

# Development of the caudal part of the human embryo

## Citation for published version (APA):

Kruepunga, N. (2022). *Development of the caudal part of the human embryo*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220517nk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2022

## DOI:

[10.26481/dis.20220517nk](https://doi.org/10.26481/dis.20220517nk)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Development of the caudal part of the human embryo

## Proefschrift Nutmethe Kruepunga

### Nederlandstalige samenvatting

Gegeven de nog immer dalende aandacht voor de voorgeboortelijke ontwikkeling van de mens in het medisch curriculum, en de mogelijke rol daarbij van het ontbreken van ook maar enigermate natuurgetrouwe afbeeldingen van de organen van embryonen gedurende cruciale fasen in hun ontwikkeling heeft de Maastrichtse onderzoeksgroep “Ontwikkelingsanatomie van de mens” zich tot doel gesteld deze leemte te vullen. Het onderste deel van het lichaam, met name buik en kleine bekken, komt er in de gangbare tekstboeken bekaaid vanaf. Het onderzoek van de ontwikkeling van de cloaca, de extrinsieke innervatie van midden- en achterdarm, en de ontwikkeling van de grensstreng dat in dit proefschrift wordt beschreven is derhalve bedoeld om bij te dragen aan een topografische atlas van de mens in wording. Onze doelstelling is om iedere belangwekkende structuur van een biografie te voorzien. Onzes inziens faciliteert zo’n biografie van anatomische structuren, mits nauwkeurig en daardoor begrijpelijk, het eigen maken (‘leren’) ervan en vormt het een goede basis voor het ontwikkelen van functioneel effectieve interventies.

In **hoofdstuk 1** (“Introduction”) worden de uitdagingen voor de boven uiteengezette doelstelling kort besproken. Het voorgeboortelijke anatomie van de mens lijkt ingewikkelder dan die van de volgroeide mens doordat structuren en organen groeien, maar niet allemaal even snel, m.a.w. de groei is differentieel en niet proportioneel. De resulterende veranderingen in vorm moeten in een tijdlijn worden vastgelegd, waarbij de veranderingen niet alleen in woorden, maar ook in ruimtelijke afbeeldingen zichtbaar moeten worden gemaakt. Om de (zelf-)studie te bevorderen moeten deze gegevensdragers zo mogelijk interactief te benaderen zijn. Ook moeten tekst en afbeeldingen gemakkelijk aan te passen zijn om de presentatie regelmatig te kunnen actualiseren.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de ontwikkeling van de cloaca in de mens. In ‘lagere’ gewervelde dieren is de cloaca (‘riool’) een ruimte waarop de achterdarm, de urinewegen, en de geslachtsgangen uitmonden, en van waaruit de respectieve producten uitgescheiden worden. Hoe de cloaca in zoogdieren onderverdeeld wordt in een urogenitale en een anorectale passage is nog steeds controversieel. Gebrek aan eenstemmigheid bestaat met name over de afgrenzing en daardoor de rol van het weefselschot tussen beide passages. Wij hebben dit probleem opnieuw bestudeerd met een kwantitatieve driedimensionale benadering in humane embryonen tussen 4 en 10 weken ontwikkeling (6-12 weken zwangerschapsduur). Digitale kopieën van de in dunne plakken gesneden embryonen die de basis voor ons onderzoek vormen, zijn afkomstig van de historische verzamelingen van de anatomische instituten van de Universiteit van Leiden, Amsterdam, Nijmegen en Göttingen. Voor reconstructie van de plakken tot driedimensionale structuren werd het Amira software pakket gebruikt, terwijl de ruwe oppervlakken van deze reconstructies met het Cinema4D software pakket werden gladgestreken. Afstanden tussen oriëntatiepunten werden met de Amira software berekend. Onze belangrijkste bevindingen zijn dat er een uitgesproken groeiverschil is tussen de snelgroeierende middelste en voorste delen van

de cloaca en het langzaam tot niet groeiende bovenste en achterste deel. De ingang van de Wolffse gangen naar de cloaca bleek een stabiel oriëntatiepunt met een zich niet wijzigende positie ten opzichte van heiligbeenwervel S3. Door de geringe groei van het bovenste deel van de cloaca lijkt het alsof de ingang van de Wolffse gangen zich naar boven beweegt, terwijl de vrijwel afwezige groei van het achterste deel van de cloaca ertoe leidt dat de ingang van de achterdarm zich van boven naar achter in cloaca verplaatst. Deze positieverandering van de achterdarm van één die in het verlengde van de cloaca ligt naar één die haaks op de cloaca staat heeft de tijdelijk bestaande plooien van Rathke tot gevolg. Door de blijvende voor-achterwaartse groeiverschillen recht het gekromde uiteinde van het embryo zich en neemt het bindweefsel tusschen het groeiende voorste deel van de cloaca, de urogenitale sinus ('holte'), en de achterdarm een toenemend verticale positie aan. Dit schot staat bekend als het urorectale septum van Tourneux, en scheidt de urogenitale sinus en de achterdarm. De voor-achterwaartse groeiverschillen verdelen de cloacale membraan eveneens in een goed ontwikkeld voorste deel, de urethrale plaat, en een klein en dun achterste deel, de cloacale membraan in engere zin. Dat achterste deel scheurt op ~6.5 weken ontwikkeling open, en verschaft de urogenitale sinus en het anorectum een uitgang naar buiten. Het losse pericloacale bindweefsel groeit eveneens sneller aan de voor- dan achterzijde, hetgeen leidt tot de vorming van de genitale zwelling ('tuberculum genitale'). Het achterste deel van de cloaca verliest zijn holte vrijwel geheel rond 7 weken ontwikkeling. Of dit deel van de cloaca verdwijnt dan wel vanaf de 8<sup>ste</sup> week weer tot bloei komt is nog niet vastgesteld.

Vergeleken met het intrinsieke autonome zenuwstelsel van de darm is de ontwikkeling van het extrinsieke deel nog nauwelijks in kaart gebracht, ofschoon dat deel van het zenuwstelsel histologisch goed herkenbaar is. In **hoofdstuk 3** hebben wij deze ontwikkeling voor de buik beschreven. Het extrinsieke zenuwstelsel van de darm ontstaat uit kleine, intens kleurende neurale lijstcellen die zich eerst naar het gebied ter weerszijde van de lichaamsslagader begeven. Vervolgens begeven zij zich naar het gebied vóór deze slagader, om aldaar een uitgebreid netwerk van zenuwcellen en -vezels rondom de stam van de darmslagaders te vormen. Van hieruit breiden de autonome zenuwen zich uit langs deze slagaders richting de darmwand en maken tenslotte contact met het intrinsieke deel van het autonome zenuwstelsel. De zgn. 'Schwann cell precursors', een ondergroep neurale lijst cellen die zich op zenuwvezels verplaatsen, ontwikkelen tot de bijniermergcellen ter hoogte van de bovenste darmslagader en tot de meer compacte 'lichamen van Zuckermandl' ter hoogte van de onderste darmslagader. Het extrinsieke autonome zenuwstelsel van de darm breidt zich achtereenvolgens uit langs de bovenste darmslagader, vervolgens de middelste en tenslotte een kleine week later langs de onderste. Afgezien van een tak naar de blinde darm breiden de extrinsieke zenuwen zich pas uit langs de middelste darmslagader als de bijbehorende darmlissen zich vanuit de zgn. fysiologische navelbreuk terug naar de buikholte hebben begeven (~9.5 weken ontwikkeling). Mogelijk wordt de groei van dit deel van het autonome zenuwstelsel dus afhankelijk van de aanwezigheid van de darm in de buikholte. De ingroei van het intrinsieke autonome zenuwstelsel van de darm leidt tot differentiatie van de darmwand. Als we deze differentiatie als afgeleid kenmerk van de ingroei van intrinsieke zenuwcellen kunnen aanmerken, volgt de extrinsieke innervatie de interne met een vertraging van ~2 weken.

Natuurgetrouwe afbeeldingen van de ontwikkeling van het autonome zenuwstelsel in het kleine bekken zijn schaars. In **hoofdstuk 4** laten we de ontwikkeling van het onderste 'hypogastrische' netwerk ('plexus') zien en de verbindingen ervan met het lokale ruggenmerg en de grensstreng. We hebben het embryonale kleine bekken gedefinieerd als het gebied onder de beide navelstrengslagaders. Het embryonale bekken komt topografisch dus goed overeen met wat in de volwassen anatomie het hypogastrische gebied heet. Neurale lijst cellen zijn vanaf 5 weken ontwikkeling schuin achter de middelste heiligbeenslagader ter hoogte van de 1<sup>ste</sup> heiligbeenwervel te vinden, en een dag later ook ter hoogte van de 5<sup>de</sup> heiligbeenwervel. Naast deze slagader aangekomen vormen de neurale lijstcellen het onderste deel van de grensstreng of bewegen naar het gebied vóór de slagader, alwaar ze aan beide zijden de onderste 'hypogastrische' opeenhoping van ganglioncellen vormen. Anders dan bij de hoger gelegen autonome zenuwnetwerken vóór de lichaamsslagader, blijven beide hypogastrische opeenhopingen van elkaar gescheiden, omdat ertussen een tijdelijke uitstulping van de lichaamsholte aanwezig is. Hoewel de neurale lijstcellen in het kleine bekken zich later in de ontwikkeling naar voren beginnen te verplaatsen dan de neurale lijstcellen in de buik, komen zij tegelijkertijd op hun positie vóór de slagader aan. De bovenste hypogastrische zenuw, een uitbreiding naar onderen van de autonome darmzenuwen in de onderbuik langs de bovenste achterdarmslagader, bereikt de onderste hypogastrische zenuwcelopeenhoping slechts een dag later dan de takken naar vóren van dezelfde autonome darmzenuwen in de onderbuik het netwerk van zenuwcellen rond de onderste darmslagader bereiken. De bovenste hypogastrische zenuw splitst zich daarna op in een aantal takken die het bovenste hypogastrische netwerk zullen gaan vormen. Door de ingroei van vezels van de bovenste hypogastrische zenuw, op ~6.5 en ~8 weken ontwikkeling gevolgd door takken uit respectievelijk het lokale ruggenmerg en de grensstreng, wordt de onderste hypogastrische zenuwcelophoping omgevormd tot een netwerk van zenuwcellen en -vezels. Vervolgens wordt dit onderste hypogastrische netwerk opgedeeld in delen op de blaashals en het onderste deel van de achterdarm. De cloaca lijkt geen eigen autonome zenuwvoorziening te hebben.

Hoewel de ontwikkeling van de grensstreng al >100 jaar geleden beschreven is hebben de topografische aspecten ervan relatief weinig aandacht gekregen. In **hoofdstuk 5** beschrijven wij onze bevindingen. Verspreid liggende, intens kleurende, van de neurale lijst afkomstige zenuwcellichamen vormen beiderzijds van de lichaamsslagader langgerekte celkolommen in het hals en bovenste borstkastgebied van ~5 weken oude embryonen. Zenuwvezels die de grensstreng met het ruggenmerg verbinden bereiken de grensstrengen na ~5.5 weken ontwikkeling en komen willekeurig tussen de zenuwcellen te liggen. Na ~6 weken ontwikkeling gaan de zenuwcellen onregelmatig gevormde celophoppingen vormen op een van boven naar onderen continue streng zenuwvezels. Aan de achterzijde van deze streng zitten meer cellichamen en aan de voorzijde meer zenuwvezels. Tezamen vormen ze het beeld van een parelketting, maar de grootte en de verdeling van de parels zijn onderling opmerkelijk verschillend. De positieverandering van beide grensstrengen van naast naar schuin boven de lichaamsslagader (van 'pre-' naar 'paravertebraal') is een maatstaf om de 'primaire' van de 'secondaire' grensstrengen te onderscheiden. Om deze maatstaf te toetsen hebben we de topografische positie van de grensstrengen op wereldniveaus T2, T7, L1, en S1 vastgesteld. Na ~5 weken ontwikkeling bezetten de strengen een positie naast de lichaamsslagader. Deze

positie verandert in nek en boven in de borstkas in de 6<sup>de</sup> week, onder in de borstkas na 6 weken, en in het lendengebied na 7 weken naar 'prevertebraal'. De grensstrengen van de borstkas migreren nog verder naar achteren langs de wervelkolom naar een paravertebrale positie op ~8 weken ontwikkeling. In het kleine bekken behouden de grensstrengen hun positie naast de sacrale slagader. Ons baserend op de huidige en eerdere metingen en op de literatuur concluderen we dat het verschil tussen primair en secundair alleen het effect van differentiële groei in de verschillende delen van de wervelkolom en zijn omgeving weerspiegelt.

In **hoofdstuk 6** (General Discussion) tenslotte bespreken wij hoe differentiële groei kan leiden sterk gekronkelde topografische grenzen van structuren. We geven de grens tussen romp en bekken als voorbeeld, maar bespreken, omdat vernoemde grens weinig onderzocht is, de veel uitgebreider onderzochte grens tussen romp en hoofd. Op basis van deze literatuurstudie komen we tot de definiëring van ontwikkelingsanatomie als het beschrijven van de volwassen anatomie aan de hand van een biografie van de wording van deze structuren. Wij denken dat die wijze van presenteren kan leiden tot nieuwe, meer functionele grenzen. Equivalenten van dit voorstel kan men volop in de dagbladen vinden – een bespreking van opvattingen of bevindingen van een auteur bevat vrijwel altijd ook een korte biografie van die auteur. Tenslotte bespreken wij hoe wij de kennis die wij met deze onderzoeklijn verwerven in het onderwijslandschap kunnen invoeren. In de in dit proefschrift beschreven artikelen gaan wij uit van verklarende teksten en interactieve 3D-PDFs als output, maar waarschijnlijk zijn andere leermiddelen, zoals fysieke 3D-modellen, evenzeer nodig om het 3-dimensionale aspect van ontwikkelingsanatomie op studenten over te brengen.

Tenslotte wordt in **hoofdstuk 7** de potentiële impact van dit proefschrift en het daarin beschreven onderzoek besproken. Wij maken onderscheid in wetenschappelijk impact (publicaties en daarna citaties) en onderwijskundige impact (meer uitgebreid in hoofdstuk 6 besproken). Onder het kopje 'medische impact' komen de consequenties van het onvoldoende begrijpen van de ontwikkeling van structuren aan de orde. Wij pleiten voor modellen waarin de consequenties van storingen in differentiële groei een grotere rol spelen.