

# Arbeitsheft Embryologie

(Paul Schweizer)

Für Theresa Schweizer und Moritz Schweizer.

Arbeitsheft Embryologie

\*\*\*\*\*

(Angefertigt im August und September 2022 unter der besonderen Berücksichtigung biochemischer Daten; im „Wissen, dass ich dem Tod näher bin als dem Leben“. Deshalb fehlt mir auch die Zeit für ein gründliches Korrekturlesen! Das Manuskript enthält eine Unsumme medizinischen Wissens, das an vielen Stellen nur verstanden werden kann, wenn man beim Lesen der „Embryologie“ ein Anatomiebuch neben sich liegen hat.

## Vorwort

(verfasst am 27.9.2022 in der Nacht gegen 4 Uhr)

Die erste rationale und zugleich emotionale sowie intuitive Erkenntnis vermittelte mir mein Vater mit dem Satz: „Jedes Ding braucht einen Schöpfer“.

Ich erinnere mich, dass wir damals am späten Abend im August vor unserem Haus standen und einen wunderschönen Sternenhimmel betrachteten. Ich war damals 21/2 oder 3 Jahre alt und stellte viele Fragen.

Mein Vater erklärte mir sehr anschaulich wie der Sternenhimmel entstehen konnte, er sprach vom Urknall und erläuterte mir, was <Energie> ist. Als er der Meinung war, dass ich verstanden hatte, was Energie meint, sprach er vom Urknall und Universum, von ein paar Sekunden, die ausreichten, um aus der Energie Materie werden zu lassen.

Er erklärte mir am Beispiel eines kalten Wintertages, an dem aus Wasser Eis entstehen kann, wie durch Abkühlung Atome und danach Moleküle entstehen konnten. Er sprach von der Evolution, in der alles entstanden ist, was wir heute kennen, auch vom Leben und der Entstehung des Menschen. Er erklärte mir, dass Evolution ein anderes Wort für Entwicklung ist.

Dann stellte ich die kindliche Frage, wer denn <jedes Ding> erschaffen habe und ich bekam zur Antwort, dass alles was es im Kosmos gibt von einem Schöpfer erschaffen worden sei, den wir Gott nennen. Auf meine penetrante Frage, wo dieser Gott nun sei, kam er für mich erkennbar in Schwierigkeiten. Er fand keine passenden Worte und zeigte mit seiner Hand nach oben. Mit fast gebrochener Stimme sagte er dann: „Gott ist irgendwo dort oben im Himmel“.

Diese Erinnerung tauchte in mir auf, als ich jetzt biochemische Details in das dir vorliegende Manuskript über Embryologie einarbeitete.

Am Tag danach stellte ich nochmals viele Fragen, an die ich mich jedoch nicht mehr erinnern kann. Mein Vater nahm diese Fragen zum Anlass, mir zu erklären, was physische Kraft, mechanische Kraft, elektrische Kraft ist. Ich weiß heute nicht mehr, was ich tatsächlich begriffen hatte, aber ich konnte mit diesen Begriffen doch schon umgehen.

Im Laufe der Studien über Embryologie blieb nun immer wieder die Frage offen, wie die Reaktionen denn ablaufen, welche zu einem Embryo, zu einem Fetus und schließlich zu einem Kind führen. Ich wurde angesichts dieser Fragen an die Belehrungen meines Vaters erinnert und

beschäftigte mich nebenbei mit der Thematik der chemischen Kraft, der physikalischen Schwingungen, der elektrischen Kraft, der magnetischen, der elektromagnetischen Kraft und der Wärme als Kraft.

Die Reaktionen, welche schließlich zur Morula mit ihren pluripotenten Blastomeren über zahlreiche Entwicklungsstufen zum differenzierten Fetus führen können, so wurde mir deutlich vor Augen geführt, können nur durch biochemische und physikalische, Kräfte, durch elektrische, elektronische und elektromagnetische Kräfte zustande gekommen sein. Und ich muss feststellen, dass der Mensch ein Produkt dieser Kräfte ist.

Als ich aber meine Gedanken mit wissenschaftlichem Wissen untermauern wollte, fand ich nur Schriften, welche zu diesem Thema nichts zu sagen haben.

Am Ende stehe ich nun da und kenne den Satz meines Vaters, dass „jedes Ding einen Schöpfer braucht“, denn aus Nichts kann nix werden. Nun stieg in mir der Wille auf, diesen Prozessen nach zu gehen, doch ich wurde von einem <Stich> durch mein operiertes Herz daran erinnert, dass ich doch gar keine Zeit mehr für die Beantwortung meiner Fragen habe, weil ich „dem Tod näher bin, als dem Leben“.

\*\*\*\*\*

## **Inhaltsverzeichnis**

- Kapitel 1: Die Oogenese, vom Ei über die Morula bis zur Blastocyste.
- Kapitel 2: Die Einnistung der Blastocyste ins Endometrium und die Ausbildung einer Plazenta.
- Kapitel 3: Phasen der embryologischen Umwandlung.
- Kapitel 4: Carnegie-Stadien.
- Kapitel 5: Definition von Begriffen der Embryologie.
- Kapitel 6: Embryonale Entwicklung des Gehirns und des Neurosystems in einer Übersicht.
- Kapitel 7: Die Entwicklung von Extremitäten und die embryologische Cholinesterase-Aktivität.
- Kapitel 8: Die Differenzierung der Keimblätter.
- Kapitel 9: Epithelverbände und die Wanderung von Einzelzellen in der embryologischen Entwicklung.
- Kapitel 10: Die Regulation des Zellzyklus.
- Kapitel 11: Steuerung des Wachstums und der Differenzierung von Zellen.
- Kapitel 12: Proliferation und Morphogenese von Zellen.
- Kapitel 13: Die Entwicklung von Plakodenschuppen.
- Kapitel 14: Differenzierungsvorgänge in embryonalen Geweben.
- Kapitel 15: Entwicklung des Nervensystems in einer Übersicht.
- Kapitel 16: Entwicklung der Hypophyse.
- Kapitel 17: Entwicklung von Sinnesorganen.
- Kapitel 18: Morphologie der Plakoden.
- Kapitel 19: Das Verhalten von Sinneszellen in einer Transduktionskette.
- Kapitel 20: Entwicklung des Geruchssinns.
- Kapitel 21: Entwicklung des Augenbechers.
- Kapitel 22: Entwicklung des Ohres und des Gleichgewichtsorgans.
- Kapitel 23: Entwicklung des Herzens und der Gefäße.

Kapitel 24: Die Kreisläufe des Embryos in den verschiedenen Entwicklungsphasen.

Kapitel 25: Entwicklung der Lungen.

Kapitel 26: Entwicklung der Mesenterien.

Kapitel 27: Entwicklung der Leber.

Kapitel 28: Die Entwicklung des Schlunddarms.

Kapitel 29: Entwicklung der Lungenknospen (als Ergänzung zum Kapitel 25).

Kapitel 30: Die Entwicklung der Mesenterien und der großen Gefäße in einer Ergänzung zum Kapitel 26.

Kapitel 31: Die Magen-Darm-Drehung.

Kapitel 32: Der definitive Sinus cordis.

Kapitel 33: Die Verwachsungen der Organe mit der Leibeswand.

Kapitel 34: Die Differenzierung der Leber in einer Ergänzung zum Kapitel 27.

Kapitel 35: Fehlbildungen des Magen-Darm-Trakts einschließlich der Gallengangsatresie mit einer Sonder-Abb.

Kapitel 36: Entwicklung des Uro-Genital-Systems.

Kapitel 37: Entwicklung des Kopfes.

Kapitel 38: Entwicklung der Hirnnerven.

Kapitel 39: Fehlbildungen von Kopf und ZNS in einer Übersicht.

*Ende des Inhaltverzeichnisses.*

*Gesamtumfang des Manuskripts: 179 Seiten mit 64 968 Worten.*

## Embryologie und Fehlbildung von Organen eines Neugeborenen

Wer sich mit der Embryogenese beschäftigen will, muss zuerst die Frage stellen, woher die Zellen kommen, die einen menschlichen Körper aufbauen können. Auf diese Frage gibt es keine grundlegende Antwort. Wir können mit unserer menschlichen Logik nur sagen, dass „alles“ was existiert und besonders was lebt geschaffen worden sein muss. Weder die Physik, noch die Chemie kann eine andere Erklärung bringen, denn die Frage ist eine philosophische Frage, die niemals eine abschließende Beantwortung finden kann. Unsere Logik, die auch das Produkt unserer Erfahrungen ist, sagt aber, dass aus „Nichts“ nix werden kann. Also müssen wir einen Schöpfer postulieren, der „allweise“ und „allmächtig“ alles geschaffen hat und evolutionär immer noch Neues hervorbringt. Wer oder was dieser Schöpfer ist, kann die menschliche Logik nicht klären, sie muss auf die Religion verweisen, die widerspruchslös Erklärungen formulieren und definieren kann und muss. Trotzdem kann die menschliche Logik sagen, dass dieser Schöpfer, was immer seine Charakteristik sein soll, absolutes Wissen und absolute Macht haben muss, denn wäre er nicht allweise und allmächtig, dann müsste „etwas Anderes“ noch höher sein, noch größere, umfassendere Eigenschaften haben. Vor einem solchen Schöpfer „aller Dinge“ können wir dann nur ehrfurchtsvoll und dankbar auf die Knie fallen.

Als Ausgangspunkt greift die Physik und Chemie nun zu einem Phänomen, das „Urknall“ genannt wird. Für diese These gibt es grundlegende, plausible physikalische und chemische Daten, sodass wir sie als gültig „proklamieren“ dürfen.

Nun dürfen wir auch für die Embryogenese berechtigt die Arbeitshypothese annehmen, dass der vermutete Urknall <irgendwie> nach physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten „Ur-Zellen“ hervorgebracht hat, die wachsen und sich differenzieren können.

In Vorlesungen und Seminaren wird mir von Studentinnen und Studenten, aber auch von ärztlichen Kollegen aus der Kinderchirurgie, der Anatomie und Pädiatrie oft gesagt, dass „die Embryologie“ nicht zu durchschauen ist.

Sie sei trotz eines Bücherstudiums nicht zu begreifen, weil die Nomenklatur „verwirrend“ sei. Als Bücher, die ihrem Studium dienen sollten, wurden die Standardwerke von Linder "Biologie" aus dem Jahr 1948, von Ulrich Drews "Taschenbuch der Embryologie" aus dem Jahr 1993, von Günter Vogel/Hartmut Angerman "Atlas zur Biologie" aus dem Jahr 1983 sowie von Günther Thiele "Hand-Lexikon der Medizin" aus dem Jahr 1980 und das Buch „Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen“ von W. Bargmann, 1962 genannt.

Dieses Dilemma veranlasste mich, die genannten Bücher nochmals gründlich zu studieren und danach ein Manuskript für die Vorlesung und Seminare anzufertigen, das ihnen zumindest die Nomenklatur verständlicher machen soll. Das Manuskript, das Dir /Ihnen nun vorliegt, orientierte sich besonders an der Diction des Buches von Ulrich Drews.

Da ich bei ihm als Student ein Wahlfach-Seminar über <Embryologie> absolvierte und neugierig sein Taschenbuch las, aus dem ich mir ein vielseitiges Konzept herausschrieb, war mir auch mein früheres Konzeptheft >Embryologie> jetzt eine große Hilfe.

→ Jedem Studenten, der sich nun auch mit Embryologie befassen will, empfehle ich dringend einen Anatomie-Atlas neben das Manuskript zu legen, damit er mit seinem anatomischen Wissen <Embryologie> verstehen kann.

## 1.KAPITEL

### Die Ontogenese

Erstens: Wenn man sich mit Embryologie beschäftigen will, dann muss man Aussagen zu Keimzellen machen. Keimzellen sind: Eizellen, die aus sog. Ur-Keimzellen der Anlage des Ovars stammen und Spermazellen, die aus der sog. Hodenanlage stammen.

Das Ei (= die Eizelle) wird in der Literatur übereinstimmend als Oocyte bezeichnet. Dabei wird übersehen, dass sich die Urkeimzelle der Eizelle zunächst im Ovar zu einer Oogenie entwickelt, die man Stammzelle der Oogenese nennt. Die Zellen, welche für die Oogenien stammen also aus Zellen des Ovars. Danach entwickelt sich die Oogenie zur Oocyte. Dabei muss fürs Verständnis beachtet werden, "dass alles Material, das in der Entwicklung der Keimzellen und der daraus entstehenden embryonalen Gebilde aus dem Material des Ovars kommt". Nach einer Phase der mitotischen Teilung in der Rinde des Ovars treten die Oogenien von der Oogenese in die Embryogenese über.

Was die Oogenie von der Oocyte unterscheidet ist die Hohlraumbildung in der Oocyte, die der Oogenie fehlt. Die Oogenie ist noch ein kompaktes Gebilde, das im mikroskopischen Bild Zellketten und Zellhaufen aufweist, die man <Eiballen> nennt. Schon in der 15. Woche eines Zyklus treten manche Oogenien an der Grenze zwischen Mark und Rinde des fetalen Ovars in die Prophase der 1. Reifeteilung. Ihr folgt danach eine 2. Reifeteilung die zu einem haploiden Chromosomensatz führt (Abb. 1). Wenn in einer Oogenie nach den beiden Reifeteilungen ein Spalt zwischen den puripotenten Zellen, die Blastomere genannt werden, entsteht, der sich zu einem cystischen Raum aufweitet, spricht man von einer Oocyte. Sie ist eine Eizelle mit haploidem Chromosomensatz, der vor dem Abschluss der Meiose meiotisch entsteht.

Zum Verständnis wiederhole ich den Vorgang der Oogenese (Abb.2). -- 1.) Die Oogenese beschreibt den Ovarialzyklus mit der Entwicklung von Eizellen, also von femininen Keimzellen, die man Oogenien nennt. 2.) Diese Entwicklung beginnt schon im fetalen Leben, (nicht nur in der reifen Frau). 3.) Die Oogenese beginnt mit der Entstehung von sog. <Primordialfollikeln> aus Zellen des Ovars, im Ovar. 5.) Aus den Primordialfollikeln werden <Primärfollikel>, die mit der Bildung einer Hülle, einer Membran um die Eizelle, beginnen. 6.) Die Zellen dieser Hülle stammen auch aus dem Ovar. 7.) Wenn sich die Hülle sichtbar darstellt, spricht man vom Sekundärfollikel. 8.) Die fertige, lückenlose Hülle beschreibt dann den Tertiärfollikel, der nicht nur diese Hülle als <Theca> besitzt, sondern zugleich noch innerhalb der Hülle um die Eizelle mit Zellkern eine lockere Zellschicht entwickelt, die man <Stratum granulosum> oder kurz <Granulosa> nennt. Diese Granulosa-Zellen nennt man auch <Follikelepithel>. 9.) In diesem Follikelepithel entstehen Interzellulärspalten, die zur <Follikelhöhle> zusammenfließen. Damit ist der Tertiärfollikel voll entwickelt und für die Hormonbildung spezialisiert. 10.) Auf den Granulosazellen entwickeln sich FSH-Rezeptoren, welche die Grundlage für ein intensives Wachstum schaffen und auf den Theca-Zellen entwickeln sich LH-Rezeptoren, die luteinisierende Wirkung haben.

Diese spezialisierten Tertiärfollikel werden als Hormon-produzierende (spezialisierte) Tertiärfollikel bezeichnet (Abb.2). 11.) Diese Tertiärfollikel werden am 7. Tag des Zyklus entwickelt. Sie tragen jetzt membranständige Rezeptoren für das gonadotrope FSH (=Follikel-stimulierendes-Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen (=HVL) auf ihren Granulosazellen zur Progesteron-produktion und LH-Rezeptoren für das gonadotropine LU aus dem HVL ( LH= Luteinisierendes Hormon aus dem HVL) auf der Theca zur Östradiol-Produktion. Der intensive Anstieg des Östradiol-Spiegels löst eine Proliferationswelle in den Tertiärfollikeln aus. Den Vorgang nennt man <Selbststimulation>. Er führt zu einem akuten Anstieg des Östradiolspiegels, den man mit dem englischen Wort <LH-Peak> bezeichnet. Dieses Phänomen tritt am 14. Tag des Zyklus auf. 12.) In dieser präovulatorischen Phase entwickeln sich auch neue Granulosazellen, die LH Rezeptoren tragen. Zudem kann Androgen, das in den Tertiärfollikel eintritt, enzymatisch durch chemische <Aromatisierung> auch zu Östradiol umgewandelt werden. In dieser Phase wird der spezialisierte, Hormon-produzierende Tertiärfollikel, der nahe an der Rindenoberfläche liegt, zum führenden Tertiärfollikel. Er ist jetzt wahrlich <sprungreif>. Wenn jetzt in dieser letzten Reifungsphase des Tertiärfollikels der LH-Peak mit der beschriebenen Reifung zusammenfällt, dann kommt es zur <Ovulation>. Der Tertiärfollikel bricht die Granulosaschicht und die Thecaschicht sowie die Rinde des Ovars aktiv auf, schlüpft aus dem Ovar und wird von der Tube des Uterus aufgefangen. Andere Follikel sterben dagegen ab.

### Die Entstehung des Gelbkörpers = des Corpus luteum

Wenn die reife Eizelle des Tertiärfollikels aus ihrem Follikel schlüpft ist, dann nimmt sie zwar den Trophoblasten und die meisten Granulosazellen mit, aber lässt Theca- und einige Granulosazellen im Ovar zurück. Die im Ovar zurückbleibenden Thecazellen und einige Granulosazellen bilden nun den <Gelbkörper = das Corpus luteum> (Abb.2). Die Zellen des Corpus luteum produzieren und sezernieren weiterhin Östradiol und Progesteron, sofern die Eizelle inzwischen von einem Sperma im Eileiter befruchtet wurde. Die FSH- und LH- Spiegel fallen nicht, sondern steigen an. Die unbefruchtete Eizelle stirbt jedoch und wird mit der Menstruation eliminiert.

(An dieser Stelle müssen noch zwei weitere Bezeichnungen biologischer Systeme erwähnt werden: (1.) Das <Stratum granulosum ovarii>, das ich oben im Text schon kurz als <Granulosa> nannte. Diese Zellen werden auch <Follikelzellen> genannt. Granulosazellen bilden sich schon vor der Ovulation. Sie sind für die Synthese von Steroidhormonen, also für die Produktion von Östradiol und Androgen verantwortlich. Sie bilden sich aus den bereits genannten pluripotenten Blastomeren der von einer einschichtigen Membran umhüllten Morula, (die man auch Primärfollikel nennt). Die Blastomeren der Morula sind pluripotent d.h.: Pluripotente Zellen der Morula differenzieren = spezialisieren sich (allmählich) und sind danach nicht mehr pluripotent.

(2.) Im sog. <führenden Tertiärfollikel>, der zwischen dem 7. und 14. Tag des Zyklus nachgewiesen werden kann, sind die Granulosazellen eindeutig zu identifizieren. Auf den Granulosazellen des führenden Follikels erscheinen nun gonadotrope Rezeptoren. Die Granulosazellen bilden eine Zellschicht im Tertiärfollikel, welche die Follikelhöhle auskleiden und den sog. <Eihügel> formen (Abb.2). Er kann jetzt sonografisch nachgewiesen werden. Der Eihügel bildet einen zusätzlichen Schutz für die Eizelle. Man nennt den <Ei-hügel> auch <Cumulus oophorus> und die

Granulosazellen, die ihn formen, <Kumuluszellen>. Die Zellen des Cumulus sind besonders für das Wachstum und die Reifung wichtig

Die genannte <Follikelhöhle> bildet sich schon im wachsenden Sekundärfollikel aus. Diese Follikelhöhle wird (allmählich) fast ganz mit Granulosazellen gefüllt. Zunächst entsteht nur ein Spalt in der Granulosa-(masse), der sich bis zur Entwicklung der Sekundärfollikels zu einem großen Raum ausweitet. → Wichtig ist fürs Verständnis das Wissen, dass die Bezeichnungen "Stratum granulosum" und "Follikelepithel" dasselbe meinen.

Die Follikelzellen, die mit den Granulosazellen identisch sind, werden von der sog. <Theca folliculi> umhüllt (Abb.2). Die Theca wird von einer zweischichtigen, epithelähnlichen Zellschicht gebildet. Man geht davon aus, dass diese Zellschicht vom Stroma des Ovars gebildet wird. Diese als Theca folliculi bezeichnete Hülle ist durch eine dünne Basalmembran vom Follikelepithel = der Granulosazellschicht getrennt. Diese Basalmembran wurde, so wird vermutet, von den Grannulosazellen gebildet, um die Einwucherung der Thecazellen aus dem Stroma des Ovars zu verhindern.

Auf den Thecazellen entwickeln sich (ähnlich wie auf den Granulosazellen) kurz vor der Ovulation auch membranständige gonadotrope Rezeptoren für die gonadotropen Hormone aus dem HVL (=dem Hypophysenvorderlappen). Auf Thecazellen entwickeln sich membranständige LU-abhängige LU-Rezeptoren. Wenn das Signal des gonadalalen Hormons LU aus dem HVL auf den LU-Rezeptor trifft, dann bilden die Thecazellen (wie die Granulosazellen) auch Steroidhormone, die das Wachstum und die Reifung der Eizelle forcieren und die Gebärmutterhaut auf eine Nidation vorbereiten.

Die Rezeptoren auf den Membranen der Thecazellen reagieren auf das gonadotrope Hormon LU aus dem HVL mit einer Reaktion, in der durch Aromatasen das Androgen <Androstendion> in Östradiol umgewandelt wird.

(3.) Was nennt man nun <die Zona pellucida>? Die Zona pellucida wird von der Oozyte selbst gebildet (Abb. 3). Sie wird, so sagt die Literatur, "vom Epithel des Sekundärfollikels auf die Eizelle, besser formuliert auf den Embryoblasten "ausgeschieden". Diese Schicht ist sehr fest. Die Literatur spricht sogar von der "Starrheit der Wand". Diese Starrheit, die dem Follikel mit der Eizelle Form geben soll, besteht aus Glykoproteinen in denen sich "Filamentketten" der Proteine bilden und somit Stabilität garantieren. Die Zellen dieser Schicht, die zwar den gesamten Raum des Follikels (spärlich) auskleidet, deckt vor allem die Region um den Eihügel mit einem kubischen Epithel ab. Die Literatur spricht nun von kubischen Follikelzellen, was den Schluss zulässt, das mit dieser Definition ausgesagt werden soll, dass die Zona pellucida von Follikelepithelien abstammt, die mit den Granuloszellen identisch sind. Diese kubischen Zellen produzieren auch östrogene Hormone, was zu ihrer Abstammung von Granulosazellen passt.

In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass sich die Zona pellucida schon vor der Befruchtung der Eizelle bildete und es wird vermutet, dass diese feste Hülle verhindern soll, dass Spermien zu früh mit der noch reifenden Eizelle Kontakt bekommen können. Zudem wird darauf hingewiesen, dass die Zona pellucida von Spermien nicht durchstoßen werden kann, sondern vom reifen Ei des Tertiärfollikels selbst durchstoßen wird. (4.) Eine weitere Zellschicht, welche die Embryogenese essentiell

betrifft ist der <Trophoblast> (Abb.3). Er bildet sich vom 5.- 12. Tag nach der Befruchtung des Ovums aus Blastomeren. Der Trophoblast ist die äußerste Zellschicht der Blastocyste. Sie besteht aus einer einfachen Lage flacher, polygonaler Zellen, die ein Synzytium bilden (Synzytium= eine vielkernige Zytoplasmashicht ohne klare Zellgrenzen, die durch die Verschmelzung von Zellen entstanden ist). Man spricht auch von der <Zellmasse> und meint die äußerste Schicht, die den Sekundär- und Tertiärfollikel außen umhüllt. Diese Schicht ist für die Ernährung des befruchteten Ovums verantwortlich.

Der Trophoblast produziert und sezerniert ab dem 5. Tag nach der Befruchtung des Ovums Beta-HCG (=Humanes-Chorion-Gonadotropin). Es ist auch im Blut der werdenden Mutter ab dem 9. Tag nachweisbar.

Der Trophoblast übernimmt im Uterus die Aufgabe der Nidation. Diese Aufgabe kann er leisten, weil ihn die Zona pellucida nicht mehr behindern kann. Sie "verschwand" schon, nachdem der Tertiärfollikel die Zona pellucida durchstoßen hatte und das Ei nicht mehr schützen musste, weil es jetzt <reif> war.

Nach einer Befruchtung der Eizelle im unteren Abschnitt des Eileiters "verschwindet" die Zona pellucida "am Tor" zum Uterus. Jetzt will sich die Eizelle=das Ovum nicht mehr schützen lassen, sondern strebt die Nidation, also die Schwangerschaft an.

#### Was geschieht nun mit der Theca und den an ihr haftenden Granulosazellen?

Die im Ovar zurückbleibende Theca mit an ihr haftenden Granulosazellen entwickelt sich unter dem starken Einfluss der gonatotropen Hormone LH und FSH zum Gelbkörper (=zum Corpus luteum). Diese, aus dem HVL (=Hypophysenvorderlappen) stammenden gonadotropen Hormone wirken nun auf die Eizelle ein, die sich bereits im Eileiter befindet. Der Reihe nach wird zunächst die Oocyte, die das Ovar nach dem Follikelsprung verlies, von der Tube aufgefangen. Wenn sie im Eileiter befruchtet wird, nennt man sie <Zygote>. Die Zygote entwickelt sich noch im Eileiter zur <Morula>. Die Morula tritt mit 32 oder 64 Zellen, die man <Blastomeren> nennt, in den Uterus ein. Dort angekommen entwickelt sie sich zur <frühen Blastozyste>, die sich zur <freien, noch nicht implantierten Blastocyste> weiterentwickelt (Abb.3).

Die <Morula> (=Maulbeere) ist ein von einer dünnen Membran umgebener Haufen von pluripotenten Zellen, die man <Blastomeren> nennt. Sie vermehrten sich durch <Furchung> (=Zellteilung). Die genannte Membran wird von manchen Autoren bereits <Zona pellucida> genannt. Diese Morula tritt am 3. Tag nach der Befruchtung der Oocyte in einem 32/64 Blastomeren-Stadium in den Uterus ein.

Im Uterus entwickelt sich die Morula zur <frühen Blastozyste>, die am 5./6. Tag nach der Befruchtung im Uterus nachgewiesen werden kann. Die meisten Autoren bezeichnen diese <frühe Blastozyste> bereits als Embryo, der nun die sog. Embryogenese durchlaufen muss. Diese frühe Blastozyste umfasst rund 200 Zellen, die aus Blastomeren der Morula entstanden sind.

Diese <frühe Blastozyste> nennt man auch <Keimblase>. Sie besitzt eine zweischichtige Hülle: Eine Zona pellucida und einen Trophoblasten. Die Zona pellucida, welche den exzentrisch positionierten Embryoblasten in der Keimblase schützen soll. Sie soll aber nicht nur schützen, sondern auch die Ernährung des

wachsenden Embryoblasten gewährleisten. Zudem muss ihre feste Beschaffenheit die Form der Blastocyste erhalten.

(Zur Entstehung der <Zona pellucida> gibt es unterschiedliche Beschreibungen. Ich zitiere wörtlich: 1.) "Sie wird überwiegend von der Oocyte selbst produziert und ist das Produkt der Follikelzellen =der Granulosazellen. 2.) "Sie wird aus dem Stroma des Ovars entwickelt". Die Zona pellucida "verschwindet", wenn die Einnistung der Blastocyste in die Gebärmutterhaut (=das Endometrium) beginnt. Diese Erklärung passt zur Beobachtung, dass die sog. <freie, noch nicht implantierte Blastocyste>, die sich aus der frühen Blastocyste entwickelte, keine Zona pellucida aufweist, sondern nur noch vom Trophoblasten umhüllt ist. (Das Verschwinden der Zona pellucida macht Sinn, denn nun kann der Trophoblast, der die Nidation der freien Blastocyste in die Gebärmutterhaut gewährleisten muss, einen direkten Kontakt der embryonalen Zellen des Trophoblasten mit den Zellen des Endometriums herstellen und am Ende zur Entwicklung einer Plazenta führen). An dieser Stelle soll noch angefügt werden, dass sich die freie Blastocyste anschickt, sich am 6. Tag nach der Befruchtung ins Endometrium zu implantieren=einzunisten.

In diesem Zusammenhang soll auch darauf hingewiesen werden, dass mit der Entwicklung der frühen Blastocyste aus der Morula das Stadium der Embryogenese beginnt und in der 8. SSW ihr Ende findet. Danach spricht man nicht mehr von Embryo. (Das Wort Embryo kommt aus dem Griechischen und bedeutet: "ungeborenes, noch nicht geschlüpftes Lebewesen, oder: Keimling = <Unterentwickeltes>). Nach der 8. SSW spricht man nicht mehr vom Embryo, sondern vom Fetus.

## 2. KAPITEL

### Die Einnistung und die Ausbildung einer Plazenta

Die Einnistung der bisher <freien, aber noch nicht implantierten Blastozyste> beginnt am 6. Tag nach der Befruchtung der Eizelle mit der Anheftung der Blastozyste an das Endometrium des Uterus. Manche Embryologen sprechen nach der Anheftung schon von einem Embryo.

Die Implantation der Blastozyste trennt man aus didaktischen Gründen in eine Frühphase und eine Schlussphase.

#### Die Frühphase

Die Blastozyste, die sich in das Endometrium=die Gebärmutterhaut einnistet will, ist vor der Anheftung ans Endometrium 1.) durch einen großen, primären Dottersack, 2.) einen Trophoblasten, der bereits mit der größten Zellzahl der Tiefe des Endometriums zugewandt, also exzentrisch liegt, und 3.) einem großen zellreichen Embryoblasten, der ebenfalls exzentrisch in der Blastozyste positioniert ist, gekennzeichnet. -- Beim Eindringen in das Endometrium kollabiert der große Blastozystenraum. Man nennt dieses Ereignis <den Implantationskollaps>. Die Blastozyste dringt mit ihrem exzentrisch verdickten Trophoblasten nun ins Endometrium ein, in welcher der verdickte, dem Endometrium zugewandte Trophoblast eine Wunde im Endometrium erzeugt. Die Trophoblastenzellen lösen die

Zellen des Endometriums breitflächig und rigoros auf, resorbieren Zellfragmente der mütterlichen Schleimhaut wie Makrophagen. Dabei werden freiwerdende Materialien wie Zucker, Lipide und Proteine/Aminosäuren buchstäblich phagozytiert.

Der Trophoblast expandiert in die Tiefe der mütterlichen Schleimhaut (Abb.4), indem er trauben- oder zapfenförmige Trophoblastenzellverbände in die Tiefe wachsen lässt. Diese Zellverbände des Trophoblasten gelangen in der Tiefe schließlich in eine Zone, in der in kompaktem Gewebe große Drüsen liegen. Diese kompakte Zellwand stoppt das Vordringen des Trophoblasten. Man nennt diese Wand im mütterlichen Uterus die <Zona compacta>.

Die Schleimhaut des Uterus enthält viel Bindegewebe, das man <Interstitium> nennt, sodass man die Implantation der Blastozyste auch <Interstitielle Implantation> nennt. In diesem Interstitium befinden sich auch schleimproduzierende Drüsen, die sich sogar zu Verbänden erweitern, sodass man diese Areale als <Zona spongiosa> bezeichnet. (spongiös=schwammartig).

In der Phase der Sekretion dieser Drüsen differenzieren sich manche Bindegewebzellen zu großen, hellen Zellen, die man <Deziduazellen> nennt.

Dieses Bild bietet das Mikroskop in der sog. <Frühphase der Blastozysteninvasion>. Ihr folgt nun eine Schlussphase.

### Die Schlussphase

Nach diesen Veränderungen des Endometriums "bläht" sich die am Beginn der Implantation kollabierte Trophoblastenhöhle wieder auf. Sie wird jetzt zum primären Dottersack und enthält von entodermalen Zellen des Embryoblasten produziertes entodermales Retikulum. (Manche Autoren sagen auch, dass der Trophoblast an der Produktion des Retikulums beteiligt ist).

Durch die "Aufblähung der Trophoblastenhöhle vergrößert sich ihr Durchmesser auf das Doppelte. Gleichzeitig entstehen im Trophoblasten Spalten, die man Lakunen nennt. Diese Lakunen sind miteinander verbunden und bilden ein Labyrinth im Trophoblasten. --- Parallel sprossen in der mütterlichen Schleimhaut nun neue Arteriolen und Venolen, also Blutgefäße. Sie werden von Trophoblastenzellen aufgebrochen. Da die genannten Lakunen des Trophoblasten mit Gefäßen in Kontakt kommen werden die Wände der Lakunen und der Gefäße "arrodert", sodass mütterliches Blut in die Lakunen des Trophoblasten fließen kann. Da nicht nur Arteriolen eine Verbindung zu den Lakunen haben, sondern auch Venolen, kann das Blut wieder abfließen. Diese histologisch darstellbaren Veränderungen in der mütterlichen Schleimhaut kennzeichnen die "Vereinigung" von schwangerer Mutter und ihrem werdenden Kind. Es ist der Beginn eines <uteroplazentaren Kreislaufes>.

Am Beginn des Eindringens der Blastozyste in die mütterliche Schleimhaut entstand eine Wunde im Endometrium. Sie wird nun durch ein Fibringerinnsel und danach von einer bindegewebigen Narbe geschlossen. Man nennt die beginnende Abheilung der Wunde im Endometrium auch "das Schluskoagulum".

Den gesamten beschriebenen Vorgang zwischen Blastozyste und mütterlicher Schleimhaut nennt man in der Histologie „deziduale Reaktion“. Sie wurde eingeleitet

und durchgeführt vom Trophoblasten einer Blastozyste. Sie wurde aber auch von der sog. Dezidua unterstützt. Das Resultat ist eine Plazenta. Der beschriebene Prozess verläuft nicht immer problemlos ab. So kann bei der Verbindung der endometrialen Arteriolen mit den Lakunen des Trophoblasten am 12./13. Tag nach der Befruchtung des Ovums eine Blutung in die Plazenta auftreten, die man banal Implantationsblutung nennt. Diese Blutung kann mit einer Menstruationsblutung falsch interpretiert werden, die allerdings erst nach 28 Tagen eines Zyklus auftritt. Das Resultat ist meistens eine falsche Berechnung des Geburtstermins.

==>Noch ein klinisch relevanter Hinweis: Die Position der Plazenta hängt vom Ort ab, wo sich der Trophoblast ins Endometrium einnistet. In rund 55% findet die Implantation an der Rückwand des Uterus statt, in rund 44% an der Vorderwand. Eine Implantation an der Vorderwand führt (erfahrungsgemäß) häufiger zur <vorzeitigen Plazentalösung> als die Implantation an der Hinterwand.

### Entwicklungen des Trophoblasten im Detail

Erstens: Der Kontakt des Trophoblasten, also der sich implantierenden Blastozyste mit der mütterlichen Schleimhaut des Uterus, ist ein Signal für den Trophoblasten mit einer Vermehrung von Trophoblastenzellen zu beginnen. Diese neu entstehenden Trophoblastenzellen verschmelzen oft zu mehrkernigen Riesenzellen. Dieser Aspekt drückt sich am deutlichsten aus, wenn man Trophoblastenzellen, die Kontakt zum mütterlichen Gewebe haben, mit den Trophoblastenzellen vergleicht, die diesen Kontakt nicht haben. Die Trophoblasten-Zellen die keinen Kontakt mit mütterlichen Schleinhautzellen haben, bleiben flach wie in der nicht implantierten Blastozyste. Die histologische Nomenklatur bezeichnet diesen Trophoblasten nun als <kompakten Trophoblasten>.

Zweitens: Im sich implantierenden Trophoblasten sind ein- und mehrkernige Riesenzellen ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit verteilt. Die mehrkernigen Zellflächen bilden bald eine äußere Schicht, die man als Synzytio-Trophoblast bezeichnet. Die innere Schicht nennt man Zytotrophoblast. In diesem Zytotrophoblasten finden die Zellteilungen statt, aber die neu entstandenen Zellen werden bald in das Synzytium der äußeren Schicht fusioniert.

Drittens: Der Synzytio-Trophoblast, den die Histologie oft nur kurz <das Synzytium> nennt, breitet sich nun radiär in die mütterliche Schleimhaut aus. In diesem Synzytium entstehen die bereits genannten Lakunen, die sich zu Labyrinthen verbinden. Die Nomenklatur nennt den Trophoblasten deshalb <Lakunären Trophoblasten>.

Viertens: Damit kommen wir zur schon genannten Schlussphase, in der labyrinthartig verbundene Lakunen mit Arteriolen des Endometriums in Kontakt kommen und offene Verbindungen herstellen, sodass mütterliches Blut die Lakunen durchströmen kann. Gleichzeitig breiten sich die traubenförmig und synzytionalen Trophoblasten-Verbände in den tieferen Schichten der Gebärmutterhaut aus; sie dringen auch in die schon erwähnte Dezidua der Zona compacta ein, wo sie mütterliche Arteriolen und Kapillaren arrodiert, sodass Blut in ihre Lakunen fließen kann. Auf diese Weise wird der <uteroplazentare Kreislauf> (siehe oben) erweitert.

Fünftens: Gleichzeitig entwickelt sich der Embryoblast, der exzentrisch in der Blastozyste lokalisiert ist, zu einer <zweiblättrigen Keimscheibe> aus Ektoderm und

Entoderm. Zugleich entsteht ein primärer Dottersack und eine Amnionhöhle (Abb.6 a, b,c).

Sechstens: Wenn aus Zellen des Embryoblasten Ektoderm entsteht, dann verbinden sich ektodermale Zellen zu einem mehrreihigen hochzylindrischen Epithel. Der sog. <Embryoblast, der bisher einem Zellhaufen ähnlich sah, wird dabei scheibenartig flach (vergleiche die Bezeichnung zweiblättrige Keim-scheibe!). Unterhalb des Ektoderms und des Entoderms (siehe Abb. 57=Abb. 5 ), entsteht ein Spalt und bald danach ein Hohlraum, der sich räumlich derart ausbildet und positioniert, dass der Trophoblast das Dach des Hohlraums wird ( Abb. 5). Diese neu entstandene Höhle wird von ektodermalen Zellen ausgekleidet, die man <Amnioblasten> nennt. Das Amnion ist also eine ektodermale Struktur, die aus dem Embryoblasten hervorgeht!!. (Es darf nicht als Produkt des Trophoblasten angesehen werden, was fälschlicherweise oft geschieht, sondern als Produkt der Amnioblastenschicht).

Siebtens Zur selben Zeit entsteht noch ein zweiter, größerer Hohlraum in der ursprünglichen Blastozyste, der sog. <primäre Dottersack> (Abb.4).. Er wird von Zellen des Entoderms gebildet. -- Von den Rändern der zweiblättrigen Keimscheibe ( Abb. 6 b) "wandern" Entodermzellen vor bis sie einen Hohlraum schließen und kleiden die Blastozystenhöhle aus. Diese Höhle nennt man von nun an den "Primären Dottersack". Er entsteht also aus der Blastozystenhöhle und wird von entodermalen Zellen ausgekleidet.

Achtens: In der Schlussphase der Implantation bläht sich die Blastozystenhöhle enorm auf und es entsteht dabei ein Spalt zwischen dem Trophoblasten und dem neugebildeten Primären Dottersack. Er wird von entodermalen Zellen ausgefüllt, das man <entodermale Retikulum> nennt (Abb.4). Es entsteht also aus entodermalen Zellen, nicht aus Zellen des Trophoblasten!!

### 3. KAPITEL

#### Die Phase der embryonalen "Umorganisation"

(Im vorhergehenden Kapitel wurde beschrieben was sich verändert, wenn der Embryoblast der Blastozyste zur <zweiblättrigen Scheibe> aus Ektoderm und Entoderm wird.

Im folgenden Kapitel soll nun die Umorganisation der zweiblättrigen Keimscheibe zur <dreiblättrigen Keimscheibe> beschrieben werden.

Erstens: Die Umorganisation beginnt mit der Bildung von <extraembryonalem Mesoderm>, das man auch <Chorionmesoderm> nennt, weil es an der Zottenbildung des Trophoblasten = der Chorionentstehung teilnimmt. Hinzu kommt eine Veränderung der embryonalen Höhlen, der Primären Dottersackhöhle und der noch kleinen Amnionhöhle in der dritten Woche. Im Detail: (a) Der Trophoblast setzt seine Expansion verstärkt fort. (b.) Der Embryoblast bleibt in einem Wachstum dagegen weit zurück. (c.) Der Primäre Dottersack wird in seiner Größe deutlich reduziert, weil sein Epithel kein Wachstum mehr aufweist. Er wird dann zum sog. <Sekundären Dottersack> reduziert. (d.) Am apikalen Chorionmesoderm "hängt ein Gebilde, wie eine Lampe am Kabel, das zu einer Glühbirne führt". (Das Chorionmesoderm entspricht dem zuführenden Stromkabel in der Decke. Der Haftstiel entspricht dem

Kabel, das den Strom zur Fassung für die Glühbirne führt. Die Amnionhöhle entspricht der Fassung für die Glühbirne. Der reduzierte, definitive Dottersack entspricht der Glühbirne. Dieses Gebilde, das aus Haftstiel, Amnionhöhle und kleinem definitivem Dottersack besteht, (Abb. 6a und b) ragt in die Chorionhöhle (die davor Follikelhöhle oder Trophoblastenhöhle genannt wurde).

Nun fragt man sich, wo denn im Rahmen der Umorganisation der Embryoblast geblieben ist. Man findet ihn schließlich bei einer mikroskopischen Untersuchung als kleine Keimscheibe auf der gewachsenen Amnionhöhle (siehe Abb. 59 ).

In den weiteren Umorganisationsphasen wird die relativ große Follikel- oder Trophoblastenhöhle von entodermalen Zellen ausgefüllt, die ein Retikulum bilden.

Es bleibt aber bei der Frage, was denn aus dem Embryoblasten wird. In der Beantwortung dieser Frage spielt der zeitliche Aspekt eine Rolle. Der große Primäre Dottersack platzt in der dritten Woche. Es bildet sich ein kleiner, aber definitiver Dottersack unter der zweiblättrigen Keimscheibe. (Davor bildete der Embryoblast Ektoderm und Entoderm, hatte also schon einen Teil seiner Aufgaben erfüllt. Die Antwort auf den Verbleib des Embryoblasten lautet daher: Er war/ist eine Zellschicht im verdickten Dach der Amnionhöhle, die zu dieser Zeit im histologischen Schnitt keinerlei Merkmale aufweist, die ihn von den Amnionzellen unterscheiden lässt. Da die in der Amnionwand kaschierten Embryoblastenzellen aber zu diesem Zeitpunkt schon Ektoderm und Entoderm produzierten, kann rückwirkend gesagt werden, dass Zellen in der Wand des Amnions sich zu Embryoblastenzellen differenziert haben müssen.

Gleichzeitig erweitert sich der Durchmesser der Chorionhöhle, (die aus der Follikelhöhle = Trophoblastenhöhle entstanden ist auf das Doppelte, während die Keimscheibe kaum wächst. Zur Umorganisation des Embryos gehört auch die schon beschriebene Ausbreitung des extraembryonalen Mesoderms. Es entsteht zeitlich vor dem intraembryonalen Mesoderm, das die Trophoblastenhöhle auskleidet. Dieses intraembryonale Mesoderm überzieht auch die Amnionhöhle mit einer zelligen Hülle. Wenn Chorionmesoderm in die Trabekel des Trophoblasten eindringt werden Trophoblastentrabekel zu Chorionzotten (siehe Abb. 4 b ).

(Ich hoffe, dass die Beschreibung der Umorganisationsphase die Veränderungen des Materials zeigen kann, das die reife Blastozyste für die Embryogenese mitbrachte).

### Veränderungen an der zweiblättrigen Keimscheibe

Die zweiblättrige Keimscheibe, die (wie berichtet) in der dritten Woche Umorganisationen an ihren Höhlen durchstehen musste, wird nun, durch die Bildung einer Mesodermschicht, zur <dreiblättrigen Keimscheibe>. Diese Keimscheibe bleibt in der 4. Woche flach auf dem Dottersack "ausgespannt".

Nun wird die Sache recht kompliziert. Deshalb soll ein Vorwort mehr Klarheit schaffen.

Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass die embryonale Entwicklung von Embryologen in Stadien eingeteilt wurde. Ohne hier sofort auf dies Stadien eingehen zu wollen, muss gesagt werden, dass wir uns mit den jetzt stattfindenden Entwicklungen im sog. Stadium 6 befinden. In diesem Stadium bildet sich das <extraembryonale Mesoderm>. Im folgenden Stadium 6 entsteht nun ein sog.

<Primitivstreifen>. Im Stadium 7 der Chordafortsatz und im Stadium 8 ein Axialkanal. Im Stadium 9 richtet sich eine Kopffalte auf und das Herz fängt an zu schlagen. Die Zotten, die sich aus dem Trophoblasten gebildet haben, flottieren im mütterlichen Blut.

Wir müssen uns jetzt, damit das Verständnis nicht abhanden kommt, doch mit den Stadien befassen.

#### 4. KAPITEL

(Also kann das nächste Kapitel nur heißen: Definition der Carnegie-Stadien

Wie in der Embryologie üblich, wird in den Stadien die Länge des Stadiengebildes mit dem Stadium in Beziehung gesetzt. Die Bezeichnung "Tage" bedeutet: Tage nach der Ovulation.

oooooooooooooooooooooooooooo

Erste Woche: Tubenwanderung der Eizelle.

Stadium 1: = befruchtete Eizelle.

Stadium 2: dauert 2-3 Tage, Furchung = Zellteilung. Differenzierung in äußere und innere Zellen (Erklärung kommt später).

Stadium 3: dauert 3-4 Tage : Freie Blastozyste. Embryoblast und Trophoblast.

Blastozystenhöhle. Trennung von der Zona pellucida. Schlußpfen des Ovums.

oooooooooooooooooooooooooooo

Zweite Woche: Implantation.

Stadium 4: dauert 5 -6 Tage. Anheftung und Implantationskollaps.

Stadium 5: 0,1-0,2 mm. dauert 7-12 Tage. Implantation: Embryoblast als zweiblättrige Keimscheibe aus Ektoderm und Entoderm, Amnionhöhle und Primärer Dottersack.

oooooooooooooooooooooooooooo

Dritte Woche: Dreiblättrige Keimscheibe.

Stadium 6: 0,2 mm. dauert 13-15 Tage. Proliferation von extraembryonalem Mesoderm, Chorionhöhle und Chorionzotten. Umwandlung des Primären Dottersacks in den sekundären Dottersack. Primitivstreifen und embryonales Mesoderm.

Stadium 7: 0,4 mm. dauert 15-17 Tage. Chordafortsatz. Haftstiel und Allantoisgang. Blut- und Gefäßbildung.

Stadium 8: 1,0-1,5 mm. dauert 17-19 Tage. Primitivgrube. Chordakanal und Axialkanal. (Canalis neuroentericus).

Stadium 9: 1,5-2,5 mm. dauert 19-21 Tage. 1-3 Somiten. Neuralfalten. Herzanlage. Abfaltung vom Dottersack.

oo

#### Vierte Woche: Abfaltung.

Stadium 10: 2-3,5 mm. dauert 22-23 Tage. 4-12 Somiten. Die Neuralfalten verschmelzen. 2 Schlundbögen. Augenfurchen.

Stadium 11: 2,5 – 4,5 mm. dauert 23-30 Tage. 13-20 Somiten. Der rostrale Neuroporus verschließt sich. Augenbläschen.

Stadium 12: 3-5 mm. dauert 26-30 Tage. 21-29 Somiten. Der kaudale Neuroporus verschließt sich. 3 Schlundbögen. Die Armknospen erscheinen.

Stadium 13: 4-6 mm. 28-35 Tage. 30 Somiten. Beinknospen. Linsenplakode. Ohrbläschen.

oooooooooooooooooooooooooooooooooooo

#### Fünfte – achte Woche: Organogenese.

Stadium 14: 5-7 mm. dauert 31-35 Tage. Linsengrübchen und Augenbecher. Ductus endolymphaticus.

Stadium 15: 7-9mm. 35-38 Tage. Hirnbläschen. Lisenbläschen. Riechgrube. Antigus angedeutet. Handplatte.

Stadium 16: 8-11 mm. dauert 37-42 Tage. Nasengrübchen sind nach ventral gerichtet. Im unfixierten Embryo ist das Auge pigmentiert. Die Ohrenhöckerchen werden sichtbar. Fußplatte.

Stadium 17: 11-14 mm. dauert 42-44 Tage. Relative Vergrößerung des Kopfes. Streckung des Rumpfes. Augen-Nasenfurche. Ohrhöckerchen. Fingerstrahlen.

Stadium 18: 13-17 mm. dauert 44-48 Tage. Kuboide Körperform. Ellenbogen und Zehenstrahlen grenzen sich ab. Augenlider angedeutet. Nasenspitze deutlich. Auftreten der Brustwarze. Beginnende Verknöcherung.

Stadium 19: 16-18mm. dauert 48-51 Tage. Der Rumpf verlängert und streckt sich.

Stadium 20: 18-22 mm. dauert 51-53 Tage. Die oberen Gliedmaßen sind länger geworden und im Ellbogen gewinkelt.

Stadium 21: 22-24 mm. dauert 53-54 Tage. Hände und Füße wenden sich einwärts.

Stadium 22: 23-28 mm. dauert 54-56 Tage. Augen und äußeres Ohr entwickelt.

Stadium 23: 27-31 mm. dauert 56-60 Tage. Kopf gerundet. Körper und Gliedmaßen ausgebildet.

==> (In dieser Definition der Carnegie-Stadien tauchen Begriffe auf, die fürs Verständnis unumgänglich sind. Ihnen widme ich nun meine Aufmerksamkeit).

oo

## 5. KAPITEL

### Definition einiger Begriffe die, in der Embryologie immer wieder auftauchen

Chorion: Die aus dem Epithel des Trophoblasten und Bindegewebe zusammengesetzte äußere Hülle = Haut des Embryos bzw. der Keimblase. Diese Hülle bildet Chorionzotten.

Primitivstreifen: Eine zweiblättrige Keimscheibe aus Ektoderm und Entoderm spannt sich vorübergehend zwischen Amnion und Dottersack aus (Abb. 8 a). Am kaudalen (=dem unteren,=dem basalen) Pol der Keimscheibe verdickt sich das Ektoderm. (In Wirklichkeit ist die sog. Verdickung des Ektoderms aber im Längsschnitt betrachtet ein längspositionierter Wulst auf beiden Seiten der Keimscheibe. Zwischen beiden Wülsten bildet sich nolens volens eine Rinne. Die beiden Wülste, welche die Rinne bilden, werden von kaudal nach kranial betrachtet dicker. Zellen dieser Wülste wandeln sich um und "wandern" aus. Sie bilden dann das extraembryonale Mesoderm. Gleichzeitig verdickt sich das Ektoderm weiter und wächst nach kranial vor. Diese ektodermale Formation nennt man den <Primitivstreifen>. Die Rinne, welche die beiden seitlichen Randwülste des Primitivstreifens gebildet haben, wird als <Primitivrinne> bezeichnet. Die Zellformation des <Primitivstreifens> beginnt sich schließlich einzurollten. Aus diesem sich einrollenden Primitivstreifen wandern weiterhin Zellen nach lateral und schieben sich zwischen das dort liegende Ektoderm und Entoderm. Man nennt diese Zellverbände <intraembryonales Mesoderm>. Der Primitivstreifen positioniert sich dann ziemlich exakt in der Mitte des Embryos. Kranial verdickt sich der Primitivstreifen zum sog. <Primitivknoten> (der aber nur in einem flächenhaften Gewebsschnitt als „Knoten“ imponiert. In Wirklichkeit sind es die beiden seitlichen Neuralrohrwülste des späteren Neuralrohrs. Der Primitivstreifen legt die anterior-posteriore Achse und die Bilateralsymmetrie des Embryos fest.

Die Abb. 8 b demonstriert die zweiblättrige Keimscheibe aus Ektoderm (blau im Bild) und dem Entoderm (gelb im Bild), die in dieser Phase der Embryonalentwicklung aber schon zur dreiblättrigen Keimscheibe aus Ektoderm, Entoderm und <Mesoderm> (grün im Bild) wird. Aus dem Entoderm und Mesoderm bildet sich exakt in der Mittelinie, welche der Primitivstreifen markiert, eine Zellformation, die über eine sog. Chordaplatte zum Chordafortsatz wird (violett im Bild).

Chordafortsatz: Das Zellmaterial des genannten Primitivknotens ist zwar ektodermalen Ursprungs, differenziert sich aber zum Mesoderm um, das sich nun zum sog. Chordafortsatz einrollt (Abb. 8 c). (Chorda heißt „Strang“, was aussagen soll, dass der Chordafortsatz ein solider Zellstrang ist). (Manche Autoren nennen ihn auch den in die Länge gezogenen <Urmund> oder den <Blastoporus>. Die unterschiedliche Nomenklatur zeigt, dass die Embryologen diesem, aus Mesoderm bestehenden Strang, keine eindeutige Bedeutung zusprechen konnten). Gesichert ist nur, dass der Chordafortsatz ein Gewebsstreifen aus Mesoderm ist, der sich am Ende seiner

Entwicklung zwischen dem Amnion und Dottersack „ausspannt“. (Seine Bedeutung ist bis heute nicht ganz klar, wahrscheinlich soll er nur einen sichtbaren Zellverband als Wand beschreiben).

Allantoisdivertikel: Allantoisdivertikel heißt Harnsack. Es ist ein Bläschen, das aus Entoderm und Mesoderm besteht und am Haftstiel (siehe oben) befestigt ist. Lexika sagen, dass dieses Bläschen Urnierenharn sammeln müsse, aber auch an der Ernährung des Embryos beteiligt sei. Zudem, so wird beschrieben, diene es auch der Vaskularisation der Chorionschicht. Man spricht auch vom <Allantoiskreislauf> (siehe Abb. im Lex. S. 62 und im Taschenbuch Drews. S.161).

Die entodermale, mesodermale Allantois hat eine räumliche Verbindung zur entodermalen, mesodermalen Darmanlage und zum Lumen des Dottersacks (Abb. 8).

Canalis neuroentericus: Dieser Name beschreibt einen vorübergehenden embryonalen Kanal zwischen dem Neuralrohr und dem Darm. Er wird auch als <Chorda- oder Axialkanal> beschrieben. Einen Hinweis auf seine Funktion findet man in den relevanten Büchern und Lexika nicht.

Neuralfalten: Sie werden im Carnegie Stadium 10 erwähnt. Zunächst beginnt der Verschluss der Platte zum Neuralrohr schon in den Carnegie Stadien 7 und 8, also in der dritten Woche nach der Ovulation, wenn sich im Ektoderm, vor dem sog. Primitivknoten eine ektodermale Zellformation bildet, die sich im Stadium 10 zu einer Epithelplatte entwickelt, die sich bald danach (noch im Stadium 10) zur <Neuralplatte> weiterentwickelt. Diese Neuralplatte, die in horizontaler Position liegt, wird am Beginn der 4. Woche in die Vertikale "aufgerichtet". Gleichzeitig erscheinen Somiten. Die Neuralplatte schließt sich nun von kranial nach kaudal zum <Neuralrohr>. (Der Verschluss von kranial nach kaudal folgt einem Prinzip, nach dem sich auch die Somitenbildung und -differenzierung ausrichtet und von der kranio-kaudalen Wanderung des Primitivknotens vorgegeben wird).

An der Grenze vom Rumpf zum Kopf (die am Embryo schon erkannt werden kann) ist die Neuralplatte jedoch breit geworden, sodass sich der Verschluss der Platte zum Rohr verzögert. Er wird aber nachgeholt und findet dann von der Höhe des 4. Somiten ausgehend in kranialer Richtung statt. Das Neuralrohr bleibt zunächst nach oben und unten offen; die Öffnungen werden <Neuroporus anterior und Neuroporus posterior> genannt.

Im Zusammenhang mit der Entwicklung des Neuralrohrs soll noch erwähnt werden, dass sich in den anfänglich vorhandenen Neuralleistenzellen (also in den Wülsten oder Leisten der Neuralplatte) ektodermale Zellen zu Stammzellen für die später erkennbaren Pigmentzellen des Körpers differenzieren. Die Embryonalentwicklung denkt an alles!). In den Neuralleisten differenzieren und spezialisieren sich auch Zellen, die Vorläufer für Spinalganglionzellen, für Zellen des vegetativen Nervensystems und das periphere Nervensystem werden.

Nun gibt es noch zwei interessante Phänomene in der Entwicklung des Neuralrohrs aus ektodermalen Zellen: Zellen, die schon in den Neuralleisten vorhanden waren, wandern nun aus diesen Gewebsbereichen des Neuralrohrs aus. Sie benutzen dabei zwei Bahnen: die laterale Bahn und eine mediale Bahn. Zellen, welche die laterale Bahn benutzen, werden zu <Melanoblasten>. Zellen, welche die mediale Bahn

benutzen, die zwischen Neuralrohr und Somiten verläuft, werden zu vegetativen Zellen und zu Schwann'schen Zellen der Spinalnerven. Zellen, welche <Spinalganglien> bilden, bleiben auf ihrer Wanderung schon unmittelbar neben der äußeren Wand des Neuralrohrs liegen.

Der sog. Primitivknoten (siehe oben) entwickelt sich zur sog. <Schwanzknospe> aus die trotz ihres Namens die Chorda (siehe oben), die Somiten und die Neuralrinne hervorbringen.. Mit den Zellen der Schwanzknospe wird auch der Porus posterior verschlossen. Der Neuropors anterior wird von ektodermalen Zellen verschlossen, die aus Zellen hervorgehen, welche sich bei der Entwicklung des Mesencephalons (= des Mittelhirns) verwandelt = differenziert haben.

==> (Nun verlasse ich zunächst die Erklärung von Begriffen, welche in den Carnegiestadien auftauchten und wende mich der embryonalen Entwicklung des Gehirns und des Nervensystems zu. Die Beschäftigung mit der Nomenklatur brachte zum Ausdruck, dass viele Reaktionen der Zellen bisher nicht erklärbar sind und meine Fragen an international bekannte Embryologen, Anatomen und Biologen keine Antworten bringen konnten. Es wurde dabei auch offensichtlich, dass sich die Forschung zur Zeit aus verschiedenen Gründen nicht intensiv mit Embryologie beschäftigt).

Trotzdem will ich hier kurz und bündig darstellen, was zur Zeit bekannt ist.

Erstens: Was weiß man über die sog. <Zellbewegung>?

Die Zellbewegung ist eine amöboide Bewegung, die <Zytoplasmaströmung> genannt wird. Diese Art der Bewegung kann an Fibrozyten demonstriert werden. Ihr Zytoplasma „wandert“ am Boden einer Laborschale, die mit einem Kultursubstrat gefüllt ist, amöboid weiter und „zieht den Zellkern und das den Zellkern umgebende Zytoplasma hinter sich her“. An ihrer Front können Kontraktionswellen beobachtet werden, die schlängenartig über den ganzen Zell-Leib hinweglaufen. Man nennt sie „ruffled membrane“. Gleichzeitig erscheinen auf der Zelloberfläche Zytoplasmatische Ausläufer, die als „Filopodien“ bezeichnet werden. Diese Filopodien tasten die Umgebung der Zelle ab. An manchen Stellen ziehen sie sich wieder zurück, an anderen heften sie sich jedoch an. Offensichtlich suchen die Filopodien nach <Haftpunkten>. Wenn sie einen Haftpunkt gefunden haben, fixieren sie sich an ihm und ziehen die gesamte Zelle an den Haftpunkt. Die Filopodien können sich offensichtlich kontrahieren.

Im Zytoplasma einer solchen Zelle ist ein Netzwerk von Aktin- und Myosinfilamenten zu erkennen, das die Kontraktionen und Relaxationen in Form einer Kontraktionswelle in der Zellmembran auslöst. (Siehe Namen: „ruffled membrane“. To ruffle heißt: „kräuseln, fälteln, falten, in Falten legen“). In gleicher Weise werden auch die Filopodien kontrahiert, sodass die Zelle an den Haftpunkt gezogen wird. Was die Zelle zur Wanderung, also zur Reaktion der Aktin- und Myosin-Moleküle bewegt, kann bis jetzt nicht beantwortet werden.

In der Regel findet nach der Wanderung und Anheftung der Zelle am Haftpunkt eine Zellproliferation statt, die am Boden der Kulturschale zur Ausbildung einer einschichtigen Zell-Lage führt. Die Zellen dieser Schicht haften fest aneinander und stellen danach ihre Prolifertionstätigkeit und Wanderbewegungen ein. Diesem

Phänomen wurde die Bezeichnung <Kontaktinhibition> gegeben, (die jedoch keine Inhibition ist). „Nur nach einer Transformation der Zellen durch ein Onkogen werden Zellteilung und Zellbewegung nicht gehemmt (=inhibiert). Dann können auch mehrschichtige Zellformationen und sogar Tumore entstehen.

Was weiß man nun über die biochemischen Reaktionen in den Zellsuspensionen?

Erstens: Erkannt wurde bisher, dass gleichartige embryonale Zellen auf ihren Oberflächen sog. <Determinantenmoleküle> tragen, welche die gleichartigen Zellen miteinander verbinden. Diese Moleküle werden <Adhäsionsmoleküle> genannt. Nun wurde die Beobachtung gemacht, dass sich nur gleichartige Zellen gut verbinden. Zellen verschiedener Organe, beispielsweise Zellen aus der Leber und der Nieren, verbinden sich nicht wie gleichartige Zellen, lagern sich jedoch zu Aggregaten zusammen. (Diese Beobachtung nutzt die Zellbiologie zur Trennung von Zellpopulationen, zum sog. <Cell sorting>. Man nennt die Verbindung gleichartiger Zellen durch sog. <Adhäsionsmoleküle> auf den Zelloberflächen „spezifische Adhäsionen“ und die Zusammenlagerung von Zellen verschiedener Organe zu Aggregaten, die keine echte Verbindung sind, eine „unspezifische“ Reaktion.

Zweitens: Gefunden wurden bisher 3 Molekül-Arten, welche Zellverbindungen herstellen können. Es sind die <Selektine>, die <Cadherine> und die <Integrine>.

Sekretine: Sie besitzen eine Calcium-abhängige Bindungsstelle auf einem Molekülabschnitt des eigenen Moleküls mit dem sie bevorzugt <homophile Bindungen> mit Zellen der gleichen Art eingehen können. Diese Bindungsstellen bestehen aus Glykoproteinen. Da es indessen verschiedene Glykoproteine gibt, können sie jedoch auch <heterophile Bindungen> eingehen, wenn sich die Glykoproteine in ihrer Struktur „annähernd“ entsprechen. Sie müssen in ihrem molekularen Bau „bindungspassende Segmente“ haben.

Zu den Selektinen gehören die Substanzen, die man <CD-Determinanten auf Lymphocyten> nennt.

Cadherine: Sie bilden sehr feste Verbindungen zwischen Zellen. Diese Bindungen sind ebenfalls Calcium-abhängig. Cadherine konzentrieren sich nach einer Adhäsion (=einer Anlagerung von Zellen) in den Haftpunkten der Zellen, besonders in den Desmosomen (=Haftplatten in Interzellularräumen, die als Verdickung an der Zelle imponieren, weil sie von einem dichten Zytoplasma umgeben sind und die Zellwand vorbuckeln. Sie garantieren die Verbindung mit den Nachbarzellen). An diesen Domänen der Zellwand, die Cadherine enthalten, inserieren Zellen, die in Bewegung, auf der Wanderung sind, mit ihren kontraktilen Aktin-Myosin-Filamenten.

Integrine: Sie bilden mit den kollagenen Fasern in der Basalmembran und der Interzellulärsubstanz Kontakte. In der Basalmembran ist <Laminin>, in der Interzellulärsubstanz <Fibronektin> der Ligand, welcher die Verbindung mit Nachbarzellen herstellt. Ohne diese Liganden kommt kein Kontakt zustande.

Laminin und Fibronektin gehören zu den sog. <Ankerproteinen>. Sie binden an der extrazellulären Matrix, die sich auf der Zelloberfläche als Protein befindet, an andere Proteine und sind zur Zell-Zell-Adhäsion fähig. Laminin und Fibronektin verankern als Liganden eine Zelle im Interstitium eines Zellverbandes.

Was weiß man über den Einfluss des Genoms in der embryologischen Entwicklung?

Erstens: Was ist das Operonprinzip? Zellen, die einen Zellkern haben nennt man Eukaryonten. In der Erklärung geht man von einem <Ur-Gen> aus. Es besteht aus einer Bindungsstelle der RNA-Polymerase (die Promotor genannt wird) und auch Regulator-Sequenz genannt wird, und einem Struktur-Gen aus (Abb.21). An die Regulator-Sequenz kann ein Transkriptionsfaktor binden, für den ein Metabolit des Stoffwechsels als Ligand die Reaktion für ein bestimmtes Produkt ermöglicht. Ein Beispiel dafür ist, dass eine Laktose die Funktion des zur Reaktion gehörenden

Ein weiterer Aspekt ist das Genom selbst. Es enthält Informationen (=Baupläne) für zahlreiche unterschiedliche Zellen. Für jede Zelle stehen Informationen bereit, die nur einen besonderen, differenzierten Zell-Typ beeinflussen können. Für einen bestimmten Zell-Typ ist also nur ein bestimmter Teil des Genoms zuständig. Wenn man diese Reaktionen verstehen will, dann kommt man um den Begriff der <Genfamilien> nicht herum. Genfamilien üben ihre Wirkung in der <Genreduplikation> eine Rolle. Von postulierten Ur-Genen der Zelle wurden durch Verdoppelung zunächst inaktive Kopien angefertigt. Aus diesen Kopien wurden dann evolutionär durch Mutation und Selektion funktionell günstige Varianten erzeugt. Dadurch entstand für jeden Zell-Typ ein spezifischer Satz von Genen, die selektiv aktiviert und Reaktionen in Zellen stimulieren können. Diesen spezifischen Satz von Genen nennt man Gen-Familie. Diese Gen-Sätze bestimmen die möglichen Reaktionen in bestimmten Zell-Typen, die schon in der Embryogenese und Fetogenese eine entscheidende Rolle spielen.

Zweitens: Was sind homeotische Gene? Homeotische Gene sind grundsätzlich Regulatorgene (siehe oben), die ebenfalls evolutionär durch Genreduplikation entstanden sind. Der Name homeotisch (home =daheim, zuhause) weist auf die „Determination gleicher Segmente in der Embryogenese hin. Diese homeotischen Gene besitzen eine sog. <Konsensussequenz>, die als <Homeobox> bezeichnet wird.

Homeotische Gene codieren für die sog. (schon oft erwähnten) Transkriptionsfaktoren, die an die DNA binden. Sie sind auf einem Chromosom hintereinander angeordnet und bilden auf diese Weise sog. <Hox-Cluster>. Das schrittweise Anschalten unterschiedlicher Homebox-Gene kann der für einen Zell-Typ charakteristische Satz von <Strukturgenen> aktiviert werden. Die Aktivität der Transkriptionsfaktoren ist von der Anwesenheit spezifischer Hormone und Induktionsfaktoren abhängig. Diese Substanzen werden auch von den Metaboliten und chemotaktischen Faktoren abgeleitet, die ursprünglich die Gene der Ur-Zellen reguliert haben. Aktuell werden diese exogenen Stimuli jedoch von Metaboliten der Nachbarzellen gebildet. „Sie führen über eine vorprogrammierte gegenseitige Abhängigkeit der Zellen voneinander zu einer ständigen Kontrolle des räumlichen und zeitlichen Musters im Aufbau eines vielzelligen Organismus“.

Wenn man diese komplexen Abläufe betrachtet, dann wird man auf die Regulation des Zellzyklus zurückgeworfen.

Der Zellzyklus wird evolutionär vom Protein <Cyklin> reguliert. Am Übergang von der G-2- Phase in die M-Phase leitet die enzymatische Phosphorylierung des Cyklins durch die Proteinkinase <Phosphokinase> die Kondensierung der Chromosomen und die Auflösung der Kernmembran ein. Während der Mitose wird das Cyklin wieder

abgebaut. Die Zellen werden dann in der G-1-Phase zur Differenzierung und zum Verlassen des Zellzyklus veranlasst, sodass sie in die G-0- Phase gehen.

Der Zellzyklus startet danach erst wieder, wenn der Schwellenwert des Cyklins in der folgenden G-1-Phase überschritten wird. Dieser Schwellenwert wird <Restriktionspunkt R> genannt.

In embryonalen Zellen wird die endogen erzwungene Hemmung des Zellzyklus durch exogene Wachstumsfaktoren aufgehoben. Der Embryo soll wachsen und sich differenzieren.

Mit dieser Aussage sind wir bei der steuerung des wachstums und der Differenzierung angekommen.

Erstens: Ein Hinweis auf Zell-Linien und Zellinteraktionen: In der Embryogenese durchlaufen die Zellen hintereinandergeschaltete Phasen der Proliferation aus denen jedesmal unterschiedlich determinierte Zellen hervorgehen. Danach verlassen die determinierten Zellen den Zellzyklus und treten in die terminale Differenzierung ein. Die Entwicklungspotenz der pluripotenten embryonalen Stammzellen = der Morula und der frühen Blastozyste (die manche Autoren schon <Embryoblasten> nennen, wird schrittweise eingeengt. In differenzierten Zellen können schließlich nur noch die für den Zell-Typ typischen Struktur-Gene stimuliert und aktiviert werden. Die schrittweise Determination des Genoms wird durch zelluläre Interaktion zwischen den Tochterzellen über Wachstumsfaktoren und CAMs gesteuert. Diesen Vorgang der Determination wird <Induktion> der Zelle genannt. (Induktion kommt von „inducere“ und heißt „einführen“. Das Wort Induktion will also ausdrücken, dass das Genom und seine Zelle in ihre Funktion „eingeführt“ wird). (CAM = Cell adhesion molecule =Zell-Adhäsion-Molekül ist eine Klasse von Proteinen, welche Kontakte zwischen Zellen in einem Gewebe vermitteln. Sie haben zwei Aufgaben: 1.) den Zusammenhalt der Zellen in Geweben zu garantieren, 2.) die „Kommunikation“ der Zellen untereinander zu ermöglichen.

(CAMs sind integrierte Membranproteine, die aus der Zellwand herausragen und mit Proteinen auf der Oberfläche anderer Zellen in Wechselwirkung treten. (Sie werden in der Literatur synonym als CAMs, als Zell-Zell-Adhäsion-Moleküle, als Zell-Matrix-Adhäsions-Moleküle beschrieben.

ICAMs ist eine Untergruppe diese Stoff-Klasse und gehören zur Gruppe der Proteinfamilie <Immunglobuline>. Sie vermitteln auf Endothelien, wie z.B. den Endothelien von Blutgefäßen eine heterophile Bindung an <Integrine>. Dadurch können Lymphozyten über eine solche Bindung an Integrine in benachbarte Gewebe migrieren; sie werden deshalb auch <rolling-adhesions-molecule> bezeichnet.

Eine andere Untergruppe sind die sog. <Zell-Zell-Adhäsions-Moleküle. Zu ihnen gehören die Cadherine, die calcium-abhängig homophile Bindungen (siehe oben) eingehen.

Dann gibt es noch die speziellen nerve-cell-adhesion-molecule, die auch zur Immunglobulin-Familie zählen.

Alle genannten CAMs (=cell-adhesion-molecule) sind besonders in immunologischen Reaktionen tätig).

Zweitens: Ein Hinweis auf die Gegenregulation durch Induktion: Wachstumsfaktoren und die Vermittler von Induktion durch direkten Zell-Zell-Kontakt, die CAMs, binden an <Tyrosinkinase-gekoppelte-Rezeptoren> in der Zellmembran. Diese Reaktion hat drei Wirkungen: 1.) Die Wirkung auf die Stimulation der Proliferation: Sie heben die endogene Hemmung des Zellzyklus wieder auf. 2.) Die irreversible Determination der Gene: Die potentiell aktivierbare genetische Information der embryonalen Zellen wird schrittweise und irreversibel auf die aktuelle Ausstattung der schon differenzierten Zelle beschränkt. Diese Einschränkung ist Folge der Aktivierung von Regulator-Genen der Spezies Hox-Cluster. Das Aktivierungsmuster wird an die Tochterzezellen weitergereicht. Die dabei im Heterochromatin definitiv inaktivierten Cytidine werden methylier und dadurch inaktiv gemacht. 3.) Ein Hinweis auf die Induktion der CAMs und Wachstumsfaktoren: Die von den Regulatorgenen codierten Transkriptionsfaktoren bauen einen Diffusions-Gradienten auf, der die Regulatorgene der nächsten Reaktionsstufe direkt anschaltet. Dieser Schritt geschieht durch die Aktivierung der Gene für die Produktion der CAMs und Wachstumsfaktoren, die für die Induktion des nächsten Differenzierungsschrittes notwendig sind.

Im Gegensatz zu den embryonalen noch nicht differenzierten Zellen ist in der schon differenzierten Zelle der Zellzyklus ausgeschaltet (siehe oben). Der Funktionszustand der Zelle wird von Hormonen durch die reversible Aktivierung der spezifischen Strukturgene reguliert. Das übrige Genom bleibt jedoch irreversibel inaktiviert.

In einer Art Zusammenfassung kann festgehalten werden, dass embryonale Zellen durch einen direkten Kontakt miteinander kommunizieren können. Sie nutzen dazu autokrin oder parakrin sezernierte Wachstumsfaktoren und lokale Transmitter. In schon differenzierten Zellen wird diese System der Kommunikation jedoch abgeschaltet. Es wird durch endokrine und nervale Steuerung ersetzt.

→ Nach diesen Aussagen zur Biochemie der Embryogenese ist es sinnvoll sich nochmals mit der Proliferation von Zellen und der Morphogenese zu befassen.

Erstens: Die Blastenphase: In einem embryonalen Blastem (=einer Anreicherung völlig undifferenzierter Zellen) sind Zellproliferation, Zellvermehrung, Gestaltungsbewegungen und Determination eng miteinander verknüpft. Die Reaktion auf spezifische CAMs oder autokrine /parakrine Wachstumsfaktoren ist räumlich und zeitlich begrenzt. Man nennt dieses Phänomen <Phasenspezifität>.

Zweitens: Die Steuerung der Morphogenese: Die sog. Gestaltungsbewegungen der Zellen werden durch spezifische CAMs in ihrer Nachbarschaft gesteuert. – Bei der **Epithel-Mesenchym-Interaktion** wird die Basalmembran kontrolliert auf- und abgebaut. Sie enthält spezifische Wachstumsfaktoren. Zusätzlich spielen „kleine“ Metaboliten wie ATP, Aminosäuren, Neuropeptide und Gewebshormone eine Rolle. Dieses System wird von manchen Autoren <Chemotaxis>genannt.

Drittens: Das differenzierte Gewebe: Im adulten Gewebe ist die Proliferation der Zellen auf <Stammzellpopulationen> beschränkt. Dies können z. B. hämopoetische Stammzellen, Basalzellen, Keimzellen sein. Die Stimulation der Zellen erfolgt über

parakrin sezernierte Wachstumsfaktoren, z. B. über das Bindegewebe und die Rückkoppelung mit differenzierten Zellen, sowie durch Ausbildung fester Zellkontakte.

(In diesem Zusammenhang müssen auch die **Transduktionsketten für Wachstum und Differenzierung** betrachtet werden.

Erstens: **Membrangängige Hormone:** Hormone, welche die Membran durchdringen können, binden an <zytoplasmatische Rezeptoren>. Sie wandern dann mit Hilfe eines Liganden in den Zellkern. Dort verbinden sie sich mit der DNA. Sie aktivieren danach spezifische Gen-Muster. In der Embryonalentwicklung können sie die Morphogenese und Differenzierung „ganzer“ Organsysteme induzieren. So ist Thyroxin für die Reifung des Gehirns notwendig. Testosteron induziert die Entwicklung der männlichen Sexualorgane. Kortison ist für die Differenzierung fast aller Organe notwendig. Und Retinoic acid (=Vitamin A) ist in der Zusammenarbeit mit Hox-Genen (siehe oben) für die Segmentierung der Körperachse (siehe oben) und die Entwicklung der Extremitäten verantwortlich.

Zweitens: **Thyrokinase-gekoppelte Rezeptoren:** Die Super-Familie <der Wachstumsfaktoren> ist mit den CAMs verwandt. (Abb. ). Aus einem CAM mit homophiler Bindung kann durch Abspaltung der distalen extrazellulären Domäne ein Wachstumsfaktor und sein Rezeptor abgeleitet werden.

Die Stimulation von Thyrokinase-gekoppelten Rezeptoren führt zur <Autophosphorylierung> an den Tyrosinresten und zur Dimerisierung des Rezeptors. Durch Änderung der Tertiärstruktur ändern sich auch die Bindungseigenschaften. Im Zellkern werden Transskriptionsfaktoren und der Zellzyklus aktiviert. Die Phosphorylierung der Kontrollelemente durch Kinasen entspricht dabei der Wirkung eines Liganden.

Durch die Bindung des Rezeptors an ein GTP-ase-aktivierendes Protein (GPA) und eine Phospholipase C (=PLC) ist die Freisetzung von InsP<sub>3</sub> und Ca<sup>2+</sup> möglich (Abb. ). Die Stimulation durch einen Wachstumsfaktor kann auf diese Weise mit Veränderungen am Zytoskelett und mit Zellbewegungen gekoppelt sein.

Drittens: **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren:** Die Koppelung von Hormonrezeptoren an G-0-Proteine führt über die Aktivierung der PLC in der Zellmembran zur Freisetzung von DAG (=Diazylglycerin) und InsP<sub>3</sub> (=Inositoltriphosphat). Das InsP<sub>3</sub> induziert die Calciumausschüttung aus dem Endoplasmatischen Retikulum (=ER), das die Kontraktion von Aktin und Myosin bei der Zellbewegung oder der Exozytose auslöst. Das DAG aktiviert die Proteinkinase C (=PKC) über die Phosphorylierungsreaktionen die mit der Tyrosinkinase in Gang gesetzt werden können (Abb.). In differenzierten Zellen können Hormonrezeptoren an G-Proteine gekoppelt sein, die cAMP-Zyklose stimulieren (=G-s) oder inhibieren (G-i) und auf diese Weise den Funktionszustand der Zelle bestimmen.

Viertens: **Onkogene:** Onkogene entstanden durch Mutationen einzelner Glieder der Transduktionsketten. Die entsprechenden Gene (=c-Onkogene) können von Viren in ihr eigenes Genom übernommen werden (=v-Onkogene). Die Viren können auf diese Weise die Transduktionsketten imitieren und die Proliferation einschalten. Deselbe Effekt kann durch Induktion von Mutationen in den c-Onkogenen durch kanzerogene Substanzen auftreten.

(Zu diesem Text sind einige Kürzel hilfreich):

erbA: Rezeptor für Thyroxin (Avian Erythroblastosis Virus)

erbB: EGF-Rezeptor.

src: Tyrokinase (Rous Sarkoma Virus).

ras: GAP oder G-Protein (Rat Sarcoma Virus).

myc: Transkriptionsfaktor (Avian Myelocytomatosis Virus)

Phosphor-

bolester: Karzinogen der Haut, aktiviert die Proteinkinase C.

## 6. KAPITEL

### Die embryonale Entwicklung des Gehirns und des Nervensystems (im Überblick)

Erstens: Die Basalmembran des Neuroepithels.

(Wir gehen von der Entwicklung des Neuralrohrs aus, dem wir im Text schon begegnet sind). An der Außenwand des sich schließenden Neuralrohrs entstand eine <Basalmembran>, die als Belag die epithel-zellige Außenwand (nach außen) abgrenzt. Diese Basalmembran wird als <Membrana limitans externa> bezeichnet. Eine <Membrana limitans interna> ist als innere Schicht auf dem Neuralrohreipithel mikroskopisch nachweisbar. Sie kleidet den Zentralkanal des Neuralrohrs als Grenzlinie innen aus.

Zweitens: Die Differenzierung der Neuralrohreipithelzellen.

Der Differenzierung der Neuralrohreipithelzellen geht eine Wachstumsphase voraus. In dieser Wachstumsphase finden mitotische Zellteilungen statt. Vor der Zellteilung runden sich die Epithelzellen ab und lösen sich dabei von ihrer Basalmembran. Da die Epithelzellen in der Wand des werdenden Neuralrohrs mit "Spitzen" zum Rohrkanal hin ausgestattet sind, steigen die mitotisch neu entstandenen Epithelzellen (wie auf einer Leiter) über die Spitzen der benachbarten Zellen auf und fügen sich in den Wandbestand ein. In der Zeit der Metaphase befinden sie sich daher am Zentralkanal des Rohrs. Nach jeder Mitose strecken sich die beiden neu entstandenen Epithelzellen, sodass die Epithelwand aus gestreckten Zellen besteht.

Drittens: Die Differenzierung von Nerven- und Gliazellen.

Durch mitotische Zellteilungen wird die Wand des Neuralrohrs zunehmend dicker und mehrschichtiger. In dieser Schicht des Neuralrohrs differenzieren sich ektodermale Epithelzellen zu <Neuroblasten> und <Gliazellen>. Aus einer mitotisch teilungsfähigen Epithelzelle geht eine nicht mehr teilungsfähige Neuroblastenzelle hervor, die sich zur <Nervenzelle> differenziert.

In gleicher Weise gehen auch Gliazellen (=Stützzellen) durch Differenzierung aus Zellen des Neuralepithels hervor. Die einen Zellen des Neuralepithels werden zur <Astroglia>, die ihren Namen von der sternförmigen Gestalt bekam, andere differenzieren sich zu Stützzellen, die man als <Oligodentroglia> bezeichnet. Oligodentroglia-Zellen sind Stützzellen mit sehr plumpen Fortsätzen. Sie legen sich eng an die Nervenzellen an und ernähren sie. Zudem bilden sie die Myelinscheiden der aus ektodermalen Zellen entstandenen Nervensträngen des ZNS.

Die ursprünglichen Epithelverbände des Neuralepithels lösen sich durch die in ihnen aufgetretenen spezialisierten Nerven- und Gliazellen auf. Ein Teil der Neuralepithelzellen bleiben aber erhalten und bilden als sog. <Pfeilerzellen> (=Radiärfäden), eine Zellschicht, welche die Membrana limitans externa und interna mit einander verbinden. Manche Autoren sagen, dass diese Pfeilerzellen mit ihren Radiärfäden den Neuroblasten und Vorläufern der Gliazellen als Kletterstangen dienen. Die Fäden, die zur Membrana limitans externa ziehen, gehen bald zugrunde. Es bleibt aber eine aus kubischen Zellen bestehende Zellschicht bestehen, die mit Zellspitzen zum Zentralkanal hin weist. Man nennt diese Zellen <Ependymzellen> oder <Spongiosazellen>. Sie bilden ein einschichtiges, kubisches Epithel, das mit Flimmerhärchen besetzt ist, die in die Hohlräume des ZNS (=Ventrikel, Aquädukt, Canalis centralis (=den Zentralkanal des Neuralrohrs) ragen. (Aus diesen Zellen kann sich ein malignes EPENDYOM oder sogar ein ASTROCYTOM entwickeln, das vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen entstehen kann. Außer der malignen Entartung kann aus den Ependymzellen eine <Ependymcyste> entstehen, die man Monroi-Zyste nennt.

Die Spinalganglien entstehen aus Zellen der Neuralleisten (siehe oben), die sich noch nicht zum Rohr geschlossen haben. Diese Zellen entwickeln immer ein Axon nach zentral zum Neuralrohr hin und ein zweites Axon mit Spinalnerven in die Peripherie.

#### Entwicklung einer "grauen" und einer "weißen" Substanz im Rückenmark und ZNS

Epidermale Epithelzellen im Zentralkanal bilden Neuroblasten und Gliazellen (siehe oben). Diese Epithelzellen bezeichnet man als <Matrix> für die genannten zwei Zelltypen. Die Region in der sie sich im Zentralkanal anlagern, nennt man die <Matrixzone>. Jede Matrix erschöpft sich irgendwann. Wenn die Matrixzone im Zentralkanal erschöpft ist, dann bleibt dort nur noch das Ependym übrig. Die Neuroblasten sammelten sich in der Wand des Neuralrohrs an. Sie haben große Zellkerne, die sie identifizieren lassen. Diese Neuroblasten legen sich wie ein Mantel über die Matrixzone. Deshalb nennt man diese Zellschicht auch <Mantelschicht>. Sie wird im Lauf der weiteren Entwicklung zur <grauen Substanz> des Rückenmarks.

Unter der Membrana limitans externa entsteht im Lauf der Entwicklung nun eine "zellkernfreie Randzone" in der sich die auf- und absteigenden Axone ihre Wege suchen. Diese Randzone ist eine sehr zarte Schicht; sie wird als Randschleier oder <Marginalschicht> bezeichnet und wird zur <weißen Substanz> des Rückenmarks.

(Die bildliche Darstellung der entstehenden grauen und weißen Substanz ist in allen Büchern und Lexika miserabel dargestellt).

#### Die Entwicklung des Rückenmarks und der Spinalnerven

Die Axone des motorischen Vorderhorns verlassen das embryonale Neuralrohr erst, wenn im zugeordneten Myotom (= in dem einem Segment des Körpers zugeteilten Somiten (=der Muskeln bildenden Zellformation) durch Zellfusion die ersten quergestreiften Muskelfaser auftreten.

Die dann auswachsenden Axone haben an ihrem spitzigen Ende einen sog. <Wachstumskonus> an dem sich sog. Pseudopodien bilden, die sich ihren Weg durch die Sklerotomzellen suchen, bis sie auf eine Muskelfaser treffen, mit der sie eine Synapse bilden können.

(=> Hier ist zu definieren, was ein Somit und ein Sklerotom ist: Somiten sind embryonale zellige Gebilde, die sich im Embryo nur kurze Zeit nachweisen lassen und sich ohne zelluläre Differenzierung sponatn wieder auflösen. Ihre Funktion ist die Gliederung des embryonalen Gewebes und damit die Zuordnung zellulären Materials an bestimmte „biologische Baustellen“ (=Segmente). Somit haben sie Einfluss auf die Gestaltung eines biologischen Körpers. Somiten enthalten das Zellmaterial für die Entwicklung der Wirbelsäule (= Sklerotom), für die gesamte Muskulatur des Rumpfes, der Extremitäten (=Myotom) und des subkutanen Gewebes (=des Dermatoms). Sie enthalten also Zellen mit der Differenzierungspotenz in die Form der drei Keimblätter <Ektoderm>, <Entoderm> und <Mesoderm>).

### Das Auswachsen der Sklerotomzellen

Sklerotomzellen sind mesodermale Zellen, welche die Wirbelsäule bilden und formen müssen. Sie werden von segmental zugeordneten Somiten gesteuert. Die Somiten beginnen mit der Auswanderung von Sklerotomzellen, die sich amöboid fortbewegen können.

Die Sklerotomzellen wandern dann einzeln, nicht im Zellverband, zur Chorda spinalis (siehe oben), um dort die Anlage der Wirbelsäule zu inszenieren und durchzuführen. (Das Mesoderm entwickelt sich aus dem Ektoderm durch Umwandlung und Spezialisierung).

Die Ausbildung der Wirbelsäule wird in den meisten Büchern der Embryologie als Folge des Verschmelzens von zwei benachbarten Somiten beschrieben. Wenn man nun die Texte über die Somiten und ihre Definition liest, bekommt man den Eindruck, als ob die Somiten nur regulierende Wirkung haben. Man vergisst dann leicht, dass Somiten materieller Natur sind und aus Zellen bestehen, die sie für die Entwicklung der Segmente zur Verfügung stellen.

Deshalb kann für die Entwicklung der Wirbelsäule gesagt werden, dass ihre einzelnen Segmente (=die Wirbelkörper) das Produkt eines Verschmelzungsprozesses ist. Jeder segmentale Wirbelkörper, für den ein Somit zuständig ist, hat eine kraniale und eine kaudale Hälfte. Wenn sich nun zwei benachbarte Wirbelkörper zu einem verschmelzen, dann hat jeder Wirbelkörper eine Hälfte vom kranial liegenden Somiten und die andere Hälfte vom kaudal liegenden. Das Verschmelzungsprodukt ist dann ein Wirbelkörper. Und die Summe der Wirbelkörper, die in einer Reihenfolge zusammengefügt werden, ist die Wirbelsäule. Diese sog. Segmentierung ist das Prinzip der Wirbelsäulenbildung; sie wird von segmental zuständigen Somiten gesteuert.

Damit eine Wirbelsäule aber nach allen Richtungen beweglich ist, werden die einzelnen Wirbelkörper, die mesodermalen Ursprungs sind, durch Zwischenwirbelscheiben miteinander verbunden, die aus mesodermalen Zellen ein Konstrukt aus bindegewebigen Fasern herstellen.

Fürs Verständnis des Rückenmarks, der Wirbelsäule, der Neuralleiste und der Spinalnerven gehen wir am besten von der Segmentierung der Wirbelsäule aus.

Die knöcherne Wirbelsäule wird in den Büchern der Embryologie oft (kurz) Sklerotom genannt. Diese nomenklatorische Verkürzung der Bezeichnung verschleiert aber, dass die knöcherne Wirbelsäule aus 24 segmentalen Sklerotomen besteht, die segmental durch eine Zwischenwirbelscheibe gegliedert ist. Jeder Wirbelkörper besitzt entsprechend der segmentalen Anordnung der zellulären Somiten (siehe oben) einen kranialen und einen kaudalen Abschnitt als Ausdruck, dass zwei benachbarte Sklerotome fusionierten. Für jeden knöchernen Wirbelkörper = jedes Sklerotom ist ein segmental zugeordneter Somit zuständig (siehe Abb. S. 179=Abb.9). Von seitlich betrachtet erkennt man auf dieser Abbildung die jeweilige Fusion von 2 benachbarten Sklerotomen, wobei sich immer eine kaudale Schicht mit einer kranialen Schicht verbindet.

In der Entwicklung der Wirbelsäule und dessen Rückenmark erkennen wir eindeutig das Prinzip einer segmentalen Differenzierung/Spezialisierung von Zellen verschiedener Herkunft. Dieses Prinzip kann einen normalen biologischen Körper bauen, der gesund ist und gesund bleibt, wenn keine externen oder internen Störungen durch mechanische Gewalt, durch virale/bakterielle Infektionen, durch eine Fehlsteuerung der Regelvorgänge, durch Gifte oder andere Substanzen, die eine maligne Entartung hervorrufen können, auftritt. Die Störung kann an den Genen oder im sich schon entwickelnden, embryonalen oder adulten Gewebe oder in Organen angreifen und zu maligner Entartung führen.

In einer Bilanz können wir jetzt schon feststellen aus welchen ursprünglichen Zellarten die einzelnen Gewebe/Organe herkommen. In der sich einnistenden Blastozyste entstand schon aus dem Embryoblasten Ektoderm, Entoderm und etwas später auch Mesoderm. Aus dem Ektoderm entwickeln sich besonders die Haut (=die Dermis) über ein Zwischenprodukt, das Dermatom genannt wird. Zudem entwickeln sich aus ektodermalen Zellen, die Augen, das ZNS, manche Basalmembranen.-- Aus dem Entoderm entwickeln sich die Eingeweide, angefangen vom Ösophagus, dem Magen, dem Darm, die Gallen- und Pankreasgänge. -- Aus dem Mesoderm entwickeln sich das Mesenchym (=Bindegewebe), oft als Stützgewebe, das Gefäßsystem, die Lymphgänge, die quergestreifte sowie glatte Muskulatur, die Knorpel und Knochen. Zur Vollständigkeit muss erwähnt werden, dass an der Mund- und Schlundbildung sowie an der analen Darmentwicklung neben dem Entoderm auch segmental das Ektoderm beteiligt ist. In gleicher Weise ist die Entwicklung des Bronchialsystems, der Lungenbläschen eine Differenzierung und Spezialisierung von Zellen des Ektoderms, vorwiegend aber des Mesoderms (das aber auch ektodermaler Herkunft ist). Auf die Entwicklung der anderen Organe, z.B. des Harnsystems wird später bei der Beschreibung der Organe eingegangen.

## 7. KAPITEL

### Die Entwicklung von Extremitätenknospen, der Fingerstrahlen und die Embryonale Cholinesterase -Aktivität

In diesem Kapitel greifen wir einen biologisch-chemischen Vorgang auf, der die Induktion von Zellformationen auf Reize beschreibt. Ulrich Drews wies 1975 nach, dass embryonale Zellen für ihre Entwicklung den <Neurotransmitter Acetylcholin> für die Kommunikation der Zellen benutzen. Zellen bilden auf ihren Membranen muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren und synthetisieren das Enzym Cholinesterase zur Inaktivierung des Neurotransmitters. Er hatte damit bewiesen, dass mit dem histochemischen Nachweis der Cholinesterase in den Extremitäten morphogenetisch aktive Zellbezirke selektiv nachgewiesen werden können. „Am Ort der Enzymaktivität entwickelt sich im histologischen Schnitt ein brauner Farbniederschlag“.

Drews hatte damit die Induktion der Knospen der Extremitäten nachgewiesen. "Das Mesoderm der lateralen Leibeswand (so schreibt er) induziert im Ektoderm eine leistenförmige Verdickung", die er Randleiste nannte. Diese sog. Randleiste induziert nun wieder im parietalen Mesoderm das Auswachsen der Extremitätenknospen.

Nun kann am Beispiel der Extremitätenknospen gezeigt werden, dass in diesen Knospen schon in der frühen Embryogenese (theoretisch) drei Achsen festgelegt werden, So entwickelt sich eine kraniokaudale, eine dorsoventrale und eine proximodistale Polarität. "Die proximodistale Achse wird durch die Randleiste und die kraniokaudale Polarität durch die hintere Polaritätszone determiniert".

Die Randleiste induziert das unter dem Ektoderm liegende noch sehr undifferenzierte Mesoderm zum Wachstum. Dabei entsteht an der Spitze der Knospe eine nach distal orientierte Wachstumszone, die auch Progressionszone genannt wird. Die Myoblasten und die Nervenfasern der Spinalnerven wachsen aus dem zugeordneten Somiten in die Knospen der Extremitäten ein.

Nach dem Herauswachsen der Knospen aus der Progressionszone werden aus Chondroblasten die <Blasten für Knorpelzellen>. In ihnen kann immer noch Cholinesterase-Aktivität und eine Spezialisierung der Blasen zu Knorpelzellen nachgewiesen werden.

An dieser Stelle muss auch darauf hingewiesen werden, dass sich die oben erwähnten muskarinischen Rezeptoren mit den nikotinergen Rezeptoren der muskulären Endplatten zusammenfinden (=konzentrieren).

Am Ende der Extremitätenentwicklung bilden sich die Finger- und Zehenstrahlen heraus. Im Rahmen der Aufgliederung der Gewebsstrahlen in die 5 Finger oder Zehen entstehen "Nekrosen" in den Randleisten, die sich in das Mesoderm der Interdigitalräume fortsetzen. Es kommt also zu einer Gewebsreduktion, damit sich die 5 Strahlen, die zuvor noch plattenartig verbunden waren, zu getrennten Figer und Zehen entwickeln können.

Wenn sich in der Entwicklung der Finger- oder Zehenstrahlen Fehlbildungen zeigen, dann werden sog. Hox-Gene (siehe oben) dafür verantwortlich gemacht, die entweder

selbst geschädigt sind oder im Verlauf der Entwicklung der Strahlen Störungen auftreten lassen.

Durch entsprechende Epithel-Mesoderm-Interaktion kann die Randleiste des Mesenchyms in der sog. Progressionszone sich entweder zu Knorpel oder Weichteilgewebe differenzieren.

Die Hox-Gene, besonders das Hox-Gen-2, aktivieren und regulieren auch die Entwicklung und das Wachstum der Ulna und des Radius sowie der Finger-/Zehenstrahlen.

## 8. KAPITEL

### Die Betrachtung der Differenzierung der Keimblätter

Wenn wir nun die Organogenese der anderen Organe und Gewebe ins Auge fassen wollen, dann müssen wir nochmals zurückblättern und die Differenzierung der Keimblätter erneut betrachten.

Dabei können wir im Carnegie-Stadium 10 beginnen. In diesem Stadium waren die Somiten für die Differenzierung von Zellen maßgebend. Sie regelten die segmentale Entwicklung von Muskulatur, Neuralrohr, Wirbelsäule, Spinalnerven. Die Somiten sind nun (wie wir schon wissen) mesodermaler Herkunft. Wo Somiten keinen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung und auch Formgebung von Geweben haben treten andere mesodermale Strukturen, beispielsweise das sog. intermediäre Mesoderm, das parietale viszerale Mesoderm (siehe Abb. S. 183) auf (Abb.10).

Wir können feststellen, dass aus dem Ektoderm das Neuralrohr, das Oberflächenepithel (=die Haut, =die Epidermis), die Neuralleiste, die Plakoden hervorgingen. Aus dem Neuralrohr entstand dann das zentrale Nervensystem, aus der Neuralleiste das periphere Nervensystem, aus den sog. Plakoden Sinnesorgane (besonders das Auge),

Aus dem Entoderm entstanden das Darmrohr, die epitheliale Auskleidung des Magen-Darm-Kanals.

Aus dem Mesoderm entstanden Somiten, die Chorda spinalis, intermediäres Mesoderm und Seitenplatten. -- Aus den Somiten entstanden das Dermatom, das Myotom und das Sklerotom.-- Aus dem Dermatom entstanden Chorion, Subkutis, Muskulatur und Wirbelsäule. -- Aus dem intermediären Mesoderm entstanden Nieren und Genitalgänge. -- Aus den Seitenplatten entstanden das parietale Mesoderm, und das viscerale Mesoderm. - - Aus dem parietalen Mesoderm entstanden die Leibeswand und das parietale Peritoneum. Aus dem visceralem Mesoderm entstanden das viscerale Peritoneum und die Schichten der Darmwand: Das viscerale Peritoneum + die Schichten der Darmwand + die epitheliale Auskleidung des Magen- und Darmkanals = des Magen-Darm-Kanals. (Die hier mit Worten beschriebene <Differenzierung der Keimblätter> kann bildlich besser verstanden werden: siehe Abb. S. 183 =Abb 11)).

→(Erklärungen zur beschriebenen Differenzierung der Keimblätter sind in den Legenden zu den Abb. und aus dem nun folgenden Text zu finden !!).

In der Somitenregion sind die Keimblätter und die daraus hervorgehenden Primärorgane durch ihre Lage, ihre spätere Funktion und ihrer Herkunft aus dem sog. Primitivstreifen (siehe oben) gekennzeichnet.

In der Schwanzknospe (siehe oben) und in der Kopfanlage (siehe oben) entstehen die ektodermalen, enterodermalen und mesodermalen Gewebe und Organe dagegen nicht im Primitivstreifen.

In der Schwanzknospe entwickeln sich die Chorda, das Neuralrohr und die Somiten direkt aus dem Schwanzknospenblastem.

In der Kopfanlage wandern die ersten Mesodermzellen aus dem Entoderm eines sog. Vorderdarmdivertikels aus. Ein Teil der Zellen des Kopfmesoderms stammt jedoch aus Einzelzellen, die aus den Plakoden (siehe oben) und der Neuralleiste abgeleitet werden können (siehe Entwicklung der Augen).

#### Details aus der Differenzierung der Keimblätter in der Somitenregion

Ich verweise auf die Abb.183=11). Dort werden auf der linken Seite die Somiten, das intermediäre Mesoderm und das parietale, viscerale Mesoderm genannt. Diese Gebilde werden mit der Bezeichnung Primärorgane zusammengefasst. -- Auf der rechten Bildseite wird die zelluläre Differenzierung der Primärorgane erwähnt.: Das Oberflächenektoderm, das Neuralrohr, Muskulatur Nierenkanälchen, Peritoneum Rippen und Darmrohr. Es handelt sich (wenn man genau hinschaut) um epitheliale, enterodermale und mesodermale Strukturen, also Strukturen aus allen drei Keimblättern, (denn das 3. Keimblatt „Mesoderm“ entsteht aus dem 1. Keimblatt „Ektoderm“).

Die “Primärorgane“ (siehe linke Seite der Abb.11) lösen sich im Verlauf der Zellspezialisierung auf und ihre Zellen werden zu Zellen und Geweben von Organen. Ihre Funktionen sind unterschiedlich. Dazu gehören z. B. die Formbildung von Organen, die Stütz- und Schutzfunktionen (denke an die Gliazellen im Gehirn und die Rinden von abdominalen Organen, denke an Abwehrmechanismen nach außen und nach innen, denke an die aus dem Ektoderm hervorgehende Epidermis=die Haut, die vor mechanischen Irritationen, vor Infektionen, vor Hitze und Kälte schützen kann). Dazu gehören biochemische Aufgaben im Stoffwechsel (denke an den Citronensäurestoffwechsel, die Atemkette, die Produktion von Enzymen in der Mundhöhle, denke an die Trypsin- und Chymotrypsinproduktion im Pankreas, die Gallebildung in der Leber und andere Enzyme, welche die Darmdrüsen bilden und sezernieren. Diese Funktionen werden von Organen wahrgenommen, die mesodermaler und enterodermaler Herkunft sind. Zu diesen Funktionen zählen auch die Produktion von (→) B- und T-Zellen sowie die Antikörperproduktion in den Zellen der Immunologie, die in verschiedenen Organen arbeiten). Es gehören Gewebe und Organe dazu, die in Entgiftungsprozessen tätig sind (denke an die Leber und Nieren). Sofern wir in diesem Zusammenhang die Sinnesorgane und Nervensysteme in Betracht ziehen, kommen noch andere Funktionen hinzu, beispielsweise die Wahrnehmung der Umgebung, die Kontaktherstellung zur Umgebung, die Warnung und Abwehr von Risiken.-- Das Mesoderm nimmt die Funktion von Stützgeweben wahr

und ist an der Organogenese aller Organe beteiligt (denke an die Herzmuskelatur, das Gefäßsystem, das ZNS und die Nieren).-- Das Entoderm sorgt im Stoffwechsel für die Verdauung (denke an die Enzyme des Mundes, die Magensäure, die Pankreasenzyme Trypsin und Chymotrypsin, die Gallesekretion und die Enzyme der Drüsen im Darm).

Aus visceralem und parietalem Mesoderm (siehe oben) entwickelt sich die Darmwand mit ihren Muskelschichten, sowie die sog. Leibeswand mit den Rippen.

Die Myoblasten für alle quergestreifte Muskulatur stammen aus dem Myotom der Somiten.

Im Aufbau der Haut und der Darmwand kommt zum Ausdruck, dass diese Gewebe und Organe aus einer Kombination von Mesoderm und Ektoderm zusammengesetzt sind. Und man kann sogar dazu denken, dass das Mesoderm ursprünglich und philogenetisch vom Ektoderm abstammt.

(Mit diesen Details wird nun das Kapitel Differenzierung der drei Keimblätter geschlossen!!).

## 9. KAPITEL

### Epithelverbände und Wanderung von Einzelzellen in der embryonalen Entwicklung

(In diesem Kapitel tauchen im Blick auf die CAMs und die Transfaktoren-Bio-chemie Wiederholungen auf. Ich bitte um Akzeptanz, denn sie können die bereits oben gemachten Aussagen stellenweise ergänzen und keineswegs schaden).

Erstens: Details zur Entwicklung von Epithelverbänden.

Im Embryoblasten <der freien Blastozyste> liegen die Zellen lose zusammen, sie bilden keinen epithelialen Verband. Erst in <der reifen Blastozyste>, wenn sie sich zur Nidation vorbereitet, verbinden sich die Zellen des Embryoblasten zu einem Epithelverband. Man nennt dieses Verfahren in der Embryologie Aggregation. Am Beginn der Aggregation erscheint auf den Zelloberflächen eine "epithelspezifische Substanz", die man Cell-adhesion-Molecule (abgekürzt CAM) oder E-Cadherin nennt. CAM verbindet die Epithelzellen des Embryoblasten zu einem Verband (siehe oben).

Wenn sich nun aus einem solchen Epithelverband Zellen zu Mesoderm(-Zellen) differenzieren, dann ist kein E-Cadherin mehr nachweisbar. (siehe Abb, S. 184). Die Zellen im Verband lockern sich wieder, wenn sich im Epithelverband Mesodermzellen bilden und in Somiten zu Pallisaden aufrichten. Dann ist wieder E-Cadherin nachweisbar.

Nun gibt es die Beobachtung, dass sich Zellen in embryonalen Epithelzellverbänden bewegen können. Man erkannte, dass die Zellen im Verband polarisiert sind, also Gradienten aufbauen können, welche die Voraussetzung schaffen, dass sich Zellen entsprechend den Gradienten bewegen können. Basal sitzen die Epithelzellen auf einer von ihnen ausgeschiedenen Basalmembran (Abb. s.184). Im Rahmen der Faltung der Epithelschicht zum Neuralrohr, durch eine von Aktin und Myosinfilamenten

erzeugte Kontraktion, müssen sich die Epithelzellen aufrichten. Sie nehmen dann mit den Mikrovilli und den Filamenten ihrer Basis Kontakt auf, die nach dem Schluss des Neuralrohs in den Kanal ragen. In dieser Entwicklungsphase kann wieder E-Cadherin und zusätzlich eine Substanz nachgewiesen werden, die als N-Cadherin bezeichnet wird. Die CAMs konzentrieren sich in den Desmosomen, die in einer Zellschicht entlang der Basis der Epithelien verlaufen.

Desmosomen sind "Gewebskörperchen", die entlang der Basis von Epithelzellverbänden zwischen den interzellulären Zellen liegen. Sie bilden dort eine sog. Haftsicht, können auch sog. Haftplatten bilden. Sie garantieren den Zellen den Zusammenhalt. Manchmal werden sie auch Haftbrücken genannt und sind mit sog. Schlussleisten (siehe oben) weitgehend identisch. Es erscheint ihre Aufgabe zu sein, Zellen im Verband zusammen zu halten. (Über ihre chemische Zusammensetzung wird bisher nichts ausgesagt).

### Zweitens: Die Wanderung von Epithelzellen.

Es gibt Zellen, die nachweislich aus den Epithelleisten des sich bildenden Neuralrohrs "auswandern". Die Embryologe nennt sie <Neuraleistenzellen>. Sie verlieren ihre Adhesionsmoleküle und können daher einen Epithelverband verlassen. = "auswandern". Adhäsionsmoleküle sind eine Klasse von sog. <Haftmolekülen> mit denen sie Zellen erkennen können, die im Kollagen und in Glykoproteinen der Basalmembran sitzen. Solche Zellen bilden oft sog. Pseudopodien aus, mit denen sie sich durch die Basalmembran drängen wollen, während sie noch im Desmosomenverband des Epithels festhaften.

Die Zellen, die weiterwandern wollen und ihren Zellverband verlassen können, weil Adhäsionsmoleküle fehlen oder nur in Spuren vorhanden sind, lösen sich aus dem Zellverband und benutzen die Basalmembran des Neuralrohrs und des Oberflächenektoderms als Leitstruktur, um durch die Basalmembran zu kommen. Die Zellen, die am Neuralrohr herunterwandern werden nachweislich zu Nerven- und Gliazellen der Spinalganglienzellen und des vegetativen Nervensystems.

Die unter dem Oberflächenektoderm wandernden Zellen werden zu Melanozyten und Merkel-Zellen. (Die Merkel-Zellen, die Schmerzen erkennen können, gibt es beim Menschen nur selten). In der Basalmembran wurde ein Glycoprotein nachgewiesen, das man <Laminin> nannte. Es soll Ligand für die Zelladhäsionsmoleküle sein und sog. <Integrine> in der Zellwand binden. (Integreine sind Transmembranmoleküle, gehören zu den Proteinen und sind Andockstellen für verschiedene Moleküle).

### Drittens: Die Zellen des Mesenchyms (=des Bindegewebes)

Die Zellen des Bindegewebes wandern oft als Einzelzellen aus dem mesodermalen Epithelverband aus und bilden einen eigenen mesodermalen Zellverband. Seine Zellen produzieren und sezernieren ein kurzkettiges Glycoprotein, das <Fibronectin> genannt wird und sich an das Kollagen der interzellulären Matrix anlagert. Dort entstehen auch <Fibronektin-Rezeptoren> auf den Membranen der Zellen vom Typ der <Selektine>, die Haftstellen zwischen Mesenchymzellen und der Matrix darstellen. An den intrazellulären Enden der Fibronektin-Rezeptoren heften sich die Mikrofilamente und Mikrotubuli des Zytoskeletts an. Sie sind für die typische Gestalterhaltung der Bindegewebszellen verantwortlich.

## Viertens: Das Auswachsen von Nervenfasern.

Was weiß man darüber? -- Die Spitze einer Nervenfaser nennt man <Wachstumskegel>. Er sucht sich unter Ausbildung von sog. Filopodien mit amöboiden Bewegungen einen Weg durch das Gewebe, das sich ihm in den Weg stellt. Die Filopodien tasten dabei das Gewebe auf mögliche Anheftungspunkte ab. Wenn Filopodien eine Kontaktstelle z. B. eine Faser eines quergestreiften Muskels gefunden haben, nutzen sie den Wachstumskegel, um den Kontakt herzustellen. Kontakte schließen diese wandernden Zellen auch mit Gliazellen oder bereits entwickelten Nervenfasern. Der Wachstumskegel wird dann durch Mikrovilli fest verbunden. Von wandernden Zellen werden auch Proteine und Metaboliten transportiert. Die Mikrovilli dienen offensichtlich der Ernährung der Zelle und dem Abtransport von "Müll".

## Ergänzendes Wissen: Zytoplasmastromungen, Kontaktpunkte, Kontaktbildungen und Kontaktinhibitionen

\*Zytoplasmastromung: Es wurde beobachtet, dass sich ein einzelner wandernder Fibrocyt am Boden einer Kulturschale bewegen kann. Er schiebt sich durch das Kultursubstrat und zieht den Kern und dessen umgebendes Zytoplasma "hinter sich her". An seiner Frontseite entstehen dabei in der Zellmembran Wellen, die durch Kontraktionen der Zelle entstehen. Man spricht dann von einer <ruffled membrane>. Gleichzeitig entstehen auf der Zelloberfläche Ausläufer, die <Filopodien> genannt werden. Sie bewegen sich und tasten die Umgebung ab. Diese Filopodien ziehen sich entweder immer wieder zurück oder bilden auf ihrer Oberfläche sog. substanzelle <Kontaktpunkte>. Mit Hilfe dieser Kontaktpunkte wandert der Fibrozyt dann aktiv in die Richtung, in die der Kontaktpunkt zeigt.

\*Kontaktpunkte und Kontraktionen der wandernden Zelle: Im Zytoplasma der Zelle beobachtet man ein Netz, das aus Aktin und Myosinfilamenten besteht. Dieses Netz bewirkt Kontraktionen und Relaxationen in der Membran der Zelle. Auf den Kontaktpunkten der Filopodien heften sich Aktinfilamente an. Dabei kommt es zu Streckbewegungen der Filopodien. Die Aktinfilamente haben zusammen mit dem Myosin die Kontraktionen der Filopodien ausgeführt.

\*Kontaktinhibition: Im Rahmen dieser Aktionen bilden sich in den Kulturschalen einschichtige Zellrasen. Die Zellen berühren sich mit ihren Membranen, bilden dabei aber bald feste Kontaktpunkte. Sobald diese Kontaktpunkte ausgebildet sind, stellen die Zellen sowohl ihre Proliferation und ihre Wanderung ein. Im Zellrasen ist eine Kontaktinhibition aufgetreten. Experimente zeigten, dass die Zellteilung und die Bewegung der Zellen nur mit der Zugabe eines Onkogens nicht gehemmt =inhibiert werden konnten, sodass sich die Zellrasen mehrschichtig entwickelten.

## Was weiß man über die Cell adhesion molecules (=die CAMs)?

Versuche in Zellsuspensionen zeigten, dass embryonale Zellen die Fähigkeit haben, sich mit gleichartigen Zellen zu verbinden. Wenn in einer Zellsuspension, die aus Zellen von zwei verschiedenen Organen stammten, beispielsweise von der Leber und von der Niere, gemischt wurden, dann bildeten nur die Leberzellen ein Aggregat an das sich danach erst die Nierenzellen "anlagerten". Man schloss aus diesem Phänomen, dreierlei: 1.) Dass die Aktivität der Leberzellen größer war als die der

Nierenzellen. 2.) Dass Zelladhessionsmoleküle vorhanden waren, die dann auch gefunden und beschrieben werden konnten. 3.) Dass Zelladhäsionsmoleküle zur Trennung der Zellpopulationen genutzt werden können (ein sog. <cell sorting> durchgeführt werden kann).

### Was weiß man über die molekularbiologischen Phänomene der Embryologie?

Aktuell können 3 molekulare Formen definiert werden, die in der Zellbiologie Bedeutung haben.

Erstens: Die <Selektine> sind Moleküle, die calciumabhängige Bindungsstellen der Zellen benutzen, um Bindungen von Zellen gleichen Typs herstellen zu können. Die Bindungsstellen können jedoch spezielle Affinitäten zu Glykoprotein-Arten der Selektinmoleküle haben. Die chemische Gestalt und Struktur des Selektinmoleküls muss zur chemischen Gestalt und Struktur der zellulären Bindungsstelle passen. Dann kommt es zu einer zellspezifischen Auswahl der zu bindenden anderen Zelle. Man nennt diese Auswahl eine <homophile Bindung>.

An der Wanderung und Aggregation der embryonalen Epithelzellen sind wiederum im Rahmen ihrer Bewegungen kontraktile Aktinfilamente und Myosin beteiligt.

Zweitens: Die <Integrine> bilden mit den kollagenen Fasern in der Basalmembran und mit den interzellulären Substanzen Kontakte. Dabei spielt ein Ligand in der Basalmembran, das <Lamin>, eine Rolle. In der Interzellulärsubstanz ist es das <Fibronektin> (siehe Abb. S. 187)

### Organisationsprinzipien im Genom

Man geht in der Genomwissenschaft davon aus, dass Leben von einem sog. <Ur-Gen> gesteuert wird. (Bewiesen ist diese These jedoch nicht). Dieses vermutete Ur-Gen regt die Zellen zur Teilung an, sodass sich Zellen <verdoppeln>. Nun wirkt diese auf ein Ur-Gen reduzierte Zelle nicht in allen Zellen gleich. Die meisten Zellen eines Körpers sind derart spezialisiert, dass spezielle Zelltypen vorhanden sind, die auf genetische Impulse unterschiedlich reagieren. Im evolutionären Verlauf der Entwicklung des Menschen entstanden dann genetische Organisationsmuster, die sich auf verschiedene Weise weiterentwickelten. In der Legende zur Abb XY ist ein Beispiel beschrieben.

Die Voraussetzung für das Funktionieren eines hochentwickelten Organismus, wie er uns im Beispiel des Menschen präsentiert wird, ist und war die Entwicklung sog. <Genfamilien> durch <Genreduplikation>.

Diese Entwicklungen wurden von Mutationen und Selektion begleitet, die zu funktionell sinnvollen Varianten führten, aber auch zu Varianten, die nicht lebensfähig waren. Im Rahmen dieser genetisch sowie durch Mutation und Selektion entstandenen Zelltypen entstand auch das Prinzip, dass für jeden Zelltyp "ein spezieller Satz von Genen selektiv aktiviert werden kann".

Homeotische Gene: Evolutionär entwickelten sich homeotische Gene, die durch Genreduplikation entstanden. (Das Wort "homeotisch" kann mit dem deutschen Wort „gleich“ oder „zuhause“ übersetzt werden und soll darauf hinweisen, dass bestimmte Gene für Zellen bestimmter Körpersegmente, also "gleicher" Körpersegmente, zuständig sind). Zu diesen Genen gehören auch die sog. <Regulator-Gene> (siehe Abb XY) . Sie haben meistens eine spezielle Sequenz, die man als Regulator-Gen-Sequenz oder auch als <Homebox> bezeichnet (<Home> soll sagen, dass sie determiniert = für einen Zelltyp spezialisiert sind, also „zuhause“ sind). Diese homeotischen Gene kodieren für sog. Transkriptionsfaktoren, die an die RNA binden. Diese Transkriptionsfaktoren liegen auf einem Chromosom angeordnet hintereinander und bilden derart ein sog. Gen-Cluster, das man "Home-Cluster" nennt (hier kann das Wort "Home" mit dem Wort "zugehörig" übersetzt werden und ein "Cluster" ist das Wort, das einen Haufen, eine Traube, ein Büschel beschreiben soll).

Durch das schrittweise Anschalten der verschiedenen Hoxbox-Gene, die für Segmente zur Entwicklung der Extremitäten codieren, kann der für einen bestimmten Zelltyp passende Satz von <Struktur-Genen> aktiviert werden.

Die Aktivität der schon genannten Transkriptionsfaktoren ist vom Vorhandensein spezifischer Hormone und Induktionsfaktoren abhängig. Sie entstanden aus exogenen Metaboliten und chemotaktischen Faktoren, die, so wird vermutet, die Gene früher Zellen (=der Urzellen) reguliert haben könnten. Diese ursprünglichen exogenen Stimulatoren wurden später von Nachbarzellen eines Zelltypus übernommen. "Sie führen über eine evolutionär vorprogrammierte gegenseitige Abhängigkeit der Zellen voneinander zu einer Kontrolle des räumlichen und zeitlichen Musters im Aufbau eines vielzelligen Organismus".

Zum Abschluss dieses Kapitels sei nochmals betont, dass die homeotischen Gene segmenttypisch agieren. So sind definierte Gen-Cluster auf Zellen bestimmter Segmente des Körpers ausgerichtet, beispielsweise auf das Segment Thorax, das Segment Abdomen, die Extremitätenknospen.

Für die Entwicklung mancher Organstrukturen sind sehr spezifische homeotische Gene zuständig, die man <Pax-Gene> nennt. (Diese Erkenntnis gilt zwar für die Entwicklung von Nierenkanälchen und die Wirbelsäule bei Mausembryonen, ist für die Embryologie des Menschen noch nicht gesichert, wird jedoch vermutet).

## 10. KAPITEL

### Wie wird nun der Zellzyklus reguliert?

Die Regulation des Zellzyklus ist Aufgabe des <nur zyklisch synthetisierten Proteins CYCLIN>. Am Übergang der Zellphase G-2/M findet die Phosphorylierung des bisher nicht phosphorylierten Cyclin durch das Enzym Phosphokinase statt. Das phosphorylierte Cyclin ist fähig, die Kondensierung der Chromosomen und die Auflösung der Kernmembran einzuleiten. So wird die Zelle zur Teilung vorbereitet. In der Mitose wird phosphoryliertes Cyclin wieder inaktiviert (oder abgebaut).

Der Zellzyklus unterliegt aber auch einer endogenen Hemmung. Sie unterbricht die Synthese von Cyclin in der G-1-Phase, veranlasst die Zelle zum Verlassen des Zyklus und führt sie in die G-0-Phase. Der Zyklus läuft also endogen provoziert ab, wenn das Cyclin in der G-1-Phase einen Schwellenwert überschreitet. Man nennt diesen Zeitpunkt den <Restriktionspunkt>. In embryonalen Zellen wird diese endogene Hemmung wieder aufgehoben, wenn der Cyclin-Spiegel unter den Schwellenwert sinkt (oder exogene Wachstumsfaktoren hemmend wirken).

## 11. KAPITEL

### Die Steuerung des Wachstums und der Differenzierung von Zellen

Embryonale, aus dem Embryoblasten der Stammzelle stammende, pluripotente Zellen machen Phasen der Proliferation durch, aus denen verschiedene determinierte nicht mehr pluripotente Zellen hervorgehen. Diese, jetzt nicht mehr pluripotenten, determinierten Zellen scheiden dann aus dem Zyklus aus und treten in eine sog. terminale Differenzierung ein. In diesen terminal differenzierten Zellen können bestimmte spezialisierte <Strukturgene>, keine anderen Gene, wirken. Nur sie können für diesen Zelltyp aktiviert werden.

Wenn die Zellen eine gewisse Anzahl von Mitosen durchgemacht haben, entstehen in den Tochterzellen (geeignete) präformierte Genmuster, die für die jeweiligen Zelltypen typisch sind.

Die "stufenweise" Determination der Zelle durch passende Gene eines vorgegebenen Genmusters wird <determinierte Proliferation durch zelluläre Interaktion zwischen den Tochterzellen> genannt. Sie wird über Wachstumsfaktoren und CAM's gesteuert. Diese Steuerung wird <Induktion> genannt.

In der Genregulation durch Induktion spielen Wachstumsfaktoren und CAM's als Vermittler der Induktion eine Rolle. Die Induktion entsteht aus dem direkten Zellkontakt. In der Zellmembran entstehen unter dem Einfluss der Induktion <Tyrokinase-gekoppelte-Rezeptoren>. Diese Rezeptoren sind an 3 Auswirkungen beteiligt. Erstens, an der Stimulation der Proliferation: Sie heben die Hemmung des Zellzyklus auf. Zweitens, an der Determination des Genoms: Die mögliche Aktivierung der genetischen Information wird in embryonalen Zellen schrittweise, aber irreversibel, zugunsten einer Differenzierung und Spezialisierung abgebaut (=eingeengt). Diese schrittweise Einengung der Möglichkeiten geschieht durch die Hox-Cluster). Dieses Aktivierungsmuster wird an die Tochterzellen weitergegeben. Die im Zusammenhang damit stattfindende Einengung der Möglichkeiten der Zelle findet ihren morphologisch-chemischen Ausdruck im Heterochromatin; dort sind die definitiv inaktivierten Genombezirke an den Ctidinresten methyliert worden, was eine Einengung der Reaktionsmöglichkeiten bedeutet. Drittens, an der Induktion der CAM's und der Wachstumsfaktoren. (Für die Embryologie des Menschen gibt es darüber noch keine verlässlichen Daten. Die bekannten Daten stammen von Experimenten an Drosophila und Maus. Aus diesen Experimenten lassen sich Daten ableiten, dass die "von den Regulator-Genen kodierten Transkriptionsfaktoren Diffusionsgradienten aufbauen, welche die Regulatorgene der nächsten Entwicklungsstufe direkt anschalten. Dies geschieht nach Ausbildung der Zellgrenzen über die Aktivierung der Gene für die

CAM's und Wachstumsfaktoren, die zur Induktion des nächsten Differenzierungsschrittes führen". (Ob dieser Mechanismus auch beim Menschen stattfindet ist noch nicht geklärt. Bekannt ist aber, dass im Gegensatz zur embryonalen Zelle, bei der differenzierten Zelle der Zellzyklus ausgeschaltet ist. In solchen Zellen wird der Funktionszustand von Hormonen durch die reversible Aktivierung der spezifisch wirksamen Struktur-Gene reguliert. Die anderen Gene des Genoms sind dagegen irreversibel inaktiviert (siehe U. Drews, S. 190)).

## 12. KAPITEL

### Die Proliferation und Morphogenese von Zellen

Erstens: Vorgänge in der Blastemphase der Zelle: Im Blastem der embryonalen Zelle ist die Vermehrung der Zellen durch Zellteilungen, die (oben beschriebenen) Gestaltungsbewegungen und die Determination eng miteinander verbunden. Ihre Reaktion auf CAM's-abhängige autokrine oder parakrine Wachstumsfaktoren ist räumlich und zeitlich begrenzt. Man nennt einen solchen Mechanismus eine <Phasenspezifität>.

(Autokrin ist ein Sekretionsmodus einer Drüsenzelle, bei dem das sezernierte Sekret zwar ins umgebende Interstitium der Zelle sezerniert wird, jedoch rückwirkend die sezernierende Zelle selbst beeinflusst. Der Blutweg ist nicht notwendig. -- Parakrin ist im Vergleich dazu ein Sekretionsmodus, bei dem die Drüsenzelle ihr Sekret auf Zellen der Nachbarschaft abgibt. Auch hier ist der Blutweg nicht erforderlich).

Zweitens: Steuerung der Morphogenese. "Die Gestaltungsbewegungen werden durch die spezifischen CAM's in der Nachbarschaft von spezialisierten Zellen gesteuert". Bei der <Epithel-Mesenchym-Interaktion> wird die Basalmembran der Zelle oder eines Zellverbandes kontrolliert auf- und abgebaut. Diese Aktion benutzt spezifische Wachstumsfaktoren. Zusätzlich zu diesen Wachstumsfaktoren agieren kleinmolekulare Metaboliten, beispielweise ATP, Aminosäuren, Neuropeptide, Neurotransmitter und kleinmolekulare Gewebshormone im Geschehen.

Drittens: Im differenzierten reifen Gewebe, beispielsweise im adulten Gewebe, ist die Proliferation nur noch auf Stammzellpopulationen beschränkt. Solche Stammzellpopulationen sind z.B. hämopoetische Stammzellen, Basalzellen, Keimzellen. Die Proliferation wird parakrin durch Wachstumsfaktoren stimuliert, beispielsweise über das Bindegewebe. Die Rückbildung (=das Gegenteil der Proliferation) wird durch Rückkopplung mit Kontakten der differenzierten Zellen und Zellen durchgeführt, die schon in festen Verbänden vorhanden sind.

### Die Transduktionsketten fürs Wachstum und die Differenzierung von Zellen

(Der folgende Text ist zugleich eine Legende für die Abb, S.193).

Zum Verständnis müssen aus didaktischen Gründen zunächst eine Reihe von Begriffen und Abkürzungen beschrieben werden.

CAM = Calcium-Moderator. Er führt auch den Namen "CALMODIUM". Das Calmodium-Molekül bindet 4 Ca<sup>2+</sup>-Ionen. Dadurch entsteht eine positive Ladung des Calcium-Calmodulin-Komplexes. Diese positive Ladung interagiert mit negativen Enzym-Gruppen und erzeugt so eine Aktivitätsänderung.

IP3 = Inositol-1,4,5-triphosphat ist hydrophil. Es wandert zum endoplasmatischen Retikulum, bindet dort an Rezeptoren und löst eine Calciumfreisetzung aus, die zu einer Kontraktion von Aktin und Myosin führt.

DAG = Diacylglycerin ist lipophil. Es bleibt in der Membran und aktiviert die Proteinkinase C. Diese Kinase phosphoryliert dann Enzyme und ändert dadurch deren Aktivität. Die Proteinkinase C ist calciumabhängig und reagiert nur bei hohen Calciumkonzentrationen.

PIP-2 = Phosphatidylinositol-4,5-bisphophat aktiviert IP3 zur Wanderung ins endoplasmatische Retikulum (siehe oben).

GAP = ein GTP-ase aktivierendes Protein.

PLC = eine Phospholipase C. - Wenn ein Rezeptor an ein GTP-ase-aktivierendes Protein (=GAP) bindet, dann ist die Freisetzung von InsP3 (= Inositol-1,4,5-triphosphat und Ca<sup>2+</sup> möglich. Die Stimulation durch einen Wachstumsfaktor kann dann zu Veränderungen am Zytoskelett und zu Zellbewegungen führen.

PKC = Proteinkinase C. Die Koppelung von Hormonrezeptoren an G-Proteine führt über die Aktivierung der PLC in der Zellmembran zur Freisetzung von DAG und InsP3 (siehe oben). Das InsP3 aktiviert dann eine Calciumausschüttung aus dem endoplasmatischen Retikulum, das die Kontraktion von Aktin und Myosin auslöst. - In schon differenzierten Zellen können Hormon-Rezeptoren an G-Proteine gebunden sein, die cAMP (siehe oben) stimulieren (Gs) oder inhibieren (G1). Mit diesem Mechanismus können die Funktionszustände von Zellen bestimmt und reguliert werden.

Erstens: Die Wirkung sog. membrangängiger Hormone: Hormone, welche die Membran der Zellen passieren können, binden an zytoplasmatische Rezeptoren dieser Zellen, die dann mit Liganden(-vermittlung) in den Zellkern wandern. Dort verbinden sie sich mit Transkriptionsfaktoren der DNA. Diese Verbindungen aktivieren spezifische Genmuster in den passenden Chromosomen.

In der Embryonalentwicklung können sie die Morphogenese und Differenzierung von Organsystemen induzieren (inducere = einführen, anregen). Beim Menschen sind die genannten Verbindungen für die Induktion der Morphogenese und Differenzierung des Gehirns essenziell notwendig. Für die Reifung des Gehirns ist zudem Thyroxin notwendig. Testosteron ist für die Reifung der Sexualorgane wichtig. Kortison der NNR (=der Nebennieren-Rinde) ist als Kofaktor für die Differenzierung fast aller Organe notwendig. Retinoic acid (=Vitamin A) bestimmt im Zusammenhang mit den HOX-Genen die Segmentierung der Körperachse und die Musterbildung (=die Knospen) der Extremitäten (siehe Dres s. 192).

Zweitens: Tyrosinase-gekoppelte-Rezeptoren: Sie sind als Wachstumsfaktoren mit den CAMs verwandt. (Wachstumsfaktoren oder Wuchsstoffe oder Leasing-inhibiting-

faktoren "sind Wachstum fördernde, für die Zellen notwendige Substanzen" Dazu zählen auch Wachstumshormone wie Somatotropin (= STH = Somatotropes Hormon). Diese Stoffe gehören meistens zur Stoffklasse der Peptidhormone und sind von Aminosäuren zusammengebaut. Sie sind Stimulatoren für die Proteinsynthese, aber auch für die Lipolyse. Sie sind dafür bekannt, dass sie diabetogen und sogar tumorstimulierende Wirkung haben. Ein Mangel dieser Wachstumsfaktoren kann in der Embryogenese und im späteren Wachstum zu Zwergwuchs führen. Eine Überproduktion führt dagegen zum "Gigantismus" oder zur "Akromegalie". Wenn man sie als Leasingfaktoren bezeichnet, meint man (pauschal) das Somatostatin oder Somatotropin. Somatotropin ist ein sog. Deka-Peptid, das im Hypothalamus produziert und sezerniert wird. Vermehrt ausgeschüttet führt es z. B. zu einer Blutzuckersenkung, Somatostatin ist ein Tetradeka-Peptid, das die Ausschüttung von Somatotropin aus dem Hypothalamus inhibiert und den Blutzuckerspiegel senkt, die Glukagon- und Insulin-Sekretion reduziert. -- Ein weiterer Wachstumsfaktor ist auch der sog. "Nerve-Growth-Factor (=NGF), ein Protein, welches das Wachstum und die Regeneration von Nervenzellen fördert. NGF ist somit auch ein embryonaler Induktor).

Die Verwandtschaft des Tyrosin-gekoppelten-Rezeptors mit den CAMs kommt auch in der Beobachtung zum Ausdruck, dass aus CAM nach einer Abspaltung einer sog. distalen Domäne am CAM-Molekül sowohl ein Wachstumsfaktor als auch ein Rezeptor entstehen kann.

Im Blick auf die Chemie des Tyrosin-gekoppelten-Rezeptors stellte man fest, dass eine Stimulation dieses Rezeptors zur <Autophosphorylierung> an den Tyrosin-Resten und zur Dimerisierung des Rezeptors führt. Durch eine Änderung der Tertiärstruktur des Moleküls ändern sich auch die Bindungseigenschaften. Im Zellkern werden von diesem veränderten Molekül nun Transkriptionsfaktoren und der Zellzyklus aktiviert. Dabei spielen Kinasen und Liganden eine Rolle.

Die Bindung des Rezeptors an ein GTP-ase (=Guanosin-5'-Triphosphat- aktivierte Protein (=GAP) und eine Phospholipase C (=PLC) macht die Freisetzung von <InsP3 und Ca-Ionen (=Ca 2+) möglich.

Diese biochemischen Vorgänge, die mit der Stimulation von Wachstumsfaktoren verbunden sind, können auch Veränderungen am Zytoskelett oder Zellbewegungen auslösen (also in der Embryogenese wirken).

Drittens: G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren: Die Koppelung von Hormon-Rezeptoren an sog. G-0-Proteine führt über die PLC in der Zellmembran zur Freisetzung von Diacyl-Glycerin (=DAG) und InsP3 (=Inositol-Triphosphat). !! (Lese unbedingt im Biochemieheft 2, S. 43/44 das Kapitel über "Second messenger").

(Das dazu notwendige biochemische Wissen beschäftigt sich mit der Signalübertragung und damit mit Rezeptoren-Biologie. In einer kurzen Zusammenfassung kann man hier sagen, dass beispielsweise hydrophile Hormone als sog. "First-Messenger" membranständige Rezeptoren aktivieren, die dann intrazellulär in einer sog. Signalkaskade eine Vielzahl von "Second-Messengers" bilden, die von Zellen eine Reaktion erwarten. (siehe Abb. 4.2, S. 43 im Biochemieheft 2).

(Second-Messenger wirken intrazellulär und verstärken das vom hormonellen First-Messenger angestoßene Signal. Dabei spielt nun cAMP (= cyklisches

Adenosinmonophophat) eine Rolle. --- (siehe Abb. 4.3 im Biochemieheft 2, S. 43). Ein hoher Spiegel an cAMP geht immer mit einer Aktivierung von Protein-Kinase-A einher und somit auch mit einer vermehrten Phosphorylierung von Enzymen, die biochemische Reaktionen auslösen oder verstärken. Hormone, welche die Bildung von sog. G-5-Proteinen steigern, vermitteln die Zunahme phosphorylierender Enzyme.-- Zur Kontrolle dieser Reaktionen wirken andere Hormone auf die Phosphor-Diesterase, also auf den Abbau von cAMP ein. So bleiben die Enzyme in einem dephosphorylierten Zustand (siehe Abb. 4.3 ,S. 43 im Biochemiehaft 2). Dieses biochemische Verfahren spielt eine besondere Rolle im Insulin-Glukagon System. Derartige Vorgänge spielen sich schon in der Embryogenese ab.

Das InsP<sub>3</sub> induziert die Ca<sup>2+</sup>-Ausschüttung aus dem Endoplasmatischen Retikulum (=EPR), (das mesodermaler Herkunft ist). Das EPR löst dann die Kontraktion von Aktin und Myosin (siehe oben) bei der Zellbewegung oder Exocytose aus. Das schon genannte DAG (siehe oben) aktiviert dann die Proteinkinase C (=PKC) und setzt Phosphorylierungen in Gang, die schon in der Beschreibung der Tyrokinase erwähnt wurden.

In schon differenzierten Zellen können Hormonrezeptoren an G-Proteine gebunden sein, die cAMP-Zyklase stimulieren (Gs) oder inhibieren (Gi) und auf diese Weise den Funktionszustand der Zelle bestimmen.

### Was sind nun Onkogene?

Onkogene entstehen durch Mutationen, entweder direkt am Gen in den Chromosomen oder an geschaffenen Proteinen, die meistens Hormone sind. Wenn Wachstumsfaktoren der embryonalen Zellen betroffen sind, dann greifen sie falsch in die Onkogenese ein. Onkogene, die Zellen befallen, nennt man c-Onkogene. Sie können von Viren in das Genom der Zellen integriert worden sein. Man nennt solche Onkogene v-Onkogene. Viren imitieren dann in befallenen Zellen die embryonalen Transduktionsketten und führen zu einer überschüssigen Proliferationsaktivität der Zellen. In gleicher Weise können andere onkogene Substanzen Mutationen in Zellen bewirken und zur kanzerogenen Transformation führen. Die Onkogene übernehmen dann die Arbeit der Transformationsfaktoren und führen zu Carcinomen, Sarkomen und zellulären kanzerogenen Veränderungen von Einzelzellen, z.B. von Blutzellen. So entstehen dann leukämische Neoplasien. Die Krebsentstehung ist bei diesem Aspekt die Ursache falscher oder veränderter Transformationsfaktoren.

Der biochemische Sektor der Krebsforschung schuf nun Abkürzungen für kanzerogene Agenzien, die als Transformationsfaktoren wirken:

erbA: =Rezeptor für Thyroxin (=Avian- Erythroblastosis-Virus).

erbB: = EGF-Rezeptor.

src: =Thyrokinase (Rous) Sarcoma-Virus).

ras: = GAP oder G-Protein (=Rat Sarcoma-Virus)

myc: = Transkriptionsfaktor (Avian Myelocytomatosis-Virus).

Phorbol- Ester: = Carcinom der Haut, aktiviert die Proteinkinase C.

### Tyrokinase-gekoppelte-Rezeptoren

Wachstumsfaktoren und CAMs.

EGF= Epidermal- Growth-Factor.

(muskarinischer TGF = Tumor-Growth-Factor

CSF = Colony-stimulating-Factor

### G-Protein -gekoppelte-Rezeptoren

Acetylcholin (muskarinischer Rezeptor)

Serotonin, ATP, Glutamat

Substanz P, (Endothelien)

TRH, GnRH u.a.

Diese Tabelle (die kein Mensch auswendig lernen kann, in der Onkologie aber benutzt wird) zeigt, dass verschiedene Substanzen unterschiedliche Funktionen haben können. Alle nennt man aber <Transkriptionsfaktoren>. Sie können Rezeptoren sein, sie können Hormone sein, sie können auch Wachstumsfaktoren oder Induktoren sein, sie können aber auch andere Substanzen sein, wie beispielsweise das ATP, oder Aminosäuren, oder Neurotransmittermoleküle. Alle fasst man aber ihrer Funktion entsprechend im Begriff der <Transformationsfaktoren> zusammen.

### Membranständige und Membrangängige Rezeptoren

sind z.B. Retinoic acid, Steroidhormone, Thyroxin).

### Definition des Begriffs Ligand (nach Thiele-Lexikon, S. 1469)

Ein Ligand ist ein "lösliches, basisches Protein mit enzymatischer Aktivität einer Glutathion-peroxidase". Wirkt zusammen mit Rezeptoren in Leberzellen, im proximalen Nierentubulus, in der Dickdarmmukosa, im Plexus-chorioideus und in vielen anderen biochemischen Prozessen. Liganden erfüllen zusammen mit Rezeptoren Transportfunktionen in Zellen, Geweben und Organen (Im Wortteil "Ligand" steckt der Begriff, dass etwas verbunden" wird, wie bei den Wörtern "Verbindung", Ligatur, Ligament etc.). Gemeint ist die Funktion, dass eine Verbindung eingegangen wird. Der Ligand verbindet sich mit einem Rezeptor, damit er eine bestimmte Funktion erfüllen kann. Ohne die Hilfe eines Liganden könnten bestimmte Hormone ihre Wirkung gar nicht ausüben. Erst der Ligand erlaubt dem Hormonmolekül, sich mit dem Rezeptor der Membran zu „verbinden“.

## 13. KAPITEL

### Die Entwicklung der Plakoidschuppen und der Zahnanlage

Erstens: Das Wort Plakoid leitet sich von dem Wort Plakode ab. Das Wort kommt aus dem Griechischen und bedeutet <Fischschuppen>. Plakoden sind embryonale Verdickungen der Epidermisanlage, also des Ektoderms. Aus dieser Verdickung, die einen Epithelverband darstellt, werden Zellen in die Tiefe verlagert. Sie entwickeln sich dort zu verschiedenen Strukturen, sodass man von <Ophthalmikus-, Endobrachial-, und Ohr-Plakodien spricht (siehe Lexikon S. 1916). Aus ihnen entwickeln sich Augen, Ohren, ein sog. Exoskelett, aus dem das Dentin der Zähne hervorgeht. Wenn man von der ektodermalen Entwicklung spricht, muss bedacht werden, dass aus ektodermalen Zellen auch Mesoderm gebildet wird. Deshalb muss die Zahnentwicklung als ektodermal-mesodermale Entwicklung angesehen werden.

Zweitens: Die Zahnentwicklung: Die Plakode, welche die Zähne entwickelt, wird zunächst zur sog. <Zahnleiste>. Sie imponiert in der embryonalen Entwicklung als Leiste, die sich aus einer Einsenkung des ektodermalen Epithels in der sog. <Mundbucht> bildet. Dieses ektodermale Epithel bildet danach eine Formation die man als <Zahnglocke> bezeichnet. Sie ist in die Zahnleiste "eingebuchtet". In diesen Buchten entwickeln sich dann aus inzwischen mesodermal gewordenen Zellen sog. <Odontoblasten> und die sog. Zahnpulpa. Odontoblasten entwickeln sich zu <Ameloblasten = zu Schmelzbildern> weiter. Ektodermale Zellen der Zahnleiste entwickeln sich dann zu Knospen, die basal <Schmelzsubstanz> entwickeln. Aus diesen Knospen gehen die Zähne hervor.

Die Ameloblasten bilden <Schmelzsubstanz>, die Ontoblasten apikal <Dentin>, das zu knöchernen Formation wird.

Die Zahnanlage ist in der ganzen Entwicklung der Zähne von einer mesodermalen Schicht umgeben, die beim Durchbruch der Zähne nach der Geburt als Leitstruktur für die Odontoblasten agiert.

Nun kennen wir die Situation, dass das geborene Kind zunächst <Milchzähne> hat, die nach einer bestimmten Zeit "ausfallen". Basal der Milchzahnwurzeln sind jedoch schon die Anlagen für die <bleibenden Zähne> vorhanden. Sie liegen eingebettet in einem sog. <Zahnsäckchen>.

### Die Entwicklung von Haut und Haaren

Erstens: Haut und Haare entwickeln sich aus der Keimschicht Ektoderm. Zunächst ist das <Oberflächenektoderm> einschichtig flach. Man nennt diese Schicht <Periderm> = Schützende Schuppenschicht. Am Ende der Embryonalentwicklung wird dieses Periderm dann mehrschichtig. Unter dem Periderm vermehren sich die Zellen. Im Lauf der Entwicklung wechseln sich in der werdenden Haut Proliferation, Differenzierung und Zelltod ab. Die absterbenden oder schon abgestorbenen Zellen werden zur schützenden Schuppenschicht.

In die basale Schicht des mehrschichtigen Epithels wandern aus der darunterliegenden Neuralleiste (siehe oben) Melanocyten und die schon genannten Merkel'schen Zellen ein, aus denen sich sensible Nerven bilden.

Die schon in der embryonalen Entwicklungszeit nachweisbaren <Langhans'schen Zellen> sind identisch mit den später Makrophagen genannten Zellen. Sie werden im definitiven Knochenmark gebildet.

Zweitens: Haare entwickeln sich aus einer Einstülpung der Epidermis in die Tiefe. Am Grund dieser Einstülpung bildet sich eine Zellschicht aus Ektoderm, die <Haarpapille> genannt wird. Auf ihr sitzt eine Verhorngungszone. Die Haarpapille entsteht durch eine Kondensation von Mesenchymzellen. Dieses Gebilde wird auch als <Haarfollikel> bezeichnet. Wenn ein Haar seine Lebenszeit durchlebt hat, fällt es gealtert, zusammen mit dem Follikel aus. Aus verbliebenen frischen Zellen am Boden des bisherigen Follikels, die man Epithelbett nennt, bildet sich aber ein neuer Follikel.

Drittens: *Ektodermale Drüsen* werden wie die Haare als Knospen von einer Mesenchymkondensation im Ektoderm gebildet. Sie leiten sich aus den Haaranlagen ab; Haaranlage und Drüsen sind also entwicklungsgeschichtlich verwandt. Manche Drüsen nennt man <holokrine Talgdrüsen>. Dazu gehören die Drüsen auf der Brustwarze, die Drüsen unter dem Präputium, die Drüsen im Augenlid (=die Meibom-Drüsen). Bei ihnen haben sich die Haaranlagen jedoch zurückgebildet. -- Die Milchdrüse wird von einer sog. Duftdrüse abgeleitet. Sie präsentiert eine apokrine Sekretion (=sie stoßen mit dem Sekret den apikalen=oberen Teil der Drüsenknospe ab). Zu den apokrinen Drüsen gehören außer der Brustdrüse auch Schweißdrüsen.

### Die Milchdrüse, ihr zyklisches Wachstum und die Laktation

Erstens: Milchdrüsen entstehen aus einer früh markierten embryonalen <Milchleiste>. Sie wird durch eine längsverlaufende Ektodermverdickung markiert und erstreckt sich im Carnegie Stadium 18 von der Achselhöhle bis in die Inguinalregion. Aus ihr gehen dann Knospen hervor, die Drüsen bilden. Die Knospen bilden auch Milchgänge aus. Das Epithel dieser Milchgänge stülpt sich zunächst an ihrer Mündung ein, stülpt sich jedoch kurz vor der Geburt wieder aus. Man nennt diesen Vorgang die <Eversion der Brustwarze>. Die evertierte Brustwarze enthält in mesenchymalem Gewebe die ektodermalen Milchgänge mit ihren Drüsenöffnungen nach außen.

Zweitens: Nach der Pubertät entwickelt sich bei Mädchen induziert durch Steroidhormone Progesteron und Östrogene zur Bildung von subcutanem Fettgewebe um die Milchgänge. Es entsteht die weibliche Brust. Das Progesteron spielt die wesentliche Rolle in der Differenzierung der Brustknospen und die Östrogene induzieren = fördern das Wachstum des Gangsystems. Das Gang- wachstum ist Proliferation und Verzweigung des Gangsystems der Knospen. An dieser Entwicklung sind auch Hormone aus Bindegewebszellen, die mesenchymaler Herkunft sind, beteiligt. Die Differenzierung der Knospen wird wesentlich vom Progesteron und Prolactin induziert und beeinflusst. -- Die Laktation (=die Milchsekretion) wird vom Hormon des Hypophysenhinterlappens, dem <Oxytozin> induziert. Es wird aus dem Hypophysenhinterlappen durch den Reiz des Anlegens des Kindes an die Brust ausgelöst.

Nach dem Abstillen bildet sich das gesamte sekretorische Gewebe zurück; man nennt diese Rückbildung die <Involution>. Das Gangsystem bleibt aber erhalten. In ihm bleiben embryonale Zellen erhalten, die bei jedem Zyklus und bei jeder Schwangerschaft neue gangbildende Knospen wachsen lassen können. Dieser Vorteil für Zyklen und Schwangerschaft hat aber einen (gewaltigen) Nachteil, denn aus diesen

embryonalen Knospen für das Gangsystem können maligne Neubildungen entstehen, die meistens Mammacarcinome werden.

## 14. KAPITEL

### Differenzierungsvorgänge in embryonalem Gewebe

Erstens: *Die Differenzierung im Mesenchym:* Das Binde- und Stützgewebe entwickelt sich aus dem Mesoderm. Mesodermzellen bilden schon in der Blastocyste lockere Zellformationen zwischen dem ektodermalen Epithel und dem Entoderm, also zwischen den beiden Keimblättern. Das zwischen den beiden Keimblättern sich ausbreitende lockere Gewebe aus Mesodermzellen wird in der Embryogenese als <Mesenchym> bezeichnet.

Zweitens: *Der Fibrozyt im Bindegewebe* differenziert sich im Bindegewebe (=im Mesenchym) zu einem eigenen Zelltyp. Mesenchymzellen werden also zu Fibrocyten. Sie produzieren in ihrem Plasma <Protokollagen und Glukosaminoglykane>. Diese Substanzen werden durch Exozytose in den interstitiellen Raum ausgeschieden. Die Untereinheiten der Protokollagene lagern sich im Interstitium zu Kollagenfibrillen zusammen, die von Glukosaminoglykanen umhüllt werden.

Drittens: *Die Bildung von Sehnen:* Sehnen entstehen aus den genannten Kollagenfibrillen. Sie bestimmen dann <wo und wie> für die Bildung von Sehnen Fibroblasten im Mesenchym vorhanden sind und Platz haben.

Viertens: *Die Bildung von Knorpel:* Die Knorpelanlage entsteht aus einer Aggregation von Mesenchymzellen zu einem sog. <Knorpelblastem>. In diesem Blastem entstehen sog. <Chondroblasten>, die ihrerseits Kollagen und eine hyaline Substanz bilden, die das sich aus Mesenchym bildende Netzwerk "maskiert" und Chondroblasten zu Chondrozyten reifen lässt, die in Lakunen der genannten hyalinen Substanz „eingeschlossen“ werden.

Fünftens: *Die Bildung der Knochen:* Knochen entsteht in der sog. <desmalen Verknöcherung von mesenchymalen Zellen, die sich in einem mesenchymalen Zellverband entwickeln>. (desmal heißt: bindegewebig). Diese Zellen nennt man nach ihrer Reife <Osteocyten>, die Knochen aufbauen oder <Osteoklasten>, die Knochen abbauen. Die Osteocyten produzieren und sezernieren eine hyaline Grundsubstanz, in die dann bindegewebige Fasern eingeschlossen werden. Dort bilden die Osteocyten hyaline Kristallsations-Kerne, an die Calcium-Salze anlagern können. Die Osteocyten mauern sich dabei ein und sind nur durch lange Zelfortsätze noch miteinander verbunden.

Sechstens: *Die Kollagentypen:* Die sog. Kollagen-Gene bilden eine eigene Genfamilie. Kollagen-Gene entstanden in der Evolution durch <Gen-Reduplikation>. Innerhalb der Genfamilie entstanden "viele" Kollagen-Varianten. In jedem Organ oder Gewebe wird ein eigenes, chemisch typisches Kollagen gebildet. Diese verschiedenen Kollagene teilt man in Typen ein. Im Bindegewebe, in Sehnen und Knochen befindet sich der Typ I, im Knorpel der Typ II, im embryonalen Mesenchym der Typ III. Der Typ III kommt im

adulten Organismus nur noch in den sog. Retikulumfasern im retikulären Bindegewebe vor, die ausgesprochen zart sind.

### Die sog. "Enchondrale Verknöcherung"

Erstens: Die Knochen der Schädelbasis, des Schultergürtels, des Beckens und der Extremitäten nennt man <das Endoskelett>. Sie verknöchern <enchondral>. D.H.: sie verknöchern, indem der in der Knochenentwicklung vorhergehende Knorpel verknöchert.

Die Knochen der Schädeldecke und des Schultergürtels verknöchern <desmal> = bindegewebig.

Die enchondrale Verknöcherung führt über eine Phase der Aufquellung des Knorpels zum definitiven Knochen.

(Der Streit um die Frage, was enchondrale oder desmale Verknöcherung ist, ist jedoch ein Streit um Kaisers Bart, denn beide Ossifikationsarten haben das Mesoderm als Ausgangspunkt).

### Zweitens: Was ist eine <Knochenmanschette> und was sind <Knochenkerne>?

In der Knochenentwicklung bildet sich zur Stabilisierung der Knochenanlage eine sog. bindegewebige Knochenmanschette um die Knochenanlage. In das Innere der Knochenanlage dringt danach eine <Gefäßknospe>. Mit ihr werden Osteoblasten und Makrophagen (aus dem Mesoderm) in den Knochen gebracht. Intakte Knorpelzellen der sich entwickelnden Knochen werden von diesen Zellen zur Teilung angeregt. Diese Zellen ordnen sich in Säulen im Knochen an. Die Zellen der Knochensäulen hypertrophiieren nun. An diese Zellen und auf bereits verkalkten Septen des hyalinen Knorpels lagern sich mit Hilfe des Enzyms Calmodulin (siehe oben) Calcium-Ionen an. Eine Wechselbeziehung zwischen der Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten führt schließlich zum definitiven (=speziellen) Knochen. Mit einem noch nicht bekannten Mechanismus erreicht die Wechselwirkung zwischen Blasen und Klasten eine „erträgliche“ Stabilität des Knochens, die sowohl elastische als auch unelastische Elemente erkennen lässt.

Drittens: Die Entwicklung von Epiphysenfugen: In der Entwicklung der langen Röhrenknochen treten am Knochenende spezielle Knorpelzellen auf. Aus ihnen entstehen dann Zellschichten, die man Epiphysen nennt. Die Epiphyse wird dann bis ins fortgeschrittene Kindesalter zu einer Wachstumszone für den Knochen. Die Knorpelzellen der Epiphysenfuge werden vom Wachstumshormon Somatostatin zur Proliferation und Differenzierung stimuliert. In der Pubertät führt die Beschleunigung der Stimulation durch Sexualhormone zu einem (Spurt) des Wachstums „bis zur Erschöpfung“, die durch die Verknöcherung der Epiphysenfuge (= durch ihren Verschluss) histologisch, morphologisch und röntgenologisch markiert wird.

### Die Entwicklung der Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur entwickelt sich aus den Somiten (siehe oben). Somiten sind , paarig um das Neuralrohr angeordnete Segmente, die aus paraaxialem Mesoderm hervorgehen. Dieses Mesoderm enthält epitheloide Zellen, die sich differenzieren ; sie

werden zum Sklerotom, Dermatom, und Myotom. Beim Menschen wurden 4 occipitale, 8 zervikale, 12 thorakale, 5 lumbale, 5 sakrale und 8 -10 koxigeale Paare dieser Zellformationen identifiziert, („paraaxial“ heißt „neben der Achse“, die Silbe „para“ heißt „neben“). In den Somiten befinden sich Myoblasten, die sich zur Rückenmuskulatur differenzieren, miteinander verschmelzen, also fusionieren, und zu Muskelfasern werden.

Die Myoblasten der Somiten für den Bau der ventralen Körperwand und die Extremitäten wandern als Einzelzellen aus der Übergangszone von Myotom und Dermatom aus.-- Die Kaumuskulatur und die Gesichtsmuskulatur entwickelt sich aus den Segmenten, welche die Schlundbögen bilden.

Vor den Schlundbögen befinden sich Teile der Somitensegmente, aus denen Myoblasten für die Bildung der äußeren Augenmuskulatur hervorgehen. Sie werden <präotische Myotome genannt>.

Zweitens: Für die Determination der Myoblasten muss es Gene geben, welche die Steuerung der Determination übernehmen. Zuerst wurde das Regulator-Gen <MyoD-Gen entdeckt. Dieses Gen bekam seinen Namen, weil sich in Gewebekulturen durch Transfektion (= "Übertragung"=Transformation und Infektion) mit der Substanz MyoD andere Zellen zu Myoblasten umwandeln ließen. Aus solchen Experimenten ließ sich herausarbeiten, dass das Regulator-Gen Myf-5 die Determination der Myoblasten im Myotom regelt. Es wird vermutet, dass die Substanz Myf-5 das MyoD einschaltet und MyoD Myf-5 wieder ausschaltet.

(Die an diesen Reaktionen zwingend erforderlichen Liganden für Transcriptionsfaktoren sind bisher noch nicht definitiv gefunden worden)

Drittens: Was weiß man über die Wanderung von Myoblasten? Es gibt Hinweise, dass die Wanderung von Myoblasten in die Extremitätenknospen durch CAMs gesteuert wird, das den parietalen Mesodermzellen eine genetische Lageinformation mitgegeben hat. Diese Information soll auch den entstehenden segmentalen Nervenfasern den Weg zeigen.

Im Myotom und schon während der Wanderung exprimieren die Myoblasten einen <muskarinen Acetylcholinrezeptor, (Diesen Rezeptor können auch andere embryonalen Zellen exprimieren). Die Reizung des Rezeptors führt über InsP3 (siehe oben) zu einer Calcium-Ausschüttung, welche die Kontraktion der Aktin -Myosin-filamente zu amöboiden Bewegungen anregen könnte. Dieser These fehlt noch der Beweis).

Viertens: Was weiß man über die terminale (=endgültige) Differenzierung von Zellen? --- Die terminale Differenzierung der Myoblasten wird mit dem Ende der Zellproliferation erreicht. Nach dieser Proliferationsphase fusionieren die ausgereiften Myeloblasten zu mehrkernigen Zellen, die sich dann zu <Muskelfasern> differenzieren. Gleichzeitig verschwindet der muskarinische Acetylcholinrezeptor. Als Ersatz taucht nun ein nikotinerger Rezeptor auf den Muskelfasern auf.

Zwischen diesen Muskelfasern bleiben <ruhende Myoblasten positioniert, die bei Verletzungen der Muskelfasern die Reparatur der Muskelfasern durchführen können.

Fünftens: Muskeln müssen, damit sie Informationen aufnehmen und weiterleiten können, <Endplatten> bilden. Endplatten entwickeln sich aber nur, wenn eine aus dem selben muskulären Ursprungssegment stammende Nervenfaser auf die Muskelfaser trifft. In diesen Endplatten konzentrieren sich nun nikotinische Rezeptoren.

Aus dem endoplasmatischen Retikulum der Myeloblasten entsteht dann das <sarkoplasmatische Retikulum> der Muskelfaser. Die Membran der Muskelfaser senkt sich zu einem T-tubulären Gebilde ein und in der Wand des sog. T-Tubulus bilden sich sog. <Ryanodin-Rezeptoren> (Abb. s. 201). Sie gehören zur Genfamilie der InsP3-Rezeptoren des endoplasmatischen Retikulums. Solche Rezeptoren reagieren auf ein von der Endplatte fortgeleitetes Membranpotential mit einer Calcium-Ausschüttung.

In der letzten Phase der Differenzierung der Myeloblasten werden alle, vom Rezeptor bis zu den Aktin-Myosin-Filamenten vorhandenen "Komponenten", durch spezifisch differenzierte Varianten aus den entsprechenden Genfamilien ersetzt.

Der passende = richtige Kontakt zwischen Nervenfaser und Muskelfaser wird vom CAM-Mechanismus als trophischer Faktor "gesichert". (trophisch heißt: „ alles, was den Stoffwechsel und das Wachstum betrifft = nutritiv heißt: die Nahrung und Ernährung betreffend“).

Dem Untergang einer Muskelfaser folgt der Untergang einer Nervenfaser. Wenn dabei die nikotinische Endplatte degeneriert und verloren geht, dann breitet sich ein Aktionspotential über die ganze Membran der Muskelfaser aus; die Zielgerichtetetheit der Information gelingt nicht mehr.

#### Die Entwicklung der sog. "Blutinseln" und die Hämopoese

Erstens: *Die Entwicklung von Blutinseln im Dottersack:* Blutinseln werden vom Entoderm im viszeralen Mesoderm induziert. Dort entstehen Stammzellen für die Hämatopoese in sog. Zellnestern. Die Tochterzellen der Stammzellen differenzieren sich dann zu Erythrocyten.

Die Blutinseln umgeben sich dann mit Endothelzellen, die sich zu "Schläuchen" umwandeln. Diese sog. Endothelschlüche werden zu Gefäßen ausdifferenziert. Die Endothelschlüche für die Aorta und das Herz werden vom Entoderm der sog. Darmrinne und des sog. Schlundarms im viszeralen Mesoderm induziert. Sie verbinden sich mit Kapillarbildungen noch mit dem Dottersack. In den Endothelschlüchen werden Flüssigkeiten transportiert, die Zellen aus den genannten Zellnestern enthalten. Unter dem Einfluss des schon pulsierenden Herzschlauches formen sich die Kapillaren zu Blutbahnen um.

Experimente zeigen, dass sich Endothelzellen nur im viszeralen Mesoderm entwickeln und sich von dort in das parietale Mesoderm ausbreiten. (Deshalb ist auch verständlich, dass das vom parietalen Mesoderm abstammende Amnion und das Chorionmesoderm primär keine Gefäße haben. Man darf annehmen, dass die Induktion zur Gefäßbildung für den Dottersack vom Chorion- Mesoderm ausgeht. (Sofern diese Annahme stimmt gibt es 2 verschiedene Induktionswege für die Gefäßbildung: Den Weg über das viszrale Mesoderm und den Weg über das Chorion-Mesoderm).

Zweitens: Phasen der Hämatopoese: Wir sahen, dass sich terminale Erythrocyten aus Mesoderm bilden. Wenn Erythrocyten ihre terminale Differenzierung durchgemacht haben, können sie nur noch Hämoglobin synthetisieren (und wahrscheinlich ihr Genom inaktivieren, sodass sie nur noch Hämoglobinbildung codieren können). In der Embryonalentwicklung werden unterschiedliche Hämoglobinmoleküle exprimiert, die sich in ihrer Sauerstoffbindungsfähigkeit an die Kreisläufe des Embryos und des Fetus angepasst haben. In der Embryonalphase differenzieren sich die Erythrocyten der Blutinseln des Dottersacks. Die embryonalen Erythrocyten sind groß und enthalten embryonales Hämoglobin mit Gamma- und Epsilon-Ketten. Ihr Zellkern ist inaktiv.

Nach der Rückbildung des Dottersacks wird die Blutzellbildung von der Leber und der Milz übernommen. Man spricht jetzt von der <hepato-lienal Phase>. Die Erythrocyten ändern jetzt auch ihr Hämoglobin-Molekül in das sog. HbF mit Alpha- und Betaketten.

In der fetalen Phase verlagert sich die Hämatopoese nochmals. Erythrocyten werden jetzt im Knochenmark gebildet. Dort wird dann auch das adulte Hämoglobin mit HbA aus Alpha- und Betaketten hergestellt.

### Die Entwicklung des Lymphatischen Systems

Erstens: Was geschieht im Knochenmark? Die Stammzellen für die Lymphogenese entwickeln sich wie die Erythropoese und die Myelopoese im Knochenmark aus mesodermalen Urstammzellen. (Die Myelopoese betrifft die Bildung von Granulocyten, die der allgemeinen Abwehr dienen).

Beim Menschen beginnt die Lymphogenese in der 11. und die Myelogenese in der 12. SSW (=Schwangerschaftswoche).

Zweitens: Welchen Einfluss hat der Thymus? Die zelluläre Thymusanlage wird in der 11. SSW von <dentritischen Zellen> Zellen und <Lymphocyten> aus der Leber und dem Knochenmark "besiedelt". Diese Zellen wandern über den Blutweg in die Thymusanlage ein.

Dort entwickeln sich die Lymphocyten zu T-Zellen weiter. Sie proliferieren und differenzieren sich in den Interzellularräumen zwischen den Epithelzellen. Nach ihrer Entwicklung werden sie wieder in die schon entwickelte Blutbahn abgegeben.

Drittens: Welche Rolle spielen die Tonsillen in der Entwicklung des Lymphatischen Systems? Die Tonsillen bestehen aus einem retikulären, entodermalen Epithel, in dem sich dentritische Zellen und B-Lymphocyten befinden. Sie produzieren IgA gegen bakterielle und virale Antigene, die auf Schleimhäute sezerniert werden. Die klonale Vermehrung der B-Lymphocyten geschieht in sog. Reaktionszentren von Lymphfollikeln im tonsillären Mesenchym.

Viertens: Was geschieht in der sog. <weißen Pulpa der Milz>? In der Wand der weißen Pulpa der Milz befinden sich sog. <Hülsenkapillaren> (=hülsenartig erweiterte Kapillaren) in denen sich Makrophagen angesiedelt haben. Sie kommen aus verschiedenen Geweben in die Hülsenkapillaren und präsentieren hämatogene Antigene für T-Lymphocyten, die sich dann in den umgebenden Follikeln der sog. <Malpighi-Körperchen (=den "Folliculi lymphatici lienalis) absiedeln.

Fünftens: Wie entstehen und welche Funktion haben Lymphknoten)? Die Entstehung der Lymphgefäße nutzt Interzellulare-Spalten, die am Ende der Embryonalperiode schon mit Lymphepithel ausgekleidet werden. Dieses Epithel ist mesodermaler Herkunft. Lymphknoten treten zunächst an der Mündungsstelle der Vena jugularis auf. Danach breiten sie sich im ganzen Körper aus.

Die Lymphknoten bilden sich aus Ansammlungen von dentritischen Zellen an den Verzweigungen der Lymphgefäße in denen sich T-Zellen und B-Zellen befinden. Erst sekundär entwickelt sich dann an Lymphknoten ein zellulärer Hilus mit einer bindegewebigen Hülle, in die Gefäße in den Lymphknoten einsprossen.

### Die Determinierung und Differenzierung von Lymphocyten

Erstens: Was nennt man die <Immunglobulin Superfamilie? -- Die Substanzen, welche man die Immunglobulin-Superfamilie nennt, stammen von einem Glykoprotein der Zellmembran ab. Die membrangebundenen Mitglieder dieser "Familie" gehören zu den <Zelladhäsionsmolekülen> CAMs der Selektine (siehe oben). Die Selektine, die in einer Kombination mit Wachstumsfaktoren des lymphatischen Systems <Zytokine> genannt werden, induzieren die Zelldetermination und Differenzierung der immunologisch wirksamen Zellen.

Zweitens: Das reife Immunglobulin-Molekül befindet sich als <Immunglobulin M> in der Zellmembran der B-Lymphocyten. Es arbeitet als Rezeptor für Antigene.

Der T-Zell-Rezeptor ist der Rezeptor in der Membran der T-Lymphocyten.

Der <Histokompatibilitätskomplex (MHC= Major-Histocompatibility-Complex) codiert für Antigene, die immunologisch das individuelle "Selbst" eines Menschen ausmachen. MHC-I wird in allen Zellen exprimiert, MHC-II nur in den antigenpräsentierenden Zellen des Magen-Darm-Trakts, in Makrophagen, in dentritischen Zellen und Lymphocyten. Das vom (vermuteten) Ur-Gen kodierte Protein enthielt vermutlich eine Untereinheit (=Domäne) vom Typ des Beta-2-Mikroglobulins. Durch Reduplikation der Untereinheit innerhalb des Gens und die häufige Wiederholung der Verdoppelung des ganzen Gens entstand evolutionär die vorhin genannte Superfamilie der Immunglobuline.

CD-4 und CD-8 sind Moleküle, die eine andere Stammzelllinie charakterisieren. CD-4 wird auf T-Helferzellen, CD-8 auf zytotoxischen T-Zellen sezerniert.

Alle hämatopoetischen Stammzellen sind durch CD-Determinanten (CD=Cluster of Differentiation) gekennzeichnet. (Determinanten sind Stoffe, welche die Entwicklungsrichtung einer Zelle, eines Gewebes, eines Moleküls etc. festlegen. (Determinieren heißt: festlegen bestimmen).

Der <Poly-IG-Rezeptor> ist ein Membranprotein, das in der Plazenta zum Transport von mütterlichen Antikörpern in den Fetus genutzt wird.

Das <karcinoembryonale Antigen> (=CEA) kommt auf Krebszellen des Magen-Darm-Trakts und im embryonalen Entoderm vor. (CEA wird als Tumormarker in der Tumor-Diagnostik benutzt).

Drittens: Die Vorgänge bei der Differenzierung und Determinierung.

(a.) *Die Determination der Zellen im Knochenmark:* Dentritische Zellen in den Lymphfollikeln und Makrophagen (siehe oben) kommen wie Stammzellen der Lymphogenese aus dem Knochenmark. Es wird vermutet, dass bereits im Knochenmark durch den direkten Kontakt der Zellen die individuelle Determination von Zellen stattfindet. Sie werden also schon im Knochenmark für unterschiedliche lymphatische Organe vorbereitet.

(b.) *Die Differenzierung in Thymus:* Wir haben schon gesehen, dass die Vorläufer der T-Zellen in den Thymus einwandern. Bei ihrer Individualisierung die man <homing in> nennt, kommt CD-7 als CAM ins Spiel. Nach somatischer Rekombination in den verschiedenen Aufenthalts-Regionen des codierenden T-Zell-Rezeptor-Gens bilden die Lymphocyten einen jeweils passenden individuellen T-Zell-Rezeptor aus. Diese Differenzierung bedeutet Selektion.

Die für ein Individuum charakteristischen Oberflächen-Determinanten werden im Thymus durch den MHC-Komplex auf den Epithelzellen (=MHC-I) und den dentritischen Zellen (MHC-II) präsentiert.

Alle T-Zellen, die T-Zell-Rezeptoren gegen körpereigene Determinanten bilden, werden (so gut es geht) ausgesondert und eliminiert. (Wenn die Elimination nicht gelingt, dann ist die Grundlage für die Entstehung von Autoimmunkrankheiten gegeben).

Nicht eliminierte, aber noch unreife T-Zellen tragen auf ihren Oberflächen noch beide T-Zell-spezifischen Determinanten, CD-4 und CD-8. Die Bindung an MHC-I induziert die Differenzierung von CD-8-positiven zytotoxischen T-Zellen und die Bindung an MHC-II induziert die Differenzierung von CD-4 positiven T-Helferzellen.

Die Differenzierung der B-Lymphocyten geschieht im sog. Bursa-Äquivalent, das bei Säugern generell im Knochenmark integriert ist.

(c.) *Die terminale Differenzierung der Lymphocyten:* Wir erkannten schon, dass die Lymphocyten in die T-Zell- und B-Zell Regionen der lymphatischen Organe wandern. Dort erfolgt die terminale Differenzierung erst durch den Kontakt mit dem Antigen. Das Antigen wird in einer Grube des MHC-Komplexes der T-Zelle präsentiert. Der Rezeptor des Lymphocytens bindet an das präsentierte Antigen und das CD-4Molekül oder das CD-8Molekül bindet an das MHC-II.

d.) Die CD-Determinante und der T-Zell-Rezeptor sind an eine Tyrosin-Kinase aus der src-Onkogen-Familie gekoppelt. Ihre Aktivierung folgt einer Sekretion von Wachstumsfaktoren (=Interleukinen), die eine klonale Vermehrung auslösen.

Die B-Zellen differenzieren sich zu Plasmazellen, die ihrer Determination entsprechend IgG und Ig-A sezernieren. --- Nach einer ersten Reaktion der Plasmazellen bleiben sog. ><Memory-Zellen> am Leben; sie sind nun determinierte Reservestammzellen in verschiedenen Organen.

## 15. KAPITEL

### Die Entwicklung des NERVENSYSTEMS

Erstens: Das Gehirn entsteht aus dem Neuralrohr, das ektodermalen Ursprungs ist. Da das Mesoderm zum großen Teil auch aus ursprünglich ektodermalen Zellen hervorgeht, ist es gerechtfertigt, zu definieren, dass die Entwicklung des Gehirns aus Ektoderm hervorgeht. Die Entstehung des Gehirns beginnt also schon in der Embryonal-Phase der Embryogenese.

Das Neuralrohr ist morphologisch gegliedert. Es präsentiert an der Spitze eine Formation, die <Gehirnbläschen> genannt wird. Aus diesem embryonalen Gehirnbläschen entwickelt sich dann das Gehirn.

Wenn wir nun die komplizierte Entstehung des Gehirns verstehen wollen, dann gehen wir am besten von dem Zusammenspiel von Anatomie und Funktion aus. Diese morphologische und funktionelle Sicht führt uns auf eine didaktische Sicht hin, die uns zeigt, dass die komplizierte Morphologie aus der Funktion besser verständlich wird. Also gehen wir im vorliegenden Kapitel von der <Funktion> aus.

Ein Verständnis setzt den Begriff der Ontogenese voraus. Ontogenese meint „die zweckgebundene Entwicklung eines Organismus vom befruchteten Ei bis zum Abschluss von Wachstum und Differenzierung (= der Spezialisierung)“. Im weiteren Sinn kann man auch von Phylogenie sprechen. Das Wort beschreibt aber die Entstehung von Organismen verschiedener Spezies von der uralten frühesten Phase bis zur Gegenwart. Insofern ist dieser Begriff für eine Darstellung der Embryogenese des Menschen nicht geeignet.

Wenn wir nun im Sinn der Ontogenese die Embryogenese des Nervensystems darstellen wollen, die noch entwicklungsfähig ist, dann geht man am besten vom Grundaufbau des Rückenmarks aus. In dieser Betrachtung können wir feststellen, dass sich die Funktion aus den embryonalen Segmenten ablesen lässt. Wir müssen dann eine Einheit postulieren, die aus <Somit, Spinalnerv, Wirbelkörper, Neuralrohr, Nervensystem und Muskel mit Endplatte> ausgeht. Diese Einheit kann in Bewegungsabläufen, also an der Funktion, erkannt werden: Beispiele sind neben Arbeitsverrichtungen auch sportliche Abläufe.

#### \*Das Neuralrohr

Das Neuralrohr ist die Basis für die Entwicklung des Zentralnervensystems (=ZNS) und das Neuralepithel ist die histologische Basis.

Das Rückenmark lässt 2 unterschiedliche Schichten erkennen: Die graue und die weiße Substanz. Im Zentralkanal des Rückenmarks erkennt man histologisch eine sog. Mantelschicht, die auf der (eigentlichen) Matrix liegt. Die Mantelschicht besteht aus <Neuroblasten>, also aus Zellen, die noch eine Embryogenese vor sich haben.

Die Axone der Nervenzellen verlaufen außerhalb einer Basalmembran des Zentralkanals in der sog. <weißen Substanz>.

Im sog. Hirnstamm, = dem Stammhirn, entwickeln sich zentrale Kerne, welche der grauen Substanz des Rückenmarks in der Mantelschicht des Neuralepithels gleichen.

In der Großhirnrinde (=dem Telencephalon) wandern die Neuroblasten über die Mantelschicht hinaus in eine Schicht, die als <Marginalschicht> bezeichnet wird und unter der Basalmembran des Neuralepithels liegt (siehe Abb.). Sie bilden dort die sog. <Rindenplatte>, die sich zur Großhirnrinde weiterentwickelt. (Die Rindenplatte ist der oberste Teil des Neuralrohreipithels).

"In der Kleinhirnanlage behalten die in die Rindenplatte einwandernden Neuroblasten ihre Teilungsfähigkeit und bilden eine äußere Matrixzone aus, aus der die postmitotischen Neuroblasten hervorgehen".

Im Rückenmark entwickelt sich eine sog. motorische Grund- und sensible Flügelplatte. Zudem entwickelt sich eine sog. somatische und eine vegetative Zellschicht. -- Diese Entwicklung ist im Gehirnstamm und im Großhirn nicht erkennbar, wird jedoch postuliert und mit dem Argument akzeptiert, dass sich im Gehirn die Entwicklungen von somatischen und vegetativen, sowie sensiblen und sensorischen Einheiten/Funktionen nicht exakt trennen lassen. Man kann zu viele Überschneidungen feststellen. D.H.: Im Gehirn, schon im Hirnstamm, können die Schichten, die im Rückenmark noch definiert werden können nicht mehr bestimmt werden. Angenommen wird aber eine Homologie (=Entwicklungsgleichheit) zwischen Rückenmarksentwicklung und Gehirnentwicklung.

Was sind nun <Neuromere>?

Dieser Begriff wir in keinem zugänglichen Lexikon definiert. Man kann aber aus Textabschnitten ableiten, dass mit dem Begriff des Neuromers <die Zusammensetzung einer Gewebeeinheit aus ektodermalen, entodermalen und mesodermalen Zellen> meint. In einem Neuromer steckt also die Potenz im segmentalen Aufbau des Körpers Zellschichten verschiedener Herkunft zu bilden. Im Blick auf die Entwicklung des ZNS kann festgestellt werden, dass sich Spinalnerven in Abhängigkeit vom kaudalen Sklerotomsegment entwickeln, in der Kopfanlage jedoch das Segmentmuster im Neuralrohr präsentiert wird. -- Für die Entwicklung der Gehirnnerven ist ein kraiales Neuromer anzunehmen, das auch das Neuromer des Schlundbogens sein soll. -- (In einer Zusammenschau muss man feststellen, dass die Bildung und die Entwicklung der Strukturen, die von Neuromeren bewirkt werden, genetisch gesteuert wird).

Was sind nun <Gehirnbläschen>?

Gehirnbläschen sind bläschenhaft aussehende Gebilde, die als "Erweiterung" des Neuralrohrs beschrieben werden können. "Die Erweiterung des Neuralrohrs zu sog. Gehirnbläschen kann als funktionelle Vergrößerung des Neuralrohrs für die zentrale Repräsentation der Sinnesorgane des Kopfes aufgefasst werden". Mit dieser These kann der Verlauf der Hirnnerven aus dem Hirnstamm erklärt werden.

→ Die Entwicklung des Großhirns.

Das Großhirn ist das Resultat der Evolution. Evolutionär baut sich über dem oberen Ende des Rückenmarks das Stammhirn mit seinen Stammganglien auf. Das

Stammhirn wird dann architektonisch gedacht von der Großhirnrinde überdeckt. Das Großhirn besteht aus drei sich überlagernden Schichten: Dem Paleo-, dem Archi- und Neokortex. Diese Großhirnrinde wird entwicklungsgeschichtlich und funktionell mit dem Stammhirn kombiniert. In dieser Entwicklung werden die Nervenbahnen zum und vom Großhirn verlängert. Zwischen dem Hirnstamm und dem Großhirn etabliert sich noch eine zelluläre Formation, die <extrapyramidales System> genannt wird. Dieses System ist funktionell dem Großhirn untergeordnet (siehe Abb. S. 207).

Was nennt man „Hemisphärenrotation“?

Der Begriff Rotation ist irreführend. Es rotiert keine Struktur. Man deutete die keilförmige Einschaltung eines großen Frontalhirnbereichs vor dem am Scheitel liegenden Hippocampus fälschlicherweise als Folge einer Rotation.-- Die Größe des eingeschobenen neokortikalen Frontalhirnbereichs demonstriert der sog. <Balken>. -- - Beim Menschen liegt der sog. Hippocampus im Schläfenlappen. Evolutionär oder ontogenetisch gedacht, lag er dort nicht grundsätzlich. Die ursprüngliche Lage der Hippocampusformation im Scheitelpunkt wird deutlich, wenn die Lage des Fornix als die Bahn des Hippocampus betrachtet wird. Die Nervenfasern des Fornix waren schon vor dem Beginn der sog. Hemisphärenrotation mit dem Hypothalamus verbunden. Bei der Verlagerung des Hippocampus verlängern sich diese Nervenfasern, behalten aber ihre ursprüngliche Lage in der medialen Ventrikelseite.

Was nennt man die <Epiphyse = die Epiphysis cerebri> ?

Die <im hinteren Bereich des Zwischenhirns prominente Epiphysis cerebri wird auch <Corpus pineale>,= Glandula pinealis,= Zirbeldrüse> genannt. Sie liegt zwischen den oberen Vierhügeln der Vierhügelplatte und ist Teil des Zwischenhirns. Sie ist ein Organ, das als "Generator" der ursprünglich an die Tag- und Nachlänge geknüpften endogenen Rhythmen galt. Die Zellen stammen aus Neuroblasten, Gliazellen, speziellen <pineale Zellen> genannten Zellen, Glia- und Nervenfasern. Die Zirbeldrüse sezerniert Serotonin, Melatonin. Zudem stimuliert ihr Sekret <Glomerulotropin>, die Aldosteronsekretion aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (=NNR). Das Corpus pineale nimmt also Teil an der Regulation des Tag-Nachrhythmus des Menschen. Tiere die keine feste Schädeldecke, sondern Lichtsinneszellen auf der Haut besitzen, haben auch keine <Sinnesbahn> vom Auge zum Corpus pineale; Menschen, die eine feste Schädeldecke haben bilden jedoch eine <Sinnesbahn> vom Auge zum Corpus pineale aus.

Was sind <konservative Ventrikel> und <progressive Großhirnbahnen>?

Im Ventrikelsystem des definitiven Gehirns ist "die Anordnung der embryonalen Gehirnbläschen noch erkennbar" (=konserviert =erhalten). Deshalb spricht man auch vom konservativen Ventrikel. -- Die Nervenfasern des Großhirns sind jedoch progressive Strukturen der Entwicklung des späten Embryos und des Feten. (Es gibt sogar histologische und funktionelle Hinweise, dass es sich auch noch nach der Geburt weiterentwickelt). Die Nervenbahnen des Großhirns nehmen stets den kürzesten Weg von ihrem Ursprung im Großhirn und ihrem Zielgebiet in der Peripherie. Die besten Beispiele für diese Aussage sind die durch die beiden Gehirnschenkel ziehenden kortiko-bulbären und kortiko-spinalen Nervenbahnen.

## Welche <archaischen> Relikte als Hinweise für die embryonale Gliederung des Nervensystems gibt es ?

Die archaische Gliederung der Entstehung des ZNS weist darauf hin, dass das ZNS aus 3 Abschnitten besteht, die sich in der Phylogenetese der Wirbeltiere nacheinander entwickelten. Zur Erklärung wurden "fiktiv Phylotractus" definiert (Abb, S. 208 A1 und A2). (1.) Das Knochenmark, das der Regulation der Bewegung des Körpers dient. (2.) Das Schlundhirn, das die Nahrungsaufnahme, die Verdauung und die Atmung regelt. (3.) Das "eigentliche" Gehirn, das die Reize aus den Sinnesorganen , die fürs Sehen, Hören und Riechen zuständig sind, aufnimmt und verarbeitet.

*Das Rückenmark* koordiniert Bewegungen über Reflexbögen weitgehend <programmartig>. Die Reflexbögen werden von Spinalnerven innerviert und sind segmental angeordnet.

*Das sog. Schlundhirn (ist ein fiktiver Name)*, aus dem die Schlundbogennerven entspringen, die Schlundbögen als Zielort haben. (Der Schlund ist eine anatomische Formation im Mund-Rachen. Seine Form wird von Muskeln präformiert. Phylogentisch entwickelte er sich aus dem Kiemenapparat der im Wasser lebenden Wirbeltiere. Beim Übergang solcher Wirbeltiere vom Wasser aufs Festland wurden die Schlundbögen umgestaltet, weil sie sich der veränderten Nahrungsaufnahme anpassen mussten.

Schlund nenn man auch <Pharynx> oder <Rachen>. Er ist der gemeinsame Abschnitt der Luft- und Speisewege. Anatomisch ist er ein "an die Schädelbasis angehefteter Muskel-Schleimhaut-Schlauch, der in Höhe des Ringknorpels in die Speiseröhre übergeht". Der Schlund hat eine offene Verbindung zur Nasen-Mundhöhle und zum Kehlkopf. Anatomisch wird der Schlund oder Pharynx in 3 Abschnitte unterteilt: Den Epipharynx, den Mesopharynx und den Hypopharynx.

An der Bildung des Pharynx oder Rachens waren alle drei Keimblätter mit der Lieferung von Zellen beteiligt: Das Ektoderm, das Entoderm und das Mesoderm.

Das oben genannte Schlundhirn ist der dorsale Teil des sog. < Rautenhirns>, des Riechhirns < = Rhombencephalons>, das sich aus den hinteren drei Gehirnbläschen entwickelt. Es erstreckt sich vom oberen Rand des Pons bis zum ersten Spinalnervenpaar. Die Fossa rhomboidea erweitert den Zentralkanal des Rückenmarks mit Anschluss an das Ventrikelsystem via Aquädukt und die sog. äußeren Liquorräume.

*Das sog. "eigentliche" Gehirn* entsteht aus drei Gehirnbläschen, denen die zentralen Sinnesorgane fürs Sehen, Hören und Riechen zugeordnet sind. Im ersten Gehirnbläschen sind <Sehen und Riechen> platziert. Das Gehirnbläschen fürs Sehen wird später als <Sehhirn> bezeichnet, aus dem sich die Augen ausstülpen. Das sog. Sehhirn wird schließlich zum <Diencephalon>. -- Das sog. Riechhirn besteht aus einem Bulbus olfactorius (=dem Riechkolben). -- Aus seiner verdickten Wurzel entwickelt sich das <Telencephalon (=das Endhirn)>--- Im mittleren Gehirnbläschen sind Zentren lokalisiert, welche die Informationen aus dem Auge verarbeiten. In ihm werden die Impulse aus dem Auge und dem Ohr in Bewegungsimpulse der Augen und des Kopfes überführt. Dieses Gehirnareal nennt man das <Mesencephalon>.

Die Abschnitte der Sehbahn enden an den oberen Vierhügeln, die Abschnitte der Hörbahn an den unteren Vierhügeln.

Das Gehör- und Gleichgewichtsorgan entsteht aus einem embryonalen <Ohrbläschen>, das dem Rautenhirnbläschen, dem späteren Rhombencephalon zugeordnet ist. Der vordere Teil des Rautenhirns verarbeitet auch Hör- und Gleichgewichtsinformationen; und über den hinteren Teil wurde schon im Zusammenhang mit dem Schlunddarm (siehe oben) geschrieben.

### Die embryonale Gliederung des ZNS in der Rückschau

Die Entwicklung des ZNS spielt sich im Carnegie Stadium 17 ab. Sie ist wohl der wichtigste Teil der Embryogenese des Menschen (Abb. s. 209). Dieser Entwicklungsabschnitt entspricht weitgehend der Phylogenie, welche die Embryogenese der Wirbeltiere im Lauf der Evolution beschreibt.

Alle Gehirnbläschen sind gleichartig angelegt, jedoch funktionell nicht synchron entwickelt. Sie bestehen aus Neuralepithel, das sich aber erst in späteren Entwicklungsstadien differenziert.

Demgegenüber (aber fast paradox) „besteht das Nervensystem in diesem Entwicklungsstadium Carnegie 17 aus differenzierten Neuronen, die sogar "optimal" an den Lebensraum der Spezies angepasst sein sollen.“

Der Rumpf des Embryos ist in diesem Entwicklungsstadium metamer (= in hintereinander angeordneten Segmenten) in Myotome, Wirbelkörper und Spinalnerven gegliedert.

Die Schlundbodennerven ziehen zu den darunterliegenden Schlundbögen.

In der Fetalzeit nimmt das Gehirn seine definitive Gestalt an (Abb. s. 209), in der jedoch die ursprüngliche Gliederung noch zu erkennen ist. Die 3 Abschnitte des Hirnstamms werden von <Endhirn> überlagert, das am <Foramen interventriculare> vom ursprünglichen Vorderhirnbläschen gebildet wurde. Das Vorderhirnbläschen entwickelt sich zum III. Ventrikel im Zwischenhirn, an das sich das Mittelhirn mit der Brücke und der Vierhügelplatte anschließt. Über dem Rautenhirn entwickelt sich das Kleinhirn, das mit dem Hör- und Gleichgewichtsorgan verbunden ist.

### Entstehung des Neuralrohrs (im Detail)

Initiale Zusammenfassung, um Begriffe einzuführen: Das Neuralrohr entsteht aus einer Zellplatte, die <Neuralplatte> genannt wird. Sie wird durch den sog. <Chorda-Mesoderm-Komplex> im EKTODERM induziert (Abb. 211). Die Ektodermzellen bilden ein mehrschichtiges Epithel, das <Neuralepithel> genannt wird. Dieses Neuralepithel "richtet sich auf" und wird zur <Neuralrinne>. Die Ränder dieser Rinne werden verdickt, nähern sich einander und verschmelzen. Dadurch entsteht ein Rohr, das als <Neuralrohr> bezeichnet wird. Danach wandern aus den Wülsten der Ränder Zellen aus und bilden die <Neuralleiste>.

## Die Neuralfaltung im Carnegie-Stadium 10

\*Erstens: In der 3. Woche = im Carnegie-Stadium 7/8 wird vor dem sog. Primitivknoten (siehe oben) im Ektoderm die Neuralplatte induziert. In der 4. Woche = im Stadium 10 kommt es zur Aufrichtung der Neuralplatte und zur Ausbildung der Somiten (siehe oben). Der Verschluss der aufgerichteten Neuralplatte zum Neuralrohr beginnt kranial und folgt dann gleichzeitig mit der Somitenwanderung und der Wanderung des Primitivknotens nach kaudal. Zeitlich korreliert breitet sich die Neuralplatte am oberen Ende des Neuralrohrs aus und wird zur <Kopfanlage>. Durch die Ausbreitung der Neuralplatte wird der Verschluss des Neuralrohrs im Kopfbereich gegenüber der Ausbildung des Neuralrohrs im Rumpfbereich verzögert. Man kann dieses Phänomen auch so ausdrücken, dass verstanden wird, dass sich das Neuralrohr zunächst im taillierten Bereich des Embryos in Höhe des vierten Somiten schließt. Von diesem taillierten Bereich schreitet der Verschluss des Neuralrohrs dann nach kranial fort. Kranial und distal bleibt das Neuralrohr zunächst offen; die Öffnungen werden als <Neuroporus anterior und Neuroporus posterior bezeichnet.

\*Zweitens: Die Aufrichtung der Neuralplatte zur Neuralrinne.

Die Abb. s. 211 zeigt, dass sich die Neuralrinne direkt vor dem Chordafortsatz entwickelt. Der Chordafortsatz entwickelte sich aus einer schmalen Epithelplatte am unteren Ende der sich aufrichtenden Neuralplatte. Er wird aus Mesoderm-Zellen gebildet. Die enge Verbindung des Chordafortsatzes mit dem Epithel der sich aufrichtenden Neuralplatte zur Neuralrinne weist darauf hin, dass der Chordafortsatz der sich aus einer Chordaplatte bildete, induzierende Wirkung auf die Aufrichtung und den Verschluss des Neuralrohreipithels hatte.

\* Drittens: Die Ausbildung der Neuralrinne und der Neuralleiste.

Die Ausbildung der Neuralrinne beginnt mit der Kontraktion der intrazellulären Aktin-Myosin-Filamente, die sich zwischen den Desmosmen (siehe oben) in den Neuroepithelien ausspannen. Unter diesem Einfluss bewegen sich auch die Neuralwülste aufeinander zu. (Die Neuralwülste enthalten das Zellmatrerial, aus denen sich die Neuralleisten bilden). Ein kurioses Phänomen ist, dass im Rahmen der Neuralleistenverschmelzung Zellen aus den Neuralleisten auswandern und zu Stammzellen der späteren Pigmentzellen, der Spinalganglien, des vegetativen Nervensystem und der Schwann'schen Zellen des peripheren Nervensystems werden.

Viertens: Das geschlossene Neuralrohr.

Die Zellen der Neuralleisten, von denen soeben die Rede war, wandern auf zwei Wegen aus dem Epithel des Neuralrohrs aus. Der eine Weg wird als <laterale Bahn>, der andere als <mediale Bahn> bezeichnet. Die laterale Bahn benutzt die Unterseite des Oberflächenepithels (=der späteren Haut) als Leitstruktur. Diese Zellen werden zu Melanoblasten der Haut. Die <mediale> Bahn verläuft zwischen den Somiten und dem Neuralrohr. Zellen, welche die mediale Bahn benutzen werden zum peripheren, vegetativen Nervensystem und zu Schwann'schen Zellen. Die Zellen der Neuralleiste, die unmittelbar neben dem Neuralrohr ihre Wanderung beenden, werden zu Zellen der Spinalganglien.

## Fünftens: Die Verlagerung des Neuroporus anterior und posterior.

Wenn sich das Neuralrohr bildet erzeugt die Abfaltung der beteiligten Gewebsareale eine Krümmung der <Embryonalachse>. Sie wird noch durch das rasche Wachstum der Neuralanlage unterstützt. Der Neuroporus anterior wird dabei über die Gehirnbläschen verschoben. Aus dem oben noch offenen Prosencephalon stülpen sich bereits die Augenbläschen und Augenfurchen aus. -- Der Neuroporus posterior wird weiter nach kaudal verlagert und zugleich nach oben gerichtet, wodurch die sog. Schwanzknospe geformt wird. -- Die Schwanzknospe entsteht aus Zellen des sog. <Primitivknotens>. Die Lage der Schwanzknospe und des Primitivknotens zeigt die Beziehung der beiden Gebilde. Aus diesen Formationen gehen die Chorda, die Somiten und die Neuralrinne hervor. Zudem entwickelt sich aus dem Blastem der Schwanzknospe (= Kaudalknospe) nach dem Verschluss der Neuroporus anterior und posterior das fertige Neuralrohr. (Die Abb. S.211) erläutert die Entwicklung anschaulich. Es wird deutlich, dass die Schwanzknospe (im engeren Sinn) nur eine kolbenartige Verdickung der Chordaschicht ist, die zum Neuroporus posterior benachbart liegt. Sie zeigt auch, dass der Neuroporus posterior zur Anlage des Neuralrohrs gehört und es zeigt die räumliche Beziehung des kaudalen Somiten zum kaudalen Abschnitt des Neuralrohrs. Schließlich zeigt die Abb. auch, dass der definitive Enddarm in die Krümmung der definitiven Kreuzbeinhöhle eingefügt ist.

Nun blieb noch die Frage offen, wie sich der Neuroporus anterior et posterior verschließt. Diese Frage wird im folgenden Kapitel geklärt.

## Die Proliferation des Neuralepithels

Erstens: Das Neuralrohr ist nach den Außenseiten durch eine Basalmembran abgeschlossen, die vom Neuralepithel gebildet wurde. Dieser Basalmembran entspricht die sog. <Membrana limitans externa>. Die <Membrana limitans interna> ist die innere Auskleidung des Zentralkanals; auch sie wird vom Neuralepithel gebildet. Die Spitzen dieser inneren Neuralepithelzellen zeigen nach außen in die Richtung der äußeren Basalmembran.

Der Differenzierung der Zellen des Neuralepithels geht, so wurde beobachtet, eine mitotische Proliferationsphase voraus. Die Proliferation führt zu einer mehrschichtigen Epithelschicht des Neuralrohrs.

## Zweitens: Die Differenzierung der neuralen Zellen in Nervenzellen und Gliazellen.

(A.) Sowohl Nervenzellen als auch Gliazellen entwickeln sich aus dem Ektoderm. Sie differenzieren sich im Lauf ihrer Entwicklung jedoch zunächst in Neuroepithelzellen und danach in <Neuroblasten> und <Gliazellen>.

Aus Neuroblasten werden durch mitotische Teilung zwei unterschiedliche Tochterzellen (nicht wie üblich durch mitotische Teilung zwei gleichartige Tochterzellen). Man nennt diese Art der Mitose eine <kritische Mitose>. Die eine Tochterzelle ist eine wieder teilungsfähige Zelle, die Neuralepithelzelle genannt wird; die andere Tochterzelle ist jedoch nicht mehr teilungsfähig und wird weiterhin Neuroblast genannt. Dieser Neuroblast kann sich zur Nervenzelle weiterentwickeln. (Ein Studierender möge sich durch diese seltsame Nomenklatur nicht beirren lassen!!).

Der Neuroblast runden sich dann ab, hat einen auffallend großen, hellen Zellkern und einen großen Nucleolus und bleibt an Ort und Stelle liegen.

Die Neuralepithelzelle streckt sich wieder und nimmt an der Entwicklung der Neuralrohrstrukturen teil.

Gliazellen gehen ebenfalls aus Neuroepithelzellen hervor. Man teilt sie entsprechend ihrer Gestalt in Astroglia und Oligodendroglia ein. Astrogliazellen sind sternförmig verzweigte Stützzellen, Oligodendrogliazellen sind dagegen Stützzellen mit plumpen Fortsätzen die sich als Ernährungszellen direkt an die Nervenzellen anlegen und später die sog. <Myelinscheiden> im ZNS bilden. -- Wenn sich Neuroepithelzellen in Neuroblasten und Gliazellen differenziert haben, löst sich der Epithelverband des Neuroepithels durch die Einwanderung von Neuroblasten und Gliazellen auf. Die Neuroepithelzellen spannen sich zunächst als Radiärfasern (synonym auch Pfeilerzellen genannt) zwischen der Membrana limitans externa und interna aus. Die Pfeilerzellen dienen den Neuroblasten und Gliazellen als "Kletterstangen". Ihr Zellkern liegt dicht an der Wand des Zentralkanals. Die lang ausgestreckten Zellfortsätze dieser Pfeilerzellen gehen schließlich zugrunde; zurück bleiben kubische Zellen, die man <Ependymzellen> nennt. (Als Ependymzellen werden embryonale Zellen bezeichnet, die mit Flimmerhärtchen besetzt sind und ein Epithel bilden, das ZNS-Hohlräume wie die Ventrikel, den Aquädukts, und den Zentralkanal auskleidet).

(Gliazellen (=synonym Neuroglia) sind ektodermale, interstitielle Zellen des ZNS, die die Areale zwischen den Nervenzellen und Blutgefäßen ausfüllt. Ihre Markscheiden differenzieren sich zu Stütz-, Nähr- und Phagomotose-Funktionen. Zu den Gliazellen gehören die Stützzellen des Gehirns, die Ependymzellen, die Hüllzellen der Ganglien und die Schwann'schen Zellen (=Zellen, die Axone röhrenförmig umgeben, also sog. isolierende Markscheiden der Axone sind. Synonym nennt man sie <das Neurolemm>).

Die Spinalganglien entstehen aus Neuralleistenzellen. Aus den Spinalganglien sprossen Axone aus, ein Axon zurück zum Neuralrohr, das andere Axon mit Spinalnerven in die peripheren Organe und Gewebe. Jedes Axon besitzt zunächst eine sog. Wurzel aus der die Nervenfasern aussprossen. Wenn diese beiden Wurzeln zusammenrücken und miteinander verschmelzen, spricht man von einer <pseudounipolaren Ganglienzelle> .

### Was nennt man graue und was weiße Substanz?

Die Kerne der proliferierenden Neuralepithelzellen rücken an und in den Zentralkanal heran und bilden eine sog. <Matrixzone>. Aus ihr gehen dann Neuroblasten und Gliazellen hervor. Später verschwindet diese Matrixzone und es bleibt ein Ependym (=die Zellschicht mit Flimmerhärtchen zurück (siehe oben)).

Neuroblasten mit erkennbaren Zellkernen bilden in der Wand des Neuralrohrs eine Schicht, die sich wie ein Mantel über die Matrixzone legt, weshalb man sie als <Mantelschicht> bezeichnet (ABB: S. 213). Diese Schicht wird später zur <grauen Substanz> des Rückenmarks, denn ihre deutlichen Kerne bedingen in der Vielzahl eine „graue“ Schicht.

Unter der Membrane limitans externa entsteht eine kernfreie Zone, in der sich die auf- und absteigenden Axone aufhalten. Diese Zone, = synonym <Mantelschicht> genannt, wird schließlich zur „weißen Substanz des Rückenmarks“, weil ihre Fasern weiß sind.

### Das Rückenmark und seine Spinalnerven

\**Das Auswachsen der sog. Pionierfaser:* Die Axone der motorischen Vorderhornzellen verlassen das Neuralrohr, wenn sich im zugeordneten Myotom durch Zellfusion die ersten quergestreiften Muskelfasern gebildet haben. An der Spitze des auswachsenden Axons befinden sich der sog. <Wachstumskonus>, an dem sog. Pseudopodien gebildet werden, die sich ihren Weg durch die Sklerotomzellen suchen, bis sie auf eine von der Struktur her passende Muskelzelle stoßen. Mit ihr bilden sie dann eine Synapse. Der quergestreifte Muskel ist also ihr Zielorgan. -- Axone die kein Zielorgan, also keine strukturell passende Muskelfaser finden, gehen zugrunde.

\*Die peripheren Axone, die aus sensiblen Spinalganglienzellen der Anlage eines Spinalganglions hervorgehen, nutzen die Wege, die von den motorischen Axonen vorgegeben werden. Die zentralen Axone im Rückenmark bilden Synapsen mit sensiblen Neuronen in der sog. Flügelplatte des Rückenmarks (= dem rechten oder linken Teil) der weißen Substanz im Rückenmark, der auch sensible Synapsen besitzt und aus dem auch Nervenfasern entspringen, die dann in die Peripherie verlaufen.

\*Die ventralen Axone gehen Verbindungen mit Myoblasten ein, die in die ventrale Körperwand und die Extremitätenknospen auswandern. Synapsen bilden sie aber erst aus, wenn die Myoblasten zu Muskelfasern fusionieren.

*Die Entwicklung von segmentalen Spinalnerven* kann von der Grund- und Flügelplatte des Rückenmarksegments ausgehen. Mit der Differenzierung der Neurone (= einer neuronalen Einheit aus dem Nervenzellkörper, den dazugehörigen Dendriten und Neuriten sowie der am Erfolgsorgan sich befindenden Synapse) nimmt die schon erwähnte Mantellschicht an Dicke zu und bestimmt die Gestalt und Form des Neuralrohrs. Die ventrale Aufreibung der Mantellschicht wird als <Grundplatte> definiert, die dorsale als Flügelplatte. Sowohl die Grundplatte als auch die Flügelplatte wölben sich in den Zentrakanal vor. (Abb. S. 215). Den dadurch eingeengten Raum zwischen Grund- und Flügelplatte nennt man dann Sulcus limitans. In der Grundplatte sind die motorischen Vorderhornzellen lokalisiert, deren Axone das Rückenmark über die ventrale Wurzel verlassen. In der Flügelplatte befinden sich die sensiblen Neurone, an denen die afferenten Axone der Spinalganglienzellen enden und umgeschaltet werden.

*Die Entwicklung peripherer Nervenbahnen:* Diese Entwicklung hängt davon ab, ob die Pionierfasern die Axone des Spinalnerven zu den aus Somiten stammenden muskulären Zielzellen führen. Dabei muss man berücksichtigen, dass jedem Somiten ein bestimmter Spinalnerv zugeordnet ist. Die Axone bilden eine dorsale sensible und eine motorische ventrale Wurzel. Und diese Wurzeln senden einen dorsalen sowie einen ventralen Ast zu einem segmental zugeordneten ventralen Muskel und seiner zugeordneten Haut (Abb. im Lexikon).

(d.) *Die Entwicklung der Markscheiden:* Die Schwann'schen Zellen (=synonym die Hilfszellen oder Hüllzellen) der Spinalnerven stammen aus der Neuralleiste. Sie wandern über die Anlage des Spinalganglions mit den Axonen in die Peripherie und bilden für die peripheren Nervenfasern Hüllzellen. Die Hüllzellen werden gebildet, indem die Axone in eine tiefe Einstülpung ihrer eigenen Zellmembran aufgenommen werden. Damit sind die Nervenfasern "marklose" Fasern. Später bilden sich sog. "markscheidenhaltige" Fasern, indem sich die Membranduplikatur, welche die Einscheidung in die eigene Membran bewirkte, mehrmals ums Axon gewickelt wird. Die Schwann'sche Scheide bildet sich letzten Endes aus der Membran des Axons. Sie hat funktionell die Aufgabe, die Nervenfaser zu schützen und den Informationsfluss zu isolieren, d.h.: keine transportierte Information aus der Faser zu verlieren.

(e.) *Die Entwicklung der Cauda equina:* In der Embryonalphase wächst das ZNS schneller als die übrigen Organe. Gegenüber den anderen Organsystemen nimmt das ZNS ungefähr ein ganzes Drittel der Embryogröße ein. -- In der Fetalphase der Entwicklung wächst jedoch die Wirbelsäule mit dem übrigen Körper des Fetus schneller als das Neuralrohr.

(f.) Das untere Ende des Rückenmarks verlagert sich dabei relativ zur Wirbelsäule nach kranial, während die Spinalganglien in den Zwischenwirbellöchern ihrer Ursprungssegmente fixiert bleiben. Die Wurzeln der Spinalnerven werden dadurch in die Länge gezogen. Bei der Geburt liegt das Ende des Rückenmarks in Höhe des 3. Lendenwirbels; beim erwachsenen Menschen endet es in Höhe von L2. Das Rückenmark setzt sich dann mit einem <Filum terminale> in den Sakralbereich fort. Dieses Filum terminale besitzt aber keine Nervenzellen mehr. Als Cauda equina werden nun die im Duralsack verlaufenden absteigenden Spinalnerven bezeichnet.

### Die Relation der Spinalnerven zu den Dermatomen

Wenn die Entwicklung von Spinalnerven und Dermatomen betrachtet werden soll, beginnt man am besten mit der Situation im Carnegie-Stadium 20.

(a.) Aus anatomischer Sicht kann gesagt werden, dass <Spinalnerven> in diesem Stadium noch senkrecht zur Anlage des Rückenmarks aus der Wirbelsäule austreten; sie verlaufen noch nicht wie später (bedingt durch die Streckung des Embryos aus einer Verkrümmung) absteigend. Die noch dünnen dorsalen Fasern entspringen direkt hinter der Verdickung der Spinalganglien. Die ventralen Äste sind dicker und erinnern durch ihren Verlauf zwischen den Rippen an den segmentalen Aufbau des Embryos. Man nennt sie ihrem Verlauf entsprechend <Intercostalnerven>. Wo indessen keine Rippen vorhanden sind, bilden sie <Nervengeflechte> (=synonym: **Plexus**). Aus diesen Plexus gehen aber auch periphere Nerven ab, die jedoch in ihrer Gestalt und Funktion keine Spinalnerven sind. Ein solcher rippenfreier Bereich ist beispielsweise der Hals. Dort entstehen <Halsplexus> und der <Armplexus>. Ein anderer rippenfreier Bereich ist der lumbale Bereich, wo der <Lumbalplexus> entsteht.

(b.) Ein Spinalnerv innerviert die aus dem zugeordneten Somiten hervorgehende Segment-Muskulatur und das dem Segment zugeordnete <Dermatom> des Somiten. Aus dem Dermatom entwickelt sich dann das <subkutane Mesoderm>, das den Somiten überdeckt. Das subkutane Gewebe der ventralen Körperwand und der Extremitäten geht aus dem parietalen Mesoderm der sog. Seitenplatten hervor, in das die Myoblasten aus dem darüberliegenden Segment einwachsen. Das Dermatom ist

also ein Produkt des Somiten und mesodermaler Herkunft; und man bezeichnet dieses Innervationsgebiet (eben) als <Dermatom>. Die beschriebene Entwicklung über die segmental zugeordneten Somiten unterstreicht den segmentalen Aufbau des Körpers.

(c.) Bisher wurde die Zuordnung von Somiten, Spinalnerven, Muskeln und Dermatomen betrachtet. Jetzt wenden wir das Augenmerk den <Peripheren Nerven und Dermatomen> zu. Dabei gehen wir wieder von der <Segmentalen Zuordnung von Somiten und Dermatomen> aus. -- Die ersten motorischen Axone, die aus dem Neuralrohr austreten, innervieren die am Ort der segmental zugeordneten Myotome entstehenden Muskelzellen und entwickeln den dorsalen Ast des Spinalnerven. Die nach ventral austretenden Axone folgen den Myoblasten, die aus dem segmental zugeordneten Myotom in die ventrale Körperwand und Extremitätenknospen wandern. In der Peripherie fusionieren Myoblasten aus benachbarten Somiten und bilden individuelle Muskelformationen, die von Axonen aus dem Herkunftssegment innerviert werden. Wenn Nervenfasern dann Kontakt mit Muskelzellen bekommen haben, dann folgen weitere Axone auf den vorgezeichneten Wegen in die periphere Region. Sie haben aber das gleiche Zielgebiet, in dem Myoblasten aus dem zugeordneten Somiten-Segment stammen. Diese neuen Axone orientieren sich (offensichtlich) an den Bahnen der sog. Pionierfasern. Dabei entstehen aber auch <Nervengeflechte> als Ausdruck, dass die Fasern ihr Zielgebiet aktiv suchen müssen.

(d.) Nun wurde deutlich, dass auch <*peripheren Nerven*> Segmente respektieren müssen. Trotzdem muss erkannt werden, dass die Innervationsgebiete der peripheren Nerven nicht identisch sind mit den Dermatomen, (weil Verschiebungen und Verschmelzungen möglich sind).

*Die Wurzel des Spinalnervs* wird so definiert, dass zum Ausdruck kommt, dass der Spinalnerv eine dorsale sensible und eine ventrale motorische Wurzel (=Herkunft) hat.

*Die dorsalen Äste* ziehen zu den Myotomen der dorsalen Rückenmuskulatur und respektieren (weitgehend) das Prinzip der segmentalen Entwicklung.

*Die ventralen Äste und die mit ihnen verbundenen Plexusentwicklungen* sind typische Entwicklungen der ventralen Axone. Aus den ventralen Nervengeflechten gehen aber periphere Nerven hervor, die jedoch durch Kontakte der Fasern aus verschiedenen benachbarten Spinalnerven stammen können. (Durch dieses Phänomen wird das Prinzip der segmentalen Entwicklung relativiert, aber nicht aufgehoben).

Wir erkennen in dieser Entwicklung, dass *Periphere Nerven* Muskeln und Dermatome innervieren, denen verschiedene Somiten zugeordnet sind.

*Dermatome* können (trotzdem) durch eine Rückverfolgung der Nervenfasern als segmentale Produkte definiert werden.

(e.) Was sind nun <*Neuromere und motorische Säulen im Rückenmark*>? Im Neuralrohr kann eine sog. <somatomotorische Grundplatte> erkannt werden. Aus dieser Formation des Neuralrohrs gehen die motorischen Vorderhornzellen hervor. Sie bilden im werdenden Rückenmark zunächst segmental zugeordnete Zellverdichtungen, die man als <Neuromere> bezeichnet. Sie sind segmentalen Somiten zugeordnet. Im definitiven Rückenmark lagern sie sich zu Ursprungskernen zusammen, die man als

<motorische Säulen> bezeichnet. Sie repräsentieren definitive funktionelle Einheiten = Muskeln und Muskelgruppen).

### Die segmentale Anlage des vegetativen Nervensystems

(a.) Zellen des vegetativen Nervensystems stammen aus der Neuralleiste. Ihre Zellen wandern <zwischen Neuralrohr und Somiten> nach ventral und bilden die Anlage für Spinalganglien. Einige dieser Zellen wandern weiter und bilden rechts und links der Wirbelanlagen <die Anlagen für Grenzstrangganglien> und gleichzeitig auch die <Mesenterialanlagen für präortale Ganglien>. Nach lateral wandern Zellen, die später das Nebennierenmark bilden. Ein großer Teil der Zellen wandert jedoch durch das embryonale Mesenterium weiter bis in die Darmwand, wo aus ihnen <intramurale Ganglien> entstehen.

(b.) Die *Differenzierung der vegetativen Ganglien* geschieht erst in der Peripherie, nicht im zentralen neuronalen System. Die Zellen stammen zwar aus der Neuralleiste, aber sie bauen in der Wand des Darms ein autosomales, intramurales Nervensystem mit Plexus (=Plexus submucosus und Plexus myentericus) und lokalen Reflexbögen auf. Die Zellen dieser Plexus sind für die peristaltischen Bewegungen des Darms verantwortlich.

(c.) Die *regionale Steuerung des vegetativen Nervensystems* kommt aus den vegetativen Zentren, die sich aus Zellen der Neuralleiste bilden, die ausgewandert sind. Von dort ziehen dann Nervenfasern zum Herzen, zum Darm, zur Haut, zu den Genitalorganen.

(d.) Die *zentrale Steuerung des vegetativen Nervensystems* nimmt das Seitenhorn des Rückenmarks wahr, das über efferente, visceromotorische Nervenfasern die peripheren autonomen Ganglien stimulieren oder inhibieren kann. Diese Fasern gelangen mit den motorischen Fasern des Spinalnerven aus dem Rückenmark, verlassen den Spinalnerv jedoch als myelinisierte Fasern über den <Ramus communicans albus> und ziehen zu den Grenzstrang-Ganglien oder zu den präortalen Ganglien. Die viscerosensiblen Fasern nehmen exakt den umgekehrten Weg zu den viscerosensiblen Zentren im ventralen Teil der Flügelplatte (siehe oben). Ihre Ursprungszellen liegen als pseudounipolare Ganglienzellen in den Spinalganglien.

### Die Entwicklung des Sympathikus und des Parasympathicus in der Embryonalphase

(a.) Zellen aus der Neuralleiste, die in die embryonale Darmwand auswanderten, differenzieren sich zu <muskarinisch-cholinergen Neuronen>. Neuralleistenzellen, die ins Sklerodermmaterial an der dorsalen Körperwand gelangen differenzieren sich zu adrenergen Neuronen. Diese Entwicklung führt zu einer funktionellen Gliederung in die cholinergen, mit dem Darm assoziierten parasympathischen Ganglien und die adrenergen Ganglien, die mit der dorsalen Körperwand und ihren großen Arterien, assoziiert sind. Mit diesen organischen Strukturen ist der Grenzstrang mit seinen sympathischen Ganglien verbunden.

(b.) Die cholinergen Neurone der Darmwand werden vom N. Vagus versorgt und stammen aus der Neuralleiste des Rautenhirns (siehe oben). Damit definiert sich eine Gliederung, welche die visceromotorische Säule im Seitenhorn des Neuralrohrs und

in der Rautengrube funktionell von einem sympathischen Anteil, trennt, der vom ersten Thorakalsegment bis zum dritten Lumbalsegment reicht. Es ist der parasympathische Anteil, der in der Rautengrube beginnt und bis zum zweiten/vierten Sakralsegment des Rückenmarks reicht. (Abb. S. 219).

Alle Zielorgane werden aber von beiden Systemen innerviert, vom sympathischen Anteil und vom parasympathischen.

### Die Verknüpfung der vegetativen Ganglien im Kopf

Die parasympathischen Fasern für die Tränen- und Speicheldrüsen verlassen mit dem N. glossopharyngeus oder dem N. facialis das Rautenhirn. Sie erreichen die Tränendrüse und die Nasenschleimhaut über den N. petrosus major und das Ganglion pterygopalatum am N. maxillaris, die Parotis über den N. petrosus minor und das Ganglion oticum am N. mandibularis über die Chorda tympani und das Ganglion submandibularis am N. mandibularis.

Was sind Neuromere und Plakoden ? (Eine Wiederholung und zugleich Ergänzung).

Eine Beantwortung dieser Frage fordert eine Definition neuer Begriffe. Zumindest muss zunächst verstanden werden, was <Neuromere und was Plakoden> sind. In einer solchen Erklärung der Begriffe muss man von der Entwicklung der Gehirnbläschen und dem Neuralrohr ausgehen; hier speziell vom Neuralrohr der Kopfregion.

Schon vor der Entwicklung des Neuralrohrs ist im Neuralrohr des Kopfes eine metamere (=hintereinanderliegende) Gliederung zu erkennen, die der Gliederung des Rumpfes in Somitensegmente entspricht. Und diese Segmente im Neuralrohr werden für den Kopfbereich <Neuromere> genannt. Die neuromere Gliederung zeigt die Analogie zur Segmentierung im Rumpfbereich.

Mit der Ausbildung der Gehirnbläschen beginnt dann die funktionelle Bestimmung der einzelnen Strukturen.

Das erste Kopfmesoderm stammt aus der sog <Prächordialplatte>, einer mesodermalen Zellplatte im Kopfbereich. Dieses Mesoderm wird durch Mesenchym aus der Neuralleiste (das auch mesodermale Herkunft ist) ergänzt. Dieses Mesoderm der Prächordialplatte bildet auch das Mesoderm der sog. Schlundbögen (siehe oben) einschließlich des Schlundknorpels.

Zusätzlich entsteht das Mesenchym des Kopfes noch aus lateral vom Neuralrohr gelegenen Verdickungen des Ektoderms, das als <Plakoden> bezeichnet wird. (Plakoden sind also Verdickungen des embryonalen Ektoderms). Sie entsprechen in ihrem zellulären Aufbau dem Neuralepithel der Neuralleiste und können Zellen in die Schlundbögen auswandern lassen. Im Gegensatz zu <Sinnesplakoden> (für die Entwicklung des Auges und des Ohres) lösen sich die Schlundbögenplakoden nach der Auswanderung ihrer Zellen rasch wieder auf.

### Neuromere und Plakodien im Carnegie-Stadium 11

(a.) Die Kopfanlage mit Plakodien: Im Stadium 11 ist der Neuralrohrschluss nur bis zum Mesencephalon fortgeschritten. -- Die dorsolateralen und epipharyngealen Plakoden und das verdickte Neuralleisten-Ektoderm für den Oberkieferfortsatz sowie den ersten und zweiten Schlundbogen sind schon entwickelt. Erkennbar sind auch die Augenfurchen in denen sich später das Auge entwickelt. Zudem sind ausgewandertes Zellmaterial der Neuralleiste und die Plakodien erkennbar.

(b.) *Neuromere* sind Segmente im Kopfbereich. Im Neuralrohrbereich sind Neuromere in der Neuralrohrwand (die auch im Kopfbereich noch erkennbar ist) durch Einkerbungen in der Neuralrohrwand erkennbar. Im Bereich des späteren Diencephalons werden 2 Neuromere erkennbar, das Segment D1 und D2. Im Bereich des Mesencephalons liegen die Segmente M1 und M2 und im späteren Rhombencephalon die Segmente Rh1 bis Rh7. Über den Neuromeren bilden sich dann Zellformationen von ausgewanderten Zellen der Neuralrohrleiste.

Im Ektoderm des späteren Telencephalons liegt unter den Augenbläschen die Riechplakode. In der Mittellinie dieser ektodermalen Telencephalonsanlage schiebt sich eine Lamina terminalis zwischen dem Oberflächenektoderm und dem Neuralektoderm von ventral vor. <Diese Lamina ist am Verschluss des Neuroporus anterior beteiligt>.

#### Die segmentale Anordnung der Schlundbogennerven

(a.) *Neuromere in Kopfganglien beim Menschen*: Im Stadium 12 wachsen die sog. Schlundbogennerven in ihre Zielareale. Wenn man diese Nervensprosse Neuromeren zuordnet, dann erkennt man, dass aus jedem zweiten Neuromer ein Schlundbodenner entspringt. Diese Zuordnung demonstriert, dass aus dem Segment Rh 2 der Trigeminusnerv (V), aus dem Segment Rh 4 der Fazialisnerv (VII), und aus Rh 6 der N. hypoglossus (IX) entspringt. Die Wurzel des N. vagus entspringt jedoch im Bereich des zugeordneten okzipitalen Somiten (nicht Neuromer) und ragt nach Rh 7 hinein.

(b.) Das Auswachsen der motorischen Neuromere im Rautenhirn (gezeigt am Hühnerembryo): Die motorischen Nervenfasern der Schlundbogennerven (V), (VII), (IX), und (X) beachten ihre Segmentgrenzen und treten jeweils im kranialen der beiden, einem Schlundbogen zugeordneten Segment, (=einem Neuromer) aus. Man nimmt an, dass das Auswachsen eines Nerven durch lokale Faktoren reguliert wird, welche von den zugeordneten Neuromeren stammen. Wahrscheinlich wird diese Reaktion genetisch determiniert ausgeführt.

#### Ereignisse um die Gehirnbläschen

(a.) Initial bilden sich 3 Gehirnbläschen. Aus ihnen entstehen das Telencephalon, das Prosencephalon und die Ventrikel Abb. S. 223). Die 3 primären Gehirnbläschen werden Zentren für Riechen, Sehen und Hören.

Aus dem ersten Bläschen dem Prosecephalons (=dem Vorderhirn) stülpen sich nach lateral die Augenbläschen aus, die im Oberflächen-Ektoderm die Linsenplakoden

induzieren. Im Ektoderm des Stirnfortsatzes induziert das Prosencephalon die Riechplakoden.

Das zweite Gehirnbläschen bildet das Mesencephalon (=das Mittelhirn). Das dritte entwickelt sich zum Rhombencephalon (=zum Rautenhirn). Ihm sind beidseits die Ohrbläschen zugeordnet, die sich durch Einstülpung der Ohrplakoden aus dem Ektoderm entwickeln.

(b.) Entwicklung der Scheitel- und Nackenbeuge: Im Stadium 13 bildet eine sog. <Scheitelbeuge> (Abb.S.223) den höchsten Punkt des Embryos über dem Mittelhirn. Im Stadium 14 und 15 liegt dann die <Nackenbeuge> höher, als die Scheitelbeuge.

\*Die definitive Entwicklung des Hirnstamms: Der vordere Abschnitt des Prosencephalons ist ein sog. Riechhirn geworden, aus dem der Bulbus olfactorius (=der Riechkolben) und das Telencephalonbläschen (=das Endhirnbläschen) hervorgehen. Durch das Auswachsen des Endhirnbläschen wird das ursprüngliche Prosencephalon zum Diencephalon (=zum Zwischenhirn), das zwischen die Endhirnbläschen eingeschlossen wird. Die Endhirnbläschen werden zum I. und II. Ventrikel, das unpaare Vorderhirnbläschen zum III. Ventrikel im Diencephalon. Die schon erwähnte Lamina terminalis wird als vordere Begrenzung des Prosencephalon dem Telencephalon zugeordnet.

\*Das Telencephalon: Die beiden Endhirnhemisphären gehen am Foramen interventriculare vom Zwischenhirn ab und überwachsen schließlich den gesamten Hirnstamm.

\*Das Diencephalon , ist primär ein sog. <Sehhirn>, aus dem die Augenbläschen auswachsen. Der Thalamus in der Wand des Diencephalons diente ursprünglich der Verarbeitung optischer Reize.

\*Das Mesencephalon: In ihm entwickelt sich die <Vierhügelplatte>. In den oberen Vierhügeln wird die optische Information, in den unteren Vierhügeln werden Hör- und Gleichgewichtsreize zu Haltungs- und Blickbewegungen verarbeitet. Das ursprüngliche Mittelhirnbläschen verengt sich am Entwicklungsende zum <Aquädukus cerebri>.

\*Das Rhombencephalon wird in einen vorderen und hinteren Abschnitt aufgeteilt. Der hintere Abschnitt ist ein verlängertes Rückenmark, aus dem die Pharyngealbogennerven entspringen. Es wird als Myelencephalon bezeichnet (=Markhirn). -- Der vordere Abschnitt ist "der letzte Teil des eigentlichen Gehirns", das man als Metencephalon bezeichnet (=Nachhirn). Aus dem Rhombencephalonbläschen entwickelt sich auch der IV. Ventrikel.

\*Das Metencephalon repräsentiert das Hör- und Gleichgewichtsorgan. Anatomisch betrachtet entstehen aus oberen Zellleisten der Rautengrube die <Kleinhirnwülste>. Das Kleinhirn ist funktionell für die Feinabstimmung der Haltungs- und Stellreflexe zuständig.

\*Das Myelencephalon (=das Schlundhirn) enthält die Kerne für die Entwicklung der Schlundbogennerven des ersten bis fünften Schlundbogens.

**\*Die Entwicklung der Brückenbeuge:** Die Rückenbeuge entsteht durch eine Abknickung des Neuralrohrs nach ventral und bildet die <Rautenstruktur> mit Ecken, die nach lateral vorspringen. -- Das Dach des IV. Ventrikels wird bei dieser Abknickung dünn ausgezogen.

### Der Verlauf der zentralen Sinnesbahnen im Hirnstamm

**\*Die Riechbahn:** Zunächst bildet sich eine ektodermale Zellformation, die <Riechplakode> genannt wird. Aus ihren Epithelzellen differenzieren sich <Sinneszellen> und <Stützzellen>.

Die Formation der Sinneszellen entwickelt einen Nervenfortsatz nach zentral, der mit den Nervenzellen im <Bulbus olfactorius> Synapsen bildet. Die Riechplakode wird dann in die Tiefe verlagert und erscheint schließlich auf und über der obersten Nasenmuschel. Der Bulbus olfactorius ist die erste zentrale Stelle der Riechbahn in der Informationen verarbeitet werden. Von ihr aus zieht ein Nervenfaserbündel zu einem medialen, und ein anderes zu einem lateralen Riechzentrum in die Wand des Telencephalons (Abb. S. 225).

**\*Die Sehbahn:** Das Augenbläschen wächst aus dem Vorderhirn aus und induziert im Ektoderm die <Linsenplakode>, die sich zur Augen-Linse entwickelt. Das Augenbläschen stülpt sich selbst zum <Augenbecher> ein. Dieser Augenbecher besteht aus zwei ektodermalen Zellschichten, die man auch Blätter nennt. Im Neuralepithel des inneren Blattes entwickeln sich die <Sinneszellen> der Retina, die zu Stäbchen und Zapfen differenzieren werden, die über ein bipolares Neuron mit den Ganglienzellen der Retina verbunden sind. -- Die Axone der Ganglienzellen ziehen durch den Augenbecherstiel als <Nervus opticus> nach zentral. -- Die Nervenfasern aus der nasalen Hälfte des Augenbechers überkreuzen im <Chiasma opticum> die Mittellinie, und die Fasern aus der temporalen Hälfte des Augenbechers kreuzen nicht. Die Folge ist, dass das rechte Gesichtsfeld in die linke Hirnhälfte und die linke in die rechte Gesichtshälfte projiziert wird. -- Die meisten Nevenfasern enden schon im Thalamus in der Wand des Diencephalons. Der Thalamus ist also primär ein Sehzentrum. -- Ein Teil der Sehfasern zieht jedoch zu den oberen Vierhügeln der Vierhügelplatte im Dach des Mesencephalons weiter. Die Verarbeitung der Seh-Informationen in den oberen Vierhügeln bewirkt die Koordination der Blickbewegungen. -- Die Augenmuskel-Nerven entspringen der motorischen Grundplatte des Mesencephalons, was im Blick auf die Koordination der Blickbewegungen sinnvoll ist.

**\*Die Hörbahn:** Die Sinneszellen des Hör- und Gleichgewichtsorgans entwickeln sich im Epithel eines dermalen Ohrbläschens, das sich als <Ohrplakode> lateral vom Rautenhirn im Ektoderm einstülpt. -- Die Sinneszellen des Innenohrs besitzen Zilien, mit denen sie Bewegungen der Endolymphe registrieren können. Die registrierten Informationen werden über bipolare Ganglienzellen des <Ganglion spirale> nach zentral geleitet, wozu ein Hirnnev dient, der N. XIII genannt wird, (der in der anatomischen Nomenklatur gar nicht auftaucht). --- Das erste Zentrum, das an der Verarbeitung von Hör- und Gleichgewichtsreizen beteiligt ist, ist der <Nucleus vestibulo-cochlearis> in der Flügelplatte des Rautenhirns. --- Von dort ziehen die Fasern des Hörnervs zu den unteren Vierhügeln der Vierhügelplatte in denen Hör- und

Gleichgewichtsinformationen zur Regulation der Bewegung verarbeitet werden. -- Ein Teil der Fasern zieht aber zum Thalamus weiter.

### Die Projektion der zentralen Sinnesbahnen in der Großhirnrinde

Wie wir aus der Anatomie wissen überragen die beiden Großhirnhemisphären den Hirnstamm. Die zentralen Sinnesbahnen verlängern sich im Rahmen der Großhirnentwicklung zur <Sehstrahlung> und <Hörstrahlung> vom Thalamus in die entsprechenden Projektionsfelder in der Großhirnrinde. Der Thalamus wird zur sog. Eingabestation für die Großhirnrindenareale, in der alle afferenten Bahnen umgeschalten werden. → Es gibt aber eine Ausnahme: Diese Ausnahme ist die Riechbahn. Da das Endhirn aus dem Riechhirn hervorgeht, ist die Bahn des Riechhirns bereits primär im Endhirn präsent, es erfährt also keine Umleitung.

\*Die Riechbahn endet mit einem medialen und einem lateralen Zweig im ältesten Teil des Telencephalons, dem sog. "Paleokortex". Im Gegensatz zur Sehbahn verläuft die Riechbahn ungekreuzt.

\*Die Sehbahn: Die Nervenfasern für die bewusste Seh-Wahrnehmung werden im sog. lateralen Kniekörper (=im Corpus geniculatum laterale), einem Kern des Thalamus, umgeschaltet. Von diesem lateralen Kniekörper ziehen die Fasern der Seh-Bahn über das Marklager des Hinterhauptlappens zur definitiven Seh-Rinde.

\*Die Hörbahn: Auch die Hör- und Gleichgewichtsfasern ziehen für die bewusste Wahrnehmung von Reizen (=Informationen) am Mesencephalon vorbei zum Thalamus. Dort erfolgt (wie bei der Sehbahn) die Umschaltung im <Corpus geniculatum mediale> (=dem medialen Kniekörper), sodass sie zum Hörfeld im Schläfenlappen weiterziehen können (Abb. S. 225).

### Was weiß man über die Grund- und Flügelplatte im Hirnstamm?

\*Die Gliederung der Grund- und Flügelplatte des Rückenmarks und des Rautenhirns: Das Neuralrohr ist im Rückenmark und im Hirnstamm gleich aufgebaut. Die motorischen Zentren liegen in der Grundplatte, die sensiblen in der Flügelplatte.

I.) Das Rückenmark: Die motorischen Kerne sind in der <Grundplatte> des Rückenmarks zu finden. -- Die Kerne für die somatische Muskulatur liegen als sog. somatomotorische Säule im motorischen Vorderhorn des Rückenmarks und die für vegetative Funktionen zuständigen Kerne im Seitenhorn. Man nennt sie viszeralmotorische Säule).

II.) Die <Flügelplatte> enthält somatosensible und viscerosensible Kerne für die Spinalnerven.

III.) Als zentrale Formation des vegetativen Nervensystems bilden die visceromotorische und die viscerosensible Säule eine funktionelle Einheit, die am Sulcus limitans liegt.

IV.) Das Rautenhirn: Die funktionelle Gliederung des Rückenmarks in eine motorische Grundplatte und eine sensible Flügelplatte findet man im gesamten Neuralrohr, also auch im Rautenhirn. In der Rautengrube ist das Neuralrohr jedoch "wie ein Buch

aufgeschlagen", sodass die durch den Sulcus limitans getrennte Grund- und Flügelplatte nur als längsverlaufende Wülste am Boden des IV. Ventrikels zu erkennen sind. Trotzdem liegen die motorischen Kerne für den Schlundbogen in der Grundplatte und die sensiblen Kerne in der Flügelplatte. -- Die vegetativen Kerne liegen wie im Rückenmark auch hier am Sulcus limitans.

V.) Nun gibt es noch eine sog. <Matrixzone> in den Kanten der Flügelplatte. Man nennt sie "Rautenlippe". Aus ihr wandern Neuroblasten nach ventral und bilden die basalen Kerne des Hirnstamms. Dazu gehören die <Formatio reticularis> mit dem Zentrum fürs Atem- und Schluckzentrum. Ihre Kerne gehören zum <extrapyramidalen Nervensystem>. Es sind: Der <N. ruber> und die <Substantia nigra> und Kerne, die dem Kleinhirn zugeordnet werden: Der <N. olivarius> und Brückenkerne. In den Ecken der Rautengrube entsteht der <N. vestibulocochlearis>.

Aus den oberen Rautenlippen entsteht das Kleinhirn und das Dach des Neuralrohrs wird zum dünnen, ausgezogenen Dach des IV. Ventrikels.

*Abbildung Entfernt*

VI.) *Generelle und spezielle Kerne im Hirnstamm:* In der Grund- und Flügelplatte der Rautengrube schiebt sich zwischen die somatischen und visceralen Zellsäulen, die auch im Rückenmark zu erkennen sind, jeweils eine Zellsäule, die für die Entstehung der <Schlundbogennerven> zuständig ist. Die Formation dieser Säule enthält <branchialmotorische und branchialsensible Kerngebiete>, die zu speziellen Kernen werden, die nur in der Rautengrube vorhanden sind. Diese besonderen Kerne werden den somatomotorischen und somatosensiblen Kernen gegenübergestellt. Die Kerne im Rautenhirn sind in ihrer Grund- und Flügelplatte auch morphologisch in 3 Säulen angeordnet.

(a.) *Zur Grundplatte:* In der Grundplatte der Rautengrube liegt unten-medial ein Kerngebiet, das eine Fortsetzung der bekannten somatomotorischen Säule des Rückenmarks ist und Muskeln versorgt, die von okzipitalen Somiten abstammen, die Zungenmuskulatur, der XII. Hirnnerv = der Nervus hypoglossus). -- Nach lateral oben schließt sich eine motorische Säule für die aus dem Mundboden stammende branchiale Muskulatur an. Sie wird als spezielle, nur im Hirnstamm vorkommende <branchialmotorische Säule> bezeichnet. Sie enthält motorische Kerne für die quergestreifte (!!)-Schlundmuskulatur, die vom N. IX = dem N. glossopharyngeus innerviert wird, und die Gesichtsmuskulatur, die vom N. VII = dem N. facialis versorgt wird, und die Kaumuskulatur, die der N. VIII = der N. oculomotorius innerviert. An diese Säule schließt sich dann die dritte an, die generell im Rückenmark vorhanden ist. Man nennt sie die <visceromotorische Säule>. Diese Säule enthält die sog. visceroefferenten Ursprungskerne des N. vagus (=X. Hirnnerv) und die Ursprungskerne für die parasympathischen Kopfganglien, für die Nn. VII = den N. facialis und den IX. = den N. glossopharyngeus.

(b.) *Zur Flügelplatte:* In ihr schieben sich zwischen die generell vorhandenen viscerosensiblen Zellareale des Parasympathicus und die generell vorhandenen somatosensiblen Zellareale die Kerngebiete des N. trigeminus (= V), spezielle nur im Hirnstamm vorhandene branchialsensible Kerne für die Geschmackswahrnehmung ein, z. B. die <Chorda tympani> aus dem N. VI (= dem N. facialis) (Abb. 227).

#### Die Abwandlung der Grund- und Flügelplatte in Abschnitten des Hirnstamms

A.) *Das Myelencephalon*: Das Myelencephalon wird auch Markhirn, <Medulla oblongata> (=verlängertes Rückenmark) genannt. In der embryologischen Nomenklatur heißt es "Nachhirn". Es ist der kraniale Teil des Rautenhirns und enthält primär den Kern des Hör- und Gleichgewichtsorgans (den <Nucleus vestibulocochlearis>).

In räumlicher und funktioneller Nachbarschaft entwickelt sich in der oberen Rautenlippe (siehe oben) das Kleinhirn, das ursprünglich die Informationsverarbeitung aus dem Gleichgewichtsorgan zur Korrektur der Haltung im Raum vertrat.

Die branchialmotorische Säule enthält den Kern des N. facialis und die motorische Wurzel des N. trigeminus für die Kaumuskulatur.

Die <Chorda tympani> führt parasympathische visceroefferente Fasern und branchiosensible Geschmacksfasern.

Aus der somatomotorischen Säule entspringt der <N. abducens>, der als Augenmuskelnerv funktionell schon zum Mesencephalon gehört.

B.) *Mesencephalon = Mittelhirn*: Es kontrolliert die Augenbewegung und die darauf folgende Körper- und Blickbewegung des Kopfes und des Körpers.

In der somatomotorischen Säule befinden sich die Kerne für die <Augenmuskelnerven> (III und IV) und in der viceromotorischen Säule der Kern, von dem aus die Pupillenbewegung und die Akkommodation gesteuert wird.

In der Flügelplatte entstehen die Vierhügel. In den übereinandergeschichteten Kerngebieten der oberen Vierhügel befindet sich eine sog. "topische Repräsentation des Gesichtsfeldes". In den unteren Vierhügeln werden Impulse aus dem Hör- und Gleichgewichtsorgan verarbeitet.

An der Basis des unten verlaufenden "Hirnschenkels" entstehen der <Nucleus ruber> und die <Substantia nigra> als Anteile des <extrapyramidalen Systems> aus Neuroblasten, die aus der Matrixzone (siehe oben) der Flügelplatte stammen.

C.) *Das Diencephalon und das Telencephalon*: Im Zwischenhirn ist die ursprüngliche Gliederung in Grund- und Flügelplatte abgewandelt und kaum noch erkennbar. In ihrer Grundplatte entwickeln sich die <hypothalamischen Kerne>, die über die Hypophyse endokrine Funktionen und Reaktionen steuert.

In der Flügelplatte entsteht der <Thalamus>. Am Boden des Telencephalons und in der Grundplatte des Diencephalons entstehen die sog. <Basalganglien> als übergeordnete motorische Zentren. In funktioneller Betrachtung kann gesagt werden, dass der Thalamus das übergeordnete sensible Zentrum und die Basalganglien das übergeordnete motorische Zentrum ist, die anatomisch-histologisch der Grund- und Flügelplatte entsprechen. (Siehe dazu Abb. 229).

### Die Hirnnerven und die Schlundbögen

Die Zuordnung der zwölf Hirnnerven zu ihren Organanlagen, die sie später innervieren müssen, ist im Stadium der primären Hirnbläschen, also in der 5. Woche der

Embryogenese möglich. Zu diesem Zeitpunkt sind die Organanlagen erkennbar entwickelt. Zudem können die 12 Hirnnerven und ihre Austrittsstellen am Mittelhirn identifiziert werden.

Die erste Hirnnervengruppe: Zu ihr gehören die Nerven für die zentralen Sinnesorgane: Fürs Sehen ist der Nervus opticus (II), fürs Hören der Nervus vestibulocochlearis (VIII) und fürs Riechen der Bulbus olfactorius, auch Riechkolben, oder N. octavus (I) genannt, zuständig.

Die zweite Hirnnervengruppe: Zu ihr gehören die *Augenmuskelnerven*: Der Nervus oculomotorius (III), der N. trochlearis (IV), der N. abducens ((VI).

Die dritte Hirnnervengruppe: Zu ihr gehören die sog. Schlundbogennerven: (a) Der Nervus trigeminus (V) ist der Nerv des ersten Schlundbogens, aus dem der Oberkieferfortsatz und der Unterkiefer hervorgehen. Er versorgt die Sensibilität des Kopfes und des Gesichts. Sein dritter Ast beinhaltet motorische Fasern für die Kaumuskeln.

Der N. facialis (VII) ist der Nerv des 2. Schlundbogens, der die mimische Muskulatur innerviert. Die Chorda tympani führt parasympathische Fasern für das Ganglion submandibulare und Geschmacksfasern für die vorderen zwei Drittel der Zunge.

Der N. glossopharyngeus (IX) ist der Nerv des dritten Schlundbogens. Er führt Geschmacks- und sensible sowie motorische Fasern für Schlund und Zunge. Der Nervus vagus (X) ist der Nerv des vierten Schlundbogens. Er versorgt parasympathisch die Eingeweide.

Der Nervus accessorius (XI) innerviert den Musculus sternocleidomastoideus und den M. Trapezius (welche die Kopfbewegung zur Nahrung hin steuern).

Der N. hypoglossus (XII) entsteht aus der Vereinigung von Fasern der okzipitalen Spinalnerven und innerviert motorisch die Zunge.

### Ursprungskerne im Hirnstamm

#### (A) Motorische Kerne

\**Augenmuskelnerven:* Die Kerne der Augenmuskelnerven entstehen aus der somatischen Säule des Mesencephalons. -- Mit dem N. oculomotorius (III) ziehen die parasympathischen Fasern für die Pupillenreaktion zum <Ganglion ciliare>. Sie entspringen aus der <visceromotorischen Säule> im sog. Nucleus Edinger-Westphal. Durchwandernde Faserbündel verdrängen den Austrittspunkt des N. trochlearis auf die Dorsalseite des Hirnstamms.

Der Kern des N. abducens (VI) verlagert sich nach kaudal bis ins Metencephalon, sodass der Austrittspunkt unter die Brücke zu liegen kommt (was den langen Verlauf des N. abducens bis hinunter zur Hirnbasis erklärt).

\***Schlundbogennerven:** Die <branchialmotorische Säule> für die Muskulatur der Schlundbögen gliedert sich in den Kern des N. mandibularis (für die Kaumuskeln) und in den Kern des N. facialis, der den Gesichtsmuskel innerviert. Der N. facialis läuft um den Kern des N. abducens herum und bildet dabei ein inneres Knie.

Die branchialmotorischen Kerngebiete des N. glossopharyngeus, des N. vagus und des N. accessorius für die quergestreifte Schlundmuskulatur vereinigen sich mit den <visceralmotorischen Kerngebieten> dieser Nerven für die glatte Schlundmuskulatur zum sog. <Nucleus ambiguus>, vor dem die <viceromotorischen Kerne des N. facialis und des N. glossopharyngeus liegen. (Man nennt diesen Kern auch den <Nucleus salivatorius>).

Aus der darunterliegenden <somatotomotorischen Säule> entspringen die Fasern für den N. hypoglossus (XII).

#### (B.) *Sensible Kerne*

Der lange, vom Mesencephalon bis zum Myelencephalon reichende <sensible Kern> des N. trigeminus liegt in der <somatosensiblen Säule> der Flügelplatte.

Die Kerne aus der <branchiosensiblen Säule> (aus der sich Geschmacksfasern bilden) entwickeln sich zur <Chorda tympani>. Ihre (pseudounipolaren) Ganglienzellen liegen im <Ganglion geniculi des N. facialis>. Die Kerne des N. glossopharyngeus und des N. vagus vereinigen sich mit den parasympathischen, viscerosensiblen Ursprungskernen zum sog. <Nucleus solitarius>. (siehe Abb. s. 231).

### Entwicklung und Gliederung des Kleinhirns

#### (A.) *Die Kleinhirnanlage im Stadium 23*

Das Kleinhirn entsteht erst am Ende der Embryogenese aus den oberen Rautenhirnlippen. Bei der Einknickung des Rautenhirns zur Brückenbeuge (siehe oben) werden die Rautenlippen "quergestellt", bilden durch Zellproliferation Wülste, die sich bis in den Ventrikel IV und über das Dach der Rautengrube ausdehnen. Die Grenze zwischen extraventrikulärem und intraventrikulärem Anteil wird vom dünn ausgezogenen Dach des IV. Ventrikels gebildet. Am Boden der Rautengrube sind Grund- und Flügelplatte des Myelencephalons zu erkennen.

#### (B.) *Die Kleinhirnanlage in der 16. SSW*

Das Kleinhirn entwickelt sich aus den Rautenlippen, die sich im Stadium 16 auf beiden Seiten der Mittellinie als Wülste vorwölben. Auf beiden Seiten entstehen aus ihnen die Kleinhirnhemisphären (=die Hemisphären des Cerebellums). Der zentrale Abschnitt der Kleinhirnanlage bleibt in dieser Zeit aber noch unerentwickelt. Dieser zentrale Abschnitt bildet jetzt aus den Wülsten eine "wurmartige" Figur, die man deshalb Vermis (=Wurm) nennt. Man unterscheidet am Kleinhirn phylogenetisch ältere Anteile (=Nodulus und Flocculus genannt) von jüngeren Anteilen, welche die Hemisphären gebildet haben.

Unter der Kleinhirnanlage sind der IV. Ventrikel und der sog. <Olivenkern> zu erkennen.

An der Oberfläche der Kleinhirnhemisphären entwickelt sich die Kleinhirnrinde. Darunter entwickelt sich beidseits ein <Nucleus dentatus>.

Der Plexus choroideus des IV. Ventrikels entsteht aus einer querverlaufenden Einstülpung im Dach der Rautengrube. Der Plexus wölbt sich durch Wachstum an den seitlichen Öffnungen der Rautengrube nach außen vor (Abb. S. 233, 2a). Von einer Fissur, die Fissura choroidea genannt wird, wachsen dann Zotten des Plexus parallel zur Längsachse der Rautengrube kranial und kaudal weiter. Die sog Apertura mediana und lateralis entsteht durch lokale Auflösung des Ventrikeldaches gegen Ende der Fetalzeit. In der Fissura lateralis löst sich das Ventrikeldach unter der Plexusvorwölbung ganz auf (Abb), sodass die Zotten des Plexus aus der Öffnung austreten können.

### (C.) Die funktionelle Gliederung des Kleinhirns

Das Kleinhirn ist ursprünglich ein motorisches Zentrum, das autonom die Haltung des Körpers reguliert. Dabei verarbeitet es blitzschnell die Impulse aus dem Gleichgewichtsorgan. (Deshalb nennt man das Kleinhirn dieser paleontologischen Phase auch das <Paleocerebellum> oder funktionell "das Vestibulocerebellum"). Es enthält Afferenzen aus den Muskeln und Sehnen (weshalb es auch Spinocerebellum genannt wird). Diese phylogenetisch "alten" Formationen liegen am Nodulus und Flocculus des Kleinhirnwulstes (siehe oben) und werden <Paleocerebellum genannt>. Ein Ausfall dieser Formationen führt zur Ataxie (= zu Gang- und Gleichgewichtsstörungen).

Diesem Paleocerebellum steht nun ein <Neocerebellum> gegenüber. Parallel zur Großhirnentwicklung erweitert sich die Kleinhirnanlage durch "Auffaltungen" der Zellformationen zum Neocerebellum. Es wird bald von motorischen Impulsen aus dem Großhirn und dem extrapyramidalen Nervensystem "angeregt" und gefordert.

Im Neocerebellum wird vorwiegend die Feinmotorik der Hände und Finger gesteuert. Ein Ausfall führt zum <Intentionstremor> und <Rigor> der Hände und Finger.

#### Einteilung nach Afferenzen

Afferenzen aus dem Gleichgewichtsorgan gelangen über die unteren Keinhirnstiele ins <Vestibulumcerebellum>. -- Die Afferenzen aus dem Rückenmark und aus den Oliven treten sowohl durch die oberen als auch unteren Stiele ein und enden im <Spinocerebellum>. -- Beide entsprechen dem Paleocerebellum. -- Die Afferenzen aus dem Großhirn und dem extrapyramidalen System werden in den Brückenkernen umgeschaltet und treten durch die mittleren Kleinhirnstiele ins Kleinhirn, wo sie im <Pontocerebellum>, das dem Neocerebellum entspricht, enden.

Die Efferenzen des Neocerebellums stammen aus dem <Nucleus dentatus> ; sie verlassen das Kleinhirn durch die oberen und unteren Kleinhirnstiele. (Betrachte die Abb. s.233 und nutze zum Verständnis Anatomiebücher)!!).

*Entwicklung der Kleinhirnrinde* (Darstellung in histologischen Schnitten): Die basalen Kerne des Kleinhirns differenzieren sich aus Neuroepithel der oberen Rautenlippe, das ektodermaler Herkunft ist. -- Die Basalmembran des Neuroepithels liegt an der

Oberfläche der Gehirnanlage. -- Die Spitzen des Neuroepithels weisen zum Ventrikellumen des IV. Ventrikels.

Wie bei der Differenzierung des Neuralrohrs zum Rückenmark entsteht am Ventrikellumen eine Proliferationszone, die innere Matrixzone genannt wird. In ihr differenzieren sich Neuroblasten durch <kritische Mitosen> (siehe oben).

In einer, der <grauen Substanz> des Rückenmarks entsprechenden <Mantelzone>, differenzieren sich die Neuroblasten zu den <basalen Kleinhirnkernen>. -- In der außen liegenden Marginalzone entsteht die Kleinhirnrinde. Anders als bei der Differenzierung der Großhirnrinde, die von nicht mehr teilungsfähigen Neuroblasten aus der inneren Matrixzone aufgebaut wird, bildet sich bei der Kleinhirnentwicklung eine äußere Matrixzone aus, aus der sich Nervenzellen und Gliazellen der Kleinhirnrinde entwickeln. -- Nur die für das Kleinhirn typischen großen Purkinje'schen Zellen wandern aus der inneren Matrixzone in die Kleinhirnrinde ein.

*Die basalen Kleinhirn-Kerne:* Aus der am Ventrikel liegenden Matrixzone des Neuroepithels wandern Neuroblasten für die basalen Kerne des Kleinhirns aus und siedeln sich in der Mantelschicht des Neuroepithels an. Sie bilden dann beidseits in den Kleinhirnhemisphären einen <Nucleus dentatus> des Neocerebellums und die <Nuclei fastigii, die Nuclei globuli sowie die Nuclei emboliformes> des Paleocerebellums aus.

*Die äußere Matrixzone und die Purkinje'schen Zellen:* In einer zweiten Wanderungswelle verlassen die Purkinje'schen und die noch teilungsfähigen Neuralepithelzellen die ventrikelnahe Matrixzone und wandern entlang der zu Pfeilerzellen umgewandelten Stützzellen nach außen. Die Purkinje'schen Zellen bleiben mit ihrem Axon mit den Neuronen in den basalen Kernen verbunden. -- Die noch teilungsfähigen Zellen bilden die äußere Matrixzone an der Oberfläche der Kleinhirnanlage. -- Das zunächst in den IV. Ventrikel gerichtete Wachstum kehrt sich nun um, und der Kleinhirnwulst wächst nach außen. Man nennt dieses Phänomen die "Eversion des Kleinhirns".

*Die Molekular- und Körnerschicht des Kleinhirns:* Die Neuroblasten für die Kleinhirnrinde bilden an der eingefallenen Oberfläche zwei Zellschichten, die äußere Körnerschicht, das <Stratum moleculare> ("Korn" meint Zellkern), und eine innere Körnerschicht, das <Stratum granulosum>. Zwischen den beiden Schichten liegen die, fürs Kleinhirn typischen großen Purkinje'schen Zellen.

An den verzweigten <Dentriten> der Purkinje'schen Zelle enden die Afferenzen als sog. Kletterfasern und Moosfasern. Die Kletterfasern stammen von Neuronen aus dem Olivenkern. Diese Kletterfasern führen zu einer lokalisierten Erregung der Purkinje'schen Zelle. -- Die Moosfasern sind die Endverzweigungen aller anderen ins Kleinhirn eintretenden Fasern. Sie verzweigen sich weiter über einen größeren Bereich der Kleinhirnrinde und bilden einen moosartigen Teppich.

Die über Kletterfasern oder Moosfasern an kommenden Afferenzen des Kleinhirns werden an den Dentriten der Purkinje'schen Zellen zu "Impulsen" verarbeitet, die über das lange Haupt-Axon der Purkinje'schen Zelle zu den basalen Kernen des Kleinhirns (=dem Nucleus dentatus) geleitet werden.

Die basalen Kleinhirnkerne sind topisch (= die örtliche Lage betreffend) organisiert und beeinflussen durch eine sog. Dauerinnervation den Grundtonus der Muskulatur. -- Die Impulse der Purkinje-Zellen aus der Kleinhirnrinde hemmen die Aktivität der Neurone in den basalen Kernen und passen so "on line" und im Nebenschluss über eine gezielte Beeinflussung des Muskeltonus die Aktion der Agonisten und Antagonisten an die aus der Großhirnrinde und dem extrapyramidalen System innervierten Bewegungen an. Im Gegensatz zum Großhirn besitzt das Kleinhirn keine Gedächtnisfunktion.

### Das Auswachsen der Hemisphären

(A.) *Das Auswachsen der Endhirnbläschen:* Das Großhirn (=Endhirn) entwickelt sich aus den Telencephalonbläschen, die sich aus der Wurzel des Riechkolbens aus dem Vorderhornbläschen ausstülpen. Die Großhirnbläschen wachsen dann in einem nach hinten und spiraling nach außen gerichteten Bogen weiter. Diese Entwicklungsbewegung wird als <Hemisphärenrotation> bezeichnet, obwohl keine Formation wirklich rotiert. Der Mittelpunkt dieser Bewegung ist der Thalamus; er ist so zu sagen die Achse, um die sich die Großhirnbläschen „drehen“. Durch die Drehbewegung wird der Ventrikel bis in den Schläfenlappen des Gehirns "ausgezogen". Die Drehung ist Folge eines sehr starken Wachstums des <Neokortex>.

(B.) *Das Endhirnbläschen von medial betrachtet:* Die Zellen des philogenetisch entstandenen Paleokortex und Archikortex befinden sich in der Innenwand des Endhirnbläschens. Der Paleokortex und der <Mandelkern> fassen das <Foramen intervertebrale> von unten her und der Archikortex fasst es zusammen mit dem <Hippocampus> von oben her. -- Der Neokortex schiebt sich dann zwischen den Paleokortex und den Archikortex hinein. Der Archikortex, der vielfach zur Vereinfachung der Situation als <Hippocampus> bezeichnet wird, wird in den Schläfenlappen verlagert. Die Spitze des Schläfenlappens, die durch die Lage des Mandelkerns markiert wird, führt selbst keine Drehbewegung aus, sondern bildet einen Fixpunkt bei der sog. Hemisphärenrotation. Die Zellformationen des Paleokortex und des Archikortex liegen nach diesen Bewegungen der Gewebsformationen auf der Unterseite des Großhirns im Bereich der sog. Hirnschenkel. -- Im Riechhirn unterscheidet die Embryologie zwei Riechformationen: Eine mediale Riechwindung und eine laterale. (Die Bezeichnung "Windung" ist Ausdruck der Form). Das laterale olfaktorische Rindenfeld setzt sich als deutliche Vorwölbung in die sog. Inselwindung des Großhirns fort und ist mit dem Rindenbezirk des <Uncus> (Uncus = Haken), unter dem der Mandelkern liegt, verbunden. -- Nach hinten schließt sich der Hippocampus (den man auch mit dem Archikortex identisch verbindet) an, der mit dem Schläfenlappen des Großhirns bei der Hemisphärenrotation verlagert wurde. (Ohne gleichzeitig ein Anatomiebuch zu haben, können diese Entwicklungsstufen nicht verstanden werden. Lege also beim Lesen ein Anatomiebuch bereit !!).

### Das Großhirn überwächst den Hirnstamm

In der Fetalphase wächst das Großhirn sehr viel schneller als die übrigen (älteren) Hirnformationen und bedeckt somit den Hirnstamm (wie ein Mantel = Pallium). -- Die ursprünglich über der lateralen Wand des Endhirnbläschens über den Basalganglien liegende Rinde wird von neokortikalen Rindenbezirken überwachsen und als sog. <Insel> (siehe oben) in die Tiefe verlagert. Die Insel ist also eine Formation in der Großhirnrinde.

Ab der 32. SSW vergrößert sich die Hirnoberfläche noch weiter durch Ausbildung der Hirnwindungen (=Hirnfurchen).

Der nun vom Neokortex überdeckte und direkt vom Riechhirn stammende Paleo- und Archikortex enthält Zentren, die für Ruhe-, Flucht-, Aggressions- und das Sexualverhalten des Individuums verantwortlich ist und somit Basisfunktionen des Individuums regulieren muss.

Im <Neokortex> liegen die übergeordneten Zentren fürs Hören und Sehen, sowie motorische und sensibel-sensorische Assoziationsfelder, die sich an die durch den Sulcus centralis voneinander getrennten <Gyri pre- und postcentralis> anschließen.

Dem im Neokortex lokalisierten <epikritischen Bewusstsein> steht das <emotionale Bewusstsein> im Paleokortex und Archikortex gegenüber. (Siehe Abb. 237).

### Kerne und Bahnen im Großhirn

(A.) *Der Ganglienhügel und die Rindenplatte:* Wie das Neuralrohr, so bestehen auch die Telencephalonbläschen (=die Großhirnbläschen) aus ektodermalem Neuralepithel. Am Boden der Großhirnbläschen bilden Neuroblasten wie im Hirnstamm und im Rückenmark eine an die Matrixzone direkt anschließende Mantelschicht, in der sich die zentralen Kerngebiete des Großhirns, die <Basalganglien> bilden. Die Zellen für die Basalganglien wölben sich bald als <Ganglienhügel> in den Ventrikel vor. Die Kerne bilden sich unter und lateral vom Foramen intervertebrale und erstrecken sich am Boden des Ventrikels nach dorsal. Dort liegen sie dann lateral vom Thalamus, der in der Flügelplatte des Diencephalons entsteht.

*Die Rindenplatte:* Am Ende der Embryonalphase wandern Neuroblasten für die Großhirnrinde aus der innen am Ventrikellumen liegenden Matrixzone in die Mantelzone der Ventrikewand aus und bilden die <Rindenplatte>. Diese Neuroblasten können sich nicht mehr teilen. Die Rindenplatte kann also nur noch durchs Zuwandern weiterer Neuroblasten wachsen. -- Die mediale Wand der Großhirnrindenbläschen bleibt dünn und stülpt sich zum <Plexus chorioideus> in die Seitenventrikel ein.

### (B.) Zentrale Kerne und innere Kapsel

Die Vorwölbung des Thalamus und der Basalganglien engt das Foramen intervertebrale von hinten her ein und verlagert es nach vorn. -- Aus der lateralen Formation des Ganglienhügels entstehen die motorischen Kerne des Großhirns, der <Nucleus caudatus> und das <Putamen>. -- Zusammen mit dem <Globus pallidus> (auch ein Kern der Großhirnrinde) bilden sie die motorischen Kerne des extrapyramidalen Systems. Die mediale Formation des Ganglienhügels enthält die Matrixzone des <Paleokortex> und des <Mandelkernkomplexes>. -- Die Neuroblasten wandern in die Tiefe und verlieren den Kontakt zum Ventrikel. -- Der <Mandelkern> (=der Nucleus amygdaloideus) bleibt als Fixpunkt bei der Hemisphärenwendung an der Spitze des Schläfenlappens (Abb.). Er gehört zum Riechhirn und ist mit seiner lamellären Schichtung, die auch als Kern definiert werden darf, eine Struktur, die zwischen einem primitiven Rindenareal und einem zentralen Kern eingeordnet werden muss.

## Die innere Kapsel des Großhirns

Die vom Thalamus zur Großhirnrinde und von der Rinde zum Hirnstamm und zum Rückenmark ziehenden Nervenbahnen wie z. B. die Pyramidenbahn durchbrechen die Basalganglien. Sie trennen nun als sog. Innere Kapsel (=Capsula interna) das <Putamen> und den <Globus pallidus> vom <Nucleus caudatus>. Im Bereich der durchziehenden Nervenbahnen verschmelzen die mediale Wand der Großhirnhemisphäre mit der Wand des Zwischenhirns. -- Das sog. <Klastrum> wird durch die äußere Kapsel vom Putamen abgegrenzt.

## Balken und Limbus

Die nervalen Faserverbindungen (=Kommissuren), zwischen den Großhirnhemisphären verlaufen zunächst durch die <Lamina terminalis>. Die größte Kommissur ist der **Balken**. (Eine Kommissur ist eine Struktur, die etwas verbindet. In diesem Wort steckt die Silbe cum = com = mit). Den Balken nennt man auch <das <Corpus callosum>>. Er weitet sich in einer Verschmelzungszone der medialen Wände der Großhirnhemisphären nach hinten aus.

## Limbische Strukturen des Gehirns

Bei der sog. Hemisphärenrotation (die keine Rotation, sondern eine Drehung ist) legen sich die zuerst angelegten ventrikelnahen Hirnformationen wie ein Saum (=Limbus) um das Zentrum des Thalamus, den <Linsenkern> und die <Insel>. Die in der Wand des Ventrikels liegenden Strukturen, der Nucleus caudatus, die Ansatzstelle des Plexus chorioideus und der Hippocampus erscheinen im Unterhorn des Ventrikels im Schläfenlappen (Abb.239).

### Die Entwicklung der Großhirnrinde aus dem Neuralepithel

\**Die Mantelschicht und die Rindenplatte:* Die Großhirnrinde entwickelt sich im Dach der Endhirnbläschen und bedeckt am Ende der Entwicklung den gesamten Hirnstamm, einschließlich der Basalganglien, die aus einem basalen Abschnitt der Endhirnbläschen hervorgehen. Mit der Verlagerung von Nervenzellen an die sich vergrößernde Oberfläche vervielfachen sich die Möglichkeiten für Verknüpfungen in Assoziationsgebieten. So entwickelt sich die <Rindenplatte>. Sie differenziert sich nach der Erweiterung zur Großhirnrinde. Ihre Nervenbahnen verlaufen nun in der Intermediärzone zwischen Matrixzone und Rindenplatte und imponieren als <weiße Substanz>.

\**Das Neuralepithel und die Matrixzone:* Die Wand der Gehirnbläschen besteht aus mehrschichtigem ektodermalem Neuralepithel. Seine Basalmembran liegt nach außen. Die Zellspitzen sind zum Ventrikel hin gerichtet. Im Rahmen der Zellteilung runden sich diese Zellen ab und wandern nach apikal. Die Mitosen erkennt man auf der dem Ventrikel zugewandten Seite des Neuralepithels. Die proliferierenden Neuralepithelzellen bilden eine Proliferationszone (=Matrixzone), aus der die Neuroblasten und die Gliazellen hervorgehen. Einige postmitotische Zellen bleiben in der Intermediärzone liegen und in der Marginalzone haben die Zellen keine Kerne mehr. -- Aus dem lockeren Bindegewebe, das die Gehirnbläschen umgibt entwickelt sich die <Pia mater>.

Die Entwicklung der Rindenplatte: Am Ende der Embryonalphase sammeln sich die neu hinzugekommenen postmitotischen Neuroblasten zwischen der Intermediärzone und der Marginalzone und bilden eine dichte Lage von Zellen, welche als definitive Rindenplatte bezeichnet wird. Sie besteht zuerst im Areal der sog. "Insel". Von dort breitet sie sich zur Mantelkante hin aus. In der 12. und 13. SSW steigen die ersten Nervenfasern aus dem Thalamus (=thalamokortikale Fasern) in die Rindenplatte auf und bilden mit den am weitesten differenzierten Neuroblasten in der Rindenplatte Kontakte.

#### Die Entstehung der Rindenschichtung durch das Verfahren der "inside-out-layering"

Zwischen der 13. und der 15. SSW differenzieren sich die ersten Pyramidalzellen an der Unterseite der Rindenplatte. Durch die Einwanderung weiterer Neuroblasten und das Auswachsen der Faserschichten entsteht aus der Rindenplatte die definitive sechsschichtige Großhirnrinde. (Inside-out-Layering meint das Phänomen, dass neu hinzukommende Neuralzellen aus einer Matrixzone durch die schon vorhandenen Großhirnrindenschichten mit schon differenzierten Zellen hindurchwandern und sich an der Außenfläche Platz suchen). Die Schichten der Großhirnrinde sind daher innen schon weiter differenziert und spezialisiert, als die Zellen außen. In der 28. Woche der SSW sind die 6 Schichten der Großhirnrinde eindeutig sichtbar.

Die postmitotischen Neuroblasten benutzen auf ihrem Weg aus der Matrixzone in die Außenschichten der Großhirnrinde die bereits genannten Pfeilerzellen. Sie „klettern“ buchsätzlich an ihre Zielorte. --- Nervenfasern sind von <Markscheiden> umgeben, die von den schon genannten <Oligodendrocyten gebildet werden und als <weiße Substanz> imponieren. Die Bildung der Markscheiden beginnt in der 16. SSW und wird erst im Jahr 1 nach der Geburt abgeschlossen.

#### Der Verlauf der Pyramidenbahn

(A.) Die Pyramidenbahn verbindet die Großhirnrinde mit den motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks. Die aus der motorischen Großhirnrinde auswachsenden Axone der Pyramidenzellen nehmen den kürzesten Weg durch den Hirnstamm. Sie durchbrechen dabei die Kerngebiete der Basalganglien, verlassen das Großhirn über die Hirnschenkel und ziehen durch die Brücke zum Rückenmark.

In der Medulla oblongata bilden sie im Faser-Mantel des Neuralrohrs zwei pyramidenförmige Vorwölbungen = die <Pyramiden>. Am Boden der Pyramiden überkreuzen sich 95 % der Fasern; man bezeichnet diese Kreuzung als <Pyramidenkreuzung>.

Die Stelle, an der die Pyramidenbahn durch die Basalganglien tritt, nennt man innere Kapsel (=Capsula interna).

Neben den Fasern der Pyramidenbahn verlaufen alle anderen auf- und absteigenden Fasersysteme des Endhirns durch die Capsula interna. -- Die vom Großhirn zum Kleinhirn ziehenden Fasern überkreuzen sich in der Brücke, bevor sie in die mittleren Kleinhirnstiele eintreten.

(B.) Die Kerngebiete des extrapyramidalen Systems: Der Thalamus und die Basalganglien bilden zusammen eine dem Rückenmark übergeordnete motorische

Einheit, in der unbewusste (komplexe) Reaktionen und Bewegungsmuster entstehen.  
-- Das sensible-sensorische Zentrum des Thalamus wird zur Region, welche Einflüsse von peripher oder von außen in die Großhirnrinde führt. -- Die motorischen Kerne der Basalganglien werden zum extrapyramidalen System, das dem durch die Pyramidenbahn charakterisierten motorischen System der Großhirnrinde untergeordnet ist.

Woher stammen nun die Kerngebiete?

Die Abstammung: Der <Nucleus caudatus> und das <Putamen> entstehen aus dem lateralen Ganglienbügel in der Wand des Endhirnbläschens. Das ursprünglich zusammenhängende Kerngebiet des Nucleus caudatus und des Putamens wird von den, die gemeinsame Formation durchbrechenden Nervenfasern der Capsula interna, in zwei Teile getrennt. Beide Kerne, der <Nucleus caudatus> und das <Putamen> werden von den durchtretenden Fasern streifig und werden deshalb als <Streifenkörper>, synonym als <Corpus striatum> zusammengefasst.

Hinter dem Foramen interventriculare verschmilzt die mediale Wand des Telencephalons mit der Wand des Diencephalons.

Der schon genannte <Globus pallidus> spaltet sich als motorisches Kerngebiet vom Kernkomplex des Thalamus ab. Dieses abgespaltene Kerngebiet stammt jedoch wie der Thalamus aus der Wand des Diencephalons.

Was weiß man über die anatomische und funktionelle Gliederung der Formationen, welche mit dem extrapyramidalen System eine evolutionsgeschichtliche Verbindung haben?

\*Zur Anatomie: Der Nucleus caudatus, das Putamen und der Globus pallidus werden als <Basalganglien> zusammengefasst. Ein Teil des Nucleus caudatus nimmt an der sog. Hemisphärenwendung teil und wird dabei zum Schläfenlappen hin verlagert. Dieser Teil endet dann am <Mandelkern = dem Corpus amygdaloideum>. Putamen und Globus pallidus passen sich wie eine Linse in einen Bogen des Nucleus caudatus ein und werden deshalb auch zusammengefasst als <Linsenkern (= Nucleus lentiformis) bezeichnet.

\*Zur Funktion: Das extrapyramidale System reguliert den Grundtonus der Muskulatur. Es muss die unwillkürlichen Bewegungen verantworten wie z. B. die automatische Mitbewegung bei einer durch die Pyramidenbahn verursachten Bewegung oder einer erlernten, jedoch bereits ins Unterbewusstsein abgelegten Bewegungsform. Von ihr gehen Nervenfasern zum Striatum, das stimulierend oder inhibierend oder modulierend auf das <Pallidum> einwirkt. Das Pallidum ist mit dem Thalamus über Fasern der <Ansa lenticularis> verbunden. Über diesen Weg werden efferente Signale des Thalamus zum Frontalhirn geleitet; sie beeinflussen von dort die über die Pyramidenbahn induzierten Bewegungen. (Abb. 245).

Die Gestaltung der Seitenventrikel

(A.) *Die Verschmelzungszone mit dem Diencephalon:* Als Seitenventrikel werden die Ventrikel I und II genannt. Sie entstehen aus dem Telencephalon-Bläschen. Der Eingang in diese Ventrikel wird <Foramen interventriculare> genannt. Er wird durch den Thalamus zu einem engen Spalt verengt. -- Der Thalamus in der Wand des Diencephalons und die Basalganglien am Boden des Telencephalons verschmelzen miteinander und dehnen sich nach hinten aus. Sie wölben sich von unten in die Ventrikel vor und spreizen sie hinten auseinander. Unter den Ventrikeln treten die Gehirnschenkel aus und ziehen zur Brücke. Die Wurzel des Plexus chorioideus verläuft vom Foramen interventriculare in der medialen Wand des Seitenventrikels zwischen Thalamus und Basalganglien in das Unterhorn des Ventrikels im Schläfenhirn. Der Plexus macht die Hemisphärenwendung mit.

(B.) *Das Ventrikelsystem in der 14. SSW:* Das überdimensionale Wachstum der Ventrikelwand in der Mantelkante im Rahmen der Ausbildung des Neokortex bedingt drei Aussackungen der Seitenventrikel, die sich in die neu entstandenen Abschnitte des Großhirns hinein ausdehnen. In das Frontalhirn hinein erstrecken sich die Vorderhörner der Seitenventrikel. Nach hinten weitet sich der Ventrikel mit einem Hinterhorn in den Okzipitallappen aus. Die Unterhörner schieben sich in den Schläfenlappen vor.

(C.) *Die Ausdehnung des Vorder- und Hinterhorns:* Beim erwachsenen Menschen wird die ursprünglich mediale Wand der Seitenventrikel durch die Ansatzlinie des Plexus chorioideus markiert. Die Seitenventrikel werden durch den Druck, der bei der Ausdehnung des Thalamus und der Basalganglien entsteht, nach lateral verbreitert. Das Dach der Ventrikels wird von den, die Hemisphären verbindenden Balkenfasern, gebildet.

### Die Überlagerung des limbischen Systems durch den Neokortex

Limbus heißt: Saum. Und das limbische System umfasst Hirnareale in der medialen Wand des Seitenventrikels "wie ein Saum". Diese Hirnareale machen die Hemisphärenwendung mit und legen sich dann wie ein Saum um das Zentrum des Gehirns, das vom Thalamus, den Basalganglien und der Insel der Gehirnrinde gebildet wird. -- Die limbischen Strukturen sind die phylogenetisch (= urgeschichtlich entwickelten) alten Gehirnareale, die sich vom Paleo- und Archikortex ableiten und daher als limbisches System dem übrigen Großhirn (= dem Neokortex) gegenüber unterschieden werden.

In der 16. SSW umgeben sie noch als geschlossener Saum/Ring den Eingang in den Ventrikel und den Thalamus. Vorne liegen die Strukturen des Paleokortex, die sich vom Riechhirn ableiten. Es ist der Bulbus olfactorius mit dem medialen Schenkel der Riechbahn, der mit dem medialen Schenkel, der zu den Septum-Kernen in der medialen Wand des Frontalhirns zieht und der laterale Schenkel, der zum Mandelkern an der Spitze des Schädelappens zieht. Hinten wird der Ring durch den <Hippocampus> geschlossen, der zum Rindengebiet des Archikortex zählt.

Das Wachstum des Großhirns wird an der Vergrößerung des Balkens sichtbar. Der Balken verbindet die neokortikalen Anteile beider Hemisphären miteinander. Die Neuhirnabschnitte schieben sich als Segment zwischen den Septumkernen und dem

Hippokampusareal und damit zwischen Paleokortex und Archikortex ein. -- Durch die Vergrößerung des Neuhirnsegments wird die Hippokantusrinde in den Schläfenlappen verlagert. Diese Aktion ist Teil der Hemisphärenwendung. -- Die als *<Fornix>* (=Gewölbe) bezeichnete Hippokampusbahn bleibt als Faserbündel in der medialen Wand des Seitenventrikels liegen und verbindet das *<Corpus mamillare>* im Hypothalamus mit dem Hippokampus. -- Der vor dem Foramen interventriculare des *<Septum abzweigende Schenkel des Fornix* zieht zu den Septumkernen. -- Die Ausdehnung des Frontalhirns leitet die Entwicklung des *<Septum pellucidum>*, der dünn ausgezogenen Wand des Seitenventrikels zwischen Balken und Fornix ein. (Abb. 247).

### Die Entwicklung des Plexus chorioideus

*Die Einstülpung des Plexus:* Der Plexus chorioideus ist eine Einstülpung eines Venengeflechtes an der Oberfläche des Gehirns, das sich in die Ventrikel einstülppt. Vom Plexus chorioideus wird die Hirnflüssigkeit (=der Liquor cerebri produziert).

Die Einstülpung des Plexus in die Endhirnbläschen beginnt schon in der 5. SSW = dem Carnegie-Stadium 17 über dem noch weiten Foramen interventriculare.

Über dem Plexus liegt die Anlage für den Hippokampus.

*Die Lage des Plexus:* Plexus und Hippokampus nehmen an der Hemisphärenwendung teil. Im Unterhorn des Seitenventrikels ändert sich dadurch die Lage des Plexus relativ zum Hippokampus. Der Plexus kommt jetzt über den Hippokampus zu liegen.

### Die Entstehung von Tele, Taena und Lamina affixa

Der Plexus des Seitenventrikels geht im Foramen interventriculare in den Plexus chorioideus des III. Ventrikels über. -- In der 12. SSW wölbt sich das dünne Dach des Diencephalons kuppelförmig zwischen den beiden Hemisphären vor und wird von zahlreichen kleinkalibrigen venösen Gefäßen eingebuchtet, aus denen sich erst später auf jeder Seite eine größere Blut abführende Vene für den Seitenventrikel entwickelt. Gleichzeitig entwickelt sich der paarig angelegte Plexus chorioideus des III. Ventrikels. -- Hinter dem Foramen interventriculare legt sich die dünne mediale Wand des Seitenventrikels mit dem Plexus auf den Thalamus und verwächst mit ihm. Der mit dem Thalamus verwachsene Teil dieser Formation der medialen Ventrikelwand wird als *<Lamina affixa>* bezeichnet. Und das dann in den Plexus hineinwachsende Bindegewebe wird *<Tela>* genannt. Taenia choroidea nennt der Anatom/Histologe die Abrisskante der Tela, die er bei der Präparation verursacht.

### Die Gefäßversorgung des Plexus

Unter der Lamina affixa auf dem Thalamus bildet sich das Gefäßbindegewebe zurück. Die Verbindung zum Venengeflecht auf der Gehirnoberfläche wird unterbrochen. Der Plexus folgt dem Seitenventrikel in den Schläfenlappen. Im Schläfenlappen löst sich die mediale Ventrikelwand vom Thalamus, sodass in die Fissura choroidea von medial her wieder piale Gefäße einsprossen können.

## Die Entwicklung des Hippokampus

Im Hippokampus befindet sich Rindengewebe des Archikortex. Es erstreckt sich vom Foramen interventriculare bis in den Schläfenlappen. Mit der Ausbildung des Balkens wird der Hippokampus in den Schläfenlappen verlagert. Nur der Fornix bleibt als Bahn des Hippokampus unter dem Balken erhalten.

Der Hippokampus ist eine in den Ventrikel hineingerichtete Hirnwindung. Da sie die Gestalt eines "Seepferdchens" hat, wurde die Hirnwindung Hippokampus genannt. Er liegt am Boden des Ventrikels.

Bei der Einstülpung in den Seitenventrikel entsteht auf der Außenseite des Gehirns der <Sulcus hippocampi>. Ein Teil der Rindenplatte rollt sich bei der Einstülpung ein und bildet den nach innen gerichteten <Gyrus dentatus>.

## Die Kommissuren des Endhirns

*Die Entstehung der Kommissuren in der Lamina terminalis:* Kommissuren sind Faserverbindungen, welche die beiden Großhirnhemisphären miteinander verbinden. Sie entwickeln sich in der <Lamina terminalis>. Der obere Abschnitt der Lamina terminalis wird zur <Kommissurenplatte>. (committere ist ein lat. Wort und bedeutet <verbinden>, com=mit, mittere=fügen, also: committere=zusammenfügen, verbinden).

Man unterscheidet eine <vordere Kommissur> von einer hinteren. Die vordere Kommissur (= die Commissura anterior) ist die Kommissur des Paleokortex. Sie verbindet die Zentren des Riechhirns miteinander und bleibt in der Lamina terminalis.

*Die Entstehung des Fornix und der Fornixkommissur:* Fornix nennt man einen Faserzug des Archikortex, der die Hippokampusrinde mit dem <Corpus mamillare> verbindet. Er verläuft in der Hemisphärenwand unter dem Hippokampus nach vorne und tritt vor dem Foramen interventriculare in die Lamina terminalis ein. Von dort setzt der Fornix seinen Weg in der Wand des Diencephalons bis in den Hypothalamus fort. -- Ein Teil der Fasern kreuzt allerdings in der Lamina terminalis direkt vor dem Foramen interventriculare auf die Gegenseite. -- Die Verschmelzung der Fornixsäulen in der Lamina terminalis wird als <Commissura fornici> oder als <Commissura hippocampi> bezeichnet. -- Mit der Hemisphärenwendung und dem Auswachsen des Balkens verlängert sich der Fornix bis in den Schläfenlappen. Die Commissura fornici wird vom Foramen interventriculare nach hinten unter den Balken verlagert.

*Die Entstehung des Corpus callosum:* Die Fasern des Balkens verbinden den Neokortex beider Seiten miteinander. Der Balken ist die größte Formation der Kommissurenplatte; seine Fasern steigen zunächst steil in der medialen Wand des Frontalhirns bis zur Kommissurenplatte in der Lamina terminalis ab, um später dann horizontal zu verlaufen. (Abb. 251).

## Das Wachstum des Balkens

Der Balken weitet sich nach vorn bogenförmig zwischen den sich vergrößernden Lappen des Frontalhirns aus. Nach hinten verlängert er sich in der Verschmelzungszone zwischen den Hemisphären.

*Das Septum pellucidum:* Der im Knie des Balkens gelegene Teil der Kommissurenplatte wird zu einer Lamelle, dem sog <Septum pellucidum> ausgezogen. -- Vor dem Auswachsen des Balkens liegt die Anlage für dieses Septum zwischen dem Balken und der vorderen Kommissur. Nach dem Auswachsen des Balkens liegt das Septum in der medialen Wand der Großhirnventrikel. In dem Septum entsteht sekundär ein flüssigkeitsgefüllter Hohlraum, das <Cavum septi pellucidi>. -- Die Septumkerne liegen unter dem Septum pellucidum vor der Lamina terminalis, die zum Paleokortex gehören.

*Die Fissura transversa:* Hinter dem Septum pellucidum verlängert sich der Balken in einer Verschmelzungszone der Hemisphärenwände über dem Dach des III. Ventrikels. Das Septum pellucidum endet an den Säulen des Fornix. -- Zwischen dem Balken und dem Dach des III. Ventrikels liegt ein von pialem Bindegewebe ausgefüllter Raum, der <Fissura transversa> genannt wird. Er öffnet sich nach hinten über der Epiphyse und der Vierhügelplatte. -- Dort tritt unter dem Septum des Balkens (Abb 251) die <Vena cerebri magna> hervor. Sie sammelt das Blut aus der Vena thalamostriata und aus dem Plexus choroideus beider Seiten und transportiert es in den <Confluens sinuum>.- -Vorne endet der Spaltraum mit pialem Bindegewebe an den miteinander verschmolzenen <Columnae fornicis>. Sie treten an dieser Stelle aus der ursprünglich medialen Wand der Hemisphären in die Lamina terminalis ein und bilden das Dach des <Foramen interventriculare>.

Der Balken durchbricht den Archikortex und spaltet ihn in zwei Bereiche. Unter dem Balken verläuft als Bahn des Archikortex der Fornix. Über dem Balken liegt die ursprüngliche <Fissura hippocampi> und darüber der ebenfalls zum Archikortex gehörende <Gyrus cinguli>.

Die hintere Kommissur entsteht mit der <Commissura habenularum> unabhängig von der Kommissurenplatte.

#### Die Entwicklung von der Lichtsinneszelle zum "Pinealocyten"

\*In diesem Kapitel geht es besonders um die neuroendokrinen Organe Epiphyse (=das Corpus pineale) und die Hypophyse. Beide drüserelevanten Organe enthalten <neuroendokrine Zellen>, die auch mit <Sinneszellen> verwandt sind. Ihre neuroendokrinen Zellen geben ihre <Neurotransmitter> jedoch nicht an Synapsen ab, sondern als Hormon ins Blut.

\**Die Entwicklung von Licht-Sinneszellen zu den <Pinealocyten>:* Das <Corpus pineale> (=die Epiphyse) ist ursprünglich ein unpaares Organ zur Bestimmung der Tag-Nacht-Dauer und somit auch für den zirkadianen Tag-Nacht-Zyklus verantwortlich. Darauf weist der Befund hin, dass viele Wirbeltiere noch Lichtsinneszellen in ihrer Epiphyse besitzen.

Wenn wir nun über die Entwicklung von Lichtsinneszellen bis zum Pinealocyten sprechen wollen, dann müssen wir auf Befunde bei anderen, primitiveren Wirbeltieren zurückschauen.

Zunächst geht aus einem unpaaren Epiphysenbläschen ein unpaares, primitives Auge mit Augenbecher und Linse hervor, das zwischen den Scheitelbeinen (entspricht dem Os parietale) im Schädeldach liegt. Die Nervenfasern, die von diesem unpaaren, primitiven Auge ausgehen haben ihren Ursprung in Lichtsinneszellen des Augenbeckers. Diese Nervenfasern ziehen als <Pinealnerv> zum Diencephalon,

Die Linse entsteht aus Bindegewebe des Augenbeckers, ist ektodermaler und mesodermaler Herkunft.

Der primitive Augenbecher ist zu dieser Entwicklungszeit von plumpen Ganglienzellen ausgefüllt. Dieses primitive Auge wird <Pineal-Auge> genannt. Es stammt also von Zellen der Epiphyse, des Corpus pineale, ab, ist daher ein sog. <Lichtsinnesorgan>.

In der Philogenese werden aus den Lichtsinneszellen im <Epophysendivertikel> neuroendokrine <Pinealocyten>, die an Stelle des Neurotransmitters das Neuro-Hormon <Melatonin> (= ein Indolderivat) in das Blut ausscheidet.

Zwischen <der Licht-sinneszelle mit Synapse> und <den Pinealocyten> gibt es phylogenetisch betrachtet Übergangsformen, die zeigen, dass sich Lichtsinneszellen umwandeln und sich ihre Synapsen zurückbilden.

### Die Entwicklung der Epiphyse (=dem Corpus pineale) beim Menschen

In der Embryonalperiode besteht die Epiphyse aus einem Divertikel im Dach des Diencephalons. In der Fetalperiode differenzieren sich aus dem Neuralepithel dieses Divertikels <Pinealocyten> und <Gliazellen>. Die Pinealocyten haben Zellausläufer mit denen sie das produzierte Melatonin in den Ventrikel oder in die aus dem pinealen Plexus einsprossenden Gefäße ausscheiden.

Am Abgang des Epophysendivertikels bildet sich oben eine <Commissura habenularum> und unten eine <Commissura posterior>. Beide Schichten sind Kommissuren des Diencephalons. (Eine Kommissur ist eine Formation, die zu einer Verbindung, zu einem Miteinander führt. Die Silbe com = cum = mit weist auf diese Wortbedeutung hin. Die Namensgebung "Commissur" ist also nur ein anatomisch/histologisches Erklärungswort, kein funktioneller Hinweis).

Bei Säugern schließt sich das Dach über der Epiphyse. Lichtrezeptoren werden in ihr nicht mehr ausgebildet. Dann besteht die Epiphyse nur noch aus melatoninhaltigen neuroendokrinen Zellen. Die Funktion der Epiphyse als Regulator der zirkadianen Tag- und-Nacht-Situation bleibt aber erhalten.

Die Epiphyse behält auch die Verbindung zum Auge. Die optische Afferenz (=Empfindung) wird wie der Lichtreiz für die Pupillenreaktion über sympathische Nervenfasern zum oberen <Halsganglion> des Sympathikus geleitet. Von dort gelangt die optische Information über sympathische Bahnen entlang der Arterien und parallel zur <Vena cerebri magna> zur Epiphyse. Diese sympathische Innervation wird schon auf das embryonale Gehirn produziert.

Das schon erwähnte Melatonin wird von Melaningranula der Melanocyten in der Epiphyse produziert. Es ist der natürliche Gegenspieler zum <melaninstimulierenden Hormon MSH, das in Zellen des Hypophysenzwischenlappens produziert wird. MSH wird bei Dunkelheit vermehrt ins Blut ausgeschüttet und hemmt über die Hypophyse die Gonadenfunktion. Die Epiphyse ist also ein übergeordnetes endokrines Zentrum über das die Aktivität oder die Depression des Organismus in Abhängigkeit zum Licht reguliert wird. (Siehe Abb. 253).

## 16. KAPITEL

### Die Entwicklung der Hypophyse

Plakodenstadium: Im Stadium 13 legt sich das ektodermale Dach der <Mundbucht> vor der <Rachenmembran> dem Diencephalon eng an und verdickt sich. Die Anlage des Hypophysenvorderlappens ist also eine Plakode des Kopfes und (nicht wie oft behauptet wird) eine Anlage des Magen-Darm-Kanals.

Die Entwicklung der sog. Hypophysentasche und des Infundibulums: Aus der Plakode entwickelt sich im Stadium 17 die sog. Hypophysentasche. Nun entwickelt sich die Anlage der <Neurohypophyse>, die sich aus dem Boden des Diencephalons ausstülpt und sich von oben und von dorsal der Hypophysentasche anlegt. Dabei "sackt" sich der III. Ventrikel teilweise aus; und diese Aussackung nennt man das <Infundibulum>.

Eine Abschnürung vom Rachendach: Im Stadium 22 wird die Anlage Hypophyse durch die knorpelige Schädelbasis vom Rachendach getrennt. Sie wird in den sog. Türkensattel im Keilbein verlagert und bleibt mit dem Gehirn nur durch den Hypophysenstiel verbunden.

Die Rachendachhypophyse: Am Ende der Embryonalperiode sind die Reste der ursprünglichen Verbindung zum Dach der Mundhöhle in der knorpeligen Anlage der Schädelbasis noch zu erkennen. Aus den Resten der Hypophysentasche kann eine <Rachendachhypophyse> entstehen. (Aus den Resten kann aber auch ein Tumor, das KRANIOPHARYNGEOM entstehen, das ähnliche Symptome zeigt, wie ein Tumor des Hypophysenvorderlappens. Dieser Tumor tritt meistens vor dem 15. Lebensjahr auf).

### Vorder-, Mittel- und Hinterlappen der Hypophyse

Aus der Vorderwand der Hypophysentasche entsteht der <Hypophysenvorderlappen> (=HVL) und die Pars tuberalis, die den Hypophysenstiel umschließt. Das Epithel der Hypophysentasche sprosst in das meningeale Bindegewebe aus. Die Knospen und die Epithelstränge sind von Kapillaren durchsetzt. Sie differenzieren in endokrine Zellen, die Peptidhormone produzieren und sezernieren. (Man bezeichnet den HVL auch als <Adenohypophyse>).

Die Hinterwand der Hypophysentasche entwickelt sich zum Mittellappen.

Aus dem diencephalen Anteil der Hypophysentasche entwickeln sich der Hypophysenstiel und der Hypophysenhinterlappen (=HVL), der besonders am Ende einer Schwangerschaft eine Rolle spielt. Man nennt den HHL auch Neurohypophyse).

Die Produktion und Sekretion der Hypophysenhormone steuert der übergeordnete Hypothalamus, der mit <Releasinghormonen> die von ihm abhängigen neuroendokrinen Drüsen stimuliert.

Releasinghormone des Hypothalamus für den HVL sind : 1.) das STH (=das somatotrope Hormon), welches das Wachstum durch die Regulation des Kohlenhydrat- und des Fettstoffwechsels stimuliert. 2.) Das TSH (=das Thyreoideastimulierende-Hormon) welches die Hormonproduktion der Schilddrüse ordnet und in einem Reboundeffekt gehemmt wird. 3.) Das ACTH (= das Adenocorticotrope Hormon, das als Peptidhormon korticotrope Zellen des HVL stimuliert. 4.) Das namenlose "trope" Hormon des Hypothalamus, welches im HVL das FSH (=das Follikelstimulierende- Hormon) anregt. 5.) Das Luteotrope Hormon (=LH) das nach dem Follikelsprung wesentlich an der Entwicklung des Gelbkörpers (=des Corpus luteum) beteiligt ist. (Mit dieser Aufzählung sind die "tropen" oder "trophen" Releasinghormone des Hypothalamus zusammenfassend genannt).

In gleicher Weise werden auch neurogene Zellen des HHL von Releasinghormonen des Hypothalamus zur Produktion und Sezernierung von Oxytozin und Vasopressin stimuliert. Oxytozin spielt am Ende der Schwangerschaft eine Rolle indem es die Uterusmuskulatur zur Kontraktion anregen soll. Und Vasopressin (=Adiuretin) ist ein antidiureisches Hormon, das auf den Nierentubulus wirkt. (Es spielt auch in der Hochdruckentstehung eine Rolle).

Der hypophysäre Mittelapparat (=HML), die Pars intermedia, bildet das Hormon MSH (=das Melanocyten stimulierende Hormon). Er ist ein schmaler Gewebsstreifen zwischen dem HVL und dem HHL.

(Das hier ausgedrückte hormonelle Geschehen ist anschaulicher in einer Skizze erklärt), welche diesem Abschnitt bildlich hinzugefügt wird (Abb.Lexikon S. 1146).

Ein molekularbiologischre Aspekt: In den hypophysären Hormon produzierenden Zellen der Adenohypophyse (=des HVL) wurde in Analogie zu Befunden an der Drosophila ein Regulator-Gen entdeckt, das mit dem Kürzel <pit-1> bezeichnet wird. Es bewirkt im Embryo die Determination von Drüsenanlagen.

### Das Gehirn in einer Zusammenfassung

\*Steuerung der Motorik: Die Zentren, welche die Bewegung steuern, sind in drei übereinander geordneten Ebenen angeordnet. Auf der untersten Ebene liegen die Reflexbögen des Rückenmarks. Auf der mittleren Ebene liegen die Zentren im extrapyramidalen System des Hirnstamms. Auf der obersten Ebene befindet sich in der Großhirnrinde das Zentrum für die Pyramidenbahn.

\*Reflexbögen im Rückenmark: Jeder Reflexbogen weist einen afferenten und einen efferenten Nervenast auf. Die afferenten Fasern treten durch die hintere Wurzel des Rückenmarks ein. Die efferenten sind die Axone der motorischen Vorderhornzellen. Ihre Unterbrechung führt zur <schlaffen Lähmung>. Die zentrale Regulation der Motorik geschieht durch <hemmende Impulse>. Die zentrale Hemmung führt daher zu einer vermehrten <Eigenaktivität> der motorischen Vorderhornzellen, die sich als <spastische Lähmung ausdrückt.

*\*Der Reflexboden im Rautenhirn:* Die Schlundbogennerven, welche im Rautenhirn entspringen, haben einen großen Anteil an der <unwillkürlichen Motorik>. Sie steuern die Atmung und das Schlucken. Das Atemzentrum für die Atmung und das Schluckzentrum befindet sich in den Kerngebieten der <Formatio reticularis>.

*\*Gyrus praecentralis und Pyramidenbahn:* Die bewusste Motorik wird von der motorischen Zentralwindung gesteuert. -- Die Axone der Pyramidenzellen ziehen als Pyramidenbahn direkt zu den motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark und im Rautenhirn. -- Die dazugehörigen afferenten Nervenbahnen, welche die sog. Tiefensensibilität und die epikritische Sensibilität gewährleisten müssen, werden im Thalamus umgeschaltet und werden danach in den <Gyrus postcentralis> weitergeleitet.

*\*Das Extrapyramidale System:* Im Thalamus ist ein "allgemeines" emotionales Bewusstsein vorhanden, dass uns auf unsere <Befindlichkeit> aufmerksam macht. -- Die Basalganglien repräsentieren zusammen mit anderen motorischen Kernen im Gehirnstamm, dem <Nucleus ruber> und der <Substantia nigra> das dem Thalamus zugeordnete motorische System, in dem subkortikale Bewegungsformen entstehen. -- Durch die Entwicklung der übergeordneten Großhirnrinde wird der Thalamus zur zentralen Eingabestation für alle Afferenzen des Kortex. -- Thalamus und Basalganglien werden zum extrapyramidalen System, das die in der motorischen Großhirnrinde ausgelösten willkürlichen Bewegungen durch automatische "Mitinnervation" ergänzt.

*\*Das Kleinhirn:* Es verarbeitet Impulse aus dem Gleichgewichtsorgan und ergänzt die Impulse, welche es aus dem motorischen Kortex und dem extrapyramidalen System bekommt. Es muss Agonisten und Antagonisten aufeinander abstimmen.

### Zentrale Sinnesbahnen (in einer Art Übersicht)

\*Das Großhirn entwickelt sich aus dem <Riechhirnbläschen>. Deshalb endet die Riechbahn auch direkt in den basalen Kerngebieten des Endhirns, in den Septumkernen und im Mandelkern.

\*Das limbische System kann als die Sehbahn und die Hörbahn im Thalamus umgeschaltet werden. Vom Thalamus aus zieht die Sehbahn zur Sehrinde und die Hörbahn zur Hörwindung im Schläfenlappen. Parallel zur Sehbahn ziehen Fasern zu den oberen Vierhügeln im Mittelhirn. Dort wird reflektorisch <die Blickbewegung und die Haltung> im Raum gesteuert. Das Zentrum für die Hör- und Gleichgewichtsbahn liegt im Metencephalon. Von dort besteht eine Verbindung zu den unteren Vierhügeln und zum Kleinhirn. -- Die Geschmacksfasern ziehen zum <Nucleus solitarius> im Metencephalon.

### Das limbische System (zur Ergänzung)

Die zentralen vegetativen und emotionalen Funktionen sind in den phänotypisch "alten" Bereichen des Telencephalons und des Diencephalons lokalisiert. Da nun der Paleokortex, der Archikortex, der Hypothalamus und das Foramen intervertebrale in einer Randzone = einem Limbus = Ring um den Thalamus angeordnet sind, werden

sie mit dem Begriff <limbisches System> zusammengefasst. Das limbische System kann als archaisches "emotional brain" dem epikritischen Neokortex gegenübergestellt werden.

## 17. KAPITEL

### Die Entwicklung von Sinnesorganen

\**Evolutionäre Ereignisse:* Die Vermutung liegt nahe, dass das Vorkommen von disseminierten Sinneszellen in einfachen vielzelligen Organismen durch eine Zusammenlagerung von Sinneszellformationen entstanden ist. So könnten sich Sinneszellformationen unter dem evolutionären Druck der Lichteinstrahlung für den Sehvorgang zur Entwicklung einer Augenlinse zusammengefunden haben. Mit dieser Vorstellung nähern wir uns den Darwin'schen Vorstellungen von der evolutionären Auswahl des "Fittesten", der in einer evolutionären Entwicklung eines biologischen/physikalischen/chemischen Vorteils gegenüber den Mitgliedern seiner Spezies, welche eine derart günstige Entwicklung nicht erfahren durften, eine Verbesserung seiner Lebensführung erleben konnte. Wir sind mit dieser Vorstellung beim "Prinzip der Auswahl des "Fittesten" angekommen. (Evolution kann also auch grausam sein!1).

In diesen Vorstellungen wird verständlich, dass z.B. das Lanzettfischchen Lichtsinneszellen im Neuralrohr und im Corpus pineale (=der Epiphyse) entwickelt hat. Man nennt diese Sinneszellen "Lateraläugen". Diese Spezialisierung ermöglicht ihm eine Reizverarbeitung, durch komplexe Verschaltungen mit Zentren seines Gehirns.

\**Die Entwicklung von Plakoden:* Plakoden sind primäre ektodermale Anlagen der Sinnesfelder eines Embryos, die nach einer Entwicklung zu Sinnesorganen führen. Aus den Anlagen im Kopf entstehen sog. <zentrale Sinnesorgane wie das Auge, das Gehör, das Gleichgewichtsorgan, die Nase und die epipharyngealen Geschmacksorgane.

\*Aus den Plakoden gehen neben Sinnesorganen auch die zu ihnen gehörenden zentralen Nervenbahnen und die peripheren Nerven hervor. In ihrer Entwicklung treten auch die Ganglien auf, wozu z. B. das <Ganglion vestibulocochleare> gehört. In gleicher Weise treten auch die Ganglien der Schlundbodennerven auf.

\*Die Neuralleiste kann als Plakode der Sinneszellen der Haut und der afferenten Nervenfasern sowie der Rezeptoren und Nervengeflechte des Intestinaltraktes angesehen werden (eine Sichtweise, die nicht von allen embryologisch tätigen Biologen geteilt wird).

### *Was sind nun "Transduktionsketten"?*

\* Die Sinneszellen des Riechens, des Sehens und des Hörens haben zilienartige Reste hinterlassen. Es wird vermutet, dass die menschlichen Sinneszellen daher von "bewimperten" Zellen des Ektoderms abstammen. Geschmackszellen haben solche

Zilien jedoch nicht. Während bei den soeben genannten Sinnesorganen nur Reste über Afferenzen von Zilien beobachtet wurden, haben die sog. Haarzellen im Hör- und Gleichgewichtsorgan noch echte Zilien. Sie müssen Bewegungen registrieren und über Afferenzen den übergeordneten sensiblen-sensorischen und motorischen Zentren im Mittelhirn Kleinhirn und Großhirn weiterleiten. Zudem müssen sie Reize von innen und außen aufnehmen.

\* Sinneszellen, die keine Zilien besitzen können mit passenden Membranrezeptoren Impulse von Hormonen aufnehmen. Diese Rezeptoren bestehen in der Regel aus Proteinen. Sie sind meistens aus 5 Domänen zusammengesetzt, die unterschiedliche Reaktionen durchführen. Die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, die Alpha-adrenergen Rezeptoren, die GABA-b-Rezeptoren können in einer <Rezeptoren-Familie> zusammengefasst werden. Sie sind meistens an ein G-Protein gekoppelt. (G steht für Guanin).

\* Der Geruchsrezeptor macht im Blick auf die Rezeptoren eine Ausnahme. Er bildet für die Aufnahme von unterschiedlichen Geruchssubstanzen sog. <Epitope> auf seiner Membranoberfläche aus. (Epitope sind „Eigenschaften, welche Spezifität ausdrücken“. Hier sind Eigenschaften gemeint, die von speziellen Molekülen gebildet werden.).

\* Die G-Proteine in den Sinneszellen regulieren über die Adenylatcyclase und den cAmp – oder cGMP-Spiegel die Funktionsbereitschaft von Sinneszellen. Sie werden durch Hormone gesteuert. In den embryonalen Zellen treten "phasenspezifisch" an G-Proteine gekoppelte Rezeptoren auf, die über die Phospholipase C in die Determination, die Morphogenese und Regulation des Zellzyklus eingreifen.

\* *Eigenheiten des Geruchsinns:* Bei der Induktion der Riechplakode liegen die Wand des Proencephalons und das später sich entwickelnde Riechepithel eng beisammen. Dieser enge <Induktions-Kontakt> ist die Grundlage für die funktionelle Verknüpfung von Riechepithel und Riechhirn. Mit dieser funktionellen Morphologie können auch noch beim Erwachsenen Riechfasern zum Bulbus olfactorius entstehen.

Das Neuralepithel des Bulbus olfactorius ist zunächst noch in die Wand des Prosencerebrums integriert. Diese Integration wird aber aufgehoben, weil der Bulbus olfactorius in der Fetalzeit seine Lage im Rahmen der Entwicklung des Frontalhirns und des Balkens ändern muss.

Bemerkenswert ist auch der Befund, dass die Riechfasern die einzigen Afferenzen sind, die im Thalamus nicht umgeschaltet werden.

Trotz dieser Eigenheiten entspricht die komplexe Verschaltung der primären Riechsinnzellen im Bulbus olfactorius der Verschaltung von Sinneszellen in der Retina der Augenanlage und des Ganglion spirale im Hör- und Gleichgewichtsorgan.

\* Im Blick auf die Entwicklung des Auges und seiner Hilfsstrukturen aus dem Augenbecher, dem Oberflächenektoderm und dem Kopfmesoderm wird in einem später folgenden Kapitel über die Entwicklung der Linse der <Fibroblastenfaktor (=FGF) vorgestellt. (G bedeutet im Kürzel FGF <growth>).

In gleicher Weise wird auch die Entwicklung des Gehörs aus Ohrbläschen, der Schlundfurche und der Schlundtasche in einem späteren Kapitel besprochen.

*\*Hinweise auf die Entwicklung des Innenohrs und der Gehörknöchelchenkette:* Das bereits genannte Ohrbläschen wird zum Labyrinth mit Bogengängen und Schnecke umgestaltet. -- Der Endolymphraum entsteht wie der Subarachnoidalraum in einem lockeren Mesenchym, welches das Neuralepithel des Ohrbläschens von der Knorpelkapsel trennt, die später zum Felsenbein wird.

*\*Die <Kupula> im Gleichgewichtsorgan und die <Membrana tectoria> in der Schnecke sind extrazelluläre Oberflächendifferenzierungen der Stützzellen im Sinnesepithel.*

*\*Die Gehörknöchelchenkette* muss für die Embryologie des Menschen nur in evolutionärer, philogenetischen Sicht dargestellt werden, denn sie hat für die Physiologie und Morphologie des Menschen wenig Bedeutung. Wer Näheres wissen will, findet im Taschenbuch von Ulrich Drews, S. 259 einen Text.

*\*Die Entwicklung der Ohrmuschel ist dagegen wieder "menschenspezifisch" und folgt später.*

### Die Reizleitung in Sinneszellen

(A.) *Reizleitung in primären Sinneszellen:* Ein physikalischer oder chemischer Reiz wird von einem Membranrezeptor aufgenommen und über eine intrazelluläre Transduktionskette fortgeleitet. An Sinneszellen erfolgt nun eine Depolarisation wozu oft das Membranpotential durch Öffnung von  $\text{Na}^+$ -Kanälen gesenkt wird. In der primären Sinneszelle wird das Membranpotential bereits an der Wurzel des Axons in Aktionspotentiale umgesetzt. Die Frequenz dieser Aktionspotentiale ist proportional zur Depolarisation. Wenn Aktionspotentiale am Ende des Axons, im noch präsynaptischen Anteil des Axons eintreffen, dann kommt es schon vor dem Synapsenspalt zu einer sog. präsynaptischen Herabsetzung des Membranpotentials und dadurch zur Ausschüttung des Neurotransmitters in den Synapsenspalt.

(B.) *Reizleitung in sekundären Sinneszellen:* Sekundäre Sinneszellen besitzen keine Axone. Ein Reiz trifft direkt den Membranrezeptor und löst dort eine Depolarisation aus, die dann zur Ausscheidung eines Neurotransmitters führt. Er löst danach ein postsynaptisches Potential aus, das in fortgeleitete Aktionspotentiale umgesetzt wird. (Der Begriff <postsynaptisches> Potential ist nicht korrekt, denn es handelt sich am Membranrezeptor nicht um eine Synapse. Trotzdem bürgerte sich dieser Begriff in der Embryologie ein und wird mit dem Hinweis gerechtfertigt, dass der Neurotransmitter doch eine Synapse in der Umgebung des Membranrezeptors trifft). Der Vorteil des genannten Mechanismus, den sekundäre Sinneszellen nutzen können, ist die Verbreitung von Informationen in der Nähe. Diese lokale Reizverarbeitung haben primäre Sinneszellen mit Axonen nicht. (Siehe Abb. 261).

## 18. KAPITEL

### Die Plakoden (eine Ergänzung)

**\*Allgemeines:** Plakoden nennt man Verdickungen im Ektoderm. Aus ihnen gehen Sinneszellen hervor, sind aber, um dort das Riechepithel zu bilden, die <embryonalen Vorläufer von Sinnesfeldern, also einer Ansammlung gleichartiger ektodermaler Sinneszellen. Diese Sinnesfelder entwickeln sich zu Epithelien und differenzieren sich zu sensiblen Ganglien. Insofern kann auch die Neuralplatte als große Plakode bezeichnet werden, die zum zentralen Nervensystem führt. Diese Plakode <Nervensystem> enthält neben den sensiblen-sensorischen Neuronen auch schon die efferenten motorischen Neurone. Die Neuralleistenzellen, die zur Neuralplatte gehören, wandern im Rahmen des Neuralrohrverschluss aus und bilden die sensiblen Ganglien und das komplette <peripherie Nervensystem>. (Siehe Abb. 263).

**\*Einteilung der Plakoden:** (1.) Sinnesplakoden: Sie werden im Ektoderm durch den Kontakt mit dem Abschnitt des Neuralrohrs induziert, der später die "Repräsentation" der Sinneswahrnehmung übernimmt. (Repräsentation heißt hier die <Wahrnehmung und Verantwortung>). In der Entwicklung dieses Ektoderms trennen sich die Plakoden vom Neuralrohrepitheil. Danach wachsen aus der Plakode Nervenfasern, die zu ihren entsprechenden Gehirnarealen ziehen. Was sie auf den richtigen Weg bringt, ist bisher nicht bekannt. Man weiß nur, dass diese Gehirnareale die Entstehung der Plakoden induzierten. (2.) Die Riechplakode: Sie wird vom Prosencophalon induziert, verlagert sich als Riechgrübchen vom Prosencophalon in die Tiefe, um dort das Riechepithel zu entwickeln. Dieses Riechepithel wird anschließend in die ebenfalls ektodermale Nasenschleimhaut integriert. Die Riechplakode wurde somit zur Sinneszelle, die Riechreize aufnehmen und an zentrale sensibel-sensorische und motorische Areale weiterleiten kann. (3.) Die Augenbläschen und die Linsenplakode: Die Lichtsinneszellen sitzen nicht im Epithel der Plakode, sondern im Neuralepithel des Augenbläschens. Das Augenbläschen induziert jedoch die Plakode, aus der sich die Linse entwickelt. (4.) Die Ohrplakode: Sie wird vom Neuralepithel des Rhombencephalons induziert. Ein Teil des Neuralepithels senkt sich zum Ohrbläschen ein. Aus ihm entwickelt sich danach das Innenohr. (5.) Dorsolaterale und epipharyngeale Plakoden: In Höhe des Rhombencephalons entwickelt sich eine obere dorsolaterale und eine untere epipharyngeale Reihe von Plakoden, welche den Schlundbögen zugeordnet sind. -- Auch die schon genannte Ohrplakode gehört zu diesen dorsolateralen Plakoden, entwickelt indessen keine Verbindungen zu den Schlundbögen.

**\*Die Differenzierung der Plakoden:** (1.) Das Auswandern von Mesoderm: Aus allen Plakoden entstehen außer Epithelzellen, Sinneszellen und Neuroblasten auch das sog. <Kopf-Mesoderm>. Die Mesodermzellen entwickeln sich in den Plakoden zu <Mesenchymzellen>, die aus den Plakoden auswandern. (2.) Ohrbläschen: Im Epithel der Plakode für die Entwicklung des Ohrbläschens differenzieren sich sekundäre Sinneszellen. Die zu ihnen gehörenden Nervenzellen im <Ganglion vestibulocochleare> wandern aus dem Epithelverband aus und verbinden sich mit den Zentren im Rhombencephalon. -- Andere Zellen der dorsolateralen Plakoden geben Neuroblasten zur Entwicklung der oberen Ganglien der Schlundbogennerven ab. (3.) Epipharyngeale Plakoden: Von ihnen leiten sich die Geschmacksknospen ab. Aus den epipharyngealen Plakoden wandern Neuroblasten zu den unteren Ganglienzellen der Schlundbogennerven, in denen wiederum die Ganglien für die Geschmacksknospen liegen. -- Nicht aus dem Ektoderm stammende Sinneszellen werden von den Nervenendigungen im Endoderm des <Schlunddarmes> induziert. (Aus dem sog. Schlunddarm entwickelt sich der untere Anteil des Ösophagus). (4.) Die Neuralleiste: Aus der Neuralleiste (siehe oben) stammen die Ganglien der <Spinalganglien>. Ihre

Neuriten enden an sog. <Tastsinneszellen> (=Merkel-Zellen) in der Haut. (Ob sie, wie die Melanocyten aus der Neuralleiste stammen oder doch im Ektoderm entstehen ist nicht sicher bewiesen). Die schon erwähnten Neuriten bilden im Gewebe freie Nervenendigungen mit eigenen Rezeptoren für schmervermittelnde Neurotransmitter wie z. B. der Substanz P oder sie innervieren Endorgane wie Muskelspindel und Tastkörperchen. (siehe dazu Abb. S. 263).

## 19. KAPITEL

### Die Sinneszellen in einer Transduktionskette

\**Allgemeines*: Phänotypisch betrachtet können <Sinneszellen> von Zilien tragenden Epithelzellen einer äußeren Epithelschicht abgeleitet werden. Evolutionär entstehen im Ektoderm <Sinnesfelder> (= Zellansammlungen gleichartiger Zellen). Solche Zellen werden dann „Sinneszellen“ genannt.

<Riechsinneszellen> entstehen in der Riechplakode, <Lichtsinneszellen> im Neuralepithel des inneren Blattes der Augenanlage, <Haarzellen> des Hör- und Gleichgewichtsorgans im Ohrbläschen. Die <Geschmackszellen> werden in den Geschmacksknospen des Schlunddarmes von den Geschmacksnerven induziert.

\**Gemeinsamkeiten in der Transduktionskette*: Bei den Riechsinneszellen und den Lichtsinneszellen lässt sich das reizempfindliche apikale Segment von einem sog. <Kinozilium> ableiten, das seine Eigenbeweglichkeit verloren hat. In den Haarzellen sind ein Kinozilium und viele Sterozilien vorhanden. Auf den Geschmackszellen sitzen nur Sterozilien.-- Die Umwandlung des extrazellulären Reizes in ein intrazelluläres Signal geschieht bei den Riech-, Licht- und Geschmackszellen über einen Membranrezeptor, der an ein G-Protein gekoppelt ist. (G = Guanin-Nucleotid-bindendes Protein). Das G-Protein besteht aus einer Alpha- und Beta/Gamma-Untereinheit. (Siehe Abb. im Biochemieheft Heft 2, S. 44).--Bei den Haarzellen löst eine passive Bewegung der Zilien die Erregung der Zelle aus. -- Alle Sinneszellen sind wie Nervenzellen und Muskelzellen elektrisch erregbar. Sie reagieren auf einen Reiz mit einer **Depolarisation** und schütten an der Basis der Zellen einen **Transmitter** aus.

\*Die Riehzellen sind am apikalen Pol mit Zilien versehen, die von einer apikalen Schleimschicht überdeckt sind. In der Zellmembran der Zilien befinden sich Rezeptoren für Geruchsstoffe. Diese Rezeptoren sind mit einem G-Protein verbunden, das an die Adenylycyclase (=AZ) gekoppelt ist. Nach einer Reizung des Rezeptors wird das G-Protein durch die Anlagerung von GTP anstelle von GDP an die Alpha-Untereinheit aktiviert. (Siehe Abb. im Biochemieheft 2 , S. 44). Die Alpha-Untereinheit löst sich dann von der Beta/Gamma-Untereinheit und aktiviert die Adenylatzyklase, sodass der cAMP-Spiegel in der Zelle ansteigt. Dieser Anstieg führt zu einer Depolarisation der Zellwand. An der Wurzel des Axons der Sinneszelle werden dadurch Aktionspotentiale ausgelöst.

\*Die Herkunft der Lichtsinneszellen aus einer zilientragenden Zelle erkennt man daran, dass in ihrem Halssegment noch ein Basalkörperchen und Mikrotubuli von Zilien vorhanden sind. Die Zellmembran über dem Zilium stülpt sich zu

übereinanderliegenden Membranstapeln ein. Sie verlieren dabei ihren Kontakt zur Oberflächenmembran und werden zu den schon genannten Membranstapeln.

\*Der <Sehpurpur>, = das <Rhodopsin>, sitzt im äußeren Blatt der eingestülpten Membran. Der <Sehfarbstoff>, das vom Vitamin A abstammende <Retinal> entspricht einem Liganden und der Proteinanteil des Rhodopsins, das <Opsin> einem Rezeptor, der an ein G-Protein (=an Transducin) gekoppelt ist.

Bei Dunkelheit sitzt der Ligand als 11-cis-Retinal am Rezeptor (=dem Opsin). Die Alpha-Untereinheit des Transducins aktiviert die cGMP-Phosphodiesterase (=PDE).

Der erniedrigte cGMP- Spiegel öffnet Natriumkanäle in der Membran. Die Zelle ist nun erregt = depolarisiert.

Bei Belichtung springt das 11-cis-Retinal in das isomere all-trans-Retinal um und löst sich vom Rezeptor. Die Lichtsinneszelle reagiert darauf mit einer Hyperpolarisation.

*\*Die Zilien der Haarzellen* im Hör- und Gleichgewichtsorgan werden von der Bewegung der Endolymphe ausgelenkt. Die relative Verschiebung der Sterozilien gegenüber den Kinozilien führt zur Depolarisation der Haarzellen. (Die Haarzellen mit einer sog. mechano-elektrischen Koppelung sind mit Sinneszellen verwandt, mit denen Fische Strömungen und Druckwellen im umgebenden Wasser wahrnehmen können).

*\*Die Sinneszellen in den Geschmacksknospen* besitzen Mikrovilli, in deren Membranen Rezeptoren für Geschmacksstoffe sitzen. Der Reiz wird wie bei den Riechzellen über ein an die Adenylylatzyklase gekoppeltes G-Protein fortgeleitet. (Siehe Abb S. 265).

## 20. KAPITEL

### Die Entwicklung des Geruchssinns

Die Induktion der Riechplakode: Die Riechplakode wird im Carnegie-Stadium 9 im Oberflächenektoderm durch den direkten Kontakt mit dem Prosencephalon induziert. Das verdickte Ektoderm der Riechplakode ist die Anlage für das Riechepithel.

Das Einsinken der Riehgrube: Das Epithel der Riechplakode löst sich durch die Einwanderung von <Kopfmesenchym> von der Wand des Prosencephalons. Danach vermehrt sich das Mesenchym und führt zur Ausbildung des lateralen und medialen <Nasenwulstes>, zwischen denen das Riechepithel zur Riechgrube einsinkt. Zwischen den sich aneinanderlegenden medialen Nasenwülsten entsteht das <Nasenseptum>.

Das Epithel der Riechgrube besitzt eine mediale und eine nach lateral oben gerichtete Aussackung. Das definitive Riechepithel entsteht aus dem Dach der dorsolateralen Aussackung der Riechgrube.

Die mediale Aussackung ist die Anlage des sog. <vomeronasalen Organs>. In ihm liegen die Riechzellen für Pheromone, die bei der Reproduktion und Brutpflege eine Rolle spielen.

Beim Menschen bildet sich dieses Organ in der Fetalperiode zurück; es kann jedoch als kleiner Gang im unteren Abschnitt des Nasenseptums als Relikt übrig bleiben. (Dieses Organ hat jedoch philogenetisches Interesse ausgelöst).

Die sog. Nasenhöhle: Die Riechgrube erweitert sich nach dorsal und bricht im Carnegie-Stadium 19 in die Mundhöhle durch. Man nennt sie die <primäre Choane>. Durch die Verschmelzung der <Gaumenplatten> verlängert sich der Nasengang nach hinten, sodass man nun von der sekundären Choane spricht. Das Riechepithel wird durch diese Vorgänge allmählich ins Dach der Nasenhöhle verlagert.

Der Bulbus olfactorius und die Riechfasern: Im Stadium 16 wachsen die Axone der primären Sinneszellen des Riechepithels aus und bilden Kontakte mit den Nervenzellen in der Vorderwand des Prosencephalons, das zum Telencephalon wird. In diesem Stadium ist noch kein Bulbus olfactorius vorhanden.

Im Stadium 22 grenzt sich aber ein Bulbus vom Telencephalon ab. Er ist zunächst nach unten gerichtet; verlagert sich aber in der Fetalzeit in die Sagittalebene und gelangt dadurch in die Siebbeinplatte. Das Ventrikellumen im Bulbus olfactorius obliteriert.

\*Die Siebbeinplatte des Siebbeins ist ein Teil der knorpeligen <Nasenkapsel>, welche die Einsenkung des Riechepithels umgibt. Die Riechfasern sind bereits vor der Einsenkung der Nasenkapsel ausgewachsen.

Da im Bereich der Nervenbahnen kein Knorpel entsteht, bleiben auch nach der enchondralen Verknöcherung des Siebbeins die Nervenkanäle frei.

\*Das Riechepithel besteht aus Stützzellen und Sinneszellen. Es bildet die sog. <Area olfactoria> im respiratorischen Epithel der Nase über der oberen Nasenmuschel. Die Riechzellen sind jetzt immer noch primäre Sinneszellen. -- Ihre Axone sind nicht myelinisiert. Ihre verzweigten Enden bilden im Bulbus olfactorius mit dentritischen Aufzweigungen ein Knäuel aus sympathischen Kontaktten. Man nennt diese Knäuel <Glomerulus>.

\*Die Lebensdauer der Riechsinneszellen beträgt 3 Wochen. Die Zellen regenerieren sich jedoch aus Stammzellen, die im Riechepithel enthalten sind. Die neuen Axone wachsen entlang der vorgeformten Nervenbahnen durch die Siebbeinplatte zum Bulbus olfactorius.

Die Area olfactoria ist in der Fetalzeit größer als nach der Geburt und bildet sich im Verlauf des Lebens noch weiter zurück. Deshalb ist auch der Riechsinn beim Menschen wenig entwickelt.

## 21. KAPITEL

### Die Entwicklung des Augenbechers

\***Augenfurchen:** Die Augenanlage stülpt sich aus der Wand des sog. Vorderhirns = dem Prosencephalon aus. Die Ausstülpung beginnt schon bevor sich das Neuralrohr schließt. Sie ist im Carnegie-Stadium 11 erkennbar und wird durch den offenen Neuroporus anterior gekennzeichnet, den man als <Augenfurche> bezeichnet. Die strake Krümmung des Embryos zwingt die Augenfurche, dass sie nach unten "blickt".

\*In dieser Zeit wandern die Zellen der <Kopfneuralleiste> bereits aus, noch bevor sich das Neuralrohr schließt. Diese Zellen, die eigentlich aus dem Ektoderm kommen bilden <Kopfmesoderm>. (Ein Hinweis, dass das Mesoderm zumindest zum großen Teil aus Zellen des Ektoderms entsteht). Die Auswanderung der Zellen findet aus der gesamten Anlage des Augenbläschens statt.

\***Die Retina:** Sie entwickelt sich aus *dem inneren Blatt des Augenbechers*. Aus dem äußeren Blatt entwickelt sich das Pigmentepithel.

\***Das Augenbläschen und die Linsenplakode:** Im Stadium 12 schließt sich das Neuralrohr. Gleichzeitig induziert das Augenbläschen durch den direkten Kontakt die Bildung der Linsenplakode im Oberflächenektoderm.

\***Der Augenbecher:** Im Stadium 14 stülpt sich das Augenbläschen zum sog. <Augenbecher> aus, und die Linsenplakode zum <Linsenbläschen> ein.-- Der Augenbecher ist über dem Augenbecherstiel mit dem Diencephalon verbunden.

### Entwicklung des Augenbechers und der Augenbecherspalte

\***Die Retina:** Der Augenbecher besitzt 2 Blätter. Aus dem inneren Blatt entwickelt sich die Retina, aus dem äußeren das Pigmentepithel des Auges.-- Zwischen beiden liegt ein Spaltraum, der sog. <Sehventrikel>. Er setzt sich über den Augenbecherstiel in den III. Ventrikel fort. -- Die Neuroepithelzellen des inneren Augenbecherblattes differenzieren sich zu den Sinneszellen Stäbchen und Zapfen, zu bipolaren Nervenzellen und zu Ganglienzellen. Die Ganglienzellen richten ihre Axone nach zentral zum Thalamus und zur Vierhügelplatte aus. -- Die Sinneszellen sind nach innen zum Sehventrikel hin orientiert. Die Nervenfasern laufen auf der Oberfläche der Retina zum Augenbecherstiel hin zusammen.

\***Der Nervus opticus und die Augenbecherspalte:** Die von der Retina zum Diencephalon verlaufenden Nervenfasern verwandeln schließlich den Augenbecher zum <Nervus opticus>. Gleichzeitig obliteriert der Sehventrikel.

Das Innere des Augenbechers und das Linsenbläschen werden von der Oberfläche der Gehirnanlage mit Blut versorgt. Ein Ast der Arteria ophthalmica, die A. hyaloidea tritt von medial und unten her in den Augenbecher ein. Die beiden Arterien vereinigen sich schließlich zu einem Bündel, das man die <Arteria centralis retinae> nennt.

Die embryonale Augenbecherspalte kann über die Embryogenese und Fetalperiode hinaus erhalten bleiben. Daraus kann ein sog. <Kolobom> oder speziell ein <Iriskolobom>, eine tumoröse Veränderung, entstehen.

**\*Die Entwicklung der Linse:** Das Linsenbläschen schnürt sich vom Ektoderm ab. Die Zellen einer hinteren Schicht verlängern sich zu Fasern und bilden den <Linsenhügel>. Sie produzieren spezifische Proteine, die zu sog. Linsenkristallen und intrazellulär abgelagert werden. Sie bestimmen die Brecheigenschaften der Linse.

Im vorderen Blatt der Linsenanlage teilen sich die Zellen. Proliferation, Migration und Differenzierung werden durch einen hormonähnlichen <Fibroblasten- Growth-Factor (=FGF) gesteuert.

Die Linsenfasern im Linsenhügel bilden den sog. <Linsenkern>, der vorne von einem kubischen Linsenepithel bedeckt wird, das vom vorderen Blatt des Linsenbläschens stammt. Bis zum 20. Lebensjahr entwickeln sich durch weitere Zellteilungen neue Linsenfasern, die sich auf den Linsenkern ablagern. (Siehe Abb. S. 271).

### Die sog. Hilfsorgane des Auges

**\*Die Choroidea und die Sklera:** Am Ende der Embryogenese werden der Augenbecher und die Linse noch von der schon erwähnten A. hyalonidea mit Blut versorgt. Danach obliteriert der durch den Glaskörper zur Linse ziehende Endast und der Stamm des Gefäßes wird zur <A. centralis retinae> (siehe oben). An der Blutversorgung beteiligt sich aber noch eine dem Pigmentepithel des Augenbechers anliegende Zellschicht, die gefäßreich ist. Diese Zellschicht ist der <Pia mater> des Gehirns ähnlich und enthält neben vielen Gefäßchen auch Pigmentzellen.

An die lockere Choroidea schließt sich nach außen eine feste, kollagenreiche Gewebsschicht an, die als <Sklera> bezeichnet wird. Sie entspricht in ihrem Aufbau der <Dura mater> und setzt sich direkt in eine Durahülle für den Nervus opticus fort.

Die <äußeren Augenmuskeln> stammen von früheren Myotomen (siehe oben). Sie inserieren in der Sklera und ziehen zur Dura des N. opticus am Foramen opticum. (Siehe Abb. s. 273).

**\*Die Kornea:** Nach vorn setzt sich die Sklera in das Stroma der Hornhaut (=der Kornea) fort. Zwischen der Hornhaut und der Linse entsteht im lockeren Bindegewebe als Spaltraum die <vordere Augenkammer>. Sie wird von einem flachen Epithel ausgekleidet, das vom Mesenchym abstammt und <Mesothel> genannt wird.

Von außen nach innen besteht die Kornea somit aus drei Schichten: Einer epithelialen Schicht aus Oberflächenektoderm, einer Schicht aus dichtem Bindegewebe, der <Substantia propria>, und aus einer flachen Epithelschicht, welche die vordere Augenkammer auskleidet. -- Die Transparenz der Hornhaut entsteht durch ihren besonderen Quellungszustand, der durch ATP-abhängige Ionenpumpen aufrechterhalten wird.

\*Das gefäßreiche lockere Bindegewebe zwischen der vorderen Augenkammer und der Linse ist eine Fortsetzung der Choroidea und wird <Membrana iridopupillaris> genannt. Nach der fertigen Ausbildung des Auges bildet sie sich zurück und gibt die Pupille zum Sehen frei.

Die Membrana iridopupillaris kann aber auch persistieren (nicht oblitterieren) und ein Netzwerk von bindegewebigen Fasern vor der Linse bilden. (Eine Operation ist nicht zu vermeiden).

\**Die Iris und der Ziliarkörper:* Sie entwickeln sich aus dem Rand des Augenbechers. Wenn sich dieser Rand umschlägt, dann trifft er auf die Pigmentschicht und verbindet sich mit ihr.

\*Der Ziliarmuskel, der Dilatator und der Sphincter werden als innere Augenmuskeln bezeichnet. Sie stammen vom Neuralektoderm des Augenbecherrandes ab und liegen im Mesenchym, das außen auf der Iris lagert.

Aus dem lockeren Mesenchym zwischen Linse und Ziliarkörper entwickeln sich die Aufhängefasern der Linse, über die durch Kontraktion oder Erschlaffung des Ziliarmuskels die Krümmung der Linse bei der Akkommodation reguliert wird.

\*Das Mesenchym und die gallertige Grundsubstanz bilden sich zurück, sodass um die Linse herum die hintere Augenkammer entsteht. -- Das Mesenchym im Augenbecher wandelt sich nach der Rückbildung der A. hyaloidea (siehe oben) in klare, gallertige Grundsubstanz um, die den <Glaskörper> des Auges bildet.

\*Von den Zellen des Ziliarkörpers wird <Kammerwasser> sezerniert, das aus der hinteren Augenkammer durch die Pupille in die vordere Augenkammer fließen kann und im <Augenkammerwinkel> in ein ringförmig verlaufendes Lymphgefäß (=den <Schlemm'schen Kanal>) aufgenommen wird.

### Die Augenlider und der "Tränenkanal"

\*Die Augenlider schieben sich als Falten aus Ektoderm und zugehörigem Mesoderm von oben und unten über das Auge. Am Ende der Embryonalperiode sind die Augenlider noch offen. In der Fetalperiode schließen sie sich. Das obere und untere Augenlid verwachsen miteinander. Sie öffnen sich erst wieder kurz vor der Geburt.

\*Die Unterseite der Lider ist von einer dünnen Epithelschicht mit lockerem, reichlich durchblutetem ektodermalem Bindegewebe bedeckt, das sich als <Konjunktiva> auf der Sklera des Augapfels fortsetzt.

\*Die Tränendrüse und der Tränenausgang sind ektodermale Strukturen. Der Tränennasengang entsteht als zelliger kompakter Stirnfortsatz und Oberkieffortsatz. Er bekommt erst kurz vor der Geburt ein Lumen. (Abb.S.273).

## 22. KAPITEL

### Die Entwicklung des Ohres

*\*Das Ohrbläschen und der Schlunddarm im Stadium 13:* Das Innenohr entwickelt sich aus dem Ohrbläschen, das Mittelohr aus der ersten Schlundtasche und der äußere Gehörgang aus der ersten Schlundfurche.

Im Stadium 13 ist der Embryo 4,6 mm lang. In diesem Entwicklungsstadium entwickeln sich das Ohrbläschen und der Schlunddarm mit der Schlundfurche aus Ektoderm.

*\*Die Umgestaltung zum Innenohr und Mittelohr:* Die Ohrplakode aus der sich das Innenohr entwickeln soll, wird im Stadium 12 von der Wand des Rhombencephalons im Ektoderm induziert. Es senkt sich im Stadium 12 zum Ohrgrübchen ein.

Aus dem Ohrbläschen wandern dann Neuroblasten für das Ganglion vestibulocochleare aus. -- Nach oben wächst der <Ductus endolymphaticus> aus. Er hat am oberen Ende eine ampulläre Erweiterung, die nach dem Einschluss des Ohrbläschens in das knöcherne Felsenbein unter die Dura zu liegen kommt und als Druckausgleichsgefäß für die Endolymphe dient. -- Aus dem Ohrbläschen gehen durch weitere Umwandlungen die Bogengänge und die Schnecke des Innenohres hervor.

*\*Das Mittelohr und die Gehörknöchelchen:* Das Mittelohr entsteht aus der ersten Schlundtasche. Die Verbindung zum Rachenraum bleibt als <Tuba auditiva> erhalten. -- Aus dem Entoderm der ersten Schlundtasche und dem Ektoderm der ersten Schlundfurche entsteht das <Trommelfell>. Die ursprünglich vorhandene Kontaktzone zwischen Ektoderm und Entoderm löst sich wieder auf. Zwischen die beiden Epithelblätter wandert Mesoderm ein. -- In der Verlängerung des ersten und des zweiten Schlundbogens entstehen im lockeren Mesenchym Zellverdichtungen für die Entwicklung der Gehörknöchelchen. Der <Hammer> (=der Malleolus) und der Amboß (=der Inkus) stammen vom Knorpel des ersten und der <Steigbügel (= Stapes) vom Knorpel des zweiten Schlundbogens ab.

*\*Die Paukenhöhle:* Sie geht aus der ampullären Erweiterung der ersten Schlundtasche, wo auch die Tuba auditiva abgeht, hervor. Sie dehnt sich im lockeren Bindegewebe des Mesenchyms im Innern der knorpeligen Ohrkapsel aus und bildet die Paukenhöhle. -- Das Entoderm der Schlundtasche überzieht dabei die Gehörknöchelchen und legt sich von innen dem späteren Trommelfell an. -- Nach der Geburt werden in gleicher Weise parallel zur Ausweitung der Nasenrachenhöhle die Kammern im Warzenfortsatz (siehe Abb. S. 275) pneumatisiert und mit Entoderm ausgekleidet.

*\*Das Innenohr:* Das Innenohr mit dem Labyrinth wird von der knorpeligen Ohrkapsel eingeschlossen. Zwischen Innenohr und Mittelohr liegt dann der Nervus facialis in einem Kanal des späteren Felsenbeins. Er ist der Nerv des späteren Felsenbeins und zieht bereits im Stadium 13 zwischen dem Ohrbläschen und der ersten Schlundtasche hindurch.

*\*Der äußere Gehörgang:* Er entwickelt sich aus der ersten Schlundfurche. Nach Auflösung der ursprünglichen Kontaktzone zwischen Ektoderm und Entoderm (siehe oben) verlängert sich der äußere Gehörgang als kompakter ektodermaler Epithelzapfen in die Tiefe zur <Gehörplatte>. Die Gehörplatte wird im 7. Monat sekundär kanalisiert. Das Trommelfell ist innen vom Entoderm der Paukenhöhle und außen vom Ektoderm des äußeren Gehörgangs bedeckt. Beide schließen eine

mesodermale Lamelle ein, in die der "Griff" des Hammers eingelassen ist. (Siehe Abb. S. 275 in Taschenbuch der Embryologie von U.Drews).

### Umgestaltung des Ohrbläschens zum Labyrinth

\*Ohrbläschen im Stadium 15. Das Ohrbläschen mit dem Ductus endolymphaticus kann im Stadium 15 und einem 9 mm großen Embryo in einen oberen kolbenförmigen Abschnitt, aus dem der Vestibularisapparat entsteht und einen unteren Abschnitt, aus dem die <Cochlea> entsteht, unterteilt werden.

\*Die aus dem Ohrbläschen ausgewanderten Neuroblasten bilden das <Ganglion vestibulocochlearis>, das schon eine Gliederung der auswachsenden Nervenfasern in den <Nervus cochlearis> und den <Nervus vestibularis> erkennen lässt.

\*Entwicklung der Bogengänge im Stadium 16. In der Anlage des sog. <Vestibularisapparates> kann oben der sog. <Utrikulus> mit den Bogengängen und unten der <Sakkulus> abgegrenzt werden. -- Die Bogengänge entstehen als flache, halbkreisförmige Aussackung des Ohrbläschens, deren zentrale Wandabschnitte sich aufeinander legen und obliterieren.

\*Den Vestibulumapparat nennt man Vestibulum, weil er den Eingang in die Schnecke vorzeichnet.

\*Die Entwicklung der "Schnecke" im Stadium 23. Die Schnecke (=cochlea) entwickelt sich zusammen mit der <Gehörknöchelchenkette>. Sie wächst aus dem Sakkulus nach unten aus und ist nur noch durch einen engen Gang mit dem Utrikulus verbunden.

\*Die Differenzierung der Sinneszellen: Die Sinneszellen in der Wand des Ohrbläschens ragen mit ihren Spitzen in die Endolymphe hinein, die das Ohrbläschen ausfüllt. Die Sinneszellen findet man später wieder in Erweiterungen der Bogengänge am Abgang des Utrikulus und des Sakkulus. -- In der Cochlea sitzen sie als Haarzellen (siehe oben) in einer Leiste des sog. <Corti'schen Organs> (siehe Abb. 277). Sie tragen jetzt Kinozilien und Sterozilien, die mit Aktinfilamenten in der Zelloberfläche verankert sind. Das Ausmaß der Bewegung der Sterozilien gegenüber dem Bewegungsausmaß der Kinozilien löst eine Depolarisation aus. Sie ist der Stärke der Auslenkung der Sterozilien und der Richtung ihrer Auslenkung proportional. -- Die Zilien sind in der sog. <Kutikularplatte> verankert. Die Kutikularplatte besteht aus intrazellulären Mikrofibrillen, die sich zwischen Kontaktzonen der Zellen ausspannen. -- Die Zilien sitzen in einer festen extrazellulären Gallertsubstanz, die von einer Glykokalix genannten Schicht der benachbarten Stützzellen gebildet wird. Es wurde beobachtet, dass diese Gallertschicht den durch die Bewegung der Endolymphe auf Sinneszellen ausgelösten Reiz synchronisiert und verstärkt.

In der Ampulle der Bogengänge bildet die Gallerte die Kupula, die sich gegenüber der Crista der Sinnezellen bewegt. -- In der Makula des Utriculus und des Sakkulus kann eine <Statokonienmembran> genannte Membran identifiziert werden, in die Otolithen aus Calciumsalzen eingelassen sind. -- Im Corti'schen Organ ist es eine <Membrana

tectoria>, die von den Stützzellen aus einem Limbus des Corti'schen Organs ausgeht und die beschriebene Funktion tätigt.

**\*Was bezeichnet man nun noch als "Perilymphraum“?**

\*Das aus dem Ohrbläschen entstandene Labyrinth wird von der knorpeligen Ohrkapsel eingeschlossen, die später verknöchert. Dabei bleibt ein Saum von lockerem Bindegewebe zwischen der Basalmembran des aus dem Ohrbläschen entstandenen häutigen Labryinths und der Ohrkapsel übrig. Die Räume des Labryinths konfluieren und bilden dadurch einen <Endolymphraum>, der über ein Gangsystem mit dem Liquorraum der Arachnoidea kommuniziert.-- In der Schnecke wird dieser Perilymphraum zur <Scala vestibuli> und zur <Scala tympani> (siehe Abb. 277), die später konfluieren.

**Die Verlagerung der primären Kiefergelenke in die Gehörknöchelchenkette**

**\*Das primäre Kiefergelenk entwickelt sich aus den Schlundbögen:** Der primäre Ober- und Unterkiefer entsteht aus der Verschmelzung von Knorpellementen der kranialen Schlundbögen. Das primäre Kiefergelenk zwischen dem Oberkiefer und dem Unterkiefer ist schon als "gelenkige" Verbindung des oberen und unteren Schlundbogens vorhanden. Im Rahmen der Weiterentwicklung der Schlundbögen, zu der auch die weitere Entwicklung des Kiefergelenks zählt, verlagert sich die erste <Schlundfurche> nach oben. Das kiefergelenkbildende Segment des zweiten Schlundbogens entwickelt sich gleichzeitig zu einem Element, das die Kieferknochen beweglich mit der Schädelbasis verbindet.

**\*Die Entwicklung des sekundären = definitiven Kiefergelenks:** Mit den beschriebenen Segmenten des primären Kiefergelenks wird ein sekundäres = definitives Kiefergelenk entwickelt, das den Verschluss der <Mundspalte> möglich macht. Diese Entwicklung zielt darauf ab, dass dem geborenen Kind das Saugen ermöglicht wird

\*Die weitere Entwicklung muss nun wieder auf die Entwicklung des Gehörs zurückgreifen. Das primäre Kiefergelenk spielt nämlich eine Rolle in der Entwicklung der Gehörknöchelchen. Das primäre Kiefergelenk zwischen dem Unterkiefer und dem distalen Segment des zweiten Schlundbogens wird zum <Hammer und zum Amboß>, und eine sog. Kolumella\* wird zum <Steigbügel>. Die Schallübertragung über die Gehörknöchelchenkette ermöglicht die Regulation der Empfindlichkeit in der Schallübertragung durch eine unterschiedliche "Vorspannung" des Mukulus stapedius und des Muskulus tubae auditiva, die sich in dieser Entwicklung aus Mesoderm bilden. (Kolumella: Erklärung in der Legende zur Abb. 279). (\*In dem Wort steckt das Wort Kolumna, es muss daher identisch sein zum Wort „Säule“).

**\*Die Schlundbogenknorpel und die Gehörknöchelchen als Gelenkbildner:** Das Gelenk zwischen dem Hammer und dem Amboß ist aus der Entwicklung des ersten und des zweiten Schlundbogens entstanden. -- Die ursprüngliche Verbindung zur Schädelbasis (=die Komullela) entwickelte sich zum Steigbügel, der nun den Amboß mit der Ohrkapsel (siehe oben) und dem Innenohr verbindet. -- Das sekundäre Kiefergelenk entsteht zwischen dem desmal (=bandartig) verknöchernden Unterkiefer und dem Schläfenbein. -- Am Ende dieser Entwicklung verlieren die Gehörknöchelchen ihre Verbindung zu den Schlundbögen. (Sie stellen aber das Ergebnis der Schlundbogenentwicklung dar).

\*Der Nervus facialis (VII. Hirnnerv) ist der Nerv des zweiten Schlundbogens. Sein Hauptstamm zieht zwischen dem Innenohr und dem Mittelohr (wo sich die Gehörknöchelchen befinden) hindurch und verlässt parallel und hinter dem Prozessus styloideus den knöchernen Schädel. -- Die Chorda tympani ist der vor der Schlundfurche (siehe oben) vorbeiziehende Ast dieses Schlundbogennerven. Das Faserbündel enthält sympathische Fasern für das Ganglion submandibulare und sensorische Geschmacksfasern für die vorderen zwei Drittel der Zunge.

### Die Entwicklung der Ohrmuschel

Die Differenzierung der Gehörknöchelchenkette und die Vergrößerung der Paukenhöhle geht mit einer Verlängerung und Vertiefung des äußeren Gehörgangs einher. (Diese Veränderungen entsprechen der Entwicklung der sog. Gehörgangssplatte, einer ektodermal-mesodermalen Zellplatte). -- Die <Ohrmuschel> entsteht aus 6 <Ohrmuschelhöckern> (=Aurikularhöckern), die sich um die erste Schlundfurche herum anordnen. Aus den vorderen 3 Höckern entstehen der <Tragus> und die <Helix> der Ohrmuschel, aus den 3 hinteren der <Antitragus> und die <Anthelix>. (Siehe Abb. S. 279 im Taschenbuch von U. Drews). 23. KAPITEL Die

## 23. KAPITEL

### Entwicklung von Herz und Gefäßen

(Die Entwicklung des Herzens lässt sich nur phänotypisch verstehen. Die Entwicklung geht von einer <pulsierenden Herzschleife> aus. Das Pulsieren der Herzschleife wurde nach den Angaben von Lennart Nilsson Stockholm bereits 24 Tage nach der Befruchtung der Eizelle beobachtet.).

(Eine Darstellung der Herzentwicklung in Skizzen ist mir nicht möglich. Ich muss also auf Bilder im Taschenbuch von U. Drews verweisen, die jedoch schwer zu interpretieren sind. Ergänzend kann auch auf den fotografischen Bildband von Lennart Nicolsson – aus dem Jahr 2009 hingewiesen werden, das im Goldmann-Verlag erschienen ist..- Trotz meines zeichnerischen Defizits habe ich in der Abb.13 einige Themen in Skizzen dargestellt. 13a: Die Lage des Herzschlauches, 13b: Darstellung des Herzschlauches im Stadium der „embryonalen Abfaltung“ – (siehe Text), 13c: Der Herzschlauch als Verschmelzungsprodukt, 13 d: Die Lage der kardiogenen Platte, 13f: Endokardkissen im Atrioventrikularkanal, 13g: Entwicklung der Derivate der VI Aortenbögen).

Zunächst müssen wir aber die Kreislaufsysteme insgesamt verstehen.

### Die Kreislaufsysteme

\*Der embryonale Kreislauf weist in Details auf die phänotypische oder evolutionäre Entwicklung hin. Reste von Kiemengängen am Hals sind ein Beispiel für diese Entwicklung, die der Embryo in seiner Ontogenese durchmacht. Zu einer nur phänotypisch zu verstehenden Entwicklung gehört der erste Kreislauf, der sich im Embryo entwickelt, der als <Darm-Leber-Kreislauf> bezeichnet wird. Bei dieser Namensgebung muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Darm, die Leber und

das Herz noch gar nicht entwickelt sind, sondern nur als <Anlage> für diese Organe verstanden werden können. Dieser erste, oft nur hypotetisch verstandene Kreislauf, ist erforderlich, weil Nahrung und Sauerstoff im Embryo transportiert werden müssen. Aus diesem Darm-Leber-Herz-Kreislauf entwickelt sich dann der sog. <**Dotterkreislauf**>. (Wie sich vor dem genannten Darm-Leber-Herzkreislauf aus Zellmaterialien der Morula, der Blastocyste, in der frühen Embryoentwicklung die genannten Organanlagen und Organe entwickeln wird später dargestellt).

Der Dottersackkreislauf, der sich später zum Pfortaderkreislauf umgestaltet, ist der erste Hinweis, wie der werdende Embryo mit Nahrung versorgt wird. Seine Entwicklung legt fest, dass das Blut im Embryo von der Plazenta (siehe im Kapitel der Plazenta- und Dezidua-Entwicklung) unter dem Einfluss des Trophoblasten der Blastocyste zum und vom Herzen verläuft.

Dieser sog. <**Plazentakreislauf**> entsteht schon bevor sich andere Gefäßsysteme entwickeln. So entsteht z. B. der <**Lungenkreislauf**> erst spät in der Ontogenese. Er entwickelt sich aus einem primären Kapillarnetz im hinteren Schlunddarmbereich, das Blut aus der Schlundbogenarterie zugeführt bekommt. Schon in der Embryonalphase entwickeln sich dann auch blutabführende Gefäße aus der sich entwickelnden linken Herzvorkammer, welche das Blut aus der Lunge aufnahm, unter Umgehung der Leber.

#### Die Entwicklung des sog. <Herzschlauches>

Das Herz entsteht direkt unter dem schon genannten Schlunddarm und wölbt sich in die Leibeshöhle, die noch kein Zwerchfell kennt, vor. (Trotzdem wird aus didaktischen und funktionellen Gründen) bereits von einem vorderen Abschnitt der Leibeshöhle gesprochen, welche als <Perikardhöhle> bezeichnet wird, die von einer <Peritonealhöhle> getrennt ist.

Aus einem sich bildendem <**Herzblastem**>, das als Keimscheibe über die sich bildende Herzanlage *legt, entsteht der <Herzschlauch>*, in dem noch keine Septen zu erkennen sind (Abb. 13h. Die Abb. stammt aus dem Bildband Lennart Nilsson, Bild 24, das mir zur Verfügung gestellt wurde). Es zeigt den Herzschlauch unter der Schlundbogen-Darm-Anlage.

Er entsteht im zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Plazentakreislaufs als unpaare Anlage vor der sog. Kopffalte "außerhalb des Embryos" (!! ) Später wird diese Anlage dann unterhalb der Schlundbögen (siehe Abb.) in den Bereich unter den Vorderdarm in den Embryo integriert. Nach dieser Verlagerung werden die Abschnitte in der arteriellen Ausflussbahn (=ventrale Aorta) und in der venösen Einflussbahn (= Sinus venosus) gebildet. Für diese Entwicklung muss betont werden, dass kein ventrales Mesokard entsteht.

Die genannten Entwicklungsschritte geschehen im Carnegie Stadium 11. In diesen Entwicklungsschritten des Herzschlauches, der Ein- und Ausflussbahn des Herzens entstehen auch die meisten Herzfehlbildungen, wozu auch die sog. <engen Koronararterien> gehören, die schon in jungen Jahren zu Angina pectoris oder sogar zu Herzinfarkten führen können. Ihre fehlgeleitete Entwicklung geht auf diese Entwicklungsschritte zurück.

Rückblickend müssen wir feststellen, dass alle bisher genannten Entwicklungen auf eine <pulsierende Herzsleife>, eine einzige, aus gleichartigen Zellen entstandene Zellschicht zurückgeführt werden können (Abb. 13b). Ob sie ektodermaler, enterodermaler oder mesodermaler Genese sind wird nicht klar.

(Bevor wir nun die Entwicklungen des Sinus venosus, der Vorhöfe, der Aus- und Einflussbahnen, der Arterien und Venen des Kreislaufes im Detail besprechen wollen, werden die Kreislaufsysteme des Embryos unter die Lupe genommen).

## 24. KAPITEL

### Kreisläufe des Embryos

\*Der Körperkreislauf: Die teilweise schon entwickelte Herzanlage liegt im Carnegie Stadium 11 vor dem sich entwickelnden Vorder-Darm. Sie ist die bereits erwähnte <Pulsierende Herzsleife> (Abb. 13b und 13h). Die Herzsleife ist eigentlich eine imponierende große "Arterie". Das Blut fließt durch diese Herzsleife in einen Abschnitt, der zur Aorta wird und von dort in mehrere <Aortenbögen>. Diese Aortenbögen umgeben den Schlunddarm und sind nomenklatorisch mit den Schlundarterien identisch. Aus den Aortenbögen gelangt das Blut in die schon entwickelte absteigende Aorta, aus der bereits Segmentarterien für die Versorgung der segmental angeordneten Muskeln und Organe entspringen (Abb. 13g).

Der Rückfluss des Blutes erfolgt über sog. Kardinalvenen. Die Nomenklatur unterscheidet zwischen einer hinteren und einer vorderen Kapitalvene. Diese Kardinalvenen vereinigen sich auf jeder Körperseite in einem gemeinsamen Stamm, der das Blut in die Einflussbahn ins Herz führt. Dieser gemeinsame Stamm bringt das Blut in den <**Sinus venosus**>, ohne die Leber zu durchströmen. (Um das System wirklich verstehen zu können muss die Abb. auf Seite 283 im Taschenbuch der Embryologie von Ulrich Drews angesehen werden, der uns im Seminar Embryologie die Kreislaufsysteme des Embryos erklärte!). (Das Wort „Sinus“ meint immer eine „Ausbuchtung, eine Tasche“. Der Sinus venosus ist ein Vorläufer des Sinus cordis, der aber noch im venösen Gefäßschenkel, nicht im Vorhof des Herzens liegt. Er meint die Erweiterung des venösen Gefäßsystems nach der Vereinigung der Kardinalvenen bevor sie dann zur venösen Einflussbahn des Herzens führt. Nach dem Abschluss des venösen, herznahen Gefäßsystems erscheint die Bezeichnung Sinus venosus nicht mehr. Die Bezeichnung ist also auf das embryonale venöse Gefäßsystem vor dem noch embryonalen Herzen konzentriert).

Von der Vereinigung der oberen und der unteren Kardinalvene zweigt dann von dorsal nach ventral verlaufend eine Vene ab, die zur oberen und unteren V. Cava wird. Diese **Vena cava mündet kurz vor ihrer Mündung ins weitgehend entwickelte Herz in den Sinus venosus und kurz danach in den Sinus cordis im oberen rechten Vorhof**. (Diese Nomenklatur ist zunächst etwas verwirrend, sie wird jedoch verständlicher, wenn man den Begriff des Sinus venosus auf die embryonale Entwicklung und den Begriff Sinus cordis auf das ausgebildete Herz bezieht. Die Namen werden zudem auf verschiedene, aber benachbarte Regionen bezogen verwendet).

*\*Die Entwicklung des Dotterkreislaufes:* Der schon oft erwähnte Dottersack entwickelt sich durch eine Vergrößerung und Vermehrung von dotterreichen Zellen im Entoderm des Embryos. Im visceralen Mesoderm des Dottersacks entstehen Gefäße, die als <Dotter-Venen das dotterreiche = nährstoffreiche Blut zur Leber führen. Von der Leber fließt das Blut dann in den Sinus venosus des sich entwickelnden Herzens. Die Wand des Dottersacks wird von Segmentarterien der Aorta, welche von dorsal nach ventral in die Wand des Dottersacks ziehen, mit sauerstoffangereichertem Blut versorgt. Diese segmentalen Arterien vereinigen sich später zur <A. mesenterialis superior>.

In den Gefäßplexus der Dottersackwand entstehen Stammzellen fürs Blut und gleichzeitig auch die UR-Keimzellen.

Vor der ausreichenden Entwicklung der Plazenta übernimmt der Kapillarplexus im Dottersack neben der Ernährung des Embryos auch die (innere) Atmung. Die Dottersackvenen sind zugleich aber auch die Vorläufervenen für den Portalkreislaufs.

*\*Der Plazentakreislauf:* Der Plazentakreislauf übernimmt die Ernährung und die Atmung des Embryos vom Dotterkreislauf. Zu ihm gehören auch die Arterien, die bereits im Dotterkreislauf vorhanden waren und paarig aus der Aorta entspringen. Die Nabelarterien, die aus der Plazenta kommen, verlaufen beidseits des Darmrohrs in einer visceralen Mesodermschicht, die auch die <Allantois> umgibt und zum sog. Haftstiel der Plazenta wurde.

Das Blut läuft über die Nabelvenen in den Embryo zurück. Die Nabelvenen treten aus dem Haftstiel in den Embryo ein und ziehen in einer parenteralen Mesodermschicht am Dottersack vorbei bis zur vorderen Darmfalte. „Darmfalte“ nennt man die Verbindung des Dottersacks mit dem Darm. Dort fließt das Blut durch die Sinusoide der Leber(-anlage) in der die aus der Plazenta kommenden Nahrungsstoffe verstoffwechselt werden, sobald die Leber ausreichend entwickelt ist. Danach fließt das Blut durch den Sinus venosus in die Einflussbahn des Herzens. Gegen Ende der Schwangerschaft führt der Ductus venosus den Hauptteil des Blutvolumens am Kapillargebiet der Leber vorbei. Nur auf dem Weg einer funktionierenden Plazenta und eines funktionierenden embryonalen Kreislaufs (wie er in den Abb. 283 beschrieben ist), kann den Embryo nach der Nidation der Blastozyste am Leben erhalten.

*\*Der Lungenkreislauf:* Die **Entwicklung der Lunge** beginnt mit einer <Lungenknospe> im unteren Schlunddarmbereich. (Anatomisch gesprochen entsteht die Lungenanlage in der ventralen Wand des Schlunddarms, also des späteren Larynxbereiches des Vorderdarms. Sie wird schon in der Embryonalentwicklung angelegt, obwohl die Lungenatmung erst nach der Geburt gebraucht wird. Die Lungenknospe entwickelt sich zu einem <Lungendivertikel>, das arteriell von Ästen aus dem sechsten Aortenbogen versorgt wird (Abb 283 im Taschenbuch U. Drews). Lungenvenen gehen aus einem kleinen Venenplexus hervor, der den unteren Schlunddarm drainiert und mündet direkt in den Vorhofabschnitt der Herzsleife.

\*Parallel zur Anlage des Lungenkreislaufes entwickelt sich die Septierung des Herzens. Sie ist bis zur Geburt in der Regel ganz abgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Geburt funktioniert das Herz daher "schlagartig". Der sog. Lungenkreislauf geht abrupt in den am Beginn des Kapitels beschriebenen Körperkreislauf über. (Siehe Abb. 283).

## Die Entstehung des Herzschlauches im visceralen Mesoderm

Nach der Beschreibung der <Kreisläufe des Embryos> soll nun die Entstehung des Herzschlauches im visceralen Mesoderm beschrieben werden.

Das viscerale Mesoderm ist das Mesoderm, das in der Brust und Bauchhöhle die mesenchymalen Gewebe bildet, das die Organe im Brust- und Bauchraum umgibt.

\**Die Lage des Herzschlauchs:* Der Herzschlauch liegt in einem Querschnitt des Embryos dorsal des Vorderdarms. Er beginnt seine Entwicklung kaudal durch die Verschmelzung der paarig angelegten Dottervenen und setzt sich nach kranial in die paarig angelegte Aortenbögen fort.

\**Das Herzblastem zur Zeit der sog. Abfaltung der Embryoanlage:* Das Herzblastem bildet sich im visceralen Mesoderm der Keimscheibe über dem Dottersack. (Abb.13a). Zwischen der Mesodermschicht und dem Dotterentoderm entstehen Kapillarenareale, die beidseits zu einem durchgehenden <Endokardschlauch> verschmelzen.

\**Die Abfaltung des Embryos:* Bei der Abfaltung des Embryokörpers vereinigen sich die rechte und die linke Anlage des Herzens in der Mittellinie. In der entstehenden Fusionslinie löst sich die Entodermeschicht auf, die beiden Anlagen haben sich fusioniert.

\**Die Verschmelzung der rechten und der linken Herzanlage:* Die paarigen <Endothelschläuche> verschmelzen zu einem einheitlichen Endothelschlauch. In der darüberliegenden visceralen Mesodermschicht differenzieren sich die entodermalen Zellen zu Herzmuskelzellen (=zum Myokard). Wenn die Pulsation der Herzmuskeln beginnen, löst sich der Herzschlauch zunächst vom Dottersack und danach auch vom Schlunddarm. Das dorsale und das ventrale Mesokard lösen sich auf. (Warum das Myokard zu pulsieren beginnt ist nicht geklärt; es muss sich um die Entstehung elektromagnetischer Gradienten handeln, die im Sinusknoten aufgebaut werden).

\**Die Differenzierung des Myokardmantels:* Nach dem Abschluss der Abfaltungsbewegung lösen sich die Mesodermzelladen auf. Die überbleibenden Mesodermzellen differenzieren sich zu Herzmuskelzellen. Der Myokardmantel grenzt sich gegen die Perikardhöhle, die sich jetzt ausgebildet hat, deutlich durch eine dünne mesothelartige Zellschicht (=dem Epikard) ab. Das Herz beginnt in der Regel rhythmisch zu pulsieren. Die Kontraktionswellen entstehen in der Einflussbahn, also an der Mündung der Dottervenen ins Myokard und setzen ihre Pulsationswelle nach kranial bis zur Ausflussbahn am Übergang des Myokards in die Aortenwand fort. Zwischen dem Myokard und dem Endokard liegt ein Spaltraum, der von einer gallertigen Flüssigkeit ausgefüllt wird. Man nennt sie die <Herzgallerte>. (Siehe Abb. 285 im Taschenbuch von U. Drews).

## Das Herz im Allgemeinen und im Detail

**Allgemeines:** Das Herz ist das erste Organ, das im menschlichen Embryo eine Funktion aufnimmt. Der pulsierende Herzschlauch "treibt" den Plazentakreislauf "an". Der Dotterkreislauf wird gleichzeitig angelegt. Der Plazentakreislauf bildet sich bald danach aus und ist möglicherweise die Ursache, dass das Herz als einziges Organ vor der Entwicklung einer Keimscheibe und vor der Abfaltung des Embryos entsteht.

*\*Die Lage der sog. kardiogenen Platte:* Das Herzblastem liegt beim menschlichen Embryo hufeisenförmig vor der <Kopffalte> (Abb. 13h). -- Zunächst bildet sich zwischen einem parietalen Gewebsblatt und einem visceralen Blatt des Mesoderms ein Spaltraum aus. Er gehört zum vorderen Abschnitt des sog <embryonalen Zöloms>, der sich zur <Perikardhöhle> weiter entwickelt. Die Perikardhöhle öffnet sich nach kaudal über sog. Zölkomkanäle in die Chorionhöhle (dem extraembryonalen Zölkom). -- Das viscerale Mesoderm am Boden der Perikardhöhle ist die Anlage für das Myokard, die als <kardiogene Platte> bezeichnet wird. Zwischen der kardiogenen Platte und dem Entoderm entstehen Kapillarsprossen, die sich zum Endokard vereinigen (Abb. 13).

*\*Die Verlagerung der Herzanlage unter den Vorderdarm (Abb. 13h):* Im Rahmen der Aufrichtung der Kopfplatte und der Einstülpung der Vorderdarmanlage verlagert sich die Herzanlage unter den Vorderdarm. Sie wird dadurch relativ zum Embryonalkörper um rund 180 Grad gedreht. Durch diese Drehung wird die kardiale Anlage direkt unter den Vorderdarm gelegt. Sie wird dann von der sich nach unten anschließenden Perikardhöhle bedeckt (Abb. 13). Die kardiogene Anlage (auch Platte genannt) umschließt dann als Myokardmantel den <Endokardschlauch>, der sich aus den konfluierenden Kapillarsprossen unter dem Vorderdarm entwickelt (Abb. 13).

*\*Die Lage des Herzschlauches im Stadium 11?* In der Einflussbahn des Herzens vereinigen sich die Dottersackvenen aus dem visceralen Mesoderm des Dottersacks, die Nabelvenen, aus dem parietalen Mesoderm der noch nicht abgefalteten Leibeswand und die Stämme der Kardinalvenen, die das Blut aus den dorsal von der Aorta gelegenen Kardinalvenen am Vorderdarm vorbei nach ventral führen. Die Venenstämme vereinigen sich zum quer verlaufenden Sinus venosus (siehe oben) in der Einflussbahn des Herzens. Der Sinus venosus liegt zu diesem Zeitpunkt in einer Platte aus visceralem Mesoderm zwischen vorderer Darmpforte und der Perikardhöhle, die als <Septum transversum> bezeichnet wird. (Abb. 13).

*\*Die arterielle Ausflussbahn:* Der Herzschlauch setzt sich kranial in den paarigen ersten Aortenbogen und die dorsale Aorta fort. Unter dem ersten Aortenbogen entstehen die Kapillarsprossen für den zweiten Aortenbogen.

*\*Die Perikardhöhle und die Zölkomkanäle:* Die Auskleidung der Perikardhöhle geht in einer Umschlagsfalte an der Außenbahn des Herzschlauches in das Epikard über. Durch die Rückbildung des dorsalen Mesokards entsteht zwischen beiden Umschlagsstellen der <Sinus transversus> der Perikardhöhle; er ist eine Durchtrittsstelle für den tastenden Finger zwischen Einfluss- und Ausflussbahn am erwachsenen Herzen. -- Der Sinus obliquus der Perikardhöhle entsteht durch die Verlagerung der venösen Einflussbahn nach oben und nach rechts unter der nach links gerichteten Herzspitze. -- Im Embryo öffnet sich die Perikardhöhle über die dorsal von den Schenkeln des Sinus venosus gelegenen Zölkomkanäle beiderseits in die Chorionhöhle.

### Die Entstehung der Herzschleife

"Die Herzschleife (Abb. 13) ist ein Begriff, der erklären soll, dass eine Schleife durch die Verlängerung des an der Einflussbahn und an der Ausflussbahn der Perikardhöhle fixierten Herzschlauchs entsteht". Er besagt, dass der Herzschlauch und dadurch die

Einflussbahn und die Ausflussbahn im Wachstum verlängert wird. Da beide Bahnen in der Perikardhöhle fixiert sind, entsteht eine Schleife aus dem Schlauch (Abb. 13 e).

Die Einflussbahn wird dabei zudem nach oben und dorsal verlagert, macht also zugleich auch eine Drehung durch. Gleichzeitig wird der Vorhofabschnitt des Herzens und ein Teil des Sinus venosus in die Perikardhöhle "aufgenommen" = einbezogen.

In der Embryonalzeit wird die Herzschleife zum vierkammerigen Herzen umgewandelt. Der Plazentakreislauf wird dadurch aber nicht unterbrochen. -- Die Herzschleife macht auch die Abschnitte des definitiven Herzens deutlich. Sie zeigt den Weg, den das Blut durchs Herz nehmen muss.

\*Aus dem Sinus venosus wird dabei nomenklatorisch der <Sinus cordis> (nicht ganz richtig, siehe Text oben). Aus dem absteigenden Schenkel der Herzschleife entsteht der linke Ventrikel und aus dem aufsteigenden Schenkel der rechte Ventrikel. (Die Schleife verdeutlicht auch, dass eine Drehung stattfand). -- Der Trunkus des Herzschlauches (=der Ausführungsabschnitt) neigt sich und wird durch die Spirale des Septums zwischen rechts und links in den Stamm der Aorta und den Stamm der Arteria pulmonalis aufgeteilt. (Das Septum trennt also das bisher gemeinsame Rohr in zwei Hälften).

### Die Umgestaltung der Herzschleife zum definitiven Herzen

**Die Herzschleife:** Die Herzschleife wölbt sich zunächst in der Medianlinie nach ventral vor und neigt sich danach nach rechts. Im Gegensatz dazu weist die Herzspitze des definitiven Herzens nach links. Diese Drehung kommt dadurch zustande, dass sich der linke Ventrikel im absteigenden Schenkel der Schleife vergrößert. -- Der ursprünglich nach rechts gerichtete Scheitel der Herzschleife liegt schließlich im unteren Abschnitt des rechten Ventrikels, (wurde also auch gedreht), der seinerseits ventral auf dem großen linken Ventrikel zu liegen kam. Die Spitze des rechten Ventrikels liegt also nach links vor den linken Ventrikel gedreht.

(Alle Bemühungen der Embryologen, die funktionelle Herzschleife zu erforschen und zu erklären, kann als Ergebnis in einem Satz zusammengefasst werden, der besagt, dass die Herzschleife Folge einer Verlängerung der Bahnen und einer dabei stattfindenden Drehung der vertikalen Herschlauch-Achse ist).

### **\*Die parallelen laminaren Blutströme durch den Herzschlauch und das definitive Herz**

Durch die Asymmetrien in der Entwicklung der Herzschleife, die am Ende die Richtung der Blutströme anzeigt, entstehen zwei laminare Blutströme, einer im linken und der andere im rechten Herzen.

\*Die Einflussbahn des Herzens verlagert sich nach rechts. Der Hauptblutstrom aus der Nabelvene tritt durch die Vena cava inferior in den rechten Vorhofabschnitt ins Herz, fließt danach vom rechten Vorhof durch eine Öffnung im Vorhofseptum in den linken Vorhof, von dort in die linke Kammer und wird durch den Stamm der Aorta "ausgeworfen".

Ein sog. "Nebenblutstrom" entsteht durch die von oben kommende Vena cava superior. Dieser "Nebenblutstrom" unterkreuzt im rechten Vorhof den Haupblutstrom und gelangt ins rechte Herz. Er verlässt das Herz wieder über den Truncus pulmonalis.

Der Nebenblutstrom fließt dann durch den Ductus arteriosus (=Ductus Botalli) und vereinigt sich in der absteigenden Aorta wieder mit dem Hauptblutstrom (denn das Nebenstromblut soll noch nicht in der Lunge oxygeniert werden).

### Die Kanalisation der Blutströme durch Septen und Klappen

\*Die beiden Blutströme werden durch ein <Vorhofseptum> und durch ein <Kammerseptum> voneinander getrennt.

\*Das Vorhofseptum besteht aus 2 Blättern mit gegeneinander versetzten Durchtrittsöffnungen für den Hauptblutstrom aus der Vena cava inferior. Sie sind so angeordnet, dass sie sich nach der Geburt beim Anstieg des Druckes im linken Vorhof wie ein Ventil aneinander legen und die Öffnung verschließen.

\*Das Kammerseptum besitzt einen muskulären Anteil, der aus der Einfaltung des Myokards zwischen dem linken Ventrikel im absteigenden Schenkel der Herzsleife und dem aufsteigenden Schenkel der Herzsleife entsteht. Ein membranöser Anteil umschließt dieses Septum am Ende der Entwicklung des muskulären Anteils. Diese Membran verbindet auch den muskulären Abschnitt des Kammerseptums mit der <Atrioventrikularebene (= Klappenebene)> und der Basis des Vorhofseptums.

\*In der genannten Klappenebene entstehen nun die Atrioventrikularklappen, die Aortenklappe und die Pulmonalklappe. Die beiden Klappen in der Ausflussbahn des Herzens kommen aufgrund der Verlängerung und Drehung der Herzsleife ventral von der Atrioventrikularklappe (=der Tricuspidalklappe und der Mitralklappe) zu liegen.

\*Über dem muskulären Kammerseptum drehen sich die laminären Blutströme spiralförmig. Beide werden durch ein spiralförmig gedrehtes Septum gegeneinander abgegrenzt, das auch den Stamm der Aorta und der Arteria pulmonalis voneinander trennt. (Siehe Abb, 289).

### Die Umgestaltung des Sinus venosus

\**Die Verlagerung der Einflussbahn nach rechts:* Der Stamm der sog. Kardinalvenen, die sog. Dottervene und die Nabelvene vereinigen sich auf jeder Seite zum rechten und zum linken <Sinushorn des Sinus venosus>. Die ursprünglich symmetrische Veneneinmündung verlagert sich ganz nach rechts. Diese Verlagerungen beginnen im Carnegie Stadium 13 durch die Ausbildung einer unpaarigen großen Nabelvene. Der Blutstrom aus der Plazenta benutzt die linke Nabelvene, kreuzt in der Leber als <Ductus venosus> auf die rechte Seite und gelangt über den Stamm der rechten Dottervene zum Herzen (Dieser Blutstrom wird vielfach als "Blutstrom in der Vena cava inferior" bezeichnet).

\*Das Blut aus dem Körperkreislauf tritt durch den Stamm der rechten Kardinalvene von oben her in das Sinushorn ein (= Blutstrom der Vena cava superior).

*\*Die Veneneinmündungen des Herzens:* Aus dem rechten Sinushorn entsteht die <Vena cava inferior>. -- Aus dem Stamm der rechten oberen Kardinalvene entsteht die <Vena cava superior>. -- Die untere Kardinalvene mündet in die Vena cava superior. Die Einmündungsstelle bleibt als Mündung der V. Azygos erhalten. -- Aus dem quer verlaufenden zentralen Abschnitt des Sinus venosus entsteht der <Sinus coronarius>, der das Blut aus dem Herzen zurückführt. -- Die Veneneinmündungen der linken Seite obliterieren völlig.

### Die Septierung im Vorhof

*\*Das Septum primum und das Septum secundum:* Das rechte Sinushorn mündet mit einer schlitzförmigen Öffnung in den rechten Vorhof. An ihrer Einmündung befinden sich 2 Venenklappen, die sich oben zur temporären Leiste des <Septum spurium> vereinigen. -- Der schräg von unten eintretende Hauptblutstrom aus der Nabelvene wird durch die genannte Venenklappe in den linken Vorhof hinübergeleitet.

Die Unterteilung des einheitlichen Vorhofabschnitts in einen rechten und linken Vorhof wird durch das "Herabwachsen" des <Septum secundum> vorbereitet, das aber eine Öffnung für den Hauptblutstrom freilässt.

*\*Die Einbeziehung der Venen:* Die genannte Öffnung zwischen dem Sinus und dem Vorhof weitet sich in der weiteren Entwicklung, sodass das rechte Sinushorn komplett (=in den rechten Vorhof als <Venewand>) einbezogen wird. Der obere Abschnitt der Venenklappen und das Septum spurium verschwinden danach. Der untere Teil der Venenklappe teilt sich in eine Klappe für die Vena cava inferior und in eine Klappe für den <Sinus coronarius>. -- Auf der linken Seite wird entsprechend der Stamm der Lungenvenen in die Vorhofwand einbezogen. Diese Einbeziehung reicht über die ersten Abzweigungen des Lungenvenenstamms, sodass vier getrennte Veneneinmündungen entstehen. -- Beide Vorhöfe werden durch die Einbeziehung der Venen stark ausgeweitet. Die ursprünglich trabekuläre Vorhofwandung findet man danach nur noch in den Herzohren.

### Die Entwicklung der Ventrikelfunktion

Vor der Einbeziehung der Venen in die Vorhofwand lässt das Septum primum an der Artrioventrikularebene einen Durchtritt für den Blutstrom aus der Vena cava.

Bei der Einbeziehung der Venen verändert sich aber die Flussrichtung des Hauptblutstroms. Das Blut aus der Vena cava steigt jetzt steiler nach oben und "bricht sich" eine neue Bahn durch ein Loch (=ein Foramen secundum), das im oberen Abschnitt des Septum primum entsteht. -- Nach der Verlagerung des Blutstroms verschließt sich der ursprünglich an der Atrioventricularebene gelegene Durchtritt im Septum primum. Der Blutstrom aus der V. Cava inferior verlässt nun bis zur Geburt die Vorhofscheidewand durch einen Schlitz (=das Foramen ovale) zwischen den kulissenartig gegeneinander versetzten Membranen. Wenn sich nach der Geburt der Lungenkreislauf öffnet und damit der Druck im rechten Vorhof gegenüber dem Druck im linken Herzen relativ abnimmt, dann wird das Septum primum gegen das Septum secundum " gepresst" und das Foramen ovale wird verschlossen.

### Septierung in Kammer und Ausflussbahn

*\*Die Verlagerung der Bulboventrikularfalte:* Die Bulboventrikularfalte trennt den embryonalen Ventrikel im absteigenden und den Bulbus im aufsteigenden Schenkel der HERZSCHLEIFE. Bei der Trennung der Blutströme, die durch den Atrioventrikulakanal aus dem Vorhofabschnitt in die embryonale Kammer eintraten, muss sich die ursprünglich links vom gemeinsamen Blutstrom in der Ausflussbahn gelegene <Bulboventrikularfalte> zurückbilden. Zwischen den beiden Blutströmen in der Ausflussbahn entsteht eine neue Falte. Sie teilt den <AV-Kanal> in zwei Kompartimente und geht nach vorne in die Einbuchtung des Myokards über, welche als <Anlage für das muskuläre Kammerseptum> den späteren rechten und linken Ventrikel gegeneinander abgrenzt. (Wer diese Entwicklung verstehen will, der möge im Taschenbuch der Embryologie von Ulrich Drews weiterlesen, der uns in einem Seminar über Embryologie ein Bild an die Tafel zeichnete, das auf Seite 293 seines Buches zu sehen ist).

*\*Das Endokardkissen im AV-Kanal:* In der querverlaufenden Öffnung des AV-Kanals bildet sich ein oberes und ein unteres <Endokardkissen>, die lateral durch zwei kleine Kissen ergänzt werden (Abb. 13f). Die Endokardkissen bestehen aus Mesenchym, die das Endothel des Endokards in den Blutstrom vorwölben. -- Die Mesenchympolster werden von Neuralleistenzellen gebildet, die in die Herzanlage gewandert sind.

\*Die <Segelklappen> entstehen durch die Aushöhlung der Endokardkissen im Blutstrom. -- Die <Chordae tendineae> sind Trabekel der Kammerwand, in denen sich die Herzmuskelzellen zurückgebildet haben. -- Das Aufeinandertreffen der Vorhofscheidewand und des membranösen Ventrikelseptums in der AV-Ebene führt zur Unterteilung des AV-Kanals in ein Trikuspidal- und ein Mitralostium. -- Die septalen Segel in beiden Ostien entstehen durch die Verschmelzung von Anteilen des oberen und des unteren Endokardkissens.

*\*Spiraliges Septum im Truncus und Konus:* In der Ausflussbahn des Herzens werden die beiden Blutströme durch ein spiralinges Septum voneinander getrennt. Es entsteht durch die Verschmelzung von zwei Wülsten, die im Truncusabschnitt das <Septum aorticopulmonale> bilden. -- Das Septum setzt sich nach unten in den trichterförmigen Anfangsteil der Ausflussbahn, in den <Conus cordis>, durch die Bildung des oberen und unteren Konuswulstes fort (Abb). Die Konuswülste wachsen auf die AV-Ebene zu und bilden den vorderen Abschnitt des <membranösen Kammerseptums>.

### Der Verschluss des Foramen intervertebrale

\*Obwohl die laminaren Blutströme für das rechte und das linke Herz funktionell bereits getrennt sind, besteht zwischen beiden Kammern eine offene Verbindung, die oben durch die neugebildete <Bulboventrikularfalte> (siehe oben) und unten durch die Einbuchtung des muskulären Kammerseptums begrenzt wird. -- Beide Ventrikel vergrößern sich durch appositionelles Wachstum an der Außenfläche des Myokards bei gleichzeitiger Aushöhlung und Trabekelbildung auf der Innenfläche. Dieses Wachstum führt zur Vergrößerung und Vertiefung des muskulären Kammerseptums.

Der noch offene Abschnitt der Ventrikelscheidewand wird durch das <membranöse Kammerseptum> verschlossen. Am Verschluss sind das untere Endokardkissen und der untere sowie obere Konuswulst beteiligt. Der obere und der untere Konuswulst verbinden sich mit dem oberen und unteren Endokardkissen im AV-Kanal (Abb). Dabei

wächst das untere Endokardkissen vor und steuert etwa ein Drittel zur Bildung des membranösen Kammerseptums bei.

Der Verschluss des Foramen interventriculare durch das membranöse Kammerseptum ist der letzte Schritt in der Septierung des Herzens. An der Oberkante des Septums treffen das Septum primum im Vorhof, das Herzskelett im Atrioventrikularkanal (=AV-Kanal) und das spirale Septum aufeinander. An dieser Stelle können kombinierte Fehlbildungen entstehen.

\**Die <Taschenklappen> in der Ausflussbahn der Aorta und der A. pulmonalis:* Sie entstehen wie die Segelklappen im AV-Kanal aus Mesenchymhöckern unter dem Epithel. Die Mesenchymzellen für die Bildung der Endokardkissen stammen aus der Neuralleiste. Sie wandern aus der Neuralleiste des Rhombencephalons in die Herzanlage ein.

### Die Entwicklung der Arterien

\**Die Gefäßbahnen des Embryo:* In der dritten Woche nach der Befruchtung der Eizelle ist die Anlage fürs Gefäßsystem noch symmetrisch angelegt. Für den <Körperkreislauf> (siehe oben) gehen nach dorsal aus der paarigen dorsalen Aorta die Intersegmentalarterien ab (siehe oben). Der Blutrückfluss zum Sinus venosus erfolgt über die Kardinalvenen.

\*Der <Dotterkreislauf> wird aus segmentalen ventralen Ästen, den sog <Dotterarterien> "gespeist", aus denen später die <Arteria mesenterica superior> hervorgeht. -- Der Rückfluss des Blutes geschieht durch die <Dottervenen>. Der Hauptblutstrom fließt über die Nabelarterien zur Plazenta und kehrt über die in der lateralen Leibeswand vorhandenen Nabelvenen zum Herzen zurück. Man nennt diesen Kreislauf den <Plazentakreislauf>. -- Die beiden dorsalen Aorten verschmelzen schließlich zur definitiven dorsalen Aorta.

\*In der vierten Woche bildet sich das System der hintereinandergeschalteten Aortenbögen aus. Sie führen als <Schlundbogenarterien> das Blut aus der ventralen Aorta in die dorsale. -- Während der 4. Bogen entsteht, beginnt der erste Bogen sich bereits zurück zu bilden. -- In der Verlängerung der ventralen Aorta entsteht die <Arteria carotis externa> und in der Verlängerung der dorsalen Aorta die <A. carotis interna>.

\* *Der Descensus des Herzens:* Im Stadium 19 liegt das Herz in Höhe der Nackenbeuge. Bis zum Stadium 23 steigt es zusammen mit den Aortenbögen in den Thorax hinab. Der Descensus des Herzens hängt mit der Verlängerung des Schlunddarms (siehe oben) zum Ösophagus und dem Descensus der gesamten Eingeweideanlagen relativ zur Wirbelsäule und zum Neuralrohr zusammen.

\*Das Rückenmark wird von Ästen der dorsalen Intersegmentalarterien versorgt, die durch das Foramen intervertebrale ziehen und sich in einer Längsanastomose zur <Arteria spinalis anterior> vereinigen. -- Beim Descensus des Herzens behalten die mit dem Neuralrohr verbundenen Abschnitte der ersten bis siebten Intersegmentalarterie ihre ursprüngliche Lage bei. Sie lösen sich jedoch von der dorsalen Aorta und bilden die durch Löcher in den Querfortsätzen der Wirbel ziehende Längsanastomose der <Arteria vertebralis>.

\*Im Gehirnstamm setzte sich die A. spinalis anterior als <A. basilaris> fort. --Mit der enormen Größenzunahme des Gehirns übernimmt sie die arterielle Versorgung der hinteren Gehirnhälfte und verbindet sich mit dem Gefäßgebiet der <A. carotis interna>. -- Die unpaare A. basilaris wird von den beiden Aa.vertebralis über eine Anastomose mit Blut versorgt, die aus der obersten Intersegmentalarterie hervorgeht.

\*Der Stamm der siebten Intersegmentalarterie liegt jetzt auf Höhe des vierten (=definitiven) Aortenbogens. Er bleibt erhalten und wird zur <Arteria subclavia>, aus der auch die A. vertebralis „gespeist“ wird.

**Was wird nun aus den Derivaten der Aortenbögen? (Abb. 13 g).** In der Embryogenese werden nacheinander 6. Aortenbögen angelegt. Der erste und der zweite bilden sich wieder zurück. Aus dem zweiten entsteht aber die <A. stapedialis>, die sich zwischen A. carotis externa und interna ausspannt, dann jedoch die Verbindung zur Carotis interna verliert.

Aus dem dritten Aortenbogen geht die Gabel zwischen der Arteria carotis externa und interna hervor. -- Die A. carotis communis entsteht aus dem paarigen Stamm der ventralen Aorta, die sich in die vorne verlaufende A. carotis externa fortsetzt. -- Die A. carotis interna entspricht der paarigen, hinten verlaufenden dorsalen Aorta.

Aus dem vierten Aortenbogen entsteht auf der linken Seite der definitive <Aortenbogen>. Auf der rechten Seite bleibt der vierte Bogen zusammen mit einem Abschnitt der rechten dorsalen Aortenanlage bis zum Abgang der A. subclavia erhalten.

Der fünfte Aortenbogen wird beim Menschen nur sehr selten angelegt und aus dem sechsten geht der Stamm der Pulmonalisarterien und des Ductus arteriosus (Botalli) hervor. (Abb. 13: Derivate der Aortenbögen).

### Die Entwicklung der Venen

**\*Die großen Venen in der 3. Woche:** Im Embryo können 3 "große" Venenpaare nachgewiesen werden: Die <Dottervenen>, die das Blut vom Dottersack zum Sinus venosus transportieren, die <Nabelvenen>, die dem Embryo sauerstoffreiches Blut aus den Chorionzotten der Plazenta zuführen und die <Kardinalvenen>, die dem Blutfluss aus dem Embryonalkörper dienen.

Die Dotter- und die Nabelvenen liegen ventral im Bereich des Darmrohrs und der Leber. Die Kardinalvenen verlaufen in der dorsalen Leibeswand.

**\*Die Dotter- und Nabelvenen:** Die <Dottervenen> entstehen zusammen mit den Dotterarterien im visceralen Mesoderm des Dottersacks. Bevor die Dottervenen in den Sinus venosus eintreten, durchströmen sie die Leberanlage.

\*Bei der Ausbildung der Nabelschleife bilden sich die Dottervenen zur Pfortader um. Der Blutstrom der späteren Pfortader kommt also aus der Nabelschleife und tritt durch die U-förmige Schleife des Duodenums hindurch, um zur Leber zu gelangen. -- Der Blutstrom aus der rechten Dottervene überkreuzt dabei den unteren Schenkel des Duodenums. Er benutzt dazu eine vordere Anastomose zwischen der rechten und linken Dottervene. Dann unterkreuzt die spätere Pfortader den oberen Schenkel des

Duodenums, um über den Stamm der rechten Dottervene in die Leber einzutreten. Sie benutzt hierfür eine hintere Anastomose zwischen den Dottervenen.

\*Die Nabelvenen verlaufen im parietalen Mesoderm der ventralen Leibeswand im Gegensatz zu den Nabelarterien., die über das viscerale Mesoderm mit der Allantois in den Haftstiel gelangen.

Die Nabelvenen laufen zuerst auf beiden Seiten an der Leberanlage vorbei, nehmen jedoch bald Verbindung zu den Lebersinusoiden auf. Der proximale Abschnitt beider Nabelvenen und die rechte Nabelvene bilden sich zurück, sodass nur noch die linke Nabelvene das Blut aus der Plazenta zur Leber befördert.

In der Fetalzeit entsteht eine direkte Verbindung zwischen der linken Nabelvene und dem Stamm der rechten Dottervene. Das neue Gefäß umgeht als Ductus venosus (Arrantii) das Netz der Lebersinusoide.

\**Die Kanalvenen:* Das System der Kanalvenen besteht aus den <oberen Kanalvenen> im kranialen Körperabschnitt des Embryos und aus den <unteren Kanalvenen>, die das Blut aus dem übrigen Embryonalkörper einschließlich der Ur-Nieren zurückleiten.  
-- Die obere und die untere Kardinalvene einer Seite vereinigen sich miteinander und münden mit einem gemeinsamen Stamm in das rechte bzw. linke Sinushorn, dicht neben den Nabelvenen ein.

\*\*In der zweiten Hälfte der Embryonalperiode bilden sich zusätzliche Venensysteme aus. -- 1.) Die <Subkardinalvenen> entwickeln sich zur Drainage der Ur-Nieren. 2.) Die <Suprakardinalvenen> nehmen das Blut aus den Interkostalvenen der Körperwand auf und übernehmen damit die Funktion der in der Region des Herzens unterbrochenen unteren Kardinalvenen. 3.) Die <Sakrokardinalvenen> entstehen mit den unteren Extremitäten als Fortsetzung der oben rückgebildeten unteren Kardinalvenen.

\*\*Bei der Entwicklung des definitiven Venensystems der <Vena cava> treten Queranastomosen auf, die das Blut von links auf die rechte Seite in die Einflussbahn des Herzens herüberführen.

\*\*Die Anastomose zwischen den vorderen Kardinalvenen entwickelt sich zur linken <V. brachiocephalica>. Die Anastomose zwischen den <Subkardialvenen> wird zur <linken Nierenvene>. Der distale Abschnitt der linken Subkardialvene bleibt als <Gonadenvene> erhalten. Die rechte Subkardialvene wird zur <V. cava inferior>. Über eine Anastomose zur Leber mündet sie direkt in das Herz. (Man nennt dieses Segment das <Lebersegment der V. cava inferior>).

\*Die Anastomose zwischen den Sakrokardinalvenen wird zur <linken V. iliaca communis> ... Nach der Obliteration der unteren Kardinalvenen hinter dem Herzen werden die <Suprakardinalvenen> zur <V. azygos> und der mit ihr über eine Queranastomose verbundenen V. hemiazygos. -- Der Stamm des rückgebildeten Venensystems der linken Körperhälfte wird zum <Sinus cordis>.(Siehe Abb. 297).

### Die Umstellung des Kreislaufs bei der Geburt

\**Der fetale Kreislauf:* Das sauerstoffreiche Blut aus der Plazenta fließt durch die linke Nabelvene zur Leber und wird durch den Ductus venosus nach rechts in die V. Cava

inferior geleitet. Aus der V. cava inferior fließt der Hauptstrom durch das offene Foramen ovale in den linken Vorhof und die linke Kammer. Dann wird das Blut in den Aortenbogen "ausgeworfen" und gelangt direkt in die großen Arterien des Kopfes (über die A. carotis communis und die A. vertebralis als Abgang aus der A. subclavia).--Vor der Einmündung des Ductus arteriosus befindet sich eine Einengung der Aorta, der <Isthmus aortae>, sodass nur wenig sauerstoffreiches Blut aus dem linken Herzen in die absteigende Aorta gelangt, in deren Versorgungsgebiet die Organsysteme ihre Funktionen erste nach der Geburt aufnehmen. Es sind die Organe für den Bewegungsapparat, den Darmtrakt, die Nieren, die Genitalorgane).

Das venöse Blut aus der oberen Körperhälfte wird in der V. cava inferior gesammelt und überkreuzt als Nebenblutstrom für das rechte Herz den Hauptblutstrom im rechten Vorhof. Es wird aus dem rechten Herzen über den <Ductus arteriosus> in die absteigenden Aorta „ausgeworfen“ und gelangt über die Nabelarterien wieder zur Plazenta.

### Der Kreislauf nach der Geburt

\*Im fetalen Kreislauf ist das rechte und das linke Herz etwa gleich stark. Die meisten Organe bekommen Mischblut, dessen Zusammensetzung durch Polster im Ductus venosus und am Isthmus der Aorta sowie durch die Ventilfunktion am Foramen ovale bestimmt wird.

Die <Umstellung> des Kreislaufs bei der Geburt kommt durch die Ausbildung einer Druckdifferenz zwischen dem linken und dem rechten Herzen zustande. Durch die Öffnung des Lungenkreislaufes und der Unterbrechung des Blutflusses aus der Plazenta fällt der Druck im rechten Herzen ab, während der Druck im linken Herzen ansteigt. Bei der Kompression des Brustkorbs während der Geburt wird die Amnionflüssigkeit im Bronchialsystem durch Luft ersetzt. Die Atmung setzt mit dem <ERSTEN SCHREI> des Kindes ein. Dabei wird die Strombahn in der Lunge „eröffnet“.

### Das Foramen ovale

Durch die Druckerhöhung im linken Vorhof bei gleichzeitiger Druckverminderung auf der rechten Seite wird das Septum primum gegen das Septum secundum gepresst. In den ersten Lebenstagen ist dieser Verschluss noch reversibel. Ein Schreien des Säuglings verursacht deshalb einen <Rechts-Links-Shunt>, der für die zyanotischen Perioden beim Neugeborenen verantwortlich ist. -- Die beiden Septen verwachsen während des ersten Lebensjahrs miteinander. In 20- 25 % kommt es jedoch nicht zu einem kompletten Verschluss.

### Die Nabelarterien

\*Funktionell schließen sich die Arterien durch Kontraktion der glatten Muskulatur in der Wand der Gefäße wenige Minuten nach der Geburt. Die Obliteration des Lumens durch fibröse Proliferation kann jedoch 2-3 Monate in Anspruch nehmen. Die distalen Anteile der Nabelarterien bilden auf beiden Seiten das <Ligamentum umbilicale

mediale>, die proximalen Anteile indessen bleiben als Aa. vesicales superiores durchgängig.

### Die Nabelvene und der Ductus venosus

\*Die Nabelvene schließt sich erst nach den Nabelarterien. Dies bedeutet, dass noch Blut aus der Plazenta zum Neugeborenen hin fließen kann/könnte, bevor der Plazentakreislauf total versiegt. -- Nach der Obliteration bildet die Nabelvene das <Ligamentum teres hepatis> im unteren Rand des Ligamentum falciforme. Der Ductus venosus obliteriert und bildet das <Ligamentum venosum>. -- An der ehemaligen Einmündungsstelle der Nabelvene bleibt zunächst noch eine Erweiterung bestehen, die man als Recessus umbilicalis bezeichnet.

### Der Ductus arteriosus

\*Die Kontraktur der Wandmuskulatur tritt sofort nach der Geburt des Kindes ein. In den ersten Tagen danach ist ein Links-Rechts-Shunt nicht ungewöhnlich. -- Die vollständige anatomische Obliteration durch Intimaproliferation dauert ca. 1-3 Monate. Beim Erwachsenen bildet der obliterierte Ductus arteriosus das <Ligamentum arteriosum>. (Siehe Abb. 299)

### Fehlbildungen am Herzen als Entwicklungsstörungen

\**Die normale Trennung von Körper- und Lungenkreislauf:* Nach der Geburt steigt der Blutdruck im linken Herzen, während er im rechten fällt. -- Das Foramen ovale schließt sich und der Ductus arteriosus obliteriert. -- Dadurch werden Körper- und Lungenkreislauf voneinander getrennt. -- Bei einer unvollständigen Trennung entsteht ein <Shunt>, über den bei jeder Herzaktion Blut entsprechend der Druckdifferenz aus dem einen in den anderen Kreislauf übertritt.

### Der Vorhofseptum- und der Vemtrikeldefekt

**\*Septum secundum-Defekt:** Das Septum secundum ist unvollständig, sodass ein ganz oder teilweise offenes Foramen ovale zurückbleibt. Der operative Verschluss ist einfach: Es wird ein Patch aus einer Venenwand zum Verschluss aufgenäht.

**\*Septum primum-Defekt:** Das Septum primum wächst nicht ganz bis zur Atrioventrikularebene herab. Der Defekt liegt am Atrioventrikularkanal und ist häufig mit einer Störung der Unterteilung im Atrioventrilar-Kanal kombiniert (siehe oben). Die Operation ist schwierig und hat eine schlechte Prognose.

**\*Ventrikelseptum-Defekt:** Der Defekt liegt immer im membranösen Teil des Ventrikelseptums und kommt durch eine unvollständige Verbindung des oberen und unteren Konuswulstes (siehe oben) mit dem hinteren Endokardkissen im AV-Kanal zustande. Der Ventrikelseptumdefekt ist häufig mit anderen Fehlbildungen kombiniert.

**\*Die Hämodynamik:** Das Shuntvolumen fließt bei einfachen Vorhof- und Ventrikelseptumdefekten von links nach rechts und belastet daher den Lungenkreislauf. -- Klinisch liegt ein azyanotischer Herzfehler vor. -- Mit dem Shuntvolumen wird sauerstoffreiches Blut durch die Lunge rezirkuliert. Die Volumenbelastung im kleinen Kreislauf führt zu einer Mehrarbeit des rechten Herzens

und damit allmählich zu einer Rechtsherzhypertrophie.-- In den Lungengefäßen kommt es zu einer Lungensklerose, die dem Herzen ständig höhere Leistung abverlangt; das Geschehen ist ein <Circulus vitiosus.

\*Die Shunt-Umkehr: Schließlich ist der effektive Druck im rechten Herzen höher als im linken. Das Shuntvolumen kehrt seine Richtung um und fließt nun von rechts nach links. -- Nun wird venöses Blut durch den großen Kreislauf rezirkuliert. Der azyanotische Herzfehler wird zu einem zyanotischen; das Kind wird "blau". In den durch die Sklerose vorgeschädigten Lungen wird der effektiv notwendige Druck nicht mehr erreicht, sodass eine präterminale Situation eintritt und sogar die Operationsfähigkeit beeinträchtigen kann.

### **Transposition der großen Gefäße**

\*Beim Herabwachsen des spiraligen Septums (siehe oben) in der Ausflussbahn des Herzens unterbleibt die Drehung, sodass sich die Blutströme nicht überkreuzen können. -- Die Aorta entspringt dann aus dem rechten und die A. pulmonalis aus dem linken Herzen.

Die Hämodynamik zu dieser Fehlbildung: Ein Überleben ist nur bei offenem Foramen ovale und der Existenz des Ductus arteriosus durch die Entstehung von Mischblut im rechten Herzen und in der absteigenden Aorta möglich.

### **Die Fallot` sche Tetralogie**

\*Diese Fehlbildung ist durch 4 Symptome gekennzeichnet: (1.) durch eine „reitende Aorta“, (2.) durch eine Pulmonalstenose, (3.) durch einen Ventrikelseptumdefekt und (4.) durch eine Herzhypertrophie.

Die Ursache ist eine unvollständige Drehung des spiraligen Septums (siehe oben). Die Ausflussbahn der Aorta ist weit und "reitet" über dem muskulären Kammerseptum. -- Die Ausflussbahn der A. pulmonalis ist verengt .-- Die Störung beim Herabwachsen der Konuswülste und die reitende Aorta sind obligat mit einem Defekt im membranösen Ventrikelseptum verbunden.

Die Hämodynamik zur Fallot-Tetralogie: Die reitende Aorta erhält Blut aus dem rechten und aus dem linken Ventrikel. Dies führt zu einer Beimischung von venösem Blut in die Aorta (was primär zum zyanotischen Herzfehler führt). Entsprechend den Druckverhältnissen fließt das Shuntvolumen des Ventrikelseptumdefektes von links nach rechts oder aber entsprechen den individuellen Druckverhältnissen von rechts nach links. (Wer die Entwicklungen des Kreislaufes nach der Geburt und die Fehlbildungen im Herzen verstehen will, muss die Abbildungen auf Seite 299 und 301 im Taschenbuch für Embryologie von U. Drews ansehen. Ob er sie begreift kann auf einem neuen Blatt beschrieben werden !!).

## 24. KAPITEL

### **Der Magen-Darm-Trakt**

Allgemeines: Der Magen-Darm-Trakt wird von Entoderm ausgekleidet, das generell der Nahrungsaufnahme, der Verdauung, Resorption und Ausscheidung von nicht verdauten und unbrauchbaren Substanzen dient. -- Während der Embryonalperiode wird der Embryo vom Dottersack und der Plazenta mit Substanzen fürs Wachstum und die Differenzierung von Zellen/Geweben/Organen versorgt. In der Fetalzeit tritt die Versorgung durch den Dottersack zurück, die Versorgung ist jetzt Aufgabe der Plazenta. --- Der Magen-Darm-Trakt übernimmt erst nach der Geburt die genannten Aufgaben.

Der Dottersack ist eine Aussackung des Mitteldarms in der ursprünglich der Dotter aus der Eizelle während der Embryonalperiode gespeichert wird. -- Der Dottersack wird dann von der hochentwickelten Plazenta abgelöst. Ein Großteil der Entstehung der Plazenta ist mütterlicher Genese, es ist das hormonell umgewandelte Endometrium mit seinen Deziduazellen (siehe oben). An dem Bau der Plazenta war maßgeblich der Trophoblast der Blastocyste beteiligt. -- Die Allantois, die eine Ausstülpung der Kloake und ursprünglich ein Speicher für "Abfallstoffe" der Embryoentwicklung war, soll angeblich auch an der Plazentaentwicklung beteiligt gewesen sein.

Die entodermale Komponente der Plazenta ist bis auf das <Allantoisdivertikel> reduziert, da die Ausscheidungsfunktion vorwiegend vom Plazentakreislauf übernommen wurde.

Die Entwicklung der Anlagen des Magen-Darm-Traktes beginnt im Stadium 2 von dem aus auch die Entwicklung der Körperhöhlen verfolgt werden kann..

*Arbeitsblatt  
Anatomie*

**Der Schlunddarm:** Die Schlundbögen und die Schlundtaschen sind metamere (= nacheinander geschaltete) Grundstrukturen des Wirbel besitzenden Embryos. -- Beim Menschen entstehen aus den Schlundtaschen die sog. <branchiogenen Organe>: die Rachenmandeln, die Schilddrüse und der Thymus. Die Schlundtaschen sind im Stadium 13 am ausgeprägtesten zu erkennen.

Der Schlunddarm wölbt sich bogenförmig über den Herzwulst. Die Schlundtaschen liegen zwischen den Aortenbögen. Der Descensus der Schlundtaschenderivate Thymus und Schilddrüse ist daher an den Descensus des Herzens gekoppelt. Dieses Entwicklungselement ist an der Verlagerung der Ausflussbahn des Herzens und der Aortenbögen zu erkennen. (Siehe Abb.13g).

## 25. KAPITEL

### Die Entwicklung der Lunge (vorläufige Aussagen)

(Die Entwicklung des Magen-Darm-Traktes hat aus verschiedenen Gründen mit der Entwicklung der Lunge zu tun. Deshalb wird hier aus didaktischen Gründen ein (vorläufiges) Kapitel zur Lungenentwicklung eingeschoben. Aus gleicher Begründung werden auch grundlegende Hinweise zur Entwicklung von Mesenterien und der Leber eingeschoben, jedoch nicht umfassend dargestellt. Diese didaktische Maßnahme, die den Leser verwirren kann, wird besonders an der Beschreibung der <Nabelschleife> erkennbar).

\***Die Lungenknospe:** Lungenknospen sind im Stadium 14 deutlich zu erkennen. Sie wachsen in die sog. Zöломканäle ein und werden im Stadium 20 als Pleurahöhlen vom Herzbeutel und von der Leibeshöhle abgetrennt. <Eine Pleuro-Perikard-Membran> unterbricht die Verbindung zur Perikardhöhle, zu den Pleurahöhlen und der Leibeshöhle. -- Die Zöломканäle mit der Leibeshöhle setzen schon im Stadium 10 als Zöломspalt die unpaare Perikardhöhle nach kranial fort und öffnen sich zur Chorionhöhle. -- Nach der Ablösung verbinden sie die Perikardhöhle mit der Leibeshöhle.

### Die Differenzierung der Lunge

Die Aufzweigung der Lungenanlage richtet sich nach den Lungensegmenten. -- Auf der linken Seite liegt anstelle des 7. Segments das Herz. Das 4. und 5. Segment des Mittellappens verschmelzen mit dem Oberlappen und bilden die <Lingula> des Oberlappens. Der nicht so steil absteigende Verlauf des linken Hauptbronchus und die reitende A. pulmonalis auf der linken Seite sind ebenfalls durch die Lage des Herzens bedingt.

Die Lunge entspricht im Aufbau einer Drüse. Bei der Differenzierung steht nicht die Bildung von Alveolen im Vordergrund, sondern die funktionelle Gestaltung der Septen mit der Optimierung der Diffusionsstrecke.

Die Lunge ist schon früh funktionsfähig, schon in der 23. SSW, also schon vor dem Abschluss der Wachstumsphase. Die 23. SSW ist auch der Beginn der alveolären Entwicklung. -- Die Funktion hängt von der Ausdifferenzierung der Alveolarepithelzellen ab, welche den <Surfactant-Factor> produzieren, der die Oberflächenspannung herabsetzt und verhindert, dass die Alveolen kollabieren.

## 26. KAPITEL

### Die Entwicklung der Mesenterien (im Überblick)

Der Verlauf der vom Nabel ausgehenden Bänder und Falten wird von der Lage der Nabelgefäß her bestimmt. Die arteriellen Gefäße befinden sich vorwiegend im dorsalen Mesoderm. Der venöse Rückfluss sammelt sich schließlich in der Pfortader. Die Venenstämme treten dabei in der duodenalen U-Form aus dem dorsalen in das ventrale Mesoderm über und ziehen als Pfortader im Unterrand des Omentum minus zur Leber. Auf diese Weise wird der Plazentakreislauf schließlich vom <Pfortaderkreislauf> übernommen.

### Die A. lienalis im Oberbauch

Der Verlauf der Gefäße im Oberbauch drückt sich in ihrem Verlauf zwischen den sog. <Peritonealblättern> vor der Verschmelzung aus. Der Truncus coeliacus entspringt aus der dorsalen Aorta, zieht nach dem Abgang der im dorsalen <Mesogastrium> liegenden A. lienalis an der Kardia des Magens nach ventral und gibt im ventralen Mesoderm Äste für die Leber und die kleine Magenkurvatur ab.

## 27. KAPITEL

### Die Leber

Die Leber-Anlage bildet sich relativ spät und als letztes Organ, das bei der Abfaltung des Embryos und dem Verschluss des <Darmrohres> aus der < Hypobranchialrinne> des Schlunddarms hervorgehenden Organe. -- In den sich aktiv verformenden Mesodermpallisaden wird ein cholinerges, muskarinisches System wirksam, dessen Lokalisation mit der histochemischen Cholinesterasereaktion sichtbar gemacht werden kann. -- Das muskarinische System erscheint in Zellen, die sich aktiv bewegen und verschwindet wieder nach Abschluss der morphogenetischen Phase. Die Entwicklungsvorgänge werden also von einem Neurotransmitter, einem Cholinester reguliert.

In der Leber durchdringen sich die Drüsenstruktur des Leberazinus und des um die Zentravene angeordneten venösen Läppchens. Dabei fällt auf, dass sich das funktionell wichtige venöse Läppchen zeitlich vor dem philogenetisch älteren Drüsenläppchen mit den Gallekapillaren und Gallegängchen entwickelt.

Die Asymmetrie des Leberhilus leitet sich aus der Verlagerung der Nabelvene auf die rechte und die Dottervene als spätere Portalvene auf die linke Seite her. Daher liegt auch das Ligamentum teres hepatis mit dem Ligamentum falciforme rechts und die Vena portae mit der A. hepatis und dem Gallengang links

(Da der Verschluss des Darmrohres und der Verschluss der Leibeswand miteinander verknüpft sind, werden Fehlbildungen beider Prozesse oft an beiden Gewebsformationen festgestellt. An dieser Stelle soll nur darauf hingewiesen werden, dass eine Duodenalatresie und eine Gallengangsatzatresie gekoppelt auftreten können. -- Eine Gastrochisis kann mit einer Gallengangscyste auftreten und eine cystische Veränderung an der Mündung des Gallengangs ins Duodenum hinein, kann mit einer Omphalocele auftreten.

### Die Entwicklung und die Gliederung des Darmrohres

(Mit diesem Abschnitt greifen wir das Kapitel <Magen-Darm-Trakt wieder zentral auf).

\**Die Abfaltung vom Dottersack:* Das Darmrohr entsteht in zeitlicher Hinsicht im Rahmen der Abfaltung des Embryonalkörpers. Der Embryo hebt sich mit der Kopf- und der Schwanzfalte vom Dottersack ab. In die Kopffalte "ragt" der Vorderdarm *und in die Schwanzfalte der „Hinterdarm“* hinein.

\**Die Darmpforten:* Der spätere vordere und hintere Darmausgang sind durch die <Rachenmembran> und die <Kloakenmembran> markiert. Auf beiden Seiten berühren sich an der Membran das Entoderm und das Ektoderm.-- Bei der Abfaltung wandern nun die vordere und die hintere Darmpforte aufeinander zu und engen den Bereich der noch <offenen Darmrinne> im Mitteldarmabschnitt immer mehr ein.

\**Der Verschluss des Darmrohrs:* Der Verschluss der Darmrinne zum Darmrohr ist mit der Zusammenfassung von Dottersack und Haftstiel zur Nabelschnur verbunden. -- Im Vorderdarm entsteht die Anlage der Schilddrüse und der Leber sowie zwischen beiden die Anlage der Lungenknospe. -- Der Hinterdarm erweitert sich zur Kloake.

**\*Das Darmrohr:** Die spätere Mundhöhle mit dem Abgang der Hypophyse ist ektodermaler Herkunft. Der Vorderdarm erstreckt sich nach kaudal bis zur Leber- und Pankreasanlage. Der obere, horizontal verlaufenden Teil wird Schlunddarm genannt und reicht bis zum Abgang der Lungenknospe. -- Der kaudale Abschnitt steigt hinter dem Herzen ab und enthält die Anlage für den Ösophagus und den Magen.

**\*Die sog. Nabelschleife:** Der Mitteldarm verlängert sich zur sog. Nabelschleife. An der Spitze der Nabelschleife sitzt der Dottergang. Er bildet sich mit dem Dottersack nach der Obliteration der Chorionhöhle (siehe oben) zurück. Sein Relikt ist das <Meckel'sch Divertikel>, das ektopische Magenschleimhaut enthalten kann, sodass sich im Divertikel Geschwüre bilden können..

**\*Der nach oben gedrehte Schenkel der Nabelschleife** enthält die Anlage des Colonrahmens und des Ileums. Der nach unten gedrehte Schenkel der Nabelschleife enthält die Anlage des Jejunums. -- Die Grenze zwischen Colon und Dünndarm wird durch eine Vorwölbung des Zökums (=des Blinddarms) markiert, die zur Appendix wird.

**\*Die Darmdrehung:** Die Nabelschleife liegt ab dem Stadium 16 außerhalb der Leibeshöhle im sog. extraembryonalen Nabelzöllem. Der Embryo hat also einen „physiologischen Nabelbruch“, (der zur Omphalocele oder zur Gastrochisis werden kann). Außerhalb der Leibeshöhle findet dann auch die Drehung der Nabelschleife statt. -- In der 11. SSW werden die Darmschlingen wieder in die Leibeshöhle „zurückgeholt“.

**\*Die Kloake** wird in einen <Sinus urogenitalis>, aus dem die Blase entsteht, und in ein <Rektum> unterteilt. -- Der Abgang des Allantoisdivertikels liegt dabei auf dem Blasenscheitel.

**\*Die Zwerchfellgrenze** zwischen dem Herzbeutel und der Leber verlagert sich bis zum Ende der Embryonalperiode immer weiter nach kaudal. Dafür ist das überproportionale Wachstum der vorderen Körperhälfte mit dem Gehirn, dem Herzen und der Leber verantwortlich. -- Die Größe des Herzens wird vom Plazentakreislauf und dem Wachstum der Leber durch die Blutbildung und durch die Funktion als Filterorgane zwischen Plazenta und Embryo bestimmt. -- Durch das Tiefertreten des Zwerchfells wird Raum geschaffen für die Entwicklung des Ösophagus und des Magens hinter der sich vergrößernden Leber.

## 28. KAPITEL

### Der Schlunddarm

**Allgemeines:** Die Entwicklung der Zunge und des Sinus cervikalisch schließt alle Komponenten der <Schlundbögen> ein, die sich parallel zur Entwicklung der Schlundbögen bilden. Diese Zusammenfassung meint die <Schlundbogennerven>, <die Aortenbögen> und das <Schlundbogenskelett>. (Wer sich mit der

Schlundbogenentwicklung beschäftigen will, schaue sich zunächst die Abb. an., die aus einem Seminar von U. Drews über Embryologie stammen: Abb. 15).

\**Die Schlundbogentaschen im Stadium 13:* In diesem Stadium sind die Schlundtaschen schon gut entwickelt und gut erkennbar. Die entodermalen Aussackungen der Schlundtaschen legen sich am Boden der Schlundfurchen dem Ektoderm direkt an. Die vierte Schlundtasche ist kleiner und erreicht das Ektoderm nicht. Die Existenz einer fünften und sechsten Schlundtasche wird zwar erwähnt, ist jedoch keineswegs gesichert.

\**Der Schlunddarm im Stadium 21:* Am Ende der Embryonalperiode hat sich der Schlunddarm bereits zum <Pharynx> und <Larynx> umgebildet. Die aus dem Schlunddarm hervorgegangenen Organe, die Schilddrüse, die Epithelkörperchen und der Thymus steigen vor der Trachea in den Thorax- und Halsbereich ab.

\**Die Derivate des Schlunddarms:* Eine Rinne im Boden des Schlunddarms wird als <Hypobranchialrinne> bezeichnet. Aus ihr sprossen die unpaaren, in der Medianebene liegenden Derivate des Schlunddarms aus: Die Schilddrüse, das Lungendivertikel, die Leberanlage. -- Aus den lateral gelegenen Schlundtaschen gehen die <Tuba auditiva>, die Gaumenmandeln, der Thymus und die Epithelkörperchen hervor.

\**Die Schilddrüse:* Die Knospe der Schilddrüse entsteht am Boden des Schlunddarms in Höhe der ersten Schlundtasche. Die epitheliale Anlage steigt vor der Lungenknospe nach kaudal ab und kommt unterhalb des Kehlkopfs zu liegen. Das Epithel wird dann in einzelne Stränge und Epithelknospen zerlegt, aus denen sich sog. Follikel entwickeln. -- Die ventrale Abgangsstelle des Organs aus seiner Schlundtasche ist am Zungengrund als <Foramen caecum> zu erkennen. Die Reste der ursprünglichen epithelialen Verbindung zwischen Zungengrund und Schilddrüse (= der <Ductus thyreoglossus>) können als <Lobus pyramidalis> der Schilddrüse oder als Schilddrüsennester und Zysten im Verlauf des Ductus thyreoglossus zurückbleiben.

\**Die erste Schlundtasche:* Mit der Entwicklung des Gaumens wird die erste Schlundtasche nach kranial in den Epipharynx verlagert. Sie entwickelt sich zur <Tuba auditiva>. Mit ihrem Entoderm kleidet sie das gesamte Mittelohr und die Zellen des Warzenfortsatzes aus.

\**Die zweite Schlundtasche:* Sie bleibt als Bucht für die Gaumenmandel (=die Tonsilla palatina) erhalten. Das Entoderm bildet Krypten, deren Epithel sich netzartig auflockert. In diesem entodermalen Retikulum siedeln sich die Lymphozyten der Tonsille an.

\**Die dritte Schlundtasche:* Aus ihr entsteht der Thymus. Er wächst als epithelialer Zapfen beidseits hinter der Schilddrüsenanlage und vor dem Stamm des ventralen Aortenabschnitts ins Mediastinum herab und kommt ventral auf dem Herzbeutel zu liegen. Die epitheliale Verbindung zwischen der dritten Schlundtasche und dem Thymus geht verloren. In der ursprünglichen Verbindungsstelle können noch Epithelnester zurückbleiben, die auch Lymphozyten enthalten und als Thymusnester erkennbar sind.

\*Neben dem Thymus entstehen aus der dritten Schlundtasche auch noch die beiden unteren Epithelkörperchen. Sie werden mit der Thymusanlage nach kaudal an die

unteren Pole der Schilddrüse verlagert und wandern an den oberen Epithelkörperchen vorbei an die obere Rückwand der Schilddrüse.

\**Die vierte Schlundtasche*: Aus ihr entstehen die oberen Epithelkörperchen. Sie lagern sich von hinten an die oberen Pole der Schilddrüse an.-- Eine kaudale Aussackung der vierten Schlundtasche wurde als <Ultimobrachialkörper> bezeichnet. Aus ihm sollten, so wurde zunächst angenommen, die Calcitonin- und die Somatostatinbildenden parafollikulären Zellen der Schilddrüse kommen, die man C-Zellen nannte. Diese These wird heute nur noch sporadisch vertreten, denn es gibt Hinweise, dass die C-Zellen der Schilddrüse aus der Neuralleiste stammen.

### Die Entwicklung der Zunge und des Sinus cervicalis

*Die Entwicklung der Zunge*: Die Anlage für die Zunge wölbt sich hinter der Rachenmembran am Boden des Schlunddarms vor und wächst in die Mundhöhle hinein. Sie besteht aus Zellen des ersten und des zweiten und des dritten Schlundbogens. -- Der Abgang der Schilddrüse (= das Foramen caecum) am Zungengrund markiert die Grenze zwischen dem ersten und dem zweiten Schlundbogen.

\*Die Beziehung der Zunge zu den Schlundbögen ist noch in der Anordnung und der Befestigung der Zungenmuskeln zu erkennen. Der <M. genioglossus> entspringt am Knie (=Genus) des aus dem ersten Schlundbogen hervorgegangenen Unterkiefers. Der <M. styloglossus> entspringt vom Prozessus styloideus, der sich aus einem Teil des zweiten Schlundbogens bildet. Der <M. hyoglossus> entspringt vom Zungenbein (=dem Os hyoideum), das aus dem zweiten und dritten Schlundbogen hervorgeht.-- Die Zungenmuskulatur stammt von Myoblasten der okzipitalen Myotome, die in die Teile der Schlundbögen wanderten. Die Zungenmuskeln werden vom <N. hypoglossus> innerviert.

\*In der sensiblen und sensorischen Innervation ist die Beziehung zu den Schlundbögen ebenfalls noch eindeutig zu erkennen. Der erste Schlundbogennerv ist der N. mandibularis. Er innerviert über den N. lingualis die ersten zwei Drittel der Zunge sensibel. Der Nerv des zweiten Schlundbogens ist der N. facialis. Er versorgt über die Chorda tympani die Zunge sensorisch. Das hintere Drittel der Zunge wird vom Nerven des dritten Schlundbogens, dem N. glossopharyngeus sensibel und sensorisch innerviert.

*Die Entwicklung des Sinus cervicalis*: Die Schlundbögen liegen im Stadium 14 noch direkt auf dem Herzwulst. Der Hals ist noch gar nicht erkennbar.-- Bei der Streckung des Embryos und der Entwicklung des Halses bilden die ersten beiden Schlundbögen den sog. Visceralschädel. Zwischen dem Unterkiefer und dem Zungenbein spannt sich der Mundboden und die Zunge aus. -- Der dritte und der vierte Schlundbogen werden in den sich entwickelnden Hals einbezogen und nehmen an der Bildung des Kehlkopfskelettes teil. Dabei überwächst der Unterrand des zweiten Bogens als sog <Operkulum> (=der Deckel) den kleinen dritten und vierten Bogen. Diese verlagern sich in die Tiefe und liegen vorübergehend in einer von Ektoderm ausgekleideten Bucht, die <Sinus cervicalis> genannt wird. Dieser Sinus wird dann vom Operculum total verschlossen .-- Am Boden des Sinus cervicalis verschwinden schließlich der dritte und vierte Schlundbogen. Danach verschwindet der Sinus cervicalis "ganz".

\*Das in die Tiefe verlagerte Ektoderm des Sinus cervicalis nimmt jedoch an der Entwicklung des Thymus teil. Es bildet den epithelialen Anteil seiner Rinde und ist an der Selektion der T-Lymphocyten beteiligt. -- Die ektodermale Komponente des Thymus findet sich schließlich in den <Keratin produzierenden Epithelzellen> der sog. <Hassalkörperchen> wieder. (Hassal-Körperchen sind kugelige Glykoprotein-haltige Gebilde, die in Retikulumzellen des Thymusmarks gebildet werden und Abwehrfunktionen wahrnehmen).

### Die Entstehung "lateraler Halscysten"

Reste der in den Sinus cervicalis einmündenden Schlundfurchen und Schlundtaschen sowie Reste des Sinus cervicalis können als Cysten oder Fisteln im Gewebe des Halses zurückbleiben. Sie liegen am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus. Es kann eine Verbindung zur ektodermalen Seite (= äußere branchiogene Fistel) oder zum Schlunddarm (= innere branchiogene Fistel) erhalten bleiben.

Die lateralen Halsfisteln und Halscysten sind in der Regel mit lymphatischem Gewebe verbunden, sodass sie auch als dystopes Gewebe aus der Gaumenmandel gedeutet werden können.

Mediane Halscysten und-fisteln sind Reste des Ductus thyreoglossus.

<Präotische Halsfisteln> liegen vor dem äußeren Gehörgang. Sie entstehen vermutlich aus einer fehlerhaften Verschmelzung der Ohrmuschelhöcker. (Siehe Abb 309).

## 29. KAPITEL

### Die Entwicklung der Lungenknospe (Ergänzende Darstellung zum Kapitel 24).

\**Die Lungenknospe im Stadium 12:* Die Lunge und die Luftwege, der Larynx und die Trachea entstehen aus einer Ausstülpung der medianen Rinne des Schlunddarms, die <Hypobranchialrinne> genannt wird. Sie liegt zwischen der vierten Schlundtasche und der sog. <Leberbucht>.

\*Der Ösophagus, die Trachea und der Magen können sich erst nach der Streckung des Vorderdarms entwickeln. Die Streckung ist zeitlich mit dem Descensus des Herzens verbunden, durch den auch der Raum für die Entwicklung der Lungenanlage hinter dem Herzen geschaffen wird.

\**Die Abschnürung der Trachea vom Ösophagus:* Die vom Beginn an zweigeteilte Lungenknospe enthält das Baumaterial für die rechte und die linke Lunge, jedoch nicht für die Trachea. Sie entsteht bei der Verlängerung des Vorderdarms zum Ösophagus durch kontinuierliche Abschnürung des Materials für die Trachea vom Vorderdarm. Bei der Abschnürung bildet sich vorübergehend das <Septum ösophagotracheale> (in Längsrichtung).

→ *Ösophagusatresie und Ösophagotracheale Fistel:* Bei der Unterteilung des Vorderdarms bildet der spätere Ösophagus eine dünne Epithelrinne, während die Anlage der Trachea aus dickem Epithel besteht. Diese Situation kann erklären, warum

eine Atresie des Ösophagus und nicht der Trachea entsteht. -- Die Ösophagusatresie kann mit der Ausbildung einer Fistel zur Trachea zwischen dem oberen oder dem unteren blinden Ösophagusabschnitt einhergehen. --Bei einer oberen Fistel gelangt Milch oder Nahrungsbrei in die Lunge.

### Das Auswachsen der Lunge in die Zöломканäle

*Die Abgrenzung der Pleurahöhlen:* Die Lungenknospen wachsen von medial und dorsal in die Zöломканäle vor. Der Peritonealüberzug über den Lungenknospen wird zur visceralen und die Auskleidung der Zöломhöhle zur parietalen Pleura. Für die Entwicklung des Unterdrucks in den Pleurahöhlen ist eine vollständige Abtrennung der Räume gegen die benachbarte Perikard- und Peritonealhöhle notwendig. Die Abtrennung von der Perikardhöhle erfolgt durch die <Pleuroperikardfalte>. In dieser Falte verläuft der Stamm der <Kardinalvenen>, der von der lateralen Leibeswand nach medial in die Einflussbahn des Herzens zieht. Die Einmündung ins Herz liegt zunächst in der Verlängerung des Septum transversum hinter der Leberanlage. Durch die Verlagerung der Einflussbahn des Herzens nach kranial wird der Stamm der Kardinalvenen ebenfalls nach kranial verlagert. Die <Pleurokardinalfalte> wird dadurch nach oben gezogen und führt schließlich zur Unterbrechung der Verbindung zwischen Perikard- und Pleurahöhlen.

### *Die Abtrennung der Pleurahöhlen von der Leibeshöhle*

\* Sie erfolgt durch die Entwicklung des <Zwerchfells>. Das Zwerchfell entsteht aus dem <Septum transversum> über der Leber beginnend und aus der <Pleuroperitonealfalte>, die als Wulst von der dorsalen Leibeswand auf das Septum transversum zuwächst und die Zöломканäle von unten her verschließt. Die Myoblasten für die quergestreifte Muskulatur des Zwerchfells wandern aus den zervikalen Myomen in die Zwerfellanlage ein.

\*Die Innervation geschieht durch den N. phrenicus, der in die Pleurokardinalfalte unterhalb des Stammes der Kardinalvenen zum Zwerchfell zieht. (Siehe Abb 311).

\**Der Lungenhilus:* Er entsteht an der Umschlagsstelle der visceralen in die parietale Pleura. Die Trachea mit ihrer Bifurkation liegt vor dem Ösophagus hinter dem Herzen. Die Hauptbronchien liegen daher im <Hilus> dorsal und die vom Herzen kommenden Gefäße ventral.

\*Die A. pulmonalis zieht mit dem Aortenbogen nach dorsal. -- Die Lungenarterien schmiegen sich dem Hauptbronchus an und folgen den Bronchien. -- Durch die Verlagerung des Herzens nach links wird die linke A. pulmonalis nach oben geschoben und reitet auf dem linken Hauptbronchus. -- Die Lungenvenen liegen im Hilus vor den Arterien und verlaufen in der Lunge in den Segmentgrenzen. (Siehe Abb311).

### Die Differenzierung der Lunge

\**Die embryonale Phase, die Betrachtung der Lungenlappen und Lungensegmente:*

Die Lungenlappen und Segmente werden mit der Aufzweigung der Lungenknospe in der Embryonalphase angelegt. Die Asymmetrie zwischen der rechten und der linken Lunge kommt durch die Lage des Herzens auf der linken Seite zustande. Der linke

Hauptbronchus verläuft weitgehend horizontal, während der rechte steil absteigt. Durch die Einziehung der visceralen Pleura zwischen den Lappenbronchien entstehen auf der rechten Seite drei Lungenlappen, während auf der linken Seite die Segmente des Mittellappens in den Oberlappen miteinbezogen werden. Auf der rechten Seite werden zehn Segmente angelegt. Auf der linken Seite fehlt das Segment 7 im Bereich des linken Herzens.-- Die linke A. pulmonalis wird zudem nach oben verlagert und reitet über dem linken Hauptbronchus.

#### *Die pseudoglanduläre Phase und das drüsenartige Auswachsen des Gangsystems:*

Die Lungenanlage wächst nun wie eine exogene Drüse in das umgebende Mesenchym hinein. Die dichotomen Aufzweigungen werden durch das Mesenchym induziert, das über jeder Epithelknospe eine dichte Kappe bildet.-- In der 19. SSW. kommt das drüsenartige Wachstum nach 15-20 Verzweigungen mit der Ausbildung von sackförmig oder kanälchenartig erweiterten Endverzweigungen zum Abschluss. Die Kanalikuli und ihre Aufzweigungen entsprechen den Endstücken von Drüsen.

Während aus dem hochprismatischen Epithel in den Aufzweigungen des Bronchialbaumes Flimmerepithel entsteht, besitzt das kubische Epithel in den Kanalikuli die Fähigkeit zur Bildung von <Alveolen>.

#### *Die kanalikuläre Phase mit der Ausbildung von Endverzweigungen:*

In der 15. bis 28. SSW zweigen sich die Kanalikuli nochmals 5-10-mal auf und führen derart zu einer enormen Vermehrung des zur Bildung von Alveolen fähigen Gewebes.

#### *Die Alveolare Phase mit der Aussprossung von Alveolen:*

Überlappend mit der Aufzweigung der Kanalikuli beginnt in der 23. SSW die Differenzierung von schon gebildeten Alveolen. -- Die Kanalikuli mit ihren Aufzweigungen sind von einem kollagenen und elastischen Mesenchym umgeben, das elastische Fasern bilden kann. Im kubischen Epithel der Kanalikuli differenzieren sich Areale aus flachen Alveolarepithelzellen, während das kubische Epithel in der Peripherie und auch in den dazwischen liegenden proximalen Wandabschnitten weiter Knospen bildet. -- Die dünnen Wandabschnitte stülpen sich wie Beeren als Alveolen aus der Wand der Kanalikuli vor. Sie zwängen sich zwischen dem Netzwerk aus kollagenen und elastischen Fasern durch. In den Stammkanalikuli, die an die Verzweigungen des Bronchialsystems anschließen, bleiben Abschnitte mit kubischem Epithel erhalten. Sie werden zu respiratorischen Bronchiolen, während sich die von ihnen abgehenden Gängchen in Alveolargänge differenzieren.

**Die Ausbildung von Septen:** Bei der Differenzierung der Kanalikuli zu Alveolen geht die drüse Struktur verloren und wird durch eine <Lungenspezifische Struktur> ersetzt. Sie wird von einer Differenzierung der Septenanlagen zwischen den Alveolen und Alveolargängchen gekennzeichnet.

Aus der kubischen Alveolarstammzelle differenzieren sich flache Alveolarzellen, die in sog Lamellenkörperchen <Surfactant> produzieren. -- Die Kanalikuli erweitern sich und die Wandabschnitte benachbarter Kanalikuli werden aneinander gedrängt. Zwischen ihnen erscheint kapillarreiches lockeres Mesenchym. In den Mesenchymschichten zwischen zwei aneinander grenzenden Alveolen treffen nun

doppelte Lagen von Kapillaren zusammen, sodass ein sehr kapillarreiches Bindegewebe entsteht, die eng an den Alveolarwänden liegen. Diese doppelte Lage von kapillarreichem Bindegewebe wird erst nach der Geburt zu einer einlagigen Kapillarschicht umgebaut. So ist die "reife" Lunge entstanden. Die Umwandlung ist um den 7. Tag nach der Geburt vollzogen; nun nennt man die bindegewebigen primären Septen sekundäre, (=adulte) Septen. .

## 30. KAPITEL

### Die Entwicklung von Mesenterien und großen Gefäßen (eine Ergänzung)

Allgemeines: "Mesenterien sind die Straßen, auf denen Gefäße und Nerven zum Magen-Darm-Trakt gelangen". Die Arterien entspringen aus der Aorta und verlaufen umhüllt von Mesenchym dorsal.-- Die Venen fließen demgegenüber im ventralen Mesenchym des Dottersacks und der Allantois zur Leber und danach zum Herzen.

Der Dotter- und der Plazentakreislauf entstehen aus den Gefäßen von Dottersack und Allantois, die zum Darmtrakt gehören. -- Aus den Dottergefäßentwickelt sich die <A. mesenterialis superior> und die <Pfortader>. -- Die Nabelgefäßobliterieren.

#### *Die Entwicklung des dorsalen und ventralen Mesenteriums:*

\*Die Mesenterien des Oberbauches: Das Darmrohr ist im Oberbauch mit einem dorsalen und einem ventralen Mesenterium an der Leibeswand befestigt. -- Vor der Magendrehung ist die große Kurvatur des Magens nach dorsal und die kleine nach ventral gerichtet. -- Im dorsalen Mesenterium des Magens entsteht die Milz. -- Vom Duodenum wächst das dorsale Pankreas in das dorsale Mesenterium hinein. -- Im ventralen Mesenterium liegt die Leber mit der Gallenblase und den Gallgängen sowie die Knospe für das ventrale Pankreas. -- Das ventrale Mesoderm zwischen Leber und Leibeswand wird zum <Ligamentum falciforme>, der Abschnitt zwischen Leber und Magen zum kleinen Netz (=dem Omentum minus).

\*Das Mesenterium der Nabelschleife: Im Verlauf der Nabelschleife besteht nur ein dorsales Mesenterium. Vom Scheitel der Nabelschleife zieht der Dottergang zum noch vorhandenen Rest des Dottersacks in der Chorionhöhle. -- Das Allantoisdivertikel verläuft von der Blase in der ventralen Leibeswand zum Nabelring.

\*Der Verlauf der Gefäße, besonders der Nabelgefäß: Während der Embryonalzeit fließt der Hauptblutstrom vom Herzen über die Aorta und die Nabelarterien zur Plazenta. Die Nabelarterien ziehen nach der Bifurkation der Aorta beidseits aus der A. femoralis ab und verlaufen in der medialen Leibeswand mit der Allantois zum Nabel. -- Die unpaare Nabelvene zieht aus der Nabelschnur direkt zur Leber. Sie verläuft dabei im Unterrand des ventralen Mesenteriums, das sich vom Nabel bis zur Leberpforte erstreckt.

\*Die Arterienstämme: Die Blutversorgung des Darmrohres in der Leibeshöhle erfolgt direkt aus der Aorta über drei Arterienstämme. Der Truncus coeliacus versorgt die Organe des Oberbauchs. Die Äste für die kleine Magenkurvatur und die Leber treten hinter dem Pylorus des Magens aus dem dorsalen Mesenterium in das ventrale

Mesenterium über. -- Die A. mesenterica superior ist die Achse für die Drehung der Nabelschleife. -- Die A. mesenterica inferior versorgt den unteren Abschnitt des Colons.

\**Die Pfortader:* Das Blut aus dem Magen-Darm-Trakt wird in der Pfortader gesammelt. -- Die Darmvenen laufen zunächst zusammen mit den Arterien im dorsalen Mesenterium. -- Vor dem Eintritt der Arterien in die Aorta verlassen die Venenstämme das dorsale Mesenterium und ziehen hinter dem Duodenum in das ventrale Mesenterium. Sie vereinigen sich zur <Vena portae>, die durch das Ligamentum hepatoduodenale zur Leber gelangt. -- Der Unterrand des ventralen Mesenteriums zerfällt damit in zwei Abschnitte: In das Ligamentum hepatoduodenale als Unterkante des Omentum minus zwischen Duodenum und Leberpforte und in das <Ligamentum teres hepatis> zwischen Leberpforte und Nabel, in dem die Nabelvene verläuft. Das Ligamentum teres hepatis bildet die Unterkante des Lig. falciforme.

\**Die Mesenterialverhältnisse nach der Geburt:* Nach der Geburt gelangen die Nahrungsstoffe nicht mehr über die Nabelvene zur Leber, sondern über die Pfortader. Die Nabelvene im Lig. teres hepatis obliteriert. Die Nabelarterien werden zu den <Plicae vesicales mediales>, während sich die obliterierte Allantois in der Plica mediana in der Mittellinie "versteckt". -- Die Plica vesicalis lateralis enthält die <A. epigastrica inferior>. (Siehe Abb 315).

## 31. KAPITEL

### Die Magen-Darm-Drehung (spezielle Aussagen)

*Allgemeines:* Die als Magen-Darm-Drehung zusammengefasste Entwicklungsbewegung kommt durch die Verlängerung des Darmrohrs zustande. Sie umfasst eine Drehung und Kippung des Magens und eine Drehung der Darmschleife gegen den Uhrzeigersinn. Die als Drehung bezeichnete Bewegung ist keine aktive, aus sich herausfolgende Aktion, sondern die Folge eines starken Wachstums einzelner Darmabschnitte relativ zur Leibeswand.

\**Die Ausgangsposition:* Das dorsale Mesenterium ist an der großen Kurvatur und das ventrale Mesenterium an der kleinen Kurvatur des Magens befestigt. Die große Kurvatur weist nach dorsal, die kleine nach ventral. -- Ausgehend vom Duodenum erstreckt sich der Leber-Gallengang mit der Gallenblase und der Leber in das ventrale und das Pankreas in das dorsale Mesenterium hinein.

\**Die Drehung des Magens:* Der Magen dreht sich im Uhrzeigersinn um 90 Grad um seine Längsachse. Dadurch wird die große Kurvatur mit der Milz nach links und die kleine Kurvatur mit der Leber und Gallenblase nach rechts verlagert. -- Die Aussackung des dorsalen Mesenteriums bildet hinter dem Magen die <Bursa omentalis>. -- Aus dem ventralen Mesenterium wird zwischen der kleinen Kurvatur und dem Leberhilus das <kleine Netz> (= das *Omentum minus*) und in der Mittellinie das <Ligamentum falciforme>.

\**Die Drehung der Nabelschleife:* Die Nabelschleife liegt in der Medianebene. Sie dreht sich nun um eine von der A. mesenterica superior gebildete Achse im Uhrzeigersinn

um 180 Grad, sodass der untere Schenkel der Nabelschleife nach oben zu liegen kommt. Der Scheitel der Schleife wird vom Dottergang gebildet. -- Der nun unten liegende ursprünglich proximale Abschnitt der Schleife bildet das <Dünndarmkonvolut>, während aus dem ursprünglich distal gelegenen Abschnitt das <Colon> hervorgeht. (Wenn in dieser Entwicklungsphase Störungen auftreten, dann kommt es zu den verschiedenen Formen der <Malrotation des Bauchsitus>).

\*Die Drehung der Nabelschleife geschieht außerhalb der Leibeshöhle im sog. <physiologischen Nabelbruch> (der, wenn die Rückführung des Darmabschnitts in die Leibeshöhle ausbleibt, zur <Omphalocele (=zum großen Nabelbruch führt)>).

\*Die "Rückkehr" des Darms in die Leibeshöhle beginnt mit der Verlagerung des Dünndarmkonvoluts und endet mit der Ausbildung des Colonrahmens im Bauch. -- Der Colonrahmen führt dabei, angeführt vom Cöcum, eine Drehung im Uhrzeigersinn durch, dessen Achse wiederum die A. mesenterica superior ist.

\*Die Magenkippung: Zusätzlich zur Magendrehung führt der Magen eine Kippbewegung um eine im Mittelpunkt der kleinen Kurvatur liegenden Achse durch. -- Die große Kurvatur liegt nach der Kippung horizontal proximal des Quercolons. --- Das im dorsalen Mesenterium liegende Pankreas wird dabei hinter den Magen verlagert. Es weist mit seiner Spitze auf den Hilus der Milz.

\*Die Verlagerung des ventralen Pankreas: Vor der Einmündung des Leber-Gallengangs in das Duodenum entsteht eine zusätzliche Pankreasknospe, die in das ventrale Mesenterium hineinragt. Man nennt diese Knospe <das ventrale Pankreas>. -- Während der Magendrehung wandert die Einmündung des Leber-Gallengangs hinter dem Duodenum auf die linke Seite und nimmt dabei das <ventrale Pankreas> mit. Zwischen dem ventralen Pankreas (das auch als <Processus uncinatus> bezeichnet wird), und dem dorsalen Pankreas verläuft die A. mesenterica superior.

\*Die sog. <Verschmelzung> des Gallen- und Pankreasganges: Der Leber-Gallengang unterkreuzt den Pankreasgang. – Das ventrale Pankreas verschmilzt von hinten mit dem dorsalen Pankreas. -- Aus der Verschmelzung der sich überkreuzenden Gänge geht die gemeinsame Einmündung von Pankreasgang und Leber-Gallengang hervor. Sie münden in einer gemeinsamen <großen Papille> ins Duodenum. Der ursprüngliche Gang des dorsalen Pankreas kann als akzessorische Einmündung persistieren. Man nennt diese Einmündung dann die <kleine Papille>. (Siehe Abb 317).

## 32. KAPITEL

### Der definitive Sinus

\*Die Aussackung der Mesenterien: Bei der Drehung der Dünndarmschlingen und des Magens nach links nimmt die große Kurvatur das dorsale <Mesogastrium> mit. Hinter dem Magen entsteht die <Bursa omentalis>, die links am Hilus der Milz endet. Der natürliche Eingang in die Bursa ist das <Foramen epiploicum> unter dem <Lig. hepatoduodenale>.

\*Das Omentum majus (=das große Netz) entsteht durch eine Aussackung des dorsalen Mesogastriums an der großen Kurvatur des Magens. Durch die Magenkippung fällt die Aussackung als großes Netz nach unten und legt sich über das Quercolon.

\*Aus dem Mesenterium der Nabelschleife entsteht das <Mesenterium der Dünndarmschlingen>.

\**Der Verlauf der Gefäße:* Die Arterien verlaufen von der dorsalen Leibeswand durch die Mesenterien zu ihren Zielorganen. Ihre definitive Lage lässt sich daher aus dem ursprünglichen Verlauf der Mesenterien vor dem definitiven Verschmelzen herleiten.

\*Der <Truncus coeliacus> entspringt im dorsalen Mesogastrium rechts neben der Kardia des Magens. -- Die <A. lienalis> verläuft im dorsalen Mesogastrium hinter dem Magen zur Milz. -- Die <A. hepatica> tritt aus dem dorsalen Mesogastrium in das ventrale über und zieht im Omentum minus zur Leber. -- Die <A. gastrica sinistra und dextra> verlaufen im ventralen Mesogastrium in der kleinen Kurvatur. -- Die <A. gastrica sinistra> tritt an der Kardia des Magens direkt in das ventrale Mesogastrium ein. -- Die <A. gastrica dextra> entspringt aus der ebenfalls im ventralen Mesoderm liegenden <A. hepatica>.

Die <A. gastroduodenalis> entspringt ebenfalls aus der A. hepatica. Sie verläuft steil nach dorsal und erreicht über das dorsale Mesogastrium hinter dem Pylorus ihr Versorgungsgebiet. -- Die nach dorsal ziehende <A. gastroduodenalis> und die ventral bleibende <A. gastrica dextra> projizieren sich in der a.-p.- Ansicht übereinander. -- Die <Aa. gastroepiploicae> verlaufen an der großen Kurvatur des Magens im dorsalen Mesogastrium. Die linke entspringt aus der A. lienalis, die rechte aus der A. gastroduodenalis.

Die <A. mesenterica superior> entspringt im duodenalen "U" aus der Aorta und zieht über die Pars horizontalis des Duodenums unter dem Quercolon hindurch direkt in die <Mesenterialwurzel> des Dünndarmkonvoluts hinein. Sie versorgt neben dem Dünndarm auch das Colon transversum.

Die Äste der <A. mesenterica inferior> liegen flach an der dorsalen Leibeswand und versorgen das Colon descendens, das Sigmoid und den oberen Teil des Rektums.

### 33. KAPITEL

#### Die Verwachsungen mit der Leibeswand

Im folgenden Text wird vom <Mesogastrium> einerseits und dem <Mesoderm> andererseits gesprochen. <Mesoderm> ist das dritte Keimblatt, das sich aus Ektoderm und Entoderm entwickelt. Es ist identisch mit dem Begriff <Mesenchym>, der das Bindegewebe meint. <Mesogastrium> ist das Mesenchym, das die Organe direkt umhüllt.

\*Das dorsale Mesogastrium verschmilzt an der Rückwand der <Bursa omentalis> mit der Leibeswand. -- Durch die Magenkippung kommt das Pankreas hinter den Magen

und nach links zu liegen. Es verläuft dann im dorsalen <Mesoduodenum> schräg nach oben in das dorsale <Mesogastrium> hinein. -- Die Aussackung des dorsalen Mesogastriums an der großen Kurvatur des Magens bildet das <große Netz> und verwächst mit der Wand des Quercolons und dem <Mesocolon transversum>. -- Nur die intraperitoneal liegende Milz wird bei der Verwachsung mit der dorsalen Leibeswand ausgespart. -- Die Bänder der Milz, das <Ligamentum lienorenale> und <Ligamentum gastrolienale stammen vom dorsalen Mesogastrium ab.

\*Das Duodenum stellt einen Fixpunkt für die oberhalb ablaufende Magendrehung und für die unten stattfindende Drehung der Nabelschleife dar. Das <Mesoduodenum> verwächst mit der dorsalen Leibeswand. Das Duodenum selbst wird vom Quercolon überkreuzt und vollständig an die hintere Leibeswand verlagert.

\*Das Mesenterium dient der Befestigung des Dünndarmkonvoluts. Die <Mesenterialwurzel> erstreckt sich von der <Flexura duodenojejunalis> zur <Flexura ileocolica>. -- Das Mesenterium des Colonrahmens verschmilzt mit der hinteren Leibeswand, bis auf das <Mesocolon transversum> und das <Mesocolon sigmoideum>.

## 34. KAPITEL

### Die Differenzierung der Leber (im Detail)

**Allgemeines:** Die Leber ist als Filterorgan bereits in der Embryonalphase der Entwicklung des Embryos zwischen den die Nahrungsstoffe zuführenden Venen und dem großen Kreislauf "eingeschaltet". Die Ernährung des *Embryos* erfolgt zunächst über die Dottervenen, danach über die Nabelvene und schließlich über die Pfortader.

\***Die Abschnürung der Leberknospe:** Die Leberanlage als Knospe liegt im Entoderm der <Leberbucht> am Übergang des Vorderdarms in den Dottersack. -- Bei der Abfaltung wird mit der Wanderung der vorderen Darmpforte nach kaudal das <enterodermale> Zellmaterial für die Bildung der Leber "abgeschnürt". -- Auf der Leberbucht sitzt die kraniale Leberknospe, aus der Leberzellbälkchen aussprossen. Aus den Zellen des unteren Abschnitts der Leberbucht gehen die Gallenblase und zwei kaudale Knospen ab.

Die treibende Kraft bei der <Abschnürung> geht von den zu epithelialen Platten aufgestellten Zellen des visceralen Mesoderms aus. Nach der von kranial nach kaudal fortschreitenden Abschnürung lösen sich die epithelialen Platten wieder auf. -- Die Mesodermzellen bilden ein lockeres mesenchymales Netz, in das die Leberzellbälkchen hineinwachsen. -- Gleichzeitig wird das Netz von den Dottervenen durchströmt, die sich im <Sinus venosus> vereinigen und die Sinusoide der Leber bilden. Die Mesodermzellen besitzen bei der Abschnürung und bei der Ausbildung der Leberzellbälkchen eine <Cholinesterase-(=CHE-Aktivität)>. Diese Cholinesterase-Aktivität, ist ein Zeichen, dass die Leberbälkchen in der Entwicklung der Leber eine aktive Komponente sind.

\***Das Auswachsen der Leberzellbälkchen:** Die Leber ist eine exokrine Drüse, deren Zellen neben der Produktion von Galle viele Stoffwechselaufgaben hat, bei denen ein

reger Stoffaustausch mit dem Blut und eine rege Stoffumwandlung verbunden ist (denke nur an den Citronensäurestoffwechsel und die Atemkette). Die Stoffwechselfunktion wird bereits in der Embryonalphase übernommen. Die Leberzellbälkchen sprossen in die Strombahn der Dottervenen und den Sinus venosus ein. Es entsteht ein dreidimensionales Netz von Leberzellbälkchen, das wie ein Schwamm vom Blut der Dottervenen durchströmt wird. Das viszerale Mesoderm ist dabei die mesodermale Komponente der Leberzellbälkchen und das Endothel der Sinusoide. --Das Gangsystem für die Ausscheidung der Galle bildet sich erst nachträglich durch Ausbildung von Gallekapillaren und die Umwandlung von Leberzellbälkchen zu Gallengängen.

### Das sekretorische und venöse Leberläppchen

Das sekretorische Leberläppchen entspricht dem Azinus einer exokrinen Drüse, deren Endstücke von den Leberzellbälkchen mit den Gallekapillaren gebildet werden. Die Leberarterie und die Pfortader treten mit dem Gallengang in die Leberpforte ein und verzweigen sich mit den Gallengängen. Das Blut aus der Pfortader und der Leberarterie durchströmt den Azinus und wird in der Peripherie in den <Zentralvenen> gesammelt. Die Zentralvenen vereinigen sich zu den <Lebervenen>, die in die Vena cava inferior münden. Eine Zentralvene sammelt das Blut aus Segmenten benachbarter Azini. Das um eine Zentralvene vorhandene Lebergewebe bildet mit dem Azinus zusammen ein <venöses Leberläppchen>.

### Die Gliederung der Leber in <Lappen>

Die Ausbildung der Leberlappen geht auf den Verlauf der Venen in der Fetalzeit zurück. Beim neugeborenen Kind besitzt die Nabelvene noch eine direkte Verbindung zur Vena cava inferior (=dem Ductus venosus). Da die definitive Nabelvene aus der linken Vena umbilicalis hervorgegangen ist, liegt sie links. Der Stamm der Pfortader entsteht dagegen aus der rechten Dottervene und liegt daher rechts. Beim Kleinkind entsteht daraus die typische H-Figur der Anordnung der Leberlappen.

Zwischen dem Hilus und der Gallenblase auf der rechten Seite und den Resten der Nabelvene und dem Ductus venosus (= Lig. teres hepatis und dem Lig. venosum) auf der linken Seite liegt der <Lobus caudatus> im oberen und der <Lobus quadratus> im unteren Fach. Die Erweiterung der Portalvene an der ehemaligen Einmündung der Nabelvene wird als <Recessus umbilicalis> bezeichnet. Siehe Abb. 321).

## 35. KAPITeL

### Fehlbildungen des Magen-Darm-Traktes

#### \**Die angeborene Zwerchfellhernie*

Bei einem unvollständigen Verschluss des Zwerchfells durch die <Pleuroperitonealfalte> kann es zur Verlagerung von Darmschlingen und eines Teils des Magens in die linke Pleurahöhle kommen. Diese Störung führt zu einer Kompression der linken Lunge und zur Verlagerung des Herzens und des Mediastinums nach rechts.

### ***\*Defekte in der Leibeswand***

In der Schlussphase der Abfaltung des Embryos vereinigen sich die <Lateralfalten der Leibeswand> in der Medianlinie und führen zum Verschluss der Leibeshöhle. Bei einer Störung dieses Vorgangs können das Herz und/oder Bauchorgane außerhalb der Leibeshöhle liegen bleiben. Wenn das Herz außerhalb der Leibeshöhle liegen bleibt, dann spricht man von einer <Ektopia cordis>.

Wenn Bauchorgane, besonders das Darmkonvolut außerhalb der Bauchhöhle liegen bleibt, dann spricht man von einer <Omphalocele = von einem physiologischen Nabelbruch>.

Wenn die Darmschlingen aus dem physiologischen Nabelbruch nicht in die Bauchhöhle zurückkehren, bleibt in der erweiterten Nabelschnur ein Bruchsack erhalten. Da die Nabelschnur von Amnionepithele bedeckt ist, wird der Bruchsack von Amnion gebildet. (Bei einem erworbenen Bruch besteht der Bruchsack dagegen aus allen Schichten der Leibeswand)

### ***\*Die Malrotation***

Bei einer Störung der Darmdrehung können Lageanomalien durch eine gegensinnige Drehrichtung der Nabelschleife oder eine unvollständige Drehung bei der Rückkehr der Darmschlingen in die Leibeshöhle auftreten. Im Blick auf dieses Geschehen können mehrere Formen der Malrotation beschrieben werden. Manche Embryologen bezeichnen diese Formen als unvollständige Malrotationen oder als unvollständigen Situs inversus. Beim totalen Situs inversus, also der totalen Malrotation, sind alle Bauchorgane spiegelbildlich gelagert. -- Die Rechts-Links-Asymmetrie der Eingeweide beginnt in der Embryonalentwicklung mit der Ausrichtung der Herzschleife nach rechts.-- Partielle Lageanomalien der Baucheingeweide sind "abgebrochene" Malrotationen.

### ***\*Das Pankreas annulare***

Das Pankreas umfasst das Duodenum ringförmig und führt zu einer Stenose. Die Anomalie ist die Folge einer Störung der Wanderung des ventralen Pankreas (siehe oben) und seiner Verschmelzung mit dem dorsalen Pankreas.

### ***\*Stenosen und Atresien***

In der normalen Entwicklung der Schleimhaut kommt es im Stadium 17 vor der Ausbildung der Schleimhautfalten durch die Proliferation des entodermalen Epithels zu einem physiologischen Verschluss des Magen-Darm-Kanals. Dass Lumen wird dabei von einem mehrschichtigen entodermalen Zellverband vollständig ausgefüllt. Bei der Rekanalisation bilden sich voneinander unabhängige vakuolenartige Lumina(-blasen), sodass der Darm von epithelialen Follikeln und schwammartigen Gewebeverbänden ausgefüllt ist. -- Nach der Umwandlung des Kanals in ein normales Relief der Schleimhaut können von der epithelialen Wucherung der Schleimhaut lokal Septen und Zysten zurückbleiben, die sogar zu Stenosen führen können. Aufgrund von operativen und embryologischen Erkenntnissen kann gesagt werden, dass Prädispositionssstellen im Duodenum, im Darm und im Gallengang zu erkennen sind. Stenosen im Duodenum und Darm führen zu Transportationshindernissen für die

Nahrung und zu prästenotischen Aufweitungen des Darms durch Stauung. -- Stenosen im Ductus choledochus führen zum Gallestau und zu cystischen Erweiterungen, die sogar im Bereich der Papilla Vaterie oder in der Papille selbst auftreten.

#### \*Die Totale Gallengangsatresie

Bei dieser Form des Verschlusses des Gallengangs sind sowohl die intrahepatischen Gallengänge als auch der extrahepatischen Gallengang verschlossen und manchmal nur rudimentär vorhanden.

Eine andere Form ist die sog. <intahepatische Gallengangsatresie> bei der die intrahepatischen Gallengängchen gar nicht angelegt oder nur rudimentär vorhanden sind. Der extrahepatische Gallengang (= der Ductus choledochus) ist zwar vorhanden, bricht jedoch meistens in der Leberpforte ab oder lässt nur noch einen bindegewebigen Strang erkennen, der den äußeren Gallengang mit den meistens hypoplastischen oder rudimentären Gallengängchen verbindet.

Die sog. intrahepatische Form der Gallengangsatresie lässt sich auf eine Störung in der zweiten Phase der Leberentwicklung zurückführen, in die Phase, in der normalerweise intrahepatische Gallengängchen in der Leber von Leberzellbalkchen gebildet werden; es ist die Phase, in der sich Gallengängchen aus Leberzellbalkchen entwickeln.

Eine andere Genese hat mit großer Wahrscheinlichkeit <die Extrahepatische Gallengangsatresie> (=die EHGA), bei welcher der Ductus choledochus auf ganzer Strecke oder segmental verschlossen ist. Da er sich nachweislich aus einer Ausstülpung aus dem Duodenum entwickelt und seine Schleimhaut in Gallegangsrudimenten entodermaler Struktur ist, kann die Herkunft aus der duodenalen Ausstülpung bestätigt werden. Im Blick auf die Entstehung der EHGA muss auch der Hinweis beachtet werden, dass sich die genannte duodenale Ausstülpung in einer breiten mesodermalen Platte entwickelt, die vom Duodenum bis in die Leberpforte reicht. In diesem Mesoderm wächst der Ductus choledochus bis in die Leberpforte hinein. Meine Arbeitsgruppe und ich gehen zusammen mit dem Embryologen Ulrich Drews davon aus, dass das überschüssige Mesoderm die Ursache für die EHGA ist. .

## 36. KAPITEL

### Die Entwicklung des Urogenitalsystems (in einer Übersicht)

(Eine umfassende Darstellung des Harnsystems in Skizzen und Bildern ist mir nicht möglich, sodass ich auf die in der Präambel schon genannte Literatur verweisen muss. In Skizzen stelle ich jedoch in der Abb. 14 die Wege der Entwicklung von der Urniere über die Vorniere bis zur Nachniere, die Entwicklung des Sinus urogenitalis, der Kloakenmembran, der Urethra und der Harnblase vor. Zudem zeigen die Abb. 14 a und 14b das „Schicksal“ des Wolff'schen und des Müller'schen Ganges. Im Übrigen verweise ich auf den Text dieses Kapitels).

*\*Das Prinzip der Entwicklung:* Die Niere als zentrales Organ des Harnsystems ist auch nach dem Prinzip der <segmentalen Entwicklung> aufgebaut. Die Benutzung der segmentalen Ausscheidungskanälchen als Ausführungsgänge für die Keimzellen ist ein phylogenetisch "alter" Mechanismus.

Der Aufbau der Niere spiegelt die phylogenetische Natur ihrer Entstehung wieder. Man kann das Nierensystem daher in eine <Vorniere>, eine <Ur-Niere> und eine <Nachniere> unterteilen. Die Urniere, ist bei Nicht-Vertebraten, wozu die Fische gehören, das Ausscheidungsorgan. Aus ihr entwickelte sich die Nachniere, die zu den Strukturen der Urniere noch die <Henle'sche Schleife hinzufügte. Mit diesem Verfahren kann die Wasserrückresorption und die Konzentration des Harns durchgeführt werden.

Die Abgrenzung der Nachniere von der Urniere geht mit einer Trennung der Nieren von den Genitalgängen einher. Und die Trennung von der Vorniere ist dadurch gekennzeichnet, dass das Prinzip der Vorniere für die weiblichen Genitalgänge, das Prinzip der Urniere jedoch für die männlichen Genitalgänge reserviert ist.

Die Trennung der beiden Modelle wird durch die Einmündungen der Ureteren in eine Blase gekennzeichnet. Beim Säuger führt das Herabwachsen der Vagina im weiblichen Organismus zu einer totalen Trennung des harnableitenden Systems vom Befruchtungssystem, während beim männlichen Organismus die Urethra als gemeinsamer Ausführungsgang für den Urin und das Sperma erhalten bleibt. Die vollständige Trennung des harnableitenden Systems vom Befruchtungssystem ermöglicht im weiblichen System die Befruchtung jenseits vom urologischen System.

*\*Der Ascensus der Nachniere:* Die retroperitoneal positionierten Nachnieren aszendieren zusammen mit dem Conus medullaris (= dem unteren Ende des Rückenmarks). Beide entstehen zunächst unterhalb des Sakralwirbels S-1 und steigen bis in die Lumbalsegmente auf. Die Bifurcation der Aorta descendiert gleichzeitig mit der Wirbelsäule.

(Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich beim Ascensus der Nieren um relative Verschiebungen, die wir bei jeder Entwicklung des Embryos beobachten können. Diese Verschiebungen kommen durch die zeitlich gegeneinander versetzte unterschiedliche Wachstumsintensität zustande: Das zunächst überproportionale Wachstum des Herzens wird vom Wachstum des Gehirns und des Rückenmarks überholt. Daraus resultiert ein relativer Descensus des Herzens. Dann bleiben Gehirn und Rückenmark relativ zur Wirbelsäule und zum Descensus der Achsenskeletts zurück. Diese Veränderung führt zum Auswachsen der Wirbelsäule nach kaudal und zum Descensus der Extremitäten sowie zum Ascensus des Conus medullaris (siehe oben) relativ zur Wirbelsäule).).

### Die Differenzierung der Nachniere

Die Induktion zur Aufzweigung der Ureterknospe erfolgt durch das metanephrogene Blastem (= dem Verschmelzungsstrang der Ursegmentsteile der Ur-Niere kaudal des 10. Embryonalsegments), aus dem die Harnkanälchen hervorgehen.

Das metanephrogene (Metanephros = Nachniere) Gewebe entwickelt sich aus der Harnleiterknospe aus der die Sammelrohre, das Nierenbecken, der Harnleiter

hervorgehen, und die Induktion der Nierenkanälchen durch die Ureterknospe selbst ist ein Beispiel für den biologischen Mechanismus der <Epithel-Mesenchym-Interaktion>.

(Die Diskussion um diesen Mechanismus warf die Frage auf, ob die Ureterknospe selbst die Induktion veranlassen könne oder die Chorda dorsalis (siehe oben) die Ureterknospe als Induktor ersetzt habe. Zudem tauchte die Frage auf, ob ein direkter Zellkontakt oder ein diffusibles Prinzip für die Induktion verantwortlich sei. Diese Frage kann bis heute nicht schlüssig beantwortet werden. Nach biochemischen Untersuchungen wird die Induktion durch Wachstumsfaktoren vom Typ des TGF-Beta vermittelt, wobei fraglich bleibt, woher diese Substanz kommt).

### Fehlbildungen der Niere

Bei der Trennung der Genitalgänge vom Harntrakt (siehe oben) können Fehler entstehen. Sie können beim Embryo in der Entwicklung der Nachniere, besonders in der Entwicklung der Ureterknospe geschehen. Nach der Geburt werden sie als <Harnreflux, durch aufsteigenden Harninfektionen in Ureter und Niere> entdeckt oder übersehen und führen dann zu Niereninsuffizienzen.

### Die Geschlechtsdetermination

Die Kaskade der Geschlechtsdetermination wird durch ein Regulatorgen auf dem Y-Chromosom ausgelöst. Es wird mit dem Kürzel <Sry> ausgedrückt. Untersuchungen ergaben, dass das Primat des Sry gegenüber den Sexualhormonen bei der Induktion der Gonaden bei Säugern beim Sry, nicht bei den Sexualhormonen liegt. Dieses Pramat verhindert die Interferenz zwischen Geschlechtsdetermination im Embryo und den mütterlichen Sexualhormonen. -- Die Entwicklung des Ovars beim Embryo wird durch das W-Chromosom, nicht durch mütterliche Sexualhormone induziert.

Ein Hoden entsteht durch das Regulatorgen auf dem Y-Chromosom. Der Hoden kann aber durch Östradiol in ein Ovar umgewandelt werden.

\**Die Differenzierung der Gonaden:* Die Wanderung der Urkeimzellen aus dem Dottersack in die Gonadenanlage ist ein wesentlicher Teil der Gonadenentstehung und -differenzierung. -- Die Gonadenanlage besteht aus einem Mark und einer Rinde. Im Mark entwickeln sich die Hodenkanälchen, in der Rinde proliferieren die Oogonien. -- Im Ovotestis eines Zwitters liegen die Hodenkanälchen innen und die ovariellen Strukturen außen.

\**Entwicklung der Genitalgänge:* Die Topographie des weiblichen Genitales gleicht mit der quergestellten (Gewebs-)Platte zwischen Blase und Rektum der ursprünglichen Anlage.

Die männliche Entwicklung wird vom Descensus der Hoden aus der Nierenloge ins Skrotum bestimmt. „Dabei können die Hüllen des Samenstrangs als Aussackungen der Leibeswand aufgefasst werden, die sich in die Aussackung der Haut = dem Skrotum hinein vorwölbt“.

\**Das Herabwachsen der Vagina:* Das Herabwachsen der Vagina ist die Fortsetzung der nach kaudal herabwachsenden Wolff'schen- und Müller'schen Gänge. -- Als Wolff'schen Gang bezeichnet man den sog. <Urnierengang>, der aus dem Ur-

Nierenbläschen hervorgeht. Er ist das Verschmelzungsprodukt distaler Urnierenkanälchen mit (vermuteten) Vornierengängen. Beim Menschen erscheint er noch als Rudiment und wird als Appendix epidymidis, Ductus deferens oder Vesicula seminalis bezeichnet. Als Ductus epidymidis ist er noch rudimentär, in Form eines Anhängsel oder auch als Cyste mit dem Nebenhoden verbunden. Bei der Urniere war er an der Harnableitung beteiligt. -- Als rudimentäres oder cystisches Relikt kann er auch im Ligamentum latum uteri auftreten. Ein Beweis, dass die Entwicklung des Harn- und Genitalsystem in der Urnierenentstehung evolutionär verbunden waren.

Als Müller`scher Gang (=Ductus paramesonephricus) wird ein Rudiment bezeichnet, das sich aus dem Gang des Gametentransportes in der Embryonalzeit der Urnierenentwicklung beteiligte. Aus ihm entstanden die Tuben, der Uterus und ein Teil der Vagina. Die Anlage des Müller`schen Ganges, der bei beiden Geschlechtern noch als Relikt vorhanden sein kann, wurde zum Beginn des 2. Embryonalmonats als trichterförmige Einbuchtung eines epithelialen Zellstrangs ins Mesoderm der Tuben-Uterus-Vaginalanlage nachgewiesen. Dieser epitheliale Strang bildete nach seiner Einsenkung ein <Ostium abdominale tubae> am Ende des Wolff`schen Ganges, um dann mit dem blinden Ende des Wolff`schen Ganges kaudalwärts zu wandern. Das zunächst lateral von der Urniere liegende Rohr (das aus mesodermalem und entodermalen Zellen gebildet ist), kreuzt vor dem Erreichen des Endabschnittes den Wolff`schen Gang ventral und verläuft dann medial von ihm zum Sinus urogenitalis (=einer Gewebsanlage, welche vom Zellmaterial für die Entwicklung der Harnblase und der Genitalien gebildet wird).-- Die beiden Müller`schen Gänge verschmelzen dort und entwickeln sich unter Einbeziehung der horizontal orientierten Abschnitte der Uterusanlage zum Uterus und zum kranialen Anteil der Vagina.-- Beim männlichen Menschen können Reste des Müller`schen Ganges noch als „Appendix testis“ nachgewiesen werden.

\**Die Entwicklung des äußeren Genitale:* Die Glans der Klitoris und des Penis entwickeln sich aus dem <Genitalhöcker>. Durch die sekundäre Kanalisierung der Glans des Penis löst sich der Schwellkörper an der Spitze des Genitalhöckers (= dem Phallus) von den Schwellköpfen des Genitalhöckers (=der Corpora cavernosa) und verbindet sich sekundär mit dem Schwellkörper der Urethralfalten (=dem Corpus spongiosum).

### Die Entwicklung des Urogenitalsystems (im Detail)

\**Nierenkanälchen und Genitalgänge:* Die Anlagen für die Nierenkanälchen liegen zwischen den Somiten (siehe oben) und dem retroperitonealen Mesoderm. Das nephrogene Material eines Segments nennt man <Nephrotom>. Aus den kranialen Nephrotomen entstehen die Nierenkanälchen, die sich mit einem Flimmertrichter in die Zölomhöhle öffnen. (Als Zölomhöhle bezeichnet man die sekundär entstandene Bauchhöhle). Dem erwähnten Flimmertrichter ist ein Gefäßknäuel zugeordnet und der Flimmertrichter wölbt sich in die Leibeshöhle vor. Man nennt dieses Konstrukt „das äußere Glomerulum“. Aus ihm werden (angeblich) Abfallprodukte in die Leibeshöhle abgegeben und gleichzeitig vom Flimmertrichter wieder aufgenommen. Das zum Gefäßknäuel zuführende Gefäß entspringt direkt aus der Aorta. Das abführende Gefäß mündet in die noch vorhandene Kardinalvene. In der weiteren Entwicklung stülpt sich das Gefäßknäuel direkt in das Nierenkanälchen ein. So entstand das „innere Glomerulum“. Man bezeichnet das Ausscheidungskanälchen mit seinem Glomerulus als „Nephron“.

Beim Menschen kann noch ein Vornierenrudiment mit segmentierten Glomerula gefunden werden, die sich allerdings in der Embryonalentwicklung fast vollständig zurückbilden. An die Existenz einer Vorniere schließt sich die Entwicklung einer Ur-Niere an, die bereits ein Glomerulum besitzen. Ihre Nierenkanälchen münden in einen gemeinsamen Ausführungsgang, den man später als Wolff'schen Gang bezeichnet. (Abb. 14).

Die <definitive Nachniere> entsteht nun aus den miteinander verschmelzenden Nephrotomen kaudal von der (rudimentären) Ur-Niere in einem sog. <metanephrogenem Blastem>. Dieses Blastem besitzt keinen direkten Kontakt zum Urnierengang. Es bekommt aber eine Verbindung zum Urnierengang über eine aussprossende <Ureterknospe>.

Der sich daraus entwickelnde Ureter löst sich durch die Einbeziehung der Gangmündung in die Blase vom Wolff'schen Gang (siehe oben). Er wird in einem indiffernten Entwicklungsstadium zum männlichen Genitalgang.

Die weiblichen Genitalgänge entstehen aus den Müller'schen Gängen durch eine Einstülpung des Zölomepithels (= Platten aus Mesoderm, die man auch als Mesothel bezeichnet). Er wächst später innerhalb der Basalmembran des Wolff'schen Ganges zur Kloake herab. Als Kloake bezeichnet man einen vesikelartigen Raum, in den die Allantois, der Wolff'sche und der Müller'sche Gang gemeinsam, mit der Endarmanlage einmünden. Die Kloake wird später durch ein Septum in einen Sinus urogenitale und dorsal davon in die Endarmanlage geteilt.

Obwohl sich der Müller'sche Gang (Abb. 14) zeitlich nach der Rückbildung der Vorniere entwickelt, kann er als Derivat der Vorniere aufgefasst werden, da er sich mit einem sog. Flimmerepitheltrichter, der für die Vorniere typisch ist, über die Urniere in die Leibeshöhle öffnet.

(Zur Präzision des Verständnisses muss noch hinzugefügt werden, dass sich der Wolff'sche Gang und der Müller'sche Gang in beiden Geschlechtern in gleicher Weise anlegen. Die Verwirrung kommt auch in manchen Schriften dadurch zustande, dass sie als gleiches Gebilde gelten).

Aber: Die <weiblichen Genitalgänge> entstehen aus den beiden Müller'schen Gängen. Sie überkreuzen im unteren Drittel die Wolff'schen Gänge und vereinigen sich dort auch mit dem Gang der kontralateralen Seite zu einem gemeinsamen Gang. Aus dem Müller'schen Gang entsteht dann der Eileiter und aus der Vereinigung beider Gänge der Uterus und die Vagina. Der Wolff'sche Gang bildet sich zurück.

Als männliche Genitalgänge verbinden sich die oberen Urnierenkanälchen mit dem Hoden und werden zu den Ductus efferentes während sich der Wolff'sche Gang zum gewundenen <Nebenhodengang> und zum Samenleiter entwickelt. Der Müller'sche Gang obliteriert.

### Der Ascensus der Niere

**Allgemeines:** Die Nachniere (=die definitive Niere) entsteht in den Sakralsegmenten unterhalb von S-1 und der Aortenbifurcation sowie der Abgänge der Nabelvenen. Beim Erwachsenen liegt sie im Lumbalbereich und projiziert sich auf die 12. Rippe. Diese

Lageveränderung wird als Ascensus der Niere bezeichnet. Beim Ausbleiben dieses Ascensus liegt die Niere auch nach der Geburt noch im kleinen Becken unterhalb der Bifurcation. Der Ascensus der Niere ist keine aktive Bewegung, sondern ist Folge unterschiedlicher Wachstumsbewegungen der Organe.

\**Der Ascensus der Niere relativ zur Wirbelsäule:* Die erste Hälfte der Embryonalperiode zeichnet sich durch das enorme Wachstum des ZNS und der oberen Körperhälfte aus. Die Halssegmente der Wirbelsäule mit den Austrittsstellen des Armplexus und des N. phrenicus schieben sich nach oben. Die Armknospen, das Herz und die Leber steigen dagegen relativ ab.

In der zweiten Hälfte der Embryonalperiode bleibt das Rückenmark im Wachstum bereits zurück, während die Wirbelsäule nach kaudal verlängert wird. Durch das Wachstum der Lumbal- und Sakralsegmente kommt es zu einer "Ausrollung" des unteren Körperendes, wodurch auch der Raum für die Beckenorgane geschaffen wird. Bei dieser "Ausrollung" schiebt sich die Leibeswand dorsal der Niere nach unten. Die Niere steigt dagegen relativ aus dem Sakralbereich in die Lumbalregion auf. Der Ascensus der Niere erfolgt gleichzeitig mit dem Ascensus des Conus medullaris (=das untere Ende des Rückenmarks). -- Die Aufzweigung der Aorta in der Bifurcation behält dagegen ihre Position in Höhe von S-1. Sie liegt jetzt aber kaudal der Nierenebene.

\**Der Descensus der Eingeweide:* Die Ur-Niere erstreckt sich im Stadium 14 bis zu den Halssegmenten hinauf. Bis zum Ende der Embryonalperiode verändert sich jedoch ihre Gesamtausdehnung im Blick auf die Lage nicht, während die Nachniere im Retroperitonealraum aufsteigt und zu ihrer definitiven Größe heranwächst. -- Als intraabdominal liegendes Organ nimmt die Ur-Niere im Gegensatz zur retroperitoneal liegenden Nachniere am Descensus des Magen-Darm-Kanals teil, der in der Kaudalverlagerung des Magens und dem Ausweichen der Darmschlingen in die Nabelschnur zum Ausdruck kommt.

Die Urniere kommt schließlich zusammen mit der Gonadenanlage am unteren Pol der Nachniere am Eingang in das kleine Becken an.

\**Die Entwicklung des Sinus urogenitalis:* Im Stadium 14 besitzt der Embryo einen gemeinsamen Endabschnitt von Darmkanal und Urogenitaltrakt, die Kloake. Der Ausgang der Kloake ist durch eine Kloakenmembran gekennzeichnet. Der sich anschließende Schwanzdarm bildet sich zurück. Die Kloake wird in einen ventral liegenden <Sinus urogenitalis> und das dorsal liegende Rektum durch eine Membran aufgeteilt. Die Trennung wird durch eine senkrecht in die Kloake einwachsende enteromesodermale Epithelschicht bewirkt. Man nennt diese Schicht das <Septum urorectale

Die Ausrollung des unteren Körperendes schafft erst Platz für die Entwicklung der Beckenorgane und führt zu einer Verlängerung des <Sinus urogenitalis>. Aus dem oberen Abschnitt des Sinus urogenitalis entsteht die Harnblase und aus dem mittleren die Urethra. Der untere zur Kloakenmembran hin offene Abschnitt bildet sich zur Urethra des Penis oder zum Vestibulum der Vagina um. -- Die kaudal von der Ur-Niere liegende Nachniere steigt in die Höhe des Magenfundus auf. Der Ureter hat eine eigene Mündungsstelle in der Blase, während der Wolff'sche Gang weiter absteigt. Der am Wolff'schen Gang herabwachsende Müller'sche Gang hat in diesem Stadium 14 die Urethra noch nicht erreicht. (Siehe Abb 329).

### \*Die Differenzierung der Nachniere

**Die Verzweigung der Nachniere:** Die Nachniere (=die definitive Niere des Menschen) entwickelt sich aus 2 Komponenten: (a.) Der Ureterknospe, die aus dem Ur-Nierengang aussprosst und (b.) dem metanephrogenen Blastem, in das die genannte Knospe hineinwächst.

Die Ureterknospe induziert im mesenchymalen Blastem eine epitheliale Verdichtung, die wiederum die dichotome Verzweigung der Ureterknospe induziert. Aus den Verzweigungen der Ureterknospe entstehen das Nierenbecken, die Nierenkelche und die Sammelrohre. Im metanephrogenen Blastem differenzieren sich Zellen zu Nephronen.

Bei der Verzweigung der Ureterknospe sind die zu den Polen der Nierenanlage hin gerichteten Äste "etwas" länger, als die zum Zentrum hin ausgerichteten Äste. So kommt die Form der Niere zustande. -- Die Kanälchen der dritten bis fünften Verzweigungsgeneration verschmelzen schließlich zum Nierenbecken. Bei der Verschmelzung legen sich die Kanälchen nebeneinander. In den Verschmelzungszonen bleiben Falten zurück, die sich anschließend bei der Füllung mit Harn zum Nierenbecken ausweiten.

**Die Lappengliederung der Niere:** Aus der sechsten Verzweigung der Ureterknospe geht die Unterteilung des Nierenbeckens in <große Kelche> hervor. Die Verzweigungen der siebten bis zwölften Generation verschmelzen zu den <kleinen Nierenkelchen>, in welche die Sammelrohre münden.

Die Grundeinheit der Niere wird vom zugehörigen Kelch dominiert, in den eine Markpapille mit parallel angeordneten Sammelrohren hineinragt. Mehrere Grundeinheiten werden zu einem Nierenlappen zusammengefasst. Sie ist aber nur während der Fetalzeit sichtbar, danach verstreichen die Grenzen der Grundeinheiten. Am Ende der Entwicklung der Nierenlappen aus Grundeinheiten bildet sich eine <Nierenrinde>. Das Resultat dieser Entwicklung ist die adulte Niere, die durch mehrere Papillen gekennzeichnet ist.

**Sammelrohre und Nephronarkaden:** In der Verzweigung der Sammelrohre können drei Phasen unterschieden werden. In der <ersten Phase> teilen sich die ampullären Endstücke der Ureterknospe dichoton auf. An jeder Verzweigung bildet sich ein Nephron und eine ampulläre Knospe, die sich wiederum dichoton verzweigt. In der <zweiten Phase> (=der 16.-24. SSW.) wird am Übergang eines neugebildeten Nephrons in das zugehörige Sammelrohr sofort das nächste Nephron induziert, sodass arkadenartig aneinanderhängende <Nephronketten> entstehen. In der <dritten Phase> (=22.-38. SSW.) wachsen wieder beide ampullären Endstücke der Ureterknospe weiter in das Blastem der Rinde vor. Aus jeder Aufzweigung entsteht jeweils ein Nephron und eine ampulläre Erweiterung.

Nach vier bis sieben Teilungsschritten kommt es nicht mehr zu ampullären Aufweitungen, sodass keine neuen Nephrone mehr entstehen können. Dieses Ereignis fällt mit dem Ende der Fetalzeit zusammen. Nun kann die Niere nur noch durch interstitielles Wachstum wachsen.

*\*Die Differenzierung der Nephrone:* Die Endverzweigungen der Ureterknospe besitzen jeweils eine ampulläre Erweiterung über der eine "Kappe" mit metanephrogenem Blastem sitzt. In der Phase der Differenzierung entsteht bei jeder Aufzweigung eine weiterwachsende Knospe mit einer ampullären Erweiterung und ein <Nephron>.

Auf der Seite des Nephrons induziert die Ureterknospe eine Zellkondensation im nephrogenen Blastem, die sich zu einem epithelialen <Nierenbläschen> umwandelt. Das Bläschen wächst zu einem s-förmig gewundenen Kanälchen aus, an dem unten die hakenförmige Anlage der sog. <Bowman-Kapsel> zu erkennen ist.

(Die Bowman- Kapsel (=Capsula glomeruli) ist eine becherförmige, aus vísceralem und parietalem Epithel bestehende Gewebs-Formation, welche den Nierenglomerulus einschließt und deren Spaltraum den Primärharn aufnimmt, um ihn in das Nierenkanälchen abzuleiten).

In der konkaven Einbuchtung des "Hakens" (siehe oben) entwickelt sich ein Kapillarknäuel, das als Glomerulus Anschluss an das Gefäßsystem der Niere bekommt.

Das aus dem Nierenbläschen hervorgegangene Nephron fusioniert mit der Endaufzweigung der Ureterknospe und bekommt Anschluss an das Sammelrohr. Am Scheitelpunkt der oberen Schlinge des Nephronkanälchens entsteht die <Macula densa> die sich an dem Gefäßpol des Glomerulums anlegt. Der untere Schenkel der S-förmigen Krümmung wächst zum <proximalen Tubulus> und der obere Schenkel zum <distalen Tubulus> und der <Henle'schen Schleife> aus. (Siehe Abb331).

#### \*\*Fehlbildungen der Niere und der Harnwege

*\*Kongeniale Nierenzysten:* (1.) Bei der <autosomal rezessiven polyzystischen Nephropathie (=Potter I)> sind die Sammelrohre tubulär erweitert. Pränatal sind beide Nieren vergrößert und in der Markzone streifig verdichtet. Zusätzlich sind eine periportale Fibrose sowie Zysten im Gallengangssystem der Leber vorhanden.

\*Bei der <autosomal dominant vererbten Form (=Potter III)> wird die Erkrankung erst zwischen dem 30.-50.-Lebensjahr manifest. Die Zysten bilden sich überall im Bereich der Sammelrohre und der Nephrone aus, sodass sich eine funktionelle Nierenaplasie entwickelt.

\*Die <nicht erbliche multizystische Nephropathie> (=Potter II) geht auf eine Störung bei der Entwicklung der Ureterknospe zurück. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt und dem Ort der Schädigung sind die Zysten segmental begrenzt oder auf eine Seite beschränkt. Die Zystenbildung geht von den Nierenkelchen des Nierenbeckens aus und hat Ähnlichkeiten mit einer chronischen Stauungsniere.

\*Die beidseitige oder auch einseitige <Nierenaplasie> entsteht wahrscheinlich durch eine frühzeitige Degeneration der Ureterknospe. Wenn das metanephrogene Blastem nicht von einer Ureterknospe induziert wird, kann sich dieses Blastem nicht weiterentwickeln.-- Die einseitige Nierenaplasie kommt mit einer Häufigkeit von 1:1500 vor. -- Die beidseitige Nierenaplasie ist dagegen selten. -- Das neugeborene Kind mit einer totalen Aplasie stirbt kurz nach der Geburt.

**\*Becken- und Hufeisenniere:** Die Nierenanlagen verlagern sich in der frühen Embryogenese von ihrem ursprünglichen Sitz im Becken in den Lumbalbereich (siehe oben). Während dieses <Ascensus> drehen sie sich aus der Sagittal-in die Horizontalebene. Wenn eine Nierenanlage diesen Ascensus nicht durchmacht, dann bleibt sie im Becken neben der A. iliaca communis liegen und wird zur Beckenniere. Als Ursache wird ein <Hängenbleiben> in der Aortengabel vermutet.

Beide Nieren können beim Versuch eines Ascensus in der Aortengabel derart nahe aneinander gedrückt werden, dass sie im unteren Pol der Aortengabel hängenbleiben und miteinander zur <Hufeisenniere> zusammenwachsen. Die Hufeisenniere liegt dann im Bereich der unteren Lumbalwirbel, da ihr der Ascensus durch den Abgang der A. mesenterica inferior verhindert wird. Die Ureteren überkreuzen den Isthmus auf der Ventalseite. Hufeisennieren kommen in einer Häufigkeit von 1:600, also relativ häufig vor.

**\*Überzählige Ureteren:** Eine frühzeitige Aufspaltung der Ureterknospe kann zu partieller oder kompletter <Ureterverdoppelung führen>. Das metanephrogene Blastem kann dann in zwei Anlagen mit der Entwicklung von zwei Nierenbecken und Ureteren geteilt werden. In der Regel überkreuzt dann ein Ureter den anderen, also ein überzähliger Ureter den "normalen" Ureter und mündet kaudal vom "normalen" in die Blase oder den Blasenhals oder in die Urethra oder in die Vagina oder in den Samenleiter. (Ich habe alle genannten Varianten bei Operationen beobachtet und korrigiert).

Die überzählige Knospe des Ureters entspringt kranial von der Normalposition. Nach der Einbeziehung des Urnierenganges in die Blase bis zum Abgang der ersten normal gelegenen Knospe wandert die zweite Knospe mit dem Urnierengang weiter nach kaudal. An der Einmündung eines abberierenden Ureters entsteht immer eine <Refluxsymptomatik>.

**\*Urethralklappen:** Die Klappe in der Urethra ist eine obstruierende Schleimhautfalte, die sich in der Regel beidseits von der Einmündung der Müller'schen Gänge in die Urethra bildet. Sie sind zweiblättrig so ausgerichtet, dass sie den Harnstrom blockieren. Die Ausbildung einer solchen Urethralklappe ist wahrscheinlich Folge einer gestörten Kaudalwanderung des Wolff'schen und des Müller'schen Ganges, die normalerweise im bläsennahen Bereich der Harnröhre münden. Die Klappen führen zu einer ballonartigen Aufweitung der hinteren Harnröhre und Blase, aber auch der Prostata. Zudem bildet sich eine Hypertrophie und Fibrosierung der Blasenwand, es kommt zur Deformierung der Uretermündung in die Blase, zum Harnreflux, zu Blasendivertikeln und sogar zur Stauungsniere.

**\*Urachusfisteln und -zysten:** Wenn das Lumen des von der Blase bis zum Nabel ziehenden Allantoisgangs nicht total obliteriert, dann entsteht eine Fistel im Nabel, aus der sich Urin entleert. Der Fistelgang kann sich auch ballonartig zystisch erweitern, wenn sich der intraembryonale Allantoisgang nicht zurückbildet oder obliteriert. Man nennt solche Zysten <Urachuszysten> und die Fisteln im Nabel <Urachusfisteln>. (Siehe Abb. 333).

### Die Geschlechtsdetermination

*\*Das chromosomale Geschlecht:* Das chromosomale Geschlecht wird schon bei der Befruchtung eindeutig festgelegt. Es hängt nur davon ab, ob das haploide Spermium ein Y-Chromosom oder ein X-Chromosom beisteuert.

*\*Das gonadale Geschlecht:* Wenn ein Y-Chromosom beigesteuert wird, dann beginnt im Stadium 18 die Differenzierung der zunächst indifferenten Gonade zum Hoden. Wenn kein Y-Chromosom im Spiel ist, dann differenziert sich die Gonade konstitutiv zu einem Ovar.

*\*Das somatische Geschlecht:* Die Umwandlung der zunächst indifferenten Genitalgänge in den weiblichen oder männlichen Genitaltrakt wird jetzt durch die Gonade bestimmt. -- Die sog. Sertoli-Zellen des Hodens bilden AMH (=Anti Müllerian Hormone) und die Leydig-Zellen Testosteron. Das AMH führt zur Rückbildung des Müller'schen Gangs. Das Testosteron wandelt den Wolff'schen Gang zum Nebenhoden um und induziert die Bildung von männlichen Sexualorganen. -- In den Zielzellen wird Testosteron im Zytoplasma durch das Enzym 5-Alpha-Reduktase zu Dihydrotestosteron (=DHT) reduziert, das dann an den zytoplasmatischen Androgenrezeptor bindet und mit ihm zu den Bindungsstellen im Kern transportiert wird.

Die weiblichen Geschlechtsorgane entstehen konstitutiv: Ohne Testosteron geht der Wolff'sche Gang zugrunde, ohne AMH bleiben die Müller'schen Gänge erhalten und entwickeln sich zu Tuben, Uterus und Vagina.

*\*\*Die männliche oder weibliche Prägung des Gehirns:* Die Determination des Gehirns ist ebenfalls abhängig vom Testosteron. Wenn am Ende der Fetalzeit Testosteron verabreicht wird, dann erfolgt such beim weiblichen Fetus eine männliche Determination. Sie führt nach Eintritt der Pubertät zu einer tonischen Ausschüttung von LH und FSH (=Luteinisierendem Hormon und Follikelstimulierendem Hormon) und zur Ausprägung eines männlichen Sexualverhaltens. Ohne Testosteron entwickelt sich konstitutiv eine zyklische Ausscheidung von LH und FSH und ein weibliches Sexualverhalten.

Bei der Prägung des Gehirns wird Testosteron durch das Enzym <Aromatase> in Östradiol umgewandelt und bindet an den zytoplasmatischen Östrogenrezeptor.

### Mechanismen der Regulation

*Expression von SRY:* Das Regulatorgen SRY (=Sex Determining Region of Y) kodiert für einen Transkriptionsfaktor. Er wird für eine kurze Zeit in den somatischen Zellen der Keimstränge aktiviert. Sie differenzieren sich dann zu Sertoli-Zellen und sezernieren AMH.

*AMH und Testosteron:* Das AMH aus den Keimsträngen diffundiert in den benachbarten Urnierenkörper und bringt den Müller'schen Gang zur Degeneration. Es ist im Mesoderm/Mesenchym wirksam und führt zur Kontraktion der zirkulär um den Gang angeordneten Zellen. (Das AMH ist ein Glykoprotein und gehört zur TGF-Beta-Familie).

Testosteron hat für den Wolff'schen Gang eine trophische Wirkung. -- In der weiblichen Entwicklung degeneriert der Wolff'sche Gang jedoch, weil das Testosteron fehlt. Im

Epithel des Wolff'schen Ganges treten dann ohne morphologische Beteiligung des Mesenchyms Nekrosen auf.

*Die phasenspezifische Wirkung des Testosterons:* Ob sich eine Vagina entwickelt oder eine Prostata mit Sammelblasen wird ebenfalls vom Testosteron bestimmt. Im indifferenten Stadium erscheint gleichzeitig mit dem embryonalen muskarinischen System das zytoplasmatische <Androgenrezeptorenprotein> in den Mesenchymzellen an der Einmündung der Genitalgänge in die Urethra. -- Wenn Testosteron vorhanden ist, dann sprossen aus dem Wolff'schen Gang die Samenblasen und aus der Urethra die Prostataknospen aus. Ohne Testosteron steigen die Genitalgänge als Vaginalknospe weiter nach kaudal herab.

Nach der Geburt ist der Androgenrezeptor im Epithel der Organe lokalisiert. Testosteron stimuliert das weitere Wachstum und die sekretorische Funktion der Drüsen. (Siehe Abb 335).

#### **\*\*Die Differenzierung der Gonaden**

*\*Wanderung der Keimzellen:* Die Urkeimzellen können beim Menschen ab dem Stadium 11 von den somatischen Zellen unterschieden werden. Die Keimzellen sind größer, und die Chromatinstruktur ist stärker ausgeprägt. Sie liegen kaudal vom Abgang der Allantois in der Wand des Dottersacks. -- Im Stadium 13 wandern sie mit amöboiden Bewegungen aus der Dottersackwand aus, über das dorsale Mesenterium in die Gonadenleiste ein.

*\*Die indifferente Gonadenanlage:* Die Gonadenanlage entsteht im Zölomwinkel zwischen der Mesenterialwurzel und der Urniere aus einer Verdickung des Zölomepithels. Das verdickte Zölomepithel produziert einen chemotaktischen Faktor aus der TGF-Beta-Familie, der die Urkeimzellen anzieht und zudem zur Proliferation stimuliert. Das Zölomepithel wächst mit sich verzweigenden epithelialen Strängen (=den Keimsträngen) in das darunter liegende Mesenchym hinein. Die Gonadenanlage wölbt sich danach als Gonadenleiste in die Leibeshöhle vor. Sie ist über ein sich zunehmend verschmälerndes Mesenterium mit dem Wolff'schen Gang verbunden. Bis zum Stadium 18 sind keine Geschlechtsunterschiede zu erkennen.

*\*Die Differenzierung des Hodens:* In der männlichen Entwicklung grenzen sich die Keimstränge im Zentrum (=dem Mark) der Gonadenanlage deutlich ab und werden dadurch zu den sog. <Hodensträngen>. Die in den Hodensträngen sich befindenden Keimzellen entwickeln sich weiter zu <Spermatogonien>. Sie stellen die Proliferation jedoch ein und bleiben bis zur Pubertät in einem "Ruhestand".

Zwischen den Hodenkanälchen differenzieren sich im Mesenchym der Gonade die <Leydig-Zellen>.

Die Hodenstränge werden vom Zölomepithel durch eine Bindegewebsschicht mit Gefäßen abgetrennt, die sich zur <Tunica albuginea> des Hodens entwickelt.

Im Zölomepithel gehen die Keimzellen zugrunde. Es wird zum Peritonealüberzug des Hodens.

Die Hodenstränge bilden danach hufeisenförmige Schlingen, deren Enden sich am Hilus der Anlage mit dem <Rete testis> verbinden. Aus den Schlingen gehen dann die Hodenkanälchen eines Hodenläppchens hervor. Über das Rete testis bekommen die Hodenkanälchen Anschluss an die <Ductuli efferentes>, die aus den Urnierenkanälchen entstehen. Das Lumen der Kanälchen entsteht erst mit dem Beginn der Spermatogenese in der Pubertät.

\**Die Differenzierung des Ovars:* In der weiblichen Entwicklung bleibt die Verbindung zwischen Zölomepithel und Keimsträngen erhalten. Die Keimzellen proliferieren in den Keimsträngen der Rindenzone weiter. Es entstehen Stränge und Nester von proliferierenden <Oogonien>. Die Keimstränge der Markzone werden an den Hilus gedrängt und bilden sich zurück.

Die Oogonien an der Mark-Rindengrenze treten in die Prophase der ersten Reifeteilung ein. Sie umgeben sich mit einer einschichtigen Lage aus Follikelepithelien, die aus den Epithelzellen der Keimstränge hervorgehen. Man nennt dieses Gebilde dann <Primordialfollikel>.

Die Follikelepithelzellen bilden einen Faktor, der die Prophase der ersten Reifeteilung arretiert. Die Oozyten in den Primordialfollikeln treten auch in einen Ruheszustand ein, in dem sie bis zur Pubertät bleiben.

Die proliferierenden Oogonien und die in die Reifeteilung eintretenden Oozyten, die nicht in Primordialfollikel eingeschlossen werden können, gehen zugrunde.

Das Zölomepithel wird danach zum Peritonealüberzug des Ovars und das darunterliegende Bindegewebe zur <Tunica albuginea ovarii>.

\**Die Homologie zwischen Hoden und Ovar:* Die somatischen Zellen der Keimstränge werden zu <Sertoli-Zellen> (=Stützzellen) der Samenkanälchen. Sie ernähren die Spermatogonien und bestimmen ihre Entwicklung.

Die entsprechenden Nährzellen der Oogonien sind die <Follikelepithelzellen>. Sie werden zu den <Granulosazellen> der Follikel.

Die <Leydigzellen> entstehen im Mesenchym der Hodenanlagen. Sie bilden bereits während der Embryonalzeit Testosteron, das die männlichen Sexualorgane und den männlichen Phänotyp induziert.

Den Leydigzellen des Hodens entsprechen die <Theca-Zellen> und die interstitiellen Zellen des Ovars. Sie produzieren erst nach der Pubertät Östradiol. (Siehe Abb 337).

## **\*\*Die Ausbildung der inneren Genitalorgane**

\**Der Verlauf der Genitalgänge:* Die <Gonadenleiste> entsteht aus der zum Mesenterium hin ausgerichteten Oberfläche des Urnierenkörpers. -- Der Wolff'sche Gang liegt als Ausführungsgang der Urniere in einer lateral auf dem Urnierenwulst aufsitzenden Leiste. -- Der Müller'sche Gang liegt lateral neben dem Wolff'schen Gang, überkreuzt ihn jedoch in dem nach ventral und medial verlaufenden unteren Drittel der Gänge, um sich mit dem Müller'schen Gang der Gegenseite zu vereinigen.

Die Nachniere hat sich zu dieser Zeit bereits vom Wolff'schen Gang abgelöst und steigt im Retroperitonealraum hinter dem Urnierenrelikt nach kranial auf.

Die Ureteren unterkreuzen die Genitalgänge, um in den ventral vor dem Rektum liegenden <Sinus urogenitalis> zu münden.

\**Die Abrundung der Gonaden:* Der Urnierenkörper mit der Gonade und den Ausführungsgängen löst sich von der Leibeswand und bildet ein eigenes Mesenterium aus, durch das die Gefäße von der Aorta zum Urnierenkörper ziehen.

Die Gonadenleiste rundet sich ebenso wie die Urniere zu einem ovalen Organ ab. Die lateral anschließende Gangleiste verläuft unterhalb von der Gonade und dem Urnierenkörper nach medial und fusioniert mit der Leiste der anderen Seite. Es entsteht eine breite quergestellte Platte zwischen Blase und Rektum. Sie enthält die fusionierten Müller-Gänge als Anlage von Tuben und Uterus und die Wolff'schen Gänge als Anlage für die Samenleiter. Die Platte selbst besteht aus dem Mesenterium der Gangleisten und ist die Anlage für das <Ligamentum latum>.

Der Urnierenkörper setzt sich nach kaudal in einen "Bandzug" fort, der im Mesenterium des Urnierenkörpers verläuft und sich in der Leibeswand verliert.

Mit dieser Rückbildung der Urniere und der gleichzeitigen Vergrößerung der Gonadenanlage wird der genannte Bandzug zum unteren <Keimdrüsenband>. Es unterkreuzt die Genitalgänge und endet in einer Aussackung der ventralen Leibeswand. Die Aussackung zieht in einen Hautwulst hinein, der als <Labien-Skrotalwulst> die Anlage für das Skrotum und die großen Schamlippen darstellt.

In einem entsprechenden oberen Bandzug (= dem oberen <Keimdrüsenband>) ziehen die Gefäße zur Gonade.

*Die weibliche Entwicklung:* In der weiblichen Entwicklung differenzieren sich die Müller-Gänge zu Eileitern und Uterus. Aus der Fusion der die Genitalgänge enthaltenden Leisten beider Seiten geht das <Ligamentum latum> hervor. Das obere Keimdrüsenband wird zum <Lig. suspensorium ovarii>, in dem die <A. und V. Ovarica> verlaufen.

Der obere Abschnitt des unteren Keimdrüsenbandes zieht als <Lig. ovarii proprium> vom Ovar zum Uterus-Tubenwinkel. Der untere Abschnitt wird zum <Lig. teres uteri> (= zum unteren Keimdrüsenband), das vom Uterus-Tuben-Winkel in den Leistenkanal hineinzieht und in die großen Schamlippen ausstrahlt.

*Die männliche Entwicklung:* Die Wolff'schen Gänge differenzieren sich zum Nebenhoden und zum Samenleiter. Sie verbinden sich über die aus den Urnierenkanälchen entstehenden <Ductuli efferentes> mit den Hoden. Von den fusioniereten Müller-Gängen bleibt nur der <Utriculus> zurück, der schließlich in der Prostata verschwindet.

Das untere Keimdrüsenband wird zum <Gubernaculum testis>, der Leitstruktur für den <Descensus testis>. Während sich das Gubernaculum kontrahiert, gleiten die Hoden und Nebenhoden unter dem Peritoneum an der dorsalen Leibeswand ins Skrotum hinab. Das Peritoneum bildet im Leistenkanal eine Aussackung, den <Rezessus

vagialis>, der bis in das Skrotum hinabreicht und über den Hoden und den Nebenhoden zu liegen kommt. Da der Hoden in einer Aussackung der Leibeswand liegt, die sich in die Hauptscheide des Skrotums hinein erstreckt, hat die Hülle des Samenstrangs den gleichen Aufbau wie die Leibeswand. Die Externusaponeurose geht in die <Fascia spermatica externa>, die Mukulatur der Leibeswand in den <M. cremaster> und die >Fascia transversalis> in die <Fascia spermatica interna> über.

\**Die angeborene Leistenhernie*: Der Stiel des Recessus vaginalis obliteriert nach der Geburt, sodass das Cavum peritonei testis die Verbindung zur Leibeshöhle verliert. Wenn die Obliteration ausbleibt, dann können Darmschlingen bis ins Skrotum austreten. Ein solches Ereignis wird als Skrotalhernie bezeichnet. (Siehe Abb 339).

#### **\*\*Die Trennung der Ureteren von den Wolff'schen Gängen**

\**Die Einbeziehung der Gangeinmündungen in die Blase*: Im Stadium 10 vollzieht sich ein Funktionswandel der Wolff'schen Gänge vom Harnleiter der Urniere zum Genitalgang. Er ist mit der Trennung der Genitalgänge von der definitiven Niere verbunden. (Das System der Harnableitung wird also von den Genitalorganen getrennt).

Die unteren Abschnitte der Wolff'schen Gänge werden durch die Ausweitung der Blase in die Blasenwand einbezogen. Dadurch erhalten die Ureteren eine vom Wolff'schen Gang getrennte Einmündung in die Blase, das Ostium ureterae. -- die Einmündungsstelle der Wolff'schen Gänge wandert in der Mittellinie der dorsalen Blasenwand noch eine kleine Strecke distaler. -- Die Müller-Gänge wachsen an den Wolff'schen Gängen herab und erreichen erst nach der Ablösung der Ureteren den Sinus.

\**Die Lage überzähliger Ureteren*: Ein kranial gelegener überzähliger Ureter überkreuzt in der Regel den normalen Ureter und mündet weiter kaudal in die Blase, die Utrica oder die Vagina. -- Bei zwei Ureterknospen erhält der kranial gelegene Ureter keine eigene Mündung, sondern bleibt mit dem Wolff'schen Gang verbunden. Durch das Herabwachsen der Wolff'schen Gänge wird er auch nach unten gezogen.

In der weiblichen Entwicklung wandern die Wolff'schen Gänge mit der Vaginalknospe bis zum Perineum herab. Die Einmündung des kranialen Ureters kann dabei bis in die Vagina oder in die Vulva herabgezogen werden.

*Das Herabwachsen der Vaginalanlage*: Die Vagina entwickelt sich aus den herabwachsenden Müller-Gängen. Die Wolff'schen Gänge und die Sinuswülste spielen dabei Leitfunktion.

*Das indifferent Stadium*: Die Wolff'schen Gänge sitzen unterhalb des Blasenhalses auf zwei Wülsten des Sinus urogenitalis. Die Müller-Gänge wölben sich als kompakte Epithelknospen zwischen den Wolff'schen Gängen in das Sinuslumen vor. Brechen die Wand aber nicht auf.

*Die männliche Entwicklung*: Unter der Wirkung von Testosteron aus den Hoden sprossen aus den Wolff'schen Gängen die Samenbläschen und aus dem Sinusepithel ein Kranz von Prostataknospen aus. Das AMH (=Anti Müllerian Hormon) der Hoden führt zu einer von kranial nach kaudal fortschreitenden Degeneration der Müller-

Gänge, von denen schließlich nur noch ein kleiner Rest zwischen den Prostataknospen übrig bleibt.

*Die weibliche Entwicklung:* Ohne Testosteron bleibt beim Herabwachsen der Müller-Gänge die schon stattgefundene Verschmelzung mit den Wolff'schen Gängen erhalten. Die Verschmelzungszone wandert als <paarige Vaginalknospe> am Sinus urogenitalis herab. -- (Der Sinus urogenitalis ist der Abschnitt der Kloake, der den Wolff'schen und den Müller'schen Gang nach der Unterteilung durch ein Septum, das als Septum urorectale bezeichnet wird, aufnimmt. Der Sinus urogenitale bildet in der männlichen Prägung die Harn- und Samenröhre, unterhalb des Colliculus seminalis, bei weiblicher Prägung das Vestibulum vaginae als Teil der Vagina). -- Kranial entwickeln sich wieder getrennte Wolff'sche und Müller'sche Gänge. Die Müller-Gänge fusionieren miteinander in der Mittellinie und bilden die Tuben, den Uterus und die Vagina. -- Den dorsal anliegenden Wolff'schen Gängen fehlt der trophische (=der stoffwechselbedingte, ernährungsmäßige) Effekt des Testosterons, so dass sie degenerieren.

\**Die testikuläre Feminisierung:* Bei der x-gebundenen Mutation für testikuläre Feminisierung liegt ein Defekt des <Androgenrezeptorproteins> vor. Bei einem Xtfm/Y-Genotyp entsteht ein Hoden, der Testosteron und AMH produziert. Da das Testosteron aber nicht wirksam werden kann, wächst die Vaginalknospe konstitutiv (=grundlegend, zum Wesen einer Sache gehörend) an der Rückwand der Urethra herab. Kranial davon bilden sich die Müller-Gänge unter der Wirkung von AMH zurück. Die Wolff'schen Gängeobliterieren, weil sie auf die trophische Wirkung des Testosterons nicht reagieren können. Die kurze Vagina ist eine "Restbildung", deren Ausprägung von der AMH-Produktion der nur bis zum inneren Leistenring descendierenden Hoden abhängt. (Das Androgenrezeptorprotein wird nur in spärlicher und nicht dem Orginalmolekül des AMH entsprechender Struktur und Menge produziert, kann also nicht ausreichend stimulieren). (Siehe Abb 341).

## \*\*Die Entwicklung des äußeren Genitales (im Detail)

*Allgemeines:* Der Phallus entwickelt sich phylogenetisch als Kopulationsorgan aus einer ausstülpbaren Schleimhautfalte der Kloake . Die Ausstülpung erfolgt über Muskeln, die sich aus der Muskelschicht der Kloake herleiten lassen. Es sind in den Schwellkörpern liegende quergestreifte Muskeln. Die Schwellkörper entstehen zeitgleich mit den submukösen Venengeflechten, die am Anus und in der Urethra als Verschlussmechanismus ausgebildet werden.

\**Die indifferente Anlage:* Im Stadium 16 sind das Rektum und der Sinus urogenitalis noch nicht durch das Septum recto-vesicale getrennt worden. Der gemeinsame Abschnitt wird nach außen noch durch die <Kloakenmembran abgeschlossen. Die Kloakenmembran wird vorne durch die Genitalhöcker und seitlich von den Urethralfalten begrenzt, an die sich lateral die <Labioskrotalwülste> anschließen. Der Genitalhöcker, die Falten der Urethra und die Labio-Skrotalwülste enthalten undifferenziertes Mesoderm . Im Stadium 18 erreicht das Septum urogenitale die Kloakenmembran und trennt den Anus von der Urethralgrube.

In der männlichen Entwicklung wächst unter der noch verschlossenen Urogenitalmembran entodermales Sinusepithel als <Urethralplatte> an der Unterseite des Genitalhöckers vor. -- Wenn sich dann im Stadium 19 die Kloakenmembran auflöst, dann wird bei männlichen Embryonen die Urethralplatte zur <Urethralrinne> an der Unterseite des Genitalhöckers, die sich zur <Urethra des Penis> verschließt.

In der weiblichen Entwicklung bleibt der nach außen offene Sinus urogenitalis erhalten und wird zum <Vestibulum vaginae> in das die Urethra und die Vagina einmünden.

*Die männliche Entwicklung:* In der 13. SSW wird der Unterschied im äußeren Genitale offensichtlich. In der 16. SSW ist die Entwicklung weitgehend abgeschlossen. -- Bei männlichen Embryos wandert die <Verschmelzungszone> der <Urethralfalten> vom Anus auf die Spitze des Phallus zu. Es entsteht jetzt eine Raphe auf der Unterseite des Penis und die <Labio-Skrotalwülste werden zum Skrotum.

\**Die Differenzierung der Schwellkörper:* Im Mesenchym der Urethralfalten differenziert sich das Schwellkörpergewebe des <Corpus spongiosum>, das hinter dem <Urethralspalt> mit dem Bulbus endet. Im darüber liegenden Mesenchym des Genitalhöckers entstehen die <Corpora cavernosa>, die sich mit ihren Schenkeln beidseits an den Schambeinast anlegen. Auf den Schwellkörpern liegen die zugehörigen quergestreiften Muskeln.

\**Die Kanalisierung der Glans:* Die Spitze des Genitalhöckers wird zur Glans des Penis oder zur Klitoris. -- In die Glans des Penis wächst eine kompakte ektodermale Epithelplatte, die sich mit der entodermalen Urethra verbindet. -- Nach dem vollständigen Verschluss der Urethralrinne wird sie kanalisiert. Dadurch wird die Ausmündung der Urethra sekundär auf die Glansspitze verlagert. Das Schwellkörpergewebe in der Glans verbindet sich mit dem Corpus spongiosum urethrae zu den <Corpora cavernosa>.

\**Das Präputium:* Es bildet sich aus den über den <Sulcus coronarius> des Penis nach vorne wachsenden Rändern der Urethralfalten. Dabei senkt sich zwischen den Falten und der Glans eine zirkuläre kompakte Epithelplatte ein, die sich erst beim Kleinkind ganz auflöst.

*Die weibliche Entwicklung:* Von der 10. SSW an ist bei weiblichen Feten der Urethralspalt kürzer als bei männlichen. Der Genitalhöcker krümmt sich nach ventral und wird zur Klitoris. Die Labio-Skrotalwülste werden zu großen und die Urethralfalten zu kleinen Schamlippen. Die als kompakte Knospe an der dorsalen Wand des Sinus herabsteigende Vaginalanlage mündet in den unteren Abschnitt des Sinus urogenitalis, der als <Vestibulum vaginae> erhalten bleibt. Das Lumen der Vagina bildet sich sekundär in der aus den verschmolzenen Müller-Gängen entstandenen kompakten Vaginalanlage. Am Eingang in den Sinus bleibt die Hymenalmembran erhalten. (Siehe Abb 343).

## **\*\*Die Störungen der Sexualentwicklung**

*Allgemeines:* Für die klinische Definition eines <Zwitters> (=eines Hermaphroditen) ist das gonadale Geschlecht entscheidend. Nur Individuen mit einem <Ovo-Testis> sind nach der klinischen Definition "echte Zwitter" (=echte Hermaphroditen).

Zwitter mit Hoden werden als männliche Pseudohermaphroditen, Zwitter mit Ovarien als weibliche Pseudohermaphroditen bezeichnet. Der echte Hermaphrodit mit Ovo-Testis kann durch das XX/ XO -Mosaik oder durch eine Störung der Gonadeninduktion entstehen. -- Unabhängig von einer kausalen Genese für eine Zwitterbildung hängt die Ausprägung des Geschlechts von der Menge an AMH (= Anti Müllerian Hormone) und Testosteron ab, die während der Fetalzeit vorhanden ist.

\**Fehlbildungen der Sexualorgane in Abhängigkeit von AMH und Testosteron:* Bei weiblichen Feten können Androgene das Herabwandern der Vaginalanlage stoppen oder ganz verhindern. -- Bei männlichen Feten kann Testosteronmangel zu einem partiellen Herabwandern der Gänge und AMH-Mangel zur Persistenz von Müller-Gängen oder -derivaten führen.

\**Intersexuelle Ausbildung des äußeren Genitale beim AGS (=dem Adreno-Genitalen-Syndrom):* Das männliche Genitale wird durch Testosteron induziert, das weibliche entsteht konstitutiv. Übergänge (=intermediäre Entwicklung des Phallus mit Hypospadie und Entwicklung der großen Labien in die Richtung eines Skrotums) können daher bei weiblichen Feten durch Androgene während der Schwangerschaft und beim männlichen Feten durch Testosteron-Mangel entstehen.

\**Die Hypospadie:* Bei einem relativen Testosteron- Mangel bleibt der Verschluss der Urethralrinne und die Kanalisierung der Glans aus. Die Urethra mündet dann auf der Unterseite des Penis.

---

#### Tabellarische Übersicht zu <unnormalen urogenitalen Determinationen>

→ Das Chromosomale Geschlecht.

Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen

XXX -Ovar

XXY - Hoden (= Klinefelter)

XY - Hoden (Spermatogenese-Defekte)

°°Mosaike durch Keimfusion in frühen Entwicklungsstadien

XX/XY -Hoden oder Ovotestis

°°Verlust des Y- Chromosoms in den Furchungsteilungen

X0/XY - Hoden oder Streifengonaden

X0 - Streifengonaden (=Turner-Syndrom)

°°Translokation der hodenterminierenden Sequenz auf ein X-Chromosom

## XX- Männer

°°Mutation in der hodenterminierenden Sequenz auf dem Y (bei SRY) (siehe oben)

## XY-Frauen

Streifengonaden wie beim Turner-Syndrom .

### →Gonadales Geschlecht

\*Echte Hermaphroditen mit <Ovotestis).

\*Entsprechend dem Anteil an funktionierendem Hodengewebe graduelle Vermännlichung oder normale männliche oder weibliche Entwicklung.

### →Somatisches Geschlecht

#### Männliche Pseudohermaphroditen

\*Selektiver AMH- Defekt: Uterus und Tuben descendieren mit dem Hoden und Nebenhoden einer Seite ins Skrotum.

\**Hodenhypoplasie*: AMH- und Testosteron-Mangel. Reste von Uterus und Tuben

### →<Testikuläre Feminisierung> (=Tfm)

\*5-Alpha-Reductase-Mangel : Graduelle Feminisierung (autosomale Vererbung)

\*Androgenrezeptordefekt : Totale Feminisierung, keine Müller-Gang-derivate (X-gebundene Vererbung).

#### Weibliche Pseudohermaphroditen

\*Endogene Androgenbildung in der fetalen Phase in der NNR: Adrenogenitales Syndrom (=AGS). Ovarien und weibliches inneres Genitale, Vermännlichung des äußeren Genitales.

\*Exogene Androgene, z. B. Gestagene mit androgener Komponente während der Schwangerschaft.

### →Zentrale Determinationsstörung

\*Diskordante Sexualidentität (=Transsexualität)

\*Rhythmusstörungen, zentral bedingte Infertilität.

oooooooooooooooooooooooooooooooooooo

## 37. KAPITEL

### Die Entwicklung des Kopfes

**Allgemeines:** Der menschliche Schädel entsteht in der Evolution aus 2 Komponenten: Aus der Fortsetzung des Achsenskeletts in den Bereich der Gehirnbläschen mit lateralen, dem Achsenskelett angelagerten Kapseln für die Aufnahme der zentralen Sinnesorgane und aus dem aus den Schlundbögen bestehenden Skelett des Schlundarms entwickelt sich die <Gehörknöchelchenkette>. Beide Komponenten verschmelzen zur knorpelig angelegten Schädelbasis, dem sog. <Chondrokranium>.

In der weiteren Entwicklung baut sich über der Schädelbasis der desmal verknöchernde Hirnschädel auf, das sog. <Neurokranium>.

Der Gesichtsschädel = das <Viscerokranium> entsteht aus den knorpeligen Schlundbogenelementen unterhalb der Schädelbasis.

Mit der Abtrennung eines Luftweges für die Atmung wird zwischen Schädelbasis und Nahrungsweg das <Oberkiefergeschoß> eingeschoben. Das primäre Kiefergelenk wird in die Gehörknöchelchenkette verlagert. Dieser Akt führt zu einem grundlegenden Umbau des Gesichtsschädels durch desmale Verknöcherung.

### Die Entwicklung des KOPFES (im Allgemeinen)

**Die Verschmelzung der Gesichtswülste:** Fürs Verständnis ist die Entwicklung des sekundären Gaumens eine Grundlage, besonders fürs Verständnis der Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.

Aus den als einzelne Knorpel angelegten Komponenten des embryonalen <Chondrokraniums> kann die funktionelle Gliederung der definitiven Schädelbasis abgeleitet werden. Über dem Chondrokranium baut sich das desmal verknöchernde <Neurokranium> auf. -- Das <Viscerokranium> wird in den Schlundbögen angelegt und verknöchert sekundär zum definitiven Gesichtsschädel.

Im Stadium 15 verlaufen schon Arterien und Venen des Kopfes gemeinsam an der Schädelbasis entlang.

Die Verlagerung der Hirnnerven an die Hirnobefläche kommt durch die Unterbrechung der vorderen Kardinalvene durch das <Trigenium-Ganglion> und die <Ohrkapsel> zustande.

Die auswachsenden Großhirnhemisphären drängen dann die Venengeflechte zwischen den beiden Blättern der Dura zu den <venösen Sinus> zusammen.

Die durch eine Störung beim <Neuralrohrverschluss> entstehenden Fehlbildungen vom <Anencephalus> angefangen bis zum <offenen Rücken> (=Rachischisis) und zur

<Spina bifida> entstehen in der 14. SSW. -- Die sensible Phase für Störungen beim Neuralrohrverschluss liegt im Stadium 10.

Störungen in der Architektur der Großhirnrinde können zu Beginn der Fetalperiode, in der Phase des <inside-out-layering> entstehen. Beeinträchtigungen der funktionellen Differenzierung des Gehirns, z. B. beim „Alkohol-Syndrom“, können noch in der zweiten Hälfte der Fetalentwicklung entstehen.

\*Das sog. "Kopfproblem": Es handelt sich um die Frage, ob dem Bauplan des Kopfes eine metamere Gliederung zugrunde liegt. Unter dem Einfluss der Evolutionslehre Darwin's und dem sog. ontogenetischen Grundgesetz von Häckel bestand an der metameren Gliederung des Kopfes kein Zweifel. Wichtige Argumente in der Diskussion dieser Frage waren die Existenz der Neuromeren im Gehirnbläschen-Abschnitt des Neuralrohrs und die Entwicklung von Myomeren, sowie Somiten (siehe oben). (Das sog. "Kopfproblem ist bis heute nicht endgültig gelöst. Es ist und bleibt die Frage der "Metametrie", die Frage ob der Körper des Menschen metamer aufgebaut wird. (metamer = hintereinanderliegend).

Der Nachweis eines HOX-Clusters (siehe oben) konnte das Problem auch nicht lösen. Hox-Gene spielen in der zoologischen Forschung eine Rolle und führen auch in der Humanbiologie zu Kontroversen. Ich will hier nur auf die Frage der Homologie hinweisen, die Parallelen zur Humanbiologie zieht. Homologe Strukturen werden auf gemeinsame Grundbaupläne der Lebewesen zurückgeführt. Die Hand des Menschen wird mit dem Flügel der Vögel und der Fledermaus sowie mit der Flosse des Delphins verglichen, die als Bauplan einen <fünfstrahligen> Extremitätenbau zugrunde legen. Das Prinzip der Homologie ist die Analogie.

Diese Arbeitshypothesen bekamen eine neue Unterstützung durch die Fortschritte der Genetik mit dem Nachweis homologer DNA-Sequenzen. Durch Reduplikation und Rekombination im Genom tauchten sog. "Gen-Familien" sowie Hox-Gen-Regulatoren auf, die auf gemeinsame Baupläne bei Tier und Mensch hinweisen können. -- Zudem wird die Theorie der Homologie von den Erkenntnissen gestützt, die in der Entwicklung der Schlundbögen auftauchten und auch in der vorliegenden Schrift an mehreren Stellen erwähnt werden. -- Die metamere Gliederung wird in der Schlundbogen-Biologie besonders deutlich und auch auf den übrigen Körperbau übertragen.

In dieser Hinsicht betrachten wir nun nochmals die Entwicklung des Kiefergelenks. Das primäre Kiefergelenk zwischen dem Oberkiefer und dem Unterkiefer entspricht der gelenkigen Verbindung zwischen dem oberen und unteren Element des ursprünglich nur zweigliederigen Schlundbogens. Das obere Element ist ein Verbindungsstück (=eine Kopula) zum Achsenskelett des Kopfes. Der aus der Verschmelzung von Kopulaelementen entstandene primäre Oberkiefer der Fische verbindet sich mit der Schädelbasis und ist danach nicht mehr als selbständiges Bauelement erkennbar. Die definitiven Schlundbögen bestehen daher nur noch aus den unteren Skelettelementen, den ursprünglichen Schlundbögen, die durch Verschmelzung in der Mittellinie (am Kinn) die typische U-förmige Gestalt annehmen. -- Der Prototyp für diese Entwicklung ist der <Mandibularbogen>. Er wird nun als erster, und der Hyoidbogen als zweiter Schlundbogen bezeichnet.

Die Verlagerung des derart entstandenen primären Kiefergelenks in die Gehörknöchelchenkette und die Entwicklung des sekundären Kiefergelenks ist bei der Entwicklung des Ohres nochmals ein Hinweis auf die Phylogenetese der Organe.

**Das Kopfmesoderm:** Es stammt nicht aus dem sog. Primitivstreifen, sondern entsteht aus einer <Prächordialplatte> des sog. Vorderdarmdivertikels und aus der Neuralleiste. Die Abstammung des Blastems für die Schlundbogenknorpel aus der <Kopfneuralleiste> und damit aus dem Ektoderm wird oft als Argument gegen die Allgemeingültigkeit der Keimblattlehre angeführt. Das Mesoderm und die Weiterentwicklung zum Mesenchym ist, dies kommt auch in diesem Entwicklungsgang zum Ausdruck, eine Komposition aus Ektoderm und Entoderm. Es kann daher sowohl ektodermales, als auch entodermales Epithel bilden und wird als drittes Keimblatt definiert. -- Generell bilden Neuralleiste und Plakoden, inklusive des Augenbläschens, die in frühen Entwicklungsstadien aus Ektoderm, Entoderm und Mesoderm entstanden sind, eine große Rolle. Das genannte Mesoderm ist speziell als Mesoderm des Kopfes zu verstehen, was auch in der Bezeichnung <Kopfmesoderm> zum Ausdruck kommt. Es wird nomenklatorisch vom Neuroektoderm der Nerven und Sinneszellen getrennt verstanden.

### Gesichtswülste und Gaumenplatten

**Die Entwicklung des Gesichts:** Im Stadium 13 kommen die Gesichtswülste und die Mundbucht durch die Krümmung des Embryos auf den Herzwulst zu liegen und sind daher im ganzen Embryo nicht zu sehen. Erst durch das Abheben der Kopfanlage vom Herzwulst wird die <Mundbucht> sichtbar. In der Frontalsicht sind die <Riechplakoden> über dem Prosencephalon, die <Schlundbögen> von ventral sowie in der Tiefe die <Mundbucht> und die Reste der <Rachenmembran> zu erkennen.

Während sich die Gehirnanlage bis zum Stadium 16 nach vorne verlängert, vermehrt sich das Kopfmesoderm zwischen den Gehirnbläschchen und dem Oberflächenektoderm und führt zur Ausbildung der <Gesichtswülste>. Die Vorwölbung über dem Prosencephalon wird als <Stirnwulst> bezeichnet. Mit der Einsenkung der Riechplakode bilden sich ein medialer und ein lateraler <Nasenwulst>.

Die ursprüngliche <Mundplatte> zwischen der Schädelbasis und dem Mandibulabogen wird von hinten her durch den phylogenetisch jungen <Oberkieferfortsatz von beiden Seiten her eingeengt. -- Der Oberkieferfortsatz besteht aus Gewebe des ersten Schlundbogens, das sich zwischen Unterkiefer und Schädelbasis hineinschiebt. -- Die medialen Nasenwülste vereinigen sich in der Mittellinie zum <primären Gaumen. In der Verschmelzungszone zwischen medialem und lateralem Nasenwulst und dem Oberkieferfortsatz bildet sich vorübergehend ein Epithelsaum = eine Epithelmauer. Die Epithelmauer verläuft in der Tiefe zwischen primärem Gaumen und sekundärem Gaumen. Man nennt diese Epithelschicht auch <Zwischenkiefersegment>.

Die Verschmelzungszone zwischen dem lateralen Nasenwulst und dem Oberkieferfortsatz läuft als <Tränennasenfurche> auf den medialen Augenwinkel zu. Zwischen beiden Wülsten wächst bis zur 10. SSW in der Tiefe ein kompakter epithelialer Gang herab. Der Gang wird erst kurz vor der Geburt durchgängig und dient als <Tränennasengang>.

**Der primäre und sekundäre Gaumen:** Das Ektoderm der Mundbucht (=Stromodeum) bildet mit dem Entoderm des Schlunddarms die <Rachenmembran>. Sie löst sich dann im Stadium 13 auf. -- Die Riechplakoden senken sich gleichzeitig zu den <Riechgruben> ein und entwickeln ein <Riechepithel>, von dem aus die Riechfasern zum Prosencephalon ziehen. -- Der Boden der Riechgrube bildet mit dem Dach der Mundhöhle die <Bucconasalmembran>. Sie liegt vor der ehemaligen Rachenmembran und vor der Hypophyse. Die Riechgruben brechen in der Tiefe als primäre Choanen in die Mundhöhle durch.

Hinter dem primären Gaumen liegt ein von der Zunge ausgefüllter einheitlicher Rachenraum, der bis zur Schädelbasis reicht. -- Durch den sekundären Gaumen wird dieser Raum in den <definitiven Nasengang> und die <Mundhöhle> aufgeteilt. Der Übergang zwischen dem Nasen- und dem Rachenraum wird dadurch weit nach hinten verlagert, was den definitiven Choanen entspricht.

**Die Aufrichtung der Gaumenplatten:** Die Gaumenplatten sind nach innen gerichtete Anteile der Oberkieferfortsätze. Sie liegen zunächst beidseits unter dem lateralen Zungenrand. Im Stadium 19 richten sie sich auf und verschmelzen oberhalb der Zunge miteinander und mit dem Nasenseptum. Die Aufrichtung der Gaumenplatten ist eine aktive Bewegung, die innerhalb von wenigen Stunden abläuft. -- An der Grenze zwischen primärem und aus den Gaumenplatten hervorgegangenem sekundären Gaumen bleibt im definitiven Skelett das <Foramen incisivum> zurück, durch das weder Nerven noch Gefäße hindurchtreten.

→ **Spaltbildungen:** Störungen bei der Verschmelzung zwischen dem Oberkieferfortsatz und dem medialem Nasenwulst führen zu <Lippenspalte> (=Hasenscharten) und bei stärkerer Ausprägung zu <Oberkieferpalten> mit <Gaumenspalten>. Die Gaumenspalten kommen durch Störungen bei der Aufrichtung und Verschmelzung der Gaumenplatten zustande. Entlang der Tränennasenfurche können auch noch sog. <Schräge Gesichtsspalten> entstehen. (Siehe Abb 349).

## Die Entwicklung des Schädels

### Das Chondokranium.

\* **Basalplatte und Kapseln für die Sinnesorgane:** Die Chorda dorsalis endet im Stadium 18 kranial an der Hypophyse, die aus einer Ausstülpung des Rachendaches (=der Rathke'schen Tasche) entsteht. In der Verlängerung der Halswirbelsäule entsteht um die Chorda eine zusammenhängende Knorpelplatte, <die Basalplatte> aus der später die <Pars basilaris des Os occipitale> hervorgeht. Die Basalplatte ist gegen die Halswirbel im Bereich der Nackenbeuge rechtwinklig abgeknickt. -- Vor der Hypophyse setzt sich die Basalplatte durch zwei miteinander verschmelzende Knorpelstrangen fort (= den Trabeculae cranii), die später zur Siebbeinplatte werden. Sie wird später schräg abfallend zwischen Rachendach und Boden des Prosencephalons liegen.

Um die Einstülpung der Riechgrube bildet sich beiderseits unter den Trabeculae cranii die nach unten offene <Nasenkapsel>. Um das noch nach seitwärts gerichtete Auge bilden sich die knorpeligen Anlagen des <kleinen und großen Keilbeinflügels>, die

<Augenhöhle>. -- Das aus dem Ohrbläschen hervorgehende Innenohr, das lateral vom Rhombencephalon liegt, wird von der knorpeligen <Ohrkapsel> eingeschlossen.

\*Die Beziehung zwischen Knorpellementen und der definitiven Schädelbasis: In den Knorpelanlagen des Chondokraniums sind die funktionellen Komponenten der Schädelbasis besser zu erkennen, als in den nach der enchondralen Verknöcherung durch Knochennähte gegeneinander abgegrenzten definitiven Knochen.

Die Basalplatte verlängert sich nach kaudal durch die Verschmelzung von drei occipitalen Sklerotomen. Die Wurzeln der zugehörigen Spinalnerven vereinigen sich zum <Nervus hypoglossus> (= Hirnnerv XII). Die Wirbelbögen der occipitalen Sklerotome umfassen das Neuralrohr und verschmelzen hinter dem <Foramen magnum> zum knorpelig angelegten Abschnitt des Hinterhauptbeins (= des Os occipitale), der durch die desmal (=bandartig) verknöchernde Hinterhauptsschuppe ergänzt wird. Die Basalplatte selbst wird zum <Clivus> (= Hügel, Abhang). Er ist identisch mit dem Clivus Blumenbachii, der hinter der Schädelgrube liegt. Er wird wiederum unterteilt in einen <Clivus ossis sphenoidalis> (= Sattellehne des Keilbeinkörpers) und einen <Clivus ossis occipiti> (= Pars basilaris vor dem Foramen magnum). In dieser Zusammensetzung wird die desmale (=bandartige) Verschmelzung deklariert.

Die knorpelige Ohrkapsel, das spätere Felsenbein (= Os petrosum), umschließt von medial her das aus dem Ohrbläschen entstandene Innenohr und lässt nur die Durchtrittsöffnungen für den <Ductus endolymphaticus> sowie für den <Nervus statoacusticus> (= Hirnnerv VIII) und den Nervus facialis (= Hirnnerv VII) frei.

Der Körper des Keilbeins (=des Os sphenoidale) entsteht aus den paarigen Hypophysenknorpeln. Der kleine Flügel (= die Ala orbitalis) und der große Flügel (= Ala temporalis) des Keilbeins begrenzen die Augenhöhle (=die Orbita) und lassen die Zutrittsporten aus der Schädelbasis frei (= den Canalis opticus und die Fissura orbitalis superior). Der große Flügel besteht aus einer kleinen Knorpelanlage. Der laterale Anteil entsteht bereits durch desmale Verknöcherung. Dabei bleiben das <Foramen ovale> und das <Foramen rotundum> für die Äste des N. trigeminus (Hirnnerv V) ausgespart

Aus den Trabeculae cranii entwickelt sich das knorpelige <Nasenseptum>, an dem bereits lateral die Schalen der Nasenkapsel ansetzen. Das knorpelige Nasenskelett wird nach oben durch die Siebbeinplatte (= Os ethmoidale) abgeschlossen, durch welche die <Fila olfactoria> (= des I. Hirnnerven) hindurchziehen. (Siehe Abb 351).

### Die Entwicklung des Neurokraniums und des Viscerokraniums

\*Das Chondrokranium ist als knorpelig angelegte Schädelbasis die Verlängerung der Wirbelsäule in den Kopfbereich hinein und bildet das Stützskelett für die Hirnanlage. Für die zentralen Sinnesorgane sind beiderseits die Skelettelemente für die Nasenkapsel, die Augenhöhle und die Ohrkapsel angelagert.

Unter dem Chondrokranium liegt als Eingang in den Magen-Darm-Trakt der Schlunddarm. Die Skelettelemente des Schlunddarms sind die Knorpelspangen in den Schlundbögen. Die Schlundbögenknorpel bestehen ursprünglich aus einem proximalen und einem distalen Element, die gelenkig miteinander verbunden sind. Die

oberen = proximalen Elemente sind beweglich an das Chordaskelett angelagert und erlauben ein scherengitterartiges Aufsperren der Schlundöffnung. Bei der Entwicklung des Kopfes verschmelzen die proximalen Elemente miteinander zum primären Oberkiefer, einem quadratischen Knochenelement, das als <Palatoquadratum> (= Pterygoquadratum) bezeichnet wird. Es verbindet sich fest mit der Schädelbasis.

Die distalen, unteren Elemente der ursprünglichen Schlundbogenknorpel verschmelzen zum primären Unterkieferelement (= dem Mandibularbogen = zum Meckel'schen Knorpel) der nun als erster Schlundbogen bezeichnet wird. Das Palatoquadratum bildet das Widerlager für das primäre Kiefergelenk zwischen dem Mandibularbogen und der Schädelbasis. In der Ontogenese des Säugerschädels ist das Palatoquadratum in das Chondrokranium integriert und lässt sich nicht mehr als eigenständige Knorpelanlage abgrenzen. Es ist ein Teil des Felsenbeins und des Keilbeins.

### Die Erweiterung des Chondrokraniums durch desmale Verknöcherung

\**Das Neurokranium:* Die enchondral verknöchernden Elemente der Schädelbasis werden durch desmal verknöchernde Anteile zur <Schädelkapsel> ergänzt (= Os temporalis), die das Gehirn (=Neurokranium) vollkommen einschließt. Der enchondral verknöchernde Teil des Hinterhauptbeins vergrößert sich um die desmal verknöchernde Squama occipitalis. Die Squama temporalis ist die desmale Ergänzung der Ohrkapsel zum Schläfenbein (= dem Os temporalis). Der desmale Anteil der Ala major ist eine Ergänzung des Keilbeins. Das Os frontale baut sich als eigener desmaler Knochen über der enchondral verknöchernden Siebbeinplatte auf. Die beiden rein desmal entstehenden Scheitelbeine (= Os parietale) haben keine direkte Beziehung zur knorpeligen Schädelbasis.

\**Das Viszerokraniun:* Bei den Säugetieren führt die Trennung des Luftwegs vom Nahrungsweg zur vollständigen Umwandlung des Gesichtsschädels (= des Viszerokraniums). Die Trennung ist wie die Schaffung des sekundären Kiefergelenks eine Voraussetzung für den Saugakt. -- Es wird ein zusätzliches Geschoss zwischen Schädelbasis und Mundhöhle ausgebildet. Die eingefügte Geschossdecke ist der harte Gaumen. Die zusätzlichen Knochenelemente entstehen durch desmale Verknöcherung aus dem Gewebe des medialen und lateralen Nasenwulstes und aus dem Oberkieferfortsatz. Es sind das Zwischenkiefersegment (= primärer Gaumen), der Oberkiefer mit dem Jochbein und der nach unten gerichtete Flügelfortsatz des Keilbeins (= des Prozessus pterygoideus) mit dem Gaumenbein. -- Die Nasenkapsel wird desmal ergänzt durch das Nasenbein, das Tränenbein sowie das knöcherne Nasenseptum. Die Abgrenzung des definitiven Knochens ist abhängig von der Ausbildung von Nähten und Verschmelzungszonen zwischen den enchondralen und desmalen Knochenkernen und stimmt mit der Abstammung der Knochenelemente überein.

Die Verlagerung des primären Kiefergelenks in die Gehörknöchelchenkette und die Ausbildung des sekundären Kiefergelenks ist mit dem Ersatz der Knorpelspange des ersten Schlundbogens (=dem Meckel-Knorpel) durch den desmal verknöchernden definitiven Unterkiefer verbunden. -- Die Knorpel des zweiten und dritten Schlundbogens bilden das Zungenbein (= das Os hyoideum). Die Beziehung zum

Mittelohr über den <Prozessus styloideus> und das <Ligamentum stylohydeum> bleibt erhalten. Der 4., 5. und 6. Schlundbogen verschmelzen zum Kehlkopfskelett. (Siehe Abb 353).

## 38. KAPITEL

### Die Entwicklung der Hirnnerven

**Die drei Venenstämme:** Der venöse Abfluss des Kopfes erfolgt beim Embryo/Fetus über die vorderen Kardinalvenen, die sich später zur <Vena jugularis interna> entwickeln. -- Über den Gehirnbläschen entstehen drei Venenplexus, deren Stämme in die Kardinalvenen einmünden: Der vordere Plexus (I) liegt vor dem Ganglion des N. trigeminus und drainiert das Pros- und das Mesencephalonbläschen. Der mittlere Plexus (II) liegt vor, der hintere Plexus (III) hinter dem Ohrbläschen. Beide drainieren das Rhombencephalon.

**Die Unterbrechung der Kardinalvenen:** Bei der Ausbildung der Scheitelbeuge bildet sich über dem Ganglion des Trigeminus zwischen dem vorderen und mittleren Plexus eine Anastomose, die nun das größte venöse Blutvolumen drainiert. -- Die Entwicklung der Ohrkapsel führt zu einer weiteren Unterbrechung im Verlauf der vorderen Kardinalvene. Es entsteht eine Anastomose zwischen dem mittleren und dem hinteren Plexus, die über dem späteren Felsenbein verläuft und zum <Sinus sigmoideus> wird. Aus dem vorderen Abschnitt der unterbrochenen Kardinalvene entsteht der <Sinus cavernosus>.

**Die Verschmelzung der Venengeflechte:** Die nach hinten auswachsenden Großhirnhemisphären drängen den vorderen Venenplexus als <Sinus sagittalis superior> und <Plexus sagittalis inferior> zusammen. Der mittlere Venenplexus wird durch den hinteren Pol der Großhirnhemisphäre bis zum <Tentorium cerebelli> zwischen Großhirn- und Kleinhirnhemisphäre nach hinten gedrückt. Seine Äste verschmelzen dabei zum <Confluens sinuum>. Aus seinem Stamm entsteht danach der <Sinus transversus>.

Der venöse Abfluss aus dem Gehirn wird durch die Unterbrechung der Kardinalvene an die Oberfläche des Gehirns verlagert, während der arterielle Zufluss weiterhin von der Schädelbasis her stattfindet. Die Venen an der Gehirnoberfläche führen das Blut in die venösen Sinus der Dura ab, die erst am Übergang des Sinus sigmoideus in die Vena jugularis wieder Anschluss an die ursprünglich vordere Kardinalvene bekommt.

### Wie entstehen nun Hirnhäute?

**Der äußere Liquorraum:** Die Hirnhäute entstehen aus dem Mesenchym, welches das Neuralrohr umgibt. Mit der Ausbildung der Schädelkapsel bildet sich in dem lockeren mesenchymalen Gewebe der äußere Liquorraum. Er wird von <Meningealzellen> ausgekleidet, die sich aus dem Mesenchym differenzieren, und als <Arachnoidea> zwischen die Venen an der Gehirnoberfläche und zwischen die beiden Blätter der

<Dura mater> mit einem zusammengedrängten Venenplexus einschieben. Die Hirnhautschicht, die sich auf der Gehirnoberfläche ausbildet, nennt man <Pia mater>.

Die Meningealzellen bilden eine dünne, epithelartige Lamelle unter der Dura mater, welche den Liquorraum nach außen als äußeres Blatt der <Arachnoidea> abschließt. Sie geht ohne Basalmembran in die Dura über und baut sie funktionell gegenüber der Dura zur <Blut-Hirn-Schranke> auf. -- Die Zellen der Arachnoidea durchziehen wie ein Spinnennetz den äußeren Liquorraum, der als <Arachnoidalraum> bezeichnet wird. Diese Zellen bedecken auch als inneres Blatt der Arachnoidea das Gefäßbindegewebe an der Gehirnoberfläche, welche Pia mater genannt wird. Und sie umhüllen auch die <Brückvenen>, die das Blut der pialen Venen in die venösen Sinus leiten.

Die <Dura mater> besteht aus einem äußeren und einem inneren Blatt zwischen denen die Venen des <epiduralen Venenplexus> liegen. Das äußere Blatt ist mit dem Periost der Schädelkapsel identisch. Das innere Blatt der Dura wird von der Großhirnhemisphäre an die Schädelkapsel "gepresst" und verschmilzt mit dem äußeren Blatt. Nur, wo die Venenplexus zu den großen venösen Blutleitern der Dura konfluieren, bleiben beide Blätter von einander getrennt und fassen den venösen Blutraum zwischen sich im Sinus sagittalis und im Sinus cavernosus. -- In der Mittellinie zwischen beiden Hemisphären verschmelzen die inneren Blätter der Dura zur <Falx cerebri>. -- In die untere Kante der Falx ist der <Sinus sagittalis inferior> eingelassen.

*Die Dura mater und der Venenplexus:* Im Rückenmarkskanal bleibt der <epidurale Venenplexus> vollständig erhalten. Das Periost des Wirbelkanals und der <Durasack> des Rückenmarks verschmelzen nicht miteinander. (Siehe Abb 355).

## 39. KAPITEL

### Die Fehlbildungen von Kopf und ZNS

\**Spaltbildungen des Gesichts:* Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sowie andere Gesichtsspalten entstehen in den Fusionsspalten der Gesichtswülste.

*Zyklopie und Proboscis:* Die Fusion der Augenanlagen (=Zyklopie) geht auf eine Fehlentwicklung des Prosencephalonbläschen, und die Proboscis, die eine unförmige Wucherung im Bereich der Nase, die als Rüsselnase bezeichnet wird, geht auf eine Fehlentwicklung der Riechplakoden zurück.

Als Ausgangspunkt der nun folgenden Fehlbildungen wird generell eine <Störung beim Verschluss des Neuralrohrs> angenommen. Sie betreffen bei voller Ausbildung den Verschluss des Neuralrohrs selbst. In mittlerer Ausprägung sind sie Folge der gestörten Entwicklung der Hirnhäute, des knöchernen Rückenmarkskanals, der Hirnkapsel oder äußern sich als Anamolie der bedeckenden Haut. Die in der dorsalen Körpernaht gelegenen Fehlbildungen werden als <Dysraphien> zusammengefasst.

\**Der Anencephalus:* Der zerebrale Abschnitt des Neuralrohrs schließt sich nicht. Anstelle eines Gehirns besteht eine degenerierte Gewebsmasse, die bloßliegt. Das

Schädeldach fehlt. Da bei dem Fetus die Reflexbahnen für den Schluckakt fehlen, entwickelt sich bei der Mutter ein Hydramnion.

\**Die Enzephalozelen*: Bei einer Verschlussstörung im Nackenbereich besteht ein Defekt im Hinterhauptbein, der ins Formane magnum hineinreicht. Es bildet sich eine ballonartige Vorwölbung unter der Haut, die eine Zyste aus Arachnoidea mit einer Verbindung zum äußeren Liquorraum (=eine <Menigocele>) oder zusätzlich Gehirngewebe enthalten kann. Man spricht dann von einer <Menigoenzephalozele>.

\**Myelozelen*: Die entsprechenden Verschlussstörungen des Rückenmarks liegen vorwiegend im unteren Lumbalbereich. Bei der vollen Ausprägung ist das Neuralrohr nicht geschlossen. Das Nervengewebe des Rückenmarks liegt als Neuralplatte an der Oberfläche bloß. Man spricht deshalb von einer <Rachiochisis>. Bei den <Menigomyelozele> bildet sich unter der Haut eine Erweiterung des Arachnoidalraums, in dem Rückenmarksgewebe liegt, dessen Neuralkanal zystisch erweitert sein kann. Man bezeichnet diesen Befund als <Syringozele>. Bei der <Meningocele> enthält die Arachnoidalzyste kein Nervengewebe. Wenn sich keine Zele bildet, sondern nur der Verschluss des Wirbelbogens fehlt, spricht man von der <Spina bifida occulta>. Bei noch leichteren Formen ist die Haut mit dem Dornfortsatz eines Wirbels verwachsen, sodass eine grübchenartige Einziehung entsteht, oder es findet sich nur eine Pigmentierungsanomalie mit einem Haarbüschel im Lumbalbereich.

\*\**Tethered cord*: Das Syndrom des "verankerten" (=im Sakralkanal "angebundenen" (= tethered) Rückenmarks) wird durch ein verdicktes unteres <Filum terminalis> hervorgerufen. Der Conus medullaris kann nicht in den Lumbalbereich aufsteigen. Es kommt während der Wachstumsperiode zu fortschreitenden Funktionsausfällen durch Überdehnung des Rückenmarks. Es treten dann Miktionssstörungen, Paranästhesien und sogar Lähmungen auf. Das Syndrom wird auch durch die verschiedenen Formen der Spina bifida verursacht und kann zu einer Einklemmung von Kleinhirn und Medulla oblongata mit der Entwicklung eines Hydrocephalus externus führen. Man spricht dann vom <Arnold-Chiari-Syndrom>.

\**Der Hydrocephalus internus*: Beim <Hydrocephalus internus> führt eine Vermehrung des Liquors in den Gehirnventrikeln zur Vergrößerung des Ventrikelsystems, zu einer Aufreibung der Schädelkapsel bei klaffenden Schädelnähten und zur Druckatrophie der Hirnrinde. Der im Plexus chorioideus produzierte Liquor kann nicht über den Aquäductus und den 4. Hirnventrikel in den Extrazranalraum abfließen. Eine häufige Ursache ist der Verschluss des Aquäductus cerebi, der durch eine intrauterine Enzephalitis entstehen kann.

\**Der Hydrocephalus externus*: Der Hydrocephalus externus entsteht durch Vermehrung des äußeren Liquors im Arachnoidalraum. Eine mögliche Ursache ist die Unterbrechung der Liquorzirkulation durch eine Einklemmung des Gehirnstamms und des Kleinhirns im Foramen magnum. (Siehe Abb 357 im Taschenbuch von U. Drews).

*Ende der morphologisch funktionellen Betrachtung.*

Abb.1: Zwei Wege der Zellvermehrung: Die Mitose und die Meiose.--- Der Unterschied zwischen Mitose und Meiose besteht darin, dass in der Meiose 2. Zellteilungen kurz nacheinander erfolgen, um einen haploiden Chromosomensatz zu bewirken.

Arbeitsblatt Embryologie

Abb.2: Entwicklung der Oogenese vom Primordialfollikel bis zum Corpus luteum (=dem Gelbkörper) in drei Schritten: 1.Thema: Das Follikelwachstum mit der Bildung eines Tertiärfollikels aus den Vorläufern, dem Primordialfollikel, Primärfollikel und Sekundärfollikel. Der Tertiärfollikel ist durch eine Theca, ein Stratum granulosum und Rezeptoren in der Theca- und Granulosaschicht gekennzeichnet. Auf beiden Schichten entwickeln sich Rezeptoren für LH- und FSH. Auf der Theca sind es LH-Rezeptoren, auf der Granulosa (die auch Follikelepithel genannt wird), sind es FSH-Rezeptoren. 2.Thema: Der Tertiärfollikel entwickelt sich zu einem „Hormon-produzierenden Follikel weiter, in dem sich die Rezeptoren zu funktionsfähigen Rezeptoren entwickeln. Das Zeichen für diese Fähigkeit signalisiert der Anstieg des Spiegels für die gonadotropen Hormone aus dem Vorderlappen der Hypophyse: Unter dem Einfluss des LH (=dem luteinisierenden Hormon) wird Östradiol, unter dem Einfluss des FSH (=dem Follikel-stimulierenden Hormon) Progesteron synthetisiert und sezerniert. Zugleich bekommt der Follikel die Fähigkeit aus Androgen durch chemische Aromatisierung Östradiol herzustellen. 3.Thema: Der hormonproduzierende Follikel wird dann zum sog. „führenden Follikel“, der sich an der Grenze des Marks zur Rinde des Ovars befindet. Alle Tertiärfollikel werden zunächst zur Hormonbildung stimuliert. Sie gehen jedoch zwischen dem 7. Und 14. Tag des Zyklus bis auf den „führenden Follikel“ zugrunde. Gleichzeitig entstehen auf der Granulosa weitere Östradiol-Rezeptoren, die im Verfahren der sog. „Selbst-Stimulation“ (siehe Text) zur Erhöhung des Östradiolspiegels beitragen. Mit dieser erhöhten Östradiol-Produktion gelangt der hormonproduzierende „führende Follikel“ schließlich am 14. Tag des Zyklus zu einem „LH-Peak“, der die Zelle zum Aufbruch der Granulosa- und Thecaschicht, also zur Ovulation „drängt“. 5.Thema: Aus den im Ovar zurückbleibenden Zellen bildet sich nun unter dem Einfluss von LH aus

dem geplatzten Follikel das Corpus luteum. Das Gefäßbindegewebe der Theca drängt durch die Wunde in der Follikelwand in die zurückgeblieben Granulosazellen. Durch irgendeinen noch unbekannten Mechanismus ergibt sich aus dieser Konstellation ein Anstieg des Progesteron- und Östradiolspiegels.--- Wenn keine Implantation der Blastocyste (=des befruchteten Ei's) ins Endometrium des Uterus stattfindet, degeneriert das Corpus luteum zu einer Narbe im Ovar (=Corpus albicans) und der Zyklus ist vollendet.

# Arbeitsheft Embryologie

Abb.3 Im Stadium 5 geschieht die Umwandlung der zweiblättrigen Keimscheibe zur dreiblättrigen. Die zweiblättrige bestand aus Ektoderm

und Entoderm. In der dreiblättrigen Keimscheibe erscheint nun als drittes Keimblatt das Mesoderm. Woher das Mesoderm kommt kann aus der Literatur nicht eindeutig festgestellt werden. Wenn von einem „Keimblatt“ gesprochen wird, dann ist ein Zellverbund gemeint, der drei unterschiedliche Zelltypen generiert: Das Ektoderm, das Entoderm und das Mesoderm. In der Morula sind die Zellen, die Blastomeren genannt werden, noch pluripotent. Auf dem Entwicklungsweg von der Morula zur Blastocyste differenzieren sich die pluripotenten Zellen und das Ergebnis dieser Differenzierung ist zunächst ein ektodermaler und ein entodermaler Zelltyp. In der Phase der sog. Umwandlung taucht nun ein dritter Zelltyp auf, der Mesoderm genannt wird. (Da die Entwicklung der Eizelle aus der Morula zur Blastocyste im Ovar geschieht, gibt es keine andere Erklärung als der Hinweis, dass die pluripotenten Zellen der Morula aus ovariellen Zellen hervorgehen). Im Blick auf die Entstehung der mesodermalen Zellen bleiben nun nur drei Möglichkeiten ihrer Entstehung übrig: 1.) Mesodermzellen entstehen direkt aus ovariellen Zellen. 2.) Sie entstehen indirekt aus schon differenzierten ovariellen Zellen wie dem Ektoderm oder dem Entoderm. 3.) Sie entstehen aus beiden Zelltypen, sowohl aus dem Ektoderm, als auch aus dem Entoderm. In der Literatur wird der 3. Weg favorisiert, die Entstehung aus sich nochmals differenzierenden Zellen des Ektoderms und des Entoderms aus der Dottersackmembran.

Abb. 4a und 4c zeigen den Weg, der die Entstehung des Mesoderms (Zellen sind gelb angefärbt) aus beiden Keimblättern erklärt: Aus den Zellen der Amnionhöhle und des Dottersacks, die ektodermaler und entodermalen Herkunft sind, lösen sich Zellen, die sich zum Mesoderm mit speziellen Aufgaben differenzieren und spezialisieren.

Zudem wird in den Abb. 4b und 4c dargestellt, dass sich der Trophoblast enorm vergrößert und Zotten bildet. Er „bereitet sich schon auf die Nidation vor“.

(Ich komme in diesem Zusammenhang nochmals auf den Tertiärfollikel zurück: Der Tertiärfollikel, der sich zum hormonproduzierenden Follikel

und danach zum „führenden Tertiärfollikel“ entwickelt, besitzt eine Wand, die sich aus der Granulosazellschicht und der Theca zusammensetzt. In der Theca befinden sich die LH-Rezeptoren, im Stratum granulosum die FSH-Rezeptoren. Ein Trophoblast ist noch nicht zu erkennen. Das Ei = das Ovum wird von einer dicken Schicht aus Granulosazellen umgeben, die man den Eihügel nennt. Wenn die beiden genannten Schichten beim Eisprung aufgebrochen werden, dann wird das Ei vom Eileiter aufgenommen. Das (eigentliche) Ei mit dem Zellkern, ist noch von Granulosazellen umgeben, besitzt aber keine Theca mehr. Die Theca blieb zurück und beteiligt sich an der Entwicklung des Corpus luteum. Der Zellkern des Ei's ist von der Kernmembran umgeben. Das Ei = die Oocyte ist von außen nach innen also von einer Schicht Granulosazellen, die man wegen ihres Aussehens <Corona radiata> nennt und von der Kernmembran umgeben. Nochmals soll gesagt werden, dass ein Trophoblast nicht zu erkennen ist. – Dieses Ovum macht nun Reifeteilungen (=Furchungen genannt) durch, die zu den Blastomeren der Morula werden.

Bevor die mitotischen Reifeteilungen stattfinden wird das Ei befruchtet. Das befruchtete Ei wird <Zygote> genannt. Die Zygote wandert danach in den Uterus und beginnt einen Trophoblasten zu entwickeln. Da sich keine anderen Zellen um das befruchtete Ei befinden kann man davon ausgehen, dass Granulosazellen, welche das Ovum nach dem Eisprung mitnahm zur Bildung eines Trophoblasten stimulierten. Der Trophoblast bildet sich zwischen dem 5.-12. Tag nach der Befruchtung, sodass er histologisch nachgewiesen werden kann. (Von einer Theca spricht die Histologie nicht mehr; sie blieb im Ovar zurück und nahm an der Gelbkörperentwicklung teil. Die Histologie spricht jetzt aber von einer Zona pellucida, die wohl mit der Corona radiata identisch ist. (Und dann wird im Taschenbuch für Embryologie gesagt, „dass das Ovum aus dieser Zona pellucida schlüpft, bevor sich der Trophoblast bildet.“

Bevor wir nun zur Nidation kommen, die eine wesentliche Aufgabe des Trophoblasten ist, muss die Entwicklung des Ei's zur Blastocyste dargestellt werden).

→ Das im Eileiter befruchtete Ei beginnt unmittelbar nach der Befruchtung mit Reifeteilungen. Die Zellen, die nun aus der befruchteten Eizelle entstehen, nennt man Blastomere, die pluripotent sind. Aus ihnen entwickelt sich durch Zellteilungen die <Morula>, die von der Eimembran (manche Histologen sprechen auch von der Zona pellucida> umgeben ist. Diese Morula entwickelt sich im 32- 64-Zellstadium zur sog. <freien, nicht

implantierten Blastocyste>. Diese Blastocyste wird auch „frühe Blastocyste“ oder „Keimblase“ genannt. Sie entwickelt jetzt einen Trophoblasten, sodass die <Keimblase> eine zweischichtige Zellwand bekommt, die von außen nach innen aus der Zona pellucida und dem Trophoblasten besteht. Diese <freie, nicht implantierte Blastocyste heftet sich dann ans Endometrium des Uterus an, bricht es auf und beginnt die Implantation = die Nidation.

Abb. 5: Am Beginn der Nidation, die am 6. Tag nach der Befruchtung stattfindet, verliert die Blastocyste die Zona pellucida, sodass die Wand der Blastocyste nur noch aus dem Trophoblasten besteht. Dieser Entwicklungsschritt ist sinnvoll, denn nun kann die Blastozyste direkt Kontakt mit dem mütterlichen Endometrium aufnehmen und zur Plazentabildung führen.

Davor besaß die befruchtete Eizelle eine Wand aus 2 Schichten: Die innere Schicht wird <Zona pellucida> genannt, die äußere <Corona radiata>. Schon im Eileiter verliert die Zelle ihre Corona radiata und wird zur <Morula im 2-Zell-Status>. Wenn diese Morula durch Reifeteilungen 32-64 Zellen erreicht hat entwickelt sie sich zur sog. <frühen Blastocyste> in der nun endlich der <Embryoblast> in Erscheinung tritt. Der Embryoblast entsteht aus den Blastomeren der Morula, die noch pluripotent sind. Zudem entwickeln sich aus pluripotenten Zellen auch eine einschichtige Zellschicht, welche die ganze Blastocyste auskleidet. Es ist eine Zellschicht, die sich zusammen mit der Zona pellucida zum Trophoblasten entwickelt. Aus dieser frühen Blastocyste entwickelt sich dann die sog. <freie, noch nicht implantierte, aber zur Nidation fähige Blastocyste“. Der Trophoblast dieser Zelle verdickt sich auf der dem Endometrium zugewandten Stelle und bildet traubenförmige Ausläufer (Abb. 5a), die tief ins Endometrium eindringen. Beim Eindringen kollabiert der große Blastocystenraum, was dem Trophoblasten das Eindringen ins Endometrium erleichtert (Abb. 5b).

Abb. 6: Die traubenförmigen Zellverbände des Trophoblasten werden erst in der Tiefe des Endometriums gestoppt, wo sich eine sog. <Zona compacta> mit viel Bindegewebe, großen Drüsen und großen hellen Zellen befindet, die <Dezidua-Zellen> genannt werden.

Die Schleimhaut des Uterus enthält zudem reichlich Bindegewebzellen, die als <Interstitium> bezeichnet werden. Deshalb nennt man auch die Implantation der Blastocyste <Interstitielle Implantation>. Da diese Zellschicht des Endometriums faserreich und von schleimbildenden Drüsen durchsetzt ist, nennt man sie auch <Zona spongiosa>, (weil sie schwammartig aussieht).

(Die Ereignisse in der sog. Schlussphase der Implantation sind im Detail im Text Seite 7/8 zu lesen und in der Abb. 7 bildlich dargestellt).

Abb. 7: (Ein Überblick über die Entstehung eines Embryos von der Morula bis zum erkennbaren Embryo): Das aus dem Tertiärfollikel geschlüpfte Ei wird vom Eileiter aufgefangen und Richtung Uterus transportiert. Aber, bevor es in den Uterus transportiert wird, wird es oft befruchtet. Dadurch wird das befruchtet Ei zur Morula und gelangt in den Uterus. Dort

entwickelt sich die Morula mit ihren pluripotenten Blastomeren zur Blastocyste, in welcher der Zellhaufen des Embryoblasten exzentrisch liegt. In der Blastocyste entwickelt sich die zweiblättrige Keimscheibe, die aus Ektoderm und Entoderm besteht, das sich aus Zellen der Amnionhöhle und dem definitiven Dottersack entwickelte (siehe Abb. 4). Gleichzeitig entwickelte sich auch ein Trophoblast, der sich aber schon um die Blastocyste zu entwickeln begann. Wahrscheinlich entwickelte er sich aus den Zellen der Zona pellucida, die nachher nicht mehr nachweisbar war. Aus der zweiblättrigen Keimscheibe entwickelt sich danach eine dreiblättrige Keimscheibe, die bald nach ihrer Umwandlung neben Ektoderm und Entoderm auch Mesoderm vorweisen kann (siehe Abb. 7/4). Weitere Umwandlungen=Differenzierungen zeigen sich am Phänomen der sog. <Abfaltung> (siehe Text und Abb. 7/5), an der Ausbildung von embryonalen Höhlen (Abb. 7/6, an dem Erscheinen einer Dottersackplazenta (Abb. 7/7) und später einer Allantoisplazenta (Abb. 7/8). -- Die Embryoimplantation der Blastocyste ins Endometrium kurz nach dem „Implantationskollaps“: Kurz vor der Embryoimplantation differenzierten sich epitheliale Zellen in der Wand der Amnionhöhle und des Dottersacks (wie bereits gesagt wurde) in <Ektoderm> und <Entoderm>. Der Blastocyst befindet sich also im Stadium 5, im <zweiblättrigen Keimscheiben-Stadium>, gefolgt von der Entstehung des Mesoderms. (wie oben schon beschrieben wurde). (Als Implantationskollaps wird das Platzen der prallgefüllten Blastocystenhöhle am Beginn der Implantation bezeichnet (siehe Text). Von der prallen Blastocystenhöhle bleibt nur noch ein schmaler, mit Flüssigkeit gefüllter Spalt übrig. Aus der Wand der Amnionhöhle differenzieren sich epitheliale Zellen zum Ektoderm (blau gefärbte Zellschicht) und zum Entoderm (grüngefärbte Zellschicht).

# Arbeitsheft Embryonalentwicklung

(Abb. 8a und 8b). Unterhalb dieser beiden Zellschichten bleibt ein Rest der Amnionhöhle bestehen. Das Gebilde „Ektoderm + Entoderm + Amnionhöhle“ ist räumlich vom Rest der Blastocystenhöhle und von Mesoderm umgeben (gelb angefärbt).--- Entoderm und Ektoderm beginnen zu proliferieren, wobei das Entoderm stärker proliferiert, als das Ektoderm (was auf den Abb. nicht zum Ausdruck kommt). Das Entoderm bildet rings um die zweiblättrige Keimscheibe eine dicke Wand eines „entodermalen Retikulums“ das schließlich auch eine Höhle umschließt, die als <primärer Dottersack> bezeichnet wird. Das Ektoderm proliferiert wesentlich weniger und beschränkt sich als epitheliale Ektodermschicht (schlecht abgrenzbar) als Schicht auf der Wand der Amnionhöhle.--- In diesem Stadium entwickeln sich nun der <Primitivstreifen> im Ektoderm, die <Chordaplatte> im Entoderm, die Neuralwülste> im Ektoderm.

Abb.9: In der ektodermalen Neuralplatte entwickeln sich bald eine <Neuralrinne>, eine entodermale <Chordaplatte>, <Somiten> (gelbpunktiert) (siehe Text), und im Mesoderm (gelb gefärbt) eine Perikard- Anlage.

(Abb. 6: Aus didaktischen Gründen wir nun nochmals die Abb.5 aufgerufen und mit der Abb. 6 ergänzt): Der Trophoblast setzt seine Invasion ins Endometrium fort, bis er von der Zona compacta (siehe Text) des Endometriums gestoppt wird. Das Endometrium ist inzwischen durch die Deziduazellen (siehe Text) zur Plazeta geworden, die auch Arteriolen und Venolen sowie Drüsen (siehe Text) in den Trophoblasten wachsen lässt. Mütterliche Arteriolen können vom Trophoblasten arrodiert werden, sodass mütterliches Blut in die Lakunen des Trophoplasten fließen kann. Jetzt können wir von einem „plazento-embryonalen Kreislauf“, von einem gemeinsamen mütterlich-embryonalen, von einer sehr engen Verbindung von Embryo und Mutter sprechen. „Die Mutter ernährt nun ihren Embryo“, dessen Leben nur von der Mutter garantiert wird.

Abb. 10: Biochemische Grundlagen zu „Transduktionsketten“: 1.) Ruffled membrane eines Lymphocytens mit Filopodien. 2.) Die Zytosplasmaströmung. 3.) First- und Second messenger als Wirkmechanismus hydrophiler und lipophiler Hormone an membranständigen Rezeptoren. 4.) Die cAMP-Kaskade. 5.) Membrangängige Hormone, Tyrokinase-gekoppelte Rezeptoren und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in Transduktionsketten. (Diese biochemischen Details werden in den vorliegenden Abbildungen erklärt).

Arbeitsheft Embryologie

Abb. 11: „Gene bewirken den Aufbau und den Abbau von Substraten nur, wenn ein Bedarf besteht“. Dieser Satz ist in allen biochemischen Reaktionen zu erkennen und zeigt, dass Zellen Energie sparen wollen. -- Am Beispiel des Überschusses und des Mangels an Milchzucker (=Laktose) soll das Prinzip erklärt werden. Ein Überschuss an Milchsäure ist für Zellen schädlich; sie müssen also reagieren. Dazu bedienen sich die Zellen des Mechanismus der <Induktion und Repression>. Wer diesen Mechanismus liest und verstehen will, wird zunächst meinen, dass er paradox klingt, denn er besagt, dass Milchsäure selbst dafür sorgt, dass kein Überschuss und auch kein Mangel entsteht. Zum Verständnis müssen wir nolens volens in die Biochemie blicken und uns mit Genetik befassen. Dazu sind Kürzel für Gene erforderlich: <R> = Regulator-Gen, <O> = Operator-Gen, <P> = Promotor-Gen, DNA = DNA-Strang, mRNA = Messenger-RNA, <S> = Struktur-Gene, Substrat = Endprodukt. (Abb.: siehe Broschüre „Abschied“ von Paul Schweizer).

Die Anzahl an Genen, die nun tätig werden müssen, demonstriert die Komplexität biochemischer Reaktionen. Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass die Reaktionen spezifisch sind; sie funktionieren nur wenn die beteiligten Moleküle strukturell passen = ähnlich sind.

Hingewiesen werden soll noch auf die Benutzung des Prinzips <Induktion-Repression> in allen Teilschritten einer Reaktion.

Das Regulator-Gen <R> reguliert bei Bedarf die Überschreibung =Transkription einer in der DNA gespeicherten Information mit einem Bauplan. --- Diese Information wird dann auf die mRNA umgeschrieben = transkribiert. Die mRNA gibt die Information an ein Molekül weiter, das aktiver Repressor genannt wird. (Es gibt auch inaktive Repressoren). Das Promotor-Gen <P> bindet nun die RNA-Polymerase an sich, die (beim Substratmangel) für die Synthese von Struktur-Genen notwendig ist. Das Operator-Gen <O> ist so gebaut, dass es durch Repressoren gehemmt=blockiert werden kann. Wenn es gehemmt wird, dann können Struktur-Gene keine Information an die mRNA weitergeben, die durch die RNA-Polymerase gebildet wird. Die entsprechenden Struktur-Gene werden dann gar nicht angeschaltet.

(Der Begriff „Operon“, der in der Biochemie oft auftaucht, ist ein didaktischer Kunstbegriff, der die Zusammenarbeit von Operator-Gen und Struktur-Genen ausdrücken soll. In 5 Beispielen will ich nun die

Reaktionen darstellen, (die ich in meinen Vorlesungen und Seminaren an die Tafel skizzierte).

„Enzyme“ werden nach der Transkription der Information von den Struktur-Genen bei Bedarf auf die mRNA, die durch RNA-Polymerase gebildet worden ist, synthetisiert. Wenn bei Mangel Bedarf besteht wird synthetisiert, bei Überschuss jedoch nicht, weil manche Gene gar nicht angeschaltet werden.

Abb. 12: Diese Abb. soll das Verständnis der Hirnentwicklung erleichtern. Sie zeigt die drei Hirnanlagen für das Prosencephalon, das Mesencephalon und Rhombencephalon = das Rautenhirn mit der Riechplakode, den Augenbläschen und der Linsenplakode sowie das Ohrbläschen (in der Abb. 12/1). In der Abb. 12/3 ist die Benennung des Hirns „fortgeschritten.“ Jetzt werden das Telencephalon + das Diencephalon zum Prosencephalon zusammengefasst. Das Mesencephalon bekam keinen anderen Namen, jedoch wurde das Metencephalon + dem Myelencephalon zum Rhombencephalon zusammengefasst. Zudem wird schematisch der große Bulbus olfactorius, die Lamina terminalis, das Foramen intervertebrale , der Augenbecher, der Thalamus, die Vierhügelplatte und der Aquäductus sowie die Ventrikel I, II, III, und IV dargestellt.

In der Abb. 12/2a wird die Nachbarschaft des Ohrbläschens, in Abb. 12/2b die Scheitel- Nackenbeuge im Stadium 14, in der Abb. 12/4b die Situation im Stadium 23 vorgestellt. Imponierend ist der riesige Bubus olfactorius im Verhältnis zur Scheitelbeuge und zum Verhältnis des Kleinhirns, zur Nacken- und Brückenbeuge. (Es ist ratsam diese schematische Zeichnung nur zusammen mit einem Anatomiebuch zu studieren!!). In einer Nebenskizze wurde auch die Beziehung der Brückenbeuge zum Neuralrohr beschrieben.

Abb.13: Wer die Entstehung des Herzens begreifen will, geht am besten vom schon bekannten Amnion, dem Mesoderm, dem Entoderm aus. Die Abb.13d zeigt, wie sich im Mesoderm eine Perikardhöhle und eine kardiogene Platte entwickelt.

Die Abb.13a, 13c und 13h demonstriert den sog. Herzschlauch, die sog. Herzschleife und was sich aus den verschiedenen Regionen der Herzschleife entwickelt.

Die Abb. 13f stellt die Entstehung der Herzklappen heraus, die Entstehung der Trikuspidalisklappe und der Mitralklappe aus sog. Endokardkissen, die mesodermaler Herkunft sind.

Die Abb. 13g zeigt zudem noch die Entstehung der arteriellen Gefäße aus dem Herzen im Vergleich zu den definitiven arteriellen herznahen Gefäßen.

Die Abb. 13 h zeigt sehr anschaulich die Entwicklung der Herzschleife unter dem überwölbenden Schlunddarm, der ein Teil des Vorderarms mit Pharynx und Larynx ist.

Abb. 14: Wenig verständlich kann die Entwicklung des Wolff'schen und Müller'schen Ganges dargestellt werden. Die Abb. soll wenigstens die Beziehung dieser Gänge zur Urniere zeigen. Ich verweise aber auf den Text, der (vielleicht mehr ausdrücken kann). Dort wird besonders darauf hingewiesen, dass aus dem Müllerschen Gang ein Teil des Uterus und der Eileiter entsteht und der Wolff'sche Gang schließlich in die Blase mündet, wo noch Relikte an der Blase und Prostata zu finden sind. --- Wie sich die Niere entwickelt, kann besser im Text beschrieben, als in einem Bild dargestellt werden.

Abb. 15: (Diese Abb. sind Bilder, die als Fotos aus einem Seminar stammen, das ich bei U. Drews vor vielen Jahren als Student besucht habe. Wir durften die Tafelskizzen damals photographieren. Sie sollen die Embryologie der Schlundbögen-Entwicklung demonstrieren, damit verstanden werden kann, was sich aus ihnen entwickelte. Die Bilder sind auch im Taschenbuch von U. Drews auf den Seiten 175 und 307 zu finden).

# Arbeitsheft Embryologie

Tabelle 1: Differenzierung der Keimblätter.

Ektoderm:

Neuralrohr	zentrales Nervensystem
Neuraleiste	peripheres Nervensystem
Plakoden	Sinnesorgane
Oberflächenepithel	Epidermis (Epithel)

Mesoderm:

Somiten	Dermatom	Corium, Subcutis
	Myotom	Muskulatur
	Sklerotom	Wirbelsäule
Chorda		
Intermediäres		
Mesoderm		Nieren und Genitalgänge
Seitenplatten	parietales	
	Mesoderm	Leibeswand
		Parietales Peritoneum
Viscerales		
Mesoderm		viscerales Peritoneum
		Schichten der Darmwand
		Magen-Darm-Kanal
Entoderm	Darmrohr	epitheliale Auskleidung
		des Magen-Darm-Kanals

(Siehe dazu auch die Abb.16 zum Thema : Differenzierung der Keimblätter im Stadium 10).

(Mein „Arbeitsmanuskript“ über ausgewählte Themen der Embryologie will ich mit ein paar Bildern aus meiner chirurgischen Tätigkeit mit Fehlbildungen abschließen. Es handelt sich um ein Mädchen mit einer Extrahepatischen Gallengangsatresie das ich als Säugling in der 6. Woche nach der Geburt operieren musste. Das Mädchen ist inzwischen 37 Jahre alt und hat zwei Kinder geboren).

*Ende der Texte zu den Abbildungen.*

*Ende meines Studiums der Embryologie! (27. 9. 2022)*

*Es war meine Aufgabe, das Buch von Ulrich Drews durch biochemisches Wissen zu ergänzen. Im Blick auf das Bildmaterial muss ich mich bei meinem Sohn Stefan bedanken, der sich bereit erklärte, meine Skizzen fototechnisch zu bearbeiten.*