang thể nhiễm sắc X và loại mang thể nhiễm sắc Y, vậy giống đực thuộc loại *dị giao tử*. Ở giống cái, các tế bào kể trên mang hai thể nhiễm sắc X và chỉ có một loại noãn chín mang thể nhiễm sắc X. Vậy giống cái thuộc loại đồng giao tử.

4.2.1.2. Ở một số ít loài động vật có vú, như động vật thuộc bộ thú có túi, thú ăn sâu bọ, động vật gặm nhấm, kiểu nhân phức tạp hơn. Con đực có kiểu nhân $(XY)^n$, con vật cái có kiểu nhân $(XX)^n$.

4.2.1.4. Ở loài giun tròn (nematodes), con đực thuộc loại *dị giao tử* nhưng không có thể nhiễm sắc Y. Kiểu nhân của nó là XO. Con giun cái thuộc loại *đồng giao tử* với kiểu nhân XX.

4.2.1.4. Ở các loài bướm, chim và đa số loài cá. Kiểu nhân ngược lại với động vật có vú: con đực có kiểu nhân XX, con vật cái có kiểu nhân XY. Như vậy con đực thuộc loại đồng giao tử, con vật cái thuộc loại dị giao tử.

4.2.3. Thể nhiễm sắc Y và sự quyết định giới tính.

Cho tới năm 1959, trong vấn đề thể nhiễm sắc quyết định giới tính, còn có những điều chưa được sáng tỏ. Người ta còn chưa biết rõ rằng ở đa số động vật có vú, giống đực là do sự có mặt của thể nhiễm sắc Y hay do chỉ có một thể nhiễm sắc X trong tế bào sinh dưỡng và giống cái là do vắng mặt thể nhiễm sắc Y hay do có mặt hai thể nhiễm sắc X trong tế bào ấy?

Năm 1959, sau những xét nghiệm thể nhiễm sắc trên các cá thể có sai lệch thể nhiễm sắc giới tính, vấn đề này đã được giải đáp. Người ta đã thấy những phụ nữ mắc hội chứng Turner có kiểu nhân 45,X và nam giới mắc hội chứng Klinefelter có kiểu nhân 47,XXY. Như vậy rõ ràng rằng nam giới được quyết định bởi sự *có mặt* thể nhiễm sắc Y và nữ giới được quyết định bởi sự *vắng mặt* thể nhiễm sắc ấy.

Tuy nhiên còn có những trường hợp mà theo quan niệm vừa nói trên người ta còn chưa hiểu thấu và chưa giải thích được. Đó là những trường hợp *đảo ngược giới tính* trong đó kiểu hình của cá thể trái ngược với kiểu nhân. Người ta đã thấy những nam giới có kiểu nhân XX, gọi tắt là *nam giới XX* và nữ giới có kiểu nhân

XY, gọi tắt là *nữ giới XY*. Nam giới XX chiếm tỷ lệ 1/20.000 và nữ giới XY chiếm tỷ lệ 1/50.000. Vậy những trường hợp này được giải thích như thế nào?

4.2.3. TDF, yếu tố quyết định sự phát triển tinh hoàn.

Cũng năm 1959, xuất hiện một giả thuyết cho rằng ở động vật có vú, sự quyết định giới tính chịu sự kiểm soát của một tác động trội của thể nhiễm sắc Y (Ford L.E., John K.W., Polani F.E., de Almeida J.C, Briggs, 1959; Welshons W.J. và Russel L.B., 1959).

Trong một thời gian dài 25 năm (từ 1959 đến 1984), tác động này được gán cho một kháng nguyên thấy ở trên thể nhiễm sắc Y, gọi là *kháng nguyên tương hợp mô của thể nhiễm sắc Y*, gọi tắt là *kháng nguyên H-Y*. Những nghiên cứu trong thập kỷ vừa qua đã bác bỏ vai trò của kháng nguyên này. Ở loài chuột, không có kháng nguyên này, tinh hoàn vẫn phát triển (Mc Laren A., Simpson E., Tomomari K., Chandler F., Hogg M., 1984; Simpson E., Chandler P., Goulmy E., Disteche C.M., Ferguson - Smith M., Page D.C., 1987).

Cũng trong khoảng thời gian này, có một giả thuyết cho rằng tác động trội này là do thể nhiễm sắc Y có một yếu tố gọi là TDF (Ohno S., 1979). Gen của TDF có tác động như một yếu tố quyết định sự phát triển tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn. Do đó yếu tố này gọi là *yếu tố quyết định sự phát triển của tinh hoàn*, gọi tắt *TDF* (Testis Determining Factor). Sự có mặt của nó trên thể nhiễm sắc quyết định sự phát triển của tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn, sự vắng mặt nó trên thể nhiễm sắc quyết định sự phát triển của tuyến sinh dục trung tính thành buồng trứng.

Từ đó đến nay, người ta càng đi sâu vào việc nghiên cứu TDF trên thể nhiễm sắc của nhiều đối tượng nghiên cứu: người và động vật (chuột...) bình thường hay mắc tật đảo ngược giới tính... và dùng nhiều phương pháp nghiên cứu khác nhau: phương pháp tế bào di truyền, phương pháp thăm dò, phân tích DNA trên thể nhiễm sắc bằng các thử nghiệm trong đó cDNA đặc hiệu cho nam và nữ giới được sử dụng, phương pháp hoạ đồ, chia thể nhiễm sắc thành nhiều vùng như các vùng 1,2,3,4... rồi mỗi vùng chia thành khoảng, thí dụ vùng 1 được chia thành những khoảng 1A, 1B, 1C..., mỗi khoảng lại chia thành từng khúc để định khu locus gen (Hình 22.33).

Bằng các phương pháp này, dần dần người ta đã thu hẹp nơi khu trú của TDF trên thể nhiễm sắc Y, đã phân lập và định khu được hai gen đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn. Đó là *gen ZFY và gen SRY*.

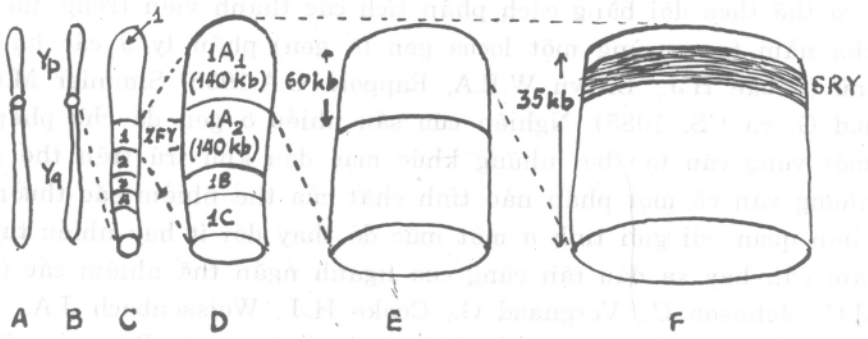
4.2.3.1. Vùng thể nhiễm sắc thường giả. Trước khi giới thiệu sự định khu nguyên phát TDF các gen ZFY và gen SRY, cần nói tới vùng thể nhiễm sắc thường giả (gọi tắt là PAR - Pseudo Autosomal Region) vì vùng này có ý nghĩa quan trọng đối với sự bắt chéo của các thể nhiễm sắc X và Y trong trường hợp bình thường và biên giới vùng này trên thể nhiễm sắc thường được dùng làm mốc để định khu

TDF và các ổ gen (locus gen). Cũng trong khoảng thời gian này, tại nhiều phòng thí nghiệm, người ta đã phân lập được những DNA rất tương đồng với nhau khu trú ở đầu ngành ngắn của các thể nhiễm sắc X và Y (Cooke H.J., Brown W.R.A., Rappold G.A.,1985; Simmler M.C., Rouyer F., Vergnaud G., và cộng sự 1985; Buckle V., Mandello C., Darling S., Craig I.W., Goodfellow P.N., 1985). Một số phòng thí nghiệm đã phát hiện những đoạn đa dạng mà sự phân ly các đoạn đó trên thể nhiễm sắc có thể theo dõi bằng cách phân tích các thành viên trong gia đình. Mỗi alen của cha nằm trong cùng một locus gen (ổ gen) phân ly ở các hậu thế nam cũng như nữ (Cooke H.J., Brown W.R.A, Rappold G.A.1985; Simmler M.C., Rouyer F., Vergnaud G. và CS, 1985). Nghiên cứu sâu nhiều ổ gen đã cho phép người ta xác định một vùng cấu tạo bởi những khúc mặc dầu khu trú trên thể nhiễm sắc giới tính nhưng vẫn có một phần nào tính chất của thể nhiễm sắc thường và biểu lộ một sự liên quan với giới tính ở một mức độ thay đổi ít hay nhiều tuỳ theo các khúc đó nằm gần hay xa đầu tận cùng của ngành ngắn thể nhiễm sắc (Rouyer F., Simmler M.C., Johnson C., Vergnaud G., Cooke H.J., Weissenbach J.A., 1986). Bởi vậy, vùng này được gọi là *vùng thể nhiễm sắc thường giả* (Burgoyne P.S., 1982), chiếm một khoảng 2.6000kb (Brown W.R.A., 1988), nghĩa là bằng 3-5% thể nhiễm sắc Y và là đoạn tận cùng ngành ngắn thể nhiễm sắc. Biên giới xa của nó là đầu tận cùng ngành ngắn thể nhiễm sắc (Hình 22.33 và 22.34). Trong trường hợp bình thường, vùng này là nơi chỉ xảy ra một sự bắt chéo duy nhất giữa các thể nhiễm sắc X và Y (Hình 22.34A) và vì có tính đặc hiệu cho thể nhiễm sắc Y nên TDF không nằm trong vùng này. Trên các thể nhiễm sắc giới tính X và Y, biên giới gần của vùng này định biên giới xa của *TDF* (Hình 22.34). Biên giới này được gọi tắt là PABY đối với thể nhiễm sắc Y (Pseudo-Autosomal Boundary of the Y chrosome - biên giới vùng thể nhiễm sắc thường giả của thể nhiễm sắc Y) và *PABX* đối với thể nhiễm sắc X (Pseudo-Autosomal Boundary of the X chromosome - biên giới vùng thể nhiễm sắc thường giả của thể nhiễm sắc X).

4.2.3.2 Định khu nguyên phát TDF và giải thích các trường hợp đảo ngược giới tính. Nhiều nghiên cứu tế bào di truyền thể nhiễm sắc X trong thời kỳ trước biến kỳ (kỳ giữa) lần phân chia thứ nhất của quá trình giảm phân ở nam giới XX (Magenis R.F., Webbs M.J., Mc Kean RS. 1982), ở chuột có đảo ngược giới tính (Singh L., Jone K.W., 1982) hoặc phân tích DNA ở ngành ngắn của thể nhiễm sắc X của nam giới XX (Guellain G., Casanova M., Bishop C. và cs, 1984) và thể nhiễm sắc Y ở nữ giới XY (Levilliers J., Quack B., Weissenbach J., Petit C., 1989) đã cho phép người ta định khu nguyên phát TDF ở đoạn xa ngành ngắn của thể nhiễm sắc Y Vì ở các nam giới XX, đoạn thể nhiễm sắc Y có mang TDF và nằm trên một đoạn thể nhiễm sắc X có kích thước khác nhau nên TDF phải khu trú trong một đoạn thể nhiễm sắc Y chung cho mọi nam giới.

Năm 1966, Ferguson - Smith đã nêu một giả thuyết rất hấp dẫn, cho rằng hai trường hợp đảo ngược giới tính, nam XX và nữ XY, phải do một bắt chéo bất thường giữa các thể nhiễm sắc X và Y có nguồn gốc từ cha. Theo mô hình này, thể nhiễm sắc Y này đã mất đoạn chứa locus mang TDF sẽ có mặt ở nữ giới XY, trong khi đó ở nam giới XX, thể nhiễm sắc X nhận locus này sẽ gây cảm ứng sự

phát triển tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn. Những nghiên cứu vừa kể trên đã đem lại những dẫn chứng cho giả thuyết này. Như vậy, theo mô hình của Ferguson - Smith (1966), ta có thể giải thích các trường hợp đảo ngược giới tính, nam XX và nữ XY như sau:



Hình 22.33. Lịch sử nghiên cứu vùng quyết định giới tính thể nhiễm sắc Y (Cải biên hình của Mc Laren, 1990).

A. Ford và cs (1959); Jacobs và Ross (1966); C.Page và CS (1986); D. Page và cs (1987); E Palmer và cs (1989); F, Sinclair và cs (1990).

1. Vùng thể nhiễm sắc thường giả; Yp. Ngành ngắn; Yq Ngành dài của thể nhiễm sắc Y.

- Toàn bộ đoạn thể nhiễm sắc Y gồm vùng thể nhiễm sắc thường giả và đoạn có mang TDF phải được chuyển sang một thể nhiễm sắc X của nam giới XX và bị khuyết ở thể nhiễm sắc Y của phụ nữ XY.

- Ngược lại, đoạn xa nhất của thể nhiễm sắc X có nguồn gốc từ cha phải không có mặt ở nam giới XX và có mặt trên thể nhiễm nhiễm sắc Y của nữ giới XY (Hình 22, 34B).

Cũng theo mô hình này, ta có thể phân biệt hai kiểu nam giới XX.

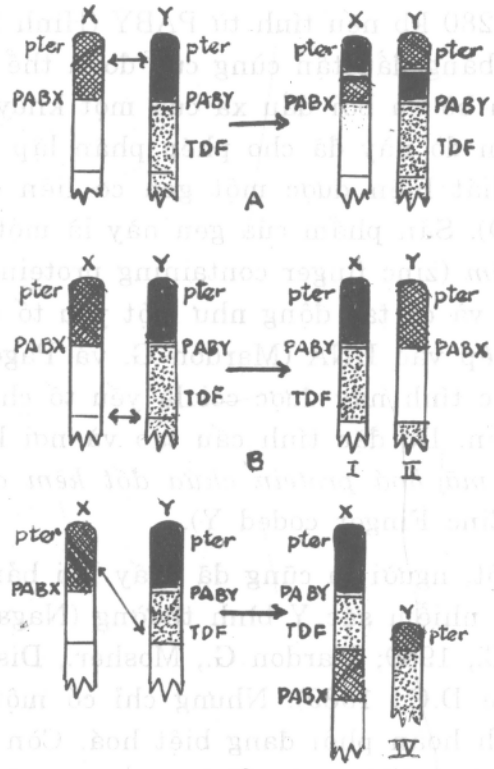
- Nam giới XX có mang một đoạn thể nhiễm sắc Y chứa locus có TDF trên một thể nhiễm sắc X có nguồn gốc từ cha. Nam giới này được gọi tắt là nam giới XXY+.

- Nam giới XX không mang đoạn thể nhiễm sắc Y đó trên thể nhiễm sắc X có nguồn gốc từ cha. Nam giới này gọi tắt là nam giới XXY-.

Đồng thời ta cũng có thể phân biệt hai kiểu nữ giới XY.

- Nữ giới XY có một đoạn thể nhiễm sắc Y chứa locus mang TDF nằm trên thể nhiễm sắc Y. Nữ giới này được gọi tắt là nữ giới XYp+.

- Nữ giới XY có khuyết đoạn thể nhiễm sắc Y ấy (đoạn có mang locus chứa TDF) trên thể nhiễm sắc Y. Nữ giới này được gọi tắt là nữ giới XYp-.



Hình 22.34. Những bắt chéo bình thường và bất thường của các thể nhiễm sắc X và Y ở loài người.

A. Bắt chéo bình thường giữa các thể nhiễm sắc X và Y trong vùng thể nhiễm sắc thường giả; B. Bắt chéo bất thường giữa những vùng đặc biệt của các thể nhiễm sắc X và Y; C. bắt chéo bất thường giữa vùng thể nhiễm sắc thường giả của thể nhiễm sắc X với những khúc đặc biệt của thể nhiễm sắc Y.

Đoạn màu trắng: những khúc đặc biệt của thể nhiễm sắc X; Đoạn có chấm nhỏ: những khúc đặc biệt của thể nhiễm sắc Y; Đoạn có vạch tréo nhau; Vùng thể nhiễm sắc thường giả của thể nhiễm sắc X thuộc cha; Đoạn mầu đen: Vùng thể nhiễm sắc thường giả của thể nhiễm sắc Y có nguồn gốc từ cha; pter. Đầu tận cùng của ngành ngắn.

I, II, III, IV. Những thể nhiễm sắc giới tính đã được sắp xếp lại thấy ở nam giới XX (I, III) và ở nữ giới XY (II, IV). Kiểu IV cũng có thể xảy ra do một khuyết đoạn tiếp theo sau bắt chéo bình thường.

Mũi tên chỉ điểm tái tổ hợp: mũi tên kép.

TDF: Yếu tố quyết định phát triển tinh hoàn; PABX và PABY: Biên giới gần vùng thể nhiễm sắc thường giả của các thể nhiễm sắc X và Y.

4.2.3.3 Định khu tinh vi TDF và sự phát hiện gen ZFY.

Page và cộng sự (1987) đã thăm dò DNA ở những khúc thể nhiễm sắc Y được bảo tồn trên thể nhiễm sắc Y của động vật có vú có rau và nằm trong khoảng 1A2. Khoảng này nằm trong vùng 1 và chiếm 140kb và

chen vào giữa 140 và 280 kb nếu tính từ PABY (Hình 22.33D) và được định ranh giới của bờ gần bằng đầu tận cùng của đoạn thể nhiễm sắc Y có mặt ở nam giới XX và của bờ xa bởi đầu xa của một khuyết đoạn nằm xen kẽ ở nữ giới XY. Sự thăm dò này đã cho phép phân lập được DNA tương ứng với khúc ấy và đã phát hiện được một gen có liên quan tới TDF gọi là gen ZFY (Hình 22.33D). Sản phẩm của gen này là một protein đặc biệt gọi là protein *chứa đốt kẽm* (zinc finger containing protein). Protein này có đặc tính của *protein* nhân và có tác động như một yếu tố điều hoà sự sao chép bằng cách gắn trực tiếp vào DNA (Mardon G. và Page D.C., 1989). Những yếu tố sao chép có đặc tính này được coi là yếu tố chủ yếu kiểm soát một số quá trình phát triển. Do đặc tính cấu tạo và nơi khu trú, gen đã phát hiện được gọi là *gen mã hoá protein chứa đốt kẽm của thể nhiễm sắc Y* gọi tắt là *gen ZFY* (Zinc Finger coded Y).

Mặt khác, ở chuột, người ta cũng đã thấy hai bản sao của gen này là Zfy1 và Zfy2 trên thể nhiễm sắc Y bình thường (Nagamine C.M., Chan K., Cozak G.M., Lau Y.F.C., 1989; Mardon G., Mosher., Disteche G.M., Nishioka Y., Mc Laren A., Page D.C., 1989). Nhưng chỉ có một bản sao ấy là Zfy1 được biểu lộ trong tinh hoàn phôi đang biệt hoá. Còn ở những phôi mà tế bào sinh dục nguyên thuỷ không có khả năng tạo thành dòng tinh trong tuyến sinh dục, người ta không phát hiện được sự biểu lộ của bản sao (Koopman P., Gubbay J., Collinon G., Lowell Badge R., 1989). Như vậy sự biểu lộ Zfy có liên quan tới sự có mặt của tế bào sinh dục nguyên thuỷ ở mầm tuyến sinh dục mà không cần thiết cho sự biệt hoá tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn.

4.2.3.4. Định khu tinh vi TDF và sự phát hiện gen SRY. Gần đây, một tái khảo sát thể nhiễm sắc Y khuyết đoạn ở một khoảng trong đó có chứa ZFY đã cho thấy thể nhiễm sắc ấy bị khuyết đoạn ở vùng gần PABY (Page D.C., Fischer E.M.C., Mc Gillivray B., Brown L.G., 1990). Như vậy trên thể nhiễm sắc Y phải xảy ra một sự sắp xếp phức tạp và có thể có 2 nơi xảy ra khuyết đoạn, một là ở vùng chung quanh ZFY và hai là ở vùng chung quanh PABY.

Bởi vậy người ta đã tiến hành thăm dò DNA trong các khúc nằm trong khoảng 1A1 và đã phát hiện một gen khác nằm trong một khúc được bảo tồn trên thể nhiễm sắc Y của động vật có vú và người. Khúc này trải dài trên 4kb (Hình 22.33E,F) (Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S. và cs, 1990). Protein được mã hoá bởi gen này có đặc tính của một protein nhân không có histon và thuộc *nhóm có tính linh hoạt cao.* Nhóm này được gọi tắt là HMG (High Mobility Group) (Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S., và CS, 1990; Gubbay J., Collignon J., Koopman P. và cs, 1990). Protein HMG

cũng được coi là protein điều hoà sự sao chép bằng cách gắn với DNA. Một sản phẩm sao chép của gen này là gen Sry đã được thấy ở phôi chuột, trong mào sinh dục đang biệt hoá thành tinh hoàn (Gubbay J., Collignon J., Koopman P. và CS, 1990). Bởi vậy gen này được gọi là *gen của vùng quyết định giới tính trên thể nhiễm sắc Y*, gọi tắt là *gen SRY* (Sex Determining Region of the Y chromosome).

Nhiều nghiên cứu đã xác định vai trò của gen này, quan trọng nhất là nghiên cứu chuyển gen. Ghép một đoạn thể nhiễm sắc Y 14kb vào thể nhiễm sắc X của chuột có giới tính di truyền cái XX làm cho chuột này có kiểu hình của chuột đực, không có đường sinh dục của chuột cái trong khi đó lại có đường dẫn tinh và tinh hoàn phát triển tuy rằng tinh hoàn của nó hơi nhỏ hơn tinh hoàn của chuột đực bình thường. Điều này cho phép người ta nghĩ rằng Sry có thể kích động một loạt quá trình phát triển giới tính đực thể hiện bằng sự tổng hợp *hormon kháng ống cận trung thận*, còn gọi là AMH (Anti - Mullerian Hormone - ống cận trung thận trước đây còn gọi là ống Muller) bởi tế bào Sertoli đã được phát triển và tiếp theo sau là sự sản xuất ra testosteron và dẫn suất của chất này là dihydro-testosterone bởi tế bào kẽ của tinh hoàn (còn gọi là tế bào Leydig) cũng đã được biệt hoá và phát triển.

4.2.4. Quan niệm hiện nay về sự biệt hoá giới tính.

Ngày nay người ta cho rằng nữ giới là hướng phát triển cơ bản của phôi người. Khi có mặt của gen SRY ở những giai đoạn phát triểm sớm của cá thể, phôi người sẽ phát triển thành nam giới, nếu không nó sẽ phát triển thành nữ giới. Trong các giai đoạn phát triển cá thể tiếp theo, ngoài yếu tố SRY, còn có vai trò của các hormon và các yếu tố khác mà một phần lớn được mã hoá bởi thể nhiễm sắc thường.

4.3. NHỮNG YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH SỰ BIỆT HOÁ CỦA CÁC CƠ QUAN SINH DỤC TRUNG TÍNH

4.3.1. Những yếu tố quyết định sự biệt hoá các tuyến sinh dục trung tính.

Sự kiện đầu tiên và quan trọng nhất là tế bào sinh dục nguyên thuỷ phải có mặt ở mào sinh dục. Theo các kết quả nghiên cứu trên, ở giống đực có lẽ gen ZFY đóng vai trò quan trọng đối với sự có mặt của các tế bào đó.

4.3.1.1 Ở phôi có giới tính di truyền là nam.

- Sự kiện rất quan trọng là tế bào biểu mô của các dây sinh dục tuỷ phải có gen SRY quyết định sự phát triển của tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn. Do có gen này, tế bào biểu mô đó sẽ biệt hoá thành tế

bào Sertoli. Những tế bào biểu mô của dây sinh dục tuỷ chỉ biệt hoá thành những tế bào Sertoli khi chúng mang gen này.

- Mặc dầu cơ chế còn chưa rõ, ngày nay người ta thấy sự tiếp xúc mật thiết giữa tế bào sinh dục nguyên thuỷ với tế bào Sertoli đóng vai trò quan trọng trong sự biệt hoá và tiến triển của các tế bào thuộc dòng tinh. Sự tương tác giữa hai loại tế bào này xảy ra rất nhanh, ngay sau khi tế bào sinh dục nguyên thuỷ di cư tới mầm tuyến sinh dục. Nó cũng mau chóng ức chế sự gián phân của các tế bào sinh dục và ngăn cản tế bào này tiến hành giảm phân. Bởi vậy các quá trình phân chia tế bào này, đặc biệt là quá trình giảm phân không xảy ra cho tới khi dậy thì.

- Khi bắt đầu biệt hoá thành tế bào Sertoli do đáp ứng với tác động của SRY, những *tế bào tiền Sertoli* (có nguồn gốc từ tế bào biểu mô của các dây sinh dục tuỷ) tiết ra một loại hormon thuộc loại glycoprotein gọi là *hormon kháng ống cận trung thận* hay AMH (AntiMullerian Hormone) hoặc *chất ức chế ống cận trung thận*, gọi tắt là MIS (Mullerian Inhibiting Substance).

- Đáp ứng lại tác động của AMH, tiết ra bởi tế bào Sertoli, những tế bào trung mô nằm trong mào sinh dục biệt hoá thành tế bào kẽ của tinh hoàn (còn gọi là tế bào Leydig). Những tế bào này tiết ra testosteron và những dẫn suất của chất này như dihydrotestosron, những hormon thuộc loại steroid. Trong những giai đoạn sớm của quá trình tạo cá thể, sự bài tiết testosteron bởi tế bào kẽ của tinh hoàn được điều hoà bởi một hormon thuộc loại peptid là *hormon hướng sinh dục của màng đệm* (chorionic gonado tropine) tiết ra bởi rau. Nhưng sau đó, trong quá trình phát triển cá thể, những hormon hướng sinh dục tiết ra bởi phần trước tuyến yên lại kiểm soát sự bài tiết những hormon nam tính hoá thuộc loại steroid (androgen).

4.3.1.2. Ổ phôi có giới tính di truyền là nữ.

- Các tế bào biểu mô của dây sinh dục vỏ vì không có thể nhiễm sắc Y nên không có SRY. Bởi vậy chúng không biệt hoá thành tế bào Sertoli. Chúng biệt hoá thành những tế bào nang để tạo ra các nang trứng chứa tế bào sinh dục. Do không có tế bào Sertoli, tế bào Leydig cũng không được tạo ra. AMH, testosteron và dihydrotestosteron không được sản xuất.

- Sự biệt hoá của tế bào sinh dục nguyên thuỷ thành noãn nguyên bào rồi thành noãn bào 1, các quá trình gián phân của noãn nguyên bào và quá trình giảm phân của noãn bào 1 tới giai đoạn diakinesis trong kỳ đầu phần chia thứ nhất của quá trình giảm phân là do sự tương tác giữa tế bào nang và tế bào sinh dục chưa đủ tới mức để ức chế các quá trình này. Khi sự tương tác giữa các tế bào đó đã đủ mức cần thiết, nó sẽ ức

chế mọi quá trình biệt hoá và tiến triển của các tế bào thuộc dòng noãn và ức chế quá trình giảm phân của noãn bào 1 tới khi dậy thì. Ở nữ giới, có lẽ sự tiếp xúc giữa trung thận và mào sinh dục cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình tiến triển và biệt hoá của các tế bào thuộc dòng noãn trong giai đoạn đầu.

4.3.2 Những yếu tố gây sự biệt hoá các đường sinh dục và các cơ quan sinh dục ngoài trung tính.

4.3.2.1 Ở phôi có giới tính di truyền nam.

- Vì AMH tiết ra bởi tế bào Sertoli có tác dụng ức chế sự phát triển của ống cận trung thận nên ống này thoái hoá, teo đi rồi biến mất.

-Bị cảm ứng bởi testosteron tiết ra bởi tế bào Leydig, ống trung thận dọc biệt hoá và phát triển thành các đường sinh dục nam.

- Do bị cảm ứng bởi dihydrotestosteron tiết ra bởi tế bào Leydig, một số mầm được phát triển từ đoạn cuối của ống trung thận dọc, biệt hoá và phát triển thành các tuyến phụ thuộc niệu đạo của nam giới, thí dụ tuyến tiền liệt, củ sinh dục phát triển, các nếp sinh dục và gờ môi - bìu phát triển, sát nhập với nhau, các rãnh và khe niệu sinh dục khép lại, tạo ra bìu, dương vật, niệu đạo dương vật và niệu đạo quy đầu.

- Khi dậy thì, do lượng testosteron tiết ra bởi tế bào Leydig tăng lên, lòng ống sinh tinh xuất hiện và giới tính thứ phát bắt đầu phát triển.

4.3.2.2 Ở phôi người có tính di truyền nữ.

- Do không có tế bào Sertoli, AMH không được sản xuất, ống cận trung thận không bị tác động ức chế của hormon này, sẽ biệt hoá và phát triển thành vòi trứng, tử cung và một phần âm đạo.

- Do không có tế bào Leydig, testosteron không được sản xuất, ống trung thận dọc không chịu tác động cảm ứng của chất này, sẽ thoái hoá, teo đi và biến mất, các đường dẫn tinh không được tạo ra.

- Cũng do không có dihydrotestosteron tiết ra bởi tế bào Leydig, củ sinh dục kém phát triển, tạo thành âm vật, những nếp sinh dục và gờ môi - bìu cũng kém phát triển, không sát nhập với nhau và tạo ra môi nhỏ và môi lớn. Tiền đình cũng được tạo ra.

4.4. PHÁT TRIỂN GIỚI TÍNH BẤT THƯỜNG

Nhiều phát triển giới tính bất thường là do những đột biến bất thường của thể nhiễm sắc thường hay thể nhiễm sắc giới tính. Người ta không lấy làm lạ rằng những đột biến của vùng quyết định giới tính trên thể nhiễm sắc Y (SRY) cũng có tác động mạnh như khuyết đoạn hay lắp đoạn (duplication)

của thể nhiễm sắc giới tính. Tuy nhiên một số dị tật bẩm sinh của các cơ quan sinh dục là do những biến đổi gen trên thể nhiễm sắc thường.

4.4.1. Giảm sản buồng trứng.

Tật này, thấy trong hội chứng Turner, đặc trưng bởi kiểu nhân 45,X. Những tế bào sinh dục nguyên thuỷ đều xuất hiện và di cư đến mầm tuyến sinh dục nhưng sự phát triển của nang trứng rất kém hay không xảy ra. Trong nửa cuối của đời sống trong bụng mẹ, nhiều tế bào sinh dục nguyên thuỷ thoái hoá và 6 tháng sau khi đứa trẻ ra đời, buồng trứng không chứa tế bào ấy. Sau khi trẻ ra đời, buồng trứng không sản xuất hormon, sự biệt hoá của ống cận trung thận và các cơ quan sinh dục ngoài ngừng lại và các đặc tính sinh dục giữ ở trạng thái trẻ em (có nhi tính).

4.4.2. Loạn sản tuyến sinh dục đơn giản.

Trong trường hợp này, cá thể có kiểu nhân 46,XX hay 46,XY. Không có sự tạo ra và di cư của tuyến sinh dục. Tuyến sinh dục trung tính không biệt hoá do đó không có cả buồng trứng lẫn tinh hoàn. Do không có sự cảm ứng của các đường sinh dục trung tính với testosteron và dihydrotestosteron nên ống cận trung thận và cơ quan sinh dục ngoài trung tính phát triển theo hướng của nữ giới nhưng ngừng lại sau khi trẻ ra đời như trong hội chứng Turner. Những triệu chứng khác của hội chứng Turner không có.

4.4.3 Tinh hoàn nữ tính hoá.

Tật này được đặc trưng bởi kiểu nhân 46,XY nhưng những cơ quan sinh dục ngoài biểu lộ nữ tính. Đó là do không có sự đáp ứng hay kém đáp ứng của các cơ quan sinh dục ngoài trung tính với dihydrotestosteron tiết ra bởi tế bào Leydig. Bởi vậy cơ quan sinh dục ngoài kém phát triển và giống như ở người con gái bình thường. Vì bệnh nhân có tinh hoàn và tế bào Sertoli tiết ra AMH nên những ống cận trung thận thoái hoá, không tạo ra vòi trứng, tử cung và âm đạo. Tinh hoàn thường nằm ở ống bẹn hay ở môi lớn. Không có sự tạo tinh trùng. Tần số ung thư hoá cao.

4.4.4 Giảm năng tuyến sinh dục.

Trong những trường hợp trẻ em trai hay gái không có những biến đổi phát triển có liên quan tới sự dậy thì, nguyên nhân thường gặp là do thiếu những hormon steroid có quan hệ với giới tính: testosteron ở nam giới và estrogen ở nữ giới. Người ta đã biết sự sản xuất các steroid có quan hệ với giới tính trong tuổi dậy thì được kích thích bởi sự tăng trong máu lượng hormon hướng sinh dục tiết ra bởi tuyến yên. Như vậy *giảm năng tuyến sinh dục* có thể vừa do bản thân tuyến sinh dục, vừa do vùng dưới đồi hay tuyến yên. Người ta phân biệt hai trường hợp giảm năng tuyến sinh dục: *nguyên phát* và *thứ phát*.

4.4.4.1. Giảm năng tuyến sinh dục nguyên phát. Trong trường hợp này, vùng dưới đồi và tuyến yên đều bình thường và sản xuất các hormon hướng sinh dục và các hormon này lưu thông trong máu. Nhưng tuyến sinh dục không đáp ứng với sự tăng tiết steroid có quan hệ với giới tính. Một số lớn trường hợp giảm năng tuyến sinh dục nguyên phát có liên quan tới một hay hai trường hợp sai lệch chủ yếu của thể nhiễm sắc. Một số ít trường hợp còn chưa rõ.

- *Ở nam giới* giảm năng tuyến sinh dục thường là một triệu chứng của hội chứng Klinefelter. Kiểu thường gặp nhất là 47,XXY. Trong mọi trường hợp, tật nay là do thiếu tế bào kẽ của tinh hoàn (tế bào Leydig), do đó những steroid có liên quan tới nam tính không được sản xuất đủ. Bởi vậy tinh hoàn nhỏ, bệnh nhân mắc chứng vô tinh trùng hay ít tinh trùng. Nhiều bệnh nhân mắc chứng vú to hay có trạng thái bị thiến nhẹ (en-nuchoidisme).

- *Ở nữ giới.* Giảm năng tuyến sinh dục nguyên phát thường có liên quan tới hội chứng Turner. Nguyên nhân là do kiểu nhân 45,X hay do khảm 45,X/46,XX. Ngoài sự không phát triển đầy đủ giới tính lúc dậy thì, hội chứng Turner còn được đặc trưng bởi một loạt dị tật bẩm sinh bao gồm vóc người lùn, cổ rụt, hẹp động mạch chủ và u nang bạch huyết ở cổ.

4.4.4.2. Giảm năng tuyến sinh dục thứ phát. Trường hợp này do những tật ở vùng dưới đồi hay ở phần trước tuyến yên. Ở những cá thể mắc chứng giảm năng tuyến sinh dục thứ phát, các hormon hướng sinh dục cũng như các steroid có liên quan tới giới tính được sản xuất ít. Nguyên nhân rất thường gặp là vùng dưới đồi bài tiết không đủ *yếu tố giải phóng hormon hướng sinh dục* (GnRF) giống như trong trường hợp nam giới có trạng thái thiến nhẹ. Một trường hợp hiếm gặp của của giảm năng tuyến sinh dục thứ phát ở nam giới là do phần trước tuyến yên có rối loạn bài tiết hormon hoàng thể hoá LH. Hormon này không có hoạt tính sinh học. Nhiều rối loạn giảm năng tuyến sinh dục thứ phát ở nam và nữ giới có tính di truyền do gen lặn nằm trên thể nhiễm sắc thường.

4.4.5 Lưỡng tính.

Người ta phân biệt hai loại lưỡng tính: *lưỡng tính giả* thường gặp và *lưỡng tính thật* hiếm gặp hơn.

4.4.5.1 Lưỡng tính giả. Lưỡng tính giả có tần số chiếm khoảng 1/1.000. Trong trường hợp này, cá thể có tuyến sinh dục thuộc một giới nhưng các cơ quan sinh dục ngoài thuộc giới khác. Người ta phân biệt hai loại lưỡng tính giả:

. *Lưỡng tính giả nam* trong đó những cá thể có giới tính di truyền là nam, có kiểu nhân 46,XY, có tinh hoàn nhưng các cơ quan sinh dục ngoài biểu lộ đặc tính của nữ giới.

. *Lưỡng tính giả nữ,* trong đó cá thể có giới tính di truyền là nữ, có kiểu nhân 46,XX, có buồng trứng nhưng các cơ quan sinh dục ngoài biểu lộ đặc tính của nam giới.

- *Lưỡng tính giả nam.* Cá thể có giới tính di truyền nam nhưng sự thiếu hụt tác động của androgen dẫn tới hiện tượng nữ tính hoá các cơ quan sinh dục ngoài. Cấu trúc của các cơ quan sinh dục ngoài là do sự bài tiết các steroid có quan hệ tới giới tính bị ức chế. Như đã trình bày trong mục trên, ở nam giới, sự biệt hoá các cơ quan sinh dục ngoài phụ thuộc vào hormon dihydrotestosteron tiết ra bởi tế bào kẽ của tinh hoàn (tế bào Leydig). Khi chỉ có sự bài tiết dihydrotestosterone bị ức chế, hiện tượng nữ tính hoá các cơ quan sinh dục ngoài xảy ra. Trong khi đó sự ức chế bài tiết testosterone (và vì thế mọi androgen là dẫn suất của testosteron, bao gồm cả dihydrotestosterone cũng bị ức chế) sẽ có tác động trên nhiều cơ quan, bao gồm cả ống trung thận và não. Vì mọi cá thể có lưỡng tính giả nam có tinh hoàn nên AMH được bài tiết, do đó các đường dẫn tinh phát triển và không có các đường sinh dục phát sinh từ ống cận trung thận như vòi trứng, tử cung và âm đạo.

Biểu hiện chung nhất của lưỡng tính giả nam là tật *lỗ đái dưới* với mọi mức độ khác nhau như đã trình bày trong mục trên (xem mục 2.5.2.4). Ngoài ra còn có những trường hợp nghiêm trọng hơn trong đó lỗ đái mở ra ở khắp mặt dưới của bìu và dương vật do các gờ môi - bìu và nếp sinh dục hoàn toàn không sát nhập với nhau, các khe và rãnh niệu sinh dục cũng hoàn toàn không khép lại.

Về nguyên nhân, người ta phân biệt hai trường hợp lưỡng tính giả nam: lưỡng tính giả nam *do thiếu 5α - reductase* và lưỡng tính giả nam *do thiếu testosteron:*

+ *Lưỡng tính giả nam do thiếu 5α - reductase.* Enzym 5 α - reductase có tác dụng chuyển testosteron thành dihydrotestosteron. Những đột biến làm giảm lượng enzym này không gây hậu quả ở nữ giới nhưng ở nam giới sẽ dẫn tới sự giảm lượng dihydrotestosteron bài tiết ra bởi tuyến kẽ của tinh hoàn, do đó gây ra tật lỗ đái dưới và các cơ quan sinh dục ngoài có cấu tạo giống như ở nữ giới khi ra đời. Những cá thể này có tinh hoàn nằm trong ống bẹn hay ở gờ môi bìu. Tế bào Sertoli sản xuất ra AMH và tuyến kẽ tinh hoàn sản xuất ra testosteron ở thời điểm thích hợp. Bởi vậy không có những đường sinh dục nữ phát sinh từ ống cận trung thận như

vòi trứng, tử cung và âm đạo nhưng ống trung thận dọc biệt hoá thành những đường dẫn tinh.

Ở những cá thể có lưỡng tính giả nam theo kiểu này, khi dậy thì, sự tăng đột ngột lượng testosteron trong máu có thể gây ra sự biệt hoá của các cơ quan sinh dục ngoài và các tuyến phụ thuộc niệu đạo như tuyến tiền liệt, làm cho các cơ quan này có cấu tạo điển hình của các cơ quan thuộc nam giới. Các nếp sinh dục và gờ môi bìu sát nhập với nhau hoàn toàn, các rãnh và khe niệu sinh dục cũng khép lại hoàn toàn. Như vậy dương vật và bìu có thể có cấu trúc điển hình cho nam giới. Những cá thể này có khả năng sinh con. Lượng testosteron bình thường trong đời sống phôi thai và sau dậy thì được coi là do sự biệt hoá bình thường của não theo hướng nam giới.

+ *Lưỡng tính giả nam do thiếu testosteron.* Những đột biến tác động trên các enzym cần thiết cho sự tổng hợp testosteron như 20, 22 desmolase, 17 hydrolase, steroid 17, 20 desmolase và 17 β - hydroxysteroid dehydrogenase gây ra sự thiếu hụt testosteron hay không có testosteron. Những tác động gây ra lưỡng tính giả này sẽ biểu hiện trên mọi cấu trúc mà sự biệt hoá của chúng phụ thuộc vào sự có mặt của androgen. Các ống trung thận dọc không biệt hoá và phát triển, do đó không có các đường dẫn tinh, tinh hoàn không sa xuống bìu, các cơ quan sinh dục ngoài có đặc tính của nữ giới. Vì không có testosteron được bài tiết ra cho đến khi dậy thì nên ở thời kỳ này các cơ quan sinh dục ngoài vẫn giữ đặc tính của nữ giới. Sự nữ tính hoá các cơ quan ấy không thể đảo ngược trở lại để trở thành có đặc tính của nam giới. Tuy nhiên tinh hoàn vẫn phát triển và tế bào Sertoli vẫn bài tiết ra AMH nên ống cận trung thận thoái triển, tử cung, vòi trứng và âm đạo không được tạo ra.

- *Lưỡng tính giả nữ.* Lưỡng tính giả nữ ít gặp hơn lưỡng tính giả nam. Cá thể mắc lưỡng tính giả nữ có giới tính di truyền là nữ, có buồng trứng nhưng các cơ quan sinh dục ngoài phát triển mạnh tới mức bất thường do sự bài tiết steroid có quan hệ tới giới tính tăng lên. Ở những cá thể này, sự nam tính hoá các cơ quan sinh dục ngoài có thể xảy ra ở các mức độ khác nhau từ sự phì đại của âm vật, sự sát nhập từ một phần tới toàn phần các gờ môi - bìu và nếp sinh dục làm cho các cơ quan sinh dục ngoài ít nhiều hay hoàn toàn giống nhau như ở nam giới. Nói chung những trường hợp lưỡng tính giả nữ là do tác động của một lượng quá thừa androgen ở thai có giới tính di truyền nữ. Lượng androgen quá thừa ấy có thể do:

. Quá sản của tuyến thượng thận vỏ trong thời kỳ biệt hoá tuyến sinh dục, do đó có *hội chứng thượng thận sinh dục*. Hội chứng này có thể do sự di truyền một gen lặn trên thể nhiễm sắc thương.

. U tuyến thượng thận vỏ.

. Tiêm androgen hay hormon thuộc loại progesteron có tác dụng giống như androgen quá nhiều cho người mẹ đang có thai. Bởi vậy, cần tránh tiêm cho người mẹ đang có thai quá nhiều các hormon này.

4.4.5.2. Lưỡng tính thật. Lưỡng tính thật rất hiếm gặp. Cá thể có lưỡng tính thật có thể có kiểu nhân của cả nam giới lẫn nữ giới: 46, XY, 46,XX hay có khảm 45,X/46,XY, 46,XX/47,XXY hay 46,XX/46,XY hay 46,XY/45,XO. Những trường hợp khảm này dễ giải thích: ở các cá thể này buồng trứng phát triển từ những tế bào không mang thể nhiễm sắc Y, trong khi đó tinh hoàn phát triển từ những tế bào có thể nhiễm sắc ấy. Có những dẫn chứng cho thấy những trường hợp lưỡng tính với kiểu nhân 46,XX cũng có thể có khảm với một vài tế bào có tính chất của nam giới. Rõ ràng là ở một vài tế bào của cá thể này, trên thể nhiễm sắc có một đoạn ngành ngắn của thể nhiễm sắc Y mang locus chứa gen SRY. Sự có mặt của đoạn ấy trên thể nhiễm sắc là do sự bắt chéo bất thường giữa các thể nhiễm sắc Y và các thể nhiễm sắc X trong quá trình giảm phân của các tế bào dòng tinh từ thế hệ trước.

Trường hợp lưỡng tính thật 46,XY khó giải thích hơn. Nguyên nhân có thể do có khảm với một vài đột biến của thể nhiễm sắc Y hay do trên thể nhiễm sắc X có vùng *quyết định sự phát triển của buồng trứng*. Trên thể nhiễm sắc X, người ta đã phát hiện một gen gọi là *gen mã hoá protein chứa đốt kẽm của thể nhiễm sắc X*, viết tắt là ZFX (Zinc Finger coded of the X chromosome) tương ứng với gen ZFY thấy trên thể nhiễm sắc Y như đã nói trên. (Weissenbach J. và Petit C., 1990).

Như vậy trên cá thể lưỡng tính thật, người ta thấy có cả buồng trứng lẫn tinh hoàn. Có thể tinh hoàn nằm một bên, buồng trứng nằm ở bên kia (hiếm gặp) hoặc cả hai tuyến sinh dục đó nằm cùng một bên, còn bên kia không có hay chỉ có tuyến sinh dục chưa biệt hoá. Chỉ có một vòi trứng và chỉ có một sừng tử cung phát triển ở bên có buồng trứng. Những tuyến sinh dục của cá thể lưỡng tính thường tạo ra một *ovotestis* nghĩa là vùng tuỷ của tuyến sinh dục là tinh hoàn trong đó có ống sinh tinh, còn vùng vỏ của tuyến là buồng trứng chứa các nang trứng.

Ở một số ít cá thể lưỡng tính thật, buồng trứng phát triển và có thể xảy ra sự rụng trứng và trứng có thể thụ tinh và phát triển để tạo ra cá thể mới nhưng sự phát triển ấy không tới đúng kỳ hạn. Đường dẫn tinh

bao giờ cũng phát triển tới mức trưởng thành, nhưng quá trình tạo tinh trùng hãn hữu có thể phát hiện được và người ta còn chưa rõ trong trường hợp này sự tạo ra những tinh trùng có xảy ra bình thường không để có thể tạo ra những tinh trùng có khả năng sống và gây thụ tinh cho noãn? Cũng trong những trường hợp này, cơ quan sinh dục ngoài thường không phân biệt rõ thuộc nam hay nữ giới và nhìn vẻ ngoài của cá thể, ta cũng không phân biệt được cá thể thuộc nam hay nữ giới. Một số ít cá thể lưỡng tính thật được coi là nam giới vì dương vật thường có mặt khi trẻ ra đời.

Vậy trong trường hợp lưỡng tính thật, quy luật quyết định giới tính tuyệt đối của tuyến sinh dục loài người và động vật có vú có một ngoại lệ. Có một số trường hợp lưỡng tính thật chưa thể giải thích được.

CHƯƠNG 23

HỆ NỘI TIẾT

Nguồn gốc và sự phát triển của tuyến tùng, của gan, tụy nội tiết và của tuyến kẽ tinh hoàn đã được trình bày trong các chương trước (xem chương 14, chương 19 và chương 22). Trong chương này ta chỉ nghiên cứu sự phát triển của tuyến giáp, tuyến cận giáp, những phó hạch, tuyến thượng thận và tuyến yên.

1. TUYẾN GIÁP

Những tế bào tuyến của tuyến giáp có hai nguồn gốc khác nhau: *mầm tuyến giáp* sẽ sinh ra những tế bào nang, còn *thể mang cuối* sẽ sinh ra những tế bào cận nang (tế bào C).

1.1. PHÁT TRIỂN CHỦNG LOẠI

1.1.1. Mầm tuyến giáp.

1.1.1.1. Ở các động vật tiền dây sống. Không có tuyến giáp

1.1.1.2. Ở cá miệng tròn.

Trong thời kỳ biến hình, ở sàn miệng của ấu thể, nội bì sàn miệng lõm vào trung mô bên dưới, tạo thành một cái rãnh gọi là *rãnh dưới mang*. Rãnh này khép lại, tạo thành một tuyến giáp đơn giản cấu tạo bởi một túi nhỏ chứa một loại chất keo.

1.1.1.3. Ở động vật có vú. Mầm tuyến giáp xuất hiện ở giai đoạn khúc nguyên thuỷ rất sớm dưới dạng một chỗ tăng sinh biểu mô nội bì thấy ở sàn họng.

1.1.2. Thể mang cuối.

1.1.2.1. Ở các động vật không màng ối. Thể mang cuối phát sinh từ các túi mang nội bì cuối cùng. Cần chú ý rằng số lượng túi mang nội bì thay đổi theo từng loài. Đôi khi các mầm bên của thể mang cuối họp lại với nhau tạo thành một đám tế bào đến dán vào màng ngoài tim.

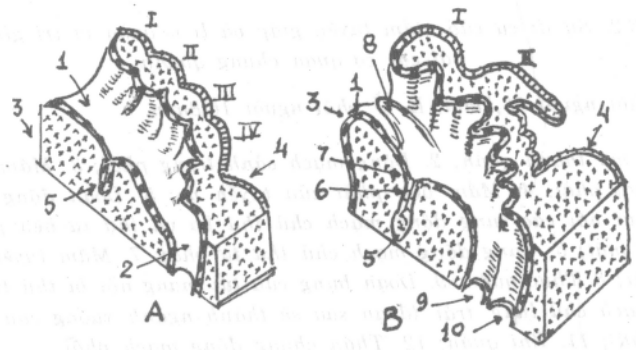
1.1.2.2. Ở các loài rắn và chim. Những thể mang cuối là những tuyến tách rời tuyến giáp.

1.1.2.3. Ở động vật có vú. Thể mang cuối phát sinh từ túi mang nội bì thứ năm rồi đến sát nhập vào những thuỳ bên của tuyến giáp.

1.2. PHÁT TRIỂN BÌNH THƯỜNG

1.2.1. Tạo cơ quan.

1.2.1.1. Phát triển của mầm tuyến giáp. Ở phôi người, mầm tuyến giáp xuất hiện vào khoảng tuần thứ ba, dưới dạng một chỗ tăng sinh của tế bào biểu mô nội bì sàn họng, xen vào giữa củ lẻ và lồi dưới mang, ở điểm sau này sẽ trở thành *lỗ tịt* (Hình 17.9). Biểu mô tăng sinh ấy tạo ra một dây tế bào xâm nhập vào trung mô bên dưới (Hình 23.1A) rồi di cư về phía đuôi phôi ở phía trước ruột họng, dưới dạng một cái túi thừa có hai thuỳ (Hình 23.1B). Trong quá trình di cư, mầm tuyến giáp còn nối với sàn họng bởi một ống hẹp gọi là *ống giáp - lưỡi.* Về sau ống ấy bị bịt lại và biến đi.



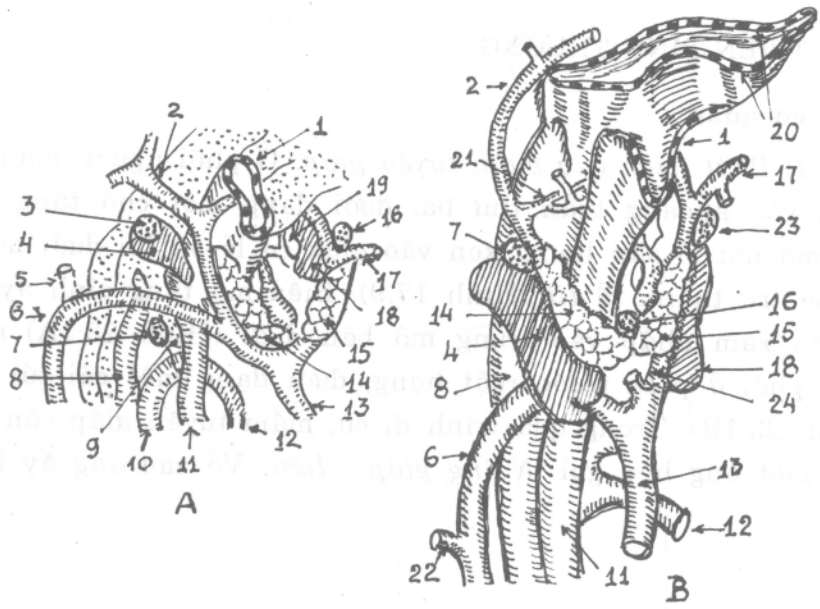
Hình 23.1. Mầm tuyến giáp.

A. Nơi phát sinh; B. Ống giáp - lưỡi.

1. Sàn họng; 2. Ruột họng; 3. Nội bì; 4. Ngoại bì; 5. Mầm tuyến giáp; 6. Ống giáp - lưỡi; 7. Lỗ tịt; 8. Lưỡi; 9. Ống thanh - khí quản; 10. Thực quản.

Chữ số La Mã: Các cung mang

Mầm tuyến giáp tiếp tục di cư về phía đuôi phôi (Hình 23.2), đi qua phía trước xương móng và các sụn thanh quản (Hình 23.4) và trong tuần thứ bảy của quá trình phát triển phôi, nó đã tới vị trí vĩnh viễn ở trước khí quản. Lúc bấy giờ, tuyến giáp gồm có hai thuỳ nối với nhau bởi một eo (Hình 23.3).



Hình 23.2. Sự di cư của mầm tuyến giáp và liên quan vị trí giữa mầm ấy với các cơ quan chung quanh.

A. Ở phôi người 13,5mm; B. Ở phôi người 16,8mm.

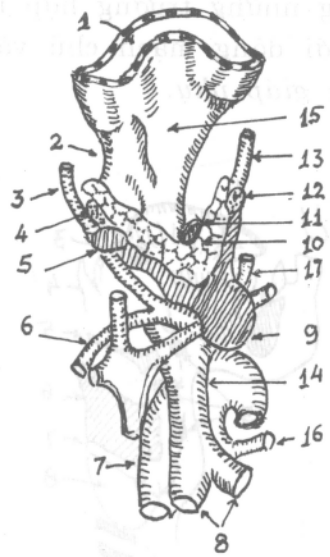
1. Biểu mô thanh quản; 2. Động mạch cảnh trong phải; 3. Mầm tuyến cận giáp dưới phải; 4. Mầm bên phải của tuyến ức; 5 Đoạn động mạch chủ lưng phải nối các cung động mạch chủ thứ ba và thứ tư bên phải teo đi và biến mất; 6. Cung động mạch chủ thứ tư phải; 7. Mầm tuyến cận giáp trên phải; 8. Thực quản; 9. Đoạn bụng của túi mang nội bì thứ tư phải; 10. Động mạch chủ lưng trái (đoạn sau sẽ thành ngành xuống của quai động mạch chủ); 11. Khí quản; 12. Thân chung động mạch phổi;
13. Ngành lên của quai động mạch chủ; 14. Thuỳ phải của tuyến giáp; 15. Thuỳ trái của tuyến giáp; 16. Mầm tuyến cận giáp dưới trái; 17. Động mạch cảnh ngoài trái; 18. Mầm bên trái của tuyến ức; 19. Cuống của túi mang nội bì thứ ba trái; 20. Biểu mô họng; 21. Động mạch cảnh ngoài phải;
22. Động mạch dưới đòn phải; 23. Mầm tuyến cận giáp trên trái; 24. Động mạch cảnh gốc trái.

1.2.1.2. Thể mang cuối. Ở phôi người, thể mang cuối phát sinh từ túi mang nội bì thứ năm. Có tác giả cho rằng túi mang này là ngách bụng của túi mang nội bì thứ tư. Từ đó, thể mang cuối di cư về phía đuôi phôi để tới sát nhập với những thuỳ bên của tuyến giáp cũng đang di cư về phía đó và lẫn vào các thuỳ ấy (Hình 17.3).

1.2.2. Tạo mô.

Mầm tuyến giáp bắt đầu biệt hoá sớm. Trong tuần thứ bảy của quá trình phát triển phôi, trong mầm tuyến giáp xuất hiện những dây tế bào họp với nhau thành đám. Vào khoảng tuần thứ mười, trong các dây tế bào

ấy xuất hiện chất keo và các dây tế bào đứt đoạn để tạo thành những *túi tuyến giáp*. Sau tuần thứ mười, tuyến giáp đã bắt đầu hoạt động.



Hình 23.3. Vị trí tuyến giáp ở phôi người 23mm (vị trí vĩnh viễn) và liên quan vị trí giữa tuyến ấy với các cơ quan chung quanh.

1. Họng; 2. Thực quản; 3. Động mạch cảnh gốc phải; 4. Tuyến cận giáp trên phải; 5. Tuyến cận giáp dưới phải (ở phía sau tuyến giáp); 6. Động mạch dưới đòn phải (cung động mạch chủ thứ tư phải); 7. Quai động mạch chủ; 8. Phế quản gốc; 9. Tuyến ức; 10. Tuyến giáp; 11. Tuyến cận giáp dưới trái; 12. Tuyến cận giáp trên trái; 13. Động mạch cảnh gốc trái; 14. Khí quản; 15. Thanh quản; 16. Động mạch phổi (vốn được tạo ra từ cung động mạch chủ thứ sáu); 17. Thân động mạch cánh tay - đầu.

Chú ý: So với hình 23.2, vị trí tuyến giáp đã cách xa quai động mạch chủ.

1.3. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

1.3.1. U nang ống giáp - lưỡi.

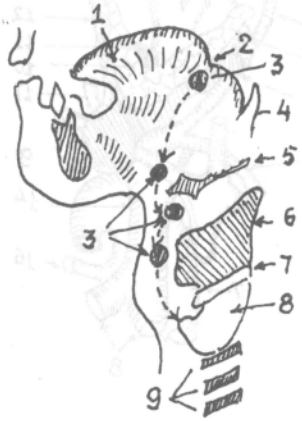
Trên dọc đường di cư của mầm tuyến giáp ở đường dọc giữa cổ, có thể có những di tích của ống giáp - lưỡi dưới dạng những u nang (Hình 23.4). Trong 50% trường hợp, những u nang ấy nằm bên cạnh xương móng hay ở vùng dưới móng. Nhưng chúng cũng có thể thấy ở vùng dưới lưỡi hay ở bên cạnh tuyến giáp.

1.3.2. Rò ống giáp - lưỡi.

Đôi khi những u nang ống giáp - lưỡi thông với ngoài bởi một ống rò. Ống này thường do u nang bị vỡ.

1.3.3. Tiểu đảo tuyến giáp phụ.

Những tiểu đảo tuyến giáp phụ có thể thấy trên suốt dọc đường di cư của mầm tuyến giáp. Ở phôi, lúc mới đầu ống giáp - lưỡi có liên quan mật thiết với động mạch chủ (Hình 23.2) và tiếp xúc với nội mô của động mạch ấy. Về sau, do sự phát triển của cổ, tuyến giáp dần dần xa tim và các mạch máu lớn. Nhưng trong những trường hợp bất thường, các tiểu thuỳ tuyến giáp vẫn còn dính với động mạch chủ và các mạch máu lớn, tạo thành những *tiểu đảo tuyến giáp phụ.*



Hình 23.4. Sơ đồ sự di cư của mầm tuyến giáp và những vị trí có thể thấy u nang ống giáp - lưỡi.

1. Lưỡi; 2. Lỗ tịt; 3. U nang ống giáp - lưỡi; 4. Nắp thanh quản; 5. Xương móng; 6. Sụn giáp; 7. Sụn nhẫn; 8. Tuyến giáp; 9. Sụn khí quản.

2. TUYẾN CẬN GIÁP

2.1. TẠO CƠ QUAN

2.1.1. Tuyến cận giáp dưới.

Ở phôi người năm tuần, thành biểu mô của các túi mang nội bì thứ ba dày lên. Như ta đã thấy, mỗi túi mang ấy (xem chương 17) gồm hai ngách: ngách lưng nối với họng bởi *ống họng - mang* của túi mang nội bì thứ ba và một ngách bụng phức tạp hơn. Thành trước bên của ngách lưng biệt hoá và tạo ra *mầm tuyến cận giáp dưới.* Ngách bụng của túi mang nội bì thứ ba tạo ra mầm tuyến ức cùng bên (Hình 17.3A, B). Ít lâu sau, ống họng - mang của túi mang nội bì thứ ba trở thành đặc và tách rời khỏi thành họng và có thể đứt đoạn. Mỗi đoạn về sau có thể biệt hoá thành tuyến cận giáp phụ và tuyến ức phụ.

Trong giai đoạn sớm của quá trình di cư của tuyến ức xuống phía dưới, tuyến cận giáp dưới cũng di cư cùng toàn bộ túi mang nội bì thứ ba (Hình

17.3C). Ở phôi người bảy tuần, mầm tuyến cận giáp dưới hoàn toàn tách rời đoạn còn lại của túi mang nội bì thứ ba và tách rời mầm của một nửa tuyến ức cùng bên. Nó sẽ tới nằm ở mặt lưng cực dưới của thuỳ bên tuyến giáp.

2.1.2. Tuyến cận giáp trên.

Ở phôi người năm tuần, do tăng sinh, thành biểu mô nội bì của túi mang nội bì thứ tư dày lên và biểu lộ sự biệt hoá tế bào để tạo ra *mầm tuyến cận giáp trên* (Hình 17.3A, B). Về sau mầm tuyến cận giáp trên mất liên lạc với thành họng do ống họng mang của túi mang nội bì thứ tư đứt ra và tuyến cận giáp trên tới đính vào tuyến giáp đang di cư xuống phía dưới.

2.2. TẠO MÔ

Ở phôi người năm tuần, những tế bào cận giáp đã biệt hoá được phân biệt rõ rệt với các tế bào nội bì khác của các túi mang nội bì thứ ba và thứ tư. Đó là những tế bào được đặc trưng bởi kích thước lớn (đường kính 12 micromet) và bởi bào tương hơi ưa acid. Những tế bào ấy gọi là *tế bào cận giáp nguyên thuỷ* và là những tế bào tuyến duy nhất thấy trong tuyến giáp khi cơ quan này tách rời khỏi túi mang nội bì tương ứng. Sự tiết hormon cận giáp bắt đầu xảy ra từ tuần thứ 13 của đời sống trong bụng mẹ. Các loại tế bào khác của tuyến cận giáp xuất hiện ở nửa sau của đời sống trong bụng mẹ.

3. PHÓ HẠCH VÀ TUYẾN THƯỢNG THẬN

Không phải toàn bộ nguyên bào giao cảm phát sinh từ mào thần kinh biệt hoá thành nơron. Một số tế bào ấy biệt hoá thành tế bào tuyến. Do có nguồn gốc như vậy và do kết hợp với các hạch giao cảm, những thành phần tuyến ấy họp thành một nhóm mô gọi là *hệ thống phó hạch.* Hệ thống này gồm có những *phó hạch chính thức* và *tuyến tuỷ thượng thận.* Trên những tiêu bản mô học nhuộm thông thường, những tế bào phó hạch bắt màu thông thường nhưng chúng bắt màu của phản ứng crôm, do đó chúng được gọi là những *tế bào ưa crôm.* Chúng tạo thành *hệ thống tế bào ưa crôm.*

3.1. NHỮNG PHÓ HẠCH

Những phó bạch được phân bố rộng khắp phôi và khu trú chủ yếu ở sau màng bụng, gần chuỗi hạch giao cảm bên sống, ở vỏ bọc tuyến thượng thận, tuyến sinh dục, v.v... Bắt đầu từ tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ, các phó hạch bắt đầu tiết ra adrenalin (còn gọi là epinephrin). Sau khi trẻ ra đời, đại đa số phó hạch thoái triển khi tuyến thượng thận

lớn lên. Ở người trưởng thành, tuyến tủy thượng thận được coi là đại diện cho hệ thống phó hạch vì những tế bào ưa crôm còn sót lại chủ yếu là ở tuyến tuỷ thượng thận.

3.2. TUYẾN THƯỢNG THẬN

Những tuyến thượng thận được tạo thành bởi hai cơ quan nội tiết có nguồn gốc và chức năng khác nhau: *mô gian thận* phát sinh từ biểu mô khoang cơ thể nghĩa là từ trung bì trung gian và *mô ưa crôm* phát sinh từ mào thần kinh, nghĩa là từ ngoại bì thần kinh.

3.2.1. Phát triển chủng loại.

3.2.1.1. Ở loài đỉa, mô ưa crôm tiết ra adrenalin và thấy ở trong hệ thần kinh.

3.2.1.2. Ở một số loài động vật thân mềm, mô ưa crôm thấy ở lớp vỏ ngoài bọc các tạng.

3.2.1.3. Ở cá miệng tròn và cá xương. Mô gian thận tạo thành *thể gian thận.* Mô ưa crôm tạo thành *thể ưa crôm.* Hai thể này ngăn cách nhau.

3.2.1.4. Ở các động vật lưỡng cư. Hai cấu trúc này nằm sát nhau hay lẫn vào nhau một phần.

3.2.1.5. Ở các loài rắn và chim, chúng lẫn vào nhau hoàn toàn.

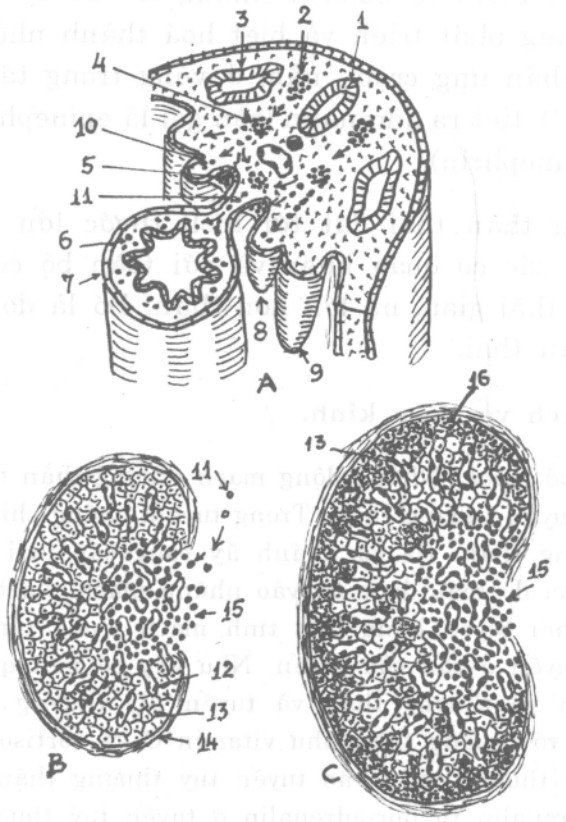
3.2.1.6. Ở động vật có vú. Mô ưa crôm và mô gian thận tạo thành lớp riêng biệt: mô gian thận nằm ở vùng ngoại vi, tạo thành *tuyến vỏ thượng thận;* mô ưa crôm nằm ở vùng trung tâm, tạo thành *tuyến tuỷ thượng thận.*

3.2.2. Phát triển của tuyến thượng thận ở loài người.

3.2.2.1. Tuyến vỏ thượng thận. Tuyến vỏ thượng thận phát sinh từ biểu mô khoang cơ thể nằm chen vào giữa mạc treo ruột lưng và mầm tuyến sinh dục (Hình 14.46 và 22.10). Những tế bào trung biểu mô ở vùng này tăng sinh và xâm nhập vào trung mô bên dưới. Có hai đợt tăng sinh và di cư của tế bào: đợt thứ nhất xảy ra vào tuần thứ năm của đời sống trong bụng mẹ để sinh ra những *tế bào lớn và ưa acid.* Những tế bào này tạo ra *vỏ thượng thận thai* (Hình 23.5A, B).

Cuối tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, xảy ra đợt tăng sinh tế bào lần thứ hai để tạo ra *tuyến vỏ thượng thận vĩnh viễn* cấu tạo bởi những *tế bào nhỏ ưa base* vây quanh vỏ thượng thận thai. Tuyến vỏ thượng thận vĩnh viễn biệt hoá ngay thành hai lớp: *lớp cung* và *lớp bó.* Những mạch máu xâm nhập vào tuyến vỏ thượng thận vĩnh viễn, xẻ nó thành những dây tế bào hội tụ vào vùng trung tâm tuyến thượng thận (Hình

23.5B, C). *Lớp lưới* chỉ xuất hiện sau khi trẻ ra đời. Trong thời gian này, ở vùng ngoại vi của tuyến thượng thận vỏ, lớp cung còn chưa có cấu trúc rõ ràng nhưng lớp bó đã thấy rõ và tiếp với lớp lưới (Hình 23.5C).



Hình 23.5. Sự phát triển của tuyến thượng thận và phó hạch.

A. Thiết đồ ngang phôi người khoảng 40 ngày cho thấy nguồn gốc của tuyến thượng thận và của phó hạch giao cảm; B. Tuyến thượng thận của phôi người khoảng 50 ngày; C. Tuyến thượng thận của thai người 3 tháng.

1. Ống thần kinh; 2. Mào thần kinh; 3. Khúc nguyên thuỷ; 4. Chuỗi hạch bên sống; 5. Mầm tuyến thượng thận; 6. Hạch trong tạng; 7. Ruột; 8. Tuyến sinh dục; 9. Trung thận; 10. Phó hạch; 11. Nguyên bào giao cảm đang di cư; 12. Mao mạch máu; 13. Những tế bào ưa acid tạo thành vỏ thượng thận thai; 14. Vỏ xơ; 15. Tuyến tuỷ thượng thận; 16. Những tế bào ưa base tạo thành vỏ thượng thận vĩnh viễn.

Vỏ thượng thận thai lúc bấy giờ thoái triển, có những hình ảnh nhân đông và thoái hoá mỡ nhưng nó chỉ hoàn toàn biến đi hai năm sau khi trẻ ra đời. Khi vỏ thượng thận thai thoái triển, lớp cung và lớp bó phát triển mạnh mẽ và lớp lưới dần dần xuất hiện rõ ràng. Ngày nay, người

ta thừa nhận rằng *lớp trung gian* (lớp X), nằm chen vào giữa lớp cung và lớp bó, là nguồn cung cấp tế bào cho cả ba lớp của tuyến vỏ thượng thận. Tuyến vỏ thượng thận chỉ hoàn toàn biệt hoá hai năm sau khi trẻ ra đời.

3.2.2.2. Tuyến tuỷ thượng thận. Tuyến tuỷ thượng thận phát sinh từ những nguyên bào giao cảm di cư từ các hạch giao cảm thuộc chuỗi hạch bên sống tới (Hình 14.46 và 23.5A). Những tế bào ấy xâm nhập vào tuyến vỏ thượng thận đang phát triển và biệt hoá thành những tế bào không có nhánh, bắt màu phản ứng crôm, nằm ở vùng trung tâm của tuyến thượng thận (Hình 23.5A-C), tiết ra adrenalin (còn gọi là epinephrin) và nor-adrenalin (còn gọi là nor-epinephrin).

Tuyến thượng thận thai đạt tới kích thước lớn nhất (so tỷ lệ kích thước giữa nó với các cơ quan khác và với toàn bộ cơ thể) trong thời kỳ thai và trong một thời gian, nó lớn hơn thận. Đó là do sự phát triển mạnh của vỏ thượng thận thai.

3.2.3. Phân bố mạch và thần kinh.

3.2.3.1. Phân bố mạch. Những động mạch thượng thận từ hệ thống động mạch chủ bụng tới mầm tuyến thượng thận. Trong tuyến, chúng chia nhánh và tiến thẳng vào tuyến tuỷ thượng thận. Đa số nhánh ấy cung cấp lưới mao mạch lan từ lớp cung tới lớp lưới. Sau đó máu được đổ vào những mạch của tuyến tuỷ thượng thận. Ở đó, máu đi ra khỏi tuyến bằng một tĩnh mạch trung tâm lớn của tuyến. Tĩnh mạch ấy rời khỏi tuyến ở rốn của tuyến. Như vậy có một quan hệ mật thiết giữa các mạch của tuyến vỏ thượng thận và tuyến tủy thượng thận. Một số chất có nguồn gốc từ tuyến vỏ thượng thận như vitamin C và cortison theo hệ thống mạch ấy tiến từ tuyến vỏ thượng thận vào tuyến tuỷ thượng thận. Chúng rất cần thiết cho sự tổng hợp adrenalin từ nor-adrenalin ở tuyến tuỷ thượng thận.

3.2.3.2. Phân bố thần kinh. Những sợi giao cảm trước hạch (không tạo thành trạm ở hạch giao cảm) tới vùng trung tâm của mầm tuyến vỏ thượng thận cùng với những nguyên bào giao cảm. Cách tổ chức cấu tạo này cho phép tuyến tuỷ thượng thận và những phó hạch giao cảm khác có những tế bào tương đương với noron giao cảm sau hạch. Trong tuyến tuỷ thượng thận đã được cấu tạo, người ta thấy nhiều tế bào (nơron) hạch giao cảm.

3.2.4. Phôi thai sinh lý học.

Sự phát triển của tuyến thượng thận cho thấy:

3.2.4.1. Bản chất giao cảm của tế bào tuyến tuỷ thượng thận. Nguồn gốc của tuyến tuỷ thượng thận phát sinh từ những nguyên bào giao cảm đã di cư từ chuỗi hạch giao cảm bên sống tới mầm tuyến thượng thận giải thích sự tiết ra nor-adrenalin và adrenalin của các tế bào tuyến tuỷ thượng thận.

3.2.4.2. Sự tiếp xúc mật thiết của tế bào tuyến tuỷ thượng thận với hệ thần kinh giao cảm. Kiểu cấu tạo thần kinh - nội tiết này cho phép những phản ứng xảy ra cực kỳ nhanh chóng như những *giảm tải adrenalin* trong quá trình xảy ra những ứng xuất (stress).

3.2.4.3. Quan hệ họ hàng giữa mầm tuyến vỏ thượng thận với mầm tuyến sinh dục. Quan hệ này giải thích tuyến vỏ thượng thận của thai và của người trưởng thành sản xuất ra những hormon có cấu tạo hoá học giống hay gần giống như những hormon của tuyến sinh dục.

3.2.4.4. Vai trò sinh lý của vỏ thượng thận thai. Hiện nay vai trò này còn chưa rõ. Người ta biết rằng vỏ thượng thận thai tiết ra những hormon thuộc loại steroid (đặc biệt là androgen) và những hormon của vỏ thượng thận (hydrocortison) với một lượng nhỏ nhưng người ta còn chưa rõ tác dụng của sự tiết ra các hormon ấy, nhất là sự tiết ra hydrocortison.

3.2.5. Phôi thai bệnh học.

3.2.5.1. Lưỡng tính giả nữ và nam tính hoá sớm. Lưỡng tính giả nữ thực hiện sự nam tính hoá phôi thai muộn các đường sinh dục nữ. Buồng trứng, tử cung và vòi trứng đều có mặt nhưng âm đạo mở vào một xoang tiến triển thành niệu đạo và có một tuyến tiền liệt. Âm vật phì đại, tạo ra một dương vật nhỏ và lỗ đái dưới do rãnh sinh dục còn mở. Những bộ phận phát sinh từ ống trung thận dọc thì không có.

Sự nam tính hoá này là do sự tiết quá nhiều một cách bất thường androgen bởi vỏ thượng thận thai hay tuyến vỏ thượng thận vĩnh viễn như khi phân tích nước tiểu lúc sinh đẻ đã cho thấy. Vỏ thượng thận thai có thể có một khối u nhưng thường thường vỏ thượng thận thai bị phì đại. Đó là trường hợp của *hội chứng Debré Fibiger* trong đó có sự quá sản của lớp bó và lớp lưới.

Tật này không phải là thường gặp và có nguyên nhân di truyền. Sự di truyền do gen lặn trên thể nhiễm sắc thường (autosome). Cấu trúc cơ bản của cá thể rõ ràng thuộc nữ giới.

Ở trẻ em nam, sự *cường nam tính hoá* là do nam tính hoá sớm.

3.2.5.2. Sự kết đôi yên - thượng thận (Xem mục 4.4.4).

4. TUYẾN YÊN

Tuyến yên thấy ở mọi động vật có xương sống và gồm hai phần có nguồn gốc, cấu tạo và chức năng khác nhau: *phần tuyến và phần thần kinh.*

Phần tuyến phát sinh từ một chỗ tăng sinh của biểu mô ngoại bì phủ vòm miệng nguyên thuỷ nằm ngay trên màng họng. Biểu mô tăng sinh ấy tạo thành một khối lồi vào trung mô nằm ngay phía trên nó (Hình 23.6A).

Phần thần kinh phát sinh từ nơi sàn não trung gian lõm xuống phía dưới để tạo ra *phễu tuyến yên* (Hình 23.6B).

Trong quá trình phát triển, Mầm của phần tuyến tới nằm ở phía trước mầm của phần thần kinh (Hình 23.6C). Mầm của phần tuyến là mầm bị cảm ứng trước tiên bởi dây sống và bởi tấm trước dây sống (tấm này, như chúng ta đã biết, về sau sẽ cùng ngoại bì dán vào nó tạo ra màng họng). Sau đó đầu trước của dây sống gây ra sự cảm ứng của sàn não trung gian để tạo ra mầm của phần thần kinh hay phễu tuyến yên (Hình 23.6A, B). Từ đó về sau, những mầm của hai phần tuyến yên có tác động cảm lẫn nhau để tạo ra tuyến yên.

4.1. PHÁT TRIỂN CỦA PHẦN TUYẾN

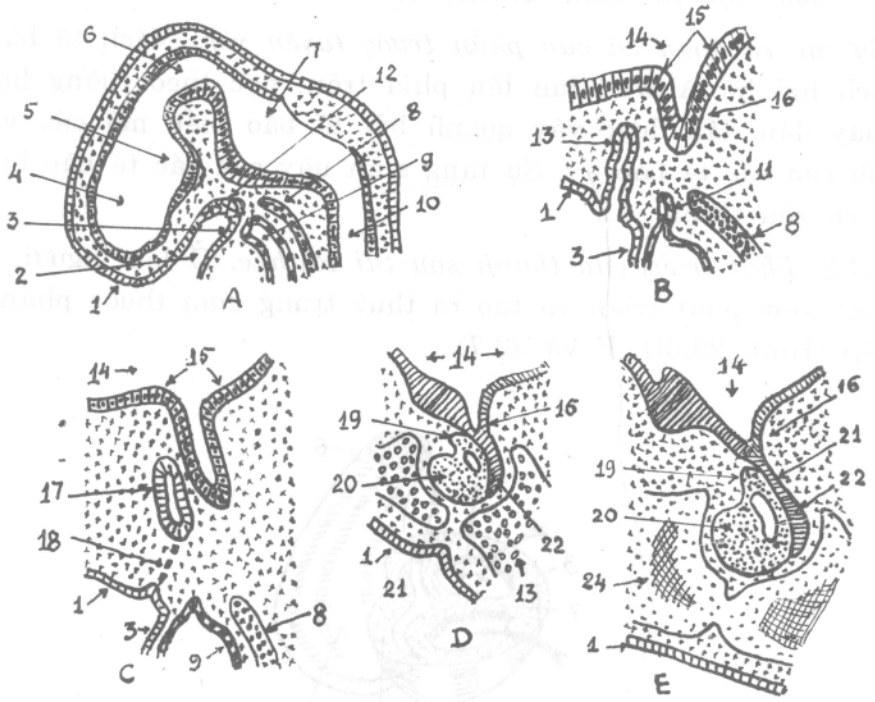
Phần tuyến còn gọi là *phần trước.*

4.1.1. Tạo cơ quan.

Vào khoảng ngày thứ 21 của quá trình phát triển phôi, khi phôi có 3-7 đôi khúc nguyên thuỷ, ở ngay trước màng họng, những tế bào ngoại bì của miệng nguyên thuỷ trở thành cao hơn những tế bào ngoại bì chung quanh. Như vậy mầm tuyến yên bắt đầu được tạo ra. Mầm ấy nằm gần sàn não trung gian và ngay phía trước đầu trước của dây sống (Hình 23.6A). Những tế bào biểu mô của phần trước tuyến yên tăng sinh, tạo thành một khối lồi vào trung mô nằm trên nó, hướng về sàn não trung gian. Rồi khối lồi ấy trở thành một hố lõm theo hướng ấy để tạo ra một túi thừa (Hình 23.6B). Sau đó miệng túi thừa khép kín và túi ấy biến thành một cái túi kín gọi là *túi Rathke.* Túi này được nối với vòm miệng nguyên thuỷ bởi một cái cuống gọi là *cuống họng - yên.* Vào khoảng tuần thứ sáu của quá trình phát triển phôi, cuống ấy bị lấp dần đi rồi biến mất (Hình 23.6C). Đôi khi nó tồn tại dưới dạng những tiểu đảo biểu mô tuyến ít nhiều biệt hoá và tạo ra hoặc *tuyến yên họng* ở chỗ mầm tuyến yên lõm vào, hoặc *tuyến yên bướm* hay *tuyến yên của yên xương bướm.*

Ngay phía sau màng họng, biểu mô nội bì của màng họng cũng lõm vào trung mô ở phía trên để tạo ra một túi thừa khác gọi là *túi Seesel* (Hình 23.6B), mầm của tuyến yên của các động vật có xương sống thấp kém. Trong quá trình tiến hoá ngày càng cao của động vật có xương sống, sự đóng góp của túi Seesel vào sự tạo ra phần trước của tuyến yên ngày càng giảm và đến loài linh trưởng (khỉ, người), túi ấy biến mất. Ở loài

người, sự còn sót lại túi Seesel dẫn tới sự tạo ra những khối u ác tính (ung thư).



Hình 23.6. Sự phát triển của tuyến yên.

A. Thiết đồ đứng dọc giữa đoạn đầu phôi người vào khoảng ngày thứ 22 cho thấy sự phát sinh mầm phần tuyến (phần trước) tuyến yên; B. Mầm phần tuyến và mầm phần thần kinh (phần sau) tuyến yên ở phôi người khoảng 42 ngày; C. Ở phôi người cuối tháng thứ hai (khoảng 60 ngày); D. Ở thai người trong tháng thứ ba; E. Ở thai người 3 tháng.

1. Ngoại bì; 2. Miệng nguyên thuỷ; 3. Màng họng; 4. Phần não trước sẽ thành não đỉnh; 5. Phần não trước sẽ thành não trung gian; 6. Não giữa; 7. Não sau; 8. Dây sống; 9. Nội bì ruột họng; 10. Ống tuỷ; 11. Túi Seesel; 12. Đám tế bào ngoại bì tăng sinh để tạo ra mầm phần tuyến (phần trước) tuyến yên; 13. Túi thừa ngoại bì (sẽ tạo ra túi Rathke); 14. Não thất thứ ba; 15. Sàn não trung gian; 16. Phễu tuyến yên; 17. Túi Rathke; 18. Cuống họng - yên (đã bị teo đi và biến mất); 19. Đoạn củ của tuyến yên; 20. Phần trước; 21. Thuỳ trung gian; 22. Phần thần kinh (phần sau); 23. Mầm sụn của nền sọ (sẽ tạo ra xương bướm); 24. Xương bướm.

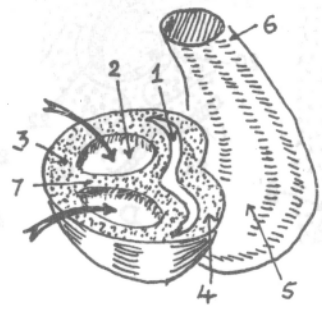
4.1.1.1. Phát triển của thành trước túi Rathke.

- *Sự tạo ra đoạn xa của phần trước tuyến yên.* Trong trung mô của thành trước túi Rathke, những tế bào ngoại bì của thành ấy tích cực tăng sinh để tạo ra những dây tế bào nối với nhau. Sự tăng sinh ấy xảy ra

theo kiểu là chúng tạo ra một cái khoang nhỏ bị chia thành hai ngăn bởi một vách tế bào biểu mô. Mỗi ngăn, được gọi là một *hố Altwell,* chứa đầy trung mô (Hình 23.7). Do sự tăng sinh của tế bào biểu mô ngoại bì phủ thành hố, các hố đó dần dần biến đi và như vậy đoạn xa của phần trước tuyến yên được tạo ra (Hình 23.6D, E).

- *Sự tạo ra đoạn củ của phần trước tuyến yên.* Vách tế bào biểu mô ngăn cách hai hố Altwell lan lên phía trên, dọc theo cuống họng - yên. Cuống này dần dần được vây quanh bởi tế bào biểu mô của vách do sự tăng sinh của các tế bào ấy. Sự tăng sinh này của các tế bào biểu mô tạo ra *đoạn củ* của tuyến yên.

4.1.1.2. Phát triển của thành sau túi Rathke. Ở loài người, thành sau túi Rathke kém phát triển và tạo ra thuỳ trung gian thuộc phần trước của tuyến yên (Hình 23.6D, E và 23.7).



Hình 23.7. Thiết đồ ngang phần tuyến (phần trước) tuyến yên ở phôi người 2 tháng.

1. Khe tuyến yên (vốn là khoang túi Rathke); 2. Hố Altwell; 3. Phần trước; 4. Thuỳ trung gian; 5. Phần sau (phần thần kinh); 6. Cuống tuyến yên; 7. Vách biểu mô ngăn hai hố Altwell.

Những mũi tên chỉ sự xâm nhập của trung mô và mạch máu.

4.1.1.3. Phát triển của khoang túi Rathke. Ở loài người, sự phát triển rất mạnh của thành trước túi Rathke làm cho khoang của túi ấy hẹp lại thành một cái khe gọi là *khe tuyến yên* (Hình 23.6D, E và 23.7). Cái khe ấy hẹp lại trong thời kỳ thai và sau khi trẻ ra đời, những thành trước và sau của túi Rathke đến dán vào nhau ở từng đoạn làm cho cái khe ấy trở thành một dãy những túi nhỏ chứa một chất keo.

4.1.2. Tạo mô.

Sự biệt hoá của tế bào tuyến trong phần trước tuyến yên xảy ra vào cuối tháng thứ hai của thời kỳ phôi và hình như do sự cảm ứng bởi trung mô vây quanh phần đó. Cuối tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ,

các loại tế bào tuyến nằm trong phần trước tuyến yên đều đã phân biệt rõ. Những tế bào ưa base thấy nhiều ở vùng trước - giữa hơn ở vùng sau - bên của phần này. Các tế bào ưa acid được phân bố ngược lại.

Gần đây, các kỹ thuật nghiên cứu miễn dịch đã cho phép phát hiện ở đoạn xa và thuỳ trung gian của phần trước tuyến yên vào khoảng tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ những *tế bào hướng vỏ* tiết ra ACTH (AdrenoCorticoTropic Hormone) và *tế bào hướng thân* tiết ra hormon tăng trưởng (còn gọi là hormon hướng thân hay somatotropin hay STH - Somatotropic Hormon). Tế bào hướng thân chỉ thấy ở đoạn xa của phần trước tuyến yên. Sau đó đến cuối tháng thứ tư ở thai nữ và trong tháng thứ năm ở thai nam, trong đoạn xa của phần trước tuyến yên xuất hiện những *tế bào hướng giáp* tiết ra hormon hướng giáp (còn gọi là Thyreotropin hay TSH - Thyreo - Stimulating Hormon) và những *tế bào hướng sinh dục* tiết ra các hormon hướng sinh dục (gonadotropin). Ngoài ra ở thai nữ, trong đoạn xa của phần trước tuyến yên còn xuất hiện những tế bào tiết ra prolactin.

Những tế bào hướng vỏ, hướng thân và tế bào tiết prolactin phát sinh từ mào thần kinh rồi di cư đến thành trước túi Rathke để tham gia vào sự cấu tạo tuyến yên. Trong tuyến yên, chúng là các tế bào tuyến thuộc một hệ thống tế bào nội tiết gọi là hệ thống APUD (xem chương 14).

4.2. PHÁT TRIỂN CỦA PHẦN THẦN KINH

Phần thần kinh là phần sau của tuyến yên.

4.2.1. Tạo cơ quan.

Vào khoảng ngày thứ 40 của đời sống trong bụng mẹ, ở phía sau mầm phần trước tuyến yên, sàn não thất thứ ba lõm xuống trung mô phía dưới tạo thành phễu tuyến yên (Hình 23.6B-D). Vào khoảng ngày thứ 45, đầu dưới của phễu tạo thành một túi thừa. Túi này dày lên và lòng của nó dần dần bị lấp kín. Túi thừa ấy biến thành phần thần kinh của tuyến yên bao quanh thành sau của túi Rathke và được treo vào não trung gian bởi một đoạn ngắn gọi là *cuống tuyến yên* (Hình 23.6E và 23.7).

4.2.2. Tạo mô.

Trong tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, những tế bào của phần thần kinh biệt hoá thành *tế bào tuyến yên*. Sau đó phần thần kinh bị xâm nhập bởi những sợi trục của các nơron có thân nằm ở các nhân trên thị và nhân cận thất thuộc vùng dưới đồi. Từ những nhân này, các sợi trục của các nơron tiến xuống phần thần kinh, tạo thành *bó dưới đồi - yên*. Những hormon tiết ra bởi thân nơron theo sợi trục được dẫn tới phần thần kinh của tuyến yên. Chúng rất giàu polypeptid và được phát

hiện ở thai vào khoảng tháng thứ tư. Như vậy, những sợi trục của các nơron đó là vectơ của sự chế tiết thần kinh (Hình 23.8) và những nơron đó cũng là những tế bào thuộc hệ thống APUD.

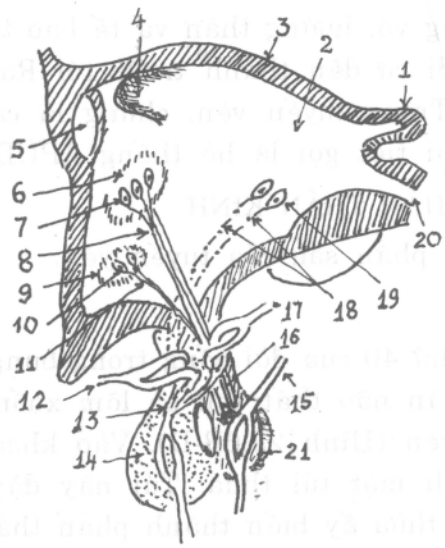
4.3. SỰ TẠO RA HỆ THỐNG CỬA TĨNH MẠCH VÀ QUAN HỆ GIỮA PHẦN TUYẾN VỚI PHẦN THẦN KINH CỦA TUYẾN YÊN

Tuyến yên được cung cấp máu bởi những động mạch tuyến yên trên và dưới.

4.3.1. Những động mạch tuyến yên trên.

Xuất phát từ đa giác Willis, động mạch tuyến yên trên khi tiến gần tới tuyến yên, chia thành hai nhóm để tiến vào tuyến yên: nhóm trước và nhóm sau.

Những động mạch tuyến yên trên thuộc nhóm trước tiến vào đoạn củ của tuyến rồi toả ra các lưới mao mạch để nối với các tĩnh mạch rồi những tĩnh mạch này lại tạo ra lưới mao mạch khác để hình thành một *hệ thống cửa tĩnh mạch của tuyến yên* giống như hệ thống cửa tĩnh mạch của gan (Hình 23.8).



Hình 23.8. Sơ đồ sự hình thành hệ thống mạch của tuyến yên và mối quan hệ giữa vùng dưới đồi với tuyến yên.

1. Tuyến tùng; 2. Não thất thứ ba; 3. Trần não thất thứ ba; 4. Lỗ liên thất (lỗ Monro); 5. Mép trắng trước; 6. Nhân cận thất; 7. Thân nơron nằm ở nhân cận thất; 8. Sợi trục nơron có thân nằm ở nhân cận thất; 9. Nhân trên thị; 10. Thân nơron nằm ở nhân trên thị; 11. Sợi trục nơron có thân nằm ở nhân trên thị; 12. Động mạch tuyến yên trên thuộc nhóm trước; 13. Hệ thống cửa tĩnh mạch của tuyến yên; 14. Phần tuyến (phần trước) tuyến yên; 15. Động mạch tuyến yên dưới; 16. Bó dưới đồi - yên; 17. Động mạch tuyến yên trên thuộc nhóm sau; 18. Sợi trục nơron có thân nằm ở nhân thực vật của vùng dưới đồi; 19. Thân nơron nằm ở nhân thực vật trong vùng dưới đồi; 20. Cống não giữa (cống Sylvius); 21. Phần thần kinh (phần sau) tuyến yên.

Những động mạch tuyến yên thuộc nhóm sau tiến vào phần sau cuống tuyến yên. Những nhánh tận cùng của chúng cũng toả ra một nhóm lưới mao mạch lớn. Những tĩnh mạch xuất phát từ nhóm lưới mao mạch này tiến ra phía trước, tới đoạn củ của tuyến rồi tiến xuống phía dưới để dẫn máu tới vùng trung tâm của phần trước tuyến yên. Những tĩnh mạch này cũng góp phần vào sự tạo ra hệ thống cửa tĩnh mạch của tuyến yên. Hệ thống này được hình thành vào cuối tháng thứ năm của đời sống trong bụng mẹ. Nó đại diện cho sự quan hệ giữa hệ thần kinh và phần trước của tuyến yên.

Trong mục trên (mục 4.2.2), ta thấy những thân nơron nằm trong những nhân tự động (nhân thực vật) ở vùng dưới đồi tiết ra những hormon. Những hormon này còn gọi là những *yếu tố giải phóng* (releasing factors - RF) và *yếu tố ức chế* (inhibitor factors - IF). Chúng theo sợi trục của các nơron ấy tiến xuống phần trước tuyến yên rồi được tiết ngay vào những mao mạch của hệ thống cửa tĩnh mạch, sau đó được dẫn tới những mao mạch kiểu xoang nằm trong phần trước của tuyến yên, tác động vào những tế bào tuyến nằm trong phần ấy để kiểm soát sự sản xuất các hormon bởi các tế bào này.

Những thực nghiệm của Harris và Jacobson trên chuột đã cho thấy rằng sau khi tách rời khỏi phần thần kinh, nếu phần tuyến của tuyến yên được ghép vào một phần khác của cơ thể thì hoạt động của phần tuyến bị giảm sút. Nếu lại ghép nó vào khoảng bên dưới vùng dưới đồi, nó lại được phân bố mạch của hệ thống cửa và lại khôi phục hoạt động tiết hormon bình thường.

4.3.2. Những động mạch tuyến yên dưới.

Xuất phát từ động mạch cảnh trong, động mạch tuyến yên dưới tiến vào vùng dưới của phần thần kinh tuyến yên. Ở đó chúng toả ra một lưới mao mạch để tưới máu cho phần thần kinh và hình như lưới mao mạch này không có liên lạc gì với hệ thống cửa tĩnh mạch của tuyến yên nằm trong phần tuyến. Những tĩnh mạch xuất phát từ lưới mao mạch này dẫn đi những hormon tiết ra bởi phần thần kinh (Hình 23.8).

4.4. PHÔI THAI SINH LÝ HỌC

Trong tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ, như ta thấy (mục 4.1.2), sự biệt hoá các tế bào tuyến nằm trong phần trước tuyến yên đã xảy ra và trong tháng thứ năm, nó được coi như đã hoàn thành, ngoài ra, những hormon thần kinh sản xuất bởi các nơron có thân nằm ở vùng dưới đồi, trong các nhân trên thị và nhân cận thất, đã xuất hiện ở phần thần kinh của tuyến yên. Sự bắt đầu thực hiện chức năng sinh lý của phần trước tuyến yên được đánh dấu bằng sự kích thích tuyến giáp nghĩa là bằng sự có mặt hormon hướng giáp (tiết ra bởi tế bào hướng giáp) ở trong máu và bằng những biến đổi cấu tạo mô học của tế bào hướng giáp tương ứng với hoạt động chế tiết ấy.

4.4.1. Vai trò sinh lý của phần trước tuyến yên.

So với ở người trưởng thành, và ở trẻ đã ra đời, vai trò sinh lý của phần trước tuyến yên ở thai có sự khác nhau.

4.4.1.1. Sau khi trẻ đã ra đời và ở người trưởng thành. Tất cả các bộ phận nhận cảm nội tiết ở các cơ quan bị chi phối bởi phần trước tuyến yên đều phụ thuộc vào sự kích thích của nó.

4.4.1.2. Ở thai. Trái lại, một số bộ phận ấy thoát khỏi một phần hay toàn bộ sự kiểm soát bởi phần trước tuyến yên. Thật vậy, trên thực nghiệm, sự cắt bỏ tuyến yên của thai gây ra sự teo mạnh tuyến thượng thận, tuyến giáp nhưng chỉ gây sự phát triển chậm của các tuyến sinh dục. Đồng thời, người ta thấy ở thai người, trong tháng thứ tư, những dấu hiệu kích thích tuyến khác bởi tuyến yên chỉ thấy ở tuyến vỏ thượng thận và tuyến giáp. Ngoài ra sự cắt bỏ tuyến yên không có ảnh hưởng tới sự lớn lên của thai. Như vậy, sự lớn lên của thai hình như không phụ thuộc vào hormon hướng thân tiết ra bởi phần trước tuyến yên và trái ngược với sự lớn lên của thanh niên.

Cần phải luôn luôn chú ý rằng vào khoảng giữa đời sống trong bụng mẹ, trị giá của các hormon tiết ra bởi phần trước của tuyến yên, bao gồm các hormon hướng thân STH, hormon kích nang trứng FSH, hormon hoàng thể hoá LH và ACTH đều rất cao, cao hơn ở trẻ em. Sự giảm trị giá các hormon ấy xảy ra tiếp theo đó tương ứng một mặt với việc sử dụng các hormon của các cơ quan chịu sự chi phối của chúng, mặt khác, với sự trưởng thành của vùng dưới đồi (vùng này, thoạt tiên, không thể nhận ra những thông tin về sự có mặt các hormon trong máu để điều hoà sự sản xuất chúng).

4.4.2. Quan hệ giữa hệ thần kinh và tuyến yên.

Quan hệ giữa hệ thần kinh với tuyến yên ở thai cũng rất khác với ở người trưởng thành.

4.4.2.1. Ở người trưởng thành. Những hormon tiết ra bởi phần trước tuyến yên đều ít nhiều chịu sự kiểm soát của vùng dưới đồi. Những hormon thần kinh bao gồm những *yếu tố giải phóng* RF và *yếu tố ức chế* IF tiết ra bởi những nơron nằm trong các nhân thực vật ở vùng dưới đồi đều được đổ vào hệ thống cửa tĩnh mạch ở phần trước tuyến yên rồi tác động vào tế bào tuyến để kiểm soát sự sản xuất hormon. Sự bài tiết các hormon ở phần thần kinh của tuyến yên (như ocytocin, vasopressin và adiuretin) cũng phụ thuộc vào sự hoạt động của các nơron nằm trong các nhân trên thị và nhân cận thất ở vùng dưới đồi.

4.4.2.2. Ở thai. Trái lại ảnh hưởng của vùng dưới đồi hình như kém phần quan trọng hơn nhiều. Chỉ có sự chế tiết ACTH là cần có kích thích của hệ thần kinh như những nhận xét trên quái thai không não đã cho thấy (xem mục 4.4.4). Ở những quái thai này, những tế bào hướng vỏ của phần trước tuyến yên nhỏ đi một cách bất thường và nếu những tế bào hướng sinh dục có những biến đổi, chúng cũng không gây ra những khác nhau về giới tính (về mặt hình thái và số lượng) mà người ta thấy ở thai bình thường.

4.4.3. Quan hệ giữa tuyến yên và tuyến tùng.

Ở thai và trẻ em, cho tới khi dậy thì, tác dụng của tuyến tùng thì đối lập với tác dụng của những tế bào hướng sinh dục nằm trong phần trước tuyến yên. Những u tuyến tùng hay sự phá huỷ các tế bào tùng trên thực nghiệm thường kèm theo *chứng sinh dục tảo phát* đặc trưng bởi sự phát triển mạnh và đột ngột của các cơ quan sinh dục và các giới tính thứ phát. Những tổn thương phối hợp của hệ thần kinh trung ương đóng vai trò quan trọng trong những rối loạn này (sự kích thích các nhân vùng dưới đồi gắn liền với hoạt động hướng sinh dục). Những u tuyến tùng sản xuất và chế tiết một lượng melatonin thừa, trái lại, dẫn tới *giảm năng tuyến yên* và *giảm năng tuyến sinh dục*. Vai trò kháng hướng sinh dục của tuyến tùng giảm đi lúc dậy thì.

4.4.4. Quan hệ giữa tuyến yên và tuyến thượng thận - Sự kết đôi yên - thượng thận ở quái thai không não.

Ở quái thai không não, phần trước tuyến yên thường ít có biến đổi nhưng vùng dưới đồi bị phá huỷ, phần sau (phần thần kinh) của tuyến yên không chứa chất tiết thần kinh vì chất này không được bài tiết. ACTH cũng không được bài tiết, ngay cả khi phần trước tuyến yên vẫn còn nguyên vẹn. Trước tháng thứ năm của thai nhi, những hiện tượng ấy không gây ra hậu quả mặc dù sự phát triển của tuyến thượng thận hình như có tính tự chủ. Sau thời kỳ này, khi sự phát triển của tuyến thượng thận chỉ có thể tiếp tục xảy ra dưới tác dụng của ACTH, điều này sẽ khác đi. Ở quái thai không não, lúc bấy giờ, người ta thấy sự thoái triển của vỏ thượng thận thai.

Tuyến vỏ thượng thận vĩnh viễn tương lai chỉ biểu hiện sự biệt hoá chậm trễ vì ở thai, nó tương đối độc lập với ACTH.

Ở thai mắc *tật não ứ nước,* vùng dưới đồi cũng vậy và tuyến thượng thận phát triển bình thường.

4.5. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

4.5.1. Tuyến yên không phát triển.

Dị tật bẩm sinh này thấy ở quái thai một mắt do rối loạn cảm ứng dây sống. Những quái thai này không có phần trước và phần sau tuyến yên.

Tật tuyến yên không phát triển một phần, nhưng không có phần sau tuyến yên thì hiếm thấy trên lâm sàng. Nó kèm theo giảm sản vỏ thượng thận, dị tật tương ứng với sự gián đoạn của đường dưới đồi - phần trước tuyến yên.

4.5.2. Phân đôi tuyến yên.

4.5.2.1. Trong bệnh học loài người. Chỉ có một vài trường hợp phân đôi tuyến yên với một đầu trước bình thường. Những trường hợp này có thể coi như một hình thái thứ yếu của quái thai kép.

4.5.2.2. Trên thực nghiệm. Ở các loài ếch nhái, chim và các động vật có vú, do đói riboflavin, thừa vitamin A hay một số thuốc an thần, người ta có thể thu nhận được một hệ thống tuyến yên gồm hai phần trước và hai phần sau. Đó là do phân đôi đầu trước của dây sống mà vai trò cảm ứng của nó đã được xác nhận.

4.5.3. U sọ hầu.

Ở trẻ em có các khối u thường phát triển ở phía trước phần tuyến của tuyến yên, thường có những rối loạn thị giác do chéo thị giác bị chèn ép. Chúng có thể do sự phát triển của cuống họng - yên nằm gần tuyến yên không thoái triển. Nói chung, những khối u ấy có cấu tạo khác với cấu tạo của phần trước tuyến yên. Trong một vùng hẹp có thể thấy trung mô với bản chất khác nhau: trung mô thuộc phần bên trong tuyến yên hay trung mô xung quanh tuyến yên, ngoại trung mô, thí dụ màng não mềm. Sự có mặt trung mô ấy cho thấy một sự phát triển đặc biệt của khối u. U sọ hầu có thể điều trị bằng phẫu thuật.

5. QUAN HỆ GIỮA SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HỆ THẦN KINH VỚI SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HỆ NỘI TIẾT

Những quan hệ này tiến hành bằng đường máu và đường thần kinh. Trong quan hệ này có sự tham gia của hệ thần kinh trung ương, của hệ thống dưới đồi - yên và của một hệ thống ngoại vi bao gồm các tuyến nội tiết khác.

5.1. TÁC ĐỘNG CỦA HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG TRÊN SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HỆ NỘI TIẾT

5.1.1. Ở người trưởng thành.

Tác động này rất quan trọng. Nó tiến hành qua trung gian của vùng dưới đồi. Trên thực nghiệm, sự kích thích một số nhân ở vùng dưới đồi hay tổn thương của một số nhân nào đó của vùng ấy gây ra sự phóng thích những hormon khác nhau từ phần trước tuyến yên. Như vậy có những trung tâm thần kinh kích động và có

những trung tâm thần kinh ức chế sự hoạt động của tuyến yên. Tác động của chúng quyết định sự dậy thì và giải thích rằng cấu tạo và sự hoạt động của các cơ quan sinh dục người phụ nữ có những biến đổi theo chu kỳ. Nếu sự liên lạc giữa vùng dưới đồi và tuyến yên bị gián đoạn, những biến đổi ấy giảm nhiều.

Trong đa số yếu tố tác động tới vùng dưới đồi, nhiều yếu tố phát sinh từ môi trường ngoài. Sự kích thích bởi các yếu tố ấy được đảm bảo bởi các giác quan và hệ thần kinh. Vùng dưới đồi đáp lại những tác động ấy bằng cách phóng thích các hormon tác động vào tuyến yên. Chính vì vậy mà một số động vật có xương sống cấp thấp có thể thích nghi với sự chiếu sáng môi trường bằng cách đổi màu sắc của cơ thể do tuyến yên tiết ra hormon hướng hắc tố bào. Một con vịt nuôi trong bóng tối biểu lộ sự thiếu hụt các tế bào dòng tinh. Ở nhiều động vật có vú, sự bài tiết hormon sinh dục có tính chất chu kỳ theo mùa. Một xúc cảm mạnh có thể gây ra rối loạn dậy thì, rối loạn rụng trứng hay mãn kinh sớm. Những quan hệ khác nhau ấy là những thí dụ về sự *tích hợp thần kinh - cảm giác - nội tiết.*

5.1.2. Ở thai.

Tác dụng của hệ thần kinh trên tuyến nội tiết thì kín đáo hơn. Sự hoạt động bình thường của vùng dưới đồi hình như cần thiết cho sự phát triển của tuyến vỏ thượng thận (xem mục 4.4.4.).

5.2. TÁC DỤNG CỦA TUYẾN NỘI TIẾT TRÊN SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

5.2.1. Ở người trưởng thành.

Tác động này đơn thuần là tác động về mặt chức năng. Nó biểu hiện ở hai mặt:

5.2.1.1 Điều hoà số lượng. Sự tăng nồng độ hormon lưu thông làm biến đổi sự điều khiển vùng dưới đồi của phần trước tuyến yên. Nhưng nó cũng có thể trực tiếp kìm hãm lại, ở mức độ kém hơn, sự sản xuất hormon bởi tuyến yên.

5.2.1.2. Biến đổi về chất lượng. Sự có mặt hay vắng mặt trong máu những hormon có tác động tới hệ thần kinh trung ương và làm biến đổi tập tính. Như vậy những hormon sinh dục có ảnh hưởng tới tập tính sinh dục và thyroxin làm tăng tính kích thích, Hydrocortison duy trì vỏ não và cấu trúc lưới ở mức kích thích tối thuận bằng cách tác động vào sự trao đổi Na và Ca.

5.2.2. Ở thai.

Những tuyến nội tiết đóng vai trò quan trọng, vì các hormon tham gia vào sự phát triển của hệ thần kinh.

5.2.2.1. Tác động của hormon tuyến giáp. Thyroxin hình như cần thiết cho sự phát triển của hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là sự di cư của tế bào vỏ não. Thiếu thyroxin bẩm sinh gây ra chứng phù niêm với tinh thần chậm phát triển và những rối loạn về tập tính. Thực nghiệm trên chuột đã cho thấy sự cắt bỏ tuyến

giáp chuột mới đẻ làm giảm kích thước thân tế bào não và làm cho những nơron có ít sợi nhánh. Đồng thời tập tính của con vật kém đi. Những hiện tượng ấy có liên quan tới rối loạn tổng hợp protein do thiếu hụt thyroxin. Ưu năng tuyến giáp sơ sinh thực nghiệm gây tác dụng ngược lại và đặc biệt là kích thích sự tạo ra bao myelin. Trên lâm sàng, ở các trẻ em ưu năng tuyến giáp, hoạt động tâm thần tăng lên.

5.2.2.2. Tác dụng của hormon sinh dục trên sự biệt hoá của vùng dưới đồi. Sự định hướng phát triển của hệ thần kinh trung ương theo hướng nam hay nữ phụ thuộc một phần vào sự có mặt hay vắng mặt của hormon sinh dục nam ở thời kỳ sơ sinh.

Thiến chuột đực ngay sau khi đẻ sẽ gây ngay sự biệt hoá của vùng dưới đồi theo hướng giống cái. Trong khi đó tiêm androgen cho chuột cái ở cùng điều kiện sẽ gây ra sự biệt hoá của vùng này theo hướng giống đực. Như vậy trong vấn đề rất chung về sự biệt hoá giới tính, vai trò của androgen xuất hiện như một vai trò căn bản.

Trong trường hợp biệt hoá thành nữ giới, vùng dưới đồi của người trưởng thành tiến hành sự điều hoà có nhịp điệu việc chế tiết hormon sinh dục làm thế nào để buồng trứng biểu lộ hoạt động có chu kỳ với sự trưởng thành của các nang trứng và sự tạo ra hoàng thể.

Trong trường hợp biệt hoá thành nam giới, vùng dưới đồi, ngược lại duy trì sự chế tiết của các hormon sinh dục ở một giá trị tương đối cố định để đáp ứng được hoạt động sinh dục thường xuyên.

CHƯƠNG 24

NHỮNG CƠ QUAN TẠO HUYẾT VÀ MIỄN DỊCH

1. PHÁT TRIỂN CỦA TUYẾN ỨC

Ở loài người, tuyến ức phát sinh từ biểu mô túi mang nội bì thứ ba.

1.1. TẠO CƠ QUAN

Sau khi túi mang nội bì thứ ba được tạo ra, ở đầu xa của nó có hai ngách: ngách bụng và ngách lưng. Trong tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi, biểu mô nội bì ngách lưng tạo ra mầm tuyến cận giáp dưới, còn biểu mô nội bì ngách bụng tạo ra mầm tuyến ức (Hình 17.3A, B).

Mầm tuyến ức có hình ống với lòng hẹp, thông với họng phôi bởi *ống họng - mang* của túi mang nội bì thứ ba. Thành ống cấu tạo bởi biểu mô trụ có nhiều hàng tế bào. Do sự tăng sinh tế bào biểu mô tạo nên thành ống, lòng ống biến mất và ở mỗi bên họng, mầm tuyến ức là một dây tế bào đặc xâm nhập vào trung mô của thành họng (Hình 17.3C). Trong giai đoạn phát triển rất sớm, mầm tuyến ức cấu tạo bởi những tế bào ưa base hình cầu, vây quanh bởi trung mô. Ở mỗi bên họng, mầm tuyến ức dài ra và di cư về phía đuôi phôi, lôi kéo theo mầm tuyến cận giáp tuyến cận giáp dưới di cư cùng với nó.

Ở phôi người tuần thứ tám, hai mầm tuyến ức ở hai bên gặp nhau ở đường dọc giữa phía trước họng và đều được bọc bởi một trung mô chung (Hình 23.3). Đoạn đuôi của hai mầm hẹp lại và đứt ra thành từng đoạn nhỏ, do đó tuyến ức mất liên lạc với thành họng. Những đoạn đứt ra thường biến đi, nhưng đôi khi chúng tồn tại và lúc bấy giờ chúng có thể thấy ở tuyến giáp hay nằm riêng rẽ để tạo ra những *tiểu đảo tuyến ức phụ* gắn vào tuyến cận giáp dưới đã di cư cùng với mầm tuyến ức.

1.2. TẠO MÔ

Vào khoảng tuần thứ tám, tuần thứ chín của quá trình phát triển phôi, những tế bào lympho xuất hiện ở mầm tuyến ức. Sau đó số lượng của chúng tăng lên. Những mạch máu từ trung mô chung quanh xâm nhập

vào mầm tuyến ức. Lúc bấy giờ nhu mô tuyến ức cấu tạo bởi một số ít tế bào hình sao có nguồn gốc nội bì của biểu mô túi nang nội bì thứ ba. Những tế bào ấy liên kết với nhau bởi những thể liên kết và giới hạn những khoảng trống chứa những tế bào lympho đang tăng sinh.

Tuyến ức chia thành nhiều tiểu thuỳ ngăn cách nhau không hoàn toàn bởi những vách liên kết phát sinh từ trung mô vây quanh mầm tuyến ức. Vùng tủy (vùng trung tâm) của tuyến ức xuất hiện tương đối muộn ở vùng sâu của tiểu thuỳ do tế bào hình sao tăng kích thước và do tế bào lympho biến đi nhiều ở vùng ấy.

Về nguồn gốc của *tế bào tuyến ức* (tế bào lympho T), tới nay có nhiều giả thuyết. Trong năm thập kỷ trước, người ta thừa nhận rằng chúng là những tế bào trung mô đã di cư vào biểu mô cửa mầm tuyến ức và sinh sản ở đó. Nhưng trong nhiều năm, người ta đã nghi ngờ giả thuyết này, khi những thực nghiệm nuôi cấy mô và ghép mầm tuyến ức đã cho thấy hình như những tế bào tuyến ức có thể phát sinh từ biểu mô nội bì của mầm tuyến ức. Gần đây, những nghiên cứu trong đó có sử dụng những kỹ thuật đánh dấu thể nhiễm sắc và đánh dấu bằng kháng huyết thanh vào mặt tế bào tuyến ức đã cho thấy rõ rằng những tế bào máu nguyên thuỷ phát sinh từ thành túi noãn hoàng của phôi hay những tế bào tuỷ xương trong đời sống ngoài bụng mẹ đã di cư tới tuyến ức và ở đó chúng sẽ biệt hoá thành tế bào lympho T (tế bào tuyến ức).

Ở loài người, tuyến ức là cơ quan miễn dịch đầu tiên trong đó tế bào lympho xuất hiện và tiếp tục phát triển để tạo ra mô bạch huyết có hoạt động mạnh nhất trong suốt đời sống phôi thai. So với trọng lượng cơ thể, sự phát triển mạnh nhất của tuyến ức xảy ra trong ba tháng đầu của đời sống trong bụng mẹ, sau đó nó giảm dần. Ở các động vật thí nghiệm thuộc loài gặm nhấm, tuyến ức còn lớn lên cho tới tuần thứ hai của đời sống ngoài bụng mẹ.

Ở loài người, tuyến ức của trẻ sơ sinh nặng khoảng 12-15g. Trọng lượng tuyệt đối của nó tăng lên trong khoảng hai năm đầu sau khi trẻ ra đời, nhưng so với trọng lượng toàn thân, trọng lượng của nó giảm đi. Sau đó trọng lượng của nó ít thay đổi cho đến khi trẻ bảy tuổi. Từ đây trọng lượng của nó tăng lên mau chóng để đạt tới mức tối đa vào khoảng 30-40g khi trẻ 11 tuổi rồi giảm đi dần dần. Ở người trưởng thành, trọng lượng tuyến ức thay đổi theo từng người nhưng thường vào khoảng 12-15g và tiếp tục giảm, nhất là sau khi mắc bệnh.

2. PHÁT TRIỂN CỦA HẠNH NHÂN VÀ CỦA HẠCH BẠCH HUYẾT

Trong quá trình tạo ra mô bạch huyết, những tế bào thuộc dòng lympho có thể tạo ra những cơ quan riêng biệt như hạnh nhân và các bạch bạch huyết, hoặc có thể xâm nhập vào các cơ quan khác thí dụ vào niêm mạc

họng, vào các đường hô hấp, vào lách, vào thành ống tiêu hoá để tạo ra những mô bạch huyết phân tán, những điểm bạch huyết, những nang bạch huyết... Trong mục này, ta chỉ nghiên cứu sự tạo ra những cơ quan bạch huyết riêng biệt tức là những hạnh nhân và hạch bạch huyết.

2.1. SỰ TẠO RA NHỮNG HẠNH NHÂN

2.1.1. Hạnh nhân khẩu cái.

Những hạnh nhân khẩu cái được tạo ra từ túi mang nội bì thứ hai. Sau khi túi mang này được tạo ra, những tế bào biểu mô nội bì tăng sinh, lấp kín túi mang (Hình 17A-C). Rồi đám tế bào biểu mô nội bì tăng sinh bị xâm nhập bởi trung mô để tạo ra mầm *hạnh nhân khẩu cái.*

Từ tháng thứ ba đến tháng thứ năm của thai, những tế bào lympho xâm nhập vào trung mô nằm trong mầm hạnh nhân khẩu cái để tạo ra những *nang bạch huyết nguyên phát.* Lúc bấy giờ, những hạnh nhân khẩu cái lồi vào khoang miệng và được phủ bởi biểu mô có nguồn gốc từ mang nội bì thứ hai. Biểu mô ấy, đến lượt mình lại lõm vào mô bạch huyết ở bên dưới để tạo ra những *khe hạnh nhân.*

2.1.2. Những hạnh nhân khác.

Sự xâm nhập của tế bào lympho tương tự như trên cũng thấy ở túi mang nội bì thứ nhất để tạo ra những *hạnh nhân vòi.* Nó còn thấy ở mặt lưng đoạn sau của lưỡi, ở phía sau rãnh tận để tạo ra *hạnh nhân lưỡi* và ở thành lưng của họng để tạo ra *hạnh nhân họng.*

2.2. SỰ TẠO RA NHỮNG HẠCH BẠCH HUYẾT

Khi nghiên cứu sự phát triển của hệ mạch bạch huyết, ta đã thấy sự tạo ra các *túi bạch huyết phôi* (xem chương 16).

Ngày nay, người ta còn chưa nhất trí về sự tạo ra các hạch bạch huyết. Những hạch bạch huyết đầu tiên xuất hiện hình như do những biến đổi cấu tạo của các túi bạch huyết phôi. Những túi ấy được ngăn thành một lưới mạch bạch huyết do sự xâm nhập của trung mô chung quanh. Trung mô ấy tiến vào trong túi bạch huyết để tạo ra những vách ngăn túi bạch huyết thành một lưới mạch bạch huyết.

Như vậy những túi bạch huyết là những trung tâm sinh ra những mạch bạch huyết của một số vùng trong cơ thể phôi thai. Chúng cũng là những nơi mạch bạch huyết và những hạch bạch huyết được tạo ra.

Những hạch cảnh sâu và những hạch bạch huyết sau màng bụng là những thí dụ về những hạch bạch huyết được tạo ra trước tiên từ những túi bạch huyết trong quá trình phát triển phôi thai. Các hạch bạch huyết khác như hạch khoeo, hạch bẹn, hạch nách xuất hiện muộn hơn trên dọc

đường đi của các mạch bạch huyết. Những hạch này được tạo ra theo kiểu tương tự như trên. Nhiều hạch bạch huyết nhỏ rõ ràng là được cấu tạo sau khi trẻ ra đời.

Theo nhiều giả thuyết khác nhau, những hạch bạch huyết được tạo ra do sự sát nhập của những mạch bạch huyết thành một lưới mạch hay một đám rối mạch. Trong lưới hay đám rối mạch ấy, xen vào giữa những mạch bạch huyết có những bè trung mô đặc. Đám rối mạch này cùng với trung mô nằm bên trong tạo thành một khối. Rồi khối đó phân làm nhiều đám tế bào trung mô. Mỗi đám được vây quanh bởi một lưới mao mạch bạch huyết và sẽ là một *mầm của một hạch bạch huyết.* Lưới mao mạch bạch huyết vây quanh một đám tế bào trung mô về sau sẽ trở thành *xoang bờ.* Bên ngoài xoang đó, trung mô tạo ra một vỏ liên kết tức là *vỏ xơ* bọc hạch bạch huyết tương lai.

Ở một mặt của hạch bạch huyết, lưới mao mạch bạch huyết ngoại vi tạo ra *mạch bạch huyết đến* của cái hạch và những mạch bạch huyết xâm nhập vào đám tế bào trung mô để tạo ra *xoang tuỷ.* Xoang này về sau trở thành những *hang bạch huyết.* Ở những chỗ khác trên mặt hạch, lưới mạch bạch huyết sinh ra những mạch bạch huyết xâm nhập vào vùng trung tâm (vùng tuỷ) của hạch, mở vào xoang tuỷ và như vậy, chúng tạo ra những *xoang trung gian.* Những *mạch bạch huyết ra* phát sinh từ một mặt khác của hạch, tức là ở rốn hạch.

Một giả thuyết khác cho rằng những xoang bạch huyết phát sinh như những khoảng trống không đều, thông với nhau và được phủ bởi tế bào trung mô dẹt. Sau đó những khoảng trống này hợp lưu với những mạch bạch huyết đến và mạch bạch huyết ra mà thành được phủ bởi tế bào nội mô.

Thoạt tiên, ở vùng ngoại vi (vùng vỏ) và ở vùng trung tâm (vùng tuỷ) của hạch, mô bạch huyết có cấu tạo giống nhau và chỉ là những dây tế bào đã được tổ chức lại. Về sau ở vùng ngoại vi của hạch, những dây tế bào dày lên, tạo thành những khối tế bào lồi vào xoang bờ. Những khối đó là những *nang bạch huyết nguyên phát* và những xoang bờ trở thành *xoang quanh nang.*

Trước đây, có nhiều giả thuyết về nguồn gốc của tế bào lympho nằm trong hạch bạch huyết. Có giả thuyết cho rằng những tế bào lympho ấy được tạo ra tại chỗ, từ những tế bào trung mô. Có giả thuyết cho rằng chúng do máu vận tải tới. Ngày nay, không còn nghi ngờ gì nữa là trong giai đoạn cuối cùng của đời sống trong bụng mẹ, một phần lớn tế bào lympho của hạch bạch huyết có nguồn gốc từ tuyến ức. Những *trung tâm*

sáng thấy trong các nang bạch huyết nằm ở vùng vỏ của hạch chỉ xuất hiện sau khi trẻ ra đời, khi có kích thích của kháng nguyên.

3. PHÁT TRIỂN CỦA LÁCH

3.1. TẠO CƠ QUAN

Mầm lách xuất hiện vào khoảng tuần thứ năm của quá trình phát triển phôi dưới dạng những chỗ dày lên cục bộ của biểu mô phủ mặt trái mạc treo dạ dày lưng. Những chỗ dày ấy được tạo ra do sự tăng sinh của tế bào trung biểu mô phủ mạc treo. Những tế bào tăng sinh xâm nhập vào trung mô bên trong mạc treo dạ dày lưng và làm cho đám tế bào ngày càng to lên và trở thành một đám tập trung dày đặc tế bào. Những đám tế bào ấy được phân bố mạch và họp lại với nhau để cùng với trung mô tạo ra một *mầm lách* duy nhất. Bởi vậy mầm lách có tính chất chia thuỳ và có nguồn gốc vừa từ tế bào trung biểu mô, vừa từ tế bào trung mô của mạc treo dạ dày lưng. Do kích thước tăng lên, mầm lách lồi lên mặt trái mạc treo dạ dày lưng (vốn là một đoạn của mạc treo ruột lưng) và mầm lách được phủ toàn bộ bởi màng bụng. Khi hậu cung mạc nối được tạo ra, đoạn mạc treo dạ dày lưng nằm chen vào giữa lách và đường dọc giữa sau đến dán vào thành bụng sau. Bởi vậy, lá trái của mạc treo dạ dày lưng biến mất và lách vốn nằm trong mạc treo dạ dày lưng, bây giờ được nối với thành bụng sau ở vùng thận trái bởi *dây chằng lách - thận* và được nối với dạ dày bởi *dây chằng vị lách* (hình 20.11A, B).

Về sau tính chất chia thuỳ của lách biến mất ở người trưởng thành.

3.2. TẠO MÔ

Do gián phân, số lượng tế bào trung mô tạo nên mầm lách tăng lên mau chóng và mầm lách lớn lên. Người ta cho rằng sự lớn lên của mầm lách còn do sự đắp thêm những tế bào mới phát sinh từ trung biểu mô của đoạn mạc treo dạ dày lưng phủ mầm lách. Ở phôi lợn, sau khi đạt được kích thước 15mm, mầm lách không tiếp nhận các tế bào phát sinh từ trung biểu mô ấy nữa.

Những tế bào trung mô của mầm lách liên lạc với nhau bởi các nhánh của chúng và chúng tạo ra một lưới tế bào không phải chỉ cho tuỷ đỏ mà còn cho cả tuỷ trắng của lách. Theo quan niệm cũ, một số tế bào trung mô tách rời khỏi lưới tế bào. Chúng có tính ưa base và là nguồn gốc của hồng cầu, của các bạch cầu có hạt và của tế bào nhân khổng lồ. Những nghiên cứu gần đây cho thấy, những tế bào máu nguyên thuỷ ưa base ấy phát sinh từ thành túi noãn hoàng, từ gan và từ tuỷ xương, đã di cư tới mầm lách. Một số tế bào lympho của lách có nguồn gốc từ tuyến ức (tế

bào lympho T). Những tế bào lympho khác của lách có nguồn gốc từ tuỷ xương (tế bào lympho B). Những đại thực bào của lách hình như phát sinh từ những tế bào võng ở tuỷ xương.

Nói chung lách của phôi động vật có vú có chức năng tạo huyết nhưng ở trong lách phôi thai không thể phân biệt được *tuỷ đỏ* và *tuỷ trắng*. Ở phôi lợn dài 4-6cm, những xoang tĩnh mạch bắt đầu xuất hiện và ở phôi dài 6-7cm, những xoang tĩnh mạch nối những động mạch với tĩnh mạch lách. Ở thai chuột, vào khoảng cuối của đời sống trong bụng mẹ, áo ngoài của động mạch lách bị xâm nhập bởi rất nhiều tế bào lympho, như vậy lúc bấy giờ tuỷ trắng mới được tạo ra. Ở loài người cũng vậy và những nang bạch huyết điển hình (những nang bạch huyết thứ phát) chỉ xuất hiện sau khi trẻ ra đời, khi bắt đầu có kích thích của kháng nguyên. Ở chuột, những thành phần tạo huyết đạt tới mức phát triển mạnh nhất vào khoảng ba tuần sau khi chuột con ra đời rồi dần dần biến đi. Lúc bấy giờ, nhu mô lách nằm chen vào giữa *tuỷ trắng* có thể được gọi là *tuỷ đỏ*.

4. SỰ TẠO HUYẾT Ở PHÔI THAI

Quá trình tạo huyết ở phôi thai có thể được chia làm ba thời kỳ:

- *Thời kỳ nguyên thuỷ* hay còn gọi là *thời kỳ tiền gan*;

- *Thời kỳ gan - lách - tuyến ức* trong đó sự tạo huyết xảy ra ở gan, lách và tuyến ức;

- *Thời gian tuỷ xương - mô bạch huyết,* trong đó sự tạo huyết xảy ra chủ yếu ở tuỷ xương và ở mô bạch huyết.

4.1. THỜI KỲ NGUYÊN THUỶ (THỜI KỲ TIỀN GAN)

Trong thời kỳ này, sự tạo huyết xảy ra ở các *tiểu đảo tạo máu và tạo mạch* thấy ở thành túi noãn hoàng, ở cuống phôi, màng đệm và ở diện mạch nằm ở vùng đầu của phôi.

Ta đã biết rằng ở những tiểu đảo tạo máu và tạo mạch ấy, các tế bào trung mô nằm ở vùng ngoại vi của tiểu đảo dẹt lại, biệt hoá thành những tế bào nội mô để tạo ra thành mạch, còn những tế bào trung mô nằm ở vùng trung tâm trở thành tế bào tự do (có thể di động được) và biệt hoá thành những *tế bào máu nguyên thuỷ* (xem chương 5, mục 2.4). Những tế bào máu nguyên thuỷ là những tế bào lớn, có bào tương ưa base. Chúng sẽ sinh ra những *nguyên đại hồng cầu*. Những tế bào này lúc mới đầu cũng có bào tương ưa base, nhưng về sau do hemoglobin xuất hiện ngày càng nhiều nên bào tương nguyên đại hồng cầu trở thành ưa nhiều màu rồi chuyển sang ưa acid. Cuối cùng, nguyên đại hồng cầu biến thành *đại*

hồng cầu (còn gọi là *hồng cầu nguyên thuỷ*). Vậy quá trình tạo ra hồng cầu trong thời kỳ này tương tự quá trình tạo hồng cầu ở người trưởng thành. Nhưng đại hồng cầu (hồng cầu nguyên thuỷ) khác với hồng cầu người trưởng thành bởi chúng rất lớn và còn nhân.

Cũng trong thời kỳ này, máu chỉ chứa đại hồng cầu, không có bạch cầu và tiểu cầu. Máu ấy được gọi là *máu nguyên thuỷ*.

Ở phôi người, máu nguyên thuỷ và các mạch máu bắt đầu xuất hiện vào khoảng giữa tuần thứ ba khi sự khuếch tán các chất dinh dưỡng không đủ đảm bảo để nuôi phôi. Máu nguyên thuỷ sớm được thay thế bằng *máu vĩnh viễn* tức là máu thấy ở người trưởng thành trong đó có đầy đủ các loại huyết cầu trưởng thành: hồng cầu, bạch cầu có hạt, tế bào lympho, bạch cầu đơn nhân và tiểu cầu.

Ta cũng đã biết rằng ở phôi người, túi noãn hoàng bắt đầu thoái triển từ cuối tháng thứ hai của đời sống trong bụng mẹ. Lúc đó, gan, lách và tuyến ức sẽ thay thế túi noãn hoàng đảm nhiệm chức năng tạo huyết.

4.2. THỜI KỲ GAN - LÁCH - TUYẾN ỨC

4.2.1. Sự tạo huyết ở gan.

Ta cũng đã biết rằng mầm gan xuất hiện vào khoảng giữa tuần thứ ba của thai nhi, ở nội bì của đoạn ruột trước sau này sẽ trở thành tá tràng (xem chương 19). Nhưng sự tạo huyết ở gan bắt đầu từ đầu tháng thứ hai và mạnh nhất trong tháng thứ ba của thai nhi. Bởi vậy trong thời gian này trọng lượng gan đạt tới 10% trọng lượng của thai. Sự tạo huyết của gan kéo dài trong một thời gian, khi thai còn sống trong bụng mẹ. Trong thời kỳ này, trong gan có những *tiểu đảo tạo huyết* nằm xen vào giữa các dây tế bào gan và mao mạch. Những tiểu đảo ấy chứa những tế bào máu nguyên thuỷ từ thành túi noãn hoàng di cư đến. Những tế bào ấy sinh sản, biệt hoá và tiến triển để sinh ra những huyết cầu thuộc các dòng hồng cầu, bạch cầu có hạt và tế bào nhân khổng lồ. Trong hai tháng cuối của đời sống trong bụng mẹ, chức năng tạo huyết của gan giảm mạnh và khi trẻ ra đời, trong gan chỉ còn một vài tiểu đảo tạo huyết nhỏ. Lúc bấy giờ trọng lượng gan chỉ chiếm 50% trọng lượng thai.

4.2.2. Sự tạo huyết ở lách.

Ở các động vật có xương sống thấp kém, tới các động vật lưỡng cư có đuôi, chức năng tạo huyết của lách được duy trì suốt đời con vật. Ở các động vật có xương sống cao hơn, trừ chức năng tạo ra những tế bào lympho tồn tại suốt đời, chức năng tạo hồng cầu, tạo bạch cầu và tạo ra tế bào nhân khổng lồ của lách sớm muộn sẽ ngừng lại và được thấy thế bằng

chức năng huỷ hồng cầu để tạo ra bilirubin. Ở loài người, chỉ khi trẻ sắp ra đời, lách mới tham gia sự tạo ra các tế bào thuộc dòng lympho. Tuy nhiên ở người trưởng thành, trong một số điều kiện bệnh lý, thí dụ suy tuỷ xương, lách có thể tạo ra huyết cầu.

4.2.3. Tạo huyết ở tuyến ức.

Tuyến ức bắt đầu tạo ra tế bào lympho từ tháng thứ hai của quá trình phát triển phôi.

4.3. THỜI KỲ TUỶ XƯƠNG - MÔ BẠCH HUYẾT

4.3.1. Sự tạo huyết ở tuỷ xương.

Cũng như mọi mô liên kết khác (mô liên kết chính thức, mô sụn, mô xương), tuỷ tạo huyết phát sinh từ trung mô. Nhưng những giai đoạn biệt hoá rất sớm của trung mô thành tuỷ tạo huyết, cũng như quan hệ thực sự giữa những tế bào máu nguyên thuỷ với những nguyên bào máu và các loại tế bào máu trong các dòng huyết cầu còn chưa được sáng tỏ và còn đang được thảo luận. Tuy vậy có thể là những tế bào võng nguyên thuỷ có mặt trong tuỷ tạo huyết sinh ra các thế hệ liên tiếp của nguyên bào máu rồi những tế bào này biệt hoá và tiến triển thành năm loại tế bào đầu dòng của các dòng huyết cầu để sản xuất ra hồng cầu, các loại bạch cầu có hạt, bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho và tiểu cầu.

Sự tạo huyết bởi tuỷ xương bắt đầu xảy ra ở xương đòn vào khoảng tháng thứ hai hay tháng thứ ba của thai. Tuỷ tạo huyết ở các xương khác bắt đầu từ tháng thứ tư. Sau đó ở các ống tuỷ hay hốc tuỷ, tuỷ tạo huyết được thay thế bởi tuỷ mỡ nhưng sự thay thế đó không hoàn toàn và trong các hốc tuỷ, tuỷ tạo huyết và tuỷ mỡ lẫn lộn, trừ ở ống tuỷ của thân xương dài về sau chỉ còn tuỷ mỡ.

Ở người trưởng thành, tuỷ tạo huyết chỉ thấy ở xương ức, xương sườn, các đốt xương sống, trong các xương dẹt như xương vòm sọ và ở một số đầu xương dài như xương đùi và xương cánh tay.

4.3.2. Sự tạo ra tế bào lympho ở mô bạch huyết.

Trong tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, mô bạch huyết đã bắt đầu được tạo ra, nhưng gần tới khi trẻ ra đời, mô bạch huyết mới bắt đầu tham gia vào sự tạo ra các tế bào thuộc dòng lympho.

CHƯƠNG 25

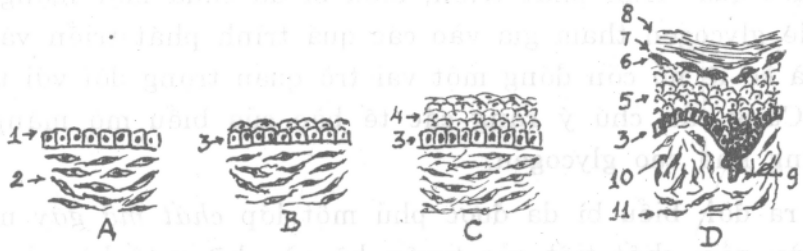
DA VÀ CÁC BỘ PHẬN PHỤ THUỘC

1. PHÁT TRIỂN CỦA DA

Da có hai nguồn gốc: ngoại bì da phủ trên mặt phôi sẽ tạo ra biểu bì và trung bì bên dưới sẽ tạo ra mô liên kết dưới da bao gồm chân bì và hạ bì.

1.1. PHÁT TRIỂN CỦA BIỂU BÌ

Thoạt tiên mặt ngoài phôi được phủ bởi một hàng tế bào ngoại bì da ngăn cách với trung mô bên dưới phát sinh từ trung bì bởi một màng đáy mỏng cấu tạo bởi mucopolysaccharid (Hình 25.1A).



Hình 25.1. Sự phát triển của da.

A. Ở phôi người tháng thứ nhất; B. Ở phôi người dài 20mm (đầu tháng thứ hai); C. Ở thai dài 45mm (tháng thứ ba); D. Ở thai dài 200mm (cuối tháng thứ năm).

1. Ngoại bì da; 2. Trung mô; 3. Lớp sinh sản; 4. Lớp trung gian; 5. Lớp sợi (lớp Malpighi); 6. Lớp hạt; 7. Lớp bóng; 8. Lớp sừng; 9. Hắc tố bào (tế bào sắc tố); 10. Nhú chân bì; 11. Chân bì.

Ở đầu tháng thứ hai của thời kỳ phôi, biểu mô ngoại bì phủ mặt ngoài phôi được phân làm hai lớp do sự tăng sinh của tế bào biểu mô: *lớp trên mặt* cấu tạo bởi tế bào dẹt và *lớp đáy*, còn gọi là *lớp sinh sản*, cấu tạo bởi một hàng tế bào hình khối vuông hay hình trụ (Hình 25.1B). Trong

tháng thứ hai và thứ ba của thai, các tế bào ở lớp đáy tiếp tục tăng sinh để tạo ra một lớp thứ ba gọi là *lớp trung gian* chen vào giữa lớp đáy và lớp trên mặt (Hình 25.1C).

Cuối tháng thứ tư của đời sống trong bụng mẹ, biểu bì da đã có cấu tạo vĩnh viễn giống như ở người trưởng thành với năm lớp kể từ trong ra ngoài: *lớp đáy* (còn gọi là *lớp sinh sản*), *lớp sợi* (còn gọi là *lớp Malpighi*), *lớp hạt, lớp bóng và lớp sừng.*

Bắt đầu từ tháng thứ hai của thời kỳ phôi, sự biệt hoá và tiến triển của các tế bào phát sinh từ lớp đáy thành các tế bào của lớp sừng ở trên mặt biểu bì gắn liền với sự tạo ra keratin làm cho tế bào trên mặt biểu bì có sức chống đỡ với chấn thương. Quá trình sừng hoá lớp trên mặt biểu bì là một quá trình rất phức tạp.

Ở thai người dài 100mm, những *nguyên hắc tố bào* có nguồn gốc từ mào thần kinh được phân bố rộng rãi khắp biểu bì. Chúng sẽ biệt hoá thành những *tế bào sắc tố (hắc tố bào)* để sản xuất sắc tố đen *melanin*. Quá trình tổng hợp melanin trong tế bào sắc tố từ tyrosin cũng là một quá trình rất phức tạp, trải qua nhiều giai đoạn, cần sự xúc tác của nhiều enzym như tyrosinase, dihydroxy, 3, 5 - phenylalanin-oxydase (DOPA - oxydase)... Sự phân bố melanin nhiều hay ít trong biểu bì tuỳ theo từng vùng của cơ thể và tuỳ theo từng giống người.

Trong suốt quá trình phát triển, biểu bì da chứa một lượng glycogen khá cao. Có lẽ glycogen tham gia vào các quá trình phát triển và biệt hoá của biểu bì và có lẽ nó còn đóng một vai trò quan trọng đối với tính thấm của biểu bì. Cũng cần chú ý rằng các tế bào của biểu mô màng ối cũng chứa một lượng khá cao glycogen.

Khi trẻ ra đời, biểu bì da được phủ một lớp *chất mỡ gây* màu trắng nhạt. Chất này gồm chất tiết của tuyến bã và những tế bào da chống sự cọ xát và sự tiếp xúc với nước ối.

1.2. PHÁT TRIỂN CỦA MÔ LIÊN KẾT DƯỚI DA

Mô liên kết dưới da có nguồn gốc một phần từ trung mô phát sinh từ đốt da và một phần từ trung mô được tạo ra từ trung bì bên. Trong tháng thứ ba và thứ tư của thai, trung mô ấy nằm ngay dưới biểu bì da đã biệt hoá thành mô liên kết dưới da chứa tế bào sợi, những sợi tạo keo và sợi trun. Đồng thời ở sát với biểu bì, mô liên kết tiến sâu vào biểu bì, tạo thành những *nhú chân bì* (Hình 25.1D), chứa những mao mạch máu và những đầu tận cùng thần kinh. Có những nhú chân bì rất cao, về sau sẽ tạo ra những vân thấy ở các đầu ngón tay, ngón chân, bàn tay, bàn chân. Những vân này có ý nghĩa quan trọng đối việc nghiên cứu di truyền và

đối với công tác pháp y vì ở mỗi cá thể những vân được xếp đặt theo một kiểu.

2. PHÁT TRIỂN CỦA CÁC BỘ PHẬN PHỤ THUỘC DA

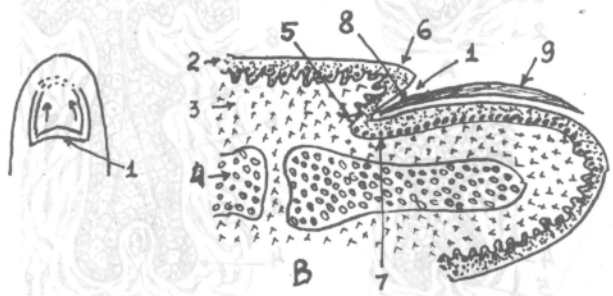
2.1. PHÁT TRIỂN CỦA NHỮNG BỘ PHẬN SỪNG HOÁ

2.1.1. Móng.

Móng được tạo ra do một quá trình sừng hoá đặc biệt của biểu bì.

Ở thai người tháng thứ ba, ở đầu ngón tay, rồi đầu ngón chân xuất hiện một cái rãnh ngang đánh dấu nơi *rễ móng* sẽ phát sinh. Rồi hai đầu rãnh ngang ấy kéo dài về phía đầu ngón để tạo ra hai rãnh bên. Tới đầu ngón, hai rãnh bên quặt ngang để gặp nhau (Hình 25.2A). Vùng ngoại bì bao quanh những rãnh ấy gọi là *giường móng*. Trên mặt giường móng xuất hiện một lớp sừng mềm. Đó là cái *móng* xuất hiện trước tiên.

Ở rãnh ngang xuất hiện trước tiên, biểu bì xiên vào trong chân bì. Sự sừng hoá tới chỗ đó thì tiến vào trong rãnh và vào biểu bì của nó. Như vậy ở trên móng xuất hiện một nếp gấp da gọi là *nếp gấp móng*, và ở dưới, một lớp biểu bì dày gọi là *mầm móng* (Hình 25.2B).



Hình 25.2. Sự tạo ra móng.

A. Mặt lưng của đầu ngón tay; B. Thiết đồ đứng dọc giữa đầu ngón tay thai 6 tháng.

1. Rãnh ngang; 2. Biểu bì da của đầu ngón; 3. Mô liên kết dưới da; 4. Xương đốt ngón tay; 5. Giường móng; 6. Nếp gấp móng; 7. Mầm móng; 8. Móng của mầm; 9. Móng của giường đã bị móng của mầm đẩy ra phía trước.

Sự sừng hoá được tăng cường ở giường móng, tạo ra một móng mới. Móng này đẩy cái móng mềm đã được tạo ra trước nó bong đi. Đó là *móng của giường.*

Về sau (ở thai tháng thứ sáu) mầm móng mới hoạt động, tạo ra một móng chắc hơn gọi là *móng của mầm.* Móng này tiến xiên từ dưới lên trên

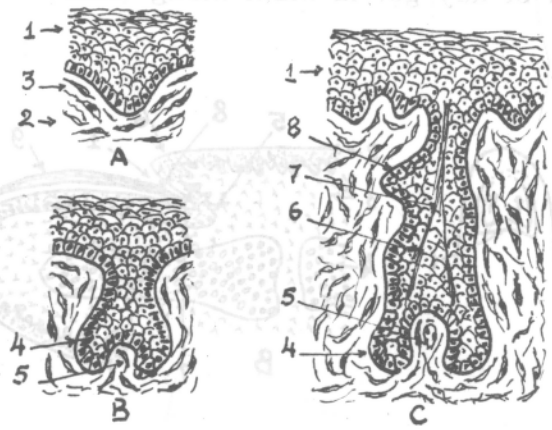
và từ phía sau ra phía trước, vượt cả đầu ngón và gắn liền với móng của giường.

Sừng của các loài nhai lại, mỏ và cựa của các loài chim cũng là những cơ quan được tạo ra do sự sừng hoá rất mạnh ở những nơi biểu bì da rất dày. Sự sừng hoá ấy kết hợp với sự tạo ra xương trong chân bì.

2.1.2. Lông, râu và tóc.

Lông, râu và tóc có cấu tạo giống nhau và sự tạo ra chúng cũng giống nhau. Bởi vậy ta nghiên cứu sự tạo ra lông làm thí dụ.

Ở thai người tháng thứ ba, lông được sinh ra do sự tăng sinh cục bộ của tế bào biểu bì để tạo ra những mầm biểu mô gọi là *nụ lông*. Những nụ này tiến vào trung mô bên dưới. Đầu dưới của nó phình to ra như củ hành, gọi là *hành lông*. Ở phía dưới hành lông, trung mô tụ đặc lại, ấn hành lông lõm vào làm cho hành lông có hình một cái chuông úp chụp lấy đám tế bào trung mô tụ đặc ấy. Rồi đám tế bào trung mô này chứa mạch, tạo thành *nhú lông* (Hình 25.3A, B).



Hình 25.3. Sự phát triển của lông ở thai người.

A. Cuối tháng thứ ba; B. Đầu tháng thứ tư; C. Trong tháng thứ tư.

1. Biểu bì da; 2. Mô liên kết dưới da; 3. Nụ lông; 4. Hành lông; 5. Nhú lông; 6. Bao biểu mô ngoài; 7. Lông chính thức; 8. Nụ tuyến bã.

Những tế bào ngoại bì ở đỉnh nhú lông lan lên phía trên để tạo ra *lông chính* thức. Những tế bào ngoại bì ở sườn nhú lông cũng phát triển lên phía trên, bọc lấy thân lông và tạo ra *bao biểu mô trong*. Những tế bào của bao biểu mô trong biệt hoá theo kiểu sừng hoá và bong ra ở nơi gọi là cổ lông, tức là ở ngay dưới miệng tuyến bã. *Bao biểu mô ngoài* do

biểu bì lõm xuống để bao bọc lấy thân lông. Còn *bao* xơ của lông được tạo ra bởi mô liên kết của chân bì ở chung quanh nơi biểu bì lõm xuống để tạo ra bao biểu mô ngoài (Hình 25.3C).

Đến tháng thứ năm, thứ sáu của thai, *lông chính thức* mới trồi lên khỏi mặt da.

Những lông có trước tiên là những *lông tơ*. Mấy tháng sau khi trẻ ra đời, những lông tơ được thay thế bằng lông chắc hơn. Những lông này cũng có thể rụng đi và được thay thế bằng những lông khác. Những lông thay thế thì do những nụ bên mọc từ bao biểu mô ngoài của lông cũ tạo ra.

Sự tạo ra lông của các loài chim khác với sự tạo ra lông ở động vật có vú. Lông chim, lúc mới đầu, là một cái nhú chân bì đội biểu bì lên, đồng thời chân của nó lại được biểu bì lõm xuống để bao quanh nó. Từ nhú chân bì lại mọc ra nhiều nhú nhỏ lồi vào biểu bì. Đó là nguồn gốc những *tua của lông*. Dọc theo những tua ấy, tế bào biểu bì sinh sản để tạo ra những dây tế bào mỏng gọi là những lông tơ.

2.2. PHÁT TRIỂN CỦA NHỮNG TUYẾN PHỤ THUỘC DA

2.2.1. Tuyến bã.

Chỉ có động vật có vú mới có tuyến bã. Phần lớn tuyến bã phát sinh từ một cái nụ bên mọc từ nụ lông ra (Hình 25.3C). Phần lớn những nụ bên này xuất hiện ở thai người tháng thứ tư. Có một số tuyến bã phát sinh từ một nụ lông nhưng khi chúng lớn lên thì nụ lông teo đi, thí dụ một số tuyến bã ở mặt, mũi. Có một số tuyến bã phát sinh trực tiếp từ ngoại bì da. Tuyến bã ở mi mắt (tuyến Meibomius) là tuyến bã hoàn toàn độc lập với lông.

2.2.2. Tuyến mồ hôi.

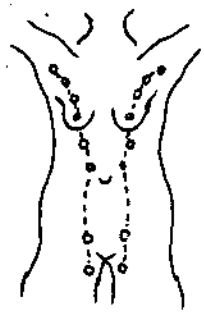
Mầm của tuyến mồ hôi là một cái nụ đặc phát sinh do sự tăng sinh của tế bào ngoại bì. Cái nụ ấy đâm sâu vào chân bì và hạ bì. Đầu tự do của cái nụ dài ra, cong queo và trở thành *tiểu cầu mồ hôi*. Về sau lòng ống xuất hiện, trước hết ở tiểu cầu mồ hôi rồi ở đoạn thẳng. Sau khi trẻ ra đời, *đường mồ hôi* mới được tạo ra trong biểu bì và đến tháng thứ hai, tuyến mồ hôi mới hoạt động.

Ở các động vật lưỡng cư, có những tuyến dài tương ứng với tuyến mồ hôi nhưng tiết nhầy hay vừa tiết nhầy, vừa tiết nọc độc. Có những động vật có vú không có tuyến mồ hôi, thí dụ chó.

2.2.3. Tuyến vú.

Tuyến vú được coi là tuyến phụ thuộc da, đặc biệt ở động vật có vú và chỉ phát triển mạnh, đầy đủ ở giống cái để nuôi con. Nguồn gốc của

tuyến vú là hai dải ngoại bì, trải dài trên một đường gọi là đường vú, từ nách đến bẹn và được cung cấp máu bởi một cung mạch nối gọi là cung vú. Từ ngoại bì ở đường vú nảy ra những mầm của tuyến vú gọi là những nụ vú (Hình 25.4).



Hình 25.4. Sơ đồ vị trí đường vú ở thai (tương đương với ở người trưởng thành) và những nơi có thể thấy những tuyến vú phụ.

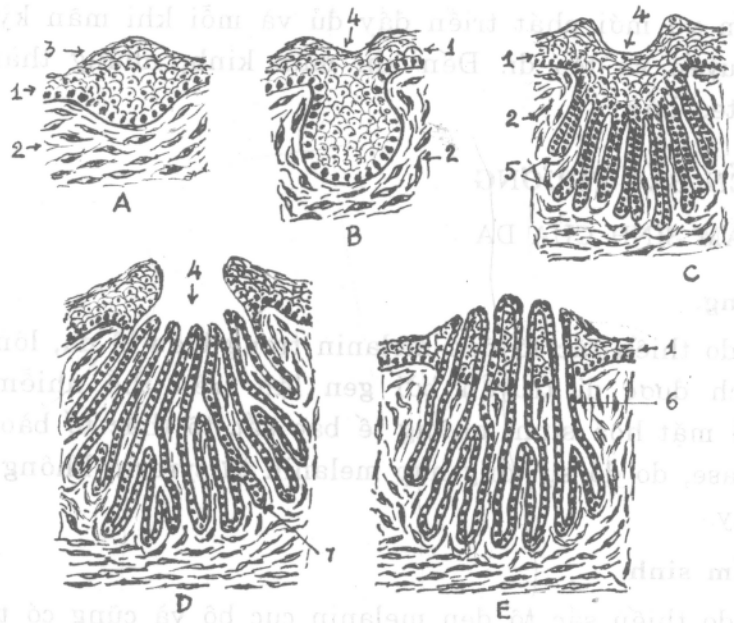
Đường chấm nhỏ là đường vú, những hình tròn nhỏ là những nơi có thể thấy tuyến vú phụ.

Số lượng và vị trí của nụ vú tuỳ từng loại động vật. Ở loài lợn, suốt dọc đường vú có nhiều nụ vú phát triển. Ở loài dơi, nụ vú chỉ xuất hiện ở nách. Ở loài ngựa và các loài nhai lại, chúng chỉ thấy ở bụng. Ở loài khỉ, chúng xuất hiện ở ngực. Ở loài người, chỉ có một đôi nụ vú ở ngực phát triển. Nói chung, tuyến vú phát triển ở gần chi trước hay chi sau, tuỳ theo năng lực của chi nào trội hơn.

Ở loài người, những nụ vú xuất hiện ở phôi dài 7mm, nhưng muộn hơn một chút mới có thể nhận ra được chúng ở trên đường vú, nơi tiếp giáp giữa đoạn 1/3 đầu và 2/3 đuôi đường ấy. Mỗi bên có một nụ vú. Ngoại bì của nụ vú có một lớp nông cấu tạo bởi tế bào dẹt và một lớp sâu tạo thành bởi những tế bào hình đa diện hay hình khối vuông (Hình 25.5A). Ở đầu thời kỳ thai, nụ vú tiến sâu vào trung mô tụ đặc ở bên dưới. Ở trên mặt da, nụ vú hơi lõm xuống và chỗ lõm ngày càng sâu. Bờ chỗ lõm lồi lên mặt da và định ranh giới cho *quầng vú* tương lai (Hình 25.5B).

Trong tháng thứ ba của đời sống trong bụng mẹ, lớp sâu của nụ vú sinh ra một loạt từ 16 đến 25 mầm mà đầu dưới thì phình ra một chút (Hình 25.5C). Đó là *mầm của những ống dẫn sữa*. Chúng tiến sâu vào chân bì và trong tháng thứ sáu, khi tới hạ bì, chúng chia nhánh. Trong hai tháng cuối của đời sống trong bụng mẹ, những mầm ấy trở thành rỗng để tạo ra những *ống dẫn sữa*. Những ống này mở ra trên mặt da, ở đáy chỗ lõm. Đôi khi từ những mầm ấy mọc ra những mầm mới. Những nhánh phát sinh từ ống dẫn sữa tạo ra những đường bài xuất của tuyến. Do sự phát triển của chân bì và của những sợi cơ trơn, quầng vú được nâng cao

dần lên bằng mặt da và *núm vú* được phác ra khi đứa trẻ ra đời. Lúc bấy giờ tuyến vú to bằng hạt đậu, được vùi trong mô liên kết đặc rồi trong mô liên kết ấy, mô mỡ xuất hiện.



Hình 25.5. Sự phát triển của tuyến vú.

A. Cấu tạo của một nụ vú nguyên thuỷ ở phôi người 23mm. B. Lõm biểu bì trên mặt nụ vú của thai người đầu tháng thứ ba; C. Sự tạo ra những mầm của ống dẫn sữa ở thai tháng thứ sáu; D. Tuyến vú ở thai người tháng thứ tám và thứ chín; E. Tuyến vú khi trẻ ra đời.

1. Biểu bì da; 2. Mô liên kết dưới da; 3. Nụ vú; 4. Lõm biểu bì ở trên mặt nụ vú; 5. Dây tế bào đặc, mầm của ống dẫn sữa; 6. Ống dẫn sữa tương lai; 7. Mầm mới sinh để tạo ra ống dẫn sữa.

Một vài ngày sau khi trẻ ra đời (vào khoảng từ ngày thứ tám đến ngày thứ mười hai), tuyến vú bị sung huyết tạm thời và tiết ra một thứ sữa gọi là *sữa phù thuỷ*. Sữa ấy được tiết ra bởi tế bào biểu mô phủ ống bài xuất, do tế bào này bị tác động bởi hormon của người mẹ đã được vận chuyển qua hàng rào rau sang máu lưu thông ở thai khi thai còn nằm trong bụng mẹ. Sau một vài tuần, sự tiết sữa phù thuỷ ngừng lại.

Trong những năm đầu của trẻ, do sự phát triển của chân bì, của các sợi cơ trơn, quầng vú và núm vú mới nổi lên trên mặt da. Ở nam giới, tuyến vú duy trì tình trạng này suốt đời.

Ở nữ giới, sự tiếp tục phát triển của tuyến vú ở tuổi dậy thì và trong đời sinh dục đã được mô tả trong các sách giáo khoa mô học, ở đây chỉ giới thiệu sơ lược. Đến tuổi dậy thì, các *nang tuyến vú* mới chớm nảy nở và tuyến vú được chia làm nhiều thuỳ, mỗi thuỳ có một ống dẫn sữa riêng. Núm vú trước kia chỉ gọi là có thôi, bây giờ mới nhô cao lên khỏi mặt da. Những tiểu thuỳ mỡ phát triển mạnh. Khi có thai và trong thời kỳ nuôi con, tuyến vú mới phát triển đầy đủ và mỗi khi mãn kỳ cho con bú, những nang tuyến vú teo đi. Đến khi mãn kinh, những thành phần cấu tạo tuyến vú teo hẳn.

3. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

3.1. DỊ TẬT BẨM SINH CỦA DA

3.1.1. Bạch tạng.

Tật này do thiếu sắc tố đen melanin trong biểu bì da, lông, mống mắt và màng mạch được di truyền bởi gen lặn trên thể nhiễm sắc thường (autosome). Về mặt hoá sinh, những tế bào sắc tố (hắc tố bào) không chứa enzym tyrosinase, do đó sự tổng hợp melanin từ tyrosin không xảy ra trong các tế bào này.

3.1.2. Lang bẩm sinh.

Tật này do thiếu sắc tố đen melanin cục bộ và cũng có thể di truyền.

3.1.3. Tật đen da.

Tật này do có nhiều sắc tố đen melanin trong biểu bì.

3.1.4. Nốt ruồi đen.

Tật này do có nhiều sắc tố đen melanin cục bộ được tạo ra bởi những hắc tố bào. Nó có thể phẳng hay lồi lên mặt da, thường có nhiều lông dài mọc ở trên.

3.1.5. Nơvi mạch.

Nơvi (noevi) mạch là u mạch máu, có thể phẳng hay lồi.

3.1.6. Vảy cá bẩm sinh.

Tật này do rối loạn sừng hoá trong biểu bì.

3.1.7. Tật cứng bì bẩm sinh.

Ở người mắc bệnh này, chân bì thì cứng và dầy đặc.

3.2. DỊ TẬT BẨM SINH CỦA CÁC BỘ PHẬN PHỤ THUỘC DA

3.2.1. Tật thiếu lông bẩm sinh.

Tật này do thiếu hay ngừng phát triển của nụ lông.

3.2.2. Rậm lông bẩm sinh.

Tật này hiếm gặp.

3.2.3. Thiếu móng.

Ở người mắc tật này, móng có thể thiếu ở một vài ngón do mầm móng hay giường móng không phát triển.

3.2.4. Tật nhiều vú.

Ở loài người, bình thường nụ vú chỉ có một đôi, mỗi bên một nụ xuất hiện ở một đoạn rất ngắn của đường vú để tạo ra tuyến vú. Trong trường hợp bất thường. Ở nhiều đoạn khác trên đường vú, nụ vú cũng có thể xuất hiện và gây ra *tật nhiều vú*. Tật này không phải là hiếm. Những vú thừa có thể phát triển dọc theo đường vú (Hình 25.4), nhưng thường thấy ở vùng nách. Có khi vú thừa phát triển ở ngoài đường vú, ở bất cứ nơi nào trên cơ thể.

3.2.5. Lộn núm vú

Ở những phụ nữ mắc tật này, núm vú không lồi lên mặt da. Các ống dẫn sữa mở vào một chỗ lõm của da. Tật này có thể di truyền nhưng cũng có thể do ung thư vú kéo núm vú tụt xuống dưới mặt da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

SÁCH THAM KHẢO CHÍNH

1. Balinsky B. An Introduction to Embryology. Saunders Philadelphia, 1975.
2. Brachet J. Introduction to Molecular Embryology. Springer Verlag, 1974.
3. Bodemer C.W. Modern Embryology Holt, Rinehart and Winston. New York, 1968.
4. Champy C. Manuel d'Embryologie. Masson et Cie Edt. Paris, 1948.
5. Trương Cam Cống, Phôi thai học NXB Y học và Thể dục Thể thao, Hà Nội, 1967.
6. Czyba J.C., Girod. C.Cours d'Histologie et d'Embryologie. Tome I. Simep Edt. Lyon, 1968.
7. Falin L.I. Human Embryology Atlas. Moscov Meditsina, 1976.
8. Girod C. and Czyba J.C. Cours sur la Biologie de la Reproduction. Fascicule I. Simep Ed. Lyon, 1968.
9. Hamilton W.J., Boyd, J.D., Mossman H.W. Human Embryology. W. Heffet and Sons. Cambridge, 1972.
10. Huettner A.F. Fundamental of Comparative Embryology of the Vertebrates Mc Millan, New York, 1949.
11. Junqueira L.C.e Jago D. Embriologia Médica e Comparada. Guanabara Koogan, S.A. Rio de Janeiro, 1982.
12. Langman J.Medical Embryology. The Williams and Wilkins Co. Baltimora London, 1981.
13. Patten B. M. Human Embryology Mc Graw Hill Book Co, New York 1968.
14. Larsen W.J. Human Embryology. Churchill Livingstone New York Edinburgh London, 1993.
15. Schering Foundation Workshop 4: Spermatogenesis, Fertilization, Contraception. Springer Verlag. Berlin Heidenberg 1992.
16. Shepard T.H., Lemire R.J. Teratology. In Fetal and Maternal Medicine. John Willey and Sons, 1980.
17. Comité National D' Investigation des conséquences de la guerre chimique Americaine au Viet Nam. Symposium international sur "Les herbicides et défoliants employés dans la guerre: les effets à long terme sur l'homme et la nature". Vol. III, Hanoi, 1983.
18. Tokin B.P. Phôi thai học đại cương NXB Trường Cao Đẳng Mockva, 1970.
19. Tuchman-Duplessis H., Auroux M., Haegel H. Embryologie. Travaux Pratiques. Masson Paris, 1982.
20. The Embuyo. M.G. Chapman, JG. Gruazinskas, T. Chard (Eds). Springer - Verlag, London, 1991.

TẠP CHÍ THAM KHẢO CHÍNH

- Advances in Morphogenesis
- Advances in Teratology
- American Journal of Anatomy
- Cell
- Lancet
- Médecine Science
- Nature
- Proc. Nat. Acad. Sci. USA
- Science

MỤC LỤC

Trang

Lời giới thiệu 3

***Phần I:* PHÔI THAI HỌC ĐẠI CƯƠNG**

Chương 1: MỞ ĐẦU

Đối tượng và nhiệm vụ nghiên cứu của phôi thai học 7

Nội dung và phương pháp nghiên cứu - Sự phát triển của phôi thai học thành khoa học hiện đại 8

Ứng dụng, vị trí, vai trò của phôi thai học trong Y học 15

Chương 2: SỰ TẠO GIAO TỬ

Nguồn gốc các giao tử và các quá trình tạo giao tử 19

Những yếu tố có ảnh hưởng tới sự tạo giao tử 26

Những giao tử bất thường 33

Chương 3: PHÁT TRIỂN CÁ THỂ LOÀI NGƯỜI TRONG TUẦN ĐẦU: TỪ THỤ TINH ĐẾN GIAI ĐOẠN PHÔI NANG

Sự thụ tinh 35

Phân chia trứng thụ tinh - Giai đoạn phôi dâu 47

Giai đoạn phôi nang 49

Hợp tử bất thường 49

Chương 4: PHÁT TRIỂN CỦA TRỨNG NGƯỜI TRONG TUẦN THỨ HAI VÀ THỨ BA

Phát triển trong tuần thứ hai 51

Phát triển trong tuần thứ ba - Giai đoạn phôi vị 59

Chương 5: PHÁT TRIỂN PHÔI NGƯỜI TRONG TUẦN THỨ TƯ

Biệt hoá của ngoại bì 69

Biệt hoá của trung bì 74

Biệt hoá của nội bì 78

Sự định ranh giới phôi 79

Chương 6: BIẾN ĐỔI HÌNH DÁNG BÊN NGOÀI CỦA PHÔI THAI NGƯỜI - PHÂN CHIA CÁC THỜI KỲ PHÁT TRIỂN - XÁC ĐỊNH TUỔI CỦA PHÔI THAI

Phân chia các thời kỳ phát triển trong bụng mẹ 83

Xác định tuổi của phôi thai 84

Những biến đổi hình dáng bên ngoài và sự lớn lên của phôi thai 88

Chương 7: PHÁT TRIỂN CỦA CÁC BỘ PHẬN PHỤ CỦA PHÔI THAI LOÀI NGƯỜI

Màng ối và khoang ối 94

Túi noãn hoàng, niệu nang, dây rốn 96

Rau 98

Những bộ phận phụ của phôi thai trong trường hợp đa thai 110

Chương 8: SO SÁNH SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI CÁC ĐỘNG VẬT CÓ XƯƠNG SỐNG

Phân chia trứng thụ tinh và tạo phôi nang 114

Sự tạo phôi vị 120

Phát triển các bộ phận phụ của phôi 128

Chương 9: SƠ LƯỢC VỀ PHÔI THAI HỌC PHÂN TỬ

Các quá trình tạo noãn và thụ tinh 136

Các quá trình phân chia trứng thụ tinh và tạo phôi nang 140

Giai đoạn phôi vị và giai đoạn phôi thần kinh 142

Kết luận 144

Chương 10: CẢM ỨNG PHÔI

Hiện tượng cảm ứng phôi 146

Trung tâm tổ chức và tổ chức tố 150

Bản chất hiện tượng cảm ứng phôi 158

Cơ chế phân tử gây ra sự biệt hoá các phôi bào 160

Chương 11: QUÁI THAI HỌC ĐẠI CƯƠNG

Nhiệm vụ của quái thai học 164

Phát triển bất thường 164

Căn nguyên phát triển bất thường 172

Cơ chế phát sinh dị tật bẩm sinh và quái thai 191

Chẩn đoán phát triển bình thường và bất thường 193
Một vài nét về các phương pháp hiện đại điều trị các bệnh, tật bẩm sinhvà di truyền 195

Phần II: PHÔI THAI HỌC CÁC CƠ QUAN

Chương 12: HỆ THỐNG CHỐNG ĐỠ: SỤN, XƯƠNG VÀ KHỚP
Đại cương 201
Phát triển của xương sọ 203
Phát triển của cột sống và các xương sườn 215
Phát triển của xương ức 224
Phát triển của các xương đai chi và tứ chi 225
Phát triển của các khớp 231
Phát triển bất thường 232
Chương 13: HỆ CƠ
Đại cương sự phát triển hệ cơ vân 237
Sự tạo ra những cơ ở vùng đầu, mặt, cổ 239
Những cơ ở thân 244
Những cơ ở đai chi và tứ chi 248
Phát triển bất thường 251
Chương 14: HỆ THẦN KINH
Đại cương 253
Phát triển của ống tuỷ 268
Phát triển của não cuối 277
Phát triển của não dưới 280
Phát triển của não giữa 286
Nhận xét chung về sự phát triển của ba túi não dưới cùng 288
Phát triển của não trung gian 289
Phát triển của não đỉnh 295
Phát triển của các dây thần kinh sọ 313
Phát triển của mào thần kinh 314
Phôi thai sinh lý học 323

Phát triển bất thường 327
Chương 15: HỆ GIÁC QUAN
Đại cương 335
Khứu giác quan 341
Thị giác quan 344
Thính giác quan 355
Thời gian phát triển các hoạt động cảm giác ở phôi thai người 368
Chương 16: HỆ TIM MẠCH
Phát triển chủng loại 370
Phát triển của tim 377
Phát triển của hệ động mạch 402
Phát triển của hệ tĩnh mạch 415
Những biến đổi tuần hoàn sau khi trẻ ra đời 426
Hệ mạch bạch huyết 429
Chương 17: VÙNG MANG VÀ SỰ TẠO RA MẶT, MŨI, MIỆNG, CÁC CƠ QUAN VÂY QUANH VÀ TRONG MIỆNG
Vùng mang 432
Sự tạo ra mặt, mũi, miệng 439
Sự tạo ra các cơ quan vây quanh miệng và nằm trong miệng 446
Chương 18: HỆ HÔ HẤP
Phổi trong quá trình tiến hoá 466
Nguồn gốc các đường hô hấp từ thanh quản trở xuống 467
Phát triển của thanh quản 468
Phát triển của khí quản 470
Phát triển của phổi 470
Phát triển bất thường 478
Chương 19: HỆ TIÊU HOÁ
Phát triển của đoạn sau ruột trước 480
Phát triển của ruột giữa 492
Phát triển của ruột sau 499
Phôi thai sinh lý học 502

Tóm tắt thời gian bắt đầu xảy ra những hiện tượng quan trọng trong quá trình phát triển, biệt hóa và hoạt động của các cơ quan phát sinh từ nội bì phôi 503

Chương 20: SỰ NGĂN KHOANG CƠ THỂ VÀ SỰ TẠO RA CÁC MẠC TREO

Sự tạo ra khoang cơ thể 505

Sự tạo ra cơ hoành và sự ngăn khoang cơ thể 506

Khoang màng bụng và sự tạo ra các mạc treo 514

Phát triển bất thường 519

Chương 21: HỆ TIẾT NIỆU

Phát triển của thận và niệu quản 521

Phát triển của bàng quang, niệu đạo và các tuyến phụ thuộc niệu đạo 530

Phát triển bất thường 533

Phôi thai sinh lý học 537

Chương 22: HỆ SINH DỤC

Các cơ quan sinh dục trung tính (chưa có giới tính, chưa biệt hoá) 539

Phát triển của các cơ quan sinh dục nam 551

Phát triển của các cơ quan sinh dục nữ 563

Sự biệt hoá các cơ quan sinh dục theo giới tính 577

Chương 23: HỆ NỘI TIẾT

Tuyến giáp 594

Tuyến cận giáp 598

Phó hạch và tuyến thượng thận 599

Tuyến yên 603

Quan hệ giữa sự phát triển của hệ thần kinh với sự phát triển của hệ nội tiết 612

Chương 24: NHỮNG CƠ QUAN TẠO HUYẾT VÀ MIỄN DỊCH

Phát triển của tuyến ức 615

Phát triển của hạnh nhân và của hạch bạch huyết 616

Phát triển của lách 619

Sự tạo huyết ở phôi thai 620

Chương 25: DA VÀ CÁC BỘ PHẬN PHỤ THUỘC

Phát triển của da 623

Phát triển của các bộ phận phụ thuộc da 625

Phát triển bất thường 630

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

PHÔI THAI HỌC NGƯỜI

Chịu trách nhiệm xuất bản:
HOÀNG TRỌNG QUANG
NGUYỄN THỊ KIM LIÊN

Biên tập tái bản: BS. THANH LAM
Sửa bản in: BS. THANH LAM
Trình bày bìa: DOÃN VƯỢNG

In 1.000 cuốn, khổ 19x27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản y học.
Giấy đăng ký kế hoạch xuất bản số: 63-1550/XB-QLXB ngày 28/12/1999.
In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2001.

Hiệu sách Ánh Minh
57.000
0030197
60 phoi thai hoc nguoi

MS: 61 - 615.0 / YH - 2000 1550 - 99

Giá: 60.000đ