

Development of the heart and vessels in the caudal part of the human body

Citation for published version (APA):

Hikspoors, J. (2017). *Development of the heart and vessels in the caudal part of the human body*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20171205jh>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20171205jh](https://doi.org/10.26481/dis.20171205jh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting (Dutch summary)

Samenvatting

In dit proefschrift heb ik het ontstaan van de onderste holle ader, de levervaten en het hart bestudeerd. Het onderzoek is uitgevoerd op humane, muizen- en varkens embryo's die opgedeeld zijn in dunne plakjes (tussen 0,010-0,015mm dik). Deze plakjes zijn vergroot en gedigitaliseerd met een scanning microscoop. Daarna zijn deze (vergroete) plakjes weer gestapeld tot een driedimensionale vorm m.b.v. computer software ("reconstructie"). De embryo's zijn afkomstig uit bestaande historische collecties (Amsterdam, Leiden, Washington, Gent). De ontwikkeling van de bestudeerde structuren/organen vindt plaats gedurende de embryologische periode, welke ingedeeld is in 23 Carnegie Stadia. In deze indeling zijn de eerste 8 weken van de ontwikkeling van de mens gebaseerd op morfologische kenmerken in plaats van lengte-leeftijd verhoudingen. Deze classificatie is gebruikt om de ontwikkeling van de vorm van de onderste holle ader, de levervaten en het hart gedetailleerd te omschrijven (**hoofdstukken 2-6**). Hieruit bleek dat biologisch relevante overgangen gedurende de embryologische ontwikkeling samen vielen met de waargenomen overgangen op ca. 4.5 en 6.5 week ontwikkeling (**hoofdstuk 1**). Verder zijn onze omschrijvingen onderbouwd met metingen, waarbij gebieden met een verschillend groei patroon geïdentificeerd werden in het embryo. Doordat sommige structuren nauwelijks en de meeste andere structuren exponentieel in volume toenamen, m.a.w. een vaste groeifractie kenden, lijkt de differentiële groei de oorzaak te zijn voor de vorm die het lichaam krijgt. Om de betrouwbaarheid van de resultaten te waarborgen is de gebruikte methode vergeleken met andere methoden om structuren in embryo's zichtbaar te maken en is de nauwkeurigheid van de metingen kritisch bekeken in **hoofdstuk 7**. Verder zijn alle resultaten door het gebruik van modellerings-software toegankelijk gemaakt in de vorm van interactieve driedimensionale modellen voor personen met een biomedische interesse.

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de veranderingen in ontwikkeling waarbij 4.5 (CS14) en 6.5 (CS18) weken ontwikkeling als kritische overgangen in ontwikkelingsfase naar voren zijn gekomen. Wij hebben naar biologisch relevante argumenten gezocht voor de interpretatie van deze twee waargenomen overgangen. Hieruit volgde dat het percentage van de dagelijkse groei veranderde op beide tijdstippen. De eerste transitie valt samen met het einde van het 'fylotypisch stadium'. In dit stadium is het bouwplan van gewervelden aangelegd en zichtbaar geworden. De tweede transitie wordt gekenmerkt door het zichtbaar worden van volwassen kenmerken in de architectuur van vele structuren. Waarschijnlijk niet toevallig worden buideldieren en vogelbekdieren op dit tijdstip geboren.

S

In **hoofdstuk 2** is de ontwikkeling van de onderste holle ader en azygos ader opnieuw bestudeerd. Er zijn nog steeds verschillende concepten in omloop die in tekstboeken en bij het verklaren van aangeboren afwijkingen in de kliniek gebruikt worden. Deze concepten waren gebaseerd op het toekennen van een naam aan een bloedvat op basis van de topografische ligging daarvan in het lichaam in plaats van de oorsprong van dat vat. Het deel van de onderste holle ader onder de lever en de azygos ader ontwikkelen uitsluitend uit de achterste cardinale vaten. De veranderingen in positie van deze vaten die plaatsvinden tijdens de ontwikkeling worden veroorzaakt door de groei van onderliggende organen zoals de longen, bijnieren, oernieren en definitieve nieren.

De ontwikkeling van de onderste holle ader en azygos ader in de mens is in **hoofdstuk 3** vergeleken met die van muizen en varkens. De achterliggende reden is de voortdurende discussie over de mate waarin de oernieren van invloed zijn op de ontwikkeling van deze aderen. De ontwikkeling van de oernieren is vrijwel afwezig in muizen, terwijl de oernier in het varken zeer goed ontwikkeld is en de grootte van de embryonale lever benadert. De mens vormt een intermediair wat betreft de oernier ontwikkeling. Wij hebben kunnen vaststellen dat de additionele aderen die ontstaan in de oernier van het varken slechts tijdelijke aanpassingen zijn om dit orgaan van een optimale doorstroming te voorzien en dat zij niet tot veranderingen in het 'bouwplan' van de onderste holle ader en azygos ader leiden.

Hoofdstuk 4 beschrijft het ontstaan en de eindbestemming van de dooierzak (vitelline) en navelstreng (umbilicale) aderen in de mens, de muis en het varken. Er heerste onduidelijkheid over het verloop van deze vaten in de richting van het hart en hun bijdrage aan de definitieve aderen in de lever. Uit onze analyse blijkt dat beide bloedvaten (aan iedere kant van het lichaam) eerst samen één vat vormen en pas daarna uitmonden in het hart. Het bestuderen van de muis en het varken bleek een zeer gelukkige keuze omdat hun gelobde lever het toestond te concluderen dat de dooierzak en navelstreng aderen door verschillende delen van de lever lopen. Daardoor werd het ook gemakkelijker vast te stellen welke vaten daarna als links-rechts verbindingen ontstonden om de toevoer van bloed aan de linkerzijde van de lever te koppelen aan de afvoer van bloed aan de rechterzijde. Deze beschrijving wijkt duidelijk af van de 'bekende' uitleg in tekstboeken, waarbij de dooierzak aderen geheel uiteenvallen tot een netwerk alvorens weer leveraderen te vormen.

In **hoofdstuk 5** is het ontstaan van de takken van de poortader (portale) en leveraderen (hepatische) binnen de lever bestudeerd. Het verdelingspatroon van de aanvoerende portale aderen verschilt in de linker en rechter helft van de lever en lijkt samen te

hangen met hun oorsprong uit respectievelijk de navelstreng- en de dooierzak ader. Kort na het ontstaan van de portale vaten ontwikkelden zich ook de afvoerende leveraderen. De leveraderen volgen een redelijk voorspelbaar patroon in de periferie (de “lobben”) van de lever, maar vertonen veel variatie vlak bij hun uitmonding in de onderste holle ader. Op 6.5 weken ontwikkeling heeft het vertakkingspatroon van de poortader en de leveraderen zijn definitieve verdeling bereikt.

In **hoofdstuk 6** presenteren wij met de ook in eerdere hoofdstukken gebruikte aanpak een gedetailleerde driedimensionale weergave gevormd van de hartontwikkeling bij de mens. Deze serie 3D-modellen is bedoeld om de hartontwikkeling ook ruimtelijk toegankelijk te maken voor niet-morfologen, zoals medici en onderzoekers. Tussen de 3.5 en 6.5 weken ontwikkeling, die wij nu beschrijven, zijn 4 fasen in de hartontwikkeling te volgen: 1) vorming van de hartbuis, 2) vouwing van de hartbuis, 3) vorming van boezems en kamers, en 4) opdeling van boezems en kamers in linker en rechter harthelften.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 7** de betrouwbaarheid en mogelijkheden van verschillende 3D-methoden kort bediscussieerd. Er zijn 3 eisen gesteld waar een 3D-methode voor het bestuderen van embryologie aan moet voldoen. Zo moet het oplossend vermogen van de aanpak 10-20 micrometer (de grootte van één cel) zijn. Voorts moet de methode redelijk grote structuren zichtbaar kunnen maken. Een embryo van 8 weken is bijv. al ~30 mm lang. Ten slotte moet de vorm van het gereconstrueerde embryo een kopie zijn van het origineel. De door ons toegepaste methode, het wederopbouwen van een embryo uit dun gesneden plakjes, voldoet ruim aan de eerste 2 criteria. De eis betreffende de vorm van een embryo is lastiger en vereist een methode om de reconstructie en het origineel te vergelijken. De foutmarge van de positie van dezelfde structuur in opeenvolgende plakjes in de reconstructie blijkt bij nauwkeurig werk vergelijkbaar met die tussen 2 plakjes en dus acceptabel te zijn. De nauwkeurigheid waarmee dezelfde structuur enkele malen door dezelfde persoon of door verschillende personen wordt weergegeven ligt ook in dezelfde orde van grootte.