

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Universitätsspital Basel

(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. H.-F. Zeilhofer)

Embryonale Entwicklungsbewegungen

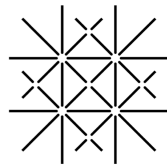
MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Advanced Studies (MAS) in Cranio Facial Kinetic Science

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät der Universität Basel



von

Beatrix Schlageter

Basel

unter der Leitung von

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. H.-F. Zeilhofer

14.02.2014

Für Joël, Elya, Lenya, Janis und Jonah

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	1
2. Einleitung	3
3. Alte und neue Konzepte der Embryologie	3
4. Ausgangslage: Embryogenese	6
4.1 Von der Konzeption bis zur Implantation in die Uteruswand	6
4.2 Bildung und Differenzierung der Blastocyste	8
4.2.1 Die Implantation	9
4.2.2 Die Bildung der craniocaudalen Körperachse	9
4.3 Der zweischichtige Keim: Ektoderm und Endoderm	10
4.3.1 Die Bildung der Amnionhöhle	10
4.3.2 Die Bildung des Dottersacks	11
4.3.3 Die Bildung und die Differenzierung der Chorionhöhle	11
4.3.4 Die Differenzierung der Keimscheibe	12
4.3.5 Der Primitivstreifen	13
4.4 Die Gastrulation: Die Festlegung der Körperlängsachse und Bildung der Keimblätter entwickelt sich in der dritten Woche.	13
4.4.1 Die Auswanderung von Epithelzellen: Die Entstehung des Ektoderms, des Mesoderms und des Endoderms	13
4.4.2 Die Chorda dorsalis und die Differenzierung zur Neuralplatte am 19.Tag	14
4.5 Die Neurulation	15
4.6 Die Differenzierung des Mesoderms, die Bildung der Somiten und des Zöloms	15
4.7 Die Modifikation der Körperform in der fünften Woche	16
4.8 Regionale Differenzierungen in der sechsten Woche	16
4.9 Regionale Differenzierungen in der siebten Woche	17
4.10 Regionale Differenzierungen in der achten Woche	18
4.11 Spezielle Organogenese: Kopf-Gesicht-Schlund	18
4.11.1 Die Entwicklung der Schlundtaschen	20
4.11.2 Die Entwicklung der Zunge in der vierten Woche	21
4.12 Organogenese: Lage, - Form - und Strukturdifferenzierungen	21
4.12.1 Die embryonalen Abfaltungen anfangs der vierten Woche	22
4.12.2 Die Abfaltung in der Medianebene	22
4.12.3 Die Abfaltung in der Transversalebene	23
4.12.4 Die Entwicklung des Gesichts in der vierten bis achten Woche	24

4.12.5 Die Entwicklung der Nasenhöhlen am 37. Tag	24
4.12.6 Die Entwicklung des primären und des sekundären Gaumens	25
5. Zentrale Fragestellung: Was sind Entwicklungsbewegungen und wie äussern sie sich	26
5.1 Zelluläre Entwicklungsbewegungen	26
5.1.1 Gametogenese	27
5.1.2 Meiose	28
5.1.3 Mitose	30
5.1.4 Entwicklungsbewegungen im Cytoplasma	34
5.1.5 Zellorganellen	35
5.1.6 Entwicklungsbewegungen der Zellmembran: Das Fluid mosaic Model	37
5.1.7 Zellkommunikation	39
5.2 Entwicklungsbewegungen des Genoms	41
5.2.1 Evolution	41
5.2.2 Aufbau der Gene	45
5.2.3 Einige Entwicklungs-Genfamilien	45
5.2.4 Wachstumsfaktoren	46
5.2.5 Entwicklungsgenetik-Forschung	46
5.3 Entwicklungsbewegungen der Gestalt: Lage, Form, Struktur	47
5.3.1 Die Gestalt verändert sich durch Migration und Gastrulation	47
5.3.2 Die Segmentation, die strukturelle Grundlage	48
5.3.3 Die Auswirkung von Druck -, Zug - und Scherkräften	48
5.4 Embryonale Entwicklungsbewegungen am Beispiel des Herzorgans	50
5.4.1 Die Bildung der Herzschleife	51
5.4.2 Molekulare Regulation	53
5.4.3 Entwicklung der Herzsepten	53
5.4.4 Die Entwicklung des Reizleitungssystems des Herzens	54
5.4.5 Zusammenfassung	54
5.5 Entwicklungsbewegungen des Embryos selbst	55
6. These I	61
6.1 Rechtsgutachten im Auftrag des BAG	63
7. These II	64
8. Ausblick	67
9. Curriculum Vitae	69

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BMP	Bone morphogenic protein
Cdk	Cyclinabhängige Proteinkinase
CHARGE	Coloboma heart defect, atresia of choanae retarded growth, genital anomalies and ear abnormalities
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EEK	Eidgenössische Ernährungskommission
EMT	Epithelial-Mesenchymale Transition
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
EXT1	Extosin Glycotransferase
FGF	Fibroblast growth factor
FGFR3	Fibroblast growth factor receptor
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HCG	Human Choriongonadotropin
HOX-Gene	Homöobox Gene
KISS	Kopfgelenk indizierte Symmetriestörung
LKG	Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte
MCFKSc	Master in Craniofacial Kinetic Science
M-Phase	Metaphase
mRNA	Messenger Ribonucleinsäure
Notch	Nuclear pore complex
Oct4	Octamer binding transcription factor
PDGF	Plated derived growth factor
tRNA	Transfer Ribonucleinsäure
Xist	X inactive specific transcript
VEDGF	Vascular endothelialderived growth factor
Wnt	Wingless Int-Gen

1. Abstract

Dynamische Bewegungen formieren sich in kleinsten Grössendimensionen, äussern sich in Form von Stoffwechselbewegungen innerhalb der Zellen und im Zellverband. Diese Stoffwechselbewegungen werden initiiert einerseits durch genetische Informationen, welche dem Erhalt dieser Vorgänge dienen und andererseits, insbesondere beim Embryo, durch mechanische Faktoren wie Druck-, Zug- und Scherkräfte in nachbarschaftlichen Lagebeziehungen der Zellen. Form, Struktur und Lage stehen untereinander in Beziehung. Ihre Modifikationen sind Entwicklungsbewegungen. So gestalten sich durch zelluläre und genetisch initiierte Entwicklungsbewegungen Organe, welche zu körperlichen Bewegungen führen. Es ist ein multifaktorielles und komplexes Geschehen.

2 Thesen sind dieser Arbeit vorgestellt:

I. Das Risiko einer Fehlbildung im orofacialen Bereich lässt sich minimieren:

Exogene Faktoren sind an der Entwicklung von Fehlbildungen beteiligt.

Gemäss verschiedenen Studien, wie derjenigen vom Bundesamt für Gesundheit, 1996, kann eine gezielte Prävention, vor allem der Folsäure-Substitution, wesentlich zur Minimierung von Fehlbildungen im orofacialen Bereich beitragen. Ein Rechtsgutachten verneint jedoch (2006) eine generelle Substitution in Lebensmitteln. Andere Studien belegen unter anderem bei Einnahme von bestimmten Medikamenten eine Kontraindikation für eine Folsäuresubstitution. Prävention beeinflusst die genetische Komponente nicht.

II. Neue Erkenntnisse aus der Genforschung: Endogene Faktoren sind bei der Entwicklung einer Fehlbildung nicht immer dominant.

Die Mehrzahl der Fehlbildungen im orofacialen Bereich haben heterogene Ursachen. Sie erweisen sich in Kombination mit ungünstigen exogenen Faktoren als Auslöser für eine Fehlbildung. Die Rolle von Umweltfaktoren spielt in Bezug auf die Epigenese bei der Entstehung einer Fehlbildung eine Rolle.

Entwicklungsbewegungen äussern sich zellulär, im Genom, in der Gestalt, im Organ und in der Bewegung des Embryos selbst.

Zu den zellulären Entwicklungsbewegungen gehören die planmässige Zellteilung, das Kopieren genetischer Information und die Weitergabe der Information an die nächste Zellgeneration. Die Bewegungen des Zellstoffwechsels ermöglichen den Bedarf an Energie für die Bewegungen im Zellkern, im Cytoplasma, den Organellen, der Zellmembran und der Signalübertragung.

Das Genom beinhaltet die gesamte Bibliothek genetischer Informationen von 65.000-80.000 Genen welche in der DNA gespeichert sind. Die Entwicklungsbewegungen der

Gene sind: Duplikation und Replikation, Transkription, Translation, Spezifikation und Expression mit einem zeitlichen und einem funktionellen Verlauf. Dieser ist hierarchisch festgelegt. Ein einzelnes Gen kann durch Mutation verändert werden. In der Folge können Nucleotide ausgetauscht, entfernt, deletiert oder verdoppelt werden. Dadurch wird die Aktivität und die Stabilität eines Gens verändert. Es gibt spezifische Gene, Signalproteine und Wachstumsfaktoren, welche bei der Zellspezifizierung der embryonalen Morphogenese wichtig sind.

Die Gestalt, das Erscheinungsbild des Keims, wandelt sich ständig infolge der Modifikation an neue intra - und extraembryonale Bedingungen. Signalproteine initiieren die Musterbildung für die drei Keimblätter: Das Endoderm, das Mesoderm und das Ektoderm und ihre Derivate. Eine erste Achsenbildung durch den Primitivstreifen erlaubt eine räumliche Polarität in der sagitalen und der transversalen Ebene. Die strukturelle Grundlage der Gestaltung geht primär vom Rumpf aus. Das Prinzip ist die Metamerie, die Segmentierung in Somiten. Die Gastrulation beinhaltet den Prozess der Umstülpung der Keimscheibe, der lateralen, der antero-posterioren und der sagitalen Abfaltung.

Infolge der Abfaltung des Neuralrohrs und dem starken Wachstum des Zentralnervensystems nach cranial, verlagert sich die Herzanlage nach caudal; dem beginnenden Descensus cordis und dreht sich relativ zum Embryo um 180°. In der fünften Woche bildet sich die Herzscheife. Die Verlagerung der Herzräume und die Unterteilung durch Septen und Klappen bilden die Struktur. Daraus ergibt sich die Art der Kontraktionen, des Rhythmus und die Stellung als eigenständiger Mittelpunkt des Kreislaufsystems.

Eine Bewegung ist das Resultat einer zeitlichen Ortsveränderung. Vorerst zeigen sich die Bewegungen durch Zuckungen durch den ganzen Körper, Massenbewegungen oder Reflexe. Später können schwimmende Bewegungen im Amnion beobachtet werden. Drehungen und Rotationen der Organanlagen betreffen immer den ganzen Embryo. Einerseits lösen Bewegungen der Mutter Kindsbewegungen aus, andererseits auch die inneren Bewegungen des Embryos selbst.

Entwicklungsbewegungen sind nicht linear, sondern mehrdimensional. Sie stellen eine adaptive Antwort auf die jeweiligen Lebensbedingungen dar.

2. Einleitung

Diese Masterarbeit soll für Therapeuten, Pflegefachfrauen und- männer und interessierten Laien eine physiologisch-anatomische Orientierung sein; ein Beitrag für das Verstehen der menschlichen Entwicklungsbewegungen, soweit bekannt, anhand von systematischen Folgerungen. Das Wissen um die dauernden Anpassungen des Embryos an intra- und extraembryonale Gegebenheiten, soll ein Eindruck von der Komplexität der menschlichen Entwicklung während den ersten acht Wochen vermitteln. Manche Fragen bleiben jedoch trotz immensem Faktenwissen weiterhin noch nicht geklärt. Entwicklungsvorgänge auf molekularer Ebene können noch nicht vollständig beschrieben werden (Radlanski 2011, S. 53). Ein Anliegen dieser Arbeit ist, dieses Thema mittels Strukturierung und Analyse auf wissenschaftlicher Basis zu objektivieren.

Im Umfeld der Universität von Basel wird intensiv geforscht. Professor Dr. Werner Arber hat 1978 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für seine Entdeckung in der Molekulargenetik erhalten. Stammzellenforschung dient der Entwicklung von Medikamenten und zur Aufklärung teratogener Prozesse. Professorin Dr. med. Erika Bühler-Zdansky und Professor Dr. med. Hans-Jakob Müller forschten im Forschungslabor Humangenetik am Basler Kinderspital. Das Hightech Forschungszentrum der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals, Basel, unter der Leitung von Professor Dr. med. Dr. dent. Dr. h.c. H.-F. Zeilhofer und PD Dr. med. Dr. dent. K. Schwenzer-Zimmerer, Leiterin des Zentrums für orofaciale Fehlbildungen, betreibt klinische Forschung auf hohem Niveau auf dem Gebiet der Entwicklung und dem Wachstum von angeborenen Fehlbildungen im orofacialen Bereich insbesondere der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. Prä- und postoperativ werden über die Zeit Daten gescannt, gesammelt und analysiert mittels 3D-Oberflächenscanner. Mathematische Modellierung und Simulation des Gesichtsschädels dient der operativen Navigation (High-Tech-Forschungszentrum des Universitätsspitals Basel 2013).

3. Alte und neue Konzepte der Embryologie

Im 20. Jahrhundert entwickelte sich die Embryologie „von einer beschreibenden Wissenschaft zu einer Disziplin, welche mit molekularbiologischen Methoden arbeitet“ (Sadler 2008).

Aristoteles von Stagira (384 v.Chr.-322 v.Chr.) wird heute als Begründer der empirischen Wissenschaft betrachtet (O’Rahilly & Müller 1999, S. 171). Seine naturwissenschaftliche Schrift: „*De generationem animalum*“ ist im 4. Jahrhundert vor Chr. entstanden und beschäftigt sich mit der Entstehungsgeschichte von Tieren und Menschen, deren Zeugung und embryonaler Entwicklung und mit der Vererbungslehre (Peck,

1963). Johannes Meckel (1781-1833), Karl Ernst Baer (1792-1876) und Fritz Müller (1821-1897) erforschten die Frühentwicklung von Tieren noch ohne anatomische Methoden (O’Rahilly & Müller 1999, S.18/26). Der Zoologe Ernst Haeckel (1834-1919) stellte anhand von Vergleichen mit der Entwicklung von Tieren ein „Biologisches Grundgesetz“ auf. Die Präparate von Haeckel waren undeutlich und vom selben Druckstock (Radlanski 2011, S. 55 und O’Rahilly & Müller 1999, S. 26). Der Sachverhalt des Evolutionsgedankens und des „Bioenergetischen Grundgesetzes“ beruhte somit nicht auf Beobachtungen. Wilhelm His der Ältere (1831-1904) erarbeitete als Erster die Grundlagen einer systematischen Untersuchung des Embryos durch dreidimensionale Rekonstruktionen (O’Rahilly & Müller 1999, S. 17). Dieser Ansatz wurde durch die Erfindung des Mikroskops und durch bessere Konservierungsmethoden möglich (Sadler 2008, S. 4). Der Zoologe Portmann (1897-1982) befasste sich unter anderem auch mit dem Thema der vergleichenden Morphologie der höheren Säugetiere, das Tier als sozialer Begleiter unter anderem. Er stellte 1956 die These auf vom Menschen als „physiologische Frühgeburt“ und „sekundärem Nesthocker“. Franz Keibel ordnete 1908 in einer Normentafel alle damals bekannten menschlichen Embryonen in einer Entwicklungsreihe an (O’Rahilly & Müller 1999, S. 17/18). Die Kenntnislücken wurden damals grösstenteils behoben durch das von P. Mall gegründete „Departement of Embryology of the Carnegie Institution of Washington“, benannt nach dem Industriellen und Philantropen A. Carnegie (Drews 1993, S. 40). Die Carnegie Stadien 1-23 sind definierte Einteilungen der Entwicklung von menschlichen Embryonen. Dabei werden die grösste Länge und das Alter miteinander in Beziehung gesetzt. George Streeter legte 1948 beschreibende Entwicklungsstadien der menschlichen Entwicklung entsprechend dem zeitlichen Auftreten von Gestaltmerkmalen fest. O’Rahilly & Müller revidierten dieses „*Developmental Horizons I-XXIII*“ (O’Rahilly & Müller 1999, S. 17). Erich Blechschmidt (1904-1992) klassifizierte seine Sammlung nach den Carnegie-Stadien und fügte diese der Sammlung bei (Drews 1993, S. 40). Im 20. Jahrhundert stand in der Forschung die Suche nach den Ursachen von Fehlbildungen im Vordergrund (O’Rahilly & Müller 1999, S. 19). Sie war die treibende Kraft für die Erforschung der Zellen, der Regulation der Entwicklung und der Differenzierung des Gewebes. Manche mythologische Gestalt hat in der Beobachtung von Entwicklungsfehlbildungen ihre Wurzeln. Aristoteles betrachtete sie als vielfältige Abweichungen nach einer vorgegebenen Weise (O’Rahilly & Müller 1999, S. 18). Die Teratologie (griechisch: teratos für Monster) befasst sich mit den Ursachen von Fehlbildungen (O’Rahilly & Müller 1999, S. 18). Die Studie von Paré 1593 weist auf eine Vielfalt von gegenseitigen Beeinflussungen von Kausalursachen hin, welche über Jahrhunderte zurückverfolgt werden können (O’Rahilly & Müller 1999, S. 19). Meckel

der Jüngere analysierte 1812 die damals bekannten Fehlbildungen systematisch. Die Morphologie der Fehlbildungen wurde in der Carnegie-Sammlung von Mall und Meyer 1921 veröffentlicht (O’Rahilly & Müller 1999, S. 19). Seit der Wiederentdeckung der Mendel’schen Vererbungslehre 1900 kam man zur Auffassung, dass die meisten Aspekte der Entwicklung genetisch determiniert sind. Die Wichtigkeit der Umwelteinflüsse sah Warkany et al. in den 1940er Jahren, beispielsweise in der mangelhaften Ernährung der Mutter oder durch Röntgenstrahlen (Warkany 1971).

Die Auswirkungen der Röteln-Epidemie 1940 in Australien waren schockierend. Der australische Arzt Norman Gregg entdeckte 1941 die teratogenen Effekte dieser Infektion und ihre klinische Charakteristik. Parallel zu den Befunden entwickelte sich die Aufklärung der Virusinfektionen und die intensive Forschung nach Impfstoffen. Neue Forschungen klärten das Wissen über Infektionen, welche über die Plazenta erfolgten und den Embryo während den ersten acht Wochen mit einem Risiko von 90% infizierten (O’Rahilly & Müller 1999, S.19).

Eine besondere Rolle für ein intensives Engagement in der Forschung spielte in den späten 50er Jahren das Medikament mit dem Wirkstoff „Thalidomide“ (O’Rahilly & Müller 1999, S.19). Es verursachte schwere Fehlbildungen, vor allem an den Gliedmassen; die Länge der Röhrenknochen von Armen und Beinen war stark reduziert (Sadler 2003, S.4). Im Herbst 1961 zeigten Lenz in Deutschland und McBride in Australien, dass die Phocomelie, wie diese Fehlbildung genannt wird, von der Einnahme von Thalidomide während der Schwangerschaft verursacht wurde (Thalidomide society, 1962). 1902 stellten Sutton und Boveri fest, dass das Verhalten der Chromosomen während der Keimzellbildung und Befruchtung nach der Mendel’schen Vererbungslehre abläuft (Moore & Persaud 2007, S.14). Sie stellten damit die sogenannte Chromosomen-Theorie der Vererbung auf. Daraufhin bewies Garrod als erstes Beispiel diese Theorie anhand der Krankheit Alkaptonurie. Viele Genetiker betrachten Archibald Garrod als Vater der Genetik (Moore & Persaud 2007, S. 14). Bald darauf wurden in der Pränataldiagnostik Chromosomenuntersuchungen eingesetzt. Dabei stellte sich heraus, dass einige Menschen mit angeborenen Anomalien eine abweichende Anzahl von Chromosomen haben. 1959 zeigten Lejeune et al. dass Kinder mit Trisomie 21 statt der üblichen 46 Chromosomen deren 47 in ihren Körperzellen aufweisen (Mégarbaré et al. 2009).

Transplantationsexperimente lieferten erste Erkenntnisse über Induktionsbeziehungen zwischen Geweben. Dabei wurden Signalmoleküle radioaktiv markiert. Insbesondere wurden diese Erfolge möglich durch neue Innovationen von autoradiographischen Techniken (Sadler 2008, S.4). Die Genforschung brachte alle Parameter bei jeder Spezies, wie der genaue Zeitablauf, die exakte Koordination der Entwicklung verschie-

dener Organe und Gewebe, ihre Form, Position, räumliche Ausrichtung und Grösse auf die Verankerung im Genom. Den Ausschlag dazu gaben die Thesen der Arterhaltung (Darwin 1859) und der identischen Reproduktion, dem therapeutischen Klonen (Moore & Persaud 2007, S. 15).

Heute stehen zahlreiche hochentwickelte Methoden zur Identifizierung von Signalmolekülen zur Verfügung, um die Determination und die Differenzierung zu untersuchen. Die DNA-Technologie und die Stammzellenforschung werden in grossem Masse weltweit eingesetzt, um vielfältigsten Fragestellungen nachzugehen (Moore & Persaud 2007, S. 15). So zum Beispiel die zeitlichen und örtlichen Auswirkungen spezifischer Gene, die molekulare Steuerung der Zellbewegungen, welche zur Morphogenese der embryonalen Entwicklungsbewegungen beitragen. Im Jahre 1995 wurde der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin an Edward Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wieschaus verliehen für die Entdeckung von Genen, welche die Embryonalentwicklung steuern, die Familie der Homöobox-Gene (Moore & Persaud 2007, S.15).

Durch die Entzifferung einzelner Gene und ihrer Interaktion mit Umweltfaktoren nimmt das Verständnis der normalen Entwicklungsprozesse auf molekularbiologischer Ebene zu. Eine Gruppe um Elisabeth Mangold von der Universität Bonn stiess bei einer Studie am 5.8.2012 auf Variationen einzelner Basenpaare im Genom. Dabei entdeckte sie auf sechs verschiedenen Genen eine spezifische Variabilität für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten (Universität Bonn 2012). Die genetischen Forschungen und Studien über die Ursachen von Spaltbildungen sind in der „Genome wide Association“ im weltweiten Austausch verbunden.

4. Ausgangslage: Embryogenese

4.1 Von der Konzeption bis zur Implantation in die Uteruswand

Die Entwicklung eines Embryos beginnt mit der Befruchtung, der Konzeption; der Vereinigung eines Spermiums mit der Eizelle (Moore & Persaud 2007, S. 5). Sie findet meistens im weitesten Teil der Tube, in der Pars ampullaris statt. Die Eizelle und die sie umgebenden Follikelzellen produzieren Signale, Lockstoffe, welche die Spermien auf die mit einem Hyaluronmantel geschützte Eizelle zuleiten (Sadler 2008, S. 49).

Das Spermium erkennt die Eizelle, durchquert die erste umgebende Schicht, die Corona radiata, mittels der Hyaluronidase. Die Spermien stossen daraufhin auf die zweite umgebende Schicht der Eizelle, die Zona pellucida (Sadler, 2008, S. 50). Enzymatische Reaktionen, wie diejenige des Akrosins, ermöglichen es dem Spermium, zur Eizellmembran vorzudringen (Rohen & Lütjen-Drecoll 2011, S. 26). Mit der Penetration des Spermiums in die Eizelle lösen sich die Membranen von Spermium und Eizelle an

der Penetrationsstelle auf und das Spermium dringt in das Cytoplasma der Eizelle ein. Ein Calciumanstieg im Cytoplasma der Eizelle breitet sich über die ganze Eizelle wellenförmig aus (Moore & Persaud 2007, S. 39). Dies scheint die Voraussetzung für die aktivierenden Vorgänge in der Eizelle zu sein, wie beispielsweise auch der Polyspermieblock (Moore & Persaud 2007, S. 41). Die Zellmembran ist nun für weitere Spermien nicht mehr permeabel. Während der Schwanz- und der Halsabschnitt schnell im Cytoplasma degenerieren, verdichtet sich der Kopf zum männlichen Vorkern. Die Oocyte wird gleichzeitig aktiviert um die zweite Reifeteilung der Meiose zu vollenden mit der Bildung eines weiblichen Vorkerns. Erst jetzt ist die Eizelle bereit für den Befruchtungsvorgang (Moore & Persaud 2007, S. 41). Die Oocyte hat nun zwei haploide Vorkerne. Mit der Fusion der Vorkerne beginnt unmittelbar die DNA-Replikation welche den normalen diploiden Chromosomensatz mit 46 Chromosomen wieder herstellt. Dabei wird auch das Geschlecht des Embryos bestimmt. Aus einem X-Chromosom tragenden Spermium entsteht ein weiblicher, aus einem Y-tragenden ein männlicher Embryo. Dieser Vorgang sorgt für die genetische Variabilität der menschlichen Spezies durch eine Neuverteilung der mütterlichen und der väterlichen Chromosomen (Moore & Persaud 2007, S. 42). Der 24-stündige Befruchtungsvorgang ist abgeschlossen und aus der Ootide ist die Zygote (griechisch: vereinigt, verbunden) entstanden (Langenscheidt 2012).

Bei der folgenden ersten Teilung der Zygote werden die Chromosomen rasch in der Teilungsspindel angeordnet, damit nach der Fusion der Vorkerne keine gemeinsame Kernmembran entstehen kann (Moore & Persaud 2007, S. 42). Dies ist die Voraussetzung für die mit dem Stoffwechsel der Ootide beginnenden Furchungsteilungen (Moore & Persaud 2007, S. 44). Bei der Passage der Zygote durch die Tube Richtung Uterus teilt sich die Zelle mehrmals mitotisch von zwei, auf vier, auf acht, auf zweiunddreissig Blastomeren und wird nun als Morula (Maulbeere) bezeichnet (siehe Abb. 1). Die Furchungsteilungen entstehen durch Zellabschnürungen. Dadurch werden die Blastomeren mit jeder Furchung kleiner. Es ist eine schnelle, intrazelluläre Expansion, welche vorerst ohne sichtbare Volumenzunahme der Morula vor sich geht. Die Zona pellucida hält deren Gesamtumfang bis zur Implantation gleich gross (Moore & Persaud 2007, S. 45). Die Furchung erzeugt im Innern der Morula eine grosse Oberfläche durch kleinste Hoch- und Tiefreliefs an den Grenzmembranen, wo der Stoffwechsel stattfindet. Dadurch ist die Furchung auch ein Teil des Aktivierungsprozesses des Stoffwechsels. Die Blastomeren formieren sich zu einer kompakten Zellkugel. Diese Kompaktierung ermöglicht den Blastomeren engere Zell-Zell-Kontakte. Auf diese Weise bildet sich die spätere Zellmasse: Der Embryoblast, die innere Zellmasse und der Trophoblast aus der äusseren Zellschicht. Die Morula erreicht drei Tage nach der Befruchtung das

Uteruslumen (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 27).

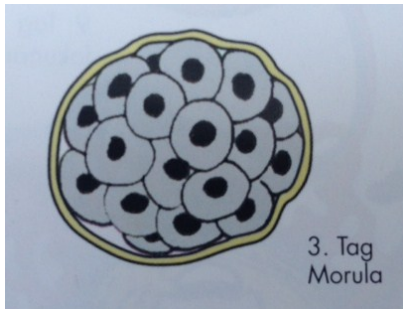


Abb. 1: Morula 3. Tag nach der Konzeption. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll, 2012, S. 165 Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart

4.2 Bildung und Differenzierung der Blastocyste

Etwa am vierten Tag bildet sich im Interzellularraum der Blastocyste ein mit Flüssigkeit gefüllter kleiner Raum mit wasserlöslichen Stoffwechselprodukten. Durch Osmose kann nun die intrazelluläre Substanz von extrazellulär minim Wasser aufnehmen. Diese übt bei gleichbleibendem Volumen einen Druck auf die, je nach ihrer Lage, unterscheidbaren Blastomeren aus. Dadurch entstehen zwei deutlich unterscheidbare Gruppen von Zellen. Die im Innern der Blastocyste eng aneinander liegenden Zellen bilden die innere Zellmasse (Moore & Persaud 2007, S. 46). Aus ihr entstehen alle Zellen des embryonalen Körpers. Deshalb wird sie als Embryoblast bezeichnet. Die äussere Zellschicht, mit eher flachen Epithelzellen, wird später als Trophoblast (griechisch: Ernährung) bezeichnet und bildet später den embryonalen Teil der Plazenta (Moore & Persaud 2007, S. 47).

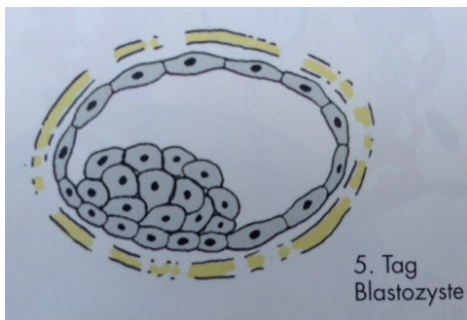


Abb. 2: Blastocyste 5. Tag nach der Konzeption. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll, 2012, S. 165, Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart

Die Blastocyste (siehe Abb. 2) entwickelt sich weiter einerseits zum Keim und andererseits zur Blastocystenhöhle. Diese ist mit Flüssigkeit gefüllt. Damit entstehen zwei Pole. Die Blastocyste bewegt sich zwei Tage lang frei im Uterus und wird dabei vom Uterussekret ernährt und nimmt schnell an Grösse zu. Die Zona pellucida löst sich daraufhin auf. Am sechsten Tag heftet sich die Blastocyste, meistens mit dem Trophoblast, an die Uterusschleimhaut an. Danach profilieren sich die Zellen des Trophoblasten und differenzieren zu zwei Schichten (Moore & Persaud 2007, S. 47).

4.2.1 Die Implantation

Am sechsten Tag dringen Fortsätze des Synzytiotrophoblasten in das Endometrium der Uteruswand und in das darunterliegende Bindegewebe ein (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 27). Nach der ersten Woche hat sich der Synzytiotrophoblast oberflächlich invasiv meistens im Fundusbereich des Uterus implantiert und wird nun vom mütterlichen Gewebe ernährt (siehe Abb. 3). Enzyme ermöglichen ihm bis am zehnten Tag die Auflösung von mütterlichem Gewebe und eine Einnistung ins Endometrium. Die Trophoblastzellen produzieren nach der Implantation HCG, das Human Choriongonadotropin. Es bewirkt die Rückbildung des Gelbkörpers im mütterlichen Ovar und verhindert damit die Abstossung des Keims. Der Nachweis von HCG im mütterlichen Urin wird als Grundlage für Schwangerschaftstests benutzt (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 29).

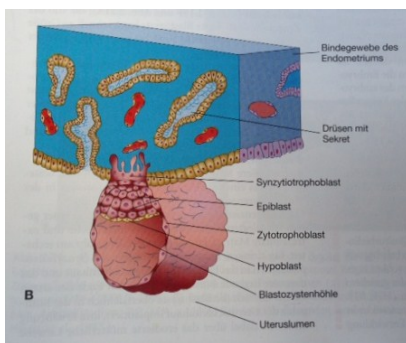


Abb. 3: Beginn der Implantation und der Differenzierung des Embryoblasten 6. Tag nach der Konzeption. In Anlehnung an Moore & Persaud, 2007, S. 48b, Verlag Urban & Fischer, München

4.2.2 Die Bildung der craniocaudalen Körperachse

Kurz nach der Implantation bildet sich zwischen dem Embryoblast und der Blastozystenhöhle eine neue Schicht von Zellen, der Hypoblast. Die übrigen Zellen des Embryoblast formieren sich zu einem mehrreihigen Epithel, dem Epiblast. Zwischen diesen beiden Schichten entsteht eine Basalmembran (Moore & Persaud 2007, S. 53). Es ist dies anfangs der zweiten Woche eine erste fixierte Ausrichtung der craniocaudalen Körperachse (Sadler 2008, S. 78). Der Keim, der Embryoblast, besteht nun aus einer zweischichtigen Keimscheibe:

Der Epiblast: Er ist der Amnionhöhle zugewandt und bildet ihren Boden. Dadurch wird in diesem Stadium schon die dorsale Seite des Keims festgelegt.

Der Hypoblast: Er bildet das Dach der mit Flüssigkeit gefüllten Blastozystenhöhle, ist dem Dottersack zugewandt und befindet sich deshalb auf der ventralen Seite des Keims (Moore & Persaud 2007, S. 54).

4.3 Der zweischichtige Keim: Ektoderm und Endoderm

4.3.1 Die Bildung der Amnionhöhle

Aus der Blastocyste gehen zwei Schichten hervor: Das Endoderm und das Ektoderm. Die Blastocyste entwickelt sich zylinderförmig. Die Form eines Zylinders ergibt sich durch zirkuläre Abschnürung (Sadler 2008, S. 115).

Die Anlage der Amnionhöhle entsteht als Raum zwischen Zytotrophoblast und Embryoblast. Sie wird durch Amnioblasten ausgekleidet. Das Amnion ist die spätere Fruchtblase, gefüllt mit Fruchtwasser (Moore & Persaud 2007, S. 66). Ein Teil der Zellen aus der inneren Zellmasse bildet durch nexusartige Verbindungen den Embryoblast. Die äusseren Zellen lagern sich zusammen und bilden durch diese Compaction den Trophoblast. Es ist dies die zweite Differenzierung. Die hellen Zellen des Embryoblasten sind pluripotent. Aus dem Trophoblast bilden sich die extraembryonalen Gewebe (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 27-30). Die nun folgende Differenzierung des Embryoblast wirkt sich gestalterisch aus. Der Trophoblast entwickelt sich zentripetal; aus ihm bildet sich die Plazenta. Der Embryoblast entwickelt sich zentrifugal. Er differenziert sich weiter durch Induktion zum Hypoblast und zum Epiblast, dem extraembryonalen Gewebe. Diesen Vorgang nennt man Gastrulation. Das extraembryonale Gewebe, der Hypoblast, wächst rasch in das Blastocoel hinein. Es dient als Schutz und zur Ernährung für den sich entwickelnden Embryo (Sadler 2008, S. 43).

Aus dem Hypoblast bildet sich das extraembryonale Endoderm mit dem Dottersack-Endoderm und aus dem Epiblast bildet sich einerseits das Amnionepithel und andererseits differenziert sich der embryonale Epiblast Richtung embryonales Gewebe, dem embryonalen Epiblast mit einerseits embryonalem Ektoderm und andererseits der Bildung des Primitivstreifens (siehe Abb. 4). Eine weitere Musterbildung zeichnet sich ab, (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 43).

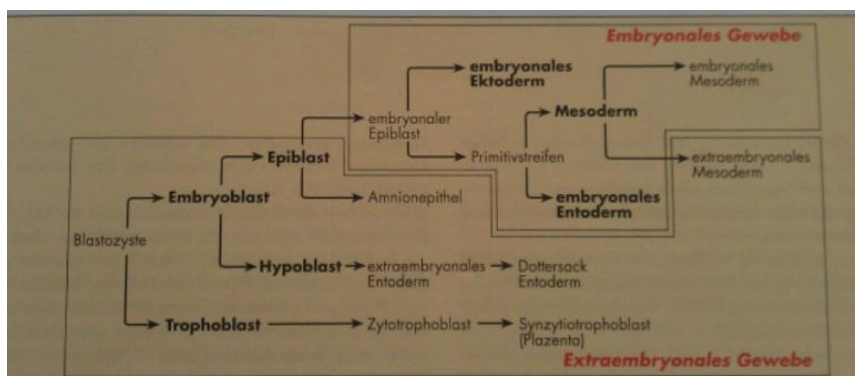


Abb. 4: Embryonales Gewebe, extraembryonales Gewebe. In Anlehnung an Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 43, Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart

4.3.2 Die Bildung des Dottersacks

Unter dem Hypoblast, innerhalb der Blastocystenöhle, bildet sich das Dottersackepithel. Die Keimscheibe trennt dadurch die Amnionöhle vom Dottersack ab. Der Trophoblast bildet eine innere Schicht, den Zytotrophoblast, und eine äussere Schicht, den Synzytiotrophoblast, ein Netzwerk eines extraembryonalen Mesoderms mit grossen interzellulären Lagunen (Magma cellulare) (Moore & Persaud 2007, S. 56). Die Keimscheibe mit dem Amnion und dem Dottersack wächst zentripetal rasch und löst sich immer mehr von der Innenseite des Trophoblasten ab. Damit entsteht ein neuer Raum, das extraembryonale Zölom, welches sich als extraembryonales Mesoderm auf der äusseren Seite des Amnions und des Dottersacks ausbildet (Moore & Persaud 2007, S. 56).

4.3.3 Die Bildung und die Differenzierung der Chorionöhle

Extraembryonales Mesoderm füllt den Raum aus zwischen Trophoblast und Dottersackmembran. Die dabei entstehenden Hohlräume verbinden sich zum extraembryonalen Zölom, der Chorionöhle (Moore & Persaud 2007, S. 56). Das Mesoderm, welches die Chorionöhle auskleidet, wird als extraembryonales parietales Mesoderm bezeichnet oder extraembryonale Somatopleura. Das Mesoderm, welches den Dottersack und das Amnion umgibt, wird als extraembryonales viscerales Mesoderm, als Visceropleura, bezeichnet. Der Synzytiotrophoblast produziert das Hormon Choriongonadotropin (hCG). Die Aktivität des Gelbkörpers im Ovar der Schwangeren stabilisiert sich dadurch. Dies hat eine Erhaltung der Schwangerschaft durch die Sekretion von Oestrogen und Progesteron zur Folge. Ende der zweiten Woche kann im Urin der Nachweis von hCG erbracht werden (Moore & Persaud 2007, S. 58/59).

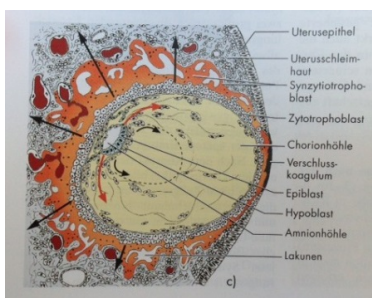


Abb. 5: Lakunäres Stadium, Trophoblastdifferenzierung. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll 2012, S. 30c, Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart

Infolge des starken Wachstums des Chorions, bildet der Keim am zwölften Tag auf der inneren Oberfläche des Uterus eine leichte Vorwölbung und im Innern des Chorions entstehen erste Chorionzotten. Sie initiieren damit am 13./14.Tag die plazentare Zottenbildung. Einzelne mit mütterlichem Blut angefüllte Lakunen treten auf. Sie bilden

zusammen ein Netzwerk und eröffnen mütterliche Blutgefäße, ein erster uteroplazentärer Kreislauf entsteht (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 32). (siehe Abb. 5).

An einer Stelle der Aussenseite der Keimscheibe, dem späteren Steiss, bildet sich eine Verbindung zwischen Chorion und der Keimscheibe, der sogenannte Haftstiel. Dieser bildet eine morphologische Grundlage der späteren Nabelschnurgefäße und dient damit dem Transport von Nährstoffen zur Keimscheibe. Damit ist auch eine Drehung der Keimscheibe zur Uteruswand verbunden. Der Dottersack ist phylogenetisch wichtig. Der primäre Dottersack bildet sich alsbald zurück, der sekundäre Anteil wird später in die Nabelschnur aufgenommen (Moore & Persaud 2007 S. 59).

4.3.4 Die Differenzierung der Keimscheibe

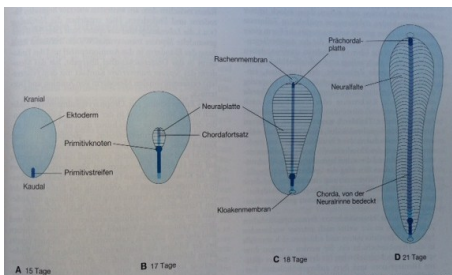


Abb. 6: Schemazeichnung der Keimscheibe mit dem Primitivstreifen von dorsal, 15, 18, 21 Tg Längenwachstum und Formveränderung der Keimscheibe im Verlauf der 3. Woche. In Anlehnung an Moore,& Persaud 2007, S. 73 Verlag Urban & Fischer, München

Am 14.Tag besteht der Keim immer noch aus einer flachen, zweischichtigen Keimscheibe (siehe Abb.6). Ihr vorderer Pol bildet ein wichtiges genetisches Organisationszentrum, der Primitivknoten für die craniocaudale Achsenbildung. Damit kann auch von einer linken und von einer rechten Seite, einer grundlegenden Musterbildung, gesprochen werden. Am hinteren Pol der Keimscheibe entsteht der Primitivstreifen als Herkunftsort des späteren Mesoderms (Moore & Persaud 2007, S. 60). Am 15. Tag bewegen sich Zellen in die Mitte des Epiblasten (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 43). Dadurch bildet sich eine Vertiefung der Keimscheibe. Durch Zellproliferation bildet sich der Primitivstreifen. Zwischen Epi- und Hypoblast wandern Zellen, eine epithelio-mesenchymale Transition, erlaubt zum ersten Mal eine räumliche Achsendetermination: Die Längsachse wird festgelegt. Sie beginnt kaudal am haftstielnahen Ende des Primitivstreifens, von wo sich das Längenwachstum fortsetzt. Die Sagitalachse wird durch den dorsal gelegenen Epiblasten und ventral gelegenen Hypoblasten festgelegt. Mit der Medianebene des Primitivstreifens sind auch die Transversalachsen gegeben. Sie sind die zur Medianebene orthogonalen (senkrechten) Achsen (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 46). Damit kann man zum ersten Mal von rechts und links sprechen.

4.3.5 Der Primitivstreifen

In der Keimscheibe beginnt die Entwicklung des Embryonalkörpers am 14./15.Tag mit dem Auftreten des Primitivstreifens, welcher die Gastrulation initiiert. Der Primitivstreifen bildet sich aus einer durch intraepitheliale Zellwanderung entstandenen Verdickung am Rand des hinteren Epiblasten (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 43). Diese zieht sich mit lokalen Proliferationen bis in die Medianebene. Unter dem Primitivstreifen lösen sich im Bereich des Epiblasten Epithelzellen aus dem Zellverband und wandern durch einen Spaltraum zwischen Epiblast und Hypoblast. Infolge dieser Zellmigration entwickeln sie sich als Zellen des mittleren Keimblatts, des Mesoderms (Moore & Persaud 2007, S. 70).

4.4 Die Gastrulation

Die Festlegung der Körperlängsachse und Bildung der Keimblätter entwickelt sich in der dritten Woche.

Der Epiblast, das spätere embryonale Gewebe und der Hypoblast, das spätere extra-embryonale Gewebe, zeigen zu diesem Zeitpunkt noch keine spezialisierte Zelldifferenzierung. Aus dem Mesoderm, der dritten Schicht der ursprünglichen, zweischichtigen Keimscheibe, entsteht das Mesenchym, das embryonale Bindegewebe. Der Begriff des Wortes „Gastrulation“ (griechisch: gaster) wurde von E. Haeckel 1874 für die magenähnliche, doppelwandige Hohlkugel bei Schwämmen und Seeigeln geprägt (Moore & Persaud 2007, S. 70). Das Lumen der Hohlkugel entsteht durch ein Einstülpfen oder eine Invagination der vorerst einfachen Hohlkugel. Damit haben der Epiblast, die Ektodermschicht, mit dem Hypoblast, der Endodermschicht, Kontakt. Dies entspricht einem zentralen, dynamischen, entwicklungsbedingten Vorgang (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 46).

4.4.1 Die Auswanderung von Epithelzellen: Die Entstehung des Ektoderms, des Mesoderms und des Endoderms

Epithelzellen wandeln als Folge der Auswanderung auch ihre Form um von einer runden zu einer polygonalen Form mit zahlreichen Fortsätzen, dem Mesenchym (Moore & Persaud 2007, S. 73). Es ist dies die epithelial-mesenchymale Umwandlung (englisch: epithelial-mesenchymal transition, EMT) (Moore & Persaud 2007, S. 70). Als molekulare Auslöser der Genexpression für diese Zellwanderung werden Transkriptionsfaktoren, Signalmoleküle und Wachstumsfaktoren angenommen. Die Zellmigration findet mit Hilfe von Cilien und einer amöboiden Bewegung statt. Indem sich die Zellen verformen passen sie sich den vorhandenen Gegebenheiten an. Die Mesenchymzellen breiten sich innerhalb der Keimscheibe zwischen dem Epiblast und dem Hypoblast rasch aus

und erhalten an der Peripherie Kontakt und Anschluss an das extraembryonale Mesoderm. Das Mesoderm wird für den ganzen Körper generiert ausser dem Kopfbereich (Moore & Persaud 2007, S. 74).

Einzelne aus dem Epiblast ausgewanderte Zellen wandern in die Hypoblastschicht ein. Der Vorgang ist eng verbunden mit der Bildung der Chorda dorsalis.

Die zurückgebliebenen Zellen des Epiblasten bilden das Ektoderm. Alle drei Keimblätter sind gebildet; damit ist die Diversifizierung aller Gewebe am 16.Tag gewährleistet (Moore & Persaud 2007, S. 85):

- Aus dem Mesoderm entstehen das Bindegewebe, die Gewebe des Bewegungsapparates und des Herz-Kreislaufsystems.
- Aus dem Endoderm entstehen die inneren Oberflächen der Drüsen des Darm- und Atemtraktes.
- Aus dem Ektoderm entstehen das Neuroektoderm für das Nervensystem und die Sinnesorgane und das Oberflächenektoderm für die Haut und die Nebennieren.

In der Folge wächst der Bereich cranial des Primitivknotens stark. Der Primitivstreifen wird dadurch proportional zur Gesamtgrösse des Embryos immer kleiner (Moore & Persaud 2007, S. 73).

4.4.2 Die Chorda dorsalis und die Differenzierung zur Neuralplatte am 19.Tag

Am 17.Tag entsteht durch die nach anterior gerichtete Zellwanderung und Zellvermehrung dorsal des Primitivknotens die Primitivgrube. Die zunächst kurzen und dicken Zellen wandeln sich zu einer stäbchenförmigen Zellmasse, zu einer breiten Platte, dem sogenannten Chordafortsatz. Es ist der Ursprung der später stark in die Länge wachsenden Chorda dorsalis, der Rückensaite. Sie bildet die Anlage des primitiven Achsenorgans (Moore & Persaud 2007, S. 74). Signalmoleküle leiten im medialen Abschnitt des Ektoderms der Chorda die neuronale Differenzierung ein. In den lateralen Abschnitten wird die Oberflächen-Ektoderm Differenzierung eingeleitet. Auf diese Weise entsteht die Neuralplatte. Am Ende der dritten Woche liegen in einem kleinen Bereich, anterior der Prächordalplatte, Zellen des Endoderms und des Ektoderms eng aneinander; die Oropharyngealmembran oder Rachenmembran ist damit angelegt (Moore & Persaud 2007, S. 75). Anterior der Rachenmembran entwickeln sich aus den aus dem Primitivstreifen ausgewanderten Mesodermzellen die Herzanlage, die Leberanlage und das Septum transversum. Entsprechend der Oropharyngealmembran bildet sich am inferioren Ende des Primitivstreifens die Kloakenmembran. Beide Membranen haben später in der vierten Woche während der Abfaltung die Aufgabe der Orientierung bei der Entstehung der Darmanlage.

4.5 Die Neurulation

Die Neurulation schliesst die Vorgänge der Bildung des Neuroektoderms, des Neuralrohrs einschliesslich der Abgliederung der Neuralleistenzellen mit ein (siehe Abb.7a-c).

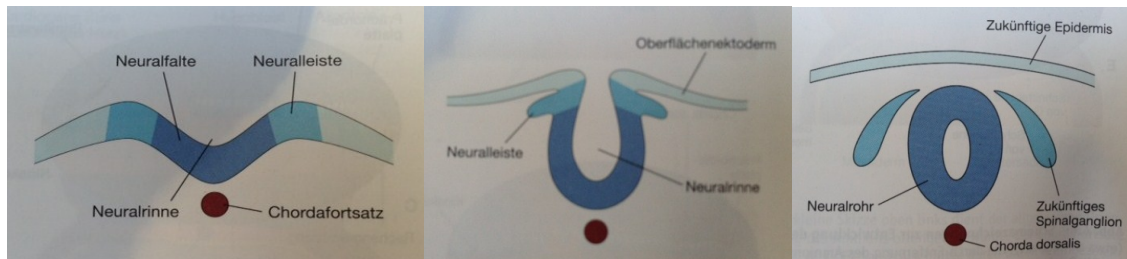


Abb. 7 a-c: Schemazeichnung zur Bildung der Neuralrinne, Neuralfalten, Neuralrohr und Neuralleiste. In Anlehnung an Moore & Persaud 2007, S. 78 A,D und F, Verlag Urban & Fischer, München

Signale aus der Chorda dorsalis induzieren die Neuralplatte. Sie faltet sich daraufhin in ihrer Längsachse, beginnend in der späteren Nackengegend, dann cranial und caudal im Sinne einer Invagination. Die dabei entstehenden offenen Enden, der Neuroporus anterior und der Neuroporus posterior, verschliessen sich. Dabei bildet sich das Neuralrohr am 18.Tag aus einem soliden Epithelstrang ohne Faltung. An dessen caudalem Ende befindet sich die Endknospe (Sadler 2008, S. 95). Aus dem Neuralrohr entwickelt sich das spätere Zentralnervensystem. Auswandernde Epithelzellen aus dem Neuralrohr stossen auf ein Gebiet zwischen Neuroektoderm und Oberflächenektoderm vor. Dieses zeigt sich durch eine Vorwölbung nach dorsal und wird deshalb Neuralleiste genannt. Später wandern Zellen aus der Neuralleiste aus und migrieren als Kopfmesoderm, Grenzstrangganglien und Ganglien für das vegetative Nervensystem (Moore & Persaud 2007, S. 79).

4.6 Die Differenzierung des Mesoderms, die Bildung der Somiten und des Zöloms

Neben dem Chordafortsatz werden drei deutlich unterscheidbare Stränge von locker aneinandergereihten Mesenchymzellen unterschieden. Das paraxiale Mesoderm, das intermediäre Mesoderm und das Seitenplattenmesoderm mit dem visceralen und dem parietalen Blatt des Mesoderms (Sadler 2008, S. 100). Am 22./23.Tag beginnt sich das paraxiale Mesoderm segmentweise zu differenzieren zur metameren Gliederung und zur Grundgestalt des embryonalen Körpers. Die Segmente werden auch Urwirbel genannt. In der Folge durchlaufen die mesenchymalen Zellen eine Phase der mesenchymal-epithelialen Umwandlung (Moore & Persaud 2007, S. 81). Die Segmentierung des Embryos wird bereits Ende der dritten Woche als ein stadienbezogenes Kriterium gewertet. Bis zum Ende der vierten Woche haben sich 29 Somitenpaare gebildet, 4

okzipitale, 12 thorakale, 5 lumbale, 5 sacrale und 8-10 kokzigeale. Sie bilden sich anfangs der vierten Woche zurück. Der epitheliale Teil, ein locker netzartiger Zellverband, wird als Sklerotom bezeichnet. Diese Zellen können sich in verschiedene Richtungen differenzieren: Zu Fibroblasten, zu Chondroblasten oder zu Osteoblasten. Die Zellen des Sklerotoms migrieren zur Chorda dorsalis und differenzieren sich induziert durch Sonic hedgehog und WNT Signalproteine (Sadler 2008, S. 104). Zurück bleibt die dorsale Wand der Somiten mit dem Dermatome unter welchem eine neue Zellplatte entsteht, das Myotome. Myotome und Dermatome bilden die jeweiligen segmentalen Anlagen der Muskeln und der Hautbezirke mit je einem segmentalen Spinalnerv unabhängig von der späteren Migration (Sadler 2008, S. 103). Noch in der dritten Woche teilt sich das Seitenplattenmesoderm in die dem Ektoderm anliegende Somatopleura und in die dem Endoderm anliegende Splanchnopleura (Moore & Persaud 2007, S. 81).

4.7 Die Modifikation der Körperform in der fünften Woche

Es ist vor allem der Kopf, welcher überproportional zu den anderen Körperteilen wächst. Infolge der fortschreitenden Entwicklung von Gehirn und Strukturen des Gesichts hat das spätere Gesicht nun Kontakt mit der Herzanlage. Der zweite Pharyngealbogen nimmt an Grösse zu, überwächst den dritten und den vierten Pharyngealbogen. Dadurch entsteht lateral der Sinus cervicalis (Moore & Persaud 2007, S. 97). Im Kopfbereich stammt die willkürliche Muskulatur aus dem paraxialen Mesoderm. Zellen aus der Neuralleiste bilden das Bindegewebe, die Fascien, welche an der Formgebung der Muskulatur beteiligt sind (Sadler 2008, S. 202). Zu Beginn der fünften Woche formt sich das Gesicht aus (Sadler 2008, S. 115). Zwischen dem ersten und dem zweiten Pharyngealbogen entwickeln sich die Auricularhöcker und das Auge mit der Pigmentierung der Retina wird sichtbar. Das Neuralrohr wird cervical durch Krümmungsprozesse über die Herzanlage gebeugt (Sadler 2008, S. 180).

4.8 Regionale Differenzierungen in der sechsten Woche

In der sechsten Woche differenzieren sich die Extremitäten. Die Armknospen bilden sich am 35.-37.Tag paddelförmig und die Beinknospen flossenartig um.

Zuerst bilden sich die Fingerstrahlen, dann die Anlagen der Handplatten, dann der Unterarme, der Ellbogen und der Oberarme aus. Die Fiederung und die Strukturierung der Muskel- und Sehnenanlagen des Embryos ist eine Aufgabe des Bindegewebes. Muskelzellen bilden kontraktile Myofibrillen aus. Die Muskelanlagen des Embryos differenzieren sich zeitlich, bevor sie innerviert werden. Denn motorische Endplatten, das sind Verbindungsstellen zwischen einer motorischen Nervenzelle und einer Muskelzelle wel-

che die Erregung übertragen, treten an den Skelettmuskelfasern erst gegen Ende der Embryonalentwicklung auf (Liem et al. 2012, S. 22).

4.9 Regionale Differenzierungen in der siebten Woche

Die Extremitäten differenzieren sich und die Darmanlage wölbt sich in das intraembryonale Zölom in der siebten Woche und das Hirnbläschen modifiziert sich. Die Beinknospen entwickeln sich gegenüber den Armknospen 1-2 Tage später (Sadler 2008, S. 187). Die Stammzellen für die quergestreifte Muskulatur wandern als undifferenzierte Myoblasten des Dermamyotoms der Somiten in die Extremitätenknospen ein. Ein quergestreifter Muskel besteht daher schliesslich aus Muskelzellen, welche aus den Somiten stammen und aus Sehnen- und Bindegewebe, das aus der lateralen Leibeswand stammt. In der siebten Woche rotieren die Extremitätenanlagen um 90° im Sinne einer Supinationsbewegung. Bei den Armen erfolgt diese im Unterarm und bleibt reversibel. Die Verlängerung der Extremitätenknospen unterteilt das Muskelgewebe in einen dorsalen Bereich für die Flexoren und einen ventralen für die Extensoren. Dabei wird die ursprüngliche segmentale Gliederung aufgehoben; einzelne Muskeln können aus Material von verschiedenen Segmenten stammen (Sadler 2008, S. 203). Ursprünglich befinden sich die oberen Extremitätenknospen auf der Höhe des 4.-7. Cervikal- und des ersten und zweiten Thorakalsegments. Die unteren Extremitätenknospen liegen auf der Höhe der vier Lumbal- und oberen Sacralsegmente. Spinalnerven dringen in das Anlagegewebe ein und gliedern vor der Arteria axillaris gelegenen ventralen Aeste der Spinalnerven aus. Dies betrifft die motorische Innervation für die Flexoren und die motorische Innervation der Extensoren, sowie die sensible Innervation der entsprechenden Hautbezirke aus dem Dermatome. Die segmentale Anordnung, die Metamerie der Dermatome, spiegelt sich auch beim Erwachsenen wider (Sadler 2008, S. 204). So liegen die Extensoren dorsal in Pronation und die Flexoren ventral. Der Ellbogen weist dabei nach dorsal. Bei der Rotation des Oberschenkels liegen die Extensoren ventral und die Flexoren dorsal. Das Knie weist nach ventral. Diese Rotation ist irreversibel. Die Fingerstrahlen der Handplatten differenzieren sich und zeigen deutliche Grenzen (Sadler 2008, S. 188).

Die Darmanlage wölbt sich proximal der Nabelschnur in das intraembryonale Zölom vor. Im Verlauf der embryonalen Entwicklung ist dies eine physiologische Entwicklungsbewegung. Die rasch wachsende Darmanlage findet im intraembryonalen Zölom zu wenig Platz und wandert deshalb nach embryonal aus. Dieser Vorgang wird „physiologischer Nabelbruch“ benannt. Das Hirnbläschen modifiziert sich in prominenter Weise. Um den 47./48.Tag verlängert sich der Rumpf und richtet sich auf (Moore & Persaud 2007, S. 100).

4.10 Regionale Differenzierungen in der achten Woche

Die Zehenstrahlen differenzieren sich und die Ossifikation beginnt in der achten Woche. Die einzelnen Finger sind anfangs noch durch Schwimmhäute miteinander verbunden. Sie trennen sich am 49.-51.Tag ganz und werden länger. Zwischen den Zehenstrahlen finden sich Einkerbungen. Die schwanzartige Endknospe verschwindet gegen Ende der achten Woche (Moore & Persaud 2007, S. 100).

Die Ossifikation beginnt am Femur und alsbald in den übrigen Knochen. Die Füße und die Hände rücken am 52./53.Tag an der Ventralseite des Embryos näher zusammen und zeigen Bewegungen wie Zucken und Zusammenziehen. Der Kopf ist mit der Hälfte der Gesamtlänge immer noch sehr gross. Die Augenlider bilden sich aus und verwachsen gegen Ende der Woche durch eine epitheliale Fusion miteinander (Moore & Persaud 2007, S. 102). Die Ohrmuscheln bilden sich am 54./55.Tag nach und nach zu ihrer Form aus. Die äussere Genitalanlage weist noch wenig ausgeprägte Geschlechtsunterschiede auf. Der Nabelbruch wird deutlicher durch die intestinale Herniation (Moore & Persaud 2007, S. 105).

Am Ende der Embryonalperiode sind alle wichtigen Organanlagen angelegt. Während der achten Woche erhält der Embryo sein menschliches Aussehen, welches im Wesentlichen durch die Ausbildung von Gehirn, Herz, Leber, Somiten, Extremitäten, Ohren, Nase und Augen besteht (Moore & Persaud 2007, S. 110). Die meisten inneren und äusseren Anlagen werden zwischen der vierten und achten Woche gebildet. Dies ist deshalb auch die kritischste Phase der Embryonalentwicklung. Die Kopfanlage besteht aus mehreren Wülsten und Fortsätzen; den eigentlichen Wachstumszentren. Sie adaptieren sich laufend und schliessen sich erst im Rahmen der Entwicklung zusammen. Beispielsweise entsteht der primäre Gaumen infolge der Verschmelzung des medialen und des lateralen Nasenwulstes von dorsal in die Peripherie verlaufend. Der dabei entstehende Epithel-Mesenchymverbund, „die Hochstettersche Epithelmauer“, verbindet den Oberkiefer nun mit dem Nasenwulst. Eine Störung der Wachstumsabläufe während dieser Zeit kann schwere, angeborene Fehlbildungen nach sich ziehen (Moore & Persaud 2007, S. 250).

4.11 Spezielle Organogenese: Kopf-Gesicht-Schlund

Die Entwicklung der Anlage der Pharyngealbögen am 26.Tag anfangs der vierten Woche: Anfangs der vierten Woche beginnen rhombenzephal Zellen aus der Neuralleiste in das Gebiet zwischen der späteren Hals- und Herzregion einzuwandern. Dort bilden sie lateral der Oropharyngealmembran die ersten breitflächigen Wölbungen, die ersten Pharyngealbögen. Sie werden zunächst noch paarig, segmentartig angelegt, entsprechend ihrer Herkunft. Aus den ersten Pharyngealbögen entstehen die Anlagen der

Oberkiefer und der Unterkiefer. Fünf weitere Bögen bilden sich caudal aus auf der Höhe des primitiven Pharynx. Sie verschmelzen miteinander gegen Ende der vierten Woche. Zwischen den ersten vier pharyngealen Wülsten erscheinen vier pharyngeale Furchen, aus denen später der Meatus acusticus externus und die Auricularhöcker entstehen (Moore & Persaud 2007, S. 225).

Aus dem ersten Pharyngealbogen, dem Mandibularbogen, entwickeln sich am 35.Tag zwei Fortsätze:

- Caudal liegt der Unterkieferfortsatz, aus dem sich die Mandibula bildet.
- Parallel und cranioventral dazu der Oberkieferfortsatz, aus dem sich die Anlage der Maxilla, das Os zygomaticum und die Pars squamosa des Os temporale bilden (Moore & Persaud 2007, S. 225).

Zwischen diesen Fortsätzen entsteht als schlitzförmige, ektodermale Öffnung die Mundbucht, das Stomodeum. Das erste Bogenpaar spielt eine wichtige Rolle bei der Gesichtsentwicklung, der Anlage der Maxilla, der Mandibula, des Gaumens. Aus der Muskelanlage entsteht die Kaumuskulatur. Die Arterie des ersten Pharyngealbogens ist an der Bildung der Arteria carotis externa und der Arteria maxillaris beteiligt. Der erste Pharyngealbogennerv ist der 5. Hirnnerv, der Nervus trigeminus (Schwenzer-Zimmerer 2012).

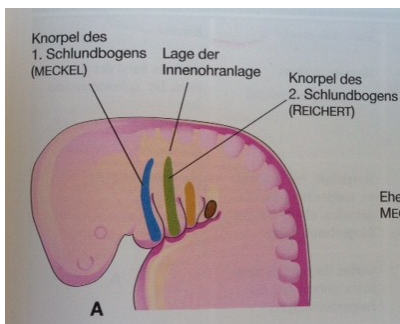


Abb. 8: Seitenansicht in der 24. Woche der Kopf-, Hals- und Thoraxregion, zeigt die Lage der Knorpel in den Pharyngealbögen. In Anlehnung an Moore & Persaud 2007, Abb. 10.5A, S.229, Verlag Urban & Fischer, München

Aus dem zweiten Pharyngealbogen bildet sich der obere Teil des Os hyoideum, der Cornu minus und der Processus styloideus des Os temporale (Moore & Persaud 2007, S. 227) (siehe Abb. 8). Aus der Muskelanlage entstehen später die mimische Muskulatur, der Musculus stapedius, der Musculus stylohyoideus und der hintere Teil des Musculus digastricus. Der zweite Pharyngealbogennerv ist der siebte Hirnnerv, der Nervus facialis (Schwenzer-Zimmerer 2012).

Gemeinsam mit dem dritten und dem vierten Bogen wird das Stützgewebe für den primitiven Pharynx entwickelt. Stomodeum und primitiver Pharynx sind durch die Oropharyngealmembran zwischen dem ersten und dem zweiten Bogen getrennt. Sie besteht

aussen aus Ektoderm und innen aus Endoderm, reißt am 26. Tag ein und eröffnet eine Verbindung zwischen Vorderdarm und Amnionhöhle (Moore & Persaud 2007, S. 229). Auch Pharyngealbögen sind aussen mit Ektoderm und innen mit Endoderm ausgekleidet. Ihr Kern ist aus paraxialem Mesenchym. Der erste Bogen jedoch ist innen und aussen von Ektoderm bedeckt. Ende der vierten Woche ist infolge der Migration von Neuralleistenzellen das Mesenchym grösstenteils neuroektodermal. Die migrierten Neuralleistenzellen bilden einen grossen Anteil an Mesenchym im Kopf- und Halsbereich; so den Oberkiefer- und Unterkieferfortsatz, das spätere periphere Nervensystem und die Melanozyten der Haut (Sadler 2008, S. 351).

Die Pharyngealbögen werden mittels Pharyngealbogenarterien ernährt und mittels Pharyngealnerven innerviert. Die Bögen werden mit Knorpelspangen stabilisiert. Der erste Pharyngealknorpel, der Meckel-Knorpel, bildet später die Gehörknöchelchen Malleolus und Incus und deren Ligamente (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 130/131). Aus dem zweiten Pharyngealknorpel, dem Reichert-Knorpel, entstehen das dritte Gehörknöchelchen, der Stapes, und der Processus styloideus des Os temporale. Aus dem dritten Pharyngealknorpel bilden sich das Cornu majus und der dorsale Anteil des Hyoids. Der vierte und der sechste Knorpel verschmelzen ventral und bilden die Kehlkopfknorpel ausser der Epiglottis (Sadler 2008, S. 354).

Ein erstes Muskelblastem differenziert sich später zu Kopf- und Halsmuskeln und zur Kaumuskulatur. Die Bögen tragen zum grossen Teil an der Bildung des Gesichts, der Nasenhöhle, des Mundes, des Larynx und des Pharynx bei. Je nach der primären Differenzierung erscheinen in adulten Strukturen die Anteile der Bögen noch als Blutgefässe, als Nerven oder Knorpel (Sadler 2008, S. 355). So kann beim Erwachsenen immer noch anhand des Innervationsmusters des Pharyngealnervs die Herkunft von Geweben und Organen bestimmt werden. Die Segmentierung des Rhombencephalons entspricht den Segmenten der Pharyngealbögen. Ebenfalls lassen sich bei den Hirnnerven: N. trigeminus, N. facialis, N. glossopharyngicus, N. hypoglossus und N. vagus ihre segmentalen Ursprünge der Pharyngealbogennerven erkennen (Moore & Persaud 2007, S. 229).

4.11.1 Die Entwicklung der Schlundtaschen

Interior zwischen den Pharyngealbögen bilden sich Pharyngealtaschen. Aus ihnen bilden sich lebenswichtige Organanlagen wie die lymphatischen Organe, Lymphfollikel, Tonsillen und Thymus (Moore & Persaud 2007, S. 231). Die Homöostase innerhalb des Embryos wird durch den Stoff- und Informationsaustausch gewährleistet. Die entstehenden Sinnesorgane (Trommelfell, Paukenhöhle, Tuba auditiva), das Immunsystem (Thymus, Lymphsystem) und die endokrinen Anlagen, beispielsweise der Schild-

drüse mit den C-Zellen, welche das Calcitonin produzieren, leisten einen Beitrag für den Informationsaustausch mit der Umwelt. Die Schilddrüsenanlage bildet sich aus. Dichte Drüsenzellenanlagen wachsen in das Mesenchym der Halsanlage vom 24.Tag an ein und finden Ende der achten Woche ihre definitive Lage und Form. Die Schilddrüsenanlage ist zusammen mit den Inselzellen des Pankreas das erste endokrine Organ des Embryos (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 132).

Aus der ersten Pharyngealtasche entsteht der Recessus tubothympanicus. Aus ihm bilden sich die Paukenhöhle und die Tuba auditiva. Durch eine Verbindung zur ersten Pharyngealfurche entsteht später der äussere Gehörgang (Schwenzer-Zimmerer 2012).

Das Endoderm der Pharyngealtaschen und das Ektoderm der Pharyngealfurchen nähern sich an. Am Boden der Furchen befindet sich die Pharyngealmembran. Einwanderndes Mesenchym trennt die beiden Epithelien und bildet das Trommelfell (Moore & Persaud 2007, S. 231). Bögen, Furchen und Taschen werden als Pharyngealapparat bezeichnet.

4.11.2 Die Entwicklung der Zunge in der vierten Woche

Durch Proliferation des Mesenchyms des ersten Pharyngealbogens entwickelt sich in der vierten Woche ein dreiseitiger Wulst am primitiven Mundboden (Moore & Persaud 2007, S. 242). Daraus entstehen die paarigen, lateralen Zungenwülste, welche miteinander verschmelzen und als die vorderen zwei Drittel der Zungenanlage erscheinen. Die Fusionsstelle bleibt aussen als Sulcus medianus und innen als Septum linguae sichtbar. Der mediane Wulst entwickelt sich zum Tuberculum impar. Die Zungenwurzel, die Radix linguae, entsteht im hinteren Drittel der Zunge caudal, rostral der Eminentia hypobranchialis. Der Sulcus terminalis lässt beim Erwachsenen noch die V-förmige Fusionsstelle erkennen (Moore & Persaud 2007, S. 243).

In der achten Woche treten auf der Zunge die ersten Geschmacksknospen auf.

Während der sechsten bis achten Woche entstehen aus Epithelknospen die Speicheldrüsen: Die Glandulae parotidaeae anfangs der sechsten Woche aus ektodermalen Knospen, die Submandibularis gegen Ende der sechsten Woche aus endodermalen Knospen und die Sublingualis in der achten Woche aus endodermalen Knospen (Moore & Persaud 2007, S. 245).

4.12 Organogenese: Lage, - Form - und Strukturdifferenzierungen

Die Bildung der Organe wird durch neu auftretende Erfordernisse in der Entwicklung initiiert. Gegen Ende der dritten Woche bildet sich die zunächst paarige Herzanlage.

Erste Kontraktionen leiten die Zirkulation der embryonalen Blutgefäße ein. Sie wird durch Gefäß- und Nervenversorgung begleitet (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 75). Ganze Organkomplexe kommen auf diese Weise zustande wie beispielsweise:

- Das Kreislaufsystem-Herz-Leber, (vergleiche Kapitel 5.4. Entwicklungsbewegungen des Herzorgans).
- Neurulation-Gehirnentwicklung.
- Urogenitalsystem aus dem intersegmentalen Mesoderm und Magen-Darmsystem.
- Kopf-Gesicht-Hals (vergleiche Kapitel 4, Abschnitt 4.12.4).

4.12.1 Die embryonalen Abfaltungen anfangs der vierten Woche

Die embryonalen Abfaltungen gestalten sich innerhalb eines Prozesses in dem die Krümmung der flachen, dreiblättrigen Keimscheibe ein wesentliches Element ist. Der Abfaltungsprozess resultiert einerseits aus dem raschen Wachstum in der Medianebene als auch in der Transversalebene. Diese craniocaudale Krümmung entsteht infolge des Wachstums der Herz-Gefässanlage, welche das Längenwachstum der Gehirnanlage, des Ektoderms zurückbindet. Die Abfaltung an den Seiten entsteht durch die Annahme der dreidimensionalen Gestalt des Embryos (Moore & Persaud 2007, S. 91).

4.12.2 Die Abfaltung in der Medianebene

Infolge der Abfaltung in der Medianebene läuft die Bewegung der cranialen und der caudalen Region nach ventral. Dadurch entstehen Kopf- und Steissfalte. Die Abfaltung beeinflusst die Form und die Anordnung aller embryonalen Anlagen; so verlagern sich das Septum transversum, die Herzanlage und die Perikardhöhle nach caudal und die Rachenmembran nach ventral.

Die Krümmung am cranialen Ende des Embryos zieht eine craniale Verdickung der Neuralfalten nach sich, aus welcher sich die Hirnanlage bildet. Vorerst wächst sie nach dorsal in die Amnionhöhle. Später wächst sie über der Rachenanlage und der Herzanlage. An deren Unterseite kommt im Rahmen der longitudinalen, craniocaudalen Abfaltung der Vorderdarm zwischen Gehirn- und Herzanlage zu liegen (Moore & Persaud 2007, S. 91). Das Zölon, die Vorstufe der zukünftigen Körperhöhlen, kommt nach der Abfaltung mit dem perikardialen Zölon von caudal nach ventral der Herzanlage und cranial des Septums transversum zu liegen. Zwischen dem intraembryonalen und dem extraembryonalen Zölon entsteht eine breite Verbindung (Moore & Persaud 2007, S. 93). Die Steissfalte entsteht infolge der Krümmung am caudalen Ende des Embryos infolge des cranialen Wachstums des Neuralrohrs. Mit der caudalen Abfaltung entsteht der Hinterdarm, das spätere Colon und Rectum (Moore & Persaud 2007, S. 94-95).

4.12.3 Die Abfaltung in der Transversalebene

Die Abfaltung in der Transversalebene erfolgt lateral durch die seitliche Krümmung infolge des raschen Wachstums des späteren Rückenmarks, der Somitenderivate und des Seitenplattenmesoderms. Damit entsteht die linke und die rechte Leibeswand des Embryos, die dreidimensionale Körpergestalt. Indem sich die Ränder der Keimscheibe nach ventral einrollen, wird das endodermale Keimblatt nach innen verlegt und bildet dort den Mitteldarm. Im Rahmen der lateralen Abfaltung wird die Verbindung zwischen dem intraembryonalen und dem extraembryonalen Zölon eingeschränkt; die Nabelschnur entsteht aus diesen Vorgängen in der Amnionhöhle (Moore & Persaud 2007, S. 94-95).

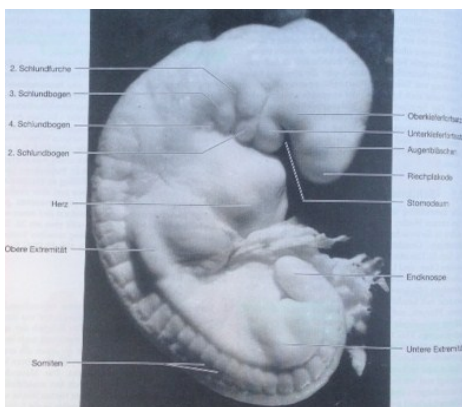


Abb. 9: Aufnahme eines 4.5 Wochen alten Embryos. In Anlehnung an Moore & Persaud 2007, Abb. 10.2, S. 226, Verlag Urban & Fischer, München

Der Embryo nimmt im Verlauf der vierten Woche seine Körpergestalt an (Abb. 9). Links und rechts des sich schliessenden Neuralrohrs bilden sich die Somiten. Cranial und caudal bleibt das Neuralrohr mit dem Neuroporus anterior und posterior noch weit offen. Der Mandibularbogen mit dem Meckelknorpel und der Hyoidbogen mit dem Reichertknorpel bilden bis zum 24.Tag die ersten zwei Pharyngealbögen (Moore & Persaud 2007, S. 96). Am 26.Tag verschliesst sich der Neuroporus anterior und es erscheint ein dritter Pharyngealbogen. Im Kopfbereich wölbt sich durch die Abfaltung das Vorderhirn vor. Der Embryo ist am 28.Tag C-förmig gekrümmt.

Mit dem Beginn der sekundären Neurulation am 26./27.Tag wölben sich flache, längliche obere Extremitätenknospen an der ventrolateralen Körperoberfläche vor. Die Anlagen des Innenohrs, die Ohrgrübchen, erscheinen auf der Höhe des zweiten Pharyngealbogens. Am Ende der vierten Woche erscheint der vierte Pharyngealbogen und die unteren Extremitätenknospen. Am 28.Tag verschliesst sich der posteriore Neuroporus. Intraembryonal entwickelt sich die kardiovaskuläre Anlage weiter, das Linsengrübchen und das Riechgrübchen sind schon vorhanden. Die Endknospe bildet sich schwanzartig aus (Moore & Persaud 2007, S. 79).

4.12.4 Die Entwicklung des Gesichts in der vierten bis achten Woche

In der vierten Woche bilden sich zwischen der Hirn- und der Herzanlage quere Hoch- und Tiefreliefs (Radlanski 2012, S. 81). Endodermales Ektoderm beginnt anterolateral der Neuralfalten mit der Bildung von beidseits Maxillar- und Mandibularwülsten, der Bildung der Gesichtsentwicklung. Sie entsteht durch Induktion von aus dem Neuralrohr migrierten Neuralleistenzellen. Diese vermehren sich und umgeben die ektodermale Mundbucht, das Stomodeum. Der anteriore Neuroporus verschliesst sich und das mediane, epidermale Ektoderm trennt sich infolge der in grosser Menge migrierenden Neuralleistenzellen vom anterioren Ende des Neuralrohrs und bildet den stark vorgewölbten Frontonasal- und Stirnfortsatz. Um das Stomodeum herum bilden sich fünf Gesichtsfortsätze (Moore & Persaud 2007, S. 245):

- Der unpaare Stirnfortsatz: Er umgibt den frontoventralen Teil des Vorderhirns bis zu den Augenbläschen und bildet den frontalen Teil der Stirn. Die ventrolateralen, nasalen Anteile des Stirnfortsatzes grenzen das Stomodeum, nach rostral ab. Mund- und Nasenhöhle werden gebildet. Aus den lateralen Nasenfortsätzen entwickeln sich die Nasenflügel und aus den medianen entsteht das Zwischenkiefersegment und das Nasenseptum.
- Die paarigen Oberkieferfortsätze bilden die laterale Begrenzung des Stomodeums, die oberen Wangenregionen und den grössten Anteil der Oberlippe.
- Die paarigen Unterkieferfortsätze bilden den Boden der primitiven Mundbucht. Die medianen Anteile verschmelzen miteinander und entwickeln sich zum Unterkiefer und zur Unterlippe (Moore & Persaud 2007, S. 245).

Die mesenchymalen Fortsätze sind aktive Wachstumszentren auch für Bindegewebe, Knorpel, Knochen und Bänder. Die ventrolateralen Seiten des Stirnfortsatzes bilden aus Oberflächenektoderm die Riechplakoden, die Anlage der Nase und der Nebenhöhlen. Ihr Mesenchym profiliert zu einem medianen und zu lateralen Nasenfortsätzen. Diese entwickeln sich in der Tiefe des Mesenchyms am 30.Tag zu Riechgruben (Moore & Persaud 2007, S. 249). Die lateralen Nasenwülste und der Oberkieferwulst verschmelzen in der 5.-6. Woche an der Philtrumkante zu Oberkiefer und Oberlippe (Schwenzer-Zimmerer 2012).

4.12.5 Die Entwicklung der Nasenhöhlen am 37. Tag

Die Ausbildung der Nasenhöhlen wird infolge der Vertiefung der Riechgruben verursacht. Infolge des starken Wachstums der Umgebung begrenzt nur noch eine dünne Membrana oronasalis die Mundhöhle von den primitiven Nasenhöhlen. Diese Membran reisst Ende der sechsten Woche ein. Dadurch entsteht eine grosse Mundhöhle. Die primitiven Choanen liegen als Oeffnungen dorsal des primären Gaumens (Moore &

Persaud 2007, S. 253). Der N. olfactorius innerviert das Riechepithel, die mimische Muskulatur wird vom N. facialis und die Kaumuskulatur vom N. trigeminus innerviert. Die Nasennebenhöhle, der Sinus maxillaris und der Sinus frontalis und die Cellulae ethmoidalis, werden schon früh von respiratorischem Epithel ausgekleidet und mit einem gallerthaltigen Platzhaltergewebe angelegt (Moore & Persaud 2007, S. 253).

4.12.6 Die Entwicklung des primären und des sekundären Gaumens

In der fünften Woche beginnt die Entwicklung des Gaumens, wird jedoch erst in der 12. Woche abgeschlossen. Mit der Bildung des Gaumens wird die grosse Mundhöhle in eine Nasenhöhle und in eine Mundhöhle unterteilt. Die Aufrichtung des Embryos ergibt einen Raumgewinn im Mund-Rachenraum, welcher die Aufrichtung des Gaumens begünstigt (Radlanski 2012, S. 78). Die kritischste Phase für Fehlbildungen im orofacialen Bereich ist zwischen dem Ende der sechsten und dem Anfang der neunten Woche. Orofaciale Fehlbildungen haben meistens eine Kombination von endogenen und exogenen Faktoren, welche eine Fehlentwicklung von Neuralleistenzellen verursachen. Diese Faktoren beeinflussen die Migration von Neuralleistenzellen in den Oberkieferfortsatz des ersten Pharyngealalgogens (Moore & Persaud 2007, S. 256).

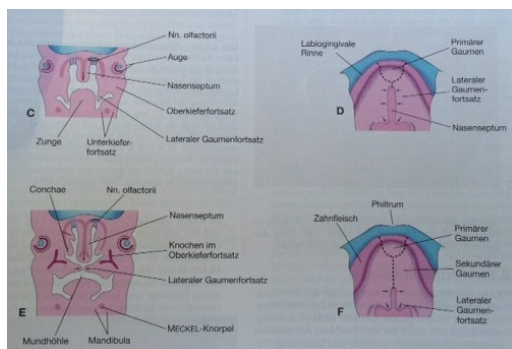


Abb. 10: Sagittalschnitt durch den Kopf mit primärem Gaumen gegen Ende der 6. Woche D und F. Darstellung der Verschmelzung der lateralen Gaumenfortsätze C und E. In Anlehnung an Moore & Persaud 2007, S. 255 Abb. 10.37, Verlag Urban & Fischer, München

Aus dem inneren Abschnitt des Zwischenkiefersegmentes bildet sich in der sechsten Woche der primäre Gaumen. Durch die Verschmelzung der medianen Nasenfortsätze bildet sich dieses Segment (Os incisivum) als keilförmige Verdickung zwischen den beiden Oberkieferfortsätzen: Der adulte, harte Gaumen vor dem Foramen incisivum (Moore & Persaud 2007, S. 256).

Der sekundäre Gaumen (siehe Abb.10) entwickelt sich von der Innenseite des Oberkieferfortsatzes aus und bildet in der sechsten Woche zwei nach medial reichende, laterale Fortsätze oder Gaumenplatten. Sie entwickeln das Anlagegewebe für den hinteren Abschnitt des harten Gaumens und für den weichen, beweglichen Gaumen. In der achten Woche richtet sich der Embryo aus der gekrümmten Haltung auf. Durch diesen Gewinn an Raum in der orofacialen Region, wachsen die beiden Unterkiefer in

die Länge und in die Höhe, die Zunge wird im Verhältnis dazu kleiner und bewegt sich nach unten (Moore & Persaud 2007, S. 256). Dadurch wird der Raum für den späteren Nasenraum frei (Radlanski 2012, S. 78). In der siebten und achten Woche bewegen sich dadurch die Gaumenfortsätze von lateral nach horizontal auf die Zunge. Die Gaumenplatten verschmelzen auf der Medianebene. Erst in der neunten Woche verschmelzen sie ventrodorsal von rostral her mit dem hinteren Rand des primären Gaumens und cranial mit dem Nasenseptum. In der 12. Woche wird durch Wassereinlagerung an Hyaluronsäure und Quellung der Matrix die Positionierung der lateralen Gaumenfortsätze in ihre horizontale Lage erreicht. Mit der Bildung der Uvula ist der Gaumen vollständig geschlossen (Moore & Persaud 2007, S. 256).

5. Zentrale Fragestellung: Was sind Entwicklungsbewegungen und wie äussern sie sich

Vorerst gehe ich den Entwicklungsbewegungen der Zelle nach, danach des Genoms, der Gestalt, des Organs und zuletzt des Embryos selbst und unterscheide dabei den Einfluss von mechanischen, muskulären und zeitlichen Faktoren innerhalb des Gestaltbildungsprozesses.

5.1 Zelluläre Entwicklungsbewegungen

Die Zelldoktrin „Omnis cellula e cellula“ wurde 1858 vom deutschen Pathologen Rudolf Virchow vorgeschlagen (Alberts et al. 2012, S. 653). Eine Zelle verdoppelt sich nach einer genauen Abfolge und teilt anschliessend innerhalb dieses Zyklus ihren Inhalt in zwei Tochterzellen auf. Durch diesen Zellzyklus vermehren sich die Zellen. (Alberts et al. 2012, S. 653). Er beinhaltet für jeden Organismus ein Wachsen und Vermehren, eine Trennung der homologen Chromosomen, welche Segregation genannt wird, ein Kopieren der genetischen Information und die Weitergabe der Information an die nächste Zellgeneration (Alberts et al. 2012, S. 32, 389, 653).

In dieser Arbeit werden drei Arten von Zellteilungen unterschieden:

- Die mitotische Vermehrung während der Gametogenese,
- Die Meiose als spezifische Zellteilung der Keimzellen, aus der männliche und weibliche Gameten hervorgehen und
- Die Mitose als eukaryontische Zellteilung aus der zwei Tochterzellen entstehen, die mit der Ausgangszelle genetisch identisch sind.

Eine Zelle ist ein Molekülsystem, welches sich innerhalb der Plasmamembran selbst reproduzieren kann (Alberts et al. S. 389). Deshalb sind Zellteilungen und Zellbewe-

gungen auch Entwicklungsbewegungen. Sie äussern sich im Sinne von Mikrobewegungen im Zellkern, in den Zellplasmaen und in den Zellmembranen. Intra- und extrazelluläre Stoffwechselbewegungen spielen dabei unter anderem eine Rolle als Ausdruck von biomechanischen Kräften und der vielfältigen genetischen Informationsverarbeitung. Die zellulären Entwicklungsbewegungen beeinflussen zeitlich den Ablauf des Zellzyklus sowie den Gestaltbildungsprozess der Zelle auch infolge zellnachbarschaftlicher mechanischer Einwirkungen.

5.1.1 Gametogenese

Bevor es zu einer Konzeption kommen kann müssen die Voraussetzungen mit der Gametogenese gegeben sein, der Reifeteilung der Keimzellen. In der 4. Schwangerschaftswoche werden die Gameten als Urkeimzellen in der Wand des Dottersacks sichtbar. Sie wandern in der 5. Woche in die indifferente Gonadenanlage ein. Während der ersten Reifeteilung paaren sich die homologen Chromosomen und tauschen Genmaterial aus. Die 2. Reifeteilung schliesst ohne erneute Replikation der DNA an. So entstehen Gameten mit einem haploiden Chromosomensatz (Sadler 2008 S. 16/17).

Die Stammzelle, die Urkeimzelle der Oogenese heisst Oogenie. In der embryonalen Gonadenanlage durchlaufen die Oogenien eine Phase der mitotischen Vermehrung. Sie dient dazu, eine grosse Eizelle so schnell wie möglich in viele kleinere Zellen zu unterteilen, den Blastocysten (Blastogenese: erste und zweite Woche) und dies in der 2, 4, 8, 16, 32 exponentiellen Zahlenfolge (Sadler 2008, S. 33). Dies geschieht mittels Furchungsteilungen. Indem die G1- und die G2- Phase verkürzt wird, wachsen die Zellen nicht vor ihrer Teilung. Dabei handelt es sich nicht um eine Mitose wie sie im späteren Organismus abläuft, sondern um ein Teilungsgeschehen eigener Art (Alberts et al. 2012, S. 25). Alle Zellteilungen sind bivalente Teilungen, bei welchen immer eine Zelle als Stammzelle zurückbleibt und die andere die gewebespezifischen Differenzierungs- und Wachstumsprozesse vollzieht. Die nach der Konzeption einsetzenden Teilungen sind jedoch aequivalent, d.h. beide Zellen sind gleich und differenzieren sich nicht in eine bestimmte Richtung. Dies ist spezifisch notwendig für die Vervielfachung des genetischen Materials, zur Wiederherstellung der Kern-Plasma-Relation und zur Bildung kleiner, für Wachstum- und Differenzierungsvorgänge geeigneter Zellelemente. Eine flache Lage von Follikelzellen umgibt sie als Primordialfollikel. Sie treten noch während der Embryonalzeit als primäre Oocyten in die Prophase der ersten Reifeteilung ein (Sadler 2008, S. 34).

Die Stammzelle, die Urkeimzelle der Spermatogenese, heisst Spermatogenie. Die Spermatogenien werden in den embryonalen Hodenanlagen in die Keimstränge aufgenommen und ruhen dort bis zur Pubertät. Während dieser Zeit entwickeln sich aus den

Keimsträngen Samenkanälchen in denen Spermatogonien gebildet werden. Sie treten in die Phase der mitotischen Vermehrung ein. Fortlaufend entstehen primäre Spermatocyten, aus denen Reifeteilungen, zwei sekundäre Spermatocyten und schliesslich vier Spermatoiden hervorgehen. Die Differenzierung der Spermatoiden zu Spermatozoen wird Spermatogenese genannt und dauert beim Menschen 74 Tage (Sadler 2008, S. 39-42).

Humane Ei- und Samenzellen sind einseitig differenzierte Zellen, welche für sich allein nicht lebensfähig sind (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 22). Die in vieler Hinsicht polare Differenzierung der Keimzellen ist nicht als organische Spezialisierung zu verstehen sondern besteht aus alleine nicht lebensfähigen Teilen mit je haploiden Chromosomensätzen. Mit der Konzeption entsteht aus den zwei Gameten mit haploiden Chromosomensätzen eine Zygote mit einem diploiden Chromosomensatz. Sie folgt somit ihren Entwicklungsgesetzen (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 27).

5.1.2 Meiose

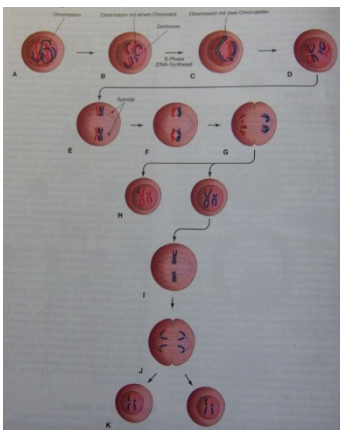


Abb. 11: Schematische Darstellung der Meiose. In Anlehnung an Moore & Persaud 2007, S. 22 Abb. 2.2, Verlag Urban & Fischer, München

Haploide Keimzellen entstehen während der Meiose aus diploiden Zellen in den Ovarien oder in den Hoden (Alberts et al. 2012, S. 702). Jede dieser Zellen enthält zwei Kopien von jedem Chromosom, das väterliche Homolog und das mütterliche. Im ersten Schritt werden die Chromosomen dieser Zellen, ausgelöst durch eine Meiose-induzierende Substanz, verdoppelt. Der nächste Schritt ist für den Vorgang der Meiose einmalig: Jedes duplizierte väterliche Chromosom paart sich mit einem verdoppelten mütterlichen Homolog. Die besondere Paarung stellt sicher, dass sich die homologen Keimzellen während der nachfolgenden Zellteilungen korrekt aufteilen und dass jede der Keimzellen am Schluss einen haploiden Chromosomensatz erhält (Alberts et al. 2012, S. 703). Bei einem Mann dauert der ganze Vorgang 24 Stunden, bei einer Frau wesentlich länger, manchmal über Jahrzehnte, je nach Konzeptionszeitpunkt. An diese einzige DNA-Replikationsteilung schliessen sich am Ende zwei aufeinanderfolgende,

meiotische Zellteilungen an. Dabei gelangt ein vollständiger Chromosomensatz in jede der vier entstehenden haploiden Zellen. Die ursprünglich mütterlichen und väterlichen Chromosomen werden nach der Konzeption zufällig verteilt und in unterschiedlicher Kombination neu zusammengestellt. Die Meiose ist eine Reduktionsteilung, in welcher der Chromosomensatz auf die Hälfte reduziert wird zu 22 Autosomen und einem Gonosom (siehe Abb. 11). Zudem ist dabei einmalig, dass damit eine Neukombination des väterlichen und des mütterlichen genetischen Materials stattfindet, dem Crossing-over (Alberts et al. 2012, S. 708). Die homologen Chromosomen erkennen sich vor allem an den Centromeren in der Telophase und an den starken Bewegungen der Chromosomen. Damit verhindern sie unerwünschte Assoziationen (Alberts et al. 2012, S. 704). Die weitere Entwicklung im Zellzyklus der Zelle wird zweimal arretiert. Das erste Mal im Stadium der Prophase der ersten Reifeteilung und das zweite Mal in der Metaphase der zweiten meiotischen Reifeteilung. Von der Pubertät an wird jeweils kurz vor jeder Ovulation die erste Reifeteilung beendet und ein Polkörperchen ausgestossen. Danach tritt die Oocyte in die zweite meiotische Reifeteilung ein, welche erst vollständig nach der Konzeption zu Ende geführt wird. Dabei wird das zweite Polkörperchen ausgestossen. Während der Befruchtung vereinigen sich zwei ungleiche Gameten und bilden eine diploide Zelle, die Zygote, die sich genetisch von ihren beiden Eltern unterscheidet. Die Zygote entwickelt sich in der Folge durch wiederholte Zellteilungen und Zellspezialisierungen zu einem vielzelligen Organismus (Alberts et al. 2012, S. 710).

Die replizierten Chromosomen teilen sich der Länge nach und ordnen sich in der Prophase in die Spindel an (Sadler 2008, S. 20). Gepaarte Chromosomen entsprechen sich an gemeinsamen Punkten. Die XY-Geschlechtskombination weist nur eine kleine Paarungsregion an ihren Enden auf, als Tandemformation sichtbar im Lichtmikroskop. Jedes Chromosom besteht aus zwei Chromatiden. Homologe Chromosomenpaare bestehen demnach aus vier Chromatiden. Das Cross-over ist die Hauptquelle der genetischen Variabilität (Sadler 2008, S. 22).

Das zweite wesentliche Merkmal der Prophase der ersten Reifeteilung besteht im Austausch von Chromatidenabschnitten zwischen den gepaarten homologen Chromosomen (Alberts et al. 2012, S. 705): Die parallel nebeneinander liegenden Chromosomen werden dabei ausgerichtet mit Hilfe eines komplexen synaptonemalen Vorgangs. Dies erleichtert den möglichen Austausch von Chromatidenabschnitten samt den entsprechenden Genkomplexen: Eine genetische Rekombination. Diese Struktur dient auch dazu Cross-over-Ereignisse entlang eines Chromosoms räumlich neu zu verteilen. Durchschnittlich folgen auf jedes menschliche Chromosomenpaar zwei bis drei Crossing-over-Ereignisse während der ersten meiotischen Teilung. Dies ist die Hauptquelle

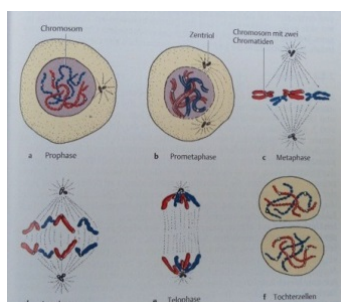
der genetischen Variation durch Austausch von Informationen bei Arten mit geschlechtlicher Fortpflanzung (Alberts et al. 2012, S. 236). Vorübergehend bleiben die Chromosomen an den ausgetauschten Informationsstellen haften. So entsteht die X-förmige Struktur, die als Chiasma bezeichnet wird (Sadler 2008, S. 22). Das Chiasma ist das genetische Phänomen welches Cross-over genannt wird. Während der anschließenden Zellteilung können die durch das Chiasma bezeichneten Chromosomen erkannt werden. Die Chromatiden eines jeden Chromosomenpaares orientieren sich auf der Teilungsspindel und wandern in der Anaphase an die einander entgegengesetzten Zellpole. Gelegentlich trennen sich die homologen Chromosomen nicht korrekt (Sadler 2008, S. 24); eine Erscheinung die als Nondisjunction bekannt ist wie beispielsweise beim Down Syndrom, der Trisomie 21, und anderen Fehlbildungen. Dies ist wahrscheinlich ein Grund für die hohe Anzahl an spontanen Aborten während der Frühschwangerschaft (Alberts et al. 2012, S. 708).

Es wird zweierlei durch die meiotische Teilung erreicht:

1. Die Glieder der homologen Chromosomenpaare haben die Möglichkeit, Abschnitte mit genetischem Material, Nukleotidsequenzen, auszutauschen oder entlang der Chromosomen neu räumlich zu verteilen.
2. In der zweiten Reifeteilung, der Reduktionsteilung, wird jede Keimzelle mit einem haploiden Chromosomensatz einer normalen somatischen Zelle versehen.
3. Die meiotische Teilung bringt vier Zellen hervor, die sich genetisch voneinander unterscheiden und genau die Hälfte der Chromosomen der ursprünglichen Elternzelle enthalten. Im Gegensatz dazu erzeugt die mitotische Teilung zwei genetisch identische, diploide Tochterzellen (Sadler 2008, S. 21/22).

5.1.3 Mitose

Die grundlegende Funktion des Zellzyklus ist die genaue Verdoppelung der DNA-Menge in den Chromosomen und ihre anschließende Aufteilung in Form von Kopien auf genetisch identische Tochterzellen. Der eukaryontische Zellzyklus lässt sich in vier Phasen unterteilen. Die beiden auffälligsten Vorgänge sind die Teilung des Zellkerns, die Mitose und die etwas später folgende Teilung der Zelle, die Cytokinese. Zusammen stellen sie die M-Phase des Zellzyklus dar (Sadler 2008, S. 19) (siehe Abb. 12).



Die Interphase besteht aus der S-Phase, in welcher die Zelle ihre Kern-DNA repliziert. G1- und G2- Phasen sind eigentliche Wartephase, in denen die Zelle die innere und die äussere Umgebung überwacht, bevor die Zelle in der S-Phase ihre DNA repliziert. Während der gesamten Interphase setzt die Zelle die Transkription von Genen, die Proteinsynthese und die Vergrösserung ihrer Masse fort. Im Anschluss an die S-Phase werden die Chromosomen im Lichtmikroskop als lange Fäden sichtbar, die allmählich kürzer und dicker werden (Alberts et al. 2012, S. 670).

In der S-Phase verdoppelt die Zelle ihre DNA. Um das Risiko von Mutationen, einer zufälligen, erblichen Veränderung in der Nucleotidsequenz eines Chromosoms in der nächsten Zellgeneration zu minimieren, muss dieser Vorgang mit Präzision ausgeführt werden (Alberts et al. 2012, S. 874). Um mögliche Schäden von Mutationen im Genom, einer sogenannten Genamplifikation zu vermeiden, wird jedes Nucleotid nur einmal kopiert (Alberts et al. 2012, S. 664).

Bei einer mitotischen Zellteilung entstehen zwei Tochterzellen, die mit der Ausgangszelle genetisch identisch sind. Jede Tochterzelle erhält das volle Komplement von 46 Chromosomen. In einer normalen, nicht in Teilung begriffenen Zelle sind die Chromosomen entspiralisiert. Sie lassen sich mit dem Lichtmikroskop nicht erkennen. Die Tochterchromosomen werden erst in der Prometaphase sichtbar. Die Teilung beginnt, indem sich die Chromosomen zusammenziehen und verdichten, eine Synthese. Die dabei entstandenen Chromatinfäden, die Chromatiden, lassen sich noch nicht als Einheiten unterscheiden (Sadler 2008, S. 20). Während der Prometaphase, wenn die Chromosomen zu kompakten Stäbchen kontrahieren, werden die zu jedem Chromosom zugehörigen zwei Chromatiden am Zentromer zusammengehalten. Dabei entsteht die typische X-Struktur. Während der Metaphase, der wichtigsten Phase des Zyklus, ordnen sich die Chromosomen aktiv mit Hilfe der Kinetochormikrotubuli auf der Äquatorialebene in der mitotischen Spindel an (Alberts et al. 2012, S. 671). Danach teilt sich jedes Chromosom am Zentromer in der Längsrichtung. Die Tochterchromosomen befinden sich nun in der Telephase auf den einander entgegengesetzten Zellpolen. Nach der Teilung bildet sich um jeden Chromosomensatz eine eigene neue Kernmembran. Anschliessend entspiralisieren sich die Chromosomen wieder. Die Zelle hat mit der Zellteilung alle ihre Bestandteile gleichmässig auf die zwei Tochterzellen verteilt. Anschliessend beginnt die Teilung mittels einer Durchschnürung des Cytoplasmas (Sadler 2008, S. 20).

Die Dynamik der Teilung geschieht in Phasen: Spiralisierung – Anordnung am Zentromer – Zusammenhalt an den Zellpolen – Polkörperchen – Teilung der Chromosomen

in Längsrichtung – Wanderung zum entgegengesetzten Pol – Entspiralisierung – Rekonstruktion der Kernmembran – Durchschnürung des Cytoplasmas – Entstehung von zwei identischen Zellen mit dem gleichen Chromosomensatz (Drewny 1993, S. 6).

Die Rolle der Polkörperchen: Bei den zwei meiotischen Reifeteilungen entstehen aus einer weiblichen Keimzelle, der primären Oocyte, von 44 plus 2 X-Chromosomen, vier Tochterzellen, die jede 22 Autosomen und ein X-Chromosom besitzen (Sadler 2008, S. 22). Eine davon entwickelt sich später in der weiteren Entwicklung zu einer reifen Oocyte. Aus der männlichen Keimzelle entstehen zwei sekundäre Spermacyten mit je 22 Autosomen plus einem Y-Chromosom. Alle vier entwickeln sich zu Spermien. Beim Eindringen des Spermiums in die Oocyte bei der Konzeption kommt es zur zweiten meiotischen Reifeteilung der Oocyte. Sie wird in der Metaphase unterbrochen (Rohrer & Lütjen-Drecoll 2012, S. 22). Das andere Polkörperchen wird abgestossen und ein haploider weiblicher Vorkern ausgebildet. Gleichzeitig vergrößert sich der Spermienkopf und wird zum bereits haploiden männlichen Vorkern. Die beiden Kernmembrane lösen sich auf und in den beiden Vorkernen findet in der S-Phase eine Replikation, eine Duplikation der Chromosomen statt infolge einer ersten Furchungsteilung. Ein Ein-Zell-Stadium gibt es interessanter Weise bei der menschlichen Embryonalentwicklung nicht. Der Befruchtungsvorgang ist beendet und ein entwicklungsfähiger, wieder diploider Kern entstanden, dessen Cytoplasma und Mitochondrien mit mitochondrialer DNA von der Mutter, deren Zentriolen vom Vater stammen. Die 23 Chromosomen stammen jeweils zur Hälfte vom Vater und der Mutter (Rohrer & Lütjen-Drecoll 2012, S. 26-27).

Die geschlechtliche Vermehrung beinhaltet den periodischen Wechsel zwischen dem diploiden und dem haploiden Zustand der Zelle. In den 24 Stunden nach der Konzeption beginnen die ersten Furchungsteilungen schon bei der Wanderung des Keimes durch die Tube (Alberts et al. 2012, S. 709). Bei Furchungsteilungen differenzieren, spezialisieren sich die Zellen nicht. Diese Teilungen sind nicht mitotisch sondern mitotische Vermehrungen und dauern bis zum Acht-Zellstadium etwa 72 Stunden (Rohrer & Lütjen-Drecoll 2012, S. 27). Die Blastomeren innerhalb der Morula teilen sich synchron alle 30 Minuten. Nach Eintritt in das Uteruslumen, dem 16-Zellstadium der Morula, differenziert sich die Morula innerhalb von acht Stunden. Die Compaction, eine Verdichtung in der Morula, führt zur Umwandlung zur Blastocyste: Die äusseren Zellen lagern sich zum Trophoblast epithelartig zusammen und bilden untereinander Zellkontakte, Nexus, in den Zonulae occludentes, aus. An der Zelloberfläche entstehen in der Folge Mikrovilli. Die im Inneren liegenden Zellen sind nicht geordnet polarisiert. Auch sie bilden nexusartige Verbindungen untereinander. Dabei entsteht innerhalb der Blastocyste der Embryoblast (Rohrer & Lütjen-Drecoll 2012, S. 27). Ein Nexus ist ein Gap junction, ein Spaltübergang in der Plasmamembran zweier einander berührender Zellen, wel-

cher interzelluläre Verbindungen und Austausch von Molekülen und Ionen zwischen den Cytoplasmen, einer Vielzahl von Zelltypen, ermöglicht. Die Zona pellucida löst sich auf. Die Blastocyste, mit dem Embryoblast und dem Trophoblast, wird grösser durch Osmose von interstitieller Flüssigkeit und kommt dadurch in Kontakt mit der Uterusschleimhaut (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 26).

Intensive jahrelange Forschungen führten zur Identifizierung der Schlüsselproteine des Kontrollsystems der zellulären Vorgänge und damit zur Erkenntnis, dass diese nicht mit den Bestandteilen des Zellzyklussystems identisch sind. Zuständig für die grundlegenden Vorgänge der DNA-Replikation und der Trennung der duplizierten Chromosomen sind Enzyme und andere Proteine (Alberts et al. 2012, S. 660). Das Zellkontrollsystem koordiniert die Vorgänge während des Zellzyklus, indem es die passenden Zellen des Zellzyklusapparates der Reihe nach periodisch an- beziehungsweise abschaltet. Der Zyklus wird dabei in eine festgelegte Reihenfolge abgestimmt, dabei wird er initiiert einschliesslich der Trennung der verdoppelten Chromosomen (Alberts et al. 2012, S. 692).

Dieses Kontrollsystem besteht aus einer Reihe von Proteinkinasen. Diese setzen sich jeweils aus einer regulatorischen Untereinheit, einem Cyclin und aus einer katalytischen Untereinheit, einer Cyclinabhängigen Kinase (CdK) zusammen. Die Cyclinkonzentrationen steigen oder fallen zu besonderen Zeiten im Zellzyklus und helfen damit, die Zellvorgänge auszulösen (Alberts et al. 2012, S. 658f). Das Kontrollsystem verwendet auch Proteinkomplexe, welche die Proteolyse spezifischer Zellzyklusregulatoren zu bestimmten Phasen des Zyklus auslösen. Das Zellzykluskontrollsystem kann den Zyklus an bestimmten Kontrollpunkten anhalten. Damit stellt es sicher, dass die intrazellulären und extrazellulären Bedingungen günstig sind und der nächste Schritt nicht eingeleitet wird, bevor der vorherige abgeschlossen ist. Einige dieser Kontrollpunkte sind auf CdK-Inhibitoren angewiesen, welche die Aktivität eines oder von mehreren Cyclin-CdK-Komplexen blockieren (Alberts et al. 2012, S. 663).

Die Art und Weise wie die verdoppelten Inhalte aufgeteilt werden entsteht während der Zellteilung: Aus den verdoppelten Zentrosomen wachsen Mikrotubuli heraus. Einige davon treten mit Mikrotubuli, die aus dem entgegengesetzten Pol herauswachsen in Wechselwirkung und werden so zu interpolaren Mikrotubuli, welche zusammen mit den Zentrosomen, den Mikrotubuli - assoziierten Motorproteinen und den replizierten Chromosomen die Spindel in der M-Phase bilden (Alberts et al. 2012, S. 674). Sobald sich die Kernhülle auflöst, dringen die Spindelmikrotubuli in den Kernbereich ein. Dabei binden die Mikrotubuli an Proteinkomplexe, Kinetochore genannt, die sich am Centromer jeder Schwesterchromatide gebildet haben. Auf jedes replizierte Chromosom ziehen Mikrotubuli von entgegengesetzten Polen in entgegengesetzte Richtungen und

befördern damit die Chromosomen zum Äquator der Mitosespindel (Alberts et al. 2012, S. 675).

Damit bestimmen die Chromosomen am Zellaquator auch die Teilungsebene der Spaltung des Cytoplasmas, der Cytokinese. Ein kontraktiler Ring aus Aktin- und Myosinfilamenten wird für die Teilung des Cytoplasmas aktiv. Dabei wird die Zellmembran von aussen nach innen zusammengezogen und die Zelle mechanisch in zwei Teile geteilt (Alberts et al. 2012, S. 679).

Die Zell- und Gewebegrösse kann durch hemmende extrazelluläre Signalproteine beeinflusst werden, die den positiven Regulatoren von Ueberleben, den Mitogenen, dem Wachstum, den Wachstumsfaktoren und der Teilung der Zelle entgegenarbeiten, dem Myostatin (Alberts et al. 2012, S. 690). Zusammenfassend werden zwei Arten von Aktivitäten unterschieden, welche an der Zellteilung beteiligt sind: Die eine stellt die neuen Bestandteile der wachsenden Zelle her, die andere bringt bei der Zellteilung die Bestandteile an den richtigen Ort und verteilt sie in passender Weise. Drei grundlegende Vorgänge bestimmen im Wesentlichen die Organ- und die Körpergrösse: Zellwachstum, Zellteilung und Zelltod. Diese Vorgänge hängen ihrerseits von zellulären Kontrollprogrammen ab, welche von Signalen von anderen Zellen im Körper reguliert werden (Alberts et al. 2012, S. 683).

5.1.4 Entwicklungsbewegungen im Cytoplasma

Das Cytoplasma ist ständig in Bewegung. Das Cytoplasma ist die Grundstruktur, welche die Zelle ausfüllt (Alberts et al. 2012, S. 11/24). Sie besteht aus dem flüssigen Cytosol sowie dem festeren Cytoskelett, den Organellen und dem Zellkern. Im Cytoplasma ist eine strömende Bewegung sichtbar. Es wird nach aussen von der Zellmembran begrenzt. Das Cytosol ist ein durch kleine und grosse Moleküle konzentriertes Gel (Alberts et al. 2012, S. 23). Es ist der Teil des Cytoplasmas, welcher nicht durch intrazelluläre Membranen abgeteilt ist. Im Cytosol werden die ersten Reaktionen in der Nährstoffsynthese und die Herstellung von Proteinen in den Ribosomen initiiert. Die Filamente des Cytoskeletts verknüpfen sich und lösen sich wieder voneinander. Zellorganellen ziehen mit Hilfe von Motorproteinen am Cytoskelett, den Mikrotubuli, entlang. Mikrotubuli gleichen langen, steifen Röhren, welche sich schnell umformen können, eine dynamische Instabilität, was für ihre Funktion wichtig ist. Das Cytoskelett ermöglicht eine gerichtete Bewegung (Alberts et al. 2012, S. 24). Das Endoplasmatische Retikulum und die Moleküle befinden sich durch ihre Aufgabe in einem hoch aktivierten Zustand, sie füllen jeden freien Raum im Cytoplasma aus. Unverankerte Proteine schwirren scheinbar zufällig und in grosser Geschwindigkeit umher und prallen pausenlos mit noch kleineren zusammen. Das Cytoskelett besteht aus langen, dünnen

Proteinfilamenten. Die dünnsten Filamente sind die Aktinfilamente, die dicksten die Mikrotubuli. Zwischen den beiden liegen Intermediärfilamente. Diese widerstandsfähigen, seilartigen Filamente dienen der mechanischen Festigung der Zelle. Sie bestimmen die Form und ermöglichen gerichtete Transportvorgänge und die Bewegung der Zelle (Alberts et al. 2012, S. 25).

Grundsätzlich sind sich alle Zellen funktionell ähnlich in ihrem Innern. Insofern weisen sie mit der DNA die genetische Information auf, welche zur Herstellung von Proteinen anleitet. Proteine führen die chemischen Reaktionen der Zelle aus, gestalten ihr Aussehen und steuern ihr Verhalten. Proteine aus verschiedenen Organismen könnten funktionell austauschbar sein (Alberts et al. 2012, S. 333).

5.1.5 Zellorganellen

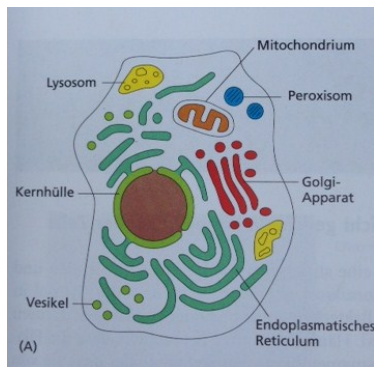


Abb. 13: Membranbegrenzte Zellen verteilen sich über das gesamte Cytoplasma. In Anlehnung an Alberts et al. 2012, S. 23 Abb.1.24 (A, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Organellen sind (siehe Abb. 13) membranbegrenzte, abgegrenzte Strukturen oder Kompartimente in der Zelle mit einer speziellen Funktion (Alberts et al. 2012, S. 21). Die meisten davon werden mit einer einfachen Membran umhüllt, importieren Rohstoffe in die Zelle hinein oder exportieren hergestellte Substanzen und Abfallprodukte aus der Zelle heraus. Einige Organellen sind in Protein sezernierenden Zellen vergrößert, andere kommen in Zellen häufiger vor, welche sich auf den Abbau von Fremdkörpern spezialisiert haben. Bei der Synthese von DNA, RNA und Proteinen werden verschiedene katalytische Enzyme zu einer Reaktionskette formiert. Innerhalb membranbegrenzter Kompartimente werden Protein-Stoffwechselprozesse initiiert. Bei der Zellteilung verdoppeln sich auch ihre Organellen. Die dazu notwendigen neuen Membrane werden durch Aufnahme neuer Lipid- und Protein-Moleküle hergestellt. Für das Wachstum, die Teilung und die Funktion einer Zelle müssen auch die neu hergestellten Proteine auf die entsprechenden Kompartimente verteilt werden (Alberts et al. 2012, S. 411f).

Endoplasmatisches Reticulum: Das unregelmässige Labyrinth aus untereinander verbundenen, membranumhüllten Kammern stellt die meisten Membranbestandteile und

Substanzen für den Export aus der Zelle her. Der Teil des Endoplasmatischen Reticulums, welcher mit Ribosomen assoziiert ist und an der Synthese von sezernierten, membrangebundenen Proteinen beteiligt ist, wird raues Endoplasmatisches Reticulum genannt (Alberts et al. 2012, S. 21).

Ribosomen: Ribosomen verbinden sich mit mRNAs (messenger Ribonucleinsäuren) und katalysieren die Synthese von Proteinen (Alberts et al. 2012, S. 22).

Golgi-Apparat: Der Golgi-Apparat besteht aus angeordneten, membranabgegrenzten Stapelschichten. Die synthetisierten Moleküle aus dem Endoplasmatischen Retikulum werden wenn nötig modifiziert und an weitere Orte innerhalb der Zelle oder nach aussen weitergeleitet (Alberts et al. 2012, S. 21).

Mitochondrien: Sie sind ungefähr so gross wie eine Bakterie und führen die oxidative Phosphorylierung aus. Dabei wird der grösste Teil von ATP (Adenosintriphosphat) aus ADP und P (Adenosindiphosphat und Phosphor) gebunden. Aus Nahrungsmolekülen wie Zuckern wird nutzbare chemische Energie erzeugt. Es sind eigentliche Kraftwerke der Zelle. ATP ist der grundlegende, chemische Kraftstoff, der die meisten Zellaktivitäten antreibt. Die Mitochondrien verbrauchen während ihrer Tätigkeit Sauerstoff und setzen Kohlendioxid frei. Dieser Vorgang bezeichnet man als Zellatmung (Alberts et al. 2012, S. 20, 458 und S. 488).

Lysosomen: Sie sind klein und unregelmässig geformt. In ihnen findet die intrazelluläre Verdauung statt. Dabei werden Nährstoffe aus Nahrungspartikeln freigesetzt und unerwünschte Moleküle in einer Art Recycling oder Ausscheidung abgebaut (Alberts et al. 2012, S. 23).

Endosomen: Endosomen nehmen durch Endocytose Material auf und transportieren es zu den Lysosomen (Alberts et al. 2012, S. 23).

Cytoskelett: Das Cytoskelett verleiht der Zelle ihre Form. Ein System aus Proteinfilamenten im Cytoplasma ermöglicht gerichtete Bewegungen. Seine häufigsten Komponenten sind Aktinfilamente, Mikrotubuli und Intermediärfilamente (Alberts et al. 2012, S. 24).

Nucleus: Der Nucleus ist das Hauptorganell eukariontischer Zellen. Es enthält die DNA in Form von Chromosomen (Alberts et al. 2012, S. 17).

Centrosom: Stellt den zentralen Ort der Mikrotubuliorganisation im Zellkern dar. Während der Mitose teilt es sich, um die beiden Spindelpole zu bilden (Alberts et al. 2012, S. 621).

Peroxisomen: Es sind kleine Vesikel, in deren Innern ein ideales Milieu für chemische Reaktionen herrscht. Ausserdem bilden Membranen verschiedene Typen von kleinen Vesikeln, welche an der Oxidation von toxischen Stoffen und am Transport zwischen

unterschiedlichen membranbegrenzten Organellen beteiligt sind (Alberts et al. 2012, S. 21).

Das Endoplasmatische Retikulum, der Golgi-Apparat und die Lysosomen tauschen untereinander und mit der Zellumgebung über kleine Vesikel Materialien aus, indem sie sich von der Membran eines Organells abschnüren und mit einer Membran eines anderen Organells verschmelzen (Alberts et al. 2012, S. 22). Teile der Zellmembran werden nach innen gestülpt und als Vesikel abgeschnürt. Sie transportieren Stoffe aus dem Aussenmedium in die Zelle. Diese Vesikel verschmelzen mit membranumhüllten Endosomen und reifen dabei zu Lysosomen heran während sie importierte Materialien verdauen. Dieser häufige Vorgang nennt man Endocytose. Der ebenfalls häufige, umgekehrte Prozess, die Exocytose, tritt bei Vesikeln auf, welche aus dem Zellinnern mit der Plasmamembran verschmelzen und ihre Inhaltsstoffe, Hormone, Neurotransmitter, Signalmoleküle an die Umgebung freisetzen (Alberts et al. 2012, S. 23).

5.1.6 Entwicklungsbewegungen der Zellmembran: Das Fluid mosaic Model

Zellmembrane bestehen aus einer fortlaufenden, asymmetrischen Doppelschicht von Lipidmolekülen, in welche Proteine eingebettet sind (Alberts et al. 2012, S. 406). Die Lipid-Doppelschicht ist die Grundstruktur und die selektive Barrierefunktion aller Zellmembranen (Alberts et al. 2012, S. 411). Die meisten Moleküle werden durch diese Membran transportiert und weitergeleitet an spezifische Kompartimente. Hydrophobe und hydrophile Bereiche lagern sich spontan zu Doppelschichten zusammen wenn sie in wässrige Lösungen gelangen. Dabei bilden sie geschlossene Kompartimente. Ein weiterer Vorteil bildet ihr sofortiger Verschluss falls sie zerreißen. Einige Lipidmoleküle diffundieren innerhalb ihrer eigenen Einzelschicht. Die wässrige Lösung innerhalb und ausserhalb der Zelle hindert physikalisch Membranlipide daran, aus der Doppelschicht zu entweichen. Ein wesentliches Merkmal der Lipid-Doppelschicht ist ihre Fluidität (Alberts et al. 2012, S. 408).

Der zweidimensionale Molekülfluss ist für die Funktion der Zellmembran wichtig. Die darin eingebetteten Proteine können darin treiben, sich binden und lösen. Zellen sind auf diese Wechselwirkungen angewiesen. Diese Dynamik von Zellmembranen wird deshalb "fluid mosaic model", nach Seymour Jonathan Singer und Garth Nicolson, genannt (zitiert aus Alberts et al. 2012, S. 408). Die zwei Schichten der Plasmamembran, eine hydrophobe und eine hydrophile, haben unterschiedliche Zusammensetzungen. Das spiegeln die unterschiedlichen Funktionen der beiden Seiten wider. Membranproteine sind für die meisten Funktionen einer Membran verantwortlich, wie den Transport kleiner wasserlöslicher Moleküle. Transmembranproteine durchqueren die Membran gewöhnlich in einer oder in mehreren Alpha-Helices (Alberts et al. 2012, S. 400f),

manchmal aber auch in einem Beta-Faltblatt, in dem die Peptidbrücke eine regelmäßige, sich wiederholende Form annimmt. Andere Membranproteine durchqueren die Doppelschicht nicht, sind aber mit der einen oder anderen Seite der Doppelschicht verknüpft, entweder durch nicht kovalente Verbindungen mit anderen Membranproteinen oder durch kovalente Verbindungen mit Lipiden. Die meisten Zellmembrane werden durch ein Gerüst von Proteinen unterstützt, einem faseriges Protein das den Zellkortex unter der Plasmamembran bildet (Alberts et al. 2012, S. 412). Obwohl viele Membranproteine innerhalb der Membranebene schnell diffundieren können, haben Zellen Möglichkeiten, Proteine auf spezifische Membrandomänen zu beschränken. Sie können besondere Moleküle unbeweglich machen (Alberts et al. 2012, S. 407), indem sie diese an intrazelluläre oder extrazelluläre Makromoleküle anheften. Auf der Zelloberfläche sind Proteine und Lipide eingebettet. Die Oberfläche der Zellmembran ist durch angeheftete Oligosaccharidketten geschützt und gleitfähig (Alberts et al. 2012, S. 412). Will eine Zelle überleben, müssen Nährstoffe durch die Plasmamembran diffundieren können und Abfallstoffe müssen hinaus transportiert werden (Alberts, et al. 2012, S. 417). Um diesen Austausch zu erleichtern ist die Membran mit selektiven Kanälen durchsetzt. Sie bestehen aus Proteinmolekülen, die es ermöglichen, spezifische Substanzen einzuschleusen und andere hinaus. Proteinmoleküle welche als Sensoren fungieren erhalten Informationen über Änderungen in ihrer Umgebung und reagieren darauf (Alberts et al. 2012, S. 415).

Die Plasmamembran beteiligt sich an der zellulären Signalübertragung, der Zell-Zell - Kommunikation, dem Transport von kleinen Molekülen, am Zellwachstum und an Bewegungsvorgängen. Ankerproteine verbinden intrazelluläre Aktinfilamente mit extrazellulären Matrixproteinen. Rezeptoren binden extrazelluläre PDGF (Plated derived growth factor). Sie spielen eine Rolle in der Embryogenese bei der Zellproliferation, der Zellmigration und anderen Prozessen, welche (Alberts et al. 2012, S. 572) zur Teilung veranlassen. Enzyme wie Adenylat Cyclase katalysieren die Bildung von intrazellulärem cyclischem AMP (Adenosinmonophosphat, eines der vier Nucleotide eines RNA-Moleküls als Antwort auf extrazelluläre Signale) (Alberts et al. 2012, S. 856).

Zusammenfassend sind die mechanischen Eigenschaften der Zellmembran bemerkenswert: Wächst eine Zelle oder ändert sie ihre Gestalt, so ist auch ihre Membran beteiligt. Sie nimmt an Fläche zu, indem sie neue Membranteile hinzufügt, ohne je ihre Kontinuität zu verlieren. Sie kann sich verformen ohne zu zerreißen. Bei der Zellmigration, der aktiven Ortsveränderung von Zellen oder Zellverbänden, findet eine ungerichtete und eine gerichtete Spontanbewegung und eine Änderung der Bewegungsgeschwindigkeit statt (Alberts et al. 2012, S. 887). Innerhalb eines Organismus sind nur gewisse Zellen zur Migration befähigt: Embryonale Zellen und im reiferen Organismus

Zellen des Immunsystems und der Spermien. Die Migration findet mit Hilfe von Geißeln und Cilien statt. Diese bewegen die Flüssigkeit über die Oberfläche einer Zelle oder treiben einzelne Zellen durch die Flüssigkeit (Alberts et al. 2012, S. 631-632). Für Körperzellen, welche in der Enge der Gewebestrukturen wandern, ist die amöboide Bewegung vorteilhaft, da sie sich verformt und dabei anpasst an die vorhandenen Bedingungen, es ist ein Gleiten und Biegen. Eine amöboide wandernde Zelle bewegt sich durch Verlagerung und Kontraktion ihres Stütz- und Haltegerüsts in die gewünschte Richtung (Alberts et al. 2012, S. 633).

5.1.7 Zellkommunikation

Die Zellkommunikation äussert sich über Signalproteine, welche unter anderem hormonal, neuronal oder von Zelle zu Zelle Signale übertragen.

Signalsequenzen von meistens 15-60 Aminosäuren leiten Proteine, Peptide, Aminosäuren, Nucleotide, Steroide, Fettsäurederivate und gelöste Gase zum richtigen Kompartiment. Signale müssen häufig umgewandelt werden von einer Form in eine andere, das nennt man Signaltransduktion. Zellen können signalisierende- als auch Zielzellen sein. Sie besitzen Rezeptorproteine, die das Signalprotein erkennen und spezifisch darauf antworten. Die Signaltransduktion beginnt, wenn das Rezeptorprotein auf der Zielzelle ein eintreffendes extrazelluläres Signal erhält und es in intrazelluläre Signale umwandelt, welche das Zellverhalten ändern. Es ist ein zellulärer Signalaustausch (Alberts et al. 2012, S. 570f).

Hormone aus den endokrinen Drüsen stellen über die Kommunikation via Blutkreislauf die Regulation von Informationen sicher. Parakrine Signale werden in die extrazelluläre Flüssigkeit der Zelle übertragen (Alberts et al. 2012, S. 571).

Die neuronale Signalübertragung befördert Botschaften via Neurone über weite Distanzen. Die elektrischen Impulse werden mit einer Geschwindigkeit von 100m/s^{-1} dem Axon entlang, spezifisch an einzelne Zielzellen geliefert und in chemische Signale umgewandelt. Neurotransmitter sind extrazelluläre Signalmoleküle, welche am Axonende in den Spalt zur Zellmembran diffundieren und Rezeptoren der Zielzellen aktivieren (Alberts et al. 2012, S. 571).

Die Zell-Zell-Kommunikation stellt Informationsübertragungen über sehr kurze Distanzen sicher mittels direktem Kontakt zum Rezeptor in der Zellmembran. Vor allem während der Embryonalentwicklung spezialisieren sich verschiedene Zelltypen auf diese Weise (Alberts et al. 2012, S. 572).

Eine Zelle kann ein Signal mittels einem spezifischen Rezeptor empfangen. Durch Aktivierung der Rezeptoren können wenige extrazelluläre Signalmoleküle Verhalten, Form, Bewegung, den Stoffwechsel beeinflussen oder die Genexpression der Zelle

mutieren. Auf diese Weise wirken ganze Signalkaskaden um Effektorproteine (Eiwei-
sse, welche andere Proteine binden und so deren Aktivität beeinflussen) zu verändern
im Zellinnern. Die intrazellulären Signalübermittlungssysteme können miteinander eine
modifizierende Wechselwirkung haben. Auf diese Weise kann eine Zelle überleben,
eine andere wird aktiviert sich spezifisch zu differenzieren oder sich zu teilen (Alberts
et al. 2012, S. 574). Ohne Signalempfang folgen die meisten Zellen ihrem genetischen
Programm und sterben ab. Dies nennt man Apoptose. Sie spielt beispielsweise eine
Rolle bei der Ausbildung der Form der Finger und Zehen. Zwischen dem 48. Tag und
dem 52. Tag werden durch Apoptose überschüssige Zellen zwischen den Fingern und
den Zehen eliminiert.

Das extrazelluläre Signalprotein Acetylcholin aktiviert sehr schnell, beispielsweise die
Kontraktion der Skelettmuskelzellen. Bei anderen geht die Übertragung langsam. Vor
allem bei Zellteilungen oder wenn das Wachstum der Zellen eine veränderte geneti-
sche Expression und modifizierte Proteine benötigt. Hydrophobe, kleine Signalmolekü-
le können durch die Plasmamembran diffundieren. Grosse hydrophile Moleküle benöti-
gen für die Signaltransduktion extrazelluläre Rezeptoren auf der Oberfläche der Zell-
membran. Diese übermitteln die Information an intrazelluläre Rezeptorproteine. Auf
diese Weise wird im Cytosol oder im Kern die Genexpression reguliert (Alberts et al.
2012, S. 575). Wenn Rezeptoren im Zellkern an Hormone, beispielsweise Cortisol,
gebunden werden, aktivieren sie ein Rezeptorprotein, welches Regulationssequenzen
der DNA bindet. Damit haben sie auf die Transkription eine aktivierende oder unter-
drückende Wirkung. Einige gelöste Gase diffundieren direkt durch die Zellmembran
und aktivieren direkt intrazelluläre Enzyme, beispielsweise Stickstoffmonoxyd. Dies löst
eine Entspannung der glatten Muskelzellen in Blutgefässwänden aus.

Die meisten extrazellulären Signale wirken über Zelloberflächenrezeptoren und verän-
dern so das Verhalten der Zelle. Intrazelluläre Signalproteine leiten das eintretende
Signal weiter, verstärken es mittels Amplifizieren, empfangen und integrieren, verteilen
die Information auf verschiedene Effektorproteine um eine komplexe Reaktion hervor-
zurufen (Alberts et al. 2012, S. 580).

Zellen haben etwa die Grösse von 2,5 μm . Sie spielen im menschlichen Körper eine
grosse Rolle. Zahlreiche Wissenschaftler beschäftigen sich mit zellulären Prozessen
und Faktoren, beispielsweise an der Universität Münster und am Max-Planck-Institut
für biophysikalische Chemie und Forschung. Beispielsweise wie die molekularen
Grundlagen von Prozessen, wie der Transport innerhalb von Zellen und die Wande-
rung von Zellen gesteuert werden (Vorbrüggen 2005). Schwerpunkt der Forschung ist
die Entwicklung immer raffinierterer Verfahren, um Einblicke in den Nanokosmos le-
bender Zellen zu erhalten. Mithilfe hochauflösender Mikroskope, leistungsfähiger

Kernspintoresonanzspektrometen oder Hochleistungsrechnern wird untersucht, wie Proteine produziert werden und wie sie ihre Arbeit verrichten, auch wie Energieformen auf molekularer Ebene umgewandelt werden (Universität Münster 2005).

5.2 Entwicklungsbewegungen des Genoms

Das Genom einer Zelle beinhaltet genetische Informationen von 65.000-80.000 Genen, welche in seiner DNA gespeichert sind. Die Entwicklung beruht auf der Genexpression, den Rezeptormechanismen, den Signaltransduktionen und der Differenzierung der totipotenten Stammzellen. Ein embryologisches Gen vereingt tausende Nucleotiden zu Aminosäuresequenzen. Erste Polypeptidketten bilden in den Zellen Proteine für die Organe des sich entwickelnden Embryos. Gene sind strukturerhaltend. Sie geben operationelle Anweisungen und regulieren die Differenzierung und den Stoffwechsel der Zellen (Sperber 2001, S. 3).

5.2.1 Evolution

Evolution gründet auf der Existenz einer Urzelle, welche vor 3,5-3,8 Milliarden Jahren als Prototyp alle nachfolgenden Zellen punkto Information geprägt hat (Alberts et al. 2012, S. 6/7). Die Sequenzen sind stabil. Die Dekonservierung von einzelnen Genomsequenzen wird durch epigenetische Veränderungen beschleunigt. Das Genom entwickelt sich langsam weiter. Durch Mutationen, Duplikationen, Deletionen, Umordnungen entsteht eine grössere genetische Variabilität (Alberts et al. 2012, S. 31). Menschen unterscheiden sich in 1 pro 1000 Nucleotidenpaaren. Darin liegt unsere Individualität begründet. Mittels DNA Analyse kann ein Mensch identifiziert werden (Alberts et al. 2012, S. 344). Mutationen wirken sich bei einigen Organismen in der DNA aus. Einige verändern sich innerhalb von tausenden Jahren, indem sie sich einerseits den Umweltbedingungen anpassen und andererseits indem eine natürliche Selektion, ein Selektionsvorteil, das Ueberleben garantiert oder eliminiert. Es ist dies eine Fähigkeit sich zu verändern auch ohne für uns erkennbare Gründe, sogenannte Neumutationen (Buselmaier & Tariverdian 1999, S. 5). Es gibt Genommutationen, Addierung der Anzahl Chromosomen, Chromosomenmutationen, Veränderungen der Struktur eines Chromosoms und Genmutationen, Veränderungen eines oder mehr Nucleotide auf einem Chromosom (Murken et al. 2011, S. 50/51).

Der Aufbau und die Funktion eines Genoms sind an Nucleinsäuren gebunden (Buselmaier & Tariverdian 1999, S. 1). Die Grundsubstanz der DNA enthält die genetische Information. Es gibt nur einige Viren, welche nur RNA enthalten. Proteine sind für jede Spezies elementar. Enzyme, Hormone, Rezeptoren oder Strukturproteine werden aufgrund des genetischen Codes der 20 Aminosäuren gebildet. Konsequenzen einer Co-

deänderung, beispielsweise ein Austausch von einzelnen Aminosäuren, betreffen viele Proteine. Mutationen entstehen durch Einbau von Basenanalogen oder durch chemische Veränderung der Nucleinsäuren innerhalb eines Gens und haben meistens nur auf einzelne Proteine eine Folge jedoch ohne Auswirkungen auf den genetischen Code (Buselmaier 2012, S. 182). Beispielsweise stellen Mitochondrien nur wenige Eiweiße her. Deshalb sind Abweichungen vom Code der tRNA nicht überlebenswichtig. Das menschliche Genom steuert als Operator Netzwerke zahlreicher Gene. Entwicklungsgene sind besondere Wachstumsfaktoren. Beim Menschen befinden sich viele davon auf Chromosom 12. Man nimmt an, dass die Entwicklungsgene auf Grund ihrer zentralen Bedeutung für die Entstehung eines Organismus von der Natur während Millionen Jahren konserviert wurden (Alberts et al. 2012, S. 330).

Die schon an anderer Stelle in dieser Arbeit beschriebenen Chromosomen, (Kapitel Zelluläre Entwicklungsbewegungen, S. 25,) sind die Strukturen im Zellkern, welche die Gene enthalten. Die fadenähnliche Struktur der Chromosomen erscheint in biologischen Zeichnungen oft als X-Form. Eigentlich sind sie ein Gewirr aus vielen Fäden, welche zwar vom Zentromer vier verschiedene Abzweigungen haben, jedoch nicht eindeutig als X definiert werden können. Das Zentromer unterteilt die Chromatiden metazentrisch in zwei Stränge, einen kurzen p-Arm und einen langen q-Arm (Pessarge 2008, S. 112). Das Wort Chromosom kommt aus dem Griechischen und bedeutet Farbkörper (chromo=Farbe, soma= Körper) (Langenscheidt 2012).

Es gibt zwei Typen von Nucleinsäuren: Die Desoxyribonucleinsäure, DNA, und die Ribonucleinsäure, RNA (Murken et al. 2011, S. 1). Die DNA ist in einer Doppelhelix angeordnet. Damit sind zwei komplementäre Basenpaare durch Wasserstoffbrücken verbunden: Adenin (A) und Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T). Die Basenfolge ist bestimmend für den genetischen Code. In der RNA ist die Nucleobase Thymin durch Uracil (U) ersetzt.

Ein Nucleotid besteht aus drei Bestandteilen: Einer Phosphorsäure (P), einer Pentose und einer der fünf Nucleobasen. Nucleotide werden durch Phosphorester zu Nucleinsäuren gebunden (Alberts et al. Tafel 2-6b, S. 81). Die Nucleotide unterscheiden sich durch die Base, welche jeweils eingebaut ist und durch die Pentose, welche bei der DNA über die Phosphorsäure mit Desoxyribose und bei der RNA über Phosphorsäure mit Ribose verknüpft ist. Auf diese Weise bildet die RNA einen Einzelstrang in der doppelsträngigen DNA. Zur Bildung des Doppelstranges wird dieser quasi gespiegelt, sie verhalten sich komplementär (Alberts et al. 2012 S. 191). Die DNA ist durch ihre Struktur der Doppelhelix stabil, dient der Bewahrung der genetischen Information. Die RNA ist kurzfristig mobilisierbar als mRNA oder tRNA. Um Vieldeutigkeiten in DNA-Sequenzen notieren zu können, wurde vom Nomenklaturkomitee der International Uni-

on of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) der Ambiguity-Code 1994 vorgeschlagen (DNA Baser, 1994). Ein Triplet von drei Nucleotiden kodiert eine Aminosäure (Murken et al. 2012, S. 7). Dies ist die kleinste Informationseinheit, die in der DNA und RNA zur Kodierung der genetischen Information zur Verfügung steht. Diese Information nennt man ein Codon. Nucleotide haben lebenswichtige, regulatorische Funktionen in Zellen, beispielsweise beteiligen sie sich an der Speicherung, der Wiederverwendung und dem Transfer von Ribonucleotid ATP. Die genetische Information codiert die Abfolge der Nucleotiden (Alberts et al. 2012, S. 63).

In der frühen embryonalen Entwicklung ist die Musterbildung durch die Homöobox-Gene wichtig. Die Differenzierung von paraxialem Mesoderm wird durch Fibroblast-Growth-Factor, FGF-Signale gesteuert (Sadler 2008, S. 12). Transforming growth factor Proteine, TgF Beta, sind Morphogene. Sie hemmen die intrazelluläre Proliferation und stimulieren extrazelluläre Musterbildungen. Bone morphogenetics growth proteins, BMP-Signale, gehören zur Familie der TgF und Nodal und spielen eine Rolle in der Embryonalentwicklung ebenso der kanonische Wnt-Signalweg (Wingless und Int-1). Es gibt mindestens 15 verschiedene Regulatoren der Musterbildung (Sadler 2008, S. 12-13). Die Zellen des Trophektoderms sind Stammzellen. Die Transkriptionsfaktoren OCT4, NANOG und SOX2 sind für die Erhaltung des Stammzellenpotenzials verantwortlich (Kühl & Kühl 2012, S. 68).

Die Entwicklungsbewegungen des Genoms sind:

- a) Duplikation und Replikation
- b) Induktion, Transkription, Translation, Termination
- c) Expression

ad. a) Duplikation und Replikation

Die Gen-Duplikation ist eine Verdoppelung des genetischen Materials. Duplikationen von Punktmutationen sind eine der wichtigsten Ursachen für genetische Variabilität (Albert et al. 2012, S. 322), da die Regulation von Genen beeinflusst wird. Hat sich ein solches Gen verdoppelt, können beide Genkopien unterschiedliche Mutationen anhäufen und sich dadurch verändern, damit sie schliesslich unterschiedliche Funktionen und Expressionen wahrnehmen können (Alberts et al. 2012, S. 319, 323). Unter Mutation versteht man eine Abänderung der Eigenschaften eines Gens oder einer Sequenz der DNA. Gen-Mutationen können auch durch Einbau in vitro von Basenanalogen oder durch chemische Veränderung der Nucleinsäuren innerhalb eines Gens entstehen. Die Chromosomenstruktur bleibt dabei unverändert.

Replikation: Nach der Duplikation der Chromosomen in der S-Phase wird eine genaue Kopie repliziert (Alberts et al. 2012, S. 664). Die komplementären Nucleotidketten in der Doppelhelix werden in vier einzelne Stränge aufgeteilt und vervielfältigt. Ligase

bindet nun die entstandenen Stränge aneinander. Jede der beiden Stränge dient als Matrize für die Bildung (Replikation) eines neuen Stranges. DNA-Replikation ist semi-konservativ, das heisst ein Strang wird gänzlich neu gebildet, einer bleibt erhalten (Alberts et al. 2012, S. 214, 216, 219).

ad. b) Transkription, Translation, Termination:

Eine Transkription wird durch allgemeine Transkriptionsfaktoren initiiert (Murken et al. 2011, S. 22). RNA-Polymerasen regulieren die Transkription. Die spezifische Information einer DNA Sequenz wird in ein RNA Molekül transkribiert (Pessarge 2008, S. 6) und anschliessend im Zellkern zu tRNA modifiziert und im Plasma, im rauen Endoplasmatischen Retikulum und in den Ribosomen, wird die Aminosäuresequenz strangweise zu Proteinen, Polipeptidketten synthetisiert und translatiert (Radlanski 2011, S. 57). Termination und Determination wird durch die Stoppkodone AAUAAA angezeigt (Murken et al. 2011, S. 57). Das Ein- (Aktivierung) und Ausschalten (Repression) der Transkription (Alberts et al. 2012, S. 295) ermöglicht es den Zellen mittels eines Schaltmechanismus auf Veränderungen in der Umgebung zu reagieren (Alberts et al. 2012, S. 292/3).

ad. c) Expression:

Die Gen-Expression ist ein Vorgang, bei welchem ein Gen auf eine Zelle oder einen Organismus wirkt. Dabei wird die genetische Information mittels Synthese des Proteins oder RNA-Moleküls initiiert (Alberts et al. 2012, S. 866) (siehe Abb. 14).

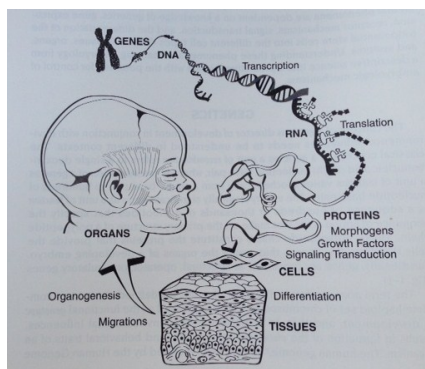


Abb. 14: Schematische Darstellung der Entwicklungsschritte vom Gen zum Fötus. In Anlehnung an Sperber 2001, S. 4 Figure 1-1, Verlag BC Decker Inc, Hamilton London

Die Differenzierung von Zellen ist ein durch Signalmoleküle initiiertes Vorgang, bei welchem Zellen sich immer mehr voneinander unterscheiden indem Zellen verschiedene RNA und Proteinmoleküle exprimieren (Alberts et al. 2012, S. 288). Eine ausdifferenzierte Zelle hat schliesslich einen charakterisierten Satz aktiver Gene um ihre zellspezifische Aufgaben zu erfüllen. Die Regulation der Genaktivität erfolgt durch verschiedene Prozesse. Die Transkription kann durch Veränderungen der Zugänglichkeit des Chromatins reguliert werden. Transkriptionsabschnitte können allein oder im Zusammen-

spiel mit anderen Proteinen die Bildung von RNA-Polymerasen begünstigen oder blockieren (Alberts et al. 2012, S. 291). Der Methylierungsgrad der DNA reguliert die Transkription (Murken et al. 2011, S. 27).

Eine genomische Prägung bezeichnet das Phänomen der Abhängigkeit der Expression von Genen bezüglich der Herkunft des Allels. Dieses Vererbungsschema entspricht nicht der klassischen Mendel'schen Vererbungslehre (Buselmaier & Tariverdian 1999, S. 155). Bei Genen, die dem Genomic Imprinting unterliegen, ist entweder nur die von der Mutter stammende, oder die vom Vater stammende Version aktiv. Imprinting beruht auf zusätzlichen epigenetischen Modifikationen der DNA während der Keimzellenentwicklung oder nach der Befruchtung. Dabei erfolgen Veränderungen an den Chromosomen, wodurch Abschnitte oder ganze Chromosomen in ihrer Aktivität beeinflusst werden und damit Krankheiten oder angeborene Fehlbildungen initiiert werden. Die Basenfolge der DNA-Sequenz wird dabei nicht verändert (Buselmaier & Tariverdian 1999, S. 230). Die epigenetische Information, welche an das spezielle Allel angebracht ist, kann im Wesentlichen nur zwei Zustände annehmen: An- oder abgeschaltet, (Murken et al. 2011, S. 44). Ein mutiertes Allel, das genomischem Imprinting unterliegt, scheint rezessiv vererbt zu werden, wenn es von einem bestimmten geschlechtlichen Elternteil kommt, und dominant, wenn es vom anderen Elternteil kommt (Buselmaier & Tariverdian 1999, S. 230). Es sind dutzende Gene bekannt, welche genomischem Imprinting unterliegen, beispielsweise H19 und CDKN1c sind maternal aktive Allele. Xist-Gene und Igf2 sind paternal aktive Allele (Murken et al. 2011, S. 174).

5.2.2 Aufbau der Gene

Die Definition, ein Gen ist ein DNA Abschnitt welcher für ein Protein kodiert, stimmt heute nicht mehr, denn 50% aller mRNAs werden nach der Transkription gespleisst (Murken et al. 2011, S. 10). Alternatives Splicing eliminiert nicht kodierende Sequenzen (Exons) von kodierenden (Introns) vor der Translation. Aus einem Gen entstehen auf diese Weise mehrere Proteine. Splicing bedeutet auch eine Regulation der Differenzierung der Aktivität der Gene in Bezug auf deren zeitliche Abfolge (Murken et al. 2011, S. 24-27).

5.2.3 Einige Entwicklungs-Genfamilien

Signalproteine, als Ueberbegriff definieren Regelkreise für alle Arten von Signalübermittlung. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Zellkommunikation (siehe Kapitel über die Zellkommunikation S. 39). Transkriptionsfaktoren regulieren die Identitätsmuster der embryologischen Strukturen und die Bildung der individuellen Organe. Wachstumsfaktoren stimulieren die Zellproliteration durch Aktivieren spezifischer Re-

zeptoren in der Empfängerzelle. Die Muster werden durch Gene kontrolliert indem Wachstumsfaktoren Signalmoleküle ausdrücken, beispielsweise: Signalproteine (sekretiert) SHH (sonic hedgehog), Rezeptoren FGFR3, Transkriptionsfaktoren Hox-Gene unter anderem für die Achsenbildung und die räumliche Entwicklung, Strukturproteine Kollagene und Enzyme EXT1.

Signalproteine: (siehe auch im Kapitel zelluläre Entwicklungsbewegungen unter Zellkommunikation S. 39). Die wichtigsten sind Sonic hedgehog und Wnt, welches die Kontrolle über die Zellproliferation aktiv oder passiv, ausüben.

5.2.4 Wachstumsfaktoren

Es gibt sechs Familien von Wachstumsfaktoren, welche für das embryonale Wachstum wichtig sind (Alberts et al. 2012, S. 573): Die FGF-Familie, die TGF-Familie, die Hedgehog, die Wingless, die Delta und Serrate und die Ephrine. Wachstumsfaktoren werden von Zellen an die Umgebung abgegeben oder sie sind in der Zellmembran. Sie werden von einem Rezeptor auf der Oberfläche einer Zielzelle erkannt und reagieren auf das Signal indem im Innern der Zelle ein Signal erzeugt wird. Dieses aktiviert oder schaltet Gene aus über weitere Signalübertragungen.

Wachstumsfaktoren welche in der embryonalen Entwicklung wichtig sind:

- Fibroblast growth factor (FGF): Neuronale und Mesoderm Induktion.
- Transforming growth factor (TGF beta): Mesoderm Induktion.
- Plated Derived Growth Factor (PDGF): Wachstum aus Blutplättchen, welche in heilenden Wunden die Zellproliferation vermitteln.
- Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF): Stimuliert die Proliferation und Differenzierung von vielen Zelltypen.
- Nerve growth factor (NGF): Verhindern das Absterben bestimmter Neurone im sich entwickelnden Nervensystem.
- IGF: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor.
- Bone morphogenetics proteins (BMP 4 und 8): Koordination der Gestalt und Proliferation bei der Extremitätenbildung.

Wachstumsfaktoren sind extrazelluläre Signalproteine (Alberts et al. 2012, S. 573).

5.2.5 Entwicklungsgenetik-Forschung

Die Entwicklungsgenetik erforscht und behandelt die genetische Kontrolle von Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Zellspezialisierung in verschiedenen Zelltypen und Organen. Dazu dient die Entschlüsselung und Verwertung genetischer Information. Mittlerweile stehen Techniken zur schnellen Bestimmung der Nucleotidsequenzen eines jeden beliebigen DNA-Fragments zur Verfügung. Mit Hilfe der rekombinanten

DNA-Techniken kann ein Protein synthetisiert werden, das mit einem molekularen Marker wie das grün fluoreszierende Protein GFP, ein sogenanntes Reporter-gen, verbunden ist (Alberts et al. 2012, S. 374/5). Dies erlaubt, die Bewegungen des Proteins innerhalb der Zelle zu verfolgen. Mit der in situ Nucleinsäurehybridisierung kann der genaue Ort eines Gens in einem Chromosom bestimmt werden. Auch die exakte Lokalisierung von RNAs in Zellen oder Geweben ist so möglich und die Expressionsmuster in den Zellen des sich entwickelnden Embryos werden sichtbar.

In vitro lassen sich an klonierten Genen Mutationen ausführen und die codierende Sequenz funktional verändern oder ausgelöschen. Dies ermöglicht jedes beliebige Protein in grossen Mengen herzustellen. Klonierte Gene können mithilfe der Gentechnik dauerhaft in das Genom einer Zelle oder eines Organismus eingesetzt werden (Alberts et al. 2012, S. 370-377).

5.3 Entwicklungsbewegungen der Gestalt: Lage, Form, Struktur

„Gestalt ist allenfalls eine Idee in der Erfahrung für einen Augenblick Festgehaltenes. Denn das Gebildete wird sogleich wieder umgebildet, und wir haben uns, wenn wir einigermaßen zum lebendigen Anschauen der Natur gelangen wollen, selbst so beweglich und bildsam zu erhalten wie die Natur selbst“ (v. Goethe 1799, S. 8).

Die Modifikation des Erscheinungsbildes ist ersichtlich an Lage-, Form- und Strukturänderungen. Stets ändert sich mit der Lage der jungen Zellverbände auch ihre Form und mit der Form auch ihre Struktur. Mit Hilfe der frühen Modifikationen erhält man Einblick in die frühen Entwicklungen. Die Dynamik der Gestaltbildung ist von Genen für Möglichkeiten der Entwicklung, Signalmolekülen für die Übermittlung von Informationen, Erbfaktoren als wichtige Konstanten und dem Wachstum abhängig.

5.3.1 Die Gestalt verändert sich durch Migration und Gastrulation

Die Gastrulation beginnt ab dem 17. Tag. Immer mehr Zellen aus dem Primitivknoten migrieren in die Tiefe und nach cranial. Dadurch verkürzt sich der Primitivstreifen und die Achse oben-unten entsteht. Es ist dies ein Einstülpungsprozess, eine Formveränderung durch Ausdehnung. Signale koordinieren diese Bewegung. Epithelzellen haben die Fähigkeit zu migrieren. Die Zellen, welche den Epiblasten durch den Primitivstreifen verlassen bilden das extraembryonale und das embryonale Mesoderm sowie das Endoderm des Embryos. Dieses Phänomen des Einwanderns von Zellen wird Gastrulation genannt (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012 S. 46). Je nach Zeitpunkt der Migration wandern die Epiblastzellen in verschiedene Richtungen, nehmen mesenchymale Eigenschaften an und lösen sich aus ihrem Gewebeverband (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012 S. 43).

5.3.2 Die Segmentation, die strukturelle Grundlage

Die Gestaltung des Embryonalkörpers geht vom Rumpf aus. Von der Chorda dorsalis nach ventral und zu den Extremitäten (Rohen & Lütjen-Drecoll, 2012, S. 52). Mittels dieser Metamerie und der Segmentierung in regelmässige und gleiche Strukturelemente für Knochen, Nerven und Gefässe gestaltet sich die strukturelle Grundlage (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 53).

Die Segmentation der Somiten bleibt erhalten. Deren Strukturen, Sklerotom, Myotom und Dermatome, ordnen sich wiederum segmental an. Die regelmässige Anordnung der Spinalnerven und Neuralleistenabschnitte wird von den Somiten induziert.

Infolge Plexusbildung wird das Segmentationsprinzip mehr und mehr durch ein radiales, das heisst bilateral, symmetrisches Gestaltungsprinzip überformt.

5.3.3 Die Auswirkung von Druck, - Zug - und Scherkräften

Die Erkenntnisse der Physik über die Grundlagen von Struktur sind von Bedeutung: Gravitationsfelder oder elektrische Felder können von der Materie her nicht erklärt werden, sind aber von zentraler Bedeutung für die Organisation der Materie (Radlanski 2011, S. 57). Der Spannungszustand des Körpergewebes, die Zellmigration mit den Aufgaben der Gestaltbewegungen in der Embryonalperiode und während des Wachstums, die spätere Strukturformung, Regeneration und Heilung. Druck, - Zug - und Scherkräfte spielen eine wichtige Rolle (Radlanski 2011, S. 57). Lage und Formveränderungen sind an Differenzierungs- und Wachstumsvorgänge gebunden. Nachbarschaftliche Zellen üben aufeinander Druck aus. So kann in vitro beispielsweise in Druckgebieten eine Differenzierung zu Knorpel beobachtet werden. In Bereichen von Zug differenzieren sich Muskelzellen und bei Scherkraft wird Knochenbildung beobachtet. Mechanische Wirkungen spielen eine Rolle bei der Gestaltbildung. Die embryonale Gestalt ist umgeben von Hüllen: Die Chorionhülle und die Amnionhülle. Die Membrane umhüllen eine mit Flüssigkeit gefüllte Höhle, in der sich der Keim entwickeln kann (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 30).

Gestalt wächst unter genetischer Kontrolle mit dem Zellwachstum, mechanischen Faktoren, der nachbarschaftlichen Lage, der Ernährungslage und der Gelegenheit (Radlanski 2011, S. 57).

Die Mundfalte bildet sich beispielsweise besonders breit bei einem 3-4mm grossen Embryo infolge der zunehmenden Krümmung des Gesichts- und Halsbereichs. Das Darmrohr stellt als Folge der Krümmung ein breites Hohlband dar, dessen Öffnung, der Mund, quergestellt ist. Um die seitlichen Ränder des breiten Kopfdarms strafft sich das Gewebe, die Zelllagendicke nimmt zu, denn sie ist vom Radius der Krümmung

abhängig. Die Beugefalten, welche durch die Krümmung des Embryos im Kopfbereich entstehen, sind einerseits nach aussen und andererseits nach innen in das Darmrohr vorgewölbt. Die Falten bilden Bögen, quere Pharyngealbögen. Zwischen den Pharyngealbögen, den Schlundbögen, bilden sich Schleimhauttaschen, sogenannte Schlundtaschen. Das externe Epithel dehnt sich aus und bedeckt die ganze äussere Fläche des Embryos (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 130).

Die Krümmung ist auch ein wichtiger Initialfaktor bei der Bildung der ersten grossen Gefässbrücken zwischen dem Herzen und den Aorten. Gestraffte Binnengewebe in den Beugefalten, den Pharyngealbögen, benutzen nicht nur Blutgefässe sondern auch Nerven als Leitstruktur (Sadler 2008, S. 247). Das Gefässsystem hat auch eine Gestaltungsfunktion. Die zunächst kapillare Aortenanlage richtet sich nach der prioritären Blutverteilung im Embryo. Ihre Verzweigungen gelten dem hauptsächlichen Energieverbraucher, dem Neuralrohr. Hier findet man in regelmässigen Abständen nacheinander, also metamer, die ersten Rückenäste der Aorten (Moore & Persaud 2007, S. 401). Der Wachstumswiderstand der Aortenanlage führt dazu, dass sich das Neuralrohr an seinem frei beweglichen Ende, im Kopfgebiet, über den Herzwulst krümmt. Mit dieser Krümmung entstehen Beugefalten: Das frühembryonale Gesicht bildet sich. Es verbreitert sich über dem Herzwulst quer. Die Beugefalten bilden quere Bögen, auf der Innenseite wird das Gewebe dadurch gestrafft und zirkulär zum Kopfdarm ausgerichtet (Moore & Persaud 2007, S. 246).

Die Bewegungsrichtungen der Gestalt sind einerseits Flexion und Extension, Torsion, radial symmetrisch, konzentrisch oder entlang der Mittellinie um eine transversale Achse oder eine Aussenrotation von der Mittellinie weg oder eine Innenrotation zur Mittellinie hin.

Die Lage der Zellverbände ist eine wichtige Voraussetzung für die strukturelle Differenzierung. Daraus erfolgen Umfaltungen der Körpergrundgestalt, beispielsweise die laterale Abfaltung. Das Ektoderm wächst schneller als das Mesoderm. Die craniocaudale Abfaltung entsteht als Folge des raschen Längenwachstums (Moore & Persaud 2007, S. 92-95). Während der ganzen embryonalen Entwicklung gibt es nur diese eine Geste des Einrollens zu einer gebeugten Gestalt. Sie fällt zeitlich mit dem Beginn des Herzschlags zusammen. Von der vierten Woche an bis ungefähr am 42. Tag bleibt der Embryo in ausgeprägter Beugehaltung.

Fehlbildungen, Stenosen, Atresien, Spaltbildungen im Gesicht wirken sich auch auf die Gestalt aus. Beispielsweise führt bei der Pierre Robin-Sequenz die Ausbildung einer Micrognathie zu einer Glossoptosis in den Nasen-Rachenraum. Dadurch wird die Verschmelzung der linken mit der rechten Seite des sekundären Gaumens verhindert. Dies führt in der 6.-9. Schwangerschaftswoche zu einer bilateralen Gaumenspalte

(Moore & Persaud 2007, S. 238). Die Folge ist ein inspiratorischer Stridor, eine Fehlbildung der inneren Nase, offene Nasengänge und ein hypoplastischer Vomer. Die Ursache dieser Sequenz liegt auf dem Chromosom 10.28q und exogenen Faktoren. Nach der Geburt erhält ein Kind mit dieser Fehlbildung eine Gaumenplatte mit Velumfortsatz. Zum Einen fördert sie das Wachstum des gespaltenen Oberkiefers und schafft künstlich eine Trennung des Nasen-Rachenraums und zum Anderen wird die Zunge durch die Gaumenplatte daran gehindert, sich in die Gaumenspalte zu legen. Damit erhält der verkleinerte Unterkiefer durch die Zungenbewegung normale Wachstumsimpulse. Infolge des neuen Widerlagers wird die Ernährung ermöglicht bis zur Operation mit 3 Monaten (Schwenzer-Zimmerer 2012). (Siehe auch Beispiele 1 und 2 aus der Praxis S. 61/62.)

Der Übergang vom Embryo zum Fetus erfolgt nicht abrupt, sondern allmählich (Moore & Persaud 2007, S. 110). Die Anlagen von Gehirn, Herz, Leber, Somiten, Extremitäten, Ohren, Nase und Augen zeigen zu Beginn der neunten Entwicklungswoche an, dass nun alle wesentlichen Organe angelegt und der Embryo erkennbar eine menschliche Gestalt angenommen hat.

5.4 Embryonale Entwicklungsbewegungen am Beispiel des Herzorgans

Die Herzanlage ist die erste funktionsfähige Organanlage des Embryos (Drews 1993, S. 286). Mitte der dritten Woche entsteht das Gefäßsystem (Sadler 2008, S. 220). Stammzellen der Blutinseln des Dottersacks entwickeln sich zu Hämocytoblasten und Angioblasten für die Gefäßendothelien (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 90). Angioblasten bilden plexusartige, kleine Gefäßgeflechte zwischen Chorionzotten und Keimscheibe (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 74). Hämodynamische Faktoren sind für die Struktur und die Blutströmung verantwortlich. Neben dem Primitivstreifen liegt extraembryonal der Epilast mit der kardiogenen Zone. Ihr obliegt später die Bildung von Blutzellen und die Anordnung der Herzanlage. Die Angioblasten exprimieren Fibronectin und VEGF für die Migration der Angioblasten nach intraembryonal und die Differenzierung der Gefäßwände aus benachbartem Mesenchym. Die Diffusion von Nährstoffen und Sauerstoff reicht für den wachsenden Bedarf nicht mehr aus. Blutzellen migrieren durch den Primitivstreifen nach kranial und ordnen sich vor der Rachenmembran an.

Die Herzanlage gliedert sich erst intraembryonal mit dem Descensus cordis (Rohen & Lütjen-Drecoll, 2012 S. 74) nach der Verlagerung nach caudal ein. Diese findet im Rahmen der späteren Aufrichtung des Embryos statt.

Gegen Ende der dritten Woche bilden die Blutinseln zwei oder mehr deutlich unterscheidbare Gefäßstubuli. Infolge des starken Wachstums der Kopfanlage und der Ab-

faltung der Kopfanlage auch lateral vereinigen sich die Tubuli durch Anastomosen zu einem einheitlichen Herzschauch (Sadler 2008, S. 221). Das Blut fließt nun von caudal nach cranial und versorgt die Pharyngealbögen. Die ersten Kontraktionsformen anfangs der vierten Woche weisen eine peristaltische, gerichtete Bewegung auf, setzen sich über den ganzen Herzschauch nach dem Ebbe-Flut-Prinzip hinweg und sind im Doppler Ultraschall erkennbar (Moore & Persaud 2007, S. 368). Damit wird der grosse Bedarf an Sauerstoff und Nährstoffen aus dem mütterlichen Blut sicher gestellt (Moore & Persaud 2007, S. 366). Die Wachstumsfaktoren BMP, FGF und die Wnt-Familie beteiligen sich an der herzspezifischen Induktion der Transkriptionsfaktoren Nkx2.5 und Gata4 (Moore & Persaud 2007, S. 369).

Mit der Abfaltung wächst das Zentralnervensystem stark nach kranial und schiebt sich über die cardiogene Zone hinweg (Sadler 2008, S. 221). Die Herzanlage verlagert sich nach kaudal und wird relativ zum Embryo um 180° gedreht und kommt unter den Vorderdarm zu liegen (Drews 1993, S. 286). Durch die kraniale Abfaltung des Embryos wird die spätere Rachenmembran nach ventral verlagert, während die Herzanlage in den Halsbereich und später in den Thorax zu liegen kommt. Während der Embryo die Kopffalte ausbildet, faltet er sich lateral ab. Bei dieser Abfaltung verschmelzen die beiden Seiten der späteren Perikardhöhle (Sadler 2008, S. 224). Die Herzanlage ist nun nur an der Einfluss- und Ausflussbahn der Perikardhöhle befestigt. Das Mesoderm bildet das Myokard. Das Epikard wird von Mesothelzellen gebildet und das Endokard von Endothelzellen. Die halbmondförmige Herzanlage verlängert sich nach kranial und bildet die spätere Ausflussbahn und die Anlagen der Herzventrikel. Auf diese Weise wird die Herzanlage zu einem innen von Endothel ausgekleideten und aussen von Myokard umgebenen Herzschauch. Der Herzschauch besteht nun aus drei Schichten: Dem Endokard, dem Myokard und dem Epikard (Sadler 2008, S. 224).

5.4.1 Die Bildung der Herzschleife

Der Herzschauch verlängert sich am 23. Tag weiter (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 78). Der kraniale Anteil des Herzschauchs krümmt sich nach ventral und kaudal sowie nach rechts, während sich der kaudale Vorhofabschnitt nach dorsocranial und nach links verlagert. Indem die Herzanlage in die Länge wächst und sich gleichzeitig krümmt entsteht die Herzschleife. Die Herzanlage windet sich um sich selbst (Moore & Persaud 2007, S. 373). Ihre Ausbildung ist am 28. Tag abgeschlossen. Infolge des starken Wachstums des rechten Ventrikels krümmt sich die Herzschleife nach links (Moore & Persaud 2007, S. 373). Auf der linken Seite liegt der Sulcus bulboventricularis U-förmig. Die linke und die rechte Seite weisen auch eine unterschiedliche genetische Induktion auf. T-Box-Gene Tbx5 und Homöobox Pitx2 T-Box-Gens Tbx5 mit der Betei-

ligung des Homöobox-Gens Pitx2 initiieren die Asymmetrie der Herzschleife nach rechts (Moore & Persaud 2007, S. 375). Je stärker sich die Herzanlage krümmt, desto weiter stülpt sie sich in die Perikardhöhle ein. Während diesem Prozess entstehen lokale Erweiterungen im Herzschlauch. Der Sinus venosus, die primären Ventrikel, bilden sich aus und werden einbezogen (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 78).

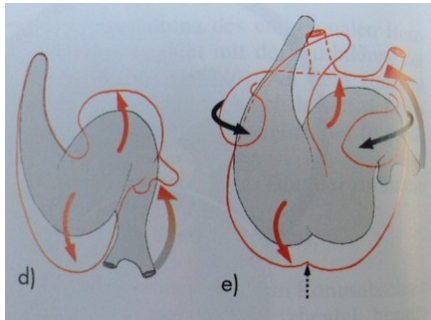


Abb. 15: der Herzschlauch bildet eine Schleife indem sich die Ausstrombahn nach oben verlagert, e). Anschließend Verlagerung der Herzschleife durch Verlagerung der Einstrombahn nach hinten oben. In Anlehnung an Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 80 Abb. 40d), Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart.

Durch die Verlagerung der Herzzräume in der oben-unten-Dimension (siehe Abb. 15) und der Septierung gibt das Herz die gefäßähnliche peristaltische Kontraktionsweise auf und wird zu einem rhythmisch arbeitenden Mittelpunkt des Kreislaufs. Ab der vierten Woche führen koordinierte Kontraktionen zu einem gerichteten Blutstrom. Das Blut strömt jetzt von den Vorhöfen in die Kammern zur Herzspitze. Dort erfolgt eine Strömungsumkehr nach oben zur Ausstrombahn hin (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 84). Einstrom- und Ausstrombahn erfolgen in der gleichen Richtung und rufen durch die in den Ventrikeln erfolgende Stille der Strömung und durch die Strömungsumkehr die rhythmische, sakkadierende Kontraktionsform hervor, die Systole und die Diastole. In der Ausstrombahn wird durch diesen Prozess die Blutströmung so verändert, dass zwei spiralig gedrehte Strömungen entstehen. Die Septierung von Ventrikel und Atrium wird in der Folge spiralig angelegt. Durch die spiralige Abgrenzung im Conus und im Truncus werden Aorta und Truncus pulmonalis auch morphologisch getrennt (Drews 1993, S. 288). Die Atrioventrikularklappen, die Pulmonal- und die Aortenklappe kanalisieren den Blutfluss. Auf der rechten Seite bilden sich drei Klappensegel, die Tricuspidalklappe aus und auf der linken Seite die Mitralklappe (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 82) (siehe Abb. 16).

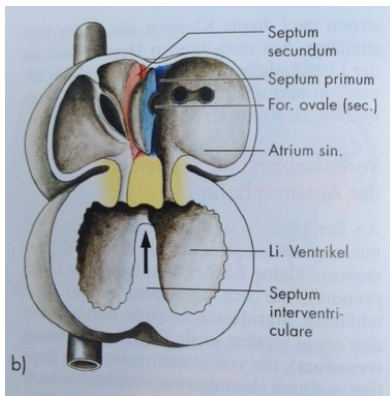


Abb. 16: Entstehung der Vorhofsepten am 36. Tag. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll, 2012 S.82 Abb. 42b) Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart.

Aus den Neuralfalten und dem Rhomencephalon einwandernde Neuralleistenzellen sind an der Bildung des Endocards massgeblich beteiligt. Störungen bei der Wanderung, der Proliferation oder der Differenzierung der Neuralleistenzellen führen zu Fehlbildungen in dieser Region, beispielsweise zu Pulmonalstenosen, zu Transpositionen der grossen Gefässe (Drews 1993, S. 300).

5.4.2 Molekulare Regulation

Die kardiogene Zone wird durch BMP2 und BMP4 im Endoderm und im Seitenplattenmesoderm induziert. Der Transkriptionsfaktor NKX2.5, die WNT-Proteine 3a und 8 aus dem Neuralrohr inhibieren die Herzentwicklung. Die Kombination von BMP-Aktivität und WNT-Hemmung induziert die Expression von NKX2.5, dem Mastergen für die Herzentwicklung. BMP induziert zusätzlich die Bildung von FGF8, welches für die Aktivierung herzspezifischer Gene verantwortlich ist, die Asymmetrie der Herzschleife induzieren und Lefty2. Beide induzieren Transkriptionsfaktoren im embryonalen Herzschlauch (Sadler 2008, S. 227-228).

5.4.3 Entwicklung der Herzsepten

Zwischen dem 27. und dem 37. Tag entwickeln sich die Herzsepten. Während dieser Zeit nimmt die Länge des Embryos von 5 mm auf 16-17 mm zu (Sadler 2008, S. 239). Die Anlage der Herzsepten entsteht aus dem unterschiedlichen Wachstum benachbarter Abschnitte. Es ist eine Unterteilung zwischen zwei Abschnitten, welche sich stark ausdehnen und einem dazwischenliegenden schmalen Streifen, welcher nicht in gleichem Masse mitwächst. Die Wände der sich weitenden Abschnitte nähern sich und verschmelzen miteinander und bilden dadurch das Septum primum (Sadler 2012, S. 242). Diese Art Entwicklungsbewegung liegt bei der Unterteilung der Vorhöfe und Kammern vor. Durch Ausweitung des rechten Ventrikels entsteht durch Apoptose im Septum ein Foramen, das Foramen ovale. Damit wird dem Blutstrom aus der Vena

cava ermöglicht in den linken Vorhof zu gelangen. Der obere Rand des Septum primum bildet dabei die Klappe des Foramen ovale.

Im Laufe der fünften Woche wächst atrioventriculäres Endocard aufeinander zu. Dadurch unterteilt sich der atrioventrikuläre Kanal in einen linken und einen rechten Teil. Der Blutstrom gelangt aus den Vorhöfen auf diese Weise direkt in den rechten Ventrikel (Sadler 2008, S. 234).

5.4.4 Die Entwicklung des Reizleitungssystems des Herzens

Um Arrhythmien der wechselseitig sakkadierenden Kontraktionen der Vorhof- und der Kammermuskulatur zu vermeiden, Systole und Diastole, entwickelt sich im kaudalen Abschnitt des Herzschlauchs ein autonomes Reizleitungssystem (Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 90). Es koordiniert die rhythmischen Kontraktionsabläufe und passt sich den Leistungen der Peripherie an. Später liegt dieser Schrittmacher an der Basis des Vorhofseptums. Dort entsteht anfangs der vierten Woche der Sinusknoten (Sadler 2008 S. 247).

5.4.5 Zusammenfassung

Die Herzanlage erfüllt nach und nach die komplexen Anforderungen des Stoffwechsels des sich entwickelnden Embryos. Mittels Bewegungen aus der Lage, der Rotation, des Kreises, der Umstülpung und des Descensus cordis entwickelt sich die Form. Die Unterteilung mittels Septen und Klappen bildet die Struktur. Daraus ergibt sich die Art der Kontraktionen, des Rhythmus und die Stellung als eigenständiger Mittelpunkt des Kreislaufsystems.

Alle Bewegungen zeigen einen Rhythmus innerhalb einer bestimmten Zeit. Dies ist auch bei den primitivsten Organismen der Fall.

Eine primitive Bewegung des sich Ausbreitens und wieder Zurückgehens auf eine konzentrische und lineare Art zeigt der Schimmelpilz Slime Mold, ein hin und her Strömen in einem 50 Sekunden Zyklus. Dabei hat das Protoplasma von Slime Mold keine Organellen ausser Plasmafibrillen, welche sich rasend schnell aufbauen beim sich Ausbreiten und sich ebenso schnell wieder abbauen, wenn das Protoplasma des Pilzes sich wieder zurückzieht. D'Haese und Hinssen (1978) vermuteten, dass der kontraktile Apparat aus einem Actin-Myosinkomplex besteht; vergleichbar mit dem gleichen Mechanismus von Actin/Myosin in der Skelettmuskulatur. Der Zyklus wird oft mit dem Cerebral-Spinal-Fluid-System verglichen.

5.5 Entwicklungsbewegungen des Embryos selbst

Die Erkenntnisse über die Art und Weise wie ein Embryo sich bewegt, beruhen auf Ultraschalldiagnostischen-Methoden während der embryologischen Entwicklung, auf Fertilisationsmethoden in vitro und auf erfahrungsmedizinischen Feedbacks von medizinischem Fachpersonal.

Voraussetzungen für eine Bewegung (Liem 2006, S. 106 und S. 233):

- a. Die Fähigkeit der Energiegewinnung aus dem ATP-ADP-Stoffwechsel in der Zelle ist zentral.

Die Ausbildung des ZNS, des PNS, der sensorischen und motorischen Epithelien, der Epidermis mit den Haaranlagen und die Hypophyse.

- b. Der Flüssigkeitskörper als extraembryonale Potenz wirkt auf die Blastocyste indem:

Die Entwicklung des Embryos optimal angeregt wird durch die Strömung des Amnions.

- c. Induktion durch Entwicklungsgene und Signalproteine für die Gastrulation, Differenzierung der Keimblätter, Proprioception. Aus dem Ektoderm entstehen die Organe, welche den Kontakt zur Aussenwelt aufrecht erhalten: Die sensorischen Epithelien des Gehörs, der Nase und des Auges, der Epidermis mit den Hautanlagen, die Hypophyse, die Milchdrüsen, die Schweißdrüsen sowie der Zahnschmelz.

- d. Die Ausbildung von Organanlagen und Gliedmassenknospen.

(Vergleiche die Kapitel: Differenzierung des Mesoderms, die Bildung der Somiten, die Modifikation der Körperform in der fünften Woche und regionale Differenzierungen in der sechsten, siebten und achten Woche, S. 18 und 19 in dieser Arbeit).

4.5.1 Die Embryonalen Bewegungen

Biologische Rhythmen sind gleichmässige, wiederkehrende Zustände und Veränderungen von Organismen, Organen und Flüssigkeiten. Das Wort Rhythmus kommt aus dem Griechischen und bedeutet *rhythmos* = Gleichmass und *reo* = fließen. Schon Plato 428-348 v.Chr. sah im Rhythmus die Beschreibung menschlicher Bewegung, die Ordnung in der Bewegung.

Rhythmus und Bewegung werden daher oft als zusammengehörend betrachtet. Bewegung versteht sich immer innerhalb einer bestimmten Zeit und Rhythmus kann als Struktur innerhalb einer bestimmten Zeit betrachtet werden, - als ordnende Struktur in der Zeit. Die einzelnen Phasen eines Rhythmus sind dabei nie gleich, jedoch ähnlich. Manche Rhythmen, wie die Pulsation des Blutes im Herzschlauch, sind zweiphasig,

zweidimensional (Sadler 2008, S. 223). Nach der Herzschleifenbildung wird der Rhythmus dreiphasig, dreidimensional. Die erste Phase zeigt sich in einem Anschwellen, welche in der zweiten Phase in ein Abswellen der Flüssigkeit übergeht. Die dritte Phase ist täuschend ähnlich einer Ruhephase. Jedoch zeigt diese Phase viel Aktivität: Die zweite Phase läuft in der dritten Phase aus, daraufhin erfolgt ein Impuls welcher den Beginn der ersten Phase initiiert. Dieser Impuls kommt beispielsweise beim Herzen vom Sinusknoten, welcher vegetativ gesteuert wird (Sadler 2008, S. 247).

In der 6. Woche beginnt das Herz zu schlagen, 150-160 mal pro Minute. Dies hat auch einen Einfluss auf die Bewegungen des Embryos (Chucholowski 1997, S. 6).

Bereits in der fünften Woche zeigen sich ruckartige oder langsame Ganzkörperbewegungen (Chucholowski 1997, S. 6). Diese Muster entstehen durch regelmässige Impulse, welche von sensorischen Rezeptoren und Motoneuronen aufgenommen werden. Der Furcht-Lähmungsreflex entsteht in dieser Zeit. Berührung löst ein Rückzugverhalten, eine Massenbewegung weg vom Stimulus, aus. Ab der siebten Woche können isolierte Bewegungen wie dehnen, strecken, beugen, heranziehen via Ultraschall beobachtet werden. Zu Beginn sind es Zuckungen durch den ganzen Körper, Massenbewegungen und Reflexe wie der Schluckauf, der Moro-Reflex, Kopf drehen, Seufzen, Daumenlutschen und Kiefer öffnen in der achten Woche sind zu beobachten (Chucholowski 1997, S. 7).

Danach folgen schwimmende, schwebende Bewegungen in der Flüssigkeit; sie sind noch nicht tragend. Der Embryo bewegt sich nach links und dann nach rechts spiralig, in sich öffnenden Kreisbewegungen, dehnt sich konzentrisch aus. Die Ausbildung der Mittellinie ist dabei wichtig. Die Drehungen des Embryos sind komplex und kompliziert und werden oft gestört. Während den Rotationen und Drehungen der Darmanlage um 90° in Uhrzeigergegenrichtung und der Herzanlage in Uhrzeigergegenrichtung um 180° in der 6. Woche bewegt sich immer der ganze Embryo mit.

Reflexbewegungen wie der Klammer - und Saugreflex treten schon im 2. Monat auf. Eine funktionsgerechte Verbindung zwischen dem Nervensystem und der Muskulatur entwickelt sich erst nach der Geburt, da die Pyramidenbahn, sie verbindet die Grosshirnrinde mit den motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks, noch nicht ausgereift ist. Somit sind gezielte, differenzierte Einzelbewegungen noch nicht möglich. Es gibt noch keine intramuskuläre Koordination (Liem et al. 2012, S. 77).

Ab der 18. Woche kann eine Schwangere feine Vibrationen im Unterbauch spüren; es sind Kindsbewegungen. Dabei handelt es sich um wilde Wehen oder reflektorische Bewegungen des Embryos. Wilde Wehen sind unregelmässig, wiederkehrende Kontraktionen der Uterusmuskulatur. Sie können infolge von äusseren Einflüssen wie Sturz, Schock oder Trauer der Mutter ausgelöst werden. Dabei handelt es sich um wil-

de Wehen oder reflektorische Bewegungen des Embryos. Somit können einerseits Bewegungen der Mutter, ihre Darmbewegungen, ihre Bewegungen an sich, Kindsbewegungen auslösen und andererseits innere organische Bewegungen des Embryos selbst, beispielsweise der Herz- und Blutkreislauf oder Wachstumsbewegungen, Bewegungen des umgebenden Flüssigkeitskörpers des Amnions. Der Moment einer Drehung des Embryos ist auch im Flüssigkeitsmedium mit Schwerelosigkeit einerseits genetisch gesteuert und andererseits wirken auch in Flüssigkeiten circadiane Rhythmen. Endogene Rhythmen haben eine Chronobiologie in Bezug auf die Periodenlänge. Die äussere Ursache für die circadianen Rhythmen ist die Eigendrehung unseres Planeten. Der innere Rhythmus benötigt dabei keine Signale von der Aussenwelt um seinem Rhythmus zu folgen, welcher nicht immer 24 Stunden beträgt. Er kann sich aber mit Hilfe von äusseren Reizen anpassen. Diesen Prozess nennt man Synchronisation (Halberg 1959, S. 139-143).

Die Art und Weise wie lebende, biologische Strukturen äussere Kraft wahrnehmen und darauf reagieren in Bezug auf: Verformbarkeit, Stabilität, Flexibilität, Druck und Zug, dreidimensionale Struktur, Kontinuität, Elastizität, das heisst Verlängern und Verkürzen, wird Bio-Tensegrity genannt (Schleip 2004, S. 10). Die Fascien orientieren sich an äusserem Druck und Zug; dort wo dieser stark ist sind die Fascien dicker. Fascien entstehen aus dem Mesoderm. Sie bilden ein dichtes Netz aus hauptsächlich kollagenen Fasern mit einer richtungsweisenden Komponente mit wenig elastischen Fasern und reticulärer, wasserbindender Grundsubstanz, ein formgebendes und ein sensorisches Organ mit einer Interaktion mit dem vegetativen Nervensystem (Guimberteau 2010).

Räumliche Bewegungen ergeben eine Veränderung der Spannung. Die Kraftübertragung funktioniert nur, wenn genügend Volumen vorhanden ist. Die fasciale Spannung wird in Bewegung umgesetzt. Muskelkontraktionen entstehen durch Kräfte beim Umwandlungsprozess von chemischer in mechanische Energie mittels des Actin-Myosin-Komplexes in den einzelnen Muskelzellen, welcher wiederum seine chemische Energie aus der Hydrolyse von ATP bezieht. Nach den Studien der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* erkennen die Zellen ihre Position aufgrund der Morphogenkonzentration (Moore & Persaud 2007 S. 176).

Bewegung ist per definitionem eine Veränderung des Ortes mit der Zeit relativ zu einem Bezugssystem; ein komplexes Geschehen (Physik, Kinematik).

Kenntnisse über die basalen Gesetzmässigkeiten der embryologischen Entwicklungsbewegungen sind für das Verständnis der Äthiologie und der Morphologie vieler struktureller, physiologischer und funktioneller Vorgänge und Zusammenhänge in der Therapie sowie in der Prävention hilfreich:

Beispiel 1:

Das Wissen der beschriebenen Entwicklungsbewegungen erweist sich insbesondere bei angeborenen Fehlbildungen wie derjenigen der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte (LKG) als hilfreich. Funktionelle Zusammenhänge können vom anatomisch-physiologischen Gesichtspunkt aus betrachtet werden. Bei einer Gaumenspalte verschiebt sich die Gaumennaht, die Mittellinie zur Seite der Läsion, der Bewegungseinschränkung des Gaumenknochens; dies vor allem präoperativ. Es bleibt jedoch eine gewisse Einschränkung postoperativ bestehen. Dieses Muster der Dysfunktion im Gaumen ist im Cranium sowie im ganzen Körper palpierbar infolge Membranspannungen in den Fascienketten (Paoletti 2001, S. 180). Auf diese Weise wird die Funktion der Bewegungskoordination und der Kraftübertragung der Fascien gehemmt. Auch nach erfolgter craniosacraler Behandlung sind alle angrenzenden Strukturen zentral oberhalb des Gaumens von einer transversalen Verschiebung in gleicher Weise betroffen (Sperber 2001, S. 120): Das Os palatinum, die Maxilla, das Sphenoid, die Schädelbasis, die Fascien und Muskeln, der Falx cerebri und das Tentorium. Sichtbar ist dies auch an der Mimik, sie ist deutlich eingeschränkt. Differenzialdiagnostisch kann diese Symptomatik auch zur Annahme einer Tortikollis und oder einem KISS, Kopfgelenk initiierte Symmetriestörung, führen welche eine Folge davon sein kann. Der weiche Gaumen, das Gaumensegel, ist eine bindegewebige Sehnenplatte. Durch die einstrahlenden Muskeln, Levator veli palatini und Palatoglossus ist die Aponeurosis palatina beweglich. Diese Muskeln bestimmen die Ausrichtung der Mittellinie des Gaumens mit. Bei einer Läsion verkürzen oder überdehnen sich die Muskeln und Fascien primär seitlich und cranial des Gaumens (Sperber 2001, S. 120). Dadurch verkürzt sich das Bewegungsausmass des Vomers. Dies zieht eine Verschiebung der Mittellinie in der sagittalen Ebene nach cranial nach sich. Die falsche Zugrichtung der intravelaren Muskulatur und der Lippenmuskulatur zieht eine vergrößerte interpterygoidale Distanz nach sich (Schwenzer-Zimmerer 2012, S. 29). Ein aufgebogener Alveolarfortsatz und eine innere Nasendeformation sind die Folgen. Da die Muskelringe gespalten sind, geht der Muskel Tensor palatini beim Schlucken auseinander. Dies führt zu Trinkschwierigkeiten (Schwenzer-Zimmerer 2012, S. 29). Die Fascia pharyngobasilaris umhüllt den absteigenden Anteil des M. tensor palatini und den Levator veli palatini. Sie geht unterhalb des M. tensor veli palatini in das Ligamentum tympanopterygomandibulare über. Die Fascia pharyngobasilaris geht über die Fascia pharyngea und bildet eine Art Schaltstelle nach cranial zur Schädelbasis, zur Dura mater, nach caudal zum Diaphragma und nach lateral zur Fascia cervicalis media und profunda (Paoletti 2001, S. 75-77). Eine Läsion beeinflusst auch unmittelbar die Strukturen des harten Gaumens und die Position der Zähne, die Occlusion und die temporo-mandibulären Gelenke (siehe Abb. 17). Das

physiologische Wissen der Folgen einer Fehlbildung, lässt mich gezielter an den Strukturen arbeiten.

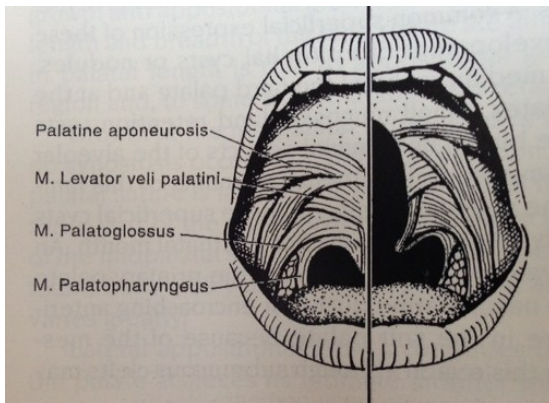


Abb. 17: Muskuläre Disposition einer Gaumenspalte: linke Seite normaler Gaumen, rechte Seite zeigt die Situation einer Gaumenspalte. In Anlehnung an Sperber, Craniofacial Development 2001, S. 120, Figure 10, Verlag BC Decker Inc Hamilton London

Beispiel 2:

Die Verteilung und Weiterleitung von rhythmischen und episodischen Wellen der interstitiellen- und der Lympflüssigkeit ist eine Funktion des fascialen Systems (Wühr 2006, S. 51). Fascien umhüllen alle Körperteile, halten sie zusammen, verbinden und grenzen sie gegeneinander ab. Mittels Kompartimierung ist das System in der Lage, starke Stöße zu dämpfen und zu grossen Spannungsdruck abzuschwächen. Koordinierte Kraftübertragung benötigt Auflagepunkte im Bereich von Gelenken und Knochen (Paoletti 2001, S. 178). Dies ist für die Plastizität der Schädelknochen wichtig (Merkel 2013, S. 1). Das craniomandibuläre System ist muskulo-skelettal, visceral und dural eingebunden in das Fasciensystem (Wühr 2006, S. 51). Eine Läsion oder Dysbalance im Fasciensystem ist demnach in Bezug auf die Gleitfähigkeit palpierbar (Schleip 2004, S. 1). Nach dem Entrainment-Modell von McPartland und Mein drücken sich Fascienbewegungen innerhalb einer Frequenzkoppelung von zwei oder mehreren oszillierenden Systemen aus (McPartland und Mein 1979). Beispielsweise zeigt sich eine kräftige, koordinierte, sinusförmige fluktuierende Frequenz wenn Sympaticus und Parasympaticus ausgeglichen sind. Ausserdem hat die Wirkung der Berührung einen Einfluss auf diese Frequenzkoppelung. Arrhythmien in der Frequenz und der Frequenzvariabilität können palpirt werden. Die Frequenzvariabilität ist ein wesentlicher Faktor; sie kann als subtile rhythmische Expansion und Kompression, einem An- und Abschwollen der Fluktuation auf der Flüssigkeitsebene palpirt werden (Merkel 2013, S. 7). Frequenzkoppelung besteht demnach schon embryonal. Eine grössere Frequenzvariabilität ermöglicht Wachstumsprozesse und erlaubt eine Mobilisation aller cranialen Knochen in den Suturen. Schädelknochen wachsen an den Suturen. Diese verfügen über eine gewisse Plastizität. Sie können deshalb auch unter Zug - oder Druckspannungen

stehen. Deshalb bietet sich diese Arbeit an. In der Sutura sagitalis besteht eine Beweglichkeit von 200 µm (Heisey und Adams 1993 und Liem 2006, S. 178). Eine transversale Erweiterung der Maxilla erfolgt durch ein Wachstum innerhalb der Suture des Os palatinum medianum. Um ihr Wachstum zu unterstützen, müssen alle angrenzenden Strukturen behandelt werden mittels Stimulation. Der nasomaxilläre Komplex ist eng mit der Schädelbasis und der spheno-ethmoidalen Synchondrosis verbunden. Die Bewegung der Schädelbasis schiebt das Os sphenoidale, das Os ethmoidale und die Maxilla nach anterior. Auf diese Weise erhält die Maxilla Bewegungsimpulse, welche an den Vomer und das Os palatinum weitergeleitet werden. In seiner Bewegung artikuliert der Processus pterygoideus medialis und lateralis des Os sphenoidale mit dem Processus pyramidalis und dem posterioren Anteil des Os palatinum und hat damit eine direkte Verbindung zum harten Gaumen. Infolge dieser Bewegung werden die Gaumenfortsätze gespreizt und bewegen sich nach anterior (Merkel 2013, S. 32).

- a) Postoperativ ist vor allem infolge der Lage auf dem Operationstisch auf die Atlas-Os occipitale-Artikulation zu achten. Eine Torsionsläsion hat eine Fehlstellung der Condylen zur Folge und wirkt sich auf den ganzen Körper aus. Dysfunktionen oder Läsionen der Schädelbasis wirken sich auf die Symmetrie des Kiefergelenks und der angrenzenden Knochenkomplexe aus. Ausserdem führt die fehlende Stimulation des knöchernen Wachstums der Maxilla und Operationsnarben zu einer Hypoplasie (Honigmann 2005, S. 26). Eine Stimulation des Ganglion palatinum regt die parasympathische Innervation der Nasen, - Gaumen, - Rachen - und Tubenschleimhaut an. Die Fossa pterygopalatina ist die mediane Fortsetzung der Fossa infraorbitalis und geht in den Canalis palatinum major über: Die Begrenzung nach cranial vom Corpus und der Ala major des Os sphenoidale, nach median von der Lamina perpendicularis des Os palatinum (Merkel 2013).
- b) Eine subtile Stimulation der Vomer-Gaumenregion, vorerst von aussen, danach ein Begleiten der rhythmischen Bewegung stimuliert die lymphatische Drainage. Später kann im Mundinnenraum direkt lymphatisch angeregt werden in der embryonalen Gaumennaht-Verschliessrichtung, siehe Kapitel 3.10 Spezielle Organogenese, S. 38 in dieser Arbeit. Allgemein entspricht diese Region dem früheren ersten Pharyngealbogen mit dem fünften Hirnnerv Trigeminus (Schwenzer-Zimmerer 2012).

6. These I

- **Das Risiko einer Fehlbildung im orofacialen Bereich lässt sich minimieren.**
- **Exogene Faktoren sind an der Entwicklung von Fehlbildungen beteiligt.**

Die Prävention eines Folsäuremangels hat oberste Priorität. Folsäure oder Pteroylmono-glutaminsäure ist ein Vitamin aus der B-Reihe. In den Körperzellen wirkt Folsäure als Cofaktor für Enzyme, welche die Methylgruppen für die Zellteilung, Zellneubildung und die Eiweiss-Nukleinsäuren-Synthese übertragen (Baerlocher et al. 1996). Folsäure ist essentiell für die Synthese von Adenin, Guanin und Thimidin. Bei einem Fehlen dieser Nucleotide wird stattdessen Uracil in die DNS-Synthese eingebaut. In der Folge treten Defekte der DNS-Struktursynthese, Mutationen oder Brüche auf. Folate werden in den Mitochondrien des Zytosols gespeichert und ermöglichen viele kohlenstoffübertragende Reaktionen. Insbesondere während der Schwangerschaft findet ein rasches Wachstum durch Zellteilung statt. Dies bedeutet ein erhöhter Bedarf an Folsäure, welcher auch im Stoffwechsel von Homocystein-Methionin eine wichtige Rolle spielt. Homocystein ist ein Stoffwechselzwischenprodukt und ein heute erwiesener Risikofaktor für die Gefässmorphologie. Homocystein entsteht beim Abbau der Aminosäure Methionin. Die Vitamine B6 und B12 und die Folsäure spielen eine wichtige Rolle beim Abbau von Homocystein (Folsäure Offensive Schweiz 2013). Ein Mangel an Vitamin B12 führt zu einem erhöhten Homocystein-Spiegel im Blutserum: Je höher der Folatspiegel, desto geringer sind die Homocysteinwerte.

Ein Folsäuremangel zeigt sich primär an einer Anämie, Schleimhautentzündungen und Zungenbrennen.

Zu den Ursachen gehören (Stelzle 2009):

- Erhöhter Bedarf während des Wachstums, der Schwangerschaft und Stillzeit und bei einer hämolytischen Anämie. Fehl- und Mangelernährung in der dritten Welt; auch durch zu langes Wässern oder Kochen von Nahrungsmitteln. Störungen des Eiweissstoffwechsels und Anoxämie. Chronisches Hungern und schwere psychische Belastung, Vitaminmangel oder Ueberdosierung von Vitamin A oder E. Stoffwechse I- und endokrine Erkrankungen wie Diabetes, geschlechtliches Altern, Störungen im Bereich von Endometrium und Plazenta.

- Alkohol vermindert die Absorption und unterbricht den enterohepatischen Kreislauf. Alkohol und teratogen wirkende Medikamente haben einen Einfluss auf die Zellteilung des Mesenchyms aus der Neuralleiste während des Zeitpunkts der Migration, Proliferation und Fusion mit ektodermalen Zellen. Alkoholkonsum während den ersten drei Mo-

naten ist assoziiert mit häufigerem Auftreten von LKG-Spaltfehlbildungen, Drogenmissbrauch der Mutter (1,1%-2,5% erhöhtes Risiko) (Bille et al. 2009).

- Folsäureantagonisten wie Antibiotika und Diuretika können zu einer gegenseitigen Hemmung der Wirkung führen. - Fluorouracil: bei gleichzeitiger Verabreichung kann es zu schweren Durchfällen kommen. - Weitere Medikamente führen zu einer Abnahme des Folsäurespiegels: Cyclosporin, Acetylsalicylsäure, Sulfonamide, Colestyramin und Antiepileptika sind wahrscheinlich assoziiert mit einer erhöhten Spaltbildungsrate (Stelzle 2009).

- Rauchen während der ersten drei Monate ist assoziiert mit LKG-Spaltfehlbildungen (7% erhöhtes Risiko), dito das Passivrauchen mit einem erhöhten Risiko von 2% (Li et al. 2010, Zang et al. 2011).

- Embryopathien bis zur 12. Woche: Röteln erhöhen die Rate von 25:500 Geburten, dies entspricht 20% mehr, Toxoplasmose, Herpes, Retroviren HIV (Cheng et al. 2003).

- Einwirkungen von Teratogenen, sensible Zeitpunkte: Durch die Art und den Zeitpunkt der Einwirkung kann ein sich bildendes Organ nachhaltig geschädigt werden. Für die embryonale Gesichtsentwicklung gibt es besondere sensible Zeitpunkte: Für die Gehirnentwicklung ist die Zeit zwischen Mitte der zweiten bis Ende der elften Woche sensibel, für die Augenentwicklung die Zeit zwischen Mitte der dritten Woche bis Ende der siebten Woche für die Zahnentwicklung von Ende der fünften bis Ende der zehnten Woche, und für die Ohrentwicklung von Ende der sechsten bis Ende der zwölften Woche (Stelzle 2009).

- Radioaktive Strahlen (Scherb H. & Voigt K. 2004), aktinische Schädigungen und chemisch-physikalische Einflüsse (Yamada et al. 2006) können die Häufigkeit von Mutationen erhöhen (Buselmaier 2012, S. 187).

Zahlreiche Studien, wie auch diejenige von Nöbel (2009), weisen nach, dass ein Folsäuremangel bis zu 50% das Risiko erhöht (Nöbel 2009). Die Stiftung „Folsäure-Offensive-Schweiz“ setzt sich aufklärend für eine Substitution ein. Eine generelle Substitution von 0,4g Folsäure pro Tag bei Frauen im gebärfähigen Alter ist in der Praxis bis jetzt in der Schweiz nicht umsetzbar. Die Präventionsstrategie ging deshalb in Richtung einer gezielten Anreicherung bestimmter Nahrungsmittel oder Grundnahrungsmittel wie Getreidemehl. 1996 wurde vom BAG (Bundesamt für Gesundheit) in Zusammenarbeit mit der EEK (Eidgenössische Ernährungscommission) ein Expertenbericht und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozial- und Präventivmedizin verfasst und mehrere wissenschaftliche Arbeiten geschrieben (Eichholzer 1996).

Neuralrohrdefekte und Spalten im orofacialen Bereich weisen eine gemeinsame Aethiologie einer angeborenen Störung der Neurulation auf. Diese führt zu Störungen der Neuralplattenentwicklung. Auch das mediane Gewebe des orofacialen Bereichs

geht aus dem Mesenchym der Neuralleiste hervor. Infolge Alkoholabusus oder Einnahme von teratogenen Medikamenten ergibt sich eine Beeinträchtigung des Neuroektoderms während der Faltung und Fusion der Neuralplatte auf der Höhe des cranialen Abschnitts der Gehirnanlage. Dies führt zu Neuralrohrdefekten (Moore & Persaud 2007, S. 81). Bei Spaltbildungen im orofacialen Bereich gibt es folgende Gründe: Die fehlende Kontaktbildung zwischen den sich annähernden Epithelien, die fehlende Proliferation, Migration und Durchmischung in den Mesenchymmassen und das Wiederaufbrechen von Verschmelzungszonen (Moore & Persaud 2007, S. 257). Bis zur sechsten Woche bestehen die Anlagen des Kiefers, die Oberkieferfortsätze und die medianen Nasenfortsätze aus verdichtetem Mesenchym. Eine leistenartige Verdickung des Ektoderms wächst in das Mesenchym ein. Die Tatsache, dass bei Einnahme von Folsäureantagonisten diese Fehlbildungen vermehrt auftreten, stellt einen Beweis dar für die Richtigkeit der Einschätzungen.

6.1 Rechtsgutachten im Auftrag des BAG

Das BAG, das Bundesamt für Gesundheit, gab 2006 ein Rechtsgutachten in Auftrag über die Verfassungsmässigkeit einer obligaten Anreicherung von Getreidemehl mit Folsäure. Im Rechtsgutachten wurde sowohl ein öffentliches Interesse der Sublimation als auch deren staatliche Aufgabe bestritten. Ausserdem bestehe keine gesetzliche Grundlage dazu, auch sei die Verhältnismässigkeit einer gesetzlichen Zwangmedikation nicht gegeben (BAG 2006).

Diverse Studien belegen eine Kontraindikation einer obligaten Folsäureanreicherung: Menschen mit Morbus Crohn reagieren mit Verdauungsstörungen, bei Epileptikern gibt es Interaktionen mit Antiepileptika, ein Folsäureüberschuss kann einen Vitamin B12-Mangel verdecken. Die Evaluierung und wissenschaftliche Begleitung dieser Personengruppen ist deshalb unbedingt notwendig. Zu hohe Mengen an Fluoriden im Trinkwasser induzieren oxidativen Stress in den Zellen, was zu Fehlbildungen führen kann (Oral Diseases 2012). Fluoridaufnahme von >2mg/d über einen längeren Zeitraum stört die Mineralisation des Zahnschmelzes (Radlanski 2011, S. 214).

Nach der Studie von Lucock und Yates hat eine Folsäure-Anreicherung von Nahrungsmitteln eine hoch komplexe Wirkung in bezug auf Insulinresistenzen, Krebsrisiken und Gefässerkrankungen. In Australien, den USA und in Kanada gibt es per Gesetz eine Anreicherung von Folsäure. Sie hat zu einem Rückgang der Fehlbildungen geführt (Lucock und Yates 2002).

Heute wird in der Schweiz Folsäure in der Frühschwangerschaft von behandelnden GynäkologInnen immer verordnet. Über dreihundert Produkte wurden bisher mit Folsäure angereichert, welche mit dem Logo „Folsäure-Lebensvitamin“ ausgezeichnet

sind. Obligate Folsäureanreicherung in Nahrungsmitteln ist jedoch heute kein Thema; vielmehr sind gesetzliche Grundlagen für die Zulässigkeit und Deklaration im Kanton Basel-Stadt als Nahrungergänzungsmittel erlaubt (Ilg-Hampe 2013).

Fazit: Einige Voraussetzungen für die Bildung einer Fehlbildung sind heute bekannt. Hingegen sind viele exogene Faktoren nicht ausreichend bekannt und gesichert, namentlich die Auswirkung von epigenetischen Einflüssen.

Angeborene Fehlbildungen haben vielfach einen multifaktoriellen Hintergrund (Buselmaier 2012, S. 167-169). Zum Einen sind exogene Faktoren und zum Anderen genomische Prägung, genomic imprinting, Epigenetik sowie monogene oder polygene Vererbung beteiligt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Variabilität.

Exogene und endogene Faktoren verursachen meistens in Kombination angeborene Fehlbildungen, es ist ein multifaktorielles Geschehen.

7. These II:

- **Neue Erkenntnisse aus dem Bereich der Genforschung.**
- **Endogene Faktoren sind bei der Entstehung einer Fehlbildung nicht immer dominant.**

Eine Chromosomenanalyse und Karyotypisierung des Genoms weist die Anzahl und die Struktur der Chromosomen (Holinsky-Feder 2012).

Allgemein wird zwischen a) endogenen und b) exogenen Faktoren unterschieden:

ad a) Endogene Faktoren sind: Chromosomenanomalien, genetische Faktoren, Mendelsche Faktoren, Aberrationen. In der Mehrzahl werden Fehlbildungen heterogen verursacht. Monogen verursacht ist beispielsweise das van der Woude-Syndrom und das Charges-Syndrom und die Trisomie 18 (Buselmaier 2012, S. 194-206).

- Numerische Chromosomenmutationen: Eine Non-Disjunction während der Meiose oder der Mitose. Eine Trisomie, in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter, oder Monosomie, autosomal bedingte Fehlbildungen, beispielsweise die Trisomie 21, eine gonosomal bedingte Fehlbildung; beispielsweise das Triple X-Syndrom mit der Chromosomenkombination 44XXXX, das Ullrich Turner-Syndrom und andere mehr.

Strukturell: Mehrfachbildungen bei Ein-Eiigen Zwillingen, bei einem Situs inversus, einer spiegelbildlichen Verlagerung eines Organs.

ad b) Exogene Faktoren: Die Art und der Zeitpunkt der Einwirkung von Teratogenen bestimmen die Schwere der Fehlbildung: So kann ein Teratogen zum Zeitpunkt der Bildung eines Organs dieses nachhaltig schädigen (siehe unter These I. Stelzle 2009).

Ein hohes Entbindungsalter stellt ein Risiko dar sowie erlittene Traumen, nach nicht erhärteten Studien. Prospektive Studien an Mutter und Embryo sind ethisch nicht vertretbar, deshalb gelten nur postpartale Erfahrungswerte als erhärtet.

Für Lippenspalten ist die Zeit zwischen Ende der 5.-7. Woche kritisch, für Gaumenspalten die Zeit zwischen Ende 9.-12. Woche (Stelzle 2009).

Geschätzte Häufigkeit der Ursachen von kongenitalen Fehlbildungen (Stelzle 2009):

- 70% unbekannt
- 20% genetische Faktoren
- 10% exogene Faktoren

Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten: Die erbliche Komponente beträgt 15-30% je nach Verwandtschaftsgrad: Wenn beide Eltern nicht betroffen sind beträgt die Häufigkeit für beide Geschlechter 4-6%, wenn nur der Vater betroffen ist beträgt das Risiko für Mädchen 4-6% und wenn die Mutter von einer LKG betroffen ist beträgt das Risiko 17% für ihre Kinder (Stelzle 2009). Die Prävalenz der LKG ist im Norden von Europa im Speziellen in Finnland erhöht, in Südamerika, Kanada, Indien, bei den Ureinwohnern von Australien und bei asiatischen Völkern. In Afrika ist die Häufigkeit gering. Europa liegt in dieser Hinsicht im Mittelfeld (Berkowitz 1994, WHO 2001). LKG Fehlbildungen werden auch zwischen syndromal und nonsyndromal unterschieden. Zwischen 10% und 40% sind Begleitfehlbildungen, das heisst syndromal (Schwenzer-Zimmerer 2012). Die übrigen LKG-Fehlbildungen kommen nonsyndromal vor. Die Häufigkeit hat sich infolge der gesunkenen Säuglingssterblichkeit und der besseren Diagnostik in den letzten 100 Jahren verdreifacht und liegt heute mit 1:500 an erster Stelle der angeborenen Fehlbildungen in der Schweiz. Knaben sind doppelt so häufig betroffen. Je nach Karyotyp kommen LKG-Spalten einseitig, beidseitig, median, mit isolierter Gaumenspalte oder isolierter Lippenspalte vor (Tercanli 2012). Embryonal letal verlaufende Fehlbildungen sind in den Statistiken nicht berücksichtigt.

Ursachen: Eine Kombination von erblich bedingter Disposition und Umwelteinflüssen wie O_2 Mangel beim Embryo während der kurzen Zeit der Verschmelzung von mittlerem Nasenwulst und Oberkieferwulst. Eine Schädigung von mehreren Genen wirkt sich additiv mit Schwellenwerteffekt aus (Honigmann 2004, S. 15). Ausserdem spielen einige bis viele Gene, heterogen, eine Rolle bei einer Fehlbildung, wobei jedes Gen auch einen Effekt auf den Phänotypus hat. Allgemein wird der Genotypus, die erblich bedingte Anlage, und der Phänotypus, das Aussehen unterschieden. Umweltfaktoren sind heute noch wenig bekannt, so kann auch ihre Rolle bei Fehlbildungen noch nicht schlüssig beantwortet werden. Jedes Gen hat ausserdem zwei Allele. Infolge einer Mutation kann eines davon dominant und das andere rezessiv sein in Bezug auf die

Ausbildung einer Fehlbildung. Dabei wird ein Überspringen von Generationen häufig beobachtet (Buselmaier 2012, S. 186ff).

Nach der Studie von Batory (1985) werden die Folgen einer Einwirkung von exogenen Noxen für den Embryo in drei Phasen eingeteilt: In der Phase von der Urkeimzelle bis zur ersten Reifeteilung entstehen chromosomale und genetische Störungen, während der Phase der zweiten Reifeteilung bis zur 12. Schwangerschaftswoche entstehen Störungen des Differenzierungsprozesses und in der Zeit nach der 12. Schwangerschaftswoche können Wachstumsstörungen entstehen. Eine weiterführende Chromosomenanalyse bildet die Grundlage einer genetischen Beratung (Buselmaier 2012, S. 223-227).

Genommutationen können selten auch als Neumutationen ohne erklärbare, äussere Ursache auftreten. Ihre Häufigkeit erhöht sich durch die beschriebenen äusseren Einflüsse. Ausserdem spielt bei jedem 200. neugeborenen Kind eine numerische oder strukturelle, in der Keimzelle eines seiner Eltern neu entstandene Chromosomenmutation eine Rolle (Buselmaier 2012, S. 186).

Hox Gene spielen in der frühen Entwicklung eine grosse Rolle. Mutationen ziehen eine schwere multiple Fehlbildung meist im Gesichts-Schädelbereich nach sich (Lintner 2008).

Im Jahre 2008 stiessen Forscher der Universität Bonn bei einer Studie von 450 LKG-Betroffenen beim Chromosom 8q24 auf eine für Störungen anfällige Region, welche bei Menschen mit LKG sehr viel häufiger vorkommt (Mangold et al. Nature Genetics 2009). 2012 sind im Rahmen einer genomweiten Forschungsstudie 5 neue signifikante Orte am IRF6 Gen identifiziert worden und sechs neue Orte, loci, mit einem erhöhten Risiko einer Gaumenspalte auf Chromosom 1, 2, 3, 8, 13 und 15. 2012 entdeckten Forscher der Universität Bonn (Ludwig 2012) eine neue Region auf Chromosom 13q31. Dieser Ort scheint für das Auftreten von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten spezifisch zu sein (Nature Genetics 2012).

Die Epigenese (griechisch: nachträgliche Entwicklung) muss in die Beurteilung von Fehlbildungen einbezogen werden. Diese betrifft die Weitergabe von Eigenschaften, welche von einer vererbaren Änderung der Genregulation und Genexpression stammen und die Genstruktur selbst nicht betreffen. Sie gehen nicht auf Abweichungen der DNA zurück. Gene regulieren selektiv bestimmte Gewebe. Diese Aktivität kann jedoch auch durch äussere Einflüsse beeinflusst werden (Zerres in Murken, 2011, S. 42). Epigenetische Modifikationen bilden die Grundlage des Genomic Imprinting, der embryonalen Entwicklung sowie der Zelldifferenzierung und haben eine Bedeutung auch in der Stammzellenbiologie (Kühl & Kühl 2012, S. 73).

Fazit: Intrauterine Sonographien und diagnostische Untersuchungen bei Verdacht auf Missbildungen vermitteln einen momentanen Status des Embryos. Sie werden jedoch nur auf Wunsch der Eltern vorgenommen. Wissenschaftlich erhärtete Studien sind genomweite Assoziationsstudien, GWAS. Dies sind epidemiologische Untersuchungen der genetischen Variationen mit dem Ziel, die Allele eines Gens zu identifizieren, welche gemeinsam mit einem Merkmal auftreten. Dabei werden heute Gene nicht direkt untersucht, sondern definierte Marker. Verschiedene genetische Faktoren können für das Auftreten von Fehlbildungen verantwortlich sein (Nature Genetics 2012, Weyby & Murray 2010). Exogene Faktoren scheinen die Wahrscheinlichkeitsrate von Fehlbildungen zu erhöhen, wie beispielsweise das Rauchen während der Schwangerschaft (siehe auch unter Ursachen auf Seite 70).

Die Dominanz von endogenen Faktoren bei der Entstehung einer Fehlbildung im orofacialen Bereich ist auszuschliessen.

8. Ausblick

Eine Vision der Ärzte und Ärztinnen der MKG-Klinik am Universitätsspital in Basel ist die Regulation der FGFR Signaltransmission, die Modulation der TGF beta Isoformen und eine Modulation von BMP und seiner Antagonisten für die Musterbildung des Embryos. Eine fehlerfreie Differenzierung, Proliferation und Migration ist für die Minimierung von Fehlbildungen im orofacialen Bereich essentiell (Lintner 2008). Das Zusammenwirken additiv und kumulativ von verschiedenen Genen zusammen mit epigenetischen Faktoren bleibt weiter zu erforschen. Die pathophysiologischen Zusammenhänge werden neue Präventionsstrategien ermöglichen. Beispielsweise ist die Steuerung der Signalwege in Bezug auf die Ausprägungsart von LKGs noch detaillierter zu erforschen und zu verstehen. Entwickeln und Einsatz von resorbierbaren Biomaterialien ist ein wichtiger Faktor (Universitätsspital Basel 2012). Die operative Therapie wird optimiert mittels Stammzellen-Implantaten ins operative Gebiet. Tests bei Mäusen haben gezeigt, dass zwei Monate nach der Implantation eine Mineralisation der Stammzellen eingetroffen ist (Zhang et al. 2009 und Stem Cells 2009). Regenerative Prozesse sind denen der Entwicklungsbiologie sehr ähnlich. Wachstumsfaktoren wie FGFs, Wnts, BMPs und Notch sind in der embryonalen Entwicklung bei der Zelldifferenzierung und in der Stammzellenbiologie essentiell (Kühl & Kühl 2012, S. 20). Stammzellen haben ein hohes Potenzial an Differenzierungsmöglichkeiten und teilen sich unbegrenzt.

Viele gut ausgebildete Frauen erfüllen sich ihren Kinderwunsch erst im Alter zwischen 35-42 Jahren. Während dieser Zeit ist das Risiko einer angeborenen Fehlbildung erhöht (Pessargue 2008, S. 334). Es müssten daher vermehrt auch gesellschaftliche An-

reize geschaffen werden, um die Attraktivität einer Geburt zu einem früheren Zeitpunkt für Erstgebärende zu verbessern.

9. Curriculum Vitae

Beatrix Schlageter, geboren in Basel am 23. Mai 1949

Heimatort: Basel

Drei erwachsene Kinder

Ausbildung:

1969-1972: Lehre im Kinderspital Basel, Diplom Kinderkrankenschwester

Berufliche Praxis in Institutionen (Insgesamt 27 Jahre):

Neonatologie: Frauenspital Basel und Kantonsspital Bruderholz BL

Gynäkologie und Medizin: Kantonsspital Bruderholz BL

Universitäre Psychiatrische Klinik, Basel

Notfallstation: Universitätsspital Basel, Zusatzausbildung Notfall

Spitalexterne Pflege: Riehen-Bettingen, Hirzbrunnen-Clara in Basel

Weitere Ausbildungen unter anderem in der Komplementärmedizin:

Seit 1992 selbstständig in eigener Praxis in Basel

1990-1992: Ausbildung Atemtherapeutin/Atempädagogin nach I. Middendorf, Atemschule U. Schwendimann, Männedorf CH

1997-1998: Zusatzausbildung Atem – Tonus – Ton, M. Höller, Oberstdorf, D

2000-2005: Ausbildung Craniosacrale Osteopathie, R. Merkel, Obfelden CH
Viscerale und neuroviscerale Osteopathie

2005-2008: Ausbildung Traumatherapie nach Peter Levine, Somatic experiencing Practitioner, P. Levine, St. Hoskinson, R. Selvam, Zürich CH
Ständige Fortbildungen im In- und Ausland

2011-2013 : Universität Basel Advanced Studies, MAS in Cranio Facial Kinetic Science

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Morula 3. Tag nach der Konzeption. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll, 2012, S. 165 Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart	8
Abb. 2: Blastocyste 5. Tag nach der Konzeption. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll, 2012, S. 165, Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart.....	8
Abb. 3: Beginn der Implantation und der Differenzierung des Embryoblasten 6. Tag nach der Konzeption. In Anlehnung an Moore & Persaud, 2007, S. 48b, Verlag Urban & Fischer, München.....	9
Abb. 4: Embryonales Gewebe, extraembryonales Gewebe. In Anlehnung an Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 43, Verlag Schattauer GmbH Stuttgart	100
Abb. 5: Lakunäres Stadium, Trophoblastdifferenzierung. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll 2012, S. 30c, Verlag Schattauer GmbH, Stuttgart.....	11
Abb. 6: Schemazeichnung der Keimscheibe mit dem Primitivstreifen von dorsal, 15, 18, 21 Tg Längenwachstum und Formveränderung der Keimscheibe im Verlauf der 3. Woche. In Anlehnung an Moore,& Persaud 2007, S. 73 Verlag Urban & Fischer, München.....	12
Abb. 7: Schemazeichnung zur Bildung der Neuralrinne, Neuralfalten, Neuralohr und Neuralleiste. In Anlehnung an Moore & Persaud 2007, S. 78 A,D und F, Verlag Urban & Fischer, München.....	15
Abb. 8: Seitenansicht in der 24. Woche der Kopf-, Hals- und Thoraxregion, zeigt die Lage der Knorpel in den Pharyngealbögen. In Anlehnung an Moore, & Persaud 2007, Abb. 10.5A, S.229, Verlag Urban & Fischer, München.....	19
Abb. 9: Aufnahme eines 4.5 Wochen alten Embryos. In Anlehnung an Moore, & Persaud 2007, Abb. 10.2, S. 226, Verlag Urban & Fischer, München	23
Abb. 10: Sagitalschnitt durch den Kopf mit primärem Gaumen gegen Ende der 6. Woche D und F. Darstellung der Verschmelzung der lateralen Gaumenfortsätze C und E. In Anlehnung an Moore& Persaud 2007, S. 255 Abb. 10.37, Verlag Urban & Fischer, München.....	25
Abb. 11: Schematische Darstellung der Meiose. In Anlehnung an Moore & Persaud 2007, S. 22 Abb. 2.2, Verlag Urban & Fischer, München.....	28
Abb. 12: Schematische Darstellung der Mitose. In Anlehnung an Sadler 2008, S. 19, Abb. 2.2 Verlag Thieme, Stuttgart.....	31
Abb. 13: Membranbegrenzte Zellen verteilen sich über das gesamte Cytoplasma. In Anlehnung an Alberts et al. 2012, S. 23 Abb.1.24 (A, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.....	35
Abb. 14: Schematische Darstellung der Entwicklungsschritte vom Gen zum Fötus. In Anlehnung an Sperber 2001, S. 4 Figure 1-1, Verlag BC Decker Inc, Hamilton London.....	44
Abb. 15: der Herzschlauch bildet eine Schleife indem sich die Ausstrombahn nach oben verlagert, e). Anschliessende Verlagerung der Herzschleife durch Verlagerung der Einstrombahn nach hinten oben. In Anlehnung an Rohen & Lütjen-Drecoll 2012, S. 80 Abb. 40d).....	52
Abb. 16: Entstehung der Vorhofsepten am 36. Tag. In Anlehnung an Rohen, & Lütjen-Drecoll, 2012 S.82 Abb. 42b) Verlag Schattauer Stuttgart	53
Abb. 17: Muskuläre Disposition einer Gaumenspalte: linke Seite normaler Gaumen, rechte Seite zeigt die Situation einer Gaumenspalte. In Anlehnung an Sperber, Craniofacial Development 2001, S. 120, Figure 10, Verlag BC Decker Inc Hamilton London	59

Literaturverzeichnis:

- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkins, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M; Roberts, K.; Walter, P.(2012): *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*, 4. Auflage WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim Germany
- BAG (2006): *Rechtsgutachten über die Verfassungsmässigkeit von Getreidemehl* <https://bag.admin.ch>, Zugriff: 4.8.2012
- Batory, I. (1985), *Zur Ätiologie der angeborenen Fehlbildungen*, in Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie, Verlag F. Enke Stuttgart 123(2) S. 201-204
- Berkowitz, S. (1994): *The Cleft Palate Story*, Quintessenz Pub Co, ISBN 08671152591, Zugriff: 7.6.2013
- Bille, C.; Olsen J.; Vach W.; Knudsen UK.; Olsen SF.; Rasmaussen K.; Murray JC.; Andersen AM.; Christensen K. (2007): *Oral clefts and life style factors – A case-cohort study based on Danish data*, European Journal of epidemiology 22(3):173-81
- Buselmaier, W. & Tariverdian, G.(1999): *Humangenetik* 2. Auflage, Verlag Springer Berlin
- Buselmaier, W. (2012): *Biologie für Mediziner* (2012) 12. Auflage, Verlag Springer Berlin, Heidelberg
- Cheng, N.; Bai, Y.; Hu, X.; Pei, H.; Li, Y.; Zhang, W.; Zhou, X.; Chen, Z.; Li, C.; He, P.; He, H. (2003): *Prevalence of birth defects and rubella infection in pregnant woman in Gansu, west China. A Survey*. J.Repond Med. 2003, Nov;48(11):869-74, Zugriff: 7.6.2013
- Coubourne, M. T. (2012): *Cleft Lip and Palate Epidemiology, Aetiology and Treatment*, Verlag Karger Basel
- Chucholowski, A. (1997): *Die motorische Entwicklung des Kindes und persistierende frühkindliche Reflexe*, Vortrag S.19, Wolfratshausenhausen, <https://praxis.chucholowski.de> Zugriff: 6.7.2012
- Darwin, Ch. (1859): *On the Origin of Spezies by Means of Natural Selection*, or the preservation of favoured races in the struggle life, Verlag John Murray, Albemarle Street 1859, London. Zugriff : 5.6.2013
- D’Haese, J. & Hinssen, H.(1978): *Kontraktionseigenschaften von isoliertem Schleimpilzactomyosin*, E-Journal Protoplasma, S. 173-295 Institut für Cytologie, Universität Bonn, <https://epub.ub.uni-münchen.de/7135/1/7135.pdf>., Zugriff: 10.5.13
- Drews, U. (1993): *Taschenatlas der Embryologie*, Verlag Thieme Stuttgart, New York

- Eidgenössische Ernährungskommission vom Bundesamt für Gesundheit: *Expertenbericht zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten 1996a-c/2002*
https://bag.admin/themen/ernaehrung_bewegung/05194/06310, Zugriff: 2.7.2013
- Guimberteau, J.C. 2012 : *Intérieur Architectures*, <https://guimberteau-jc-md.com>,
Zugriff : 2.7.2013
- Halberg, F. Stephens, A. (1959): *Susceptibility to ouabain and physiologic circadian periodicity*, *Proz. Minn. Acad. Sc* 27, Zugriff : 3.7.2013
- Heisey, S. & Adams, T. (1993): *Beweglichkeit der Schädelknochen in den Suturen*, *Neurosurgery* 33(5):869-76, Zugriff: 5.6.2013
- Jacobs, H.; Dennefeld, Ch.; Féret, B.; Viluksela, M.; Hakonsson, H.; Mark, M.; Hhyselinck, N.B. (2011): *Retonic Acid Drives Aryl Hydrocarbon Receptor Expression and Is Instrumental to Dioxin-Induced Toxicity during Palate Development*. *Environ Health Perspect*, 119(11):1590-1595, 2011 August 1. doi: 10.1289/ehp.1003075 Zugriff 9.3.2013
- High-Tech-Forschungszentrum Universitätsspital, Basel (2012): <https://unispital-basel.ch:das-universitaetsspital/bereiche/chirurgie/kliniken-institutionen>, Stand 26.10.2012, Zugriff 9.10.2013
- Holinski-Feder, E. (2012): *MGZ München, Medizinische Genetik Verlag Springer, Chromosomenanalyse und Karyotypisierung*, <https://mgz-muenchen.de/> Stand 22.3.2012, Zugriff 9.10.2013
- Honigmann, Ph. (2004): *Auswertung der Ergebnisse nach einseitigen Lippenspalten-Operationen*. Dissertation: Eine retrospektive Studie der Patientendaten beider Kliniken von 1990-2003, https://edoc.unibas.ch/290/1DissB_7257.pdf. Zugriff: 6.6.2013
- Ilg Hampe, E. (2012): *Nahrungsergänzungsmittel / Folsäure, Deklaration und Zulässigkeit*, Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt Nahrungsmittelergänzungsmittel, erstellt 20.1.2013, <https://kantonslabor-bs.ch> Zugriff: 6.6.2013
- Kühl, S. & Kühl, M. (2012): *Stammzellenbiologie*, Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart
- Li, Z.; Liu, J.; Ye, R.; Zhang, L.; Zeng, X.; Ren, A. (2010): *Maternal Passive Smoking and Risk Cleft Lip With or Without Cleft Lip*. *Journal of Epidemiology* 21(2):240-242. Zugriff: 3.6.2013
- Liem, T. (2006): *Morphodynamik in der Osteopathie*. Grundlagen und Anwendung am Beispiel der kranialen Sphäre, Verlag Hippokrates, Stuttgart
- Liem, T.; Schleupen, A.; Altmeyer, P.; Zweedijk, R. (2012): *Osteopathische Behandlung von Kindern*, Verlag Haug GmbH, Stuttgart
- Lintner, A. (2008): *Aethiologie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten*, Literatur der letzten 20 Jahre, Diplomarbeit Dissertation 1.9.2008 Medizinische Universität

Graz, https://online.medunigraz.at/mug_online/wbAbs.getDocument? Zugriff 8.6.2013

- Luccock, M. & Yates, Z. (2002): *Folic Acid: Beyond Metabolism* Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative, New Castle S. 6:39-42 Zugriff: 3.4.2013
- Luccock, M. & Yates, Z. (2009): *Folsäureanreicherung: ein zweischneidiges Schwert?* Consulting Colombani: Food and Nutrition Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab.Care 2009; 12:555-64, Zugriff: 5.9.2012
- Mégarbané, A.; Ravel, A.; Mircher, C.; Sturtz, F.; Grattau, Y. Rethoré, MO. ; Delabar, JM. ; Mobley, WC. (2009), *The 50th. Anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and the future of research and treatment of Down syndrome.* 2010 Society for Reproduction and Fertility ISSN 1470-1626, Zugriff: 6.6.2013
- Merkel, R. (2013): *Palpation und Biomechanik des Hirnschädels*, Therapie Vorlesung Craniosacrale Osteopathie 15. Modul MASCFKSc.
- Moore, K.; Persaud, N. V. (2007): *Embryologie*, Entwicklungsstadien Frühentwicklung Organogenese Klinik, 5. Auflage, Verlag Urban & Fischer, München
- Munger, R.;Tsenenobu, T.; Johnston, K.E.; Feldkamp, M.; Pfister, R.; Botto, L.; Carey, J. (2009): *Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of oral clefts in their children in Utah.* National Institutes of Health: Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 February; 85(2) 151-155
- Murken, J.; Grimm; T.; Holinski-Feder, E.; Zerres, K.:(2011): *Humangenetik* Taschenlehrbuch 8. Auflage, Verlag Thieme Stuttgart
- Nature genetics, <https://nature.com/ng/2360>, Zugriff: 10.10.2013
- Nöbel, J. (2009): *Prävention angeborener Fehlbildungen durch perkonzeptionelle Folsäureprophylaxe.* Eine Untersuchung zum Kenntnisstand bei Gynäkologen in Sachsen-Anhalt und Mecklenburg-Vorpommern. Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades Diplom-Gesundheitswirtin (FH), S. 1, Zugriff: 6.7.2013
- Nomenklaturkomitee der International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) PMID: 7957164, *Ambiguity-Code*, <https://dnabaser.com/articles/IUPAC%20ambiguity%20codes>, Zugriff: 29.9.2013
- O’Rahilly, R. & Müller, F. (1999): *Embryologie und Teratologie des Menschen*, Verlag Hans Huber Bern
- Oral diseases (2012) Szczepanski, M.; Kamaniowska, M.; Kamaniowski, G.: *Effects of fluorides on apoptosis and activation of human umbilical vein endothelial cells*, Volume 18 Issue 3 pages 280-284, <https://wiley.com> doi:10.1111/odi.2012.18issue-3/issuetoc). Zugriff: 8.7.2013

- Paoletti, S. (2001): *Fascien*, Anatomie Strukturen Techniken Spezielle Osteopathie, Urban & Fischer Verlag, München
- Passarge, E. (2008): *Taschenatlas der Humangenetik*, 3. Auflage, Verlag Thieme Stuttgart
- Peck, A.L. (1963): *Generations of animals*, Übersetzung griechischer Text von Aristoteles, Verlag William Harveys 157-81657
- Radlanski, R.J. (2011): *Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie*, Curriculum Quintessenz Verlag GmbH Berlin
- Rohen, J. & Lütjen-Drecoll, E. (2012): *Funktionelle Embryologie*, Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus, 4. Auflage, Verlag Schattauer GmbH, München
- Sadler, Th. W. (2008): *Medizinische Embryologie*, 11. Auflage, Verlag Thieme Stuttgart, New York
- Scherb, H., & Voigt, K. (2004): *Cleft lip and palate birth rate in Bavaria before and after the Chernobyl nuclear power plant accident*. Mund-Kiefer Gesichtschirurgie 2004 März;8(2):106-10 S. 11. <https://helmholtz-muenchen.de>
- Schleip, R. (2004): *Die Bedeutung der Fascien in der manuellen Therapie* Deutsche Zeitschrift für Osteopathie (1) Hippokrates Verlag München
- Schwenzer-Zimmerer, K. (2012): *Angeborene Fehlbildungen, craniofaciale Fehlbildungen, Lippen, - Kiefer, - Gaumenspalten Syndrom und deren klinische Einordnung*, Vorlesung 7. Modul MASCFKSc
- Singer, S.J. und Nicolsen, G.: *Fluid model* (aus Alberts et al. 2012, S. 408)
- Sperber, H.G. (2001): *Craniofacial Development*, BC Decker Inc, Hamilton, London
- Stelzle, F. 2009, *Entstehung und Vorbeugung von Spaltfehlbildungen* Universitätsklinikum Erlangen, <https://mkg-chirurgie.uk.erlangen.de>, Zugriff: 20.4.2012
- Stiftung Folsäure-Offensive- Schweiz (2012): *Publikationen, rund um: Folsäure-Herz-Kreislauf/Homocystein* Stand: 26.10.2012, <https://folsaeure.ch>
- Thalidomide society (1962): *The Independence*, <https://thalidomidesociety.org> Zugriff: 24.7.2013
- Tercanli, S. (2012): *Intrauterine Diagnostik*, Vorlesung 7. Modul MASCFKSc
- Tönz, O.: *Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäure-Prophylaxe* Schweiz. Med. Forum, 13 2002 303-310
- Universität Bonn (2009): Birnbaum, St.; Ludwig, K.; Reutter, H.; Herms, St.; Stefens, M.; Rubinin, M.; Baluardo, C.; Ferrian, M.; Almeida de Asis, W.; Ablas, M.; Barth, S.; Freudenberg, J.; Lauster, C.; Schmidt, G.; Scheer, M.; Braumann, B.; Bergé, St.; Reich, R.; Schiefke, F.; Hemprich, A.; Pötsch, S.; Stegers-Theunissen,

R.; Pötsch, B.; Moebius, S.; Horsthemke, B.; Kramer, F.-J.; Wienker, Th.; Mossey, P.; Propping, P.; Cichon, S.; Hoffmann, P.; Knapp, M.; Nöthen, M. und Mangold, E.: *Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24*. Publikation: Nature Genetics 41, 473-477. Zugriff: 9.6.2013.

- Universität Bonn (2012) Mangold, E.: Publikation Nature Genetics: 10.1038/ng2360, Genome wide: *meta-analyses of nonsyndrome cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci*. <https://uni-bonn.de>. Zugriff: 1.10.2013.
- Universität Münster (2005): *SFB 629 - Molekulare Zelldynamik*, <https://sfb629.uni-muenster.de/>. Zugriff 30.6.2013
- University of Basle (2009): *Clinical Morphology & Biomedical Engineering*, <https://unibas.ch/index2.php?a=12>, february 6th. 2009, Zugriff: 25.9.13
- Von Goethe, J.W. (1925): *Metamorphose der Pflanzen*, Insel Bücherei Nr. 380, J. Schuster, Leipzig, Artikel 1-25
- Vorbrüggen (2005): *Jahresbericht* Max Plank Institut für biophysikalische Chemie/Forschung, <https://uni-münster.de>, Zugriff 30.8.2013
- Warkany, J. (1971): *Teratology of the past* in: Congenital Malformation, Chap. 2, Chicago: Year Book
- Wehby, G.; Murray J.C. (2010): *Folic acid and orofacial clefts, a review of the evidence*. Oral diseases: 16:11-19, doi: 101111/j.1601-0825.2009.01587.x Zugriff: 9.10.2013
- WHO (2012): *Congenital Anomalies and public Health*, <https://who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>, Zugriff: 9.10.2013
- Wühr, E. (2006): *Kieferanomalien und Körperfehlhaltungen - Die Morphogenese des Kraniomandibulären Systems aus osteopathischer und systemischer Sicht*, Master of Science Kieferorthopädie Krems-Institut, Donau-Ulm https://kraniofazialeorthopaedie.de/download/060615_Master_These_Kieferanomalie
- Yamada, T.; Mishima, K.; Fujiwara, K.; Imura, H.; Sugahara, T. (2006): *Cleft lip and palate in mice treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: a morphological in vivo study*. Congenit Anom (Kyoto), Mar 46(1):21-5 Zugriff: 3.6.2013
- Zang, Z-Y., Teoh, S-H., Chong, M., Schantz, J. T., Fisk, N.M., Choolani, M. A., Chan, J. (2009): *Superior Osteogenic Capacity for Bone Tissue Engineering of fetal Compared with Perinatal and Adult Mesenchymal Stem Cells*, STEM CELLS 27:126-137 Zugriff 30.9.2013.

- Zhang, B.; Jiao, X.; Mao, L.; Xue, J. (2011): *Maternal cigarette smoking and the associated risk of having a child orofacialclefts in China: A casecontrol study.* Cranio-Maxillo-Fac Surg. Jul;39(5) :313-8.doi:10.1016/j.jcms.2010.07.005