

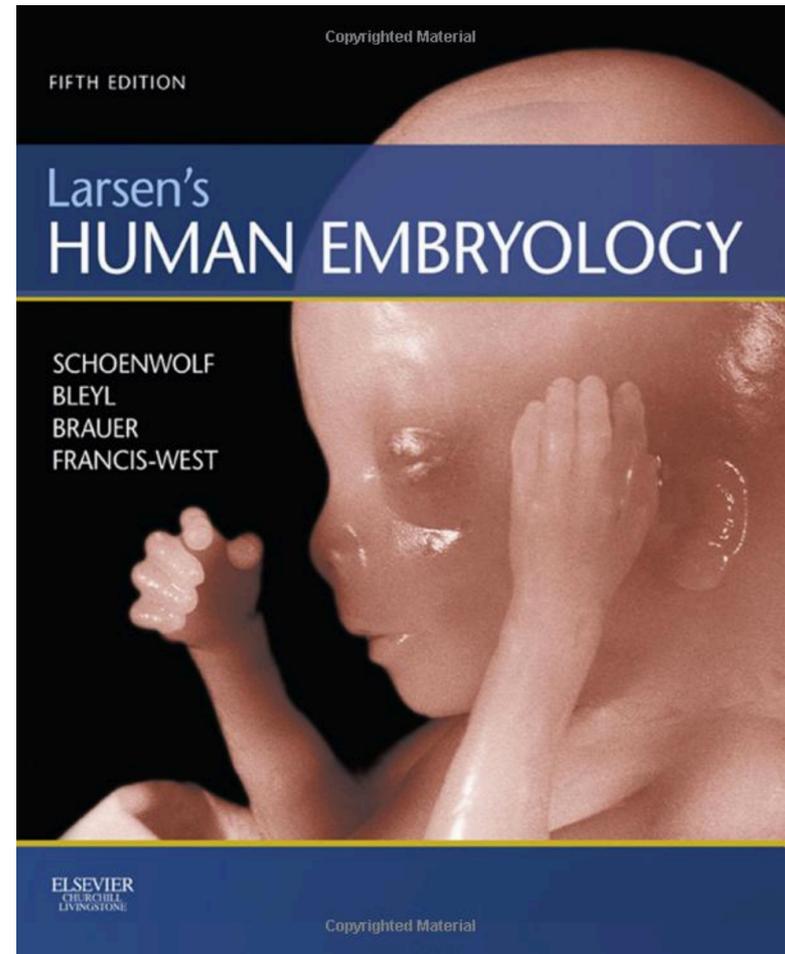
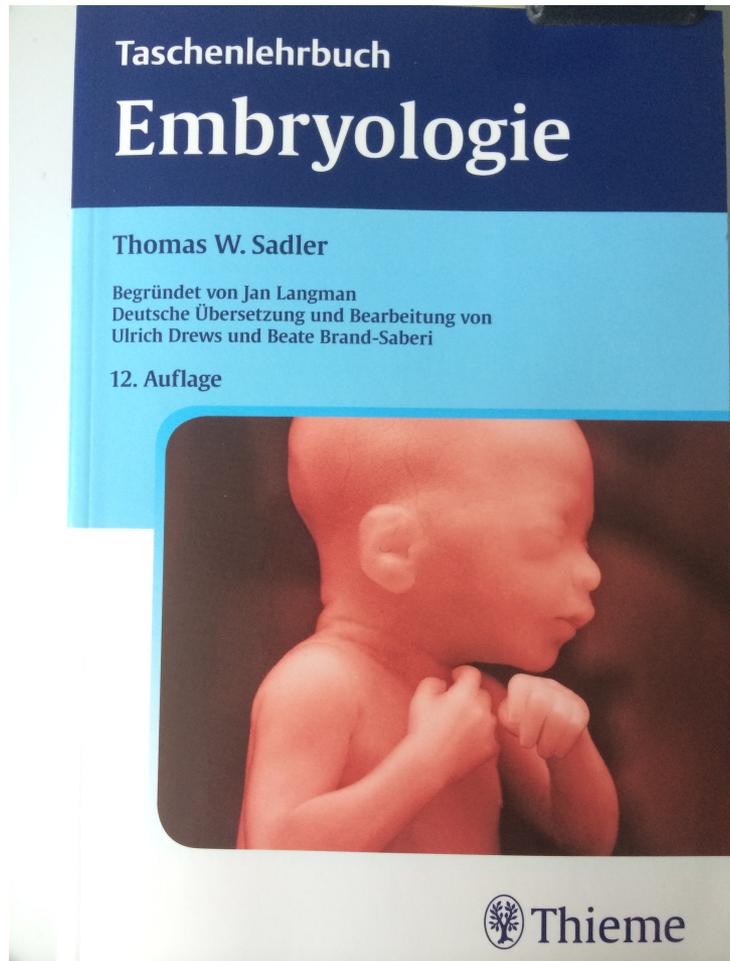
Lungen- und Zwerchfellentwicklung

Prof. Lukas Sommer

Institut für Anatomie

lukas.sommer@anatomy.uzh.ch

Empfohlene Literatur



www.embryology.ch (Prof. M.Celio, Fribourg)

Derivate des Entoderms

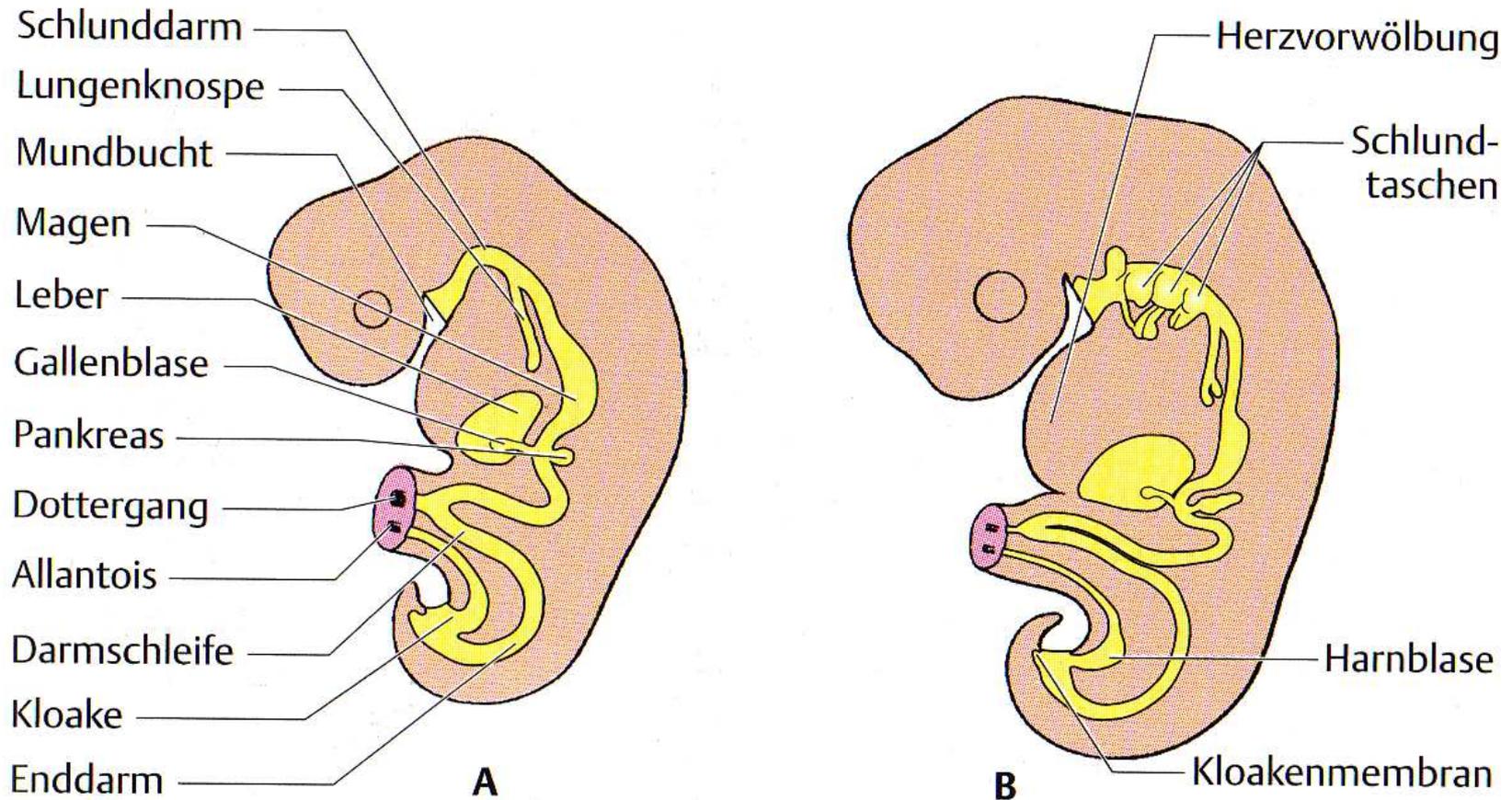


Abb. 5.15 **A** In der 4. Woche, **B** in der 5. Woche. Im Schlunddarm entstehen die Schlundtaschen, die Lungenknospen und die Trachea, im Mitteldarm Leber, Galle und Pankreas. Die Harnblase trennt sich von der Kloake ab und setzt sich in diesem Stadium noch in die Allantois fort.

Erste Anzeichen der Lungenentwicklung beim ca. 4 Wochen alten Embryo

– Lage des Lungendivertikels

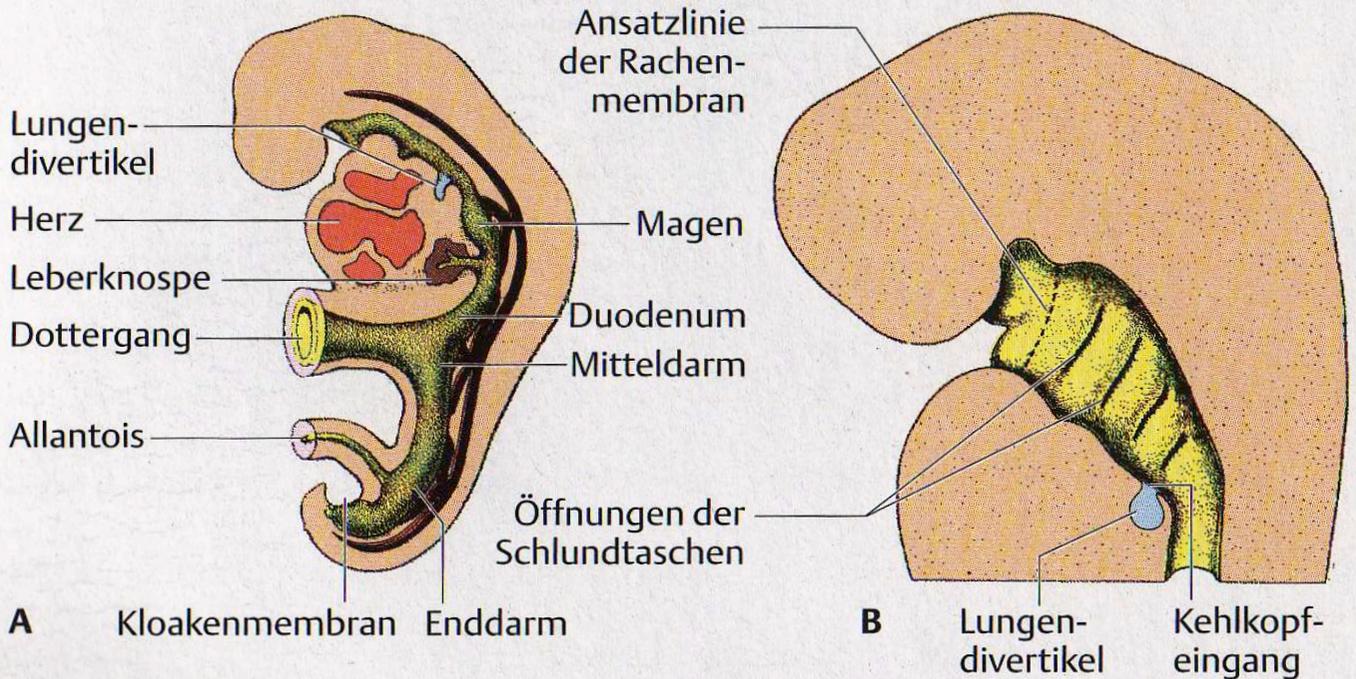


Abb. 13.1 **A** Etwa 25 Tage alter Embryo. **B** Sagittalschnitt durch die Kopfregion eines 5 Wochen alten Embryos, der die Abgänge der Schlundtaschen und der Lungenanlage zeigt.

Abschnürung des Lungendivertikels

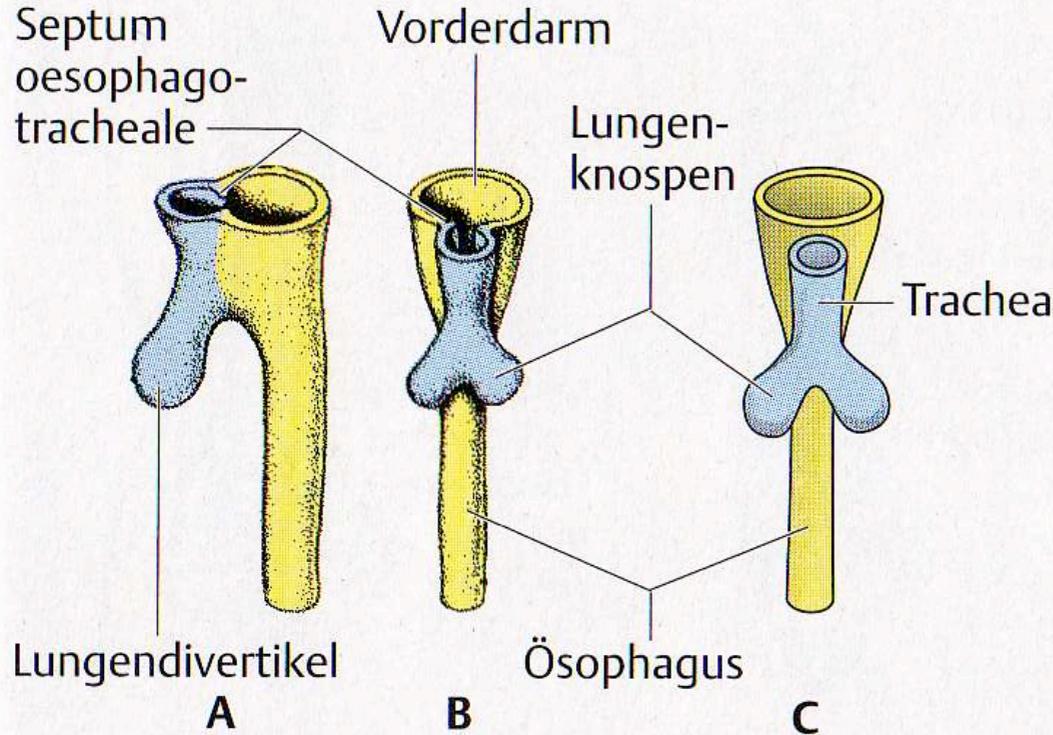


Abb. 13.2A–C Aufeinanderfolgende Stadien in der Entwicklung der Lungendivertikel. Zwischen Ösophagus und Trachea entsteht das Septum oesophagotracheale, das den Vorderdarm in den Ösophagus auf der einen und in die Trachea mit den Lungenknospen auf der anderen Seite unterteilt. **A** Am Ende der 3. Woche (Ansicht von lateral). **B** und **C** Während der 4. Woche (Ansicht von ventral).

Störungen bei der Septierung von Oesophagus und Trachea

Oesophagusatresie und Oesophagotrachealfistel

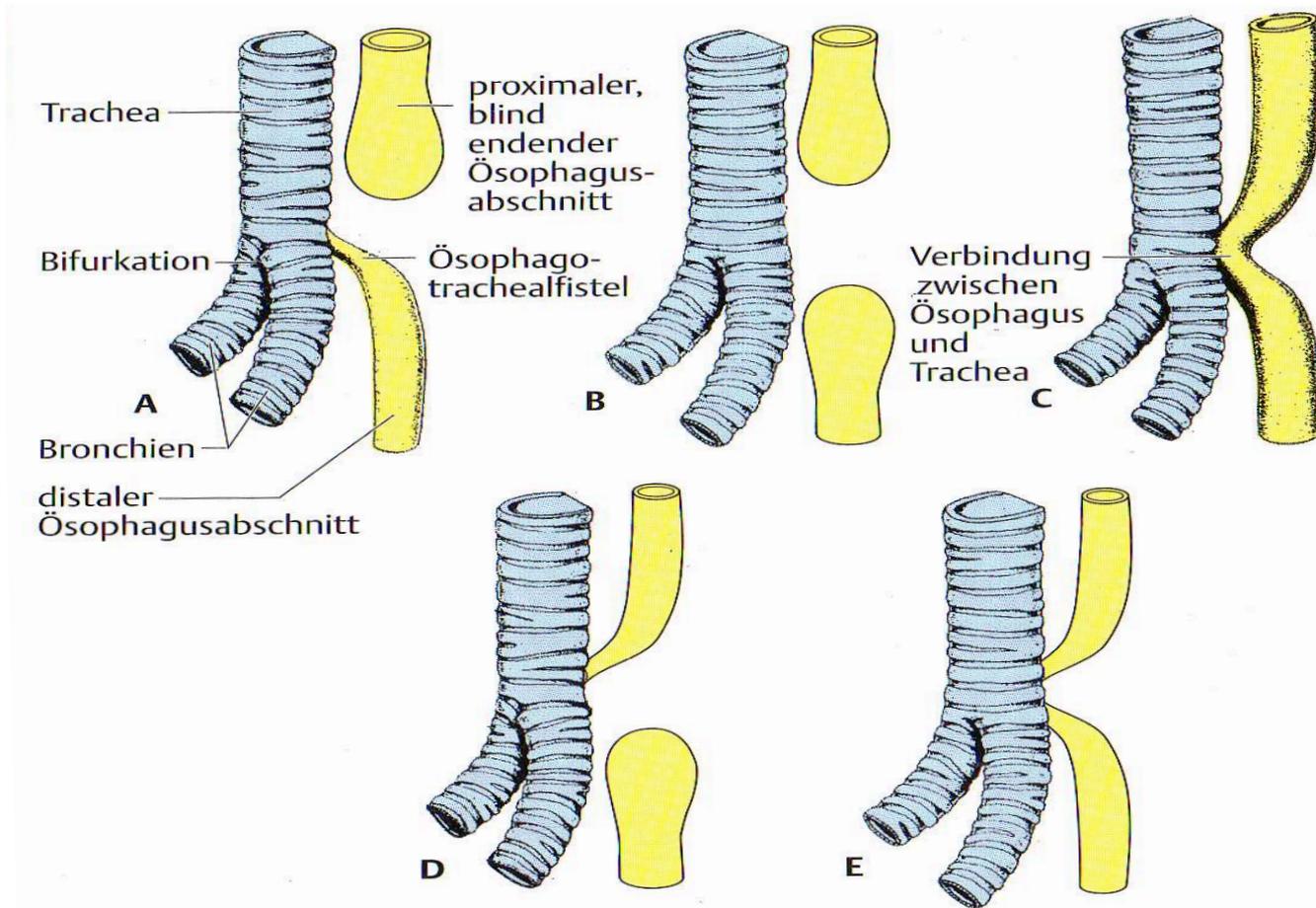
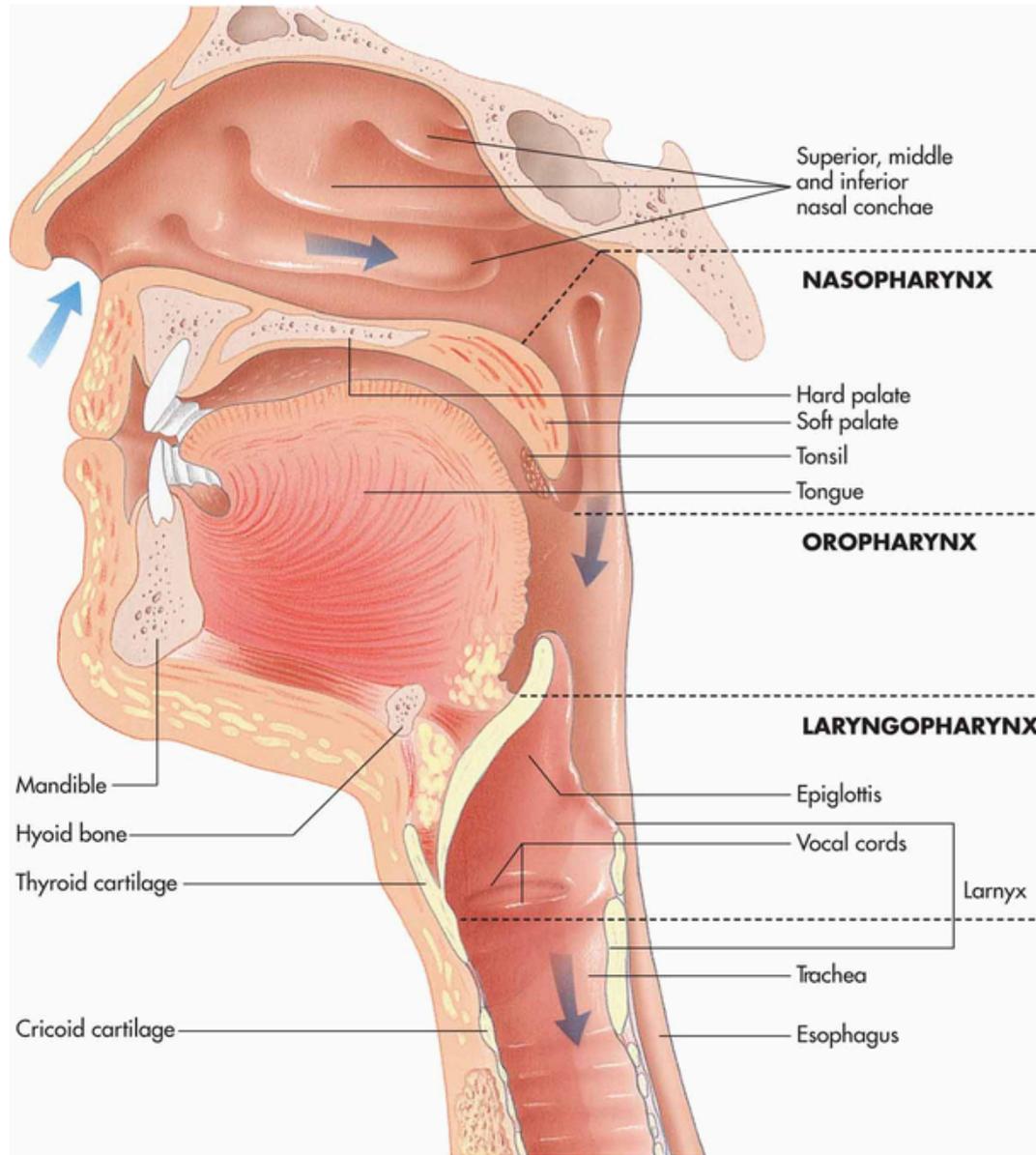


Abb. 13.3 **A** In der häufigsten Form (90% der Fälle) endet der Ösophagus blind. Der untere Ösophagusabschnitt ist über eine Fistel mit der Trachea verbunden. **B** Isolierte Ösophagusatresie (4% der Fälle). **C** H-förmige Ösophagotrachealfistel (4% der Fälle). **D** und **E** Andere Formen (jede in 1% der Fälle).

Larynxentwicklung



Schnitt durch Schlundbogenregion

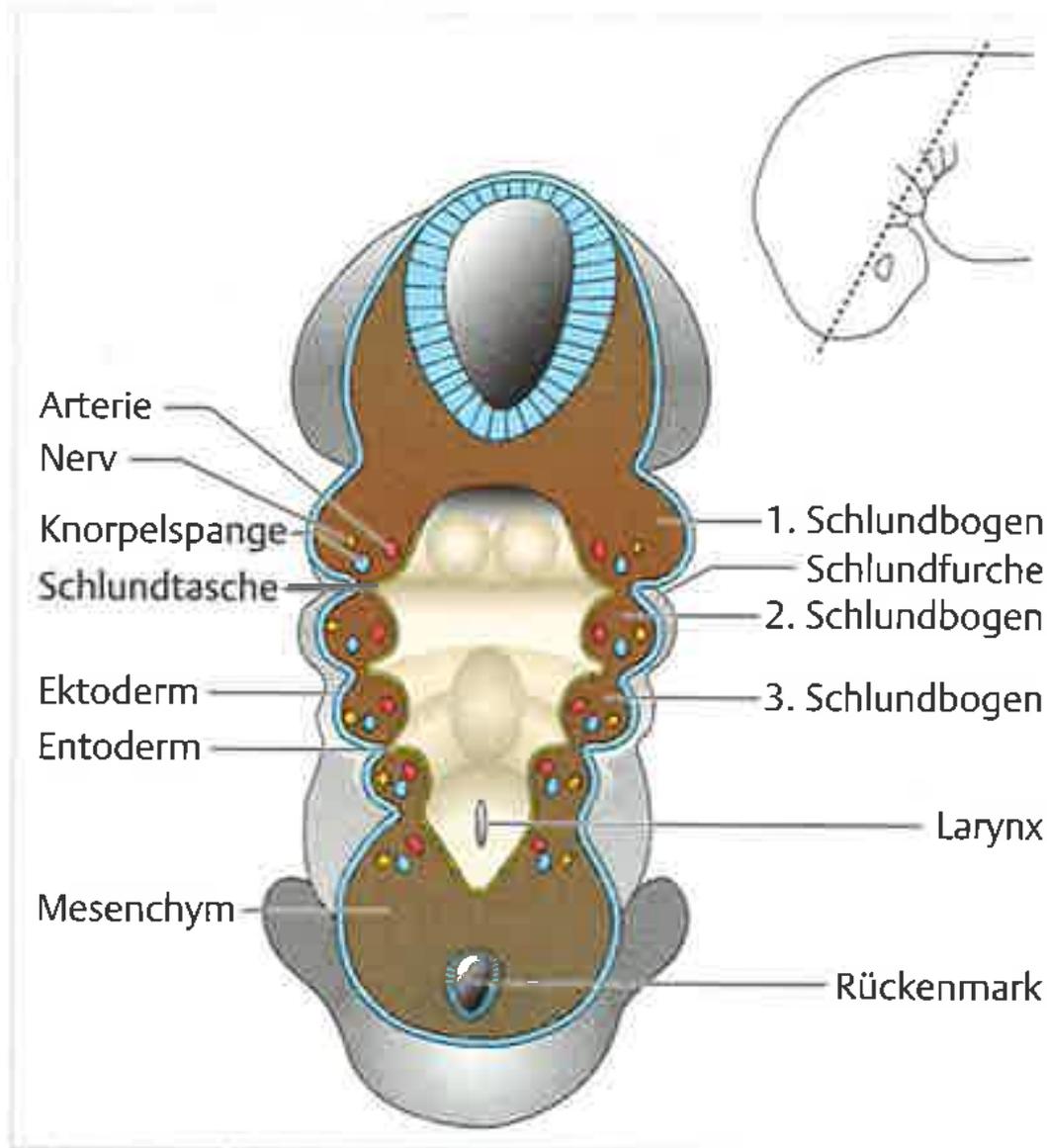


Abb. 18.5 Schnitt durch die Schlundbogenregion. Jeder Bogen besteht aus einem mesenchymalen Kern aus Mesoderm und Neuralleistenzellen und ist nach innen durch Entoderm und nach außen durch Ektoderm abgegrenzt. Außerdem enthält jeder Bogen eine Arterie (zugehöriger Aortenbogen) und einen Hirnnerven. Jeder Bogen liefert bei der Entwicklung von Kopf und Hals spezifische Skelett- und Muskelkomponenten. Zwischen den Schlundbögen

liegen auf der Aussenseite die Schlundfurchen und auf der Innenseite die Schlundtaschen

Larynxentwicklung

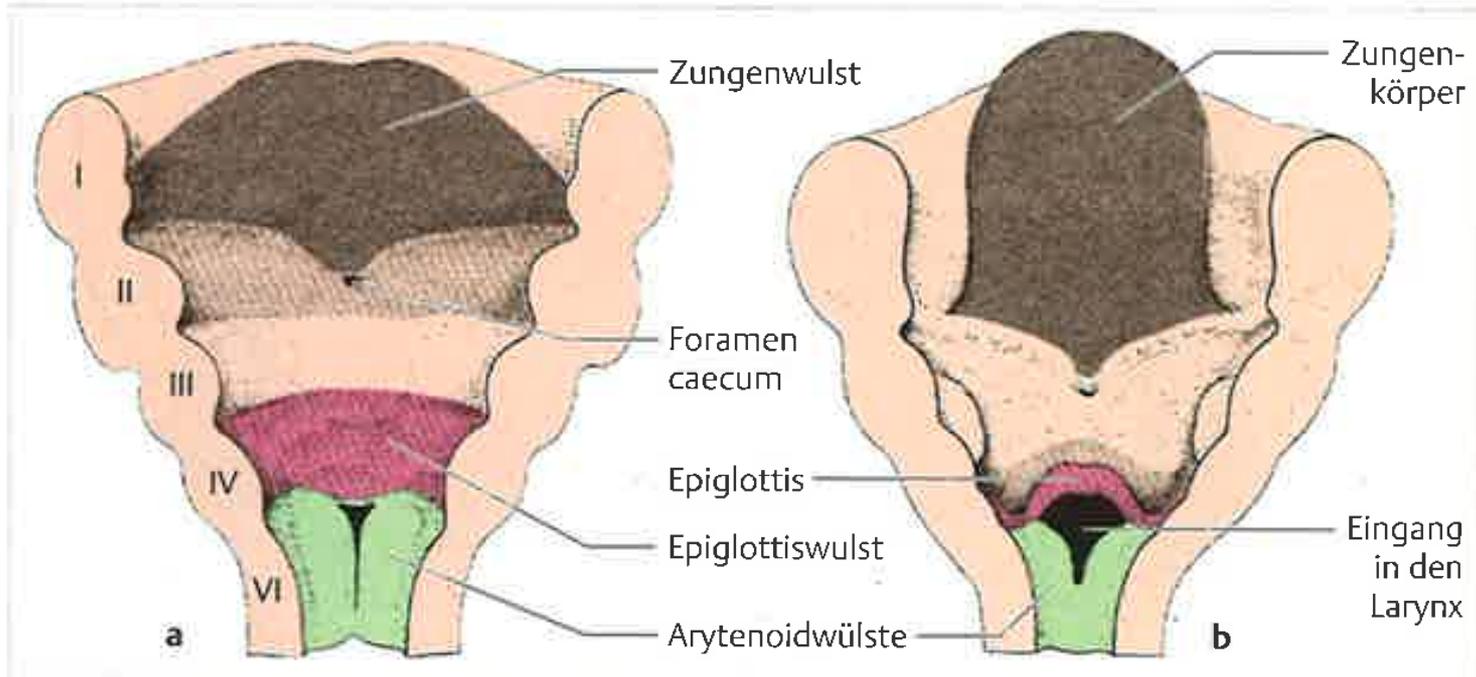


Abb. 15.4 Kehlkopfeingang und Entwicklung der Zunge. a Mit 6 Wochen: Der Eingang ist T-förmig. b Mit 12 Wochen: Die charakteristische definitive Gestalt entsteht mit der Ausbildung der Kehlkopfknorpel.

Epitheliale Auskleidung: aus Entoderm; Knorpel und Muskeln aus Mesenchym des 4. und 6. Schlundbogens.

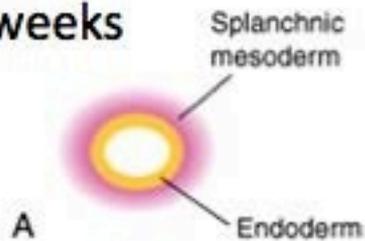
Während Entwicklung starke Proliferation des Epithels -> vorübergehender Verschluss, danach Rekanalisierung. Dabei entstehen Schleimhauttaschen des Kehlkopfs, deren obere und untere Begrenzung sich zum Taschenband bzw zum Stimmband entwickeln.

Fehlerhafte Rekanalisierung: Larynxatresie = "CHAOS" (congenital high airway obstruction) Syndrom. Kann zu Störung der Lungenentwicklung führen mit begleitender Herzschwäche

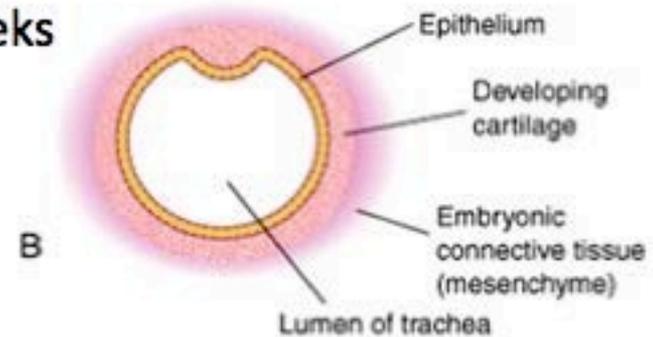
Tracheaentwicklung

Endoderm: Epitheliale Auskleidung – Mesoderm: Knorpel, Bindegewebe, Muskulatur

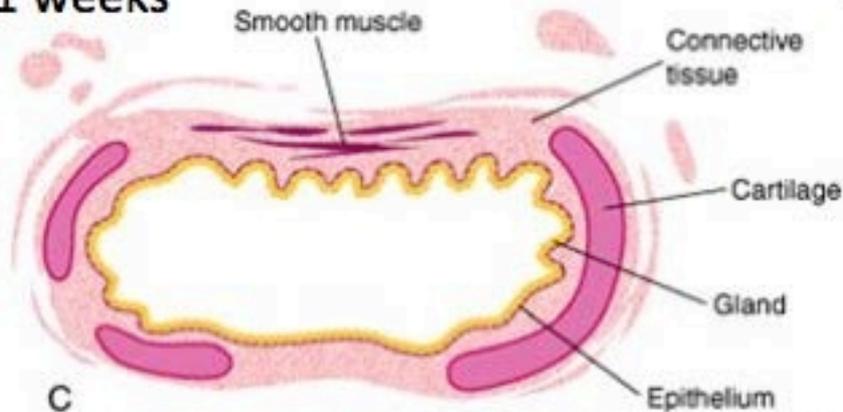
4 weeks



10 weeks



11 weeks



14 weeks - photomicrograph



Entwicklung von Trachea und Lungen (Embryonalperiode)

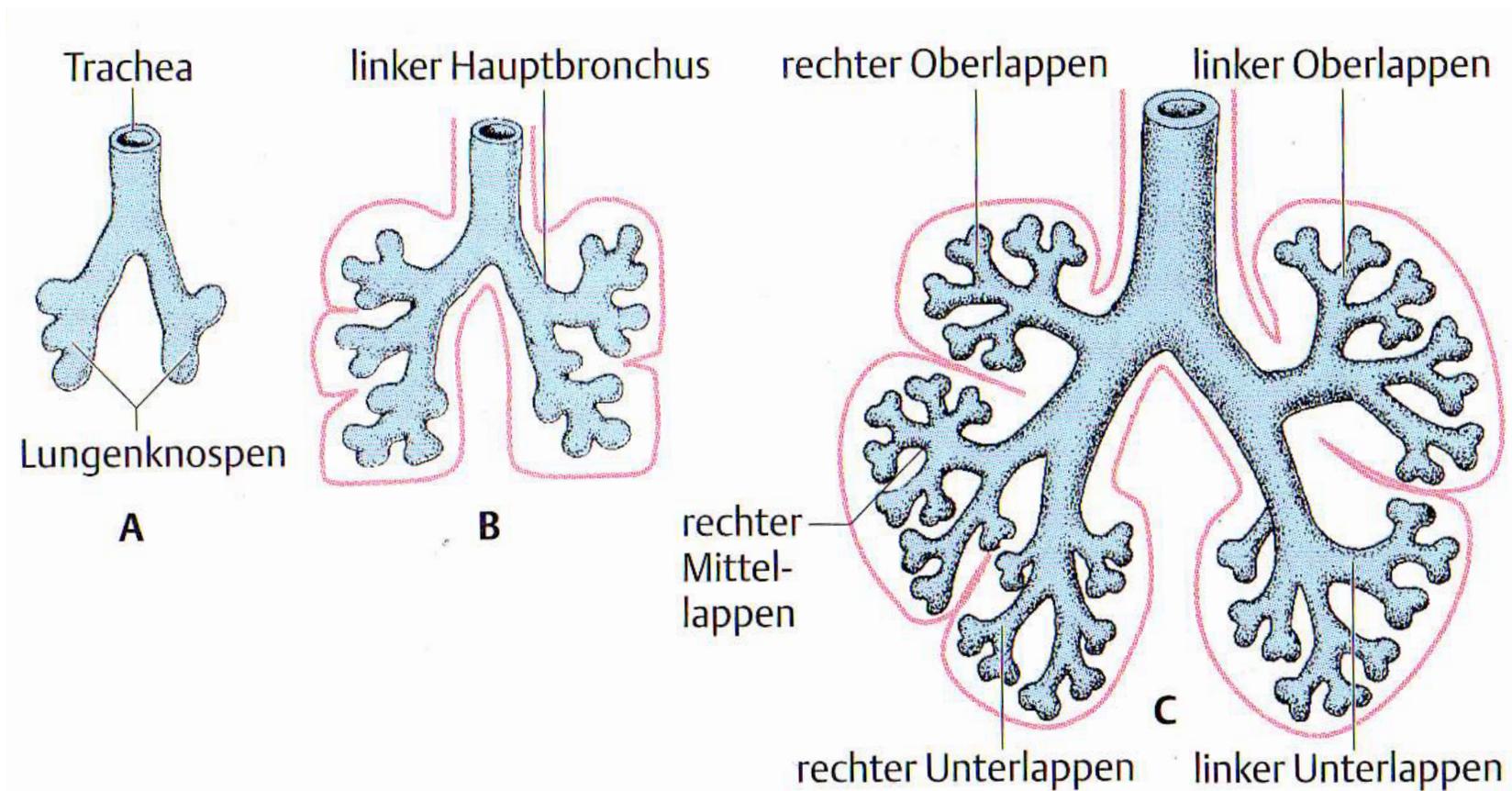
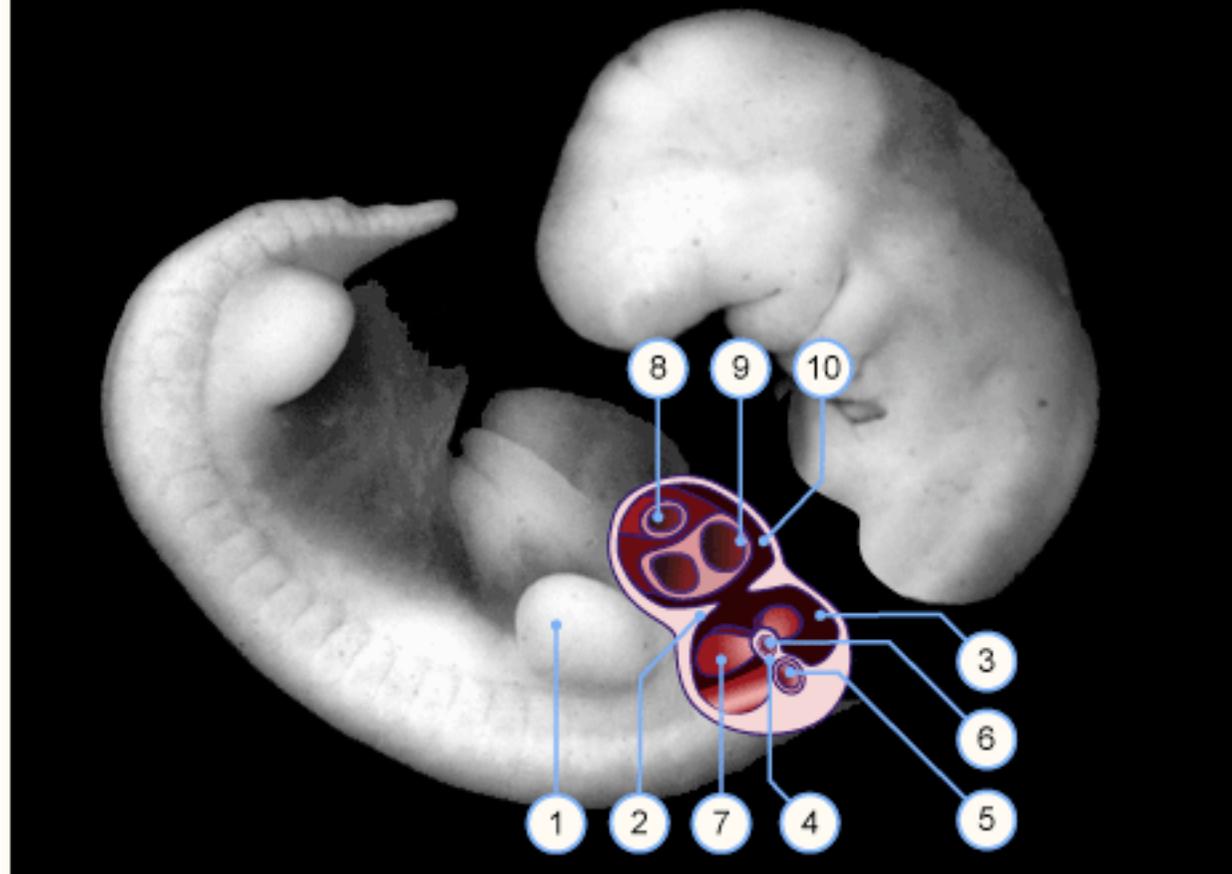


Abb. 13.5 Auf der linken Seite sind zwei, auf der rechten Seite drei Hauptbronchien angelegt. **A** Mit 5 Wochen. **B** Mit 6 Wochen. **C** Mit 8 Wochen.

Entstehung der Pleurahöhle

Abb. 15 - Schematischer Querschnitt durch einen Embryo im Stadium 14



- 1 Armknospe
- 2 Membrana pleuropericardialis
- 3 Entstehung der Pleurahöhle im Ductus pericardio-peritonealis
- 4 Septum oesophago-tracheale
- 5 Oesophagus
- 6 Trachea
- 7 Lungenknospen
- 8 Bulbus cordis
- 9 Herz
- 10 Perikardhöhle

Ausdehnung der Lungen und Entwicklung der Pleurahöhlen

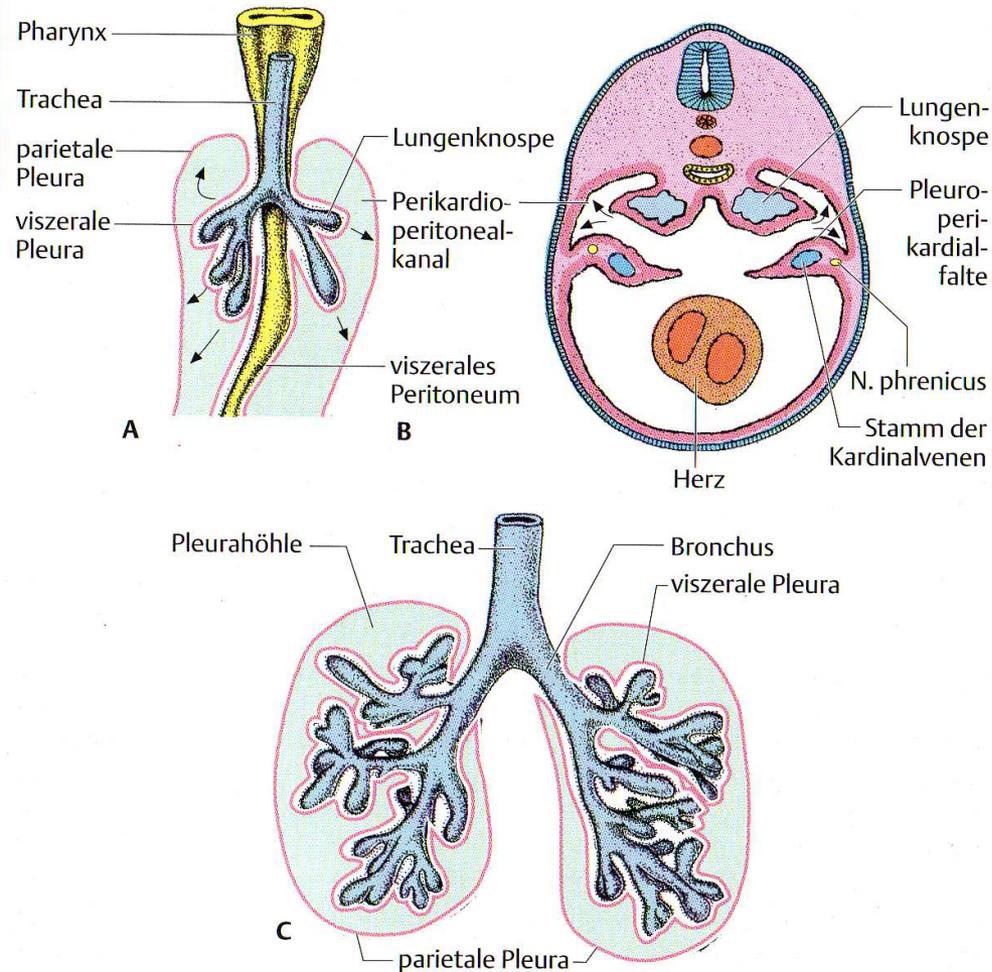


Abb. 13.6 **A** und **B** Ausdehnung der Lungenknospen in die Perikardioperitonealkanäle. In diesem Entwicklungsstadium verbinden die Kanäle (Zöломkanäle) die Peritoneal- und die Perikardhöhle. **A** Ansicht von ventral. **B** Querschnitt durch die Lungenknospen. Die vorwachsenden Pleuroperikardialfalten unterteilen den Brustabschnitt der Zöломhöhle in die Pleurahöhlen und die Perikardhöhle. **C** Nach der Abtrennung der Perikardioperitonealkanäle von der Perikardhöhle und der Leibeshöhle dehnen sich die Lungen in den Pleurahöhlen aus. Beachte das viszerale und das parietale Blatt der Pleura und die definitive Pleurahöhle. Die viszerale Pleura schiebt sich zwischen den Lungenlappen ein. Die Lungenlappen werden von den Einbuchtungen der viszeralen Pleura gegeneinander abgegrenzt.

Übersicht über die vorgeburtliche Lungenentwicklung

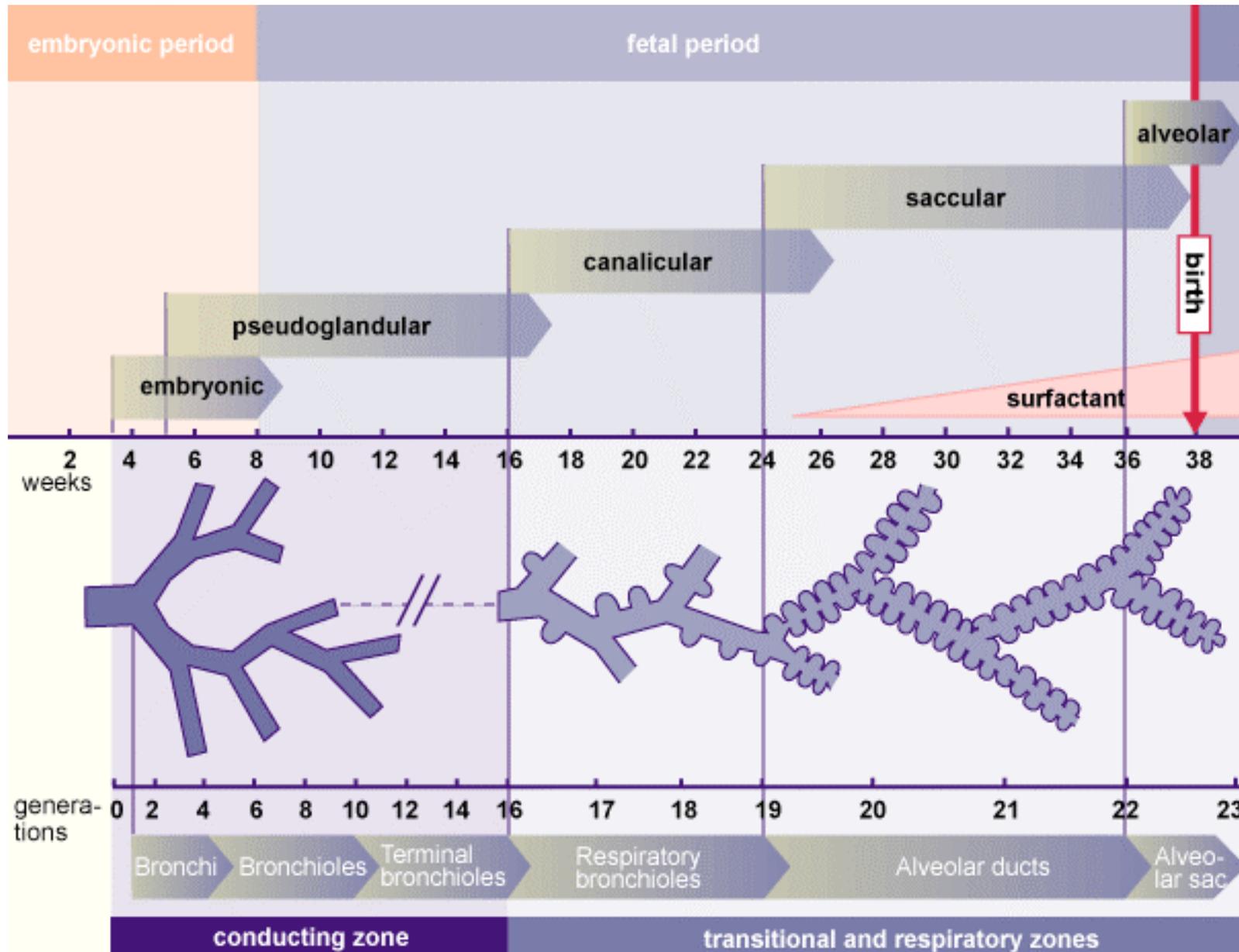
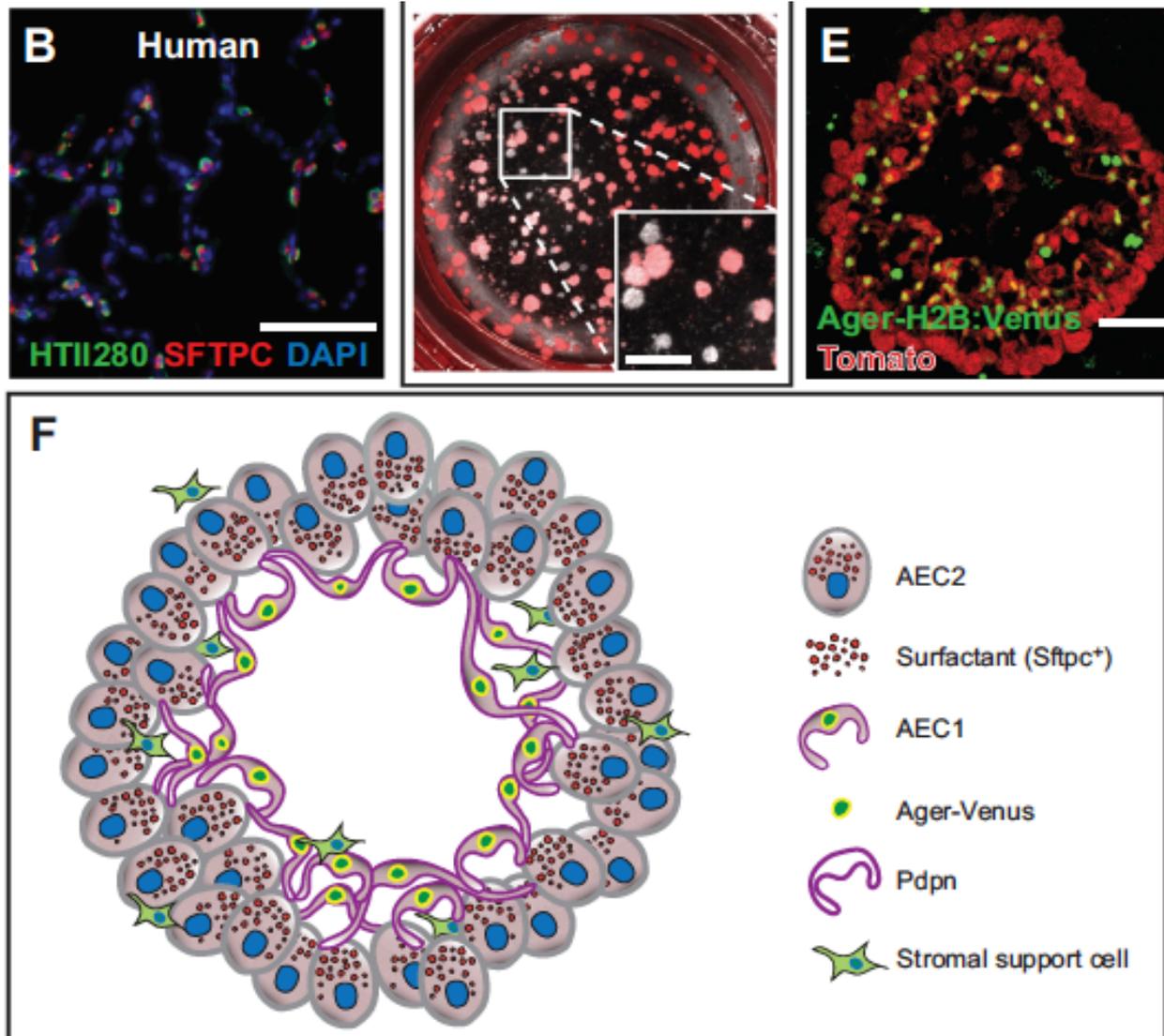


Tabelle 13.1 Reifung der Lunge

Pseudoglanduläre Phase	5 – 16 Wochen	Die Aufzweigungen sind bis zu den terminalen Bronchiolen fortgeschritten. Es sind noch keine Bronchioli respiratorii oder Alveolen vorhanden.
Kanalikuläre Phase	16 – 26 Wochen	Jeder terminale Bronchiolus teilt sich in zwei oder mehr respiratorische Bronchiolen, die sich ihrerseits in 3 – 6 Alveolargänge verzweigen.
Primäre Alveolen	26 Wochen bis zur Geburt	Es bilden sich primitive Alveolen mit engem Kontakt zu den Kapillaren aus.
Alveoläre Differenzierung	8 Monate bis in die frühe Kindheit	Differenzierung reifer Alveolen mit voll ausgebildeter Blut-Luft-Schranke.

Lungenentwicklung in Organoiden



Lungenentwicklung in Organoiden

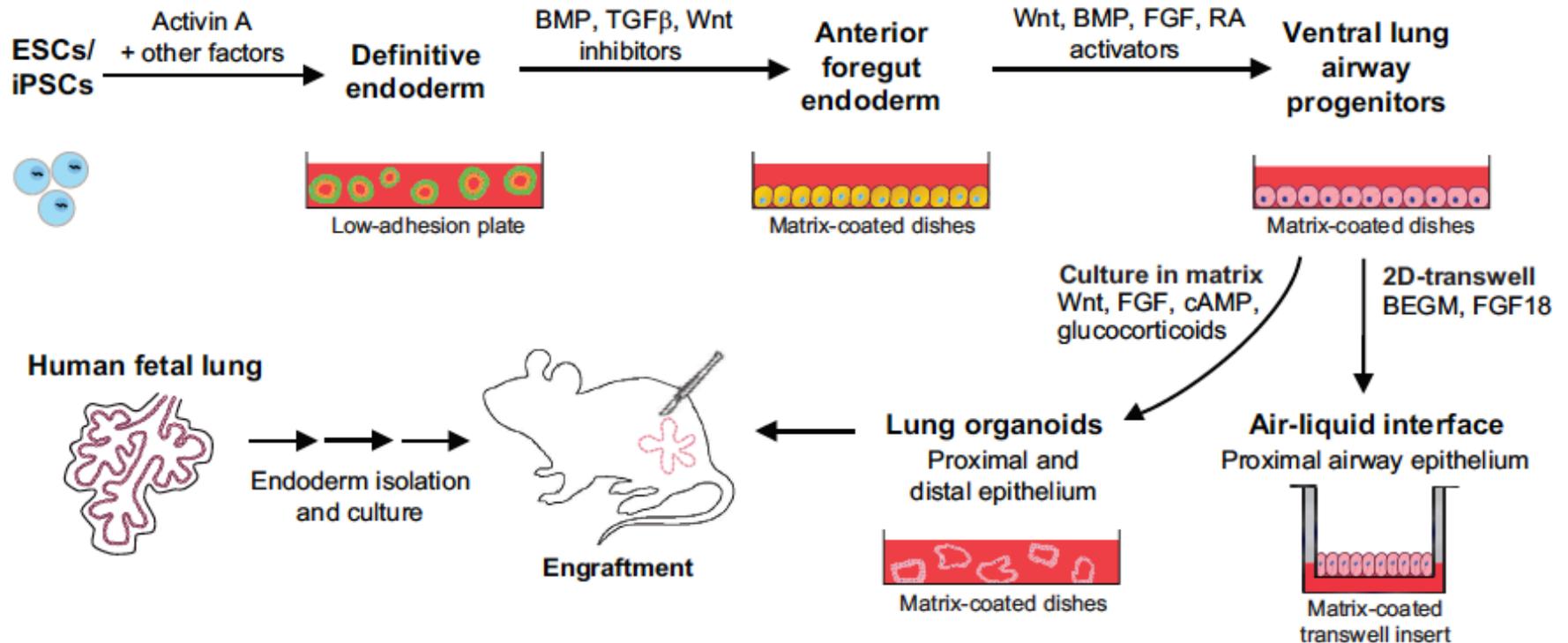
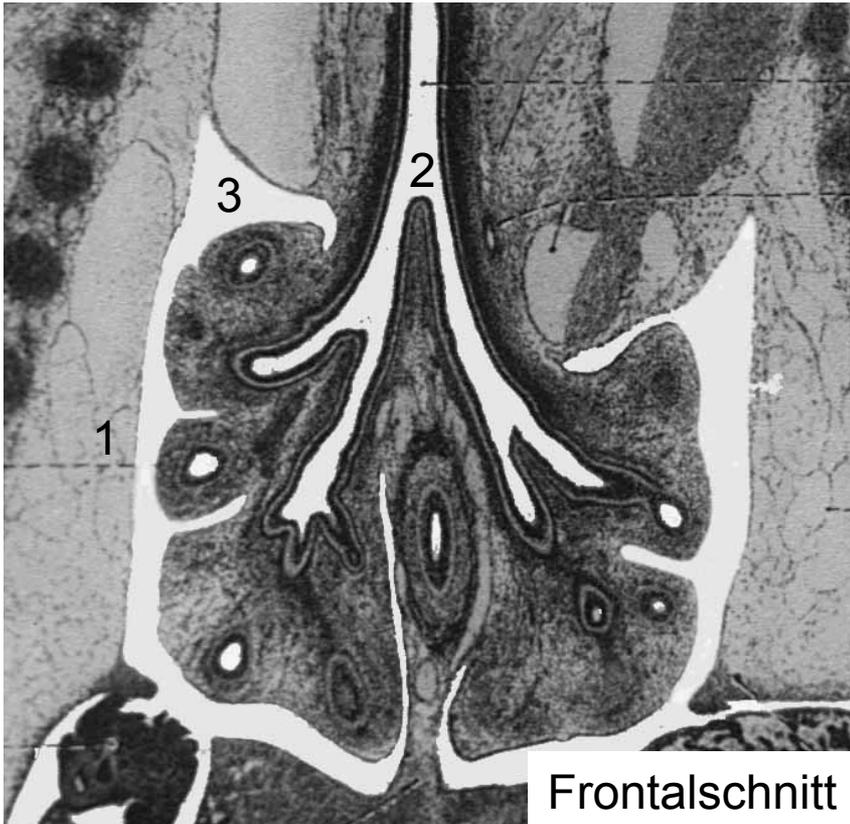


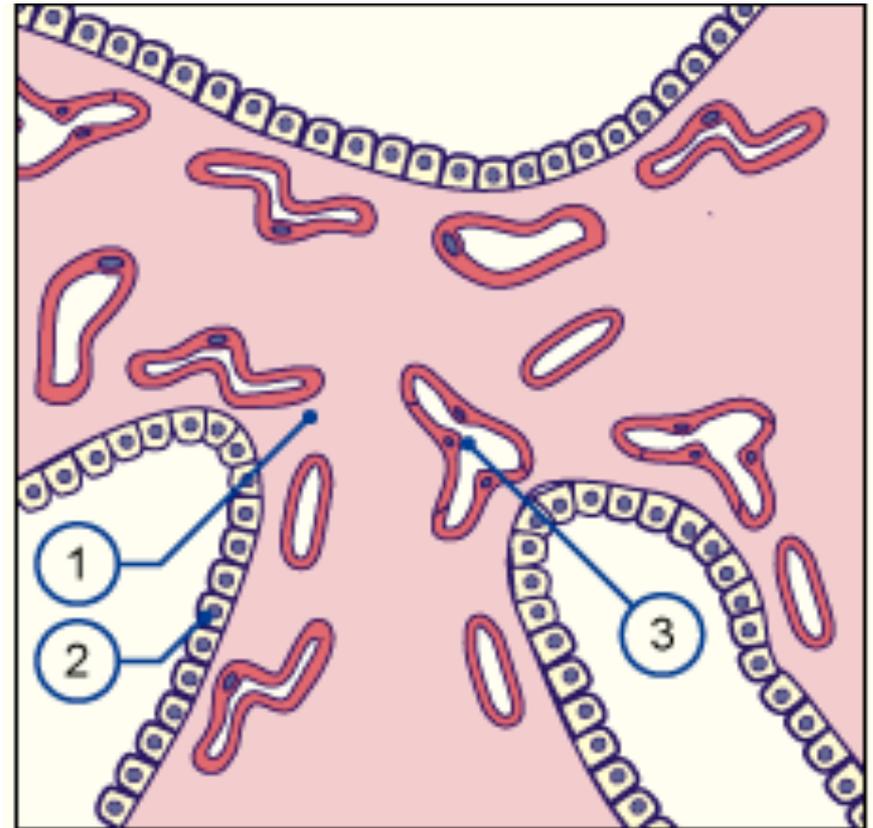
Fig. 5. Derivation of lung organoids from hPSCs. Directed differentiation protocols vary as to the components of the growth medium, the extracellular coating, and the stages at which the cells are placed in a 3D environment. The schematic is based on results from three groups (Huang et al., 2014, 2015; Dye et al., 2015, 2016; Wong et al., 2012) (see main text). Human pseudoglandular and canalicular stage (weeks 6-19 of gestation) fetal lungs can also provide an epithelial cell source. A combination of *in vitro* growth and subsequent *in vivo* engraftment currently provides the best conditions for maturation of lung epithelium. Culture of ventral lung progenitors in 2D air-liquid interface transwells generates only proximal conducting airway epithelium. RA, retinoic acid; BEGM, bronchial epithelial growth medium (Fulcher et al., 2005).

Pseudoglanduläre Phase



Frontalschnitt

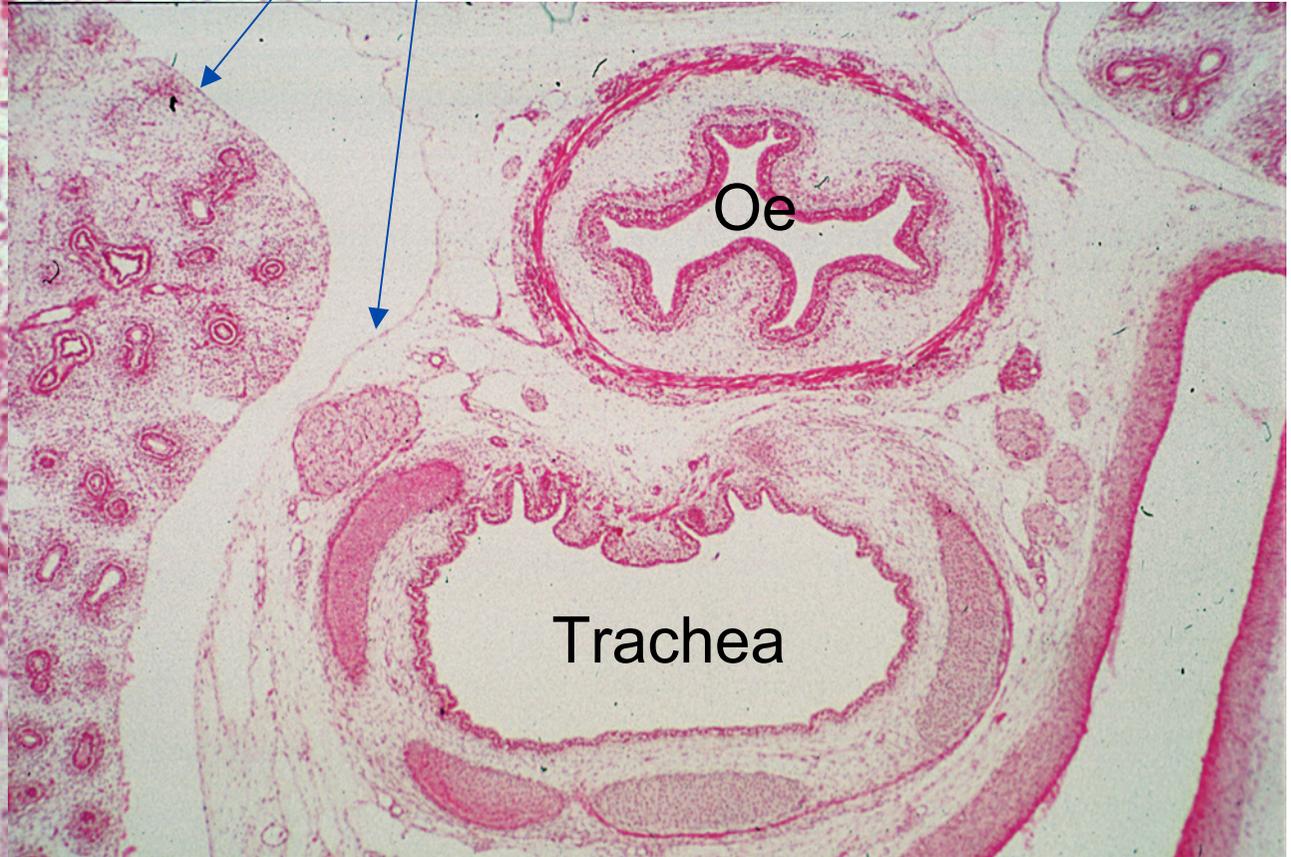
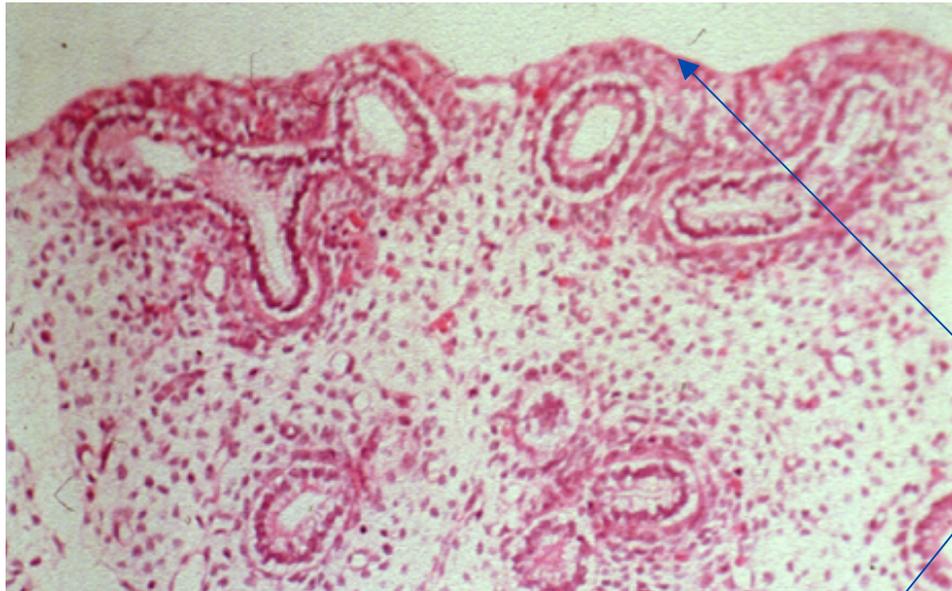
- 1 Thoraxwand
- 2 Trachea
- 3 Can. pleuro-peritonealis



- 1 Lungenmesenchym
- 2 Pneumozytenvorläuferzellen
- 3 Kapillaren

Pseudoglanduläre Phase
der histolog. Entwicklung
5. - 17. Woche

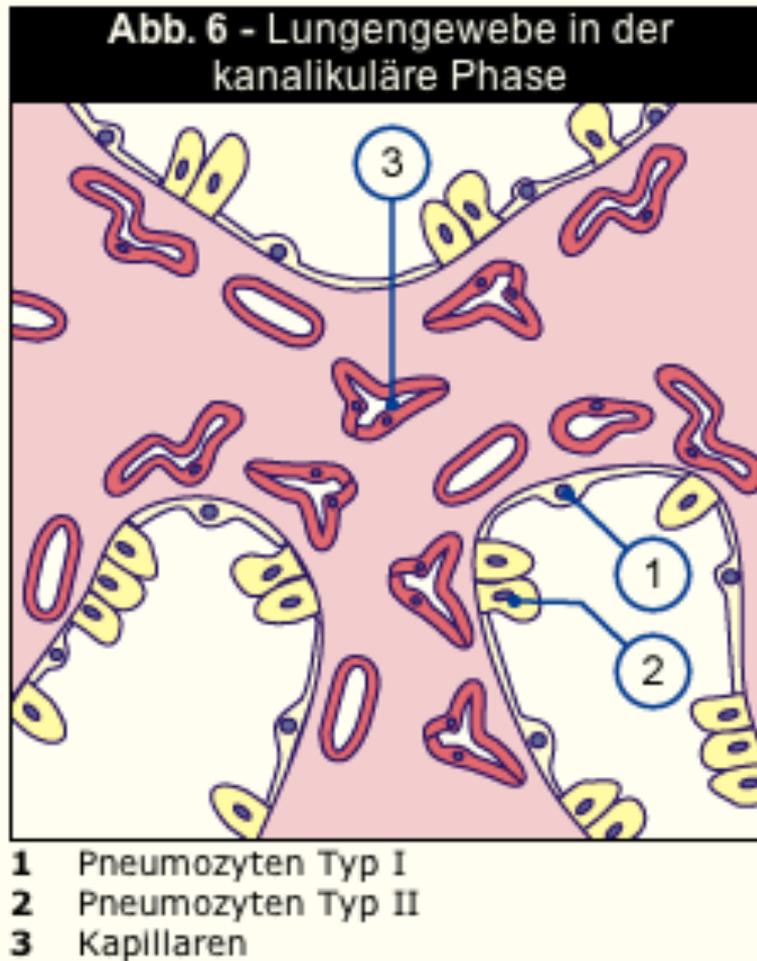
viscerales Blatt
parietales Blatt der Pleura



Oe

Trachea

Kanalikuläre Phasen



Enger Kontakt zw.
Kapillaren und Alveolen:
Blut-Luft-Schranke

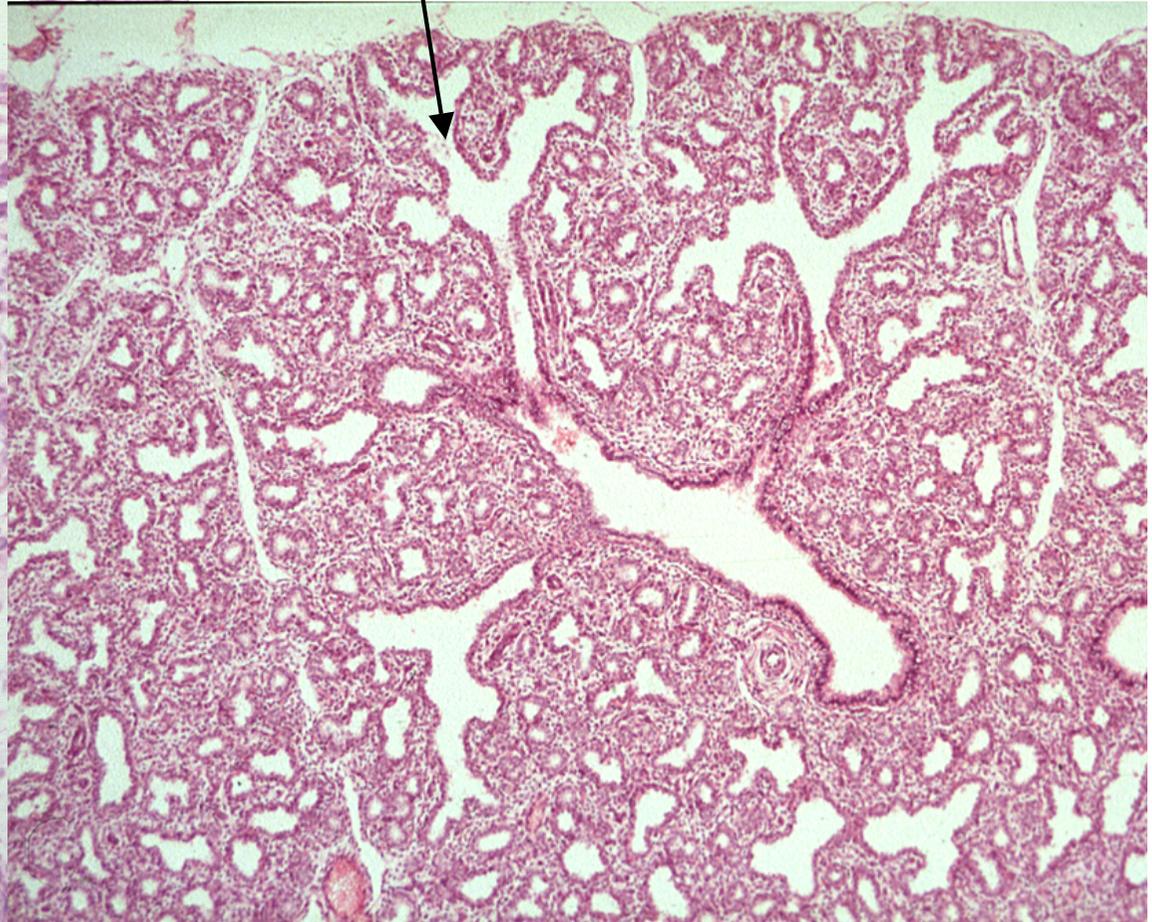
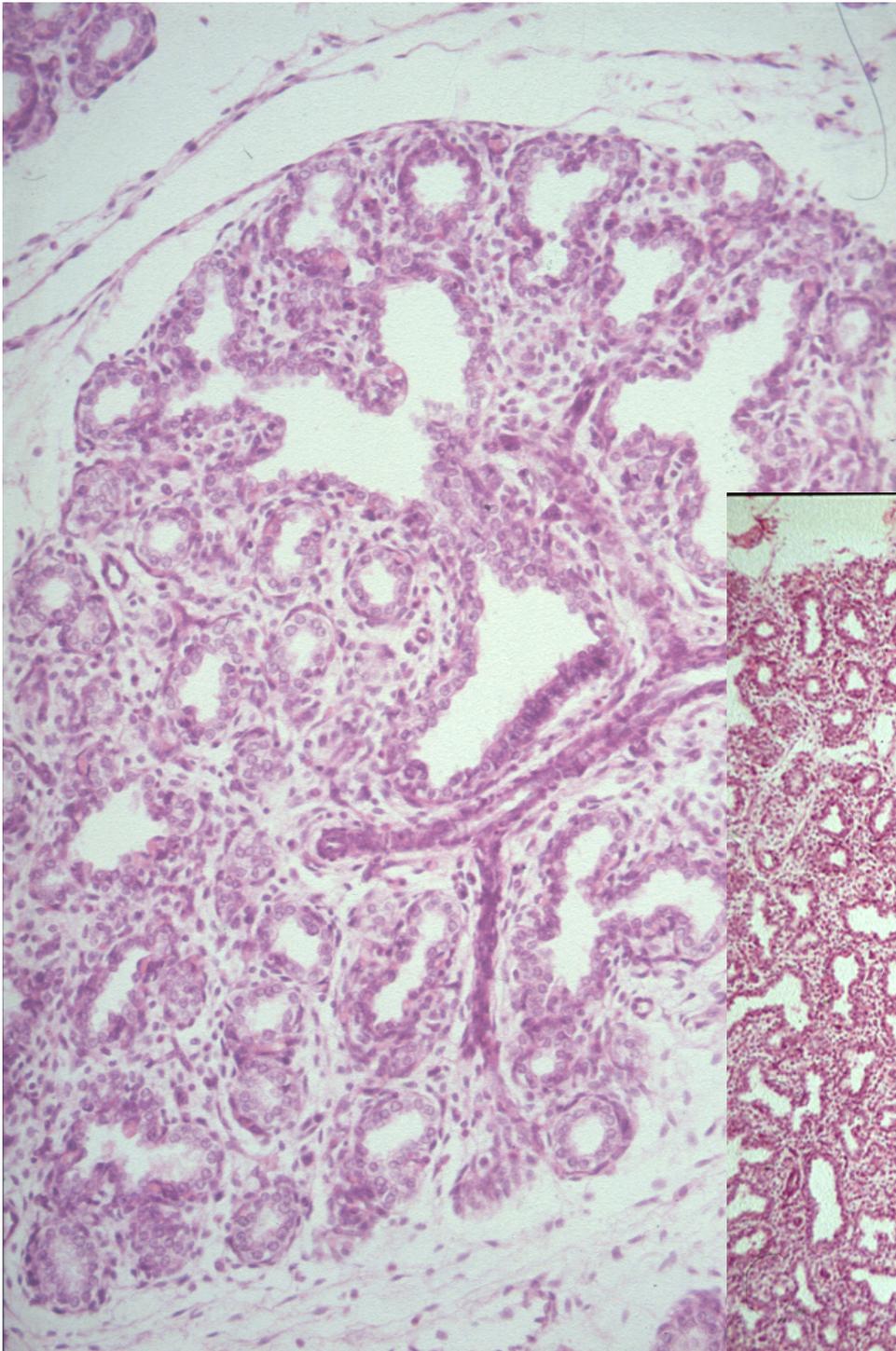
Alveolarepithelzellen Typ I:
dünn ausgezogen, Kontakt zu
Endothel der Blutkapillaren

Alveolarepithelzellen Typ II:
Produzieren oberflächenaktive,
Phospholipid-haltige Substanz,
sog. Surfactant

Kanalikuläre Phase

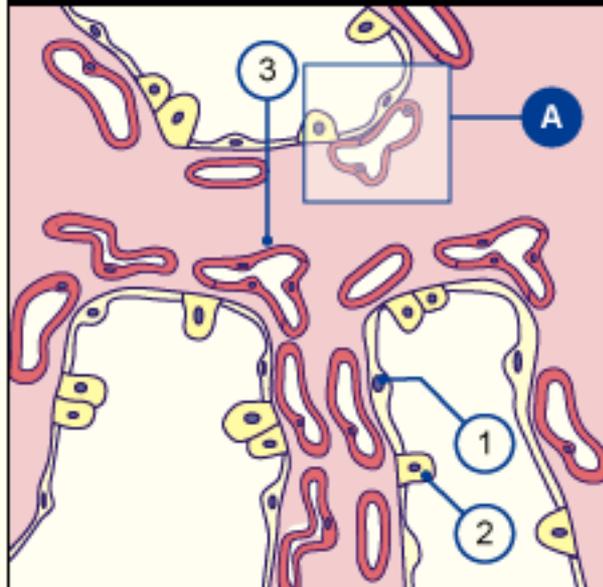
13. - 26. Woche

Anlage der
Bronchioli resp.



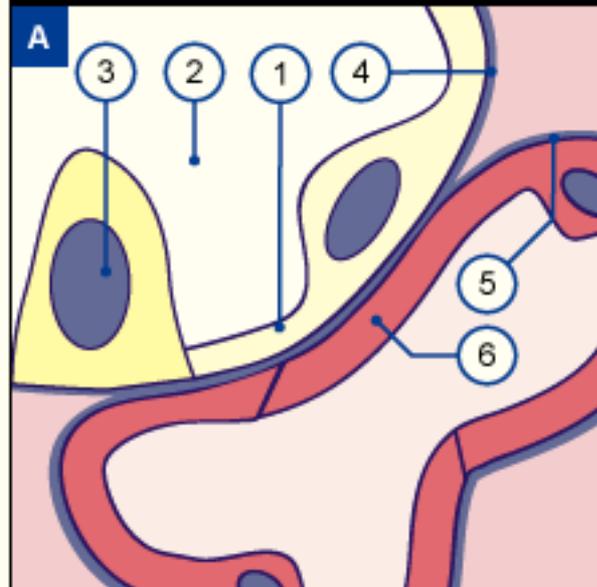
Sakkuläre Phasen

Abb. 7 - Histologisches Bild der sakkulären Phase



- 1 Pneumozyt Typ I
- 2 Pneumozyt Typ II
- 3 Kapillaren

Abb. 8 - Blut-Luftschranke in der Lunge



- 1 Pneumozyt Typ I
- 2 Sakkulärer Raum
- 3 Pneumozyt Typ II
- 4 Basalmembran der Luftwege
- 5 Basalmembran der Kapillaren
- 6 Endothel der Kapillaren

Legende

Abb. 7

Die Kapillaren vermehren sich um die Azini. Sie rücken nahe an die Oberfläche und bilden eine gemeinsame Basalmembran mit derjenigen des Epithels.

Abb. 8

Die Blut-Luftschranke in der Lunge wird auf drei dünne Schichten reduziert: Typ I Pneumozyten, Basalmembran, Endothel der Kapillaren.

Abb. 9 - Alveoläre Phase vor Geburt

Legende

Before birth

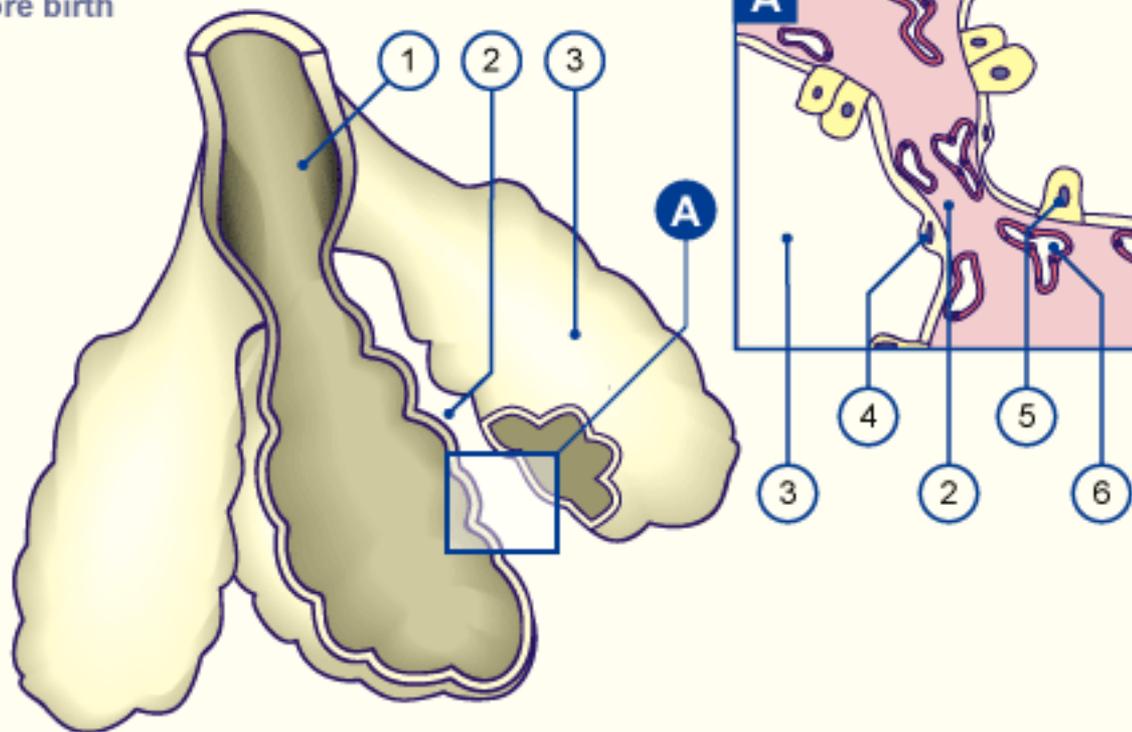
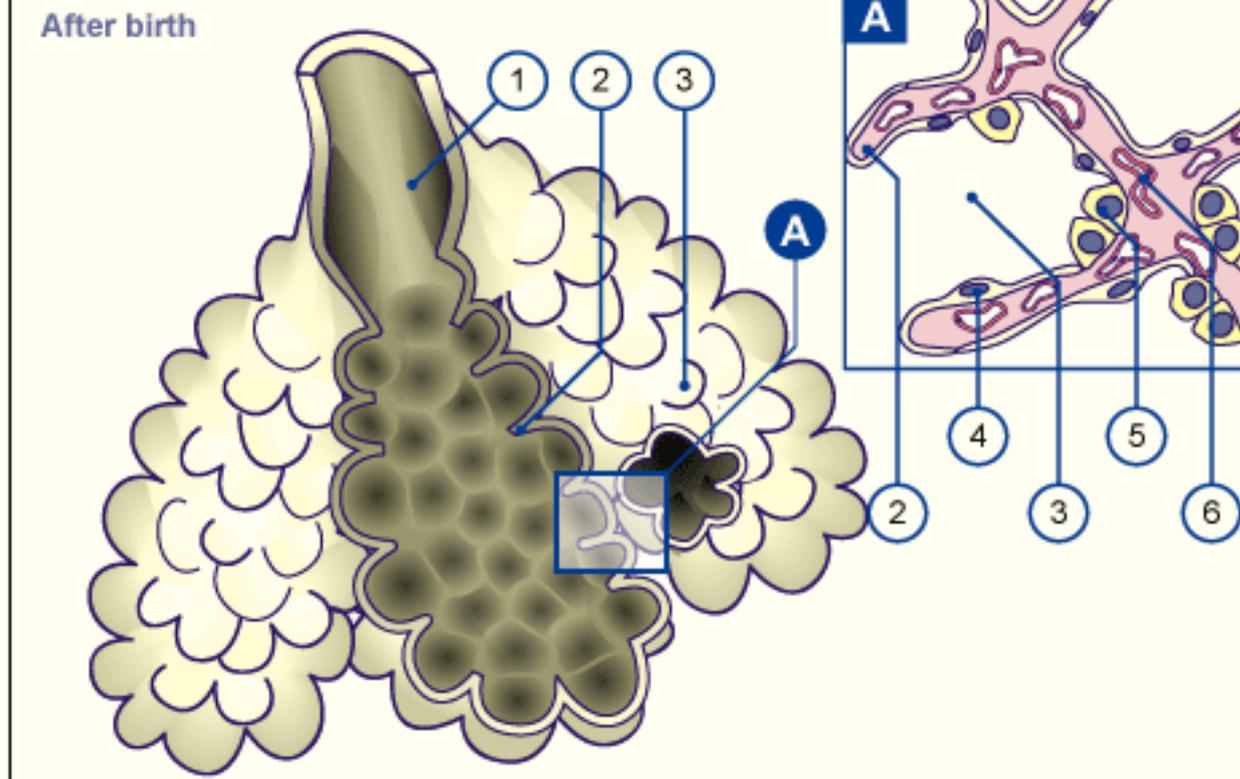


Abb. 9

In der alveolären Phase bilden sich die Alveolen aus den terminalen Endigungen der Sacculi alveolares und nehmen im Laufe der Zeit an Durchmesser zu.

- 1 Ductus alveolaris
- 2 primäre Septen
- 3 Saccus alveolaris
- 4 Pneumozyt Typ I
- 5 Pneumozyt Typ II
- 6 Kapillaren

Abb. 10 - Alveoläre Phase nach Geburt



- 1 Ductus alveolaris
- 2 sekundäre Septen
- 3 Alveolen
- 4 Pneumozyt Typ I
- 5 Pneumozyt Typ II
- 6 Kapillaren

Legende

Abb. 10

In der alveolären Phase nach Geburt bilden sich immer mehr Alveolen aus den terminalen Endigungen der Sacculi alveolares und nehmen im Laufe der Zeit an Durchmesser zu. Sie werden von sekundären Septen begrenzt.

Gehalt an Surfactant nimmt besonders in den letzten 2 Wochen vor Geburt zu

Unmittelbar nach Geburt muss das Neugeborene anfangen, regelmässig zu atmen. Die ersten Atemzüge sind schwierig, weil die Lunge noch mit Flüssigkeit (ca. 50ml) gefüllt ist und die Alveolen bei Geburt kollabiert sind.

Etwa die Hälfte dieser Flüssigkeit wird über die Lymphgefäße resorbiert, etwa ein Viertel durch die Geburt herausgepresst und der Rest gelangt über die Kapillaren in den Blutkreislauf.

Die Alveolen der Lungen entfalten sich mit den ersten Atemzügen.

Dieser Prozess wird durch die Anwesenheit des **Surfactants** unterstützt, indem er die Spannung der alveolären Oberfläche reduziert.

Unzureichende Ausbildung der Surfactant-Schicht:

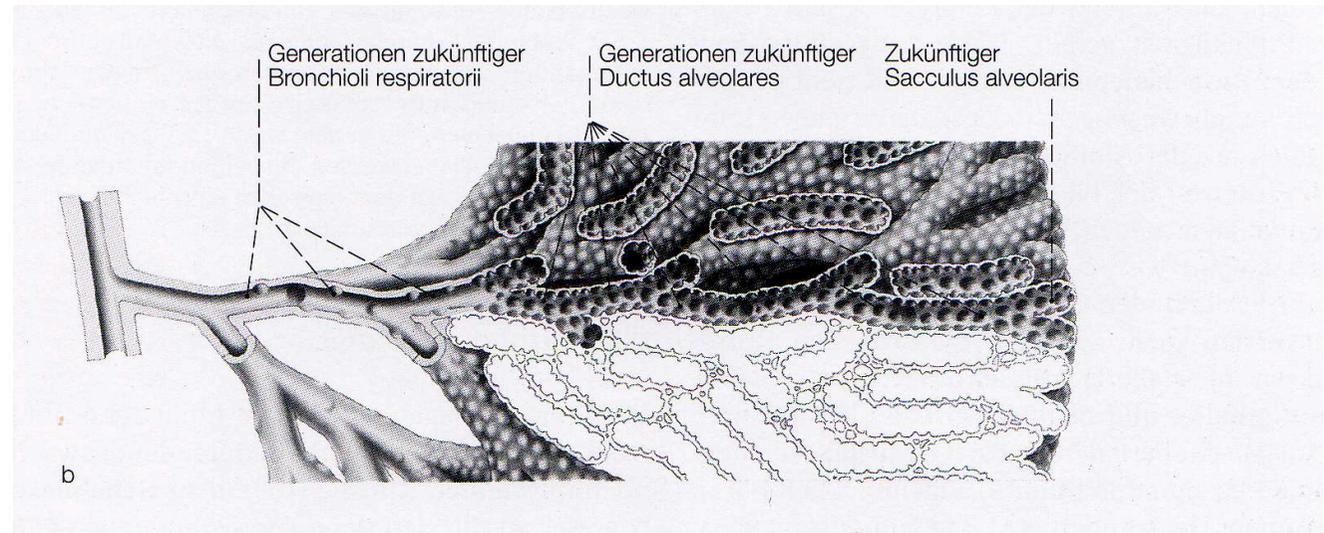
-> Kollabieren der Alveolen, “**Respiratory Distress Syndrome RDS**”

Auch “Syndrom der hyalinen Membranen” genannt aufgrund Darstellung im histologischen Präparat.

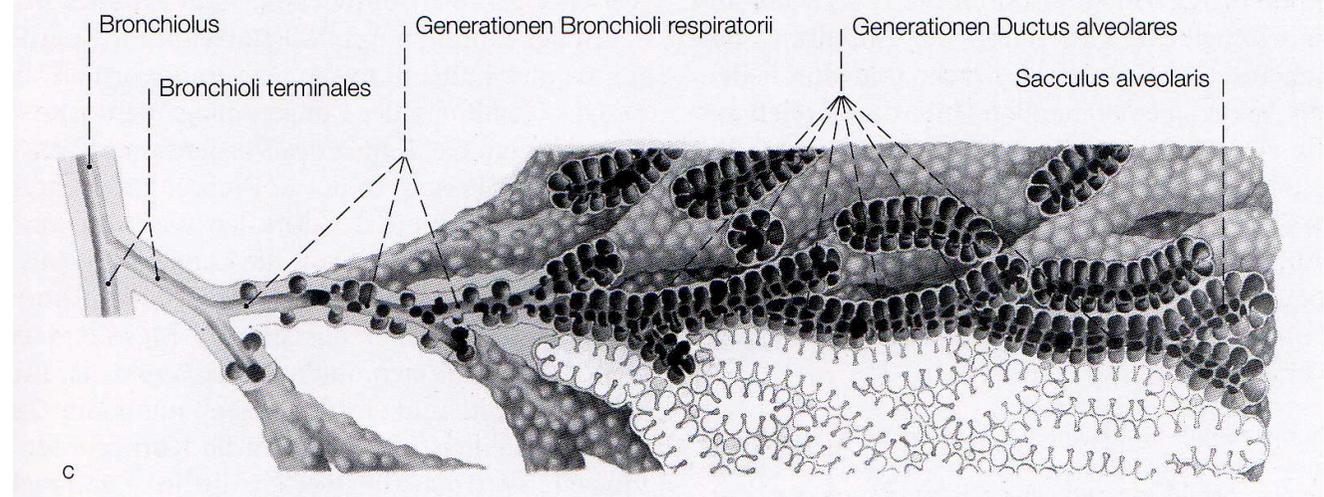
(häufigste Todesursache bei Frühgeborenen)

Wachstum der Lunge nach Geburt unwesentlich aufgrund von Alveolenvergrößerung, sondern hauptsächlich durch Vergößerung der Anzahl respiratorischer Bronchioli und Alveolen

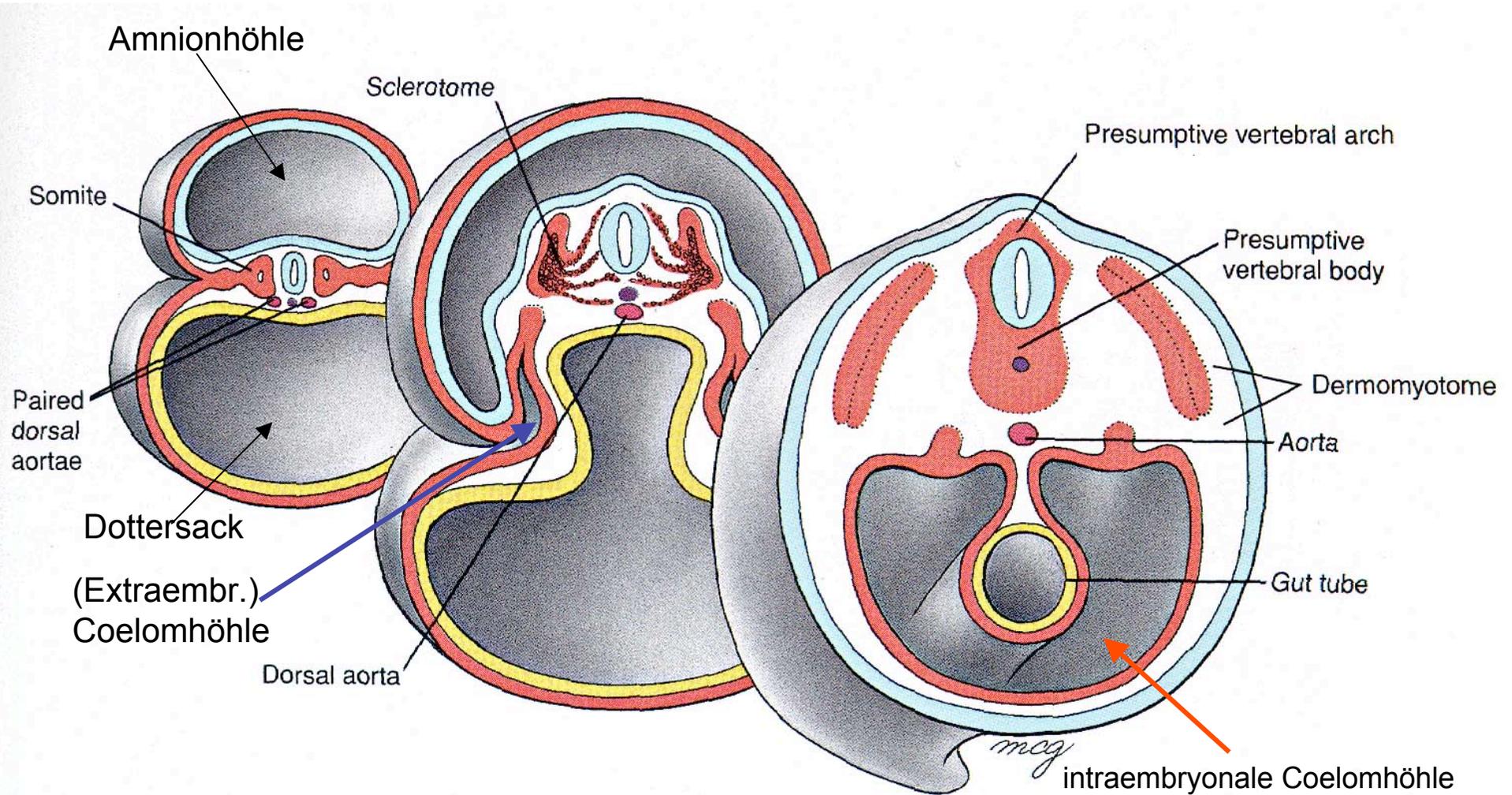
Ende der Fetalperiode: respiratorischer Bronchialbaum vollständig ausgebildet



Respiratorischer Bronchialbaum bei ca. 2 Jahre altem Kind



Entwicklung und Gliederung der Coelomhöhle



Entwicklung des intraembryonalen Zöloms

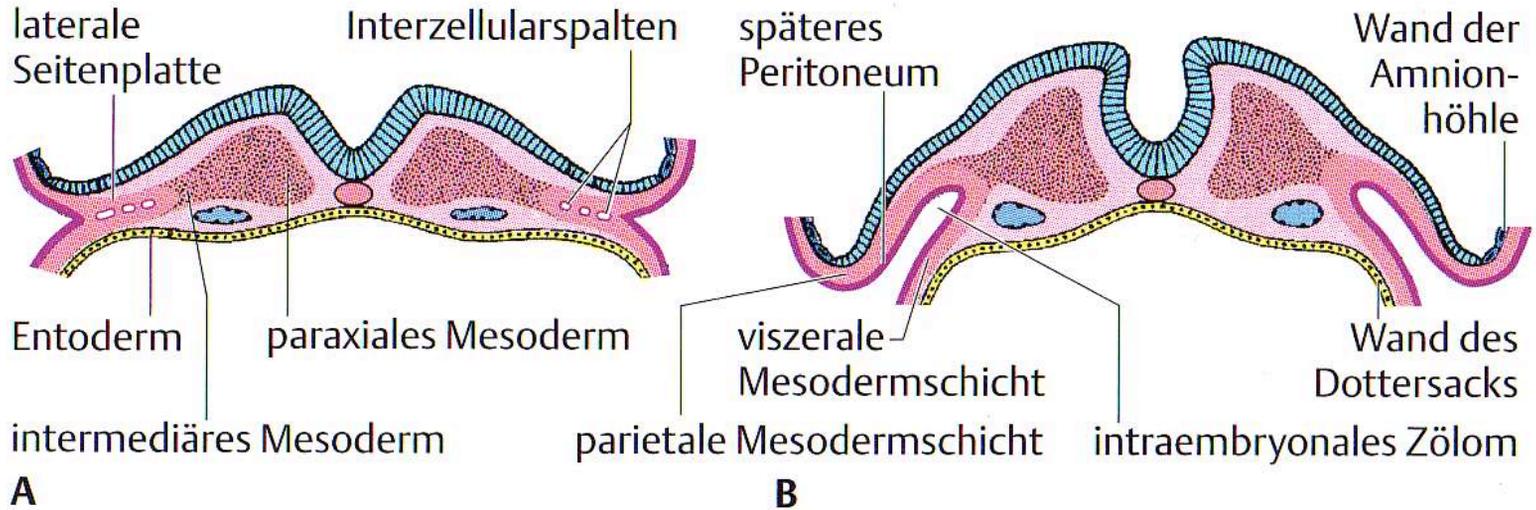
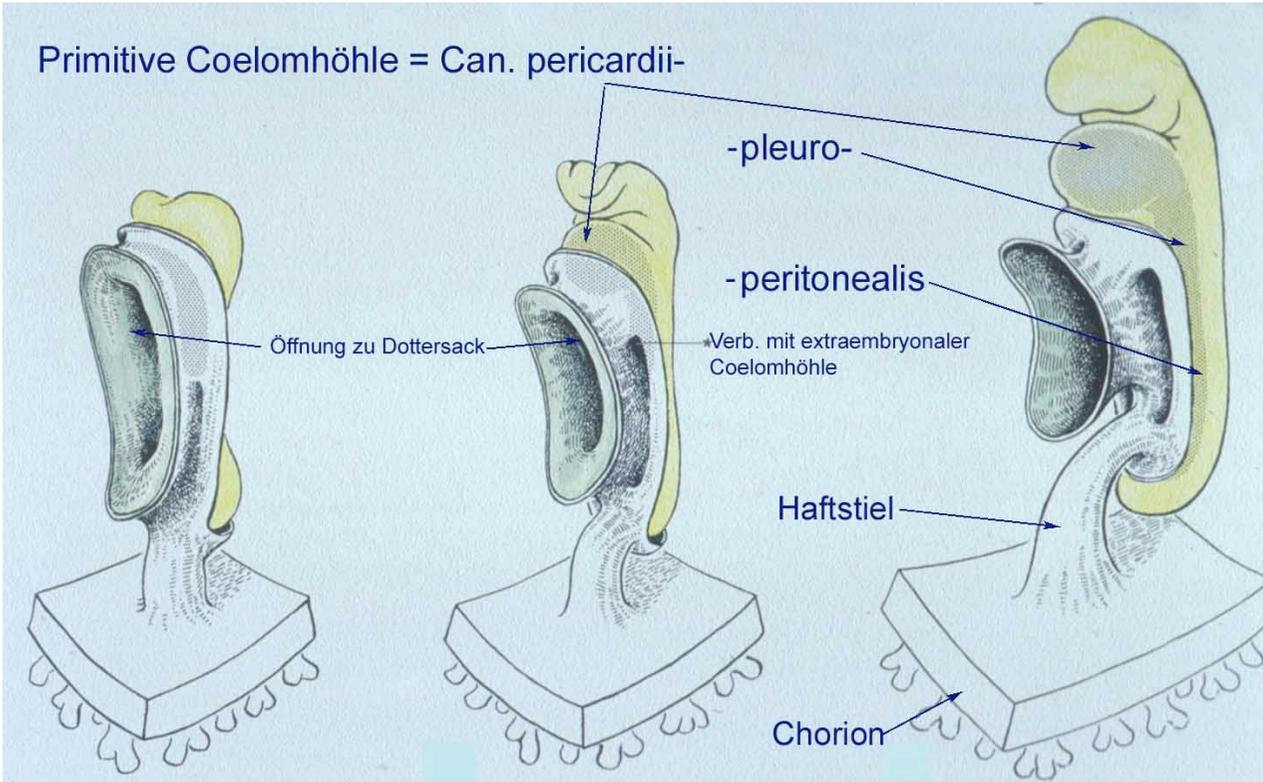


Abb. 11.1 **A** Querschnitt durch einen etwa 19 Tage alten Embryo. Im Seitenplattenmesoderm treten Interzellularräume auf. **B** Schnitt durch einen etwa 20 Tage alten Embryo. Die Seitenplatte ist in eine parietale und eine viszerale Mesodermis unterteilt, zwischen denen das intraembryonale Zölom liegt. Aus dem Gewebe, welches das intraembryonale Zölom begrenzt, entsteht das Peritoneum.

Primitive Coelomhöhle = Can. pericardii-

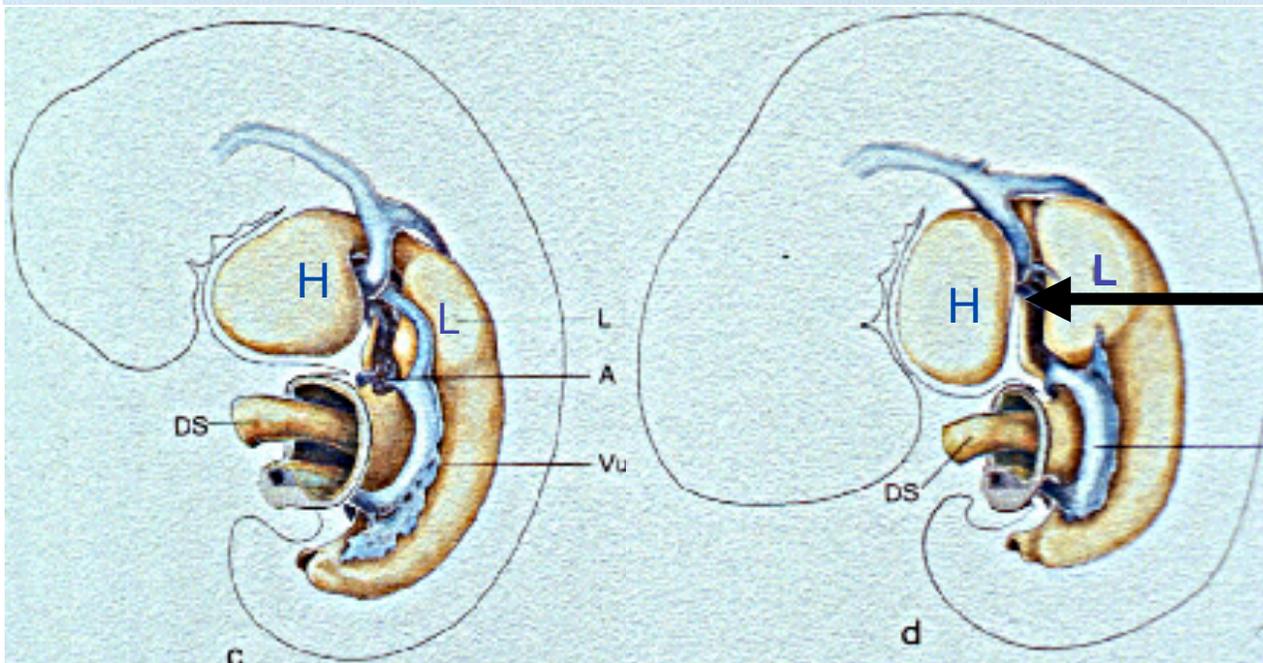


Unterteilung
der Coelomhöhle =

Canalis
pericardii-pleuro-
peritonealis

Bildung der
1. Pericardhöhle (H)
und
2. Pleurahöhlen (L)
durch

Membrana
pleuro-pericardialis



Auswachsen der Lungenknospen in die Zöломkanäle

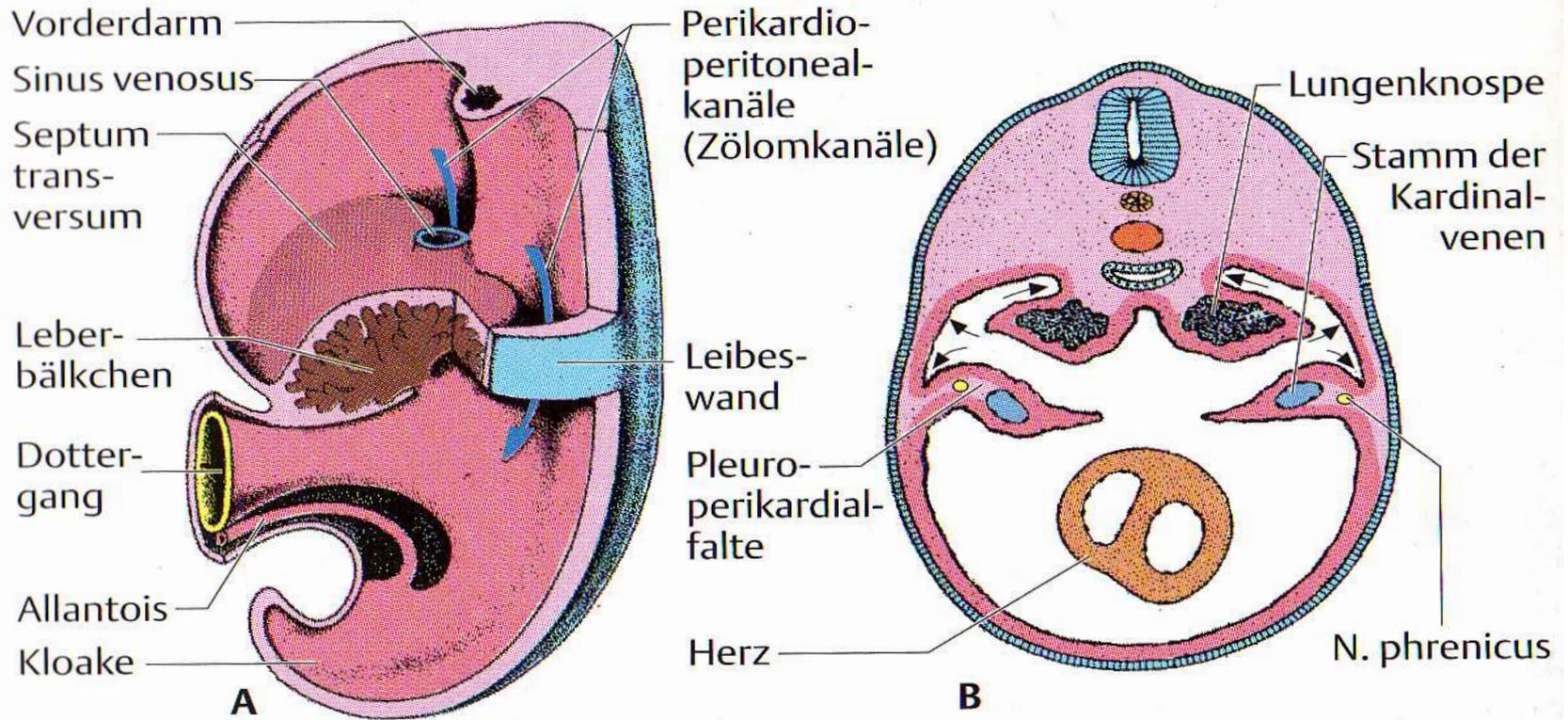


Abb. 11.3 **A** Embryo im Alter von etwa 5 Wochen (vgl. die EM-Aufnahme eines Maus-embryos in Abb. 5.5 B). Teile der Körperwand und des Septum transversum sind entfernt, so daß die Perikardioperitonealkanäle freiliegen. Beachte die Lage und Ausdehnung des Septum transversum, in dessen Mesenchym die Leberzellbälkchen eindringen. **B** Einwachsen der Lungen in die Perikardioperitonealkanäle (Zöломkanäle). Beachte die Pleuroperikardialfalten. Die Pfeile deuten die Ausdehnung der Lungenknospen an.

– Abgrenzung der Pleurahöhlen von der Perikardhöhle

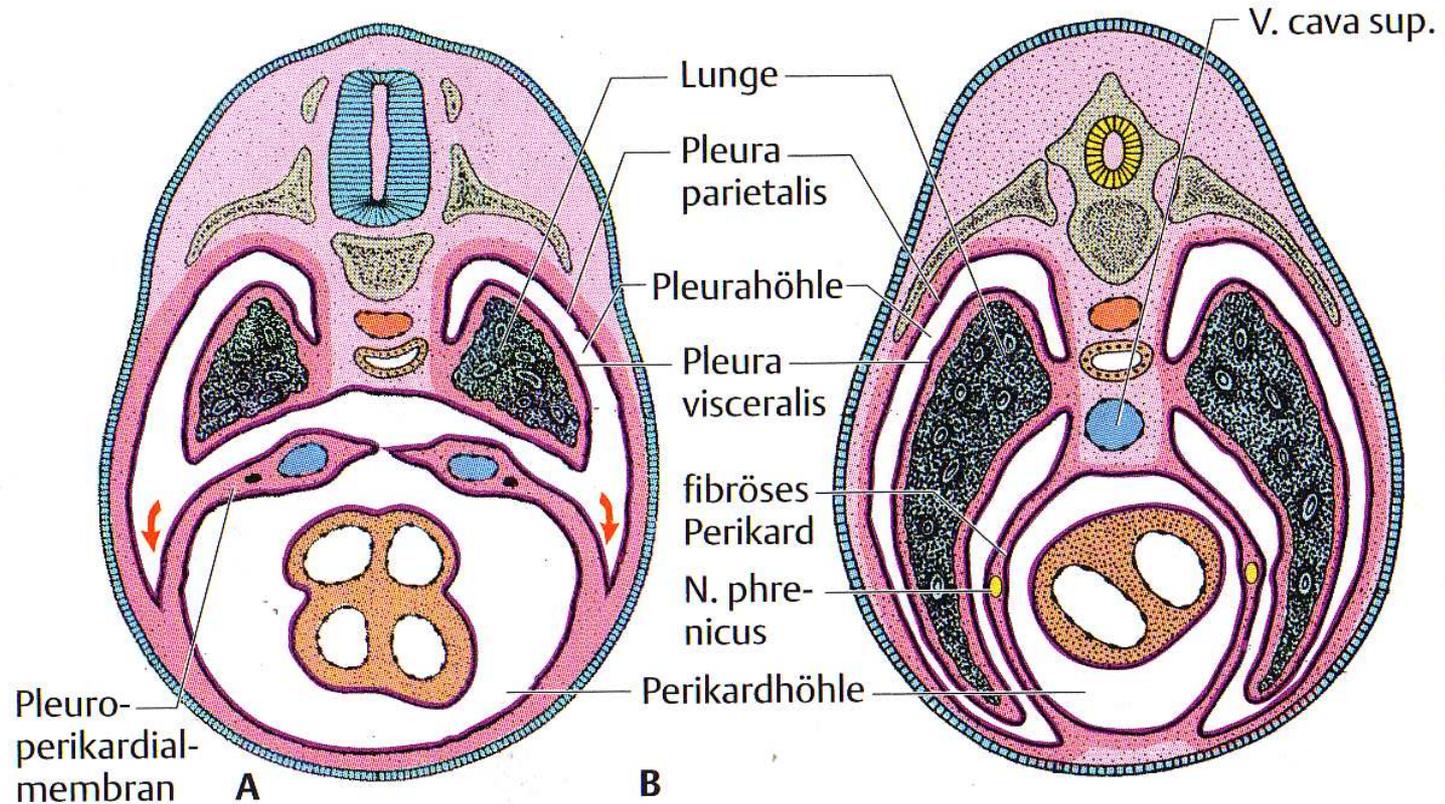


Abb. 11.4 Entwicklung der Perikardioperitonealkanäle (Zöломkanäle) zu den primitiven Pleurahöhlen und die Ausbildung der Pleuroperikardialmembranen in zwei aufeinanderfolgenden Entwicklungsstadien. **A** Der Stamm der Kardinalvenen verläuft innerhalb der Pleuroperikardialfalte. Durch die Ausweitung der Perikardioperitonealkanäle wird das Mesenchym der Körperwand in die Pleuroperikardialmembran und die definitive Körperwand aufgespalten. Die Pfeile deuten die Ausdehnung der Pleurahöhlen an. **B** Querschnitt im Bereich des Thorax. Die Pleuroperikardialmembranen sind miteinander und mit der Lungenwurzel verschmolzen. Der N. phrenicus verläuft im Bindegewebe des Perikardbeutels.

Zwerchfellentwicklung

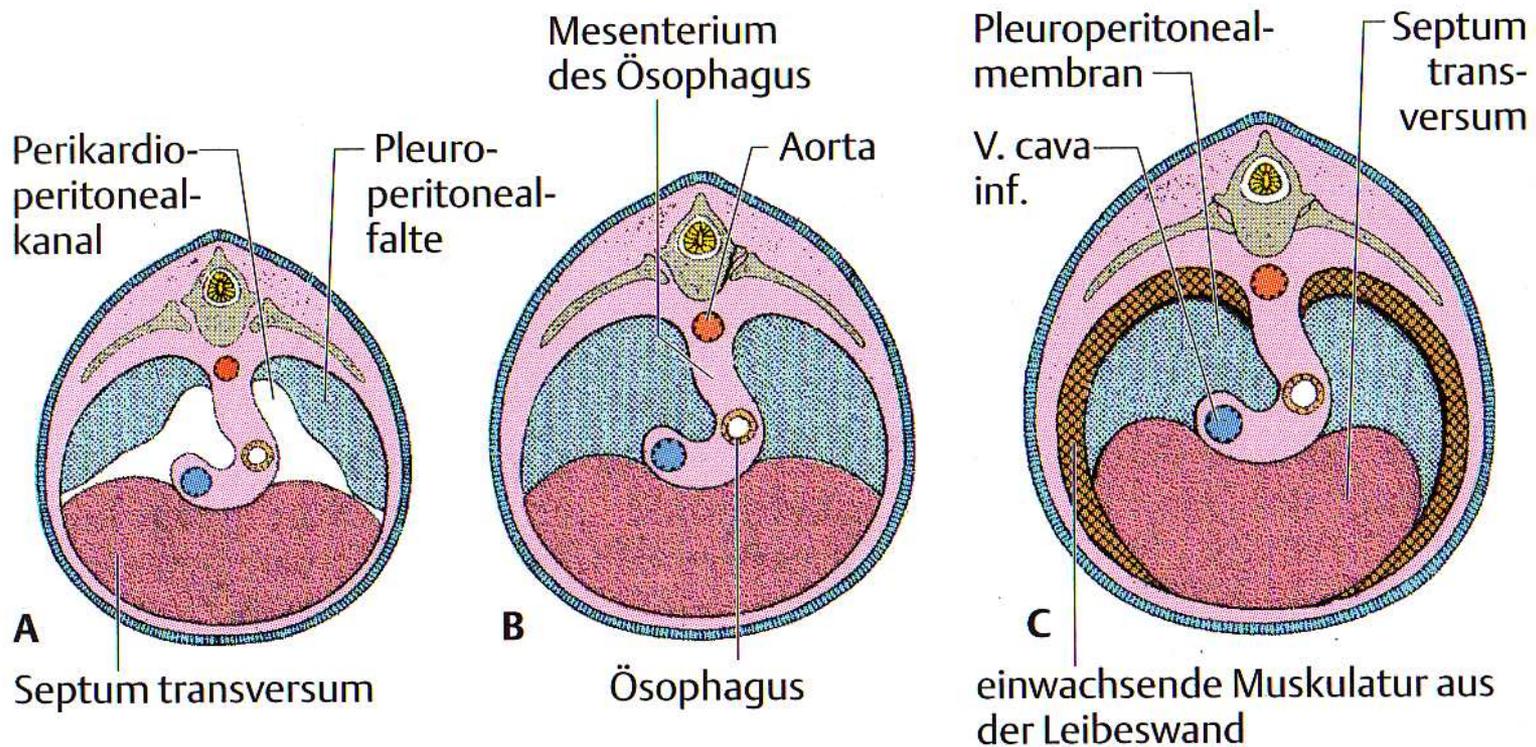


Abb. 11.5 **A** Die Pleuroperitonealfalten beginnen in der 6. Woche, die Perikardio-peritonealkanäle nach unten abzuschließen. **B** In der 7. Woche vereinigen sie sich mit dem Septum transversum und dem dorsalen Mesenterium des Ösophagus. Die Pleurahöhlen sind damit gegen die Leibeshöhle abgeschlossen. **C** Im 4. Monat schließt nach peripher noch ein Abschnitt an, der von der Leibeswand stammt und Muskelanlagen enthält.

Zwerchfellentwicklung – Lage der Leber

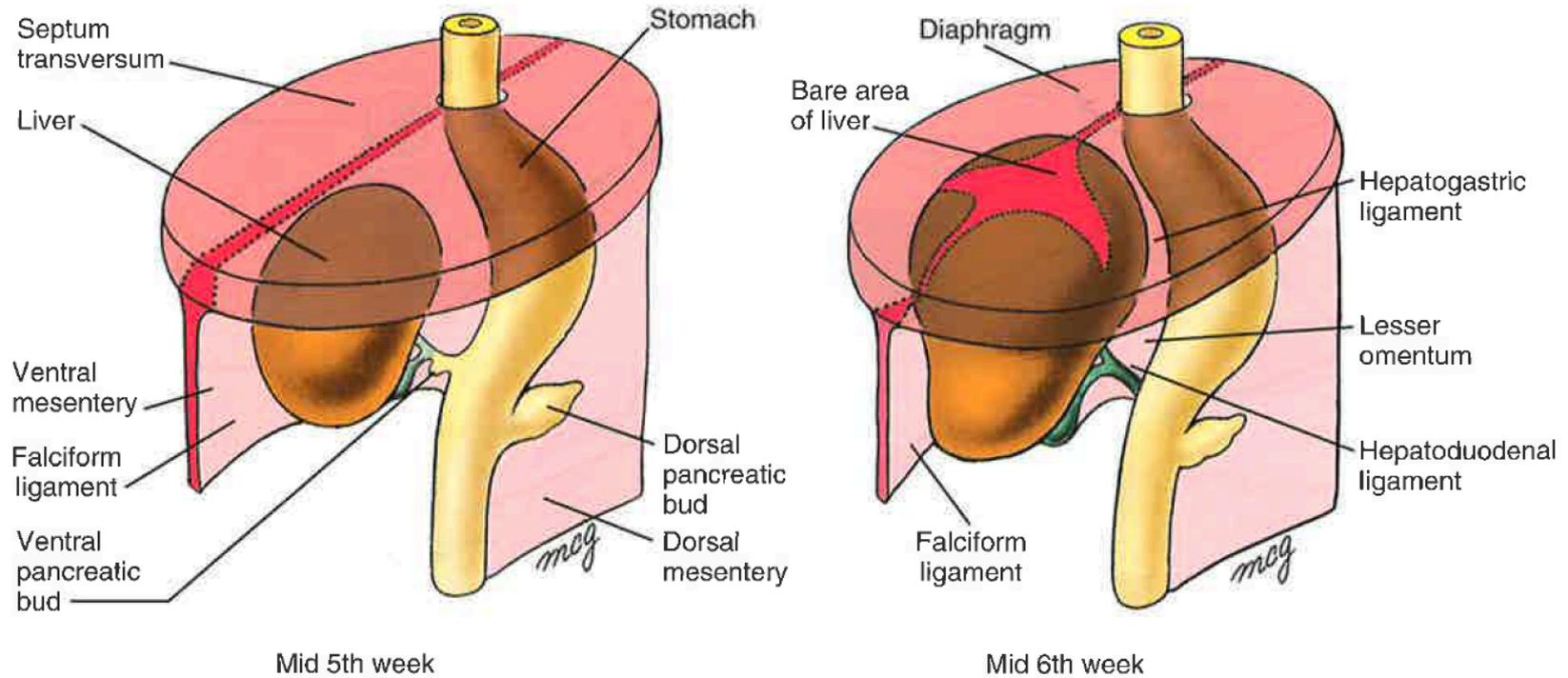
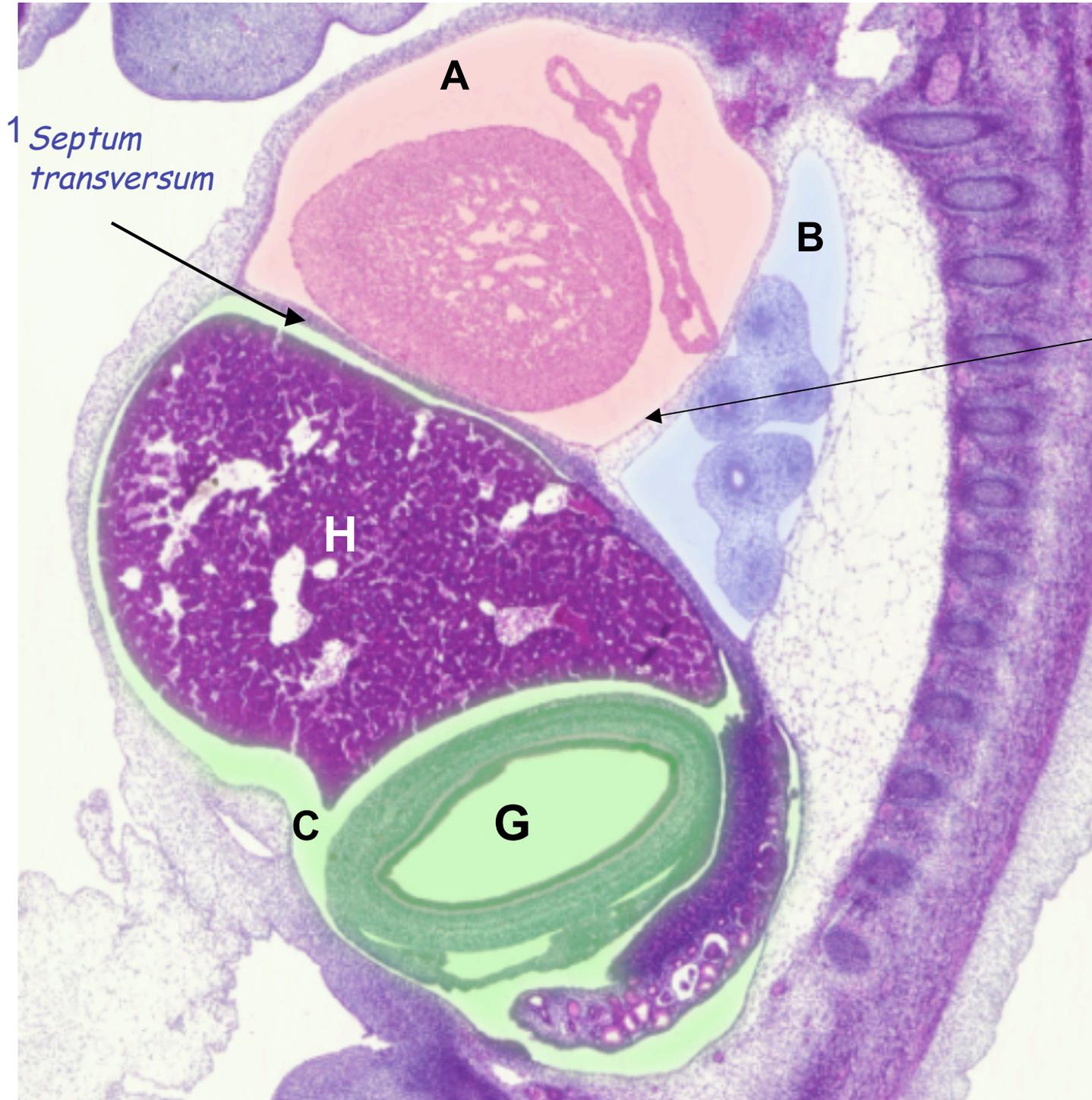


Figure 14-13. Formation of the liver and associated membranes. As the liver bud grows into the ventral mesentery, its expanding crown makes direct contact with the developing diaphragm. The ventral mesentery that encloses the growing liver bud differentiates into the visceral peritoneum of the liver, which is reflected onto the diaphragm. This zone of reflection, which encircles the area where the liver directly contacts the diaphragm (the bare area), becomes the coronary ligament. The remnant of ventral mesentery connecting the liver with the anterior body wall becomes the falciform ligament, whereas the ventral mesentery between the liver and lesser curvature of the stomach forms the lesser omentum.



1 *Septum transversum*

3 seröse Höhlen:
A – Pericardh.
B – Pleurah.
C – Peritonealh.

Plica pleuro-pericardialis
(Pleuroperikardialmembran)

Angeborene Zwerchfellhernie

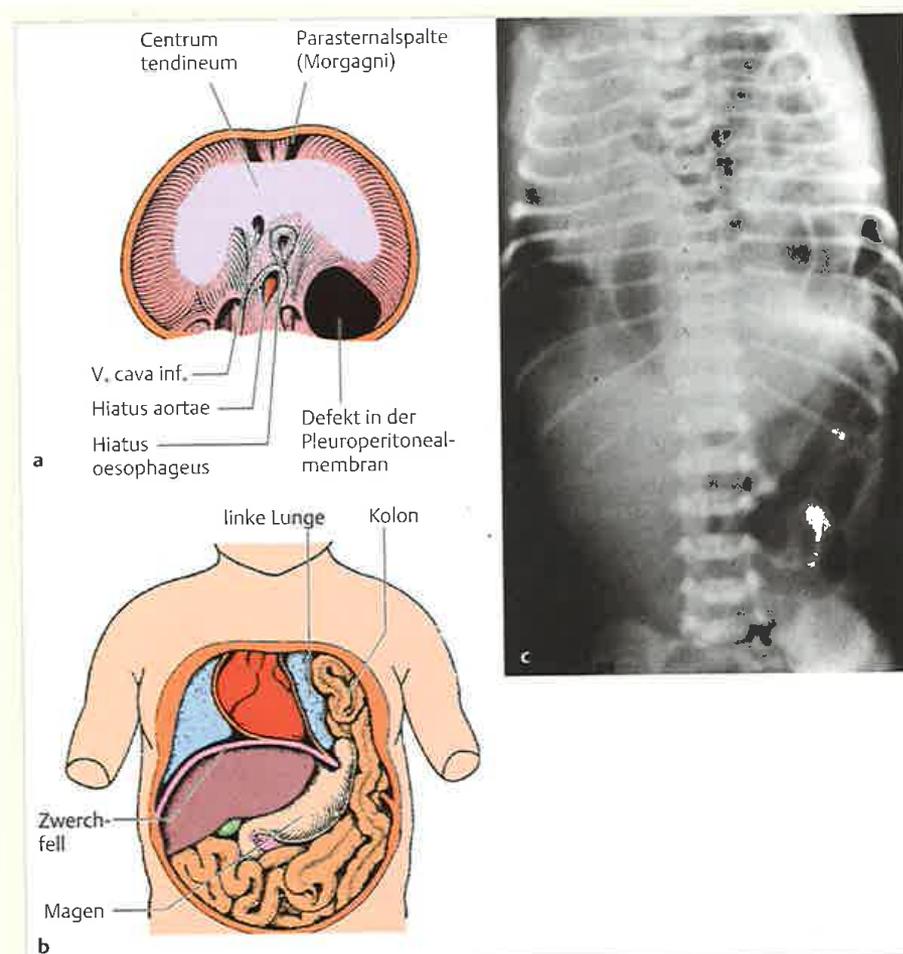


Abb. 7.7 Angeborene Zwerchfellhernie. a Kaudale Oberfläche des Zwerchfels mit einem großen Defekt in der Pleuroperitonealmembran auf der linken Seite. b Hernie mit Darmschlingen und einem Teil des Magens in der linken Pleurahöhle. Es kommt häufig zur Kompression der linken Lunge und zur Verlagerung des Herzens und des Mediastinums nach rechts. c Röntgenbild eines Neugeborenen mit einem großen Zwerchfeldefekt auf der linken Seite. Baueingeweide sind durch den Defekt in die Brusthöhle eingetreten.