



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

3D atlas of human embryology

New insights in human development

de Bakker, B.S.

Publication date

2018

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

de Bakker, B. S. (2018). *3D atlas of human embryology: New insights in human development*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

CHAPTER 8 - NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

Bernadette S de Bakker

"Studenten leren niet door osmose."

Joy de Vries, 2016

Dit proefschrift opent met een vooruitblik op de inhoud en met een algemene introductie over de embryonale periode, de eerste acht weken van de menselijke ontwikkeling (**hoofdstuk 1**). In deze periode ontwikkelt de ca. 0.1-0.2 mm grote bevruchte eicel, de zygote, zich tot een embryo van nog geen drie centimeter kruinstuittlengte. De zwangerschapsduur wordt normaal gesproken berekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie. Twee weken later vindt de ovulatie plaats en wanneer de eicel bevrucht is, begint de embryonale ontwikkeling. De embryonale periode, geteld vanaf de bevruchting, wordt opgedeeld in 23 Carnegie-stadia aan de hand van de leeftijd en uiterlijke kenmerken van het embryo. De embryonale periode omvat een groot deel van de orgaanvorming en eindigt na zestig dagen ontwikkeling (10 weken zwangerschap of ongeveer 8 weken embryonale ontwikkeling), wanneer de foetale periode begint.

In **hoofdstuk 2.1** en **2.2** introduceren wij de *3D Atlas and Database of Human Embryology*. Op basis van histologisch gekleurde coupes hebben we een digitale atlas gemaakt met veertien interactieve driedimensionale (3D) modellen van menselijke embryo's en een wetenschappelijke database die 34 embryo's uit de eerste acht weken van de menselijke ontwikkeling beslaat. Ongeveer 15.000 histologische coupes van de Carnegie-collectie zijn geanalyseerd door getrainde biomedische studenten, onder supervisie van embryologen. Wij hebben tot 150 organen en structuren per embryo geïdentificeerd en digitaal gelabeld. Dit is de eerste en grootste digitale 3D Atlas van de menselijke embryologie, die alle ontwikkelende orgaansystemen bevat.

De morfologie in deze atlas is direct gekoppeld aan de originele coupes van de embryo's in de Carnegie-collectie – een connectie die verloren dreigde te gaan bij schematische afbeeldingen in leerboeken die steeds verder van het originele substraat vervreemd raken. Deze atlas zal daarom dienstdoen als naslagwerk voor studenten, klinici en wetenschappers die zich bezighouden met de menselijke ontwikkeling of met aangeboren afwijkingen die hun oorsprong vinden in de embryonale ontwikkeling.

In **hoofdstuk 2.3** besteden we aandacht aan één van de embryo's gebruikt voor de 3D Atlas, het beroemde Heuserembryo. Toen we het Heuserembryo met twee andere stadium 8 embryo's uit de Carnegie-collectie vergeleken, bleek het twijfelachtig of het Heuserembryo wel geschikt is om als referentiemodel voor dit stadium te dienen. Het is zorgwekkend dat vrijwel alle leerboeken illustraties afbeelden die gebaseerd blijken te zijn op dit ene stadium 8 embryo, vaak zonder juiste verwijzing naar de originele referentie van Heuser.

De meeste orgaansystemen die wij tonen in onze 3D Atlas zijn vergelijkbaar met de beschrijvingen en tekeningen van de gerespecteerde embryologen van tientallen jaren geleden. Echter, na gedetailleerde bestudering van onder andere de ontwikkeling van de nier, de kieuwboogkraakbeenderen en de chorda, blijkt dat de huidige beschrijvingen van de ontwikkeling van deze organen eerder gebaseerd lijken te zijn op vergelijkende anatomische modellen van dieren in plaats van op feitelijke observaties in menselijke embryo's. Deze voorbeelden zijn verder uitgewerkt in de volgende hoofdstukken.

In **hoofdstuk 3** wordt de ontwikkeling van de meest relevante axiale structuren uitgelicht: de chorda en de neurale buis. Wij laten zien dat de definitieve chorda (**hoofdstuk 3.1**) voorafgegaan wordt in zijn ontwikkeling door de prechordale plaat, de notochordale plaat en het processus notochordale. Het processus notochordale ligt volledig ingebed in het endoderm en vormt de epitheliale notochordale plaat, die later in de ontwikkeling een "omgekeerde U-vorm" krijgt door zijn nauwe verwantschap met de neurale buis. Vervolgens komen de chordale cellen los van het endoderm om de definitieve chorda te vormen, waardoor de gepaarde dorsale aorta in de middenlijn kan fuseren tussen de chorda en de dorsale zijde van de voordarm. De beschrijvingen in moderne leerboeken tonen meer gelijkenis met de chordale ontwikkeling in kippenembryo's. In tegenstelling tot deze beschrijvingen, begint de vorming van de definitieve chorda in de mens in het midden van het embryo en breidt deze zich uit in zowel craniale als caudale richting.

Sinds de theorie over *multi-site* sluiting van de neurale buis voor het eerst werd voorgesteld in 1991 als verklaring voor voorkeurslokalisaties van neuralebuisdefecten zoals een open ruggetje, is het mechanisme van sluiting van de neurale buis aan veel discussie onderhevig. In **hoofdstuk 3.2** zien we dat er geen bewijs is voor meer dan één sluitingsplaats in menselijke of muizenembryo's; daarom stellen wij voor de aloude *single-site* sluitingstheorie van de neurale buis in ere te herstellen. Wij laten zien dat neuralebuisdefecten zich niet beperken tot specifieke voorkeurslokalisaties en verwerpen daarmee de wetenschappelijke grond voor de *multi-site* sluitingstheorie.

In **hoofdstuk 4** wordt de ontwikkeling van het urogenitaalstelsel uitgelicht. De ontwikkeling van de menselijke nier wordt over het algemeen beschreven aan de hand van drie te doorlopen stadia: pronephros, mesonephros en metanephros (**hoofdstuk 4.1**). Het meest opvallende verschil tussen pronephros enerzijds en meso- en metanephros anderzijds betreft de architectuur van het nefron, de functionele filtratie-eenheid van de nier. De pronephros bestaat uitsluitend uit niet-geïntegreerde nefrons met externe glomeruli (bloedvatkluwen), terwijl meso- en metanephros opgebouwd zijn uit geïntegreerde nefrons met interne glomeruli. Niet-geïntegreerde nefrons zijn niet geïdentificeerd in de histologische coupes van menselijke embryo's; daarom concluderen wij dat een ware pronephros ontbreekt bij de ontwikkelende mens. Het meest craniaal (hoog) gelegen deel van het amniote uitscheidingsorgaan (in reptielen, vogels en zoogdieren) wordt dikwijls foutief aangeduid als pronephros. Wij adviseren het gebruik van de term pronephros in amnioten te vermijden, tenzij alle elementen van een functionele pronephros onmiskenbaar aanwezig zijn.

Hoofdstuk 4.2 richt zich op de gonadale ontwikkeling. Uit de gonaden ontstaan de zaadballen of eierstokken. Wij stellen dat, in tegenstelling tot de sinds lang gevestigde theorie over het afdalen van de gonaden, de gonaden niet afdalen tijdens de embryonale periode. De nog ongeslachtelijke embryonale gonaden zijn langwerpige gevormde organen die zich uitstrekken vanaf het niveau van de vijfde thoracale wervel tot aan de vijfde lumbale of eerste sacrale wervel rond de veertigste dag van de embryonale ontwikkeling. Drie weken later in de ontwikkeling treft men

de bovenbegrenzing van de gonaden op het niveau van de tweede lumbale wervel, terwijl de onderbegrenzing zich nog altijd bevindt op het niveau waarop het zich op de veertigste ontwikkelingsdag bevond. Dit laat zien dat de gonaden relatief korter worden, wat ten onrechte de indruk wekt dat zij afdalen tijdens de embryonale ontwikkeling.

Hoofdstuk 5 verschaft een nieuwe en relatief eenvoudigere theorie over de ontwikkeling van het halsskelet, het hyoid-larynxcomplex. Wij zagen dat de ontwikkeling van het hyoid-larynx complex in menselijke embryo's minder gecompliceerd is dan zoals het in de leerboeken beschreven staat (**hoofdstuk 5.1**). Het lichaam van het os hyoideum (tongbeen) ontwikkelt uit een enkele groeikern, zonder duidelijke bijdragen vanuit het tweede- of derdekieuwoogkraakbeen. Het vierde- of zesdekieuwoogkraakbeen is niet gevonden in menselijke embryo's; het thyroïd- en cricoïdkraakbeen ontwikkelen zich als mesenchymale verdichtingen in de nekregio zonder relatie met het kieuwoogkraakbeen. Deze nieuwe ontwikkelingstheorie bewerkstelligt beter begrip van de ontstaanswijze van anatomische varianten van het halsskelet.

In **hoofdstuk 5.2** geven we een overzicht van de anatomische varianten van het hoogst polymorfe hyoid-larynxcomplex. Los van de kleine variaties zoals leeftijdsafhankelijke vergroeiing van de gewrichtjes van het os hyoideum en de aanwezigheid van triticeaal kraakbeen in het ligamentum thyrohyoideum laterale, werden de meeste varianten gevonden in het traject van het tweedekieuwoogkraakbeen. Wij zijn van mening dat het Eaglesyndroom en ossificatie van het ligamentum stylohyoideum beschouwd moeten worden als twee uitingen van dezelfde entiteit, bij voorkeur omschreven als 'afwijkingen van het tweedekieuwoogkraakbeen'. Aangezien sommige varianten sterk lijken op fracturen van het hyoid-larynxcomplex, benadrukken wij het belang van ons werk voor forensisch experts.

In **hoofdstuk 6** presenteren wij in ongeëvenaard detail de spieranatomie van een acht weken oud embryo in topografische relatie met het skelet en perifere zenuwstelsel. Van vrijwel alle volwassen skeletspieren van de romp en ledematen zijn de embryonale equivalenten geïdentificeerd. Hoewel embryologieleerboeken het musculaire systeem dikwijls negeren of alleen in algemene zin beschrijven, zijn er toch enkele interessante bevindingen te vermelden. De musculus pectoralis major, bijvoorbeeld, is in het embryo nog verdeeld in drie separate spierkoppen terwijl deze bij volwassenen bekend is als één enkele grote spier. De 3D reconstructies tonen opmerkelijk ver ontwikkelde extraoculaire, infrahyoidale en suprahyoidale spieren voor deze leeftijd, maar verrassend genoeg ook de afwezigheid van aangezichtsspieren waarvan beschreven was dat ze al aanwezig zouden zijn in dit stadium van ontwikkeling.

In **hoofdstuk 7 & 8** is dit proefschrift samengevat in het Engels en Nederlands en wordt het toekomstperspectief beschreven.

Hoofdstuk 9, bijgevoegd als addendum, bevat voorbeelden van het gebruik van de 3D Atlas in de kliniek en als hulpmiddel in het onderwijs. **Hoofdstuk 9.1** toont software voor echografieapparatuur die op geheel nieuwe wijze visualisatie mogelijk maakt van het complete foetale cerebrale ventrikelsysteem. Deze software maakt weergave mogelijk van structuren die men normaalgesproken niet ziet bij gebruik van standaard 2D of 3D echografiemethoden waardoor ruimschoots voor het tweede trimester identificatie en diagnose van afwijkingen van het foetale centrale zenuwstelsel mogelijk wordt. In **hoofdstuk 9.2** laten we zien dat de 3D Atlas als waardevolle bron dient in aanvulling op reeds bestaande onderwijsbronnen, om de ingewikkelde ontwikkelingsprocessen van de menselijke embryologie te onderwijzen aan (bio)medische studenten, in het bijzonder in een *blended learning* curriculum.

Toekomstperspectieven

De bevindingen beschreven in hoofdstukken 2 t/m 6 illustreren de tekortkomingen in onze kennis over de embryologie en daarmee over de oorzaken en uitingvormen van aangeboren afwijkingen. Dit proefschrift richt zich primair op de periode waarin de orgaanontwikkeling plaatsvindt, tussen week drie en acht van de embryonale ontwikkeling. Hoewel de meeste organen gevormd worden vóór de achtste ontwikkelingsweek, heeft het merendeel nog niet zijn uiteindelijke plaats en verhouding aangenomen in vergelijking met een voldragen foetus. Bijvoorbeeld het genitale systeem is verre van compleet aan het eind van de embryonale periode. Het is daarom van belang om orgaanontwikkeling verder te bestuderen in de (vroeg) foetale periode. Wij zijn de raad van bestuur en de Graduate School van het AMC dankbaar voor hun financiële steun voor het maken van een *3D Atlas van de Foetale Ontwikkeling* waardoor de voortzetting van ons onderzoek mogelijk is gemaakt. Ons belangrijkste doel is om klinici natuurgetrouwe modellen van de menselijke foetale ontwikkeling te bieden die gebruikt kunnen worden als referentiestandaard, waarop geavanceerde software op echografieapparatuur de foetale verhoudingen en volumeweergave-algoritmes kan worden gebaseerd. Hiermee hopen wij bij te dragen aan vroegere diagnostiek van aangeboren afwijkingen.