

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU"
CLUJ - NAPOCA

CARMEN CRIVII

MORFOLOGIA MÂINII

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC :
PROF. DR. FRANCISC GRIGORESCU-SIDO

2009

CUPRINS

PARTEA I: MÂNA – GENERALITĂȚI.....	2
PARTEA aII-a: CERCETĂRI PERSONALE ALE ONTOGENEZEI MÂINII	
SCOPUL LUCRĂRII	3
MATERIAL ȘI METODĂ	4
REZULTATE	
MORFOGENEZA MÂINII.....	4
VARIANTE ANATOMICE DE DEZVOLTARE	6
CONCLUZII	7

CUVINTE CHEIE : mână, morfogeneza mâinii, apoptoză, variante anatomice ale mâinii, dermatoglifologie.

PARTEA I: MÂNA - GENERALITĂȚI

Mâna este segmentul anatomic care de-a lungul timpului a constituit subiect de cercetare pentru a da răspuns multitudinii de întrebări legate de structurile anatomice componente, de morfogeneza acestora, de relațiile care se pot stabili între forma, dimensiunea, desenul feței palmare și particularitățile caracterologice sau generale ale individului.

Ca entitate anatomică binecunoscută în prezent, mâna s-a format odată cu selecția pentru îmbunătățirea activităților manuale, ce a determinat o instinctivă modificare la nivelul posturii întregului organism. Eficientizarea locomoției bipede determină modificările produse la nivelul mâinii pentru perfecționarea mișcării de apucare a unui obiect sferic și controlul lansării.

Morfogeneza membrului superior se realizează între săptămânile 4-8 ale dezvoltării embrionare, fiind caracterizată prin fenomene constructive și distructive (apoptoză). Etapele de dezvoltare ale mâinii se succed începând cu stadiul de mugure al membrului, trecând prin stadiile de paletă a mâinii, mâna cu raze (proeminențe digitale) și membrană interdigitală, membrană digitală regresată, degete libere.

Țesuturile sistemului osteo-articular sunt primele țesuturi care indică diferențierea din membrul superior în curs de dezvoltare. Dezvoltarea mușchilor membrului începe cu migrarea celulelor precursorare din porțiunile laterale ale dermomiotoamelor spre și în mugurele membrului, până la creșterea și diferențierea musculară. Dezvoltarea nervului motor din măduva spinării are loc în jurul săptămânii a 5-a. Celulele senzoriale sunt derivate din creasta neurală și urmează celulele motoare pentru ghidare. Cele două componente ale tegumentului se dezvoltă din structuri diferite: epidermul - din ectoderm, iar dermul – din mezoderm. De la un strat unicelular în săptămâna 4-5, se ajunge la structura tegumentară complexă cu desenul palmar individual vizibil în luna a-6-a.

Alături de proliferarea și specializarea celulară, procesul apoptotic participă fundamental la morfogeneza mâinii. La membrul în curs de dezvoltare, zone majore ale morții celulare programate au loc în mezodermul nediferențiat, în asocieră cu stabilirea condensățiilor precondrogenice ale scheletului și în CAE. În plus, apoptoza este de asemenea observată în timpul formării articulațiilor, în stabilirea căilor axonului și în timpul remodelării patului vascular.

Dezvoltarea membrului implică o ierarhie a „deciziilor” în timpul embriogenezei. Cele timpurii includ poziția mugurelui (unde excrescența va fi poziționată în raport cu axul longitudinal al embrionului) și tipul membrului (membru superior vs. membru inferior). După inițierea într-o poziție potrivită, mugurele membrului își continuă creșterea și modelarea de-a lungul a trei axe primare, pentru a genera structurile necesare în poziții adecvate. Aceste procese stau sub influența mecanismelor și semnalelor moleculare. Alterări ale procesului morfogenetic determină modificări subsecvente care duc la apariția malformațiilor ereditare – congenitale ale mâinii.

Ca urmare a procesului dezvoltării, mâna – structură complexă - prezintă numeroase variante anatomice, în mod special vascular și nervos, dar nu lipsesc nici variantele musculare, descrise din ce în ce mai frecvent în literatură. După mulți autori, existența variantelor anatomice la nivelul mâinii constituie regula, nu excepția.

La nivelul tegumentului, particularitățile de dezvoltare determină formarea specifică a desenului de la nivelul feței palmare. Analogiile stabilite între desenul palmar și profilul caracterologic al individului stau la baza ideii de corelație dezvoltare mână – dezvoltare creier.

PARTEA a-II-a

CERCETĂRI PERSONALE ALE ONTOGENEZEI MÂINII

SCOPUL LUCRĂRII:

- urmărirea din punct de vedere macroscopic a evoluției membrului superior (a mâinii în mod special) în dezvoltare, cu precizarea terminologiei în corelație cu NI a adultului;
- evidențierea microscopică a dezvoltării structurilor anatomice componente ale mâinii, cu stabilirea momentelor și a locului de producere a apoptozei la nivelul diferitelor țesuturi;

- prezentarea de variante de dezvoltare întâlnite la nivelul structurilor anatomice ale mâinii, consecințe și ale procesului de apoptoză petrecut în perioada embrio-fetală.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul morfogenetic micro- și microscopic a fost efectuat pe 39 de embrioni și feți umani. Pentru studiul microscopic al procesului apoptotic s-a folosit o metodă indirectă, colorația imunohistochimică cu Bcl-2. Variantele anatomice au fost studiate pe preparate anatomice provenite de la 32 de cadavre de adulți disecate prin metoda clasică, iar pentru variantele dermatoglice s-au utilizat amprente palmare prelevate de la 70 de persoane (pe grupe de vârstă: 10-11 ani, 20-21 ani), prin metoda clasică a amprentării cu tuș și prin scanarea feței palmare a mâinii.

REZULTATE

MORFOGENEZA MÂINII

Macroscopic sunt evidențiate stadiile de dezvoltare ale membrului superior, cu accent pe cele ale mâinii, precum și compararea ritmului de dezvoltare membru superior – membru inferior. La 22-23 de săptămâni, proporțiile corpului sunt atinse, iar din punct de vedere morfologic, mâna prezintă toate structurile componente. Acestea sunt vizibile pe secțiuni transversale ale mâinii efectuate la un făt de aproximativ 5½ luni.

Din punct de vedere microscopic, secțiunile efectuate pe embrioni și feți de diverse vârste gestaționale evidențiază etape ale diferențierii tisulare ale membrului superior - în general, și ale mâinii - în special.

Pe embrionii cu vârste cuprinse între 30-35 de zile se pune în evidență evoluția mugurelui membrului superior până în momentul formării „paletelor”, prima delimitare morfologică a mâinii. Această segmentare se produce prin apoptoză de la nivelul mezenchimului nediferențiat din zonele necrotice anterioară și posterioară.

Imaginile ulterioare surprind diverse stadii ale diferențierii celulare și prezența procesului apoptotic, ce influențează decisiv modul de dezvoltare a diverselor structuri anatomice ale mâinii și determină totodată producerea diferitelor variante anatomice. Astfel, în dezvoltarea sistemului osteo-articular, apoptoză este prezentă la nivelul

mezenchimului condensat, la locul de formare a viitorului pericondru, începând modelarea formei viitorului os (imagine surprinsă la un embrion săptămâna 5). La nivelul mâinii, procesul este vizibil pe secțiunile efectuate pe embrioni de 6 săptămâni.

După apariția primelor centre de osificare la nivel diafizar, odată mineralizarea produsă, condrocitele își încheie ciclul celular și dispar prin apoptoză (imagine surprinsă la un embrion săptămâna 7), lăsând în urma lor cavități ce vor fi invadate de vase sanguine și nervi.

Articulațiile se vor forma la nivelul ariilor celulare dense fără hipertrofie (interzone) din cadrul blastemului cartilaginos. Formarea masivă a articulațiilor începe în săptămâna 7, cu condensarea a 2 plăci dense în cadrul interzonei, separate de un strat subțire de celule ce se continuă cu sinoviala. Aceste plăci se condricifică pentru a forma suprafețele articulare și nu sunt altceva decât cartilajul articular. Cavitația ulterioară are loc între suprafețele articulare prin procesul de apoptoză (imagine surprinsă la un embrion săptămâna 6).

În miogeneză, procesul apoptotic apare după formarea miotubulilor, în săptămânile 10-16 (imagine surprinsă la un făt săptămâna 10), iar apoi în faza miofibrelor, când dintr-un ciorchine de miofibre doar una este cea responsabilă de dimensiunile ulterioare ale mușchiului, celelalte dispărând prin apoptoză în săptămânile 20-24 (imagine surprinsă la un făt săptămâna 20). Pe preparatele provenite de la un făt de 5 luni s-a pus în evidență procesul apoptotic la nivelul “zonelor apoptotice miotendinoase”, adică la nivelul joncțiunii tendon – mușchi.

Procesul de moarte celulară de la nivelul membrului ajustează numărul nervilor la dimensiunea țintei. Acest proces se pare că este în legătură directă cu procesul apoptotic de la nivelul țesutului muscular care, odată cu reducerea fibrelor musculare duce și la reducerea numărului nervilor. De asemenea, apoptoza se produce și la nivelul trunchiului nervului. Imaginea surprinsă la un făt luna a-5-a pune în evidență atât apoptoza țesutului perinervos, cât și a structurii nervului.

Rețeaua capilară marginală se păstrează la nivelul mâinii de unde, prin procesul de apoptoză (apoptoză masivă la nivelul unui vas arterial surprinsă pe secțiunea efectuată pe un embrion de 49-51 de zile), se formează arcadele palmare și arterele digitale, astfel

încât fiecare margine a spațiului interdigital conține un vas digital (imagine surprinsă la un embrion de 49-51 zile).

Tegumentul, inițial, se reduce la un strat unicelular, ectodermal. Spațiul interdigital se formează prin apoptoza care are loc la nivelul ZNI (zonei necrotice interdigitale). Problema care se pune la acest nivel constă în precizarea structurilor în care se produce această moarte celulară. Pe secțiunile obținute de la embrionul de 6 săptămâni, se observă că există zone de apoptoză la nivelul mezodermului condensat subectodermal. De aici concluzia că separarea degetelor are la bază apoptoza mezenchimului, urmată de plierea ectodermului pe structura ce se modelează, iar din ectoderm se desprind celule în lichidul amniotic.

Celulele ectodermale proliferază și vor da naștere la un strat epitelial scuamos, peridermul, și un strat bazal germinativ, sub cel scuamos. Celulele peridermului se maturează continuu, se descuamează, și vor fi înlocuite constant cu celule ce vin din stratul bazal. Desprinderea peridermului de stratul bazal pentru a fi înlocuit de celule epidermale, se face prin apoptoză (imagine surprinsă la un embrion de 40-42 de zile). Începând cu săptămâna 14, la nivelul stratului bazal, se evidențiază keratinocite diferențiate. Acestea vor fi produse constant de stratul germinativ, iar în trecerea lor spre stratul cornean suferă procesul de moarte celulară (imagine surprinsă la un făt de 20 de săptămâni). Apoptoza produce balansul proliferare – distrugere, menținând grosimea epidermului.

VARIANTE ANATOMICE DE DEZVOLTARE

Variantele anatomice de dezvoltare au fost întâlnite la diferite structuri ale mâinii și au fost descoperite în timpul disecțiilor clasice efectuate pe cadavre. Au fost întâlnite piese la care s-a descoperit doar o singură variantă anatomică, sau piese la care s-au descoperite variante multiple (una din piese a prezentat variante arteriale, nervoase și musculare). În total au fost identificate 20 de variante anatomice, din care:

- 7 variante arteriale:
 - 3 - arcada palmară superficială,
 - 3 - artera policelui,
 - 1 - arcada palmară profundă;

- 4 variante nervoase;
- 9 variante musculo-tendinoase:
 - 2 - mușchi extrinseci,
 - 5 - mușchi intrinseci,
 - 2 – tendoane ale extensorilor.

Dintre variantele vasculare întâlnite sunt de remarcat cele două variante care nu au fost întâlnite în materialul bibliografic: artera policelui cu origine în artera mediană și arcada palmară profundă triplă. Dintre variantele nervoase sunt de remarcat: - cele ce formează butoniere în jurul arterelor digitale; - varianta în care nervul ulnar inervează un spațiu interdigital în plus în detrimentul nervului median; - varianta cu anastomoză dublă Riches-Cannieu. Mușchiul transvers din regiunea tenară și cele două fascicule accesorii nu se regăsesc în materialul bibliografic.

Studiul desenului feței palmare a mâinii relevă particularitățile determinate de aria geografică și tendințele în evoluția desenului palmar, în mod special al dermatoglifelor, cu posibile influențe ale accidentelor radioactive petrecute în regiune.

CONCLUZII

Studiul de față precizează modul corect de utilizare a termenilor de orientare din perioada embrionară a dezvoltării membrilor superioare; aduce clarificări în modul de producere și momentul producerii procesului apoptotic pe tot parcursul dezvoltării membrului superior, la nivelul diverselor structuri anatomice; prezintă variante anatomice descoperite la nivelul membrului superior care nu se regăsesc în materialul bibliografic. Concluziile studiului sunt următoarele:

1. Denumirea corectă a axelor și polilor membrului superior, după închiderea corpului embrionar, sunt: *axul proximo-distal*, cu poli cu același nume; *axul cranio - caudal*, cu poli preaxial și postaxial; *axul ventro-dorsal*, cu poli ventral (anterior) și dorsal (posterior), conform NI caracteristice poziției anatomice a adultului;
2. Schimbările de formă, dimensiuni, poziții și proporții între segmentele membrului superior ce se dezvoltă constituie factori importanți de evaluare a vârstei, alături de ceilalți parametri cuprinși în stadiile Carnegie;

3. Apoptoza zonelor necrotice contribuie la forma generală și la raportul dintre cele trei segmente ale membrului superior; aceasta se produce la nivelul mezenchimului nediferențiat fiind urmată de pliarea ectodermului; apoptoza zonelor necrotice anterioară și posterioară delimitează paleta mâinii, structura premergătoare segmentului corespunzător mâinii, fiind prima delimitare segmentară a membrului superior;

4. Contrar opiniilor unor autori, apoptoza mezenchimului nediferențiat care se produce la nivelul zonelor necrotice nu are legătură cu condensatiile precondrogenice de la același nivel;

5. Apoptoza zonelor necrotice interdigitale este în strânsă legătură cu apoptoza premergătoare de la nivelul crestei apicale ectodermale, care determină numărul degetelor;

6. Formarea blastemelor condroblastice respectă o secvențialitate temporo-spațială, fiind urmată de apoptoza condroblastelor periferice ce determină forma generală a viitoarei structuri osoase, prin pliarea pericondrului în formare; apoptoza condroblastelor debutează proximal, înainte de a se încheia formarea blastemelor la nivelul ultimei falange, propagându-se distal;

7. Dispariția condrocitelor se produce prin apoptoză, formându-se cavități ce vor fi invadate de vase de sânge și nervi;

8. Formarea cavității articulare se produce prin apoptoza mezenchimului condensat din interzone, proces ce se produce proximo-distal, imediat după modelarea osoasă, respectând astfel o secvențialitate temporo-spațială;

9. Apoptoza miotubulilor determină volumul maselor musculare, iar la nivelul miofibrelor duce la individualizarea mușchilor, proces care se produce dinspre superficial spre profunzime; acest proces este responsabil de variantele musculare întâlnite, iar între cele descoperite se regăsesc și cele ale mușchiului transvers din regiunea tenară și cea a celor două fascicule accesorii ale flexorului lung al policelui, variante care nu au fost regăsite în materialul bibliografic;

10. Conectarea miotendinoasă este ajustată prin apoptoza de la nivelul joncțiunii mușchi-tendon; același proces determină și variantele tendinoase întâlnite la nivelul mâinii;

11. Ajustarea nervilor se produce prin apoptoza de la nivelul fibrelor nervoase, și pare să fie influențată de apoptoza miofibrelor; acest mecanism duce și la producerea variantelor nervoase de la nivelul mâinii; dintre acestea sunt de remarcat: - cele ce formează butoniere în jurul arterelor digitale; - varianta în care nervul ulnar inervează un spațiu interdigital în plus în detrimentul nervului median; - varianta cu anastomoză dublă Riches-Cannieu;

12. Rețeaua arterială de la extremitatea distală a membrului superior (rezultată în urma proceselor de vasculogeneză și angiogeneză) este cea responsabilă de vascularizația mâinii; modelul de dezvoltare al arterelor digitale este în strânsă corelație cu apoptoza zonei necrotice interdigitale;

13. Arcada palmară superficială se formează odată cu apoptoza mezenchimului nediferențiat de la nivel palmar, motiv pentru care prezintă și o mare varietate anatomică;

14. Formarea arcadei palmare profunde și dispariția arterei mediane au loc odată cu separarea mușchilor din masele musculare comune, în special la nivelul planurilor musculare profunde; acesta este și motivul pentru care arcada palmară profundă prezintă puține variante anatomice;

15. Dintre variantele vasculare întâlnite sunt de remarcat cele două variante care nu au fost întâlnite în materialul bibliografic: artera policelui cu origine în artera mediană și arcada palmară profundă triplă;

16. Dezvoltarea tegumentului beneficiază de aportul procesului apoptotic în momentul desprinderii peridermului de stratul bazal pentru a fi înlocuit de celulele epidermale, și în menținerea grosimii stratului epidermic;

17. Modelele dermatoglice sunt în corelație cu tipul pernițelor dezvoltate palmar și digital; forma și volumul pernițelor sunt determinate de procesul apoptotic la nivelul mezenchimului nediferențiat al zonei, și în plus, de forma falangei osoase, pentru cele digitale (determinată de apoptoza condroblastelor premergătoare acestora);

18. Studiul actual confirmă faptul că modelele dermatoglice respectă un anumit tipar, dar și că s-ar putea să existe o tendință evolutivă în apariția modelelor dermatoglice :

- creșterea frecvenței buclei ulnare la grupa de vârstă 10-11 ani față de 20-21 ani să presupună o evoluție spre o « uniformizare » a desenului ?

- arcurile, care nu apar pe anumite degete deloc, tind să dispară ? sau apariția lor este determinată de gradientii de dezvoltare care se manifestă la nivelul mâinii?
- apariția arcurilor, care sunt modelele dermatoglice fără triradii, cu frecvență mai mică la 10-11 ani, trebuie corelată cu valorile medii ale triradiilor mai mari, la aceeași vârstă – vor apărea mai puține dermatoglife fără triradii?
- încălcarea „tiparului” dermatoglic nu înseamnă întotdeauna „patologic”, ci o mare varietate, cu conexiuni caracterologice la fel de variate;

19. Unghiul atd este, alături de dermatoglife, un element important al desenului palmar; valorile unghiurilor celor două mâini sunt, în mod normal, apropiate; disocierile de unghi atd pot avea semnificația unor maladii genetice, dar nu au fost confirmate în studiul de față;

20. Valorile mari ale unghiului atd la grupul de subiecți 20-21 ani ar putea fi explicate prin modificările radioactive petrecute în aria noastră geografică nu cu mult timp înainte de nașterea subiecților luați în discuție;

21. În dezvoltarea mâinii, procesul apoptotic se manifestă intens în etapa embrionară (când se încheie marile etape morfogenetice), și este mult mai redus în cea fetală (când se produc ajustări nervoase, separări ale maselor musculare), iar sensul de producere a procesului apoptotic este diferit de la o etapă la alta și de la o structură la alta, determinând forma generală și particulară a mâinii;

22. Dimensiunile mâinii în evoluția postnatală stau sub incidența factorilor de dezvoltare dintr-o anumită arie geografică;

23. Variantele anatomice vasculare, nervoase, musculo-tendinoase, variantele desenelor tegumentare sunt numeroase atât ca frecvență, cât și din punct de vedere al configurației, iar ele sunt cu atât mai numeroase cu cât structura este de dimensiuni mai mici; acesta este și motivul pentru care variantele anatomice sunt întâlnite în proporție mai mare la mână în comparație cu celelalte segmente ale membrului superior.

CURRICULUM VITAE
Asistent universitar Crivii Carmen - Bianca

A. DATE PERSONALE

1. Nume: Crivii
2. Prenume: Carmen - Bianca
3. Data și locul nașterii: 30. 08. 1962, Baia -Mare
4. Cetățenie: română
5. Stare civilă: divorțată
6. Studii:

Instituția	Liceul Liceul Dragoș- Vodă Sighetu- Marmației	Facultate Universitatea Dimitrie Cantemir Facultatea de drept	Facultate Universitatea de Medicină si Farmacie Cluj-Napoca Facultatea de Medicină Specializarea Medicina Generala
Perioada	Septembrie 1976- Iunie 1980	Septembrie 1995 Ianuarie 2000	Septembrie 1981– Septembrie 1987
Grade sau diplome obținute	Bacalaureat	Jurist	Doctor-Medic

7. Titlul științific: -
8. Experiența profesională:

Perioada:	07.11.1987- 31.12.1988	01.01.1988- 31.05.1990	01.06.1990- 31.08.1991	01.10.2000– prezent	01.01.2005- prezent
Locul:	Craiova	Cluj-Napoca	Strâmtura Maramureș	Catedra de Anatomie și Embriologie Umană	Clinica de Radiologie
Instituția:	Spitalul clinic județean nr. 1	Spitalul Clinic de Adulti	Dispensar Comunal	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca	Spitalul Clinic Judetean Cluj-Napoca
Funcția:	Medic stagiar	Medic stagiar	Medic generalist	Asistent Universitar	Medic rezident
Descriere:	Medic stagiar	Medic stagiar	Medic generalist	Anatomie	Medic rezident

9. Locul de muncă actual și funcția:

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină, Catedra Anatomie-Embriologie Umană, Asistent universitar.

10. Vechime la locul de muncă actual: 9 ani

11 Membru al asociațiilor profesionale:

- Societatea Anomiștilor din România
- Societatea Anomiștilor germani (Anatomische gesellschaft)
- Societatea morfologilor francofoni (l' Association des Morphologistes)
- Colegiul Medicilor

12 Limbi straine cunoscute: engleza, franceza

13 Alte competențe:

14 Specializări și calificări: medic rezident Radiologie-Imagistica, doctorand

B. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE LA PRESTIGIUL UNIVERSITĂȚII

Lucrări publicate in extenso:

1. Bianca Szabo, I. Szabo, Cristina Nicula, Doinita Crisan, **Carmen Crivii** - Multiple malignant tumors of the orbit. Romanin Journal of Morphology and Embryology, 2009, 50: 491-495.
2. **Carmen Crivii**, Mariana Mărginean, Doinița Crișan, Felicia Găină, Ramona Handa – The Conduction System of the Heart: a Foetus and Adult Comparative Study. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2008, I(4): 39-44.
3. **Carmen Crivii**, C.Nagy – Developmental Patterns of Cartilage and the Osteoarthritis. Molecular pathway. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2008, I(3): 13-20.
4. **Crivii C**, Grigorescu-Sido F. Apoptoza în dezvoltarea membrilor. Rev. Rom. Anat. Funcț. Clin., Macro și Microsc. și de Antropol., 2008b; Vol. VII (2): 203-206.
5. **Crivii C**, Grigorescu-Sido F. Morfogeneza normală a membrului superior. Clujul Medical; 2008a; vol.LXXXI (3): 347-355.
6. **Carmen Crivii** – Molecules with a central role in ectodermal organ developmet Fgf, Bmp, Shh, and Wnt pathways. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2008, I(2): 47-50.
7. **Carmen Crivii** – Central Nervous System Developing Vulnerable Processes. Part Two. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2007, I(1): 49-54.
8. **Carmen Crivii** – Central Nervous System Developing Vulnerable Processes. Part One. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2006, I(5):57-60.
9. **Carmen Crivii** - Variante anatomice ale arcadei palmare superficiale. Revista de Anatomie și Embriologie Clinică, 2005, I(2): 21-24.

Participări la congrese internaționale cu susținere de lucrări orale – 1 - Nantes – 2006;

1 - Innsbruck – 2008;

3 – Constanța – 2008.

postere – 1 - Lyon – 2007;

1 - Praga – 2007.

Participări la congrese naționale cu susținere de lucrări orale:

- 1 - Târgu – Mureș – 2009;

- 2 - Iași - 2008 (premiul pt cea mai buna comunicare orală);

- 1 - București – 2006;

- 1 - Cluj-Napoca - 2005

postere – 1 - Oradea – 2001.

C. CONTRIBUȚII DIDACTICE ȘI CONTRIBUȚII PROFESIONALE

Lucrări practice cu studenții Anul I- II Medicină Generală

Anul II Medicină Generală – linia engleză

Anul I Medicină Dentară

Anul I Medicină Dentară – linia engleză

Anul I colegiul BK

Anul I trunchi comun AML

Lucrări cu studenții în cadrul cercului științific de anatomie – prezentate la:

- congrese studentești internaționale:

- International Medical Students Congress Novi Sad – 2003- 1 comunicare orală;

-1 poster - premiul I;

- Cluj Napoca 2007 – 3 comunicări orale (1 lucrare – *Medicalis*; 2 lucrări - *Dentis*);

- Craiova 2007 – 1 comunicare orală – premiul III;

- București 2007 – 2 comunicări orale – un premiu II;

- Cluj Napoca 2008 - 2 comunicări orale (*Medicalis*);

- Cluj Napoca 2009 - 1 comunicare orală (*Medicalis*).

- zilele UMF Iuliu-Hațieganu 2007 – 1 comunicare orală – premiul I.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU"
CLUJ-NAPOCA

CARMEN CRIVII

HAND MORPHOLOGY

DOCTORAL TESIS SUMMARY

SCIENTIFIC COORDINATOR :
PROF. DR. FRANCISC GRIGORESCU-SIDO

2009

CONTENTS

PART I: HAND – GENERALITIES	16(2)
PART II: PERSONAL RESEARCH OF THE HAND ONTOGENY	
THE AIM OF THE STUDY	17(3)
MATERIALS AND METHODS	18(4)
RESULTS	
THE MORPHOGENESIS OF THE HAND	18(4)
ANATOMICAL VARIANTS.....	20(6)
CONCLUSIONS	21(7)

KEY WORDS: hand, hand morphogenesis, apoptosis, anatomical variants of the hand, dermatoglyphology.

PART I

HAND - GENERALITIES

The hand is the anatomical segment that over time has been a research object for numerous questions regarding the anatomical structures, their morphology, the correlations between the shape, size, the pattern of the palmar face and the typological or general features of the individual.

As a well-known anatomical entity in the present, the hand has formed along with the selection for the improvement of manual activities, which led to an innate modification at the postural level of the entire organism. The advancement of the bipedalism generates the modifications that occur at the hand level for the perfection of grabbing a sphere object and to control its release.

The morphogenesis of the upper limb occurs between the 4th and the 8th week of the embryonic development, being characterized by constructive and destructive phenomena (apoptosis). The development stages of the hand evolve starting with the limb bud, followed by the paddle-shaped hand plate, hand with digital rays (digital protrusions) and interdigital membrane, regressed digital membrane, and free fingers.

The tissues of the osteoarticular system are the first tissues which indicate the differentiation within the developing upper limb. The development of the muscles starts with the migration of the progenitor cells from the lateral parts of the dermomyotomes towards and inwards the limb bud, until the growth and muscular differentiation. The development of the motor nerve from the spinal cord occurs around the 5th week. The sensory cells are derived from the neural crest and follow the motor cells for guidance. The two components of the tegument develop from different structures: the epiderm – from ectoderm, and the derm – from mesoderm. From a unicellular layer in the 4th- 5th week, it leads to the sophisticated tegumental structure with the individual palmar pattern visible in the 6th month.

In addition to proliferation and specialization of cells, the apoptotic process is an essential participant to the morphogenesis of the hand. At the developing limb, major zones of the programmed cell death occur in the undifferentiated mesoderm, in association with the establishment of the prechondrogenic condensations of the skeleton and in the AER. Apoptosis is also observed during the development of joints, in the establishment of the axon pathways and during the remodeling of the vascular pattern.

The development of the limbs implies a hierarchy of “decisions” during embryogenesis. The early ones involve the bud’s position (where the protrusion will be positioned against the longitudinal axis of the embryo) and the sort of the limb (upper limb vs. lower limb). After the initiation in a proper position, the limb bud continues its growth and modeling along three primary axes for generating the necessary structures in adequate positions. These processes lie under the influence of the molecular mechanisms and signals. Damage to the morphogenetic process generates subsequent modifications which lead to the occurrence of the hereditary-congenital malformations of the hand.

As a consequence of the developing process, the hand – complex structure - displays multiple anatomical variants, especially vascular and nervous, but also there is no lack of muscular variants, described more and more often in the literature. According to many authors, the existence of the anatomical variants at the hand level has become a rule, rather than an exception.

At the tegument level, the developing features determine the distinctive formation of the pattern from the palmar face. The analogies established between the palmar pattern and the typological profile of the individual are the fundamentals of the correlation hand development – brain development.

PART II

PERSONAL RESEARCH OF THE HAND ONTOGENY

THE AIM OF THE STUDY

- to macroscopically examine the evolution of the upper limb development (especially the hand), with the mentioning of the terminology in connection with the NI of the adult;

- to microscopically distinguish the development of the anatomical structures of the hand, with the establishment of the time and places of the occurrence of apoptosis in different tissues;
- to demonstrate the presence of anatomical variants at different structures of the hand as a consequence of the apoptotic process that occurred in the embryo-fetal period.

MATERIALS AND METHODS

The macro- and micro - morphogenetic studies were performed on 39 human embryos and fetuses. For the microscopic evaluation of the process it has been used immunohistochemical staining of Bcl-2. The anatomical variants were assessed from anatomical samples provided from 32 adult cadavers dissected by the classical method. For the dermatoglyphic variants were used fingerprints provided from 70 subjects (on age groups: 10 -11 years, 20-21 years), by the classical method of fingerprinting with ink and by scanning the palmar face of the hand.

RESULTS

THE MORPHOGENESIS OF THE HAND

The macroscopic study pointed out the development stages of the upper limb, particularly those of the hands, but also the comparison of the developing rhythm of the upper limb vs. lower limb. At 22-23 weeks, the body has reached its proportions and morphologically, the hand displays all the component structures. These are visible on transverse sections of the hand performed on a fetus of approximately 5 ½ months old.

Microscopic, sections performed on embryos and fetuses of diverse gestational ages mark out stages of tissular differentiation of the upper limb – in general, and of the hand, in particular.

On the 30 – 35 days embryos it is highlighted the evolution of the limb bud until the moment of the “paddle” formation, the first morphological delimitation of the hand. This segmentation is performed through the apoptotic process that occurs in the undifferentiated mesoderm within the anterior and posterior necrotic zones.

The subsequent images mark different stages of the cellular differentiation and the presence of apoptosis, which greatly affects the development of different anatomical structures of the hand and also generates the appearance of diverse anatomical variants. Thus, in the development of the osteo-articular system, apoptosis is present at the condensed mesoderm level,

at the place where the future perichondrium begins to form, starting the shaping of the future bone (image provided from a 5 weeks embryo). At the hand level, the process can be noticed on sections obtained from 6 weeks embryos.

After the appearance of the first ossification centers in the diaphysis, once the mineralization is produced, chondrocytes end their cellular cycle and disappear through apoptosis (image from a 7 weeks embryo), leaving behind cavities that will be invaded with blood vessels and nerves.

The joints will be formed in the dense cellular areas without hypertrophy (interzones) within the cartilaginous blastema. Large joint formation begins at the 7th week, with the condensation of the 2 dense plates within the interzone separated by a layer that continues with the synovium. These plates chondrify to form the articular surfaces of the joint. Subsequent cavitation occurs between the articular surfaces by the apoptotic process (image provided from a 6 weeks embryo).

In myogenesis, apoptosis occurs after the assembly of the myotubules, between the 10th and the 16th week (image from a 10 weeks fetus), and then in the myofibers phase, when from a bunch of myofibers, just one is responsible for the subsequent size of the muscle. The others disappear through apoptosis during the weeks 20-24 (image from a 20 weeks fetus). On the samples provided from a 5 months fetus, the apoptotic process has been highlighted in the “myotendinous apoptotic zones”, that is at the tendon – muscle junction.

At the limb level, the cellular death process adjusts the number of nerves at the target size. This process seems to be directly connected with the apoptosis from the muscular tissue, which, along with the reduction of the muscular fibers, leads also to the reduction of the nerve's number. Moreover, apoptosis occurs at the nerve's trunk. The image provided from a 5 months fetus emphasizes not only the apoptosis of the perinervous tissue, but also of the nerve's structure.

The marginal capillary network dwells at the hand level, where, through the apoptotic process (massive apoptosis within an arterial vessel relieved on a section from a 49-51 days embryo), it forms the vascular arcades and digital arteries, such that each border of the resultant interspace contains a digital vessel (image provided from a 49-51 days embryo).

Initially, the tegument decreases to a unicellular, ectodermal layer. The interdigital space forms through apoptosis, which occurs within the INZ (interdigital necrotic zones). The main

problem is to determine the structures in which this cellular death occurs. On the sections provided from the 6 weeks embryo, one can notice that there are apoptotic zones within the condensed, subectodermal mesoderm. This leads to the conclusion that clefting digits is based on the mesenchymal apoptosis, followed by the ectoderm folding on the structure which models, and, from the ectoderm, cells detach into the amniotic liquid.

The ectodermal cells proliferate and give birth to a squamous epithelial layer, the periderm, and a basal germinative layer, under the squamous layer. The cells of the periderm mature continuously, desquamate, and will be constantly replaced with cells from the basal layer. The detachment of the periderm from the basal layer that is replaced with epidermal cells occurs through apoptosis (image provided from a 40-42 days embryo). Starting with the 14th week, at the basal layer level, differentiated keratinocytes appear. They will be constantly produced by the germinative layer, and during their passing towards the cornean layer, they suffer the programmed cell death (image provided from a 20 weeks fetus). Apoptosis generates the balance between proliferation and destruction, maintaining the thickness of the epiderm.

ANATOMICAL VARIANTS

Anatomical variants were found at different structures of the hand and they were discovered during the classical dissection performed on cadavers. There has been found anatomical pieces with a single variant discovered, or anatomical pieces where multiple variants appeared (one of the pieces has brought in vascular, nervous and muscular variants). Totally, there have been identified 29 anatomical variants as follows:

- 7 arterial variants :
 - 3 – superficial palmar arch,
 - 3 – pollicis artery,
 - 1 – deep palmar arch;
- 4 nervous variants;
- 14 musculotendinous variants:
 - 1 - extrinsic muscle,
 - 11 – intrinsic muscles,
 - 2 - tendons of extensors.

Among the vascular variants found, it can be distinguished the two variants that don't exist in the references: the pollicis artery which emerges from the median artery and the triple deep palmar arch. Among the nervous variants the following were observed: - the ones that form buttonholes around the digital arteries; - the variant in which the ulnar nerve innervates an extra interdigital space to the detriment of the median nerve; - the variant with the Riches - Cannieu double anastomosis. The transvers muscle from the thenar region and the two accessory fascicles do not appear in the references.

The study of the palmar pattern of the hand reveals the features determined by the geographic area and the tendency in the evolution of the palmar pattern, especially of the dermatoglyphics, with potential impact of the radioactive accidents occurred in the region.

CONCLUSIONS

The present study specifies the proper way of using the guidance terms from the embryonic period of the upper limbs development; it brings explanations in the mode of creation and timing of the apoptotic process during the development of the upper limb, within different anatomical structures. It reports anatomical variants found in the upper limb that do not appear in the references. The conclusions of the study are the followings:

1. The correct nomenclature of the axes and poles of the upper limb, after the enclosure of the embryonic body, are : *the proximodistal axe*, with poles with the same nomenclature; - *the craniocaudal axe*, with preaxial and postaxial poles; - *the ventrodorsal axe*, with ventral (anterior) and dorsal (posterior) poles, according to IN characteristic to the anatomical position of the adult;
2. The changes of shape, size, position and proportions between the developing segments of the upper limb represent important factors for evaluating the age, in addition to other parameters gathered in the Carnagie stages;
3. The apoptosis of the necrotic zones takes part in shaping the general form and the proportion between the three segments of the upper limb; this occurs within the undifferentiated mesoderm, followed by the folding of the ectoderm; the apoptosis of the anterior and posterior necrotic zones delimitate the paddle-shaped hand palette, the

structure preceding the segment homologous to the hand being the first delimitation of the upper limb;

4. Contrary to some authors' opinions, the apoptosis of the undifferentiated mesoderm which occurs in the necrotic zones has no affinity with the prechondrogenic condensations from the same level;
5. The apoptosis of the interdigital necrotic zones is in association with the preceding apoptosis within the apical ectodermal ridge, which determines the number of fingers;
6. The formation of the chondroblastic blastemas respects a temporo-spatial relationship, being followed by the apoptosis of the outer chondroblasts, which determines the general shape of the future skeletal structure, through the folding of the developing perichondrium; the apoptosis of the chondroblasts begins proximal, before the completion of the blastemas within the last phalange. Then it propagates distal;
7. The disappearance of the chondrocytes occurs through apoptosis, which leads to the formation of cavities that will be invaded by blood vessels and nerves;
8. The formation of the articular cavity develops through the apoptosis of the condense mesenchyme within the interzones, process that occurs in a proximo-distal manner, hard upon the bone modeling, thus respecting a temporo-spatial order;
9. The apoptosis of the myotubules determines the volume of the muscular masses, and, at the myofibers level, it leads to the individualization of the muscles, process produced from superficial to deep; this process is responsible for the appearance of the muscular variants. Among the ones discovered, it can be remarked the variants of the transverse muscle from the thenar region and that of the two accessory fascicles of the flexor pollicis longus, variants that weren't reported in the references;
10. The myotendinous bonding is adjusted through the apoptosis within the junction between the muscle and the tendon; the same process is also responsible for the appearance of the tendinous variants of the hand;
11. The adjustment of the nerves occurs through the apoptosis within the nervous fibers and it seems to be influenced by the apoptosis of the myofibers; moreover, this process leads to the formation of the nervous variants of the hand; among them, some variants are notable: - the ones that form buttonholes around the digital arteries ; - the

variant in which the ulnar nerve innervates an extra interdigital space to the detriment of the median nerve; - the variant with Riches – Cannieu double anastomosis;

12. The arterial network from the distal extremity of the upper limb (consequent on the vasculogenesis and angiogenesis processes) is the one responsible for the vascularization of the hand; the model of the developing digital arteries is in association with the apoptosis of the interdigital necrotic zone;
13. The superficial palmar arch forms simultaneous with the apoptosis of the undifferentiated mesoderm at the palmar level, therefore presenting a great anatomical variety;
14. The formation of the deep palmar arch and the disappearance of the median artery occurs along with the separation of the muscles from the common muscular masses, especially at the deep muscular level; therefore, the deep palmar arch displays less anatomical variants;
15. Among the vascular variants found, remarkable are the two variants which aren't reported in the references: the pollicis artery which emerges from the median artery and the deep triple palmar arch;
16. The development of the tegument benefits on the apoptosis input when the periderm detaches from the basal layer to be replaced by the epidermal cells, and in the maintenance of the thickness of the epidermal layer;
17. The dermatoglyphical methods are in association with the sort of the developing palmar and digital pads; the shape and volume of the pads are determined by the apoptotic process within the undifferentiated mesoderm of the zone, and also by the shape of the boney phalange, for the digital ones (determined by the apoptosis of the preceding chondroblasts);
18. The present study proves that the dermatoglyphic models respect a certain pattern, but also the fact that it might exist a progressing tendency in the appearance of the dermatoglyphic models:
 - does the increase of the frequency of the ulnar loop to the age group of 10-12 years unto 20-21 years lead to an evolution towards an “uniformization” of the pattern?

- do the arches, which do not appear at all at the fingers, tend to disappear?
Or is their appearance determined by the developing gradients which manifest at the hand level?

- the occurrence of the arches, which are dermatoglyphical models without triradias, with a less frequency at 10-11 years, must be correlated with the average values of the major triradias, at the same age – are there going to be fewer dermatoglyphics without triradias?

- breaking the dermatoglyphic “pattern” doesn’t always mean “pathological” , but a great variety , with characterological connections equally variant;

19. The ATD angle is, next to the dermatoglyphics, an important element of the palmar pattern; usually, the values of the angles of the two hands are similar; dissociation of the atd angle could imply the significance of genetically disorders, but it hasn’t been proved in the present study;
20. The major values of the atd angle at the 20-21 years subject group could be explained by the radioactive modifications occurred in our geographic area not long before the birth of the analysed subjects;
21. In the development of the hand, the apoptotic process has a massive contribution in the embryonic period (when the major morphogenetic stages end) and it is much more reduced in the fetal period (when adjustment of the nerves, delimitations of the muscular masses happen). The proceeding of the apoptotic process differs from one stage to another and from one structure to another, thus determining the general and particular shape of the hand;
22. The size of the hand in the postnatal evolution lies under the incidence of the developing factors from certain geographic areas;
23. The vascular, nervous, musculo-tendinous anatomical variants, the variants of the tegument pattern, are numerous both in frequency and in terms of configuration. They are even more numerous as the structure is smaller; this is also the reason for which anatomical variants are found in a major amount at the hand in comparison with the other segments of the upper limb.

CURRICULUM VITAE
University Assistant Crivii Carmen – Bianca

A. PERSONAL INFORMATION

1. First Name: Crivii
2. Last Name: Carmen - Bianca
3. Date and Birthplace: 30. 08. 1962, Baia -Mare
4. Citizenship: romanian
5. Marital Status: divorced
6. Studies:

Institution	Dragoș-Vodă Highschool Sighetu-Marmației	Dimitrie Cantemir Universitaty Law Faculty	University of Medicine and Pharmacy Cluj- Napoca Faculty of Medicine
Period	September 1976- June 1980	September 1995 January 2000	September 1981– September 1987
Degrees	Bacalaureat	Jurist	Doctor

7. Scientific title: -
8. Professional Experience:

Period	07.11.1987- 31.12.1988	01.01.1988- 31.05.1990	01.06.1990- 31.08.1991	01.10.2000– present	01.01.2005- present
Place	Craiova	Cluj-Napoca	Strâmtura Maramureș	Anatomy and Embryology Department	Clinic of Radiology
Institution	Clinic Districtual Hospital no. 1	Adult Clinical Hospital	Comunal Dispensary	University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca	Clinic Districtual Hospital Cluj-Napoca
Function	Intern	Intern	General Practitioner	University Assistant	Resident
Description	Intern	Intern	General Practitioner	Anatomy and embryology	Resident

9. Present workplace and function:

University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Faculty of Medicine, Department of Human Anatomy-Embryology, University Assistant.

10. Seniority in present workplace: 9 years

11 Member of professional associations:

- Romanian Anatomist Association
- German Anatomist Association (Anatomische gesellschaft)
- French Morphologist Association (l'Association des Morphologistes)
- College of Physicians

12. Foreign Languages: english, french

13. Fields of competency:

14. Specializations and qualifications: radiology resident, doctorand.

B. SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS FOR UNIVERSITY PRESTIGE

Published work in extenso:

1. Bianca Szabo, I. Szabo, Cristina Nicula, Doinita Crisan, **Carmen Crivii** - Multiple malignant tumors of the orbit. Romanin Journal of Morphology and Embryology, 2009, 50: 491-495.
2. **Carmen Crivii**, Mariana Mărginean, Doinița Crișan, Felicia Găină, Ramona Handa – The Conduction System of the Heart: a Foetus and Adult Comparative Study. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2008, I(4): 39-44.
3. **Carmen Crivii**, C.Nagy – Developmental Patterns of Cartilage and the Osteoarthritis. Molecular pathway. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2008, I(3): 13-20.
4. **Crivii C**, Grigorescu-Sido F. Apoptoza în dezvoltarea membrilor (Apoptosis in limb development). Rev. Rom. Anat. Funcț. Clin., Macro și Microsc. și de Antropol., 2008b; Vol. VII (2): 203-206.
5. **Crivii C**, Grigorescu-Sido F. Morfogeneza normală a membrului superior (Normal morphogenesis of the Upper Limb). Clujul Medical; 2008a; vol.LXXXI (3): 347-355.
6. **Carmen Crivii** – Molecules with a central role in ectodermal organ developmet Fgf, Bmp, Shh, and Wnt pathways. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2008, I(2): 47-50.
7. **Carmen Crivii** – Central Nervous System Developing Vulnerable Processes. Part Two. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2007, I(1): 49-54.
8. **Carmen Crivii** – Central Nervous System Developing Vulnerable Processes. Part One. Journal of Clinical Anatomy and Embryology, 2006, I(5):57-60.

9. **Crivii C.** Variante anatomice ale arcadei palmare superficiale (Anatomical Variants of the Superficial Palmar Arch). Revista de Anatomie și Embriologie Clinică, 2005, I(2): 21-24.

Participation at international conferences with oral work support:

- 1 - Nantes – 2006;
 - 1 - Innsbruck – 2008;
 - 3 – Constanța – 2008.
- posters** – 1 - Lyon – 2007;
1 - Praga – 2007.

Participation at national conferences with oral work support:

- 1 - Târgu – Mureș – 2009;
 - 2 - Iași - 2008 (prize for best oral comunicaton);
 - 1 -București – 2006;
 - 1 - Cluj-Napoca - 2005
- posters** – 1 - Oradea – 2001.

C. EDUCATIONAL CONTRIBUTION AND PROFESSIONAL CONTRIBUTION

Practical work with students Ist- IInd Year General Medicine
IInd Year General Medicine – english
Ist Year Dental Medicine
Ist Year Dental Medicine – english
Ist Year BK college
Ist Year common syllabus AML

Work with students inside of scientific anatomy class – presented at:

- international student conferences:

- International Medical Students Congress Medicalis Cluj Napoca 2009
 - 1 oral comunicatons
 - International Medical Students Congress Medicalis Cluj Napoca 2008
 - 2 oral comunicatons
 - International Medical Students Congress București 2007
 - 2 oral comunicatons – one IInd prize;
 - International Medical Students Congress Craiova 2007
 - 1 oral comunicatons – IIIrd prize;
 - International Medical Students Congress Medicalis Cluj Napoca 2007
 - 1 oral comunicatons (1 paper – Medicalis; 2
 - International Medical Students Congress Dentis Cluj Napoca 2007
 - 2 oral comunicatons
 - International Medical Students Congress Novi Sad – 2003- 1 oral comunicatons;
-1 poster – Ist prize;
- UMF “IULIU HAȚIEGANU” days** 2007 – 1 oral comunicaton – Ist prize.