

Schwangerschaft und embryonale Entwicklung

Prof. Manfred Fahle
Human- Neurobiologie
Universität Bremen

Schwangerschaft und Entwicklung

Schwangerschaft = Zeit von Befruchtung bis Geburt

Gestations-Periode = letzte Periode bis Geburt = 280
Tage

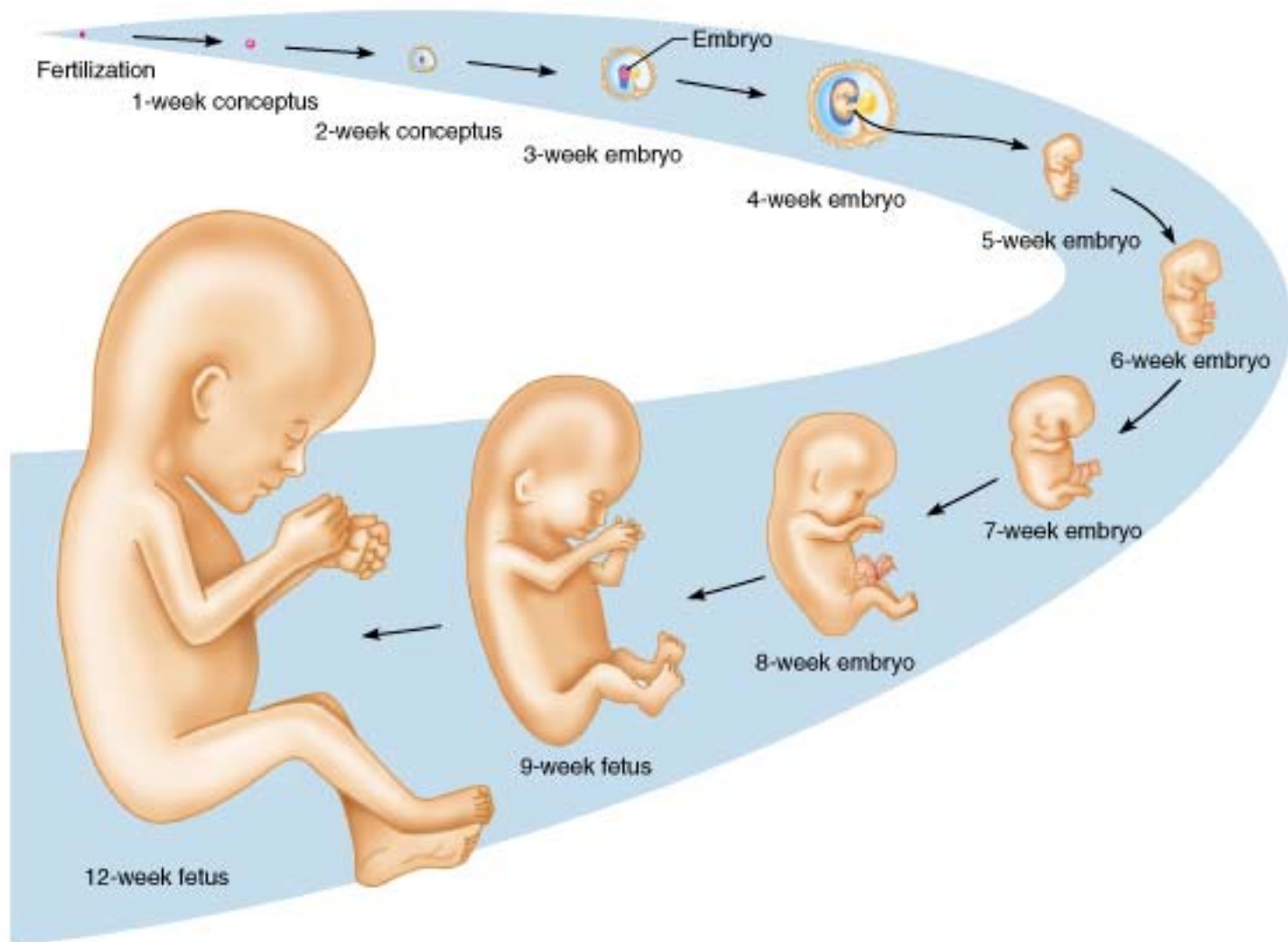
1. - 14. Tag: Prä-Embryo

3. - 8. Woche: Embryo

ab 9. Woche: Fötus

ab Geburt: Kleinkind/Baby

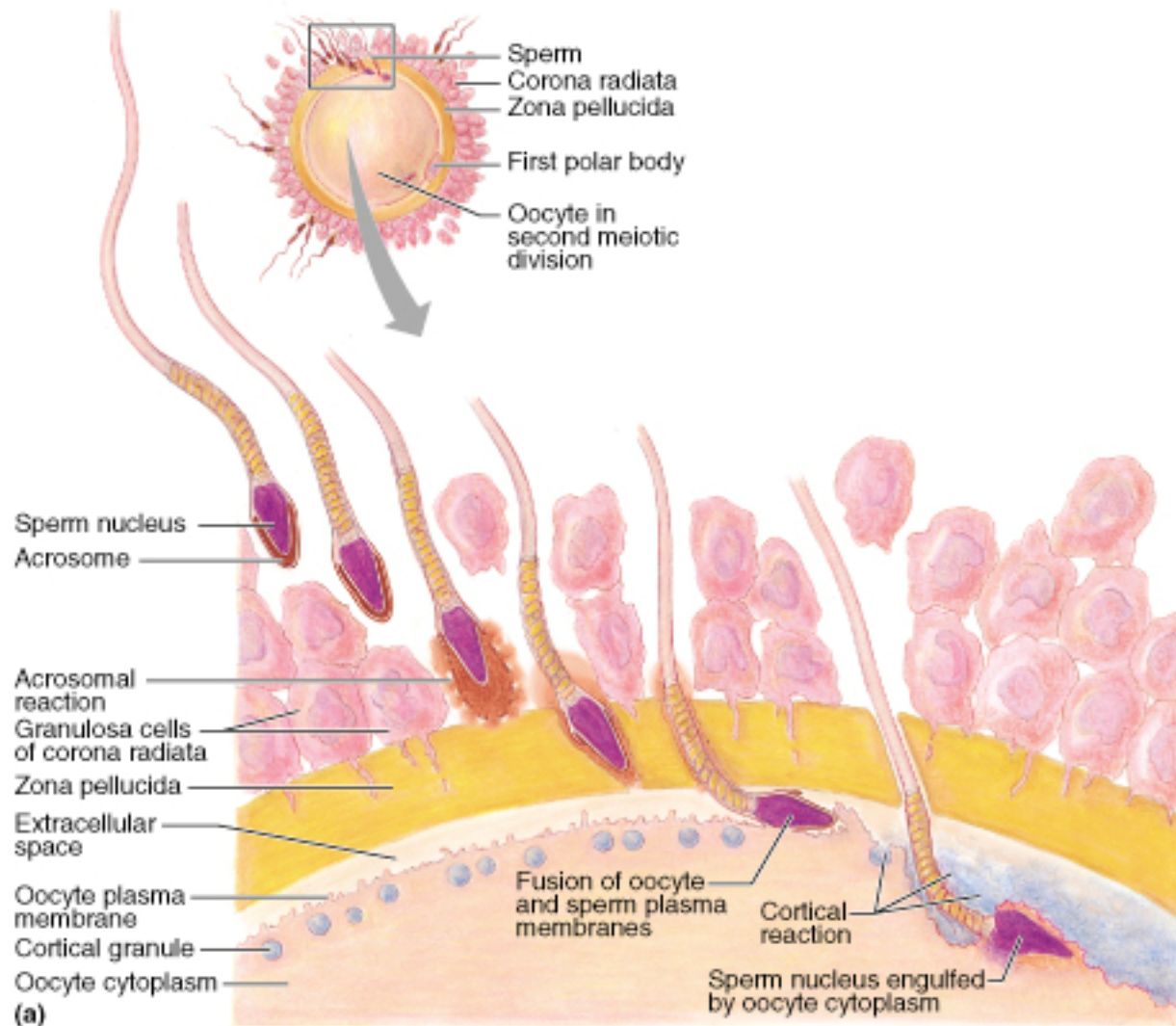
Größenzunahme Befruchtung - Geburt



Befruchtung (1)

- Oozyten sind nach der Ovulation 12 - 24 Std. lang befruchtbar, wandern währenddessen ca. 1/3 des Eileiters entlang
- Spermien bleiben nach Ejakulation für ca. 24 - 72 Std. befruchtungsfähig
- von den ca. 500 Millionen Spermien geht die Mehrzahl verloren durch
 - Ausfluss aus Vagina
 - Zerstörung durch saures pH der Vagina
 - Steckenbleiben im Schleim des Uteruseingangs
 - Phagozytose in Uterus-Schleimhaut
- ca. 200 bis einige Tausend Spermien erreichen den Eileiter

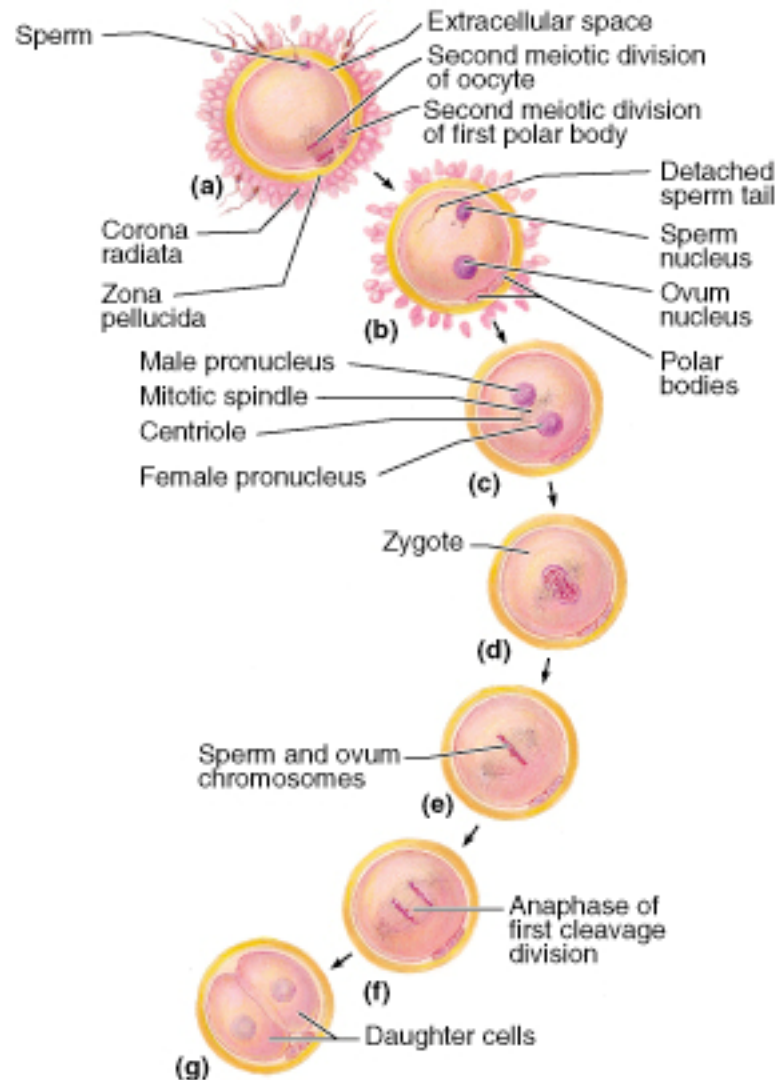
Eindringen des Spermiums in Eizelle (Oozyt)



Befruchtung (2)

- Bindung des Spermiums an Oozyt -> akrosomale Reaktion = Sekretion von Hyaluronidase / Proteasen ect. durch Spermium
- Kooperation von Hunderten von Spermien erforderlich, um eine Öffnung der Schutzschicht (Zona pellucida) zu erreichen
- nach Penetration eines Spermiums in das Oozyten-Innere -> Öffnung von Na^+ -Kanälen -> Depolarisation -> keine weiteren Fusionen. Außerdem: Ca^{2+} -Freisetzung (intrazellulär) -> cortikale Reaktion = Zerstörung der Spermien-Rezeptoren
- bei Polyspermie -> Tod des Embryos (Trisomie)
- Kombination von ♀ und ♂ Chromosom nach Abschluss von Meiose II

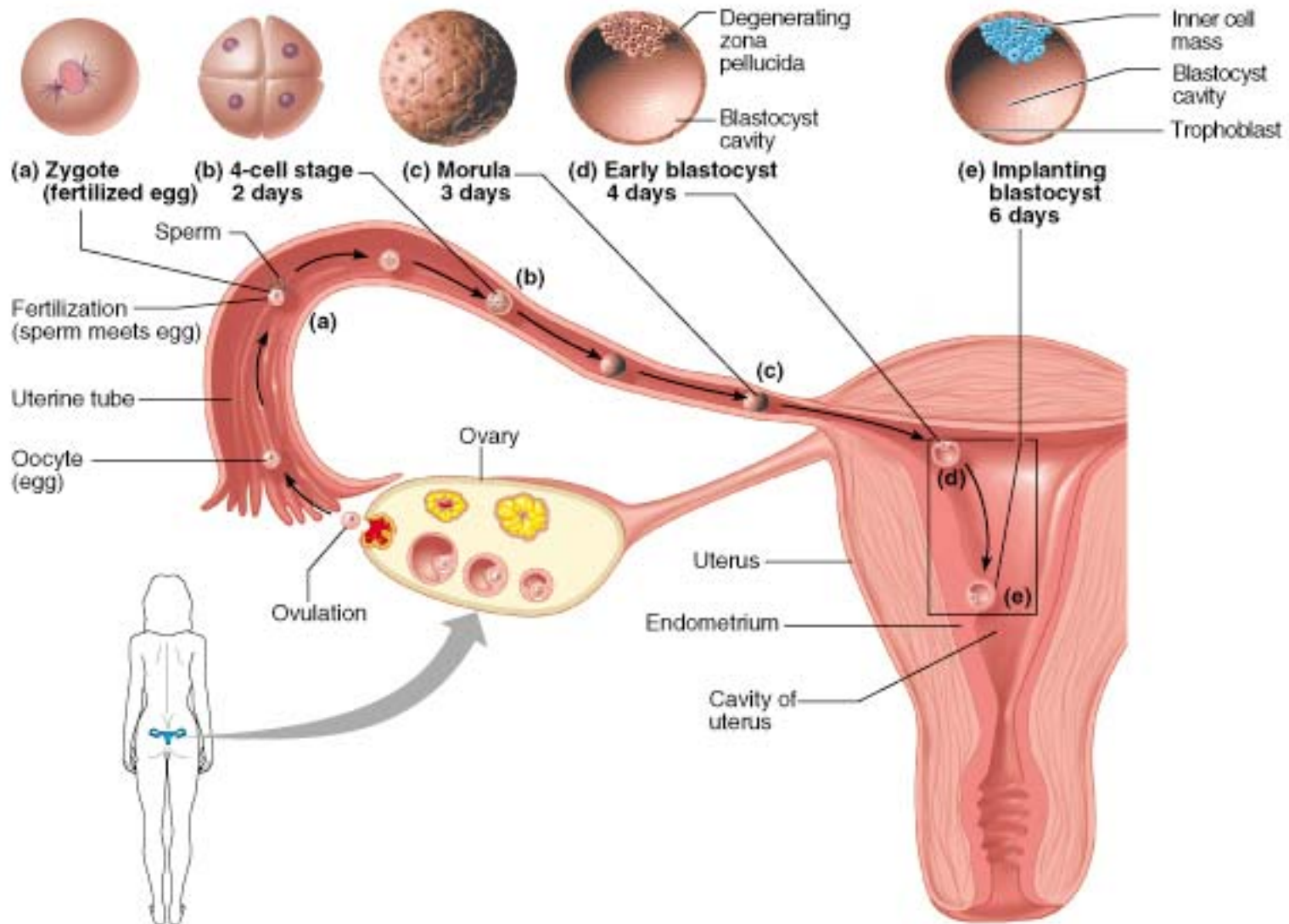
Folgen des Eindringens eines Spermiums



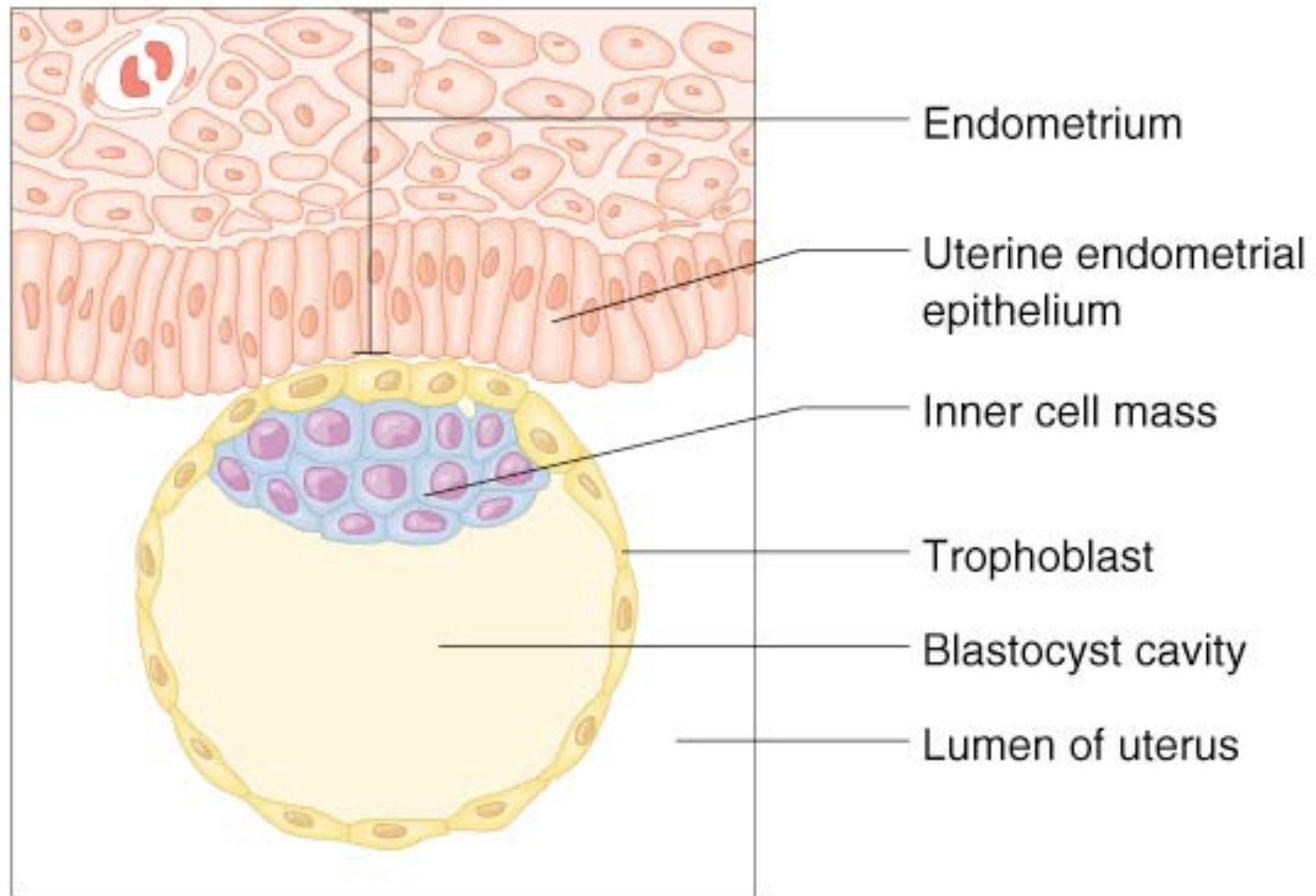
Präembryonale Entwicklung (1)

- beginnt mit der Befruchtung
- ‚Cleavage‘ = Periode schneller Zellteilung nach der Befruchtung trotz geringem Wachstum (Morula ca. 16 Zellen bis 72 h nach Befruchtung; danach Blastula-> Implantation im Uterus -> Gastula mit 3 Schichten; Blastozyst & Trophoblast)
- Implantation: Blastula bleibt 2 - 3 Tage frei im Uterus, dann Implantation (nur kurze Zeit möglich) -> lokale Entzündungszeichen; für ca. 1 Woche, ca. 1/3 der Schwangerschaften enden wegen nicht erfolgreicher Implantation / Plazentaentwicklung
- Trophoblast sezerniert Chorio-Gonadotropin (HCG) -> verhindert Menstruation

„Cleavage“



Implantation des Blastozysten: A



(a)

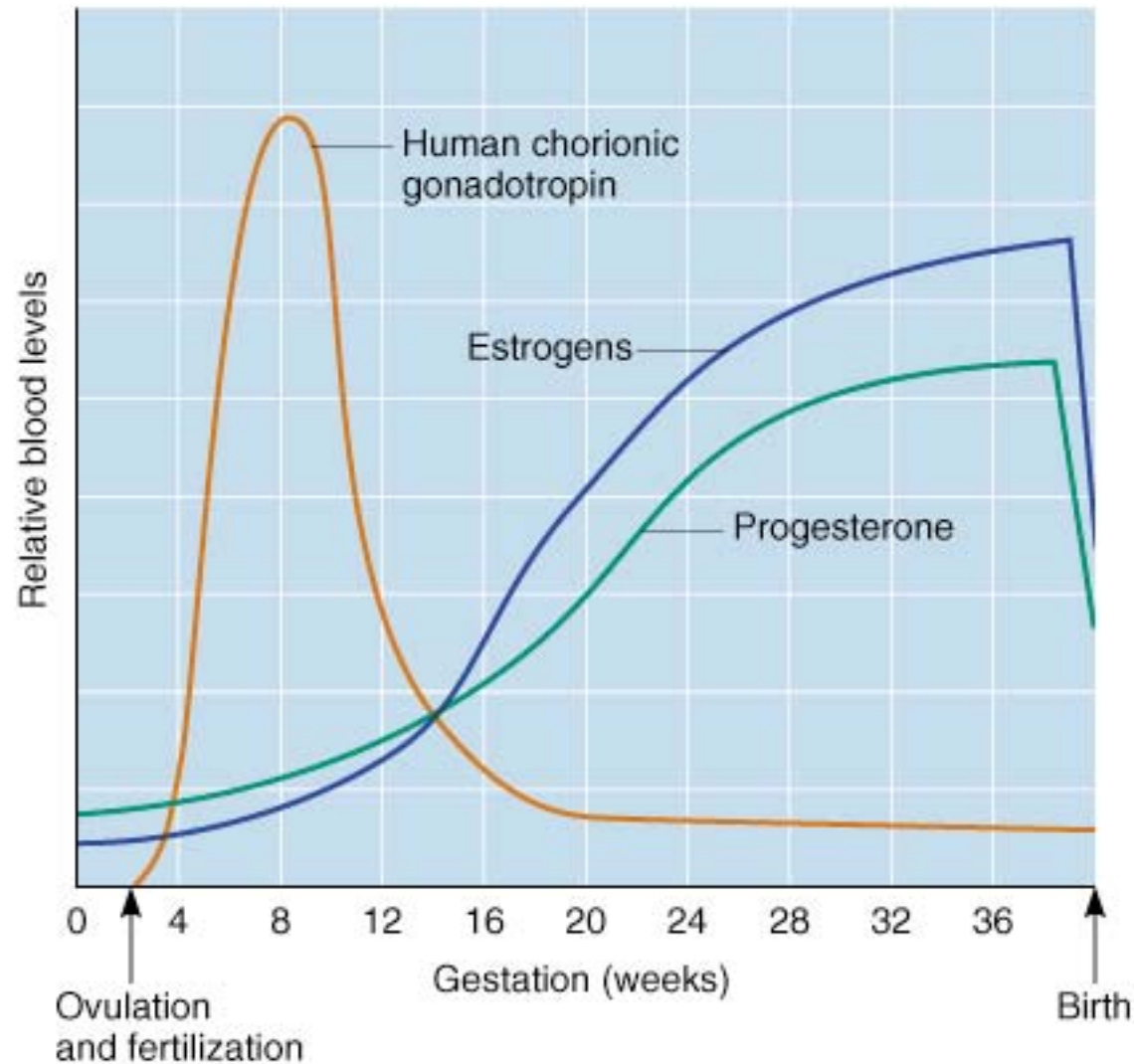
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

This diagram illustrates the process of implantation. A blastocyst, consisting of an inner cell mass (future embryo) and an outer layer of cells (trophoblast), is shown embedding itself into the endometrial lining of the uterus. The endometrium is depicted as a layer of pinkish-red tissue with blood vessels and glands. The trophoblast is shown as a yellowish, multi-layered structure. The inner cell mass is a cluster of blue cells. The space between the trophoblast and the endometrium is labeled as the syncytiotrophoblast. The space within the trophoblast is labeled as the cytotrophoblast. The space within the inner cell mass is labeled as the inner cell mass (future embryo). The space within the trophoblast is labeled as the lumen of uterus.

- Endometrial stroma with blood vessels and glands
- Syncytiotrophoblast
- Cytotrophoblast
- Inner cell mass (future embryo)
- Lumen of uterus

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Hormonspiegel während Schwangerschaft

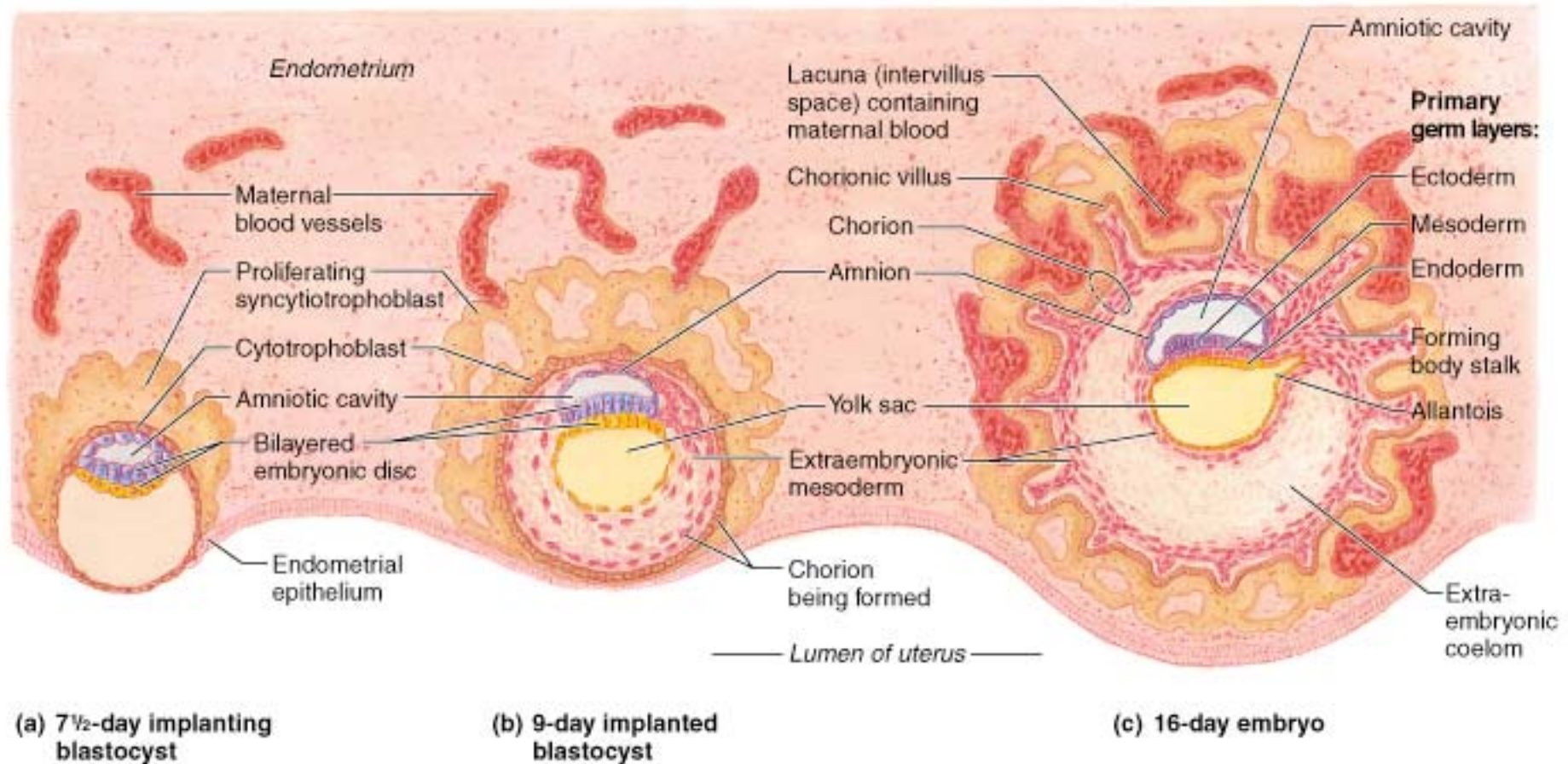


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

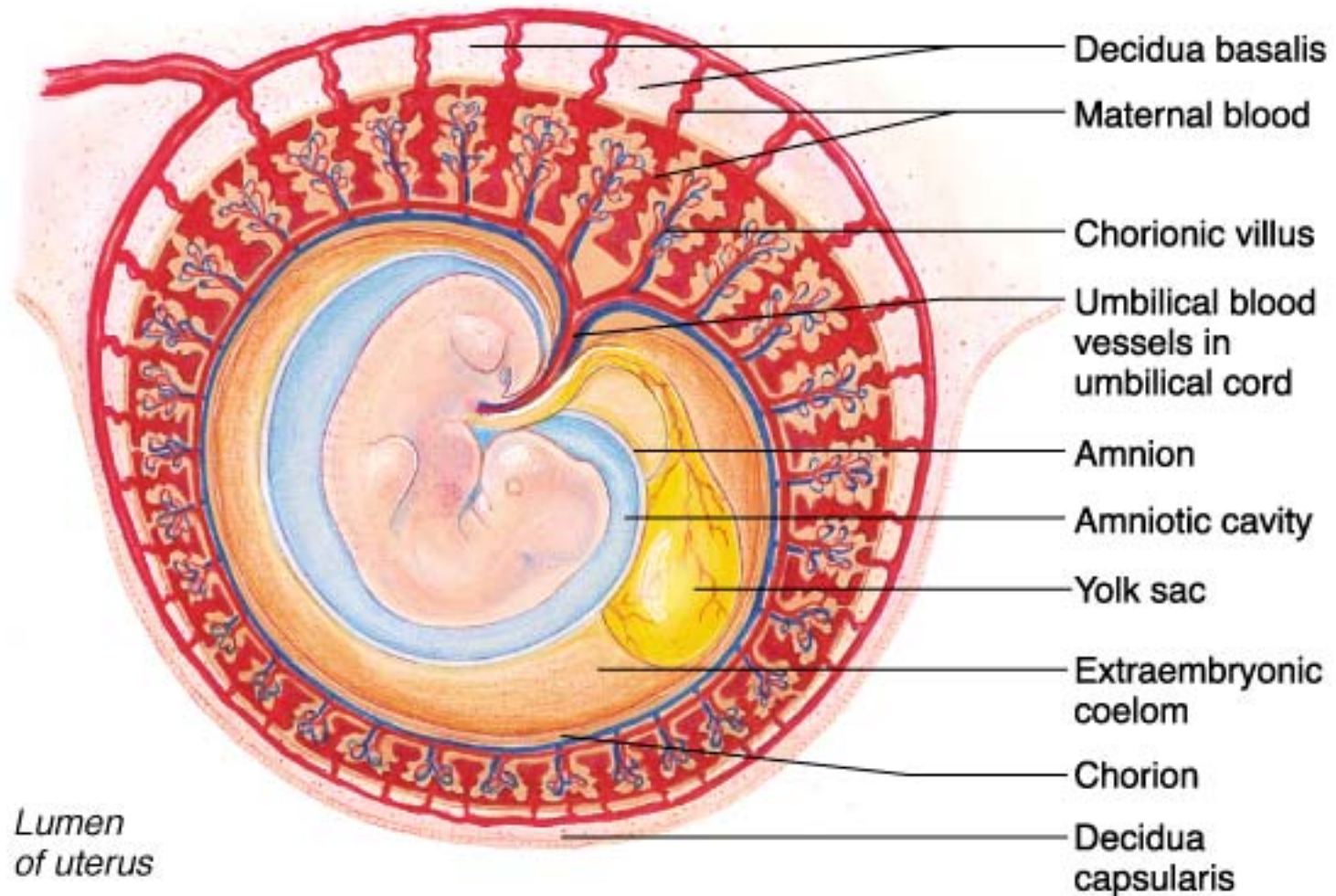
Präembryonale Entwicklung (2)

- Ernährung des (Prä)Embryos durch Verdauung von Endometrium-Zellen
- Plazenta-Bildung: im zweiten Monat aus Embryo- und Mutter-Gewebe
- Chorion-Zotten liegen in ‚Lakunen‘ mütterlichen Blutes -> Nabelschnur-Arterien & Venen verbinden (Prä)Embryo mit Placenta
- Trennung der Blutkreisläufe durch Membranen der Chorion-Zotten
- Ende des 3. Monats: Placenta ist voll funktionstüchtiges Ernährungs-, Atmungs-, Ausscheidungs- und Hormonsystem (HCG-Produktion, später zunehmend Östrogene & Progesteron)

Entwicklung Blastozyst - Embryo



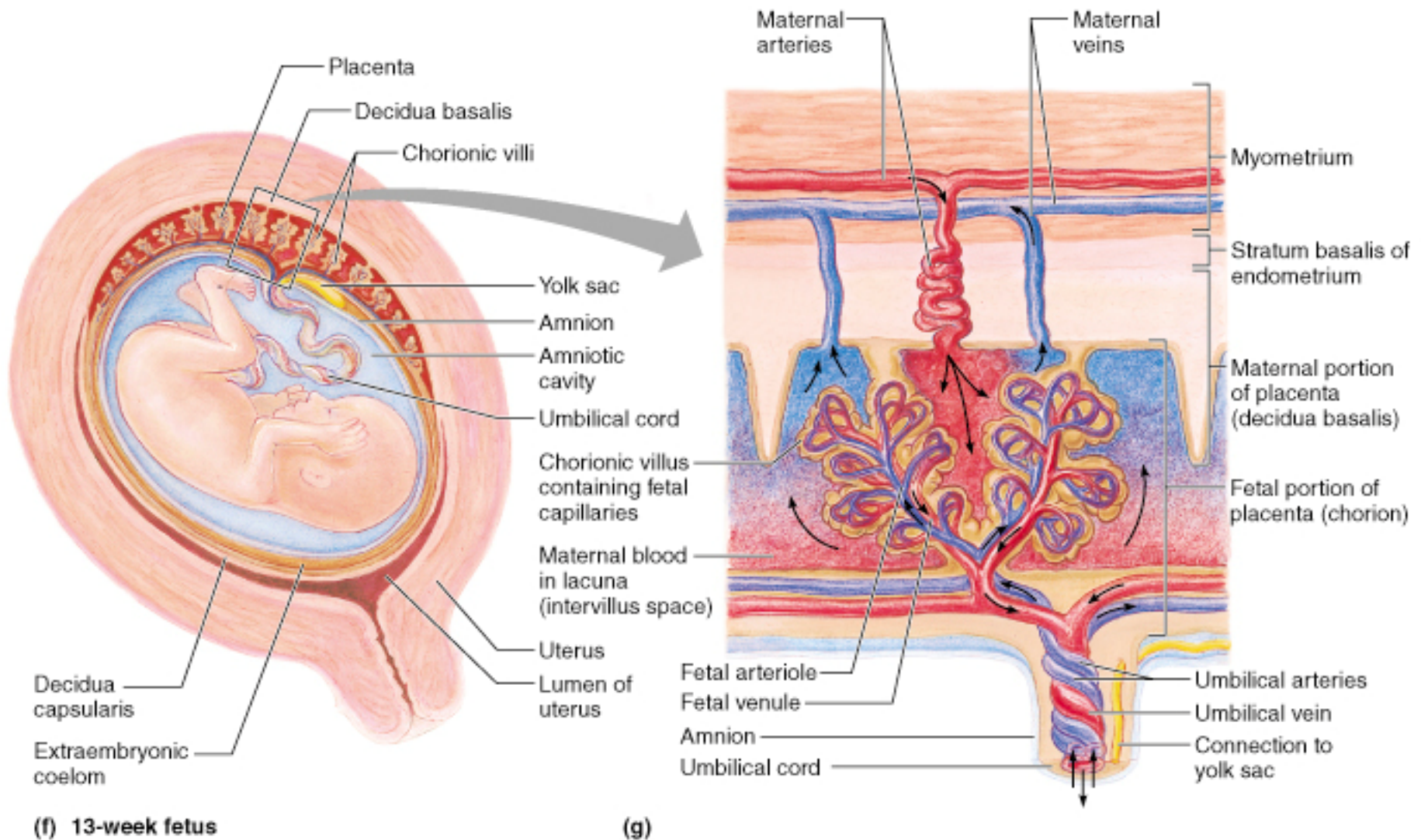
4 ½ Wochen alter Embryo



(d) 4½-week embryo

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

13 Wochen alter Fötus und Blutversorgung



„Unterstützte“ Fortpflanzung

- künstliche Insemination (20.000/Jahr in USA)
- Insemination in die Eileiter, Mischung mit angesaugten Oozyten
- ‚Reagenzglas‘-Babies (ca. 400/Jahr)
 - hormonelle Oozyten-Stimulation
 - operative Extraktion reifer Oozyten
 - extrauterine Insemination
 - Implantation
- Variante: op. Extraktion unreifer Oozyten -> Gonadotropin-Behandlung -> Insemination -> Implantation
- „Leih-Mütter“ (künstliche Insemination, Adoption)
- Embryo-Transfer (erstmals 1984)

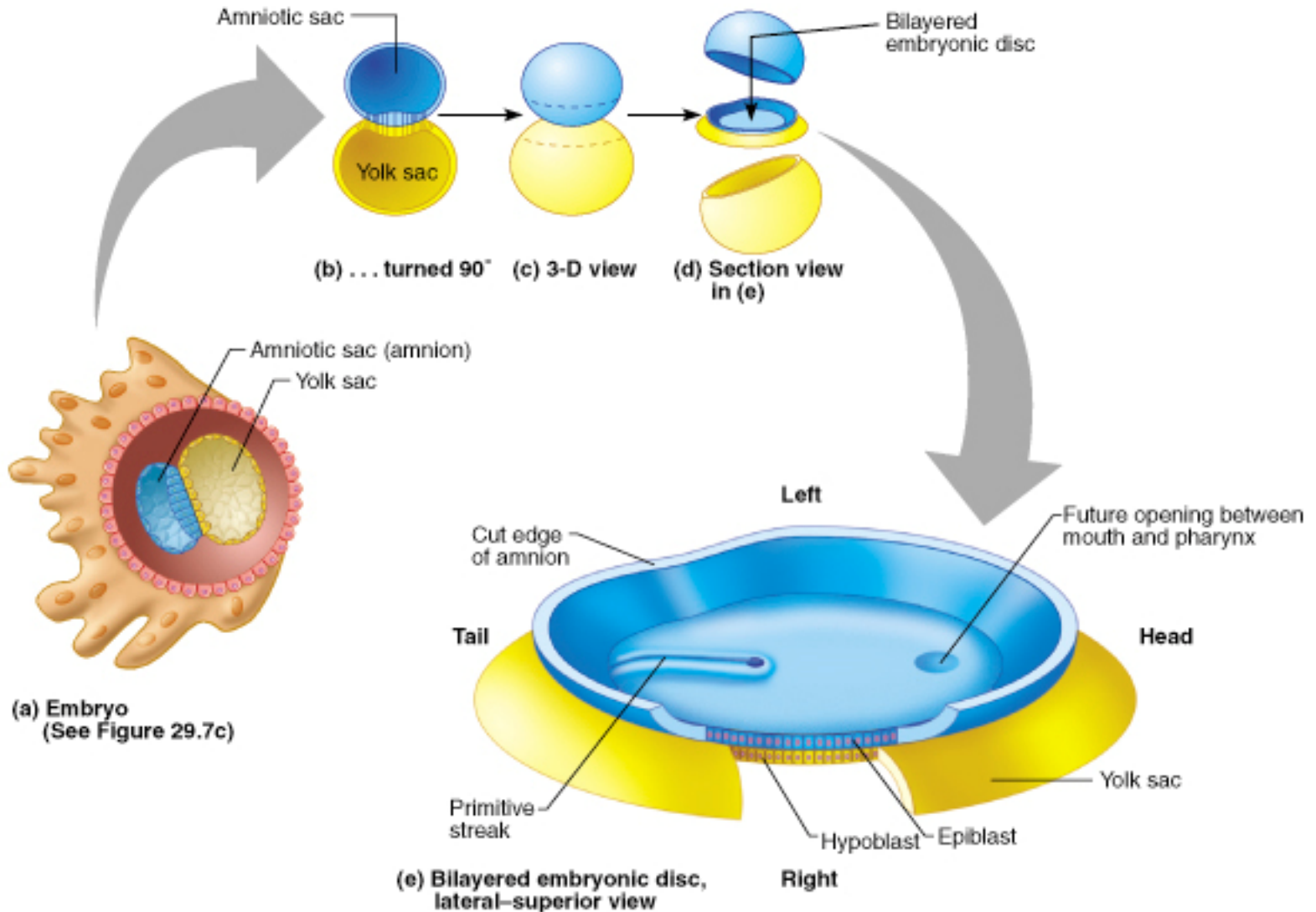
Embryonale Membranen

- Amnion (membranöser Sack um Embryo) mit Amnion-Flüssigkeit
- ‚Dotter‘ (Yolk)-Sack: initiale Ernährung des Embryos -> wird Teil des Darmes
- Allantois: Auswachsung am Ende des Dotter-Sacks -> Exkretion -> Nabelschnur, Urinblase
- Chorion (Teil der Plazenta)

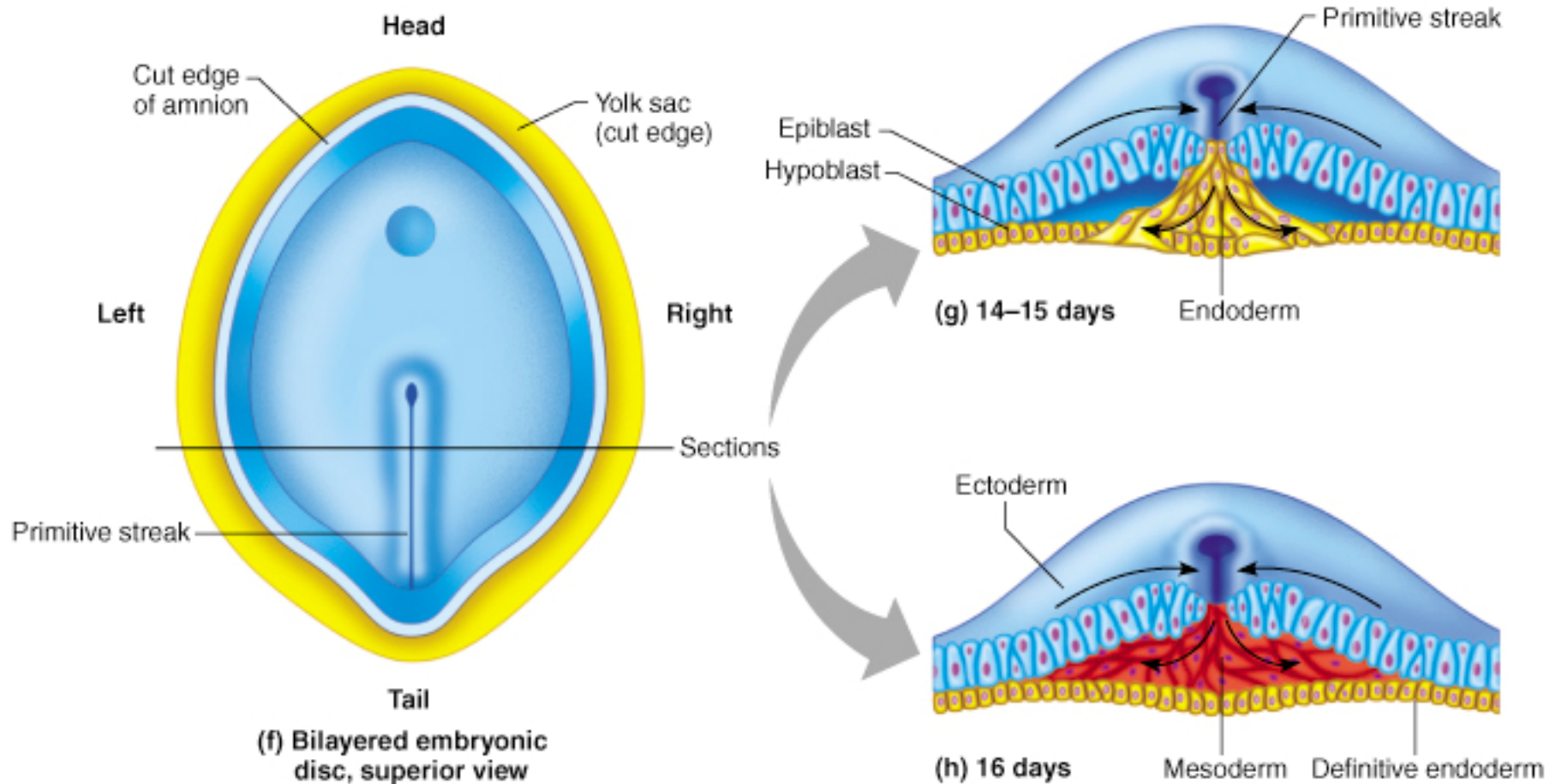
Gastrulation

- während der 3. Entwicklungswoche
- 2 Schichten -> 3 Schichten (Ekto-, Meso- & Endoderm)
- Embryo ist 2-3 mm lang
- Bildung von ‚Primitive streak‘ und Notochord (Urwirbelsäule)
 - Ektoderm -> Haut, Nervensystem
 - Mesoderm -> sämtliche Bindegewebe, Organsysteme
 - Endoderm -> Epithel von Atmungs-, Verdauungs- und Urogenital-System sowie Drüsen

Schema der Gastrulation A



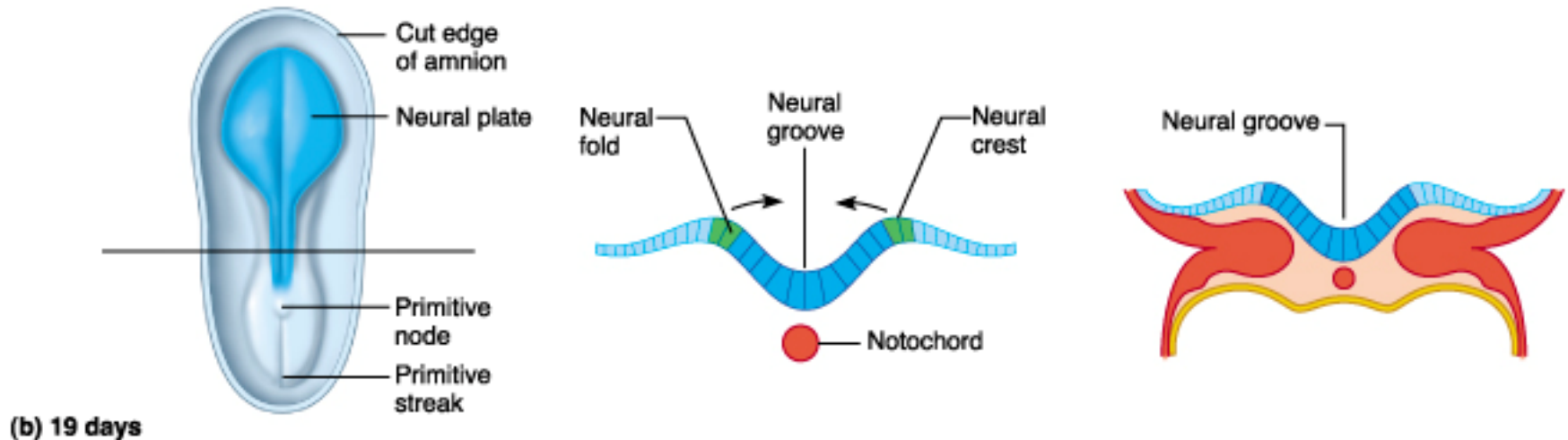
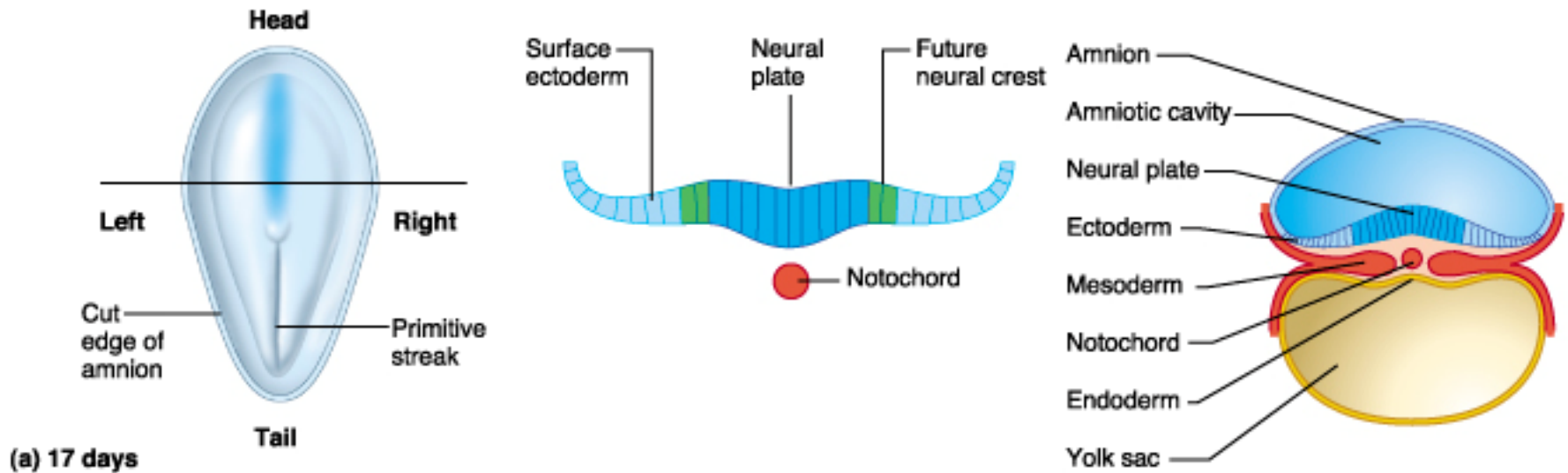
Schema der Gastrulation B



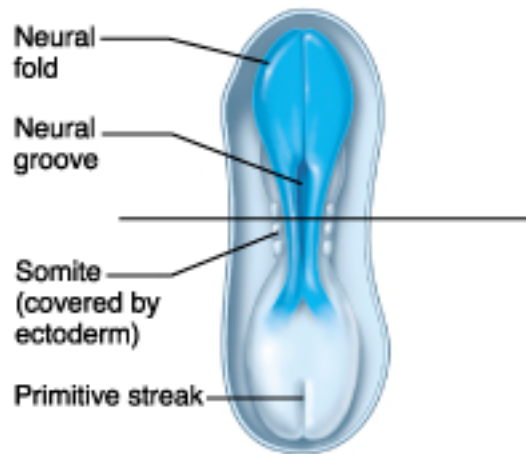
Organ-Entstehung

- bis zur 8. Woche abgeschlossen, Embryo dann 22 mm lang
- Neurulation = aus Ektoderm-Teilen -> Neuralplatte -> Neuralgewebe -> Neuralrohr -> Rückenmark & Gehirn
 - Ende des 1. Monats: Vor-, Mittel- & Nachhirn
 - Ende des 2. Monats: Großhirnfalten fertig, Hirnströme ableitbar
- übriges Ektoderm -> Epidermis
- Entoderm: Bildet geschlossene Röhre: („Dotter-Sack“) während des Übergangs von 2- zu 3-dimensionalem Zellhaufen -> primitiver Darm -> Auskleidung des Gastro-intestinal-Trakts, später von respiratorischen Organen sowie Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Thymus, Leber, Pankreas
- Mesoderm: bildet Notochord (-> Wirbelsäule) -> 40 Somiten-Paare (mit Sklerotom / Dermatome / Myotome); Gonaden, Nieren, Knochen, Ligamente, Teile des Darms, Herz, Gefäße, Bindegewebe, Muskulatur

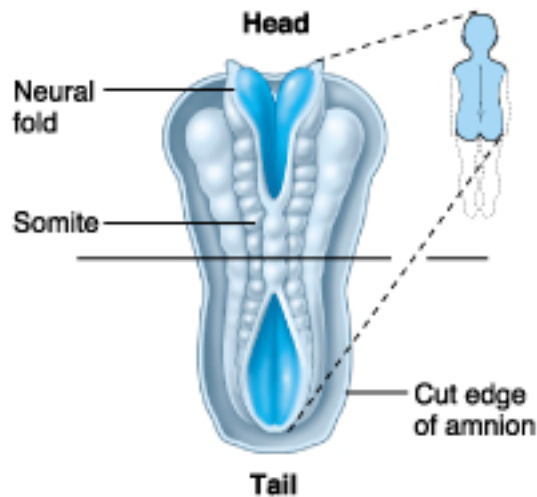
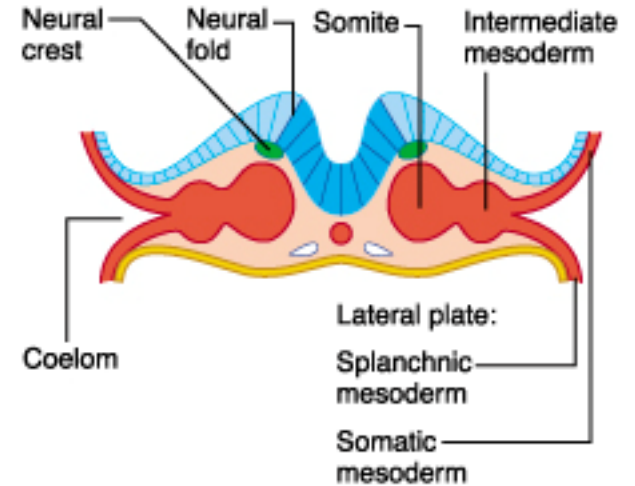
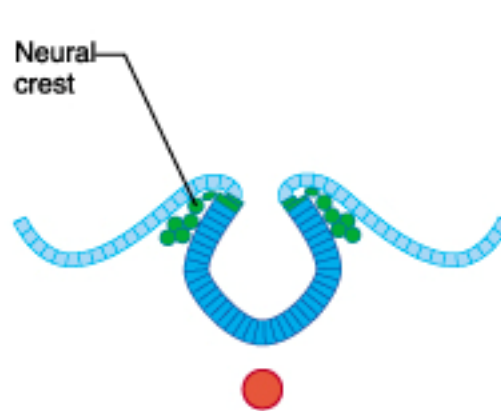
Neurulation A: 17. und 19. Tag



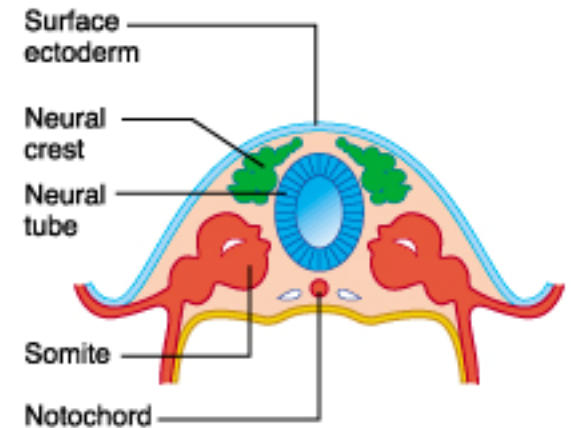
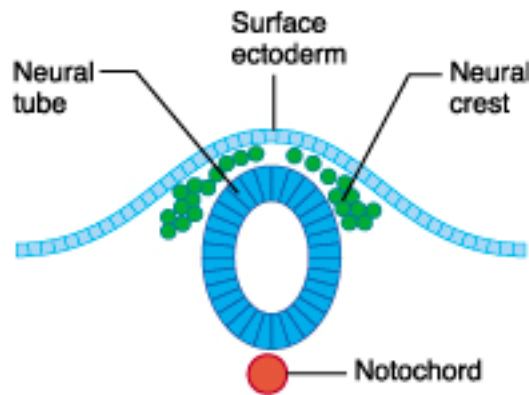
Neurulation B: 20 und 22 Tag



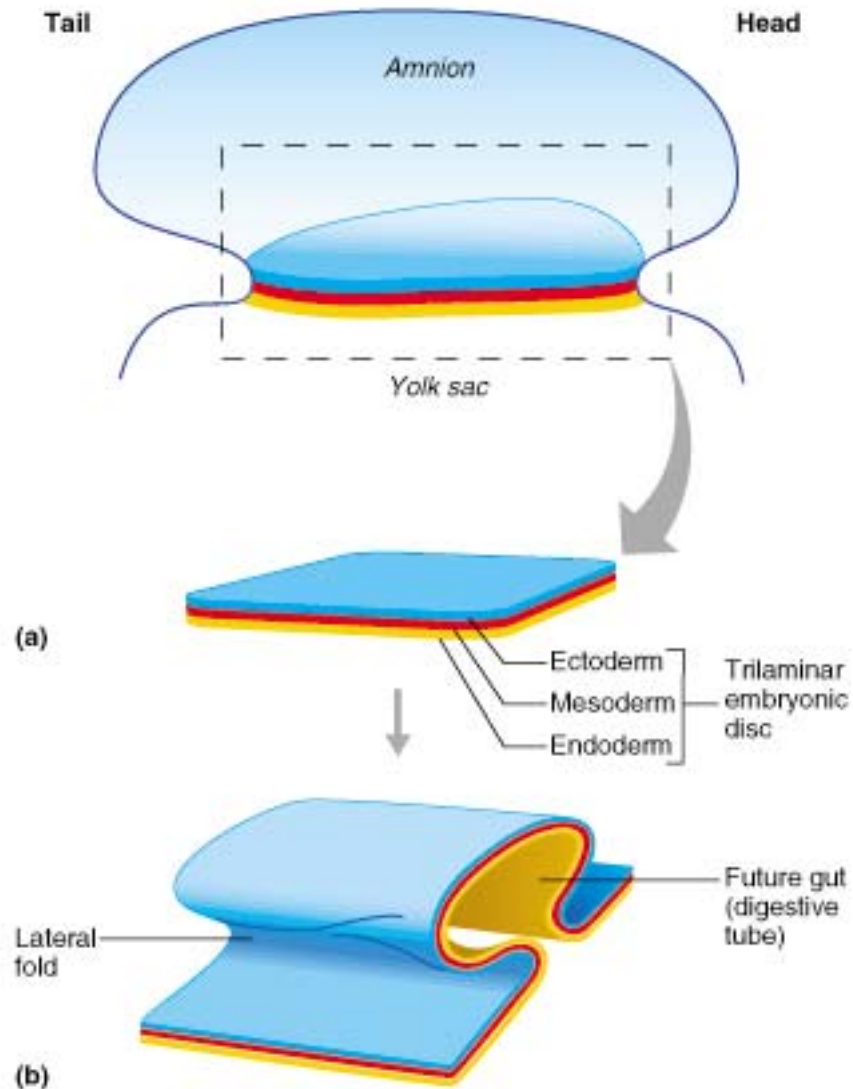
(c) 20 days



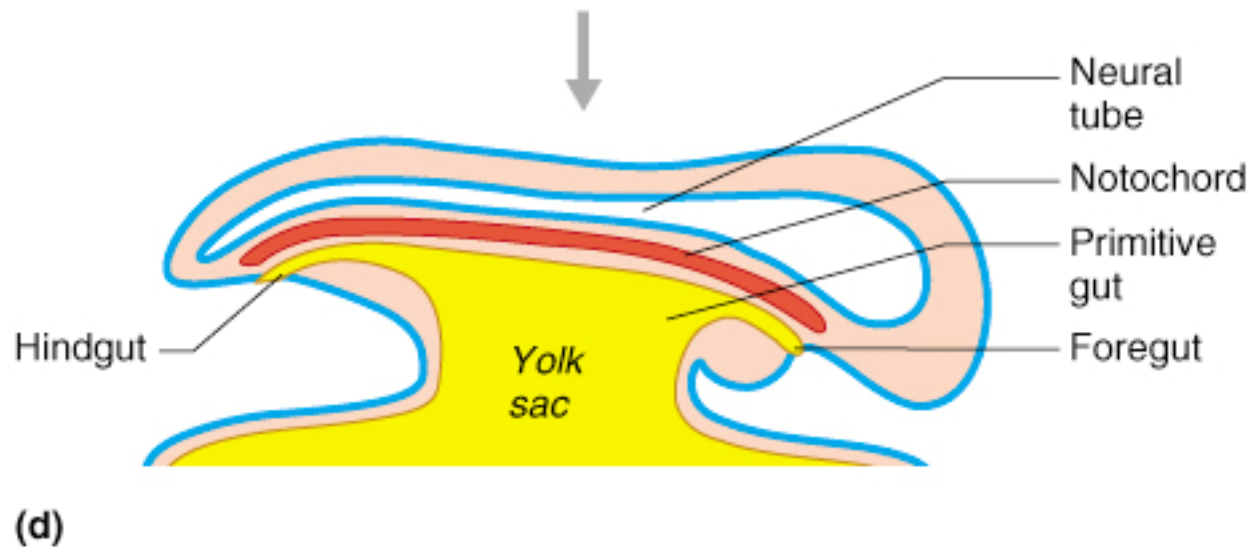
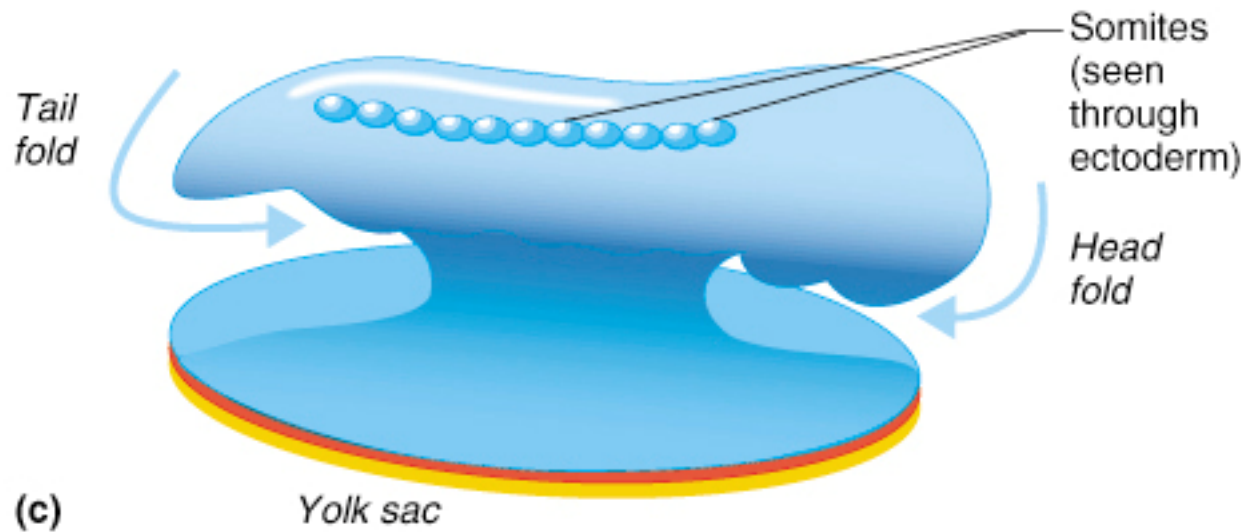
(d) 22 days



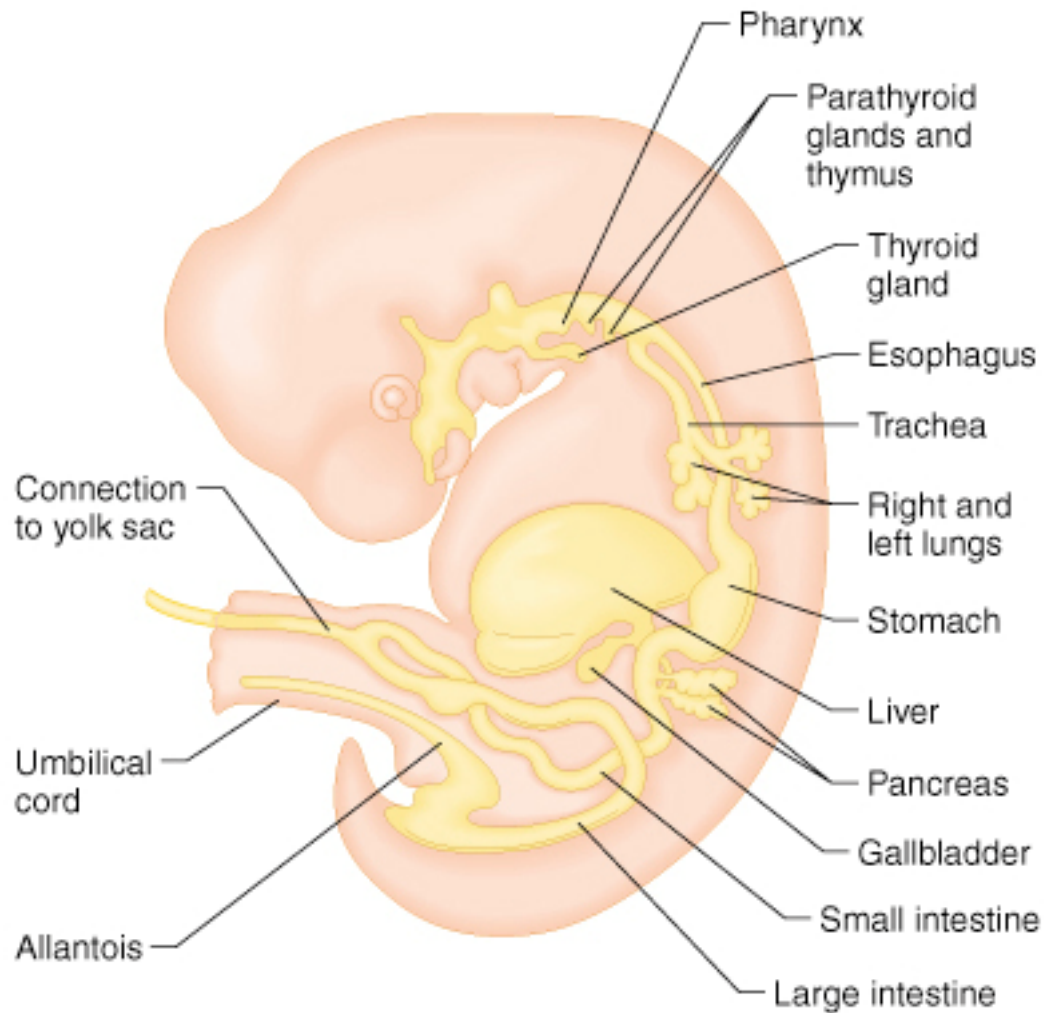
Faltung des Embryonal-Körpers



Ergebnis der Faltung: 24. Tag

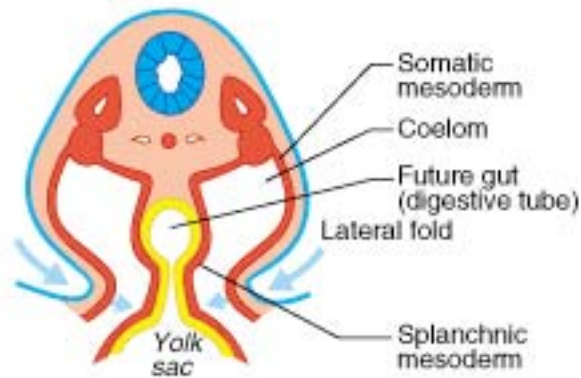
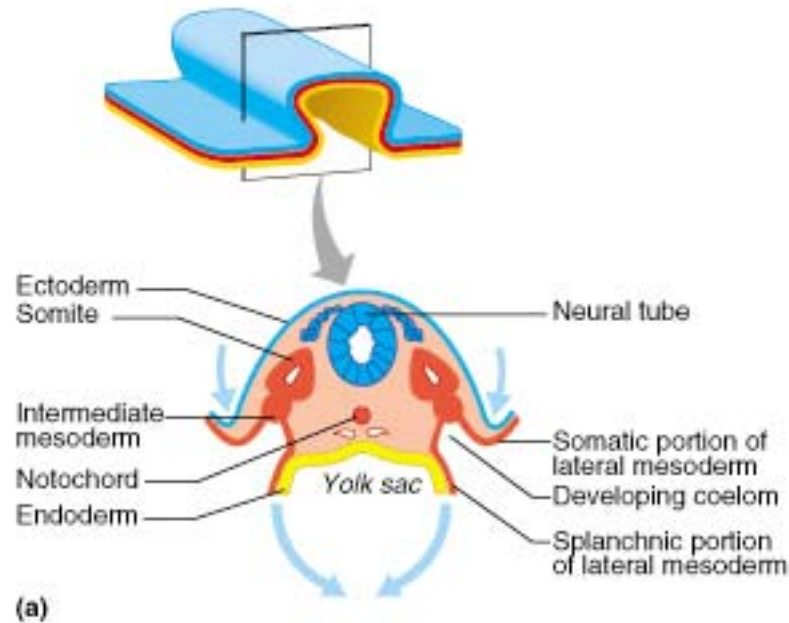


Epithel-Genese im resp. & gastrointest. System

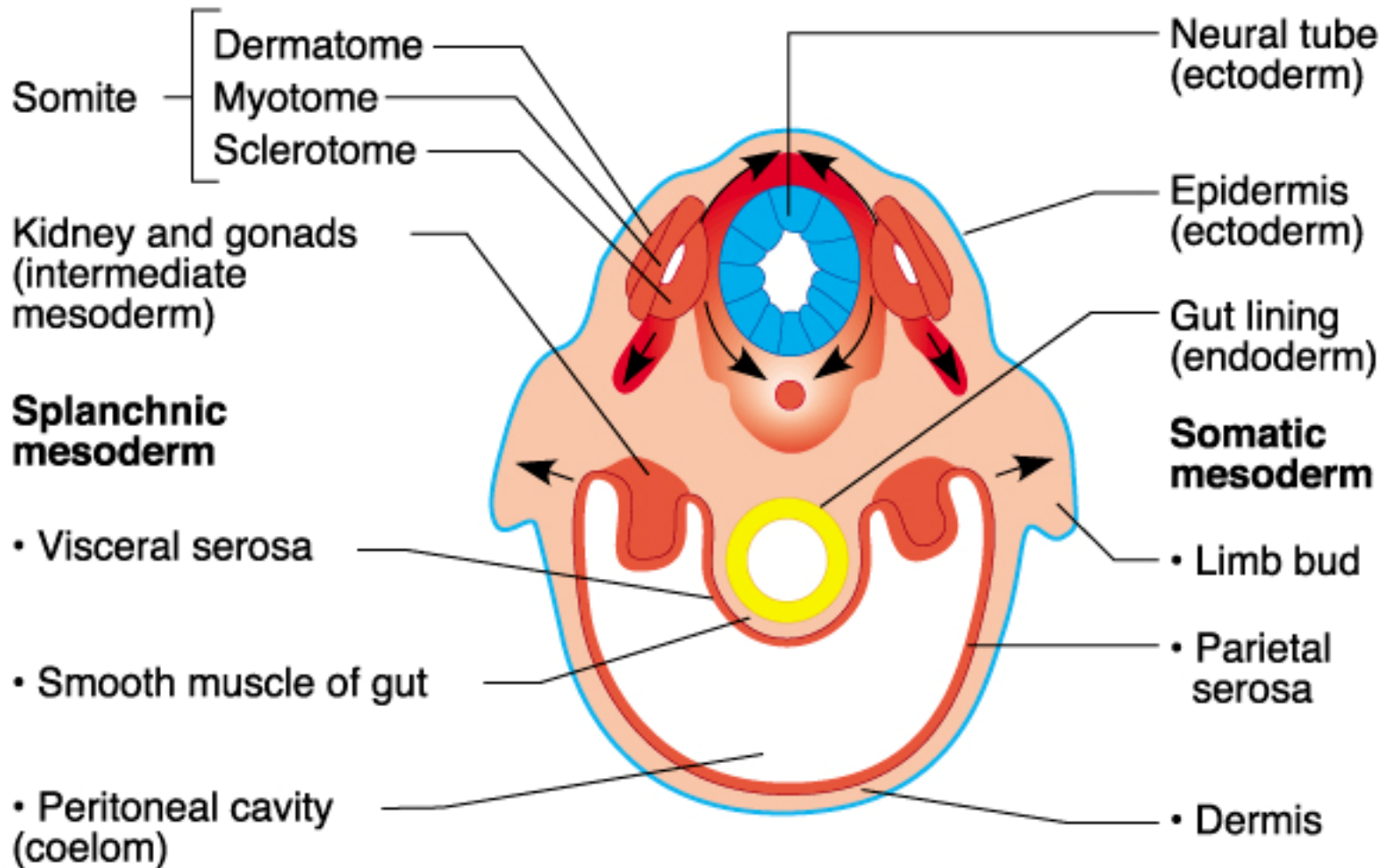


5-week embryo

Frühe Differenzierung des Mesoderms



Mesodermale Strukturen des Fötus

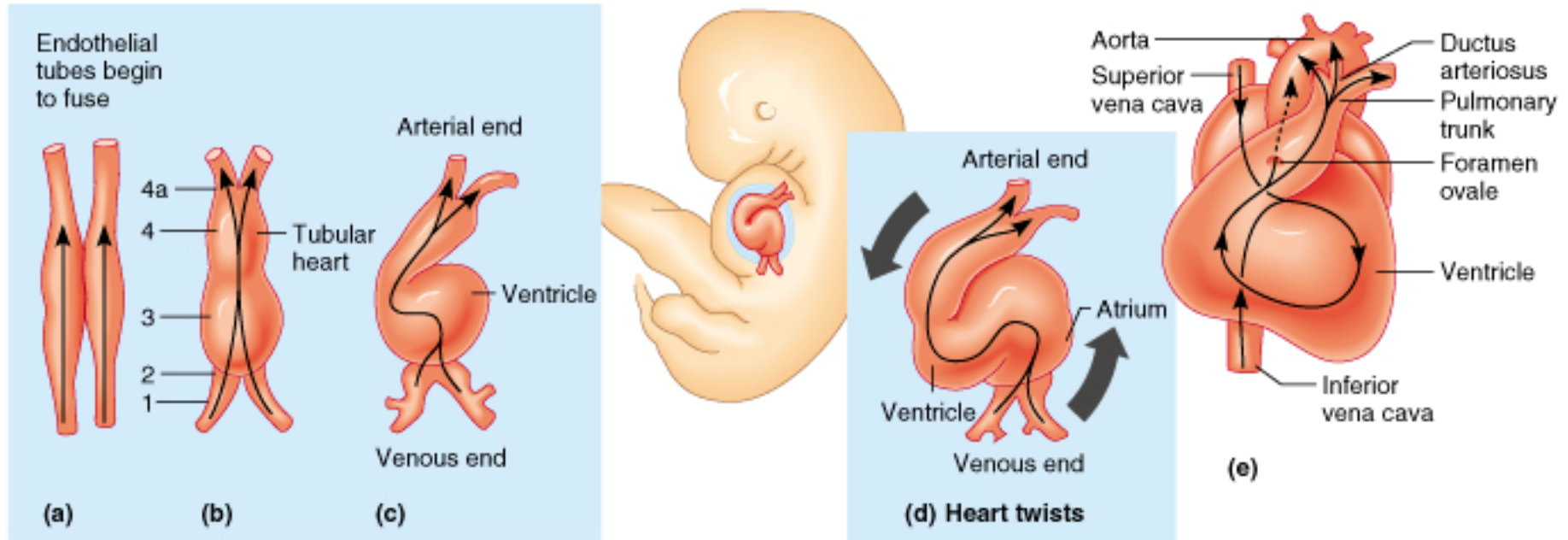


(c)

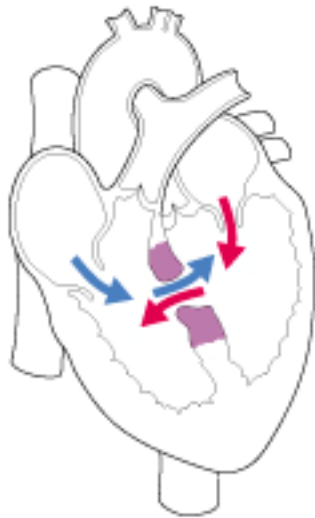
Fötaler Blutkreislauf

- Ende der 3. Woche: Blutgefäßsystem, Beginn der Herzentwicklung
- nach 3 1/2 Wochen: Herzschlag, Embryo ca. 6 mm lang
- Blutversorgung durch Nabelschnur -> überwiegend nicht durch Leber
- Blutaustausch durch Foramen ovale des Herzens und Ductus arteriosus -> statt Lungenkreislauf

Herzentwicklung in der 4. Woche

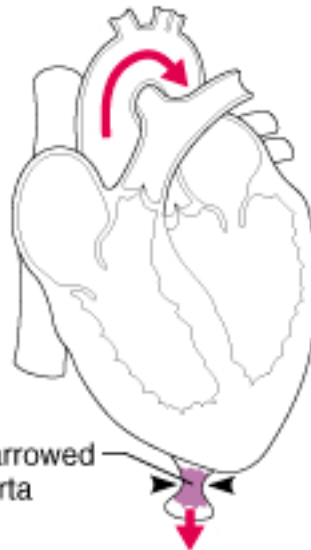


Beispiele kongenitaler Herzdefekte



Occurs in
about 1 in every
500 births

- (a) Ventricular septal defect.**
The superior part of the inter-ventricular septum fails to form; thus, blood mixes between the two ventricles.



Occurs in
about 1 in every
1500 births

- (b) Coarctation of the aorta.**
A part of the aorta is narrowed, increasing the work load on the left ventricle.



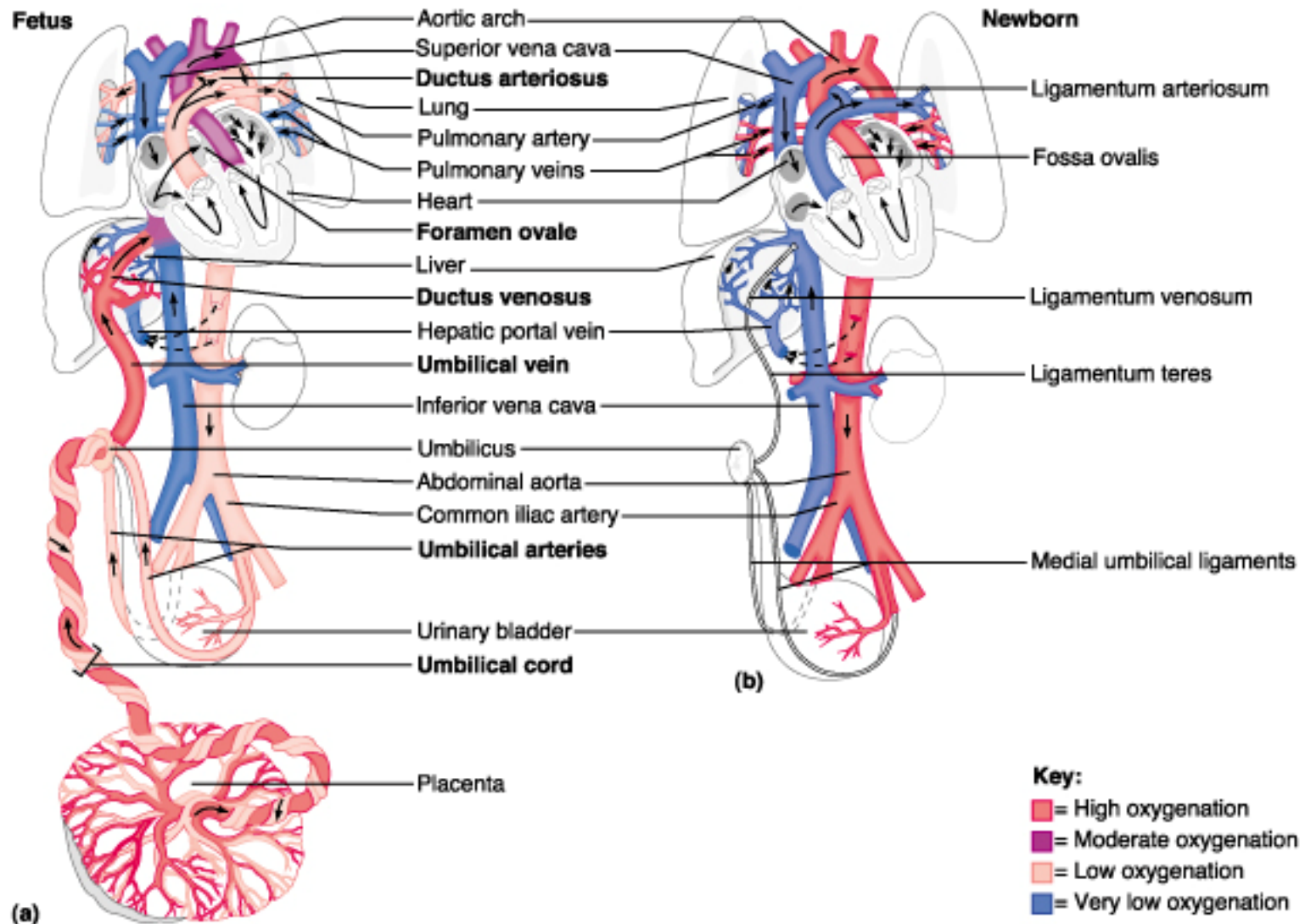
Occurs in
about 1 in every
2000 births

- (c) Tetralogy of Fallot.** Multiple defects (tetra= four): Pulmonary trunk too narrow and pulmonary valve stenosed; ventricular septal defect; aorta opens from both ventricles; wall of right ventricle thickened from overwork.

Fötale Entwicklung

- 9. bis 38. Schwangerschaftswoche
- rasches Wachstum der zuvor gebildeten Organsysteme + weitere Differenzierung der Körperstrukturen
- Größenzunahme von 3,0 cm auf 36 cm (bei Geburt 55 cm)
- Gewichtszunahme von 1 g auf 2,7 bis 4,1 kg
- Entwicklung kann gestört werden durch Teratogene
 - Genußgifte: Alkohol, Nikotin
 - Medikamente: Beruhigungsmittel / Antikoagulantien (?) / manche Antibiotika / Contergan
 - Infektionen der Mutter (Masern)

Kreislauf beim Fötus und beim Neugeborenen



Größenentwicklung des Uterus



(a) Before conception



(b) 4 months



(c) 7 months



(d) 9 months

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Auswirkungen der Schwangerschaft auf Anatomie der Mutter

- zusätzliche Blutgefäße & Blutfüllung von Vagina & Uterus -> Sensibilisierung
- Östrogen & Progesteron -> Vergrößerung von Mamma
- u. U. stärkere Pigmentierung von Nase, Backen & Areolen
- massive Größenzunahme des Uterus
- Verschiebung des Schwerpunktes -> verstärkte Lordose -> u. U. Rückenschmerzen
- Hormon Relaxin -> Erweichung von Schambein & Becken-Bändern -> Gangveränderung
- Gesamt-Gewichtszunahme: ca. 13 kg; täglich ca. 300 kcal zusätzliche Nahrungsaufnahme
- Stoffwechselumstellung auf Fettverbrennung -> Fötus erhält Glukose

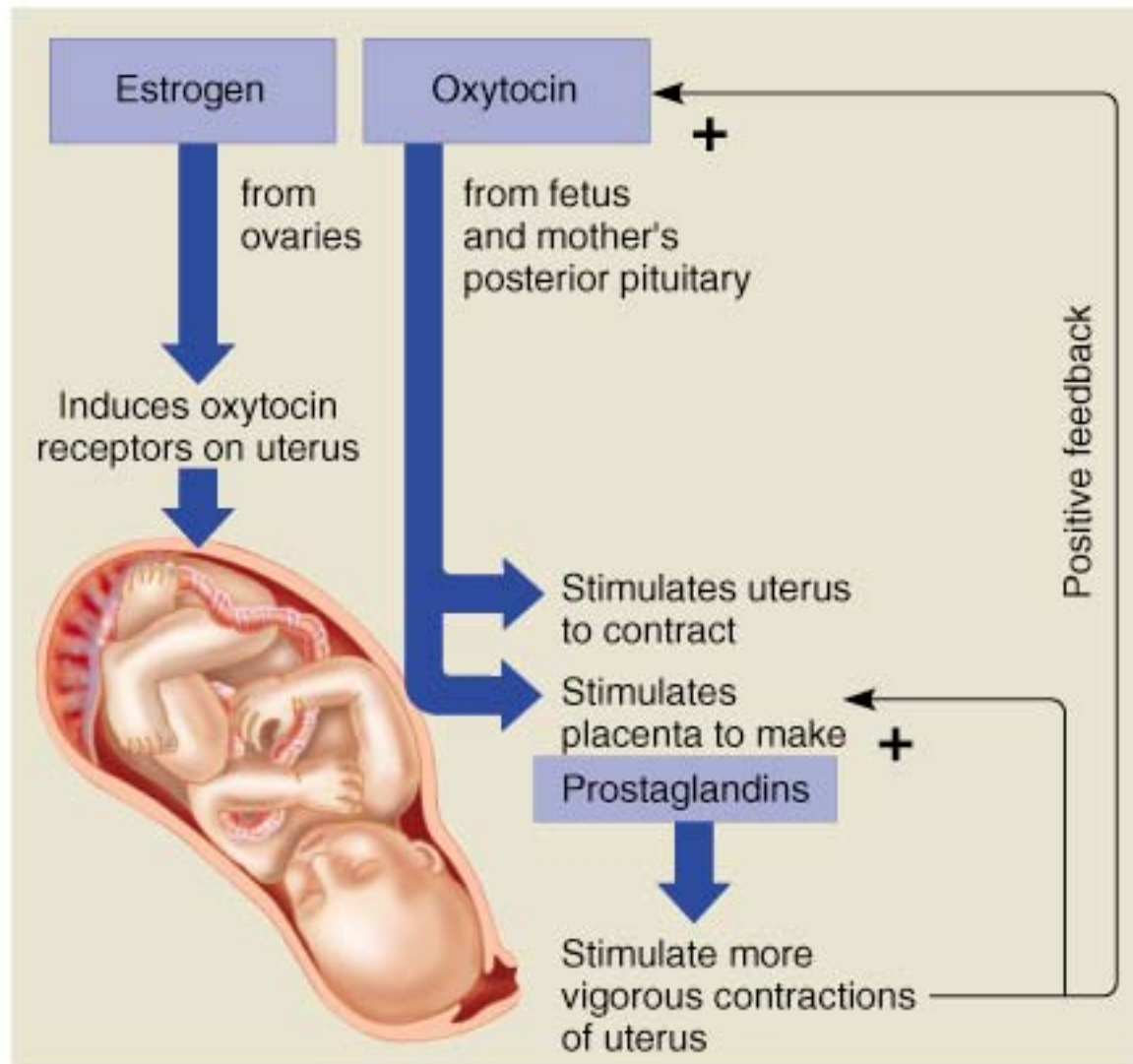
Physiologische Veränderungen der Mutter

- häufig Übelkeit während der ersten Monate (wg. Östrogen↑)
- Sodbrennen (Rückfluss von Magensaft -> Speiseröhre)
- Verstopfung
- häufiger Wasserlassen (mehr Urinproduktion, weniger Platz)
- geschwollene Nasenschleimhäute, geringeres Residualvolumen
- Blutvolumen↑ um 25-40 %, RR ↑, Pulsrate ↑

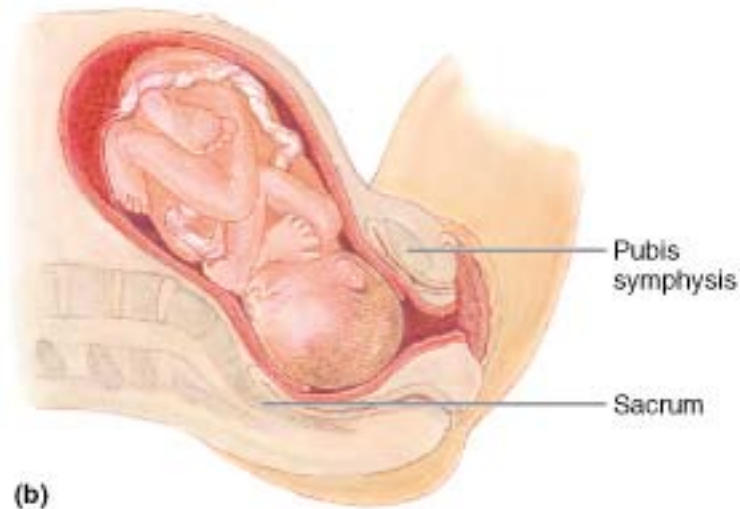
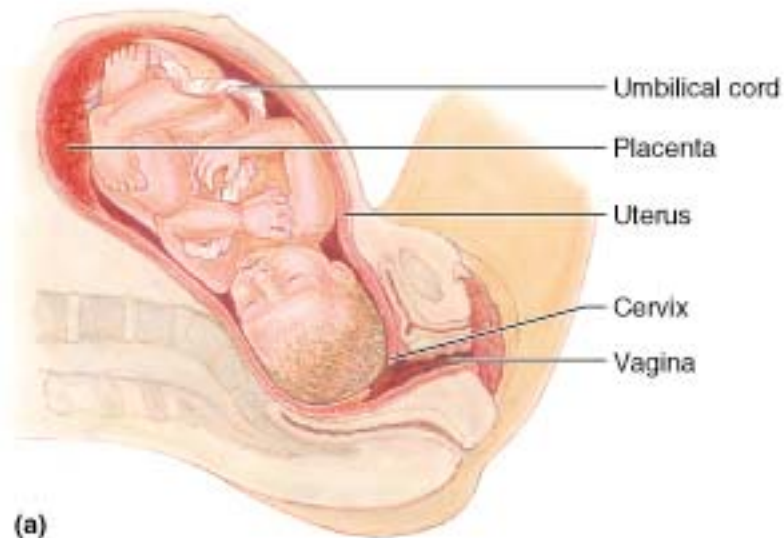
Geburt

- kurz vor Geburt höchste Östrogen-Konzentrationen -> Uterus-Muskulatur entwickelt viele Oxytocin-Rezeptoren -> ‚beruhigende‘ Wirkung von Progesteron auf Uterus wird vermindert (-> ‚falsche Wehen‘)
- unmittelbar vor Geburt: Oxytocin \uparrow -> Placenta: Prostaglandine $\uparrow \Rightarrow$ beide stimulieren Uterus-Muskulatur -> Hypothalamus -> Oxytocin $\uparrow \uparrow$: positives Feedback
- Dilatations-Stadium: Beginn der Wehen -> volle Öffnung des Muttermundes durch Kopf (ca. 10 cm); Wehen ca. alle 15-30 Minuten, Dauer 10-30 Sekunden; Frequenz steigend, Ruptur des Amnions; insg. ca. 6-12 Stunden
- Austreibungs-Phase: bis Geburt; starke Kontraktionen, ca. alle 2-3 Minuten, Dauer 1 Minute/Kontraktion; insg. ca. 20-60 Minuten, evtl. Dammschnitt
- Placenta geht innerhalb von 30 Minuten nach Geburt ab

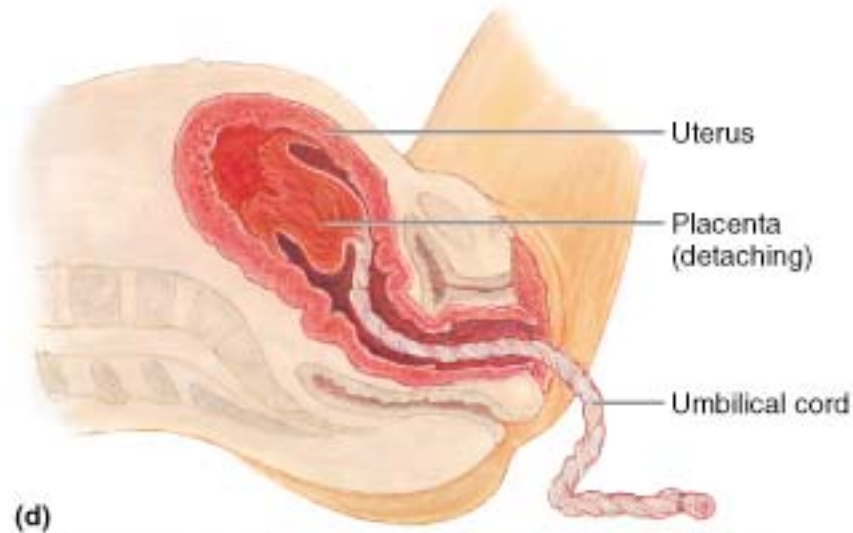
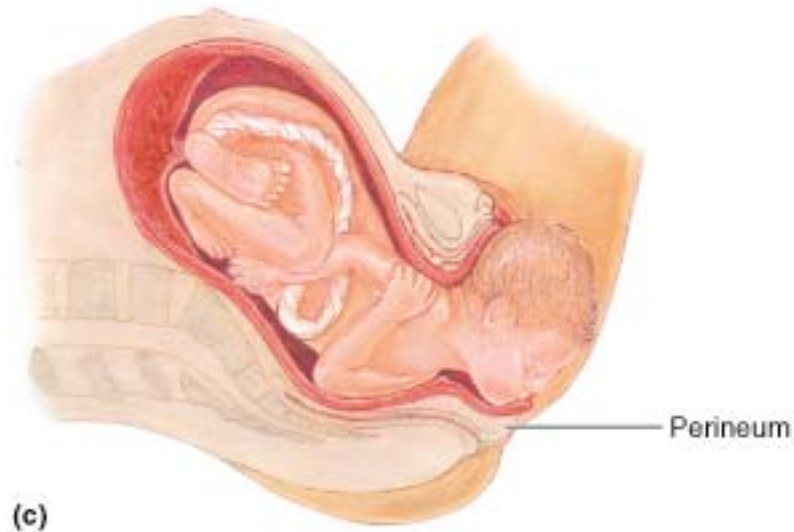
Hormonelle Veranlassung der Geburt



Geburt: Aufweitungs-Phase



Geburt: Austreibungs-Phase & Plazenta-Phase



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

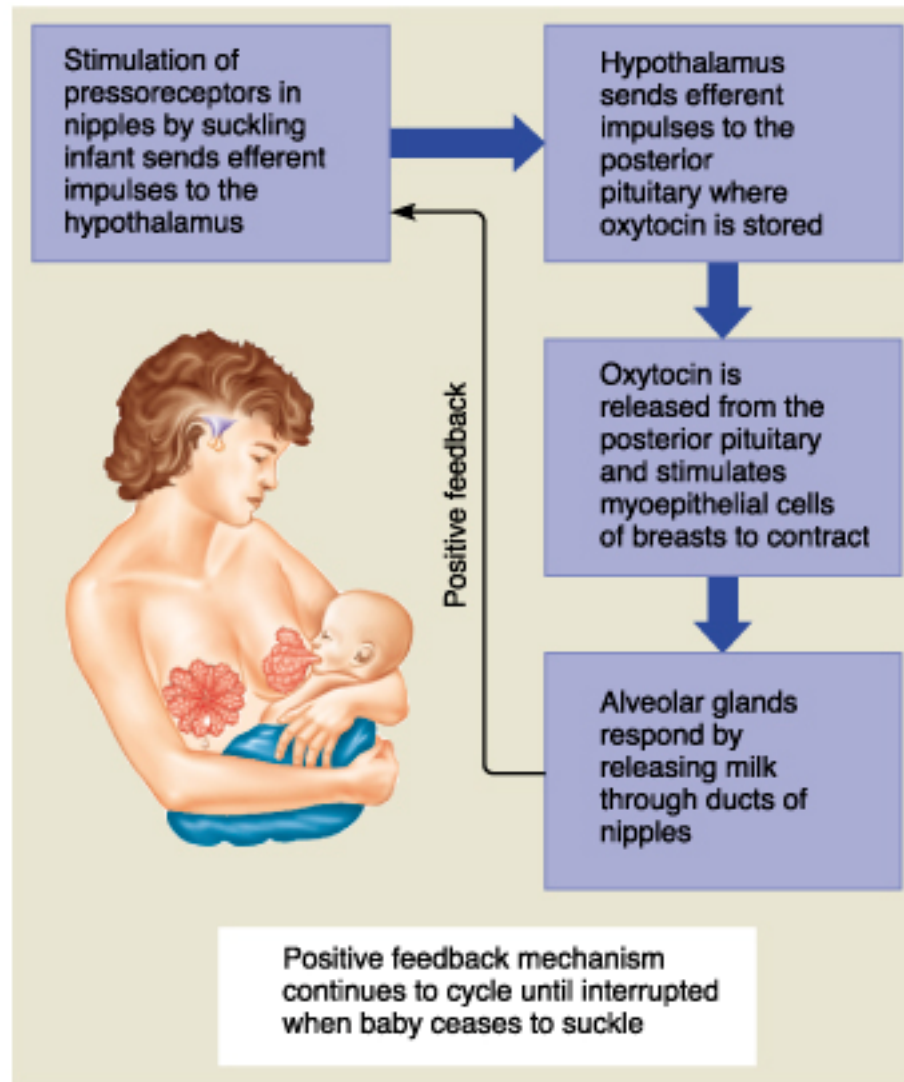
Physiologie der Geburtsveränderungen

- Apgar: Herzfrequenz / Atmung / Farbe / Tonus / Reflexe
- Beginn der Atmung aufgrund $\text{CO}_2\uparrow$ - trotz kollabierter Lungen !
- Verschluss der Nabel-Gefäße, der pulmonalen Shunts: Foramen ovale zwischen den Herz-Vorhöfen und Ductus arteriosus
- instabile Periode für ca. 6-8 Stunden nach Geburt
- Herzfrequenz 120-160, Atemfrequenz 45/Minute

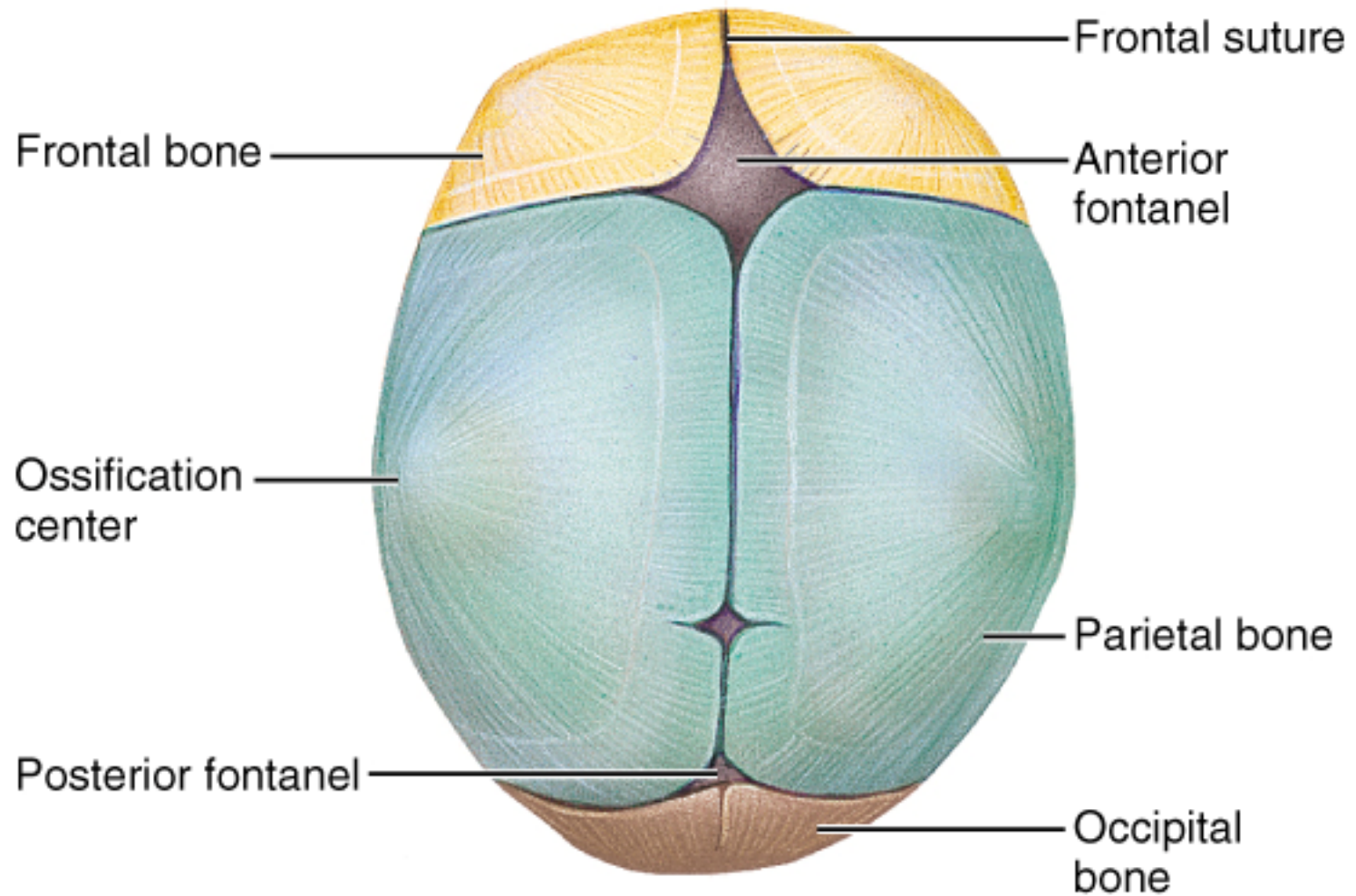
Stillen

- Östrogen aus Plazenta, Progesteron & Lactogen -> stimulieren
Hypothalamus: Prolactin-Releasing-Faktor (PRF) -> Hypophyse: Prolactin
-> Milchproduktion
- zunächst Produktion von Kolostrum (weniger Lactose, kaum Fett, mehr Protein & Vitamin A), enthält ebenso wie Milch magensaft-feste Antikörper
- Mechanorezeptoren an Brustwarzen -> Hypothalamus -> PRF -> Prolactin
-> Milchproduktion
- Mechanorezeptoren -> Hypothalamus -> Oxytocin -> Milchsezernierung
- Milch enthält: gut resorbierbares Fe, IgA und andere Immunglobuline, Lysozym, Interferon, Interleukin, Lactoperoxidase -> Infektschutz

positive Rückwirkung bei Milchproduktion



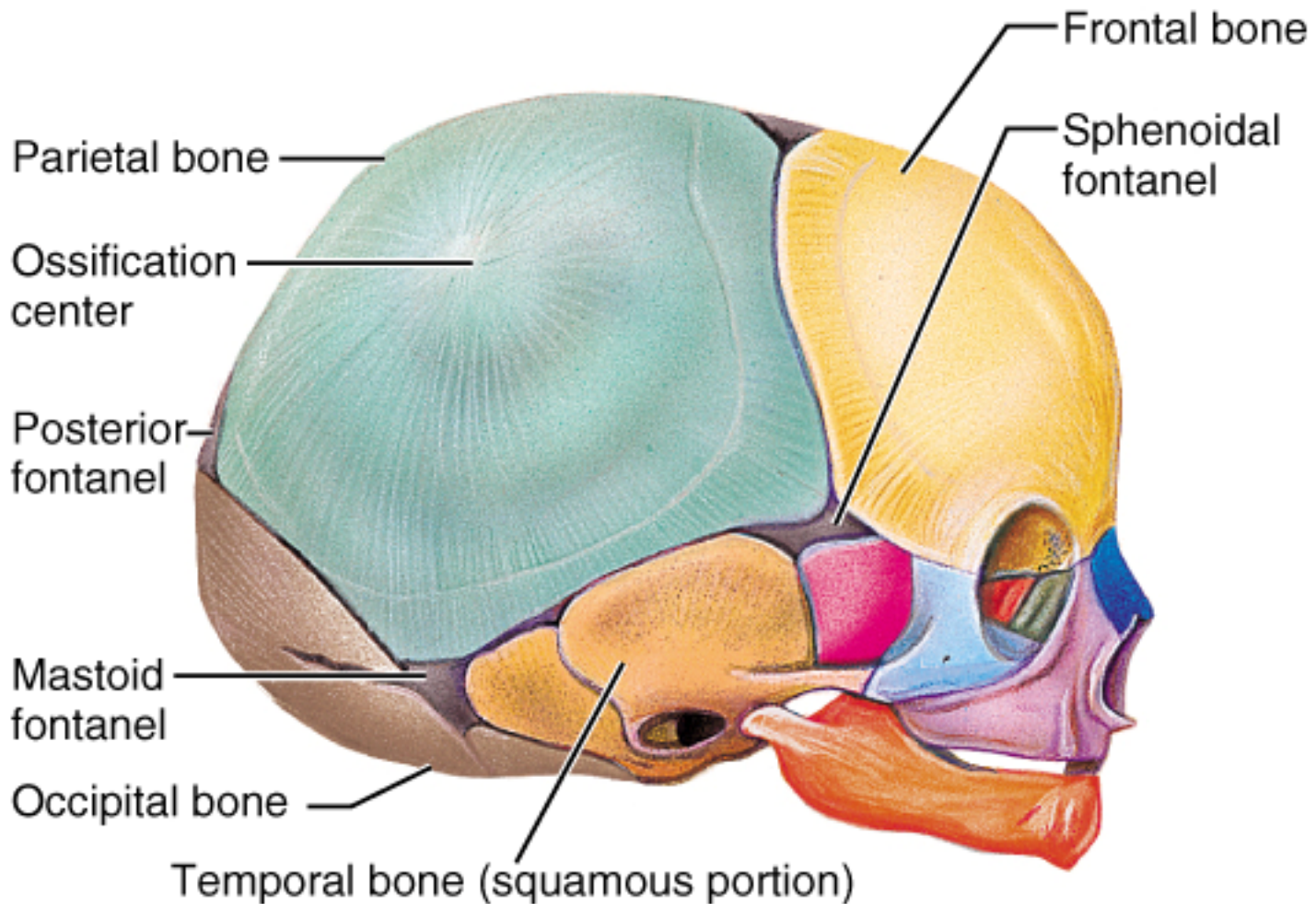
fötaler Schädel



(a) Superior view

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Seitenansicht, fötaler Schädel



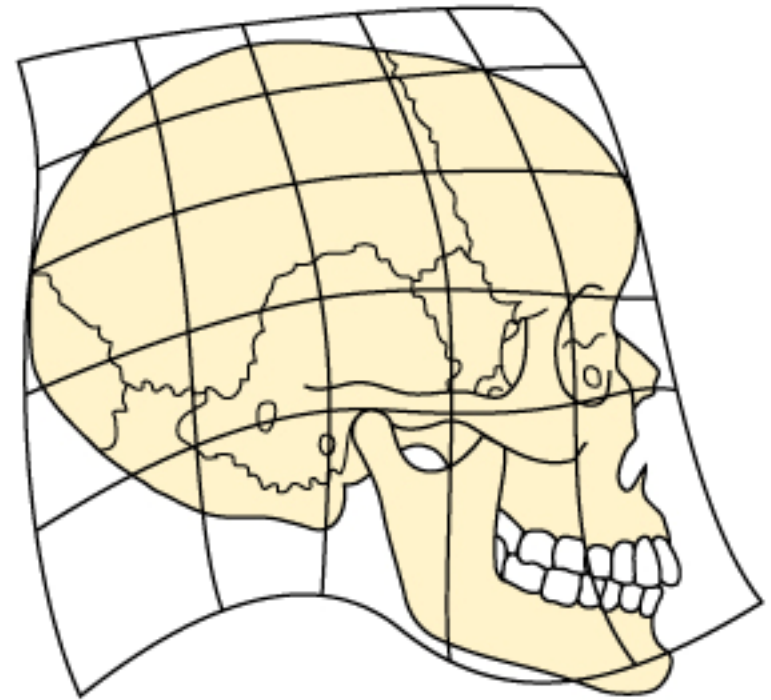
(b) Lateral view

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Schädelveränderungen während postnataler Entwicklung



Human newborn

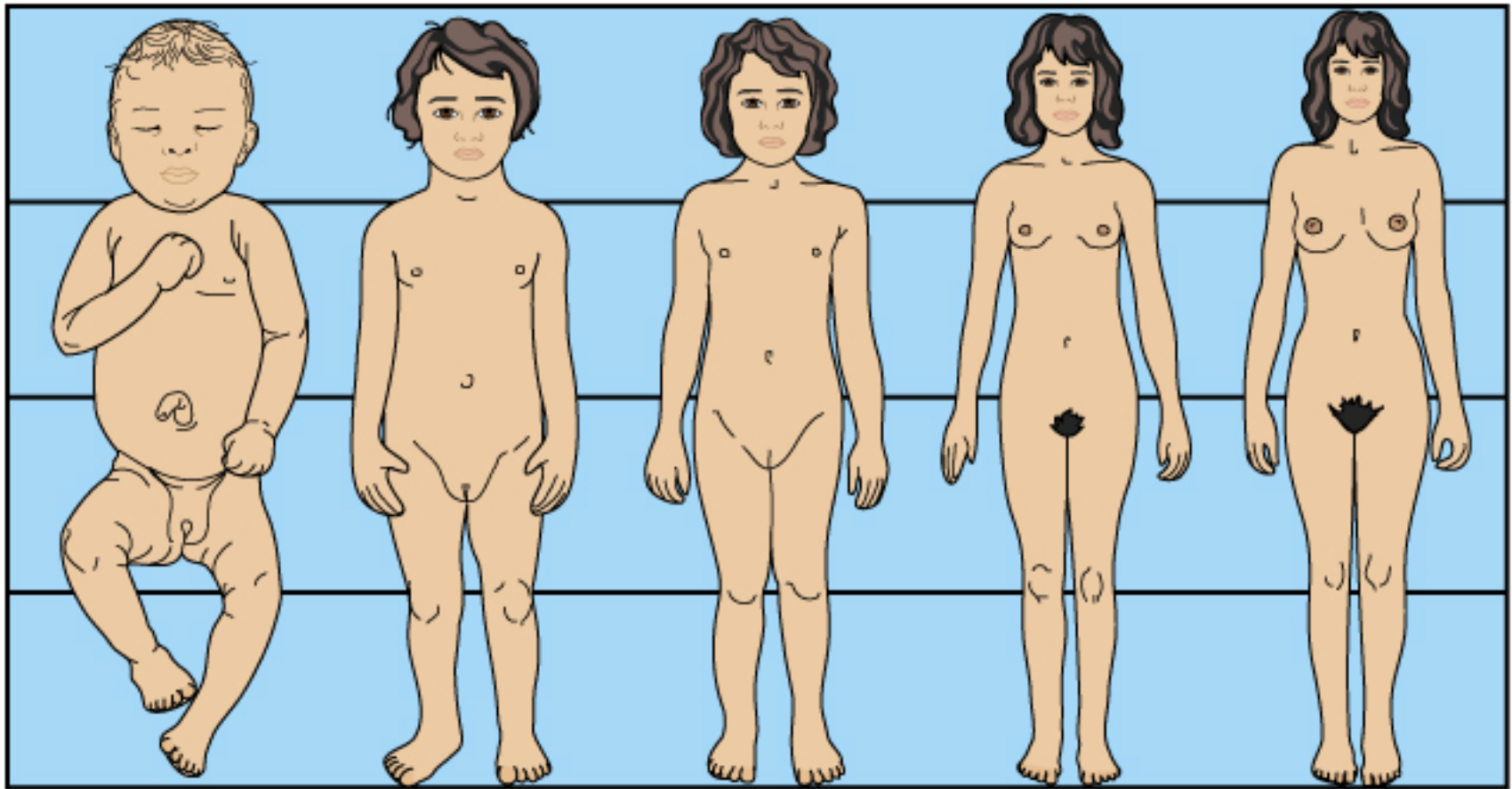


Human adult

(a)

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Proportionsänderungen während postnataler Entwicklung



Newborn

2 yrs.

5 yrs.

15 yrs.

Adult

(b)




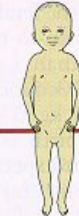
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

TABLE 29.1**Derivatives of the Primary Germ Layers**

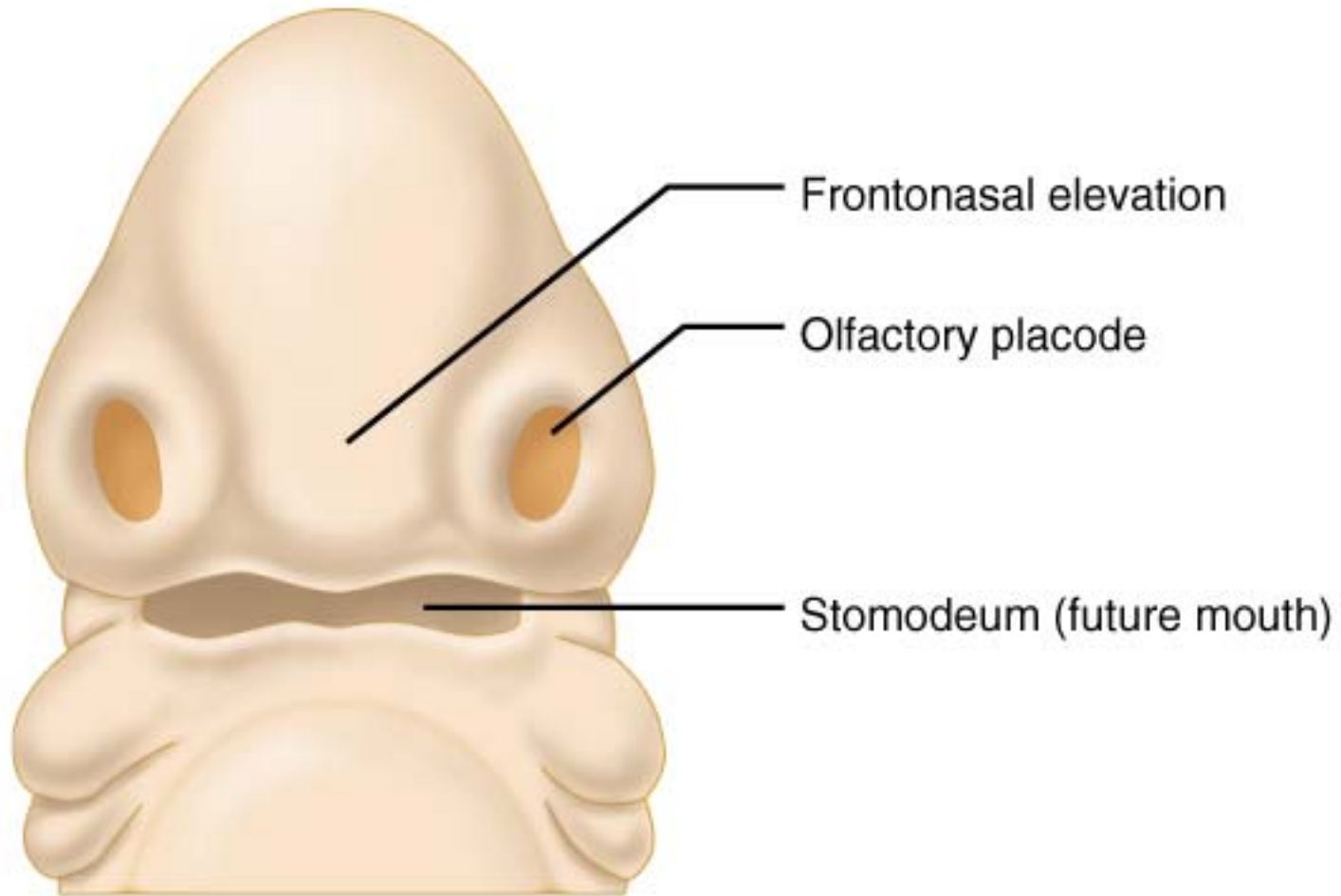
<i>Ectoderm</i>	<i>Mesoderm</i>	<i>Endoderm</i>
All nervous tissue	Skeletal, smooth, and cardiac muscle	Epithelium of digestive tract (except that of oral and anal cavities)
Epidermis of skin and epidermal derivatives (hairs, hair follicles, sebaceous and sweat glands, nails)	Cartilage, bone, and other connective tissues	Glandular derivatives of digestive tract (liver, pancreas)
Cornea and lens of eye	Blood, bone marrow, and lymphoid tissues	Epithelium of respiratory tract, auditory tube, and tonsils
Epithelium of oral and nasal cavities, of paranasal sinuses, and of anal canal	Endothelium of blood vessels and lymphatics	Thyroid, parathyroid, and thymus glands
Tooth enamel	Serosae of ventral body cavity	Epithelium of reproductive ducts and glands
Epithelium of pineal and pituitary glands and adrenal medulla	Fibrous and vascular tunics of eyes	Epithelium of urethra and bladder
Melanocytes; some cranial bones and branchial cartilages (derived from neural crest)	Synovial membranes of joint cavities	
	Organs of urogenital system (ureters, kidneys, gonads, and reproductive ducts)	

TABLE 29.2

Developmental Events of the Fetal Period

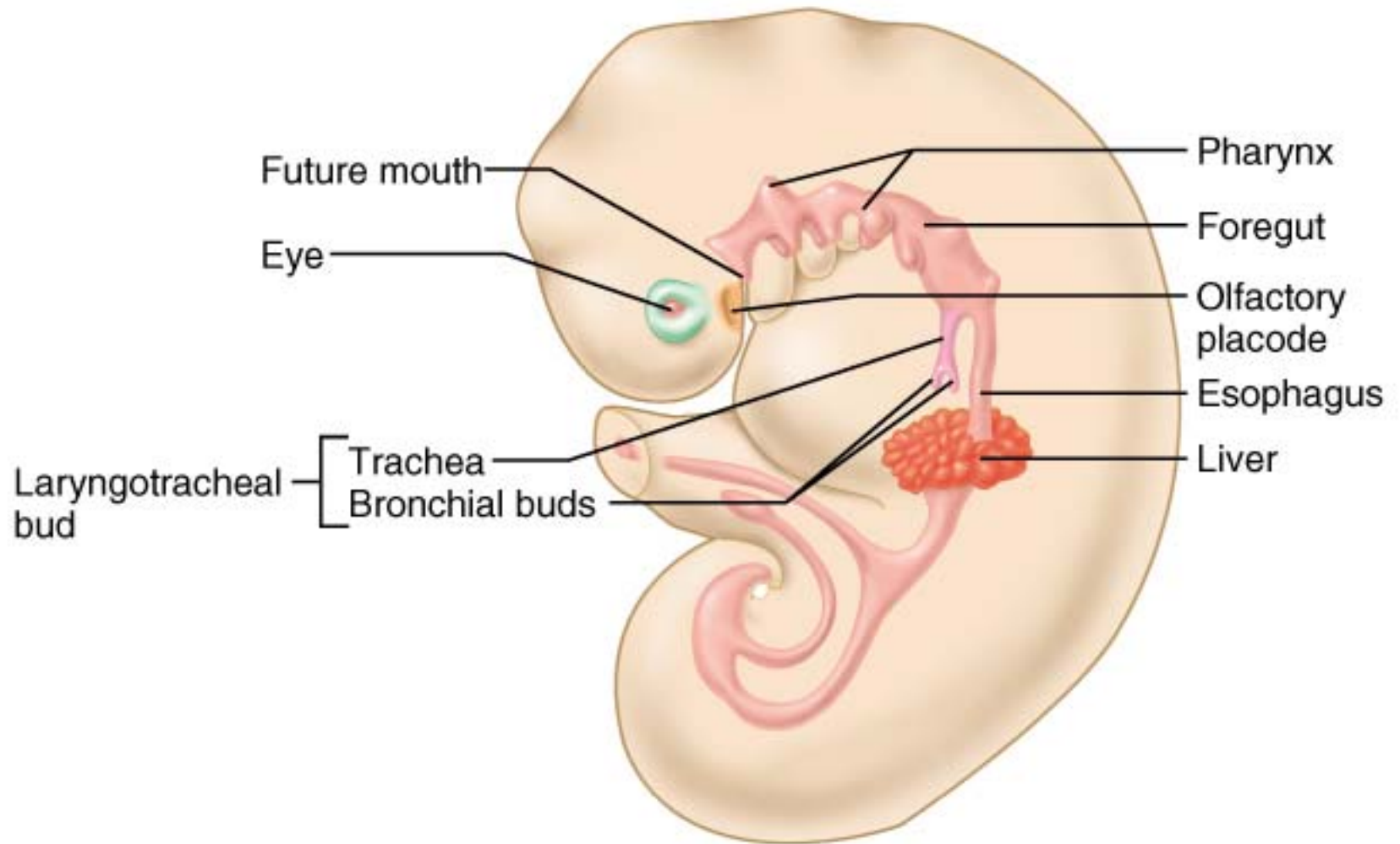
Time		Changes and accomplishments
8 weeks (end of embryonic period)		<p>Head nearly as large as body; all major brain regions present; first brain waves in brain stem</p> <p>Liver disproportionately large and begins to form blood cells</p> <p>Limbs present; digits are initially webbed, but fingers and toes are free by the end of this interval</p> <p>Ossification just begun; weak, spontaneous muscle contractions occur</p>
8 weeks		<p>Cardiovascular system fully functional (heart has been pumping blood since the fourth week)</p> <p>All body systems present in at least rudimentary form</p> <p>Approximate crown-to-rump length: 30 mm (1.2 inches); weight: 2 grams (0.06 ounce)</p>
9–12 weeks (third month)		<p>Head still dominant, but body elongating; brain continues to enlarge, shows its general structural features; cervical and lumbar enlargements apparent in spinal cord; retina of eye is present</p> <p>Skin epidermis and dermis obvious; facial features present in crude form</p> <p>Liver prominent and bile being secreted; palate is fusing; most glands of endodermal origin are developed; walls of hollow visceral organs gaining smooth muscle</p>
12 weeks		<p>Blood cell formation begins in bone marrow</p> <p>Notochord degenerating and ossification accelerating; limbs well molded</p> <p>Sex readily detected from the genitals</p> <p>Approximate crown-to-rump length at end of interval: 90 mm</p>
13–16 weeks (fourth month)		<p>Cerebellum becoming prominent; general sensory organs differentiated; eyes and ears assume characteristic position and shape; blinking of eyes and sucking motions of lips occur</p> <p>Face looks human and body beginning to outgrow head</p>
16 weeks		<p>Glands developed in GI tract; meconium is collecting</p> <p>Kidneys attain typical structure</p> <p>Most bones are now distinct and joint cavities are apparent</p> <p>Approximate crown-to-rump length at end of interval: 140 mm</p>
17–20 weeks (fifth month)		<p>Vernix caseosa (fatty secretions of sebaceous glands) covers body; lanugo (silky hair) covers skin</p> <p>Fetal position (body flexed anteriorly) assumed because of space restrictions</p> <p>Limbs reach near-final proportions</p> <p>Quickening occurs (mother feels spontaneous muscular activity of fetus)</p> <p>Approximate crown-to-rump length at end of interval: 190 mm</p>
21–30 weeks (sixth and seventh months)		<p>Period of substantial increase in weight (may survive if born prematurely at 27–28 weeks, but hypothalamic temperature regulation and lung production of surfactant are still inadequate)</p> <p>Myelination of cord begins; eyes are open</p> <p>Distal limb bones are beginning to ossify</p> <p>Skin is wrinkled and red; fingernails and toenails are present; tooth enamel is forming on deciduous teeth</p> <p>Body is lean and well proportioned</p>
At birth		<p>Bone marrow becomes sole site of blood cell formation</p> <p>Testes reach scrotum in seventh month (in males)</p> <p>Approximate crown-to-rump length at end of interval: 280 mm</p>
30–40 weeks (term) (eighth and ninth months)		<p>Skin whitish pink; fat laid down in subcutaneous tissue (hypodermis)</p> <p>Approximate crown-to-rump length at end of interval: 360–400 mm (14–16 inches); weight: 2.7–4.1 kg (6–10 pounds)</p>

Gesichtspartie in 4 Embryonalwoche



(a) 4 weeks

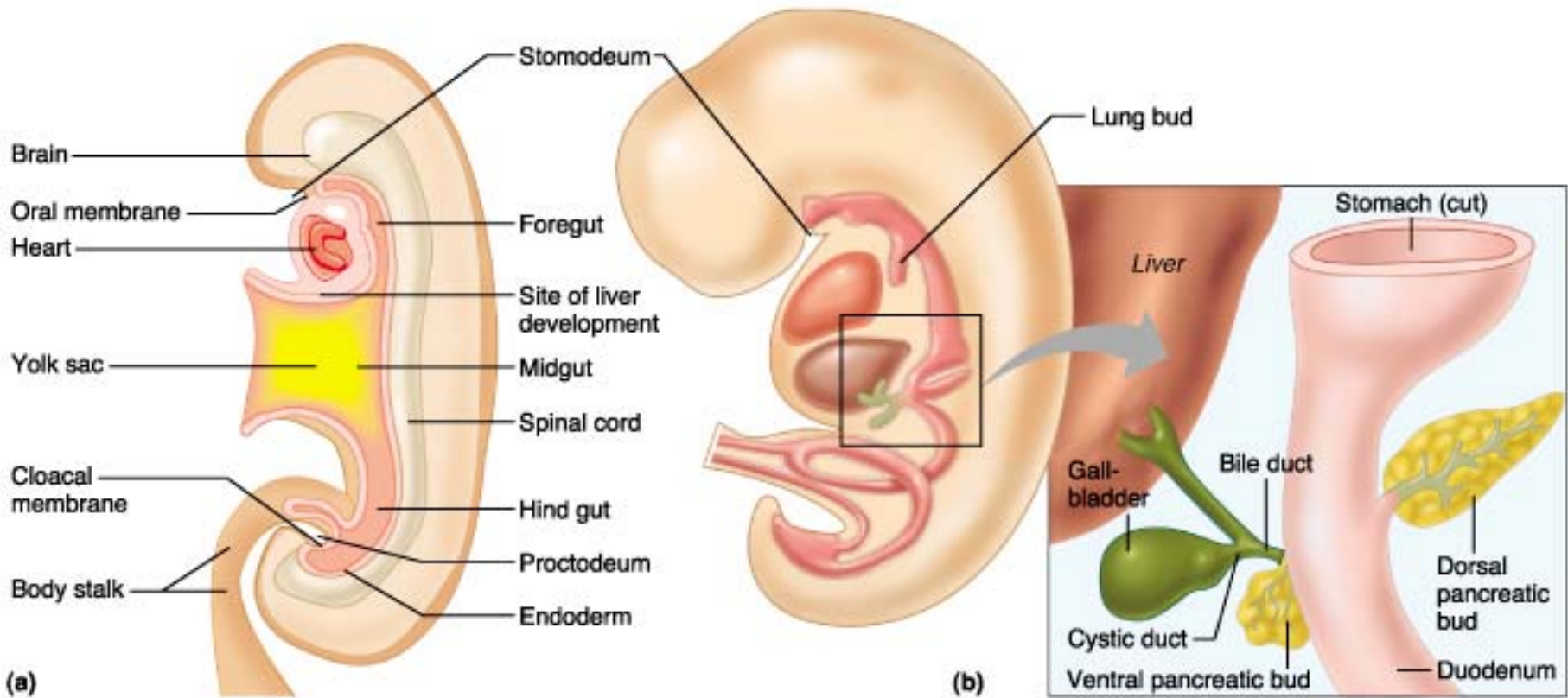
Entwicklung des respiratorischen Systems



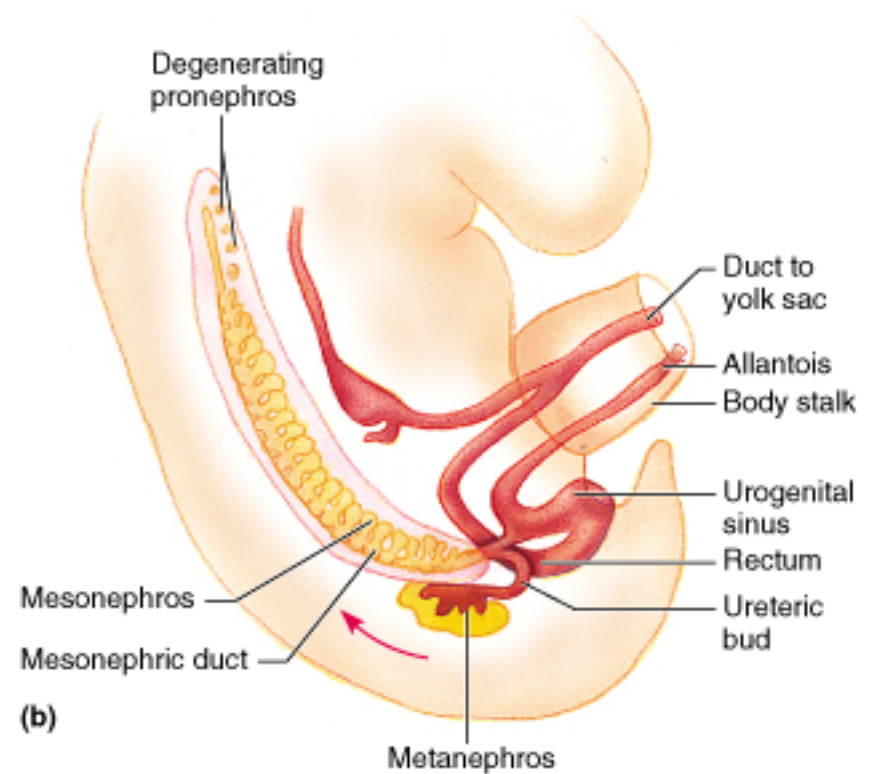
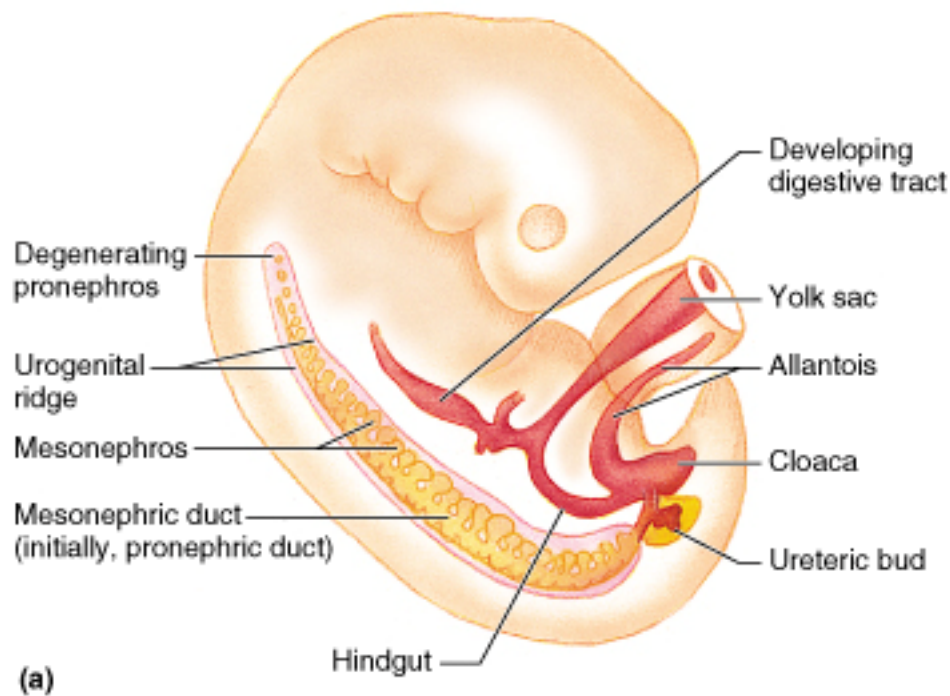
(b) 5 weeks

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

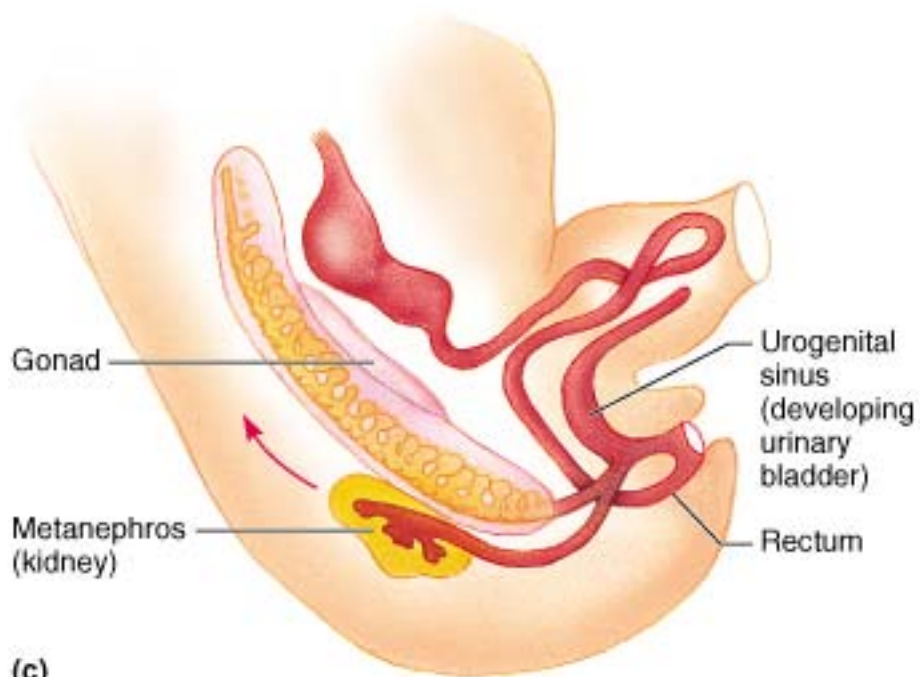
Entwicklung des gastrointestinalen Systems: 5. & 6. Woche



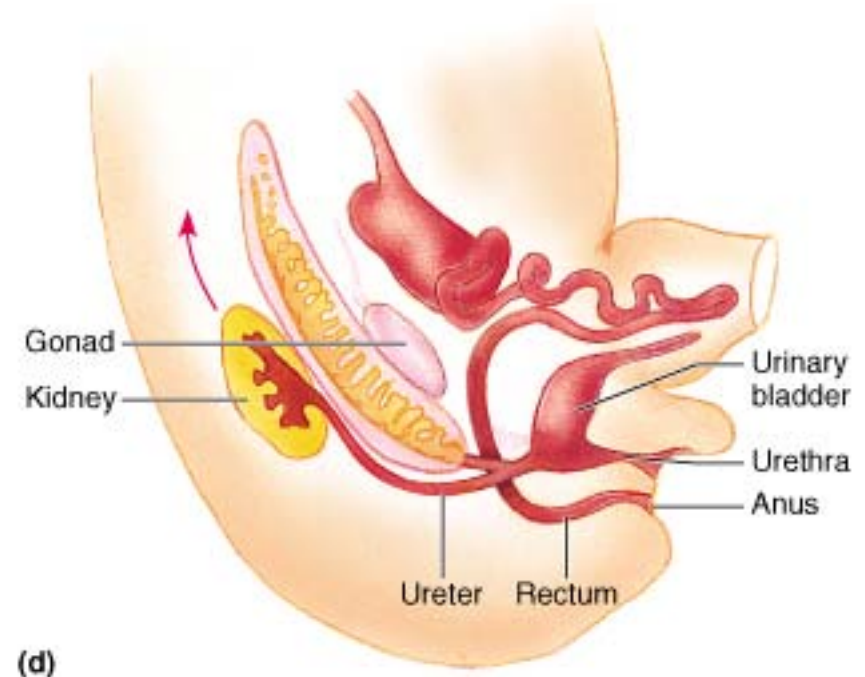
Entwicklung des Urogenital-Systems



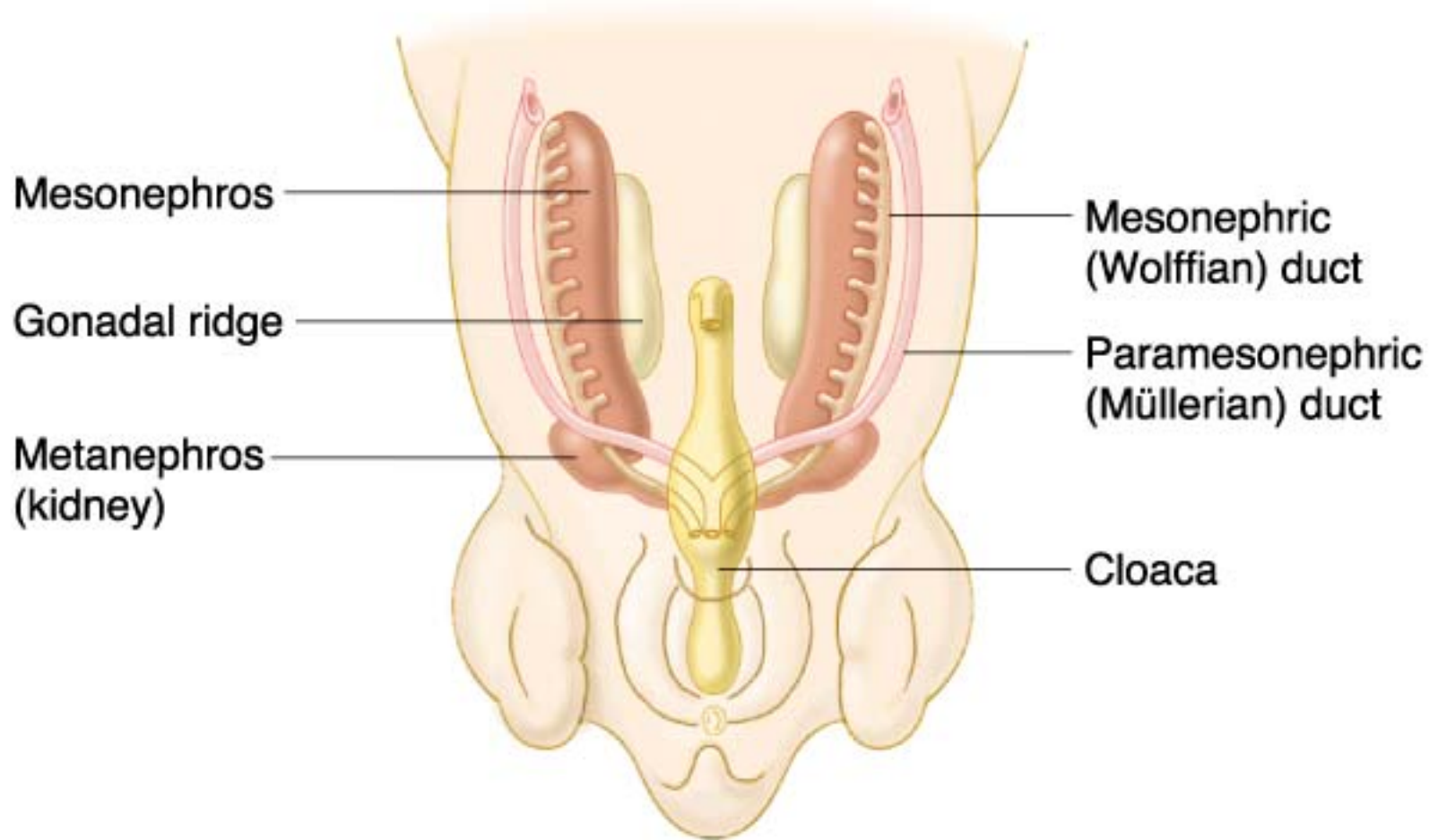
Urogenital-System. 7. & 8. Woche



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

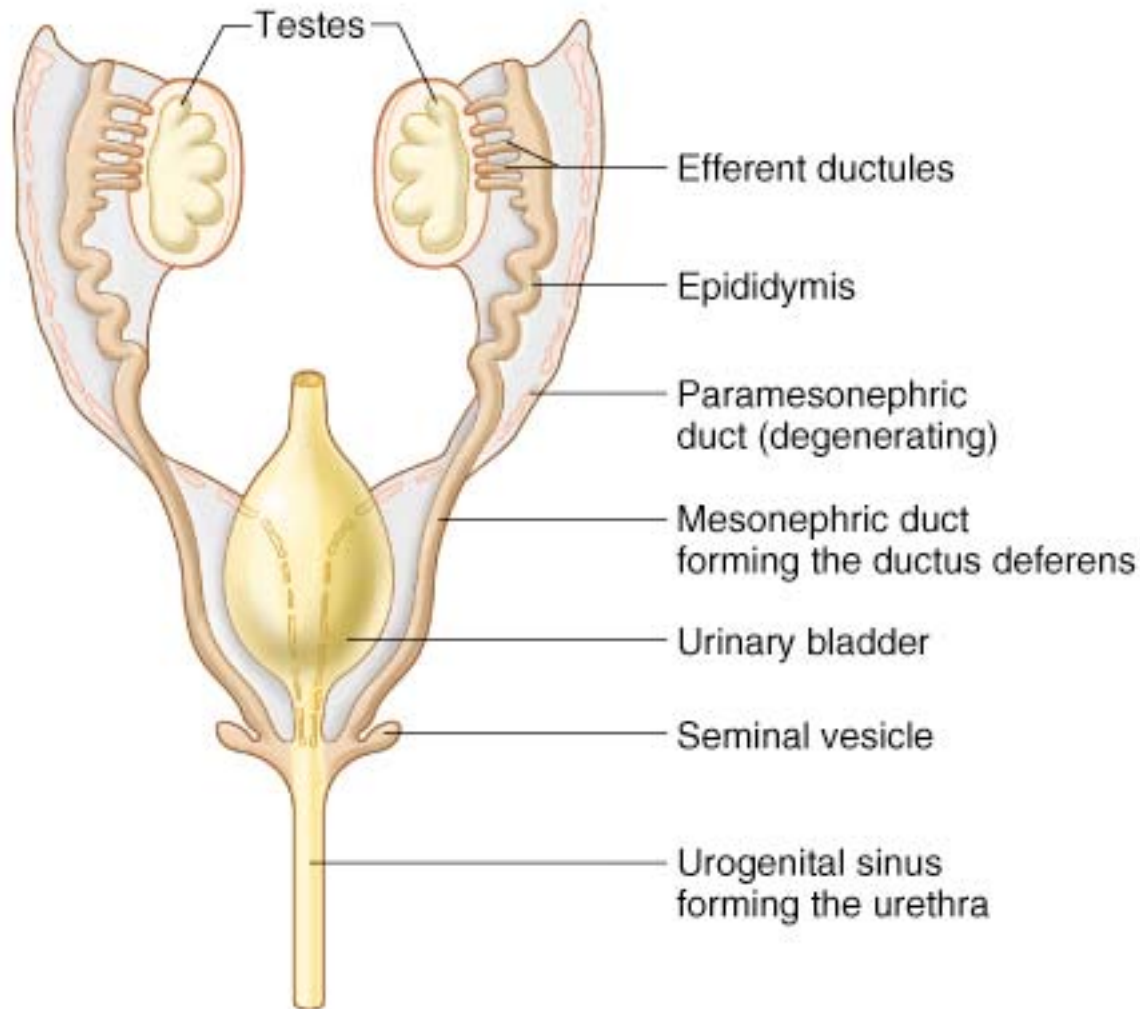


Entwicklung der internen Reproduktionsorgane: 5.-6. Woche



**5–6 week embryo
sexually indifferent stage**

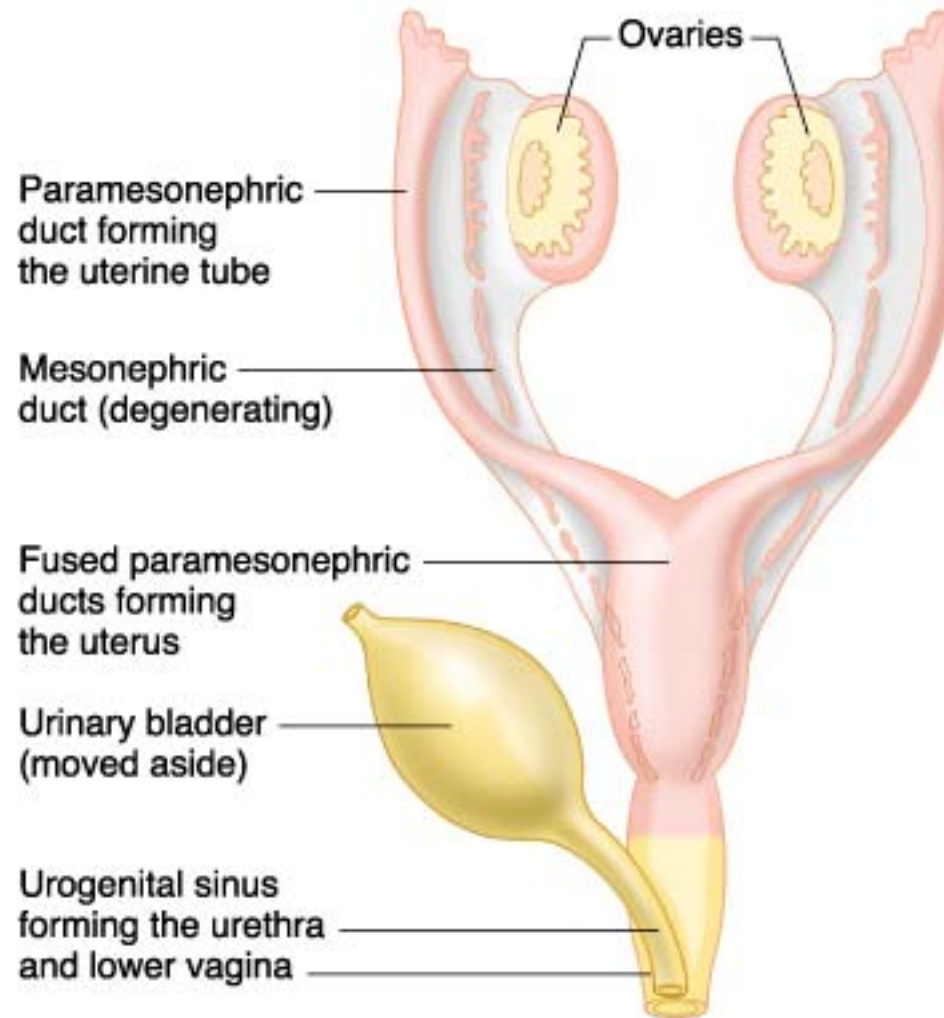
Interne Reproduktionsorgane: 7.-8. Woche, m.



7-8 week male embryo

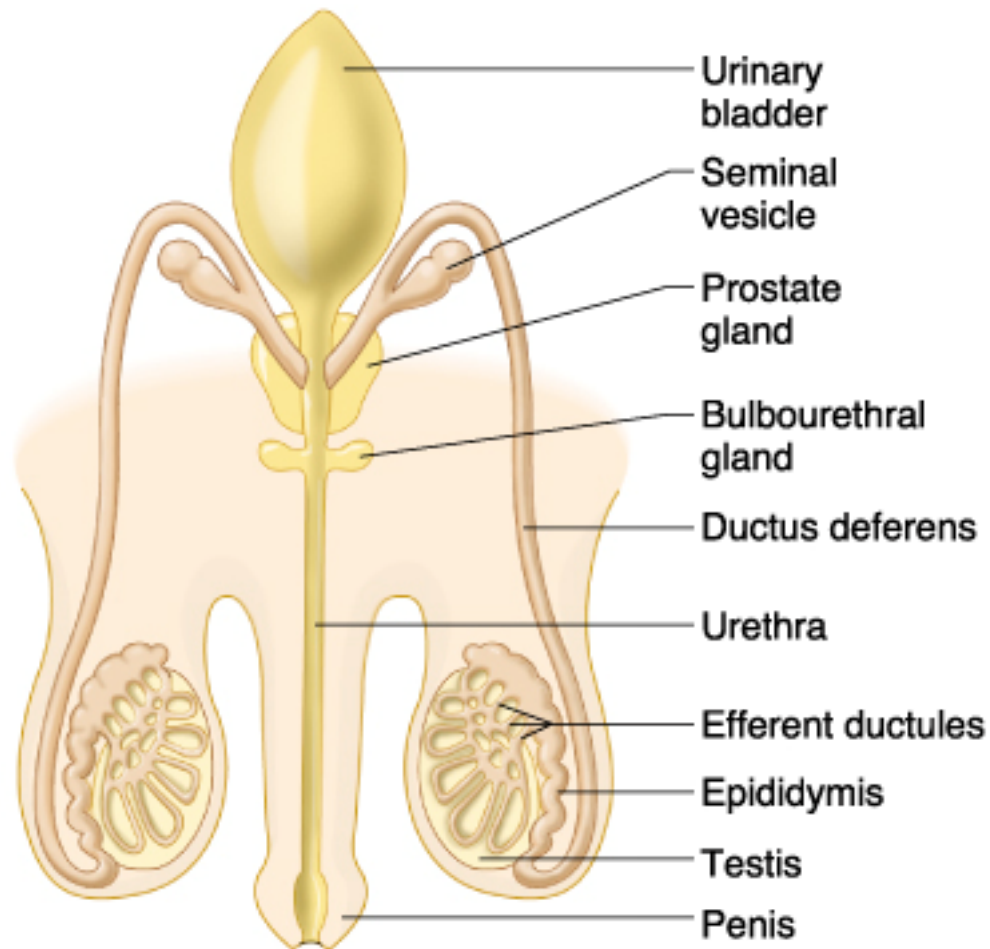
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Interne Reproduktionsorgane: 7.-8. Woche, w.



8–9 week female fetus

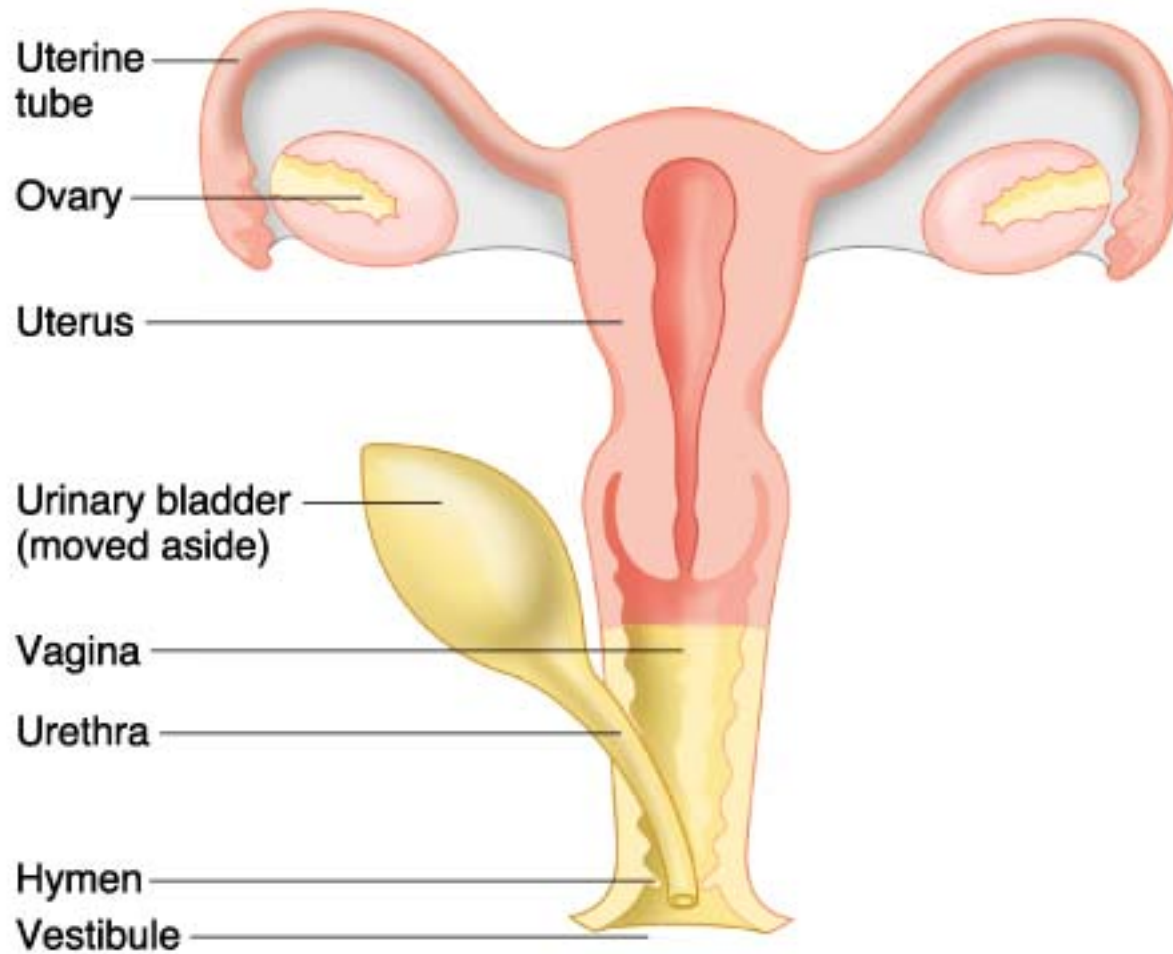
Interne Reproduktionsorgane: Geburt, m.



**At birth
male development**

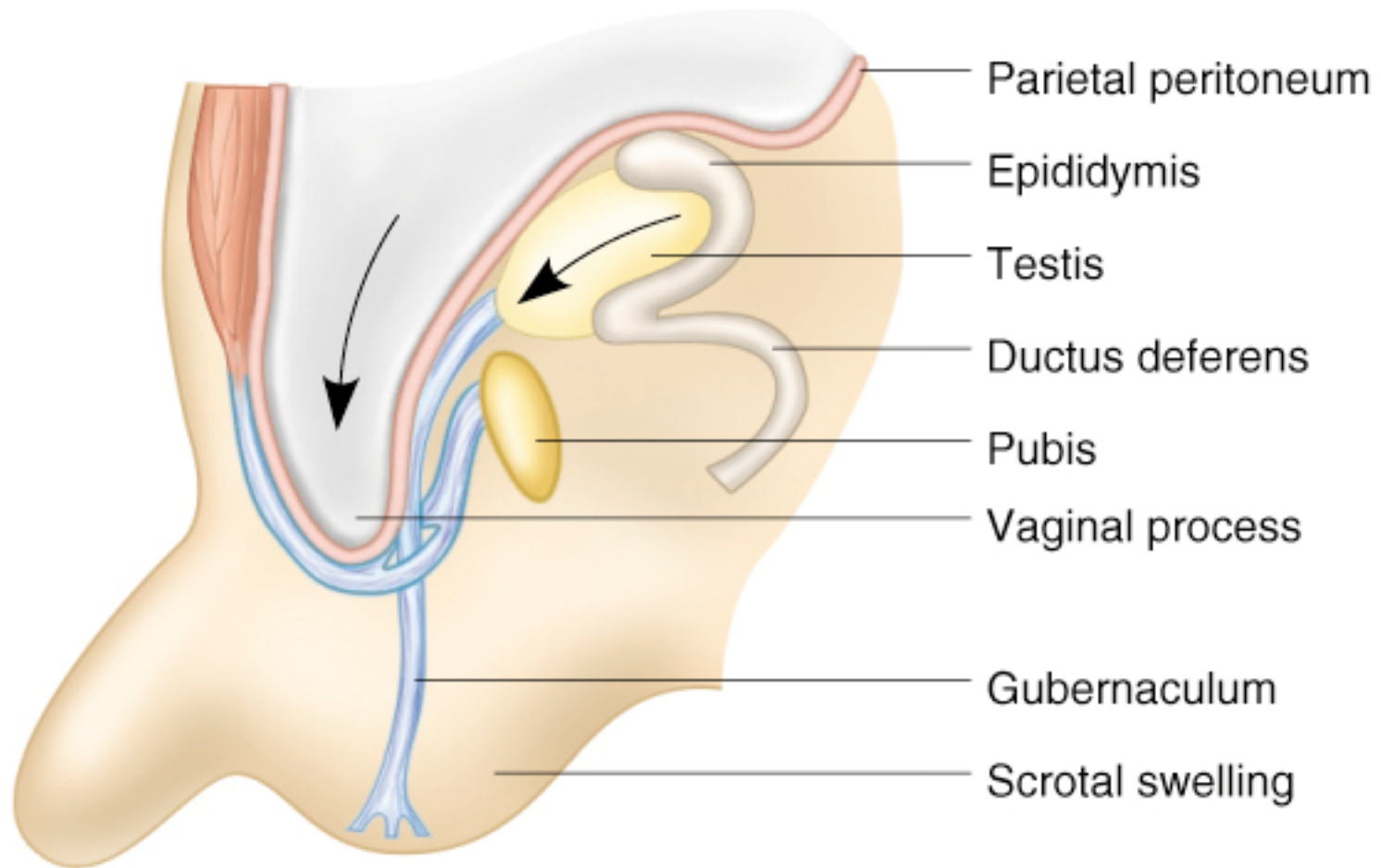
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Interne Reproduktionsorgane: Geburt, w.



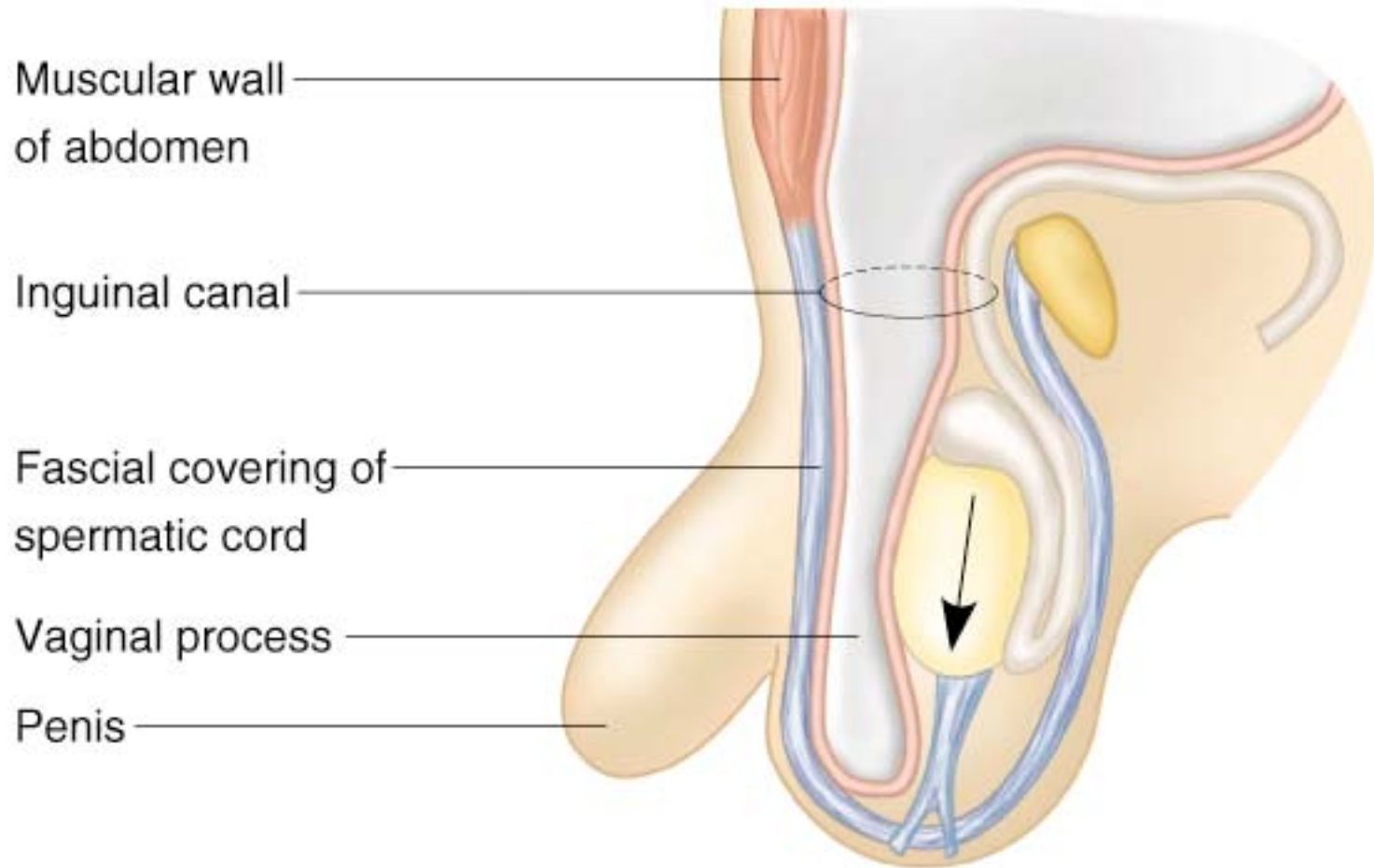
**At birth
female development**

Abstieg der Hoden: 7. Monat



(a) 7-month fetus

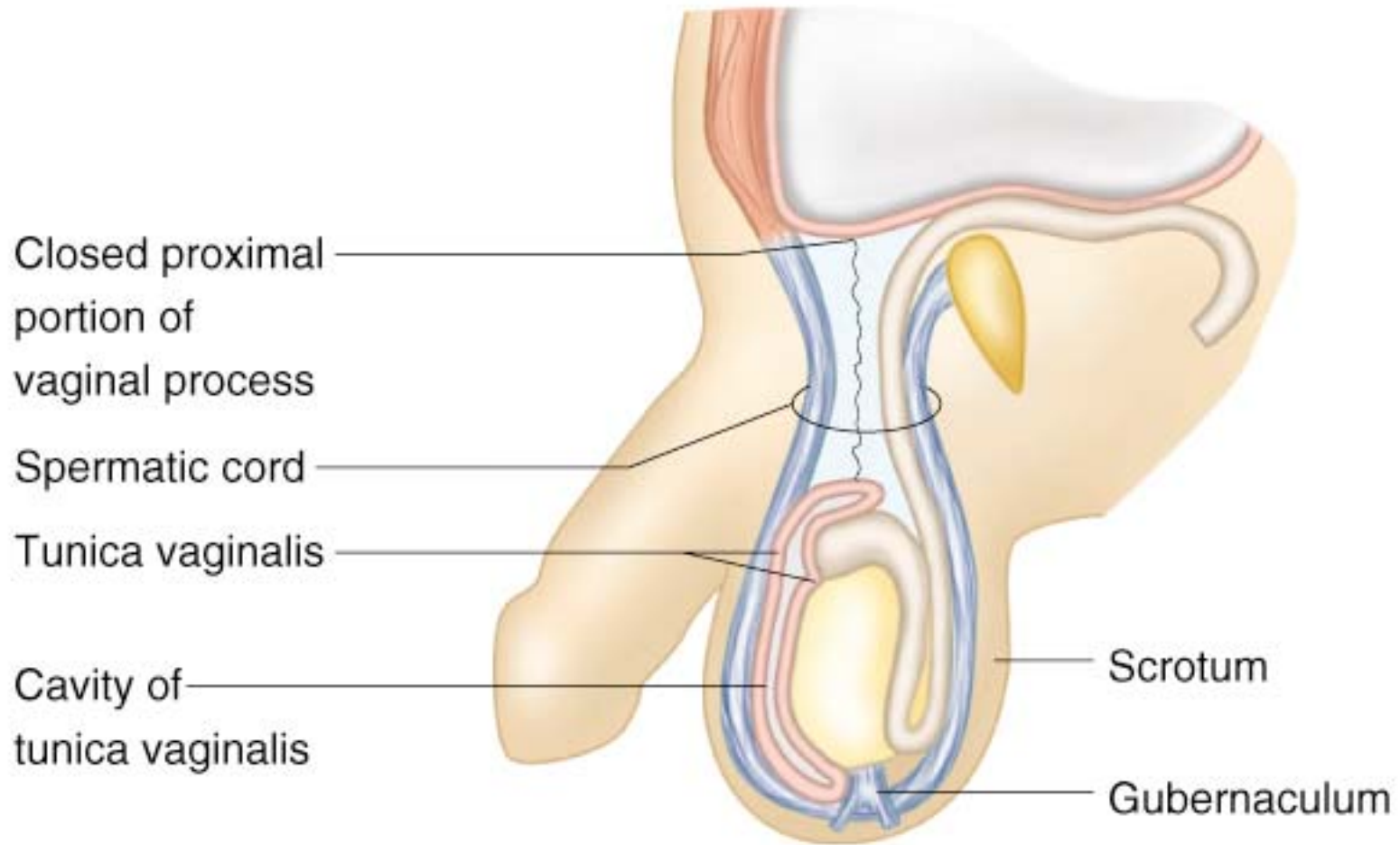
Abstieg der Hoden: 8. Monat



(b) 8-month fetus

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Abstieg der Hoden: 1 Monat nach Geburt



(c) 1-month old infant

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.