
Entwicklungslehre

Gastrulation, Neurulation, Störungen

David P. Wolfer

Institut für Bewegungswissenschaften und Sport, D-HEST, ETH Zürich

Anatomisches Institut, Medizinische Fakultät, Universität Zürich

376-0151-00 Anatomie und Physiologie I

Do 03.10.2019 09:45-11:30 HCI G3

Gastrulation I

- Gastrulation






- 2→3 Keimblätter:
Ektoderm, intraembryonales Mesoderm, Entoderm
- Festlegung Körperlängsachse: kaudal – kranial,
kraniokaudales Entwicklungsgefälle

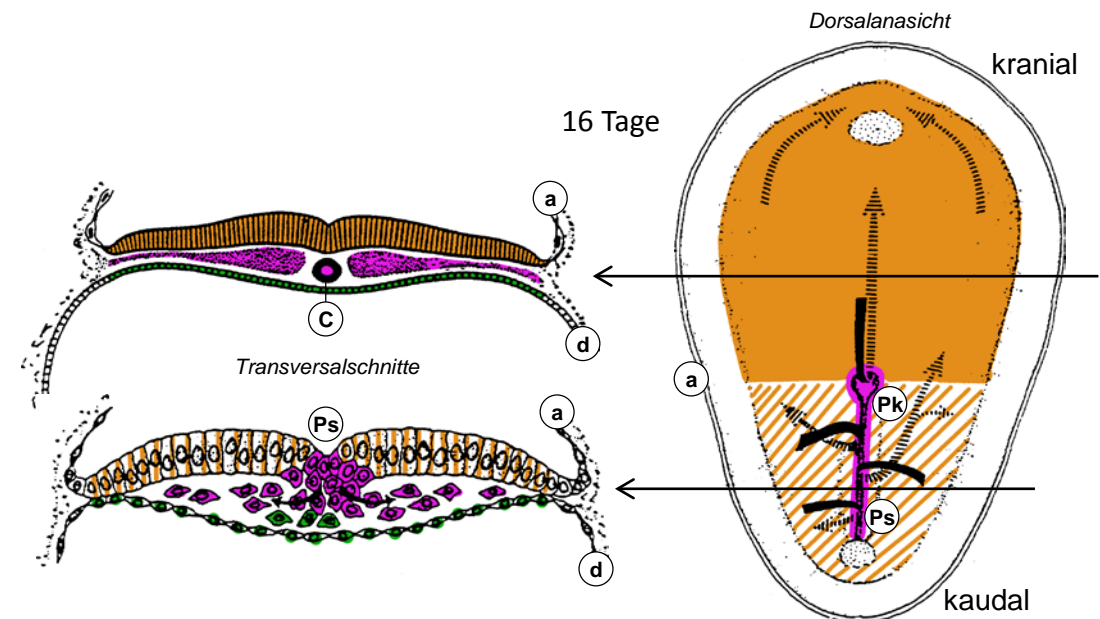
- Primitivstreifen

- Mesoderminvagination (Zellproliferation in Mittellinie des Epiblasts + Verlagerung nach ventral) → Wanderung der neuen Zellen nach lateral und kranial
- → primäres intraembryonales Mesoderm, Anschluss an extraembryonales Mesoderm (Splanchnopleura)

- Primitivknoten

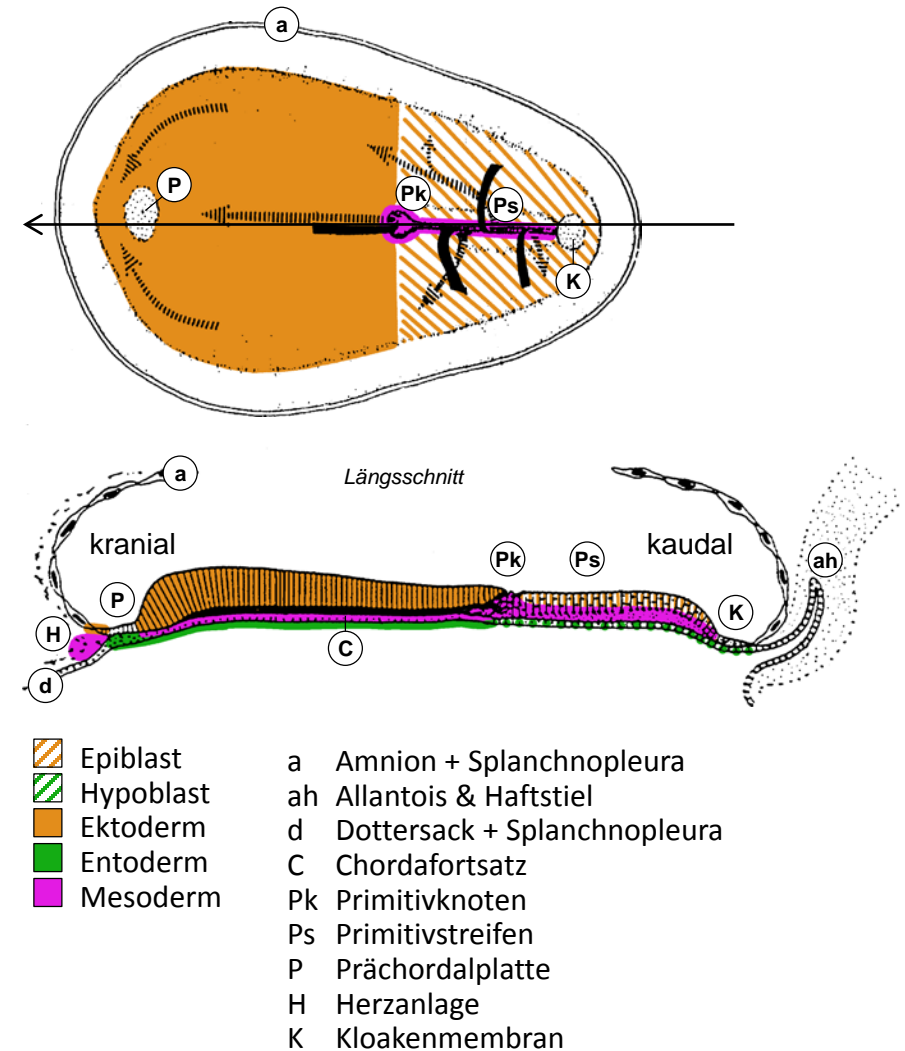
- Mesoderminvagination, Zellwanderung nach kranial
→ Chordafortsatz: Epithelstrang, dann Rohr
- weitere Welle von Zellwanderung nach ventral,
Verteilung nach allen Richtungen, Verdrängung des Hypoblasten → Entoderm
- mit Wachstum des Chordafortsatzes Rückzug des Primitivknotens nach kaudal und Verkürzung des Primitivstreifens

	Epiblast	C	Chordafortsatz
	Hypoblast	Pk	Primitivknoten
	Ektoderm	Ps	Primitivstreifen
	Entoderm	a	Amnion + Splanchnopleura
	Mesoderm	d	Dottersack + Splanchnopleura

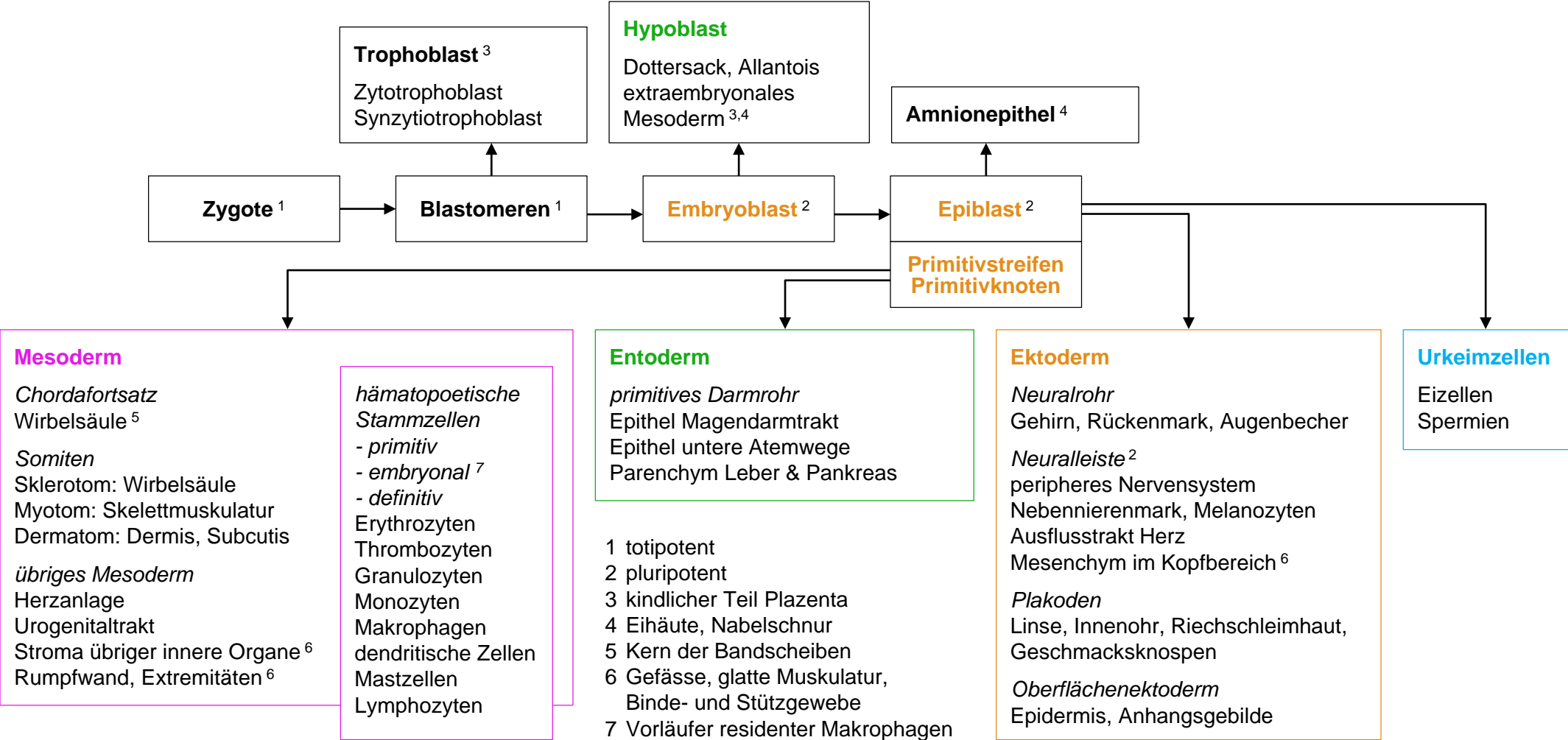


Gastrulation II

- 3 Generationen hämatopoietischer Stammzellen
 - aus primärem embryonalem Mesoderm, gemeinsame Vorläufer mit Endothelzellen * kernhaltige Erythrozyten
 - primitiv (Ansiedelung in Dottersackwand): allererste noch extraembryonale Blutbildung*
 - embryonal (Dottersackwand → Leber): Blutbildung* im Embryo, residente Makrophagen einzige bleibende Abkömmlinge
 - definitiv (Leber → Knochenmark): Blutbildung ab Fetalperiode
- Urkeimzellen: Keimbahn
 - Zellen aus Epiblast, Auswanderung in Dottersackwand
 - in Embryonalperiode Rückwanderung in Gonadenanlagen
- Ektoderm
 - was nach Auswanderung der Zellen für intraembryonales Mesoderm, Entoderm und Keimbahn vom Epiblasten übrig bleibt
- kraniales und kaudales Ende
 - Prächordalplatte: kein Mesoderm, später Eingang Magendarmtrakt
 - Kopfmesoderm + Herzanlage (Herztätigkeit ab 4. SSW): Mesodermanteile kranial der Prächordalplatte
 - Kloakenmembran : kein Mesoderm, später Darmausgang

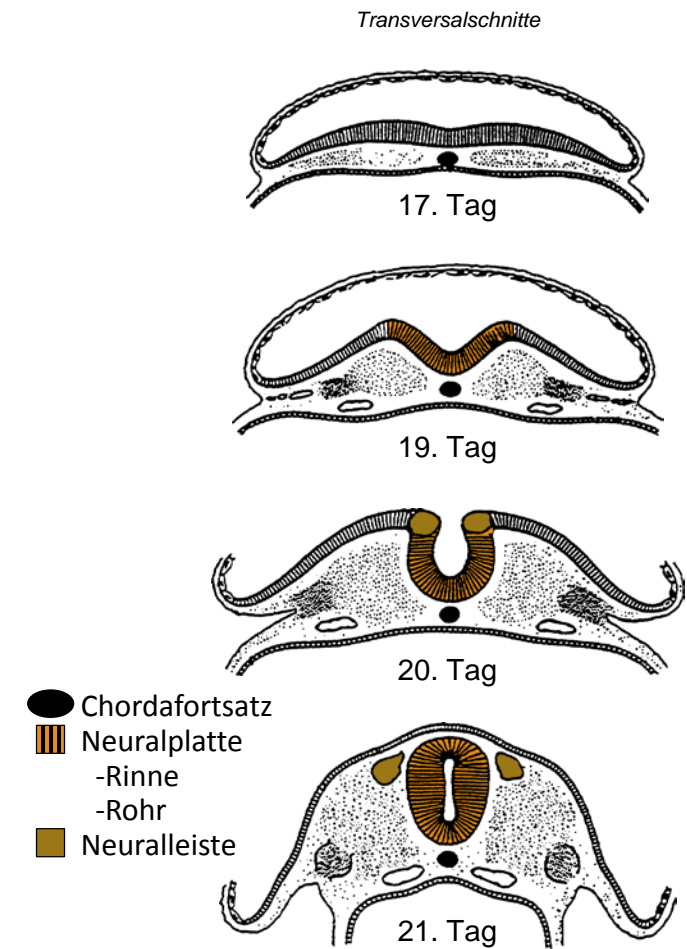


Keimblätter, Zellstammbaum



Neurulation

- Neuralrohr
 - erste Organanlagen um Ende 3. SSW schon vor Beginn der Embryonalperiode
 - Neuralplatte → Rinne → Rohr → ZNS: alle Zellen des Nervengewebes ausser Mikroglia (abgeleitet von später eingewanderten embryonalen hämatopoetischen Stammzellen)
 - Neurulation durch Chordafortsatz induziert
- Neuralleiste
 - transitorische Anlage: Zellstrang → Auflösung durch Zellwanderung in ganzen Embryo: pluripotente Stammzellen → Zellen für viele Organe
 - Derivate: peripheres Nervensystem, Nebennierenmark, Melanozyten, Ausflusstrakt Herz, Mesenchym im Kopfbereich (Hirnhüllen, Schädel, Weichteile Gesicht: bestimmen spätere Physiognomie)
- Plakoden
 - lokale Verdickungen des Ektoderms im Kopfbereich → Ablösung → Teile von Sinnesorganen (Linse, Innenohr, Riechschleimhaut, Geschmacksknospen)
- Oberflächenektoderm
 - was von Ektoderm übrig bleibt
 - → Epidermis und epitheliale Anhangsgebilde (zB Haare, Drüsen)



Somiten

- 42-44 Somiten

- primäres intraembryonales Mesoderm → Somiten, intermediäres Mesoderm, viszerales und parietales Seitenplattenmesoderm
- Somiten transitorische segmentale Anlage, zuerst epithelial, dann Auflösung durch 3 Zellwanderungswellen, Zahl der Somiten → Altersbestimmung, kranio-kaudales Entwicklungsgefälle

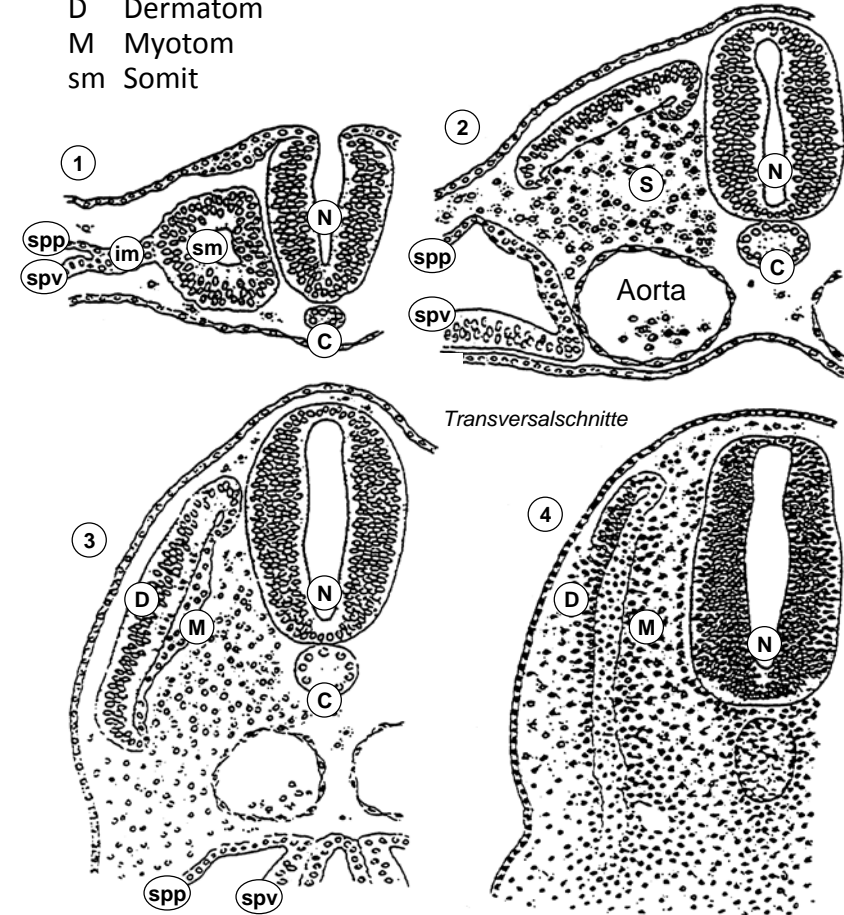
- Sklerotom, Myotom, Dermatome

- Sklerotom → Mesenchym für Wirbelsäule
- Myotom, Ausschwärmen in Rumpf und Extremitätenanlagen → Myoblasten, Vorläufer der Skelettmuskelfasern, Satellitenzellen
- Dermatome → Mesenchym unter Epidermis → bindegewebige Anteile der Hautdecke: Dermis & Subcutis

- Intermediäres und Seitenplattenmesoderm

- intermediäres Mesoderm → Herzanlage, Anlage des Urogenitaltrakts
- viszerales Seitenplattenmesoderm → Mesenchym → Stroma übriger innere Organe (Organkapsel, Feingerüst, Lamina propria der Schleimhäute, glatte Muskulatur, Blut- und Lymphgefäße)
- parietales Seitenplattenmesoderm → Binde- und Stützgewebe von Rumpfwand & Extremitäten, inklusive Knochen und Gelenke

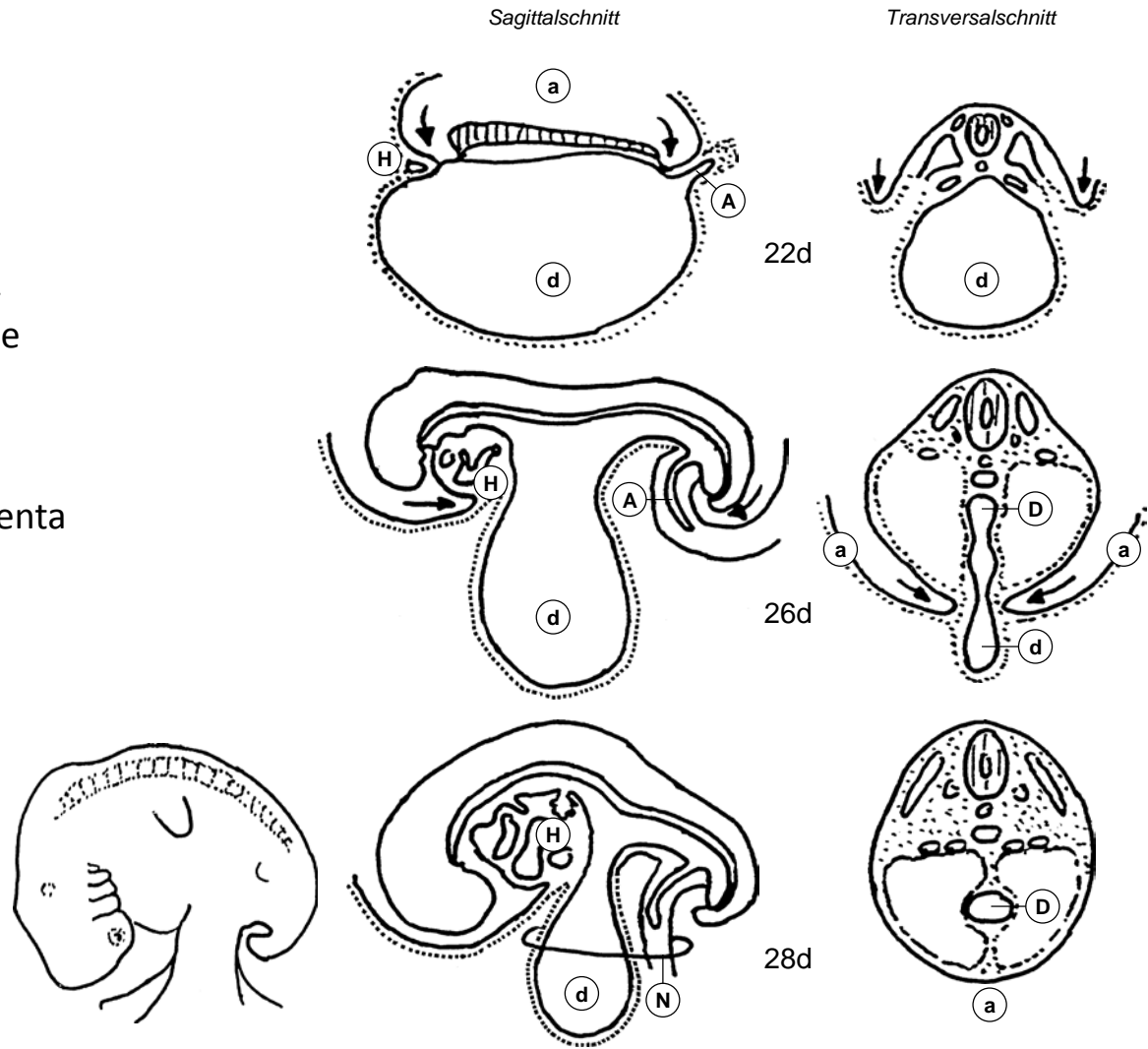
N	Neuralrohr	spv	viszerales Seitenplattenmesoderm
C	Chordafortsatz	spp	parietales Seitenplattenmesoderm
S	Sklerotom	im	intermediäres Mesoderm
D	Dermatome		
M	Myotome		
sm	Somit		



Körperform

- Frühentwicklung
 - Keimscheibe zwischen Dottersack und Amnionhöhle
- Embryonalperiode
 - longitudinale Abfaltung: Verlagerung Herzanlage in Brustbereich, Anlagen von Kopf und Gesicht
 - transversale Abfaltung: Bildung Darmrohr (Entoderm + viszerales Seitenplatten-Mesoderm), laterale & ventrale Körperwand (Ektoderm + parietales Seitenplatten-Mesoderm)
 - Dottersack verschwindet, Amnion dehnt sich aus → Fruchtblase mit Chorion und Chorionplatte der Plazenta
 - Anlage der Extremitäten: Auswüchse der lateralen Rumpfwand

H Herzanlage
 A Allantois
 D Darm
 N Nabelschnur
 a Amnion
 d Dottersack



Wichtige Ereignisse der Früh- und Embryonalentwicklung

1. Woche Befruchtung, Morula, Blastozyste mit Embryoblast und Trophoblast. Wanderung durch Eileiter zum Uterus, Beginn der Implantation.
2. Woche Implantation, Differenzierung des Trophoblasten in Zyto- und Synzytiotrophoblast, primäre Zotten, Arrosion mütterlicher Sinusoide. Differenzierung der zweiblättrigen Keimscheibe, Prächordalplatte, Amnionhöhle, Dottersack, Haftstiel, extraembryonales Mesoderm.
3. Woche Chorion: Sekundär- und Tertiärzotten. "Gastrulation", Primitivknoten, Primitivstreifen, Chordafortsatz, intraembryonales Mesoderm, Somiten. Neurulation, Neuralrohr, Neuralleiste, Coelom, Blut und Gefäßsystem.

----- Frühentwicklung

Embryonalperiode

4. Woche: Neurulation abgeschlossen, **Herz** beginnt zu schlagen. Longitudinale und transversale Abfaltung des Embryo. **Armknospe**, Ohrgrube, Schlundbogen, Darmrohr, Nabelstrang.
5. Woche Nasengrube, **Beinknospe**, starkes Wachstum des Kopfes.
6. Woche Ellenbogen, Handgelenk, Fingerstrahlen, Ohrmuschel.
7. Woche **Finger getrennt**, physiologischer Nabelbruch.
8. Woche Augenlider, **Zehen getrennt**, Schwanz zurückgebildet.

Organanlagen entstehen durch
Zusammentreffen von Zellen aus zwei
oder drei Keimblättern

Zellen können vor finaler
Differenzierung zwischen epitheliale, mesenchymalen und migratorischem
Erscheinungsbild wechseln

Wachstum

- Gesamtwachstum

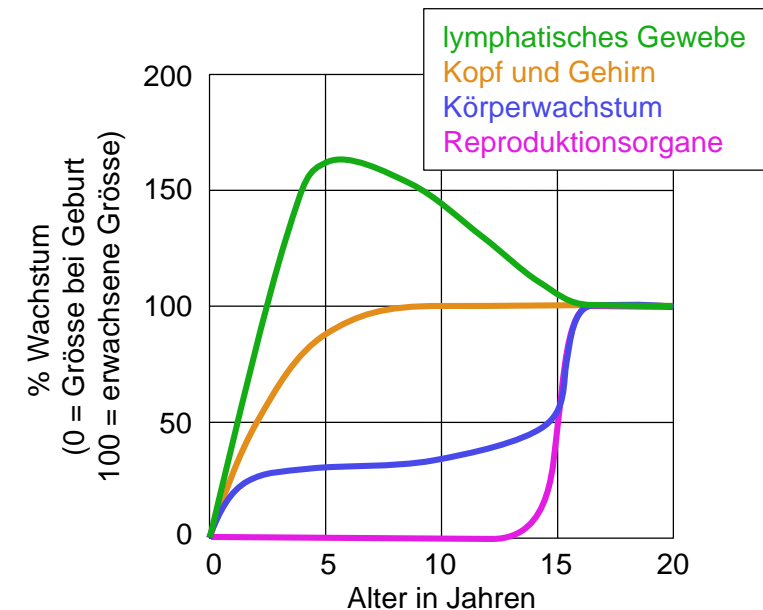
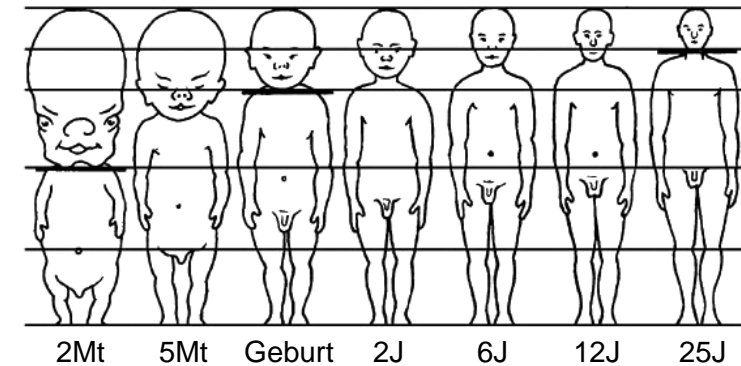
- Monitoring von Grösse und Gewicht:
Perzentile = % Population, welche gemessenen Wert unterschreitet. 50% = Median
- Verlauf: mindestens 2 Messungen

- Organwachstum

- Wachstumsverlaufs unterschiedlich je nach Organsystem, Körperproportionen verschieben sich
- 4 Grundtypen des Verlaufs
- Involution in lymphatischen Organen, insbesondere Thymus

- Pubertärer Wachstumsschub

- zentripetale Sequenz im Skelett
- Füsse/Hände → Unterschenkel/-Arm
→ Oberschenkel/-Arm → Rumpf
- Ende mit Eintritt in Adoleszenz



Missbildungen I

- Missbildungen

- Entwicklungsstörungen → Kompensation, Abort (ev. unbemerkt), manifeste Missbildung
- 2-3% bei Geburt, weitere 1-3% später entdeckt
- Ursachen: 10% Umwelt, 10% genetisch, 80% unbekannt («multifaktoriell»)
- teratogen: Umweltfaktor, der Missbildungen verursachen kann, zB teratogene Substanzen, Strahlung, Infektionen

- Genetische Faktoren

- breites Spektrum von Folgen: Abort, bei Geburt manifeste Missbildung, früh oder spät einsetzende Funktionsstörung (genetische Krankheit), oder nur erhöhtes Risiko für Missbildung oder Krankheit (Disposition)
- Aneuploidie: falsche Chromosomenzahl, Trisomie oder Monosomie, kann Autosomen oder Geschlechtschromosomen betreffen
- chromosomale Strukturanomalie: Deletion, Duplikation, Inversion, Translokation
- Einzelgendefekte

- Häufigste Aneuploidie von Autosomen

- Trisomie 21 (autosomal) = Down-Syndrom (Mutter >35y)
- geistige Behinderung, Probleme im Bewegungsapparat

- Aneuploidien der Sexchromosomen

- Klinefelter-Syndrom: XXY Trisomie (1:500), männlich, steril, geistige Behinderung (oft mild)
- Turner-Syndrom: X0 Monosomie (1:2500), weiblich, steril, hohe Abortrate, Kleinwuchs, Pterygium colli

- Beispiel chromosomale Strukturanomalie

- Mikrodeletion im Chromosom 15: Angelmann / Prader-Willi-Syndrom (1:15,000)
- Imprinting (mütterliche oder väterliche Kopie bestimmter Gene wird inaktiviert) von Genen in betroffener Region: Vererbung durch Mutter → AS, durch Vater → PWS

- Beispiele von Einzelgendefekten

- Mukoviszidose (Chlorid-Kanal, autosomal, 5% Träger)
- Duchenne-Krankheit (Dystrophin, X-Chromosom)
- Huntington-Krankheit (Huntingtin, autosomal dominant)

Missbildungen II

Zeitpunkt
entscheidend!

- Umweltfaktoren

- Frühentwicklung: Abort oder Reparatur
- Embryonalperiode: max. Teratogenität während Bildung der Organanlagen
- Fetalperiode: sensitive Systeme bleiben gefährdet (Bewegungsapparat, ZNS & Sinnesorgane)

- Infektionen

- Viren: Zytomegalie, Röteln; Parasiten: Toxoplasmose
- Zika Virus: Mikrozephalie, auch Fetus gefährdet
- HIV nicht teratogen, Übertragung Mutter → Kind

- Ionisierende Strahlung

- Direkte Schädigung des Embryo oder Auslösung von genetischen Schäden in der Keimbahn

- chemische Stoffe, Medikamente

- Thalidomid, Retinsäure, fetales Alkoholsyndrom, Rauchen

- Fehlernährung

- Jodmangel: Kretinismus, Folsäure: Spina bifida
- Kalorienmangel: Teratogenität nicht nachgewiesen

- Pränatale Diagnostik

- nicht ohne Beratung bezüglich Konsequenzen des Resultats: therapeutische Massnahmen und Vorbereitung der Geburt oder Schwangerschaftsunterbrechung?
- nicht invasiv, ohne Abortrisiko: Ultraschall (Wachstumskurve, Fehlbildungen, Diagnostik am mütterlichen Blut (hormoneller Status, α -Fetoprotein, genetische Analyse an fötaler DNA)
- invasive (Abortrisiko!) Untersuchungen: Chorionbiopsie (10-14. SSW): transabdominaler oder vaginaler Zugang, fetale Zellen für genetische Diagnostik; Amniozentese (14-18. SSW): transabdominale Punktion, Fruchtwasser + fetale Zellen
- Analyse fötaler DNA aus mütterlichem Blut ab 11. SSW → nicht invasives Screening: experimentell seit 2012 gesamtes fetales Genom sequenzierbar. Kommerzielle und zugelassene Tests erkennen Aneuploidien (Trisomie 13,18,21), ev. einzelne Strukturanomalien – positive Resultate brauchen Bestätigung

- Präimplantationsdiagnostik (PID)

- an Morula in Zusammenhang mit IVF
- in CH 2001 verboten – per 01.09.2017 neues FMedG: Ausnahme zum Ausschluss schwerer Erbkrankheiten, Morulae dürfen für spätere Implantation kryopreserviert werden.