

Horst-Dietrich Otto

Pathogenese der Fehlbildungen

Band 1

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie.

Detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2017 · Dr. habil. Horst-Dietrich Otto · Wandlitz

ISBN 978-3-8316-4660-9

Printed in EU by BuchBücher.de GmbH, Birkach

Auslieferung: Herbert Utz Verlag GmbH · München

Inhaltsübersicht

Vorwort	31
Dank	33
1 Einführung und neue Grundlagen	35
1.1 Einführung	35
1.2 Grundlagen	42
1.3. Pathogenese der Fehlbildungen – allgemeine Fehlbildungslehre	60
1.4 Literaturverzeichnis	84
2 Doppelfehlbildungen	85
2.1 Normale Entwicklung	86
2.2 Pathologische Entwicklung	89
2.3 Doppelter Mund	114
2.4 Literaturverzeichnis	119
3 Teratome	123
3.1 Normalentwicklung	123
3.2 Teratoma blastomeralis (Heteropagus, Parasit)	131
3.3 Teratoma monodermalis	165
3.4 Teratomata bidermales (Mischtumoren, Blastome)	348
3.5 Literaturverzeichnis (Teratome)	402
4 Kardiovaskuläres System (KVS)	431
4.1 Normale Frühentwicklung des KVS	431
4.2 Kardiovaskuläre Fehlbildungen (KVFB)	438
4.3 Literaturverzeichnis: Kardiovaskuläres System	527
5 Zentralnervensystem I	535
5.1 Normale Frühentwicklung des ZNS	535
5.2 Fehlbildungen des ZNS	556
5.3 Literaturverzeichnis	682
6 Zentralnervensystem II	691
6.1 Oberes Mittelgesicht, prächordale Schädelbasis und Prosenzephalon – Normale Frühentwicklung	691
6.2 Fehlbildungen des oberen Mittelgesichts und des Prosenzephalons – Holoprosenzephalie (HPE)	699
6.3 Fehlbildungen der Hypophyse – <i>bVM</i>	726
6.4 Fehlbildungen des Bulbus oculi, der Orbita und von Gewebederivaten	752
6.5 Offene/gedeckte frontonasale Dysraphie bzw. „median cleft face syndrome“	786
6.6 Dysplasia (Dysostosis) craniofacialis – (<i>bVM</i>)	796
6.7 Literaturverzeichnis	799
7 Laterale und mediale Kiemenbogenregion	837
7.1 Normale Frühentwicklung	837
7.2 Kiemenbogensyndrome	848
7.3 Wange	931
7.4 Literaturverzeichnis	940
8 Ventrale mesobranchiale Fusionszone	949
8.1 Normale Frühentwicklung	949
8.2 Fehlbildungen der ventralen mesobranchialen Fusionszone	958
8.3 Fehlbildungen des Thymus	979
8.4 Fehlbildungen der Schilddrüse (SD)	997
8.5 Literaturverzeichnis	1019
9 Kauapparat (I)	1025
9.1 Normale Frühentwicklung des primären und sekundären Gaumens	1025
9.2 Fehlbildungen des primären Gaumens	1039
9.3 Fehlbildungen des sekundären Gaumens	1051
9.4 Zusammenfassung (Tabelle 9.4, Abb. 9-36 und Abb. 9-48)	1059

9.5 Fehlbildungen der Speicheldrüsen	1060
9.6 Literaturverzeichnis (Gaumen und Speicheldrüsen)	1083
10 Kauapparat (II) – Zähne	1089
10.1 Normale Frühentwicklung	1089
10.2 Fehlbildungen der Front- und Seitenzähne	1099
10.3 Formale Genese der Frontzahnfehlbildungen des Oberkiefers	1107
10.4 Formale Genese der Frontzahnfehlbildungen des Unterkiefers	1138
10.5 Formale Genese der Fehlbildungen der Seitenzähne	1142
10.6 Formale Genese der Zahnüber- und Zahnunterzahl im gleichen Gebiss	1146
10.7 Odontologische Befunde bei Lippen-Kiefer-Spalten	1150
10.8 Formale Genese der Zahnanomalien im Front- und Seitenzahnbereich (Synopsis)	1156
10.9 Literaturverzeichnis	1158
11 Kiefergelenk / äußeres Ohr und Mittelohr	1163
11.1 Kiefergelenk	1163
11.2 Äußeres und Mittelohr	1171
11.3 Fehlbildungen des äußeren und des Mittelohrs	1185
11.4 Literaturverzeichnis	1197
12 Halseingeweide – Ösophagus (Ö) und Trachea (T)	1201
12.1 Normale Frühentwicklung	1201
12.2 Ösophagotracheale Fehlbildungen	1208
12.3 Einzelfehlbildungen	1218
12.4 Literaturverzeichnis (Ösophagus, Trachea)	1246
13 Digestionstrakt	1249
13.1 Normale Frühentwicklung des Darms	1249
13.2 Fehlbildungen des Digestionstrakts	1250
13.3 Literaturverzeichnis (Digestionstrakt)	1267
14 Harnblase, Urethra, Geschlechtsorgane und Enddarm	1269
14.1 Normale Frühentwicklung	1269
14.2 Fehlbildungen	1276
14.3 Literaturverzeichnis (Enddarm / Urogenitalsystem)	1317
15 Ventrale Bauchwand, Hüftgelenkdysplasie, Sirenomelie, und kaudale „Regression“	1321
15.1 Normale Frühentwicklung der ventralen und der dorsolateralen Bauchwände	1321
15.2 Hemmungsfehlbildungen der ventralen Körperwand	1326
15.3 Überschussfehlbildungen der ventralen Bauchwand	1356
15.4 Literatur (Bauchwand, Beckengürtel, Sirenomelie, kaudale Regression)	1363
16 Extremitäten	1367
16.1 Neue Erkenntnisse zur normalen Frühentwicklung	1367
16.2 Formale Genese der Extremitätenfehlbildungen	1373
16.3 Literaturverzeichnis	1445
17 Endometriosis congenita et acquisita	1449
17.1 Normale Entwicklung der Tuben, des Uterus und der Vagina	1449
17.2 Endometriose (E.) – keine einheitliche Diagnose	1453
17.3 Endometriosis congenita	1458
17.4 Endometriosis acquisita	1484
17.5 Literaturverzeichnis (Endometriose)	1510
18 Glossar	1515
Executive Summary: Pathogenesis of Malformations	1525
Abkürzungen	1531
Register	1532

Vorwort

In den modernen Lehrbüchern der Embryologie ist die „terra incognita embryologica“ auf den ersten Blick nicht so ohne weiteres abzustecken. Denn der Lehrinhalt wird hier gewöhnlich so dargestellt, als wären die Embryonalstrukturen und deren Entwicklungsbewegungen von Kopf bis Fuß mit den klassischen licht- und elektronenoptischen Methoden weitestgehend aufgeklärt. Dabei gibt es zahlreiche ungelöste Probleme, welche die normale und die pathologische *Frühentwicklung* betreffen. In diese Periode fällt die Pathogenese der meisten Fehlbildungen. Zwar existieren darüber jeweils zahlreiche Pathogenese-Hypothesen, aber von ihnen genießt keine einzige eine allgemeine Anerkennung. Worin liegt die Ursache dafür?

Embryologie und Teratologie gehören zu den biologischen Wissenschaften. Ihr Forschungsgegenstand wird bisher auf zwei hierarchischen Ebenen untersucht:

1. Ebene: Makroskopische sowie licht und elektronenmikroskopische, *sichtbare* Phänomene.
2. Ebene: Molekularbiologische, *unsichtbare* Phänomene.

Während die Forschungsmethoden der ersten Ebene (außer Elektronenmikroskopie) seit einigen Jahrhunderten geläufig sind, stehen die der zweiten Ebene seit der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts stark im Aufwind. Mit den Methoden der molekularen Genetik wurden besonders in den letzten zwei Dezennien molekularbiologische Phänomene für zahlreiche normale Entwicklungsvorgänge aufgedeckt und die Morphologen haben die kausale Genese vieler *chromosomal* bedingter Fehlbildungen aufgeklärt (z.B. Trisomie 17, 18 oder 21 u. a.).

Aber trotz zahlreicher Forschungsansätze gilt die Pathogenese von etwa 95 % der Fehlbildungen auch heute noch als völlig unbekannt! Das sind

- (1) Kardiovaskuläre Fehlbildungen [Herzschlag ab 24. Tag p.c.].
- (2) Hemmungsfehlbildungen [*Abruptiones*].
- (3) Überschussfehlbildungen [*Abundantiae*],
- (4) Doppelfehlbildungen [*Duplicitates*],
- (5) Gewebsverlagerungen [*Dystopiae*]),
- (6) Bilaterale spiegelbildliche Position der Eingeweide [*Situs inversus*] sowie

- (7) Unilaterale spiegelbildliche Position der kontralateralen Hälfte der Eingeweide des Thorax oder des Abdomens [*Situs ambiguus*].

Die Gründe für die Unkenntnis der Pathogenese liegen in der tradierten Denk- und Verhaltensweise der Morphologen: Sie beschäftigten sich fast ausschließlich mit *sichtbaren* Embryonalstrukturen. Deswegen blieb bis heute eine *dritte hierarchische Ebene*, die für die Erforschung der formalen Genese der *Fehlbildungen* entscheidend ist, völlig unbearbeitet. Es ist die Ebene der noch *unsichtbaren* Phänomene, in der aber bereits die Weiche von der normalen zur pathologischen *Frühentwicklung* gestellt wird.

Die Einführung dieser dritten Forschungsebene ist aus den folgenden Gründen erforderlich: Sie stellt den Schlussstein jenes weiten Brückenbogens dar, der die makro- und mikroskopische Forschung auf der einen Seite mit der Molekularbiologie/Genetik auf der anderen verbindet. In ihr werden normale und pathologische, noch *unsichtbare* Phänomene mit der Methode der *theoretischen Embryologie* aufgespürt.

Formale Genese der endogenen Fehlbildungen:

Im Mittelpunkt steht ein **einheitlicher** pathogenetischer Mechanismus, der zunächst als *LIAD-Zellkomplex (L-ZK)* bezeichnet werden soll.

Ein solcher **L-ZK** besteht aus nur wenigen Epithelzellen. Während der embryonalen Frühentwicklung kann er in irgendeinem beliebigen Proliferationszentrum (PZ) auf der Basis eines mutierten nuklearen Gens und eines lokalen Faktors im Zellplasma *zufallsabhängig* entstehen und die nachfolgende Entwicklung stören, indem die darin involvierten Zellen ausfallen. Das geschieht an verschiedenen Gewebsstrukturen:

- (a) In mehr als 100 bisher zumeist unbekannten, schmalen *bandförmigen Epithelduplikaturen* aus Außen- und Innenepithel, die gleichzeitig Proliferationszentren darstellen und in den Wänden von acht frühembryonalen Körperhöhlen (s. u.) vorkommen.
- (b) In den *ringförmigen Proliferationszentren* der nur initial zweischichtigen, aus Endothel und Mesothel bestehenden Wände der großen Gefäße und des Herzens.

- (c) An einer oder mehreren *Extremitätenknospen* der Strahlen I bis V und der Segmente 1 bis 5. Auch diese enthalten vulnerable Proliferationszentren, deren Störung durch einen *LIAD-ZK* ab Ende der 4. bis zum Ende der 7. Embryonalwoche zur Entstehung von Fehlbildungen führt.

Theoretische Embryologie – eine eigene Forschungsmethode:

(1) Es besteht kein Zweifel darüber, dass in der dritten bis siebenten Embryonalwoche alle mikroskopisch gerade *sichtbar* gewordenen, epithelialen Organanlagen schon kurz vor ihrem optischen Erscheinen als abgegrenzte, genetisch determinierte, morphologische Entitäten existieren. Dies gilt, auch wenn sie sich in den *monomorphen*, epithelialen Zellverbänden noch nicht von ihrer Umgebung abheben, und deshalb noch unsichtbar sind. – Mit der Methode der theoretischen Embryologie, d. h. mittels der analytischen Gegenüberstellung und Auswertung von Normalentwicklung auf der einen Seite und von Fehlbildungen auf der anderen, wurde dieser bisher unbekannte, *einheitliche* Mechanismus der formalen Genese der endogenen Fehlbildungen aufgedeckt.

(2) Schon zahlreiche Forscher empfanden die fehlenden Kenntnisse über diese frühe Entwicklungsphase des Embryos als einen unbefriedigenden Zustand. Deshalb füllte man dieses Wissensvakuum mit zahlreichen, oft widersprüchlichen *Hypothesen* über die Frühentwicklung aus. Solche leeren Wissensfelder erschienen dann letztlich nicht mehr „weiß“, sondern „grau“. Bei den Überlieferungen von einer Generation von Wissenschaftlern auf die andere mutierten diese hypothetischen Grautöne dann oft bis zum „Schwarz“, das man schließlich für gesichertes Wissen hielt. Aus diesem Grund stößt heute ein Autor, der solche tradierten Vorstellungen über die Frühentwicklung in *Frage stellt*, zunächst einmal auf Ablehnung und energischen Protest.

(3) Es galt deshalb, eine zusätzliche Forschungsebene zu entwickeln, deren Ziel es war, diese frühen, unsichtbaren normalen und pathologischen Entwicklungen aufzuspüren. Das geschah mit einer adäquaten eigenen Forschungsmethode, der Methode der **theoretischen Embryologie**. Damit wurden die Organanlagen in ihrem frühesten Stadium sowie gleichzeitig ablaufende objektive Embryonalbewegungen zwar nicht unmit-

Hierarchische Ebenen der biologischen Wissenschaften bei der Erforschung der normalen und der pathologischen Phänomene			
Forschungsebenen	Untersuchte Phänomene (Forschungsgegenstand)	Untersuchungsmethoden	Wissenschaftsdisziplin
1	Normale und pathologisch veränderte Organe und Gewebe sowie von Organanlagen	Makroskopie, Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie	Human-/Veterinäranatomie, Pathologische Anatomie, Zoologie, Embryologie, Teratologie
2	(a) Noch unsichtbare früheste Organanlagen und Embryonalbewegungen. (b) Formale Genese der Fehlbildungen in den noch monomorphen Grenzflächengeweben.	Methode der theoretischen Embryologie (Siehe Kapitel 1)	Diese Ebene wurde bisher nur sporadisch bearbeitet. Sie involviert sichtbare und unsichtbare Phänomene der Embryologie und der Teratologie.
3	Normale und pathologische Molekularstruktur der Gene. Bestimmung der Genorte und der durch sie generierten Signalproteine.	Biochemische, molekulargenetische u.a. Untersuchungsmethoden.	Biochemie, Biophysik, molekulare Genetik u.a.

telbar sichtbar, aber sie wurden *erkennbar* (Tabelle A, Forschungsebene 2).

Die in diesem Buch eingeführte neue Forschungsebene (Ebene 2) wurde von den Embryologen und Teratologen bisher nicht bzw. nur zögerlich betreten, weil sie sich als *Morphologen* an zwei *Essentiales* gebunden fühlten:

(a) Beschäftigung nur mit den *sichtbaren* Embryonalstrukturen. Dies geschah streng nach der Devise: „Was ich nicht sehe, das existiert für mich nicht bzw. das kann ich nicht beschreiben“. Historisch bedingt, war dieser Standpunkt einst sogar berechtigt. Aber ein hartnäckiges Verharren auf dieser Position blockiert heutzutage eine Aufklärung der frühen, noch *unsichtbaren* normalen und pathologischen Entwicklungsvorgänge und erweist sich dadurch letztlich sogar als unwissenschaftlich.

(b) Beschäftigung fast nur mit solchen Embryonalstrukturen, *aus denen Organe oder andere komplexe Körperteile hervorgehen*. Dabei blieben zahlreiche, scheinbar problemlose, jedoch gut sichtbare (!) und regelmäßig vorhandene bandförmige Epithelduplikaturen, die aus dem Außen- und Inneneipithel der Wände von acht frühembryonalen Körperhöhlen bestehen, unbeachtet. Von den Pionieren der Embryologie (z.B. Hochstetter 1891, 1948 u. a.) waren allerdings einige schon beschrieben worden.

Aber weil man den *Oberflächengeweben* bei den meisten Entwicklungsvorgängen die *entscheidende Initiative* absprach (und man eine solche leider auch heute noch nur im *Mesoderm* vermutet), blieb die teratologische Bedeutung der *Epithelduplikaturen* unerkannt.

In Forschung und Lehre verloren sie ihren mit HOCHSTETTER bereits frühzeitig, jedoch erst zaghaft eingenommenen Platz und sie verschwanden schließlich wieder im Nebel des Vergessens.

Aus diesen Gründen sucht man in allen aktuellen Lehrbüchern der Embryologie die Namen dieser teratologisch essenziellen *Epithelduplikaturen* vergebens.

In der vorliegenden Monographie wird u. a. nachgewiesen, dass sich manche der einstigen Hypothesen über die *normale* Frühentwicklung bei ihrer Überprüfung mit der Methode der theoretischen Embryologie als völlig falsch erweisen. Diese Aussage wird durch zahlreiche Beispiele belegt werden. Erst auf dieser *korrigierten* embryologischen Basis wurde eine einheitliche Pathogenese-Hypothese für alle endogenen Fehlbildungen formuliert. Tierexperimente blieben auf diese Weise überflüssig.

Die neuen Erkenntnisse über die *formale Genese der Fehlbildungen* sind der Gegenstand aller Kapitel dieser Monografie:

Eine singuläre frühembryonale Zelle mit einem mutierten Gen im Zellkern ist das zentrale Ereignis bei der Genese der endogenen Fehlbildungen:

Die formale Genese der meisten Fehlbildungen beginnt innerhalb eines epithelialen Grenzflächengewebes (OEK, NEK, Entoderm oder Mesothel) mit einer einzigen Zelle (Initialzelle), die sich während einer Mitose – unter dem Einfluss eines *mutierten* genetischen Faktors und eines solchen im Zelleiweiß (lokaler Faktor) – auf ihrer **Oberfläche** zufallsabhängig verändert hat: Im Gegensatz zu einer normalen Zelle besitzt sie hier *vermehrt Adhäsionseinrichtungen*, die einen **verstärkten interzellulären Zusammenhalt** bewirken. (Siehe Kapitel 1).

Eine solche Initialzelle bildet mit den benachbarten Kontaktzellen einen Zellkomplex, der durch feste **lokale interepitheliale Adhäsionen** charakterisiert ist und der die beiden Lamellen einer Epithelduplikatur punktuell fest miteinander verbindet (**LIAD-Zellkomplex**).

Bei allen frühembryonalen Entwicklungen besitzt nicht das Mesenchym die Initiative, sondern die verschiedenen *Grenzflächengewebe* haben die Führungsrolle inne. Diese Erkenntnis offenbart eine überraschende Einfachheit sowohl der normalen als auch der pathologischen (teratogenen) Entwicklungen. Damit findet die allgemeine Erfahrung von Forschern auch nicht medizinischer Wissenschaftsgebiete ihre Bestätigung in dem schllichten Satz

„simplex sigillum veri“.

Der Inhalt einiger Kapitel dieses Buches wurde bereits in Periodika verschiedener Fachdisziplinen publiziert. Jedoch werden die Aussagen der meisten Kapitel hier erstmalig vorgestellt und zahlreiche „weiße Flecken“ im Wissen über die frühe normale und die pathologische Organentwicklung des menschlichen und des tierischen Organismus ausgefüllt. Daraus leitet der Autor die Berechtigung ab, sie einem möglichst großen Interessentenkreis aus Humanmedizin (Embryologen, Teratologen, Pathologen, Genetikern, Molekulargenetikern, Neonatologen, HNO-Ärzten, Kinderchirurgen, Pädiatern, Orthopäden u. a.) sowie aus Zahnmedizin, Veterinärmedizin und Biologie, ebenso den Studierenden dieser Disziplinen sowie interessierten Laien zu vermitteln. Die Abhandlung will und kann kein Lehrbuch der Embryologie ersetzen, aber sie wird von dem Wunsch begleitet, dass die hier dargestellten neuen Einsichten notwendige und deshalb willkommene Ergänzungen liefern. Ein ganz wesentliches Anliegen besteht auch darin, zukünftigen Forschungen über die kausale und formale Genese der Fehlbildungen neue Impulse zu verleihen und ggf. die Richtung neuer Forschungsansätze anzudeuten.