

# Embryologie

## Zellzyklen:

Euchromatin ist entspiralisiert, kann transkribiert werden. Heterochromatin ist kondensiert.

## Mitose (Kernteilung):

- **Prophase:**
  - Entdifferenzierung der Zelle
  - Heterochromatin entsteht, Spiralisierung
  - Chromosomenknäuel (Spirem) im Kern
- **Prometaphase:**
  - Kernhülle löst sich auf
  - Mitosespindel bilden sich aus Mikrotubuli
- **Metaphase:**
  - Keine Kernhülle und Nucleoli  $\ddagger$  Mixoplasma
  - Fortsetzung der Längsteilung und Einordnung der Chromosomen in Äquatorialebene
  - Chromosomenhälften hängen noch im Bereich der Zentromere miteinander zusammen
  - LM-Bild  $\ddagger$  Monaster
  - Colchizin wirkt hemmen bei der Ausbildung des Spindelapparates (Mikrotubuli)
- **Anaphase:**
  - Vollständige Teilung der Chromatide
  - LM-Bild: Diaster
  - Mikrotubuli (Dynein) ziehen die getrennten Chromatide zu den entgegengesetzten Polen
- **Telophase:**
  - Bildung einer (zwei) Kernhülle
  - Chromosomen entspiralisieren
  - Nucleoli entstehen wieder

## Zytokinese (Zellteilung):

- In Metaphase  $\ddagger$  Ansammlung von Mikrofilamenten in Höhe der Äquatorialebene
- Dort kommt es zu Einschnürungen und schließlich zur Durchteilung der Mutterzelle
- Zytoplasmabestandteile werden zufällig verteilt

## Postmitose (Restitutionsphase):

- Tochterzellen zunächst kleiner und weniger differenziert
  - Es beginnt eine Volumenzunahme und eine Redifferenzierung
- Dauer: 30 – 120 Minuten  $\ddagger$  kurz: Anaphase lang: Prophase und auch Metaphase

## Differentielle Zellteilung:

Nur bei einer Tochterzelle erfolgt der postmitotische Wachstum und Redifferenzierung, die andere bleibt undifferenziert, und kann so wieder in Generationszyklus. Sinn: Es bleiben immer Stammzellen für das betreffende Gewebe erhalten, wichtig bei Spermatogenese und Blutbildung, auch bei Basalzellen der Epidermis.

## Meiose:

### 1. Reifeteilung (Teilung der homologen Chromosomenpaare)

- **Prophase** (wesentlich länger als bei der Mitose):
  - **Leptotän** (längliche Fäden werden sichtbar (LM))
  - **Zygotän** (homologe Chromosomen lagern sich aneinander)
  - **Pachytän** (4 Chromatide=2 homologe Chromosomen bilden eine Tetrade)
  - **Diplotän** (Crossing-over-Stadium, Chiasmabildung, Beginn der Trennung)
  - **Diakinese** (Kernhülle löst sich auf, Teilungsspindelbildung, Mikrotubuli entstehen an den Zentromeren der Chromosomen)
    - **Diktyotän (Ruhephase zwischen Pro- und Metaphase)**
- **Metaphase**
- **Anaphase**
- **Telophase**

Unterschied: Kinetochore der Chromosomen werden nicht verdoppelt  $\ddagger$  keine Längsspaltung der Chromosomen

### 2. Reifeteilung (Teilung der Chromosomen in Chromatide)

- Läuft wie Mitose ab, inkl. Zellteilung und Kernteilung

# Gametogenese

## Oogenese:

### Pränatale Entwicklung:

- Urkeimzellen erreichen Gonadenanlagen
- Differenzieren sich zu Oogonien
- Mitotische Teilungen, bis in 5. Entwicklungsmonat ca. 7 Mio, danach Zelldegeneration
- Manche differenzieren sich zu primären Oozyten (sehr viel größer)
- Replikation der DNA (S-Phase) und dann treten sie in die 1. Reifeteilung (Meiose)
- 7. Monat alle Oozyten, alle in der 1. Reifeteilung
- primäre Oozyten sind von einer Schicht flacher Epithelzellen umgeben  $\pm$  beides: Primordialfollikel

### Postnatale Entwicklung:

- ca. 1-2 Mio. primäre Oozyten bei Geburt
- alle Oozyten noch in der Prophase der 1. Reifeteilung
- treten dann in eine Ruhephase (Diktyotän) MIF (Meiose inhibierender Faktor), der in den Follikel Epithelzellen gebildet wird arretiert, manche für 40 Jahre
- primäre Oozyten beenden 1. Reifeteilung erst nach der Pubertät
- bei Beginn der Pubertät ca. 40.000 primäre Oozyten vorhanden
- weniger als 500 werden ovuliert (Eisprung)  $(50-10) \cdot 12 = 480$
- mit Beginn der Pubertät beginnen pro Ovarialzyklus 5-15 Primordialfollikel zu reifen:
  - primäre Oozyten nimmt an Größe zu, Follikelzellen werden kubisch  $\pm$  Primärfollikel
  - extrazelluläres, aus Glyko-Proteinen bestehendes Material wird auf der Oberfläche der Oozyte abgelagert  $\pm$  Zwischenraum zwischen Oozyte und Follikel Epithelzellen  $\pm$  Zona pellucida
  - Fortsätze der Follikel Epithelzellen ziehen durch die Zona pellucida und Zytoplasma der Oozyte  $\pm$  Stofftransport
  - Follikel Epithelzellen vermehren sich, ab dem Zeitpunkt der Mehrschichtigkeit heißt der Follikel Sekundärfollikel
  - Zwischen den Follikelzellen entstehen Hohlräume (mit Flüssigkeit), diese Räume fließen zusammen und bilden eine große Follikelhöhle  $\pm$  danach: Tertiärfollikel oder Graaf-Follikel oder Bläschenfollikel
  - Die peripher liegende Oozyte ist immer noch von mehrschichtigen Follikel Epithelzellen umgeben  $\pm$  Cumulus oophorus
  - Follikel wird von 2 Bindegewebsschichten umgeben: innere Theca interna (gefäßreich) und äußere Theca externa (fibrös)
  - Durchmesser 6-12 mm
  - Follikel Epithelzellen sind endokrine Zellen  $\pm$  Progesteron  $\pm$  körniges Zytoplasma  $\pm$  Granulosazellen
  - Basalmembran der ursprünglichen Epithelzellen zwischen Theca interna und Granulosaz.
  - Theca interna produziert Östrogene
  - Jeweils nur ein Follikel erreicht die volle Reife, andere degenerieren oder werden atretisch
  - Kurz vor der Ovulation wird das Diktyotän verlassen und die 1. Reifeteilung fortgesetzt und abgeschlossen
  - 2 unterschiedlich große Tochterzellen, nach 1. Reifeteilung
  - Eine ist die sekundäre Oozyte (erhält das gesamte Zytoplasma), die andere ist das erste Polkörperchen (bleibt zwischen der Zona pellucida und der sekundären Oozyte)
  - 2. Reifeteilung ohne DNA-Replikation direkt anschließend ohne Ruhephase
  - Spindel erscheinen während der Ausstoßung aus dem Ovar
  - Vollendung nur wenn Oozyte befruchtet wird  $\pm$  ohne erfolgt Degeneration ca. 24 Std nach Ovulation
  - Polkörperchen nur manchmal 2. Reifeteilung, dann 3 Polkörperchen

## Spermatogenese:

- setzt erst in der Pubertät ein

### Pränatal:

- mitotische Vermehrung der Urkeimzellen
- Keimzellen werden von den Keimsträngen der Gonadenanlagen aufgenommen
- Treten in Ruhephase, die bis zur Pubertät andauert

- Bei Geburt sitzen die Spermatogonien als helle, große Zellen in den Keimsträngen (Hodenstränge), umgeben von Zellen, die sich später zu Sertoli-Zellen differenzieren

### **Postnatale/pubertäre Entwicklung:**

- kurz vor Pubertät erhalten Keimstränge ein Lumen und werden so zu Samenkanälchen
- nun: Spermatogonien Typ A (± Stammzellpopulation) oder/und B (± primären Spermatozyten)
- Übergang von A zu B (4 Zwischen-Stammzellen) ± mitotisch
- Mitotische Teilung der Typ B-Spermatogonie entstehen die primären Spermatozyten
- primären Spermatozyten treten in eine längere Prophase eine (22 Tage), vollenden die 1. Reifeteilung und sind dann sekundäre Spermatozyten
- sekundäre Spermatozyten treten direkt in die 2. Reifeteilung ein und sind dann Spermotide
- Von Spermatogonie A bis zu den Spermotiden ist die Zytogenese unvollständig ± Zytoplasmabrücken verbinden die aufeinander folgenden Generationen ± Clusterin allen Stadien sind die Zellen in Ausbuchtungen der Sertoli-Zellen eingebettet ± Ernährung und Schutz bis zur Ablösung der reifen Spermatozoen

### **Spermiogenese (Differenzierung von Spermotiden zu Spermien/Spermatozoen):**

- Vom Golgi-Apparat ausgehend entwickelt sich ein Lysosom, wird zum Akrosom, stülpt sich über den vorderen Pol des Zellkerns
- Kernchromatin verdichtet sich ± Euchromatin, nicht spiralisiert
- Mitos richten sich im Mittelstück ringförmig um Schwanzfaden (vom Zentriol ausgehend an)
- Restliche Zytoplasma wird abgestoßen

Entwicklung von Spermatogonie zu Spermium ca. 64 Tage

- wenn Spermatozoen vollständig differenziert ± tritt es in das Lumen der Samenkanälchen ein
- werden in den Nebenhoden transportiert ± nicht durch Eigenbewegung durch Pulsation der Tubuli seminiferi und Ductuli efferentes

### **Ovarialzyklus:**

#### **Befruchtung:**

- Verschmelzung der männlichen und weiblichen Gamete
- In der Pars ampullaris des Eileiters
- Spermien gelangen von der Vagina in den Uterus und von dort in die Tube
- Schnelles Aussteigen durch Kontraktionen der Uterus- und Tubenmuskulatur, unterstützt durch das Schlagen der Spermischwänze

#### **Spermium:**

##### **Kapazitation:**

- erst danach sich die Spermien befruchtungsfähig (können dann Corona radiata durchdringen und die Akrosoemreaktion ausführen)
- Dauer: 7 Std.
- Eine auf dem Spermium sitzende Glykoproteinschicht und Proteine aus dem Ejakulat werden entfernt
- Durchdringen der Corona radiata (übrigen Spermien helfen dabei ca. 300-500 von 200-300 Mio.)

##### **Akrosomenreaktion:**

- wird nach dem Kontakt mit der Zona pellucida ausgelöst
- von Proteinen der Zona pellucida induziert
- Zellmembran des Spermiums verschmilzt mit der Membran des Akrosoms
- In den Verschmelzungspunkten entstehen Poren ± akrosomale Enzyme (Hyaluronidase und Proteasen (Akrosin)) können austreten
- Enzyme lösen die Zona pellucida auf ± Weg frei zur Eizelle

##### **Fusion der Zellmembranen:**

- Exozytose-artig, Membran bleibt an der Oberfläche der Eizelle ± rein: Kopf, Hals, fädige Strukturen des Schwanzfadens (lösen sich später auf)

#### **Eizelle:**

##### **Kortikale Reaktion und Reaktion der Zona pellucida:**

- Berührung Eizelle/Spermium ± AP ± Kettenreaktion in der Rindenzone der Eizelle ± es lösen sich in der Rindenzone zytoplasmatische Vesikel und schütten ihren Inhalt in den perivitellinen Raum zwischne Zona pellucida und Eizelle aus (kortikaler Raum)

- Dadurch werden spezifische Rezeptoren für die Spermien unzugänglich (Reaktion der Zona pellucida)  $\ddagger$  nur eines kann in die Eizelle eindringen

### Beendigung der 2. Reifeteilung:

- Stop der 2. Reifeteilung in der unbefruchteten Eizelle während der Metaphase
- Mit der Befruchtung wird diese Teilung fortgesetzt und beendet
- Danach sogleich Umwandlung des haploiden Zellkerns in den weiblichen Vorkern

### Aktivierung der Eizelle:

- wird durch Befruchtung aktiviert
- Stoffumsatz erhöht sich
- Translation präformierter RNA setzt ein
- Es beginnt die Embryogenese (ohne Spermium führt zu Parthenogenese)

- Spermium dringt weiter zum weiblichen Vorkern heran
- Sein Kern schwillt an  $\ddagger$  männlicher Vorkern
- Schwanz löst sich auf
- Morphologisch sind die Vorkerne nicht voneinander zu unterscheiden
- Kernmembrane lösen sich auf
- Vorkerne reduplizieren getrennt ihre DANN
- Chromosomen ordnen sich auf einer gemeinsamen Spindel auf
- Erste Zellteilung wird eingeleitet  $\ddagger$  2-Zellenstadium

### Ergebnis:

- Wiederherstellung eines diploiden Chromosomensatzes
- Determination des genetischen Geschlechts
- Induktion von Furchungsteilungen

### Furchung:

- befruchtete Eizelle  $\ddagger$  **Zygote**
- Zellen werden bei Furchungsteilungen kleiner (Gesamtvolumen ändern sich kaum)
- Heißen nun **Blastomere**  $\ddagger$  lockerer Zellverband
- Nach dritten Furchung bilden die Blastomere tight junctions aus  $\ddagger$  „compaction“
- Compaction führt zur Abgrenzung der „inner cell mass“, diese haben gap junctions
- 3 Tage nach Befruchtung  $\ddagger$  16-Zell-stadium  $\ddagger$  **Morula**
- innere Zellen (**Embryoblast**) entsteht der Embryo
- äußere, epitheliale Zellen (**Trophoblast**) entstehen die Eihäute und die Plazenta

### Entwicklung der Blastozyste:

- Furchung schreitet fort, Zygote wandert zur Gebärmutter
- Erreicht Uterus im 16-Zellen-Stadium und in der frühen Sekretionsphase
- Trophoblastzellen transportieren Flüssigkeit in die Interzellularspalten  $\ddagger$  diese bilden einen einheitlichen Raum  $\ddagger$  **Trophoblastenhöhle**
- Zona pellucida löst sich auf
- Zygote ist nun **Blastozyste**
- Embryoblast kommt auf einer Seite zu liegen, der Trophoblast (äußere Zellschicht) plattet sich ab und bildet die epitheliale Wand der Blastozyste
- 6 Tage nach Ovulation nistet sich die Blastozyste in der Uterusschleimhaut ein
- Beginn: an dem Pol des Embryoblasten
- Einnistung ist Produkt gegenseitiger Beeinflussung von Trophoblast und Uterusschleimhaut (Ende 1. Entwicklungswoche)

### Uterus bei der Implantation:

- Von Pubertät bis zur Menopause durchläuft das Endometrium unter hormonellem Einflusses des Ovar seinen 28 Tage dauernden Zyklus
- Phasen: Follikel-, Östrogen- oder Proliferationsphase, Gelbkörper-, Progesteron- oder Sekretionsphase und die Menstruation
- Sekretionsphase: 3 Schichten: Zona compacta, Zona spongiosa und Zona basilaris
- Blastozyste implantiert sich im Bindegewebe der Zona compacta, direkt unter dem Epithel (meist in der hinteren oder vorderen Uteruswand. Kritisch, wenn in der Nähe des inneren Muttermundes  $\ddagger$  Plazenta praevia)

- Menstruation wird verhindert, da Blastozyste (genauer: Trophoblast) HCG (human chorionic gonadotropin) sezerniert, generell gilt, daß das Synzytium die Hormone produziert
- HCG stimuliert nun statt LH das Corpus luteum † Corpus luteum graviditatis † Progesteron fällt nicht ab, Menstruation bleibt aus
- Schwangerschaftstest † Nachweis von HCG im Harn
- Implantation außerhalb des Uterus extrauterin, ektopisch † Bauchhöhlen-, Ovarial- oder Tubenschwangerschaft

## Zweiblättrige Keimscheibe (zweite Woche)

### 8. Tag:

- **Trophoblast:**
  - Mit Kontakt der Uterusschleimhaut verdichtet er sich
  - Verdichteter Bereich: innere, einzellige Schicht † **Zytotrophoblast**, äußere mehrzellige Schicht **Synzytiotrophoblast oder Synzytium** (vielzellig, ohne klare Zellgrenzen)
  - Keine Mitosen im Synzytium, nimmt aber ständig an Dicke und Umfang zu † Zytotrophoblast hat Mitosen
  - Abembryonale Pol ist noch nicht eingedrungen und ist noch einschichtig
- **Embryoblast:**
  - Zellen aus dem Zentrum des E. ordnen sich zu einer Epithelstruktur aus hochzylindrischen, mehrreihigen Zellen an † **Ektoderm**
  - Gegen Blastozystenöhle grenzt sich der E. durch eine Schicht aus isoprismatischen Zellen ab † **Entoderm**
  - Ektoderm + Entoderm = zweiblättrige Keimscheibe
  - Zwischen Ektoderm und trophoblastenzugewandene Seite entstehen Spalträume
  - Diese fließen zur **Amnionhöhle** zusammen
  - Gegen den Trophoblasten wird die Amnionhöhle mit flachen Zellen ausgekleidet † **Amnioblasten** (gehören zum Embryoblasten)
  - Amnioblasten gehen an den Rändern der Keimscheibe in das Ektoderm über
  - Ektoderm † dorsal, Entoderm † ventral d.h. Embryo steht relativ zur Uterusschleimhaut auf dem Kopf
  - Stroma des Endometriums ist bei der Implantationsstelle ödematös und stark vaskuliert, die langen, gewundenen Drüsen sezernieren Glykogen und Schleim

### 9. Tag:

- **Trophoblast:**
  - Blastozyste immer tiefer/mehr in die Schleimhaut
  - Defekte in der Schleimhaut durch Eindringen schließen sich mit Fibrinkoagulum
  - Embryonaler Pol † Vakuolen im Synzytium † fließen zusammen und bilden Lakunen † lakunäres Stadium
- **Embryoblast:**
  - Entodermzellen wandern auf die Innenseite des Trophoblasten und kleiden schließlich die ehemalige Blastozystenöhle vollständig aus † **primärer Dottersack**

### 11. – 12. Tag:

- **Trophoblast:**
  - Vollständige Einbettung, Defekte behoben
  - Lakunen bilden nun ein kommunizierendes Netz
  - (Vorerst nur) um Einnistungstelle herum stauen und erweitern sich die mütterlichen Kapillargefäße † Sinusoide
  - Synzytium dringt tiefer ins Stroma vor und zerstört die Endothelien der mütterlichen Sinusoide † mütterliches Blut tritt in die Lakunen
  - Es entwickeln sich Verbindungen zwischen den Lakunen und den arteriellen und venösen Schenkeln des mütterlichen Kreislaufsystems
  - Wegen Druckdifferenzen beginnt das mütterliche Blut durch die Trophoblastenlakunen zu fließen † **uteroplazentare Kreislauf**
  - Zellen des Endometriums werden isoprismatisch, speichern Glykogen und Lipide, Interzellularräume füllen sich mit Flüssigkeit † Gewebe wird ödematös † **deziduale Reaktion** † breitet sich mehr und mehr auf das gesamte Endometrium aus

- **Embryoblast:**
  - Weniger Wachstum
  - Mißverhältnis Größe Dottersack zu Trophoblastenhöhle
  - Entstehender Spaltraum wird mit lockerem, **extraembryonalem Retikulum** ausgefüllt
    - ‡ stammt von Entoderm

### 13. Tag:

- evtl. Blutung an der Einnistungsstelle (Nidationsblutung), ca. 28. Tag des Zyklus nicht verwechseln!
- Trabekel des Synzytiums richten sich vom Zytotrophoblasten strahlenförmig aus
- In die Trabekel wachsen Zytotrophoblastenzellen ein ‡ **primäre Zotten**
- Am hinteren Pol der Keimscheibe entsteht das **extraembryonale Mesoderm**, breitet sich auf der Innenfläche der Trophoblastenhöhle aus
- Entwicklung von extraembryonalem Mesoderm:
  - Am hinteren Pol der Keimscheibe bildet sich eine Verdickung (vom Ektoderm ausgehend), zwischen den beiden Keimblättern
  - Verdickung ‡ Mesodermzellen ‡ Primitivstreifen ‡ **intraembryonales Mesoderm**
- Entstehung der Chorionhöhle:
  - Chorionhöhle entspricht dem extraembryonalem Zölo (Leibes-)Höhle
  - Mesodermauskleidung der Außenwand (der Chorionhöhle) ‡ parietales, extraembryonales Mesoderm
  - Mesodermauskleidung der Innenwand (Äußere Auskleidung des sekundären Dottersacks) ‡ viszerales, extraembryonales Mesoderm
  - Von Mesoderm bedeckter Trophoblast ‡ Chorion
  - Chorionmesoderm dringt bald in die Zotten ein und entwickelt dort die Choriongefäße
  - Trophoblastenhöhle ist nun die **Chorionhöhle**
- Primärer Dottersack zerreißt ‡ freie Ränder schließen sich zu einem viel kleinerem **sekundären Dottersack**
  - Abgesprengte Teile des primären Dottersacks bleiben Teile zusammen mit entodermalem extraembryonalem Retikulum in der Chorionhöhle als Exozölysten zurück
- Umorganisation führt dazu, dass Keimscheibe zwischen Amnionhöhle und sekundärem Dottersack ausgespannt ist
- Gesamte Embryoanlage (mit Amnionhöhle und Dottersack) ist mittels eines Haftstieles aus Mesoderm in einer weiteren Chorionhöhle aufgehängt
  - Aus extraembryonalem Mesoderm
  - Verbindet Embryoanlage mit dem Chorion
  - Später hier Entwicklung der Nabelgefäße
  - Es erstreckt sich die Allantois (Ausstülpung des Dottersacks) hinein
  - Extraembryonales Mesoderm stammt vom Embryo
- Ende 2. Woche:
  - 2 Keimblätter, Ektoderm Boden der Amnionhöhle, Entoderm Boden des sekundären Dottersacks
  - kranialer Abschnitt des Entoderms ‡ Verdickung, liegt dem Ektoderm fest an ‡ **Prächordalplatte**

### Dreiblättrige Keimscheibe (dritte Woche):

- **Bildung des Primitivstreifens:**
  - Kaudale Verdickung (intraembryonales Mesoderm) der Keimscheibe, wächst auf die Prächordalplatte zu ‡ **Primitivstreifen**
  - Primitivstreifen wird auf der ektodermoberfläche am Boden der Amnionhöhle sichtbar
  - 15.-16. Tag: sichtbar als Rinne mit beiderseits erhöhter Rändern
  - Kraniales Ende ‡ Primitivknoten in Primitivgrube (nicht bis zur Prächordalplatte)
  - Ektodermzellen an der Oberfläche wandern in die Primitivrinne hinein (**Invagination**)
  - Diese Zellen wandern zwischen den Keimblättern nach lateral und bilden hier ein drittes, mittleres Keimblatt (**Mesoderm**)
- **Entwicklung der Chorda:**
  - Die invaginierten Zellen wandern auf die Prächordalplatte zu ‡ **Chordafortsatz** ‡ Anlage zur Chorda dorsalis (primitives Achsenorgan)
  - Zentralkanal im Chordafortsatz

- Mesodermischiicht und Chordafortsatz trennt Ektoderm von Entoderm vollständig (Ausnahme: kranial (Prächordalplatte) und kaudal (später: Kloakenmembran))
- Hier: Entoderm verdickt, da es Mesodermmaterial für den Kopfbereich enthält, welches erst später auswandert
- Chordafortsatz wird vorübergehend in das Entoderm eingezogen † Chordaplatte, dabei verschmilzt Entoderm mit Boden des Chordafortsatzes
- Zentralkanal verschwindet und ein kleinerer Kanal bleibt zurück
- Dieser Kanal bildet die Fortsetzung der Primitivgrube
- Er verbindet die Amnionhöhle mit dem Dottersack und später (nach Schluß des Neuralrohres) den Neuralkanal mit dem Darmkanal † **Canalis neurentericus**
- Zellmaterial des Chordafortsatzes ist somit als Chordaplatte in das Entoderm eingeschaltet
- Danach: Anlage der Chorda löst sich aus dem Entoderm heraus † Entoderm bildet wieder eine ununterbrochene Zellschicht als Dach des Dottersackes
- Hinter der Kloakenmembran entsteht ein kleiner Divertikel, das sich in den Haftstiel hinein erstreckt † **Allantois-Divertikel**
- Allantois ist Ausgangspunkt für die Entwicklung der **Plazenta**
- **Weiteres Wachstum der Keimscheibe:**
  - Keimscheibe zieht sich in die Länge und besteht dann aus einem breiteren kranialen Ende (Besonders hier vergrößert/gewachsen) und einem schmalen kaudalen Ende
  - Wachstum wegen Wanderung von Zellen aus dem Primitivstreifen nach kranial (relatives Wandern)
  - bis 4. Woche dauert Invagination bis zum kaudalen Bereich der Keimscheibe, danach regressive Veränderungen des Primitivstreifens † verschwindet ganz
  - es beginnt die spezielle Differenzierung der drei Keimblätter
- **Weitere Entwicklung des Trophoblasten:**
  - Primärzotten sind von einer Synzytiumschicht überzogen und bestehen aus einem Zytotrophoblastenkern
  - Dann: dringen Mesodermzellen (aus extraembryonalem, parietalem Mesoderm † Chorionmesoderm, Chorionplatte) in den Zottenkern ein † Sekundärzotte
  - Jetzt Zotte: innen: lockeres Bindegewebe (Mesoderm), eine Schicht Zytotrophoblasten und außen: Synzytium
  - Mesodermzellen beginnen zu differenzieren (Ende 3. Woche)
  - es entstehen Kapillaren und Blutgefäße † Tertiärzotte
  - Kapillarsystem der Zotten gewinnt Anschluß an die Gefäße, die sich in der Chorionplatte und im Haftstiel entwickeln
  - Haftstiel- und Chorionplattengefäße gewinnen ihrerseits Anschluß an das intraembryonale Kreislaufsystem † Verbindung Plazenta – Embryo (bevor Herz zu schlagen beginnt)
  - Zytotrophoblasten der Zotten wandern nach ganz außen und umhüllen dann den gesamten Keim † Zytotrophoblastenhülle (feste Verankerung ans Endometrium)
  - Zotten, die die Chorionplatte mit der Basalplatte (Dezidualplatte) verbindet † Stammzotten
  - Stoffaustausch entsteht über die Zottenbäumchen, die an den Stammzotten aussprossen
  - Chorionhöhle weitet sich aus † Embryo nur noch über Haftstiel mit Trophoblasten verbunden
  - Haftstiel † später Nabelschnur (verbindet Embryo und Plazenta)

## Embryonalperiode (4. bis 8. Woche): Organogenese

- **Derivate des Ektoderms:**
  - **Induktion:**
    - Zielgewebe wird von Induktorgewebe zur weiteren Entwicklung induziert
    - Chordafortsatz induziert Neuralektoderm
    - Signalmoleküle: Wachstumsfaktoren (TGF $\beta$ , FGF, Activin) Morphogene: Retinsäure
    - Neuralanlage † Platte die sich beiderseits vom Primitivstreifen nach kaudal fortsetzt † Neuralplatte
    - Laterale Ränder der Neuralplatte richten sich zu Neuralfalten auf, dazwischen † Neuralrinne
    - Neuralfalten verschmelzen miteinander † **Neuralrohr** (Beginn: spätere Halsregion, 4. Somite)

- An beiden Ende steht das Neuralrohr vorübergehend mit der Amnionhöhle in Verbindung, durch **Neuroporus anterior et posterior** (Schluss: 25. bzw. 27. Tag)
- Neuralrohr, unterer, schmalerer Abschnitt: Anlage des Rückenmarks
- Neuralrohr, oberer, breiterer Abschnitt: Anlage des Gehirns ‡ **Gehirnbläschen**
- In Kanten der Neuralfalten liegt beiderseits die Neuralleist, nach Schluss wandern die Neuralleistenzellen aus dem Ektoderm aktiv in das darunterliegende Mesoderm aus. (werden von epithelialen Zellen zu Mesenchymzellen)
- Aus den Neuralleistenzellen entstehen:
  - Spinalganglien
  - Periphere, vegetative Nervensystem
  - Anteile der Ganglien der Schlundbogennerven
  - Schwannschen Zellen
  - Hirnhäute (Pia und Arachnoidea)
  - Melanozyten
  - Nebennierenmark
  - Knochen und Bindegewebe des Viszeralskeletts
  - Truncus- und Conuswülste im Herzen
- Wenn Neuralrohr geschlossen werden im Oberflächenektoderm der Kopfanlage zwei Verdickungen sichtbar ‡ **Ohrplakode und Linsenplakode**
- Ohrplakode ‡ Ohrgrübchen ‡ Ohrbläschen (Oberflächenektoderm schiebt sich drüber)
- Linsenplakode ‡ Linsenbläschen (Oberflächenektoderm schiebt sich drüber)
  
- **Allgemein:**
  - Zentrale und periphere Nervensystem
  - Sinnesepithel der Nase, Augen und Ohres
  - Epidermis einschließlich Nägel und Haare
  - Talg-, Schweiß- und Duftdrüsen
  - Milchdrüsen
  - Hypophyse
  - Zahnschmelz
  
- **Derivate des Mesoderms:**
  - Mesenchym ist embryonales Bindegewebe, welches meistens aus dem Mesoderm kommt
  - Erst dünne Schicht beiderseits der Mittellinie, dann profiliert der mediale Abschnitt und bildet eine dickere Gewebsplatte ‡ **paraxiales Mesoderm**
  - Lateral bleibt die Mesodermsschicht dünn ‡ **Seitenplatte**
  - Seitenplatte besitzt 2 Anteile:
    - **Parietale Mesodermsschicht** ‡ geht in extraembryonales Mesoderm über, welches die Amnionhöhle bedeckt/überzieht
    - **Viszerale Mesodermsschicht** ‡ geht ins das Mesoderm über, das den Dottersack überzieht/bedeckt
  - Beide Schichten begrenzen die neugebildete **intraembryonale Zölonhöhle** ‡ steht mit extraembryonaler Zölonhöhle in Verbindung
  - Gewebe zwischen paraxialem Mesoderm und den früheren Seitenplatten heißt **intermediäres Mesoderm (Somitenstiel)**
  - **Entstehung der Somiten:**
    - Ende 3. Woche: paraxiale Mesoderm beiderseits vom Neuralrohr gleidet sich in einzelne Segmente ‡ **Somiten**
    - Innerhalb der Somiten ‡ vorübergehend epithelialer Zellverband
    - Funktion: Ausbildung der Grundform des Embryos und segmentale Gliederung des mesodermalen Anlagematerials
    - Erstes Somitenpaar entsteht kranial, dann: in kranial-kaudale Richtung etwa 3 Somitenpaar pro Tag
    - Ende 5. Woche: 42-44 Paare (Altersbestimmung)
    - 4 okzipitale, 8 zervikale, 12 thorakale, 5 lumbale, 5 sakrale und 5-7 kokzygeale
    - erstes okzipitales und die kokzygealen Paar bilden sich später zurück
  - **Auflösung der Somiten:**
    - Anfang 4. Woche beginne die Somiten sich aufzulösen
    - Epithelialer Zellverband der ventralen und medialen Wand (dann: **Sklerotom**) löst sich als erstes auf

- Sklerotomzellen bilden Mesenchym ‡ können Fibro-, Chondro-, Osteoblasten, etc werden
- Aus Sklerotom stammende Mesenchymzellen wandern nach ventromedial auf die Chorda dorsalis zu und bilden dort die Anlage für die Wirbelsäule
- Nach Auswanderung des Sklerotoms bleibt die dorsale, epitheliale Wand des Somiten als **Dermatom** zurück
- Direkt unter dem Dermatom vereinigen sich die freien Enden der Somitenwand zu einer neuen Zellplatte ‡ **Myotom**
- Jedes Myotom enthält das Anlagematerial für die Muskulatur des entsprechenden Segmentes
- Danach: Dermatomzellen verlieren ihren epithelialen Charakter und breiten sich unter dem darübergerlegendeN Ektoderm aus
- Dermatom entwickeln sich später zur Dermis und dem subkutanen Gewebe
- Zu jedem Myotom und Dermatom entwickelt sich ein segmentaler Spinalnerv
- **Intermediäres Mesoderm:**
  - Dieser Abschnitt enthält das Anlagematerial für die Harnorgane
  - Kranial: Nephrotome kaudal: nephrogener Strang
  - Vorniere, Urnieren, Nachnieren
- **Mesoderm aus der Seitenplatte:**
  - Bilden beide die mesothelialen Zellschichten (Pleura, Pericard, Epiukard, Peritoneum)
  - **Parietales Mesoderm:**
    - Bindegewebe und Muskulatur der Leibeswand
    - Rippen
  - **Viszerales Mesoderm:**
    - Bindegewebs- und Muskelschichten des Magen-Darm-Kanals
- **Blut, Blutgefäße und Herzschlauch:**
  - Blutinseln (Zellnester) vor der Prächordalplatte
  - Zellnester differenzieren sich innen zu Blutzellen und außen zu Endothelzellen (**Angioblasten**)
  - Durch Aussprossen der Endothelzellen verbinden sich die Blutinseln ‡ Gefäßnetz
  - Findet auch im extraembryonalen Mesoderm der Zotten, des Haftstiels und in der Wand des Dottersacks statt
  - Weiteres Aussprossen ‡ Konakt: extraembryonale Gefäße mit denen innerhalb des Embryos (Embryo – Plazenta)
- **Allgemein:**
  - Bindegewebe
  - Knorpel
  - Knochen
  - Quergestreifte und glatte Muskulatur
  - Stammzellen der Erythro-, Myelo- und Lymphopoese
  - Wandungen der Blut- und Lymphgefäße und des Herzens
  - Milz
  - Niere mit Ausführungsgängen
  - Nebennierenrinde
  - Keimdrüsen mit Ausführungsgängen
- **Derivate des Entoderms:**
  - Aus Entoderm entsteht das **Darmrohr**
  - damit verbunden: kraniokaudale Krümmung (wegen schnellem Wachstums des Neuralrohrs) und laterale Abfaltung (wegen Bildung der Somiten und Einschwenken der parietalen Mesodermis bei der Bildung der Leibeswand)
  - **kraniokaudale Krümmung:**
    - gleichzeitig: Darmrohr schnürt sich vom Dottersack ab und gelangt in die Leibeshöhle
    - ursprünglich weite Öffnung zwischen Dottersack und Darmrinne wird zum engen Dottergang
    - mit Wachstum des Neuralrohr ‡ **Schwanzfalte** und **Kopffalte** gegen die Amnionhöhle-Richtung
    - mit Krümmung und Abfaltung bildet sich der **Vorderdarm** (kranial), **Hinterdarm** (kaudal) und der **Mitteldarm** (grosse Öffnung zum Dottergang (noch weit) ‡ **Ductus omphaloentericus**)
    - **vordere Darmpforte** ‡ Grenze zwischen Vorderdarm und Mitteldarm

- **hintere Darmpforte** ‡ Grenze zwischen Mitteldarm und Hinterdarm
- beide Pforten wandern im Verlauf der Abfaltung aus den Nabel zu
- kraniales Ende des Vorderdarms ist durch die **Rachenmembran** (Bukkopharyngealmembran) verschlossen
- in der Rachenmembran ‡ Entoderm und Ektoderm direkt aufeinander
- Ende 3. Woche ‡ Rachenmembran reißt auf und Verbindung Amnionhöhle/Primitivdarm ist hergestellt
- Hinterdarm endet an der **Kloakenmembran**
- Entwickelt sich später zur Anal- und Urogenitalmembran und reißt noch später ein
- **Laterale Abfaltung:**
  - Oberflächenektoderm und parietales Mesoderm schlagen sich von lateral her ein, um die ventrale Leibeswand zu bilden
  - Entsprechend schlagen sich Entoderm und viszerales Mesoderm von lateral her ein ‡ verwandeln Darmrinne in Darmrohr
  - Darmrohr steht nur noch im Bereich des Nabels mit dem Dottersack (jetzt extraembryonal) in Verbindung, über den engen Dottersack
- Dottersack wird durch Plazenta ersetzt
- Nach Abfaltung liegt er in der Chorionhöhle
- Ist vor Ausbildung der Leber das größte Stoffwechselorgan
- Aus ihm gehen die Keimzellen und die Stammzellen für die Blutentwicklung hervor
- Entodermale Anteil der Allantois ist rudimär ausgebildet
- Mesodermale Teil leitet sich der Haftstiel mit Nabelgefäßen, Gefäße der Chorionzotten und Gefäße in der Plazenta ab
- Proximale Teil der Allantois wird mit Ausbildung der Schwanzfalte in die Leibeshöhle einverleibt (wird zum ventralen Teil der Kloake, Harnblase geht daraus hervor)
- Distale Teil der Allantois verbleibt im Haftstiel
- **Allgemein:**
  - **Epitheliale Auskleidung:**
    - des Darmrohrs
    - der Allantois
    - des Dottersacks
    - des Respirationstraktes
    - der Harnblase und der Harnröhre
    - Paukenhöhle und Tuba auditiva
  - **Parenchym:**
    - der Tonsillen
    - der Schilddrüse
    - Nebenschilddrüse
    - Des Thymus
    - Leber
    - Pankreas
- **Weitere Entwicklungen:**
  - im Verlauf des 2. Monats mißt man Embryogrößen mit der Schädel-Steiß-Länge (SSL) in mm
  - Beginn 5. Woche ‡ Extremitätsknospen

### **Fetalperiode (3. Monat bis zur Geburt):**

- **Entwicklung:**
  - Zeichnet sich durch schnelles Wachstum (Länge früher, Masse später) aus ‡ Differenzierung tritt gegenüber der Zellvermehrung zurück
  - Kaum noch Fehlbildungen
  - Relative Verlangsamung des Kopfwachstums
  - Physiologischer Nabelbruch
  - Augen richten sich von lateral nach ventral ‡ insgesamt wird Gesicht immer menschenähnlicher
  - Knochenkerne
  - Lanugobehaarung
  - Kindesbewegungen (5.Monat)

## Entwicklung der Eihäute und der Plazenta:

- Zu Beginn des 2. Monats besitzt Trophoblasten viele sekundäre und tertiäre Zotten, radiär angeordnet
- Zotten sind im Mesoderm der Chorionplatte verankert und Stammzotten sind mit der Decidua (mütterlich) verbunden
- Zotten: außen: Syntitium, mitte: Zytotrophoblastschicht innen: Mesoderm (gefäßreich)
- Ihr Kapillarsystem verbindet sich mit den Gefäßen der Chorionplatte und des Haftstiels
- In folgenden Monaten: viele Knospen sprossen von den Zotten in die lakunären oder intervillösen Räume
- Zu Beginn 4. Monat verschwindet Zytotrophoblastenschicht (nur in den Stammzellen bleiben einige zurück) und ein Teil des Bindegewebes
- Jetzt trennen nur noch Syntitium und Endothel den mütterlichen vom fetalen Kreislauf
- Syntitium wird an vielen Stellen sehr dünn
- **Chorion frondosum und Decidua basalis:**
  - Zuerst bedecken die Zotte die gesamte Oberfläche des Chorions
  - Änderung, jetzt: weiteres Wachstum nur am embryonalen Pol (**Chorion frondosum**), Zotten am abembryonalen Pol gehen zugrunde
  - Im 3. Monat ist diese Seite glatt und heißt **Chorion laeve** (Glatze)
  - Auch Unterschied bei der Decidua: Decidua über Chorion frondosum bildet eine kompakte Schicht (**Decidua basalis**), ist fest mit Chorion verbunden † Deciduaplatte (Basalplatte)
  - Decidua über dem abembryonalem Pol heißt **Decidua capsularis** wird immer dünner und degeneriert † Chorion laeve tritt dann auf die Decidua parietalis auf der gegenüberliegenden Uteruseite und verschmilzt mit ihr
  - Damit ist das Uteruslumen vollständig obliteriert
  - Gleichzeitig vergrößert sich die Amnionhöhle und Amnion und Chorion verschmelzen
  - Chorionhöhle obliterierter Dottersack (in der Chorionhöhle) wird dabei resorbiert
  - Vom Chorion ist nur noch das Chorion frondosum da, sie bildet zusammen mit der Decidua basalis die **Plazenta**
  - Amnion und die dünn aufliegenden Teile des Chorions werden als **Eihäute** bezeichnet
- **Aufbau der Plazenta:**
  - Beginn 4. Monat † mütterlicher und fetaler Anteil
  - Mütterlicher: Decidua basalis, Begrenzung: Deciduaplatte
  - Fetaler: Chorion frondosum, Begrenzung: Chorionplatte
  - Verbindungszone: Trophoblast- und Deciduazellen vermischen sich
  - In diesem Bereich † **Riesenzellen** (aus Syntitium und Decidua) enthalten viel Glykosaminoglykane
  - Zwischen Chorion und Deciduaplatte befindet sich intervillöse Räume (mit mütterlichem Blut gefüllt)
  - Diese Räume sind mit Syntitium ausgekleidet, es ragen Zotten hinein
  - Während 4. Monat bilden sich **Deciduasepten (Plazentasepten)**, ragen in den intervillösen Raum hinein, erreichen aber nicht die Chorionplatte
  - Septen: Kern: mütterlich, Oberfläche: fetal
  - Septenbildung † Unterteilung der Plazenta in Areale oder **Kotyledone**
  - Wachstum der Plazenta entspricht dem des Uterus
  - Plazenta auf ca. 25% der Uterusoberfläche
- **Reife Plazenta:**
  - am Ende: 20 cm Durchmesser, 3 cm Dicke und 500g schwer
  - ca. 30 Min. nach Geburt des Kindes aus dem Uterus gestoßen
  - mütterliche Oberfläche: 20 Kotyledone, bedeckt von der Decidua basalis
  - fetale Oberfläche: gebildet von Chorionplatte, Choriongefäße † konvergieren zur Nabelschnur, Amnion überdeckt Chorionplatte
  - Nabelschnur inseriert meist exzentrisch
- **Blutzirkulation in der Plazenta:**
  - Kotyledone erhalten ihr Blut aus 80 – 100 Spiralarterien, die die Deciduaplatte durchbrechen und dann in den intervillösen Raum eintreten
  - In der Deciduaplatte † venöse Öffnungen
  - Fetale Seite: durch 2 Nabelarterien wird das Blut herangeführt (angetrieben vom kindlichen Herzen)

- Blut durchströmt Kapillaren der Zotten und da Diffusionsgefälle Sauerstoff mütterliches Blut/Sauerstoff kindliches Blut, wird von dem kindlichen Blut Sauerstoff ausgenommen und Abfallstoffe abgegeben
- Sauerstoffreiches Blut fließt dann mit der Nabelvene zum Embryo
- Intervillöser Raum faßt 150 ml Blut, welches 3-4 Mal pro Minute erneuert wird
- Zotten die das Blut austauschen besitzen Mikrovilli
- **Plazentaschranke:**
  - besteht nur aus fetalem Gewebe:
    - Endothel der fetalen Blutgefäße
    - Bindegewebe im Zottenkern (ab 4. Monat verlieren Zotten diese Schicht)
    - Zytotrophoblastenschicht (ab 4. Monat verlieren Zotten diese Schicht)
    - Syntitium
  - Ab 4. Monat nur noch Syntitium und Endothel  $\ddagger$  Stoffaustausch verbessert
  - Placenta haemochorialis, da Plazentaschranke aus Choriongewebe
- **Funktion der Plazenta:**
  - Austausch von Gasen:
    - Austausch von Sauerstoff, Kohlendioxid und Kohlenmonoxid
    - Durch Diffusion
    - Gegen Ende der Schwangerschaft: 20- 30 ml Sauerstoff pro Minute
  - Austausch von Stoffwechselprodukten:
    - Aminosäuren, freie Fettsäuren, Kohlenhydrate, Vitamine und Elektrolyte
    - Antikörper (**IgG**): werden durch Pinozytose aufgenommen, passive Immunisierung, Schutz gegen Infektionskrankheiten
  - Hormonbildung:
    - Ende des 4. Monats bildet die Plazenta so viel **Progesteron**, so dass die Schwangerschaft erhalten bleibt, auch wenn Corpus luteum fehlen würde
    - Das Steroidhormon wird im Zytoplasma des Syntitium gebildet
    - Außerdem bildet Plazenta östrogene Hormone, v. a. **Östrol**, erreicht gegen Ende ihr Maximum
    - Außerdem bildet der Syntitiotrophoblast **Gonadotrophine (HCG)**, wirkt ähnlich wie LH
    - Außerdem: **Somatomammotrophin**  $\ddagger$  verschafft Fetus Priorität auf Bezug auf den Blutzuckerspiegel
- **Amnion und Nabelschnur:**
  - amnioektodermale Umschlagsfalte, infolge der kraniokaudalen Krümmung bildet auf der ventralen Seite eine ovale Durchtrittsstelle  $\ddagger$  **Nabelring**
  - Durch Nabelring, ca. 2. Monat:
    - Haftstiel mit Allantois und den Nabelgefäßen
    - Stiel des Dottersacks (Dottergang) mit den Dottergefäßen
    - Kanal der intra- und extraembryonale Zölonhöhle miteinander verbindet
  - Dottersack selber liegt in der Chorionhöhle ,d.h. zwischen Chorion und Amnion
  - Nabelring verengt sich, Amnion umhüllt Dottersack und Haftstiel  $\ddagger$  **Nabelschnur**
  - Nabelschnur enthält: Dottergang, Dottergefäße, ehemaligen Haftstiel mit Allantoisdivertikel und Nabelgefäße
  - Chorionhöhle obliteriert und Dottersack geht zugrunde
  - Leibeshöhle wird vorübergehend zu klein für die rasch wachsenden Darmschlingen  $\ddagger$  einige werden in das extraembryonale Zölon der Nabelschnur gedrückt  $\ddagger$
  - **physiologischer Nabelbruch**
  - Ende 3. Monat werden die Schlingen wieder zurück gezogen  $\ddagger$  Zölon in der Nabelschnur obliteriert
  - Dann obliterieren auch Allantois, Dottergang und Dottergefäße, nur noch die Nabelgefäße bleiben in der Nabelschnur zurück
  - Nabelschnur besteht aus Gewebe mit mesenchymalen Zellen und viel Glucosaminoglykanen  $\ddagger$  **Wharton-Sulze** (Schutzschicht)
  - **Veränderungen der Plazenta vor der Geburt:**
    - Veränderungen sind Anzeichen für verminderten Stoffaustausch
    - Vermehrung des fibrösen Gewebe in den Zottenkernen
    - Verstärkung der Basalmembran in den fetalen Kapillaren
    - Obliteration kleinerer Zottenkapillaren
    - Ablagerung von fibrinoid auf der Zottenoberfläche in der Verbindungszone und Chorionplatte

- Bei Geburt: Nabelschnur Durchmesser: 2cm 50-60 cm lang
- **Amnionflüssigkeit:**
  - In Amnionhöhle, von Amnionzellen erzeugte klare Flüssigkeit
  - Fruchtwasser ist am Ende ca. 900ml
  - Schutz, fängt Stöße auf
  - Verhindert Verwachsungen des Embryos mit dem Amnion
  - Ermöglicht fetale Bewegungen
  - Bildet beim Geburtsvorgang hydrostatischer Keil, der die Eröffnung des Zervikalkanals unterstützt
  - Wird alle 3 Std. einmal ausgetauscht
  - Ab 5. Monat trinkt der Fetus (ca. 400ml pro Tag) davon
  - Ausscheidung gelangt erst mit der Nabelarterie zurück, später als Urin (Plazenta fungiert als Ausscheidungsorgan)
- **Eihäute bei Zwillingen:**
  - **Zweieiige Zwilling:**
    - Zwei Oozyten ovulieren gleichzeitig und werden von verschiedenen Spermien befruchtet
    - Nisten sich getrennt im Uterus ein, haben jeder eine eigene Plazenta (kann verschmelzen), eigenes Amnion und eigene Chorionhülle
  - **Eineiige Zwilling:**
    - Beide entwickeln sich aus einer befruchteten Eizelle
    - Zygote durchschnürt sich im Laufe ihrer Entwicklung
    - Können sich Plazenta teilen, können Amnion und Chorionhülle teilen
    - Gemeinsames Chorion nur bei eineiigen Zwillingen, muß aber nicht

### **Angeborene Fehlbildungen und Ursachen:**

- Primäre Fehlbildungen  $\pm$  Organogenese
- Sekundäre Fehlbildungen
- Deformierungen
- Syndrome
- Assoziation
- Infektionen
- Strahlen
- Medikamente und Drogen
- Hormone
- Chemikalien
- numerische Chromosomenstörung
- strukturelle Chromosomenstörung
- Gendefekte

### **Wichtig für Spezielle Embryologie:**

- Gastrointestinal-Trakt
- ZNS
- Augen
- Herz
- Genitalien
- Zahn
- Ohr

