

Entwicklung des Nervensystems und angeborene Missbildungen

- Dr. Ildikó Bódi
- Anatomisches, Histologisches und Embryologisches Institut
 - 2019

Zentrales Nervensystem: Entwicklung

in der 3. Woche

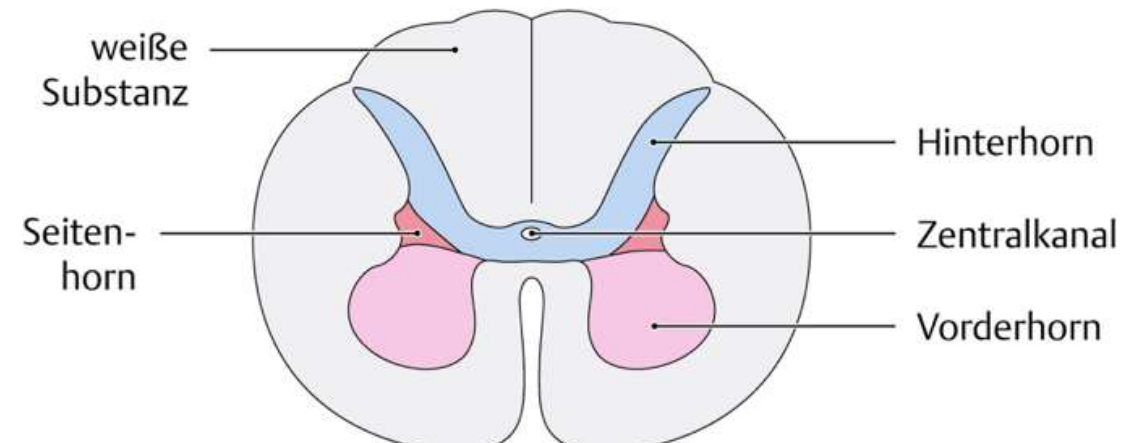
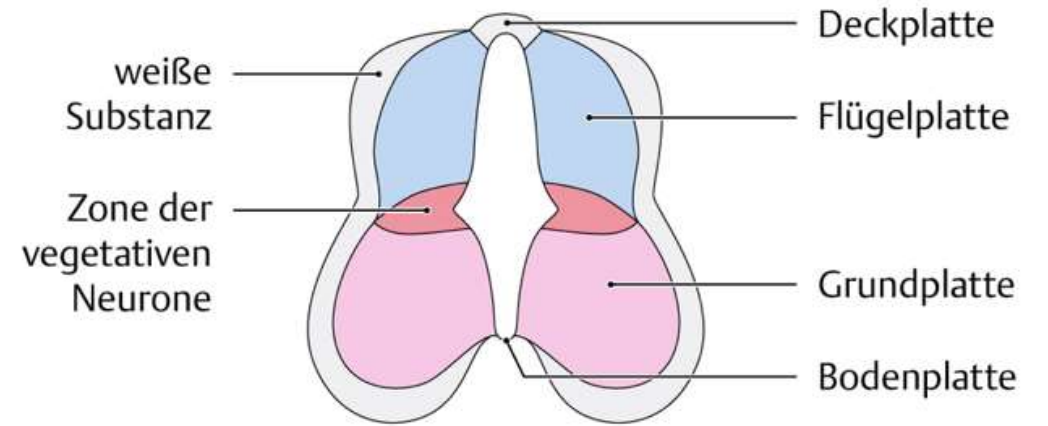
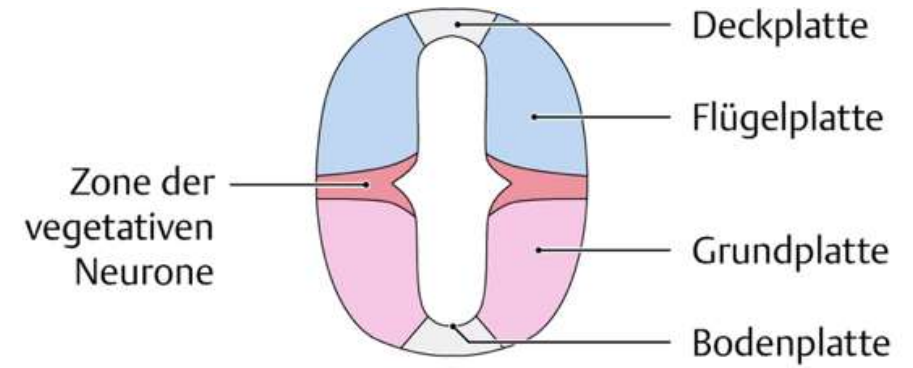
Dabei faltet sich die Neuralplatte zum Neuralrohr. Aus dem Neuralrohr entwickelt sich das ZNS und aus dem Lumen das Liquor-gefüllte Ventrikelsystem des Gehirns.

Aus dem kaudalen Abschnitt: das Rückenmark

Aus dem kranialen Abschnitt: das Gehirn (von Hirnbläschen)

Rückenmark

Querschnitt (von kranial). Oben: Frühes Neuralrohr; Mitte: intermediäres Stadium; Unten: adultes Rückenmark. Neurone, die in der Grundplatte der Rückenmarksanlage gebildet werden, sind efferent (motorische Neurone); Neurone, die in der Flügelplatte gebildet werden, afferent (sensible Neurone). Dazwischen befindet sich – im späteren Thorakal-, Lumbal und Sakralmark – eine weitere Zone, der die sympathischen und parasympathischen (vegetativen) efferenten Neurone entstammen. Deck- und Bodenplatte bilden keine Neurone.



Weiterentwicklung der Hirnbläschen

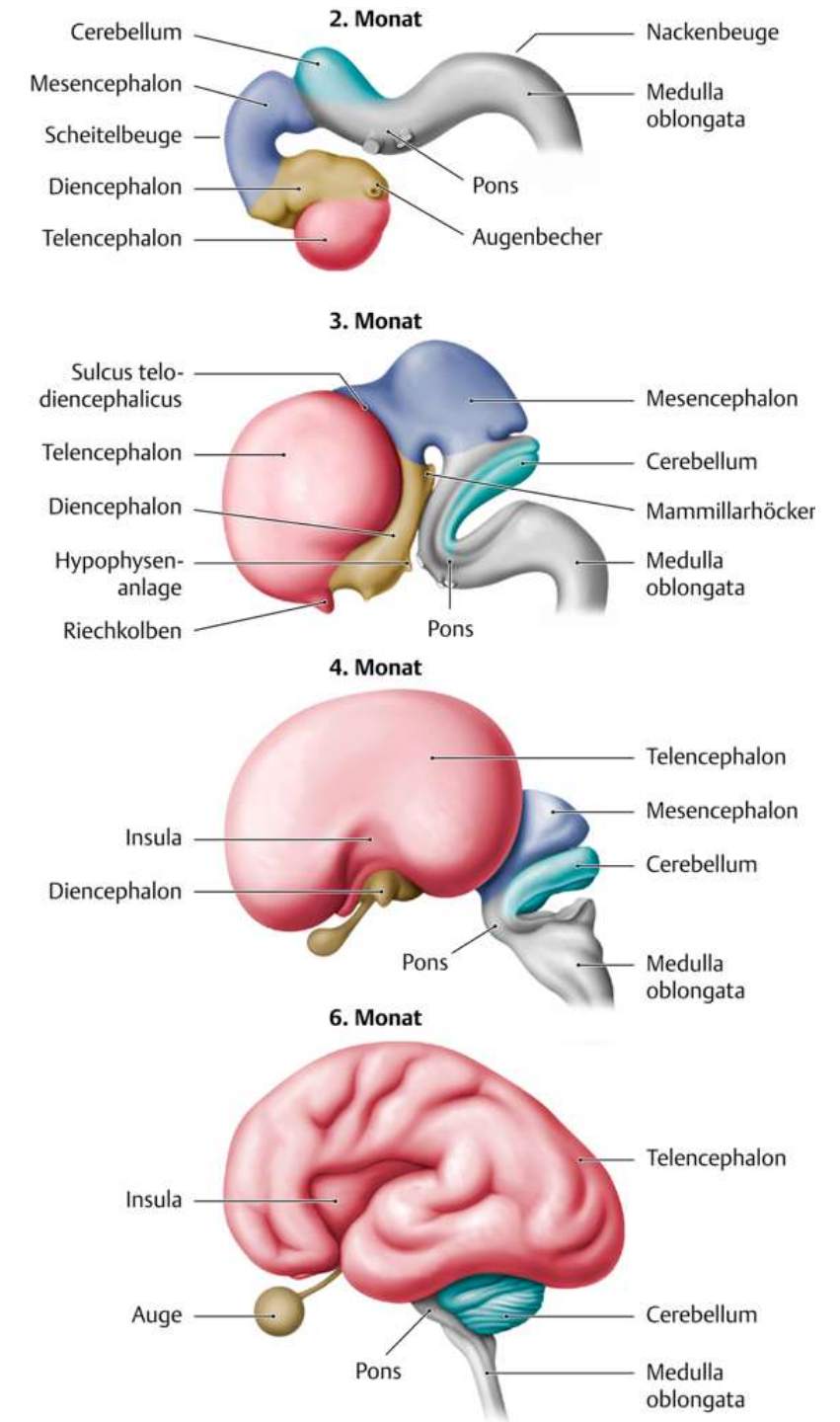
Hirnbläschen	daraus entstehende Strukturen	Sinnesorgane
Prosencephalonbläschen	Telencephalon (Großhirn) und Diencephalon (Zwischenhirn)	Riechorgan und Sehorgan
Mesencephalonbläschen	Mittelhirn (Mesencephalon)	
Rhombencephalonbläschen	hinten das Myelencephalon (verlängertes Mark, Medulla oblongata) und vorne das Metencephalon (Nachhirn). Aus dem Metencephalon entwickelt sich dorsal das Kleinhirn (Cerebellum) und ventral die Brücke (Pons).	Labyrinthorgan und Gehörorgan

Von oben nach unten: 2., 3., 4. und 6. Entwicklungsmonat. Im zweiten Entwicklungsmonat ist die endgültige Gliederung des Gehirns bereits sichtbar.

Im 3. Entwicklungsmonat liegt die SSL des Fetus bei 27 mm. Telencephalon und Diencephalon vergrößern sich; Riechkolben und Hypophysenanlagen entstehen.

Im 4. Entwicklungsmonat misst die SSL des Fetus 53 mm. Das Telencephalon überwächst die anderen Hirnabschnitte allmählich. Die Insula liegt noch an der Oberfläche des Gehirns.

Im 6. Entwicklungsmonat misst der Fetus 33 cm; Furchen und Windungen prägen sich aus. rot → Telencephalon; ocker → Diencephalon; dunkelblau → Mesencephalon; hellblau → Cerebellum; grau → Pons und verlängertes Mark.

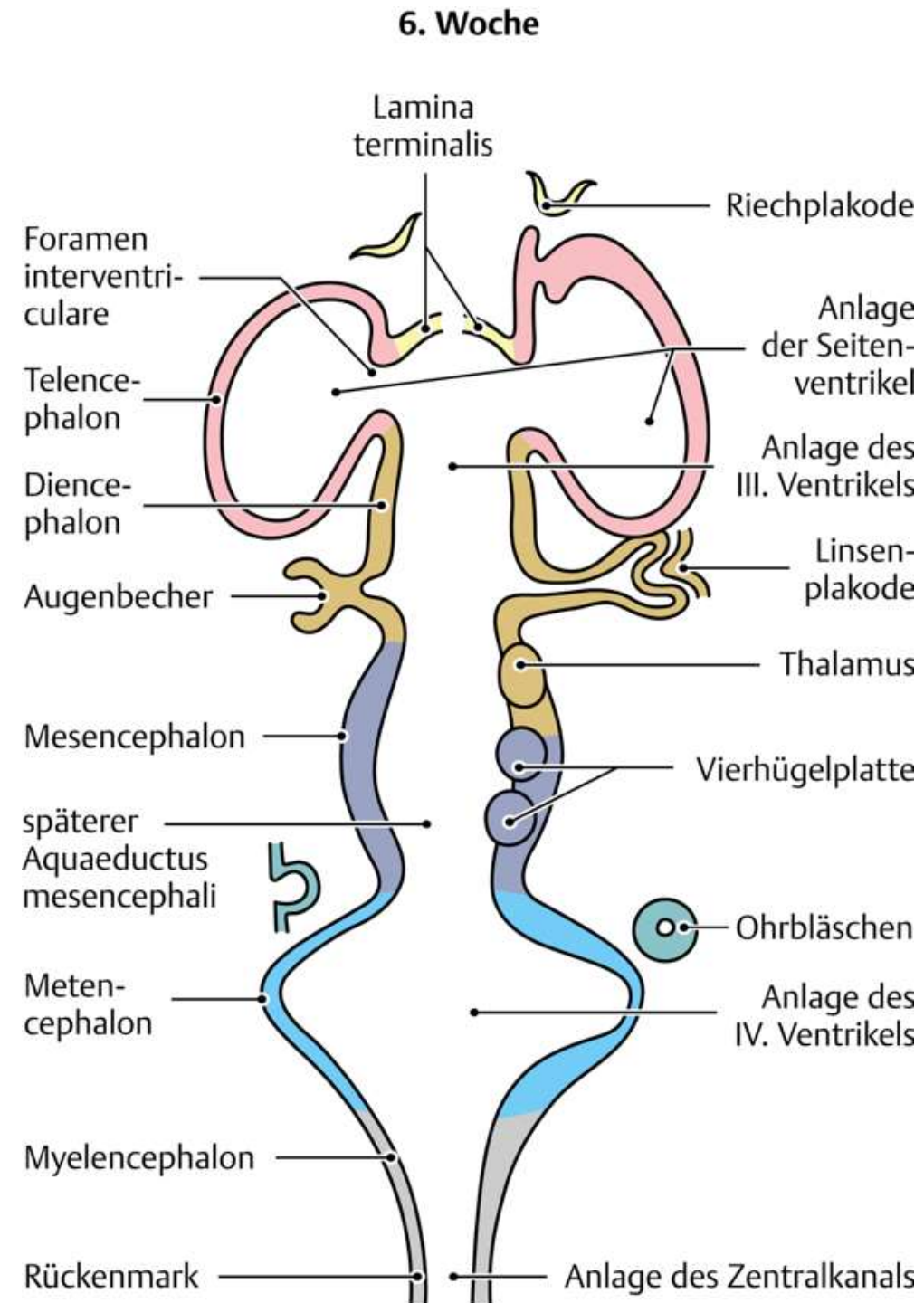


6. Woche: Am kranialen Ende des Neuralrohres treten bauchige Vorwölbungen als frühe Hirnanlage auf: die primären Hirnbläschen.

Vorne liegt das Prosencephalon-Bläschen und hinten das Rhombencephalon-Bläschen, das ins Rückenmark übergeht.

Dazwischen entsteht das Mesencephalon-Bläschen.

Die Hohlräume des Neuralrohres entwickeln sich im Bereich der Gehirnanlage zu den vier Ventrikeln.



Hirnstamm

Die Grundplatte enthält die motorischen Neurone, die Flügelplatte die sensiblen Neurone.

Rhombencephalon (Rautenhirn)

Metencephalon [Nachhirn; später: **Pons (Brücke)** und Cerebellum (Kleinhirn)]
und Myelencephalon (verlängertes Mark; später: **Medulla oblongata**).

Mesencephalon (Mittelhirn)

In der Grundplatte entstehen die Hirnnervenkerne III und IV. Außerdem entwickeln sich hier die Substantia nigra und der Nucleus ruber.

Cerebellum (Kleinhirn)

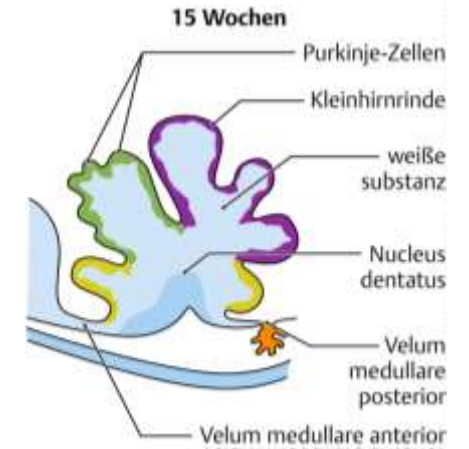
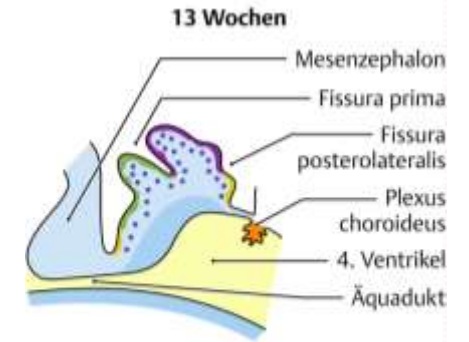
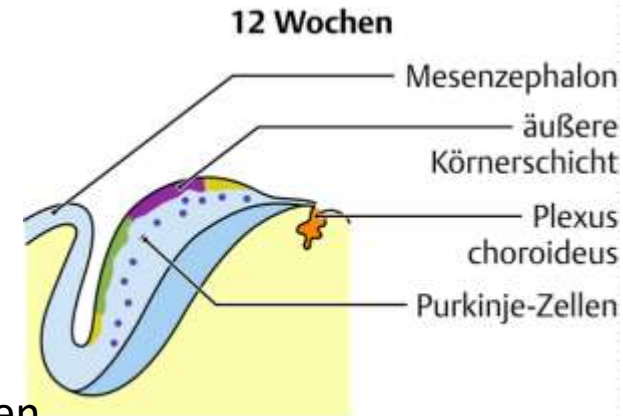
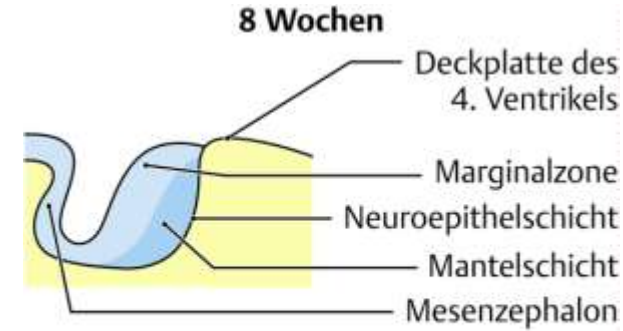
Das **Kleinhirn** entsteht aus dem Metencephalon dorsal des Rhombencephalons.

8 Wochen: die Kleinhirnanlagen wachsen extraventrikulär nach dorsal und dehnen sich zusätzlich in den IV. Ventrikel aus

12 Wochen : der Plexus choroideus entwickelt sich im Dach des IV. Ventrikels

13 Wochen: Lobus anterior und posterior, Lobus flocculonodularis, Vermis, Hemisphären

15 Wochen: Gyri und Sulci, die äußere Körnerschicht, Purkinje Zellen



Diencephalon (Zwischenhirn)

Epithalamus, Thalamus und Hypothalamus

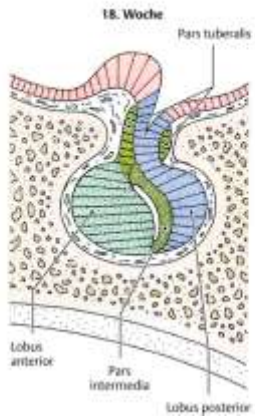
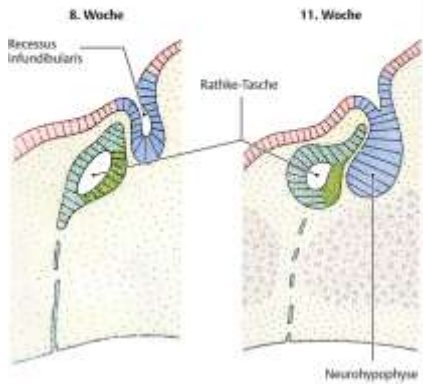
Hypophyse

Adenohypophyse: In der 4. Woche entsteht die Rathke-Tasche

Pars distalis und Pars tuberalis der Adenohypophyse.

Neurohypophyse:

Sie entsteht als Ausbuchtung des Bodens des III. Ventrikels.
Dieser Fortsatz wird zum Infundibulum und zur Pars nervosa der Neurohypophyse.

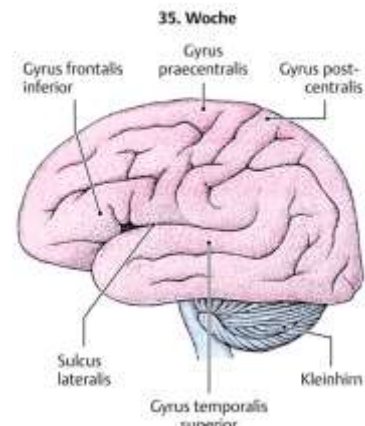
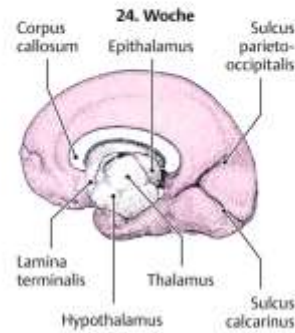
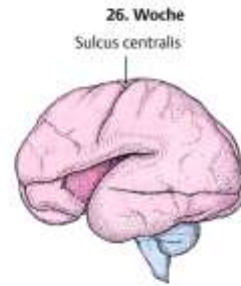
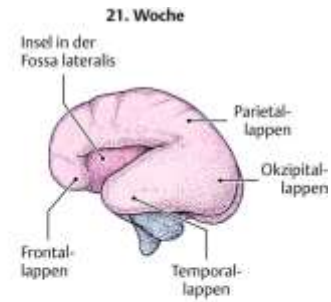


Die Hypophyse entwickelt sich aus zwei unterschiedlichen Anteilen: der Rathke-Tasche; eine ektodermale Ausstülpung des Stomodeums und dem Infundibulum, einer nach unten gerichteten Erweiterung des Zwischenhirns.

Die Rathke-Tasche wächst nach dorsal auf das Infundibulum zu und verliert dabei allmählich die Verbindung zur Mundbucht, bis es mit dem Infundibulum in engem Kontakt steht.

Telencephalon (Großhirn)

Entwicklung der Hemisphären



Die Großhirnhemisphären dehnen sich nach vorne, hinten und unten aus und bilden Temporal-, Frontal- und Okzipitallappen. Da der Bereich über dem Corpus striatum im Wachstum zurück bleibt, bildet sich im Areal zwischen Frontal- und Temporallappen eine Einsenkung: die sog. Insel. Sie wird später von den benachbarten Strukturen überwachsen, wodurch der Sulcus lateralis entsteht.

Gegen Ende des Fetallebens vergrößern sich die Hemisphären rasch, sodass eine große Anzahl an Gyri entstehen. Zu ihnen gehören der Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis, Gyrus temporalis superior, Gyrus frontalis inferior. Die Gyri werden durch Sulci voneinander getrennt.

Missbildungen

Epidemiologie der Dymorphien

2-3 % aller Neugeborenen und weiteren 2-3 % von Kindern bis zum 5. Lebensjahr.

15 % auf genetische Faktoren wie Chromosomenanomalien und Mutationen,

10 % auf äußere Ursachen, 20-25 % sind Kombinationen genetischer und äußerer Faktoren und 0,5-1 % entstehen bei der [Zwillingsbildung](#).

Einteilung der Dymorphien

Primäre Fehlbildungen während der **Organogenese (3.-8. Entwicklungswoche)**

Sekundäre Fehlbildungen Zerstörung oder Veränderung bereits angelegter Organe

Eineiige (monozygote) Zwillinge Teilung von totipotenten Zellen der Zygote während ihrer Entwicklung zur Blastozyste.

Zweieiige (dizygote) Zwillinge Befruchtung zweier zeitgleich gereifter Eizellen durch zwei Spermien

Doppelfehlbildungen

Bei **symmetrischer Doppelfehlbildung** haben beide Feten eine vollständige Organausstattung, bei der **asymmetrischen Fehlbildung** führt die ungleiche Ausstattung zu einer Verteilung zum weiter entwickelten Autosit mit weniger entwickelten Parasit, dessen Entwicklung sich im niedrigsten Fall auf einen tumorähnlichen Anhang in Form eines Teratoms beschränken kann.



[Bild](#): "Ischiopagus Tripus Conjoined Twins"
von Khan YA . Lizenz: [CC BY 3.0](#)

Terminologie der Dismorphien I.

Agenesie	Ein Organ ist nicht angelegt.
Aplasie	Ein Organ ist angelegt, erfährt aber eine fehlerhafte Differenzierung, was zu Rückbildung oder Funktionsverlust führen kann.
Hypoplasie	Ein Organ wächst bei unveränderter Zellzahl nur unzureichend (z.B. durch Nährstoffmangel), was oft zu funktionellen Einschränkungen führt.
Hyperplasie	Ein Organ ist bei unveränderter Zellzahl zu groß gewachsen (z.B. durch erhöhten Funktionsbedarf), was oft zu funktionellen Einschränkungen führt.
Dysplasie	Eine abnorme Zelldifferenzierung führt zu einem veränderten Gewebe des betroffenen Organs.
Dystopie	Ein Organ befindet sich nicht an seinem normalen physiologischen Ort.

Terminologie der Dysmorphien II.

Heterotopie	Organtypisch differenziertes Gewebe findet sich versprengt an einer oder mehreren untypischen Stellen im Körper. Findet sich embryonales Gewebe an untypischen Stellen, handelt es sich um Choristie .
Deformationen	Entstehung durch mechanische Kräfte, betreffen meist den Bewegungsapparat, so zum Beispiel kann ein Klumpfuß bei zu enger Amnionhöhle entstehen.
Dysraphie (von gr. Raphe: Naht)	Gestörter Neuralrohrschluss, der verschiedene Organsysteme betreffen kann. Ein bekanntes Beispiel eines fehlerhaften Neuralrohrschlusses im Bereich der Wirbelsäule ist die Spina bifida (ggf. Verlinkung intern).
Stenose	Engstelle innerhalb eines (Hohl-) Organs
Atresie	Fehlen der physiologischen Öffnung oder des Lumens eines (Hohl-) Organs bzw. Verschluss dessen.
Syndrome	beinhalten mehrere Fehlbildungen gleicher Ursache in charakteristischer Kombination, z.B. infolge der Trisomie 21 das Down-Syndrom
Persistenz	Fortbestehen eines Organs oder Organteils, das physiologisch nur zeitlich begrenzt während der Embryonalentwicklung besteht.
Assoziation	bedeutet ein gehäuftes Auftreten zweier oder mehrerer Fehlbildungen, deren zusammenhängende Ursache nicht bekannt ist

Dysmorphien: Die Rolle exogener Faktoren (Teratogene)

Infektionen

Durch Viren (Röteln (**Rubeola-Virus**), CMV (**Cytomegalie-Virus**), HSV (**Herpes-simplex-Virus**), Windpocken (**Varicella-Virus**), AIDS (**HI-Virus**), Bakterien (Syphilis durch **Treponema pallidum**) und Protozoen (Toxoplasmose durch **Toxoplasma gondii**) können schwere Embryopathien wie Sehstörungen, Herzfehler und geistige Behinderung infolge neuronaler Schäden hervorgerufen werden.

Physikalische Schädigung

Radioaktive Strahlen, Röntgenstrahlen oder Hyperthermie (UV-Strahlen) können zu Mikro-/Anenzephalie, Gaumenspalten und geistiger Behinderung führen.

Chemische Faktoren

Rauchen während der Schwangerschaft:

Wachstumsverzögerungen mit niedrigem Geburtsgewicht
führen kann

Alkoholabusus mit geistiger Retardierung und typischen
Gesichtsanomalien.

Medikamente, die die Plazentaschranke überwinden:

Thalidomid: Extremitätenfehlbildungen (Amelie/Meromelie) und Herzfehlern,

Antikonvulsiva (wie Phenytoin oder Valproinsäure): mit Folge von Organfehlbildungen und geistiger Retardierung

Antibiotika (wie Tetrazykline): mit Folge von Zahnerkrankungen oder Taubheit.

Hormone

Maskulinisierung weiblicher Genitale

Fehlbildungen weiblicher und männlicher Geschlechtsorgane.

Erkrankungen der Mutter

beim mütterlichen Diabetes zu Herzfehlern

Neuralrohrdefekten und anderen Fehlbildungen führt

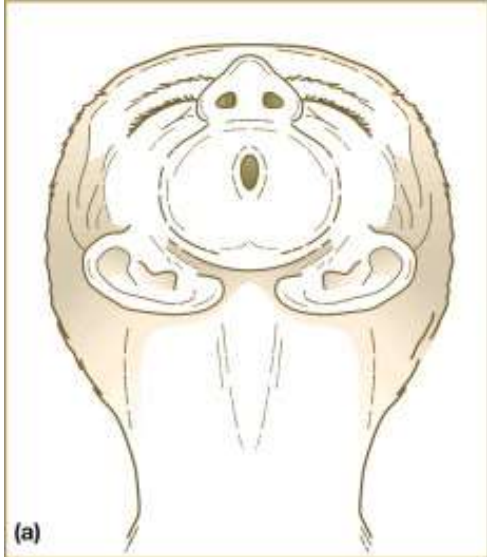
Väterliche Ursachen

Alkohol und Zigarettenrauchen können Schädigungen des väterlichen Erbgutes verursacht werden

AGENESIE/ APLASIE

Agenesie - Fehlen eines Organs einschließlich der Organanlage

Aplasia - Fehlen eines Organs bei vorhandener Organanlage



AGNATHIA Courtesy of M. Barr, Ann Arbor, MI.



Fig 1- Intra-oral view of the floor of the mouth

AGLOSSIA: A RARE CASE REPORT AND REVIEW [Tayyaba Saleem](#) et al.

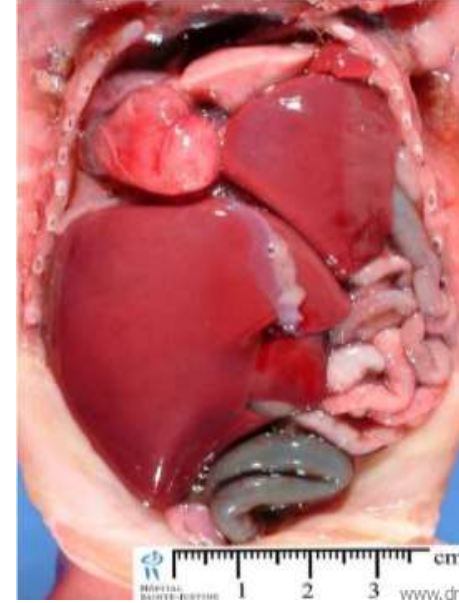
HYPOPLASIE



Cerebellum Hypoplasie
Savage et al., 2016



Turner-Hypoplasie



Lungen Hypoplasie



DYSTOPIE

Ein Organ befindet sich nicht an seinem normalen physiologischen Ort.



Orbital Dystopie
Sharma et al., 2013



Nieren Dystopie
Karimbayev et al., 2018

DYSRAPHIE

Spaltbildungen aufgrund einer fehlenden Verschmelzung embryonaler Strukturen.



Figure 1A.



Figure 1B.



Figure 1C.

Leslie and Marazita 2013

**Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
(5./ 6. – 7./ 8., – 16.
Entwicklungswoche)**

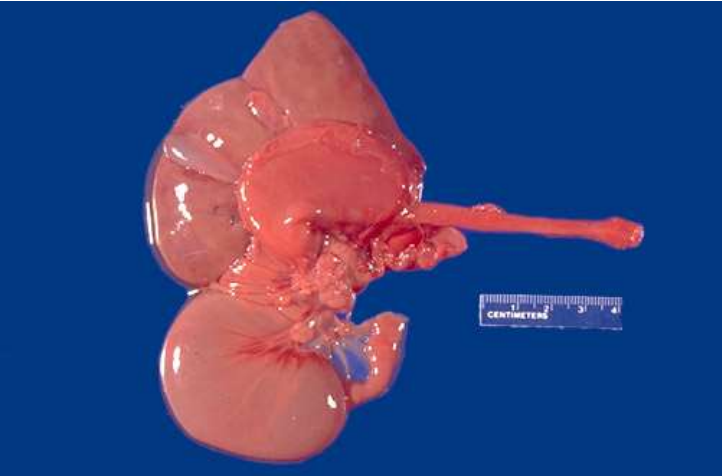
Anecephalie

Spina bifida Kadia et al., 2017

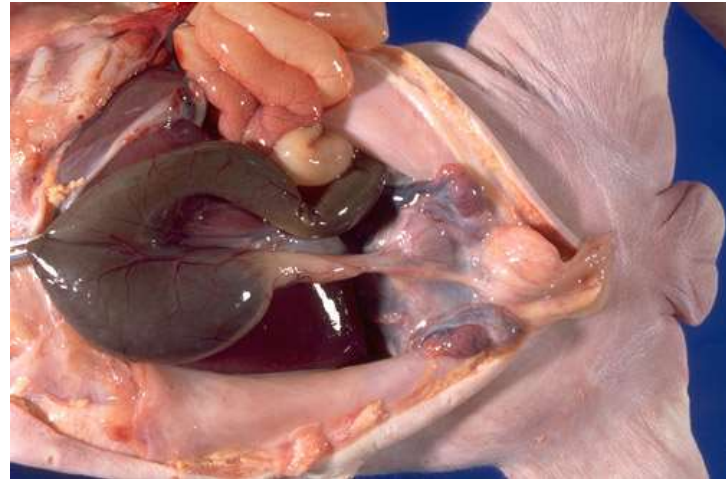
<https://webpath.med.utah.edu/PEDHTML/PED029.html>

ATRESIE

inkomplette Ausbildung eines Lumens



Dudenal atresie



Colonic atresie



Anal atresie

<https://webpath.med.utah.edu/PEDHTML/PED227.html>

Younous et al., 2012

SYNDROME

Beispielhafte Darstellung von Fehlbildungen und den mit ihnen häufig assoziierten genetischen Erkrankungen.		
Fehlbildung		gehäuftes Auftreten bei
Herzfehler	Aortenisthmusstenose	Ullrich-Turner-Syndrom (S. 91)
	atrioventrikulärer Kanal	Trisomie 21 (S. 85)
	subvalvuläre Aortenstenose	Williams-Beuren-Syndrom (S. 89)
	Pulmonalklappendysplasie/-stenose	Noonan-Syndrom (S. 96)
	Fehlbildungen des Ausflusstraktes	Mikrodeletion 22q11 (S. 88)
	erweiterte Aorta/Aortendissektion	Marfan- (S. 93) oder Ehlers-Danlos-Syndrom (S. 513)
Extremitäten- fehlbildungen	Polydaktylie	Trisomie 13 (S. 87), Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (S. 99)
	Arachnodaktylie	Marfan-Syndrom (S. 93)
Auffälligkeiten an den Geschlechtsorganen	vergrößerte Hoden	fragiles X-Syndrom (S. 97) postpubertär
	Hypogenitalismus	Prader-Willi-Syndrom (S. 89), Klinefelter-Syndrom (S. 92)
	intersexuelles Genitale	21-Hydroxylase-Mangel (AGS, S. 122) partielle Androgenresistenz (S. 127)
	blind endende Vagina, Leistenhoden	komplette Androgenresistenz (testikuläre Feminisierung, S. 127)
	Gynäkomastie	Klinefelter-Syndrom (S. 92)

TERATOGENE

- INFEKTIONEN
- PHYSIKALISCHE SCHÄDIGUNG
- CHEMISCHE FAKTOREN
- HORMONE
- ERKRANKUNGEN DER MUTTER
- VÄTERLICHE URSACHEN



INFEKTIONEN

STORCH SYNDROME

- Syphilis
- Toxoplasmose
- Others (Hepatitis B, C, HIV, Varizellen, Mumps, Influenza)
- Rubella
- Cytomegalie
- Herpes simplex Virus (HSV)



Rubella

Während der Schwangerschaft sollten nur solche Infektion mit HSV und VZV, die zu schweren Erkrankungen führen.

Cytomegalie ist eine Viruserkrankung, die durch das humane Cytomegalie-Virus (CMV) verursacht wird.

Angewendete Literatur

Robbins Basic Pathology, 9th Edition

<http://viamedici.thieme.de>

Sadler: Medizinische Embryologie