

Embryologie des Menschen

Autor:

Wolfgang Schmidt

Zeichnungen:

Klaus Welt

I. Einleitung

Die Embryologie ist die Lehre von der ungeborenen Leibesfrucht. Sie betrachtet die menschliche Entwicklung von der befruchteten Eizelle über die Samenzelle bis zur Geburt. Das Studium der Embryologie beschäftigt sich mit der Entwicklung von Embryo und Fetus, vergleichbar mit der Histologie, wo der Aufbau von Geweben und Organen erarbeitet wird. Die beschreibende Embryologie betrachtet hauptsächlich die Entwicklung, d.h. die vorgeburtliche Anatomie. Man sollte aber auch funktionelle Aspekte in seine Betrachtungsweise einbeziehen, denn Entwicklung bedeutet Wachstum, d. h. Zunahme an Gewebsmasse und Körperlänge, und Differenzierung, d. h. Entwicklung vom Einfachen zum Komplexen. Gleichzeitig erklärt die Embryologie, wie normale Verhältnisse im menschlichen Körper entstehen und hilft so zum Verständnis der Ursachen, die zu einer Fehlentwicklung im menschlichen Körper führen bis hin zur pathologischen Entartung.

Wir unterscheiden die allgemeine Embryologie von der speziellen Embryologie. Während die allgemeine Embryologie die Entwicklung des Keimlings von der Befruchtung über die Umgestaltung der Keimscheibe, die Ausbildung und Umgestaltung der Keimblätter sowie die Bildung der Plazenta betrachtet, beschäftigt sich die spezielle Embryologie mit der Weiterentwicklung und Vervollkommnung der Organe.

Durch die Kenntnisse der Normalentwicklung oder aber auch über mögliche Ursachen von Fehlentwicklungen werden Ärzte in die Lage versetzt, entwicklungsbiologische Gründe von Fehlbildungen zu erklären.

Der Geburtshelfer betreibt angewandte Embryologie, denn er kümmert sich nicht nur um die Mutter, sondern auch um die Gesundheit von Fetus und Embryo. Kinderärzte beherrschen die embryologischen Grundlagen, denn sie erkennen Fehlbildungen, die auf Störungen der vorgeburtlichen Entwicklung beruhen, z. B. einen angeborenen Herzfehler, eine Spina bifida oder eine Zwerchfellhernie. Kinderchirurgen und Herzchirurgen nehmen heute schon Operationen in utero vor.

Schließlich helfen gute Kenntnisse der Embryologie, auch manchen Sachverhalt in der makroskopischen Anatomie besser zu verstehen.

Im folgenden wird kurz die Entwicklung des menschlichen Organismus bis zur Geburt beschrieben. Es geht um die normale Entwicklung, die sogenannte Normogenese. Pathologische Entwicklungsvorgänge, die zu Fehl- oder Mißbildungen führen, werden am Rande abgehandelt (Teratologie). Es wird die Einzelentwicklung des Individuums behandelt (Ontogenese), Aspekte der Stammesgeschichte des Menschen (Phylognese) finden ausnahmsweise Erwähnung. Weiterhin wird nur die formale Genese des Menschen, d.h. die Entstehung der einzelnen Organe, erklärt.

Die meist noch unbekanntenen kausalen Aspekte der Embryologie können nicht berücksichtigt werden. Wir beschränken uns in der Regel auf die intrauterine Entwicklung, d.h. auf Vorgänge, die sich im Mutterleib abspielen. Natürlich laufen viele Entwicklungsvorgänge erst nach der Geburt ab (postnatale Entwicklung).

Die Entwicklungsgeschichte des Menschen wird in verschiedene Abschnitte unterteilt: **Proontogenese** (Vorentwicklung), **Blastogenese** (Keimesentwicklung), **Embryogenese** und **Organogenese**, d.h. die Bildung der einzelnen Organe. Bei der Organogenese haben wir drei Teilaspekte zu unterscheiden, nämlich die **Morphogenese**, das ist die Entwicklung der äußeren Gestalt der Organe, **Histogenese**, das ist die Entwicklung der histologischen Strukturen und schließlich **Topogenese**, die die Entstehung der endgültigen Lagebeziehungen der Organe zueinander beschreibt.

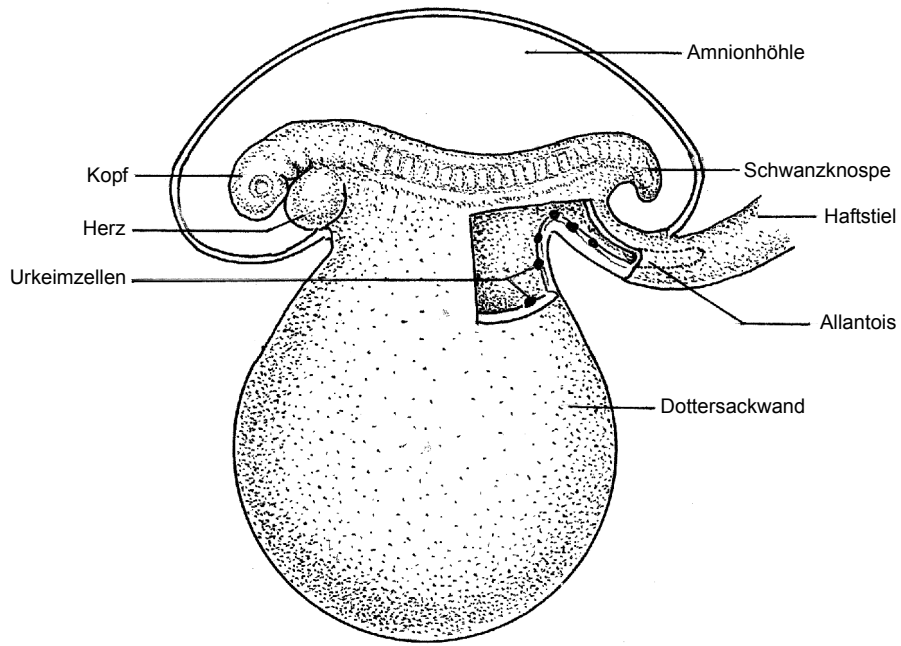


Abb. 1. In der Dottersackwand entstehende Keimzellen

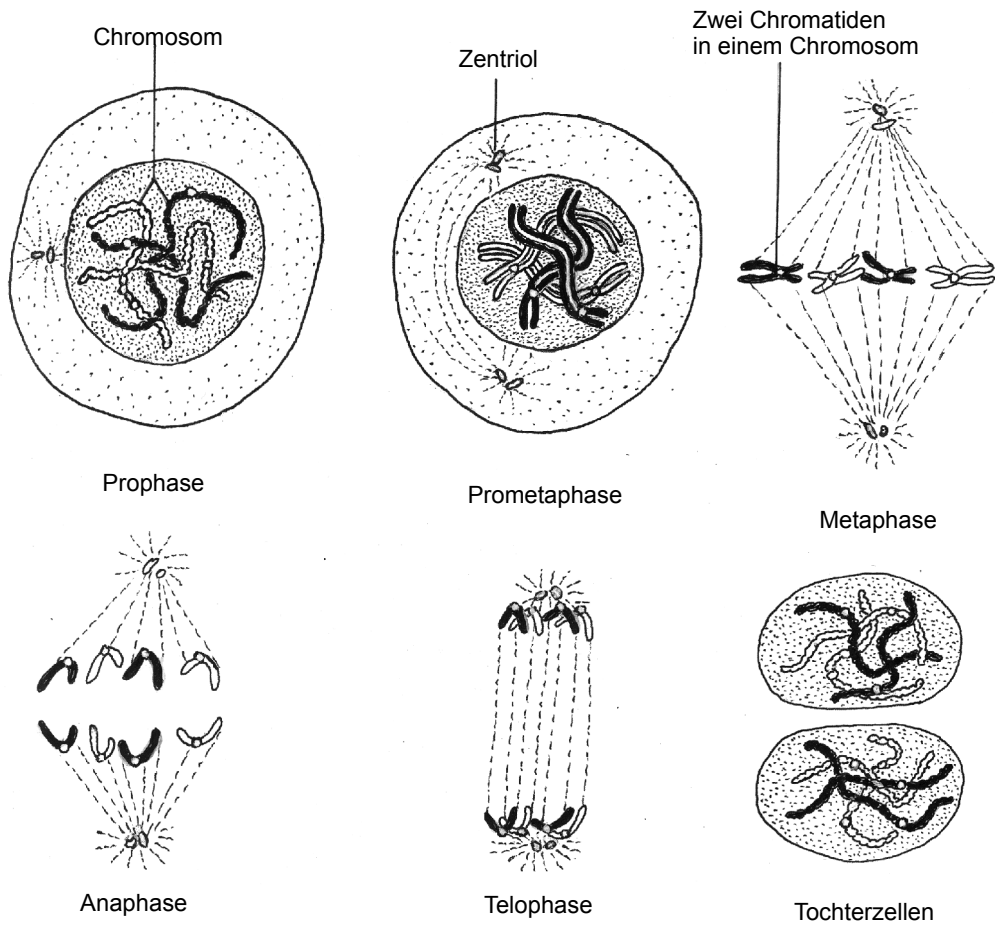


Abb. 2. Ablauf der Mitose

II. Gametogenese

Unter Gametogenese versteht man die Entwicklung männlicher und weiblicher Keimzellen.

Die menschliche Entwicklung beginnt mit der Befruchtung. Ein Spermium und eine Oozyte, eine männliche und eine weibliche Keimzelle, vereinigen sich und bilden die **Zygote**, einen neuen Organismus.

Die Keimzellen stammen von **Urkeimzellen** (Abb. 1) ab. Deren Vorläuferzellen sind in der zweiten Entwicklungswoche im Epiblasten lokalisiert und verlagern sich danach in die Wand des Dottersackes. Dort sind die Urkeimzellen in der 4. Woche sichtbar. Aus der Dottersackwand wandern sie mit amöboiden Bewegungen in die Gonadenanlage ein, wo sie gegen Ende der 4. Woche, Anfang der 5. Woche angelangt sind. Den Weg, den die Keimzellen nehmen, bezeichnet man als Keimbahn.

Chromosomen

Die Merkmale eines Individuums bestimmen die Gene, die mit den von Mutter und Vater stammenden Chromosomen vererbt werden. Der Mensch besitzt 46 Chromosomen. 44 davon sind bei Frau und Mann gleich, sie werden als **Autosomen** bezeichnet, zwei sind die **Heterosomen**, die Geschlechtschromosomen. Auf den 46 Chromosomen sind etwa 28000 Gene angeordnet. Im weiblichen Geschlecht bestehen die Geschlechtschromosomen aus zwei gleich großen X-Chromosomen, im männlichen Geschlecht liegt ein X-Chromosom und ein viel kürzeres Y-Chromosom vor. Jedes Autosom besitzt ein Partnerchromosom mit gleichen morphologischen Merkmalen. Bei den Heterosomen sind beim Mann das X- und Y-Chromosom morphologisch nicht identisch, trotzdem spricht man beim Menschen von 23 Paaren oder von einem **diploiden** Chromosomensatz. In jedem Chromosomenpaar stammt ein Chromosom von der Mutter und eines vom Vater.

III. Zellteilungen

Mitose

Bei der Mitose entstehen zwei Tochterzellen (Abb. 2), die mit den Ausgangszellen genetisch identisch sind. Jede Tochterzelle enthält 46 Chromosomen. In einer nicht in der Teilung befindlichen Zelle sind entspiralisierte Chromosomen. Jedes Chromosom verdoppelt kurz vor der Mitose seine Bestandteile. Vor dem Eintritt in die Mitose haben alle Chromosomen ihren DNA-Gehalt verdoppelt und jedes Chromosom ist eigentlich schon doppelt vorhanden. Sichtbar werden die Tochterchromosomen erst in der Prometaphase. In dieser Phase zerfällt die Kernhülle in kleine Vesikel. Jedes Chromosom besteht aus zwei Chromatiden. Sie werden am Zentromer zusammengehalten. In der Metaphase werden alle Chromosomen in die Äquatorialebene der mitotischen Spindel angeordnet. Jedes Chromosom teilt sich anschließend am Zentromer. Die Tochterchromosomen wandern an die entgegengesetzten Zellpole. Die Tochterchromosomen entspiralisieren sich und verlängern sich. Die Kernmembran formiert sich neu, die Durchschnürung des Zytoplasmas beginnt. Jede Tochterzelle ist mit der Hälfte des verdoppelten Chromosomensatzes ausgestattet. Sie besitzt die gleiche Chromosomenzahl wie die Mutterzelle. Die Mitose dauert etwa eine Stunde.

Meiose

Die Meiose wird dann benötigt, wenn genetische Informationen von einem Organismus auf seine Nachkommen übertragen werden. Sie findet also nur in den Keimzellen statt. Die Meiose (Abb. 3) läuft in zwei aufeinander folgenden Teilungen ab. In ihrem Verlauf wird nur einmal DNA repliziert und insgesamt das genetische Material verringert. Aus einer **diploiden** Geschlechtszelle entstehen vier **haploide** Tochterzellen.

Kurz vor Beginn der 1. Reifeteilung verdoppeln die weiblichen und männlichen Keimzellen (primäre Oozyten und primäre Spermatozyten) ihre DNA. Bei Teilungsbeginn enthalten die Zellen die doppelte DNA-Menge und jedes der 46 Chromosomen ist in seiner Struktur verdoppelt.

In der Prophase der 1. Reifeteilungen paaren sich die homologen Chromosomen. Eine sich bildende leiterartige Struktur hält sie zusammen. Die ungleichen Geschlechtschromosomen haben an ihren Enden eine kleine Paarungsregion. Lichtmikroskopisch erscheinen sie als Tandemformation. Jedes Chromosom enthält zwei Chromatiden, daher bestehen die homologen Chromosomenpaare aus vier Chromatiden.

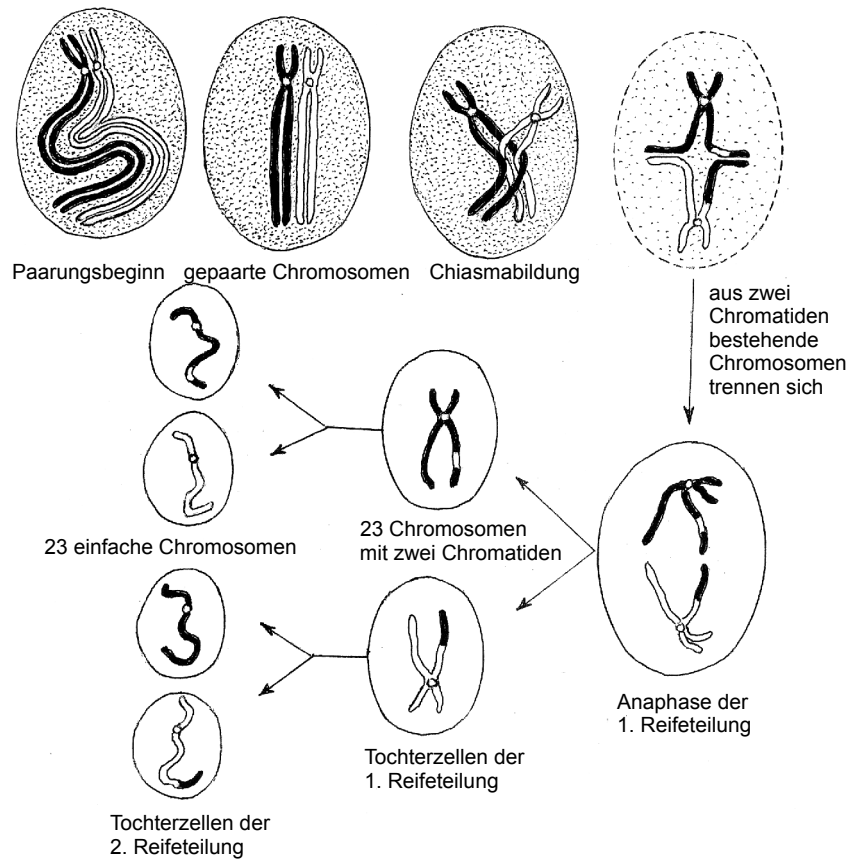


Abb. 3. Ablauf der Meiose

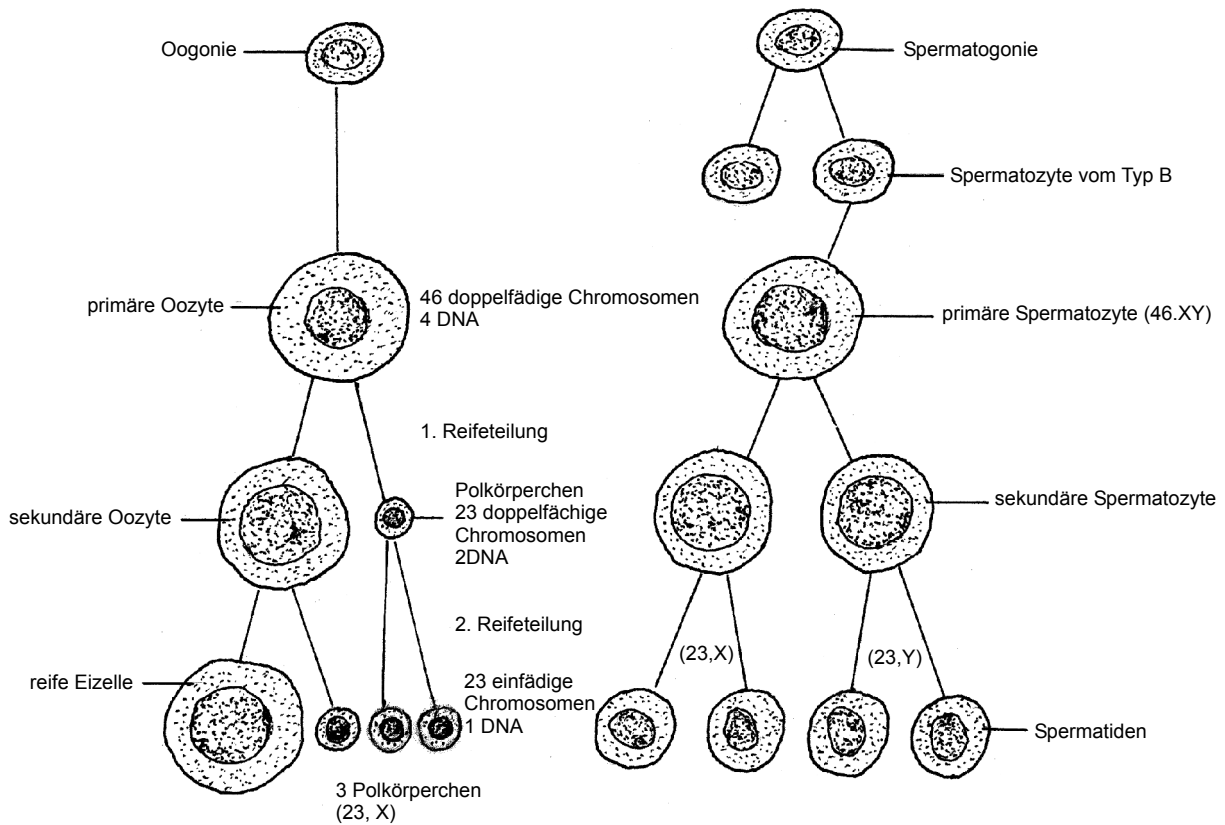


Abb. 4. Entstehung von Eizelle und Samenzelle

Ein wesentliches Merkmal der Prophase der 1. Reifeteilung besteht im Austausch von Chromatidenabschnitten zwischen den gepaarten homologen Chromosomen. Die Chromosomen sind vollständig gepaart und stellen sich als dicke Strukturen dar. Es bilden sich Überkreuzungen (crossing-over) homologer Segmente einer mütterlichen und väterlichen Chromatide, in jedem Chromosomenpaar mindestens an einer, oftmals an mehreren Stellen. So findet ein Austausch von Chromatinbruchstücken mit den entsprechenden Genkomplexen zwischen den homologen Chromosomen statt (Rekombination). Die Glieder eines jeden Paares sind in der Metaphase auf der Teilungsspindel orientiert. In den folgenden Stadien erfolgt die Wanderung an die entgegengesetzten Zellpole.

Mit Abschluss der 1. Reifeteilung besitzt jede Tochterzelle ein Hälfte von jedem Chromosomenpaar und ist dadurch mit einem haploiden Chromosomensatz ausgestattet. Da jedes Chromosom aus zwei Chromatiden besteht, entspricht der Gesamtgehalt an DNA in jeder Tochterzelle dem der übrigen Somazellen (2n).

Der Ablauf der 2. Reifeteilung ähnelt einer Mitose. Es geht ihr aber keine DNA-Verdoppelung voraus. Die 23 doppelfädigen Chromatiden spalten sich am Zentromer auf. Jede neu gebildete Tochterzelle enthält 23 Chromosomen. In den neu gebildeten Zellen ist der DNA-Gehalt nur halb so groß wie in der normalen Somazelle.

Die Meiose dauert wesentlich länger als die Mitose: bei weiblichen Keimzellen bis zu Jahrzehnten, bei männlichen Keimzellen mehrere Wochen.

IV. Entwicklung der Samenzellen

Unter der **Spermatogenese** versteht man die Entwicklung von der Spermatogonie bis zum Spermium. Der Begriff **Spermio-genese** hat nur die Differenzierung der Spermatiden zum Spermium zum Inhalt. Die Differenzierung der Spermatogonien setzt erst nach der Geburt ein. Nachdem sich die Urkeimzellen mitotisch vermehrt haben, werden sie in die Keimstränge der männlichen Gonaden aufgenommen. Nun setzt eine Ruhephase ein, die bis zur Pubertät anhält. Die Spermatogonien sind zur Geburt große, helle Zellen, die sich in den Keimsträngen befinden. Die Keimstränge werden von Zellen umgeben, die sich später als Sertoli-Zellen in den Hodenkanälchen befinden.

Die Keimstränge erhalten kurz vor der Geburt ein Lumen und wandeln sich damit in die Hodenkanälchen (Tubuli seminiferi contorti) um. Die Spermatogonien liegen als Spermatogonien vom Typ A und Typ B vor. Die Spermatogonien vom Typ A teilen sich weiter, während aus dem Spermatogonien vom Typ B durch mitotische Teilung die primären Spermatozyten hervorgehen. Die primäre Spermatozyte besitzt 46,XY Chromosomen. In der 1. Reifeteilung entstehen entstehen zwei sekundäre Spermatozyten mit 23,X und 23,Y Chromosomen. Nach der 2. Reifeteilung liegen vier Spermatiden mit einem **haploiden** Chromosomensatz von 23 Chromosomen vor (Abb. 4). Die Spermatogonien und Spermatozyten werden während ihrer gesamten Entwicklung in tiefe Zytoplasmeeinbuchtungen der Sertoli-Zellen eingebettet. Die Sertoli-Zellen kleiden die Tubuli seminiferi contorti von der Basalmembran bis zum Lumen aus. Sie stützen die Keimzellen, sie ernähren die Keimzellen, sie kontrollieren den transzellulären Stofftransport von der Basalmembran bis zum Lumen, sie übertragen hormonelle Stimuli auf die sich entwickelnden Keimzellen und geben reife Spermien ab.

Die Spermatogenese wird aus dem Hypophysenvorderlappen vom luteotropen Hormon (LH) reguliert. Auf den Leydig-Zwischenzellen bindet LH an LH-Rezeptoren und stimuliert die Bildung von Testosteron, das die Sertoli-Zellen anregt. Daneben gibt der Hypophysenvorderlappen follikelstimulierendes Hormon (FSH) ab, das in den Sertoli-Zellen die Bildung des Androgen-bindenden Proteins (ABP) bewirkt. Es bindet Testosteron und gewährleistet so eine hohe Testosteronkonzentration in den Samenknälchen.

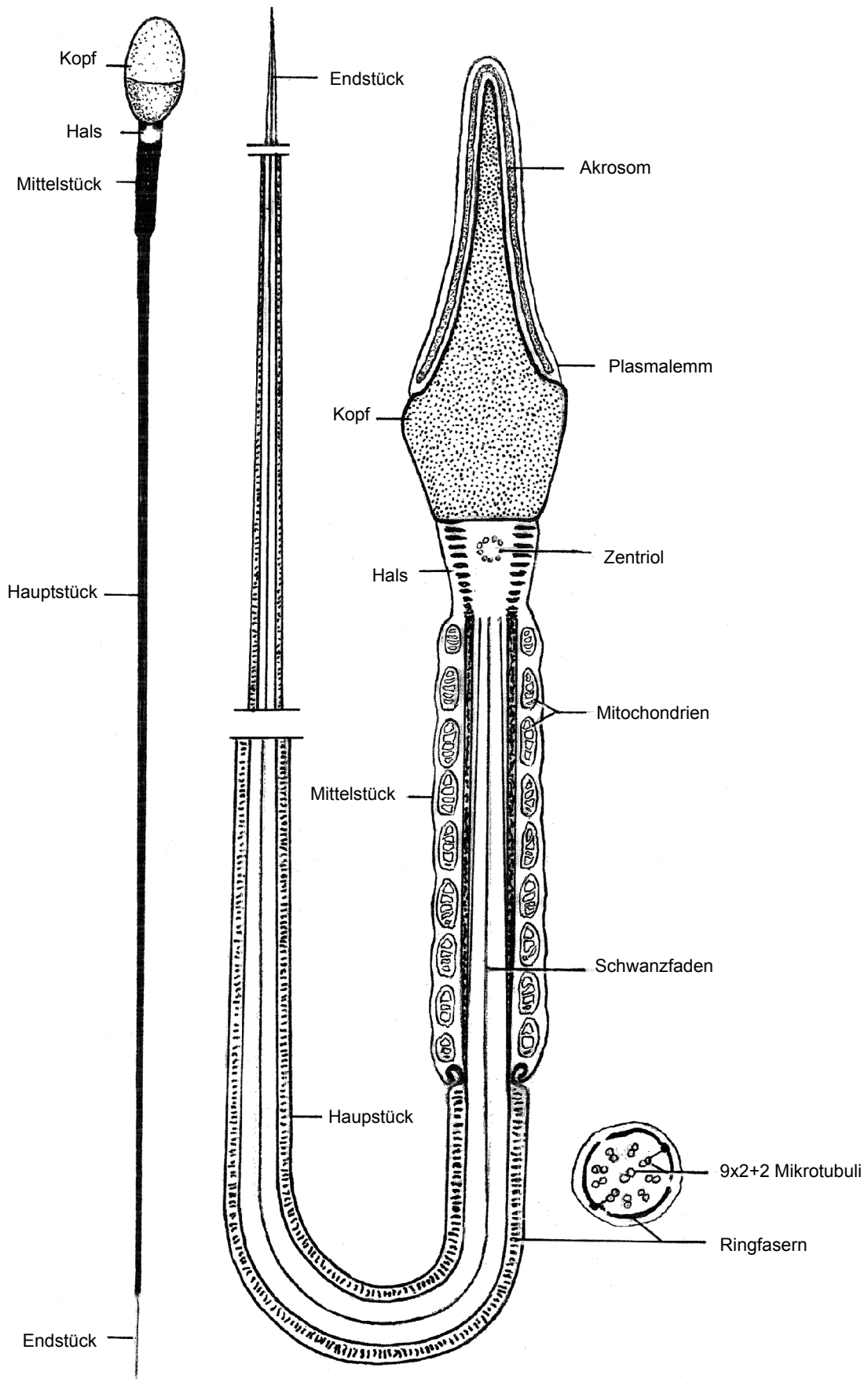


Abb. 5. Reifes Spermium

Unter der **Spermiogenese** versteht man die Differenzierung von Spermatiden zu Spermien. Das reife Spermium (Abb. 5) ist eine frei und aktiv bewegliche Zelle. Sie besteht aus einem Kopf- und einem Schwanzteil. Kopf und Schwanz besitzen als Verbindungsstück den Spermienhals. Vom Golgi-Apparat ausgehend werden die vorderen zwei Drittel des Zellkernes kappenartig vom Akrosom überzogen. Es handelt sich um ein membranumschlossenes Zellorganell, das verschiedene für die Befruchtung wichtige Enzyme enthält. Durch die Freisetzung dieser Enzyme durchdringt das Spermium die Corona radiata und die Zona pellucida. Der Schwanzfaden des Spermiums gliedert sich in Mittelstück, Hauptstück und Endstück. Er verleiht dem Spermium die notwendige Beweglichkeit, um zum Ort der Befruchtung zu gelangen. Die im Mittelstück befindlichen Mitochondrien stellen Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) für die Bewegung bereit. Der Schwanzfaden hat die Struktur eines Kinoziliums (das Mikrotubulmuster von 2 Zentraltubuli, umgeben von 9 peripheren Mikrotubuluspaaren).

Die Entwicklung eines Spermiums aus einer Spermatogonie dauert etwa 74 Tage. Die Spermienlänge beträgt 50 - 60 µm. Sie werden über die Tubuli seminiferi contorti zum Nebenhoden gebracht, wo sie in den Ductuli efferentes und im Ductus epididymidis gespeichert werden und ausreifen. Über den Ductus deferens gelangen die Spermien in die Urethra.

V. Entwicklung der Eizellen = Oogenese

Während der Oogenese wird aus der Oogonie eine reife Oozyte. Der Reifungsprozess beginnt vor der Geburt im fetalen Ovar und wird in der Pubertät abgeschlossen. Die Oogenese setzt sich bis zur Menopause, dem endgültigen Ausbleiben der Monatsblutungen fort.

Die Urkeimzellen differenzieren sich zu Oogonien (Abb. 6). Sie durchlaufen eine Reihe mitotischer Teilungen, um schließlich am Ende des 3. Monats **Zellballen** zu bilden. Sie umgibt eine Schicht flacher Epithelzellen. Es sind die Vorläufer der Follikelepithelzellen.

Einige Zellen differenzieren sich zu größeren Zellen, stets umgeben von Epithelzellen. Das sind die **primären Oozyten** (Abb. 4), die sich zwischen der 12. und 16. Schwangerschaftswoche in der Mark-Rindengrenze der Gonaden ansiedeln. Die Mehrzahl der Oogonien teilt sich in den folgenden Monaten zunächst weiter. Die Gesamtzahl der Keimzellen erreicht im 5. Keimlingsmonat ihr Maximum, die schätzungsweise bei 7 Millionen liegt. Die primäre Oozyte (Abb. 6) bildet mit dem sie umgebenden Epithel den **Primordialfollikel**.

15 - 20 Primordialfollikel beginnen mit dem Einsetzen der Pubertät zu reifen. Das umgehende Follikelepithel wird kubisch. Damit ist der Primordialfollikel ein **Primärfollikel** geworden. Zwischen Oozyte und dem Follikelepithel lagert sich eine aus extrazellulärem, glykoproteinhaltigem Material bestehende Schicht, die sich verdickt und **Zona pellucida** (Abb. 7) heißt. Die Bindegewebszellen um die von Epithel umgebende Oozyte bezeichnet man als **Theca folliculi**.

Durch Zellvermehrung wird das Follikelepithel mehrschichtig und wird nun Granulosaepithel genannt. Die Follikelepithelzellen sind progesteronbildende, endokrine Zellen. Wegen ihrer körnigen Struktur heißen sie Granulosazellen. Es ist der **Sekundärfollikel** entstanden. Mit dem Erreichen einer bestimmten Dicke treten im Follikelepithel Flüssigkeitstropfen auf. Diese fließen zusammen und bilden die **Follikelhöhle**. Diese ist mit **Liquor folliculi** erfüllt. Er enthält das auf die Gebärmutter-schleimhaut wirkende Follikelhormon (Östrogen). Die vollständige Ausbildung der Follikelhöhle lässt den **Tertiärfollikel** entstehen. Die Follikelepithelzellen, die die Oozyte umgeben, bleiben erhalten und bilden den **Cumulus oophorus** (Eihügel). Das der Oozyte am nächsten gelegene Epithel bildet die **Corona radiata**, deren Cytoplasma bis in die Zona pellucida reichen kann. Die Thecahülle gliedert sich jetzt in zwei Bindegewebs-schichten, die **Theca interna**, die reich kapillarisiert ist und de-

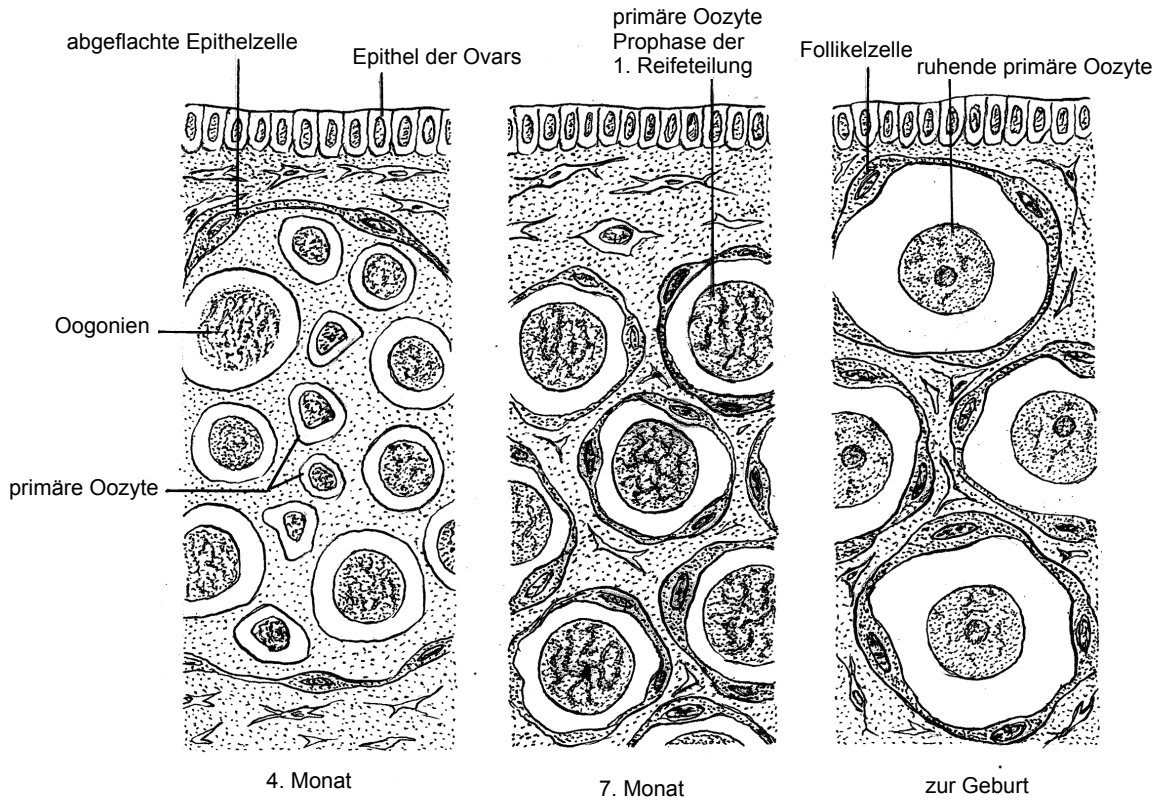


Abb. 6. Verschiedene Entwicklungsphasen im Ovar

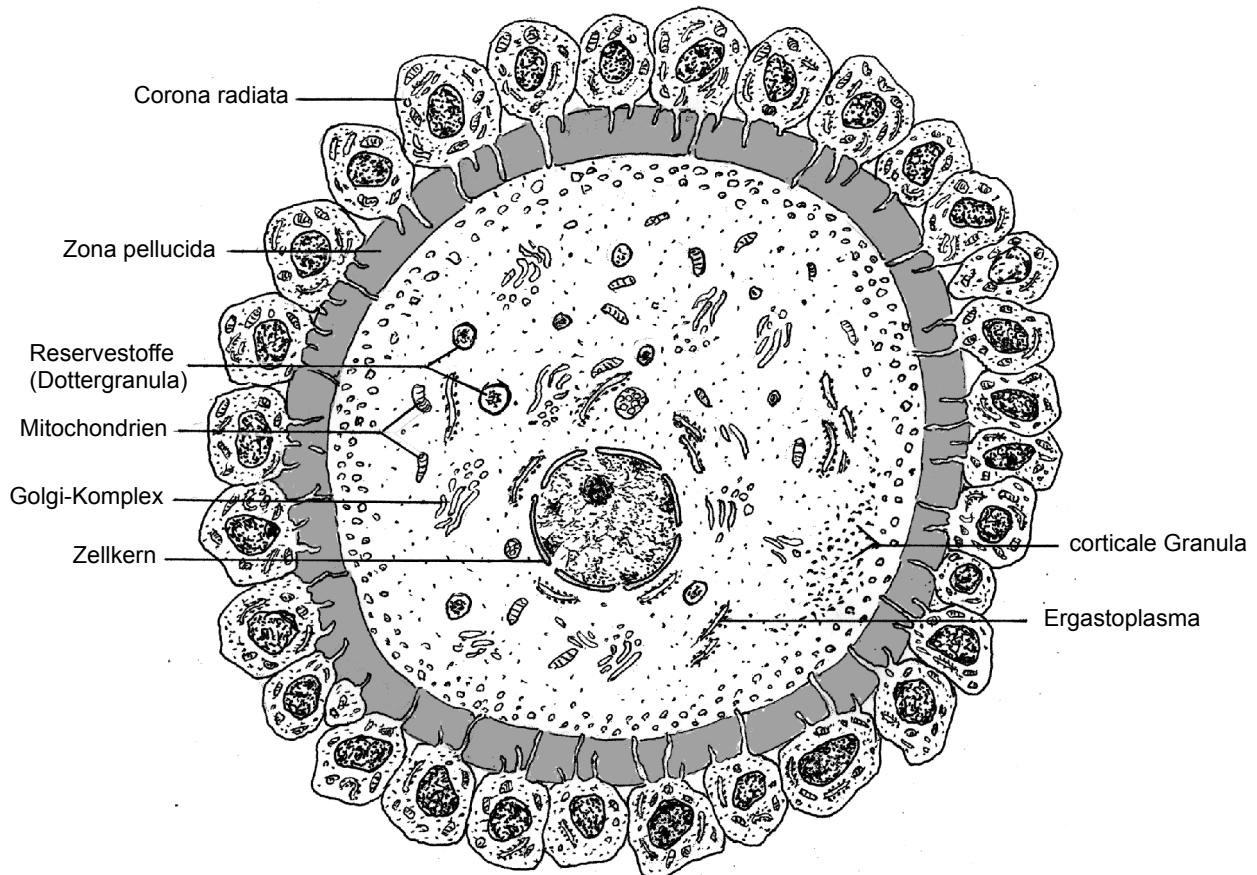


Abb. 7. Reife Eizelle mit Umhüllung

ren Zellen die Stammzellen der Thecaluteinzellen sind, und die **Theca externa**, eine äußere fibröse Schicht.

Es reifen viele Follikel aus, aber nur ein Follikel erreicht die volle Reife = sprungreifer Follikel (Graafscher Follikel). Die 1. Reifeteilung wird kurz vor der Ovulation abgeschlossen. Es entstehen zwei unterschiedlich große Tochterzellen mit je 23 Chromosomen. Als Ergebnis liegt die **sekundäre Oozyte** (Abb. 4), die das gesamte Cytoplasma erhält, und das **1. Polkörperchen** vor. Dieses liegt zwischen der Zona pellucida und der Zellmembran der sekundären Oozyte. Die 2. Reifeteilung schließt sich direkt an die 1. Reifeteilung an und zwar, wenn die Eizelle bei der Ovulation aus dem Ovar ausgestoßen wird. Die 2. Reifeteilung wird nur vollendet, wenn die Oozyte befruchtet wird. Dann erfährt das 1. Polkörperchen ebenfalls eine Teilung, so dass sich zwischen Zona pellucida und der Zellmembran nun 3 Polkörperchen befinden.

Der Follikel nach der Ovulation

Die Wand des Follikels bleibt im Eierstock. Die Spannung der Wand lässt nach, sie faltet sich. Aus den Kapillaren der Theca interna blutet es in die Follikelhöhle hinein. Es entsteht zunächst kurzzeitig ein Corpus rubrum. Auch Granulosazellen wandern von Gefäßen der Theca interna begleitet in die Follikelhöhle ein. Unter dem Einfluss des luteinisierenden Hormons (LH) wandeln sich die Granulosazellen zum **Corpus luteum**, dem Gelbkörper, um. Bei Nichtbefruchtung bildet sich das Corpus luteum nach 10 Tagen (26. Tag) wieder zurück. Im Blutspiegel sinkt das Progesteron ab. Die Spiralarterien der Uterusschleimhaut ziehen sich zusammen, das Gewebe stirbt durch Blutleere ab und wird zusammen mit dem Blut ausgestoßen = **Menstruation**.

Das Corpus luteum menstruationis bildet sich zu einer Narbe zurück, die Corpus albicans bezeichnet wird. Bei Befruchtung bleibt das Corpus luteum erhalten und produziert 4 Monate lang Progesteron. Es ist das Corpus luteum graviditatis entstanden. Danach produziert die Plazenta selbst Progesteron.

Das Ovar ist eine endokrine Drüse, die zwei Hormone, Follikelhormon und Corpus luteum-Hormon bildet. Der Ovarialzyklus wird vom Hypophysenvorderlappen gesteuert. Dafür sind das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) zuständig. FSH hilft den Primordialfollikeln bei der Reifung. LH ist bei der Ovulation beteiligt und stimuliert die Progesteronbildung (Abb. 8).

Der ovarielle Zyklus bestimmt den menstruellen Zyklus. Die Uterusschleimhaut besteht aus einem einschichtigem Zylinderepithel und einer darunter liegenden subepithelialen Bindegewebschicht. Die so aufgebaute Schleimhaut ist das Endometrium. Unter ihr liegt glatte Muskulatur als stärkste Schicht, Myometrium. Der Peritonealüberzug wird Perimetrium genannt. Die Schleimhaut des Uterus besteht aus zwei Schichten. Der Muskulatur benachbart ist die **Basalis** (1 mm dick), darüber liegt die **Funktionalis** (5 mm dick).