

Embryologie voor de Osteopaat

De ontogenese als ingang voor osteopathische diagnostiek en behandeling gepresenteerd in een interactieve omgeving.



'The Mystery is known only to the embryo.'
E. Blechschmidt

Auteur: Evert-Jan Ilbrink

Promotor: A. Volkers DO mro

Datum: 31 januari 2016

Afstudeeropdracht voorgedragen ter verkrijging van de titel Diploma in de Osteopathie (D.O.) van het Nederlands Academisch College voor Osteopathie.

Embryologie voor de osteopaat

**De ontogenese als ingang voor osteopathische diagnostiek en
behandeling gepresenteerd in een interactieve omgeving.**

Samenvatting

Onderstaande stelling geeft in een zin kernachtig het principe aan waar het in dit werkstuk, de ontogenese als ingang voor osteopathische diagnostiek en behandeling, om gaat.

De functie van een structuur is gelegen in de ontwikkeling van die structuur. Er is geen menselijke volwassen functie die niet al embryologisch is aangelegd. Functies ontstaan niet vanwege het doel van de functie, maar omdat de metabolische omstandigheden en ruimtelijke mogelijkheid deze creëren.

Alle functie ontstaat uit metabolische interactie. Het metabolisme is de drijvende kracht achter de groei. Het zorgt voor biochemische gradiënten en differentiatie. Met andere woorden, indien de metabolische factor in een orgaan of weefsel verstoord wordt, raakt de functie van dat weefsel belemmerd. Dit heeft zijn uitwerking op het gehele organisme.

Elk weefsel in het lichaam is onderdeel van het geheel, het ontstaat uit het geheel en is een essentiële voorwaarde in de ontwikkeling van het geheel. Elk weefsel heeft op een gegeven tijdstip die vorm en die functie die de organisatie van het geheel vereist.

Hier ligt een belangrijke aansluiting met de filosofie en werkwijze van de osteopathie.

De osteopaat zoekt naar beweging of een gebrek daaraan.

Een gebrek aan beweging geeft de osteopaat een indicatie van de functie van het weefsel. Gezond weefsel functioneert en beweegt om die functie uit te oefenen. Beweging komt van metabolische interactie.

Een osteopaat baseert zijn bevindingen op grond van palpatie van anatomische structuren via de mate van bewegelijkheid van deze structuren. In essentie komt dit neer op het observeren van de metabolische beweging ofwel de ontwikkelingskracht van het lichaam. Een kracht die bij de conceptie ontstaat en die verantwoordelijk is voor alle omstandigheden die resulteren in groei en differentiatie.

Kennis van de embryologische groei en de directe ontstaansrelaties van de organen dragen bij tot inzicht in de wijze waarop het lichaam haar metabolisme manifesteert wanneer symptomen zoals mobiliteitsverlies voelbaar zijn.

Dit werk wordt tevens aangeboden in een interactieve digitale leeromgeving.

url: <http://elearning.easygenerator.com/c1368298-a992-4e3c-ab22-68a52c4e949a>

Excerpt

The statement underneath gives a concise brief of what this thesis, the ontogenesis as entry for osteopathic diagnostics and treatment, is about. The function of a structure has its foundation in the development of that structure. There is no adult human function that has not been laid down in the embryological phase. Functions develop not because of functionality but because metabolic circumstances and spatial opportunity create these functions.

All functions develop from metabolic interaction. Metabolism is the thriving force behind growth. It creates both biochemical gradient and differentiation. In other words if the metabolic factor in an organ or a tissue is disrupted, the function of that structure is compromised. This has its effect on the complete organism. Each bodily tissue is part of the whole, it originates from the whole and it is an essential criterion in the development of the whole.

At any given moment each tissue reflects exactly that form and function that is possibly feasible at that time.

In this we find an important connection with osteopathic philosophy and approach.

The osteopath searches for movement or lack of it.

Lack of movement is an indication for the osteopath that the function of the given structure is compromised. Living tissue moves in order to be able to function.

Movement comes from metabolic interaction.

In essence an osteopath bases his findings on observation of metabolic interaction or otherwise stated the power of development of the body. A power that originates at conception and that is responsible for all circumstances resulting in growth and differentiation.

Knowledge of embryological development and the direct relations between organs derived from that genesis give insight in the way the body manifests its metabolism when symptoms as loss in movement are noticeable.

This thesis is also available as an interactive learning module on the internet.

url: <http://elearning.easygenerator.com/c1368298-a992-4e3c-ab22-68a52c4e949a>

Voorwoord

Reeds vanaf mijn jeugd heb ik interesse in alles wat er in de natuur groeit en bloeit. Ik hielp mijn moeder in de tuin met het kweken van planten. Op de middelbare school waren natuurkunde en biologie mijn favoriete vakken. Na een nautische opleiding heb ik als stuurman gevaren, een vak waarin ik veel connectie voelde met de grilligheid van de natuur.

Vervolgens kwam ik in de luchtvaartwereld terecht en moest op een andere manier mijn passie voor de natuur voeden.

Ik ben een hoveniersopleiding gaan volgen. Mijn eerste kennis op het gebied van genetica werd opgedaan met het fokken van Perzische katten, tevens heb ik in die tijd mijn bijdrage geleverd aan het maken van een computerprogramma waarbij fokprogramma's en kleurvoorspellingen gemaakt werden aan de hand van genetische overerving van kleurpatronen.

Mede vanwege mijn intensieve sportactiviteiten werd de interesse in het functioneren van het menselijk lichaam steeds groter. Ik werd sportmasseur maar wilde meer weten en kwam in aanraking met osteopathie. Ik raakte gebiologeerd door het vak embryologie vanwege de geanimeerde en inspirerende lessen van mijn embryologieleraar Rob Muts. Mijn nieuwsgierigheid naar de ontwikkelingsbiologie van de mens werd allengs groter.

Ik kwam aanraking met allerlei interessante benaderingen in dit vakgebied. Van evolutie tot genetica, van filosofie tot fenomenologie tot ontogenese. Zelfs verder dan dat, terminologie als quantumbiologie en quantummechanica kwamen voorbij. Voor mij kreeg de natuur steeds meer samenhang. Alles heeft met alles te maken. De natuur gebruikt steeds dezelfde principes en hergebruikt deze in alle denkbare vormen. Ik kwam de term encapsis tegen.

Dit was voor mij een bevestiging.

Encapsis, het herhalen van processen en structuren.

Het werd voor mij duidelijk, mijn afstudeerwerk moest gaan over embryologie.

Ontogenese, het unieke ontwikkelingstraject van een individu.

Ontogenese als ingang voor osteopathische diagnostiek en behandeling.

Ik moet als beelddenker dan zoiets in een interactieve omgeving plaatsen, want informatie uitwisseling is voor mij geen statisch proces.

Hier voor u ligt het resultaat. Een thesis, een literatuurstudie en een aanzet tot een Nederlandstalig referentiewerk voor humane ontogenese. Een aanzet voor een Nederlands referentiewerk voor studenten, docenten en osteopaten dat tevens toegankelijk is via een interactief digitaal medium.

Dat was en is nog steeds mijn ambitie.

Ik dank alle omstandigheden die ertoe hebben bijgedragen om tot dit project te komen. Ik dank de omstandigheden die tot deze thesis hebben geleid.
Met name mijn vrouw die ongelofelijk veel geduld geïoefend heeft en voor mij het redigeerwerk heeft gedaan.
Ik dank mijn promotor Arjen Volkens voor zijn coachende woorden, zijn wijze tips en zijn niet aflatende enthousiaste constructieve bijdragen.

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	1
Excerpt	2
Voorwoord	3
Introductie.....	8
H1 Embryologie voor de osteopaat.....	13
Introductie	13
Intermezzo: Genetica.....	14
H2 Fertilisatie en implantatie.....	19
Vorming van Gameten	19
Ovulatie en Fertilisatie, de eerste fasen	22
De tubulaire migratie	25
Blastulatie, de eerste delingen	26
Carnegie stages 1-4	27
Hatching en Nidatie.....	29
Het adplantatie en implantatie proces wordt nidatie genoemd.	29
Intermezzo: Biodynamisch groeiprincipes.....	30
Amnion.....	34
Kiemschijf.....	35
Intermezzo: Schematisch overzicht van de opbouw van het baarmoederslijmvlies tijdens de menstruele cyclus en tijdens de conceptie. 41	
Carnegie stages 5-6	44
H3 Gastrulatie.....	46

Intermezzo: Migratie van cellen, de terminologie	46
Carnegie stages 7-8	54
H4 Neuralatie.....	56
De metamerisatie	58
Carnegie stages 9-13	61
H5 Delimitatie	64
Carnegie stages 14-23	66
H6 Ontwikkeling van organen	69
De relatie tussen hersenen, hart en lever	69
Intermezzo: Encapsis	70
Het ontstaan van het eerste vatenstelsel.....	72
Intermezzo: De rol van de placenta in de embryonale voeding	72
De aanleg van het centraal zenuwstelsel en zijn periferie	75
Neurale lijst	75
Ontstaan van sensorische zenuwen.....	78
Het ontstaan van de motorische neurieten	80
Duramater	82
Aanleg van het hart.....	86
Aanleg van de lever	90
Intermezzo: De driedeling van de oerdarm	92
Vorming van het aangezicht.....	92
Intermezzo: Geen somieten in het cranium.....	94
Ascensus en descensus.....	95

Transversale groei	98
Intermezzo: De opkomst van elektronische beeldvorming	100
H7 Osteopathische betekenis	104
Intermezzo: Spierfunctie	107
H8 Conclusie	110
Appendix	111
1. Embryologische derivaten in een overzicht	111
2. Een How To voor de digitale leer omgeving	111
3. Aanbevelingen voor het aanleggen van een digitale leer omgeving	112
4. Complete bibliografie.....	113
Bibliografie.....	114

Introductie

Motivatie

De belangrijkste reden voor dit werkstuk voor mij is om een Nederlandstalig referentiewerk te publiceren over embryologie met een holistische kijk, welke een overzicht geeft over de verandering van vorm en functie van de menselijke conceptus vanaf bevruchting tot aan de staat waarin alle onderdelen in het menselijk lichaam in aanleg aanwezig zijn.

Naar mijn mening is het wenselijk dat er meer aandacht wordt besteed aan embryologie in het osteopathie onderwijs. Ik denk dat diepgaand begrip van de embryologie een voorwaarde is voor inzicht in de diagnostische en therapeutische vaardigheden in de osteopathie.

Deze afstudeeropdracht behelst tevens het bieden van een interactieve digitale leeromgeving betreffende de studie in de embryologie in het kader van het onderwijs in de osteopathie.

Dit document is de papieren uitgave daarvan, in de elektronische versie van dit document staan interactieve internetlinks.

De interactieve leeromgeving kunt u vinden via dit url:

<http://elearning.easygenerator.com/c1368298-a992-4e3c-ab22-68a52c4e949a>

In het kader van deze afstudeeropdracht is vanwege de uitgebreidheid van het onderwerp een keuze gemaakt in de embryologische structuren die behandeld worden.

In de tekst wordt aangegeven wanneer een bepaald onderwerp buiten de kaders van de thesis valt.

Ik heb een keuze gemaakt voor het volgende:

De algemene embryologie wordt behandeld met de Carnegie stages als leidraad, vervolgens vindt er een verdieping plaats in de relatie tussen lever, hart en hoofd. Waarbij het hoofd een tweedeling kent in neurale en viscerale oorsprong.

Werkwijze

De nadruk wordt gelegd op de volgende drie osteopathische principes.

Het 1^e principe van het osteopathisch concept, '*het menselijke organisme is een biologische eenheid*'.

Vanuit de embryologische ontwikkeling wordt extra nadruk gelegd op het behoud van de eenheid in tegenstelling tot beschrijving in stelsels, zoals in de meeste literatuur.

Het 2^e principe van het osteopathisch concept, '*structuur en functie zijn wederkerig afhankelijk van elkaar*'.

Nadruk wordt gelegd op het fenomeen dat de functie de structuur creëert.

Hierdoor kan een biodynamische kijk ontwikkeld worden op het ontstaan van structuren zoals spier, fascia, ligament, orgaan, vlies.

Nadruk ligt in het gevolg hiervan, namelijk dat de structuur richting geeft aan de functie en dat de functie die ontstaat zijn weerslag op de verdere ontwikkeling heeft.

In de meeste literatuur is de functie van een structuur hetzij taxonomisch hetzij categorisch vastgelegd.

Het 3^e principe van het osteopathisch concept: '*er is altijd evenwicht en zelfregulatie*'.

In ieder willekeurig ontwikkelingsstadium is evenwicht in vorm, functie en regulatie.

Ieder stadium is belangrijk, hoever het ook van de uiteindelijke 'functie' af ligt.

De werken en de filosofie van dr. Erich Blechschmidt spelen hierin een sleutelrol.

Er wordt een schets gemaakt van de algemene embryogenese van dag 1 t/m begin achtste week van de ontwikkeling. Hierna is het embryo geheel compleet en wordt foetus genoemd, en zal alleen nog maar uitgroeien naar volwassen stadia.

Onder biodynamisch groei-ontwikkeling versta ik het volgende.

De embryologische ontwikkeling wordt niet op basis van genetische factoren maar op basis van biologisch dynamische groeibewegingen verklaard.

Hierbij blijkt dat de conceptus gedurende de gehele ontwikkeling afhankelijk is van voorgaande groeibewegingen en dat daarbij alle weefsels te allen tijde het resultaat zijn van de gehele ontwikkeling.

Dit gezegd hebbende stuit ik meteen op het feit dat er weinig wetenschappelijk referentiemateriaal is dat uitgaat van een holistische biodynamische ontwikkeling

in de embryologie.

De tendens in de ontwikkelingsbiologie is dat men op genetisch niveau zoekt naar instructies dan wel precursors of dirigerende factoren die bepalen hoe en op welk tijdstip welk onderdeel waar aangelegd wordt.

In de biodynamische kijk daarentegen wordt ervan uitgegaan dat de genen in de cel nuclei reageren op signalen van de omgeving. De omgeving bepaalt wat er nodig is en de genen worden geïnstrueerd om bepaalde eiwitten te maken.

Natuurlijk zijn de zaken wel wat genuanceerder, maar feit is dat in de ontwikkelingsbiologie weinig oog is voor een holistische benadering. Synchroniciteit in de ontwikkeling en daarmee de beïnvloeding van het ontwikkelingsmilieu in zijn geheel, wordt daardoor onderbelicht.

De belangrijkste referenties voor de biodynamische kijk op de prenatale ontwikkelingen in dit werk zijn, (Blechschildt, 1979; Freeman & Blechschildt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004; Gasser & Blechschildt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012).

Daarnaast zijn waar nodig andere bronnen geraadpleegd om gestelde hypothesen te toetsen.

Referenties voor de reguliere kijk zijn met name het standaard werk van (o'Rahilly & Müller, 1987; Hinrichsen, 1993; Moore, Persaud, & Torchia, 2013; Schoenwolf, Bleyel, Brauer, & Francis-west, 2009; Carlson, 2015; Sadler, 2015; Rohen J. L.-D., 2011).

Daarnaast is het internet een zeer rijke bron van goede en minder goede informatie. De belangrijkste zijn (Hill M.) UNSW Australië

http://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Main_Page

en (Gasser, Atlas of Human embryo's, 1975),

http://www.ehd.org/classics/gasser_ch5.php

In elk geval zijn alle bronnen wetenschappelijk gefundeerd.

Het raamwerk voor dit werkstuk is de chronologische opbouw volgens de Carnegie stages in de eerste vijf hoofdstukken. In hoofdstuk 6 volgt een beschrijving van de ontwikkeling van lever, hart en hersenen aan de hand van de biodynamische groeiprincipes. Hoofdstuk 7 bevat de integratie met de osteopathie.

De Carnegie stages zijn gedefinieerd in 23 fasen tot de 8^{ste} week van de ontwikkeling. Per fase wordt een aantal ontwikkelingsstadia gedefinieerd. Hierbij wordt al duidelijk hoeveel structuren er synchroon ontwikkelen binnen het embryo .

Dit werkstuk gaat er vanuit, en dat is in lijn met de biodynamische

ontwikkelingsinzichten, dat het embryo vanaf dag 1 een totaal geïntegreerd levend organisme is.

Dit kan ook niet anders, want alles ontstaat uit die ene bevruchte eicel, die zich gaat delen.

De omstandigheden zullen uitwijzen wat er in de loop van de tijd van de nakomelingen verwacht wordt.

Structuur

Verwijzingen naar literatuur zijn zoals in wetenschappelijke werken gebruikelijk. Indien een statement of een betoog in een tekst geverifieerd wordt aan boeken of wetenschappelijke studies, dan staat tussen haakjes de naam van de auteur, het jaartal van het werk en in geval van een onderzoek de titel. Bij verwijzing naar meerdere auteurs betreffende het onderwerp zullen alle auteurs met een ; gescheiden worden. De complete informatie wordt terug gevonden in een referentie lijst per hoofdstuk en aan het eind van dit werk in een bibliografisch totaaloverzicht, De overzichten worden gepresenteerd volgens het APA sixth edition model.

Citaten worden gevolgd door tussen haakjes de naam van de auteur, de titel van het referentiewerk en de pagina.

Afbeeldingen worden waar mogelijk voorzien van originele bron. Een aantal afbeeldingen heb ik aangepast met tekst, kleur en groeirichtingen ter verduidelijking.

De digitale leeromgeving wordt beschikbaar gesteld via een internet URL.

Deze leeromgeving beschrijft:

- De carnegie stages / embryogenese in beknopte vorm
- De doelstellingen van het leerproces per stadium
- De verbinding naar het osteopathisch concept per stadium
- Toetsing van het geleerde (alleen Hoofdstuk 1 in de digitale leer omgeving)
- De therapeutische betekenis.

Binnen de leeromgeving is een interactieve verwijzing naar bestaande websites, literatuur en beeldmateriaal.

In de appendix staan aanbevelingen en een how-to met betrekking tot de digitale leeromgeving.

Kritische analyse en zelfreflectie

Dit werkstuk is behoorlijk ambitieus, daartegenover staat dat ik zowel passie heb voor het vak embryologie als ook affiniteit met overdracht van kennis en digitale technieken.

Als ik kritisch naar mezelf kijk is dit een methode die bij mij past en ik ben er van overtuigd dat een digitale leeromgeving voor elke opleiding een speerpunt moet zijn aangezien leerlingen tegenwoordig opgroeien met de digitale snelweg als wezenlijk onderdeel van hun persoonlijke, sociale en economische leven.

Het kiezen van een digitale leeromgeving is lastig omdat er veel opties zijn. Ik had een prachtige optie gevonden via INKLING Habitat die in een zeer interactieve omgeving een gratis mogelijkheid bood om vorm te geven en te publiceren zolang dit niet commercieel werd. Deze omgeving wordt door een groot aantal commerciële interactieve medische publicaties gebruikt. Deze optie is door strategische wijzigingen van het bedrijf sinds medio 2015 niet meer beschikbaar. Ik moest dus uitwijken naar een alternatief. Met interactiviteit en eenvoud van bediening in het achterhoofd heb ik verschillende mogelijkheden onderzocht.

- Digitale leeromgevingen gaan bijna altijd gepaard met kosten. Ik heb wel een mogelijke kandidaat in de vorm van easy generator op het oog, die een gratis basispakket biedt.
- Een e-book constructie. Er is veel mogelijk echter geen interactieve toetsing.
- Microsoft Word documenten met actieve internetlinks, zoals dit document. Deze vorm heeft geen ruimte voor interactieve toetsing.

Een andere kritische noot naar mezelf is dat ik heel veel tijd heb gependeed aan verzamelen en denken over een structuur zonder daadwerkelijk te beginnen met schrijven.

Het voordeel hiervan echter is wel dat ik meer boven de materie ben komen staan en dat mijn horizon breder maar zeker ook helderder werd met betrekking tot ambities en afbakening.

Dit betekent dat ik interessante gebieden als fenomenologie, quantumbiologie, quantummechanica en fylogenetische ontwikkelingen buiten de kaders moet houden, hoewel ik zeer geïnspireerd ben door onder andere Jaap van der Wal die mooie relaties weet te leggen tussen de ontwikkelingsstadia van het embryo en zijn omgeving.

Ook deze vakgebieden inspireren mij om me verder te verdiepen in de embryologie.

H1 Embryologie voor de osteopaat

De student neemt kennis van de cursusinhoud en de drie osteopathische principes die ook in de embryologie geldig zijn.

Introductie

Dit werkstuk behandelt de embryologie voor de opleiding osteopathie.

Dat wil zeggen, embryologie zoals die in vele reguliere tekstboeken voorkomt, maar ook de biodynamische aspecten. Er zal ruimte zijn voor de fenomenologische en filosofische aspecten, en de implicaties die embryologische relaties hebben voor de osteopathische handelswijze.

Hiermee verband houdend worden de drie osteopathische principes gewaarborgd.

1. De mens is een ondeelbare biologische eenheid.
2. Structuur en functie zijn wederkerig afhankelijk van elkaar.
3. De mens is een zelfregulerende eenheid.

Strikt genomen behelst embryologie de studie van de conceptus (bevruchte eicel) tot aan het einde van de zevende, begin van de achtste week van ontwikkeling. Hierna spreken we niet meer van een embryo maar van een foetus.

De criteria hiervoor zijn min of meer gelegd in de primaire aanleg van alle orgaansystemen en de ledematen.

De mens is volledig herkenbaar vanaf het foetale stadium.

Vanaf dit stadium gaat de ontwikkeling uiteraard gewoon door en stopt ook niet bij de geboorte.

De foetus wordt levensvatbaar geacht vanaf het moment dat de longen ontwikkeld zijn (23-25 weken), [waarbij 23 weken extreem jong is maar wel levensvatbaar gebleken](#). (Quaegebeur, 2013)

In plaats van embryologie wordt de term ontwikkelingsbiologie tegenwoordig steeds vaker gebruikt.

Dit geeft eigenlijk veel beter de kaders aan.

In het kader van overzicht en structuur houd ik de [Carnegie](#) stages (CS) aan als leidraad.

De Carnegie stages geven in 23 afzonderlijke stadia de ontwikkelingsfase aan van het embryo, dat wil zeggen tot ongeveer het begin van de 8ste week in de ontwikkeling.

De dynamiek die tussen deze CS ligt belicht ik middels biodynamische aspecten. Aan het eind van de betreffende hoofdstukken benoem ik de relevante stadia. Ik besteed weinig aandacht aan genetische invloeden, hetgeen niet wil zeggen dat ik deze negeer. In tegendeel.

Intermezzo: Genetica

DNA heeft een 'genetische code' waarbij de rangschikking van de basen van de nucleïne zuren van direct belang zijn voor het samenstellen van cellulaire eiwitten.

Men heeft het vaak over instructies van de genen of het teruggrijpen op genetische informatie. Het is echter algemeen geaccepteerd dat niet het genetische materiaal zelf maar de manier waarop de genetische code wordt gedecodeerd of afgelezen door 'messengers' of wel boodschappers, het resultaat bepaalt van de te leveren eiwitketens.

Met andere woorden.

Het genen pakket is het kruidenkastje waarmee een heleboel recepten gemaakt kunnen worden. Is er een bepaald kruid niet dan zal de gevraagde combinatie voor het recept niet voorhanden zijn. Het resultaat zal dan ook niet voldoen aan de vraag, en zullen er soms anatomische of fysiologische variaties ontstaan.

Het is dus niet zo dat de genen de recepten bepalen.

Dat doet de omgeving!

De genen leveren dus de bouwsteentjes, in de cel organellen worden deze bouwsteentjes tot prefab pakketjes samengesteld zodat ze nog vervoerbaar zijn. Van hieruit worden ze getransporteerd naar de plaats van bestemming buiten de celmembraan, om daar tot grotere ingewikkelde eiwitstructuren gemodificeerd te worden.

Er zit DNA in de celkern en er zijn genetische coderingen te onderscheiden, maar deze coderingen zijn niet de verklaring voor differentiatie van cellen.

Ik noem als voorbeeld een bevruchte eicel, die totaal geen weet heeft van welke differentiaties er plaats gaan hebben.

Gedurende de embryologische groei ontstaan voortdurend nieuwe omstandigheden vanwege het feit dat de cel zich in een voedselrijke omgeving kan delen.

Door deze delingen ontstaan dynamiek- en krachtvelden.
Naarmate er meer gedeeld wordt, ontstaat er een verschil in voedingsbeschikbaarheid binnen in een celcluster en aan de rand daarvan.

Er ontstaat asymmetrie in de celdelingen waardoor er vormveranderingen en bewegingen ontstaan.

Dit veroorzaakt in het organisme een interactie van druk-, schuif- en trekkrachten die elkaar opvolgen, en steeds weer aanpassingen veroorzaken waarbij het schijnbaar niet anders kan dan een menselijke blauwdruk volgen.

Iets waar nog geen verklaring voor gevonden is.

Laat dit in deze bewerking een mysterie zijn en blijven.

Er vindt in deze processen een biochemisch krachtenspel plaats van signaal/transmitter stoffen en responders met daarbij samenhangende biochemische aanpassingen.

De DNA synthese valt buiten beschouwing van dit werk.

De vraag naar bouwstoffen wordt bepaald in een wereld waar beweging is, waar stroming is of waar hoge druk of juist hoge trekkrachten heersen. In al deze verschillende omstandigheden heb je andere materialen nodig, waar genen de grondstoffen voor leveren.

Vanuit deze dynamische wereld die continu onderhevig is aan verandering belicht ik de embryologische groei en de unieke aspecten daarvan.

Dit werk pretendeert niet volledig te zijn.

De embryologie is nog een relatief jong onderzoeksgebied dat heel veel onverklaarde aspecten bevat. Een van de redenen hiervoor is de beperkte beschikbaarheid van menselijke embryo's die geschikt zijn voor onderzoek. In de meeste gevallen worden huidige onderzoeken op dieren embryo's gedaan.

Nu zijn er in grote lijnen parallellen te trekken met zoogdieren maar er zijn veel meer verschillen dan overeenkomsten. Een mens is geen muis of rat. Er zijn een aantal plekken op de wereld waar menselijke embryoverzamelingen zijn, op deze verzamelingen zijn nagenoeg alle menselijke embryologische

ontwikkelingsvraagstukken gebaseerd.
Voorbeelden hiervan zijn:

[Carnegie](#) (Carnegie stages)

[Kyoto collection](#) (Kyoto collection)

[Blechschiidt](#) (Blechschiidt Collection) collectie inclusief de indrukwekkende tentoonstelling van embryo modellen.

Voor een completer overzicht verwijst ik

naar https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Blechschiidt_Collection_G%C3%B6ttingen (Blechschiidt Collection Göttingen)

Op het gebied van onderzoek naar conceptie en de eerste delingen tot en met de ontsluiting van de zona pellucida zijn grote sprongen gemaakt. Dit heeft te maken met de zeer sterke technologische ontwikkeling en de voortschrijdende kennis van de IVF (in vitro fertilisatie).

De studie en wetenschap van de embryologie wordt voornamelijk bepaald door onderzoeken bij kleine zoogdieren welke een snelle voortplantings- en ontwikkelingscyclus kennen.

Daarmee kunnen hypothesen worden opgezet. Maar hiermee is nog geen verklaring gevonden voor de ontwikkeling van de mens. Deze ontwikkeling volgt schijnbaar in de eerste fasen een gelijkaardige blauwdruk als de zogenaamde lagere diersoorten (Evolutie en ontwikkeling ook wel evodevo genoemd, evolution and development, gebaseerd en voortbordurend op de visie van Origin of species van C. Darwin).

Vanuit een biodynamische visie heeft de ontwikkeling van opeenvolgende stadia niets met evolutie te maken maar met puur biologische en natuurkundige aspecten. In de natuur ziet men veel structuren met dezelfde vormen herhaald. Kennelijk zijn bepaalde structuren heel efficiënt en sterk. De natuurlijke dynamische wetmatigheden spelen hierbij een belangrijke rol.

Hiermee is nog niet een evolutionair patroon uitgelegd en vastgelegd, hoewel dit heel verleidelijk en begrijpelijk is.

In alle gezonde biologische en natuurkundige systemen zien we de wetmatigheid van het streven naar economie, comfort en evenwicht (ECE).

Aspecten als actie en reactie en het creëren van evenwicht vinden we ook weer terug in de gehele embryologische ontwikkeling en daarna. Dit houdt nooit op, het begint voor de conceptus (bevruchte eicel) en gaat door na de dood.

Referenties H1

- Blechs Schmidt Collection*. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/BlechsSchmidt_Collection
- Blechs Schmidt, E. (1979). *Zo begint het menselijk leven*. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn.
- Carlson, B. (2015). *Human embryology and developmental biology*. Philadelphia: Elseviers/ Saunders.
- Carnegie stages*. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages
- Freeman, B., Blechs Schmidt, E. (2004). *The ontogenic basis of human anatomy*. California: North Atlantic books.
- Freeman, B. (2010). *Embryology from a biodynamic perspective 6DVD*. United Kingdom: BioBook.
- Gasser, R. (1975). *Atlas of Human embryo's*. Opgehaald van EHD:
http://www.ehd.org/classics/gasser_pre.php
- Gasser, R., Blechs Schmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.
- Hill, M. UNSW. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page
- Hinrichsen, K. (1993). *Human embryologie*. Berlin: Springer.
- Kyoto collection*. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Kyoto_Collection
- Moore, K., Persaud, T., Torchia, M. (2013). *The developing Human clinically oriented embryology 9th edition*. Winipeg: Saunders Elsevier.
- Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland.
- o'Rahilly, R., Müller, F. (1987). *Developmental stage in human embryo's*. Washington: Carnegie institution of Washington.

Rohen, J. W. (2011). *Funktionelle Embryologie*. Schattauer Gmbh.

Sadler, T. (2015). *Langman's medical embryology 13th edition*. Philadelphia:
Wolters Kluwer.

H2 Fertilisatie en implantatie

De student neemt kennis van de gametogenese, de fertilisatie en het implantatieproces van de conceptus.

Vorming van Gameten

Kiemcellen ofwel gameten zorgen voor de continuïteit van het leven in opeenvolgende generaties. Het proces waarin deze cellen gevormd worden heet gametogenese.

Gameten zijn cellen met erfelijk materiaal zoals elke cel erfelijk materiaal in zich heeft.

Het verschil met iedere andere lichaamscel is dat de gameet slechts de helft van het aantal chromosomen heeft. Ze worden haploïde genoemd.

Iedere lichaamscel heeft 46 chromosomen in de kern. Dit zijn 23 paren, deze cellen worden diploïd genoemd.

Bij de celdeling worden de diploïde paren elk in de lengte gesplitst waarna de enkele (n) chromosoom strengen zich weer verdubbelen ($2n$). Dit is een normale mitose deling.

Bij de vorming van gameten gaat het proces volgens een iets ander plan. Na een mitose vindt er verdubbeling van de streng plaats zodat er weer $2n$ diploïd strengen zijn.

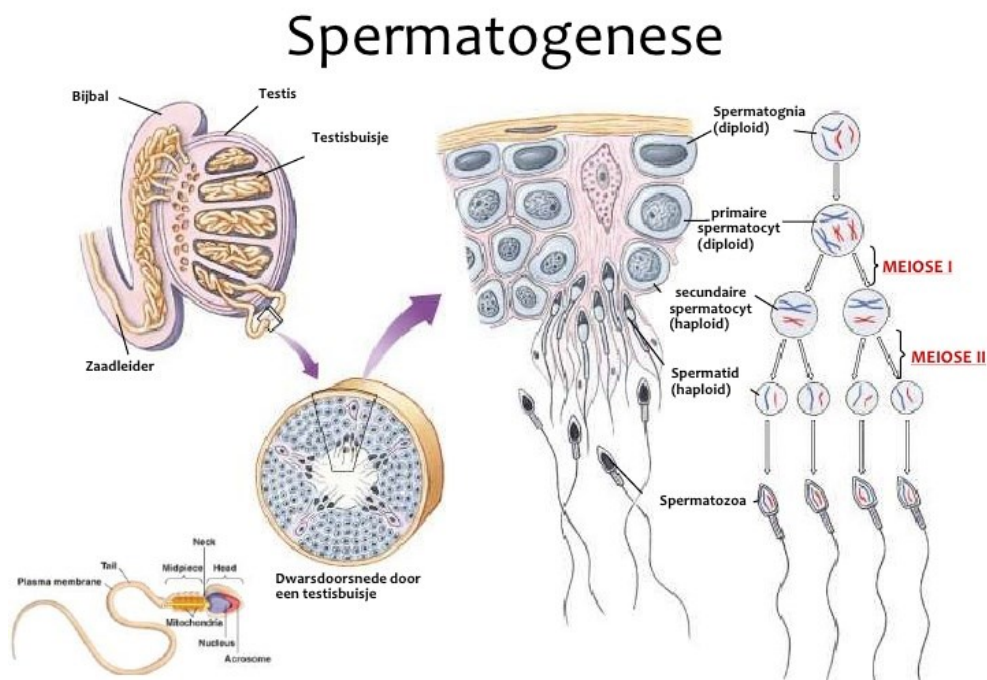
Vervolgens worden de paren gehalveerd in de eerste meiose deling, zodat er celkernen met $2n$ haploïde strengen overblijven. Tijdens deze deling is het ook nog eens mogelijk dat er delen van de strengen onderling van streng verwisselen, er vindt uitwisseling van allelen plaats (allelen zijn onderdelen van chromosomen die specifieke genetische informatie dragen).

In een tweede meiose deling vindt er net als bij de mitose, een splitsing over de lengterichting plaats van de chromosomen van $2n$ naar n . Op deze manier ontstaat van 1 cel die $2n$ diploïd was 4 cellen die n haploïde zijn.

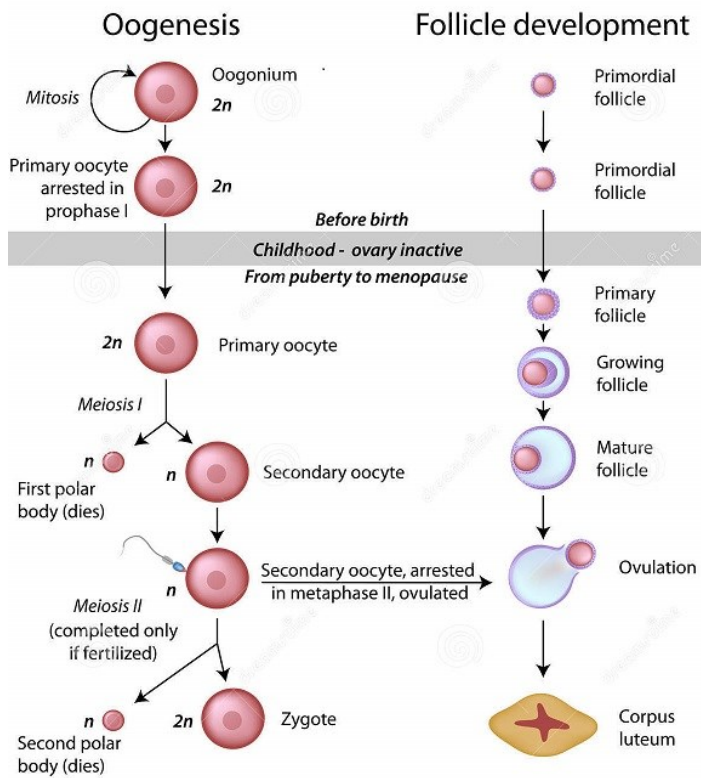
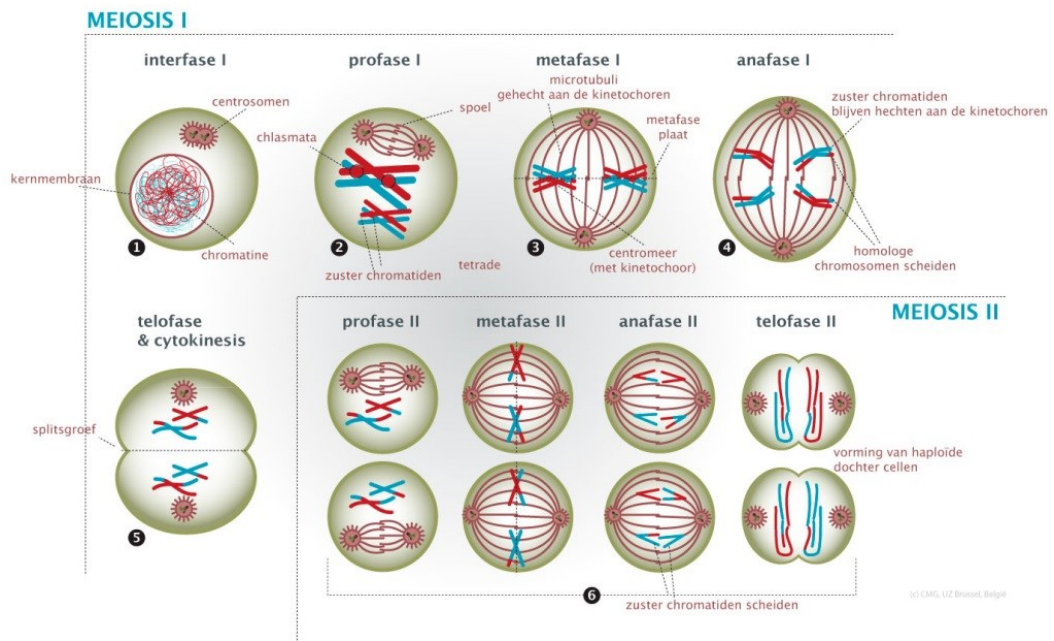
De tweede meiose deling bij de vrouw vindt pas plaats na de bevruchting.

Dit wil zeggen dat na de eerste meiose deling de eicel in rust is totdat er een spermatozoa binnendringt. Dit activeert het tweede meiose proces waarbij er 1n deel van de eicel tot poollichaam verwordt en 1 n deel een relatie aangaat met de mannelijke kerndelen.

Ook bij de eerste deling van de samengevoegde mannelijke en vrouwelijke chromosomen komt crossover voor, d.w.z. uitwisseling van allelen op de chromosomen, waardoor er een unieke DNA blauwdruk ontstaat voor het kersverse individu.



Een website die heel goede uitleg geeft over het menselijk DNA is het centrum voor [medische genetica in Brussel](#). vanwaar ook onderstaande afbeelding is.



Ovulatie en Fertilisatie, de eerste fasen

Dag 1-3

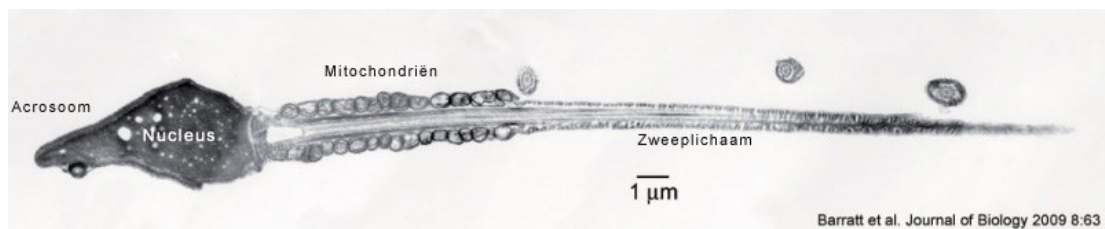
In het begin van de eerste week wordt door het proces van de ovulatie een eicel vrijgezet.

Voor de ovulatie kan men vaststellen dat de eileider een sterke beweeglijkheid vertoont en sterker doorbloed is. In de eerste 20-24 uren na de ovulatie moet de eicel bevrucht worden, anders degenerereert zij.

De fertilisatie is een volgende stap in de ontwikkelingen.
De eerste stappen zijn natuurlijk al genomen bij de gametogenese.

Een ejaculatie:

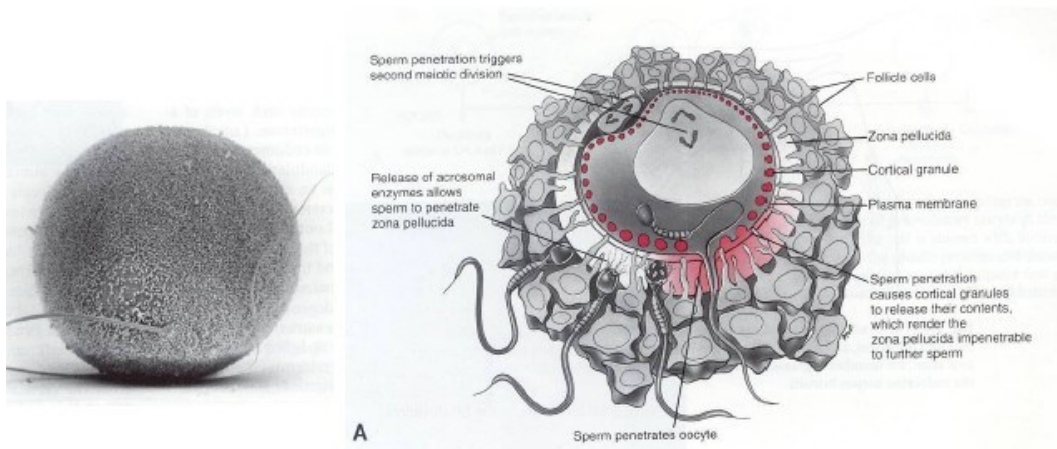
- Plusminus 3.5 ml, bevat 200 - 600 miljoen spermatozoa dat minder dan 10% volume inneemt
- De klieren voegen het grootste volume toe volgens (Campbell & Fishel, 2015) 60 % seminal vesicle, 10 % bulbourethral, 30 % prostate



- Celmembraan - bevat eiwitten voor chemotaxis en binding met de zone pellucida van de oöcyt
- Acrosoom - bevat enzymen die de zona pellucida toegankelijk maken
- Nucleus - bevat de mannelijke het n-haploïde genoom
- Nek - centriole en axonema nodig voor spermatozoa beweging
- Middenstuk - mitochondriën en annulus nodig voor energievoorziening van de spermatozoa beweging
- Het zweeplichaam - bevat microtubules die nodig zijn voor de beweging.

De bevruchting wordt door een reeks van fasen gekenmerkt:

- 1e fase: doordringen van de corona radiata
- 2e fase: doordringen van de zona pellucida
- 3e fase: de bevruchting.



1e fase: doordringen van de corona radiata

Chemotaxis heeft plaats vanuit de oöcyt. De cumulus cellen (corona radiata) ontsluiten progesteron en andere folliculaire vloeistof factoren.

De spermatozoa die in aanraking komt met de oöcyt zal door de verschillende lagen van de oöcyt heen moeten.

Allereerst door de corona radiata, een soort glycocalix laag, waarna het nog een laag met een viertal glycoproteïnen tegenkomt, te weten ZP1-ZP4 in de zona pellucida.

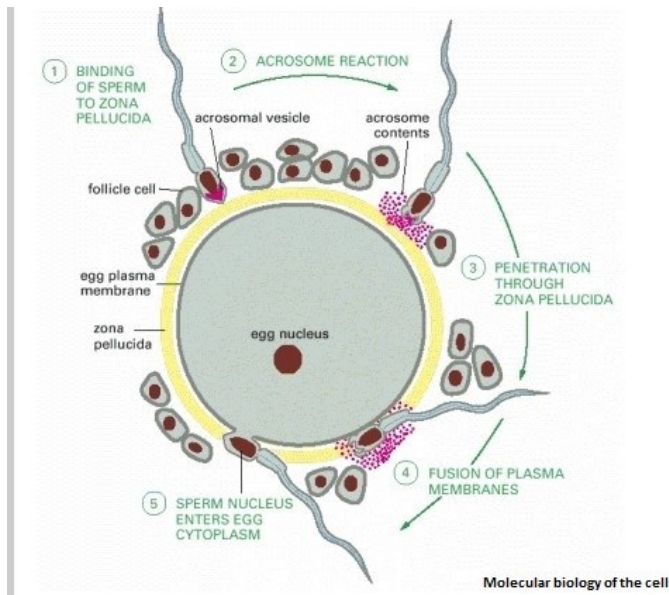
2de fase: doordringen van de zona pellucida

- Het zona pellucida proteïne ZP2 fungeert als receptor voor een spermatozoa bindingsfactor afgegeven door het acrosoom.

De acrosoomreactie volgens:

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al, Molecular Biology of the Cell New York; 2002.

: [Garland Science](#)



- Exocytose van het acrosoom bevat (calcium gemedieerd) enzymen welke de zona pellucida verteren.

Volgens (Campbell & Fishel, 2015) is de ZP zo'n 15-20 micron dik en speelt een cruciale rol in celherkenning, daarmee vervult het ook direct een immuniteitsfunctie voor de oöcyt.

ZP3 lijkt voornamelijk de herkenning van de spermatozoa voor zijn rekening te nemen en ZP2 zorgt voor binding en inductie van het acrosoom, en voorkomt tegelijkertijd binding van andere spermatozoa door de ZP-laag hermetisch af te sluiten. Het gehele proces hieromtrent is nog niet volledig gekend.



ZP achtergrond:

“The human zona pellucida (ZP) is a gelatinous, extracellular matrix that surrounds oocytes and embryos until hatching and implantation. It is 15 to 20 μm thick and is formed in the early stages of ovarian follicular development by secretions from the oocyte and follicle granulosa cells.¹ It is a multilaminar structure composed primarily of four glycoproteins, designated ZP1, ZP2, ZP3, and ZP4, that are synthesized in primordial oocytes with each having specific roles in fertilization.² As well as regulating spermatozoa-egg interaction, the ZP has a critical role in gamete recognition and prevention of polyspermy. It also protects the embryo from immune cells and, acting as a physical retainer.”

(Campbell, Alison. *Atlas of Time Lapse Embryology* p60. CRC Press, 42005.0. VitalBook file.)

3de fase: de bevruchting

Met het binnendringen van het mannelijke erfelijke materiaal in de eicel wordt een start gemaakt met het vervolg van de ontwikkeling van menswording. Er wordt direct begonnen met het afronden van het meiose 2 proces waarin de eicel n-haploïde kernen krijgt. 1 haploïde kern verwordt tot poollichaampje. Vanaf dit moment heet de eicel een zygote of conceptus.

Nb: ook de mitochondriën van de mannelijke kern gaan mee de eicel in maar gaan later te gronde.

Volgens [centrum voor medische genetica in Brussel](#)

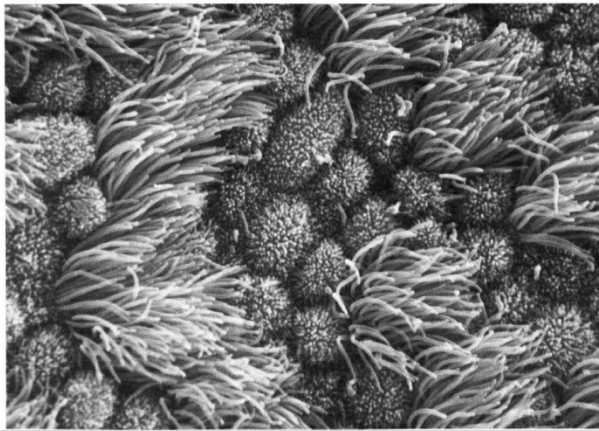
“MtDNA erven we alleen van de moeder; dat van de vader gaat tijdens de bevruchting verloren omdat het wordt afgebroken.

De eicel levert het cytoplasma, met daarin de moederlijke mitochondriën.”

De tubulaire migratie

Terwijl de zygote door de tuba uterina beweegt, voortgestuwd door de cilia van de uterine wand, in een reis van 48-72 uren, kan men een reeks van celdelingen vaststellen. De zona pellucida bevindt zich nu nog steeds om de zygote.

Het Uterine Epithelium bevat cilia en microvilli



Uterine epithelial cilia are responsible for the initial movement of the oocyte and conceptus (zygote, blastocyst). In humans, this is during the first week of development. Uterine epithelial microvilli are involved with the implantation process. Hormones (estrogen and progesterone) regulate both cilia and microvilli number and structure. The differences in size and shape of cilia and microvilli are shown by scanning micrographs of the luminal surface of the epithelium lining the mammalian uterine tube.

<https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Implantation>

Cilia	Microvilli
long processes epithelial cell apical membrane specializations microtubule filled motile structure estrogens control ciliated cells	shorter processes epithelial cell apical membrane specializations microfilament filled non-motile structure microvilli length hormonally controlled (progesterone, short; estrogen, long thin)

Blastulatie, de eerste delingen

Na de fertilisatie komen we in het spannende gebied van de celdelingen.

Sommige auteurs hebben het bij de eerste deling over een klieving, omdat de mannelijke en vrouwelijke genen gerecombineerd zijn en vervolgens een klievingsdeling aangaan.

Er wordt echter niets gedeeld of gekliefd, de delingen zijn allen normale mitotische vermeerderingen waarbij iedere keer een duplicaat van de voorgaande cel wordt gevormd.

De 2xn haploïde kernen voegen samen en gaan daarna eventueel na een crossover van erfelijk materiaal hun menselijke blauwdruk verwezenlijken. Men spreekt nu van een zygote.

Vanaf de eerste delingen worden embryo's reeds in Carnegie stages (CS) onderverdeeld.

Op een bepaald moment wordt het aantal cellen zo groot dat de conceptus op een moerbeï lijkt. Dit stadium wordt ook morula genoemd, echter deze benaming doet de conceptus geen recht omdat de benaming morula ontleend wordt aan een soortgelijk stadium van een zee komkommer die vrij rondzweeft in vloeistof. De menselijke conceptus is nu nog steeds strak omgeven door de ZP hetgeen direct consequenties heeft voor de interne biochemische verhoudingen en processen.

De conceptus neemt niet in omvang toe en de cellen zullen zich op een andere manier gaan differentiëren dan een morula die vrije uitwisseling heeft met de omgeving. Deze terminologie wordt echter in de meeste embryologieboeken gehandhaafd.

In de biodynamische benadering gebruikt men de term blastocyste.

Carnegie stages 1-4

Carnegie - stage	ontwikkeling	maat
1-3	Bevruchting t/m 3de dag, celdelingen t/m 8-16 cellen Dag 4 Blastocyste tussen de 32-200 cellen	0.1-0.2 mm
4	Dag 5-6 "Hatching" het uitstulpen vanuit de zona pellucida, start van de nidatie fase (adplantatie-implantatie)	0.1-0.2 mm

De celdeling gaat in een hoog tempo. Na de eerste celdelingen ontstaat er een soort adhesie tussen de cellen dat men "compaction" noemt.

Compaction is the process of increased cell-to-cell adhesion, followed by gap and tight junction formation between blastomeres, which in the human preimplantation embryo usually occurs after the third mitotic division. It is the first stage of differentiation in mammalian embryo development and can influence blastocyst formation and the differentiation of the first two cell lines: the inner cell mass cells that derive primarily the cells of the fetus, and the trophectoderm, the progenitor cells of the placenta. (Campbell & Fishel, Atlas of Time Lapse Embryology. CRC Press, 42005.0. VitalBook file 2015 p43)

Via deze link een invitro timelapse, Campbell, Alison. Atlas of Time Lapse Embryology. CRC Press, 42005.0. VitalBook file. <http://goo.gl/yd3eJW>

Biodynamische verklaring:

De cellen delen asymmetrisch, cellen hechten zich aan elkaar, hierdoor ontstaat er een niet-symmetrisch groeiende kluwen, waarbij bij elke celdeling vloeistof vrijkomt in de intercellulaire ruimte.

Het volume van de conceptus verandert niet zolang de zona pellucida aanwezig is, de doorsnede blijft zo'n 0.2 mm. Er is wel fluctuatie te zien tijdens de celdelingen.

Bij amfibieën noemt men dit het blastula stadium.

In de biodynamische embryologie gaat men er van uit dat de ontogenese (specifieke ontwikkeling van de soort) zijn unieke stadia en eigenschappen volgt en spreekt men over een humane blastocyste. (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004; Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012)

Iedere cel heeft als gevolg van de interactie met zijn omgeving en de trofische omstandigheden in de directe nabijheid een unieke plek en vorm. Er is nu sprake van differentiatie in vorm. Cellen hebben allemaal een verschillende maat.

Het is het perifere trophoblast dat ervoor zorgt dat de vrije blastocyste zich vastzet. Deze differentieert zich gedurende de implantatie in drie celtypes. De trophoblastcellen die met het endometrium in contact treden noemt men cytotrophoblastcellen, Cytotrophoblastcellen onderscheiden zich van de overige trophoblastcellen door hun sterk delingskarakter.

Hatching en Nidatie

Het adplantatie en implantatie proces wordt nidatie genoemd.

Voorafgaand aan de implantatie ontdoet de conceptus zich van het ZP. Dit proces wordt "hatching" genoemd.

(Campbell & Fishel, 2015) *The human zona pellucida (ZP) is a gelatinous, extracellular matrix that surrounds oocytes and embryos until hatching and implantation. It is 15 to 20 μm thick and is formed in the early stages of ovarian follicular development by secretions from the oocyte and follicle granulosa cells.*

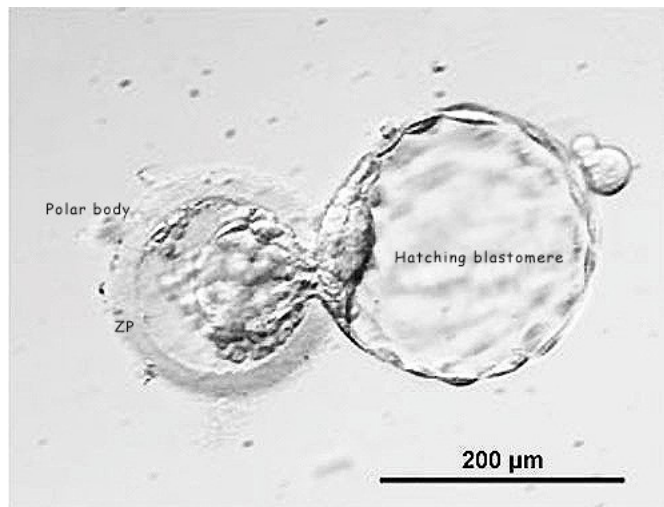
1 *It is a multilaminar structure composed primarily of four glycoproteins, designated ZP1, ZP2, ZP3, and ZP4, that are synthesized in primordial oocytes with each having specific roles in fertilization.*

2 *As well as regulating spermatozoa-egg interaction, the ZP has a critical role in gamete recognition and prevention of polyspermy. It also protects the embryo from immune cells and, acting as a physical retainer, prevents blastomeres dispersing during preimplantation development.*

3 *During formation of the blastocyst the embryo remains enclosed in the ZP. Prior to implantation, however, the expanded blastocyst must emerge out of the ZP to attach, adhere, and invade the receptive female uterine endometrium.*

4 *The emergence of the blastocyst from the ZP is referred to as hatching. Video 11.1 shows a blastocyst expanding and then hatching through the zona pellucida. The video can be viewed online: <http://goo.gl/y0zYFA>.*

Campbell, Alison. Atlas of Time Lapse Embryology. P59 CRC Press, 42005.0. VitalBook file.



Intermezzo: Biodynamisch groeiprincipes

Alvorens verder te gaan volgen hier een aantal biodynamische groeiprincipes die steeds terugkomen gedurende de gehele embryonale periode. Deze principes zijn ontleend aan de bewerkingen van E Blechschmidt.

(Freeman & Blechschmidt, *The ontogenic basis of human anatomy*, 2004; Gasser & Blechschmidt, *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*, 2012)

- Positie vorm en structuur zijn te allen tijde aan elkaar gekoppeld als gevolg van beweging en veranderende omstandigheden.
- Ieder orgaan dat ontstaat heeft een functie binnen het geheel en draagt bij tot de vorming van het geheel, ook indien dit orgaan in een later tijdstip degenereert.
- Differentiatie ontstaat van buiten naar binnen. Omstandigheden dirigeren de vorm en de functie. Er is nimmer een spontane onafhankelijke chemische inductie die een proces in werking stelt.
- Propagatie of groei is een actie die van binnen naar buiten gaat als gevolg van celdeling. Genen worden gedupliceerd. Er is niet noodzakelijkerwijs sprake van differentiatie.
- Genen zijn niet de drijvende kracht van ontwikkeling, zij spelen wel een voorwaardelijke rol in de vorm van synthese activiteiten zoals het leveren van speciale bouwmaterialen.
- Zelfs het meest essentiële enzym heeft de juiste omstandigheden nodig en is mede een voorwaardeschepper in het geheel.

- Een genoom is geen homunculus, een genoom is de verzameling van genen die uniek beschikbaar zijn om het fenotype te helpen opbouwen.
- Alle differentiaties in de ontwikkeling van een embryo dan wel foetus worden veroorzaakt door een vorm van weerstand in de groeiomstandigheden. Deze groeiomstandigheden worden ook wel metabolische velden genoemd.
- Een biodynamisch metabolisch veld is een krachtenspel, ontstaan door lokale celarbeid, metabolisme. Voorbeelden van weefsel als gevolg van metabolische velden zijn losse, compacte, taaie of vloeibare weefsels of apoptose waardoor weefsel verdwijnt.
- Twee aangrenzende weefsels die met verschillende snelheid groeien, zullen van elkaar wijken met de vorming van een derde tussenweefsel.
- Cellen die grenzen aan een vloeistof en loodrecht daarop groeien oefenen een laterale druk op elkaar uit.
- Limiterend weefsel/grensweefsel ook wel epitheelweefsel genoemd, is aflijnend en heeft stroma aan een zijde en een vrije zijde met vloeistof.
- Een epitheel is eigenlijk altijd diatheel omdat de uitwisseling van stoffen van vloeistof naar onderliggend stroma of van katabolieten van stroma naar vloeistof verloopt. De interactie verloopt dus in twee richtingen. (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004)

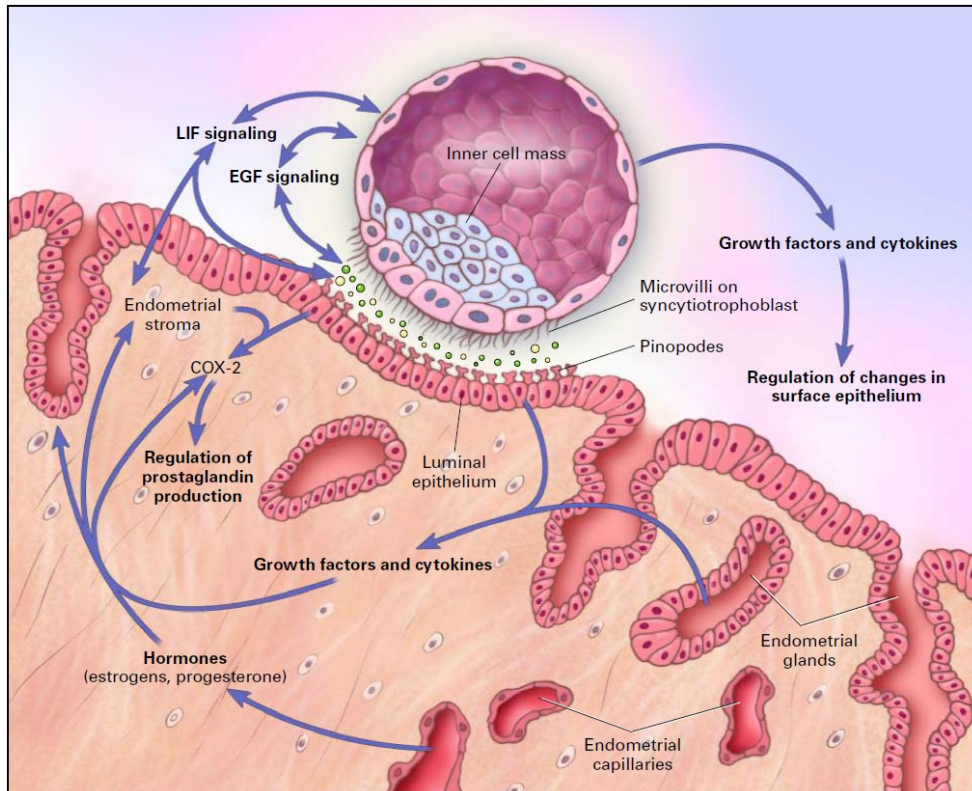
Dag 7-9

Ongeveer een week na conceptie.

Bij de implantatie lijkt er sprake te zijn van een chemotaxis proces, waarbij de polaire ofwel assimilatie pool genoemd (embryoblast of inner-celmass), dit is de dikke zijde van de conceptus, welke zich naar de baarmoederwand keert. De dunne celwand wordt ook wel trophoblast genoemd.

Het meest hongerige gedeelte zoekt een bron van voeding dat het in deze baarmoeder vindt. Dit zou het eerste zuigeling effect genoemd kunnen worden.

De conceptus zuigt zich als het ware vast aan de wand.
(Norwitz, Schust, & Fisher, nov 2001) afbeelding:



De conceptus (het perifere trophoblast) scheidt een peptide af die de baarmoederwand oplost en zodoende ruimte vrijmaakt voor inbedding in de baarmoederwand en tegelijkertijd nutriënten vrijmaakt voor de eigen groei.

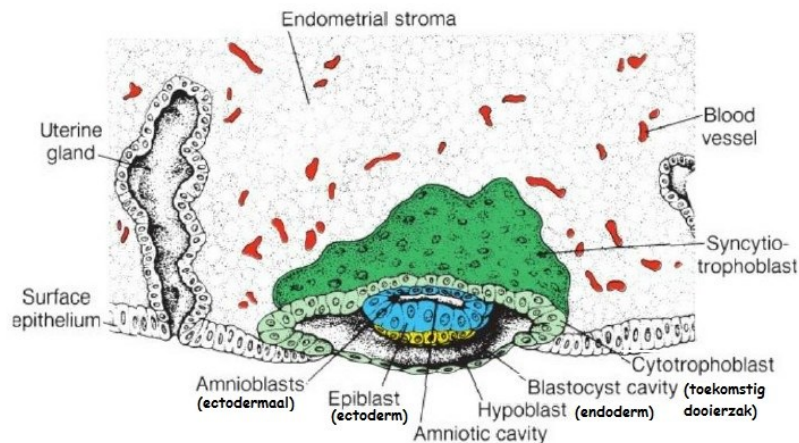
Het perifere trophoblast differentieert zich gedurende de implantatie.

De trophoblastcellen die met het endometrium in contact treden noemt men cytotrophoblastcellen. Deze onderscheiden zich van de overige trophoblastcellen door hun sterk delingskarakter. Dit zijn de cellen die in een rijk trofisch (voedingsrijk) gebied terecht zijn gekomen en alle vrijheid hebben om zich te delen in de ruimte die ontstaat van het oplossende celmateriaal.

Wil een implantatie succes vol zijn dan moet dat tussen de 8^e en 10^{de} dag na ovulatie gebeuren, daarna nemen de kansen sterk af omdat de menstruatie cyclus weer opgang komt, zolang geen hormonale feedback bij de ovaria is gekomen.

In de tweede week van de ontwikkeling zet zich de implantatie voort.

Bij het binnendringen van de blastocyste in het endometrium ontstaat een implantatiecollaps, waarbij de blastocyste holte collabeert (verschrompelt). (Muts, Syllabi College Sutherland Embryologie)



A 7.5-day human blastocyst, partially embedded in the endometrial stroma. The trophoblast consists of an inner layer with mononuclear cells, the cytotrophoblast, and an outer layer without distinct cell boundaries, the syncytiotrophoblast. The embryoblast is formed by the epiblast and hypoblast layers. The amniotic cavity appears as a small cleft.

Sadler 2015

Er is een duidelijk verschil waar te nemen tussen limiterende trophoblastcellen die nog niet in contact met het endometrium staan en zich sterk delende cytotrophoblastcellen die met het endometrium verbonden zijn (pseudopodieën). De dochtercellen van deze cytotrophoblastcellen lossen de endometriumcellen op en versmelten met elkaar tot meerkernige reuzencellen. Deze meerkernige cellen worden als syncytiotrophoblast of als syncytium omschreven. Wat er nu gebeurt is dat het syncytium een dik multinucleair protoplasma massa wordt zonder celbegrenzungen. Het is een invasief, verterend en voedend systeem waaraan de conceptus zijn nutriënten ontleent in deze eerste fasen. *'Het zijn de eerste actieve voedingsmomenten van moeder en conceptus, waarbij de conceptus zeer initiatiefriek is'*. In een later stadium zal de voeding via andere kanalen verlopen.

Amnion

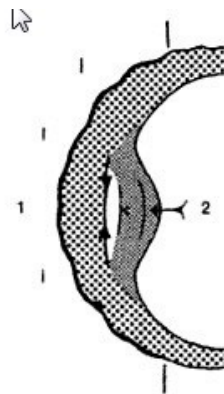
De cellen van het embryoblast krijgen van zowel trophoblaste als blastocyste zijde nutriënten.

De cellen in de periferie gaan iets sneller groeien en delen waardoor het hele embryoblast groeit. In de centrale laag van het embryoblast blijft de groei wat achter omdat die cellen minder gevoed worden. Ze kunnen minder mee met de groei en komen op rek te staan door de omgeving. De cellen worden smaller en vormen een weerstandlijn.

De cellen aan de blastocyste zijde hebben wat meer vrije ruimte om zich uit te breiden. De cellen breiden zich richting blastocyste uit, hierbij wegbuigend van de spanningslijn.

Verskil in groeisnelheid tussen twee cellagen doet een tussenlaag ontstaan, in dit geval ontstaat een kleine spleet die al gauw een holte wordt met vloeistof. Hiermee is de start gemaakt van de aanleg voor het amnion.

Hier is een van de biodynamische groeiprincipes in werking die steeds weer terug gezien wordt in de groei van het embryo. (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004)



Formation of amniotic sac in the consolidated region of the blastocyst. Coarse stipple: anlage of chorion (ectoblast = trophoblast). Fine stipple: anlage of the ectoderm and endoderm. Converging double arrow: growth resistance (restraining function) of the developing amnion. Tailed arrow: nutrient-uptake on inner side of thickened part of blastocyst wall. 1) uterine wall, 2) blastocoele.

De randen van het pas gevormde amnion worden spoedig bekleed met cellen van het aangrenzende embryoblast.

Nu zegt de ene groep van auteurs dat deze cellen vanuit het embryoblast langs de wand groeien, anderen menen dat door de trekkrachten cellen van de embryoblast aan de wand van het trophoblast blijven hangen en zien dat gedeelte trophoblast oorspronkelijk als een laag van het embryoblast (geen verschil dus).

Belangrijk hierin is echter dat de begrenzing van het amnion cellulair dezelfde

wordt als het embryoblast.

De cellen van het embryoblast die grenzen aan het amnion worden cilindrisch en wigvormig, zij worden epiblast dan wel ectodermcellen genoemd. Eronder ligt een laag die minder nutriënten van de moeder krijgt en het moet doen van wat er uit het aanliggende blastocyste komt. Deze cellen blijven veel platter en kubisch van uiterlijk als gevolg van de trekkrachten van de groei van de blastocyste maar ook van de groei van de vitale epiblastcellen. Deze laag wordt hypoblast ofwel endoderm genoemd.

Kiemschijf

De ontstane cellagen in het embryoblast ectoderm (epiblast) en endoderm (hypoblast) vormen de basis voor wat de tweebladige kiemschijf wordt genoemd.

Nb: Het woord schijf doet vermoeden dat het om een plat vlak gaat, vanaf het begin af aan is er echter niets vlak aan het embryo. Tekeningen die een platte schijf vertonen zijn schematisch en didactisch bedoeld.



Aan de blastocyste zijde is de trophoblast cellaag inmiddels ook bedekt met een laag endodermcellen (Heuser membraan), hiermee is een eerste aanzet gemaakt voor de primaire dooierzak.

Dag 9-11

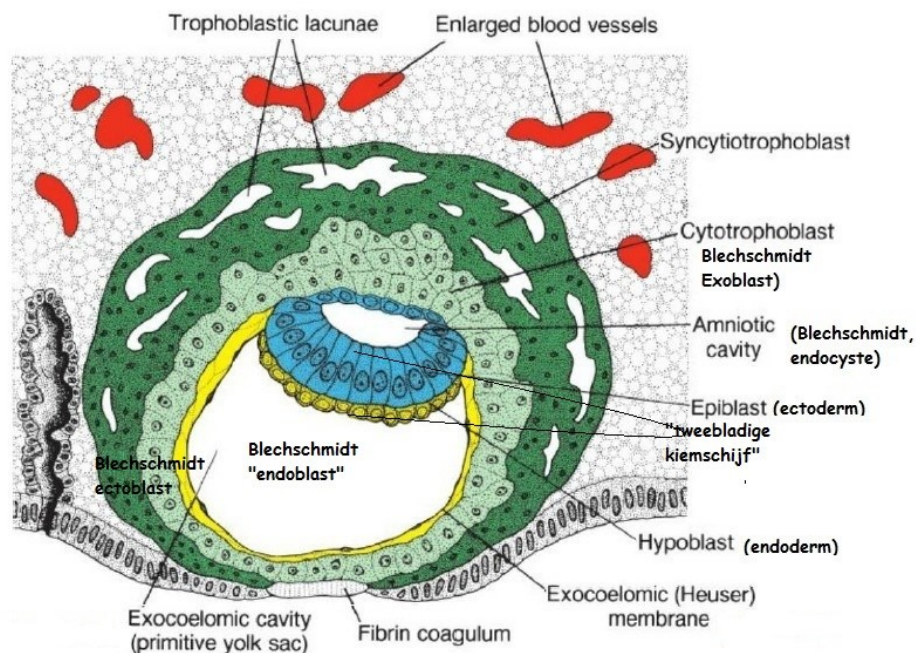
De blastocyste heeft zich nog verder ingenesteld in het endometrium en de gehele trophoblast omlijning van de conceptus is omgeven door het syncytium. De sluitende plek in het syncytium wordt het (sluit) coagulum genoemd, dit is een fibrine laag en zal langzaam verdwijnen.

De conceptus ofwel het primitieve embryo is nu geheel omsloten door het syncytiotrophoblast waarmee het zich in het endometrium 'verankert'.

Dag 11-12

Door de explosieve radiaire groei van deze syncytium trophoblast cellen die aan de buitenzijde zeer snel delen waarbij de binnenzijde het niet bij kan houden, ontstaan er zogenaamde scheurtjes waardoor er zich vacuolen vormen. Dit noemt men de lacunaire fase.

(Sadler, 2015) Afbeelding



A 9-day human blastocyst. The syncytiotrophoblast shows a large number of lacunae. Flat cells form the exocoelomic membrane. The bilaminar disc consists of a layer of columnar epiblast cells and a layer of cuboidal hypoblast cells. The original surface defect is closed by a fibrin coagulum. Sadler 2015

Dag 13-15

Er vormt zich in het syncytium een netwerk van lacunes. Deze lacunes vullen zich met maternaal (moederlijk) bloed dat uit de geërodeerde capillairen vloeit. Hiermee wordt de basis voor de utero-placentaire bloedsomloop gelegd.

In dezelfde tijdspanne kan men zien, dat het trophoblast materiaal in de explosieve radiaire groei meegaat. Hierdoor ontstaat er een verschil in groeisnelheid tussen het trophoblast en het endoderme materiaal (Heuser membraan).

Vanaf nu is er een fase die veel verschillende auteurs op veel verschillende manieren uitleggen. Tot de dag van vandaag is er geen eenduidigheid over te vinden. Hier volgen twee verschillende versies.

Hieronder volgt de uitleg van (Muts, Syllabi College Sutherland Embryologie)

Door de sterke radiaire groei van het cytotrofoblast materiaal kan de primaire dooierzak deze expansie niet volgen. Men kan zeggen, dat de verbinding tussen de cytotrophoblast cellen en de endodermale cellen van de dooierzak uit elkaar getrokken wordt. Hierdoor ontstaat een ruimte die door endodermaal reticulum gevuld wordt. De radiaire uitbreiding blijft zich zo ver voortzetten, dat uiteindelijk de verbinding tussen beide cellagen breekt.

Dit resulteert destructie van de primaire dooierzak die zich dan in een kleinere secundaire dooierzak omvormt.

Er ontstaat hiermee een ruimte tussen de secundaire dooierzak en het cytotrophoblast materiaal.

Eerst bestaat deze ruimte enkel uit kleine spleetjes die zich hier en daar in het endodermale reticulum bevinden.

In het verdere verloop van de ontwikkeling worden deze spleetjes groter totdat een volledige holte gevormd is.

*Deze holte wordt later de chorionholte genoemd, die door het extra-embryonaal mesoderm afgelijnd wordt (voordat het extraembryonale mesoderm de holte bekleedt spreekt men van een **trophoblastholte of extra-embryonaal coeloom**). Het extra-embryonaal mesoderm ontstaat uit materiaal, dat aan de caudale pool van de tweebladige kiemschijf ligt.*

Het eerste extraembryonale materiaal verschijnt ongeveer op dag 12.

Over de oorsprong van dit materiaal bestaan twee theorieën.

Enerzijds zijn er auteurs die zeggen, dat dit materiaal uit de trofoblast komt, (Blechsmidt, 1979; Gasser & Blechsmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012) anderzijds zijn er auteurs die beweren, dat dit materiaal uit de kiemschijf ontstaat. (Hinrichsen, 1993; o'Rahilly & Müller, 1987) Maar men kan opmerken, dat dit materiaal ontstaat nog voor dat de dooierzak transformatie plaatsvindt.

Het extra-embryonaal mesoderm breidt zich uit en bekleedt op dag 13 de primaire dooierzak, de amnionholte alsook de binnenzijde van het cytotrophoblast materiaal. Tijdens deze uitbreiding gaan de cellen van het endodermale reticulum in het extraembryonale mesoderm op.

Samen met de vorming van de secundaire dooierzak wordt dus ook de chorionholte gevormd. Deze holte wordt door het extraembryonale mesoderm bekleed.

Hierbij maakt men een onderscheid tussen het mesodermmateriaal, dat de periferie van de holte bekleedt en het materiaal, dat het primitieve embryo omringt.

Men spreekt van extra-embryonaal somatopleura (of extra-embryonaal somatisch mesoderm) en van extra-embryonaal splanchnopleura (of extra-embryonaal visceraal mesoderm).

Op het niveau van het primitieve embryo blijft de plaats bestaan waar beide extraembryonale cellagen met elkaar verbonden blijven, deze plaats noemt men de hechtsteel.

Het extra-embryonaal somatopleura zal in het verdere verloop van de derde week het chorionweefsel vormen. Dit gebeurt samen met het cytotrophoblast materiaal en het syncytiotrophoblast.

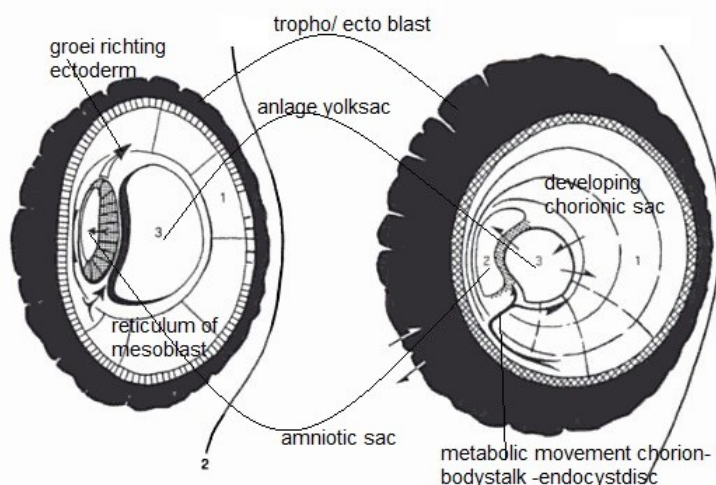
De uitleg gebaseerd op (Gasser R , Atlas of Human embryo's, 1975; Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004).

Het membraan kan de groei van het trophoblast niet volgen en er ontstaan lacunes of scheurtjes in het weefsel.

Het cytotrophoblast groeit weg van de primaire dooierzak.

Het resultaat is dat er tussen cytotrophoblast en primaire dooierzak een ruimte is ontstaan. In deze spleetruimte bevindt zich endodermaal reticulum, dat zich door de verdergaande explosieve groei van de omgeving ook niet kan handhaven.

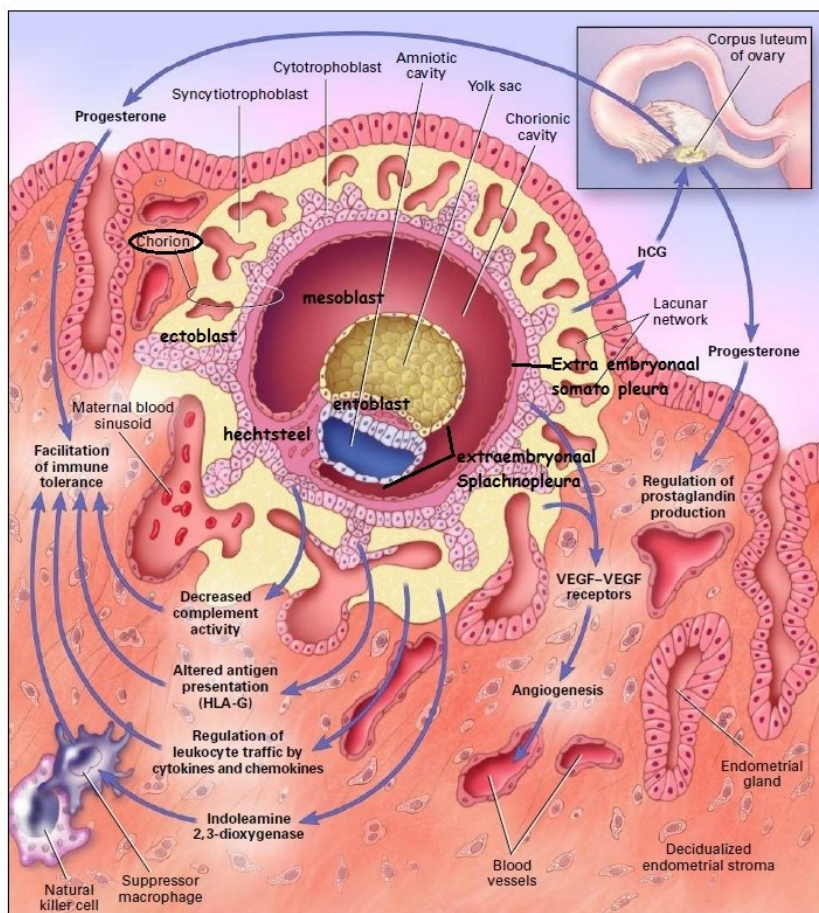
Blechschmidt noemt deze ruimte het mesoblast met daarbij behorend extra embryonaal mesoderm.



Het reticulum vergaat, restanten van het weefsel vormen een dekkende laag over het gehele embryoblast en bedekken ook de buitenrand van de holte. In deze fase wordt ook de primaire dooierzak iets afgesnoerd en vormt zich een nieuwe secundaire dooierzak. De holte om de secundaire dooierzak wordt de chorionholte genoemd.

(Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012) zegt in zijn bewerking van Blechschmidt van 2012 pagina 16 dat er zelfs geen sprake is van de vorming van een secundaire dooierzak in de humane embryologie. Althans, dat dit nooit is waargenomen.

(Norwitz, Schust, & Fisher, nov 2001)



Maintenance of Early Pregnancy.
The diagram shows an implanted embryo (approximately 14 days after conception) and the processes necessary for the maintenance of an early pregnancy. VEGF denotes vascular endothelial growth factor, and hCG human chorionic gonadotropin.

Door de expansieve groei van het trophoblast, het ontstaan van de chorionholte en de uiteraard tussentijdse groei van het endoblast, is de verbinding tussen conceptus en endometrium smaller geworden.

De verbinding blijft wat achter in groei ten opzichte van het endoblast, en is met de ommanteling van het extra embryonaal mesoderm verworden tot wat men de hechtsteel noemt.

Er is een kenbaar verschil tussen de mesoblast bedekking van de amnionregio en die van dooierzakaflijning.

Langs het amnion is de celstructuur heel dicht en in een zeer dunne laag en laten weinig nutriënten toe. Vermoedelijk omdat deze nog onder invloed staat van de snel groeiende periferie waar het dicht tegenaan ligt.

De dooierzakaflijning daarentegen heeft een regelmatige cellaag die rijkelijk deelt, er ontstaat een vloeistofstroom van intercellulair materiaal langs de wand van de dooierzak. Deze bewegingen kunnen gezien worden als een vroege aanleg van bloedvaten aldaar. De vloeistofbeweging is vooral sterk langs de hechtsteel waar zowel vloeistof van de chorionholte als vanuit het chorion zelf richting de endocyste schijf vloeit.

Deze stroom wordt toegeschreven aan de op dat moment exponentiële groei die in het ectoderm is gestart. Er is dus een grote metabolische vraag en osmotische zuiging naar het ontwikkelende gebied.

We onderscheiden nu een belangrijke fase die in de gehele embryologische ontwikkeling met kleine variaties herkenbaar is.

De conceptus bestaat nu uit een hechtsteel, een amnion met vlies, een ectoderm en een endoderm, en een primaire dooierzak met vlies, met daar omheen een alles omsluitend chorionholte afgelijnd met extra embryonale mesoblastcellen.

Aan het einde van de tweede week is het defect aan de implantatieplaats volledig verdwenen. Tot dit tijdstip zijn kleinere bloedingen uit deze omgeving mogelijk. Men spreekt van een implantatiebloeding. Deze bloedingen kunnen de berekening van de geboorte vervalsen.

Rond deze tijd voltrekt zich de menstruatie. Door de bevruchting en de daarmee veranderde hormonenhuishouding blijft deze menstruatie echter uit.

Het trophoblast produceert vanaf dag 7 het hormoon Human Chorionic Gonadotropine (HCG). Dit hormoon, gelijkend op het LH is in de urine aantoonbaar en vormt een mogelijkheid om de zwangerschap vast te stellen. De berekening van de geboortedatum kan op verschillende manieren gebeuren.

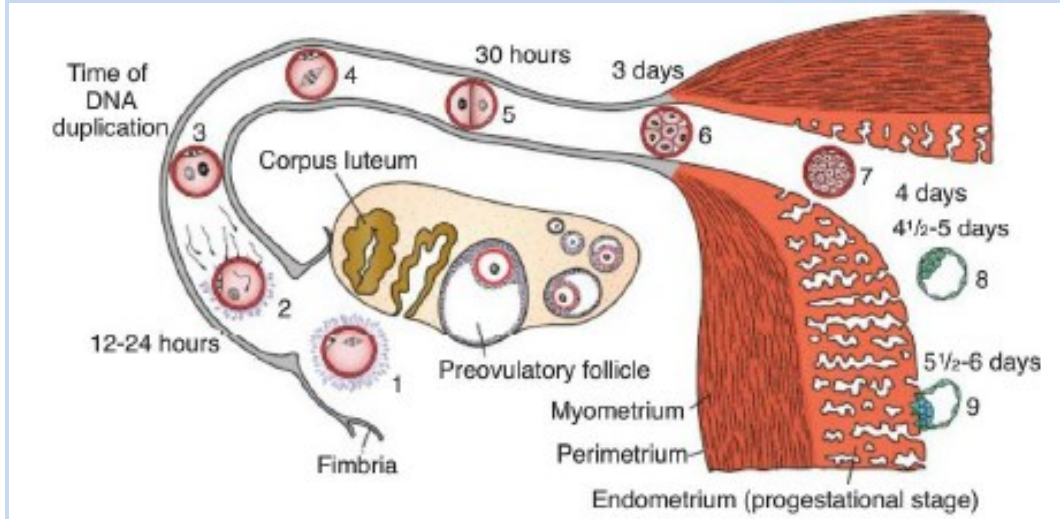
Hier volgen mogelijke berekeningsformules: (Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland)

- Laatste menstruatie plus 280 dagen = 40 weken.
- Laatste menstruatie plus 1 jaar min 3 kalendermaanden plus 7 dagen.
- Laatste ovulatie plus 266 dagen = 38 weken.

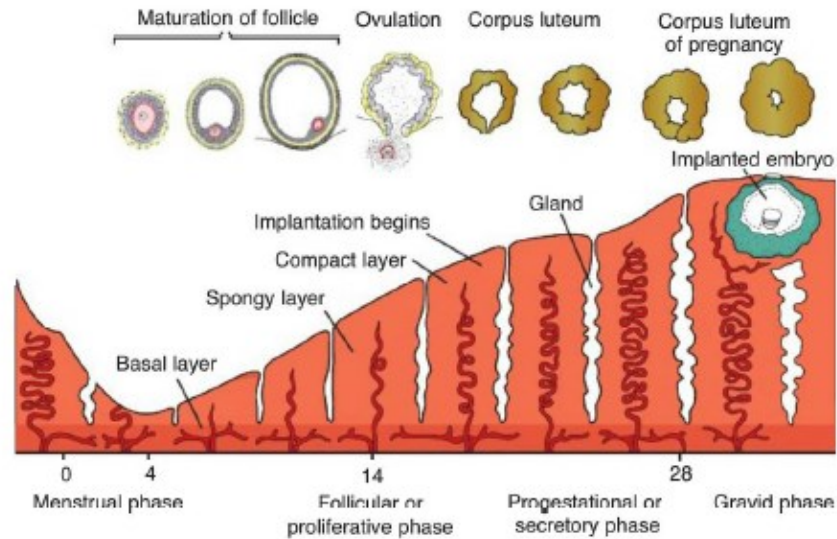
Intermezzo: Schematisch overzicht van de opbouw van het baarmoederslijmvlies tijdens de menstruele cyclus en tijdens de conceptie.

Hieronder wordt de route van de conceptus gegeven met de daarin mogelijke implantatieplaatsen.

Normal Implantation Sites - in uterine wall superior, posterior, lateral|
(Sadler, 2015)

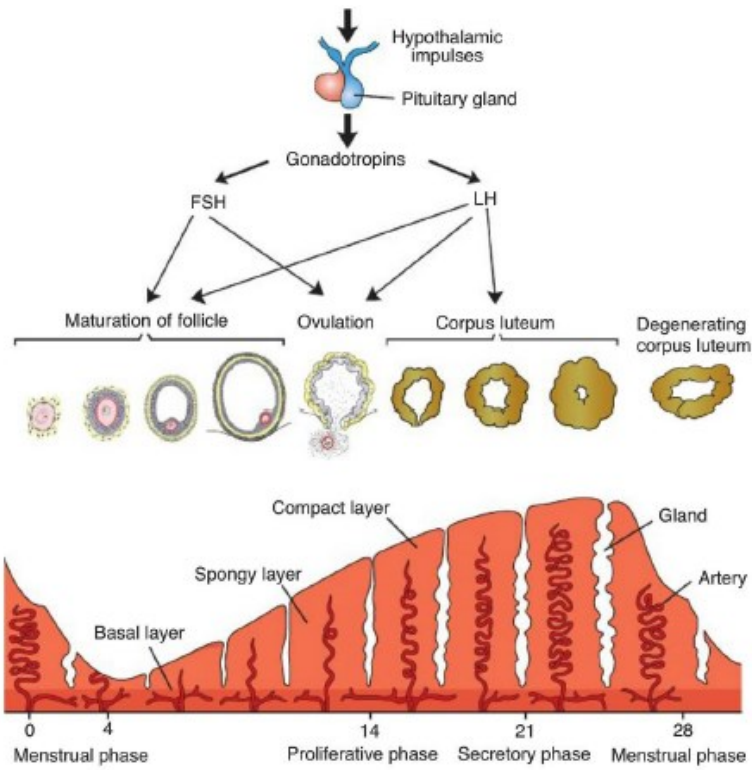


Opbouw van uterine slijmvlies als gevolg van een bevruchting en implantatie (Sadler, 2015)



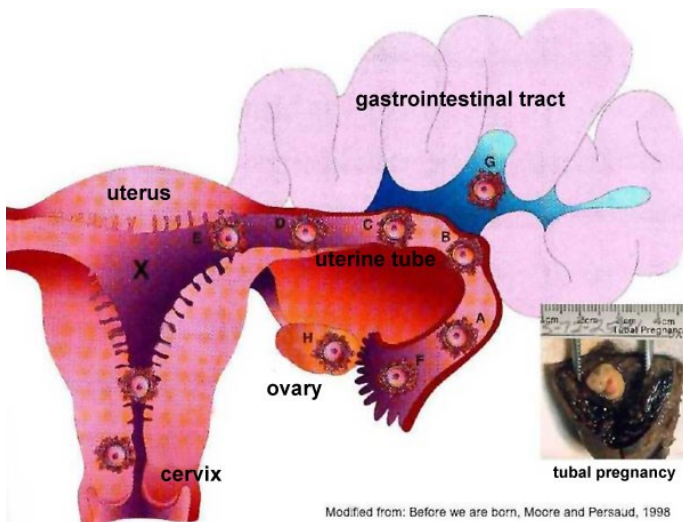
Changes in the uterine mucosa correlated with those in the ovary. Implantation of the blastocyst has caused development of a large corpus luteum of pregnancy. Secretory activity of the endometrium increases gradually as a result of large amounts of progesterone produced by the corpus luteum of pregnancy.

In geval van een reguliere menstruatie wordt na 2 weken het verdikte slijmvlies afgevoerd.



Changes in the uterine mucosa [endometrium] and corresponding changes in the ovary during a regular menstrual cycle without fertilization.

Implantatie kan soms ook op andere plaatsen gebeuren. Als de implantatie buiten baarmoeder plaats heeft noemt men dit ectopische ofwel buitenbaarmoederlijke implantatie.



Carnegie stages 5-6

Carnegie - stage	ontwikkeling	maat
5 A,B,C	A: dag 5 implantatie dag 7-9 cito trophoblast dag 8 ectoderm/endoderm herkenbaar, eerste aanleg amnion B: dag 9 lacune vorming C: dag 11-12 lacunaire fase is volledig	0.2 mm
6	Dag 13-15 chorionholte zichtbaar en secundaire (definitieve) dooierzak gevormd	0.2 mm

Referenties H2

- Blechsmidt Collection*. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Blechsmidt_Collection
- Campbell, A., & Fishel, S. (2015). *Timelapse embryology*. New York: CRC Press.
- Carnegie stages*. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages
- Freeman, B., & Blechsmidt, E. (2004). *The ontogenic basis of human anatomy*. California: North Atlantic books.
- Gasser, R., & Blechsmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.
- Molecular Biology of the Cell*. Opgehaald van Garland science:
<http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341059>
- Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland.
- Myers, T. (2010). *Anatomy Trains 2nd edition*. Churchill , Livingstone: Elsevier.
- Norwitz, E., Schust, D., & Fisher, S. (nov 2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *Bew England journal of medicine vol 345 no19*, 1401.
- o'Rahilly, R., & Müller, F. (1987). *Developmental stage in human embryo's*. Washington: Carnegie institution of Washington.
- Sadler, T. (2015). *Langman's medical embryology 13th edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

H3 Gastrulatie

De student vormt zich een beeld van de gastrulatie en krijgt een begrip van de ontwikkeling van de kiembladen van de conceptus

Tijdens de gastrulatiefase verandert een aantal belangrijke zaken die voor de verdere ontwikkeling van belang zijn.

De tweebladige kiemschijf groeit naar een driebladig systeem met daarin een structuur welke vooral in het begin zeer veel invloed heeft op de groei, namelijk de notochorda.

Nb: (Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012; Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010) maken duidelijk een statement dat de term gastrulatie niet van toepassing is op het humane embryo, ook deze term is geleend van de embryologie van amfibieën die een heel ander soortig proces doormaken. Vanaf deze fase schrijven veel auteurs over migratie van cellen tijdens de groei en verdere ontwikkeling.

Daarover eerst het volgende.

Intermezzo: Migratie van cellen, de terminologie

De meeste auteurs spreken binnen de embryologische groeibewegingen over cel migratie.

Het is de vraag of cellen inderdaad migreren, of dat die indruk van migratie gewekt wordt doordat men met gefixeerde preparaten op verschillende schalen (microscopische vergroting) naar een toestand kijkt en deze toestanden in opeenvolgende stadia dus op verschillende embryo's extrapoleert.

Ik deel de mening van Blechschmidt dat cellen door groei een relatief gezien andere plaats innemen en dat door celdeling cellen achterblijven, en een "orgaan" dus groeit.

Het hele embryo groeit in alle richtingen en afstanden worden groter waardoor er een indruk van cel migratie ontstaat.

In hoofdstuk 6 in de paragraaf over de aanleg van het zenuwstelsel leest u hier voorbeelden van.

Indien een vast referentiepunt gekozen wordt dat weinig of niet groeit (notochorda deelt niet) en beelden in dezelfde schaal vergelijkt, kan men veel beter groeibewegingen en verhoudingen waarnemen.

Dit wordt in de kliniek echter veelal buiten beschouwing gelaten, daar men sec en alleen zoekt naar chemische groeifactoren, signaalstoffen, inhibitoren etc. De

focus ligt op biochemisch lokale processen waarbij niet naar de totale omgevingsfactoren gekeken wordt, hoewel inductie en response van cellen in verschillende lagen zeker biochemische factoren zullen zijn die meespelen in het spel van de groei omstandigheden.

In het onderzoek van Blechschmidt zijn er van ieder embryo modellen gemaakt, men had echter nog geen scan technieken om doorsneden in te scannen. Maar doorsneden werden geprojecteerd op plastic platen, overgetrokken en uitgesneden.

Vervolgens als driedimensionale (3d) modellen opgebouwd. Op deze manier werd een totaal 3d inzicht verkregen van embryo's in verschillende groeistadia. Omdat men de schaal kende van de modellen kon men goed vergelijk maken in de bewegingen die de conceptus doormaakt.

Deze technieken worden pas in recente jaren digitaal weer herhaald, alleen ligt de focus nog steeds op biochemische processen. En niet op groeibewegingen waardoor er dus interpretatie verschillen ontstaan tussen auteurs. Het mooiste zou zijn om alle factoren mee te wegen. Wie weet komt het nog zover.

Dag 16

Er is inmiddels sprake van een driekamer conceptus met de prille embryonale aanleg in de vorm van een twebladig kiemblad.

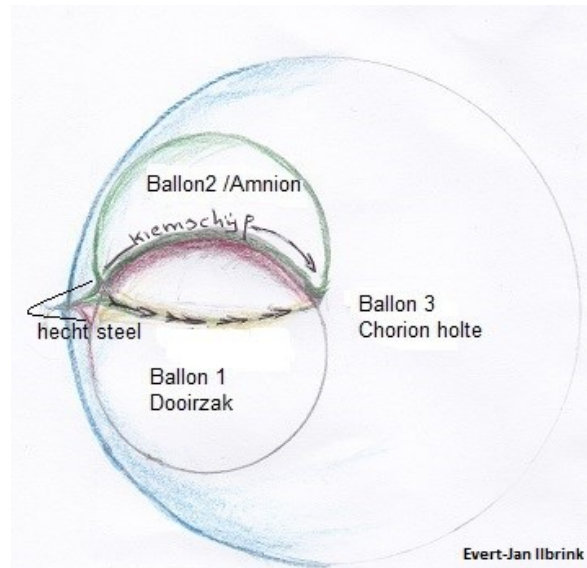
We hebben geconstateerd dat de hele conceptus enorm aan expansie onderhevig is als gevolg van groei, groei als gevolg van celdelingen. Celdelingen als gevolg van aanbod van nutriënten en mogelijkheid. Er gebeuren in de ontwikkeling vanaf dit moment veel zaken synchroon.

Om overzicht te houden wordt eerst de globale ontwikkelingsbeweging besproken.

Het principe van weerstand of het gebrek daaraan is een belangrijke groeifactor. De twebladige kiemschijf toont aan één zijde een hechtsteel die weerstand biedt aan de groei en één zijde die relatief vrij in de ruimte is komen liggen.

De beschrijving van de komende fase is gebaseerd op de biodynamische uitleg van (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004; Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010; Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012)

De situatie van de conceptus is voor te stellen als waren er twee ballonnen tegen elkaar aangedrukt en samengebonden aan de ingang en omgeven door een derde grote ballon.



Nu gaat het om het raakvlak tussen de twee binnenste ballonnen.

Dit zijn de 2 kiembladen.

Langs het raakvlak is een vloeistof- of nutriëntenstroom ontstaan (dubbele pijltjes in de tekening).

In deze situatie groeit de bovenste laag van het ectoderm het snelst.

Deze bovenste cellagen ondervinden weerstand van het minder snel groeiende endoderm. Tevens zal door de samenbindende kracht van de hechtsteel ook in deze regio de groei weerstand ondervinden.

Het resultaat is een ectoderm vlakke die voor aan de randen en bij het uiteinde sterk uitbreidt.

De endodermlaag werkt als een soort rem. Vooral in de mediale sectie van het vlak waar de minste voeding komt wordt een lijn zichtbaar als gevolg van de trekspanning. Volgens (Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012) is vooral de lamina basalis van de ectodermlaag de meest remmende factor.

Deze lijn heeft een driedimensionaal effect want ook de in hoogte groeiende en uitdijende ectoderm cellen worden op die lijn geremd.

Deze lijn wordt de primitiefstreep genoemd.

Als we de hechtsteel de caudale pool noemen dan zien we dat het vrije craniale uiteinde steeds verder waaiervormig uitgroeit. De caudale pool bij de hechtsteel blijft in groei achter door de remmende werking van de hechtsteel.

De primitiefstreep wordt dieper en eindigt daar waar de craniale pool los komt van contact oppervlak ofwel voorbij groeit aan het initiële contact oppervlak met het endoderm, en zelfs iets over de dooierzak begint te neigen.

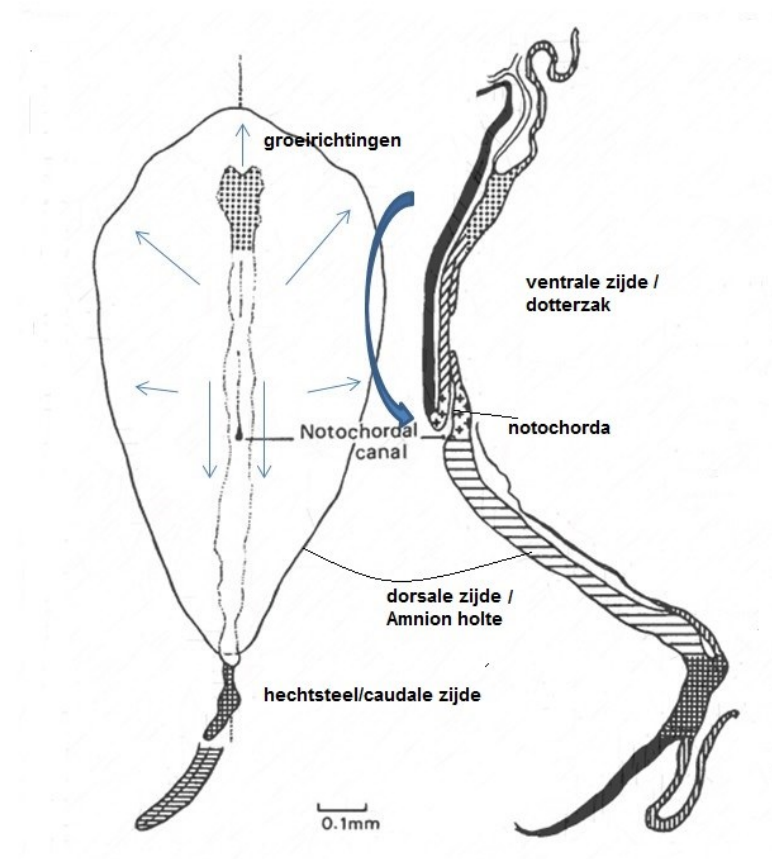
Dag 17-18

Het endoderm werkt nog steeds als rem en het uitdijende ectoderm laat op deze plek een put zien. Deze plek wordt de primitiefknoop (impansionpit of Hensons node) genoemd en duidt de begrenzing van de primitiefstreep aan.

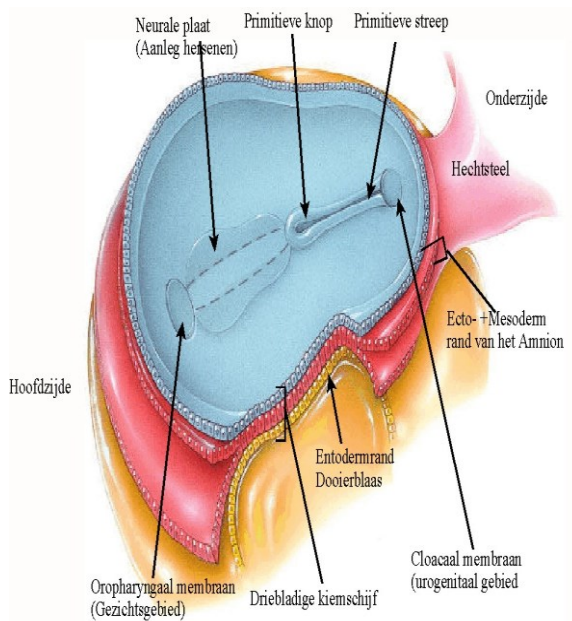
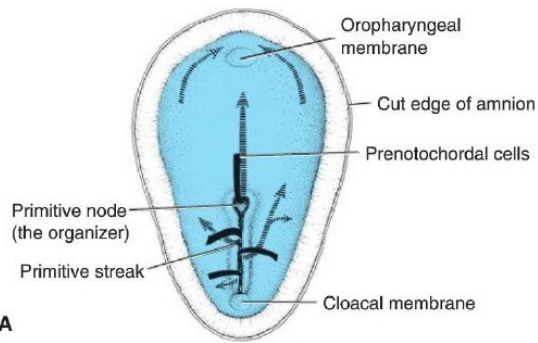
Het craniale deel blijft in alle richtingen uitdijen en zal dus ook teruggroeien over de primitiefknoop heen. Deze groeibeweging veroorzaakt een buisje dat naar achter door groeit. Er vindt als het ware een rollende terugbeweging plaats waardoor het buisje appositioneel groeit aan de caudale zijde. Deze buisstructuur wordt de notochorda of chorda dorsalis genoemd.

De top van deze notochorda groeit van zichzelf bijna niet meer, hoewel het wel mesoderm produceert en op die manier een bijdrage levert aan de pre-chordale plaat. (Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012) De top van de chorda dorsalis vormt derhalve een prachtig referentie punt voor groeibewegingen in het embryo. (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004)

De chorda dorsalis heeft in eerste instantie het karakter van een buisje. Dit verdwijnt geheel aan het eind van de derde week.



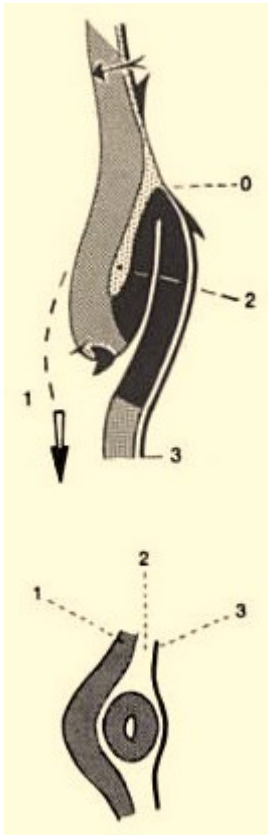
In diverse tekstboeken (Sadler, 2015; Schoenwolf, Bleyel, Brauer, & Franciswest, 2009; Muts, Syllabi College Sutherland Embryologie) is een ander verhaal te vinden. Er wordt de theorie aangehangen dat deze buis vanaf de primitieve eindknoop (Hensons node) naar craniaal groeit als gevolg van groeifactoren.



https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/images/5/55/Mesoderm_001.mp4

Nu is daar tegen in te brengen dat het celmateriaal waaruit de buis uiteindelijk wordt opgebouwd volledig is ingesloten en weinig tot geen delingsactiviteit vertoont en ligt op een gebied van weerstand als gevolg van lagere voedingstoestand.

Gedurende deze fase van ongelijke groei tussen endoderm en ectoderm zijn er een aantal opvallende verschijnselen.



1. Door het terugrollen van het ectoderm ontstaat er ruimte tussen het ecto- en endoderm een soort glijdende laag. In deze laag ontstaat door het verschil in groeirichting en snelheid met het endoderm een nieuwe laag weefsel, net zoals dat eerder gebeurde tussen dooierzak en cytotrophoblast met de vorming van het mesoblast. Hier is dus sprake van herhaling van een principe.

Dit nieuwe weefsel wordt mesoderm genoemd, de chorda dorsalis is dus mesodermaal weefsel.

2. Het ectoderm groeit als geheel sneller dan het onderliggende endoderm waardoor ruimte ontstaat voor de vorming van nieuw weefsel met een andere structuur. Al dit nieuwe tussenweefsel krijgt de naam mesoderm.

3. Het ectoderm groeit niet gelijkmatig aan beide zijden even hard waardoor er spanningsverschillen links en rechts ontstaan, hierdoor gaat het embryo als de groei rechts groter is naar links neigen. Het effect hiervan is dat door de oplopende druk links een tegenreactie ontstaat met als gevolg verhoogde celdelingsactiviteit waardoor het

embryo weer naar rechts flecteert.

Het embryo is dus nooit en te nimmer vlak of recht, er is continu beweging.

Deze flecterende bewegingen blijken in een later stadium belangrijke consequenties te hebben voor de vorming van de wervels. (Freeman & Blechschmidt, *The ontogenic basis of human anatomy*, 2004; Freeman B. , *The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth review* *Reproduction* 125, 635–643, 2003)

Een vierde fenomeen dat zichtbaar wordt als gevolg van het sterk expanderende ectoderm is dat er opnieuw een groef ontstaat. Nu boven de weerstand biedende axiale as van het pasgevormde chorda dorsalis.

Deze groef vormt de basis van de neurale buis (Freeman, *Embryology from a biodynamic perspective* 6DVD, 2010).

Volgens vele auteurs (Moore, Persaud, & Torchia, 2013; Sadler, 2015) is de groef die nu ontstaat ook meteen de opening waardoor cellen als het ware tussen het bestaande ectoderm en het endoderm in migreren. En dus fysiek van plek veranderen en zich een plaats tussen deze lagen veroveren langs de notochorda op en verder tussen de ecto- en endoderm lagen.

Wat verder opvalt is dat de mesodermlaag aan de zijden van de embryonale schijf een continuïteit gaat vertonen met het extraembryonale mesoderm. (Gasser, Atlas of Human embryo's, 1975)

Een ander opmerkelijk punt is dat er twee plaatsen zijn waar geen mesodermaal materiaal ontwikkelt tussen ecto- en endoderm.

De lagen blijven hier dus verbonden.

Aan de craniale zijde vormt deze plaats de bucopharyngea en aan de caudale zijde wordt dit het membrana cloacalis.

Ongeveer op dag 18 kan men vaststellen dat deze onderste helft van de notochorda samen met het daaronder liggende entodermmateriaal fuseert. Een aantal auteurs schrijven over het verschijnen in deze fase van een open verbinding tussen de secundaire dooierzak en het amnion dat nog voortduurt tot de notochorda geheel gesloten is. De opening wordt als canalis neurentericus omschreven. Aangenomen wordt dat deze canalis neurentericus een drukevenwicht tussen amnionholte en de secundaire dooierzak mogelijk maakt.

Over de canalis neurentericus is veel verwarring en tegenstrijdigheid te vinden in de verschillende onderzoeken.

In de Carnegie stages is het systeem wel vermeld als kenbaar stadium. Hoewel een onderzoek van (o'Rahilly & Müller, The first appearance of the human nervous system at stage 8, 1981) laat zien dat slechts 1 van de 10 door hun onderzochte embryo's van zeer goede kwaliteit een canalis neurentericus vertoont in CS 8.

Het bijzondere is dat dezelfde auteurs een belangrijke bijdrage leveren aan het onderhouden van de officiële Carnegie stages

Table 1. Measurements (in mm) of embryos studied

Study No.	Specimen No.	Embryonic disc		Cloacal membrane	Primitive streak	Primitive pit	Notochordal process	Notochordal canal	Neurenteric canal	Neural groove			Prechordal plate
		Length	Width							Length	Depth	Width	
1	5960	1.25	0.62	+	0.5	+	0.42	+	-	0.2	0.03	0.08	+
2	7545	1.52	1.03	+	0.61	+	0.43	+	-	0.17	0.04	0.09	+
3	7640	1.01	0.8	?	0.28	+	0.43	+	-	0.3	0.25	0.13	+
4	8671	1.38	0.82	-	0.35	+	0.23	+	-	-	-	-	+
5	8725	1.21	0.87	-	0.43	+	0.23	+	-	-	-	-	+
6	9009A	0.85	0.77	+	0.39	+	0.16	+	-	-	-	-	-
7	9009B	0.45	0.46	+	0.11	+	0.07	-	-	-	-	-	-
8	9123	0.44	0.36	+	0.14	+	0.09	-	-	-	-	-	-
9	9251	0.86	0.68	+	0.17	-	0.09	-	-	-	-	-	+
10	9286	1.13	0.77	-	0.38	-	0.15	-	?	-	-	-	-
11	10157	1.43	0.8	-	0.31	+	0.78	+	+	0.57	0.15	0.13	+

In zijn presentatie in de Uk 2012 laat Brian Freeman (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010) weten dat de canalis neurentericus een artifact is, wat niet anders betekent dat dit een structuur is die veroorzaakt wordt door preparatie van doorsneden. Bij preparatie gebeurt het soms dat weefsels beschadigen.

Dag 22-26

De chorda dorsalis komt in het proces van compact worden, wellicht als gevolg van het zich inmiddels vormende neurale kanaal dat een insnoering boven de chorda laat zien, weer los van de endoderm laag.

Carnegie stages 7-8

Carnegie - stage	ontwikkeling	maat
7	Dag 16 primitief streep	0,4 mm
8	Dag 17-18 vorming van chorda dorsalis en tijdelijke vorming van neurenterisch kanaal. Aanhef tot neuraal kanaal	1.0 mm

Referenties H3

- Carnegie stages*. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages
- Freeman, B. (2010). *Embryology from a biodynamic perspective 6DVD*. United Kingdom: BioBook.
- Gasser, R. (1975). *Atlas of Human embryo's*. Opgehaald van EHD:
http://www.ehd.org/classics/gasser_pre.php
- Gasser, R., Blechschmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.
- Hill, M. *UNSW*. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page
- Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland.
- o'Rahilly, R., Müller, F. (1981). *The first appearance of the human nervous system at stage 8*. Davis: Universiyt of Califirnia.
- Sadler, T. (2015). *Langman's medical embryology 13th edition*. Philidelphia: Wolters Kluwer.
- Schoenwolf, G., Bleyel, S., Brauer, P., & Francis-west, P. (2009). *Larsen's Human Ebryology*. Elsevier.

H4 Neuralatie

De student krijgt inzicht in de aanleg van de neurale buis en de basis aanleg van het centraal zenuwstelsel.

Dag 19-28

De neuralatie is de fase van de ontwikkeling waarbij zich uit het ectodermmateriaal het neurectoblast van het epiblast differentieert. De neuralatie wordt door het verschijnen van de chorda dorsalis geïnduceerd. Alle auteurs zijn het er over eens dat zonder chorda geen neurale kanaal ontstaat.

Tevens ontstaan grote defecten aan het centraal zenuwstelsel voor zover deze nog gevormd wordt.

De neuralatie bestaat uit een reeks van drie stadia, het eerste stadium begint ongeveer op dag 19 en het derde stadium eindigt op het einde van de vierde week, omstreeks dag 28. (Muts, Syllabi College Sutherland Embryologie)

eerste stadium

Terwijl zich het chorda materiaal ontwikkelt, neemt het bovenliggende ectodermmateriaal in omvang toe. Dit ectodermmateriaal wordt als neurale plaat omschreven. Het strekt zich van de primitiefknoop uit tot de membrana buccopharyngea. Deze voortgang volgt de ontwikkeling van de chorda dorsalis; 'rolling rim' (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010).

Nb de ontwikkeling van de chorda dorsalis heeft belangrijke invloed op de ontwikkeling van het neurale kanaal en later op de vorming van de wervelkolom. Als er defecten ontstaan in de chorda zullen deze terug te vinden zijn in de neurale buis ontwikkeling. (Babic, 1991)

tweede stadium

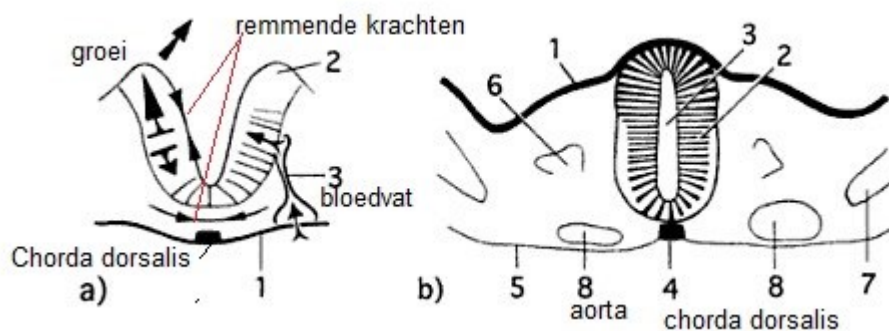
Het ectoderm van de neurale plaat wordt als neurectoblast omschreven. In dit neurectoblast ontstaan nu de neurale groef en de neurale lijsten. Deze structuren ontstaan ongeveer tussen dag 20-21. Op hetzelfde moment ontstaan in de zijdeplaten van het mesoderm (mesoderm dat over de primitiefstrepen invagineert) de eerste somieten. (zie metamerisatie)

derde stadium

In dit derde en laatste stadium verdiept de neurale groef zich, volgens (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004; Gasser &

Blechsmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012) werkt de chorda hier als remmende factor en ontstaat er een insnoering zoals dat bij de primitiefstreep gebeurde. De laterale flanken van de neuraalgroeven blijven echter doorgroeien waarbij door de trek van de chorda de rand weerstand biedt tegen de omgevingsgroei. Hierdoor kan het niet anders dan dat de randen van de groef (de neuraal lijsten) naar elkaar toe groeien.

Uiteindelijk wordt de neuraal buis gesloten met als laatste plekken het meest craniale en meest caudale uiteinde van de buis.



De neurale buis kent hiermee dus een appositionele groei aan de dorsale zijde. Al voor de sluiting van de neurale buis groeien aan de dorsolaterale zijde clusters neurale cellen als gevolg van de arteriële voeding. Deze cellen staan bekend als neurale lijst cellen en vormen de aanleg van de spinale ganglia.

Deze cellen migreren dus niet van de dorsale zijde langs de neurale buis.

De sluiting van de neuraal buis verloopt vanaf de toekomstige cervicale regio in caudale richting. Hierbij blijven er uiteindelijk nog twee openingen bestaan, een rostrale en een posterieure neuroporus .

Hierdoor is de neurale buis gevuld met amnion vloeistof, het toekomstige LCS (liquor cerebro spinalis) in deze regio.

Uit de neuraalbuis ontwikkelt zich het centrale zenuwstelsel.

Uit de neuraallijsten ontwikkelen zich de spinale gangliën maar ook de craniale gangliën van N.V, N.VII, IX en N.X, (Muts, Syllabi College Sutherland Embryologie) deze vormen samen de basis voor het perifere zenuwstelsel.

De neuroporus anterior sluit zich op dag 25, terwijl de neuroporus posterior zich op dag 27 sluit.

Met het sluiten van de neuroporus anterior en posterior ontstaat in het centrale zenuwstelsel een ventrikelsysteem.

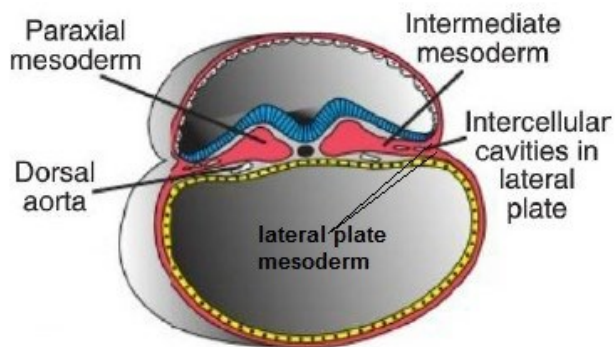
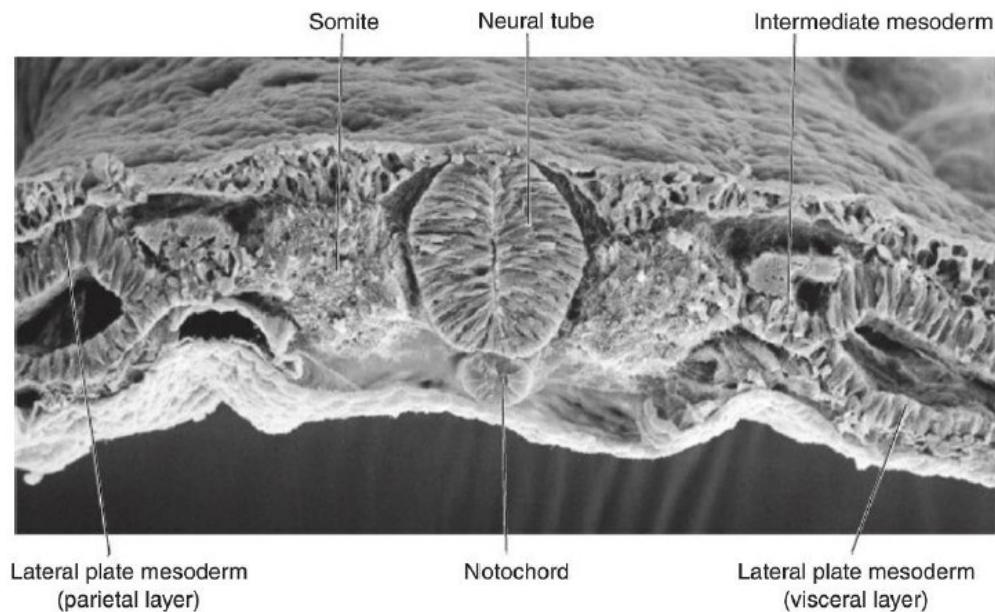
De metamerisatie

Alle auteurs zijn het er over eens dat met het ontstaan van de primitiefstreep en de primitiefknoop de basis voor de ontwikkeling van het intra-embryonale mesoderm wordt gelegd.

- Of dit nu via cel migraties gaat waarvan men dan een axiale en een laterale migratie kan onderscheiden
De axiale richting resulteert in de vorming van de chorda dorsalis. Het celmateriaal, dat over de primitiefstreep invagineert wandelt van lateraal naar craniaal om zo het paraxiale mesoderm te vormen.
Dit mesodermmateriaal, dat tot aan het extraembryonale mesoderm gaat, wordt ook als zijplaat omschreven. (Muts, Syllabi College Sutherland Embryologie; Moore, Persaud, & Torchia, 2013; Hinrichsen, 1993)
- Of dat dit volgens de biodynamische groeitheorie gaat waarbij lagen met verschillende groeisnelheid een derde laag vormen met andere fysiologische kenmerken. (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004; Gasser R; 1979; Freeman B., The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth review *Reproduction* 125, 635–643, 2003)

Vast staat, dat de terminologie voor verwarring zorgt.

Het mesoderm, dat bilateraal van de chorda dorsalis ligt wordt als zijplaatmesoderm omschreven. Dit mesoderm wordt later naar locatie onderverdeeld paraxiale mesoderm, intermediair mesoderm en lateraal mesoderm.



Alle bovenstaande structuren ontstaan uit groei.
Iedere structuur ontstaat door lokale omstandigheden zoals trofiek, groeisnelheid, trek- en drukkrachten en mogelijkheid.

Tijdens de neuralatie is de lengtegroei heel sterk gaande.

In deze lengtegroei werkt de chorda dorsalis, waarvan vastgesteld is dat deze nagenoeg geen celdeling vertoont, als een soort elastiek waardoor de conceptus een kromming gaat vertonen.

Door deze kromming ontstaan er in de flanken langs de neurale groeven in de neurale lijsten plooien, deze ontwikkeling wordt omschreven als metamerisatie en

wordt door auteurs als (Moore, Persaud, & Torchia, 2013; Sadler, 2015) toegeschreven aan genetische groeifactoren die het insnoeringsproces induceren. Deze groeifactoren zullen uiteraard een rol spelen omdat er celdelingen plaats vinden, maar groeifactoren zijn altijd het resultaat van omgevingsfactoren.

De plooiën die ontstaan, geven gelegenheid tot vorming van somieten.

Dit is een fase waarin de zijtakken van de zich vormende aorta een prachtige mogelijkheid vinden om dieper tussen het om voeding vragende celmateriaal te vloeien. Dit gebeurt op regelmatige afstanden waardoor er septa ontstaan waarbinnen de somieten zich vormen. (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010)

De somieten zijn aan de dorsale buitenzijde van het embryo zichtbaar als glooiingen met insnoeringen op regelmatige afstanden.

De glooiingen worden toegeschreven aan de trager meegroeiende aorta vertakkingen die remmend werken op het er boven liggende weefsel.

De somieten ontstaan uit het paraxiale mesoderm, en vormen de basis van de neurale segmentatie van het embryo. De vorming van somieten wordt omschreven als metamerisatie en wordt door auteurs als toegeschreven aan genetische groeifactoren die het insnoeringsproces induceren, deze groeifactoren zullen uiteraard een rol spelen omdat er celdelingen plaats vinden, maar groeifactoren zijn altijd het resultaat van omgevingsfactoren. Over de biodynamische werking van het ontstaan van de somieten wordt meer verteld in H6 in de paragraaf over de aanleg van het zenuwstelsel.

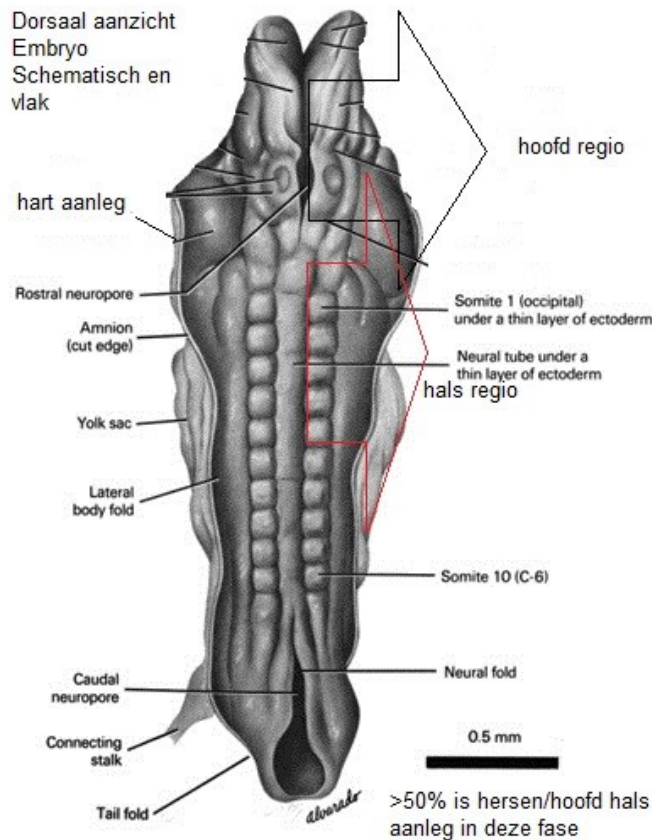
Met verloop van tijd telt het embryo het volgende aantal aan somieten:

- 1 Dag 19-21: 1-3 somieten paren
2. Dag 22-23: 4-12 somieten paren
3. Dag 23-26: 13-20 somieten paren
4. Dag 26-30: 21-29 somieten paren
5. Dag 31-32: 30 somieten paren
6. Dag 32-35: 42-44 somieten paren.

Het mag duidelijk zijn dat vanwege het driedimensionale karakter van het embryo en de ligging naast de neurale buis dat er over somieten paren gesproken wordt.

Aan het einde van de vijfde week bezit het embryo in totaal 42-44 somieten paren, waarvan 4 occipitale, 8 cervicale, 12 thoracale, 5 lumbale, 5 sacrale en 8-

10 coccygeale. In het verdere verloop van de ontwikkeling verdwijnt het eerste occipitale paar alsook de laatste 5-7 coccygeale. (Muts, R., Syllabi College Sutherland Embryologie)



Carnegie stages 9-13

9	<p>Dag 20-21</p> <p>De neurale plaat is heel breed aan de craniale zijde, het embryo heeft de vorm van een schoenzool.</p> <p>De neurale groeve begint zich af te tekenen en langzaam te verdiepen.</p> <p>Het paraxiale mesoderm differentieert tot</p>	1.5mm
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

	<p>somieten.</p> <p>De eerste 3 paar somieten verschijnen.</p>	
10	<p>Dag 22-23 De neurale vouw verdiept zich en de neurale buis sluit zich van af de centrale regio in craniale en caudale richting. Tevens wordt de optische placode (oog aanleg) zichtbaar en de eerste pharyngeale/ branchiale plooien vormen (kieuw bogen).</p> <p>4-12 paar somieten zijn zichtbaar.</p> <p>De cardiale lus begint zichtbaar te worden.</p>	1.8mm
11	<p>Dag 24-28 13-20 paar somieten zijn zichtbaar. Optische invaginatie is in continuïteit met de voorhersenen. De anterieure neuroporus sluit zich rond dag 27.</p> <p>Sinus venosus en de cardiale bocht worden duidelijk kenbaar. Otische placode is gevormd (oor aanleg). Membrana buccofaryngeale scheurt open.</p>	2.5-3.0mm
12	<p>Dag 28 Posterieure neuroporus is gesloten of sluit zich. 21-29 somieten paren. De branchiale bogen zijn allen zichtbaar. Bovenste ledenmaat knoppen zijn zichtbaar. Longknop, lever en dorsale pancreas worden zichtbaar, hart formatie vormt interventriculair septum. De embryonale as is nu duidelijk gebogen en de hoofd- en staartvouw zijn zichtbaar.</p>	4.0mm
13	<p>Dag 32-34 Circa 30 paar somieten</p>	5.0 mm

	worden moeilijk te onderscheiden en worden vanaf dit moment niet meer in de Carnegie stages afgemeld. Onderste ledenmaten knop zichtbaar.	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Referenties H4

Babic, M. (1991). *Development of the notochord in normal and malformed human embryo's and fetusses*. *Int. J. De... Biol.* 35: 345-352 (1991). Zagreb: Universiteit Zagreb Croatia.

Carnegie stages. Opgehaald van UNSW embryology:
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages

Freeman, B. (2003). *The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth review* *Reproduction* (2003) 125, 635–643.

Freeman, B., Blechschmidt, E. (2004). *The ontogenic basis of human anatomy*. California: North Atlantic books.

Freeman, B. (2010). *Embryology from a biodynamic perspective 6DVD*. United Kingdom: BioBook.

Gasser, R. (1979). *Am J Anat.* 1979 Apr;154(4):509-24. *Evidence that sclerotomal cells do not migrate medially during normal embryonic development of the rat.*

Gasser, R., Blechschmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.

Moore, K., Persaud, T., & Torchia, M. (2013). *The developing Human clinically oriented embryology 9th edition*. Winipeg: Saunders Elsevier.

Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland.

Sadler, T. (2015). *Langman's medical embryology 13th edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

H5 Delimitatie

De student vormt zich een beeld van de driedimensionale groei van het embryo.

Het embryo heeft een driedimensionale groei.

We constateerden reeds dat met de lengtegroei een caudocephale buiging ontstaat.

Deze buiging wordt volgens (Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004; Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012) veroorzaakt door de remmende werking van de chorda dorsalis en de sterke groei van de neurale buis.

Met name bij de chordale plaat rostraal van de chorda ontstaat een grotere knik omdat het chorda uiteinde niet mee geeft, maar het neurale ectoderm wel doorgroeit.

Tevens spelen er factoren een rol als vorming van het hart die de snelgroeïende hersenen van extra voeding gaat voorzien. De hoofd regio blijft expansief groeien er ontstaat een duidelijke knik in deze regio.

Een tweede belangrijke beweging is dat door de groei van het embryo zelf het raakvlak tussen ectoderm en entoderm steeds meer insnoerend werkt, deze groeit niet mee. Het gevolg is dat er een neergaande beweging is van weefsel dat aan de anterieure zijde het embryo afsluit.

Anders gezegd, de opening met de dooierzak wordt relatief gezien steeds kleiner.

Hierdoor ontstaat er een tubulaire vorm in het embryo.

Het volume van de tubulaire ruimte wordt in eerste instantie voornamelijk bepaald door de expansieve groei van het hart en de zich daaronder vormende lever.

De opening tot de dooierzak of wel de contact rand tussen de "ballonnen" wordt steeds kleiner en vormt later de navel.

De amnion holte blijft het ectoderm volgen bij het insnoeren van de dooierzak waardoor zich een endodermaal coeloom (ruimte) vormt, het endoderm ligt tenslotte onder het ectoderm.

Het amnion vlies zal uiteindelijk heel dicht om het embryo heen liggen als vruchtwater vlies.

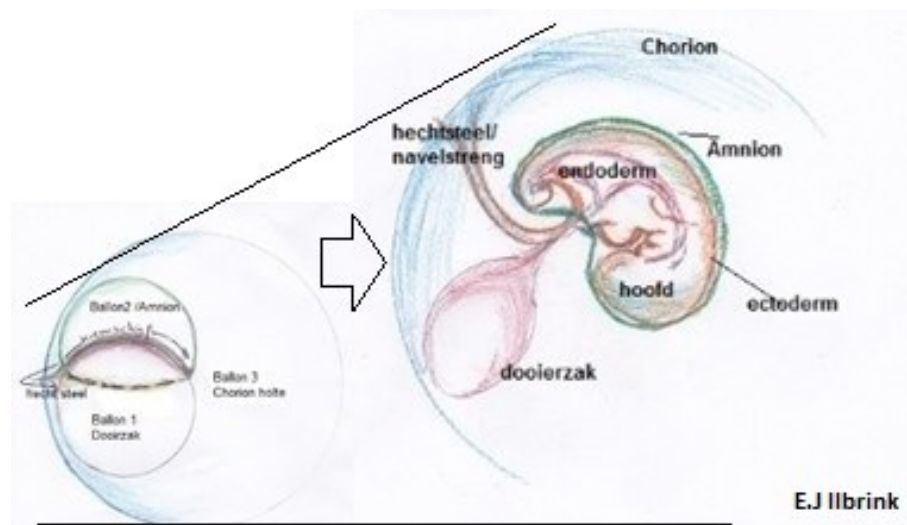
Als we dus even terugkeren naar het ballonnenplaatje sluit de amnion ballon om de kiem heen en wordt de dooierzak ballon steeds verder afgesnoerd.

Aan bovenstaand mechanisme kan nog het volgende toegevoegd worden als omstandigheid.

Met de vorming van het dooierzakkanaal ontstaat een relatief vacuüm, door het breken van de primaire dooierzak neemt de druk snel af, onder de kiemschijf. Hierdoor krijgt het primitieve embryo dat nu een secundaire dooierzak bezit, een lordotische knik die van voor door de zogenoemde kop vouw en van achter door de zogenoemde staart vouw begrensd wordt

De visie van Gasser, R.F. is (Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012) dat er geen secundaire dooierzak ontstaat.

De dooierzak neemt wel in omvang toe maar blijft ten opzichte van het embryo kleiner waardoor de vloeistofdruk relatief kleiner wordt aan deze zijde. Hierdoor zou op een zelfde wijze een factor gerealiseerd worden die bijdraagt aan de flecterende groei beweging, maar er spelen meer zaken mee uiteraard. Zoals de vorming van de somieten die in hun ontwikkeling een druk gradiënt toevoegen aan de dorsale zijde.



De staartvouw ontstaat iets later dan de hoofdvouw. Deze vouw is het resultaat van het zich ontwikkelende ruggenmerg.

Ook hier kan men vaststellen, dat het neurale weefsel over de membrana cloacalis heen groeit, waarbij deze naar ventraal verplaatst wordt. (Muts, Syllabi College Sutherland Embryologie)

Carnegie stages 14-23

14	Dag 34 Optische kom met lens aanleg, nog niet gesloten. Boven ledenmaat knoppen verlengen, cephalische en cervicale knikken worden prominenter, cerebrale hemisferen worden kenbaar, zowel dorsale als ventrale pancreas knop nu zichtbaar. Ureter knoppen ontwikkelen.	6.0mm
15	Dag 34 Lensblaasjes sluiten, en worden bedekt door oppervlakte ectoderm. Nasale plaat vervormt tot nasale put, oorschelp lobjes verschijnen. Foramen secundum in het hart verschijnt. Longtoppen vertakken tot lobben. Primaire urogenitale sinus wordt gevormd.	8.0mm
16	Dag 34-38. Nasale aanleg ligt ventraal, retina pigment is zichtbaar. Hand aanleg herkenbaar en voet aanleg begint te vormen. naso lacrimale wordt gevormd tussen frontale en maxillaire processsi.	10.0 mm
17	Dag 40 Hoofd begint groter te worden en de rug begint zich te strekken. Oor lobjes en nasolacrimale groeve zijn duidelijk zichtbaar, handplaat toont vorming van vinger stralen. Voet toont afgeronde digiti plaat.	11.0mm
18	Dag 42 lichaam heeft een cuboïdale vorm en beginnen zich cervicale en lumbale flexuren te tonen, ellebogen worden zichtbaar en teen stralen worden zichtbaar in de voet. Ooglidplooien worden zichtbaar, oorlobjes beginnen te fuseren tot externe oor. Plaatselijk begint	13.0mm

	zich skelet aanleg te vormen.	
19	Dag 44. Het lichaam verlengt zich en gaat zich verder strekken. Ogen en oren krijgen definitieve vorm. Ogen staan nu geheel frontaal a.g.v. groei van de hersenen. Darmen hebben zich gevormd en de fysiologische umbilicale hernatie is zichtbaar	16.0mm
20	Dag 46. Het hoofd richt zich op en de cervicale knik wordt rechter. Er worden vasculaire plexi zichtbaar in het oppervlakteweefsel van het hoofd. kronkels in de darmen worden waargenomen. Spontane bewegingen worden zichtbaar. De boven leden maten hebben zich verlengd en de elleboog knik heeft zich afgetekend, vingers buigen zich over de borst.	19.0mm
21	Dag 48 hoofd wordt ronder, en is omgeven met een vasculaire oppervlakte plexus. Vingers worden langer, flexi in de pols regio zichtbaar en de handen raken elkaar bijna boven de borst ter hoogte van de hart regio.	21mm
22	Oogleden zijn duidelijk zichtbaar. Tragus en antitragus van het oor krijgen definitieve vorm, er is geen 'staart' meer zichtbaar.	23.0mm
23	Dag 52 Hoofd is volledig afgerond, en het lichaam begint volwassen vorm aan te nemen. Ogen en oren zijn volledig in hun vorm. Armen groeien in lengte en komen boven schouderhoogte uit. Vasculaire plexus opbouw in het hoofd nadert de vertex. Externe genitaliën zijn	30.0mm

	vrijwel gevormd echter nog niet extern zichtbaar.	
--	---------------------------------------------------	--

Hier vind je een animatie van foto's die een indruk geeft over de groeibeweging van dag 24 t/m dag 56

<https://youtu.be/bf0vy8xd1LA>

Een unieke fotoserie van Lennart Nilsson in een presentatie bijeen gebracht

<https://youtu.be/OD1gW88Lm-Y>

Bibliografie H5

Carnegie stages. Opgehaald van UNSW embryology:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages

Freeman, B. (1994). *The human embryo's use for itself*. Sydney NSW 2052, Australia: The University of NSW.

Freeman, B., Blechschmidt, E. (2004). *The ontogenic basis of human anatomy*. California: North Atlantic books.

Gasser, R., Blechschmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.

Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland.

H6 Ontwikkeling van organen

De student neemt kennis van de term encapsis en ziet hoe dit zich uit in de ontwikkeling van organen.

De relatie tussen hersenen, hart en lever

De hierna volgende beschrijvingen zijn voornamelijk gebaseerd op biodynamische groeiprincipes omdat hieruit heel duidelijk functionele relaties helder worden.

In deze tekst wordt onder biodynamische groei het volgende verstaan: de groei welke ontstaat uit omstandigheden die worden veroorzaakt door metabolische uitwisseling.

Deze metabolische omstandigheden uiteten zich in osmotische gradiënt en groeirichtingen die trek-, druk- of zuigkrachten met zich meebrengen.

Er is voor de relatie tussen hersenen, hart en lever gekozen omdat aan de hand van de ontwikkeling van deze structuren heel mooi geïllustreerd kan worden hoe de groei een ontwikkeling van het geheel is, en hoe de omstandigheden op een gegeven moment steeds het uitgangspunt zijn voor een volgende aanpassing in functie en structuur.

Dit gegeven is een rode draad in de ontwikkeling van het embryo en gaat zelfs door na de geboorte en houdt niet op voor we sterven.

Dit principe van de alles bepalende omgevingsfactoren is een gegeven dat we als osteopaat dankbaar gebruiken, omdat we met onze handen ook omstandigheden vormen voor het lichaam waar we aan werken.

Voor het vervolg zijn met name de volgende werken geraadpleegd (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010; Freeman B. , The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth review Reproduction 125, 635–643, 2003; Freeman & Blechschmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004; Gasser, Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary; Gasser & Blechschmidt, Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation, 2012; Blechschmidt, 1979; o'Rahilly & Müller, 1987)

In voorgaande hoofdstukken is vastgesteld dat een aantal processen zich steeds weer herhalen volgens dezelfde biodynamische groeipatronen.

Een patroon dat zich steeds weer op eenzelfde wijze manifesteert wordt encapsis genoemd.

Intermezzo: Encapsis

Encapsis staat voor het zich steeds weer herhalen van bepaalde processen en mechanismen.

Bijvoorbeeld, er ontstaat steeds een nieuwe laag tussen twee verschillend groeiende weefsellagen.

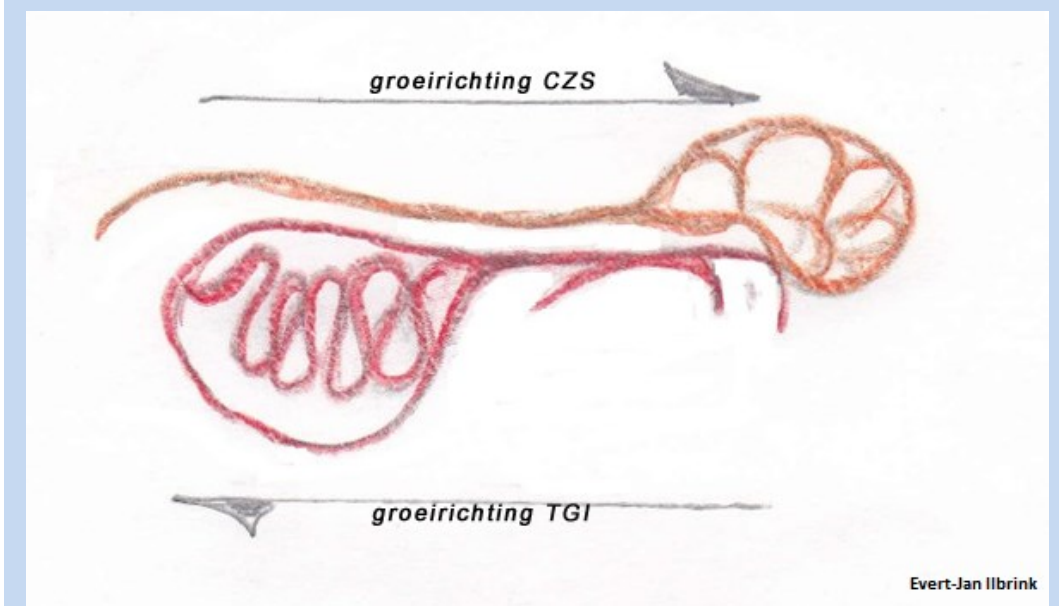
Een mesoblast ontstaat tussen een ectoblast en een endoblast. Vervolgens ontstaat er een mesodermale laag tussen een endodermale en een exodermale kiemlaag.

Daarnaast is er een opvallend fenomeen zichtbaar waarin relatief gezien twee aan elkaar tegengestelde groei-/ontwikkelingsrichtingen zichtbaar worden.

Dit betreft enerzijds het voornamelijk in rostrale richting uitbreidende ectodermale weefsel in de vorm van neurale buis met aan het eind daarvan een kluwen gekronkeld hersenmateriaal.

Anderzijds is er een caudale beweging zichtbaar vanuit de endodermale laag die een oerdarm buis vormt met uiteindelijk aan het einde daarvan een kluwen gekronkeld darm materiaal.

Beide kluwen hebben een functie van vertering. De hersenkluwen verzamelt sensorische informatie, verteert en verwerkt deze. De darmkluwen verzamelt organische informatie, verteert en verwerkt deze. Beide systemen houden zich dus op enigerlei wijze bezig met voeding en regulatie.



Hierbij is het aannemelijk dat de groeibewegingen van de sterk groeiende kluwen aan de uiteinden van deze buizen een sterke invloed uitoefenen op de vorming van de rostrale dan wel caudale uiteinden zoals het neurocranium en het bekken die beiden een komvormig model tonen.

Het neurale systeem geeft ogenschijnlijk een aanzet voor de insnoerende beweging van de umbilicale rand hetgeen resulteert in ontwikkeling van de viscerale organen.

Het is niets anders dan ontwikkeling ontstaan door groei.

HET GEHEEL VORMT HET GEHEEL. De ontwikkeling van de oerdarm hangt dus nauw samen met de ontwikkeling van de neurale tractus. Deze onderhouden elkaar op diverse manieren.

Encapsis is een belangrijk principe in de ontwikkeling.

Het laat zien dat de natuur steeds weer op een logische manier structuren opbouwt, zonder dat daar in eerste instantie gedacht hoeft te worden aan genetische voorwaarden.

In de ontogenese volgens Blechschmidt (Blechschmidt, 1979) is een aantal wetmatigheden te onderscheiden waarbij weefsels zich aanpassen aan de omstandigheden.

We hebben reeds gezien:

- Weefsels die aan voedingsrijke oppervlakken liggen zullen hoger en groter worden. (kubisch of wigvormig)
- Weefsels met verschillende groeisnelheden creëren ruimte voor nieuw tussenliggend weefsel. (reticulair)
- Weefsels die onder invloed staan van trekkrachten worden leeg geperst in de trek en worden of stugger of laten zich geheel uitrekken en worden vliësdun (plaveisel of plaatvormig) of verdwijnen zelfs helemaal.

Er zijn nog meer situaties:

- Weefsels onder invloed van drukkrachten worden leeg gedrukt en worden stugger en kleiner of gaan juist een tegendruk uitoefenen door sneller te gaan delen afhankelijk van de osmotische gradiënt in het weefsel.
- Weefsels die geremd worden in hun groei worden dik, hierbij is dik ectoderm altijd geassocieerd met dik mesoderm.

- Holten die ontstaan door trekkrachten of die heel snel groeien kunnen een soort zuigveld ontwikkelen waardoor aanliggende cellen naar binnen gezogen worden (vorming van klieren en longen).

Het ontstaan van het eerste vatenstelsel

We hebben gezien dat vanaf het begin het vrije craniale einde van de conceptus een enorm groeiende factor is.

De omstandigheden hiervoor zijn er.

Er is weinig weerstand, er is een voedselrijk vloeistof oppervlak en door de biochemische activiteiten ontstaat een osmotische gradiënt richting de intensief delende delen.

Er zijn door de lengte- en breedtegroei kleine lacunen in het oppervlakte weefsel van de dooierzak ontstaan die met elkaar in verbinding treden.

Al deze aspecten resulteren in kanaaltjes die vloeistof met nutriënten vervoeren.

Zo ontstaan er langs het grensvlak tussen amnion en dooierszak

vloeistofkanaaltjes. Dit zijn de eerste bloedvaten.

De primaire embryologische vorming van bloedvaten wordt gezien als onderdeel van angiogenese. (Gasser & Blechschmidt, 2012, Freeman B. , Embryology from a Biodynamic perspective 6DVD, 2010, Risau, 1995)

Deze vaten met nutriënten zijn van essentieel belang om de sterk groeiende conceptus van voeding te blijven voorzien.

Cellen die langs de voedsel bevattende vaten liggen profiteren daar ook van en vormen door de eigen groei een metabolische relatie met die vaten, door vorming van kleine zijkanaaltjes. Dit wordt vasculogenese genoemd. (Risau, 1995)

Intermezzo: De rol van de placenta in de embryonale voeding

De ontwikkeling van de placenta gaat globaal in 3 fasen.

Fase 1: De placenta ontstaat uit de uitlopers van de conceptus in het syncytiotrophoblast, dit gebeurt nogal invasief waarbij weefsel van het endometrium opgelost wordt en vervolgens als nutriëntenbron fungeert. Deze uitlopers worden primaire vlokken genoemd.

Fase 2: Door de expansieve groei van de conceptus ontstaan er lacunen in het syncytium die groter worden en samenvloeien.

De primaire vlokken ontwikkelen mesodermale kernen die bekleed zijn met syncytiotrophoblast. En vormt zich een uitbundig netwerk van secundaire vlokken.

Fase 3: De secundaire vlokken stulpen uit in de samenvloeiende lacunes die zich tot intervillieuze ruimten vormen. Uit de mesodermale angioblasten worden bloedvaten gevormd waarmee de vlokken een terminale structuur verkrijgen en terminale of tertiaire vlokken genoemd worden.

Het villieuze trophoblast dat om de tertiaire vlokken ligt vormt het uitwisselingsoppervlak tussen moeder en foetus.

De tertiaire vlokken vormen zich alleen maar ter hoogte van de decidua basalis, waar de conceptus zich bevindt.

Het extravillieuze trophoblast zorgt voor hechting van de placenta aan het myometrium.

Het embryo krijgt in de eerste vijf weken voornamelijk zijn nutriënten via histotrofische weg dus via diffusie en osmotische processen vanuit de dooierzak en via de hechtsteel.

Vanaf de 5^{de} amenorroe week (na de eisprong), ongeveer derde week embryonaal begint de hartklop van het embryo waarmee de circulatie in het embryonale weefsel een extra impuls krijgt. Hiermee ontstaat langzamerhand steeds meer een hemotrofe circulatie (door vaten).

Er is echter nog geen sprake van een echt vaatstelsel in de placenta. Hier is tot ongeveer de 12^{de} week (10^{de} week embryonaal) sprake van diffusie via de intervillieuze ruimten.

Na de 12^{de} week is er pas sprake van een vatennetwerk dat vanaf de placenta via de navelstreng de foetus voedt.

Let wel, de uitwisseling tussen placenta en moeder blijft op basis van diffusie en gefaciliteerde uitwisseling.

Zuurstof wisselt passief via diffusie uit. Glucose maakt gebruik van een secundaire facilitatie via de Na/K pomp.

De overige nutriënten worden actief uitgewisseld via biochemische processen, dit geldt ook voor immuun factoren.

De placenta speelt vanaf de foetale fase een belangrijke rol in de immuun modulatie via cytokinen. Dit is van groot belang want de foetus heeft een andere genetische samenstelling dan de moeder.

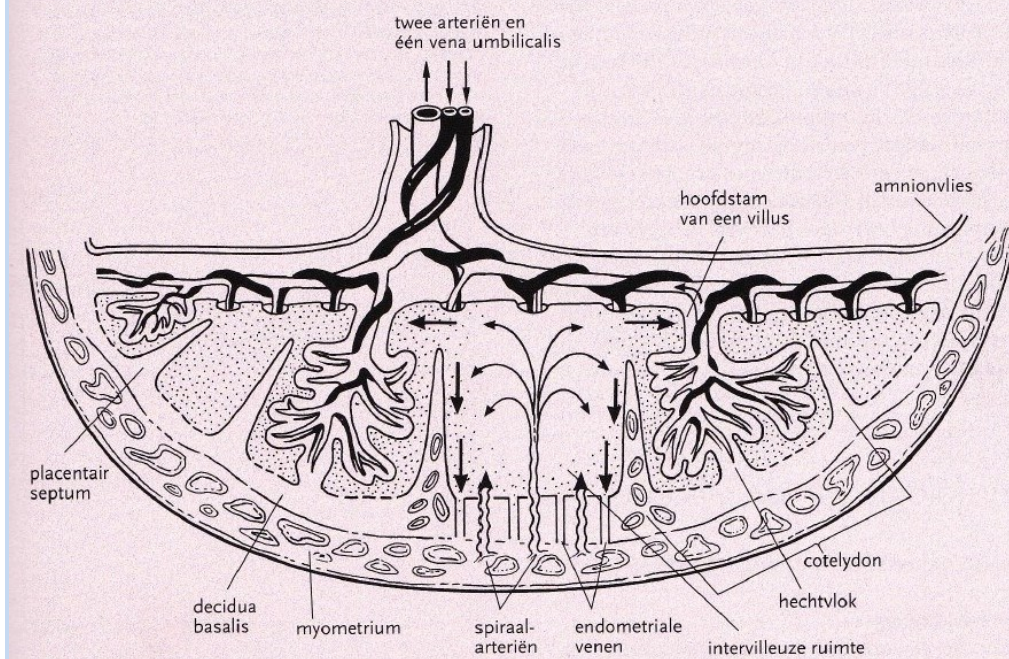
Er vloeit dus geen maternaal bloed door embryo of foetus.

Het bloed wordt voornamelijk door de lever gevormd dat deze functie als hoofdfunctie vervult tijdens de embryonale periode, in de foetale periode komt hier een glycogeen vormende functie bij als gevolg van de toename van glucose in de bloedspiegel.

Figuur 11.9 Schematische weergave van de structuur van een humane placenta.

obstetrie en genaecologie Heineman

Bron: Lunell NO, Nylund L. Clin Obstet Gynecol. 1992;35:108-18.



Bovenstaand betekent dat de embryonale fase tot aan de tiende week embryonaal een groei kent in een relatief zuurstofarme omgeving. De reden die hiervoor aangedragen wordt is dat de ontwikkeling nog zeer fragiel is en beschermd wordt tegen vrije zuurstof radicalen. (Heineman, 2008)

Dit proces is een prachtig voorbeeld van hoe het systeem zichzelf reguleert. Het embryo groeit, en met de groei neemt de vraag naar nutriënten steeds toe. Weefsels ontwikkelen zich, en de trofische vraag wordt sterker waardoor de vloeistofdruk sterker moet zijn om de vraag te kunnen onderhouden. Na de achtste week is het grootste deel van de organen ontwikkeld en produceert het embryo zijn eigen bloed. Het interne vatenstelsel heeft zich gevormd als gevolg van interne organisatie. Het embryo komt nu in een fase waarbij processen kenmerkend voor de sterke verdere groei meer zuurstof nodig hebben. Met de vasculaire uitwisseling wordt ook het immuunsysteem in het embryo aangesterkt.

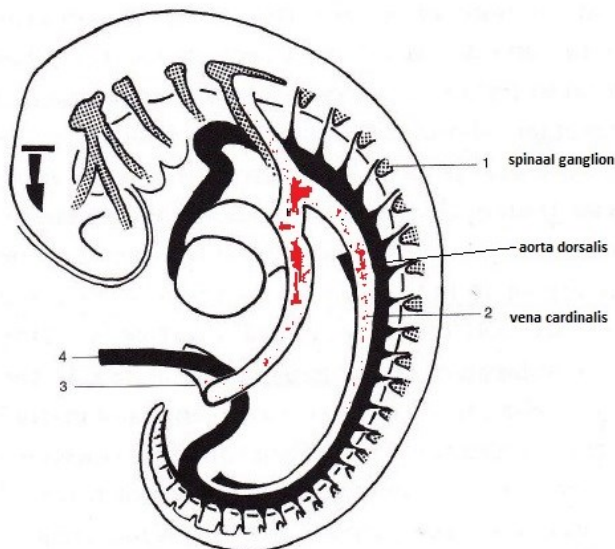
De aanleg van het centraal zenuwstelsel en zijn periferie

Bij de neuralatie en metamerisatie groeit het neurale kanaal appositioneel in hoogte en gaat aan de dorsolaterale zijde neuraallijstcellen produceren.

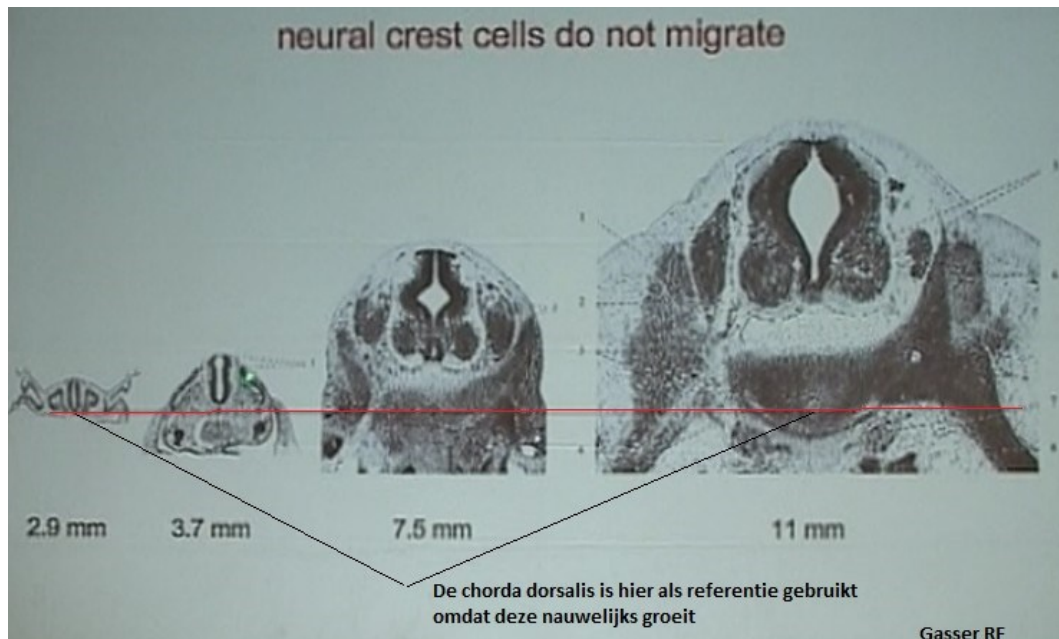
Neurale lijst

Bij de neuralatie is vastgesteld dat de aorta aan beide zijden van de neurale buis op regelmatige afstanden zijkanaaltjes vormt.

Deze zijtakjes zijn een belangrijke bron van nutriënten voor de vorming van de neurale buis en de daaruit voortkomende neurale lijst. De uitlopers van de neurale lijst hebben een heel duidelijk overeenkomstig groeipatroon met de zijkanaaltjes van de dorsale aorta. (Blechsmidt, 1979)



Deze neurale lijst cellen die aan de dorsolaterale zijde groei van de neurale buis groeien, klampen zich als het ware aan de voedingsrijke vaatjes vast. Door de dorsolaterale uitgroei van de neurale buis lijkt het dat de neurale lijst cellen ventraalwaarts migreren.



Deze neurale lijst is de primordiale aanleg van de spinale ganglia.

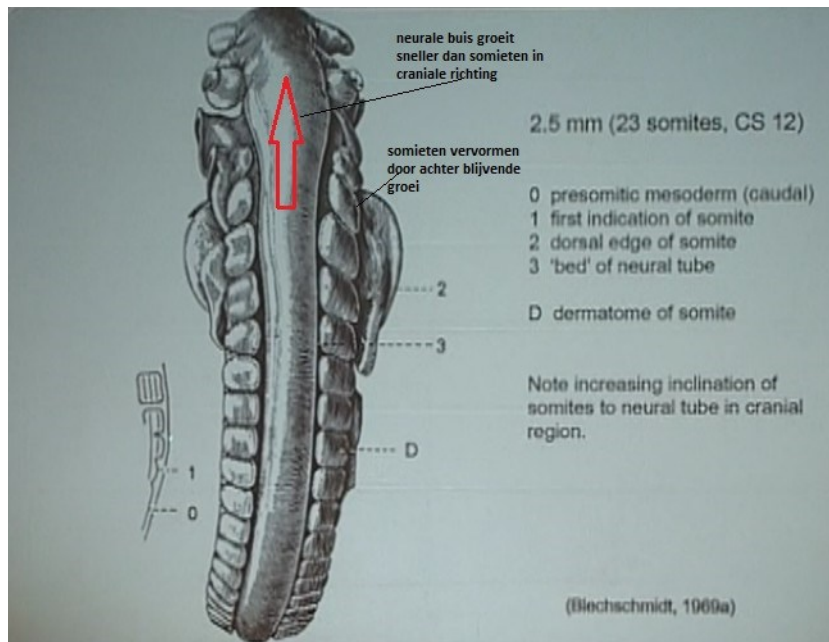
Met het ontstaan van de ganglia zien we uit het paraxiale mesoderm de somieten ontstaan, die ook rijkelijk groeien als gevolg van de voedselrijke omstandigheden.

De relatie tussen ganglia en somieten is heel groot. De ontwikkeling gaat dan ook hand in hand.

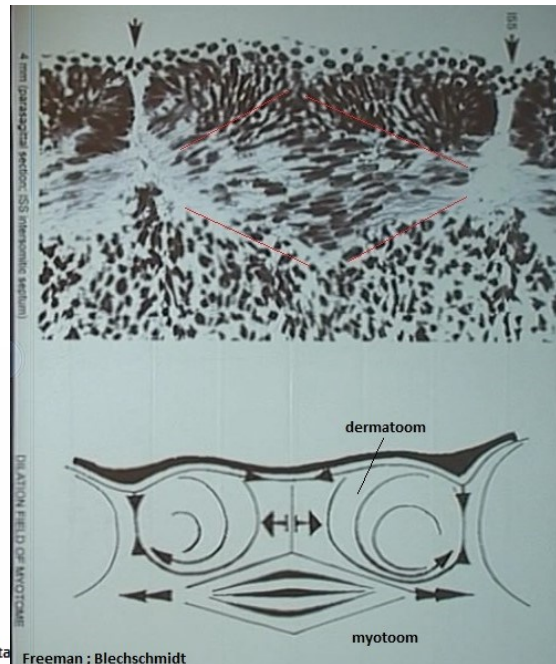
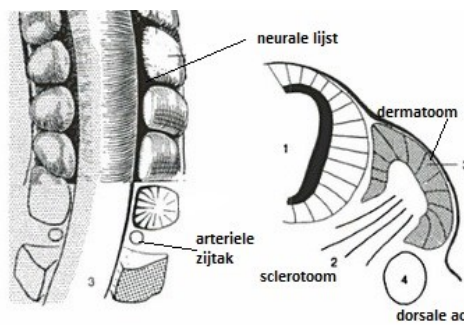
Tussen de grensvlakken van de somieten ontstaan een soort septa waar zich veel vocht verzamelt en waar zijtakken van de aorta in groeien maar die door hun tragere groei wat remmend werken op de omgeving. Dit veroorzaakt een plooivormig oppervlak dat aan de periferie van het embryo als insnoeringen zichtbaar is.

Aan de dorsale zijde zijn de cellen als gevolg van het snelgroeïende ectoderm onderhevig aan meer trek. De neurale buis kent een snellere lengtegroei dan de somieten die geremd meegroeien door de omgeving waarin ze als het ware ingekapseld zitten. Hierdoor krijgen de somieten afhankelijk van de aangrenzende structuur een ander karakter, de cellen gaan zich in vorm differentiëren.

Aan de dorsale zijde worden de somieten langer gerekt wat aan de craniale zijde van het embryo als eerste zichtbaar is. In deze differentiatie wordt het dermatoom verwezenlijkt.



Aan de mediale en ventromediale zijde laat de somiet door de dorsolaterale groei cellen achter die het sclerotoom gaan vormen. Deze cellen hebben een heel andere structuur dan de dermatoom cellen en groeien in een ander tempo. Tussen twee tegengesteld groeiende lagen ontstaat een derde. Er ontstaat centraal in de somiet een lacune met waterige vulling. In deze omgeving liggen cellen die in een voedselrijke waterige omgeving vooral invloed ondervinden aan een craniaal gerichte tractie en een licht mediale invloed hebben van het sclerotoom. Deze zone wordt het myotoom. Cellen die onder heel lichte trek in lengterichting gaan uitlijnen.



Ontstaan van sensorische zenuwen

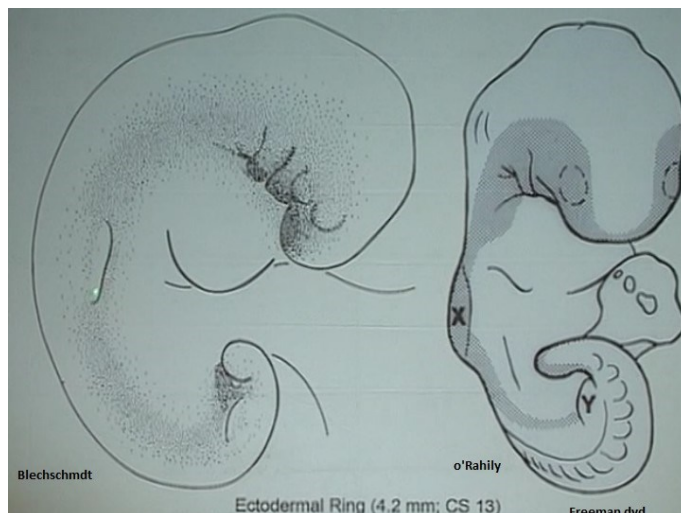
Het dermatoom zuigt met zijn voedselrijke cellen de ganglia cellen die zich als het ware gehecht hebben aan deze laag mee. Deze cellen hebben een soort groeiconus die appositioneel meegroeit met het zich uitbreidende dermatoom. Hiermee ontstaan de sensorische dendrieten.

De sensorische dendrieten kennen aan hun groeiknop een groot vertakt oppervlak waarmee ze goed in contact staan met de voedselrijke omgeving die ze volgen. Ze zuigen als het ware de nutriënten op waarmee fysiologisch ook de richting van de sensorisch informatie ontstaat.



De dendrieten delen iets minder snel dan de omgeving waarmee ze een remmende factor zijn, evenals de bloedvaten. Ze hebben een elastisch karakter waardoor ze met deze remmende functie het embryo een tubulaire vorm geven. De groei is voornamelijk ventraalwaarts. De inbuiging van het embryo langs de navelring wordt hiermee versterkt. Maar door de elastische werking wordt de ventraalwaartse groei wat ingehouden.

Een biodynamisch gevolg van ingehouden groei is dat het weefsel dikker gaat worden. Zowel ectoderm als endoderm wordt in de regio langs het neurale kanaal aan de laterale zijde van het embryo compact en dik. Het is zeer rijk aan vascularisatie en innervatie, deze zone vormt door zijn ontstaan rondom de neurale buis een verdikking die als ring rond het embryo kenbaar is en de ectodermale ring genoemd wordt.



Deze ring loopt langs de flanken, craniaal over de ventrale zijde waar zich het gezicht gaat ontwikkelen en caudaal over de genitale regio. In deze ectodermale ring zullen ook de ledematen ontstaan.

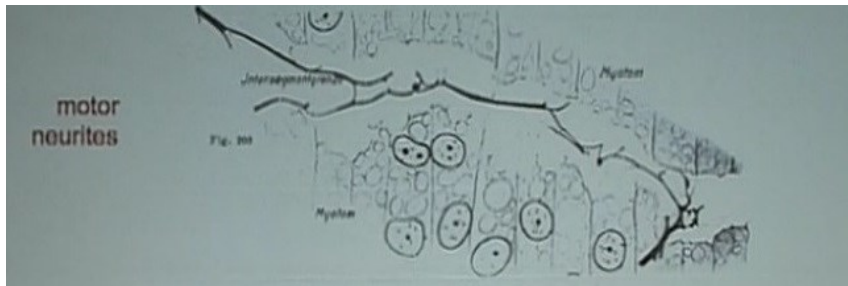
Aan de neurale zijde van het ganglion worden ganglion cellen vanwege hun hoge trofische capaciteiten het neurale weefsel in getrokken, als het ware naar binnen gezogen met de grote groeikracht van de neurale dorsale massa. Hier ontstaat een neuriet.

Een sensorische zenuw is dus embryologisch opgebouwd uit een perifere dendriet die meegroeit met het dermatoom, en tussen ganglion en dorsale neurale massa een neuriet. Deze beide componenten komen tezamen in het dorsale ganglion. Ze worden als pseudo unipolair zenuw bestempeld terwijl ze in oorsprong bipolair zijn.

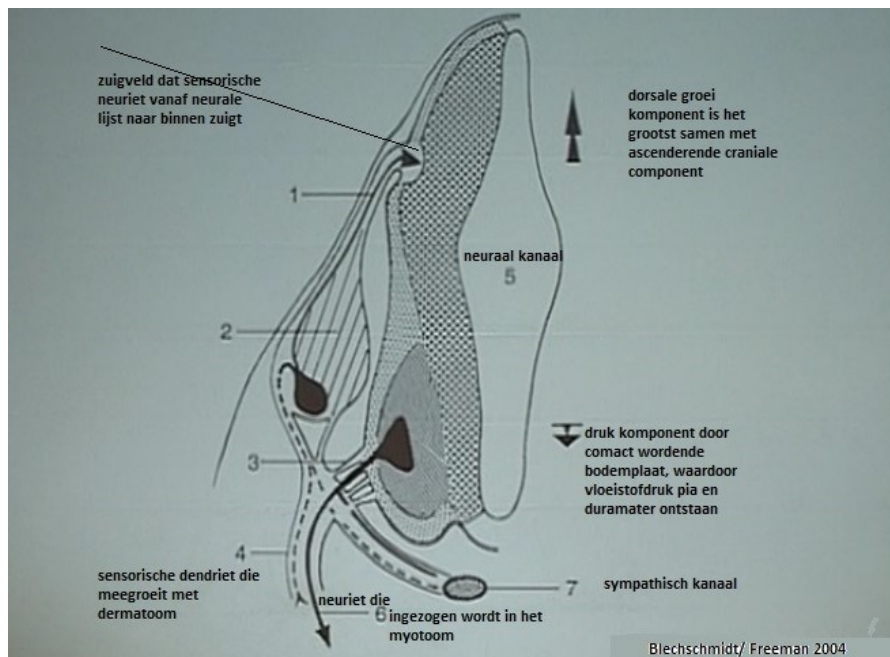
Het ontstaan van de motorische neurieten

In de craniocaudale richting in de regio van de somitocoele ontstaan de myotomen.

Deze myotomen liggen parallel aan de neurale buis en vormen door elkaars nabijheid een metabolische uitwisseling. De groeikracht van het myotoom zorgt voor een zuigende werking waardoor vezels van de ventrale neurale massa een binding aangaan met het myotoom weefsel en er in meegenomen worden in een biodynamisch zuigveld. De nutriënten stroom die ontstaat is door de zuigende groeiwerking van het myotoom in de richting van het myotoom, waarmee de eerste fysiologische richting van de motorische signalen gevormd wordt.



Wederom is hier sprake van functie die door de omstandigheden wordt gevormd. De prikkelrichting van de zenuwbanden worden met de embryologische biodynamische groeirichtingen reeds op een langzame wijze vastgelegd.



Zenuwen ontstaan dus gesegmenteerd en zullen zich ook gesegmenteerd ontwikkelen, echter daar waar het embryo grote curves maakt zoals bij de nek en in het onderlichaam zullen de paden van de zich ontwikkelende zenuwen elkaar tegenkomen en zich met elkaar verbinden waardoor plexi ontstaan.

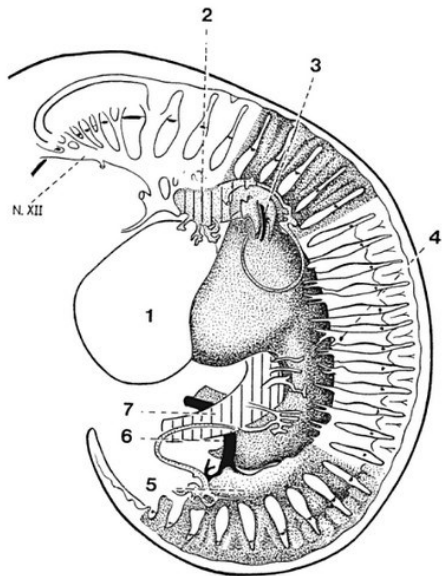
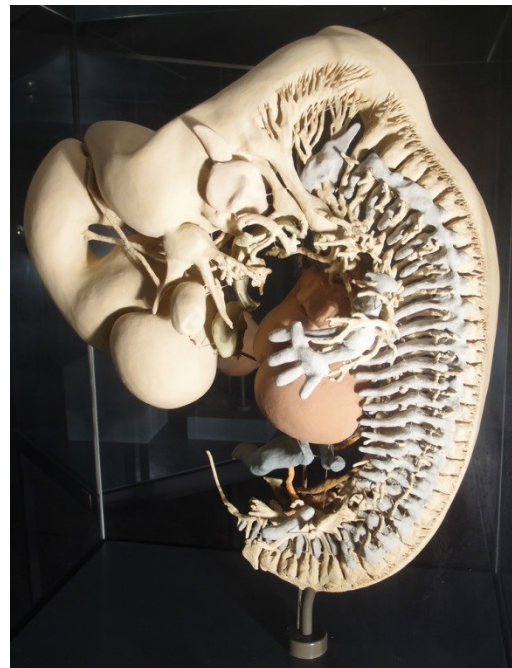
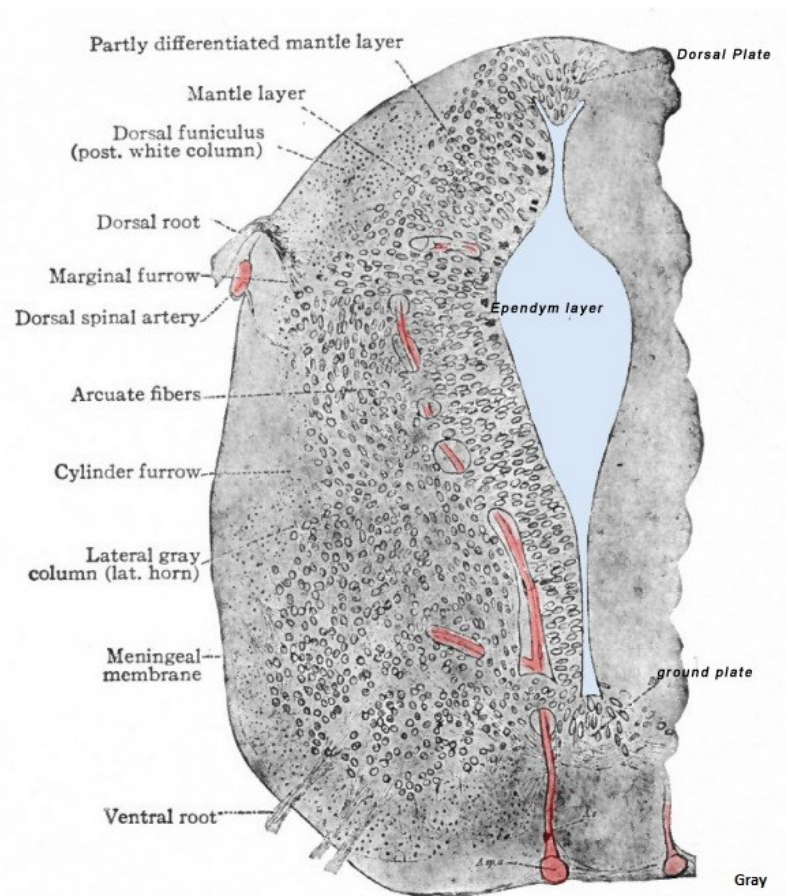


Figure 9-9. Details of a partial serial reconstruction of the same embryo shown in Figure 9-8 showing medial (communicating) ramus and lateral (ventral) ramus of the spinal nerve (4) at the dorsal border of the peritoneum. (cf. 1973, p. 57). 1, heart; 2, common cardinal vein; 3, brachial artery; 5, lumbosacral plexus; 6, umbilical artery; 7, umbilical vein.



(Freeman & Blechschmidt, *The ontogenic basis of human anatomy*, 2004) foto: (Blechschmidt Collection)

+



Duramater

De duramater ontstaat als gevolg van een interne verhoging van druk en trek vanuit de basale plaat regio.

De cellen produceren katabolieten en water dat zich verzamelt in het interstitium dat steeds voller wordt. Het water kan niet weg in de krappe ruimte en er vormt zich een ruimte die zich in eerst instantie ventraal van de neurale buis positioneert.

Dit vocht oefent een druk uit op de randen van de aanliggende celstructuren, deze worden plat gedrukt. Tegelijkertijd blijft de neurale buis ook in dorsolaterale richting uitgroeien. De neurale buis oefent daardoor vanuit de flanken een lateraalwaartse trek uit maar ook een ventraalwaartse druk. De plat gedrukte cellen aan het vloeistof oppervlak komen onder spanning en laten celmateriaal los dat collageen vormt. Hierdoor krijgt de dura zijn sterke vliesachtige karakter. Aan de buiszijde van de vloeistofruimte ontstaat een piamater.

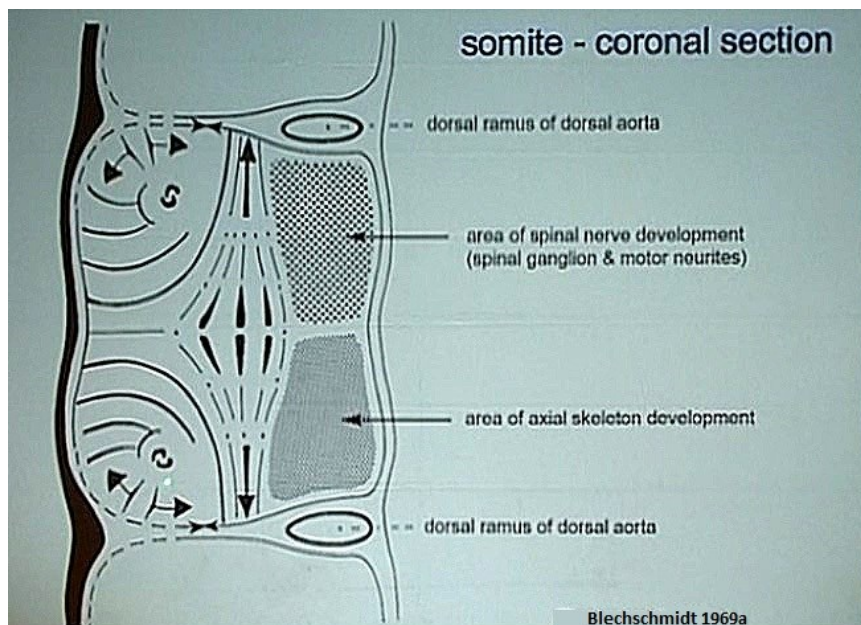
De vloeistof tussenin krijgt op den duur een reticulair karakter vanwaar het arachnoïdea zich vormt.

De ventraalwaartse kracht vanuit de neurale buis en de inmiddels strakker wordende duramater oefent een druk uit op de daarvoor liggende cellen die rondvormig geworden waren in een tijd van relatieve rust.

Deze ronde cellen hebben een hoge osmotische gradiënt, zij zuigen het vocht uit hun omgeving op en ontwikkelen hiermee een tegengestelde drukgradiënt. Er ontstaat op deze manier een omstandigheid waarin de vertebrale discus zich ontwikkelt.

In de regio's waar minder vocht op te nemen is ontstaat een condensatie waar zich botweefsel vormt en de wervelbogen zich manifesteren.

De ontwikkeling van wervelbogen en disci zijn heel nauwkeurig en logisch als gevolg van trofische omstandigheden, er vindt geen ingewikkelde ordening plaats. Alle structuren hebben hun plek ingenomen als gevolg van de omstandigheden die eerder plaats vonden.



Aan de structuur van de kruislings aangelegde vezels van de discus is heel mooi te zien dat het embryo tijdens de groei alternerend rotaties maakt.

De ventrale zijde van de neurale buis is aldus gesitueerd in een omgeving waar veel groei resistentie veroorzaakt wordt.

Er is een langzaam groeiende chorda dorsalis.

Er is sprake van dikke groei, er is sprake van groei resistentie door de sterker wordende dura. Hiermee is de bodemplaat van het neurale kanaal vormgegeven

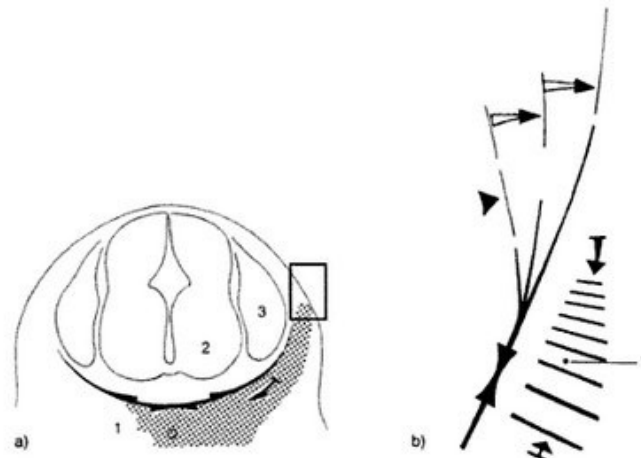


Fig. 3.21. Formation of a contusion field (schematic). a) Cross-section of spinal cord with meninx (anlage of dura) indicated by black line and half arrowheads. 1) contusion field as anlage of a vertebra, 2) spinal cord, 3) spinal ganglion. b) Diagram of boxed region in Fig. a. Single arrowhead indicates fluid pressure in endomeninx (anlage of arachnoidea). Outlined arrows: successive growth movements of the most recently formed dura as it flattens. Converging double arrows: restraining function of older ventral dura, already stretched and tension-resistant. Converging pair of arrows with cross-tails: contusion field (1) of cells on external aspect of dura.

Vooral in de craniale regio waar de sluiting van het neurale kanaal als eerste definitief is draagt deze groeiresistentie bij tot het vormen van de zogenoemde kopknik en ventrikels in de hersenregio.



De expansieve groei van de hersenregio levert veel vloeistof dat zich verzamelt in de hersenblaasjes en in een inmiddels duidelijk zichtbaar 3^{de} ventrikel. Ook in de craniale holte worden er als gevolg van vloeistofdruk vliezen gevormd die in continuïteit staan met de vliezen in het ruggenmerg. Deze vliezen gaan remmend werken waardoor de neurale massa zich licht gaat plooiën.

Bleeschmidt

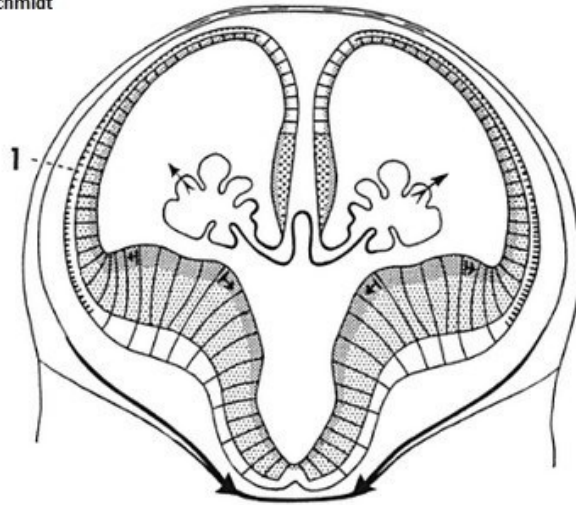
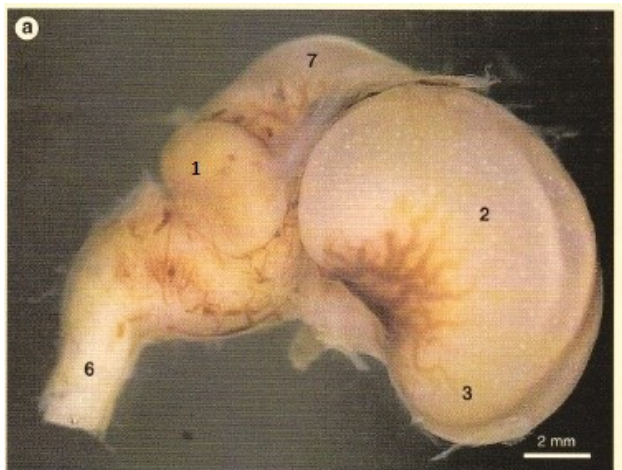


Diagram of a coronal section through the forebrain of a 27.2 mm embryo, stage 22, end of eighth week. Convergent arrows at base of brain represent growth resistance (restraining function) of the ectomeninx (anlage of dura mater) that is thickened in this area. The cerebral hemisphere wall is thin compared to the wall of the spinal cord (Fig. 9-11). The ventricles are large and contain fluid that arises from the choroid plexus (tailed arrows). Divergent arrows show the extensive growth and protrusion of the ventral grey where surface growth of the basal brain is locally hindered by the restraining function of the stretched ventral ectomeninx. 1, superficial cell layer (cerebral cortex) separation of matrix by shearing.

Plooiën hebben altijd differentiatie van weefsel tot gevolg. Op deze plekken vormen clusters van neurale cellen die later specifieke neurale functies uitoefenen. Er ontstaan neurale kernen.



- 1. cerebellum
- 2. cerebral hemispheres (telencephalon)
- 3. frontal lobe

55a. Week 8. 34 mm CR

- 6. medula
- 7. mesencephalon

Life before birth
Marjorie A England

De vliezen (meningen) ontstaan door groeidruk zoals dat ook in de neurale buis geschiedt. Deze meningen gaan remmend werken en hebben op hun beurt dus weer invloed op de glooiende structuur die ontstaat. Er groeit op deze manier een structuur waarbij de vliezen hersenstructuren gaan scheiden. De falx cerebri en het tentorium zijn hier de resultaten van.

De giri en sulci van de hersenen vormen zich pas in het foetale stadium als de schedelbeenderen compacter worden.

Het caudale deel van de neurale buis sluit twee dagen later dan aan de rostrale zijde. De vorming van het caudale neurale kanaal gaat vergelijkbaar met de rest van het kanaal, echter auteurs als (Moore, Persaud, & Torchia, The developing Human clinically oriented embryology 9th edition, 2013) hebben het over een secundaire neuralatie. Blechschmidt heeft het hier helemaal niet over.

Deze link laat de visie van Moore zien in een animatie.

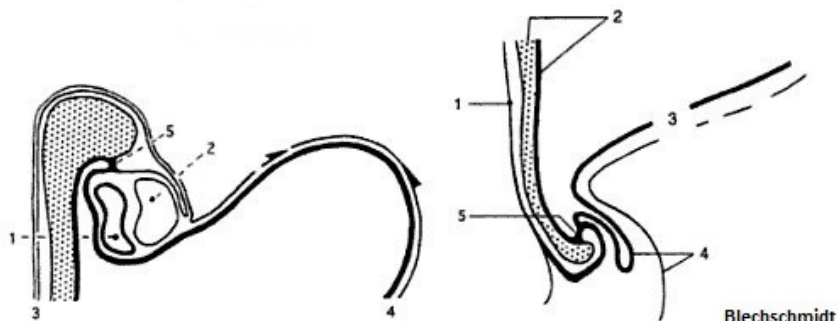
<https://youtu.be/Cu4lQYbOzzY>

Aanleg van het hart

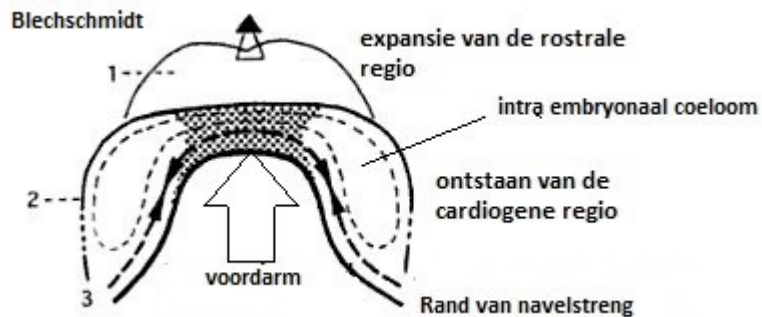
In de tussentijd gaat de expansieve lengtegroei door en is de craniale helft zich gaan buigen over de verbindingsrand van amnion en dooierzak.

Hierdoor ontstaat de eerste aanleg van de oerdarm (kopdarm) dat begrensd wordt door de bucopharyngea aan de rostrale zijde en door het stomodeum aan de caudale zijde.

Aan de caudale zijde heeft zich ook een matige groei voorgedaan waardoor het weefsel over de grens amnion dooierzak heen groeit. Hier ontstaat langzaam een caudale bocht en daarmee wordt ook de eerste aanleg van de einddarm gevormd.



Aan de rostrale en dorsale zijde van de craniale uitstulping ontstaat het neurocranium. De zijde van de kopdarm draagt bij aan de vormgeving van het viscerocranium. In caudale richting ontwikkelt zich de oerdarm.



In de insnoering die zich aftekent tussen amnion en dooierzak ligt zoals eerder opgemerkt een kanaalachtige strook waarin zich vloeistof verzamelt en in de mediale hoeken de aanzet van de umbilicale venen vormt.

Deze vaten voeren relatief zuurstofrijk bloed aan. (zie intermezzo over de invloed van de placenta)

De overige ruimte wordt intra embryonaal coeloom genoemd en vormt de aanleg van de thoraxholte met zeer los mesodermaal weefsel.

Aan de rostrale zijde komt dit kanaal samen en vormt daar een plexiform weefsel, dat de cardiogene plaat of zone genoemd wordt. Deze zone vormt de aanleg van het hart.

Samen met de aanvoerende aderen is dit voor te stellen als een hoefijzervormige regio.

De regio blijft relatief gezien achter op de groei van het craniale deel dat zich steeds meer om de dooierzak heen vouwt.

De insnoering vormt de anterieure zijde van de oerdarm en de superieure rand is welbeschouwd de toekomstige superieure begrenzing van de navelstreng en verplaatst relatief gezien caudaalwaarts.

De omstandigheden zijn nu als volgt:

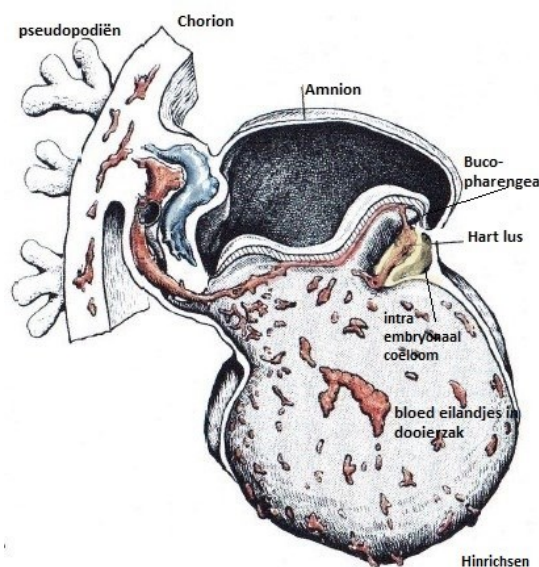
De cardiogene zone ontwikkelt zich aan de rostrale zijde van het embryo en de endoderm laag.

Een sterk groeiend ectoderm verplaatst zich hier overheen en als gevolg van groeirestricties rondom het zich gevormde neurale kanaal buigt dit ectoderm zich over de hartzone heen.

De craniale buiging heeft tot gevolg dat het dikke weefsel aan de anterieure zijde plooien vormt.

De neurale buis sluit zich rostraal en de dorsale hersenblaasjes breiden zich verder uit omdat het vocht dat door de cellen tijdens de delingen wordt geproduceerd niet meer vrijelijk in het amnion kan stromen.

Door de groei in de breedte zijn er in het endoderm tevens lacunen ontstaan langs de chorda dorsalis en dus aan weerszijden van de neurale buis. Dit is de aorta aanleg die eerder genoemd werd in de ontwikkeling van de somieten.



Nb: Een belangrijk gegeven is dat aderen en slagaderen minder snel groeien dan de omgeving. De aangevoerde voedingsstoffen komen meer ten goede van de omgeving dan aan de bloedvatcellen.

Hierdoor zullen bloedvaten in de groei van weefsels als weerstand biedende parameter fungeren.

Met de ontwikkeling van het hart dat expansief groeit wordt aan de behoefte van het snelgroeiende hersenectoderm voldaan.

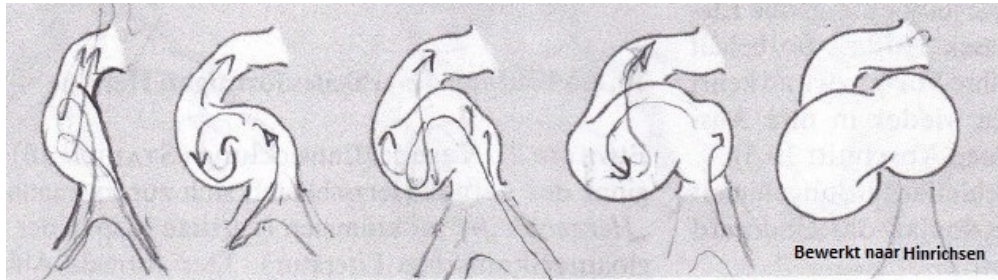
De cardiogene zone heeft in eerste instantie een beetje hoefijzervormig karakter en heeft aan de rostrale zijde inmiddels ook contact met de dorsale aorta .

Hierdoor ontstaat een x-vormige regio.

Door de caudaal verplaatsende navelstreng en de craniaalwaarts bewegende ectoderm massa ontstaat er een langgerekte buis met vier uiteinden.

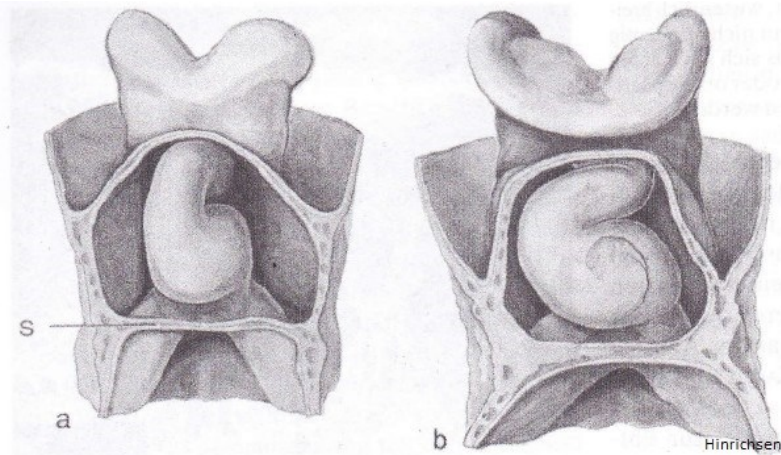
Deze structuur vormt een belangrijk startpunt voor de toekomstige functie. Door de vorm gaat de vloeistofstroom wervelen waardoor er drukverschillen ontstaan in de buis.

Er ontstaat rechts caudaal een bolling in de buis die onder grote spanning staat. Het weefsel is elastisch waardoor het een pulserende beweging gaat maken, dit zijn de eerste tekenen van een hartslag.



Tevens worden door de uitstulping en de caudale groei de umbilicale vaten gebogen, hetgeen nog meer wervelingen teweeg brengt. Deze wervelingen resulteren in een roterende groeibeweging in het weefsel. Op deze wijze wordt het karakteristieke draaiende weefsel gevormd. (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010)

Het hart begint in het verloop van de derde week te kloppen.



Bijgevoegd youtube filmpje geeft een beeld zoals die in de uitleg van Keith L. Moore te zien is. <https://youtu.be/-0N76gycPvo>

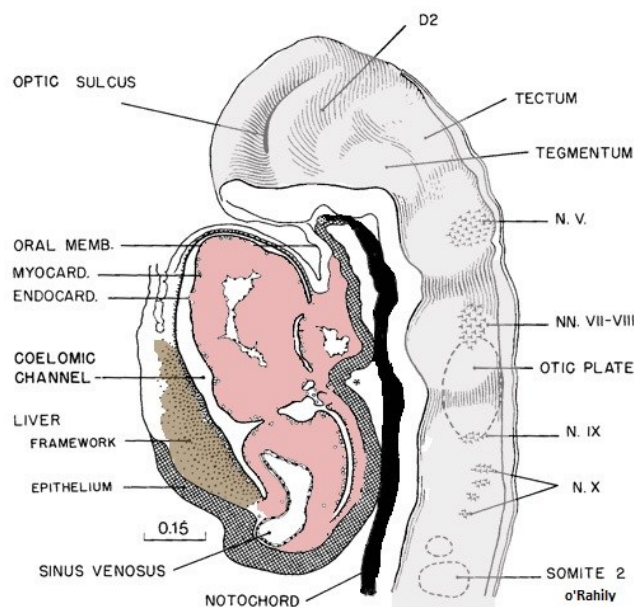
Aanleg van de lever

Inmiddels wordt met het expanderende embryo de voordarm verder aangelegd door de relatief gezien steeds verder insnoerende umbilicale ring.

In de zeer trofiek rijke omgeving ventraal langs het hart gebeurt er op cellulair niveau het volgende.

Er groeit mesodermaal weefsel dat het septum transversum genoemd wordt.

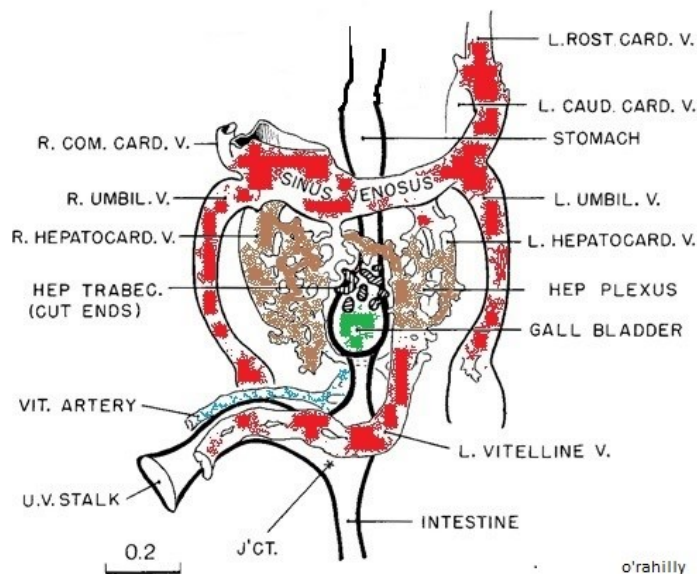
Tegelijkertijd wordt door de pompende werking meer bloed aangezogen waardoor er op het endoderm een soort zuigende werking ontstaat en zich een leverknop ontwikkelt dat zich in het mesoderm nestelt.



(o'Rahilly & Müller, Developmental stage in human embryo's, 1987) stage 11 liver framework

De lever ontwikkeling gaat praktisch hand in hand met de hart ontwikkeling. Hoe groter het hart wordt, hoe groter de hoeveelheid bloed er aangezogen kan worden door de pompwerking hiervan.

De lever ontstaat op een manier zoals vele klieren ontstaan in een biodynamisch zuigveld. Het situeert zich om de aanvoerende umbilicale bloedvaten.



Eenzijds ontwikkelt dit zich langs het hart in het mesodermale weefsel. Anderzijds is het nog onderdeel van het oerdarm endoderm van waaruit in de subumbilicale rand ook het duodenum ontstaat. Hiermee verwordt de lever tot een duodenale klier die zijn klierproducten via de zich ontwikkelende galblaas en galductus in het duodenum afvoert. Het lever parenchym is dus gemengd weefsel.

Aan de aansluiting van galgang en duodenum ontstaat de knop van de ventrale pancreaskop. De dorsale pancreaskop ontstaat aan de dorsale zijde van de oerdarm. Dit valt buiten het bestek van dit werk.

De umbilicale ring nadert nu de ductus vitellinea en vormt daarmee samen de navelstreng.

De oerdarm bevindt zich nu gedeeltelijk in de nauwe doorgang van de navelstreng. Deze situatie noemt men de fysiologische herniatio. Met het groeien van het embryo zal de opening zich sluiten om de marges van de oerdarm, waarmee deze binnen het intra embryonale coeloom komt. Deze ontwikkeling ligt buiten het bestek van dit werk.

Het hart wordt nu via de lever voorzien van bloed.

De lever gaat in dit stadium ook steeds meer de functie van bloed aanmakend orgaan uitoefenen en zal dit blijven doen tot een aantal weken na de geboorte, waarna het beenmerg deze functie gaat overnemen. (Hinrichsen, 1993)

Intermezzo: De driedeling van de oerdarm

De oerdarm wordt fysiologisch in 3 delen verdeeld naar de embryologische ontwikkeling ervan.

Met de vorming van het hart wordt in de regio van de zich ontwikkelende phareangeale plooien de eerste aanzet gemaakt voor de ontwikkeling van de darm tractus.

1. Het deel dat direct met vertering te maken heeft wordt de voordarm genoemd. Deze eindigt bij de aanleg van de ventrale pancreas ofwel de uitgang van de galgang in het duodenum.
2. Vervolgens is er een tractus die zich gaat specialiseren in opname van nutriënten. Deze ontstaat nog steeds uit de ventrale navelring regio en wordt de middendarm genoemd.
3. Het deel van de tractus die aangelegd wordt vanuit de caudale navelrand ontwikkelt zich enigszins craniaalwaarts en wordt de einddarm genoemd.

Nu wordt de voordarm door Hinrichsen nog eens onderverdeeld in kopdarm en voordarm, omdat in de phareangeale regio heel specifieke organen ontstaan, zoals de adeno-hypofyse, het thyroïd en de thymus. (Hinrichsen, 1993)
De specifieke ontwikkeling van de oerdarm derivaten valt buiten het bestek van dit werk.

Vorming van het aangezicht

In de regio tussen hart en hersenen ligt de oerdarm met daarvoor een dikke laag mesoderm en ectoderm die als gevolg van de ventraalwaartse knik is gaan plooien. Deze plooien worden in de meeste embryologie boeken als kieuwbogen vermeld. Een betere terminologie is *kiemboog* of phareangeale boog.

De plooien die aan de buitenzijde zichtbaar zijn hebben intern uiteraard ook hun invloed en zijn zichtbaar als in- en uitstulpingen in de oerdarm, of wel kopdarm zoals deze hier ook wel wordt genoemd. (Hinrichsen, 1993)

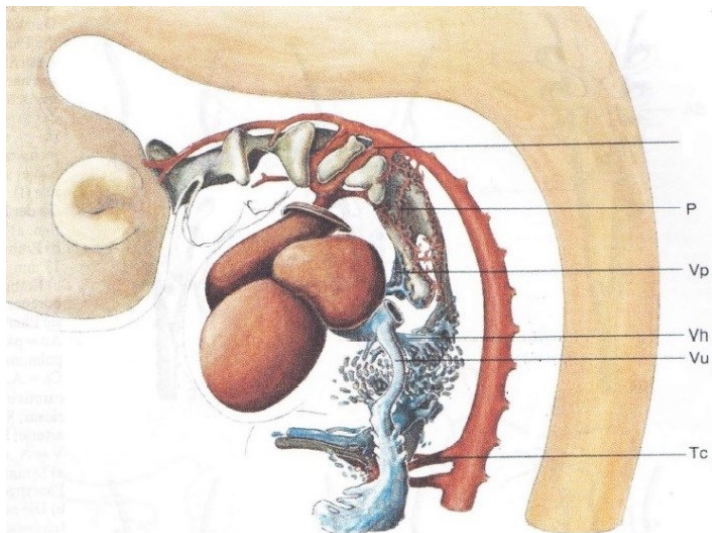
Deze plooien vormen de primordiale plaatsen voor de vorming van het aangezicht zoals de mandibula maar tegelijkertijd vormen ze een connectie met het ontstaan van het gehoor orgaan.

In de regio waar het aangezicht ontstaat, ontwikkelen zich nauwe relaties met het neurale weefsel en de derivaten hiervan.

Een aantal voorbeelden hiervan zijn:

- Het meckels kraakbeen dat een aanzet is voor de mandibula maar ook deels het innerlijk oor aanlegt.
- Het zakje van Rathke dat gezien wordt als derivaat van de voordarm dat zich verenigt met de neurohypofyse. (Hinrichsen, 1993)
- De bulbus olfactorius die zijn uitlopers in de voordarm mee laat groeien.

De regio van het toekomstige aangezicht is onderdeel van de dikke rijk gevasculariseerde ectodermale ring (Blechsmidt, 1979; o'Rahilly & Müller, 1987). De plooien bieden ruimte aan vaten die een verbinding maken van het hart naar de hersenen. Vanaf het hart ontstaat de verbinding via de aortabogen met de aorta dorsalis en is er sprake van een meer complete circulatie in het lichaam. Hinrichsen laat dit mooi in dit schema zien.



In de Atlas of human embryo's van Raymond Gasser staat een goed overzicht van stage 10 ongeveer dag 22-23. (Gasser R. , Atlas of Human embryo's, 1975) Volg daarvoor de bijgevoegde link http://www.ehd.org/classics/gasser_ch5.php

Intermezzo: Geen somieten in het cranium

Algemeen wordt er in de literatuur aandacht besteed aan het feit dat er in het cranium geen somieten zijn en dat alle mesoderm uit de neurale lijst voortkomt. (Moore, Persaud, & Torchia, 2013)

Vast staat dat mesoderm grotendeels voortkomt uit ectoderm en in mindere mate uit endoderm.

Ook de neurale lijst is ectodermaal weefsel, dit betekent niet automatisch dat alle mesoderm uit de neurale lijst voortkomt (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010).

Dat er geen somieten zijn in het cranium is te verklaren met het feit dat de vascularisatie een heel ander verloop krijgt en dat er geen sprake meer is van een regelmatig septumpatroon zoals in de neurale buis zone.

De omstandigheden zijn anders, dus de differentiatie verloopt anders.

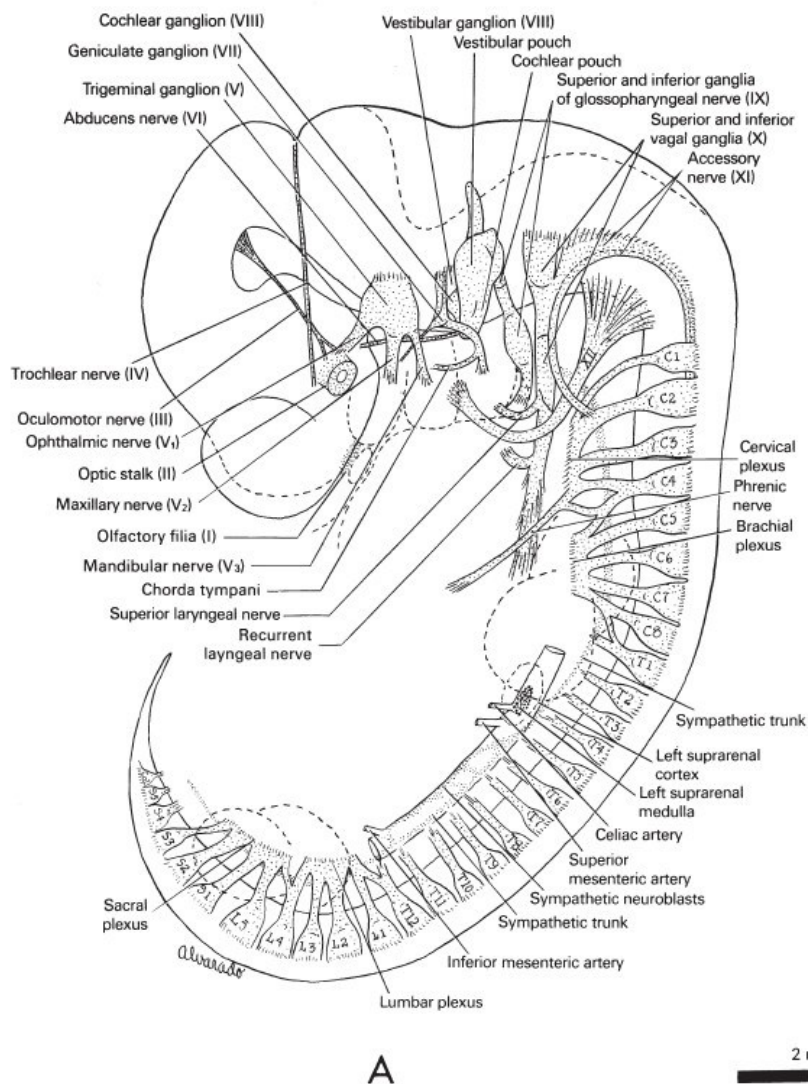
Er is sprake van een kopknik met veel groeiresistentie in de ventrorostrale zijde en er is sprake van ploovorming als gevolg van deze knik, waar overigens wel weer grote vaten door de plooiën groeien.

Vastgesteld is dat er in deze regio sprake is van een verdikte ectodermale ring met daaronder verdikt mesodermaal weefsel. (Gasser & Blechschmidt 2012; o'Rahilly, Gardner, & Gray, The ectodermal thickening and ridge in the limbs of the staged human embryo's, 1956) Er zijn dus andere biodynamische omstandigheden die mesodermaal weefsel doen ontstaan. (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010; The potency of embryology, 2010, p4)

Werd eerder vastgesteld dat vanuit de neurale buis gezien de dendrieten meegroeien met het dermatoom, in het neurocranium gebeurt hetzelfde richting ectodermale ring.

Een prachtig voorbeeld van een enorme groeiknop van een sensorische dendriet is de n. trigeminus. Deze is heel dominant aanwezig in de hierop volgende stages.

In CS 12 op dag 28 ziet dat er zo uit (o'Rahilly & Müller, Developmental stage in human embryo's, 1987)



Op bovenstaande tekening is de groei te zien die de zenuwuiteinden doormaken door met het mesodermale weefsel mee te groeien. Hier is duidelijk zichtbaar dat de nervus vagus met de groei van de voordarm wordt uitgerekt en de n.phrenicus die met het diafragma abdominalis meegroeit.

Ascensus en descensus

Gedurende de hele embryologische periode bewegen de neurale buis en de hersenen in rostrale richting. De viscerale structuren zoals het hart en de oerdarm laten een descenderende groeibeweging zien. Aangezien de sensorische en motorische zenuwen een metabolische relatie

waren aangegaan met het dermatoom en myotoom en dus ook in de spieraanleg van de viscera, worden deze langer met de descenderende groeibeweging. Ook in het ruggenmerg zie je lengtegroei van dendrieten en neurieten. Aangezien de ruggenwervelstructuren zich zijn gaan vormen om de neurale buis en deze de gangliën op hun plek houden, ontstaat aan de caudale zijde de cauda equina.

In het visceraal gedeelte heeft de descenderende beweging zijn uitwerking in de caudaalwaartse verplaatsing van de tong waardoor het os palatinum zich kan sluiten. De pharyngeale organen zoals thymus en thyroid groeien caudaalwaarts mee. (Gasser, Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary)

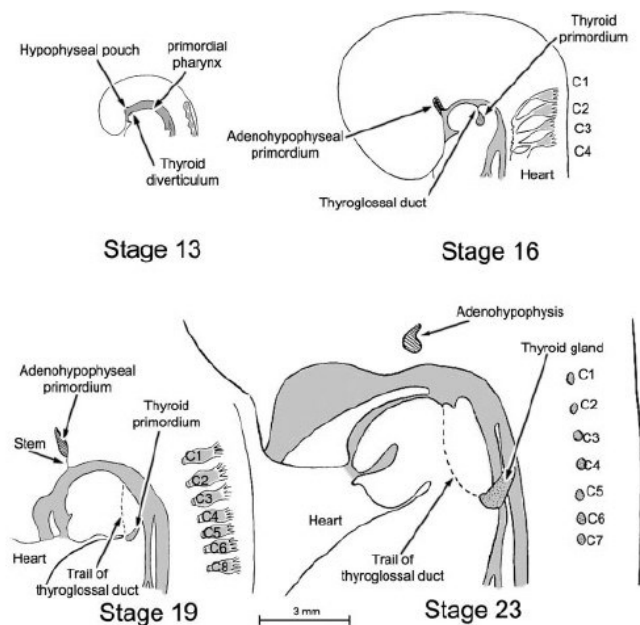


Figure 9. Drawings of the left lateral aspect of reconstructions of the head, neck, and upper thoracic regions in stages 13 (32 days), 16 (39 days), 19 (44 days), and 23 (56 days) human embryos showing the relative position of the thyroid diverticulum or gland to the cervical body segments at each stage. All of the reconstructions are at the same magnification. Scale bar at the bottom is the same for each reconstruction. The position of the cervical neural crest or spinal ganglia or spinal nerves is shown at each stage. Adapted from Gasser (1975).

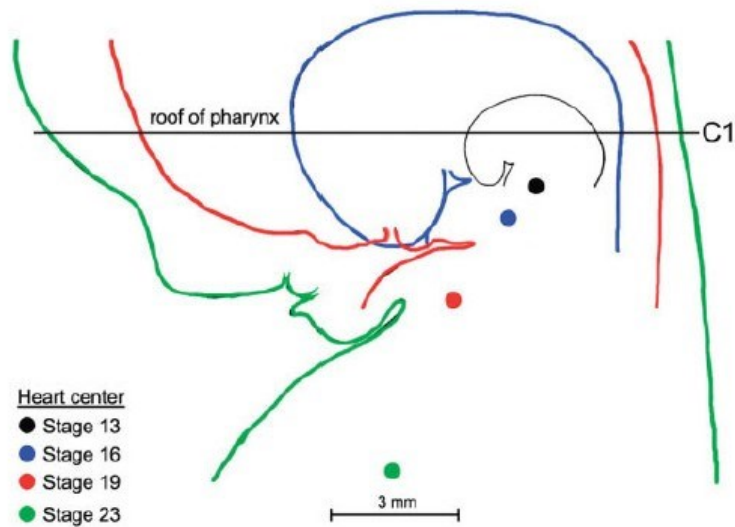


Figure 11. A color-coded drawing of the left lateral aspect of reconstructions of the head, neck, and upper thoracic regions of the same embryos shown in Figures 9 and 10. A horizontal line drawn between the C-1 body segment and roof of the primordial pharynx is the reference point for each embryo. The center of the heart at each stage is shown as a large dot. Superimposition of the drawings on the reference point reveals the caudal movement of the heart and the elongation of the neck region.

De longen zijn eveneens een goed voorbeeld van organen die hun ontwikkeling danken aan de descensus.

Met de sterke groei van hart en lever ontstaat er een enorm volumetoename in de thorax regio.

In de oerdarm ontstaat een uitstulping tussen hart en lever, die in biodynamische termen als zuigveld benoemd wordt. De zuigende werking van de volumetoename zorgt voor ontwikkeling en groei van de longen.

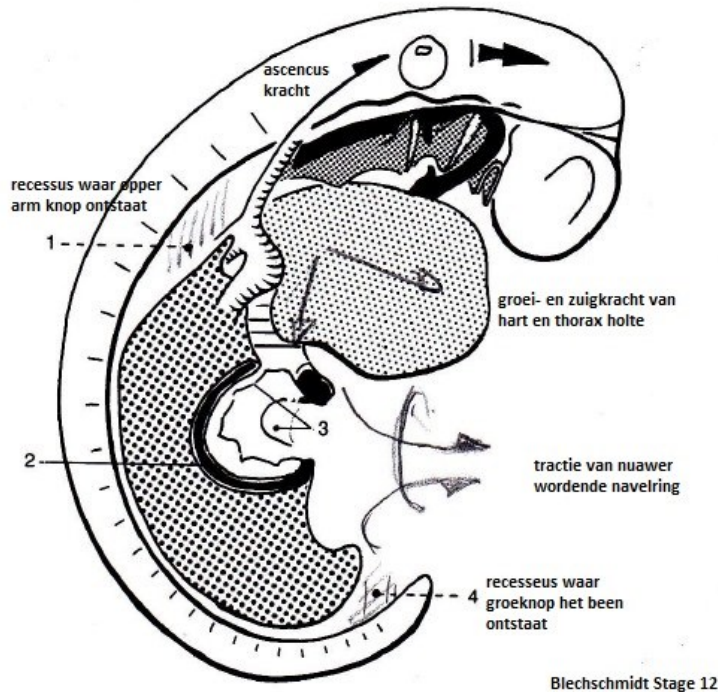
Door de descensus komt de lever caudaal van het hart te liggen en wordt de ruimte voor de longen groter.

De groei van de longen, die zich met amnionvloeistof vullen, kan aangemerkt worden als de eerste embryonale inspiratie.

De longen blijven vloeistof in- en uitspoelen als gevolg van de embryonale bewegingen.

De descensus beweging kan tevens als prikkel gezien worden voor het ontstaan van de ledenmaten knoppen. Aangezien de navelrand steeds nauwer wordt tijdens het ascensus en descensus proces, wordt de trekkracht op het viscerale vlies (peritoneum) steeds groter, met name in de uiterste hoeken. Hier ontstaan recessie.

De recessie zijn de plekken waar het mesoderm van de ectodermale rand als het ware in zakt en geprikkeld wordt tot groei als gevolg van aldaar ontstane biodynamische druk en rotatie krachten.



Transversale groei

Synchroon aan de ascensus en descensus beweging die hierboven beschreven is wordt in het groeipatroon duidelijk dat dit niet de enige ontwikkelingsrichting is.

In het cranium is een sterke ventrorostrale beweging en volumevergroting zichtbaar als gevolg van de ontwikkeling van de hersenen.

In deze groeibeweging wordt in tranversoventerale richting het viscerocranium gevormd rondom de oerdarm.

Door de interne groeiresistentie veroorzaakt door het zogenoemde interorbitair ligament dat aan de basis van de neusaanleg ontstaat tussen de orbita lijken de ogen naar ventraal te bewegen. (Freeman,

http://www.drawingonanatomy.com.au/newsD/How&WhyofEye_Direction_1999_2_10-16.pdf, 1999)

Het cranium neemt in volume toe rondom een vlak dat beperktere groei vertoont. Op deze wijze wordt het karakteristieke patroon gevormd van het menselijke gezicht met de ogen in het frontale vlak. (Freeman & Blechsmidt, The ontogenic basis of human anatomy, 2004)

The stroma underneath the supranasal sulcus continues into the medial angle of the eye and into the stroma of the eyelids. As it becomes narrow between the forward-bending forehead and nose, it is stretched and develops into the fibrous interorbital ligament. This ligament remains short in comparison to the expanding cerebral hemispheres. The cerebral hemispheres increase in width to a greater degree lateral to



Voor microscopische slides van het intra orbitale ligament is de volgende link een goede referentie
[https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/ANAT2341_Lab_10 - Late Embryo](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/ANAT2341_Lab_10_-_Late_Embryo)

In de thorax is een transversale beweging zichtbaar als gevolg van de volume groei van het hart en de daaronder liggende lever. Er werd reeds vastgesteld dat deze volumegroei de prikkel is voor de ontwikkeling van de longen. Met deze volumegroei wordt weefsel in een transversaal vlak georganiseerd.

In de transversale richtingen zien we dat in de thorax ribben en een diafragma abdominalis ontstaan.

Alle verschillende dichtheden van de structuren worden bepaald door metabolische relaties die gedurende de hele ontwikkeling met de omgeving onderhouden worden en de hierdoor veroorzaakte lokale trek-, druk- of zuigkrachten.

De oorsprong van de ribben ligt in de somieten bij de neurale buis. Het weefsel en de daaromheen heersende omstandigheden groeien in volume mee. De segmentatie is nu in transversale richting zichtbaar.

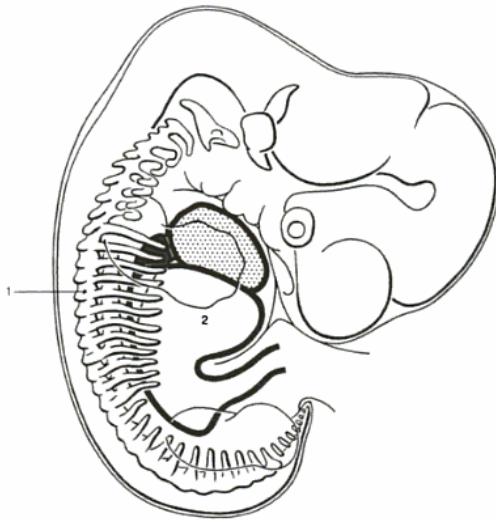


Fig. 7.19. Serial section reconstruction of 10 mm long human embryo (Carnegie Stage 17) showing lung development in heart-liver angle adjacent to vertebral column. Skeleton outlined, heart stippled, lung black, liver white. 1) 5th thoracic vertebral body. 2) liver. The thick black lines indicate the serosa of the pericardial and abdominal sacs.

Ribben ontstaan in eerste instantie haaks op de neurale buis maar worden met de descensus beweging van de viscera meegevoerd in caudaalwaartse richting waardoor een inclinatie zichtbaar wordt. Deze neergaande beweging veroorzaakt breukvlakjes ter hoogte van de wervelkolom die zich tot gewrichten met de zich vormende wervels organiseren.

Deze gewrichten ontstaan door de continue inspiratie en expiratie beweging die de thorax maakt als gevolg van groeiflexie en extensie van het embryo.

(Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010)

Het gedetailleerde ontwikkelingsproces van ribben en diafragma ligt buiten het bestek van dit werk.

Volgens bovenstaande groeipatronen is het goed uit te leggen dat weefsel zich niet alleen in craniocaudale richting organiseert maar ook in de transversale vlakke.

Als gevolg van het continue bewegingspatroon van het embryo ontstaan er groevectoren met resultanten in elke denkbare richting, totaal afhankelijk van de plaatselijke omstandigheden.

Intermezzo: De opkomst van elektronische beeldvorming

Blechsmidt heeft voor zijn reconstructies van 1948 tot ongeveer 1965 met zijn team zeer arbeidsintensief microscopische doorsneden laagje voor laagje geprojecteerd, overgetekend en uitgesneden op plastic laminaat om daarna de lagen weer op te bouwen. Tegenwoordig zijn er dankzij de moderne elektronica

nieuwe methoden ontstaan.

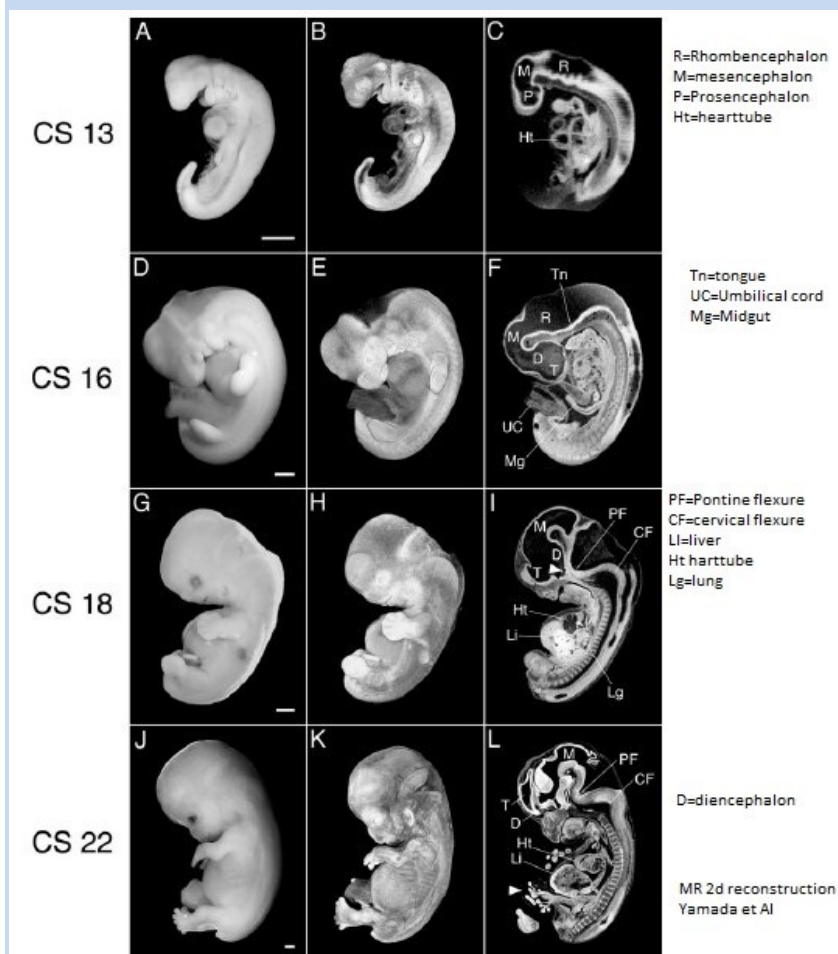
Een van die methoden is MRI (magnetic resonance imaging), waarmee embryo's gescand kunnen worden.

Met deze techniek kunnen driedimensionale beelden gemaakt worden en ook doorsneden in elke gewenste richting.

In bijgevoegde illustratie vind je een beeld dat ontwikkeld werd door het team van Yamada op de universiteit van Kyoto.

Deze illustratie komt uit (Yamada et Al, Developmental Atlas of the early first trimester human embryo, 2010).

URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dvdy.22316/full>



Nb: de witte balkjes in de linker rij is 1 mm.

In deze afbeelding zijn heel mooi de verhoudingen van de organen te zien. Merk op hoe het hart nog compact geplaatst is caudaal van het ontwikkelende cranium in CS 16 en vervolgens hoe in CS 18 sprake is van strekking als gevolg van ascensus en descensus.

Opvallend is ook de verhouding tussen lever en hart.

Zelfs in CS 22 in de zevende week zijn het nog hoofdzakelijk de lever en het hart die dominant zijn in de viscerale ruimte.

Door deze technieken wordt de embryologie als onderzoeksgebied toegankelijker gemaakt omdat men nu driedimensionale verhoudingen kan beschouwen.

Als osteopaat kunnen we hiervan profiteren omdat er een veel nauwkeuriger beeld verkregen wordt van dimensies. Anatomische atlanten tonen in toenemende mate meer van deze beelden.

Bibliografie H6

Blechsmidt, E. (1979). *Zo begint het menselijk leven*. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn.

Carnegie stages. Opgehaald van UNSW embryology:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages

England, M. (1996). *Life before birth 2nd edition*. London: Mosby-Wolfe.

Freeman, B. (2003). *The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth review* *Reproduction (2003)* 125, 635–643.

Freeman, B., Blechsmidt, E. (2004). *The ontogenic basis of human anatomy*. California: North Atlantic books.

Freeman, B. (2010). *Embryology from a biodynamic perspective 6DVD*. United Kingdom: BioBook.

Gasser, R. (1975). *Atlas of Human embryo's*. Opgehaald van EHD:

http://www.ehd.org/classics/gasser_pre.php

Gasser, R. (1979). *Am J Anat.* 1979 Apr;154(4):509-24. *Evidence that sclerotomal cells do not migrate medially during normal embryonic development of the rat.*

Gasser, R. (2009) *Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary*. Opgehaald van <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.b.20092/pdf>

Gasser, R., Blechsmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.

- Heineman, M. (2008). *Obstetrie en gynaecologie, de voortplanting van de mens*. Maarssen: Elsevier.
- Hinrichsen, K. (1993). *Human embryologie*. Berlin: Springer.
- Moore, K., Persaud, T., Torchia, M. (2013). *The developing Human clinically oriented embryology 9th edition*. Winipeg: Saunders Elsevier.
- Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland.
- Myers, T. (2010). *Anatomy Trains 2nd edition*. Churchill , Livingstone: Elsevier.
- Norwitz, E., Schust, D., Fisher, S. (nov 2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *Bew England journal of medicine vol 345 no19*, 1401.
- o'Rahilly, R., Gardner, E., Gray, D. (1956). *The ectodermal thickening and ridge in the limbs of the staged human embryo's*
- o'Rahilly, R., Müller, F. (1987). *Developmental stage in human embryo's*. Washington: Carnegie institution of Washington.
- Risau, W. (1995). *Development and differentiation of endothelium*. Bad Nauheim: Max Planck institute.
- Yamada et Al. (2010). *Development Atlas of the early first trimester human embryo DOI 10.1002/dvdy.22316 2010*. Kyoto: Wiley-Liss inc.

H7 Osteopathische betekenis

De student krijgt een inzicht in de integratie van de embryologische kennis met de praktijk.

Onderstaande stelling geeft in een zin kernachtig het principe aan waar het in dit werkstuk om gaat.

De functie van een structuur is gelegen in de ontwikkeling van die structuur.

Er is geen menselijke volwassen functie die niet al embryologisch is aangelegd. Functies ontstaan niet vanwege het doel van de functie, maar omdat de metabolische omstandigheden en ruimtelijke mogelijkheid deze creëren.

Alle functie ontstaat uit metabolische interactie.

Het metabolisme is de drijvende kracht achter de groei. Het zorgt voor biochemische gradiënten en differentiatie.

Met andere woorden, indien de metabolische factor in een orgaan of weefsel verstoord wordt, raakt de functie van dat weefsel belemmerd. Dit heeft zijn uitwerking op het gehele organisme.

Elk weefsel in het lichaam is onderdeel van het geheel, het ontstaat uit het geheel en is een essentiële voorwaarde in de ontwikkeling van het geheel. Elk weefsel heeft op een gegeven tijdstip die vorm en die functie die de organisatie van het geheel vereist. (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010)

Hier ligt een belangrijke aansluiting met de filosofie en werkwijze van de osteopathie.

De osteopaat zoekt naar beweging of een gebrek daaraan.

Een gebrek aan beweging geeft de osteopaat een indicatie van de functie van het weefsel. Gezond weefsel functioneert en beweegt om die functie uit te oefenen. Beweging komt van metabolische interactie.

Een osteopaat baseert zijn bevindingen op grond van palpatie van anatomische structuren via de mate van bewegelijkheid van deze structuren. In essentie komt dit neer op het observeren van de metabolische beweging ofwel de ontwikkelingskracht van het lichaam. Een kracht die bij de conceptie ontstaat en die verantwoordelijk is voor alle omstandigheden die resulteren in groei en differentiatie.

Kennis van de embryologische groei en de directe ontstaansrelaties van de organen dragen bij tot inzicht in de wijze waarop het lichaam haar metabolisme manifesteert wanneer symptomen zoals mobiliteitsverlies voelbaar zijn.

Een voorbeeld:

Een disfunctie in de schedel.

Om de schedeldisfunctie te kunnen behandelen is kennis noodzakelijk van de embryologische drijfkrachten die de schedel hebben doen ontstaan.

De schedel wordt direct gevormd als gevolg van het ontstaan van de hersenen. Dit is duidelijk zichtbaar bij afwijkingen waar geen hersenen gevormd zijn (anencefalie). (Sadler, 2015)

De hersenen zijn in de ontwikkeling volledig afhankelijk van de ontwikkeling van het hart.

Het hart ontstaat als gevolg van een steeds sterker wordende nutriëntenstroom in de richting van de snelgroeiende hersenen, en initieert in zijn ontwikkeling zijn eigen voedingsbodempot wat tot uiting komt in de vorming van de lever.

De lever is in de embryonale en foetale fase het belangrijkste bloedvormende orgaan.

De schedel is onderhevig aan externe druk- en trekkrachten van :

- een darm die aan de basis van het cranium een directe relatie heeft
- de bewegende kaak die onderdeel is van de oerdarm, maar die ook mechanische relaties met de rest van het lichaam heeft via het myofasciale stelsel.

De schedel is onderhevig aan interne trek- en drukkrachten van:

- het reciproke tensie membraan (RTM) dat bestaat uit de vliezen om het centrale zenuwstelsel en de daarin circulerende liquor
- de pezen van de ogen en de oogzenuw.

De relatie van het centraal zenuwstelsel met de periferie is gelegd via het perifere zenuwstelsel, de bloedcirculatie en het lymfestelsel.

Onderzoeks- en behandelmethoden zijn handgrepen en technieken waarmee het totale systeem onderzocht wordt met betrekking tot mogelijke relaties die klachten in de schedel kunnen veroorzaken.

Daarvoor dient eerst het gehele lichaam onderzocht te worden.

Het lichaam is een eenheid.

Dit houdt in dat alle bewegingsbeperkingen die gevonden worden, geëvalueerd dienen te worden op vasculair/fluidisch, neurogeen, myogeen en artrogeen niveau.

De verschillende niveaus die in dit voorbeeld geëvalueerd kunnen worden zijn bijvoorbeeld:

- de functie van het RTM
- de functie van de viscera die direct relatie hebben met de metabolische functie van de hersenen
- de structuren die hun invloed hebben op bovengenoemde organen.

Op deze manier worden alle mogelijke disfunctionele relaties beoordeeld die een invloed hebben op de bestaande klachten.

Op basis van de gevonden relaties wordt een behandelingsstrategie opgesteld. Normalisaties van structuren in disfunctie zijn dikwijls gebaseerd op embryologische groeirichtingen zoals ascensus, descensus, transversale groei alsook op de middenlijn van het embryo waarvoor de basis is gelegd door de chorda dorsalis.

Nb: de top van chorda dorsalis ligt in de regio van de basis van het os sphenoidale. (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010; Gasser, Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary)

De beschrijving die in bovenstaand voorbeeld is gegeven toont een mogelijke handelwijze die toepasbaar is op alle lichamelijke disfuncties.

Osteopathische technieken kunnen in een directe richting plaats hebben waardoor er sturend corrigerend gewerkt wordt of in indirecte richting waarbij het weefsel geprikkeld wordt tot een reactie die meehelpt in de corrigerende richting. Via deze technieken wordt een beroep gedaan op het mesodermale derivaatweefsel ofwel het bindweefsel en de plasticiteit hiervan.

Bindweefsel is het weefsel dat zich als intermediair gevormd heeft tussen de ectodermale en endodermale derivaten.

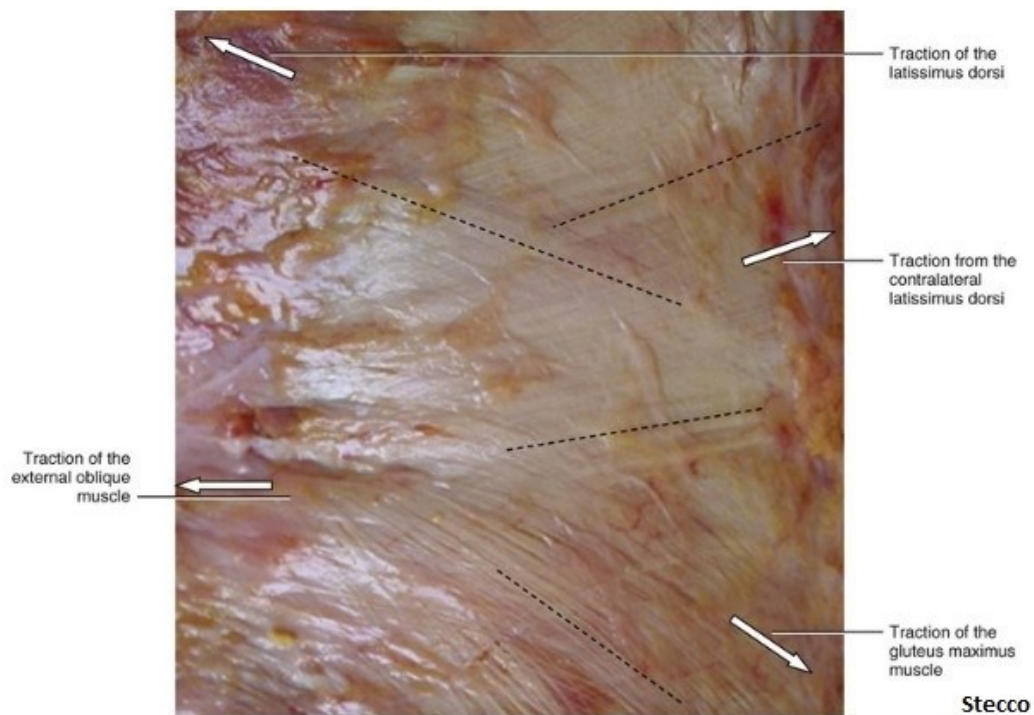
De richting waarin dit bindweefsel is aangelegd geeft een indicatie voor de richting waarin de osteopaat directe of indirecte technieken uitvoert.

Zoals in het vorige hoofdstuk is uitgelegd is de richting waarin weefsel is aangelegd afhankelijk van de omstandigheden. Deze omstandigheden bepalen ook de uiteindelijke mobiliteitsrichting van het weefsel.

Een weefsel kan door intensief gebruik in het dagelijkse leven veranderingen

ondergaan waardoor metabolische relaties wijzigen. Metabolische relaties liggen als basisprincipe aan de oorsprong van de weefselstructuur, -functie en -vorm.

De richting waarin het weefsel is aangelegd is ook de richting waarin biodynamische krachten functioneren. (Stecco, 2015)



Intermezzo: Spierfunctie

Een spier groeit in de embryologische aanleg eerst in de lengte uit, dit gebeurt onder een lichte tractie van het omringende weefsel.

Door eerst in lengte uit te groeien en metabolische relaties aan te gaan met bloedvaten en zenuwen kan de spier op een gegeven moment verkorten als gevolg van de remmende functie die steeds aanwezig was in het weefsel. Deze metabolische relaties zijn uitgelegd in de paragraaf over de aanleg van het centrale zenuwstelsel en de periferie.

Tijdens groeibewegingen van het geheel, de metabolische relaties lokaal en dus biodynamische factoren die ontstaan, ontwikkelt zich een functie waardoor de spieractiviteit zich kan gaan vertonen die in aanleg aanwezig is, te weten contractie en verlenging. (Freeman, Embryology from a biodynamic perspective 6DVD, 2010)

Met betrekking tot de ascensus en descensus beweging in het menselijk lichaam zijn technieken en handgrepen die de relatie tussen centraal zenuwstelsel en visceraal systeem opnemen zeer zinvol. Op deze manier wordt er in de natuurlijke ontwikkelingsrichting gewerkt, de richting waarin het weefsel zijn grootste kracht en flexibiliteit kent.

Het is een belangrijk besef dat veranderingen in het menselijk lichaam immer van buiten naar binnen toe ontwikkelen.

Telkens weer blijkt dat de externe omstandigheden naar de interne materie toe verandering initieert, tot en met genetische inductie. (Freeman & Blechschmidt, *The ontogenic basis of human anatomy*, 2004; Gasser & Blechschmidt, *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*, 2012)

Het doel van de osteopaat is door van buitenaf in te grijpen op het bindweefsel en zijn relaties een verandering te induceren die vrijheid van beweging met zich meebrengt.

Omdat het levend weefsel betreft, varieert de response per weefsel.

Soms duurt een dergelijke verandering lang want hierbij is groei en aanpassing van weefsel gemoeid. Mede hierdoor kan het voorkomen dat een behandeling herhaald moet worden om de ontwikkeling te ondersteunen.

Een voor de osteopaat belangrijke medestander in het mesoderm is de fibroblast.

The fibroblasts represent the foundation of the fascial system, a structure of connective tissue that covers and affects every body area. These cells have many properties, including the ability to contract themselves and to communicate with one another. They play a key role in the transmission of the tension produced by the muscles and in the management of the interstitial fluids. They are a source of nociceptive and proprioceptive information as well, which is useful for proper functioning of the body system (Bordoni & Zanier, Volume 2015,)

Referenties H7

- Bordoni, B., Zanier, E. (2015). *Understanding Fibroblasts in Order to Comprehend the Osteopathic Treatment of the Fascia*. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/860934> Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.
- England, M. (1996). *Life before birth 2nd edition*. London: Mosby-Wolfe.
- Freeman, B. (1994). *The human embryo's use for itself*. Sydney NSW 2052, Australia: The University of NSW.
- Freeman, B. (2010). *Embryology from a biodynamic perspective 6DVD*. United Kingdom: BioBook.
- Gasser, R. (2009). *Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary*. Opgehaald van <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.b.20092/pdf>
- Gasser, R., Blechschmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.
- Sadler, T. (2015). *Langman's medical embryology 13th edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Stecco, C. (2015). *Functional Atlas of the Human Fascial System*. Churchill, Livingstone: Elsevier.

H8 Conclusie

Ondanks de beperkte hoeveelheid publicaties die zich met de biodynamische ontwikkelingsvisie binnen de embryologie bezighoudt, is met dit werk een goede basis gelegd voor de ambitie om een Nederlandstalig referentiewerk te publiceren over embryologie met een holistische visie.

Dit werk geeft een overzicht van de verandering van vorm en functie van de menselijke conceptus vanaf bevruchting tot aan de staat waarin alle onderdelen in het menselijk lichaam in aanleg aanwezig zijn.

Het is niet volledig, zoals in de voorbeschouwing is uitgelegd.

Mijns inziens is het zeker de moeite waard om die onderdelen die niet beschreven zijn in de toekomst toe te voegen, om zodoende tot een compleet Nederlandstalig referentiewerk te komen dat voor studenten, leerkrachten en osteopaten in het werkveld een toegevoegde waarde vormt.

Dit werk is in de opzet geslaagd om de principes van de biodynamische groei en ontogenese van de mens te beschrijven.

Ik denk dat met deze principes de fundamentele waarop de osteopathische denkwijze is gestoeld, behandeld zijn. Er is een kader geschapen van waaruit de kennis van de menselijke ontogenese vertaald kan worden naar een verklaringsmodel dat tot een behandelplan leidt.

De elektronische versie van dit werkstuk heeft als toegevoegde waarde dat deze te allen tijde vanaf de werkplek dan wel studieplek beschikbaar is en dat deze rijk voorzien is van actieve internetlinks van relevante referentiewebsites van gedegen wetenschappelijk niveau. Tevens is een aanzet gemaakt om de elektronische versie te gebruiken als zelfstudiemateriaal door toevoeging van zelftoetsingsvragen en interactieve opdrachten.

Ik sluit af met een quote van de veelvuldig in de tekst genoemde Brian Freeman.

Since all organs arise in the first eight weeks after conception, this is the most creative period of an individual's life.

(Freeman, The human embryo's use for itself, 1994)

Appendix

1. Embryologische derivaten in een overzicht :

Via bijgevoegde link vind je een schema van embryologische derivaten die ik eerder voor mijn embryologie examen samengesteld heb. Het is een interactieve plaat waarbij onderdelen weg geklikt kunnen worden ten behoeve van het overzicht.

<https://bubbl.us/?h=220421/452667/22HDEnFKCH/B6&r=1509444632>

Nb: het kan zijn dat er toestemming gevraagd wordt voor de flash driver van het programma.

2. Een How To voor de digitale leer omgeving

Voor het opstarten van de digitale cursusvorm van dit werk volg je deze link <http://elearning.easygenerator.com/c1368298-a992-4e3c-ab22-68a52c4e949a>

Dan verschijnt het volgende beeld op je scherm.

easygenerator

Course: "Embryologische kennis voor de osteopaat."

Your credentials for progress tracking

START AND REPORT MY RESULTS *

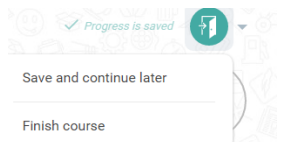
[DO NOT REPORT, JUST START](#)

* By clicking the button "Start and report my results" you agree to the fact that your results and scores will be stored. These results will only be visible to the organizer (author) of your course.

Inloggen is van belang bij betaalde versies waarbij toets scores centraal bijgehouden worden.

Klik voor deze versie op **DO NOT REPORT, JUST START**

Ga verder met de cursus door de functietoetsen te volgen.
Bij het afsluiten van de cursus sluit je af door rechts boven in te klikken en 'Finish course' te selecteren.



'Finish course' moet nogmaals bevestigd worden.
De module kan ook de voortgang bijhouden en de laatste pagina onthouden.
(save and continue later)

Ten aanzien van het maken van leermodules het volgende.
De gekozen cursusmodule bevat standaard een complete handleiding in de vorm van een stap voor stap cursus om zelf leergangen en readers samen te stellen.
Het werkt zeer intuïtief.

3. Aanbevelingen voor het aanleggen van een digitale leer omgeving

Tegenwoordig is het gebruik van digitale leermiddelen een belangrijk onderdeel van lager en middelbaar onderwijs.
Het is dus van groot belang dat vervolgonderwijs hier op aansluit.

Interactieve leeromgevingen kunnen op diverse wijzen opgebouwd worden.
Er zijn zogenoemde cloudbased oplossingen waarbij alle inhoud op een centrale internetserver wordt geplaatst. Voordeel hiervan is dat alle belanghebbenden altijd en overal toegang hebben tot lesmateriaal, maar ook tot materiaal om lessen samen te stellen.

Er zijn leermanagement systemen die gebaseerd zijn op een lokale schoolserver.
Deze systemen zijn bij uitstek geschikt om lespresentaties en toetsen te realiseren waarbij resultaten van de leerlingen centraal bijgehouden worden.

Het voordeel van interactief leren is dat er een omgeving wordt gecreëerd waarbij de leerling op zijn eigen manier door de lesstof kan navigeren in een digitale omgeving waarin directe links naar relevante onderwerpen gemaakt zijn.
Zelftoetsing kan gedaan worden met daarbij direct verwijzing naar onderwerpen die nog nader bestudeerd dienen te worden, indien nodig.

Links kunnen gemaakt worden naar YouTube animaties en film, maar ook naar informatieve websites dan wel onderzoeken, er is vaak ook de mogelijkheid eigen geluidopnamen en films toe te voegen.

Andere initiatieven die tegenwoordig steeds meer ingang vinden zijn 'serious gaming'. Een mooi voorbeeld van een dergelijk initiatief kan gevonden worden in de ontwikkeling van een 3d app voor embryologie in opdracht van het AMC. <http://www.clicknl.nl/games/2015/09/25/oproep-amc-3d-atlas-embryologie/>

Naast omvangrijke programma's zijn er ook mogelijkheden om syllabi in de vorm van een e-book te presenteren. E-books zijn eenvoudig en vaak gratis realiseerbaar, ze bieden de mogelijkheid tot interactieve links, maar zijn niet geschikt voor interactieve zelftoetsing.

Het is dus afhankelijk van de doelstelling van de leeromgeving of voor een centrale dan wel decentrale oplossing gekozen wordt.

De aanbieder die ik gekozen heb om de interactieve versie van dit document te presenteren biedt de volgende mogelijkheden:

- Het maken van een readers
- Het maken van een cursus met zelftoetsing
- Het maken van cursusmateriaal inclusief examen opdrachten waarvan de resultaten centraal bijgehouden kunnen worden.
- Een en ander is afhankelijk van het gekozen abonnement.
- De meest eenvoudige opstelling is gratis.
- Er is een mogelijkheid om gedurende een maand het meest uitgebreide pakket te testen.

Ik heb dit pakket voornamelijk gekozen vanwege gebruiksgemak en de intuïtieve benadering.

De aanbieder is te vinden op de volgende link. <https://www.easygenerator.com/>

4. Complete bibliografie

In onderstaande lijst staan ook referenties die niet direct met de tekst te maken hebben. Dit betreft artikelen en publicaties die mij geholpen hebben om boven de materie te komen staan.

Er staan een aantal interessante publicaties en boeken bij op het gebied van evodevo (evolution and development; Grossinger, Embryo's galaxies and sentient beings), alsmede op fenomenologisch gebied (Van der Wal J., 1988; Bie, 2011) en antroposofisch werk (Rohen J, 2010).

Daarnaast zijn de publicaties over bindweefsel (Morree, 2009) en fascia (Paoletti, 2006; Schleip, Chaitow, & Huijing, 2012; Stecco, 2015) erg nuttig gebleken.

Bibliografie

Wetenschappelijke literatuur:

- Babic, M. (1991). *Development of the notochord in normal and malformed human embryo's and fetusses*. *Int. J. De... Biol.* 35: 345-352 (1991). Zagreb: Universiteit Zagreb Croatia.
- Bordoni, B., Zanier, E. (2015). *Understanding Fibroblasts in Order to Comprehend the Osteopathic Treatment of the Fascia*. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/860934> . Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.
- Carmeliet, P. (2000). *Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis*. *Nature America inc*, 389-395.
- Freeman, B. (2003). *The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth review* *Reproduction* (2003) 125, 635–643.
- Hall, B. (2008). *The neural crest and neural crest cells_discovery and significance for theories of embryonic organization*. Halifax NS Canada, B3H 4J1: Department of Biology, Dalhousie University.
- Human reproduction, volume 29, supp 1 2014. (2014). www.humrep.oxfordjournals.org Munich, Germany: European Society of Human Reproduction and Embryology.
- Norwitz, E., Schust, D., Fisher, S. (nov 2001). *Implantation and the survival of early pregnancy*. *New England journal of medicine* vol 345 no19, 1401.
- o'Rahilly, R., Müller, F. (1981). *The first appearance of the human nervous system at stage 8*. Davis: University of California.
- o'Rahilly, R., Gardner, E., Gray, D. (1956). *The ectodermal thickening and ridge in the limbs of the staged human embryo's*.
- Risau, W. (1995). *Development and differentiation of endothelium*. Bad Nauheim: Max Planck institute.
- Vermeij-Keers, C. (1983) *Cerebro cranio facial and cranio facial malformations*. Universiteit Leiden.
- Wal, van der, J. (1988). *The Architecture of the Collagenous Connective Tissue in the Musculoskeletal System*. Maastricht.

Yamada et Al. (2010). *Development Atlas of the early first trimester human embryo* DOI 10.1002/dvdy.22316 2010. Kyoto: Wiley-Liss inc

Vakliteratuur:

Bie, G. v. (2011). *Embryology Early Development from a Phenomenological Point of view*. Driebergen: Louis Bolk instituut.

Blechsmidt, E. (1979). *Zo begint het menselijk leven*. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn.

Campbell, A., Fishel, S. (2015). *Timelapse embryology*. NewYork: CRC Press.

Carlson, B. (2015). *Human embryology and developmental biology*. Philadelphia: Elseviers/ Saunders.

Darwin, C. (1859). *On the origin of species*. Kent: Public domain.

England, M. (1996). *Life before birth 2nd edition*. London: Mosby-Wolfe.

Freeman, B., Blechsmidt, E. (2004). *The ontogenic basis of human anatomy*. California: North Atlantic books.

Gasser, R. (1979). *Am J Anat*. 1979 Apr;154(4):509-24. Evidence that sclerotomal cells do not migrate medially during normal embryonic development of the rat.

Gasser, R. *Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary*. Opgehaald van <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.b.20092/pdf>

Gasser, R., Blechsmidt, E. (2012). *Biokinetics and Biodynamics of Human Differentiation*. California: North atlantic books.

Grossinger, R. (2000). *Embryogenesis: species gender and identity*. Berkeley, California 94712: North Atlantic Books.

Grossinger, R.(2003) *Embryo's galaxies and sentient beings*. Berkeley, California: North Atlantic Books.

Heineman, M. (2008). *Obstetrie en gynaecologie, de voortplanting van de mens*. Maarssen: Elsevier.

Hinrichsen, K. (1993). *Human embryologie*. Berlin: Springer.

- Liem, T. (2004). *Cranial Osteopathy principles and practise, english edition*. Curchill Livingstone: Elsevier.
- Liem, T. (2015). *Morphodynamik in der Osteopathie*. Blumenplatz 2, D-79400 Kandern: Trias.
- Moore, K., Persaud, T., & Torchia, M. (2013). *The developing Human clinically oriented embryology 9th edition*. Winipeg: Saunders Elsevier.
- Morree, J. (2009). *Dynamiek van het menselijk bindweefsel, functie, beschadiging en herstel* (5 ed.). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Myers, T. (2010). *Anatomy Trains 2nd edition*. Churchill , Livingstone: Elsevier.
- o'Rahilly, R., Müller, F. (1987). *Developmental stage in human embryo's*. Washington: Carnegie institution of Washington.
- o'Rahilly, R., Muller, F. (2001). *Human embryology and teratology*. New-York: Wiley-Liss.
- Paoletti, S. (2006). *The Fasciae, english edition*. Seatle: Eastland Press inc.
- Rohen, J. (2010). *Functional morphology*. Erlangen: Adonis Press.
- Rohen, J. W. (2011). *Funktionelle Embryologie*. Schattauer Gmbh.
- Sadler, T. (2015). *Langman's medical embryology 13th edition*. Philidelphia: Wolters Kluwer.
- Schleip, R., Chaitow, L., Huijing, P. (2012). *Fascia: The Tensional Network of the Human Body*. Chuchill, Livingstone: Elsevier.
- Schoenwolf, G., Bleyel, S., Brauer, P., & Francis-west, P. (2009). *Larsen's Human Ebryology*. Elsevier.
- Schultz, R., Feitis, R. (1996). *The endless web*. Berkeley, California: North atlantic books.
- Stecco, C. (2015). *Functional Atlas of the Human Fascial System*. Churchill, Livingstone: Elsevier.

Vakgerichte artikelen:

- Cook, A. (2013). *Nerves and the embryological fluid force*. Hummingbird.

Freeman, B. (1994). *The human embryo's use for itself*. Sydney NSW 2052, Australia: The University of NSW.

Freeman, B. (1999).

http://www.drawingonanatomy.com.au/newsD/How&WhyofEye_Direction_1999_2_10-16.pdf Opgehaald van Drawing anatomy.

Freeman, B. (2010). *Embryology from a biodynamic perspective 6DVD*. United Kingdom: BioBook.

Huntington, G. (2013). *Human peritoneum and abdominal cavity 1903*.

Opgehaald van The Gutenberg project:

<http://www.gutenberg.org/files/43350/43350-h/43350-h.htm>

Quaeghebeur, E. (2013). *Op de grens van levensvatbaarheid*. Opgehaald van Vrij Nederland: <http://www.vn.nl/op-de-grens-van-levensvatbaarheid/>

The potency of embryology. (2010). *Sutherland cranial college magazine issue 32*, all.

Wal, van der, J. (1988). *De spraak van het embryo een fenomenologie van het embryonale bestaan*.

Syllabi:

Muts, R. *Syllabi College Sutherland Embryologie*. Amsterdam: College Sutherland.

Internetbronnen:

Blechsmidt Collection. Opgehaald van UNSW embryology:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Blechsmidt_Collection

Blechsmidt Collection Göttingen. Opgehaald van Wikimedia commons:

https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Blechsmidt_Collection_G%C3%B6ttingen

Carnegie stages. Opgehaald van UNSW embryology:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages

Gasser, R. (1975). *Atlas of Human embryo's*. Opgehaald van EHD:

http://www.ehd.org/classics/gasser_pre.php

Hill, M. *UNSW*. Opgehaald van UNSW embryology:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page

Hill, M. *UNSW embryology*. Opgehaald van Embryology online education and research website:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Main_Page

Kyoto collection. Opgehaald van UNSW embryology:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Kyoto_Collection

Molecular Biology of the Cell. Opgehaald van Garland science:

<http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341059>

Wat is genetica. Opgehaald van Centrum voor medisch genetica:

http://www.brusselsgenetics.be/wat_is_genetica



Aangezien alle organen in de eerste acht weken vanaf de conceptie ontstaan, is dit de meest creatieve periode in een mensenleven.