



Mit Videos

T. V. N. Persaud M. G. Torchia

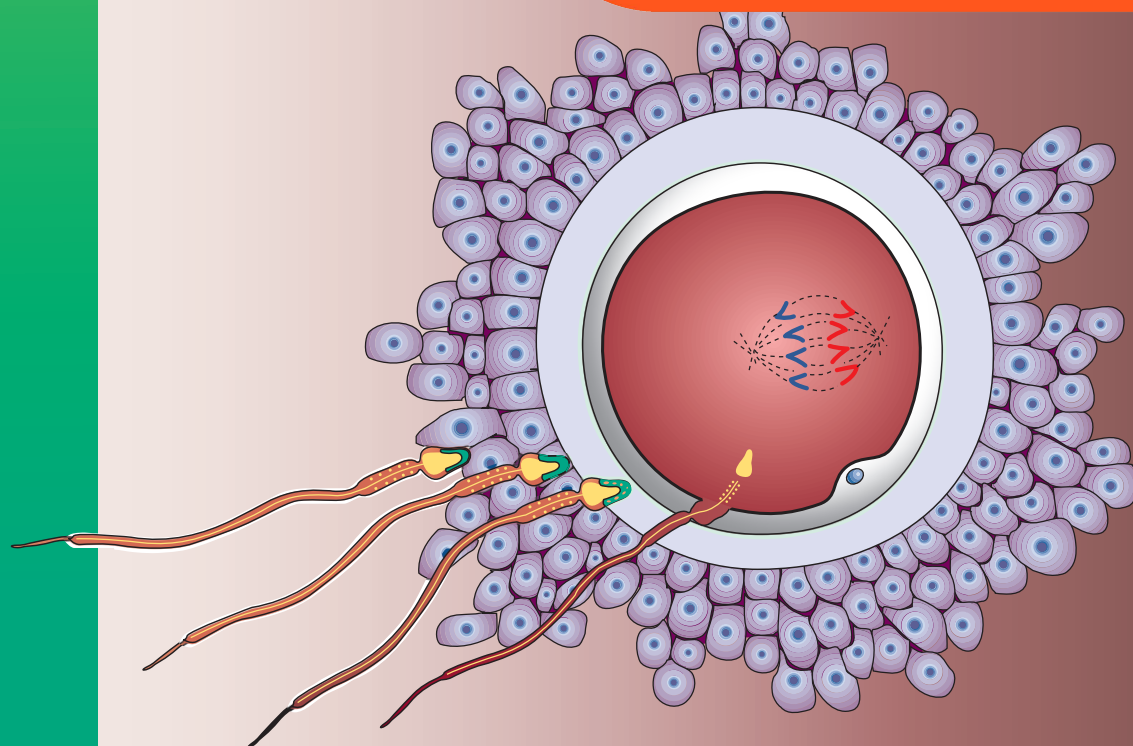
Übersetzt und bearbeitet von Christoph Viebahn

Embryologie

Frühentwicklung · Organogenese · Klinik

7. Auflage

Leseprobe



Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1	4	Dritte Woche: Keimblätter und erste Organanlagen	65
1.1	Grundbegriffe der embryonalen Entwicklung	2	4.1	Gastrulation: Festlegung der Körperachse und Bildung der Keimblätter	65
1.1.1	Begriffsdefinitionen	4	4.1.1	Primitivstreifen	66
1.1.2	Lage- und Richtungsbezeichnungen	7	4.1.2	Entstehung der <i>Chorda dorsalis</i> (Notochorda)	69
1.1.3	Entwicklungsphasen	7	4.2	Neurulation: Bildung des Neuralrohrs	75
1.2	Geschichte der Embryologie	9	4.2.1	Primäre Neurulation	75
1.2.1	Altertum	10	4.2.2	Neuralleistenbildung	77
1.2.2	Mittelalter	10	4.3	Differenzierung des Mesoderms	77
1.2.3	Renaissance und Neuzeit	11	4.3.1	Bildung der Somiten	77
1.2.4	Das 19. bis 21. Jahrhundert	12	4.3.2	Differenzierung des Seitenplattenmesoderms mit Bildung des Zöloms	79
2	Erste Woche: Beginn der menschlichen Entwicklung	17	4.3.3	Molekulare Rechts-links-Differenzierung	79
2.1	Gametogenese	18	4.4	Differenzierungsvorgänge im extraembryonalen Mesoderm: die Allantois	81
2.1.1	Meiose	18	4.5	Frühentwicklung des Herz-Kreislauf-Systems	81
2.1.2	Spermatogenese	21	4.5.1	Vaskulogenese und Angiogenese	81
2.1.3	Oogenese	21	4.5.2	Primordiales Herz-Kreislauf-System	83
2.1.4	Männliche und weibliche Gameten im Vergleich	24	4.6	Differenzierung der Chorionzotten	83
2.2	Uterus, Eileiter und Ovarien	25	4.7	Derivate der Keimblätter	84
2.2.1	Uterus	25	5	Vierte bis achte Woche: Organogenese	87
2.2.2	Eileiter (<i>Tuba uterina</i>)	25	5.1	Embryonale Abfaltung	87
2.2.3	Ovarien	25	5.1.1	Abfaltung in der Medianebene	89
2.3	Weiblicher Zyklus	27	5.1.2	Abfaltung in der mittleren Transversalebene	92
2.3.1	Ovarieller Zyklus	27	5.2	Meilensteine der vierten bis achten Woche	92
2.3.2	Ovulation (Follikelsprung)	30	5.2.1	Vierte Woche	92
2.3.3	Menstruationszyklus	32	5.2.2	Fünfte Woche	92
2.4	Keimzellentransport	33	5.2.3	Sechste Woche	94
2.4.1	Eizelltransport	33	5.2.4	Siebte Woche	96
2.4.2	Spermientransport	33	5.2.5	Achte Woche	96
2.5	Spermienreifung	34	5.3	Bestimmung des embryonalen Entwicklungsalters	103
2.6	Lebensdauer der Keimzellen	35	5.3.1	Methoden zur Größenbestimmung	103
2.7	Befruchtung (Konzeption)	35	6	Von der neunten Woche bis zur Geburt: Fetalperiode	109
2.7.1	Schritte der Befruchtung	35	6.1	Bestimmung des Fetalalters	109
2.8	Furchungsteilungen der Zygote	42	6.1.1	Schwangerschaftstrimester	111
2.9	Bildung und Differenzierung der Blastozyste	44	6.1.2	Maße und Merkmale von Feten	111
3	Zweite Woche: Implantation, Differenzierung der Keimscheibe	51	6.2	Wichtigste Ereignisse der Fetalperiode	112
3.1	Implantation und deziduale Reaktion des mütterlichen Gewebes	51	6.2.1	Neunte bis zwölfte Woche	112
3.2	Keimscheibe, Amnionhöhle, Dottersack und Chorion	52	6.2.2	13. bis 16. Woche	113
3.3	Differenzierung der Chorionhöhle	54	6.2.3	17. bis 20. Woche	114
3.4	Differenzierung der Keimscheibe	56	6.2.4	21. bis 25. Woche	115
3.5	Implantationsstellen der Blastozyste	57			
3.6	Zusammenfassung der Vorgänge bei der Implantation	61			

6.2.5	26. bis 29. Woche	117	9	Hals- und Gesichtsentwicklung	183
6.2.6	30. bis 34. Woche	119	9.1	Schlundbögen	185
6.2.7	35. bis 38. Woche	119	9.1.1	Bestandteile der Schlundbögen	185
6.3	Errechneter Geburtstermin	120	9.1.2	Schicksal der Schlundbögen	186
6.4	Untersuchungen zur Beurteilung des Fetalstatus	120	9.2	Schlundtaschen	192
6.4.1	Ultraschalldiagnostik	121	9.2.1	Erste Schlundtasche	192
6.4.2	Magnetresonanztomografie (Kernspintomografie)	121	9.2.2	Zweite Schlundtasche	192
6.4.3	Diagnostische Amniozentese	122	9.2.3	Dritte Schlundtasche	192
6.4.4	Chorionzottenbiopsie	123	9.2.4	Vierte Schlundtasche	194
6.4.5	Nabelschnurpunktion und intrauterine fetale Transfusion	123	9.2.5	Fünfte und sechste Schlundtasche	194
6.4.6	Fetoskopie	123	9.3	Schlundfurchen	194
6.4.7	Zellkulturen	123	9.4	Schlundmembranen	195
6.4.8	Alpha-Fetoprotein-Bestimmung	124	9.5	Anomalien von Kopf und Hals	195
6.4.9	Spektralfotometrie	125	9.6	Schilddrüse	199
6.4.10	Nichtinvasive Methoden	125	9.6.1	Histogenese der Schilddrüse	199
6.4.11	Fetale Überwachung	125	9.6.2	Schilddrüsenanomalien	200
7	Plazenta und Eihäute	129	9.7	Zunge	202
7.1	Plazenta	129	9.7.1	Papillen und Geschmacksknospen	202
7.1.1	Dezidua	130	9.7.2	Innervation der Zunge	203
7.1.2	Entwicklung der Plazenta	130	9.8	Speicheldrüsen	204
7.1.3	Plazentakreislauf	135	9.9	Gesicht	204
7.1.4	Funktionen der Plazenta	138	9.10	Nasenhöhle	210
7.2	Geburt (Entbindung, Partus)	143	9.10.1	Nasennebenhöhlen	211
7.2.1	Phasen der Entbindung	143	9.11	Gaumen	213
7.2.2	Plazenta und Eihäute nach der Geburt	145	9.11.1	Primärer Gaumen	213
7.2.3	Nabelschnur	149	9.11.2	Sekundärer Gaumen	214
7.3	Amnion und Amnionflüssigkeit	151	10	Atemtrakt	227
7.3.1	Bildung der Amnionflüssigkeit	151	10.1	Frühentwicklung des unteren Atemtrakts	227
7.3.2	Fruchtwasserrückresorption	151	10.2	Kehlkopf	227
7.3.3	Zusammensetzung der Amnionflüssigkeit	152	10.3	Lufttröhre	229
7.3.4	Bedeutung der Amnionflüssigkeit	153	10.4	Bronchien	231
7.4	Dottersack	154	10.5	Lungen	232
7.5	Allantois	154	10.6	Anpassungsvorgänge während der Geburt	235
7.6	Mehrlingsschwangerschaften	154	11	Verdauungstrakt	241
7.6.1	Zwillingsschwangerschaften	155	11.1	Vorderdarm	242
7.6.2	Andere Mehrlingsschwangerschaften	162	11.1.1	Ösophagus	243
8	Leibeshöhlen und Zwerchfell	167	11.1.2	Magen	243
8.1	Zölon als Vorläufer der embryonalen Leibeshöhlen	168	11.1.3	Zwölffingerdarm	249
8.2	Einheitliche embryonale Leibeshöhle	168	11.1.4	Leber, Gallenblase und Gallengänge	250
8.3	Abtrennung der Pleurahöhlen	172	11.1.5	Entwicklung der Bauchspeicheldrüse	253
8.3.1	Pleuroperikardmembranen	173	11.2	Milz	256
8.3.2	Pleuroperitonealmembranen	174	11.3	Mitteldarm	258
8.4	Entwicklung des Zwerchfells	174	11.3.1	Physiologischer Nabelbruch und Darmdrehung	258
8.4.1	Embryologische Zwerchfellkomponenten	174	11.3.2	Fixierung des Darms	258
8.4.2	Lageveränderungen, Muskulatur und Innervation des Zwerchfells	176	11.3.3	Blinddarm und Wurmfortsatz	262
8.4.3	Angeborene Zwerchfellhernien	177	11.4	Hinterdarm	268
			11.4.1	Kloake	269

12	Urogenitalsystem	277	15	Muskulatur	395
12.1	Harnorgane	277	15.1	Skelettmuskulatur	395
12.1.1	Nieren und Ureteren	277	15.1.1	Dermomyotome	396
12.1.2	Harnblase	291	15.1.2	Schlundbogenmuskulatur	397
12.1.3	Urethra	293	15.1.3	Äußere Augenmuskeln	397
12.2	Nebennieren	294	15.1.4	Zungenmuskulatur	398
12.3	Genitalorgane	296	15.1.5	Extremitätenmuskeln	398
12.3.1	Gonaden	296	15.2	Glatte Muskulatur	398
12.3.2	Genitalgänge	303	15.3	Herzmuskulatur	399
12.3.3	Äußeres Genitale	306			
12.4	Leistenkanal	312	16	Extremitäten	403
13	Herz-Kreislauf-System	321	16.1	Frühe Stadien der Extremitätenentwicklung	403
13.1	Frühentwicklung des Herzens und der Gefäße	322	16.2	Späte Stadien der Extremitätenentwicklung	405
13.1.1	Venenzuflüsse des Herzens	323	16.3	Innervation der Extremitäten	411
13.1.2	Schlundbogenarterien und Äste der dorsalen Aorta	326	16.4	Blutversorgung der Extremitäten	412
13.2	Herz	327	16.5	Fehlbildungen der Extremitäten	412
13.2.1	Blutzirkulation im primitiven Herzen	330	17	Nervensystem	419
13.2.2	Septierung des primitiven Herzens	332	17.1	Ursprung des Nervensystems	419
13.2.3	Erregungsleitungssystem und Koronargefäße	341	17.2	Zentralnervensystem	420
13.3	Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße	342	17.2.1	Rückenmark (Myelon)	424
13.4	Derivate der Schlundbogenarterien	354	17.2.2	Frühstadien der Gehirnentwicklung	432
13.4.1	Normale Entwicklung der Schlundbogenarterien	354	17.2.3	Rautenhirn (Rhombenzephalon)	434
13.4.2	Anomalien der Schlundbogenarterien	358	17.2.4	Mittelhirn (Mesenzephalon)	438
13.5	Fetaler und postnataler Kreislauf	362	17.2.5	Vorderhirn (Prosencephalon)	438
13.5.1	Fetaler Kreislauf	362	17.2.6	Angeborene Hirnfehlbildungen	445
13.5.2	Kreislaufumstellung bei der Geburt	365	17.3	Peripheres Nervensystem	454
13.5.3	Rudimente der fetalen vaskulären Strukturen	366	17.3.1	Ganglien	454
13.6	Lymphsystem	369	17.3.2	Spinalnerven	455
13.6.1	Lymphsäckchen und Lymphgänge	369	17.3.3	Hirnnerven	456
13.6.2	Lymphozyten	370	17.4	Autonomes Nervensystem	458
13.6.3	Milz und Tonsillen	370	17.4.1	Sympathisches Nervensystem	458
			17.4.2	Parasympathisches Nervensystem	459
14	Skelettsystem	375	18	Auge und Ohr	463
14.1	Knochen und Knorpel	375	18.1	Auge mit Hilfseinrichtungen	463
14.1.1	Histogenese des Knorpels	376	18.1.1	Retina	465
14.1.2	Histogenese des Knochens	376	18.1.2	Ziliarkörper	469
14.2	Gelenke	380	18.1.3	Iris	470
14.2.1	Syndesmosen	380	18.1.4	Augenlinse	471
14.2.2	Synchondrosen	380	18.1.5	Glaskörper	471
14.2.3	Diarthrosen	380	18.1.6	Augenkammern	472
14.3	Achsenskelett	381	18.1.7	Hornhaut (Kornea)	473
14.3.1	Wirbelsäule	381	18.1.8	Chorioidea und Sklera	473
14.3.2	Rippen	385	18.1.9	Augenlider	473
14.3.3	Sternum	386	18.1.10	Tränendrüsen	474
14.3.4	Schädel	386	18.2	Ohr	474
14.4	Extremitätenskelett	389	18.2.1	Innenohr	475
			18.2.2	Mittelohr	477
			18.2.3	Außenohr	478

19	Haut und Hautanhangsorgane, Brustdrüsen und Zähne	485	21	Kongenitale Fehlbildungen des Menschen	523
19.1	Haut	485	21.1	Klassifikationen und Terminologie angeborener Fehlbildungen	523
19.1.1	Epidermis	486	21.2	Entwicklungsstörungen durch genetische Faktoren	525
19.1.2	Dermis	487	21.2.1	Störungen in der Genregulation und Signaltransduktion während der Entwicklung (s. a. »Kap. 20)	526
19.2	Hautanhangsorgane	489	21.2.2	Numerische Chromosomenstörungen	527
19.2.1	Haare	489	21.2.3	Strukturelle Chromosomenstörungen	533
19.2.2	Nägel	491	21.2.4	Anomalien durch Genmutationen	537
19.2.3	Hautdrüsen	492	21.3	Entwicklungsstörungen durch Umweltfaktoren	539
19.3	Brustdrüsen	493	21.3.1	Teratogenetische Grundprinzipien	541
19.4	Zähne	496	21.3.2	Bekannte Teratogene des Menschen	543
20	Funktionelle Prinzipien der Entwicklungsbiologie		21.4	Entwicklungsstörungen durch multifaktorielle Vererbung und fetale Programmierung	553
	Erweiterte Fassung des Kapitels „Häufig genutzte Signalwege der embryonalen Entwicklung“ von Jeffrey T. Wigle und David D. Eisenstat	505	Anhang		559
20.1	Modellorganismen	505	Antworten		561
20.2	Zellbiologie der Entwicklung	506	Zeittafeln		575
20.2.1	Stammzellen	506	Register		582
20.2.2	Induktion	508			
20.2.3	Interzelluläre Kommunikation	508			
20.3	Molekularbiologische Mechanismen der Entwicklung	509			
20.3.1	Kontaktgebundene interzelluläre Signalwege	509			
20.3.2	Extrazelluläre Signale und ihre Rezeptoren	512			
20.3.3	Regulation der Genaktivität	516			
20.3.4	Mikro-RNA	518			

1

Einführung

1.1	Grundbegriffe der embryonalen Entwicklung . . .	2	1.2	Geschichte der Embryologie	9
1.1.1	Begriffsdefinitionen	4	1.2.1	Altertum	10
1.1.2	Lage- und Richtungsbezeichnungen	7	1.2.2	Mittelalter	10
1.1.3	Entwicklungsphasen	7	1.2.3	Renaissance und Neuzeit.	11
			1.2.4	Das 19. bis 21. Jahrhundert	12

Zur Orientierung

Embryologie ist „die Lehre vom Embryo“. Der Begriff wird jedoch auch auf die weitere pränatale Entwicklung angewendet, in der das ungeborene Kind nicht mehr als Embryo, sondern als Fetus bezeichnet wird. Indem sie verschiedene Entwicklungszustände definiert und aneinanderreihet, beschreibt die Embryologie auch die Veränderungen zwischen diesen Zuständen, sie beschreibt die Geschichte einer Entwicklung und damit die „Entwicklungsgeschichte“. Mit der Geburt sind viele Teile dieser „Geschichte“ keineswegs abgeschlossen, denn auch wenn die Geburt für das Neugeborene einen drastischen Umgebungswechsel zur Folge hat, laufen viele Entwicklungsvorgänge, wie z. B. die Ausreifung von Lunge und Niere, die Weiterentwicklung der Zähne und der äußeren Genitalien und natürlich die Gehirnentwicklung, nach der Geburt mehr oder weniger „unbeeindruckt“ weiter und sind deshalb ein logischer Teil der vorgeburtlichen Entwicklungsgeschichte. Die **Entwicklungsbiologie** beschäftigt sich auf einer breiteren Basis mit den verschiedensten Tier- und Pflanzenspezies und sucht nach allgemeingültigen – gegenwärtig vorwiegend molekularen – Gesetzmäßigkeiten, die für Zellen, Gewebe, Organe oder den gesamten Körper und für die Bildung und Vereinigung der Keimzellen beider Elternteile bis hin zur Ausreifung des ausgewachsenen Organismus zutreffen.

Die vorgeburtliche Entwicklung des **Menschen** hat schon immer ein besonderes Interesse erregt, sei es aus Faszination über den Ursprung des Menschen oder sei es aus dem Bestreben heraus, schon dem ungeborenen Kind die bestmöglichen Voraussetzungen für eine gesunde Entwicklung zu geben. Die vielfach ineinandergreifenden Vorgänge, durch die sich ein Kind aus einer einzigen Zelle in der Geborgenheit des Mutterleibes entwickelt, erscheinen immer wieder wie ein Wunder, und wer bleibt nicht unberührt, wenn er eine Mutter erlebt, die während der Ultraschalluntersuchung ihr ungeborenes Kind betrachtet? Später begeistert es in ähnlicher Art und Weise, wie sich der Säugling in seiner neuen Umgebung zurechtfindet. Die besondere **Bedeutung** der Embryologie als Wissenschaft liegt jedoch in ihrem Beitrag

als Verständnishilfe auf verschiedenen Gebieten. Die Embryologie beschreibt einerseits den Beginn des menschlichen Lebens und die Entwicklung vom Einfachen zum Komplexen und erläutert damit den Bauplan des erwachsenen menschlichen Körpers. Andererseits erklärt sie, wie die *normalen* Verhältnisse im Organismus entstehen, und trägt so zum Verständnis der Ursachen bei, die zu den Unterschieden der verschiedenen Strukturen im menschlichen Organismus und zu pathologischen Veränderungen führen.

Ärzte, Zahnärzte und andere im Gesundheitswesen Tätige werden durch Kenntnisse über die normale Entwicklung wie auch über mögliche Ursachen von Fehlbildungen in die Lage versetzt, die entwicklungsbiologischen Gründe z. B. von ungewollter Kinderlosigkeit und von Fehlbildungen zu erklären und dadurch Sorgen und Schuldgefühle zu zerstreuen. Auch gehen Ärzte, die sich mit den häufigen Anomalien und ihren embryologischen Hintergründen auskennen, mit ungewöhnlichen Situationen eher zuversichtlich um, als dass sie sich überraschen ließen. Wenn man z. B. weiß, dass die Nierenarterie nur eines von mehreren Gefäßen ist, die die embryonale Niere ursprünglich versorgen, werden die häufig auftretenden Abweichungen in Anzahl und Anordnung der Nierengefäße verständlich und bieten keinen Anlass zur Besorgnis. Auch können mit der entsprechenden Vorbildung die bestmöglichen Voraussetzungen für die Entwicklung vermittelt werden, damit es z. B. zur Konzeption kommt oder Embryonen und Feten sich normal entwickeln.

Besonders in der Geburtshilfe hat vieles mit **angewandter Embryologie** zu tun. Der Frauenarzt sorgt als Geburtshelfer nicht nur für die Mutter, sondern ebenso für die Gesundheit des Embryos und Fetus; embryologische Themen von besonderem Interesse für den Geburtshelfer sind Ovulation, Oozyten- und Spermientransport, Befruchtung, Implantation, fetal-maternale Interaktionen, der fetale Blutkreislauf, kritische Phasen der Entwicklung und die Ursachen von angeborenen Fehlbildungen. Leider verursachen Entwicklungsanomalien noch immer die meisten Todesfälle bei Säuglingen.

Kenntnisse über die vorgeburtliche Entwicklung sind auch wichtig, um die physiologischen Veränderungen zu begreifen, die beim gesunden Neugeborenen auftreten, und um gefährdeten Feten und Säuglingen helfen zu können. Technische Fortschritte in der Chirurgie – vor allem der Fetal-, Perinatal- und Kinderchirurgie – fordern vermehrt Kenntnisse über die menschliche Entwicklung, und umgekehrt werden diese Kenntnisse vom technischen Fortschritt weiter vorangetrieben.

Für Kinderärzte ist die Bedeutung der Embryologie leicht erkennbar, weil einige ihrer Patienten unter Fehlbildungen leiden, die durch Störungen während der vorgeburtlichen Entwicklung entstanden sind, wie z. B. Zwerchfellhernien, Spina bifida oder angeborenen Herzfehlern.

Zur Tumorphathologie bestehen direkte Verbindungen besonders auf dem Gebiet der molekularen Mechanismen, durch die z. B. die zelluläre Differenzierung, der programmierte Zelltod, Zellwanderung oder die Neubildung von Blutgefäßen gesteuert werden. Signalkaskaden der embryonalen Entwicklung sind durchaus geeignet, verschiedene Kapitel der allgemeinen und speziellen Pathologie neu zu ordnen und den Weg zu effektiveren Tumorthapien zu weisen, z. B. durch den Einsatz der physiologischen Inhibitoren von Signalmolekülen der embryonalen Entwicklung.

Die Embryologie knüpft somit Verbindungen zwischen Reproduktionsmedizin, Geburtshilfe, Perinatalmedizin, Kinderheilkunde und großen Teilen der Pathologie.

1.1 Grundbegriffe der embryonalen Entwicklung

Im Folgenden werden die wesentlichen Veränderungen der verschiedenen Entwicklungsabschnitte kurz umrissen und zusätzlich in der

Zeittafel der frühen Pränatalentwicklung (> Abb. 1.1, s.a. > Abb. 1.2) grafisch dargestellt. Der Definition der großen Entwicklungsperioden wird dabei ein kurzes Glossar mit gängigen Fachbegriffen der Embryologie vorangestellt; diese haben in den meisten Fällen lateinische oder griechische Ursprünge. Die Herkunft eines Fach-

Zeittafel der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen
1. bis 2. Woche

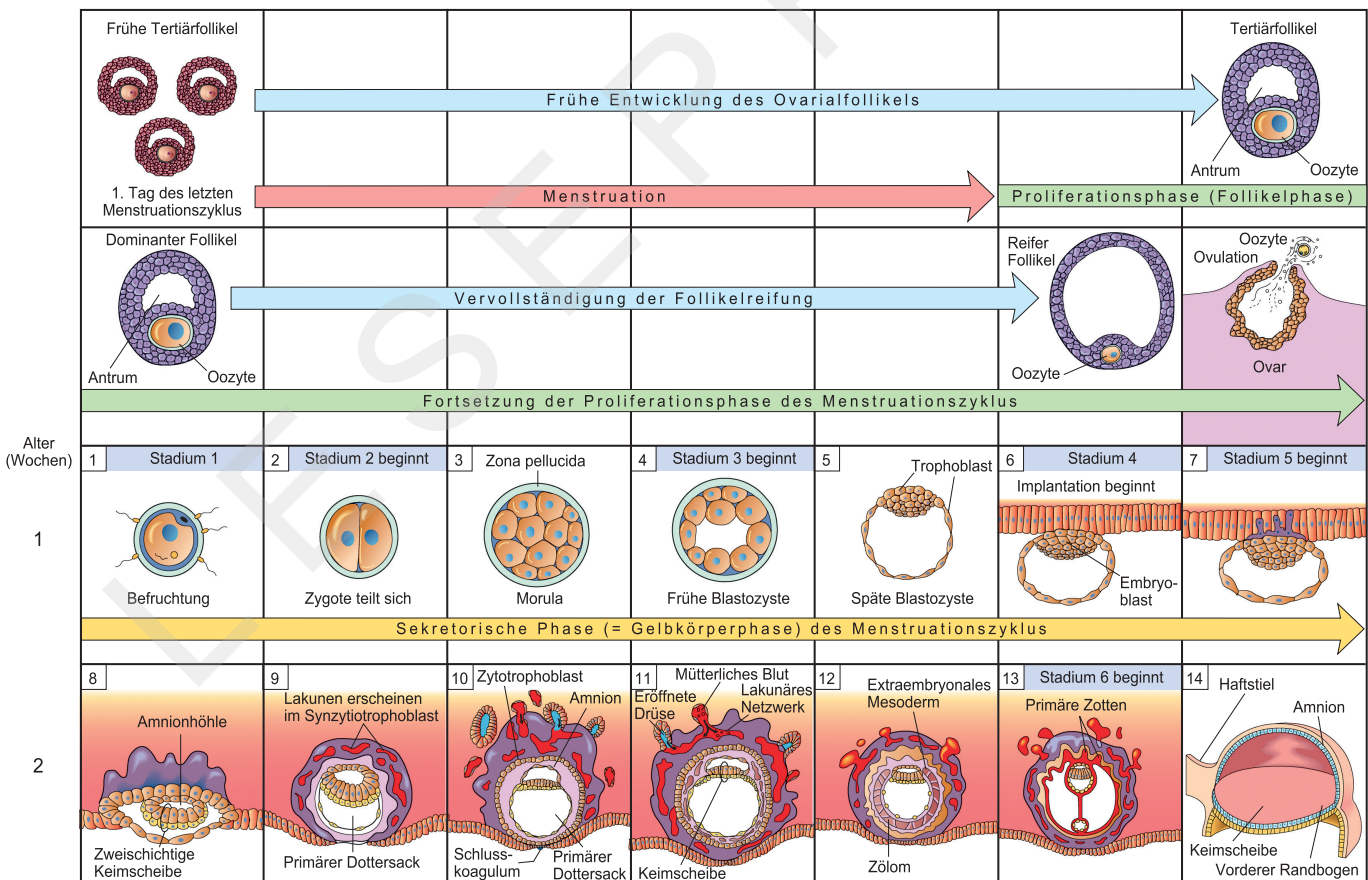


Abb. 1.1 Frühe pränatale Entwicklungsstadien einschließlich der Entwicklung der Oocyte im Eifollikel während der verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus vor und nach der Ovulation („Follikelsprung“). Die embryonale Entwicklung beginnt mit der Befruchtung, ungefähr 14 Tage nach dem Beginn der letzten Menstruation. Im Weiteren zeigt die Abbildung die Furchung der Zygote im Eileiter, die Implantation der Blastozyste in das Endometrium (Uterusschleimhaut). Ab der dritten Entwicklungswoche ist nur noch die Entwicklung des embryonalen Körpers selbst abgebildet. Eine vollständige Darstellung der Embryonalentwicklung liefern die > Kapitel 2 bis 5.

Alter
(Wochen)Zeittafel der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen
3. bis 10. Woche

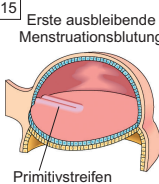
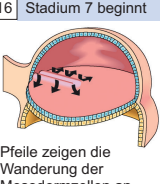
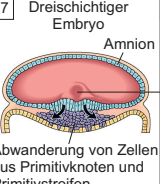
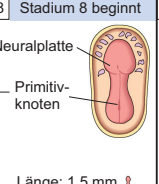
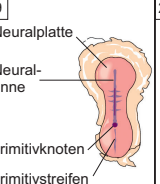
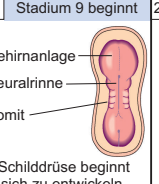
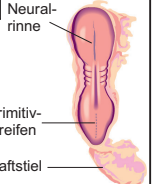

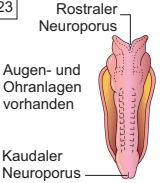
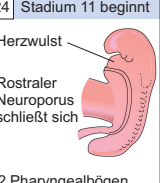
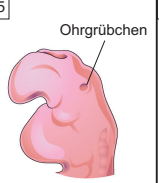
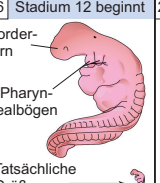
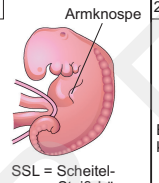
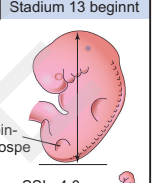
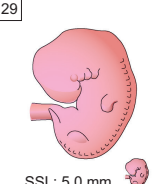
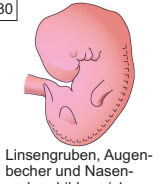
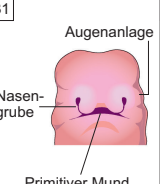
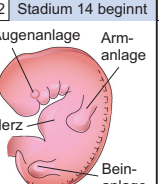
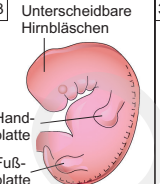
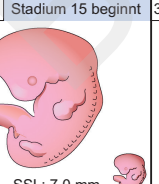
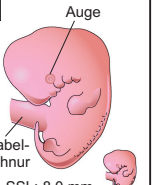

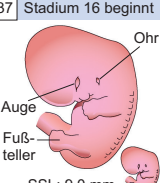
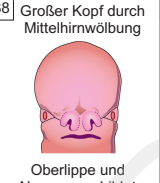
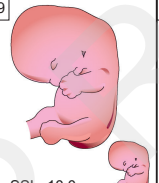
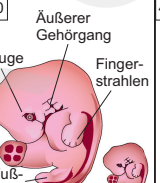
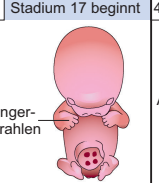
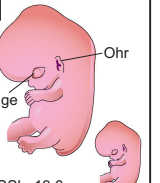

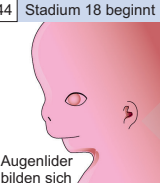

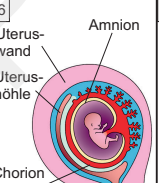
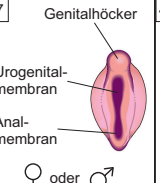
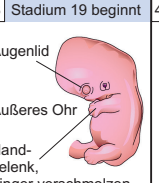
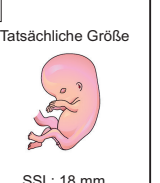
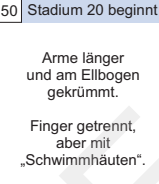
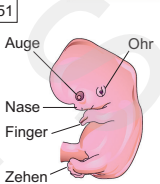

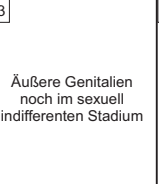
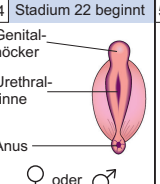
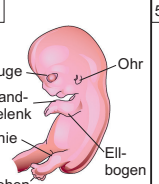
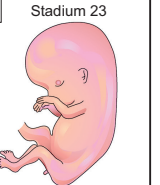
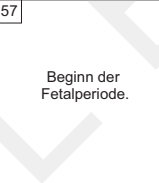
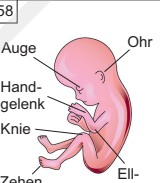
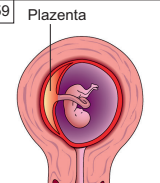
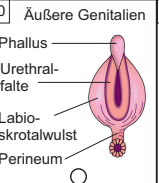
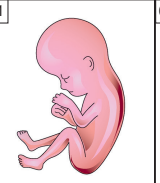
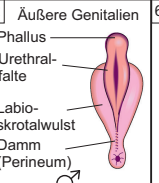
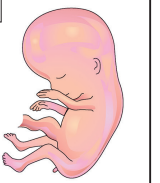
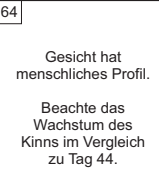
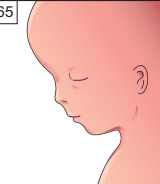
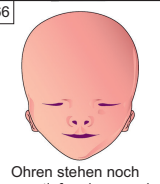
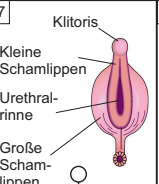
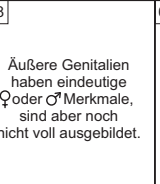
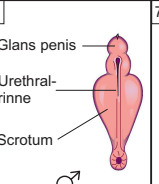
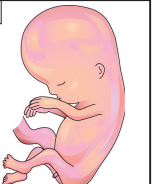
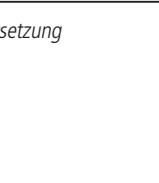






3	15 Erste ausbleibende Menstruationsblutung  Primitivstreifen	16 Stadium 7 beginnt  Pfeile zeigen die Wanderung der Mesodermzellen an.	17 Dreischichtiger Embryo  Abwanderung von Zellen aus Primitivknoten und Primitivstreifen	18 Stadium 8 beginnt  Neuralplatte Primitivknoten Länge: 1,5 mm	19  Neuralrinne Somite Primitivstreifen	20 Stadium 9 beginnt  Gehirnanlage Neuralrinne Somite	21 Neuralrinne  Primitivstreifen Haftstiel
	22 Stadium 10 beginnt  Herz beginnt zu schlagen Neuralwülste verschmelzen.	23 Rostraler Neuroporus  Augen- und Ohranlagen vorhanden Kaudaler Neuroporus	24 Stadium 11 beginnt  Herzwulst Rostraler Neuroporus schließt sich	25  Ohrgrübchen 2 Pharyngealbögen	26 Stadium 12 beginnt  Vorderhirn 3 Pharyngealbögen Tatsächliche Größe	27  Armknospe SSL = Scheitel-Steiß-Länge	28 Stadium 13 beginnt  Beinknospe SSL: 4,0 mm
4	29  SSL: 5,0 mm	30  Linsengruben, Augenbecher und Nasengruben bilden sich.	31 Augenanlage  Nasengrube Primitiver Mund	32 Stadium 14 beginnt  Augenanlage Arm-anlage Herz Bein-anlage Fußplatte	33 Unterscheidbare Hirnbläschen  Handplatte Fußplatte	34 Stadium 15 beginnt  SSL: 7,0 mm	35 Auge  Nabelschnur SSL: 8,0 mm
	36  Zusammenhängende Mund- und Nasenhöhlen	37 Stadium 16 beginnt  Ohr Auge Fußteller SSL: 9,0 mm	38 Großer Kopf durch Mittelhirnwölbung  Oberlippe und Nase ausgebildet	39  SSL: 10,0 mm	40 Äußerer Gehörgang  Äußerer Gehörgang Auge Fingerstrahlen Fußteller	41 Stadium 17 beginnt  Fingerstrahlen Ventralansicht	42 Ohr  Auge SSL: 13,0 mm
5	43 Tatsächliche Größe  SSL: 16 mm	44 Stadium 18 beginnt  Augenlider bilden sich	45 Großer Kopf mit nur schwach ausgebildetem Kinn. Furchen zwischen Fingerstrahlen deuten Finger an. 	46 Uteruswand  Amnion Uteruswand Uterushöhle Chorion laeve	47 Genitalhöcker  Genitalhöcker Urogenitalmembran Analmembran ♂ oder ♀	48 Stadium 19 beginnt  Augenlid Äußeres Ohr Handgelenk Finger verschmolzen	49 Tatsächliche Größe  SSL: 18 mm
	50 Stadium 20 beginnt  Arme länger und am Ellbogen gekrümmt. Finger getrennt, aber mit „Schwimmhäuten“.	51 Auge  Auge Ohr Nase Finger Zehen	52 Stadium 21 beginnt  Großer Vorderkopf durch Wölbung des Großhirnbläschens	53 Äußere Genitalien noch im sexuell indifferenten Stadium  Äußere Genitalien noch im sexuell indifferenten Stadium	54 Stadium 22 beginnt  Genitalhöcker Urethralrinne Anus ♂ oder ♀	55  Auge Ohr Handgelenk Knie Ellbogen Zehen	56 Stadium 23  SSL: 30 mm
6	57 Beginn der Fetalperiode.  Auge Handgelenk Knie Zehen	58  Auge Ohr Handgelenk Knie Zehen	59 Plazenta  Plazenta	60 Äußere Genitalien  Phallus Urethralrinne Labio-skrotalwulst Perineum ♀	61  SSL: 45 mm	62 Äußere Genitalien  Phallus Urethralrinne Labio-skrotalwulst Damm (Perineum) ♂	63  SSL: 50 mm
	64 Gesicht hat menschliches Profil.  Beachte das Wachstum des Kinns im Vergleich zu Tag 44.	65  Ohren stehen noch immer tiefer als normal.	66  Ohren stehen noch immer tiefer als normal.	67 Klitoris  Klitoris Kleine Schamlippen Urethralrinne Große Schamlippen ♀	68 Äußere Genitalien haben eindeutige ♀ oder ♂ Merkmale, sind aber noch nicht voll ausgebildet.  Äußere Genitalien haben eindeutige ♀ oder ♂ Merkmale, sind aber noch nicht voll ausgebildet.	69 Glans penis  Glans penis Urethralrinne Scrotum ♂	70  SSL: 61 mm
7	64 Gesicht hat menschliches Profil.  Beachte das Wachstum des Kinns im Vergleich zu Tag 44.	65  Ohren stehen noch immer tiefer als normal.	66  Ohren stehen noch immer tiefer als normal.	67 Klitoris  Klitoris Kleine Schamlippen Urethralrinne Große Schamlippen ♀	68 Äußere Genitalien haben eindeutige ♀ oder ♂ Merkmale, sind aber noch nicht voll ausgebildet.  Äußere Genitalien haben eindeutige ♀ oder ♂ Merkmale, sind aber noch nicht voll ausgebildet.	69 Glans penis  Glans penis Urethralrinne Scrotum ♂	70  SSL: 61 mm

Abb. 1.1 Fortsetzung

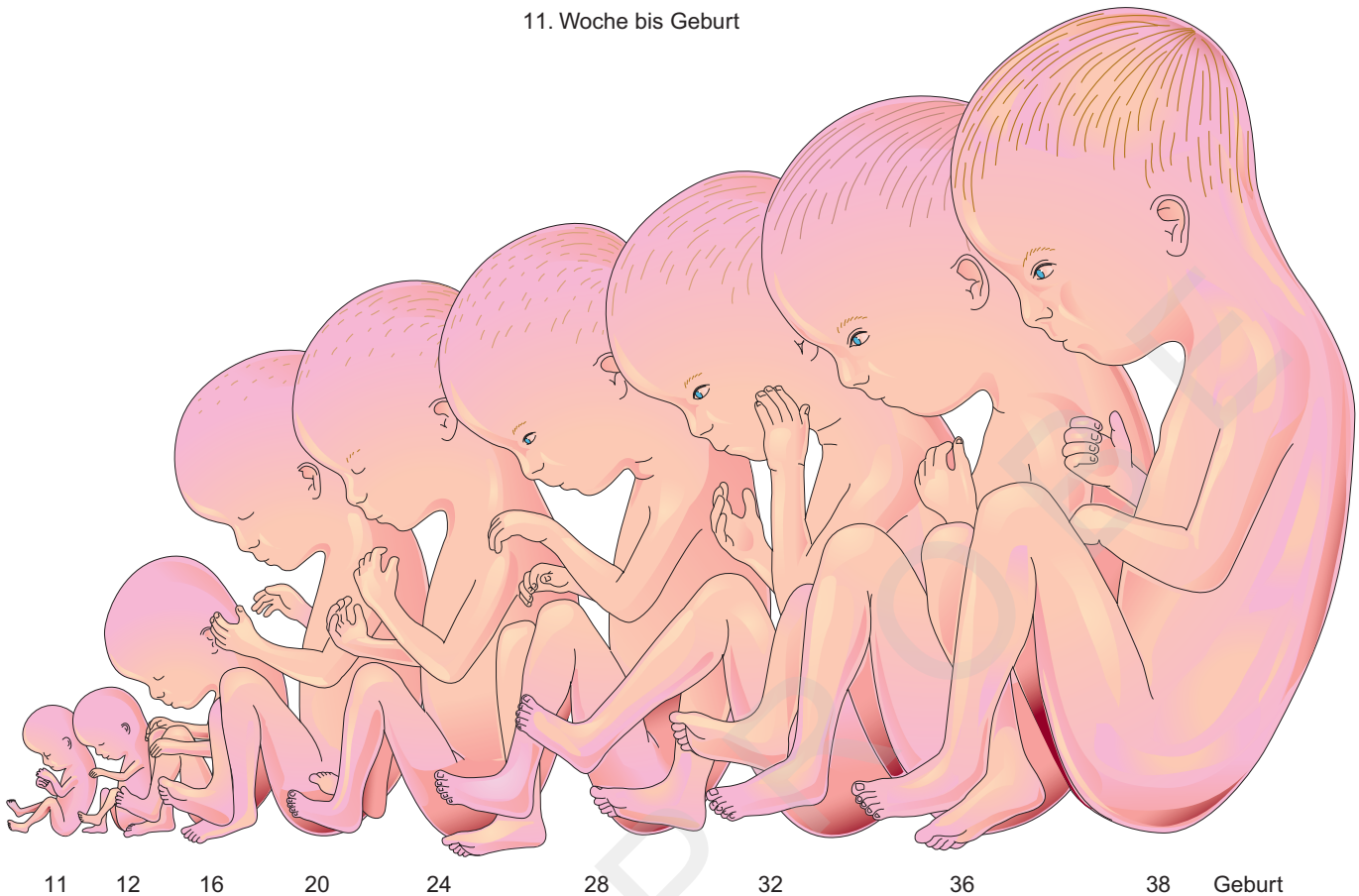


Abb. 1.2 Die Embryonalperiode endet ungefähr mit der achten Woche. Zu diesem Zeitpunkt sind alle wesentlichen Strukturen und Organe angelegt. Die Fetalperiode, die von der neunten Woche bis zur Geburt dauert, ist durch Wachstum und Ausreifung der Strukturen gekennzeichnet. Ab der zwölften Woche kann man das Geschlecht des Fetus äußerlich deutlich erkennen. Feten sind ab 22 Wochen nach der Befruchtung prinzipiell lebensfähig; sie haben jedoch bessere Überlebenschancen und ein geringeres Risiko von Organschäden (z. B. in Gehirn oder Retina), wenn sie noch einige Wochen älter sind. Die abgebildeten 11 bis 38 Wochen alten Feten sind in etwa der Hälfte ihrer tatsächlichen Größe dargestellt. Für weitere Informationen s. ➤ Kapitel 6.

begriffs zu kennen, kann hilfreich sein, um den Begriff besser zu verstehen oder um den Wortursprung als Gedächtnisstütze zu verwenden. Beispielsweise leitet sich der Begriff „Zygote“ (s. u.) vom griechischen Wort *zygōtos* („vereinigt“ oder „verbunden“) her und weist so darauf hin, dass sich Spermium und Oozyte vereinigen, um einen neuen Zelltyp, die Zygote, zu bilden.

1.1.1 Begriffsdefinitionen

Embryo

Der „Embryo“ ist beim Menschen der Überbegriff für die Entwicklungsformen von der Befruchtung (Konzeption, s. u.) bis zum Ende der achten Woche (bis zum 56. Tag); der Begriff definiert die **Embryonalperiode**, an deren Ende alle wesentlichen Strukturen und Organe, wenn auch noch nicht voll funktionstüchtig, aber doch angelegt und zumindest mikroskopisch erkennbar sind. Verschiedene Versuche, für die Zwecke der Reproduktionsmedizin einige

der ersten, *in vitro* züchtbaren Stadien als Prä-Embryo zu bezeichnen, haben sich nicht durchsetzen können. Etymologisch leitet sich der Begriff von dem griechischen *embryon* (aus *em* und *bryein* für „innen“ bzw. „üppig sprossen“) ab, wobei im Altertum mit *embryon* auch noch ein neugeborenes Lamm bezeichnet werden konnte.

Fetus

Nach der etwa acht Wochen dauernden Embryonalperiode nennt man den menschlichen Keim Fetus (lat., Leibesfrucht, Brut). Während der **Fetalperiode** (neunte Woche bis zur Geburt) wachsen die in der Embryonalperiode gebildeten Gewebe und Organe heran und differenzieren sich weiter. Obwohl die Veränderungen der Fetalperiode nicht so tiefgreifend sind wie die der Embryonalperiode, sind sie doch äußerst wichtig für die Funktionsfähigkeit der Gewebe und Organe. Die Geschwindigkeit des Längenwachstums ist insbesondere im dritten und vierten Monat beachtlich (➤ Abb. 1.2); während der letzten Monate (im letzten Trimenon, s. u.) erfolgt dagegen eine enorme Gewichtszunahme.

Trimester (Trimenon)

Ein Trimenon umfasst den Zeitabschnitt von drei Kalendermonaten während einer Schwangerschaft. Geburtshelfer unterteilen die neunmonatige Schwangerschaftsdauer üblicherweise in drei Trimester (oder Trimena). Die kritischsten Entwicklungsphasen liegen im ersten Trimenon (bis zur 13. Woche), also in der Embryonal- und frühen Fetalentwicklung.

Oozyte (Eizelle)

Die weibliche Keim- oder Geschlechtszelle (synonym: der **weibliche Gamet**) wird in den *Ovarien* (Eierstöcken) bereits während der vorgeburtlichen Entwicklung aus Oogonien gebildet. Je nach ihrem Reifegrad heißt sie **primäre**, **sekundäre** oder **reife Oozyte**. Die **reife Oozyte**, gleichbedeutend mit **Ovum** oder Ei, besteht nur für kurze Zeit: Sie entsteht – aus einer sekundären Oozyte – durch das Eindringen eines Spermiums und wird durch die Vereinigung der Vorkerne (Syngamie) zur Zygote (s. u.).

Spermium (Samenzelle)

Als Spermium (Spermatozoon, griech. *spermatos* = Samen + *zōon* = Tier) wird die männliche Keimzelle (Geschlechtszelle, Gamet) bezeichnet; sie wird in den *Testes* (Hoden) gebildet. Während einer Ejakulation werden mehrere Millionen Spermien (Spermatozoen) aus der Harnröhre ausgestoßen. Analog zur Oozyte bilden sich Spermien aus Spermatogonien über die Zwischenstadien der primären und sekundären Spermatozyte und der Spermatiden; allerdings läuft dieser Prozess ohne Unterbrechung und in der Zeitspanne zwischen Pubertät und Senium ab.

Konzeption (Befruchtung)

Unter Konzeption (**Befruchtung**, von lat. *concupere* = annehmen) versteht man die Vereinigung von Oozyte und Spermium. Die Konzeption läuft in mehreren Teilschritten ab, die z. T. unterschiedlich benannt und zusammengefasst werden. Zu den wesentlichen Schritten gehören: die **Penetration** der *Zona pellucida* und die unmittelbar darauf folgende **Imprägnation** der Eizellmembran durch das Spermium sowie der dadurch ausgelöste **Polyspermieblock**, die Weiterführung der **Meiose** der Eizelle, die **Dekondensation** des im Spermienkopf enthaltenen Zellkerns zum männlichen **Vorkern**, die erste Replikation des väterlichen und des mütterlichen Genoms (DNA-Synthese) und schließlich die Vereinigung von männlichem und weiblichem Vorkern (**Syngamie**), die jedoch ohne Bildung einer gemeinsamen Kernmembran auskommen muss.

Konzeptus

So wird insbesondere im englischen Sprachgebrauch der Embryo mit seinen **Adnexen** (lat., Anhangsgebilden) als Produkt (oder Abkömmling) der Konzeption bezeichnet. Zum Konzeptus gehören alle – sowohl die embryonalen als auch die extraembryonalen – Strukturen, die sich aus einer Zygote entwickeln. Der Konzeptus

umfasst demnach den Embryo sowie den embryonalen Anteil der Plazenta, die Embryonalhüllen wie **Amnion und Chorion** und den **Dottersack** (> Kap. 7). In der pathologischen Diagnostik wird der Konzeptus auch **Schwangerschaftsprodukt** genannt.

Konzeptionsalter

Der exakte Zeitpunkt der Konzeption (Befruchtung) lässt sich nur schwer bestimmen, weil man den Vorgang nicht *in vivo*, also im lebenden Organismus, beobachten kann. Ärzte berechnen das Alter eines Embryos anhand des ersten Tages der letzten Menstruationsblutung (engl. *last normal menstrual period*, LNMP). Dies ist das **Gestationsalter**. Es beträgt ungefähr zwei Wochen mehr als das Konzeptionsalter, denn die Oozyte wird erst etwa zwei Wochen nach der vorangegangenen Menstruation befruchtet. Von dem vom Arzt angegebenen Alter eines Embryos oder Fetus muss man folglich zwei Wochen abziehen, um das tatsächliche oder Konzeptionsalter zu ermitteln.

Zygote

Die **Zygote** (griech. *zygotos* = vereinigt, verbunden) entsteht, wenn sich eine Oozyte und ein Spermium bei der Konzeption (Befruchtung) vereinigen. Die Zygote ist also die befruchtete Oozyte; sie ist eine totipotente Zelle, aus der durch Zellteilung, Differenzierung, Zellwanderung und programmierten Zelltod ein menschliches Wesen hervorgeht. Die Zygote repräsentiert den Anfang des Lebens und ist damit das erste Stadium, das auch als Embryo bezeichnet werden kann.

Furchung

Dies ist die Abfolge mitotischer Zellteilungen der Zygote, die zur Bildung der frühen Embryonalzellen – der **Blastomeren** – führt. Die Gesamtgröße der sich teilenden Zygote verändert sich dabei nicht: Während der Furchung findet kein Zellwachstum statt, sodass die einzelnen Blastomeren bei jeder Teilung kleiner werden. Blastomeren haben bis zu einem bestimmten Stadium (beim Menschen möglicherweise bis zum 16-Zell-Stadium, s. u.) im Prinzip dieselbe Differenzierungspotenz wie die Zygote, d. h., sie können sich noch zu allen Zellen des Blastozystenstadiums (s. u.) entwickeln und werden deshalb als **totipotent** (oder **omnipotent**) angesehen.

Morula

Dieser massive Haufen aus 16 bis etwa 32 Blastomeren geht durch Furchung aus der Zygote hervor. Die Blastomeren verändern ihre Form und legen sich dicht aneinander, sodass eine kompakte Kugel aus Zellen entsteht. Vermutlich vermitteln Adhäsionsglykoproteine auf den Zelloberflächen dieses als **Kompaktierung** bezeichnete Phänomen. Die Morula (von lat. *morus* = Maulbeere) erhielt ihren Namen, weil sie der Frucht des Maulbeerbuschs ähnelt. Das Morulastadium tritt drei bis vier Tage nach der Befruchtung auf, wenn der frühe Embryo den Uterus erreicht hat.

Blastozyste

Nachdem die Morula aus dem Eileiter in den Uterus gelangt ist, bildet sich in ihr eine flüssigkeitsgefüllte Höhle – die sog. **Blastozystenöhle**. Damit wird die Morula zur Blastozyste (griech. *blastos* = Keim + *kystis* = Blase). Aus deren innen gelegenen Zellen – der **inneren Zellmasse** oder dem **Embryoblast** – geht später der eigentliche Embryo hervor. Die äußeren Zellen der Blastozyste – der **Trophoblast** – sind an der Bildung extraembryonaler Gewebe, d. h. der Plazenta und der Embryonalhüllen, beteiligt. Dazu sind die Zellen der inneren Zellmasse nicht mehr in der Lage (wie auch die äußeren Zellen nicht in der Lage sind, Zellen des Embryoblasten zu bilden); sie können sich jedoch noch zu allen Zellen des embryonalen Körpers entwickeln und werden deshalb – im Gegensatz zu den totipotenten Blastomeren der vorangegangenen Stadien – als **pluripotent** angesehen.

Implantation

Bei der Implantation (lat. Einpflanzung) heftet sich die Blastozyste an das **Endometrium** – die den Uterus innen auskleidende Schleimhaut – und nistet sich anschließend darin ein. Die **Präimplantationsperiode** der Embryonalentwicklung ist die Zeit zwischen der Befruchtung und dem Beginn der Implantation. Sie dauert ungefähr sechs Tage.

Gastrula

Während der **Gastrulation** (griech. *gaster* = Magen) – der Umwandlung der Blastozyste in eine sog. Gastrula in der dritten Woche – entsteht eine dreiblättrige (dreischichtige) Keimscheibe. Die drei **Keimblätter** der Gastrula – **Ektoderm**, **Endoderm** und **Mesoderm** – differenzieren sich anschließend zu den verschiedenen Geweben und Organen des Embryos, z. B. zu Muskulatur oder zu Magengewebe.

Neurula

Als Neurula (griech. *neuron* = Nerv) wird das auf die Gastrula folgende Stadium, also der frühe Embryo während der dritten und vierten Woche, bezeichnet, wenn sich das Neuralrohr aus der Neuralplatte entwickelt (➤ Abb. 1.1). In der Neurula tritt erstmals das Nervensystem als abgrenzbare Organanlage in Erscheinung.

Stammzelle

Eine Stammzelle kann 1. sich in verschiedenen spezialisierte Zelltypen des embryonalen oder erwachsenen Körpers „differenzieren“ und 2. in beliebig vielen Zellteilungen immer wieder eine Stammzelle hervorbringen, sich also „selbst erneuern“. Diese Definition geht auf die ersten Erfolge bei der Regeneration der Blutbildung im roten Knochenmark in den 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts zurück. Heute werden je nach Herkunft und definiertem Steuerungsmechanismus u. a. embryonale (ES), adulte (AS) oder induzierte pluripotente (iPS) Stammzellen unterschieden. Die zusätzliche Angabe „totipotent“ oder „pluripotent“ beschreibt die Fähigkeit einer Stammzell-Linie, zu allen Zelltypen eines Embryos (oder Konzeptus) einschließlich der extraembryonalen Gewebe bzw. nur zu den (intraembryonalen)

Zellen des Embryos selbst, also nicht zu den extraembryonalen Geweben, beitragen zu können.

Primordium (Anlage)

Primordium (von lat. *primus* = erster + *ordiri* = beginnen) – auch **Anlage** – wird der Beginn oder die erste erkennbare Andeutung eines Organs oder einer Struktur genannt. Die Primordien der oberen Extremitäten erscheinen am 26. Tag in Form von sog. Extremitätenknospen (➤ Abb. 1.1). Der Begriff „Anlage“ wird in der angelsächsischen Literatur unübersetzt verwendet und meist dem Begriff „Primordium“ vorgezogen.

Anlageplan

Unter dem Anlageplan (engl. *fate map*) versteht man die Zusammenstellung der Differenzierungsschicksale von Zellen oder Geweben des frühen Embryos, d. h. die Beschreibung von Herkunft und Schicksal einzelner, häufig nur vorübergehend bestehender Strukturen in der Form eines Stammbaumes (➤ Abb. 4.12).

Kongenitale Anomalien oder Fehlbildungen

Dabei handelt es sich um Entwicklungsfehler, die bei der Geburt vorhanden sind (lat. *congenitus* = geboren mit) – z. B. eine Gaumenspalte. In manchen Fällen werden solche Anomalien allerdings erst im Kindes- oder sogar Erwachsenenalter festgestellt (wenn z. B. drei statt zwei Nieren vorhanden sind). Ausführlichere Informationen über angeborene Fehlbildungen liefert ➤ Kapitel 21.

Teratologie

Die **Teratologie** (griech. *teras* = Ungeheuer) ist das Teilgebiet der Embryologie und Pathologie, das sich mit Entwicklungsstörungen (angeborenen Fehlbildungen) befasst. Dazu werden genetische oder Umweltfaktoren untersucht, die die normale Entwicklung stören und Fehlbildungen verursachen können (➤ Kap. 21).

Abort

Ein Abort (**Fehlgeburt**, von lat. *aboriri* = weggehen) ist die vorzeitige Beendigung der Entwicklung mit Ausstoßung des Konzeptus aus dem Uterus bzw. die Ausstoßung eines Embryos oder Fetus, bevor dieser (möglicherweise als **Frühgeborenes**) außerhalb des Uterus lebensfähig ist (zurzeit liegt die Grenze für eine gesunde Entwicklung von Frühgeborenen bei 23 Entwicklungswochen). Neben dem Vorgang selbst bezeichnet man gelegentlich auch sämtliche aus einem Fruchtabgang hervorgehenden Produkte – d. h. den Embryo bzw. Fetus und seine Hüllen – als Abort.

Beim Vorgang „Abort“ werden verschiedene Arten unterschieden:

- **Frühabort** nennt man den Abort eines Fetus und seiner Hüllen im ersten Trimenon, **Spätabort** einen Abort im zweiten Trimenon (bis zur 24. Woche).
- Bei einem **vollständigen Abort** (*Abortus completus*) werden sämtliche Produkte der Konzeption aus dem Uterus ausgestoßen.

- Bei einem **verhaltenen Abort** (engl. *missed abortion*) verbleibt der Konzeptus nach dem Absterben des Embryos oder Fetus im Uterus und wird meist vollständig resorbiert.
- Von einem **drohenden Abort** (*Abortus imminens*; Blutung mit dem Risiko einer Fehlgeburt) sind ungefähr 25 % der klinisch festgestellten Schwangerschaften betroffen. Trotz aller Bemühungen gelingt es nur in etwa 50 % der Fälle, den Abort zu verhindern.
- Ein **Spontanabort** tritt ohne erkennbare Ursache auf, am häufigsten in der dritten Woche nach der Befruchtung. Ungefähr 15 % aller festgestellten Schwangerschaften enden mit einem Spontanabort, meistens im Verlauf der ersten 12 Wochen.
- Als **habitueLLer Abort** wird die spontane Ausstoßung eines toten oder nicht lebensfähigen Embryos oder Fetus in drei oder mehr aufeinanderfolgenden Schwangerschaften bezeichnet.
- Zu einem **unfallbedingten Abort** kommt es infolge eines Unfalls, z. B. nach einem Treppensturz.
- Beim **eingeleiteten Abort (Schwangerschaftsabbruch)** wird die Geburt vor der 20. Woche eingeleitet (d. h., bevor der Fetus lebensfähig ist). Gemeint ist eine vorsätzliche Abtreibung des Embryos oder Fetus mithilfe von Medikamenten oder mechanischen Instrumenten – z. B. durch Saugkürettage: Dabei wird der Embryo oder Fetus mit einer an eine Saugpumpe angeschlossenen Hohlkürette, die in den Uterus eingeführt wird, entfernt.
- Ein **illegaler Schwangerschaftsabbruch** ist ein gesetzeswidrig herbeigeführter Abort.
- **Legale Schwangerschaftsabbrüche** (in Deutschland z. B. auf Wunsch der Schwangeren bis zur 12. Woche oder bei medizinischer Indikation) erfolgen üblicherweise durch Medikamente oder Saugkürettage. In der Regel werden medizinisch indizierte Schwangerschaftsabbrüche aufgrund eines schlechten (physischen oder psychischen) Gesundheitszustands der Mutter durchgeführt oder um die Geburt eines fehlgebildeten Kindes zu verhindern (wenn z. B. ein Großteil des Gehirns fehlt).

1.1.2 Lage- und Richtungsbezeichnungen

In der Embryologie benutzt man im Wesentlichen dieselben Begriffe wie in der Anatomie des Erwachsenen, um Ebenen, Richtungen und Lageverhältnisse im entstehenden Körper zu beschreiben. Diese Beschreibungen setzen voraus, dass der Körper aufrecht steht, die oberen Extremitäten an den Seiten des Rumpfes anliegen und mit den Handflächen nach vorne zeigen (> Abb. 1.3A). In dieser Situation beschreibt man mit den Begriffen **anterior** und ventral bzw. **posterior** und dorsal die Vorder- bzw. Rückseite des Körpers oder der Extremitäten sowie die Lage verschiedener Körperstrukturen relativ zueinander. Bei Embryonen und Feten verwendet man jedoch in diesem Sinn nur die Bezeichnungen **ventral** und **dorsal** (> Abb. 1.3B), denn mit „anterior“ wird häufig bei den frühen Stadien (Gastrulation und Neurulation), ähnlich wie bei Tierspezies generell, das (zukünftige) Kopfbereich der longitudinalen Körperachse und mit „posterior“ das Schwanzende bezeichnet. Eine unzweideutige Bezeichnung für das Kopfbereich ist – streng genommen erst, nachdem sich die Kopfanlage gebildet hat – „**kranial**“, mit dem Gegensatz „**kaudal**“ für die Nähe zum Steiß (> Abb. 1.3B). Wegen des für den Menschen typischen aufrechten

Gangs wird die relative Höhe von zwei Strukturen (auf der Körperlängsachse) beim Erwachsenen auch mit **superior** (für „oben“, kopfnah) und **inferior** (für „unten“, kopffern) bezeichnet (> Abb. 1.3A). Bei Embryonen sind diese Ausdrücke, wie im Fall von „anterior“ und „posterior“, weniger gebräuchlich als die Begriffe **kranial** oder **kaudal** (> Abb. 1.3B). Alle anderen Richtungs- und Ebenenbezeichnungen werden dagegen bei Embryonen und Erwachsenen gleichsinnig gebraucht. So kennzeichnet man die Lage relativ zum Ursprung oder zur Ansatzstelle einer Struktur, oder auch zum Zentrum des Körpers, mit den Begriffen **proximal** und **distal**: In der unteren Extremität liegt das Knie z. B. proximal im Vergleich zum distal gelegenen Fußknöchel (Bezugspunkt ist das Hüftgelenk). Die **Medianebene** ist die gedachte senkrechte Ebene eines längs durch den Körper gehenden Schnitts. Sie unterteilt den Körper in eine linke und eine rechte Hälfte (> Abb. 1.3C). Die Begriffe **lateral** und **medial** beziehen sich auf Strukturen, die weiter von der Medianebene des Körpers entfernt bzw. näher bei ihr liegen. Als **Sagittalebene** bezeichnet man jegliche senkrechte Ebene durch den Körper, die parallel zur Medianebene verläuft (> Abb. 1.3C); die Sagittalebenen sind nach der Pfeilnaht (*Sutura sagittalis*) des Schädels benannt (> Kap. 14), zu der sie parallel sind. Eine **Frontalebene (koronale Ebene)** ist jede senkrechte Ebene, die die Medianebene im rechten Winkel schneidet (> Abb. 1.3E). Sie unterteilt den Körper in einen ventralen und einen dorsalen Anteil. Eine **Transversalebene** ist jede Körperebene, die sowohl zur Medianebene als auch zur Frontalebene im rechten Winkel steht (> Abb. 1.3D).

1.1.3 Entwicklungsphasen

Von Anfang an ist die menschliche Entwicklung ein kontinuierlicher Prozess. Um das zeitliche und räumliche Verhältnis der verantwortlichen, komplizierten Entwicklungsschritte beschreiben zu können, gliedert man sie jedoch üblicherweise in verschiedene Entwicklungsstadien und fasst diese zur *pränatalen* (vorgeburtlichen) **Embryonal-** und **Fetalperiode** zusammen; *postnatal* schließen sich die (nachgeburtlichen) Perioden des Säuglingsalters, der Kindheit, Jugend und des frühen Erwachsenenalters an.

Pränatalperiode

Die Pränatalperiode umfasst die Zeit von der Konzeption bis zur Geburt und dauert durchschnittlich 280 Tage oder 40 Wochen, 10 Lunarmonate (à 28 Tage) oder neun Kalendermonate. Die ersten acht Wochen werden als **Embryonalperiode** bezeichnet. Weil jeder Embryo unterschiedlich lange benötigt, um ein bestimmtes morphologisches Merkmal auszubilden, wird die Embryonalperiode nach George L. Streeter (1942) in 23 **Carnegie-Stadien** unterteilt (benannt nach der weltweit größten, von dem Industriellen William Carnegie finanziell unterstützten Sammlung menschlicher Embryonen in Washington, D.C.). Die Embryonalperiode beginnt im Stadium 1 der Entwicklung mit der Befruchtung und endet im Stadium 23 u. a. mit der Fusion der Augenlider. Ein Blick auf die Zeittafel (> Abb. 1.1 s. a. > Tab. 5.1) zeigt, dass die auffälligsten Veränderungen während der dritten bis achten Woche der

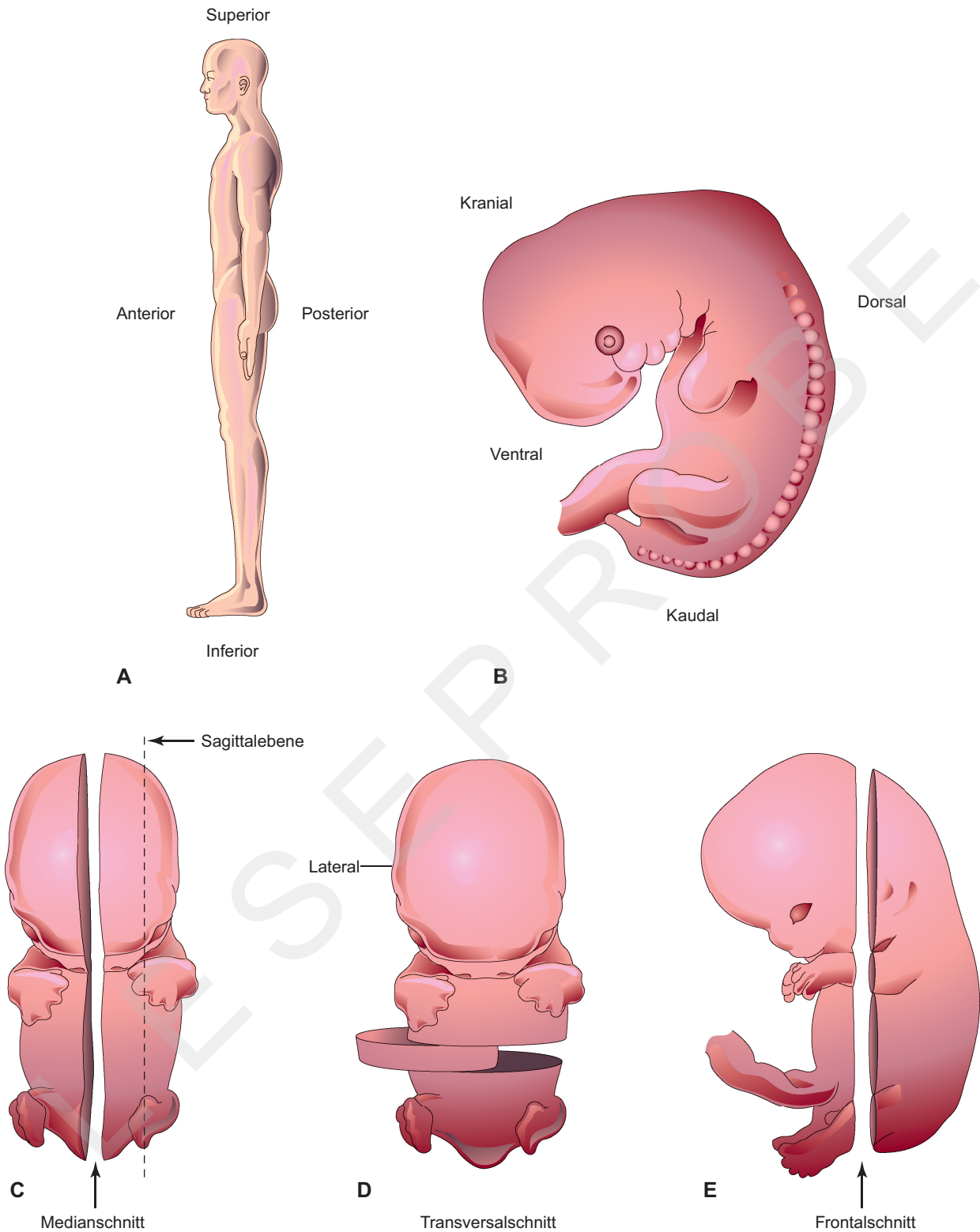


Abb. 1.3 Fachbegriffe für Lage, Richtung und Ebenen des Körpers. A) Lateralansicht eines Erwachsenen in anatomischer Ausrichtung. B) Lateralansicht eines fünf Wochen alten Embryos. C–D) Ventralansichten von sechs Wochen alten Embryonen. E) Lateralansicht eines sieben Wochen alten Embryos. Zur Beschreibung der Entwicklung eines Organismus benötigt man Begriffe, die die Lage eines Teils relativ zu einem anderen Teil oder zum Körper insgesamt angeben. Beispielsweise entwickelt sich die Wirbelsäule im dorsalen Anteil des Embryos und das Sternum (Brustbein) entwickelt sich ventral davon im ventralen Anteil des Embryos.

Embryonalentwicklung stattfinden; selbstverständlich beginnt die Entwicklung des Embryos jedoch, sobald die Oozyte befruchtet ist. Mit dem dritten Monat beginnt die **Fetalperiode**, in der von den meisten Organen angenommen wird, dass sie im Wesentlichen nur noch an Größe zunehmen und funktionell so weit ausreifen, dass das Neugeborene die Geburt durchstehen und danach die Säuglingszeit (s. u.) in enger Symbiose mit der Mutter überleben kann. Die Fetalperiode endet definitionsgemäß, wenn sich der Fetus vollständig außerhalb der Mutter befindet.

Nach der Implantation (s. o.) kann man die Stadien der Embryonalentwicklung durch Ultraschalluntersuchungen bestimmen. Dabei kann etwa ab der vierten Woche (Stadium 10) auch die Größe des Embryos als **Scheitel-Steiß-Länge** (SSL) angegeben werden; sie wird von der Oberkante der Kopfanlage oder des Schädels (Scheitel) zum entstehenden Steiß (Gesäß) gemessen.

Postnatalperiode

Die Veränderungen, die nach der Geburt stattfinden – z. B. die Entwicklung der Zähne und der sekundären Geschlechtsmerkmale –, sind nicht Gegenstand dieses Buches und den meisten ohnehin vertraut. Im Folgenden werden deshalb die Entwicklungsabschnitte der Postnatalperiode nur kurz definiert.

Säuglingsalter

Das Säuglingsalter ist der früheste Zeitabschnitt des extrauterinen Lebens – es umfasst das erste Jahr nach der Geburt. Ein Kind heißt bis zum Alter von einem Monat **Neugeborenes**. Der Wechsel vom intrauterinen zum extrauterinen Leben erfordert viele entscheidende Veränderungen, insbesondere im Blutkreislauf und bei den Atmungsorganen. Wenn neugeborene Kinder die ersten Stunden nach der Geburt überstanden haben, sind ihre weiteren Überlebenschancen in der Regel gut. Während der Säuglingsphase wächst der Körper besonders schnell; die Gesamtlänge nimmt um etwa die Hälfte zu, und das Gewicht verdreifacht sich normalerweise. Mit einem Jahr haben die meisten Kinder sechs bis acht (Milch-)Zähne.

Kindheit

Die Kindheit ist der Zeitabschnitt zwischen dem 13. Lebensmonat und der Pubertät (Geschlechtsreife). Es kommen weitere Milchzähne zum Vorschein, die ab dem sechsten Lebensjahr durch die bleibenden Zähne ersetzt werden. Im frühen Kindesalter findet eine ausgeprägte Ossifikation (Knochenbildung) statt. Wenn das Kind älter wird, lässt die Wachstumsgeschwindigkeit zunächst nach, bis das Wachstum sich vor der Pubertät wieder beschleunigt – dieses Phänomen nennt man den **präpubertären Wachstumsschub**.

Pubertät

In der Pubertät (lat. *pubertas*, Ausbildung von Geschlechtsmerkmalen) – bei Mädchen gewöhnlich zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr und bei Jungen zwischen dem 14. und 17. Lebensjahr –

entwickeln sich die sekundären Geschlechtsmerkmale, und die Fortpflanzungsfähigkeit wird erreicht. Die Phasen der pubertären Entwicklung erfolgen nach einem einheitlichen Muster und werden anhand der Ausbildung von primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen definiert (Schamhaarbildung, Wachstum der Brüste bei Mädchen bzw. der äußeren Genitalien bei Jungen). Das zurzeit gemessene Durchschnittsalter, in dem die Pubertät eintritt, liegt für Mädchen bei 11 bis 12 Jahren und für Jungen bei 13 bis 14 Jahren. Bei Mädchen endet die Pubertät mit der ersten Menstruation (**Menarche**), dem Beginn der Menstruationszyklen. Bei Jungen endet die Pubertät, wenn reife Spermien gebildet werden.

Adoleszenz (Jugend)

Die Adoleszenz (lat. *adolescencia*) ist der Altersabschnitt zwischen 10 und 20 Jahren und ist durch eine schnelle körperliche und sexuelle Reifung gekennzeichnet. Sie erstreckt sich von den ersten Anzeichen der Geschlechtsreife – dem Auftreten von Schamhaaren bzw. der pubertären Entwicklung – bis zum Erreichen körperlicher, geistiger und emotionaler Reife. Während der Adoleszenz wird die Fortpflanzungsfähigkeit erreicht. Die allgemeine Wachstumsgeschwindigkeit verlangsamt sich zwar zum Ende dieses Entwicklungsabschnitts, aber einige Strukturen wie die weiblichen Brüste oder die männlichen Genitalien beschleunigen in dieser Zeit auch ihr Wachstum.

Erwachsenenalter

Das Erwachsenenalter – in dem das Wachstum aufhört und die volle Reife erreicht ist – wird zwischen 18 und 21 Jahren erreicht. Ossifikation und Wachstum sind im frühen Erwachsenenalter (21–25 Jahre) praktisch abgeschlossen. Danach finden nur noch wenige entwicklungsbedingte Veränderungen statt.

1.2 Geschichte der Embryologie

„Habe ich weiter geblickt, so nur deshalb, weil ich auf den Schultern von Riesen stehe.“

Sir Isaac Newton, englischer Mathematiker, 1643–1727

Diese nahezu 400 Jahre alte Aussage macht deutlich, dass sich jede neue Untersuchung auf ein schier überwältigendes Fundament von Wissen stützt, das frühere Forscher erarbeitet haben. Wissenschaftliche Theorien erklären die Dinge so, wie es den Erkenntnissen und Erfahrungen der Wissenschaftler im jeweiligen Zeitalter entspricht. Wenn sie sich nicht mit dem heutigen Wissensstand decken, müssen wir sie vor dem Hintergrund der jeweiligen technischen Möglichkeiten verstehen und würdigen, anstatt sie zu belächeln.

Schon immer waren die Menschen daran interessiert zu erfahren, wie sie entstanden sind, wie sie sich entwickelt haben und geboren wurden und weshalb sich manche Menschen nicht normal entwickeln. Und so brachten die Menschen früherer Zeitalter bereits zahlreiche bemerkenswerte Antworten auf diese Fragen hervor. Ähnlich wie in der Embryologie selbst wird im folgenden Abschnitt die Geschichte einer Entwicklung erzählt, allerdings orientieren sich die Zeitbezeichnungen an den geschichtswissenschaftlich üblichen

Definitionen, die die Eigenheiten des wissenschaftlichen Fortschritts wie z. B. den Wechsel von sprunghaften Entwicklungen und Konsolidierung des Erkenntnisgewinns nur unvollkommen widerspiegeln, sich aber dennoch für eine geordnete Beschreibung gut eignen.

1.2.1 Altertum

Die **Ägypter** des Alten Reichs – ungefähr 3.000 v. Chr. – kannten bereits Methoden zum künstlichen Ausbrüten von Vogeleiern, hinterließen darüber jedoch keine detaillierten Aufzeichnungen. Pharao Echnaton (Amenophis IV.) betete zum Sonnengott Aton als dem Schöpfer des *Keims* in Frauen und des *Samens* in Männern, der dem Sohn im Körper seiner Mutter Leben spendet. Die alten Ägypter glaubten, dass die Seele bei der Geburt über die Plazenta in das Kind eintrete.

Vermutlich 1.416 v. Chr. wurde eine kurze Abhandlung über die altertümliche **indische Embryologie** niedergeschrieben. Dieses in Sanskrit verfasste Werk der Hindus, die *Garbha Upanishad*, beschreibt frühe Vorstellungen über den Embryo. Darin wird gesagt:

Der Embryo entsteht aus der Verbindung von Blut und Samen. Während der für die Empfängnis günstigen Zeit, nach dem Geschlechtsverkehr, bildet sich ein Kalada (ein 1 Tag alter Embryo). Nach sieben Tagen geht daraus ein Bläschen hervor. Nach zwei Wochen entsteht ein kugelförmiger Haufen. Nach einem Monat wird daraus eine feste Masse. Nach zwei Monaten bildet sich der Kopf. Nach drei Monaten erscheinen die Bereiche der Gliedmaßen.

Die **griechischen Gelehrten** lieferten viele wichtige Beiträge zur Wissenschaft der Embryologie. Die ersten Aufzeichnungen über embryologische Untersuchungen findet man in den Büchern des berühmten griechischen Arztes Hippokrates von Kos (etwa 460–377 v. Chr.), der als der Vater der Medizin gilt. Um nachvollziehen zu können, wie sich der menschliche Embryo entwickelt, empfahl er:

Man nehme zwanzig oder mehr Eier und lasse sie von zwei oder mehr Hennen bebrüten. Ab dem zweiten Tag bis hin zum Tag des Auschlüpfens entnehme man jeden Tag ein Ei, breche es auf und untersuche es. Man wird feststellen, dass es so ist, wie ich sage, denn die Natur des Vogels ist mit der des Menschen vergleichbar.

Aristoteles von Stagira (etwa 384–322 v. Chr.), griechischer Philosoph und Gelehrter, verfasste eine Abhandlung über die Embryologie (*Peri zoon geneseos*), in der er die Entwicklung des Huhns und anderer Embryonen schilderte. Aristoteles gilt als Begründer der Embryologie, da er die Auffassung vertrat, dass sich der Embryo aus einer formlosen Masse entwickle, die er als einen „*unvollständig ausgestalteten Samen mit einer nährenden Seele und sämtlichen Körperteilen*“ beschrieb. Im Prinzip nahm er damit die Idee der „Epigenese“ voraus (s. u. William Harvey und Caspar Friedrich Wolff, > Kap. 1.2.3), die davon ausgeht, dass die komplexe biologische Struktur des Neugeborenen aus der einfacheren Struktur des Embryos hervorgeht und nicht – gemäß der Idee der „Präformation“ – nur durch Wachstum aus einer ebenso komplexen Miniatur entsteht. Konsequenterweise – d. h. ohne das Hilfsmittel der Mikroskopie – entwickelte Aristoteles die konkrete Vorstellung, dass der Embryo aus Menstruationsblut entsteht, das durch männliches Sperma aktiviert wurde (> Abb. 1.4).

Claudius Galen (etwa 130–201 n. Chr.), griechischer Arzt und medizinischer Gelehrter in Rom, verfasste ein Buch mit dem Titel

Über die Bildung des Fetus. Darin beschrieb er die Entwicklung und Ernährung von Feten sowie die Strukturen, die heute als Allantois, Amnion und Plazenta bezeichnet werden.

Auch der **Talmud** enthält Angaben zur Entstehung von Embryonen. Der jüdische Arzt Samuel-el-Yehudi, der im zweiten Jahrhundert n. Chr. lebte, beschrieb sechs Stadien der Entwicklung eines Embryos aus einem „*formlosen, eingerollten Ding*“ zu einem „*Kind, dessen Monate vollendet sind*“. Talmud-Gelehrte glaubten, dass Knochen, Sehnen, Nägel, das Mark im Kopf und das Weiße des Auges vom Vater stammten, „*der das Weiße sät*“, Haut, Fleisch, Blut und Haare jedoch von der Mutter, „*die das Rote sät*“. Diese Ansichten standen im Einklang mit den Lehren von Aristoteles und Galen (Needham, 1959).

1.2.2 Mittelalter

Im Mittelalter kam die Wissenschaft in Europa nur langsam voran, und uns sind nur wenige Höhepunkte embryologischer Forschung bekannt, die während dieser Zeit im Abendland erarbeitet wurden. Anders war die Situation im arabisch geprägten Orient. So steht

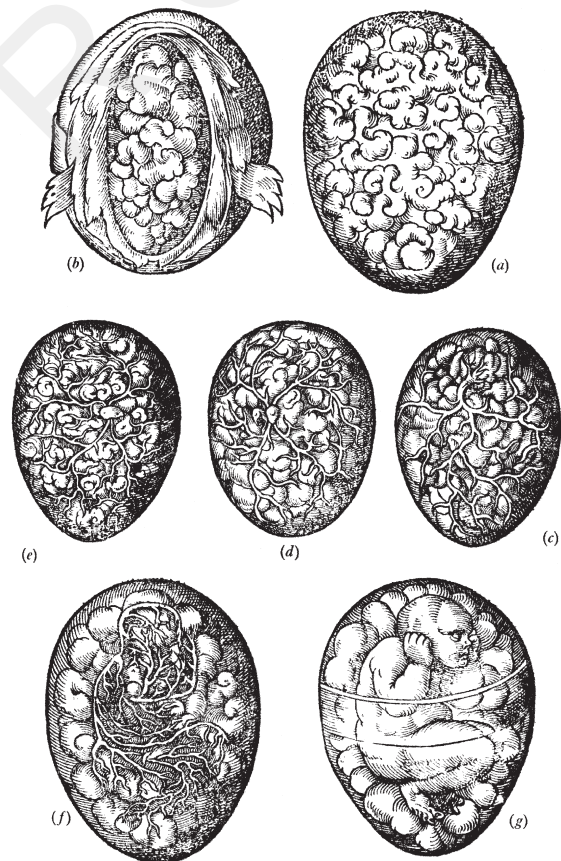


Abb. 1.4 Zeichnungen aus Jacob Rueffs *De conceptu et generatione hominis* (1554). Sie zeigen einen Fetus, der sich aus einem Gerinnsel aus Blut und Sperma im (auffallend eiförmigen!) Uterus entwickelt. Dieses erste Beispiel einer Epigenese-Theorie basierte auf den Lehren des Aristoteles und überdauerte bis ins späte 18. Jahrhundert. (Aus: Needham J: A history of embryology, ed 2, Cambridge, UK, 1934, Cambridge University Press, mit freundlicher Genehmigung von Cambridge University Press, England.)

im **Koran** (7. Jh. n. Chr.), dass sich menschliche Wesen aus einer Mischung von männlichen und weiblichen Sekreten bilden. Es heißt dort außerdem, der Mensch gehe aus einem *nufta* (kleinen Tropfen) hervor, und sechs Tage nach seiner Entstehung siedele sich der Organismus wie ein Samenkorn in der Gebärmutter an. Weiterhin sagt der Koran, der frühe Embryo habe ein egelähnliches Aussehen und ähnele später einer „durchgekauerten Substanz“.

Constantinus Africanus von Salerno (etwa 1020–1087 n. Chr.) verfasste ein Übersichtswerk mit dem Titel *De Humana Natura*. Außerdem übersetzte er zahlreiche Schriften griechischer, römischer und arabischer Gelehrter in verständliches Latein und brachte dadurch viel klassisches und vor allem islamisches Wissen in die westliche Welt. Africanus beschrieb den Aufbau und die Entwicklungsschritte des Embryos in Bezug auf die Planeten und jeden Monat der Schwangerschaft – eine Auffassung, die in der Antike unbekannt war.

Die mittelalterlichen Gelehrten wichen kaum von der aristotelischen Theorie ab, die besagte, dass der Embryo aus Menstruationsblut und Sperma hervorgehe (➤ Abb. 1.4). Aufgrund mangelnder Kenntnisse zeigten Zeichnungen von Feten im Uterus häufig ein bereits ausgeformtes, voll entwickeltes Kind, das fröhlich im Mutterleib herumtollt.

1.2.3 Renaissance und Neuzeit

Leonardo da Vinci (1452–1519) fertigte präzise Zeichnungen von Uteruspräparaten an, die einen Fetus enthalten (➤ Abb. 1.5). Ferner führte er quantitative Methoden in die Embryologie ein, indem er Messungen des vorgeburtlichen Wachstums durchführte.

Viele vertreten die Ansicht, die embryologische Revolution habe mit der Veröffentlichung von William Harveys (1578–1657) Buch *De generatione animalium* 1651 begonnen. Harvey glaubte, der männ-

liche Samen werde, nachdem er in den Uterus gelangt ist, in eine eiähnliche Substanz umgewandelt, aus der sich dann der Embryo entwickelt. Mit einfachen Vergrößerungslinsen untersuchte er Hühnerembryonen und machte zahlreiche neue Beobachtungen. Außerdem erforschte er die Entwicklung des Damhirschs, kam dabei jedoch zu dem Schluss, dass die Embryonen vom Uterus sezerniert würden, da er keine frühen Entwicklungsstadien entdecken konnte. Harvey war wahrscheinlich auch der Erste, der – im Gegensatz zu Aristoteles – den Begriff „Epigenese“ in der später von Caspar Friedrich Wolff genauer definierten Bedeutung (s.u.) benutzte; er war stark von einem seiner Professoren an der Universität von Padua beeinflusst – von Fabricius ab Aquapendente (1537–1619), einem italienischen Anatom und Embryologen, der als Erster Embryonen verschiedener Tierarten untersucht hatte. Fabricius ab Aquapendente verfasste zwei wichtige embryologische Abhandlungen. Eine davon, *De formato foetu* (Über den geformten Fetus), enthielt zahlreiche Zeichnungen von Embryonen und Feten in unterschiedlichen Entwicklungsstadien.

Die ersten *Mikroskope*, die im 17. Jahrhundert erfunden wurden, waren zwar noch einfach gebaut, aber sie ermöglichten aufregende neue Beobachtungen. 1672 entdeckte Reinier de Graaf kleine Kammern im Uterus von Kaninchen und kam zu dem Schluss, dass der Uterus die Embryonen nicht sezerniert haben könne. Er erklärte, sie müssten aus Organen gekommen sein, die er *Ovarien* nannte. Zweifelsohne handelte es sich bei den kleinen „Kammern“, die de Graaf beschrieb, um Blastozysten (➤ Abb. 1.1). Außerdem beschrieb er die bläschenförmigen reifen Eifollikel, die ihm zu Ehren noch immer **Graaf-Follikel** genannt werden.

Marcello Malpighi entdeckte 1675 in vermeintlich unbefruchteten Hühnereiern frühe Embryonen und folgerte, dass das Ei ein vorgeformtes Miniaturhühnchen enthalte (**Präformationstheorie**). Johan Ham aus Arnheim entdeckte als junger Medizinstudent in Leiden, wahrscheinlich mithilfe des verbesserten Mikroskops seines Landsmannes Antoni van Leeuwenhoek (➤ Abb. 1.6), im Jahr

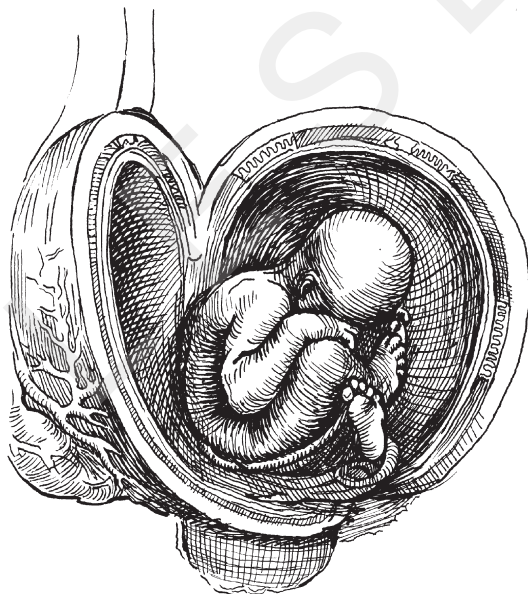


Abb. 1.5 Reproduktion einer Zeichnung von Leonardo da Vinci aus dem 15. Jahrhundert, die einen Fetus in einem aufgeschnittenen, geöffneten Uterus zeigt.

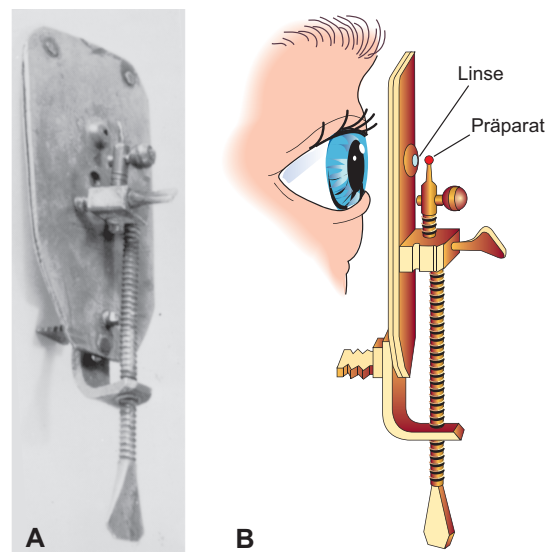


Abb. 1.6 A) Fotografie eines Leeuwenhoek-Mikroskops von 1673. B) Die Zeichnung zeigt, wie dieses primitive Mikroskop benutzt wurde: Das Objekt wurde vor die Spitze eines kurzen Stabs gelegt und mithilfe der Schraubenanordnung im Strahlengang der Linse justiert.

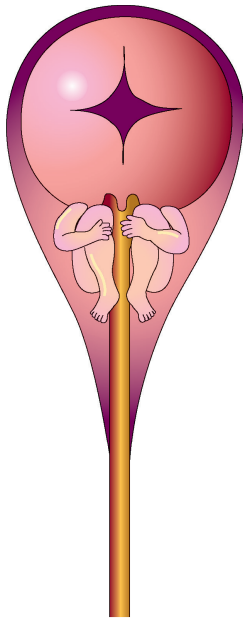


Abb. 1.7 Schematisierte Kopie von Nicolaas Hartsoekers hypothetischer, aber ikonischer Zeichnung eines Spermiums aus dem Jahr 1694. Man dachte, die Samenzelle enthalte einen winzigen Menschen, der heranwachsen, wenn das Spermium in die Eizelle eingedrungen sei.

1677 als Erster menschliche Spermien. Jedoch hatten Ham und van Leeuwenhoek die Funktion des Spermiums bei der Befruchtung missverstanden, denn sie waren Anhänger der Präformationstheorie und dachten, das Spermium enthalte einen winzigen Menschen, der sich vergrößere, wenn er in den weiblichen Genitaltrakt gelangte (➤ Abb. 1.7). Manche Embryologen dieser Zeit waren aber auch überzeugt, dass sich ein solcher Miniaturmensch in der Eizelle befinde und nach der Stimulation durch ein Spermium heranwachsen. Caspar Friedrich Wolff kritisierte 1759 in seiner Doktorarbeit *Theoria generationis* beide Versionen der Präformationstheorie aufs Schärfste. Er hatte beobachtet, dass sich Teile des Embryos aus sog. *Globuli* (kleinen kugeligen Gebilden) entwickelten. Außerdem hatte er unbefruchtete Eier untersucht, konnte jedoch nicht die von Malpighi beschriebenen Embryonen finden. Später rief Wolff den Keimblattbegriff ins Leben: Danach entstünden durch die Teilung dessen, was wir heute Zygote nennen, mehrere Zellschichten (Keimblätter), aus denen der Embryo hervorgehe. Wolffs Ideen bildeten die Basis für seine **Epigenese-Theorie**, die besagt, dass die Entwicklung eines komplexen Organismus auf Wachstum und Differenzierung spezialisierter Zellen in einem vergleichsweise einfach strukturierten Organismus beruht. Des Weiteren entdeckte Wolff embryonale Gewebebezirke, die an der Entwicklung des Urogenitalsystems beteiligt sind – den **Wolff-Körper**, heute Urniere oder Mesonephros genannt, und den **Wolff-Gang** (Urnierengang, primärer Harnleiter) (➤ Kap. 12).

Die Kontroverse um die Präformationstheorie endete schließlich 1775, als Lazzaro Spallanzani zeigte, dass sowohl Ei als auch Spermium nötig sind, um die Entwicklung eines neuen Individuums in Gang zu setzen. Anhand seiner Experimente – unter anderem auch der künstlichen Besamung von Hunden – erkannte er das Spermium als das befruchtende Agens, das die Entwicklungsvorgänge auslöst.

1.2.4 Das 19. bis 21. Jahrhundert

Anfang des 19. Jahrhunderts griffen verschiedene Wissenschaftler den von Wolff geprägten Keimblattbegriff auf und untersuchten die im frühen Embryo vorhandenen Zellschichten. Christian Heinrich Pander entdeckte die drei verschiedenen Keimblätter des Embryos und veröffentlichte diese Ergebnisse 1817 in seiner Doktorarbeit.

Étienne Saint-Hilaire und sein Sohn Isidore Saint-Hilaire führten 1818 die ersten aussagekräftigen Untersuchungen zur abnormen Entwicklung durch, indem sie in Tierexperimenten bewusst Entwicklungsstörungen induzierten. Damit setzten sie zusammen mit Johann Friedrich Meckel dem Jüngeren (1781–1833) den Anfangspunkt zum Wissenschaftszweig der **Teratologie**.

Karl Ernst von Baer entdeckte 1827 die Säugetier-Oozyte im Eifollikel des Hundes – ungefähr 150 Jahre nach der Entdeckung des Eifollikels durch de Graaf und des Spermiums durch Ham und van Leeuwenhoek. Außerdem beobachtete er sich teilende Zygoten im Eileiter sowie Blastozysten im Uterus und lieferte viele neue Erkenntnisse darüber, wie Gewebe und Organe aus den von Pander beschriebenen Keimblättern hervorgehen. Von Baer formulierte zunächst zwei wichtige embryologische Prinzipien: 1. Es gibt bei verschiedenen Tierarten einander entsprechende Stadien der Embryonalentwicklung. 2. Allgemeine Merkmale gehen der Ausbildung spezifischer Merkmale voraus. Seine bedeutenden und weitreichenden Beiträge führten dazu, dass er als der *Vater der modernen Embryologie* gilt. Karl von Baer hatte dazu die Entwicklung verschiedener Tierspezies verglichen und zahlreiche speziesübergreifende Gemeinsamkeiten in der Ontogenese abgeleitet. Damit war ein wichtiger Grundstein für die *vergleichende Embryologie* im Sinne der von Blumenbach 1776 definierten *Varietäten des Menschengeschlechts*, also der unterschiedlichen erwachsenen Formen, gelegt. Indirekte Folge dieser Entdeckungen waren dann der große Erfolg und die schnelle Verbreitung der Ideen des englischen Naturforschers Charles Darwin (1809–1882), die dieser 1859 in seinem Buch *Über die Entstehung der Arten* in allgemein verständlicher Prosa veröffentlicht hatte: Die ererbte Variabilität unter den Mitgliedern einer Spezies und die Variationsmöglichkeiten der Entwicklung sind wichtige Voraussetzungen in Darwins Konzept der natürlichen Selektion als einer der Triebkräfte der **Evolution**.

Matthias Schleiden und Theodor Schwann entwarfen 1839 die **Zelltheorie** und verhalfen dadurch der Embryologie zu großen Fortschritten. Die Zelltheorie besagt, dass der gesamte Körper aus Zellen und Zellprodukten besteht. Innerhalb kurzer Zeit entwickelte sich diese Theorie weiter zu der Auffassung, dass der Embryo aus einer einzigen Zelle – der *Zygote* – hervorgeht, die zahlreiche Teilungen durchläuft, um Gewebe und Organe zu bilden.

Wilhelm His (1831–1904), ein Schweizer Anatom und Embryologe, der in Leipzig lehrte, entwickelte und verbesserte Techniken für Fixierung, Schneiden und Färbung von Geweben sowie für die Anfertigung von Zeichnungen und Rekonstruktionsmodellen insbesondere von menschlichen Embryonen. Seine Methode der grafischen Darstellung bereitete den Weg für die heute am Computer erzeugten räumlichen embryologischen Abbildungen.

Franklin P. Mall (1862–1917) legte – inspiriert durch die Arbeiten von His – eine Sammlung menschlicher Embryonen für Forschungszwecke an. Malls Sammlung bildete den Grundstock der weltweit bekannten *Carnegie Collection* von Embryonen. Sie befindet sich mittlerweile im *National Museum of Health and Medicine* im *Armed Forces Institute of Pathology* in Washington, D. C.

Wilhelm Roux (1850–1924) leistete Pionierarbeit auf dem Gebiet der analytisch-experimentellen Untersuchungen der Entwicklungsphysiologie von Amphibien, die von Hans Spemann (1869–1941) fortgeführt wurde. Für seine Entdeckung des Phänomens der Induktion – d. h., dass und wie ein Gewebe das Schicksal eines anderen Gewebes determiniert (> Kap. 20.2.2) – erhielt Spemann 1935 den *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin*. Über Jahrzehnte arbeiteten daraufhin Wissenschaftler daran, die Substanzen zu isolieren, die von einem Gewebe an ein anderes abgegeben werden und auf diese Weise Induktionsvorgänge bewirken.

Gregor Mendel, ein österreichischer Mönch, demonstrierte 1865, nach welchen Regeln die **Vererbung** abläuft. Jedoch erkannten medizinische Wissenschaftler und Biologen noch viele Jahre lang nicht, welche Bedeutung diese Prinzipien für die Erforschung der Säugetierentwicklung haben.

Walther Flemming entdeckte 1878 die **Chromosomen** und zeigte ihre mögliche Rolle bei der Befruchtung auf. 1883 stellte Eduard van Beneden fest, dass reife Keimzellen eine geringere Anzahl von Chromosomen aufweisen als Körperzellen, und beschrieb einige Merkmale der **Meiose** – des Vorgangs, durch den die Chromosomenanzahl in den Keimzellen vermindert wird.

Sutton und Boveri stellten 1902 unabhängig voneinander fest, dass das Verhalten der Chromosomen während der Keimzellbildung und Befruchtung im Einklang mit den Mendel-Vererbungsregeln steht, und stellten die sog. **Chromosomentheorie der Vererbung** auf. Im selben Jahr berichtete Garrod von der Krankheit *Alkaptonurie* als dem ersten Beispiel von Mendel-Vererbung beim Menschen. Viele Genetiker betrachteten Garrod als den Vater der **medizinischen Genetik**. Schnell erkannte man, dass die Zygote die gesamte genetische Information enthält, die notwendig ist, um die Entwicklung eines neuen menschlichen Wesens zu steuern.

Felix von Winiwarter berichtete 1912 über erste Untersuchungen von menschlichen Chromosomen und gab dabei die Zahl der Chromosomen in Körperzellen mit 47 an. Painter kam dagegen 1923 zu dem Schluss, 48 sei die korrekte Anzahl, was weithin akzeptiert wurde, bis 1956 Joe Hin Tjio und Albert Levan feststellten, dass normale Körperzellen des Menschen nur 46 Chromosomen haben. Schon nach kurzer Zeit wurden in der Medizin Chromosomenuntersuchungen in vielfältiger Weise eingesetzt, z. B. in der klinischen Diagnose, zur Chromosomenkartierung (engl. *mapping*) und in der Pränataldiagnostik. Sobald das normale Chromosomenmuster sicher ermittelt war, stellte sich heraus, dass einige Menschen mit angeborenen Anomalien eine davon abweichende Anzahl von Chromosomen haben. Eine neue Ära in der medizinischen Genetik begann, als Lejeune und seine Kollegen 1959 zeigten, dass Kinder mit Mongolismus (mittlerweile als *Downsyndrom* oder *Trisomie 21* bezeichnet) 47 statt der üblichen 46 Chromosomen in ihren Körperzellen haben. Heute weiß man, dass **Chromosomenaberrationen** eine wichtige Ursache von

angeborenen Anomalien und für das Absterben von Embryonen sind (> Kap. 21).

James Watson und Francis Crick entzifferten 1953 die molekulare Struktur der DNA und begründeten so die *Molekulargenetik*. Im Jahr 2000 wurde das menschliche Genom sequenziert, und somit wurden zahlreiche strukturelle Eigenschaften der Gene auf den 46 menschlichen Chromosomen entschlüsselt. Seitdem haben sich die Kosten und der Zeitaufwand für die Sequenzierung eines kompletten menschlichen Embryonen geradezu „dezimiert“ und einige überraschende Fakten zur Zahl der Gene und Pseudogene im menschlichen Genom („nur“ etwa 20.500 Gene) und zu interindividuellen Unterschieden geliefert.

Die schnellen Fortschritte in der Molekularbiologie haben innerhalb der letzten Jahrzehnte zahlreiche hoch entwickelte Techniken hervorgebracht – z. B. die rekombinante DNA-Technologie, chimärische Modellorganismen, transgene Mäuse und die Stammzellmanipulation. Mittlerweile werden diese Methoden in großem Umfang in Forschungslaboratorien eingesetzt, um so vielfältigen Fragestellungen nachzugehen wie der zeitlichen und örtlichen Expression spezifischer Gene, der molekularen Steuerung der Zellbewegungen, die zur Morphogenese beitragen, oder wie Zellen darauf festgelegt werden, die verschiedenen Anteile eines Embryos zu bilden. Als wichtige Regulatorsubstanzen der Embryonalentwicklung ermittelte man neben verschiedenen Klassen von Transkriptionsfaktoren (s. u.) und extrazellulären Signalmolekülklassen und ihren Inhibitoren und Rezeptoren die Funktion von kleinen RNA-Sequenzen, sog. Mikro-RNAs, die gerade auch in der Entwicklung spezifisch für bestimmte kodierende Gene produziert werden; im Sinne einer sog. „RNA interference“ (RNAi) beeinflussen sie die Transkription und Translation und regulieren damit die Entwicklung auf weiterer Ebene zusätzlich zu interzellulären Signalen, Transkription und epigenetischer Modifizierung der DNA (> Kap. 20.3.3). Hierfür wurde im Jahr 2006 der *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin* an Andrew Fire und Craig C. Mello vergeben. Erst zehn Jahre zuvor, im Jahr 1995, war der *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin* an Edward Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wieschaus für ihre Entdeckung von Genen verliehen, die die Embryonalentwicklung steuern, darunter auch die Familie der sog. **Homöobox-Gene (HOX-Gene)**. Ebenfalls überraschend und möglicherweise „Nobelpreis-trächtig“ ist die Erweiterung des seit Aristoteles bekannten und durch Harvey unter dem Begriff der „Epigenese“ in die Literatur eingeführten Konzepts der „epigenetischen Entwicklung“ (s. o.) – zur Epigenetik, die zunächst von Conrad H. Waddington in den 30er-Jahren des 20. Jahrhundert unter entwicklungsbiologischen Aspekten aus Epigenese und Genetik zusammengefügt wurde, heute jedoch durch konkrete molekulare Mechanismen belegt ist: Die Epigenetik beschreibt vererbare Phänomene, die nicht durch Unterschiede in der Gensequenz, sondern durch Faktoren bestimmt werden, die „auf“ der DNA liegen, also wörtlich umschrieben als „epigenetisch“ bezeichnet werden. Dazu zählen Veränderungen in der „Erreichbarkeit“ von Genen für ihre Nutzung (d. h. Transkription) durch Methylierung der DNA selbst oder durch Acetylierung der (DNA-bindenden) Histone (> Kap. 20.3.3). Die Ausstattung der DNA mit diesen Modifikationen – auch als Imprinting der DNA

bezeichnet – wird über die DNA der Gameten an die nächste Generation weitergegeben.

Ebenfalls mit dem *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin* belohnt wurde Robert G. Edwards im Jahr 2010; zusammen mit Patrick Steptoe war er Wegbereiter einer revolutionären Entwicklung in der Geschichte der menschlichen Fortpflanzung – der Technik der *In-vitro-Fertilisation (IVF)*; ihre Forschung resultierte 1978 in der Geburt von Louise Brown, dem ersten „Retortenbaby“. Dank dieser neuen reproduktionsmedizinischen Technologie konnten seitdem mehr als zwölf Millionen unfruchtbarer Paare weltweit Eltern werden; in den USA wurden im Jahr 2021 etwa 2,3 % aller Neugeborenen durch IVF oder andere (künstlich) assistierte Reproduktionstechniken (ART) erzeugt.

Die Techniken der IVF waren auch Voraussetzung für die erste erfolgreiche Klonierung eines Säugetiers: Das **Schaf Dolly** wurde 1997 von Ian Wilmut und seinen Kollegen geklont, indem sie den Kern einer ausdifferenzierten, adulten Körperzelle in eine entkernte Eizelle transferierten und diese dann in den Uterus eines Leihmuttertterschafts einbrachten. Später wurden dann auch andere Tiere (z. B. Mäuse, Katzen, Hunde, Kühe und Schweine) mehr oder weniger erfolgreich aus kultivierten differenzierten, adulten Zellen geklont. Dass mit einem solchen Kerntransfer komplette adulte Organismen erzeugt, d. h. die Geninformation z. B. einer adulten Darmepithelzelle reaktiviert („reprogrammiert“) werden können, war bereits seit den 1960er-Jahren durch die Experimente mit Froschzellen belegt, die der britische Biologe John Gurdon in Oxford durchgeführt hatte und für die auch er schließlich im Jahr 2012 den *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin* verliehen bekam. Die theoretische Möglichkeit des Klonens von Menschen hat aufgrund der sozialen, ethischen und juristischen Brisanz eine weitreichende öffentliche Diskussion ausgelöst. Hierbei kann man das therapeutische Klonen zur Gewinnung embryonaler Stammzellen vom reproduktiven Klonen unterscheiden, bei dem vollständige lebensfähige Individuen erzeugt werden sollen. Aufgrund der inzwischen bekannten erheblichen Probleme beim Klonen von Tieren würde das reproduktive Klonen von Menschen neben ethischen Bedenken auch die große Gefahr bergen, dass Kinder mit schweren Fehlbildungen und Erkrankungen geboren werden.

Das Konzept der Reprogrammierung des adulten Genoms zur Erzeugung von Stammzellen der embryonalen Entwicklung wurde nicht zuletzt gefördert durch die Entdeckung von **embryonalen Stammzellen** in der frühen Blastozyste der Maus in den 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts in zwei unabhängigen Arbeitsgruppen (Martin Evans und Matthew Kaufman in Cambridge und Gail R. Martin in San Francisco). Diese Zellen konnten nach Retransplantation in Blastozy-

sten, die damit den embryonalen Stammzellen als Wirt dienen und selbst in den Uterus eines Ammentieres übertragen werden mussten, zu allen Zelltypen des neugeborenen Tieres beitragen. Aus bisher ungeklärten Gründen ist dieser doppelte Transfer bei allen anderen Säugerspezies ungleich schwieriger und bisher nur bei wenigen Arten gelungen. Unter diesen Arten sind seit 1998 jedoch auch Primaten und der Mensch: James Thomson hatte an der Universität von Wisconsin in Madison zunächst bei Affen und später auch beim Menschen solche Stammzellen aus der inneren Zellmasse (dem Embryoblast) von Blastozysten isoliert, die *in vitro* fertilisiert worden waren. Diese embryonalen Stammzellen sind **pluripotent** – d. h., sie können sich in verschiedene Zelltypen des menschlichen Organismus differenzieren, wenn man sie unter geeigneten Bedingungen *in vitro* hält (> Kap. 20.2.1).

Erneut bahnbrechend war im Jahr 2007 die Definition von nur vier Faktoren (Oct3/4, Sox2, Klf4 und c-Myc), nach ihrem Entdecker Shinya Yamanaka als „Yamanaka-Faktoren“ bezeichnet, die als Gen-regulierende Transkriptionsfaktoren nahezu jede beliebige adulte Körperzelle *in vitro* in den von embryonalen Stammzellen bekannten pluripotenten Zustand bringen können. In der Folge können die mit den embryonalen Stammzellen gewonnenen entwicklungsbiologischen Erkenntnisse und vielfältige neue Therapiemöglichkeiten nun „personalisiert“ werden: Bei Krankheiten, die mit Gewebeerstörungen einhergehen, wie dem Herzinfarkt oder der Parkinson-Krankheit, werden aus gesunden adulten Geweben eines betroffenen Patienten – das sind etwa Bindegewebszellen der Haut – *in vitro* zunächst pluripotente Stammzellen induziert (iPS) und danach zu Herzmuskel- bzw. Nervenzellen reprogrammiert, um nach Transplantation Ersatzgewebe zu erzeugen, dabei aber immunologische Abstoßungsreaktionen zu vermeiden. Da auch mit solchen Zellen unter geeigneten Bedingungen – wie beim reproduktiven Klonen (s. o.) – Frühstadien vollständiger Embryonen erzeugt werden können, sind von einem international zusammengesetzten Konsortium, in dem nahezu alle auf diesem Gebiet führenden Arbeitsgruppen vertreten sind, erneut Richtlinien zum wissenschaftlich und ethisch verantwortbaren Umgang mit solchen Methoden entwickelt worden. Ein wichtiger Schritt dabei ist die Bezeichnung der auf diese Weise konstruierten Frühstadien als „Embryo-Modelle“. Diese Bezeichnung stellt klar, dass die so konstruierten Gebilde nicht in die Gebärmutter einer Frau transferiert werden dürfen; sie dürfen ausschließlich *in vitro* gehalten und bis zu einem bestimmten Stadium kultiviert werden, um z. B. die Grundlagenforschung in der Entwicklungsbiologie voranzutreiben oder pharmakologische Wirkstoffe zu testen.

Klinisch orientierte Fragen

Frage 1–1

Wie nennt man den menschlichen Embryo ganz am Anfang seiner Entwicklung?

- Warum ist dies ein passender Begriff?
- Könnte man ihn auch als Konzeptus bezeichnen?

Frage 1–2

Worin unterscheiden sich die Begriffe *Konzeptus* und *Abort*?

Frage 1–3

Was versteht man unter der Bezeichnung „Embryomodel“?

Frage 1–4

Welche Ereignisse finden während der Pubertät statt?

- Sind sie bei Mädchen und Jungen gleich?
- Was ist das jeweilige Durchschnittsalter, in dem die Pubertät bei Mädchen und Jungen eintritt?

Frage 1–5

Worin unterscheiden sich die Begriffe *Embryologie* und *Teratologie*? Lassen sich die beiden Wissenschaftsdisziplinen in der klinischen Praxis anwenden?

Antworten zu diesen Fragen finden Sie am Buchende.

ZITIERTE UND WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Aubert H., Wimmer F., Aristoteles. *De generatione animalium*. 1860; Engelmann. Leipzig.
- Astarástoae V., Ioan B. G., Rogozia L. M. et al: Advances in genetic editing of the human embryo. *Am J Ther*. 2023; 30(2); e126–e133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001604>
- Churchill F. B. The rise of classical descriptive embryology. *Dev Biol (NY)*. 1991; 7: 1
- De Beer G. *Embryos and ancestors*. 3rd ed. 1958; Clarendon Press. Oxford.
- Devlin H. Embryological models in ancient philosophy. *Phronesis*. 2005; 50: 1–42.
- Dunstan G. R. *The Human Embryo. Aristotle and the Arabic and European Traditions*. 1990; University of Exeter Press. Exeter.
- Enke U. *Von der Schönheit der Embryonen. Samuel Thomas Soemmerring's Werk Icones embryonum humanorum (1799)*. Duden B. Schlumbohm J. Veit P. *Geschichte der Schwangerschaft, 17.–20. Jahrhundert*. 2002; Vandenhoeck und Ruprecht. Göttingen. 205–235.
- Hopwood N. A history of normal plates, tables and stages in vertebrate embryology. *Int J Dev Biol*. 2007; 51: 1. 1–26.
- Kohl F. Karl Ernst von Baer, 1792–1876. Zum 200. Geburtstag des „Vaters der Embryologie“. *Dtsch Med Wochenschr*. 1992; 117: 1976
- Ludwig, T. E., P. W. Andrews, I. Barbaric, N. Benvenisty, A. Bhattacharyya, J. M. Crook, L. M. Daheron, J. S. Draper, L. E. Healy, M. Huch, M. S. Inamdar, K. B. Jensen, A. Kurtz, M. A. Lancaster, P. Liberali, M. P. Lutolf, C. L. Mummery, M. F. Pera, Y. Sato, N. Shimasaki, A. G. Smith, J. Song, C. Spits, G. Stacey, C. A. Wells, T. Zhao and J. T. Moshier. ISSCR standards for the use of human stem cells in basic research. *Stem Cell Reports*. 2023 Sep 12;18(9):1744–1752. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2023.08.003>.
- Martinez Arias, A., N. Rivron, N. Moris, P. Tam, C. Alev, J. Fu, A. K. Hadjantonakis, J. H. Hanna, G. Minchiotti, O. Pourquie, G. Sheng, L. Solnica Krezel, J. V. Veenvliet and A. Warmflash. Criteria for the standardization of stem-cell-based embryo models. *Nat Cell Biol*. 2024 Oct;26(10):1625–1628. doi: <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01492-x>.
- Moore K. L., Persaud T. V. N., Shiota K. *Color Atlas of Clinical Embryology*. 2nd ed. 2000; WB Saunders. Philadelphia.
- Needham J. A. *History of Embryology*. 2nd ed. 1959; Cambridge University Press. Cambridge.
- Nüsslein-Volhard C. *Coming to Life: How Genes Drive Development*. 2006; Kales Press. Carlsbad, CA.
- O'Rahilly R., Müller F. *Developmental Stages in Human Embryos*. 1987; Carnegie Institution of Washington 637. Washington, D. C.
- Pera M. F., Tam P. P. L. Extrinsic regulation of pluripotent stem cells. *Nature*. 2010; 465: 713
- Persaud T. V. N. *A History of Anatomy: The Post-Vesalian Era*. 1997; Charles C. Thomas. Springfield, IL.
- Pinto-Correia C. *The Ovary of Eve: Egg and Sperm and Preformation*. 1997; University of Chicago Press. Chicago.
- Preus A. Galen's Criticism of Aristotle's Conception Theory. *Journal of the History of Biology*. 1977; 10: 65–85.
- Richardson, M. K. Theories, laws, and models in evo-devo. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2022 Jan;338(1–2):36–61. doi: <https://doi.org/10.1002/jez.b.23096>. Epub 2021 Sep 27
- Rossant J. Why study human embryo development? *Dev Biol*. 2024 May;509:43–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2024.02.001>. Epub 2024 Feb 5.
- Sander K. On the causation of animal morphogenesis: concepts of German-speaking authors from Theodor Schwann (1839) to Richard Goldschmidt (1927). *Int J Dev Biol*. 1996; 40: 7–20.
- Schmitt S. From eggs to fossils: epigenesis and transformation of species in Pander's biology. *Int J Dev Biol*. 2005; 49: 1. 1–8.
- Shahbazi, M. N. and V. Pasque. Early human development and stem cell-based human embryo models. *Cell Stem Cell*. 2024 Oct 3;31(10):1398–1418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.09.002>.
- Streeter G. L. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1942; 30: 211
- Sturmey, R. Guidelines on lab-grown embryo models are strong enough to meet ethical standards - and will build trust in science. *Nature*. 2024 Aug;632(8023):9. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02446-x>
- Takahashi, K., K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda and S. Yamanaka. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 Nov 30;131(5):861–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
- Vogt W. Hans Spemann zum 60. Geburtstag. *Roux' Arch Dev Biol*. 1929; 116: XIII–XIXV.
- von Baer K. E. *Über die Entwicklungsgeschichte der Thiere. Beobachtung und Reflexion*. Erster Theil. 1828; Bei den Gebrüdern Bornträger. Königsberg.

2

Erste Woche: Beginn der menschlichen Entwicklung

2.1 Gametogenese	18	2.4 Keimzellentransport	33
2.1.1 Meiose	18	2.4.1 Eizelltransport	33
2.1.2 Spermatogenese	21	2.4.2 Spermientransport	33
2.1.3 Oogenese	21	2.5 Spermienreifung	34
2.1.4 Männliche und weibliche Gameten im Vergleich ...	24	2.6 Lebensdauer der Keimzellen	35
2.2 Uterus, Eileiter und Ovarien	25	2.7 Befruchtung (Konzeption)	35
2.2.1 Uterus	25	2.7.1 Schritte der Befruchtung	35
2.2.2 Eileiter (Tuba uterina)	25	2.8 Furchungsteilungen der Zygote	42
2.2.3 Ovarien	25	2.9 Bildung und Differenzierung der Blastozyste ..	44
2.3 Weiblicher Zyklus	27		
2.3.1 Ovarieller Zyklus	27		
2.3.2 Ovulation (Follikelsprung)	30		
2.3.3 Menstruationszyklus	32		

Zur Orientierung

Die vorgeburtliche Entwicklung des Menschen beginnt, wenn sich ein Spermium (der männliche Gamet) und eine Oozyte (der weibliche Gamet) zu einer einzelnen Zelle, **der Zygote**, vereinigen. Im Prinzip und bei mikroskopischer Betrachtung ist diese Vereinigung, die sog. **Befruchtung** (Fertilisation), ein einfacher Vorgang; sie kann jedoch bei funktioneller Analyse in zahlreiche Einzelschritte unterteilt werden. Nach der Befruchtung behält die Zygote dieselbe Größe wie die ursprüngliche Eizelle: Sie ist im Vergleich zu allen anderen Zellen unseres Körpers riesig, allerdings mit dem bloßen Auge nur gerade eben als winziger Punkt zu erkennen. Die Zygote markiert den Anfang der Entwicklung eines einzigartigen Individuums und enthält dafür auf den *Chromosomen* eine einmalige Kombination von Genen (den kleinsten Einheiten vollständiger Erbinformation), die sowohl von der Mutter als auch vom Vater stammen. Die Zygote ist auch die Urform einer *totipotenten Zelle*; Schritt für Schritt kann sie sich durch Zellteilung, Differenzierung und Zellwanderung zu einem vielzelligen, menschlichen Organismus entwickeln.

Wenn auch die menschliche Entwicklung mit der Befruchtung beginnt, werden Stadien und Dauer der nachfolgenden

Schwangerschaft in der klinischen Medizin doch nach dem Beginn der letzten normalen Menstruationsblutung berechnet, denn dieser Zeitpunkt ist in den meisten Fällen leicht festzustellen. Da die Menstruationsblutung in der Regel 14 Tage vor der Ovulation, d. h. 14 Tage vor der Bereitstellung der Oozyte für die Befruchtung, beginnt (➤ Abb. 1.1), übertrifft das so errechnete **Menstruationsalter** (Gestationsalter) das eigentliche **Schwangerschaftsalter** (Ovulationsalter) um etwa zwei Wochen. Das **Plazentationsalter** wird sogar um nahezu drei Wochen überschätzt, da der Embryo erst am 20. Tag nach der letzten normalen Menstruationsblutung mit der Einnistung (**Implantation**) in die Gebärmutter (Uterus) beginnt.

Bevor im Folgenden der Beginn der embryonalen Entwicklung im Detail beschrieben wird, sollen Entwicklung und Differenzierung der Keimzellen (**Gametogenese**) und die weiblichen und männlichen Fortpflanzungsorgane in einem kurzen Überblick dargestellt werden, um so das Verständnis der zellulären Vorgänge bei den ersten Entwicklungsschritten zu erleichtern.

2.1 Gametogenese

Die **Gametogenese** beschreibt die Bildung und Reifung spezieller generativer Zellen, der **Gameten** (Keimzellen, Geschlechtszellen; von griech. *gamete[s]* = Ehefrau/Ehemann), in denen Erbsubstanz und Zytoplasma auf die Befruchtung vorbereitet werden. Obwohl die Gameten bei der Befruchtung eine Zygote bilden, die totipotent und damit *per definitionem* undifferenziert ist, sind sie selbst – entsprechend den bei Mann und Frau unterschiedlichen Anforderungen vor oder während der Befruchtung – hochspezialisierte Zellen mit einer Differenzierungsform, die unterschiedlicher kaum sein könnte (➤ Abb. 2.5). Die Gametogenese beim Mann (**Spermatogenese**) und bei der Frau (**Oogenese**) (➤ Abb. 2.1) zeigt deshalb z. T. stark unterschiedliche Formen, Reifungsmechanismen und Zeitabläufe; die Gametogenese beinhaltet jedoch bei beiden Geschlechtern die Reifeteilung (Meiose), die bei allen Spezies mit geschlechtlicher Fortpflanzung (einschließlich der Bäckerhefe) notwendig ist, um die speziesabhängige, d. h. die im biologischen Sinn **spezifische** genetische Struktur trotz der Zellfusion bei der Befruchtung über die Generationen hinweg zu erhalten.

2.1.1 Meiose

Damit die Zahl der Chromosomen nach der geschlechtlichen Fortpflanzung gleich bleibt, dürfen Keimzellen nur halb so viele Chromosomen (nämlich einen einfachen, **haploiden** Chromosomensatz) enthalten wie die somatischen (Körper-)Zellen mit ihrem doppelten (**diploiden**) Satz. Für diesen Zweck hat sich mit der Meiose (**Reifeteilung** oder **Reduktionsteilung**; griech. *meiosis* = Verminderung) eine spezielle Form der Zellteilung entwickelt: Bei der Meiose folgen zwei Teilungen unmittelbar aufeinander, die jeweils eine Pro-, Meta-, Ana- und Telophase haben, jedoch nicht vollkommen identisch sind (s. u.). Diploide (griech. *diplos* = doppelt) Vorstufen der Keimzellen werden dadurch in reife haploide (griech. *haplos* = einfach) Gameten (Spermien und Oozyten) umgewandelt. Die Meiose tritt nur bei der Bildung von Keimzellen auf und ist die Grundlage für die geschlechtliche Fortpflanzung (➤ Abb. 2.2).

Der Grad der **Ploidie** einer Zelle (haploid, diploid etc.) richtet sich nach der spezifischen Zahl der Chromosomen ($n = 23$ beim Menschen). Jedes Chromosom ist ein riesiges, zu einem breiten Strang aufgeknäultes Fadenmolekül (DNA-Doppelstrang) und durch eine etwa mittige, kurze Einschnürung – das **Zentromer** (oder Kinetochor) – gekennzeichnet. Vor der DNA-Replikation, in der S(Synthese)-Phase eines normalen Zellzyklus, liegt jedes Chromosom als einzelner DNA-(Doppel-)Strang (**Chromatid**) vor. Bei $46 (= 2n)$ Chromosomen einer Zelle gibt es also von jedem Chromosom jeweils eine Kopie, das heißt insgesamt 46 Kopien ($= 2c$, dabei steht c für das spezifische „Complement“ oder die spezifische „Copy“-Zahl der Zelle). Bei der DNA-Replikation wird an jedem Chromosom eine vollständige neue Kopie gebildet, die theoretisch nicht vom Ursprungschromosom zu unterscheiden ist. In diesem Zustand besteht jedes Chromosom (definiert durch sein Zentromer) aus zwei Schwesterchromatiden, die der Länge

nach, besonders eng am Zentromer, miteinander verbunden sind. Die Zelle hat jetzt immer noch $2n$ Chromosomen und ist diploid; wegen der abgelaufenen DNA-Replikation hat sie aber $4c$ Chromatiden.

Die **erste meiotische Teilung** (erste Reifeteilung) ist die eigentliche **Reduktionsteilung**, denn in ihrer Anaphase (**Anaphase I**) werden die Zentromere nicht geteilt. Vielmehr wandert je ein Zentromer von jedem Chromosomenpaar zu einem der beiden Pole des ersten meiotischen Spindelapparates, sodass ganze Chromosomen auf die entstehenden Tochterzellen gleichmäßig verteilt werden, dort geringgradig decondensieren und kurzzeitig mit einer neuen Kernhülle umgeben werden. Die Zahl der Chromosomen innerhalb eines Zellkerns wird dabei vom diploiden auf einen haploiden Satz reduziert, und die DNA-Menge der Tochterzellen kann dementsprechend mit $1n$ und $2c$ angegeben werden.

Der Anaphase I geht eine ausgedehnte, bei der menschlichen Spermatogenese z. B. 24 Tage währende **Prophase** voraus, die nach zunehmendem Granulierungsgrad des Chromatins in histologischen Präparaten in die Phasen Leptotän, Zygotän, Pachytän und Diplotän eingeteilt wird. Die lange Prophase wird dazu benötigt, dass sich die **homologen** (d. h. die sich in ihrer genetischen Information entsprechenden, jeweils von einem Elternteil des Individuums stammenden) Chromosomen finden und zu sog. **Tetraden** (oder Bivalenten) eng aneinanderlagern, um in scheinbar unendlich vielen Kombinationen homologe Chromatidenabschnitte untereinander auszutauschen (**Crossing-over**); dabei ändert sich die Gesamtmenge der genetischen Information auf einem Chromosom nicht. Das Crossing-over findet in der Regel zwischen den Schwesterchromatiden von homologen Chromosomen und nicht innerhalb desselben Chromosoms statt. Auf jedem Chromatid entstehen so neue Kombinationen von mütterlichen und väterlichen Genen, die später die Grundlage für die individuelle Erscheinungsform (**Phänotyp**) des mit diesem Gameten gezeugten Individuums bilden. Die X- und Y-Chromosomen sind als Geschlechtschromosomen keine Homologe, aber sie haben kurze homologe Segmente an ihren Enden, in denen das Crossing-over stattfinden kann. Für ein erfolgreiches Crossing-over müssen die Chromatiden der homologen Chromosomen bei der ersten meiotischen Teilung an den Überkreuzungsstellen (**Chiasmata**) wieder voneinander gelöst werden (engl. *disjunction*).

Die **zweite meiotische Teilung** (2. Reifeteilung) folgt der ersten ohne eine normale Interphase (d. h. ohne den Schritt der DNA-Replikation): Jedes Chromosom kondensiert erneut und wird nun am Zentromer geteilt, damit die Schwesterchromatiden voneinander getrennt und zu den gegenüberliegenden Zellpolen gezogen werden können. So ergibt sich, dass im haploiden Chromosomensatz (mit 23 Chromosomen) in jeder aus der Meiose hervorgegangenen Tochterzelle jeweils nur ein Repräsentant eines jeden Chromosomenpaares (sozusagen ein Einzelchromatid) enthalten ist; die DNA-Menge der vier Tochterzellen der Meiose beträgt dementsprechend $1n$ und $1c$. Die zweite Reifeteilung verläuft also ähnlich wie eine normale Mitose, jedoch mit dem Unterschied, dass der Chromosomensatz der in die zweite Reifeteilung eintretenden Zelle bereits vor Beginn der Teilung haploid ist.

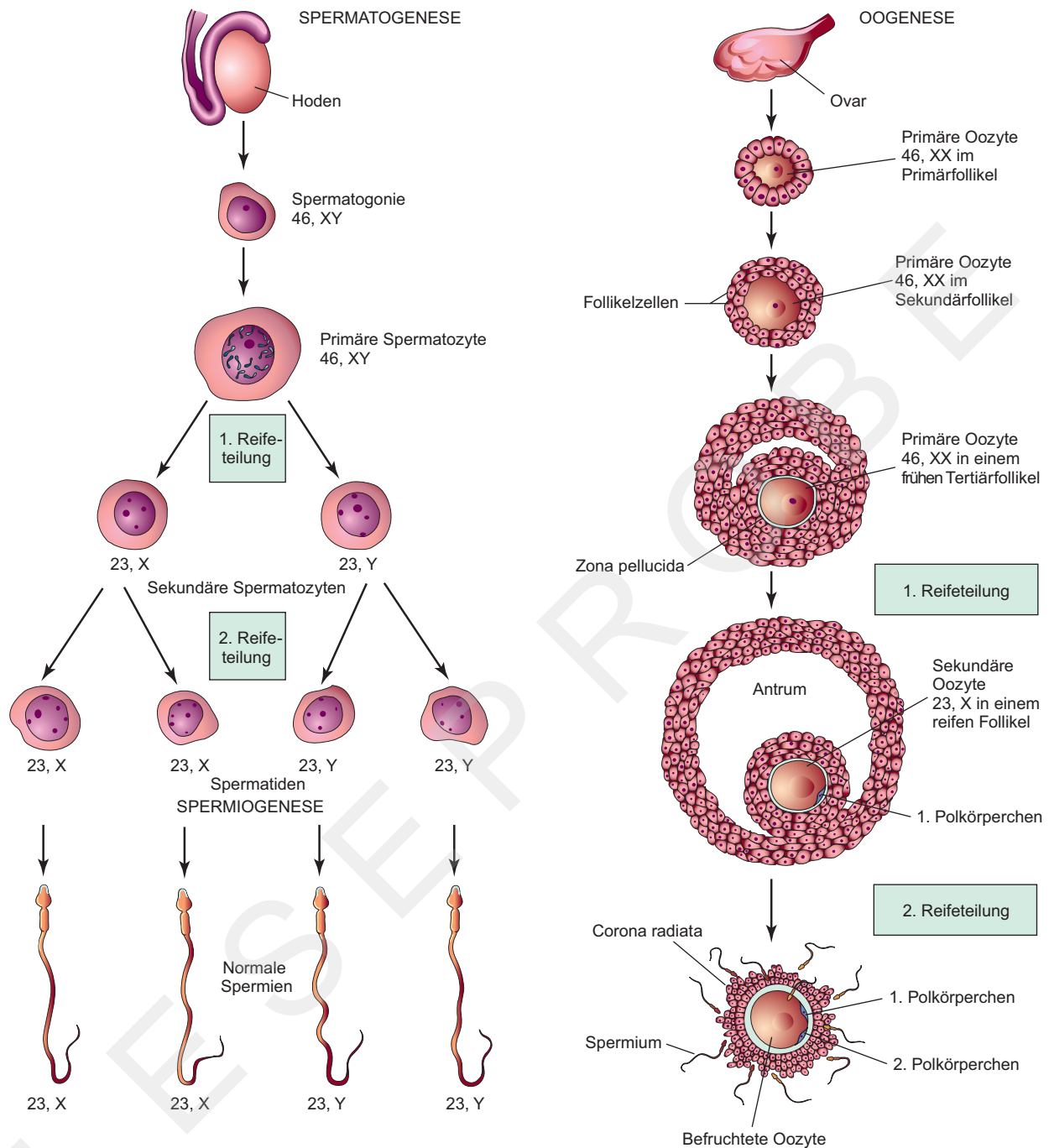


Abb. 2.1 Normale Gametogenese – Vergleich von Spermatogenese und Oogenese. Die Oogonien sind in dieser Abbildung nicht eingezeichnet, da sie sich schon vor der Geburt zu primären Oozyten differenzieren. Die Zahlenangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Chromosomen einschließlich der nach dem Komma bezeichneten Geschlechtschromosomen. Durch die beiden Reifeteilungen wird der diploide Chromosomensatz von 46 auf den haploiden Satz mit 23 Chromosomen reduziert. Aus einer primären Spermatozyte bilden sich vier Spermien; aus einer primären Oozyte geht nur eine reife Oozyte hervor, denn das Zytoplasma der Oozyte geht fast vollständig auf eine große Zelle, die reife Oozyte, über. Die Polkörperchen erhalten nur die „überflüssigen“ Chromosomen und sind daher kleine funktionslose Zellen, die in der ersten Woche der Entwicklung degenerieren.

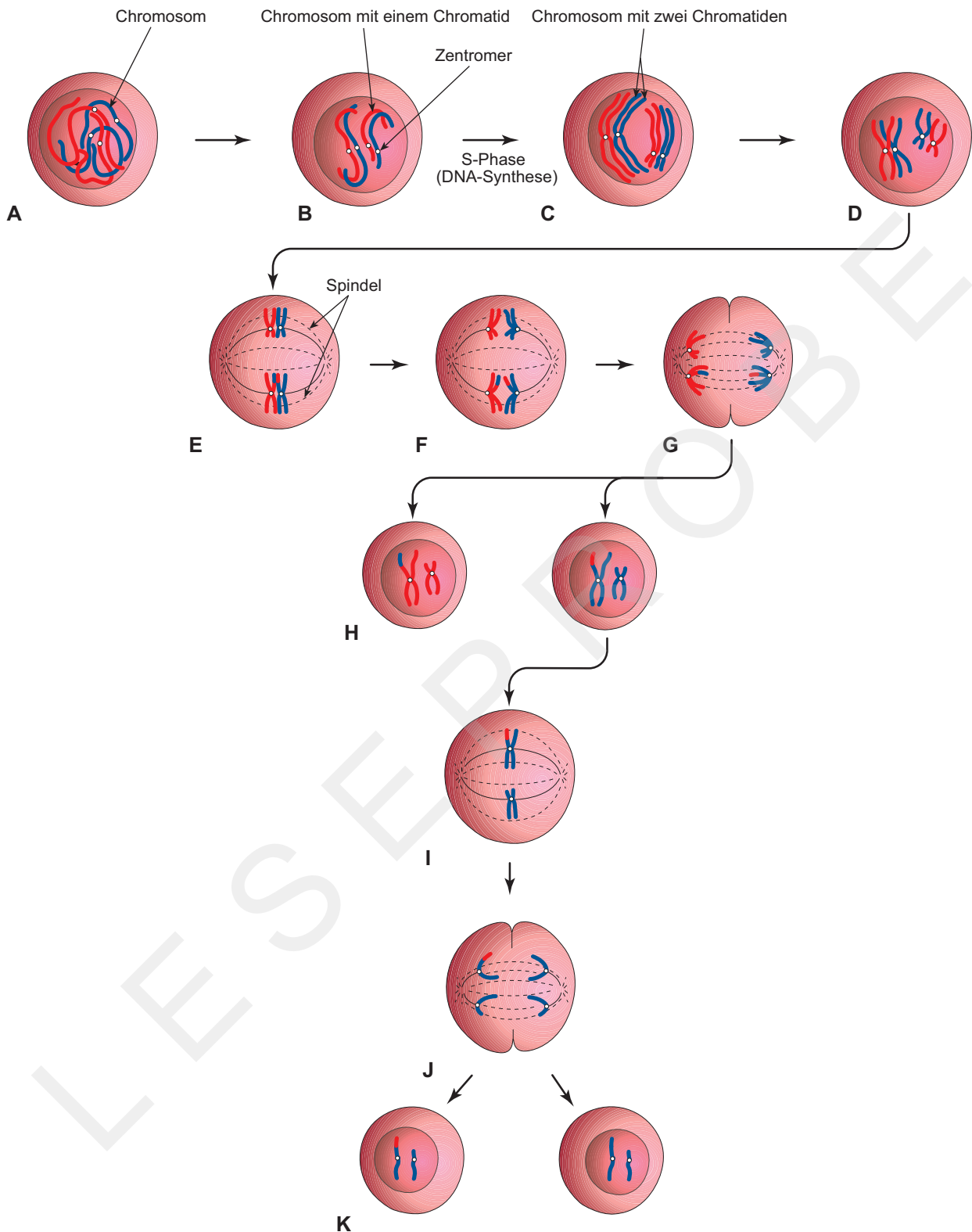


Abb. 2.2 Schematische Darstellung der Meiose. Nur zwei der 46 Chromosomenpaare einer normalen menschlichen Zelle sind eingezeichnet. **A–D)** Stadien der Prophase der ersten Reifeteilung: Homologe Chromosomen ordnen sich zu Paaren an; jedes Chromosom des Paares besteht bereits aus zwei Chromatiden. Durch das Crossing-over innerhalb eines Paares kommt es zum Austausch von Chromatidsegmenten. **E)** Metaphase: Die jeweiligen Chromosomen eines Paares richten sich an der mitotischen Spindel aus. **F)** Anaphase. **G)** Telophase: Die Chromosomen wandern zu den entgegengesetzten Polen der Zelle. **H)** Verteilung der elterlichen Chromosomenpaare am Ende der ersten Reifeteilung. Die entstandenen Tochterzellen sind haploid. **I–K)** Die zweite Reifeteilung entspricht einer mitotischen Teilung ohne zwischengeschaltete DNA-Vermehrungsphase.

14 Skelettsystem

14.1 Knochen und Knorpel	375	14.3 Achsenskelett	381
14.1.1 Histogenese des Knorpels	376	14.3.1 Wirbelsäule	381
14.1.2 Histogenese des Knochens	376	14.3.2 Rippen	385
14.2 Gelenke	380	14.3.3 Sternum	386
14.2.1 Syndesmosen	380	14.3.4 Schädel	386
14.2.2 Synchondrosen	380	14.4 Extremitätenskelett	389
14.2.3 Diarthrosen	380		

Zur Orientierung

Das Skelettsystem entwickelt sich zum größten Teil aus Zellen des Mesoderms, im Kopf- und Halsbereich zusätzlich auch aus Neuralleistenzellen. Wenn sich die *Chorda dorsalis* und das Neuralrohr ausbilden, verdickt sich das Mesoderm lateral der Chorda und bildet die zwei longitudinal verlaufenden Säulen des **paraxialen Mesoderms** (> Abb. 14.1 A und B). Ab dem Ende der dritten Woche werden diese Säulen – etwa auf halber Strecke der Chorda beginnend und dann nach kaudal fortschreitend – in segmentale Mesodermabschnitte unterteilt, die **Somiten** (> Abb. 14.1 C, > Kap. 4). Zunächst erscheinen die Somiten als perlenartige Vorwölbungen unter der dorsolateralen Oberfläche des Embryos (s. z. B. > Abb. 4.7 und > Abb. 5.7), aber unter dem Einfluss von Signalmolekülen aus *Chorda dorsalis*, Neuralrohr und Oberflächenektoderm beginnen sich die am weitesten kranial liegenden Somiten bereits in der vierten Woche abzuflachen und in zwei Abschnitte zu differenzieren (> Abb. 14.1 D):

- in einen ventromedialen Abschnitt, das **Sklerotom**, dessen Zellen die Wirbel und Rippen bilden, und
- in einen dorsolateralen Abschnitt, das **Dermomyotom**, aus dem sich einerseits **Myoblasten** (primordiale Muskelzellen) und andererseits viele Anteile der **Dermis** bilden.

Lange Zeit wurden die vorübergehend auftretenden Zellschichten des Dermomyotoms als *Dermatom* (außen) und *Myotom* (innen) bezeichnet; nach heutigem Verständnis liefern jedoch beide Zellschichten Vorläufer für beide der infrage kommenden Zellarten (Myoblasten und Fibroblasten), sodass die Begriffe „Myotom“ und „Dermatom“ in diesem Zusammenhang nicht mehr sinnvoll verwendet werden können.

Das **Mesenchym** (embryonales Bindegewebe), das die Anlagen der Skelettelemente umgibt, wird größtenteils von **Mesodermzellen** des unsegmentierten Seitenplattenmesoderms geliefert. Im Kopfbereich leitet sich dieses Mesenchym außerdem von der Neuralleiste ab, sodass die **Neuralleistenzellen**, die in die Schlundbögen einwandern, neben den Knochen auch das Bindegewebe der kraniofazialen Strukturen bilden. **Homöobox (HOX)- und Pax-Gene** regulieren dabei die Migration und die anschließende Differenzierung der Neuralleistenzellen (wie auch der oben erwähnten Abkömmlinge der Somitenzellen) und spielen eine entscheidende Rolle bei der komplexen Musterbildung im Kopf- und Gesichtsbereich (> Kap. 9).

14.1 Knochen und Knorpel

Die meisten Knochen des menschlichen Körpers erscheinen zunächst als **Kondensationen** mesenchymaler Zellen, die wie einfache Modelle der späteren Knochenform aussehen. Diese Kondensation ist das Ergebnis einer selektiven Genaktivität, die der darauffolgenden **Differenzierung**, meist zunächst zu Knorpelgewebe, vorausgeht (> Abb. 14.2). Die Mitglieder der TGF β (Transforming growth factor- β)-Genfamilie (nicht zuletzt die Bone morphogenetic proteins) sowie andere Signalkaskaden (darunter diejenigen der

Wnt- und Hedgehog-Familie) sind dabei in verschiedenen Stadien der Knorpel- und Knochenbildung beteiligt.

Die Umwandlung der mesenchymalen Urform in ein knorpeliges Vorläufermodell bildet den Ausgang der Entwicklung bei den meisten Extremitätenknochen; die nachfolgende Verknöcherung erfolgt im Wesentlichen durch **chondrale Osteogenese (chondrale Ossifikation)**. Die meisten platten Knochen entstehen dagegen direkt aus einem mesenchymalen Blastem; dieser Typ der Knochenbildung wird als **desmale** (oder **membranäre**) **Osteogenese** bezeichnet.

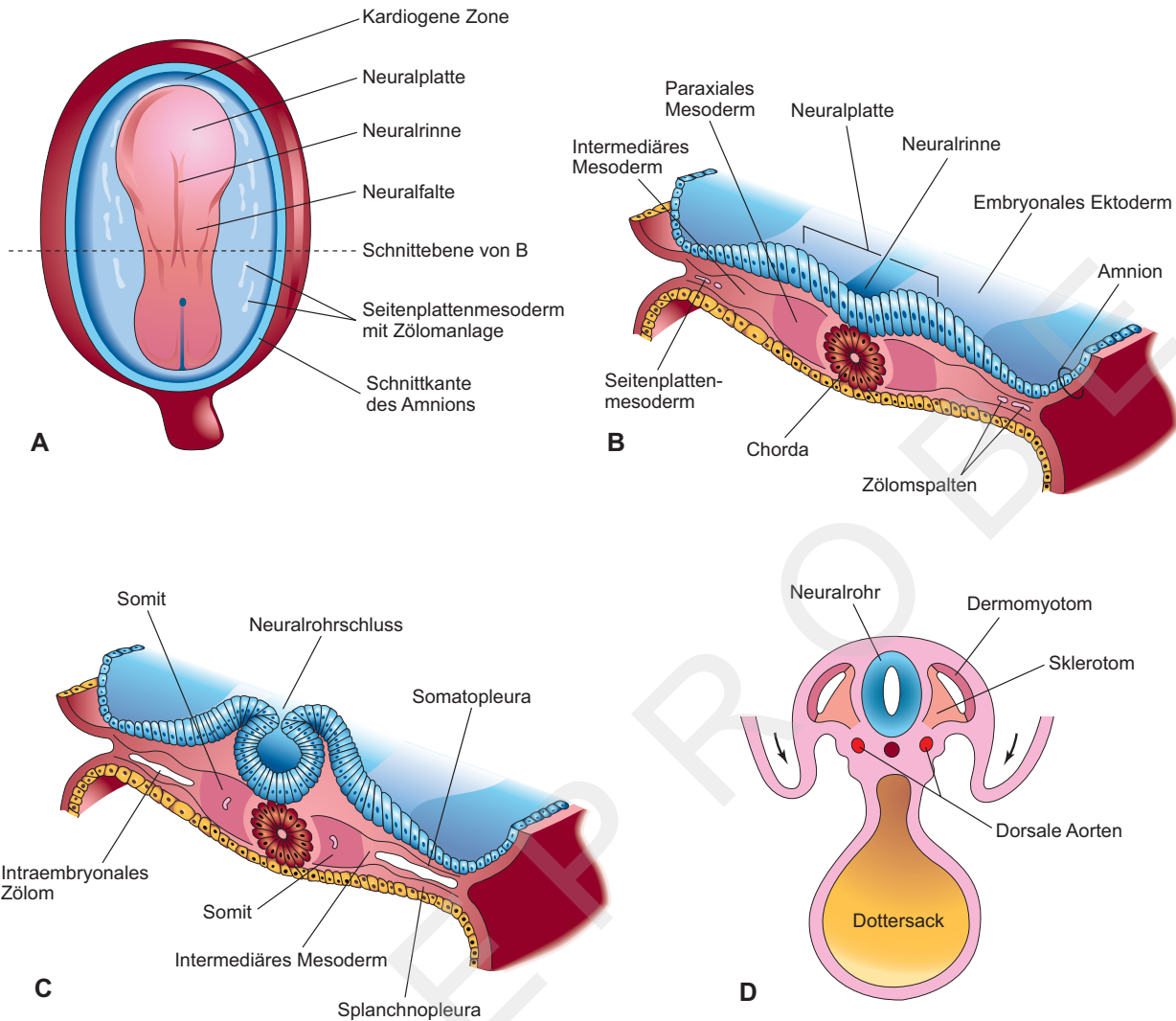


Abb. 14.1 Schematische Darstellung der Entstehung und frühen Differenzierung der Somiten. **A)** Dorsalansicht eines Embryos im Präsomitenstadium (ca. 18 Tage). **B)** Der Querschnitt des Embryos aus A zeigt das paraxiale Mesoderm, aus dem sich die Somiten abgliedern. **C)** Querschnitt durch einen 22 Tage alten Embryo mit dem ersten Auftreten von Somiten. Zu diesem Zeitpunkt beginnt auch die Bildung des Neuralrohrs durch Verschmelzung der Neuralfalten. **D)** Der Querschnitt durch einen 24 Tage alten Embryo zeigt die laterale Abfaltung (Pfeile). Aus dem Dermomyotomabschnitt der Somiten bilden sich die Vorläuferzellen des subkutanen Bindegewebes und die Vorläuferzellen der Skelettmuskulatur.

14.1.1 Histogenese des Knorpels

Knorpel entwickelt sich aus Mesenchymzellen und tritt beim Embryo erstmals in der fünften Woche auf. In den Bereichen, wo sich Knorpel entwickelt, verdichtet sich das Mesenchym und bildet **Knorpelzentren (Chondrifikationszentren)**, in denen die mesenchymalen Zellen proliferieren und sich abrunden. Die knorpelbildenden Zellen – **Chondroblasten** – sezernieren Kollagenfibrillen (Kollagen Typ II) und die Grundsubstanz (z.B. Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure) der extrazellulären Matrix; anschließend können zusätzliches Kollagen oder elastische Fasern in der Matrix abgelagert werden, sodass drei Arten von Knorpel entstehen:

- hyaliner Knorpel, der am weitesten verbreitete Knorpel (z. B. in den Gelenken)
- Faserknorpel (z. B. in der Zwischenwirbelscheibe)
- elastischer Knorpel (z. B. in der Ohrmuschel).

14.1.2 Histogenese des Knochens

Wie der Knorpel, so besteht auch der Knochen aus Zellen und einer organischen Interzellularsubstanz – der Knochenmatrix (**Osteoid**); diese Knochenmatrix besteht aus Kollagenfibrillen (Kollagen Typ I) und einer amorphen Grundsubstanz, die durch Kalkeinlagerung die typische knöcherne Härte bekommt. Knochen entwickelt sich entweder *direkt* aus Mesenchym (desmale oder membranäre Osteogenese) oder *indirekt* aus Knorpel (chondrale Osteogenese, s. u.).

Desmale Osteogenese

Diese Form der Knochenbildung findet in membranartigen Mesenchymverdichtungen statt (> Abb. 14.3) und wird daher, vor allem im englischen Sprachraum, auch als **membranäre Ossifikation**

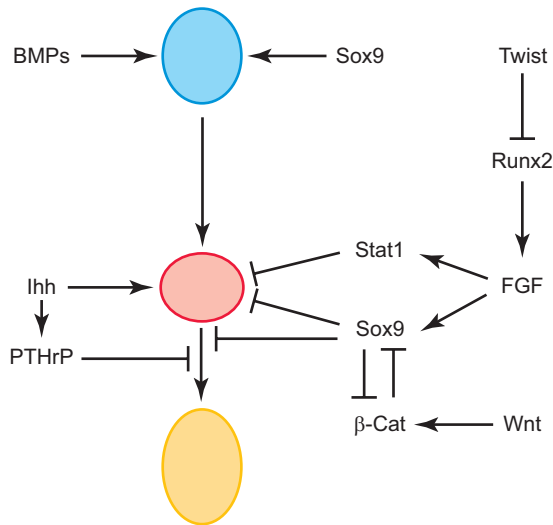


Abb. 14.2 Vereinfachte schematische Darstellung der sezernierten Signalmoleküle und der dadurch regulierten Transkriptionsfaktoren der initialen Differenzierung, der Proliferation und der terminalen Differenzierung der Chondrozyten. Von oben: Mesenchymzellen (blau), ruhende und proliferierende (aber nicht hypertrophierende) Chondrozyten (rot) und hypertrophierende Chondrozyten (gelb). Linien mit Pfeilen stehen für aktivierende, Linien mit Querbalken stehen für inhibierende Wirkung. β -Cat, β -Catenin; BMPs, bone morphogenetic proteins; FGF, fibroblast growth factor; Ihh, Indian hedgehog; PTHrP, parathyroid hormone-related protein. (Aus Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009; 25: 629.)

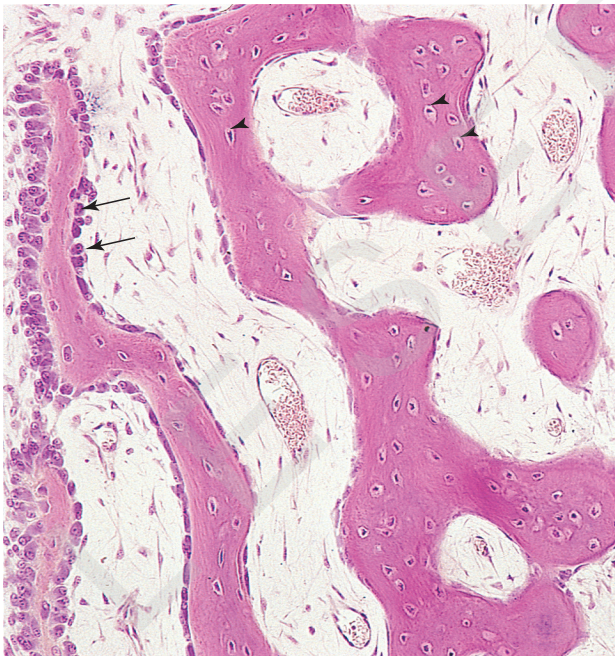


Abb. 14.3 Lichtmikroskopische Aufnahme der desmalen Osteogenese ($\times 132$). Knochenbälkchen werden durch Osteoblasten gebildet, die ihre Oberfläche umsäumen (Pfeile). Die Osteozyten sind in Lakunen „gefangen“ (Pfeilköpfe), und die Bildung primitiver Osteone deutet sich bereits dadurch an, dass die Hohlräume der primitiven Osteone Blutkapillaren enthalten. (Aus Gartner LP, Hiatt JL: *Color atlas and textbook of histology*, ed 6 2014, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins.)

(*membranous ossification*) bezeichnet. Das Mesenchym kondensiert und wird stärker vaskularisiert; einige Zellen differenzieren sich zu **Osteoblasten** (Knochenbildungszellen) und beginnen mit der Ablagerung der Matrix oder Interzellulärschubstanz – dem unverkalkten **Osteoid**. Auf diese Weise werden die Osteoblasten fast vollständig voneinander getrennt, und der Kontakt zwischen den Zellen wird nur noch durch lange, dünne Fortsätze aufrechterhalten. Kalziumphosphat wird dann in Form von Hydroxyapatit-Kristallen in das Osteoid eingelagert, wodurch dieses zur reifen **Knochenmatrix** umgebildet wird. Die Osteoblasten in den so gebildeten Knochenbälkchen sind ganz von Matrix umschlossen und werden als **Osteozyten** bezeichnet. Der neu gebildete Knochen hat zunächst noch keine organisierte Struktur und wird als Geflechtknochen bezeichnet. Die feinen Knochenbälkchen werden im weiteren Verlauf in den meisten Knochen umorganisiert und bilden geschichtete Lamellen. Um die Blutgefäße formen sich konzentrische Lamellen und bilden das **Osteon** oder **Havers-System**, das dann aus dem Havers-Kanal und den zirkulär darum verlaufenden Speziallamellen besteht.

Einige Osteoblasten in der Peripherie des sich entwickelnden Knochens lagern immer weitere Schichten ab und bilden so an der Oberfläche des Knochens Platten aus kompaktem Knochen. Zwischen der äußeren **Kompakta** (oder auch Kortikalis) bleibt der Knochen in Balken angeordnet und erscheint spongios (Spongiosa). Das schwammartige Erscheinungsbild wird noch durch die Tätigkeit der **Osteoklasten**, die aus dem Blut eingewandert sind, verstärkt, da sie Knochenmatrix abbauen und resorbieren. In den Zwischenräumen des spongiosen Knochens differenziert sich das Mesenchym zum **Knochenmark**. Während des fetalen und postnatalen Lebens findet ein ständiger Knochenumbau (engl. *remodeling*) statt, bei dem gleichzeitig, aber an verschiedenen Orten Osteoklasten und Osteoblasten tätig sind.

Molekular kann die beginnende Osteogenese in den mesenchymalen Vorläuferzellen schon früh an spezifischer Genaktivität von der Chondrogenese unterschieden werden: Die Osteogenese beginnt unter dem Einfluss des Transkriptionsfaktors RUNX2, während SOX9 die Chondrogenese anstoßen kann (\gg Abb. 14.4). Diese frühe Dichotomie zwischen scheinbar einfachem Knorpel- und komplexem Knochengewebe soll nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Osteogenese (als desmale, direkte Ossifizierung des Bindegewebes) phylogenetisch älter ist als die Chondrogenese. Die direkte Osteogenese bildet z. B. das Exoskelett von Weichtieren (vergleichbar mit dem Gehäuse von Schnecken) und hat sich bei höheren Vertebraten einschließlich des Menschen bei der Bildung der Schädeldecke erhalten, die Chondrogenese tritt dagegen erst in phylogenetisch späteren Formen im Endoskelett auf, weil Knorpelgewebe dem schnellen Wachstum während der embryonalen Entwicklung besser folgen kann als Knochengewebe. Während der Evolution haben sich dann auch adulte Formen ohne Knochen herausgebildet (z. B. die Knorpelfische), die dann – etwa als Vorfahren der Reptilien – die Knochenbildung auf der Grundlage von Knorpelmodellen erneut „erfunden“ haben, um ein stabiles Endoskelett für das Leben an Land ausbilden zu können.

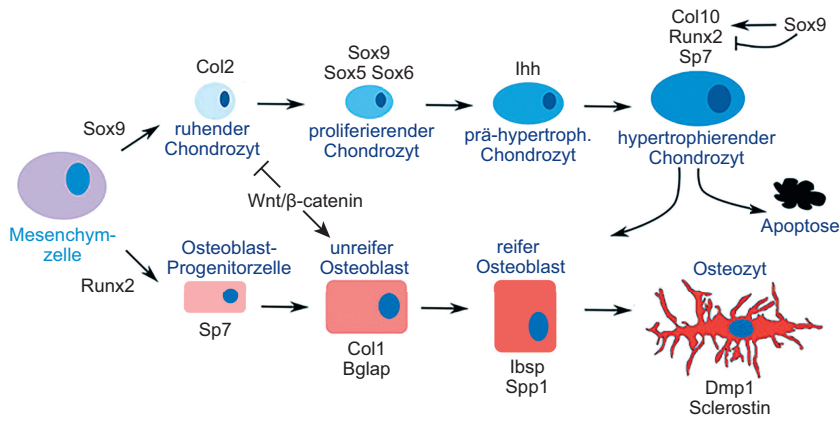


Abb. 14.4 Vergleich der molekularen Steuerung für die Differenzierungswege von Chondrozyten und Osteozyten. Die Expression des Transkriptionsfaktors *SOX9* persistiert in den frühen hypertrophen Chondrozyten, um die Expression von Kollagen Typ X (mRNA: Col10) zu induzieren und die Aktivität des (die Osteogenese stimulierenden) Transkriptionsfaktors *RUNX2* zu inhibieren. Die Degradation des *SOX9*-Proteins kann dementsprechend zur Transformation von Chondrozyten zu Osteoblasten führen. Der *WNT-βCatenin*-Signalweg unterstützt die direkte (membranöse) Osteogenese und verhindert gleichzeitig die Chondrogenese. (Aus Galea GL, Zein MR, Allen S, Francis-West P: Making and shaping endochondral and intramembranous bones. *Dev Dyn* 250(3):414–449, 2021.)

Chondrale Osteogenese

Diese Form der Knochenbildung findet in den vorgefertigten Knorpelmodellen der Skelettelemente statt (➤ Abb. 14.5). In einem langen Röhrenknochen z. B. bildet sich zunächst im Bereich der **Diaphyse** – dem mittleren Teil des Knochens oder **Knochenschaft** – unter dem **Perichondrium**, das die Diaphyse umgibt, nach Art der desmalen Osteogenese eine dünne Knochenmanschette. Damit wird das Perichondrium zu **Periost**. Aus dem Periost wächst dann gefäßreiches Bindegewebe in das Innere der Diaphyse ein und bereitet so die Grundlage für die Bildung eines **Ossifikationszentrums** (eines **primären Knochenkerns**) und der Knochenmarkhöhle im Inneren des Knorpelmodells.

Im Bereich dieses Knochenkerns beginnt – unter der Beteiligung des Transkriptionsfaktors *SOX9* und der Arginin-Methyltransferase *CARM1* – die **chondrale Osteogenese**, indem die Knorpelzellen an Größe zunehmen (Hypertrophie), die Knorpelmatrix dagegen abnimmt und verkalkt. Schließlich sterben die Knorpelzellen ab, und die entstehenden leeren Knorpelhöhlen werden von einwandernden Osteoblasten eröffnet. Die Osteoblasten lagern Knochenmatrix an die verkalkten Reste der Knorpelmatrix an, werden in der immer dicker werdenden Knochenmatrix eingemauert und wandeln sich zu Osteozyten um. Einige der einwachsenden Zellen differenzieren sich auch zu den **hämatopoetischen Zellen** des Knochenmarks, die für die Bildung der Blutzellen verantwortlich sind. Die eingewanderten Zellen, die sich zu Osteoblasten differenzieren und auf den feinen Bälkchen des verkalkten Knorpels Knochenmatrix ablagern, breiten sich auch in Richtung der **Epiphysen**, der Knochenenden, aus. Die entstandenen Knochenbälkchen werden in der Folge durch die wechselseitige Tätigkeit von Osteoklasten und Osteoblasten in Knochenlamellen umgestaltet.

Beim Umbau der Knorpelmodelle zu Knochen kann also neben dem Mechanismus der Ossifikation (desmal/direkt bzw. chondral/indirekt) auch der Ort der Knochenbildung mit den Begriffen **perichondrale Ossifikation** (zur Bildung der Knochenmanschette unter dem Perichondrium) bzw. **enchondrale Ossifikation** (zur Bildung des Ossifikationszentrums im Inneren des Knorpelmodells und beim Längenwachstum, s. u.) unterschieden werden.

Das **Längenwachstum** der langen Röhrenknochen, in denen die Verknöcherung in den Diaphysen schon begonnen hat, findet

in der Übergangszone zwischen Diaphyse und Epiphyse statt. Dort, in den sog. **Epiphysenfugen** (Wachstumszonen), proliferieren die Chondrozyten durch mitotische Teilung und beteiligen sich an der enchondralen Knochenbildung. Diaphysenwärts hypertrophieren die Knorpelzellen; gleichzeitig verkalkt die Matrix. Gefäßreiches Bindegewebe dringt ein, das die verkalkte Knorpelgrundsubstanz aufzulösen beginnt und so die **primäre Markhöhle** bildet. An den übrig gebliebenen Knorpelresten wird Knochenmatrix abgelagert. Da gleichzeitig auch eine Resorption des neu gebildeten, spongiösen Knorpelgewebes stattfindet, bleibt die Knochenmasse der Spongiosa relativ konstant, obwohl sich die Markhöhle vergrößert.

Die **Verknöcherung der Extremitätenknochen** beginnt am Ende der Embryonalzeit; dafür wird die Zufuhr von Kalzium und Phosphor aus dem mütterlichen Blut benötigt. Schwangeren Frauen ist daher zu raten, auf eine adäquate Zufuhr dieser Elemente zu achten, um gesunde Knochen und Zähne zu behalten. Die im Zentrum des Knochenschafts, der Diaphyse, gelegene Knochenbildungszone wird als **primärer Knochenkern** bezeichnet (➤ Abb. 14.5 B). Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Diaphysen weitgehend verknöchert, während der größte Teil der Epiphysen noch verknorpelt ist. Die meisten **sekundären Knochenkerne** in den Epiphysen und Apophysen (Knochenvorsprüngen, die als Muskelansatz dienen, z. B. *Trochanter major* oder *minor*) bilden sich in den ersten Lebensjahren. Auch hier hypertrophieren die Knorpelzellen, und es findet eine Invasion von gefäßreichem Bindegewebe statt, das den Verknöcherungsprozess ähnlich wie in der Diaphyse in Gang bringt. Die Osteogenese breitet sich in alle Richtungen aus, nur der Gelenkknorpel und die Epiphysenfuge bleiben knorpelig (➤ Abb. 14.5 E). Nach Beendigung des Längenwachstums wird die Epiphysenfuge durch spongiösen Knochen ersetzt; Epiphyse und Diaphyse sind dann synostotisch vereinigt, und es findet kein Längenwachstum der Röhrenknochen mehr statt. In den meisten Knochen sind die Epiphysen mit der Diaphyse um das 20. Lebensjahr herum verschmolzen.

Das **Dickenwachstum** des Knochens beruht auf einer Ablagerung von Knochenmatrix auf der Periostseite durch desmale Osteogenese und einem Abbau von Knochen auf der Seite des Knochenmarks. Das Verhältnis zwischen An- und Abbauraten ist dabei ausgeglichen und reguliert die Dicke der Kompakta des Knochens sowie die Größe der Knochenmarkhöhle. Während des gesamten Lebens findet außerdem eine innere Umstrukturierung des Knochens statt, bei der

Knorpelmodell des Knochens (ca. 5 Wochen alter Embryo)

Knorpel Verkalkter Knorpel Knochen Arterien

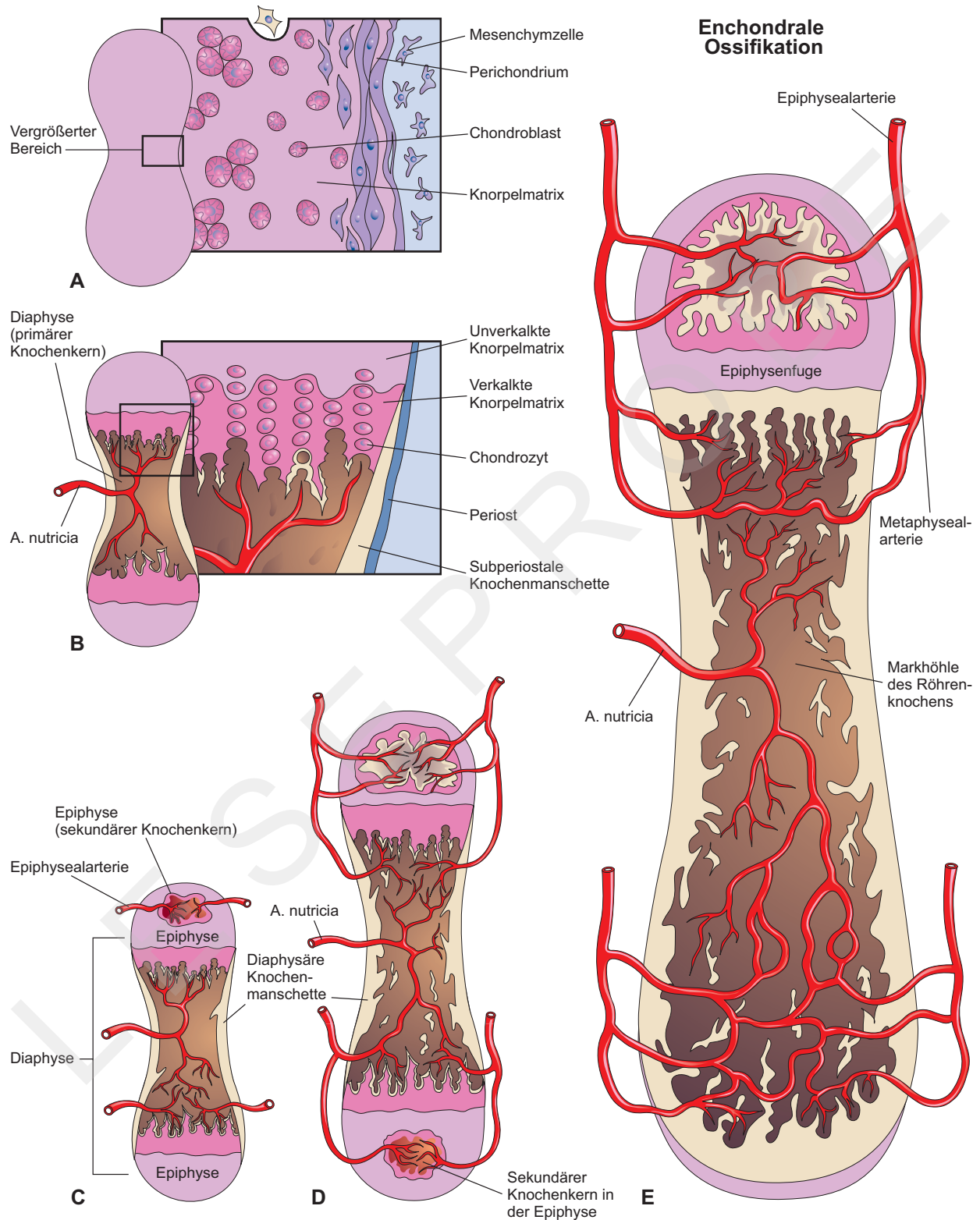


Abb. 14.5 A–E) Schematische Längsschnitte zur Illustration der enchondralen Osteogenese in einem sich entwickelnden Röhrenknochen.

die Knochenlamellen entlang den durch die Belastung des Knochens entstehenden Kraftlinien ausgerichtet werden und auf diese Weise Veränderungen der Knochenbelastung allmählich folgen können.

Die Entwicklung der kurzen und unregelmäßigen Knochen entspricht der Osteogenese in den Epiphysen der Röhrenknochen. Die Verknöcherung beginnt zentral und breitet sich in alle Richtungen aus

Rachitis Die Rachitis ist eine Erkrankung, die sich bei Kindern durch einen Vitamin-D-Mangel entwickeln kann. Die Kalziumaufnahme durch den Darm ist bei einem Vitamin-D-Mangel beeinträchtigt, was zu Störungen der Osteogenese in den Epiphysenfugen (z. B. mangelhafte Mineralisierung) und zu ungeordnetem Umbau sowie manchmal überschießender Neubildung der Knochenzellen in der Metaphyse (dem Abschnitt zwischen Diaphyse und Epiphyse) führt. In schweren Fällen sind die langen Röhrenknochen verkürzt oder durch Verkrümmung deformiert.

14.2 Gelenke

Die Entwicklung der Gelenke beginnt in der sechsten Woche, und am Ende der achten Woche ähneln die Verhältnisse bereits den Gelenken beim Erwachsenen (➤ Abb. 14.6). Gelenke können eingeteilt werden in:

- Syndesmosen
- Synchronosen
- Diarthrosen.

Die beiden erstgenannten Formen beschreiben Gelenke mit geringem oder gar keinem Bewegungsspielraum; sie werden entsprechend dem Gewebetypus, der die Knochen verbindet, klassifiziert: Die Knochen einer **Syndesmose** sind durch Bindegewebe verbunden, die Knochen einer **Synchronose** durch Knorpel. **Diarthrosen** sind dagegen sog. echte Gelenke mit einem hohen Differenzierungsgrad; sie haben eine **Gelenkkapsel** aus straffem Bindegewebe (in Verlängerung des Periostes der am Gelenk beteiligten Knochen), die noch durch Bänder verstärkt sein kann, eine Gelenkhöhle mit Gelenkflüssigkeit (**Synovia**) und auf den Gelenkoberflächen der beteiligten Knochen eine mehr oder weniger dicke Schicht **Gelenknorpel**.

14.2.1 Syndesmosen

Während der Entwicklung einer Syndesmose differenziert sich das zwischen den Knochen gelegene Mesenchym zu straffem Bindegewebe (➤ Abb. 14.6 D). Beispiele für Syndesmosen sind die Suturen des Schädelknochens.

14.2.2 Synchronosen

Während der Entwicklung von Synchronosen differenziert sich das Mesenchym zwischen den Knochen zu hyalinem Knorpel (z. B. am kostochondralen Übergang der Rippen) oder zu Faserknorpel (z. B. bei der *Symphysis pubica*; ➤ Abb. 14.6 C).

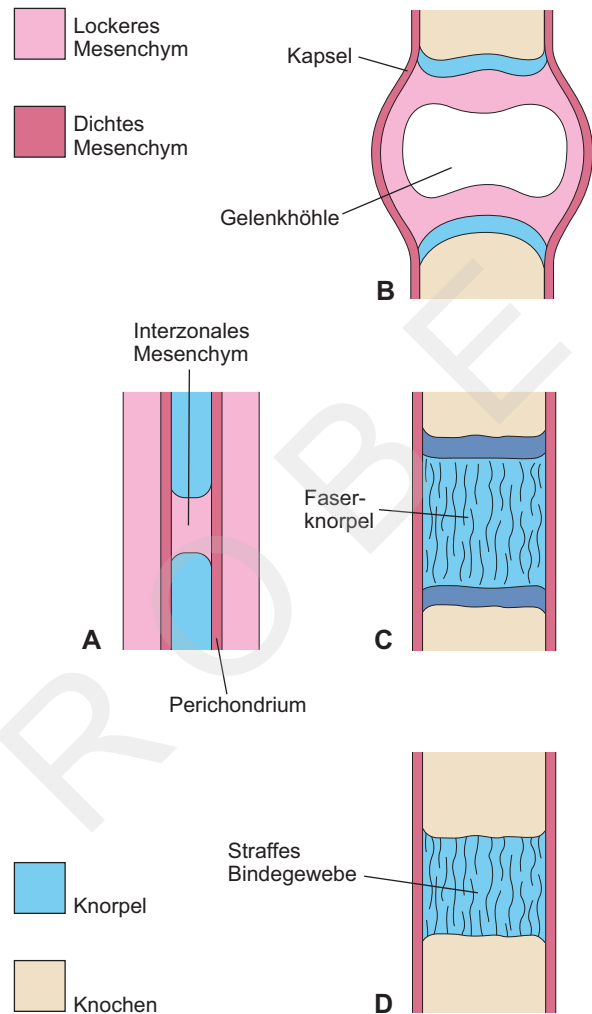


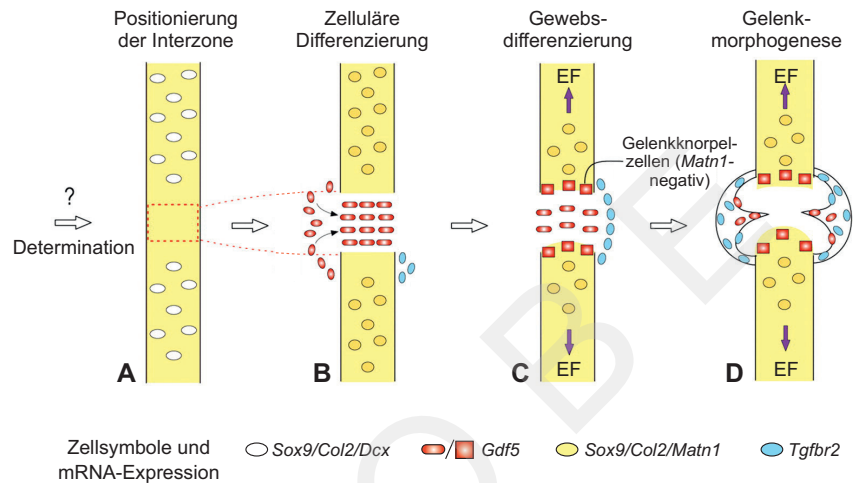
Abb. 14.6 Schematische Darstellung der Gelenkentwicklung während der sechsten und siebten Woche. A) Die Kondensierung setzt sich über den Spalt zwischen den sich entwickelnden Knochen fort; kondensiertes Mesenchym schließt dabei das Mesenchym im künftigen Gelenkspalt ein. Eine solche Gelenkanlage entwickelt sich in den meisten Fällen zu einer B) Diarthrose, seltener zu einer C) Synchronose oder D) Syndesmose weiter.

14.2.3 Diarthrosen

Während der Entwicklung von Diarthrosen differenziert sich das zwischen den artikulierenden Knochen, in der sog. „Interzone“ gelegene Mesenchym in folgender Weise (➤ Abb. 14.6 B):

- Im peripheren Bereich bildet es die Kapsel mit dem Bandapparat.
- Im zentralen Bereich weiten sich die Interzellularräume auf, und der so entstandene Spaltraum wird zur Gelenkhöhle, dabei konnte programmierter Zelltod (Apoptose) in diesem Bereich nicht nachgewiesen werden.
- Wo es dem *Stratum fibrosum* der Gelenkkapsel anliegt, bildet es die innere Oberfläche der Gelenkkapsel, die *Membrana synovialis* (Gelenkinnenhaut).
- Als Folge der einsetzenden Gelenkbewegungen verschwinden die mesenchymalen Zellen auf der Oberfläche des Gelenknor-

Abb. 14.7 Modell der Gelenkbildung im Extremitätenskelett. **A)** Frühstadium mit der Positionierung der Gelenkregion unter bisher unbekanntem Einfluss. **B)** *Gdf5*-Expression wird zusammen mit anderen Interzonen-spezifischen Genen aktiviert und definiert die initiale Interzone innerhalb des *SOX9/Col2/Matn1*-positiven Knorpelmodells. Dies wird begleitet von Zelleinwanderung von den Flanken der Knorpelmodelle aus und Aktivierung der *Tgfr2*-Expression in nicht einwandernden Zellen. **C)** *Gdf5*-positive Zellen an den Grenzen zu den Knorpelmodellen – sie haben zuvor *SOX9/Col2*, aber nicht *Matn1* (*Matrilin-1*) exprimiert – differenzieren sich zu Gelenkknorpel. **D)** Zusätzliche Differenzierungsprozesse einschließlich der frühen Muskelbewegungen führen zur Bildung der Gelenkhöhle und der Entwicklung der anderen Gelenkgewebe wie Ligamente und Menisken, die ebenfalls eine differentielle Genexpression zeigen. Für viele Gelenke wie z. B. die intervertebralen Gelenke oder das Kiefergelenk trifft dieses Modell der molekularen Steuerung nur teilweise zu. EF, Epiphysenfugen. (Aus Decker RS, Koyama E, Pacifici M: Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage. *Matrix Biol* 39:5, 2014.)



pels. Abnorme intrauterine Verhältnisse, die die embryonalen und fetalen Bewegungen einschränken, können sich störend auf die Extremitätenentwicklung auswirken und zu Gelenkversteifungen führen.

Die molekulare Steuerung der Entwicklung von Diarthrosen ist so komplex wie deren morphologischer Aufbau: Signalmoleküle mit großer Reichweite (und aus bisher unbekannter Quelle) wie *Ihh* (Indian Hedgehog) und PTHrP (Parathyroid-related Protein) nehmen neben lokalen Regulatoren wie *SOX11*, *Osr1/2*, *Hif1*, *TGFβ* und *Hip1* Einfluss auf *Gdf5*, *Wnt9a* und *Erg* in unmittelbarer Umgebung der betreffenden Interzonen, um die differentielle Genexpression der verschiedenen Gewebe in den Diarthrosen zu induzieren (> Abb. 14.7).

14.3 Achsenskelett

Das Achsenskelett setzt sich zusammen aus:

- Schädel
- Wirbelsäule
- Rippen
- Sternum.

Während der Bildung dieser Skelettabschnitte verändern die Zellen im Sklerotom ihre Lage (> Abb. 14.1). In der vierten Entwicklungswoche wandern sie nach medial und umgeben das Neuralrohr (die Anlage des Rückenmarks) und die Chorda, also diejenigen Strukturen, um die sich die Anlagen der Wirbel entwickeln. Die Lageveränderung der Sklerotomzellen beruht teils auf einem differentiellen Wachstum der angrenzenden Strukturen und teils auf ihrer aktiven Migration. *Hox*- und *Pax*-Gene, die – wie in Huhn- und Mausembryonen nachgewiesen wurde – in allen prospektiven Sklerotomzellen des epithelialen Somiten exprimiert werden,

scheinen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der Wirbelsäule zu spielen.

14.3.1 Wirbelsäule

Während des Vorknorpel- oder Mesenchymstadiums findet man die mesenchymalen Zellen des Sklerotoms in drei Hauptarealen (> Abb. 14.8 A):

- um die Chorda
- um das Neuralrohr herum
- in der Körperwand.

In einem frontalen Schnitt von einem vier Wochen alten Embryo erscheinen die Sklerotome als paarige Mesenchymverdichtungen beidseits der Chorda (> Abb. 14.8 B). In jedem Sklerotom bilden sich durch Unterschiede in der Zelladhäsion eine kraniale Hälfte mit locker angeordneten Zellen und eine kaudale Hälfte mit dicht gepackten Zellen aus. Ein Teil der dicht gepackten Zellen verlagert sich etwas mehr nach kranial auf die Höhe des Zentrums des benachbarten Myotoms und bildet so die Anlage der **Bandscheiben** (*Disci intervertebrales*, > Abb. 14.8 C und D). Der übrige dicht gepackte Zellbereich verbindet sich mit dem lockeren kranialen Sklerotomabschnitt des kaudal angrenzenden Somiten und bildet die Anlage eines **Wirbelkörpers**. Jeder Wirbel enthält also Material aus zwei benachbarten Sklerotomen und wird so zu einer intersegmentalen Struktur, ein Prozess, der als **Resegmentierung** bezeichnet wird. Die **Spinalnerven** liegen dadurch auf der Höhe der Bandscheiben, und die **Intersegmentalarterien** liegen beidseits auf Höhe der Zentren der Wirbelkörper und werden zu den *Aa. nutriciae* der Wirbelkörper. Im Thorax bilden sich aus den Intersegmentalarterien zusätzlich die *Aa. intercostales*.

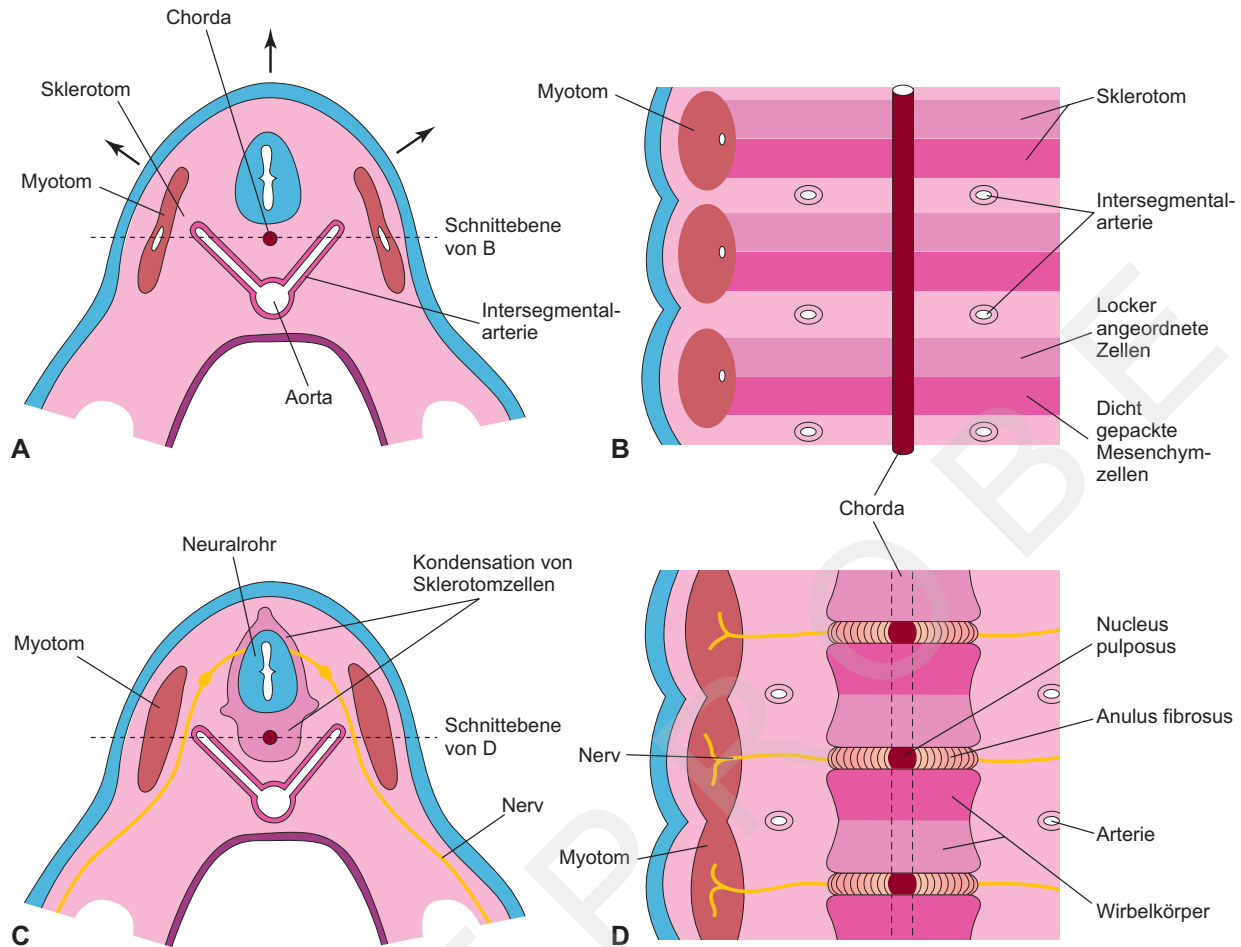


Abb. 14.8 Entwicklung der Wirbelsäule **A)** Querschnitt durch einen vier Wochen alten Embryo. Die Pfeile geben die Richtung des dorsalen Wachstums des Neuralrohrs und die gleichzeitige dorsolaterale Bewegung der Somitenderivate an, die einen Schweif von Sklerotomzellen hinter sich herziehen. **B)** Der schematische Frontalschnitt durch den Embryo zeigt, dass die Ansammlung von Sklerotomzellen um die Chorda herum (Perichordalröhre) aus einem kranialen Anteil mit locker angeordneten Zellen und einem kaudalen Anteil mit dicht gepackten Zellen besteht. **C)** Der Querschnitt durch einen fünf Wochen alten Embryo zeigt die mesenchymale Wirbelsäule, die aus einer Kondensation von Sklerotomzellen um Chorda und Neuralrohr herum besteht. **D)** Der schematische Frontalschnitt illustriert, dass der Wirbelkörper sich aus der kranialen und der kaudalen Hälfte von zwei aufeinanderfolgenden Sklerotomen zusammensetzt. Die Intersegmentalarterien überkreuzen jetzt die Wirbelkörper, und die Spinalnerven liegen zwischen den Wirbeln. Die Chorda hat sich zurückgebildet bis auf den Abschnitt in der Bandscheibe, wo sie den *Nucleus pulposus* bildet.

Die Chorda bildet sich dort zurück, wo sie von den Wirbelkörpern umgeben ist. Im Zwischenwirbelbereich dehnt sie sich dagegen aus und bildet den gallertigen Kern der Bandscheibe, den **Nucleus pulposus** (> Abb. 14.8 D). Dieser Gallertkern wird später von zirkulär angeordneten Fasern umgeben, aus denen der **Anulus fibrosus** entsteht. *Nucleus pulposus* und *Anulus fibrosus* bilden zusammen die Bandscheibe. Aus den das Neuralrohr dorsal umgebenden Mesenchymzellen entwickeln sich die **Wirbelbögen**, und die Sklerotomzellen in den lateralen Bereichen bilden zusammen mit Mesenchymzellen der Körperwand die **Procc. costarii** bzw. im Thoraxbereich die Rippen.

Chordome Überreste der Chorda können persistieren und zu Chordomen entarten. Über ein Drittel dieser langsam wachsenden malignen Tumoren sind als kraniale Chordome an der Schädelbasis lokalisiert und erstrecken sich bis in den Nasopharynx. Sie infiltrieren den Knochen und sind wegen der komplexen topografischen

Verhältnisse und der zahlreichen lebenswichtigen Leitungsbahnen in dieser Region nur schwer zu entfernen. Nur wenige Patienten überleben länger als fünf Jahre nach der Diagnosestellung. Chordome können sich auch in der lumbosakralen Region entwickeln.

Knorpelstadium der Wirbelentwicklung

In der sechsten Woche treten in jedem einzelnen mesenchymalen Wirbelkörperblastem je zwei Knorpelkerne auf (> Abb. 14.9 A und B). Die beiden Kerne verschmelzen am Ende der Embryonalzeit zu einem Knorpelzentrum. Gleichzeitig fusionieren auch die Knorpelkerne in den Wirbelbögen miteinander und mit dem Zentrum. Die *Procc. spinosi* und *transversi* entwickeln sich dadurch, dass die Knorpelkerne in den Wirbelbögen sich fortsatzartig ausdehnen. Auf diese Weise breitet sich die Chondrogenese aus, bis sich eine knorpelige Wirbelsäule gebildet hat.

Knöchernes Stadium der Wirbelentwicklung

Die Ossifikation der für die verschiedenen Wirbelsäulenabschnitte typischen Wirbel beginnt in der Embryonalperiode und endet gewöhnlich mit dem 25. Lebensjahr. Für jeden Wirbelkörper gibt es vier **primäre Knochenkerne**, zwei dorsale und zwei ventrale. Die ventralen **Knochenkerne** fusionieren bald und bilden einen gemeinsamen Kern in der **Wirbelkörperanlage**. Am Ende der Embryonalzeit sind dann insgesamt drei primäre Knochenkerne ausgebildet (➤ Abb. 14.9 C):

- einer im Zentrum der Wirbelkörperanlage
- zwei in jeder Hälfte des Wirbelbogens.

Die Ossifikation der Wirbelbögen ist in der achten Woche deutlich erkennbar. Bei der Geburt besteht jeder Wirbel aus drei Knochenanteilen, die durch Knorpel verbunden sind (➤ Abb. 14.9 D). Die knorpeligen Bögen vereinigen sich zuerst in der Lendenregion, dann setzt sich die Verschmelzung kranialwärts fort. Die Wirbelbögen sind zunächst noch synchondrotisch (*Synchondrosis neurocentralis*) mit dem Wirbelkörper verbunden. Diese Synchondrose ermöglicht das Wachstum der Wirbelbögen und damit eine Anpassung der Wirbelsäule an das sich vergrößernde Rückenmark. Die knorpeligen Verbindungen verschwinden, wenn im dritten bis sechsten Lebensjahr der Wirbelbogen mit dem Wirbelkörper knöchern verbunden wird. Nach der Pubertät treten fünf (apophysäre) **sekundäre Knochenkerne** auf:

- einer an der Spitze des *Proc. spinosus*
- einer an der Spitze jedes *Proc. transversus*

- zwei in den ringförmigen Epiphysen (häufig auch als Ring- oder anulare Apophysen bezeichnet) an der Ober- bzw. Unterseite der Wirbelkörper (➤ Abb. 14.9 E und F).

Die **Wirbelkörperanlage** besteht zu dieser Zeit nicht nur aus der Knochenmasse des Wirbelzentrums: Kranial und kaudal liegen dem Wirbelzentrum ringförmige Epiphysen auf und sorgen für die Befestigung der Zwischenwirbelscheibe über deren *Anulus fibrosus*. Die Wirbelkörperanlage reicht außerdem in den proximalen Anteil der Wirbelbögen hinein und liefert die Gelenkflächen für die Rippenköpfchen. Alle sekundären Knochenkerne vereinigen sich um das 20. Lebensjahr herum mit dem Rest des jeweiligen Wirbels.

Ausnahmen von dieser typischen Ossifikation der Wirbel finden sich im Atlas (C1), Axis (C2), in C7, in den Lendenwirbeln, im Sakrum und Steißbein. Überhaupt zeigen die Wirbel je nach Wirbelsäulenabschnitt klare, an die jeweiligen Anforderungen der Bewegungs- und Stützfunktion angepasste Differenzierungsformen. Die dafür ausgebildete „Wirbelidentität“ ist ein Musterbeispiel dafür, wie verschiedene (häufig additive) Kombinationen der etwa 24 eng verwandten **Hox-Gene** zu definierten, z. T. geringgradig unterschiedlichen Differenzierungsformen führen können.

Variationen in der Anzahl der Wirbel Etwa 95 % der Menschen haben sieben zervikale, zwölf thorakale, fünf lumbale und fünf sakrale Wirbel. Circa 3 % haben einen oder zwei zusätzliche Wirbel, und etwa 2 % haben einen Wirbel zu wenig. Um die Anzahl der Wirbel zu bestimmen, ist es notwendig, die ganze Wirbelsäule zu

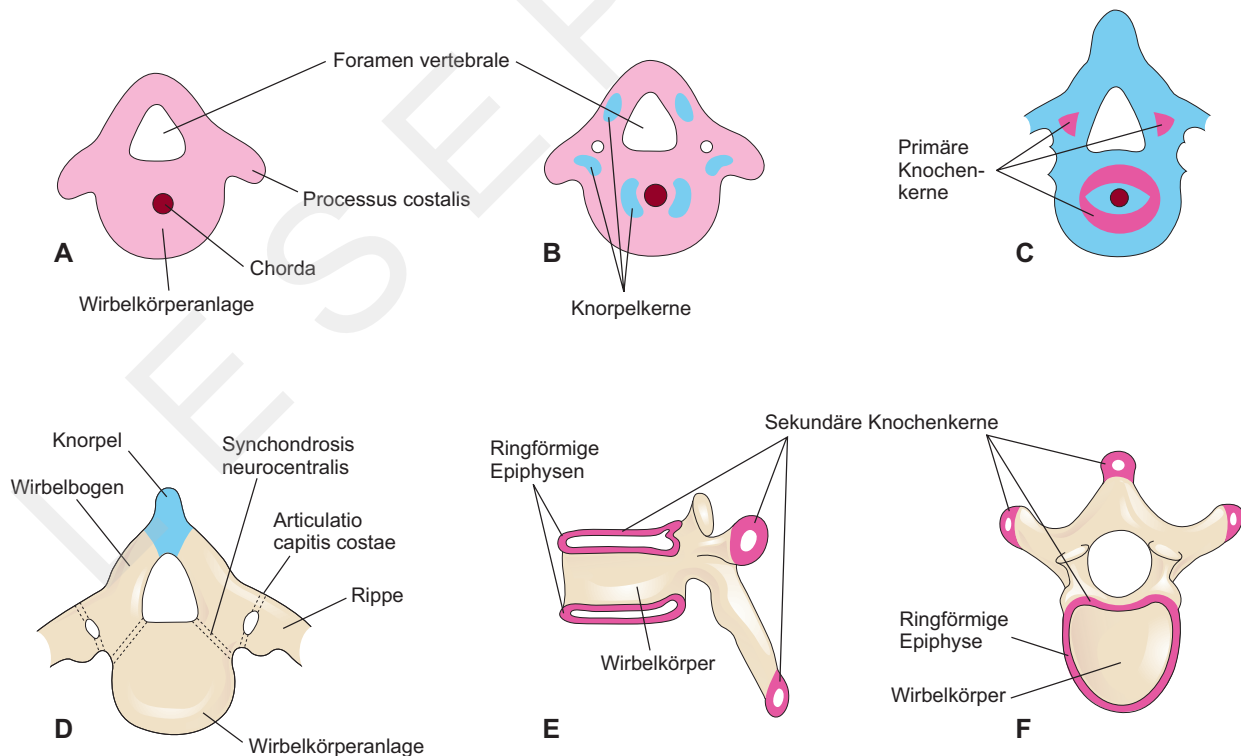


Abb. 14.9 Schematische Darstellung der Wirbelentwicklung. A) Mesenchymales Wirbelblastem (fünf Wochen). B) Knorpelkerne in einem Wirbelblastem (sechs Wochen). C) Primäre Knochenkerne in einer knorpeligen Wirbelanlage (sieben Wochen). D) Zum Zeitpunkt der Geburt besteht der Wirbel aus drei Knochenanteilen. Man beachte den Knorpel zwischen den beiden Hälften des Wirbelbogens und zwischen dem Wirbelkörper und dem Wirbelbogen (*Synchondrosis neurocentralis*). E–F) Die zwei Ansichten eines typischen Brustwirbels zur Zeit der Pubertät zeigen die Lage der sekundären Knochenkerne.

betrachten, weil ein scheinbar zusätzlicher (oder fehlender) Wirbel in einem Abschnitt der Wirbelsäule durch einen fehlenden (oder zusätzlichen) Wirbel in dem angrenzenden Abschnitt ausgeglichen werden kann; z.B. können elf typisch thorakale Wirbel mit sechs Wirbeln vom lumbalen Typ vergesellschaftet sein.

Klippel-Feil-Syndrom (kongenitale Halswirbelsynostose) Die Hauptmerkmale dieses Syndroms sind ein kurzer Hals, ein tiefer Haaransatz und eingeschränkte Halsbewegungen. In den meisten Fällen ist die Anzahl der Halswirbel geringer als normal. In einigen Fällen sind mehrere Halswirbel miteinander verschmolzen. Die Anzahl der Wurzeln der zervikalen Spinalnerven kann normal sein, aber die Wurzelfäden und auch die *Foramina intervertebralia* sind kleiner als gewöhnlich. Menschen mit diesem Syndrom sind oft anderweitig nicht beeinträchtigt, aber auch die Verbindung mit anderen kongenitalen Anomalien ist nicht ungewöhnlich.

Halbwirbel Die Anlagen der Wirbelkörper haben zwei Knorpelkerne, die bald miteinander verschmelzen. Im Falle der Halbwirbel bildet sich nur einer dieser Knorpelkerne aus, und dementsprechend wird eine Hälfte des Wirbels nicht angelegt (> Abb. 14.11 C). Dieser Wirbeldefekt ruft eine **Skoliose**, eine seitliche Verbiegung der Wirbelsäule, hervor (> Abb. 14.11 C und D). Es gibt allerdings auch andere Ursachen für eine Skoliose, so verursacht z.B. eine Schwäche der Rückenmuskeln eine sog. myopathische Skoliose.

Spina bifida Unterbleibt die Fusion der beiden Hälften der Wirbelbögen, so kommt es zu einem relativ häufigen Defekt, der *Spina bifida* (> Abb. 17.11). Die Inzidenz dieses Wirbelsäulendefekts liegt bei 0,04–0,15 % und ist bei Mädchen höher als bei Jungen. In den meisten Fällen (80 %) ist die *Spina bifida* „offen“ und der Defekt in der Rumpfwand nur durch eine dünne Membran bedeckt. Eine „geschlossene“ *Spina bifida* oder *Spina bifida occulta* ist von einer dicken Membran oder von Haut bedeckt. Bei beiden Varianten ist der Defekt die Folge einer mangelnden Fusion der beiden Wirbelbogenhälften. Eine ***Spina bifida occulta*** wird gewöhnlich in Röntgenaufnahmen der Zervikal-, Lumbal- oder Sakralregion festgestellt. Auf Höhe des ersten Sakralwirbels findet man sie bei 20 % aller röntgenologisch untersuchten Wirbelsäulen. Häufig ist nur ein Wirbel betroffen.

Die ***Spina bifida occulta*** kann sonografisch bereits *in utero* diagnostiziert werden, ist aber eine relativ geringfügige, klinisch unbedeutende Anomalie der Wirbelsäule. Das Rückenmark und die Spinalnerven sind meistens normal ausgebildet, und neurologische Symptome fehlen gewöhnlich. Die Haut über dem gespaltenen Wirbelbogen ist intakt; manchmal geben jedoch ein Grübchen oder ein Haarbüschel Hinweise auf einen darunterliegenden Wirbeldefekt. Bei etwa 3 % der Erwachsenen findet man eine *Spina bifida* des Atlas. In anderen zervikalen Bereichen ist diese Störung eher selten und, falls vorhanden, unter Umständen mit anderen Fehlbildungen der Zervikalregion oder der Wirbelsäule verbunden.

Die ***Spina bifida cystica***, eine schwerwiegende Form, die Rückenmark und Hirnhäute mit einschließt, wird in > Kapitel 17 diskutiert. Bei diesen Fällen sind immer **neurologische Symptome** vorhanden.

Rachischisis Die unter dem Begriff „Rachischisis“ (gespaltene Wirbelsäule) zusammengefassten Wirbelanomalien gehören zu einer komplexen Gruppe von Fehlbildungen (**dysrhapische Störungen**), die primär axiale Strukturen betreffen (> Abb. 14.10). Bei den betroffenen Kindern schließt sich das Neuralrohr nicht, entweder weil eine fehlerhafte Induktion der darunter liegenden Chorda vorliegt oder weil teratogene Substanzen auf die Zellen des Neuroepithels innerhalb der Neuralfalten einwirken. Die neuronalen und vertebralen Defekte können sehr ausgedehnt sein oder aber sich auf kleine Bereiche beschränken.



Abb. 14.10 **A)** Fotografie eines Fetus aus dem zweiten Trimester mit Holokranie (vollständiges Fehlen des Kraniums). Eine zystische Struktur umgibt das intakte Gehirn des Fetus. **B)** Seitenansicht eines Neugeborenen mit Akranie, Meroanenzephalie (partielles Fehlen des Gehirns) und Rachischisis (ausgedehnte Spaltbildungen in den Wirbelbögen, in der Abbildung nicht erkennbar). (Mit freundlicher Genehmigung von A. E. Chudley, University of Manitoba, Winnipeg, Kanada.)

14.3.2 Rippen

Die Rippen entwickeln sich aus den mesenchymalen Rippenfortsätzen der thorakalen Wirbelanlagen (➤ Abb. 14.9 A), dabei sind sie wie die Wirbelanlagen von der **Resegmentierung** betroffen: Die dorsalen Anteile der Rippen (*Caput*, *Collum* und *Tuberculum costae*) stammen aus dem eher locker gefügten kranialen Sklerotomabschnitt, der ventrale Teil (Rippenschaft oder *Corpus costae*) dagegen aus dem dichten kaudalen Sklerotomabschnitt des nächsthöher (kranial) liegenden Sklerotoms. In der Embryonalzeit sind die Rippen knorpelig und verknöchern dann in der Fetalperiode. Die ursprünglich knorpelige Verbindung des *Proc. costalis* mit dem Wirbelkörper wird durch das **Rippenkopfgelenk** (*Art. capitri costae*) ersetzt, eine Diarthrose vom planen Typ (➤ Abb. 14.9 D).

Sieben Rippenpaare (1 bis 7) – die **echten Rippen** – sind über den Rippenknorpel mit dem Sternum verbunden. Fünf Rippenpaare (8 bis 12) – die **falschen Rippen** – sind nur indirekt über ihre miteinander verwachsenen Knorpelanteile am Sternum befestigt. Die letzten beiden Rippen (11 und 12) – die *Costae fluitantes* (fliegende Rippen) – sind gar nicht mit dem Sternum verbunden. Ähnlich

wie bei der Festlegung der verschiedenen Wirbelidentitäten (s.o.) sind auch die Rippenformen von der Kombinatorik der Hox-Gene abhängig.

Akzessorische Rippen Die – in der Regel rudimentäre – Ausbildung von akzessorischen Rippen beruht auf der Entwicklung von *Proc. costales* an zervikalen oder lumbalen Wirbeln (➤ Abb. 14.11 A und B). Aus solchen Fortsätzen entwickeln sich üblicherweise im Thoraxbereich die Rippen. Die **Lendenrippen** sind die häufigste Form der akzessorischen Rippen, sie rufen aber keine Symptome hervor. **Halsrippen** kommen bei 0,5–1 % der Bevölkerung vor. Eine Halsrippe ist meist mit dem siebten Halswirbel verbunden und kann ein- oder doppelseitig angelegt sein. Durch Druck auf den *Plexus brachialis* oder die *A. subclavia* kann sie neurovaskuläre Symptome hervorrufen.

Fusionierte Rippen Eine Fusion von Rippen erfolgt meist dorsal, wenn zwei oder mehr Rippen aus einem Wirbel hervorgehen (➤ Abb. 14.11 D). Fusionierte Rippen sind oft mit einem Halbwirbel (Hemivertebra) assoziiert.

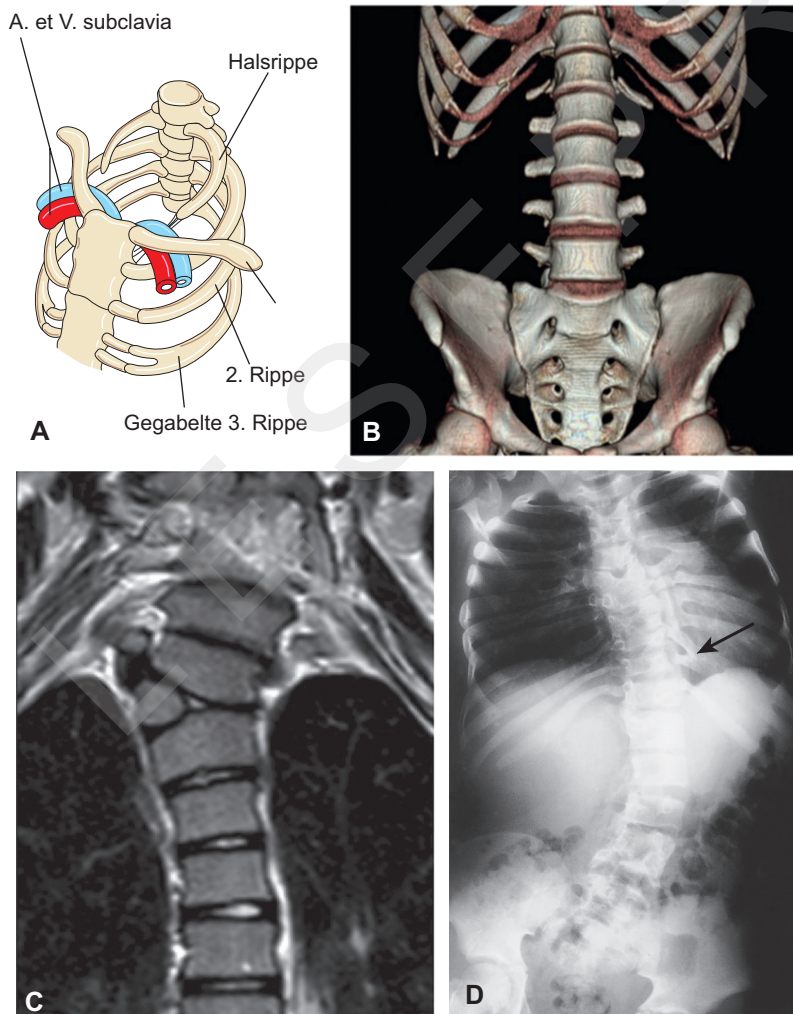


Abb. 14.11 Wirbelsäulen- und Rippenanomalien.

A) Hals- und Gabelrippen. Die linke Halsrippe ist über ein bindegewebiges Band, das hinter der A. und V. *subclavia* verläuft, mit dem Sternum verbunden. Daraus ergeben sich mit hoher Wahrscheinlichkeit neurovaskuläre Störungen der linken oberen Extremität. **B)** Digital aufbereitetes 3-dimensionales Computer-Tomogramm eines Erwachsenen mit lumbalen Rippen auf der Höhe von L1. **C)** Frontales (koronales) Magnetresonanztomogramm von der Wirbelsäule eines 10-jährigen Mädchens mit Rückenschmerzen. Beachte den Halbwirbel links der rechten Lungenspitze. **D)** Das Röntgenbild eines Kindes mit kyphoskoliotischer Deformierung der Lendenwirbelsäule zeigt multiple Anomalien der Wirbel und Rippen. Man beachte die verschmolzenen Rippen (Pfeil). (B aus Aly I, Chapman JR, Oskouian RJ, Lukas M, Tubbs RS. Lumbar ribs: a comprehensive review, *Childs Nerv Syst* 32: 781, 2016; C aus Johal J, Loukas M, Fisahn C, Chapman JR, Oskouian RJ, Tubbs RS: Hemivertebrae: a comprehensive review of embryology, imaging, classification, and management, *Childs Nerv Syst* 32: 2105, 2016; D mit freundlicher Genehmigung von P.S. Sahni, Children's Hospital, Winnipeg, Kanada.)

14.3.3 Sternum

In der Somatopleura der ventrolateralen Körperwand entwickelt sich eine paarige Mesenchymkondensation, die **Sternalleiste**. Während sie verknorpelt, wachsen ihre beiden Hälften aufeinander zu. In der Medianebene verschmelzen sie dann von kranial nach kaudal fortschreitend und bilden das knorpelige Modell von *Manubrium*, *Corpus sterni* und *Proc. xiphoideus*. Die Fusion des Sternums ist manchmal am unteren Ende unvollständig; daraus resultiert eine Spaltung oder Perforation des *Proc. xiphoideus* bei den betroffenen Kindern. Noch vor der Geburt treten von kranial nach kaudal die Knochenkerne auf – mit Ausnahme des *Proc. xiphoideus*, der erst in der frühen Kindheit verknöchert.

Anomalien des Sternums Eine konkave Einbuchtung im Bereich des unteren Sternums – die **Trichterbrust** (*Pectus excavatum*) – ist die häufigste Normvariante der Thoraxwand, die von Kinderärzten gesehen wird. Sie beruht wahrscheinlich auf einem zu starken Wachstum der Rippenknorpel, die den unteren Sternalbereich nach hinten drücken. Kleinere **sternale Spaltbildungen** wie Lücken oder Löcher im *Proc. xiphoideus* kommen häufig vor und haben keinerlei klinische Bedeutung. Ein **Foramen sternale** unterschiedlicher Größe und Form kommt gelegentlich am Übergang vom dritten zum vierten Segment des Sternums vor. Ein solches Foramen ist das Ergebnis einer inkompletten Verschmelzung der knorpeligen Sternalleisten während der Embryonalzeit und ist ebenfalls pathologisch unbedeutsam; es könnte sich allenfalls in klinischem Zusammenhang bemerkbar machen, wenn das Sternum für eine Knochenmarkuntersuchung punktiert werden muss, da an dieser Stelle die Gefahr eines akzidentellen Eindringens in die darunterliegende Pleurahöhle besteht.

14.3.4 Schädel

Der Schädel entsteht aus dem Kopfmesenchym, das zum größten Teil von Neuralleistenzellen abstammt und nun das sich entwickelnde Gehirn umschließt. Er besteht aus:

- dem **Neurokranium** (Hirnschädel), einer schützenden Hülle für das Gehirn
- dem **Viszerokranium** (Gesichtsschädel).

Knorpeliges Neurokranium oder Chondrokranium

Der knorpelige Anteil des Neurokraniums, das **Chondrokranium**, besteht zunächst aus der knorpeligen Anlage der Schädelbasis, die durch die Verschmelzung mehrerer Knorpelstücke entsteht (> Abb. 14.12 A–D). Später bilden sich durch enchondrale Osteogenese die Knochen der Schädelbasis.

Die Osteogenese der Schädelbasis folgt einer festgelegten zeitlichen Sequenz und beginnt mit dem *Os occipitale*, dem Korpus des *Os sphenoidale* und dem *Os ethmoidale*. Der **parachordale Knorpel** (oder die **Basalplatte**) bildet sich um das kraniale Ende der Chorda herum (> Abb. 14.12 A) und verschmilzt mit den

Knorpelstücken, die sich aus den okzipitalen Somiten bilden. Diese Knorpelplatte ist an der Bildung der *Pars basilaris* des *Os occipitale* beteiligt; später wachsen daraus Fortsätze um das kraniale Ende des Rückenmarks und bilden die Begrenzung des *Foramen magnum*, (> Abb. 14.12 C).

Der **hypophysäre Knorpel** bildet sich um die Anlage der Hypophyse und verschmilzt zum Korpus des *Os sphenoidale*. Die *Trabeculae cranii* verschmelzen zum Korpus des *Os ethmoidale*, und die *Ala orbitalis* bildet die *Ala minor* des *Os sphenoidale*. Die **Ohrkapsel** entwickelt sich um die Ohrbläschen, die paarigen Anlagen des Innenohrs (> Kap. 18), und bilden jeweils die *Pars petrosa* und den *Proc. mastoideus* des *Os temporale*. **Nasenkapseln** umgeben die beiden Riechgruben (> Kap. 9) und sind an der Bildung des *Os ethmoidale* beteiligt. Der hypophysäre Knorpel und die Ohrkapsel stammen wahrscheinlich als einzige Schädelbasisvorläufer nicht von Neuralleistenzellen, sondern vom paraxialen Mesoderm ab.

Desmales Neurokranium

Aus dem Mesenchym an den Seiten und am Scheitel des Gehirns bildet sich das **Schädeldach** (Kalotte oder *Calvaria*) durch desmale Osteogenese. In der Fetalzeit sind die flachen Knochen des Schädeldachs durch straffes Bindegewebe voneinander getrennt und bilden Syndesmosen, die **Schädelnähte (Suturen)**. Sechs breite Bindegewebezonen – **Fontanellen** – entstehen dort, wo mehrere Suturen zusammentreffen (> Abb. 14.13). Durch die Weichheit der Knochen und die lose Verbindung in den Suturen kann das Schädeldach unter der Geburt verformt werden. Bei der Anpassung des fetalen Schädels an den Geburtskanal im kleinen Becken werden die Stirnbeine flacher, das *Os occipitale* wird nach außen gedrückt, und ein *Os parietale* kann das andere überlappen. Wenige Tage nach der Geburt hat sich die Form des Schädeldachs in den meisten Fällen wieder normalisiert.

Knorpeliges Viszerokranium

Diese Abschnitte des fetalen Schädels entstehen aus dem knorpeligen Skelett der ersten beiden Schlundbogenpaare (> Kap. 9).

- Die Knorpel im dorsalen Abschnitt des ersten Schlundbogens – in Fortsetzung des Meckel-Knorpels – bilden die beiden Mittelohrknochen *Malleus* und *Incus*.
- Das dorsale Ende des Knorpels im zweiten Schlundbogen bildet den *Stapes* des Mittelohrs und den *Proc. styloideus* des *Os temporale*. Aus den ventralen Enden der Knorpelspange entstehen das *Cornu minus* des *Os hyoideum* und der kraniale Teil des Zungenbeinkörpers.
- Der dritte, vierte und sechste Schlundbogen bilden nur in ihrem ventralen Abschnitt Knorpel. Aus dem Knorpel des dritten Schlundbogens gehen das *Cornu majus* des *Os hyoideum* und der kaudale Teil des Zungenbeinkörpers hervor.
- Die Knorpel des vierten und sechsten Bogens verschmelzen miteinander und bilden das knorpelige Skelett des Kehlkopfs mit Ausnahme der Epiglottis (> Kap. 9).

16

Extremitäten

16.1	Frühe Stadien der Extremitätenentwicklung ..	403	16.4	Blutversorgung der Extremitäten	412
16.2	Späte Stadien der Extremitätenentwicklung ..	405	16.5	Fehlbildungen der Extremitäten	412
16.3	Innervation der Extremitäten	411			

Zur Orientierung

Die Grundzüge der Extremitätenentwicklung wurden bereits in > Kapitel 5 skizziert, und die Entwicklung der Extremitätenknochen und -muskulatur ist in > Kapitel 14 bzw. > Kapitel 15 beschrieben. Zweck dieses Kapitels ist es, das beschriebene Material zusammenzufügen und um die Entwicklung der

peripheren Leitungsbahnen zu ergänzen. Dabei soll ein zusammenhängendes Bild der Extremitätenentwicklung entstehen. Außerdem werden die wichtigsten Fehlbildungen der Extremitäten beschrieben.

16.1 Frühe Stadien der Extremitätenentwicklung

Die Entwicklung der Extremitäten beginnt damit, dass eine Gruppe mesenchymaler Zellen im Seitenplattenmesoderm aktiviert wird und sich daraufhin beidseits an der ventrolateralen Körperwand je eine längs verlaufende Falte mit einer leistenförmigen Verdickung des Ektoderms bildet. Jeweils am kranialen und kaudalen Ende dieser Leiste entsteht eine **Extremitätenknospe**, die aus einem mesenchymalen Kern und einer ektodermalen Hülle besteht und deren weitere Differenzierung sich an drei hierfür definierten Achsen orientiert: an der dorsal-ventralen, der proximal-distalen und der anterior-posterioren (kranio-kaudalen) Achse (> Abb. 16.1 und Abb. 16.4). Die oberen Extremitätenknospen erscheinen unverhältnismäßig weit kaudal am Rumpf, weil die kraniale Hälfte des embryonalen Körpers von der dritten Woche an weitaus schneller an Größe zugenommen hat als die kaudale. Dennoch entwickeln sich die Armknospen auf Höhe der kaudalen Halssegmente und die Beinknospen auf Höhe der lumbalen und oberen sakralen Segmente. Die Knospen der oberen Extremitäten sind am 26. oder 27. Tag deutlich zu erkennen, diejenigen der unteren Extremitäten sind ein oder zwei Tage später deutlich abgrenzbar.

Die frühesten Entwicklungsstadien sind in den oberen und unteren Extremitäten identisch – alle Extremitätenknospen unteren Extremitäten sind ein oder zwei Tage später deutlich abgrenzbar.

nehmen zunächst durch Proliferation des Mesenchyms an Länge zu –, jedoch eilt die Entwicklung der oberen Extremitäten derjenigen der unteren Extremitäten um etwa zwei Tage voraus (> Abb.

16.1B und > Abb. 16.4). Die Musterbildung bei der Extremitätenentwicklung der Vertebraten wird durch **Hox**-Gene reguliert (> Kap. 20.3.3). Dadurch entstehen z. B. schon relativ früh in der Entwicklung deutliche Unterschiede in der Form zwischen der Hand und dem Fuß.

An der Spitze jeder Extremitätenknospe verdickt sich das Ektoderm und bildet die **Randleiste** (engl. *apical ectodermal ridge*, AER). Diese Randleiste, ein mehrschichtiges Epithel (> Abb. 16.2), induziert das Mesenchym der Extremitätenknospe und regt so das weitere Auswachsen der Knospe an. An diesem Prozess ist die Expression der endogenen fibroblastischen Wachstumsfaktoren (engl. *fibroblastic growth factors*, FGF) in der Randleiste beteiligt. Die Randleiste übt also einen induktiven Einfluss auf das Extremitätenmesenchym aus, wodurch Wachstum und Entwicklung der Extremitäten entlang der proximodistalen Achse stimuliert werden.

Mesenchymzellen sammeln sich am posterioren Rand der Extremitätenknospe an und bilden die **Zone polarisierender Aktivität (ZPA)**. FGF aus der Randleiste aktivieren die ZPA, was zur Expression von Sonic Hedgehog (*Shh*) führt. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Sekretion von Shh die Musterbildung entlang der anteroposterioren Achse kontrolliert, so z. B. die Bildung des Radius im anterioren (kranialen) Kompartiment und der Ulna im posterioren (kaudalen) Kompartiment des Unterarms. Die unterschiedliche Expression von Genen auf der dorsalen und ventralen Seite der Extremität – *Wnt7* in der dorsalen Epidermis und *Engrailed-1* (*En1*) im ventralen Ektoderm – ist für die Ausbildung der dorsoventralen Polarität von Bedeutung. Interessanterweise wird die Randleiste selbst durch induktive Signalmoleküle wie Shh und Wnt7

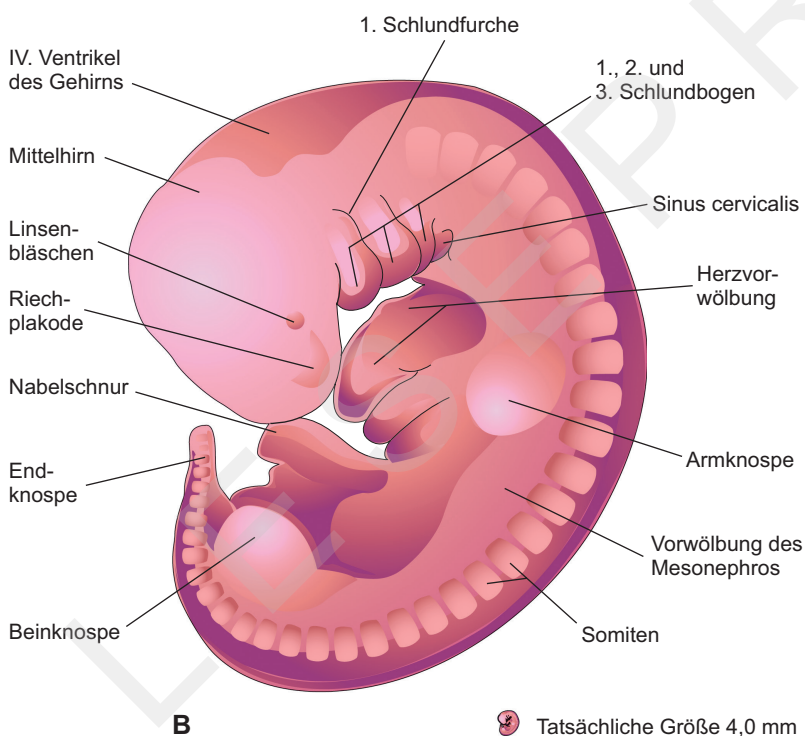
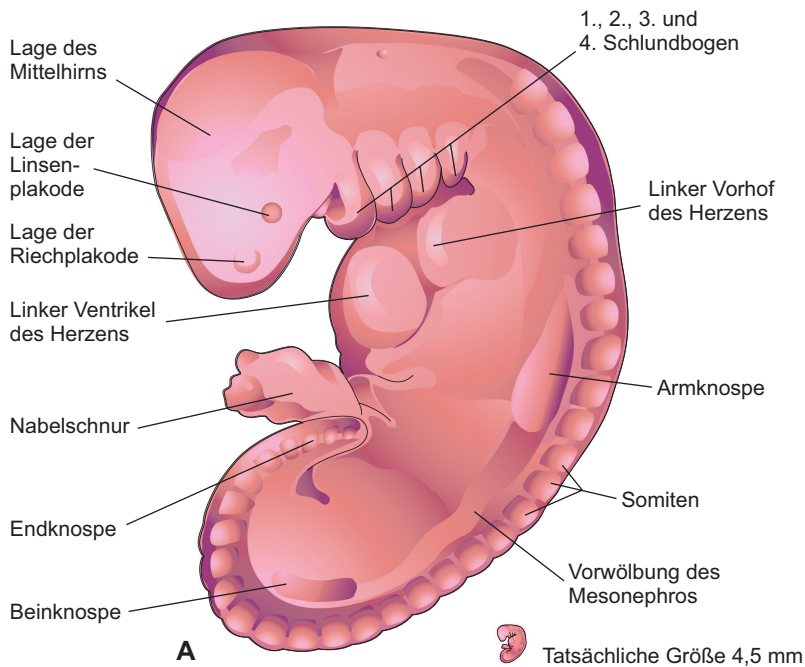


Abb. 16.1 A) Seitenansicht eines menschlichen Embryos im Carnegie-Stadium 13, etwa 28 Tage alt: Die Armknospen erscheinen als Vorwölbungen an der ventrolateralen Körperwand, die Beinknospen sind noch nicht so deutlich abgegrenzt (> Abb. 5.10A). B) Seitenansicht eines Embryos im Carnegie-Stadium 14, etwa 32 Tage alt: Die obere Extremität ist paddelförmig, die untere ist noch flossenförmig (> Abb. 5.14A). (Nach Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Pre-natal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas, Washington, DC, 1977, National Institutes of Health.)

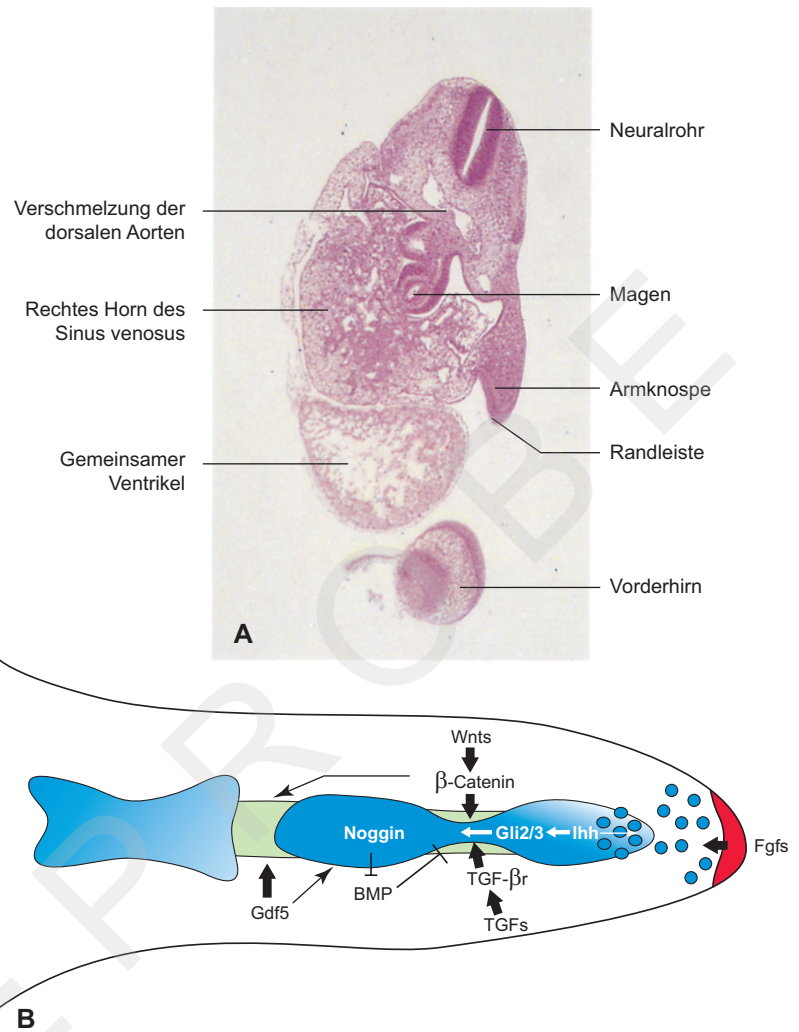
aufrechterhalten, und Epiprotein, ein Zink-Finger-Transkriptionsfaktor, reguliert wiederum das Wnt-Signal in der Extremitätenknospe.

Das unter der Randleiste gelegene Mesenchym besteht aus undifferenzierten, stark proliferierenden Zellen, während die proximal davon gelegenen Mesenchymzellen sich zu Blutgefäßen und den knorpeligen Knochenanlagen differenzieren. Dabei werden zunächst die proximalen Skelettelemente und danach die distalen

Elemente einschließlich der Fingerstrahlen (s. u.) gebildet. Auch für diese frühe Musterbildung ist bereits die Expression von Homöobox-Genen notwendig; in experimentellen Untersuchungen zeigte sich aber auch, dass endogene Retinsäure an der Extremitätenentwicklung und Musterbildung beteiligt ist.

Die distalen Enden der nun flossenartigen Extremitätenknospen flachen sich zu paddelförmigen Hand- und Fußplatten ab (> Abb.

Abb. 16.2 A) Querschnitt durch einen Embryo im Carnegie-Stadium 13, etwa 28 Tage alt. Man beachte die flossenartige Armknospe lateral vom embryonalen Herzen. (Aus Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2 2000, Philadelphia, Elsevier.) **B)** Signalwege der Segmentierung und Verlängerung der Fingerstrahlen. Ein frühes FGF-Signal aus der AER (rot) unterhält eine kleine Gruppe von undifferenzierten „sub-ridge“-Mesenchymzellen unmittelbar unter der AER; diese Zellen werden in der Folge aktiv in die Kondensationen der Fingeranlagen (blau) aufgenommen. An der zukünftigen Gelenkstelle entdifferenzieren sich unter dem Einfluss von mehreren Signalkaskaden die gerade entstandenen chondrogenen Zellen zu den Interzonen-Zellen (> Abb. 14.6 und > Abb. 14.7): Wnt-Moleküle führen zu Chondrozyten-Dedifferenzierung, Indian hedgehog (Ihh) wirkt über lokale Gli2/Gli3-Expression, TGFs wirken über ihre Typ-II-Rezeptoren, und Gdf5 reguliert das Voranschreiten der Gelenk- und Skelettentwicklung in den Fingern. (Aus Hu J, He L: Patterning mechanisms controlling digit development, *J Genet Genom* 35:517–524, 2008.)



16.3). Etwa am Ende der sechsten Woche kondensiert das Mesenchym in den **Handplatten** und bildet die **Fingerstrahlen** (> Abb. 16.3 und > Abb. 16.4C–D). Diese mesenchymalen Verdichtungen – auch **Fingerknospen** genannt – lassen die Anordnung der Finger bereits erkennen. Während der siebten Woche bilden ähnliche Mesenchymverdichtungen die **Zehenstrahlen** und **Zehenknospen** in den Fußplatten (> Abb. 16.4I–J). An der Spitze eines jeden Finger- bzw. Zehenstrahls induziert ein Abschnitt der Randleiste die Entwicklung der mesenchymalen Knochenanlagen (Phalangen) in den Fingern und Zehen (> Abb. 16.7). Die Zwischenräume der digitalen Strahlen enthalten zunächst lockeres Mesenchym, das sich aber durch **programmierten Zelltod (Apoptose)** bald auflöst, sodass sich nun zunächst **Furchen** zwischen den Finger- und Zehenstrahlen bilden (> Abb. 16.3, > Abb. 16.4D und J, und > Abb. 16.5). Mit zunehmendem Gewebeabbau bilden sich gegen Ende der achten Woche getrennte Finger und Zehen (> Abb. 16.4E, F, K und L). Der Zelluntergang in den interdigitalen Regionen wird vermutlich durch osteomorphogenetische Proteine (engl. **bone morphogenetic proteins; BMP**) – das sind Signalmoleküle aus der Transforming-Growth-Factor- β -[TGF β -] Superfamilie – eingeleitet. Die Blockierung von zellulären und/oder molekularen Abläufen der Apoptose

ist wahrscheinlich für die **Syndaktylie** – die Schwimmhautbildung oder Fusion von Fingern bzw. Zehen – verantwortlich (> Abb. 16.14C und D).

16.2 Späte Stadien der Extremitätenentwicklung

Wenn sich die Extremitäten in der fünften Woche verlängern, bilden sich aus mesenchymalen Verdichtungen die Anlagen der Knochen in Form der **Vorknorpelblasteme**. Knorpelige Zentren treten erstmals gegen Ende der fünften Woche auf; gegen Ende der sechsten Woche ist das gesamte Extremitätenskelett knorpelig vorgeformt (> Abb. 16.6A–D und > Abb. 16.7C–D).

Die **Knochenbildung** (Osteogenese) der *langen Röhrenknochen* beginnt in der siebten Woche, ausgehend von Verknöcherungszentren in der Mitte der knorpeligen „Schablone“. Ein Verknöcherungszentrum oder **primärer Knochenkern** besteht aus Osteoblasten und Kapillaren, die zuvor in den Knorpel eingewandert sind. Primäre Knochenkerne sind gegen Ende der zwölften Woche in fast allen langen Röhrenknochen vorhanden (> Kap. 14). Die Ossifikation

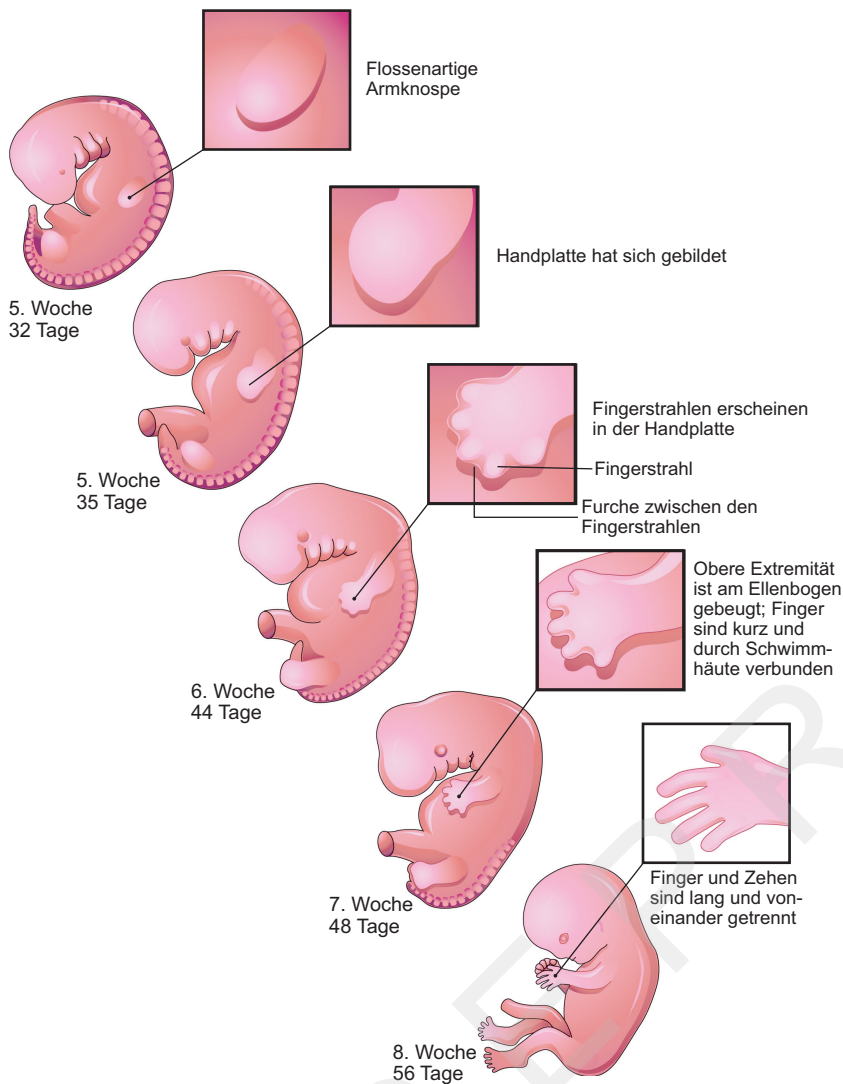


Abb. 16.3 Schematische Darstellung der embryonalen Extremitätenentwicklung (32. bis 56. Tag der Entwicklung).

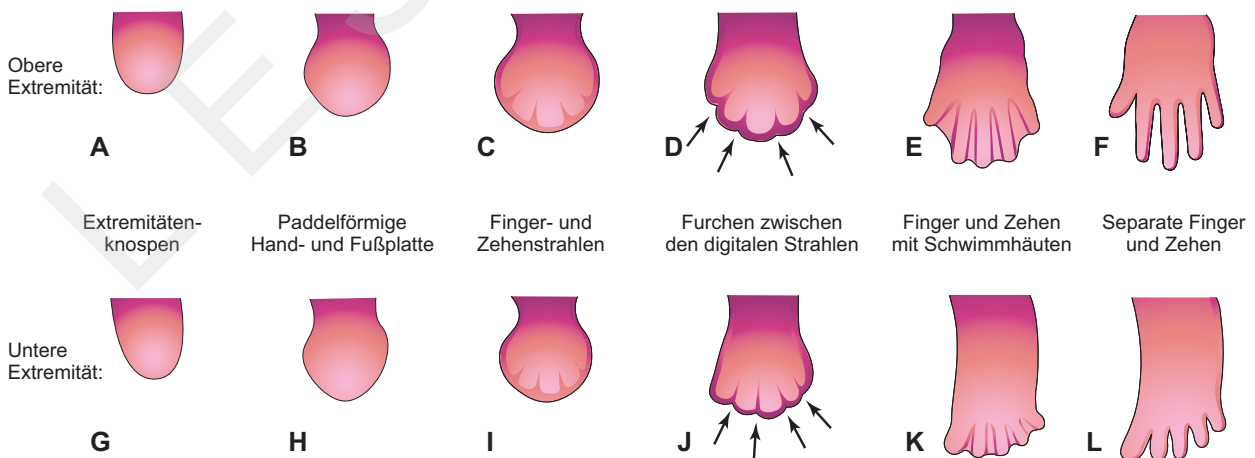


Abb. 16.4 Hand- und Fußentwicklung zwischen der vierten und achten Woche in der Ansicht von dorsal (der anteriore/kraniale Abschnitt der Extremitätenanlagen zeigt nach links). Die frühen Entwicklungsstadien der oberen und unteren Extremitäten sind gleich, außer dass die Entwicklung der Hände derjenigen der Füße einen bis mehrere Tage vorausseilt. A) 27. Tag, B) 32. Tag, C) 41. Tag, D) 46. Tag, E) 50. Tag, F) 52. Tag, G) 28. Tag, H) 36. Tag, I) 46. Tag, J) 49. Tag, K) 52. Tag, L) 56. Tag der Entwicklung.

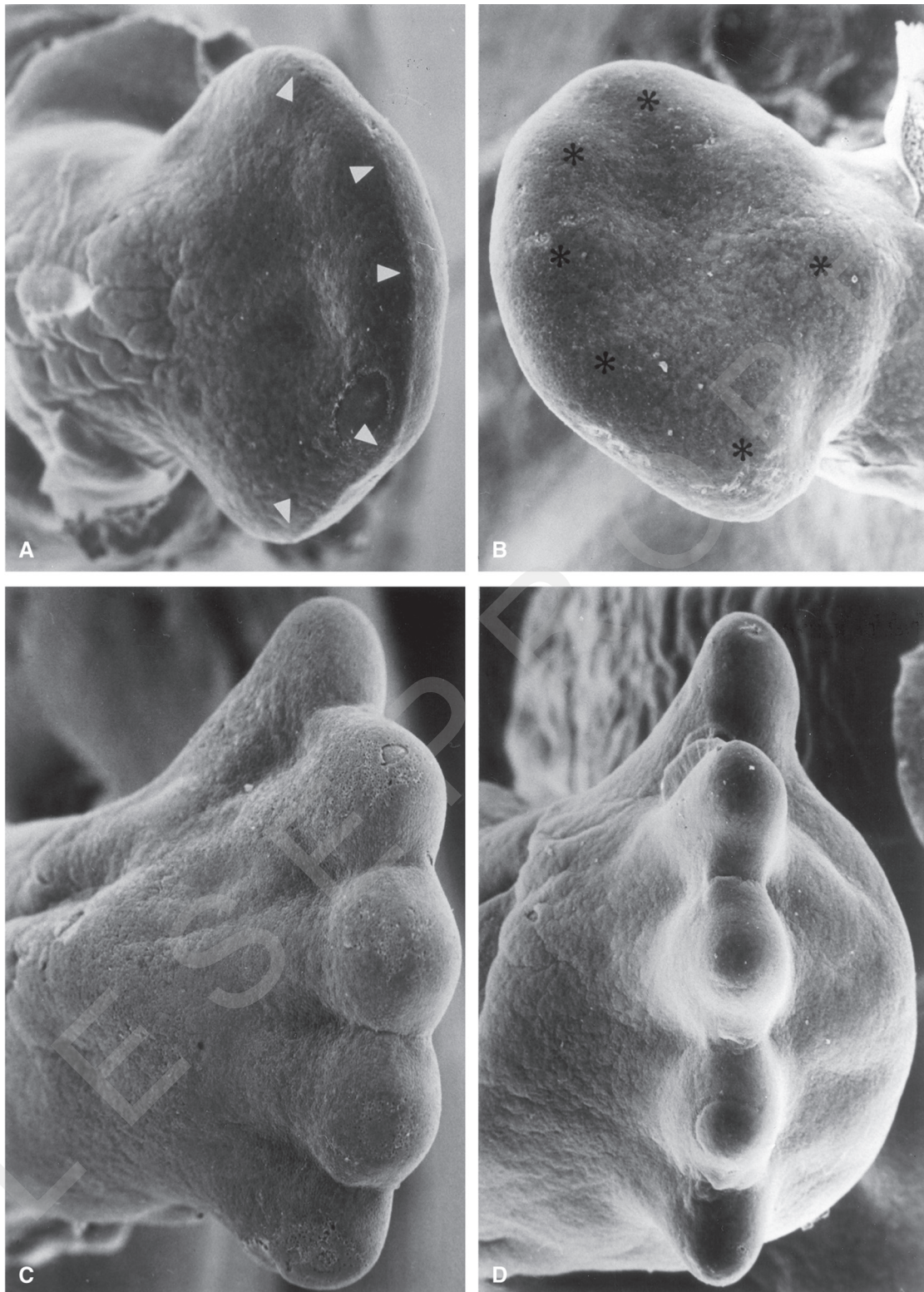


Abb. 16.5 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen. **A)** Dorsal- und **B)** Plantaransichten des rechten Fußes eines menschlichen Embryos, Carnegie-Stadium 19 (etwa 48 Tage): Die Zehenknospen (Pfeile in A), das Fersenpolster und die Anlagen der Metatarsalia sind als tastbare Vorwölbungen (Sterne in B) gerade erkennbar. **C)** Dorsalansicht und **D)** Ansicht von distal auf den rechten Fuß eines menschlichen Embryos, Carnegie-Stadium 22 (etwa 55 Tage): Die Spitzen der Zehen sind bereits durch interdigitale Apoptose voneinander getrennt. Man beachte die Dorsalflexion des Metatarsus und der Zehen in C sowie das verdickte Fersenpolster in D. (Aus Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al.: Principles of ontogenesis of leg and foot in man, *Ann Anat* 176:121, 1994.)

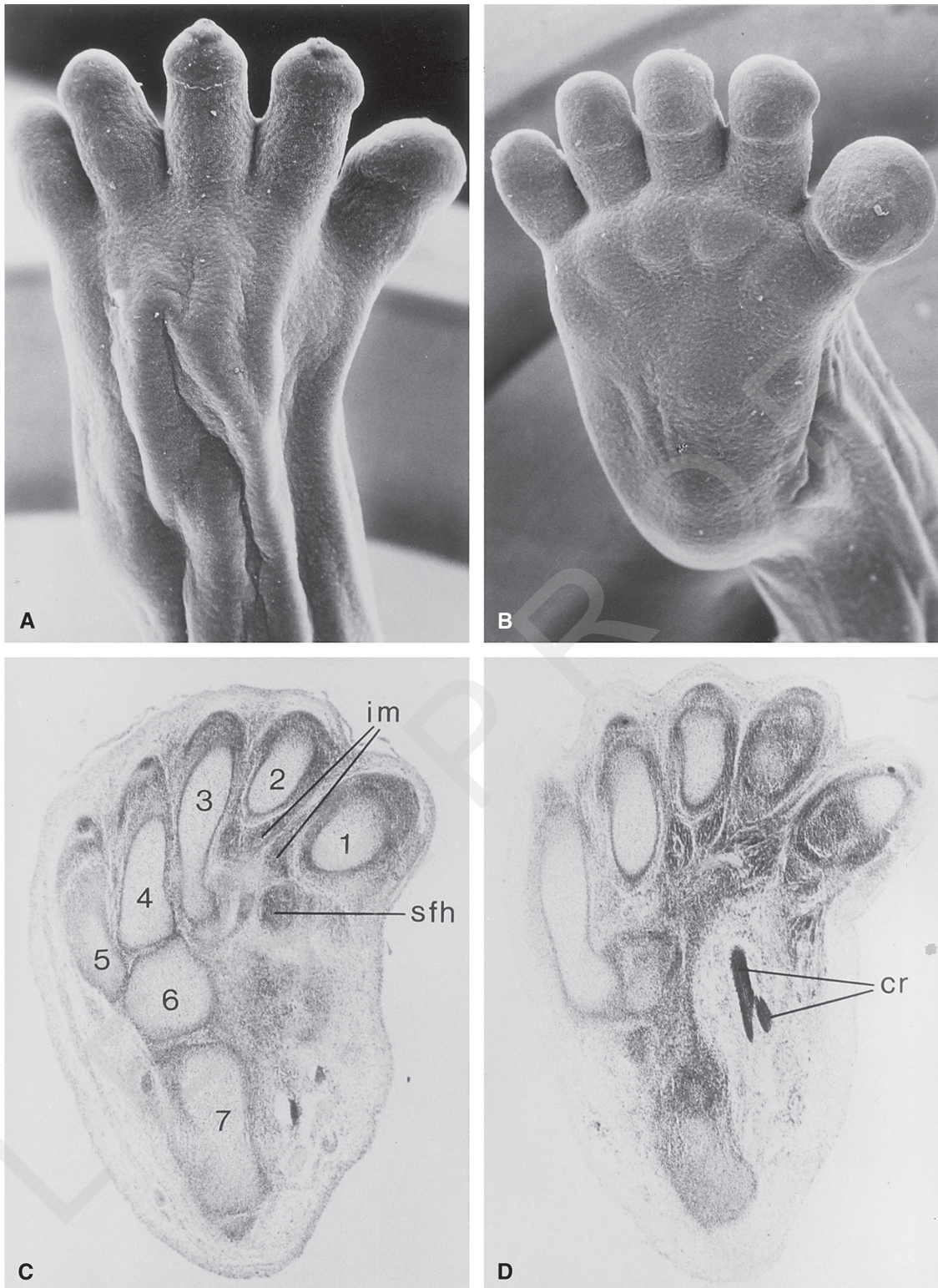


Abb. 16.6 A–B) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen. Dorsalansicht des rechten Beins und Fußes (A) und Plantaransicht des linken Fußes (B) eines acht Wochen alten menschlichen Embryos. Trotz der Supination ist eine deutliche Dorsalflexion zu erkennen. **C–D) Paraffinschnitte** durch den Tarsus und Metatarsus eines jungen menschlichen Fetus, Färbung Hämatoxylin/Eosin. 1–5, Knorpelige Anlage des Metatarsus; 6, knorpelige Anlage des *Os cuboideum*; 7, Kalkaneus. Die Aufteilung der *Mm. interossei* (im) und des *M. flexor hallucis brevis* (sfh) sind deutlich sichtbar. Das *Chiasma plantare* (cr) der Sehnen der langen Flexoren der Zehen und des Hallux ist in D gezeigt. (Aus Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al.: Principles of ontogenesis of leg and foot in man, Ann Anat 176:121, 1994.)

der Handwurzelknochen beginnt dagegen erst während der ersten Jahre nach der Geburt.

Wenn sich die langen Röhrenknochen ausbilden, sammeln sich Myoblasten und bilden große **Vormuskelmassen** in jeder Extremitätenknospe (> Abb. 15.1). Diese Muskelmassen gliedern sich jeweils in eine dorsale (**Extensoren**) und eine ventrale (Flexoren) Gruppe. Das Material für Knochen, Bänder, Sehnen und Blutgefäße wird vom Mesenchym der Extremität geliefert, das sich aus der Somatopleura herleitet (> Abb. 16.7). Die Myoblasten stammen dagegen von Vorläuferzellen ab, die aus dem lateralen Dermomyotom der Somiten in die Extremitätenknospen eingewandert sind

und sich hier später zu Myoblasten – den Vorläufern der Muskelzellen – differenzieren. Die kaudalen zervikalen Somiten (etwa 10. bis 14. Somit) liefern Material für die Muskeln der oberen Extremität (einschließlich des Schultergürtels), die lumbosakralen Somiten für die der unteren Extremität und des Beckens.

Sowohl bei den oberen als auch bei den unteren Extremitätenknospen zeigt die Beugeseite ursprünglich nach ventral und die Streckseite nach dorsal; die randförmigen Begrenzungen zwischen der ventralen und der dorsalen Seite – der **prä-** bzw. **postaxiale Rand** (> Abb. 16.10A und D) – zeigen also nach kranial bzw. nach kaudal. Zu Beginn der siebten Woche wachsen die Extremitätenanlagen

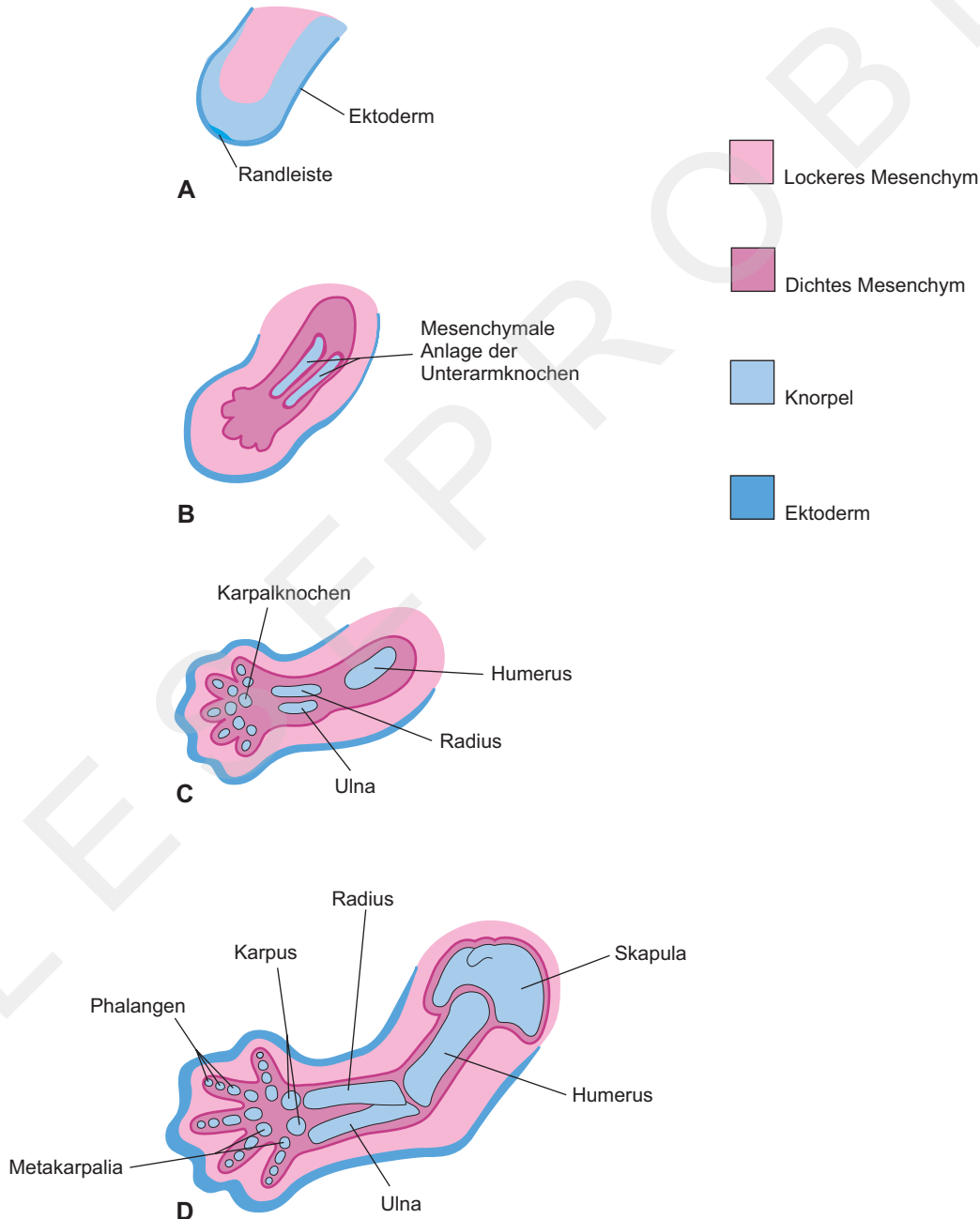


Abb. 16.7 Die schematischen Längsschnitte durch die obere Extremität eines menschlichen Embryos zeigen die Entwicklung der knorpeligen Vorstufen der Knochen. A) 28. Tag, B) 44. Tag, C) 48. Tag, D) 56. Tag der Entwicklung.

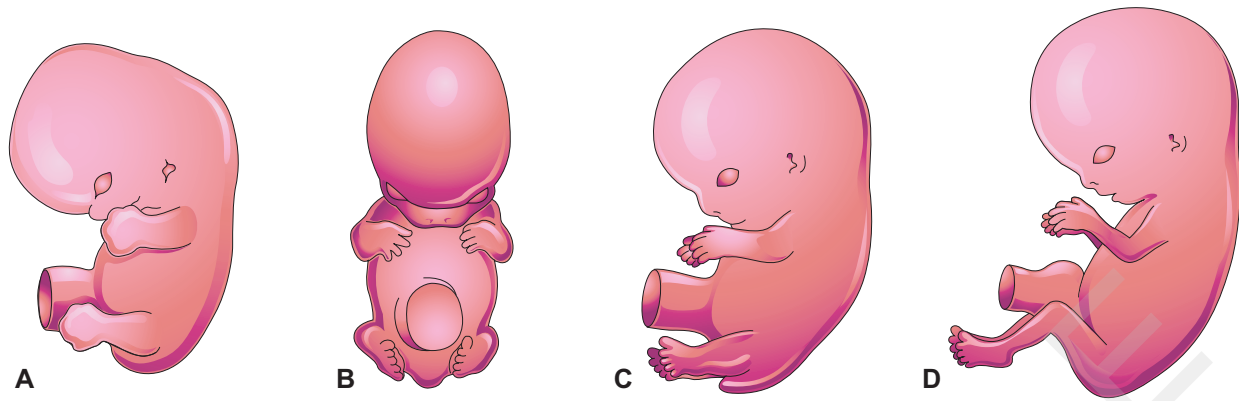


Abb. 16.9 Schematische Darstellung der Lageveränderungen bei der Extremitätenentwicklung menschlicher Embryonen. **A)** Bei einem etwa 48 Tage alten Embryo zeigen die Extremitäten nach ventral, die Hand- und Fußplatten sind einander zugekehrt. **B)** Bei dem etwa 51 Tage alten Embryo ist die obere Extremität im Ellenbogenbereich gebeugt, und die Hände sind über dem Thorax proniert. **C)** Etwa am 54. Tag sind die Fußsohlen einander zugekehrt. **D)** Bei dem etwa 56 Tage alten Embryo zeigen die Ellenbogen nach kaudal und die Knie nach kranial.

Synoviale Gelenke (Diarthrosen) erscheinen zu Beginn der Fetalperiode, gleichzeitig mit der funktionellen Differenzierung und Innervation der Extremitätenmuskeln (> Kap. 14.2).

16.3 Innervation der Extremitäten

Wegen ihrer engen Beziehung zu Wachstum und Rotation der Extremitätenanlagen wird die Hautinnervation der Extremitäten bereits hier dargestellt (und nicht im > Kapitel 17 über das Nervensystem). Axone der **Motoneurone** wachsen aus dem Rückenmark aus, gelangen während der fünften Embryonalwoche in die Extremitätenanlagen und dringen in die dorsale und ventrale Muskelmassen (> Kap. 15) ein. **Sensible Axone** erreichen die Extremitätenknospen erst nach den motorischen Axonen und nutzen diese als Leitstruktur. Vorläufer der Schwann-Zellen, die sich aus Neuralleistenzellen entwickelt haben, umgeben die motorischen und sensorischen Nervenfasern der Extremitäten und bilden die **Markscheiden** (> Kap. 17).

Unter einem **Dermatom** versteht man im Zusammenhang mit der Innervation ein Hautgebiet, das von einem einzigen *Spinalnerv* aus dem dazugehörigen Spinalganglion versorgt wird. Durch die unmittelbare Nachbarschaft der Wurzelfäden von aufeinanderfolgenden Spinalnerven am Rückenmark gibt es z. T. beträchtliche Überlappungsbereiche zwischen den Dermatomen. Der zentrale Teil eines Dermatoms, der ausschließlich vom zugehörigen Spinalnerv versorgt wird, heißt **autonomes Gebiet**, und das gesamte von einem Spinalnerv versorgte Gebiet – also das autonome Gebiet und der Überlappungsbereich mit den benachbarten Dermatomen – wird als **maximales Versorgungsgebiet** bezeichnet.

Auch auf Höhe des Schulter- oder Beckengürtels sind die sensiblen Äste der einzelnen Spinalnerven jeweils einem segmentalen Abschnitt – dann an der ventralen und dorsalen Seite der Extremität – zugeordnet. Mit dem Längenwachstum der Extremitäten und weil die peripheren Nerven während der fünften Woche aus den sich entwickelnden Nervengeflechten der Extremitäten (*Plexus brachialis* und *Plexus lumbosacralis*) in das Mesenchym der Extremitätenknospen eingewachsen sind (> Abb. 16.10B und E),

verschieben sich diese segmentalen Areale jedoch gegeneinander, sodass schließlich die distalen Segmente den Kontakt oder ihren Überlappungsbereich mit den rumpfnahen Segmenten und den dazugehörigen Hautnerven verlieren. Obwohl sich so das ursprüngliche Dermatommuster während des Extremitätenwachstums verändert, kann man doch noch beim Erwachsenen eine geordnete Folge der Hautsegmente erkennen (> Abb. 16.10C und F). In der oberen Extremität grenzen die von den Zervikalsegmenten C5 und C6 versorgten Dermatome an die Gebiete der Thorakalsegmente Th2 und Th1 und an das Segment C8; entlang der ventroaxialen Grenzlinie der Extremität besteht zwischen diesen Dermatomen nur eine minimale Überlappung.

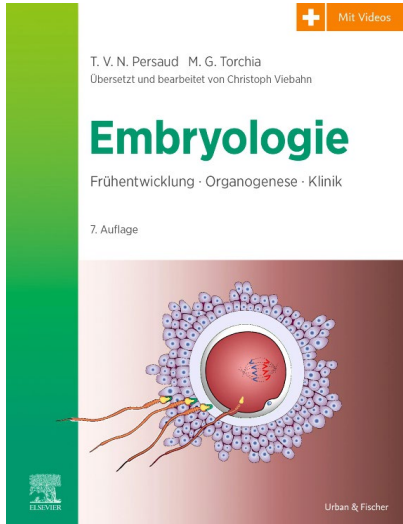
Ein **Hautnervenareal** ist der Hautbezirk, der von einem einzelnen *peripheren Nerv* versorgt wird. Wenn sich in den Extremitäten die Knorpel-, Muskel- und Sehnenanlagen differenzieren, finden die Nervenfasern eines einzelnen Rückenmarksegments, die später im *Plexus brachialis* oder *lumbosacralis* verlaufen, häufig auf komplexen Wachstumsstraßen ihr Zielgebiet und lagern sich in unterschiedlichen Kombinationen zusammen (Plexusbildung des peripheren Nervensystems; > Kap. 17). Dadurch entstehen Hautareale, die zwar von einem einzelnen peripheren Nerv, jedoch von mehreren segmentalen Nerven, d.h. von mehreren Spinalnerven, versorgt werden. Wenn die Extremitäten dann später in die Länge wachsen und ihre charakteristischen, z. T. rotierenden Wachstumsbewegungen durchführen, bekommen viele Nerven zusätzlich einen schrägen und verschlungenen Verlauf. Die Hautnervenareale entsprechen dann ungefähr dem subkutanen Verlauf des zugehörigen peripheren Nervs. Dagegen können die Dermatome an der oberen Extremität in absteigender Reihenfolge an der lateralen Seite nach distal verfolgt werden und in umgekehrter Richtung auf der medialen Seite. Eine vergleichbare Verteilung der Dermatome findet sich auch an der unteren Extremität. Hier können die Dermatome in absteigender Reihenfolge zunächst auf der ventralen Seite bis zum Fuß und dann wieder aufwärts auf der dorsalen Seite verfolgt werden.

Hautnervenareale weisen wie die Dermatome an Kopf, Hals und Rumpf z. T. beträchtliche Überlappungen auf, und auch hier gilt das Prinzip des autonomen und des maximalen Versorgungsgebiets.

Embryologie

Frühentwicklung - Organogenese - Klinik

T.V.N. Persaud / Mark G. Torchia



7. Auflage. 2025.
608 Seiten, 496 farb. Abb., Gebunden
ISBN 9783437411250

Menschliches Leben im Entstehen

Dieses Werk behandelt die Embryologie und Teratologie des Menschen von der Bildung der Keimzellen bis zur Geburt:

- Woche für Woche und Stadium für Stadium wird erläutert, wie sich Blasteme, Organe und Organsysteme entwickeln.
- Histologische Mikrofotografien machen kritische Schritte der Entwicklung „erlebbar“.
- Molekulare Steuerungsmechanismen der Entwicklungs- und Stammzellbiologie – punktuell an Schlüsselstellen der Entwicklung erwähnt – werden in einem eigenen Kapitel übersichtlich zusammengefasst.
- Klinische Normalbefunde und Krankheitsbilder von Mutter und Kind während der Schwangerschaft sind mit zahlreichen Originalaufnahmen illustriert und kritischen Entwicklungsphasen samt molekularen Ursachen zugeordnet.
- Schemata, Tabellen und klassische Online-Animationen erleichtern das Verständnis von komplexen, räumlich und zeitlich parallellaufenden Entwicklungssträngen.
- Vollständige Literaturangaben verweisen auf bahnbrechende historische Originalbefunde und autoritative Übersichtsartikel neuer Erkenntnisse.
- Ein Fragenkatalog rundet jedes Kapitel ab und hilft, das Wissen zu überprüfen und zu vertiefen.

Grundlage ist die englischsprachige Neuauflage des von Keith L. Moore begründeten Embryologie-Klassikers aus den USA, adaptiert für das Human- und Zahnmedizinstudium und für die fachübergreifende Fortbildung im deutschsprachigen Raum.

Neu in der 7. deutschen Auflage:

- Originalfotografien neuer morphogenetischer Erkenntnisse, z.B. in der Frühentwicklung von Nervensystem, Gastrointestinaltrakt und Geschlechtsorganen
- Aktualisierung von über 90 Abbildungen
- Systemübergreifende Fehlbildungen als Klammer um die Morphologie der Entwicklung und ihre molekularen Steuerungsmechanismen am Ende des Buches.

Das Buch eignet sich für

Studenten der Human- und Zahnmedizin und ist Grundlage zur Fortbildung in der Fachdisziplin Embryologie.



ELSEVIER

elsevier.de