

---

# 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, Mi 18.10.2017 08:00

# Gastrulation I

- *Gastrulation*

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

- *Primitivstreifen*

- *Mesoderminvagination (Zellproliferation im Epiblast, Verlagerung nach ventral) → Wanderung der Zellen nach lateral und kranial*
- *bildet primäres intraembryonales Mesoderm*

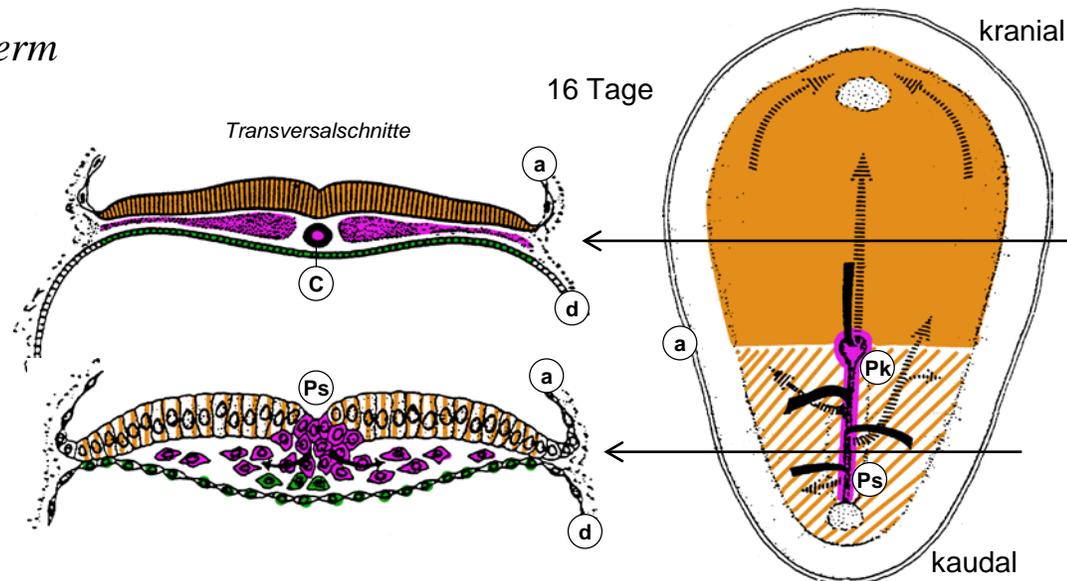
- *Primitivknoten*

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

- *Anschluss*

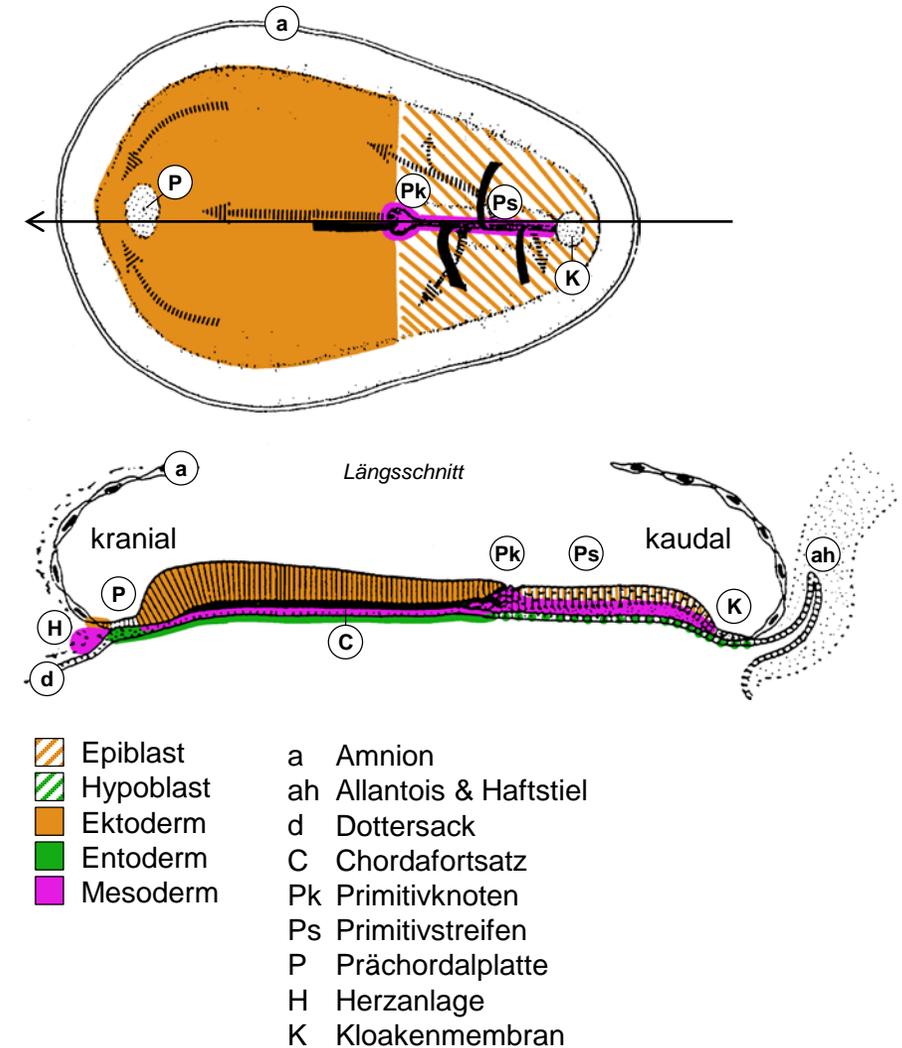
- *intra- an extraembryonales Mesoderm (Splanchnopleura)*

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

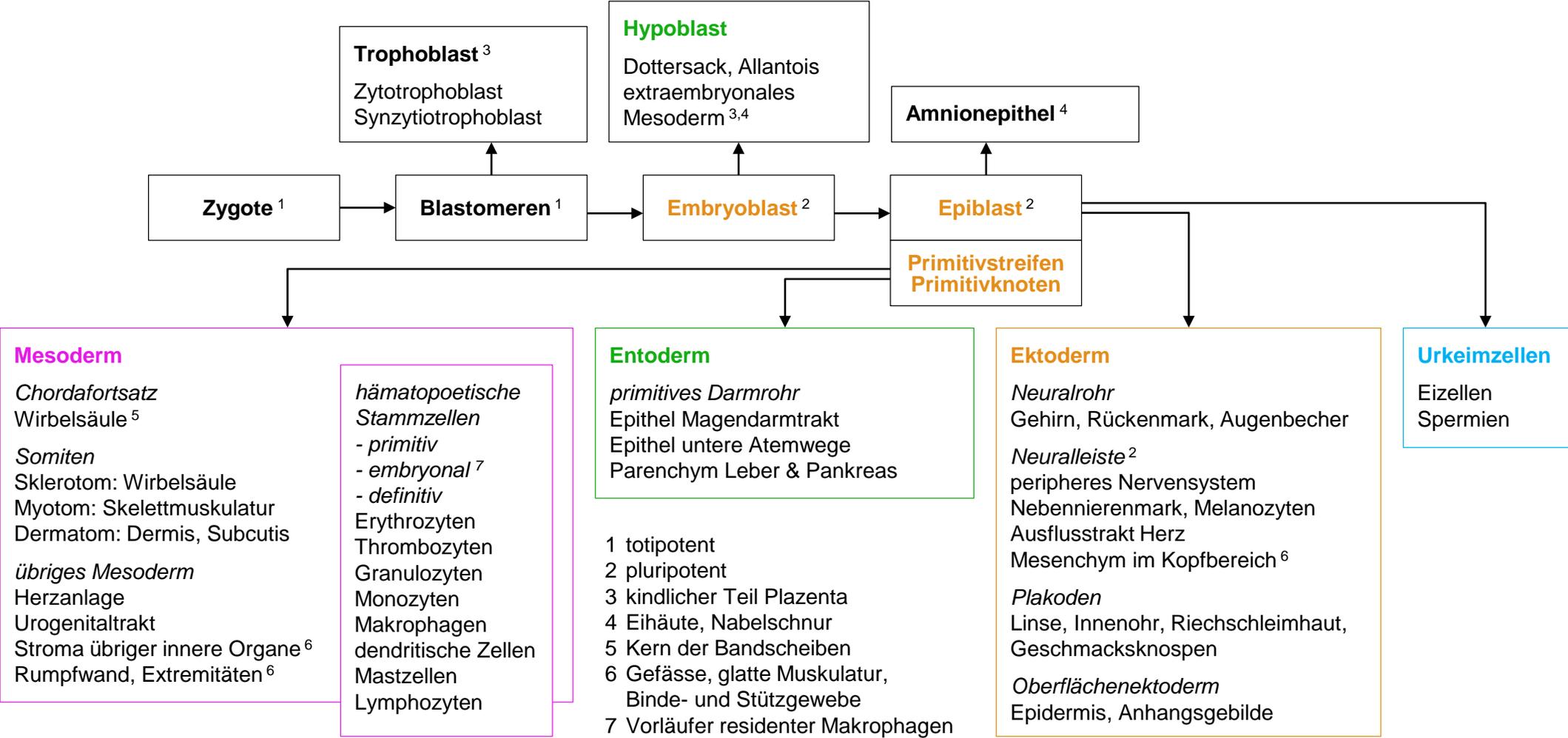


# Gastrulation II

- 3 Generationen hämatopoetische Stammzellen
  - aus Primitivstreifen, gemeinsame Vorläufer mit Endothelzellen
  - primitiv (Dottersackwand): allererste Blutbildung\*
  - embryonal (Dottersackwand → Leber): Blutbildung\* im Embryo, residente Makrophagen einzige bleibende Abkömmlinge
  - definitiv (Leber → Knochenmark): Blutbildung ab Fetalperiode  
\* kernhaltige Erythrozyten
- Entoderm
  - Zellen aus Primitivknoten, Auswanderung mit Zellen für Chordafortsatz, verdrängen Hypoblast
  - Beteiligung von Zellen aus Hypoblast an Entodermbildung?
- Urkeimzellen: Keimbahn
  - Zellen aus Epiblast, Auswanderung in Dottersackwand
  - in Embryonalperiode Rückwanderung in Gonadenanlagen
- 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

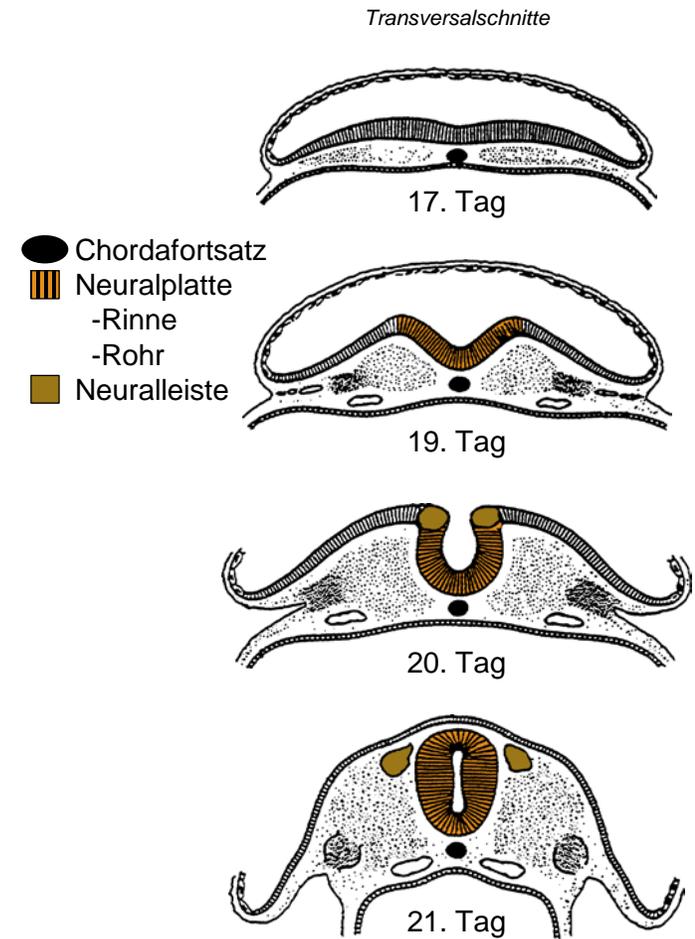


# Keimblätter, Zellstammbaum



# Neurulation

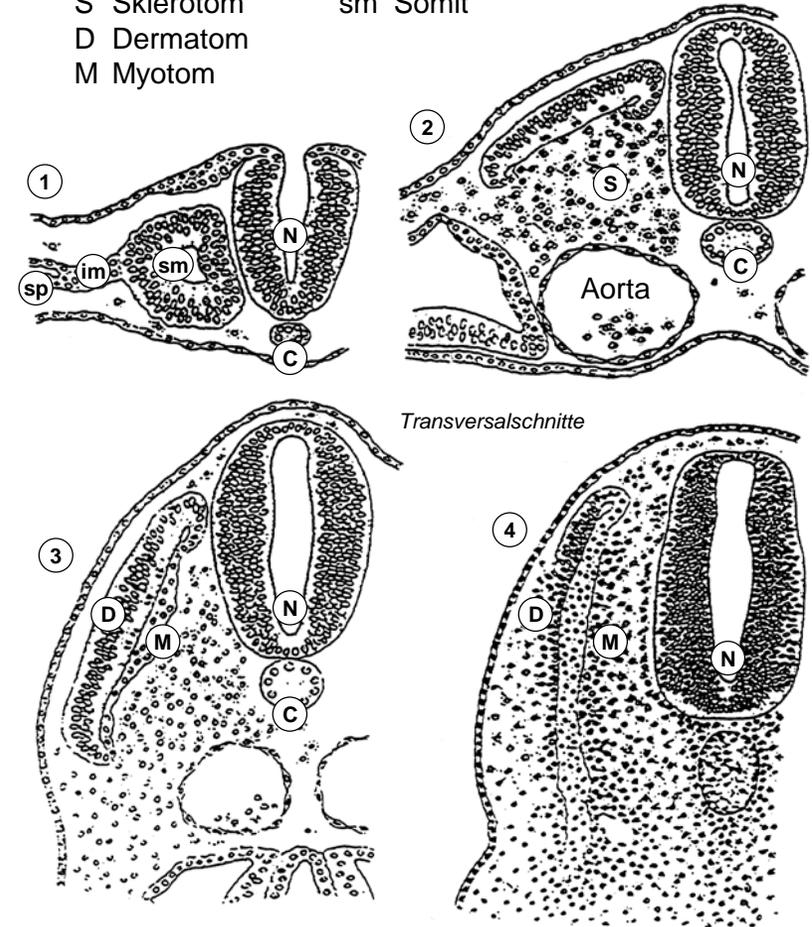
- *Neuralrohr*
  - *erste Organanlagen um Ende 3. SSW schon vor Beginn der Embryonalperiode*
  - *Neuralplatte → Rinne → Rohr → ZNS: alle Zellen des Nervengewebes ausser Mikroglia (abgeleitet von später eingewanderten embryonalen hämatopoetischen Stammzellen)*
  - *Neurulation durch Chordafortsatz induziert*
- *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*
- *Plakoden*
  - *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 gliedert sich in Somiten, intermediäres Mesoderm, Seitenplattenmesoderm*
  - *Somiten transitorische Anlage, zuerst epithelial, dann Auflösung durch 3 Zellwanderungswellen, Zahl → 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**
  - *Herzanlage, Anlage des Urogenitaltrakts*
  - *Mesenchym → Stroma übriger innere Organe: Organkapsel, Feingerüst, Lamina propria der Schleimhäute, glatte Muskulatur, Blut- und Lymphgefäße*
  - *Mesenchym → Binde- und Stützgewebe von Rumpfwand & Extremitäten, inklusive Knochen und Gelenke*

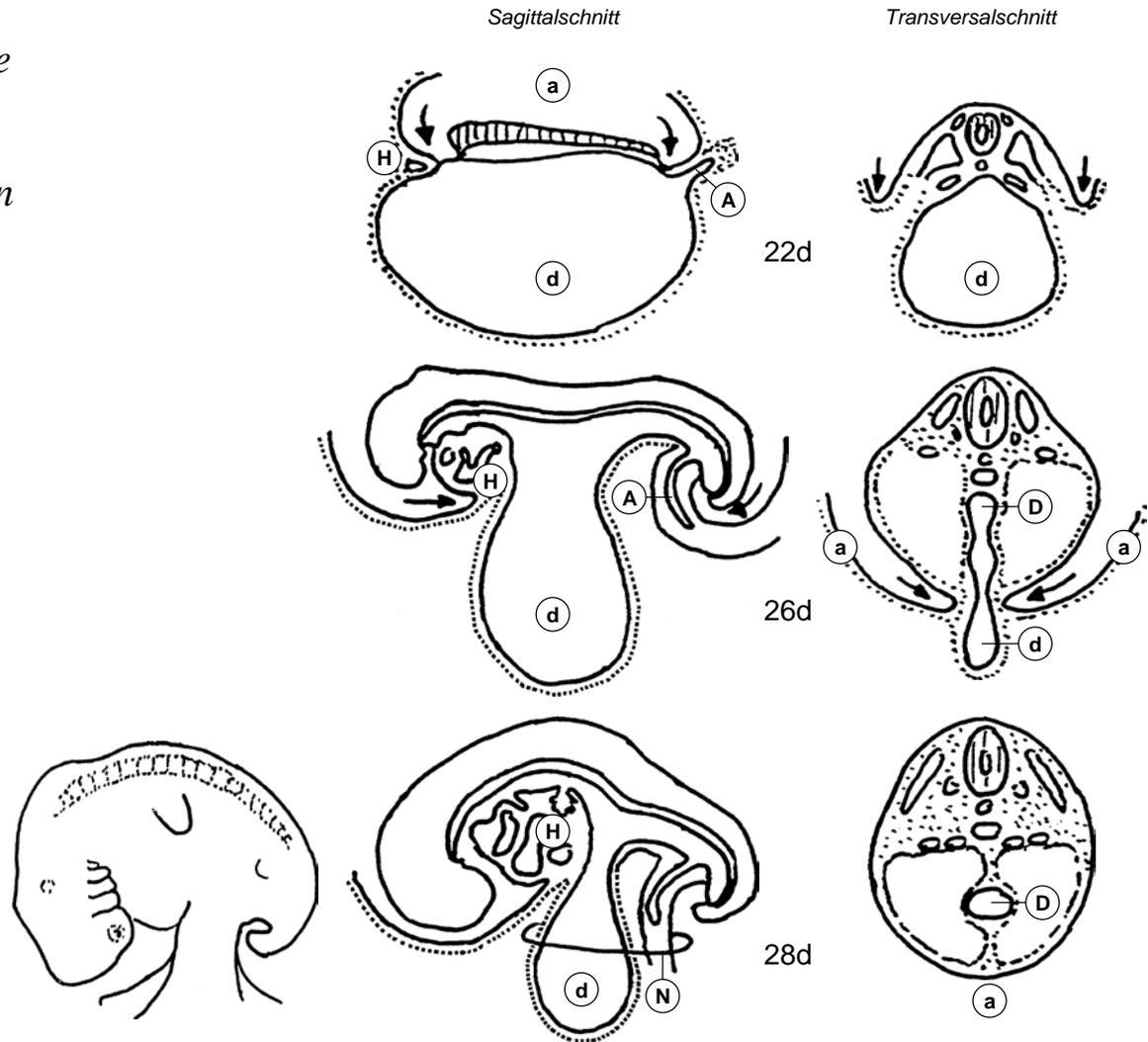
|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| N Neuralrohr     | sp Seitenplattenmesoderm  |
| C Chordafortsatz | im intermediäres Mesoderm |
| S Sklerotom      | sm Somite                 |
| D Dermatome      |                           |
| M Myotome        |                           |



# Körperform

- *Frühentwicklung*
  - *Keimscheibe zwischen Dottersack und Amnionhöhle*
- *Embryonalperiode*
  - *longitudinale Abfaltung: Verlagerung Herzanlage in Brustbereich, Anlagen von Kopf und Gesicht*
  - *transversale Abfaltung: Bildung Darmrohr, laterale & ventrale Körperwand*
  - *Dottersack verschwindet, Amnion dehnt sich aus → Fruchtblase mit Chorion*
  - *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.*

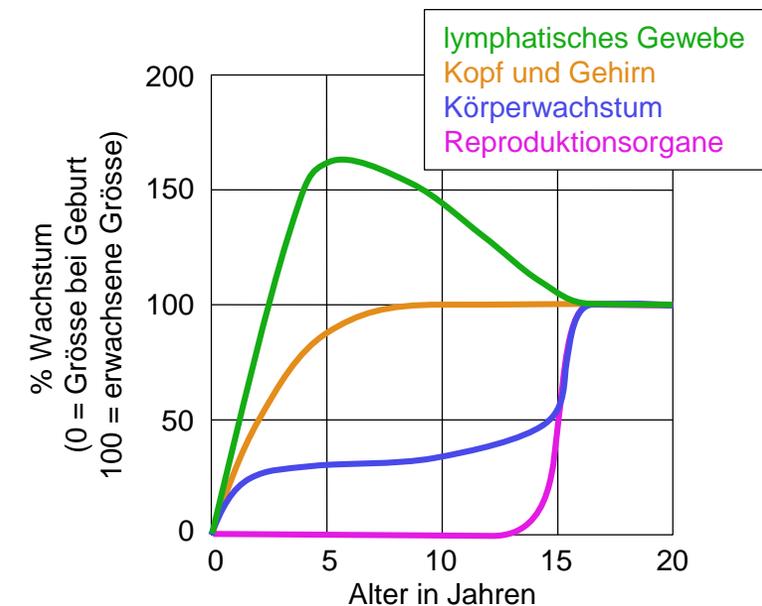
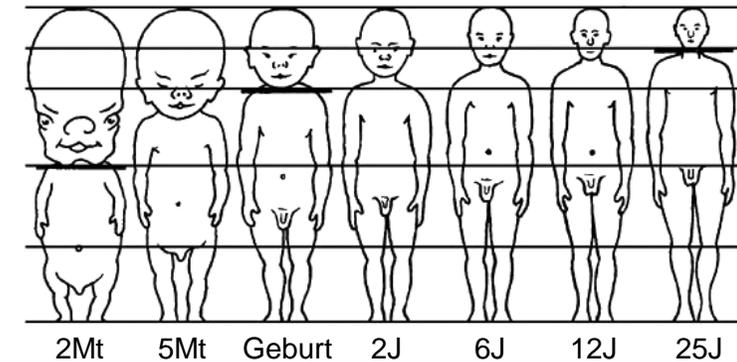
-----  
*Frühentwicklung*  
*Embryonalperiode*

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*

# Wachstum

- *Gesamtwachstum*
  - *Körperproportionen verschieben sich*
  - *Monitoring von Grösse und Gewicht:*  
*Perzentile = % Population, welche gemessenen Wert unterschreitet.*  
*50% = Median*
  - *Verlauf: mindestens 2 Messungen*
- *pubertärer Wachstumsschub*
  - *zentripetale Sequenz im Skelett*
  - *Füsse/Hände → Unterschenkel/-Arm*  
*→ Oberschenkel/-Arm → Rumpf*
- *Organwachstum*
  - *Wachstumsverlaufs unterschiedlich je nach Organsystem*
  - *4 Grundtypen des Verlaufs*
  - *Involution in lymphatischen Organen, ib. Thymus*



# Missbildungen I

*Syndrom = typische  
Kombination von  
Krankheitszeichen oder  
Missbildungen*

- *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*

- *Genetische Faktoren*

- *bewirken 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*

- *Down-Syndrom*

- *Trisomie 21 (autosomal)*
- *geistige Behinderung, Probleme im Bewegungsapparat*

- *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*

- *Angelman / Prader-Willi-Syndrom*

- *Mikrodeletion Chr 15 (1:15,000)*
- *Imprinting: Mutter → AS, Vater → PWS*

- *Einzelgenmutationen*

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

# 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*

- *Strahlenexposition*

- *Wirkung auf Keimbahn oder direkt auf Embryo*

- *chemische Stoffe, Medikamente*

- *Thalidomid, Retinsäure, Alkohol, Rauchen*

- *Fehlernährung*

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

- *Pränatale Diagnostik*

- *nicht ohne Beratung bezüglich Konsequenzen des Resultats: therapeutische Massnahmen oder Schwangerschaftsunterbrechung?*
- *nicht invasiv, ohne Gefährdung der Schwangerschaft: Ultraschall, Diagnostik am mütterlichen Blut (hormoneller Status,  $\alpha$ -Fetoprotein)*
- *invasive Untersuchungen (Risiko!): Chorionbiopsie (7-12. SSW): vaginaler Zugang, fetale Zellen, genetische Diagnostik; Amniozentese (ab 15-16. SSW): Punktion, Fruchtwasser, fetale Zellen*
- *Analyse fetaler DNA aus mütterlichem Blut ersetzt zunehmend invasive Biopsien: gesamtes fetales Genom sequenzierbar, kommerzielle und zugelassene Tests CH: Aneuploidien, grosse Strukturanomalien*
- *Präimplantationsdiagnostik (PID) am Embryo 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.*