

---

# Embryologie

## 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 07.10.2021 09:45-11:30

# Gastrulation I

- Gastrulation

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

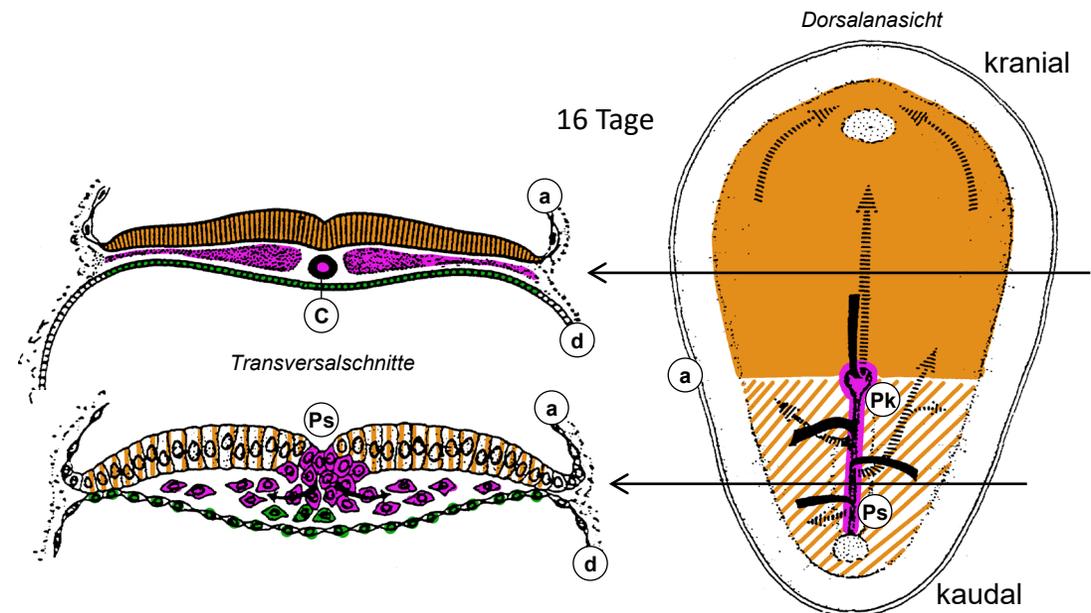
- Primitivstreifen

- 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)
- weitere Welle von Zellwanderung nach ventral, Verteilung nach allen Richtungen, Verdrängung des Hypoblasten → Entoderm (später → primitives Darmrohr → Parenchym Verdauungsorgane & Lunge)

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

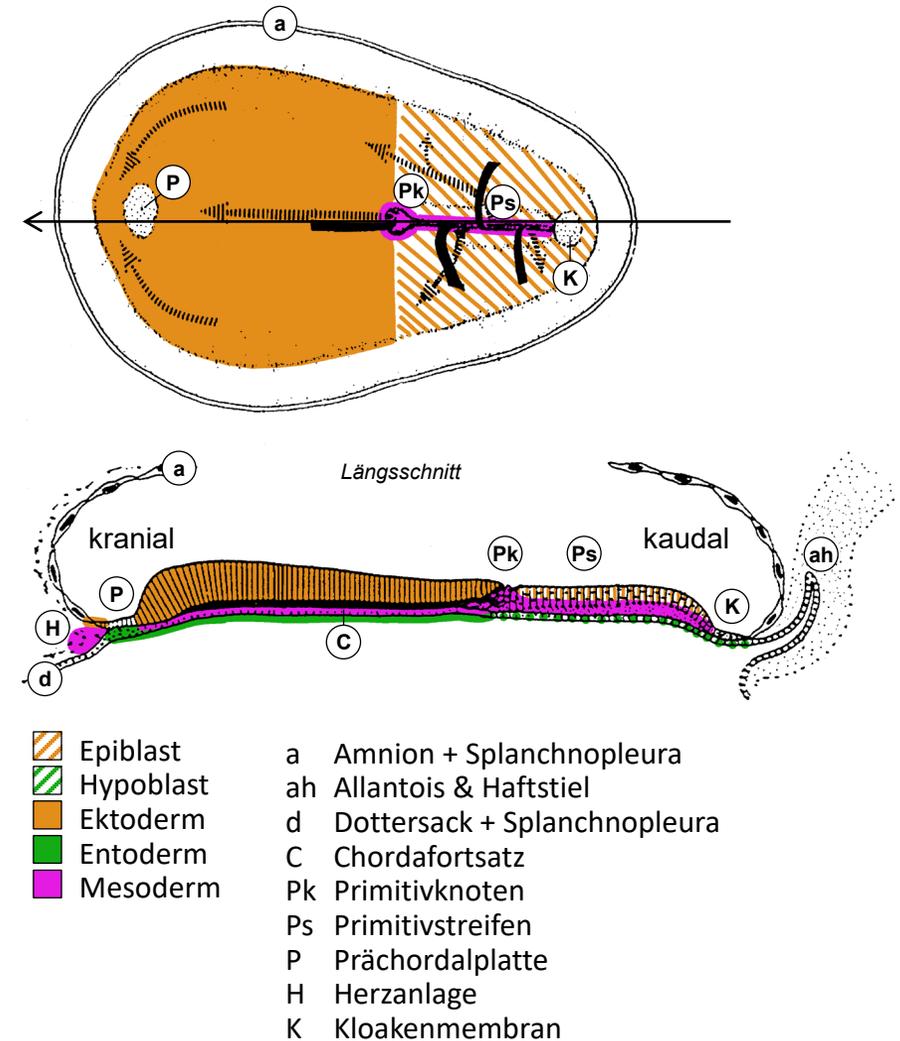
- Primitivknoten

- Mesoderminvagination, Zellwanderung nach kranial  
→ Chordafortsatz: Epithelstrang, dann Rohr
- mit Wachstum des Chordafortsatzes Rückzug des Primitivknotens nach kaudal und Verkürzung des Primitivstreifens

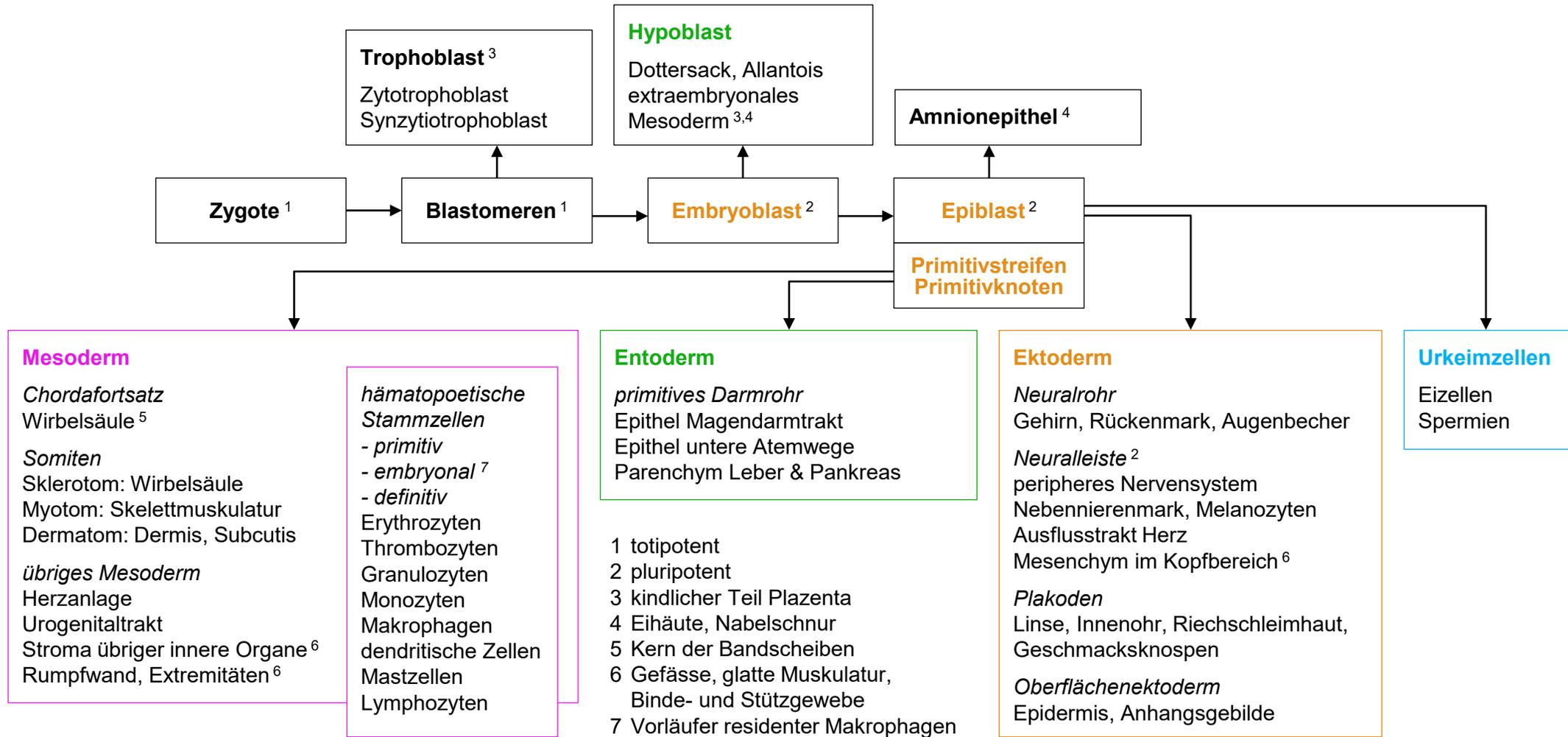


# Gastrulation II

- 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
  - Kloakenmembran : kein Mesoderm, später Darmausgang
  - Kopfmesoderm + Herzanlage (Herztätigkeit ab 4. SSW): Mesodermanteile kranial der Prächordalplatte
- 3 Generationen hämatopoietischer Stammzellen
  - aus primärem embryonalem Mesoderm, gemeinsame Vorläufer mit Endothelzellen
  - primitiv (Ansiedelung in Dottersackwand): \* kernhaltige Erythrozyten
  - embryonal (Dottersackwand → Leber): Blutbildung\* im Embryo, residente Makrophagen einzige bleibende Abkömmlinge
  - definitiv (Leber → Knochenmark): Blutbildung ab Fetalperiode

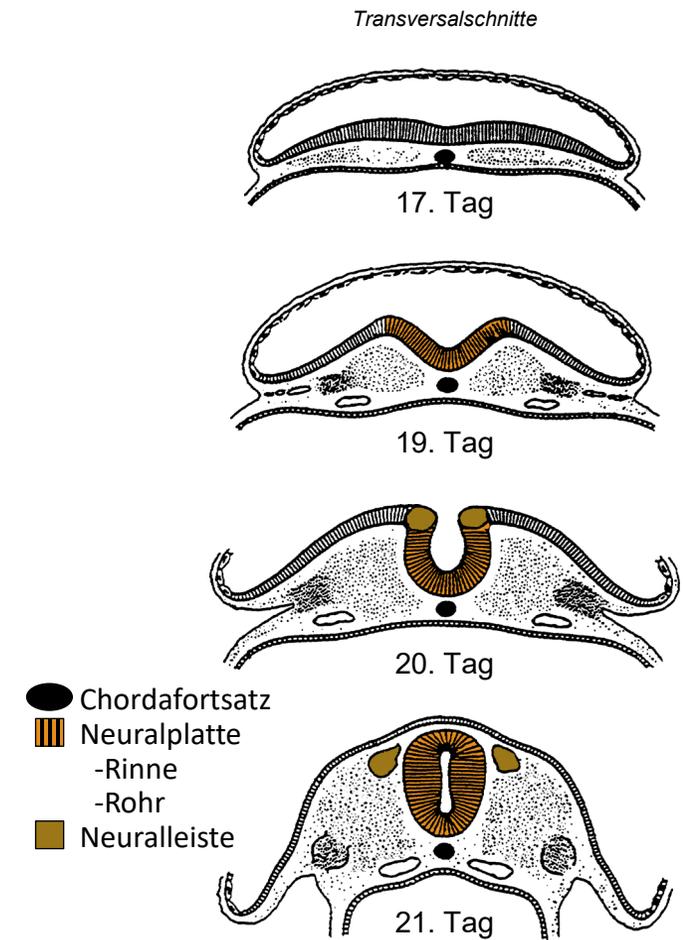


# Keimblätter, Zellstammbaum

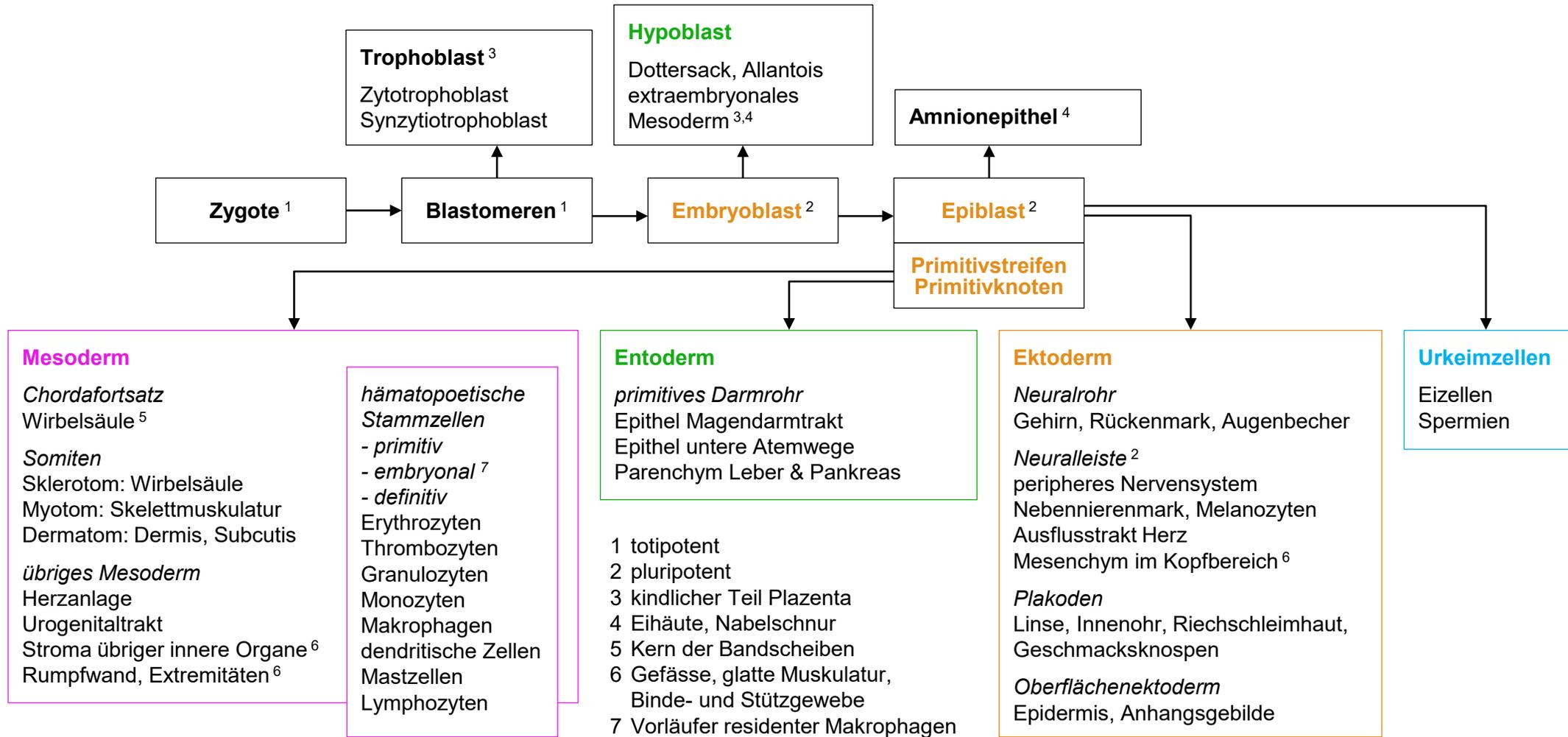


# Neurulation

- 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, Auge ausser Netzhaut + Linse, 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)



# Keimblätter, Zellstammbaum



# Somiten

- 42-44 Somiten

- primäres intraembryonales Mesoderm → Somiten, intermediäres Mesoderm, viszerales und parietales Seitenplattenmesoderm

① Somiten (Ursegmente) transitorische segmentale Anlage, zuerst epithelial, dann Auflösung durch 3 Zellwanderungswellen, Zahl der Somiten → Altersbestimmung, kranio-kaudales Entwicklungsgefälle

- Sklerotom, Myotom, Dermatome

② Sklerotom → Mesenchym für Wirbelsäule

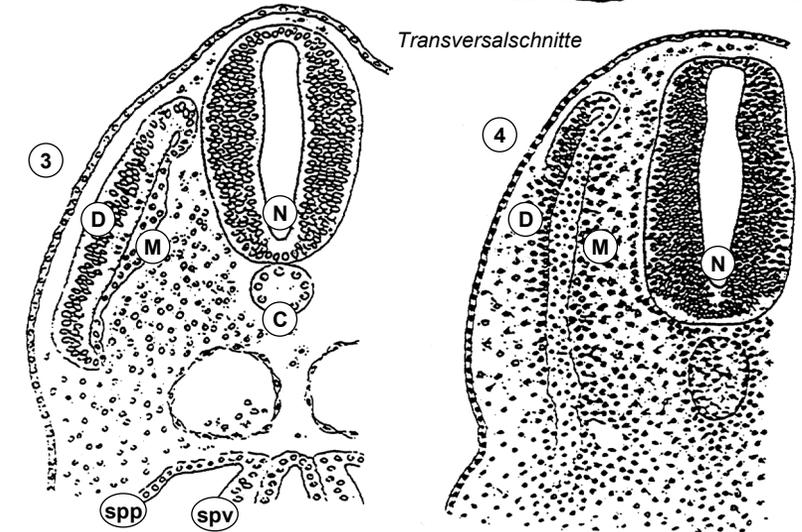
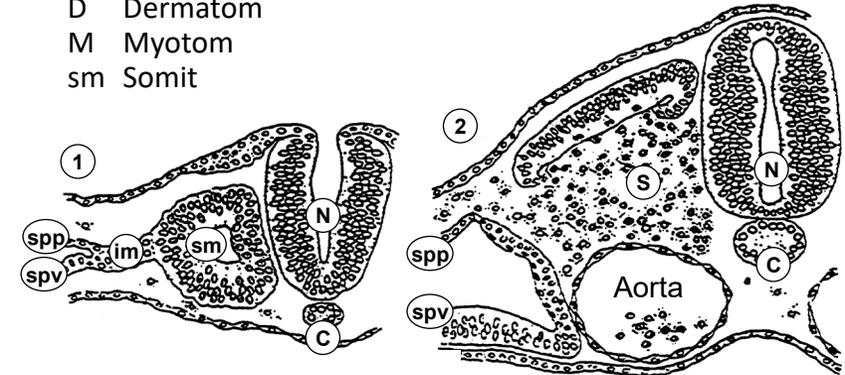
③ Myotom, Ausschwärmen in Rumpf und Extremitätenanlagen → Myoblasten, Vorläufer der Skelettmuskelfasern, Satellitenzellen

④ Dermatome → Mesenchym unter Epidermis → bindegewebige Anteile der Hautdecke: Dermis & Subcutis

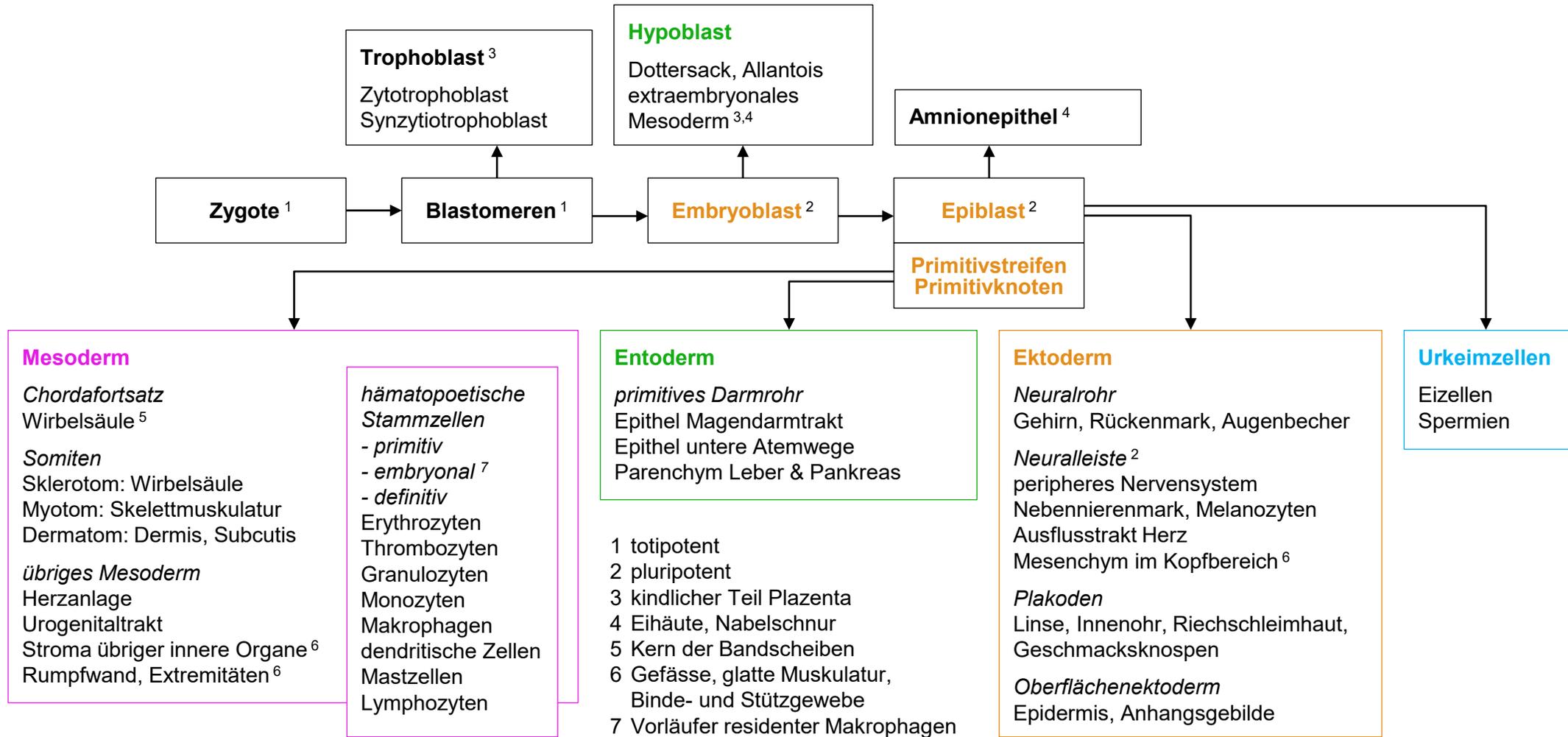
- Intermediäres und Seitenplattenmesoderm

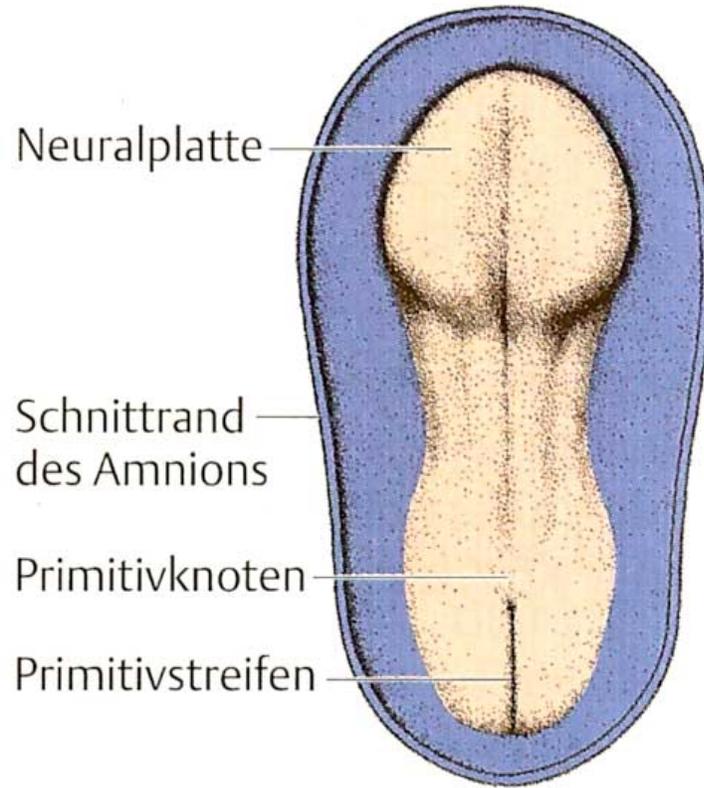
- intermediäres Mesoderm → Herzanlage, Anlage des Urogenitaltrakts
- viszerales Seitenplattenmesoderm → Mesenchym → Stroma übriger innere Organe (Organkapsel, Feingerüst, Lamina propria der Schleimhäute, glatte Muskulatur, Blut- und Lymphgefäße)
- parietales Seitenplattenmesoderm → Mesenchym → Binde-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

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

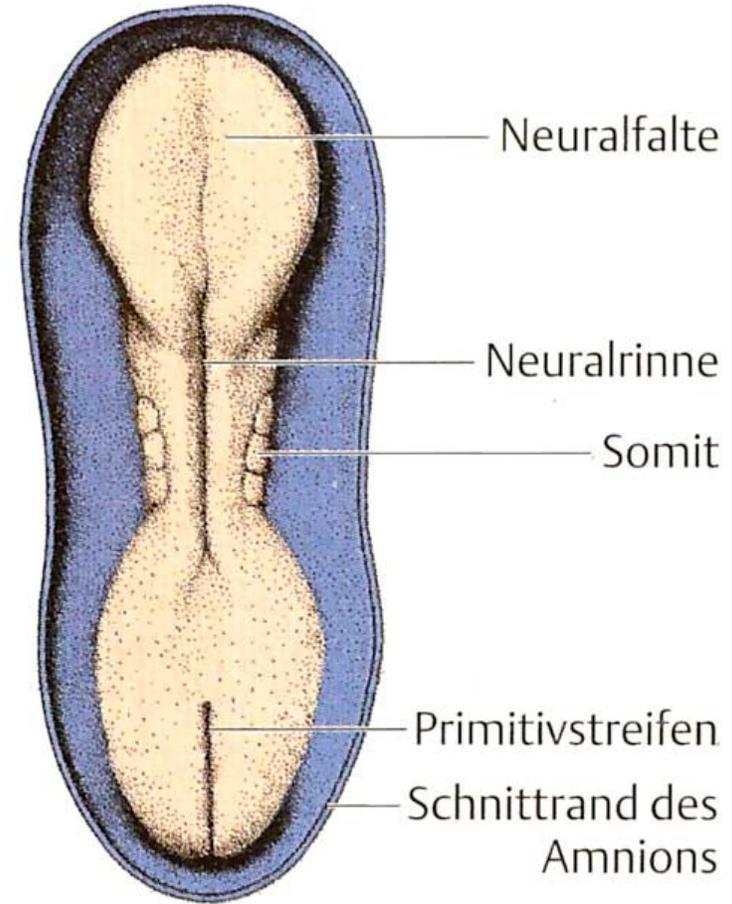


# Keimblätter, Zellstammbaum

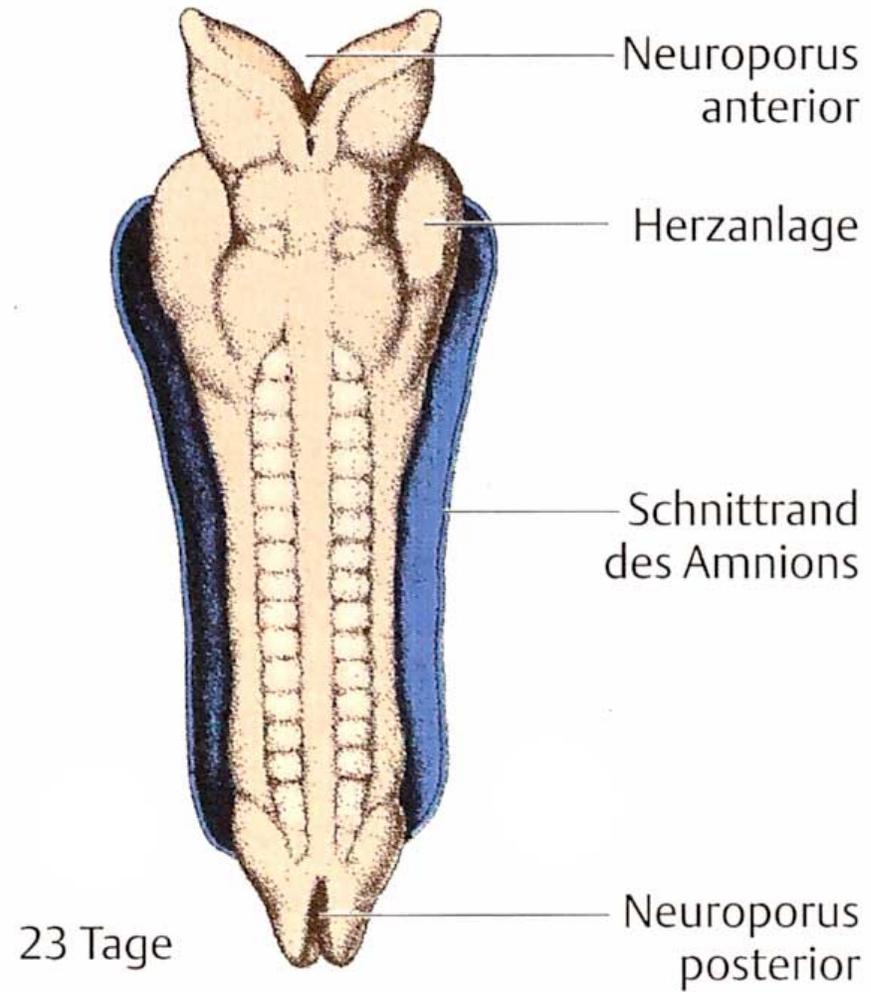
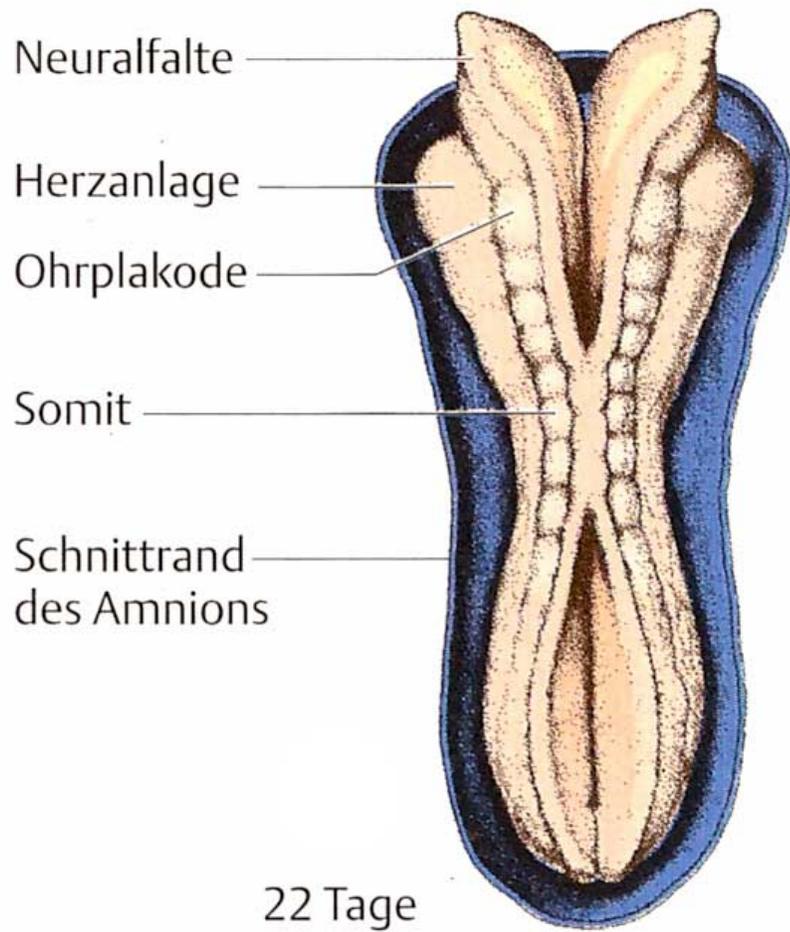




19 Tage



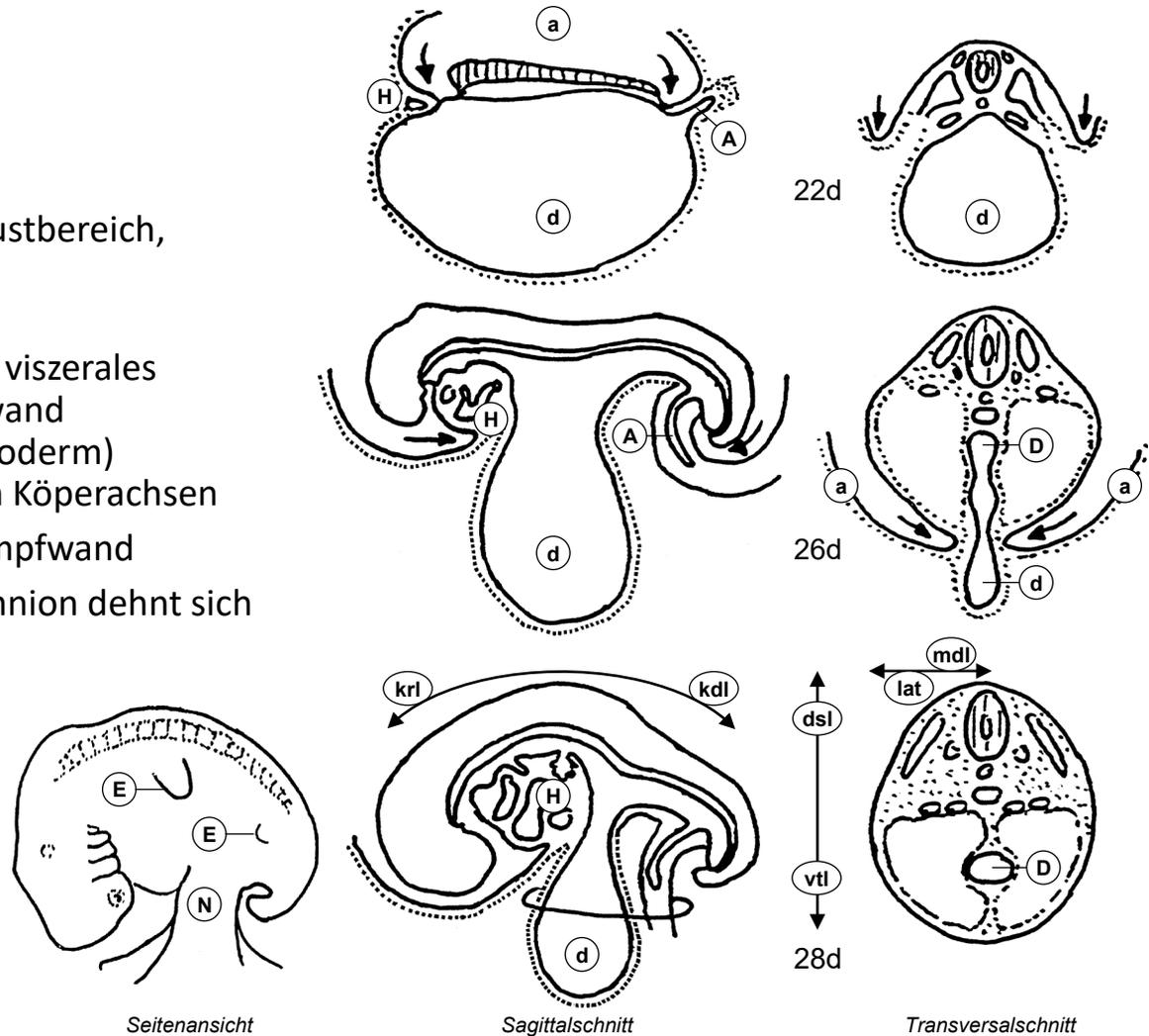
20 Tage



# Körperform und Körperachsen

- Frühentwicklung
  - Keimscheibe zwischen Dottersack und Amnionhöhle
- Embryonalperiode
  - longitudinale Abfaltung: Verlagerung Herzanlage in Brustbereich, Anlagen von Kopf und Gesicht, sowie des Unterleibs  
→ Etablierung der kraniokaudalen Körperachse
  - transversale Abfaltung: Magendarmkanal (Entoderm + viszerales Seitenplatten-Mesoderm), laterale & ventrale Körperwand (Oberflächenektoderm + parietales Seitenplatten-Mesoderm)  
→ Etablierung der dorsoventralen und mediolateralen Körperachsen
  - Anlage der Extremitäten: Auswüchse der lateralen Rumpfwand
  - Dottersack verschwindet, Bildung der Nabelschnur, Amnion dehnt sich aus und bildet mit Chorion Fruchtblase

- |     |         |   |             |
|-----|---------|---|-------------|
| krl | kranial | H | Herzanlage  |
| kdl | kaudal  | A | Allantois   |
| mdl | medial  | D | Darm        |
| lat | lateral | N | Nabelschnur |
| dsl | dorsal  | E | Extremität  |
| vtl | ventral | 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  $\emptyset$  erreicht 2mm  $\rightarrow$  im Ultraschall erkennbar, 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, Begin 5. Woche Scheitel-Steiss-Länge im Ultraschall messbar 4.1 mm
- 6. Woche      Ellenbogen, Handgelenk, Fingerstrahlen, Ohrmuschel.
- 7. Woche      **Finger getrennt**, physiologischer Nabelbruch.
- 8. Woche      Augenlider, **Zehen getrennt**, Schwanz zurückgebildet, Ende 8. Woche Scheitel-Steiss-Länge 30 mm

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

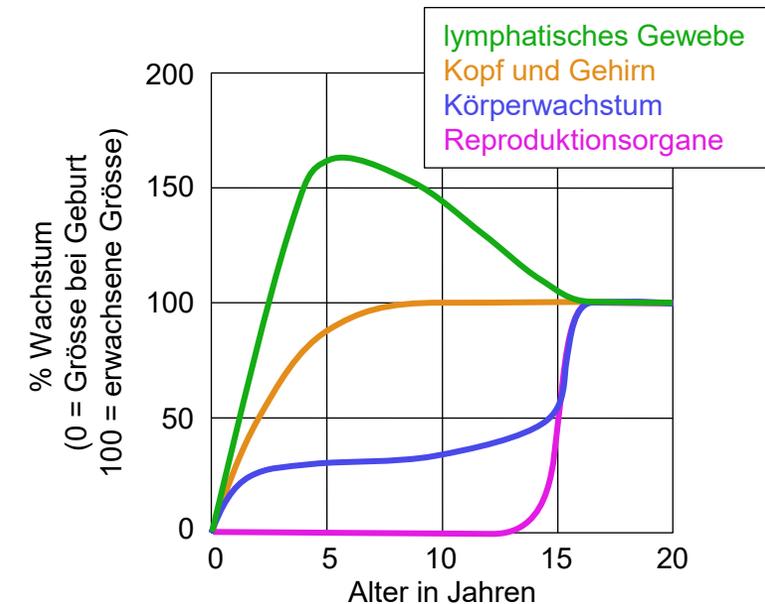
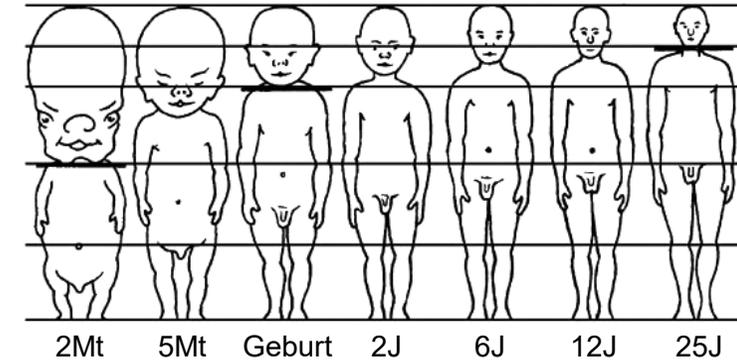
- Monitoring von Grösse und Gewicht:  
Perzentile = % Population, welche gemessenen Wert unterschreitet. 50% = Median
- Beurteilung von Verlauf und Wachstumsrate benötigt mindestens 2 Messungen

- Organwachstum

- Wachstumsverlauf und -Rate 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



# Fehlbildungen I

## • Fehlbildungen

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

## • Genetische Faktoren

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

## • Häufigste Aneuploidie von Autosomen

- Trisomie 21 (autosomal) = Down-Syndrom (Alter der Mutter)
- geistige Beeinträchtigung, Probleme im Bewegungsapparat

## • Aneuploidien der Sexchromosomen

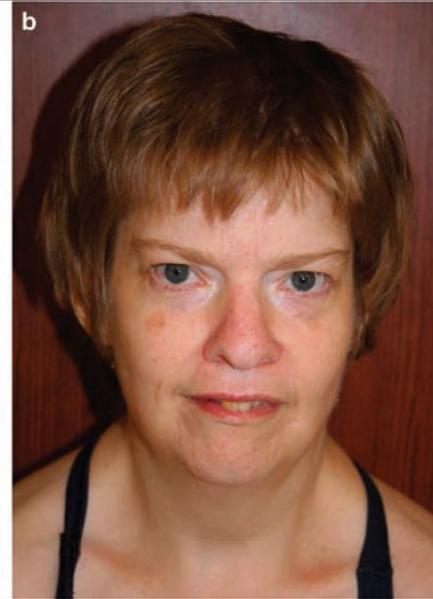
- Klinefelter-Syndrom: XXY Trisomie (1:750), männlich, steril, geistige Beeinträchtigung (oft mild)
- Turner-Syndrom: XO Monosomie (1:2,500, hohe Abortrate), weiblich, steril, Kleinwuchs, Pterygium colli (Halsfalte)

## • 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

- Sichelzellanämie (Hb  $\beta$ -Kette, autosomal, 10-40 % Träger in Malariagebieten, va in Afrika)
- Mukoviszidose (1:4,000, Chlorid-Kanal, autosomal, 5% Träger)
- Duchenne-Krankheit (1:3,300, Dystrophin, X-Chromosom)
- Huntington-Krankheit (1:15k, Huntingtin, autosomal dominant)



**Prader-Willi Syndrom  
(väterliche Vererbung)**

- schmale Oberlippe & Schläfen
- breite Nase
- Übergewicht, Hypogonadismus
- Muskuläre Hypotonie
- geistige Behinderung



**Angelman Syndrom  
(mütterliche Vererbung)**

- breiter Mund
- Prominentes Kinn
- Epilepsie
- Hypermotorik
- Lachanfalle
- geistige Behinderung

# Fehlbildungen 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, SARS-CoV2: keine Evidenz für Teratogenität

- 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

# Fehlbildungen 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, SARS-CoV2: keine Evidenz für Teratogenität
  - 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,  $\alpha$ -Fetoprotein, genetische Analyse an fetaler 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 fetaler 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.