

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2012-2013

EMBRYOGENESE VAN HET GASTRO-INTESTINAAL STELSEL VAN DE HOND

door

C.G. Sanne HANNEN

Promotoren: Drs. Marjan Doom

Prof. dr. Pieter Cornillie

Literatuurstudie in het kader

van de Masterproef

© 2013 C.G. Sanne Hannen

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijk voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2012-2013

EMBRYOGENESE VAN HET GASTRO-INTESTINAAL STELSEL VAN DE HOND

door

C.G. Sanne HANNEN

Promotoren: Drs. Marjan Doom

Prof. dr. Pieter Cornillie

Literatuurstudie in het kader

van de Masterproef

© 2013 C.G. Sanne Hannen

VOORWOORD

Bij deze wil ik iedereen bedanken die rechtstreeks of onrechtstreeks heeft bijgedragen bij het tot stand komen van deze masterproef. Allereerst wil ik mijn promotor Drs. Marjan Doom bedanken voor de tijd die ze in de uitstekende begeleiding heeft gestoken. Haar inzicht, kennis en opbouwende kritiek hebben de masterproef gemaakt zoals het nu is. Daarnaast ook een woord van dank aan copromotor Prof. dr. Pieter Cornillie voor het nakijken van mijn masterproef. Verder wil ik mijn huisgenoten en medestudenten bedanken voor het beantwoorden van vele vragen. Tenslotte wil ik mijn ouders bedanken voor de morele steun.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING	1
INLEIDING.....	2
LITERATUURSTUDIE.....	3
1 Algemene embryonale ontwikkeling van het gastro-intestinaal stelsel	3
2 De mondholte	5
3 De voordarm	6
3.1 De oesofagus	6
3.2 De maag	8
3.3 Het omentum majus.....	10
3.4 De milt	11
3.5 De lever	12
3.6 De pancreas	13
4 De middendarm	15
4.1 Rotatie van de middendarmlus	17
4.2 Reductie van de fysiologische umbilicale hernia	19
4.3 Ontstaan van het darmlumen.....	21
5 De einddarm	22
BESPREKING	24
REFERENTIELIJST	27

SAMENVATTING

De embryologie leidt tot meer inzicht in de topografische en functionele anatomie, pathologie en de congenitale afwijkingen. De primitieve darm en de organen die geassocieerd zijn met de darm, zoals de lever en de pancreas, ontstaan uit het endoderm. Het mesoderm zorgt voor de ondersteunende weefsels, onder andere de mesenteria. De primitieve darm is opgehangen aan een ventraal en dorsaal mesenterium en kan onderverdeeld worden in de voor-, midden- en einddarm. Het craniale en het caudale deel van het endoderm van de primitieve darm worden respectievelijk begrensd door de oro-faryngeale membraan en de cloacale membraan. Uit de voordarm ontwikkelen onder meer de oesofagus, de maag, het duodenum descendens, de lever met de galblaas en de pancreas. Hoe de scheiding tussen de oesofagus en de trachea verloopt, blijft een discussiepunt. Er bestaat ook een verdeeldheid over het punt dat de maag en het met de maag verbonden omentum majus, hun uiteindelijke posities zouden bereiken door rotatie van de maag. De lever en de pancreas ontstaan uit endodermale knopjes die ontspringen uit de voordarm. De middendarm start vanaf de uitmonding van de dorsale pancreasaanleg via de papilla duodeni minor in het duodenum descendens en eindigt ter hoogte van het colon transversum. Men neemt al jaren aan dat de verschillende darmlussen ontstaan ten gevolge van darmdraaiingen tijdens en na de fysiologische umbilicale hernia. Er zijn evenwel verschillende embryologen die stellen dat het om een schijnbare darmrotatie gaat. De einddarm speelt een rol in de ontwikkeling van het colon transversum en ascendens, het rectum en de allantoïs. De einddarm eindigt in een cloaca. Over de differentiatie van de cloaca in het ventrale urogenitale gedeelte en het dorsale anorectale gedeelte door middel van het urorectale septum bestaan er ook wisselende hypothesen. Het blijkt bijgevolg dat er vele discussiepunten in de embryologie aanwezig blijven. Deze diverse stellingen zouden onder andere verklaard kunnen worden door diersoortverschillen. Ook gaat men vaak uit van oude hypothesen die ontworpen zijn om verschillende anomalieën te verklaren en die vaak worden toegelicht middels schematische tekeningen. Deze gegevens zijn niet altijd betrouwbaar. Daarenboven zouden nieuwe onderzoekstechnieken nieuwe inzichten kunnen verschaffen. Onderzoek en literatuur naar de embryogenese van het gastro-intestinaalstelsel van de hond blijft zeer schaars.

Sleutelwoorden: Embryologie - Gastro-intestinaalstelsel - Hond - Organogenese

INLEIDING

Meer kennis in de embryogenese van orgaanstelsels leidt tot meer inzicht in de topografische anatomie. Door begrip in het ontstaan van de normale bouw en ligging, kan men ook meer inzicht verkrijgen in functionele anatomie, pathologie en aangeboren afwijkingen.

In deze literatuurstudie wordt de embryogenese van het maag-darmstelsel van de hond toegelicht en wordt de aandacht in het bijzonder gevestigd op de discrepanties en hiaten in de huidige literatuur. Een aantal zaken in dit onderzoek domein lijken algemeen aanvaard. De primitieve darm, die afgelijnd is met endoderm, bestaat uit de voor-, midden- en einddarm. Het craniale en het caudale deel van het endoderm van de primitieve darm worden respectievelijk begrensd door de oro-faryngeale membraan en de cloacale membraan. Uit de primitieve darm ontspringen ook een aantal endodermale derivaten. De derivaten ter hoogte van de voordarm dragen bij tot de vorming van de faryngeale bogen, het ademhalingsstelsel, de oesofagus, de maag, de lever en de pancreas. De middendarm start vanaf de uitmonding van de dorsale pancreasaanleg via de papilla duodeni minor in het duodenum descendens en eindigt ter hoogte van het colon transversum en vormt aldus het grootste gedeelte van de darmen (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010). De einddarm, die eindigt in de cloaca, speelt een rol in de ontwikkeling van het colon transversum en descendens, het rectum en de allantoïs (Hyttel, 2010).

Over diverse andere mechanismen bestaat nog veel discussie in de literatuur. Er zijn uiteenlopende standpunten over de manier waarop de maag zijn uiteindelijke vorm en lokalisatie bereikt. Al jarenlang wordt de hypothese over de maagdraaiing in verschillende embryologische handboeken opgenomen (Sinowatz, 1991; Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Er zijn echter een aantal embryologen die de maagdraaiing in twijfel trekken (Kanagasuntheram, 1957; Miete, 1960; Nebot-Cegarra et al., 1999). De totstandkoming van het omentum majus, dat aan de curvatura major van de maag gefixeerd is, is nauw verbonden aan de ontwikkeling van de maag. Daardoor zijn er ook verschillende stellingen ten aanzien van het ontstaan van het omentum majus. De diverse hypothesen omtrent de embryogenese van de maag en het omentum majus worden in deze literatuurstudie toegelicht.

Over de ontwikkeling van de middendarm geldt een gelijkaardige verdeeldheid, die in deze masterproef zal worden verduidelijkt. De middendarm zou een aantal rotaties ondergaan tijdens en na de reductie van de fysiologische umbilicale hernia (Mall, 1898; Frazer en Robbins, 1915; Grob, 1953; Gray en Skandalakis, 1972; Starck, 1975; Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Deze draaiingen werden nooit effectief waargenomen in embryo's (Kluth et al., 1995b; Metzger et al., 2011a).

Er bestaat nog geen eensgezindheid over de manier waarop de scheiding tussen de oesofagus en de trachea en tussen het urogenitale en anorectale deel van de einddarm verloopt. De verschillende stellingen omtrent deze opdelingen worden besproken. Daarnaast wordt de ontwikkeling van een aantal organen die geassocieerd zijn met het gastro-intestinaalstelsel, zoals de lever, milt en pancreas, aangehaald. Over de manier van het ontstaan van deze organen bestaat weinig discussie.

LITERATUURSTUDIE

1 Algemene embryonale ontwikkeling van het gastro-intestinaal stelsel

Bij de hond vindt de ontwikkeling van een bevruchte ovocyt tot een neonaat plaats in ongeveer 61 dagen (Phemister et al., 1973). Phemister (1974) verdeelde de prenatale ontwikkeling van de hond onder in drie periodes: de pre-embryonale periode (dag 2-17), de embryonale periode (dag 19-35) en de foetale periode (dag 35 tot de geboorte). De ovocyt begint te delen en vormt een morula op dag 7 van de dracht bij de hond. Deze morula ontwikkelt op dag 8 van de dracht tot een blastocyste (Noden en De Lahunta, 1985). De embryonale periode begint met de implantatie van de blastocyste en eindigt met de voltooiing van de organogenese. De fixatie en implantatie vindt plaats op dag 17-19 van de dracht bij de hond (Pretzer, 2008).

De differentiatie van het embryo in drie kiembladen wordt de gastrulatie genoemd. Deze ontwikkelingsstap werd bij de hond waargenomen op dag 16 van de dracht (Noden en De Lahunta, 1985). Initieel in de gastrulatie wordt de primitieve streep gevormd. Cellen stulpen via deze primitieve streep vanuit het epitblast naar binnen (Sinowatz, 1991). Deze cellen vormen de kiembladen die bestaan uit het ectoderm, dat zich bevindt aan de buitenzijde van het embryo, het endoderm, gelegen aan de binnenzijde en het mesoderm, dat te midden ligt van het endo- en ectoderm (Holst en Phemister, 1971). De orgaanstelsels ontstaan tijdens de cranio-caudale en laterale plooiing van het embryo uit deze drie kiembladen (Pretzer, 2008; Hyttel, 2010). Het endoderm vormt de aflijning van het primitieve gastro-intestinaalstelsel. Het mesoderm vormt de ondersteunende structuren van het spijsverteringsstelsel (Pretzer, 2008).

De primitieve darm bestaat uit drie delen (Fig. 1). Het craniale deel wordt de voordarm genoemd. De middendarm staat ventraal via de dooierzaksteel (ductus vitellinus), die gelegen is in de navelstreng, in verbinding met de dooierzak. Het caudale deel vormt de einddarm (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). De craniale grens van het endoderm van de primitieve darm wordt gevormd door de oro-faryngeale membraan, de caudale grens door de cloacale membraan. Het endoderm van de darm staat ter hoogte van deze membranen in direct contact met het ectoderm (Dyce et al., 2002). De oro-faryngeale membraan vormt een scheiding tussen de toekomstige mondholte (het stomodeum) en de voordarm. Deze membraan is bij de mens dorsaal vastgehecht aan het zachte gehemelte, lateraal aan de ring van Waldeyer en ventraal aan het tuberculum impar van de tongaanleg (Kara en Kara, 2007). De cloacale membraan strekt zich uit van het cranioventraal gelegen tuberculum genitale tot het caudoventrale uiteinde van de staart (staartgroeve) (Nievelstein et al., 1998). Deze membraan zorgt voor een scheiding tussen het proctodeum en de einddarm. De membraan wordt door het urorectale septum verdeeld in de craniale urogenitale membraan en de caudale anale membraan. (Lawson et al., 1986; Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Na het verdwijnen van de oro-faryngeale membraan ontstaat directe verbinding tussen de mondholte en de slokdarm. Door het ruptureren van de anale en urogenitale membraan komt directe verbinding tot stand tussen het rectum en de toekomstige anus enerzijds en tussen de urogenitale sinus en de amnionholte anderzijds (Dyce et al., 2002).

De primitieve darm van zoogdieren wordt omgeven door splanchnisch mesoderm. Wanneer de voor-, midden- en einddarm morfologisch te onderscheiden zijn, vormt het mesoderm het bindweefsel en verschillende lagen van glad spierweefsel rond het endoderm van de darm. Wanneer dit proces voltooid is, blijft er een restant van het splanchnisch mesoderm aanwezig dat de darm ophangt aan de dorsale en ventrale lichaamswand. Dit wordt respectievelijk het dorsale en ventrale mesenterium genoemd en bestaat uit een dubbele laag van peritoneum. Het dorsale mesenterium strekt zich uit van het caudale einde van de oesofagus tot de cloacale regio van de achterdarm en zal aanleiding geven tot het omentum majus en het mesenterium van de darmen. Het ventrale mesenterium strekt zich uit van het septum transversum (scheiding tussen thorax en abdomen) tot het caudale deel van de voordarm, betreffende het caudale deel van de

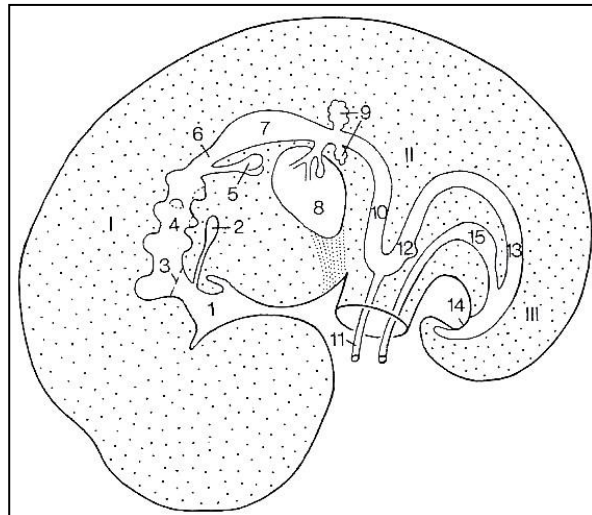


Fig. 1 Schematische tekening van de primitieve darm (Uit Sinowatz, 1991)

I: voordarm (3-9); II: middendarm (10-12); III: einddarm (13, 14). 1: primaire mondholte; 2: aanleg van het thyroïd; 3: oro-faryngeale membraan; 4: farynx en faryngeale zakjes; 5: respiratoir diverticulum; 6: oesofagusaanleg; 7: maagprimordium; 8: leverknopje; 9: pancreasknopjes; 10: dunne darm; 11: ductus vitellinus; 12: caecumprimordium; 13: einddarm; 14: cloacale membraan; 15: sinus urogenitalis

oesofagus, de maag en het craniale deel van het duodenum. In het ventrale mesenterium groeit de lever en het septum transversum. Dit mesenterium ontwikkelt zich uiteindelijk tot het omentum minus (Sinowatz, 1991; Davis et al., 2008; Hyttel, 2010). Het ventrale mesenterium atrofieert vanaf het craniale deel van het duodenum tot en met colon descendens. Deze regio is bijgevolg enkel vastgehecht aan de lichaamswand door middel van het dorsale mesenterium (McGeady et al., 2006).

De darm differentieert vervolgens in verschillende onderdelen die een rol spelen in de spijsvertering. De onderdelen van de voordarm (farynx, oesofagus, maag) nemen voedsel op en starten met de vertering. De vertering wordt voltooid in de middendarm (dunne darm). In dit deel van het gastro-intestinaalstelsel worden ook de nutriënten opgenomen. De einddarm (dikke darm) resorbeert water en ionen en lost de onverteerde inhoud in de buitenwereld (Kiefer, 2003).

Het endoderm geeft niet alleen aanleiding tot de ontwikkeling van het maag-darmstelsel, maar speelt ook een rol in de vorming van andere organen, namelijk het thyroïd, parathyroïd, thymus, respiratoir stelsel, lever, galblaas en pancreas. De vorming van een aantal van deze organen begint als een verdikking van het epitheel die in verbinding blijven met de darm door middel van een ductus, zoals dit bijvoorbeeld het geval is voor de lever, galblaas en pancreas (Fig. 1) (Grapin-Botton en Melton, 2000).

Ter hoogte van het craniale deel van de voordarm ontstaan beiderzijds lateraal zes faryngeale bogen (Sinowatz, 1991). Deze structuren worden zichtbaar tussen dag 20 en 25 van de dracht bij de hond (Evans en Sack, 1973). Elke faryngeale boog is aan de buitenzijde bedekt met ectoderm en aan de binnenzijde met endoderm. Tussen het ecto- en endoderm bevindt zich het mesenchym. Tussen de faryngeale bogen is er contact van het ectoderm met het endoderm, wat zorgt voor de begrenzing van elke faryngeale boog. Deze grenzen zijn tijdens de aanleg aan de buitenzijde zichtbaar als faryngeale groeven en aan de binnenzijde als faryngeale zakjes. De faryngeale bogen ondersteunen de ontwikkeling van onder andere de gehoorbeentjes en middenoor, larynx, thymus, thyroïd en parathyroïd (Sinowatz, 1991; Dyce et al., 2002; Graham, 2003).

2 De mondholte

De oro-faryngeale membraan vormt de scheiding tussen de voordarm en het stomodoeum. Door apoptose gaat de oro-faryngeale membraan in regressie en komt er een verbinding tot stand tussen de met endoderm afgelijnde voordarm en het met ectoderm afgelijnde stomodeum. Uit het stomodeum ontstaat de primaire mondholte (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010; Soukup et al., 2013). De gepaarde maxillaire en mandibulaire zwellingen, afkomstig van de eerste faryngeale boog, vormen respectievelijk de zijwanden en de bodem van het stomodeum. Het stomodeum wordt dorsaal begrensd door de frontonasale zwelling (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010).

De basis van de maxilla en mandibula wordt gevormd door fusie van de gepaarde maxillaire en mandibulaire zwellingen (Sinowatz, 1991; Mueller en Callanan, 2007). De oronasale membraan verzorgt de scheiding tussen de neus- en mondholte en vormt het primaire gehemelte. Er groeien bilateraal vanuit de maxilla twee processus palatini die het secundaire gehemelte zullen gaan vormen. Deze zullen met elkaar fuseren ter hoogte van de middenlijn. Volgens de klassieke embryologie groeit het nasale septum vanuit het dorsale aspect van de neusholte naar ventraal en versmelt met de processus palatini, dat later het harde gehemelte zal vormen (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010). Er zijn echter onderzoekers (Hinrichsen, 1985; Steding en Jian, 2010) die geen verdikking als voorloper van het nasale septum waarnamen in het dak van de primaire mondholte bij de mens. Zij toonden aan dat de brede scheiding tussen de primaire choanae de oorsprong is van het nasale septum. De processus palatini komen in de middenlijn met elkaar in contact, samen met het weefsel tussen de primaire choanae, zodat het nasale septum ontstaat.

De tong ontwikkelt op de bodem van de mondholte en ontstaat uit twee laterale linguale zwellingen en een mediane zwelling, het tuberculum impar. Deze zwellingen zijn afkomstig van de eerste faryngeale boog. De copula is een tweede mediane zwelling van mesodermale oorsprong, die meer caudaal gelegen is, en wordt gevormd door de tweede, derde en een deel van de vierde faryngeale boog. De copula groeit uit tot de radix linguae. De laterale linguale zwellingen overgroeien het tuberculum impar en fuseren. Op die manier ontstaat het corpus linguae. Het corpus wordt van het voorste derde van de tong gescheiden door een V-vormige groeve, die de sulcus terminalis wordt genoemd. In deze sulcus

bevindt zich het foramen caecum, waarin zich de thyroïd ontwikkelt als een epitheliale proliferatie tussen de copula en het tuberculum impar. Het thyroïd zal later dalen naar de voordarm en blijft gedurende de migratie verbonden met de tong door middel van ductus thyroglossus. Deze ductus verdwijnt later (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010; Mueller en Callanan, 2007).

3 De voordarm

De voordarm kan onderverdeeld worden in een craniaal en een caudaal deel. Het craniale gedeelte breidt uit naar het hoofd met als rostrale grens de oro-faryngeale membraan en draagt bij tot de ontwikkeling van een gedeelte van de mond en tong, de farynx, het thyroïd en het parathyroïd, de thymus, de lagere luchtwegen en de longen (Zorn en Wells, 2009; Hyttel, 2010; Metzger et al., 2011b). Het caudale gedeelte begint caudaal van het respiratoire diverticulum en eindigt ter hoogte van de uitmonding van de dorsale pancreasaanleg via de papilla duodeni minor in het duodenum descendens. Uit dit deel van de voordarm ontwikkelen de oesofagus, de maag, het duodenum descendens, de lever met de galgangen en de galblaas en de pancreas (Dyce et al., 2002; Zorn en Wells, 2009; Hyttel, 2010).

3.1 De oesofagus

Het gedeelte van de voordarm dat gelegen is tussen het respiratoire diverticulum en de spoelvormige dilatatie van het maagprimordium, wordt de oesofagus genoemd. Deze is initieel heel kort, maar zal langer worden wanneer het hart afdaalt vanuit de hals naar de thorax en het embryo groeit (Sinowatz, 1991; Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006). Het endoderm van de oesofagus is over de gehele lengte omgeven door somatisch mesoderm. Dit somatisch mesoderm ontwikkelt in dwarsgestreept spierweefsel. De slokdarm bestaat bij carnivoren, met uitzondering van het terminale deel dat glad spierweefsel bevat, volledig uit dwarsgestreept spierweefsel (McGeady et al., 2006).

Er wordt algemeen aangenomen dat het tracheo-oesofageale septum de hoofdrol speelt in de verdeling van de voordarm in de ventraal gelegen trachea en de dorsaal gelegen oesofagus (Kluth et al., 1987; Hyttel, 2010). Men stelt dat dit septum het resultaat is van een fusie van 'laterale kammen' in de laterale wanden van de voordarm (Fig. 2). Dit proces start caudaal en zet zich voort naar craniaal tot de regio van de farynx (Kluth en Fiegel, 2003; Williams et al., 2003). Diverse onderzoekers hadden geen tekenen van laterale kammen of van fusie van de laterale wandcomponenten, om het tracheo-oesofageale septum te

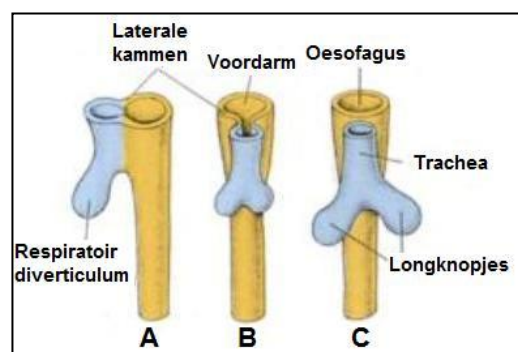


Fig. 2 Scheiding van trachea en oesofagus door tracheo-oesofageale septum dat gevormd wordt door fusie van de laterale kammen (Naar Sadler en Langman, 2005)

vormen, waargenomen bij onder andere de mens en de kip (Fig. 3) (Zaw-Tun, 1982; Kluth et al., 1987; Nebot-Cegarra et al., 2000; Metzger et al., 2011b).

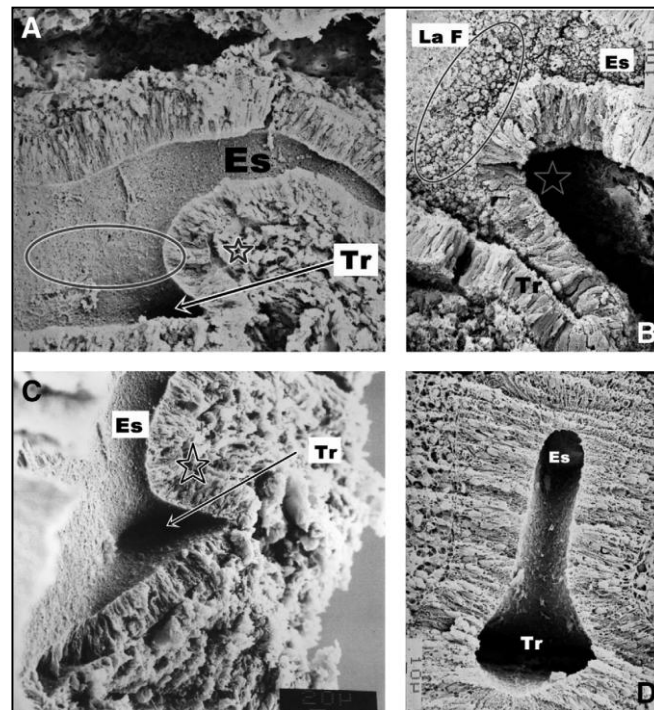


Fig. 3 Doorsneden van de ontwikkeling van de voordarm (Uit Metzger et al., 2011b)

Kippenembryo op dag 3 (A), dag 5 (B), dag 3 (C) en dag 3,5 (D) na de bevruchting. (A) Lateraal (links) zicht op de regio van de tracheo-oesofageale ruimte. Laterale kammen in het gebied (cirkel) als voorlopers van het tracheo-oesofageale septum ontbreken. (B) Close-up van de tracheo-oesofageale ruimte. (C) Cranio-lateraal (links) zicht. Laterale kammen als voorlopers van de tracheo-oesofageale opdeling ontbreken. (D) Craniaal zicht in de ontwikkelende voordarm. Tekenen van fusie van laterale voordarm componenten ontbreken. Tr: trachea; Es: oesofagus; *: top van tracheo-oesofageale ploo; La F: larynx.

Kluth et al. (1987) en Metzger et al. (2011b) vonden, met behulp van scanning elektronen microscopie (SEM), bij kippenembryo's van 2 dagen oud direct distaal van de kieuwzakjes bilaterale plooien terug in de primitieve voordarm (Fig. 4). Deze craniaal en caudaal gepositioneerde plooien bakenen een ruimte af die de 'tracheo-oesofageale ruimte' wordt genoemd. De craniale ploo is gepaard en vertegenwoordigt de primitieve larynx. De caudale ploo is ongepaard. Door een craniale beweging van de caudale ploo komt deze tussen de oesofagus en de trachea te liggen en wordt vanaf dan de 'tracheo-oesofageale ploo' genoemd (Kluth et al., 1987). De voordarm, die gelegen is tussen de longaanleg en het leverdiverticulum, wordt smaller in diameter door de aanleg van de oesofagus en de maag. De tracheo-oesofageale ruimte neemt af in grootte bij kippenembryo's van 4 en 5 dagen oud (Fig. 4, B, C). De longknopjes maken deel uit van deze ruimte (Metzger et al., 2011b). Dorsaal verschijnt er een nieuwe ploo in de tracheo-oesofageale ruimte. Deze ploo markeert de overgang tussen de oesofagus en de farynx (Kluth et al., 1987).

In de volgende stadia wordt de tracheo-oesofageale ruimte nog kleiner, wat hoofdzakelijk de oorzaak lijkt te zijn van de caudale verplaatsing van de larynxaanleg. Een craniale beweging van de tracheo-oesofageale plooï kan niet worden uitgesloten. Op het einde van het scheidingsproces van trachea en oesofagus, bestaat de voormalige tracheo-oesofageale ruimte nog steeds, maar het maakt nu deel uit van de zich ontwikkelende larynx (Kluth et al., 1987; Metzger et al., 2011b). De verdeling van de voordarm wordt gevolgd door een opvallende lengtegroei van de trachea en de oesofagus (Kluth et al., 1987).

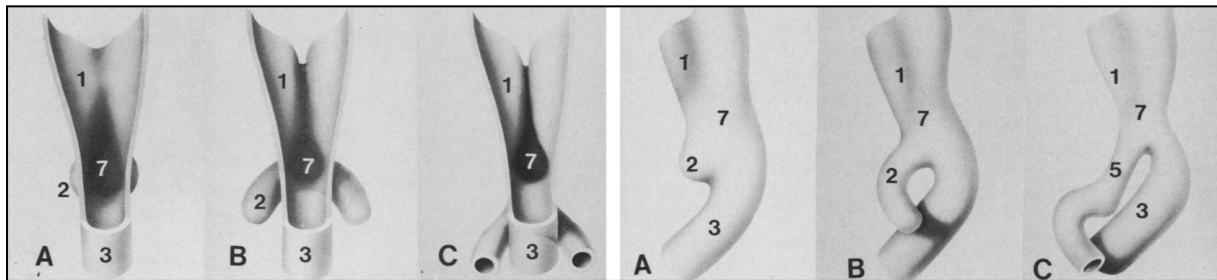


Fig. 4 Schematische afbeelding van de opeenvolgende stappen die leiden tot de scheiding van de trachea en de oesofagus (Uit Kluth et al., 1987)

Figuren gebaseerd op kippenembryo's op dag 2,5 (A), 4 (B) en 5 (C) na de bevruchting. 1: primitieve larynx; S2: longknopje; 3: oesofagus; 5: trachea; 7: tracheo-oesofageale ruimte

3.2 De maag

De maag is één van de eerste abdominale organen die werd waargenomen met behulp van ultrasonografie op dag $31,2 \pm 1,6$ (29-33) van de dracht bij de Miniatuur Schnauzer (Kim en Son, 2007). De maag is dan zichtbaar als een spoelvormige uitzetting van het caudale deel van de voordarm (Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Het dorsale deel van de maag groeit sneller dan het ventrale deel, waardoor respectievelijk de convexe curvatura major en de concave curvatura minor zullen ontstaan. Door verdere groei zal het craniaal gedeelte van de maag ontwikkelen tot de cardia. Het gedeelte van de maag dat in dit stadium dorsaal van de cardia ligt, zal uitgroeien tot de fundus. Het middelste gedeelte van de maag is de corpus en het caudale gedeelte is de pylorus (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Het dorsale en ventrale mesenterium die vastgehecht zijn aan de maag, worden respectievelijk het dorsale en ventrale mesogastrium genoemd (Fig. 5: 2, 3) (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010).

Er wordt algemeen aangenomen dat de maag twee rotaties ondergaat bij alle vertebraten, hoewel de draaiing door sommige onderzoekers als twijfelachtig wordt beschouwd (zie verder). De eerste rotatie van 90° in klokwijzerzin rond een cranio-caudale as leidt er toe dat het originele dorsale gedeelte van de maag aan de linkerzijde komt te liggen en het ventrale gedeelte aan de rechterzijde (Fig. 5, B, C). Daarop volgt een draaiing van 45° in tegenwijzerzin rond een dorso-ventrale as (Fig. 5, D). Bijgevolg komt de maag grotendeels transversaal in het craniale abdomen te liggen. Het caudale gedeelte van

de maag ligt daardoor aan de rechterzijde en het craniale gedeelte ligt aan de linkerzijde (Müller, 1830; Sinowatz, 1991; Nebot-Cegarra et al., 1999; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

Het al dan niet roteren van de maag blijft een discussiepunt onder embryologen. Volgens Müller (1830) is het ontstaan van de bursa omentalis uit het dorsale mesogastrium, die oorspronkelijk aan het mediane deel van de maag gefixeerd is, het bewijs voor het voorkomen van een maagrotatie (Fig. 5, D). Diverse andere onderzoekers constateerden dat de aanhechting van het mesenterium aan de maag zich op een afstand van de curvatura bevindt, en bijgevolg niet precies ter hoogte van het mediane deel (Kanagasuntheram, 1957; Miete, 1960; Liebermann-Meffert, 1969). Kanagasuntheram (1957) en Miete (1960) beschouwen, naar aanleiding van onderzoek naar de bursa omentalis, de maagdraaiing als onwaarschijnlijk.

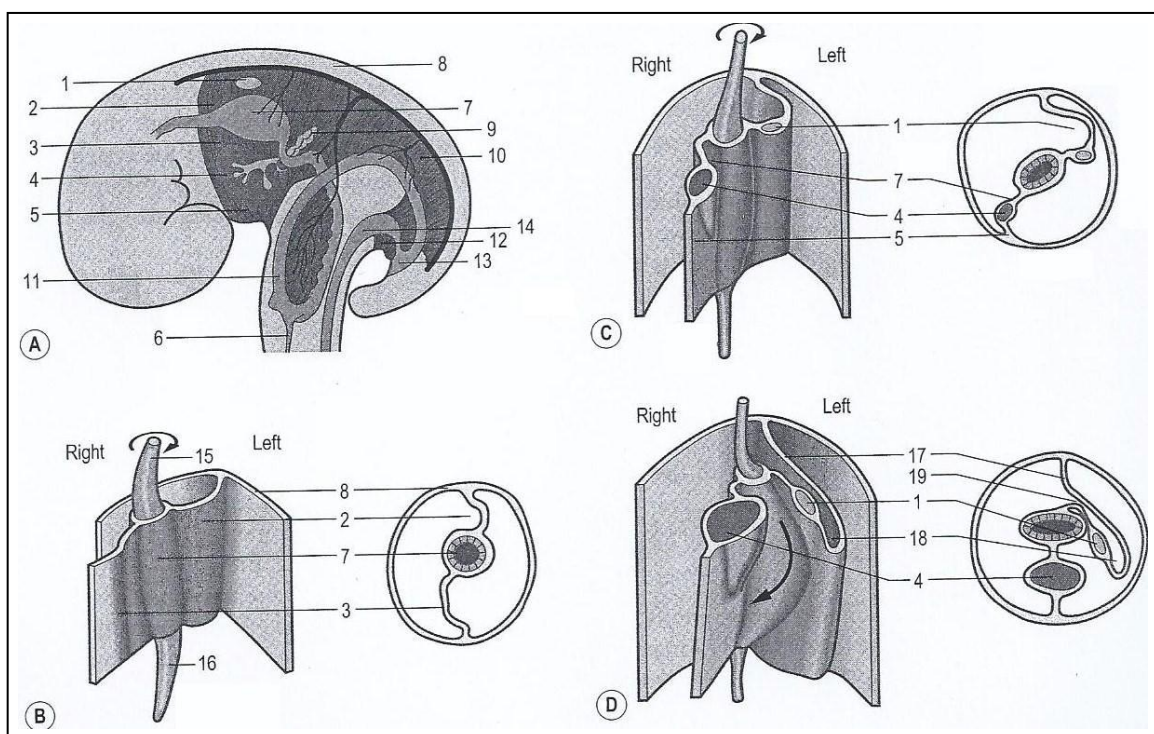


Fig. 5 Rotatie van het maagprimordium en vorming van het omentum majus en minus

(Uit McGaedy et al., 2006)

De eerste rotatie: 90° klokwijszinnig rond de cranio-caudale as (B-C). De tweede rotatie: 45° tegenwijzerzinnig rond de dorso-ventrale as (D). 1: primordium van de milt; 2: dorsale mesogastrium; 3: ventrale mesogastrium; 4: leverprimordium; 5: ligamentum falciforme; 6: ductus vitellinus; 7: maagprimordium; 8: dorsale lichaamswand; 9: dorsale pancreaslob; 10: dorsale mesenterium; 11: middendarmlus; 12: primordium van het blaasligament; 13: cloaca; 14: urachus; 15: primordium van de oesofagus; 16: primordium van het duodenum; 17: omentum majus; 18: bursa omentalis; 19: foramen omentale

Stoss (1982) bemerkte bij het schaap dat het gaat om een ogenschijnlijke 'maagrotatie', doordat er groeiverschillen zijn van de maagwand. Verscheidene andere auteurs (Pernkopf, 1922; Dankmeijer en Miete, 1959; Miete 1960; Liebermann-Meffert 1969; Macarulla-Sanz et al., 1996) constateerden bij de mens een sterkere groei van de linker maagwand dan van de rechter maagwand. Ook

Kanagasuntheram (1957) verwerpt de interpretatie van Müller. Hij verkondigde dat de positie van de maagzenuwen en de aanhechting van het dorsale mesogastrium aan de curvatura major van de maag niet beschouwd mogen worden als betrouwbare criteria voor de maagrotatie. Om de positie van de nervi gastrici te gebruiken bij het beoordelen van de maagrotatie, zou men rekening moeten houden met een gelijkaardige rotatie in het caudale, intrathoracale deel van de oesofagus. De nervi vagi hebben dan reeds hun dorsale en ventrale posities in dit deel van de primitieve darm bereikt. De meeste veranderingen in de maag zijn te verklaren door eenvoudige groeiprocessen bijgestaan door vergroting van de bursa omentalis (Kanagasuntheram, 1957).

Nebot-Cegarra et al. (1999) kwamen tot de conclusie dat de maag van een menselijk embryo een heterogene en multifactoriële rotatie in transverse richting ondergaat. Deze rotatie is een gevolg van relatief grotere groei van de linkermaagwand en een toename van de mobiliteit van de maag door voorafgaande vergroting van het mesenterium. De richting van de maagrotatie is het resultaat van krachten uitgevoerd door aanpalende mesenteria op de maag en zijn mesenteria.

Salazar en Yllera (1991) constateerden bij hondenembryo's, met een lengte van 28 mm, dat de maag zich begon te verplaatsen naar een positie die vergelijkbaar is met die van een volwassen hond. De lever drong zich ondertussen tussen de maag, het diafragma en de linker buikwand. Volgens Salazar en Yllera (1991) is de ontwikkeling van de foetale maag en darmen duidelijk verbonden met de ontwikkeling van de lichaamsholte in het geheel en ook met die van andere abdominale organen, in het bijzonder de lever en de mesonephros.

3.3 Het omentum majus

Het omentum majus en minus stammen embryologisch gezien af van respectievelijk het dorsale en ventrale mesogastrium. Liebermann-Meffert (2000) vond echter geen aanleg van het omentum bij 2-3 weken oude humane embryo's. Dit is in strijd met de klassieke bewering dat het omentum ontwikkelt door plooiing van het dorsale mesogastrium. Het omentum majus vertrekt vanaf de curvatura major van de maag, bedekt de darmen, en plooit vervolgens terug om bij de mens te fuseren met het peritoneum van het colon transversum (Collins et al., 2009). Bij carnivoren breidt het omentum majus ver uit naar caudaal en bedekt alle ingewanden (Hyttel, 2010). Het omentum majus bestaat uit een oppervlakkige laag (het pariëtale blad van het omentum) en een diepe laag (het viscerale blad van het omentum) met er tussen een ruimte die de bursa omentalis wordt genoemd. De toegang tot de bursa omentalis vanuit de peritoneale holte bevindt zich aan de rechterzijde en wordt het foramen omentale of foramen epiploïcum genoemd (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Deze opening wordt teruggevonden aan de vrije rand van het ventrale mesogastrium (omentum minus) en wordt afgeleid door de vena porta en de vena cava caudalis. Het omentum minus breidt zich uit tussen de lever en de curvatura minor van de maag en begrenst eveneens de bursa omentalis (Collins et al., 2009).

Het dorsale mesogastrium is initieel kort en breed, maar het wordt groter en er ontwikkelen zich holtes aan de linker- en rechterzijde in het mesenchym. Deze holtes vloeien later samen en vormen een enkele ruimte, de pneumo-enterische recessus. Deze pneumo-enterische recessus staat in verbinding met de peritoneale holte (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010). Het craniale deel van deze ruimte reikt intrathoracaal tot nabij de oesofagus. Door de ontwikkeling van het centrum tendineum van het diafragma uit het septum transversum, wordt het craniale deel van de pneumo-enterische recessus afgesnoerd en vormt de bursa infracardiaca. Het caudale deel van de pneumo-enterische recessus dat in het abdomen blijft en in verbinding staat met de peritoneale holte, vormt de bursa omentalis (Broman, 1904; Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010).

Deze bursa omentalis krijgt haar topografie, volgens verschillende auteurs, ten gevolge van de maagdraaiingen (Broman, 1904; Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010). Tijdens de eerste maagdraaiing beweegt de insertie van het dorsale mesogastrium aan de maag van een dorsale naar een linker positie. Bij deze draaiing, die resulteert in de vorming van een zakvormige structuur, is ook het abdominale deel van de pneumo-enterische recessus betrokken. Door de tweede maagrotatie bereikt de aanhechting van het dorsale mesogastrium op de maag een min of meer caudale positie (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010).

Er bestaat een verdeeldheid wat betreft het ontstaan van de bursa omentalis ten gevolge van het al dan niet aanwezig zijn van maagrotaties. Onder andere Liebermann-Meffert (2000) beweert dat er geen bewijs is voor een maagdraaiing rond imaginaire assen bij de mens en dat deze bijgevolg ook geen aanleiding geeft tot de ontwikkeling van een zakvormige structuur. Kanagasuntheram (1957) beschrijft dat de bursa omentalis op een manier ontwikkelt die vergelijkbaar is met andere delen van de embryonale lichaamsholte bij de mens. Dat wil zeggen dat de kleinere holtes die ontstaan, in het lateraal en dorsaal van het caudale gedeelte van de voordarm gelegen, mesoderm zullen samensmelten. Doordat de vorming en fusie van deze holtes zo snel plaatsvinden, zal dit resulteren in ononderbroken holte.

3.4 De milt

Hoewel de milt een lymfoïd orgaan is, wordt de ontwikkeling van de milt gewoonlijk samen in beschouwing genomen met de ontwikkeling van spijsverteringsstelsel, omwille van de nauwe embryologische verbinding met de maag, lever en pancreas (McGeady et al, 2006). De milt van zoogdieren is aan de linkerzijde van het abdomen gelokaliseerd en bevindt zich tussen het diafragma en de fundus van de maag (Hecksher-Sørensen et al., 2004; Mebius en Kraal, 2005; Brendolan et al., 2007). De milt speelt een belangrijke rol in de hematopoïese en de immuniteit en fungeert als filter om de oude en abnormale rode bloedcellen te verwijderen (Brendolan, 2005; Mebius en Kraal, 2005).

De milt ontwikkelt zich als een aggregaat van mesenchymale cellen aan de linkerzijde in het dorsale mesogastrium, naast de aanleg van de maag en de dorsale pancreas (Green, 1967; Brendolan et al., 2005, 2007; McGeady et al., 2006). Deze miltprecursoren worden voor het eerst waargenomen bij

muizen op dag 10,5-11 van de dracht (Green, 1967; Brendolan et al., 2005, 2007). De mesenchymale cellen differentiëren en vormen het miltkapsel en het bindweefsel. De cellulaire elementen van de milt, die verantwoordelijk zijn voor de hematopoïese, stammen af van andere hematopoïetische centra, afkomstig uit de aorta, de gonaden en het mesonephros. De milt wordt een functioneel lymfoïd orgaan wanneer de hematopoïese door het beenmerg wordt overgenomen en de B- en T-lymfocyten zich in de milt vestigen (McGeady et al., 2006).

3.5 De lever

Op dag 8,5-9 van de dracht bij de muis en op dag 22 van de zwangerschap bij de mens (Zaret en Grompe, 2008; Lemaigre, 2009) ontwikkelt de lever uit een ventraal endodermaal knopje dat verschijnt ter hoogte van het meest caudale deel van de voordarm. Het leverdiverticulum deelt in een caudale en een craniale tak. Uit de caudale tak ontwikkelt het cystische gedeelte, bestaande uit de galblaas en de ductus cysticus. De craniale tak vormt het hepatische deel dat het leverweefsel en de resterende galgangen omvat (Sinowatz, 1991; Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

De endodermale cellen van het hepatische gedeelte, die nu hepatoblasten worden genoemd, groeien als vingervormige uitstulpingen in het mesoderm van het septum transversum (Sinowatz, 1991; Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Lemaigre, 2009; Hyttel, 2010). Wanneer de endodermale cellen het mesoderm binnendringen, wordt er een verbinding gevormd met het vitello-umbilicale systeem van venen, welke afkomstig zijn van de extra-embryonale membranen (Dyce et al., 2002). De hepatoblasten differentiëren in hepatocyten en worden gerangschikt in rijen en of platen met tussenliggende sinusoiden (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010). Er ontstaat een sponsachtig netwerk van hepatische celstrengen en platen omgeven door dunwandige bloedvaten (Dyce et al., 2002). Deze bloedvaten vormen de leversinusoiden (McGeady et al., 2006). De hepatocyten worden vervolgens georiënteerd op een radiaire wijze rond een de vena centrolobularis. Het bindweefsel legt zich vervolgens rond deze leverlobules (Hyttel, 2010). Als de hepatoblasten eenmaal het septum transversum zijn binnengedrongen, zetten ze hun proliferatie voort en op die manier breidt de lever zich verder uit (Lemaigre, 2009).

De lever groeit extreem snel bij jonge embryo's en neemt de meeste ruimte in het abdomen in de zesde week van de zwangerschap bij de mens. Deze groei wordt verklaard door de hematopoïetische functie die de lever reeds begint uit te voeren bij 6 weken oude humane embryo's (Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Lemaigre, 2009; Hyttel, 2010). Door de ruimte-innemende lever ontstaat er een tijdelijke fysiologische umbilicale hernia (Kluth et al., 1995b; Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006). Deze fysiologische hernia werd waargenomen bij honden omstreeks 30-36 dagen dracht (Evans, 1974; Salazar en Yllera 1991). De lever heeft tijdens deze periode door zijn grootte ook een belangrijke invloed op de ontwikkeling van andere organen (Lemaigre, 2009).

Het leverkapsel en de ligamenten worden gevormd uit het mesoderm van het septum transversum. Door de caudale groei van de lever wordt het orgaan geleidelijk gescheiden van het septum

transversum. De lever blijft echter vastgehecht aan het ontwikkelende diafragma door het ligamentum coronarium, ligamentum falciforme en de ligamenta triangulare dexter en sinister (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

De lever ontwikkelt bij vertebraten initieel uit een linker en een rechter leverlob. De rechter lob groeit en vormt de lobus quadratus en de lobus caudatus. Dit wordt gevolgd door de species-specifieke opdeling van de lobben. Bij carnivoren worden de linker en rechter lob beiden onderverdeeld in een mediale en een laterale lob en de lobus caudatus wordt verdeeld over de processus caudatus en papillaris (König en Liebig, 2007).

De galwegen bestaan uit een extrahepatisch deel en een intraheptisch deel. Het extrahepatische deel omvat de ductus hepaticus, de ductus cysticus, de galblaas en de ductus choledocus (Fig. 6, C, D). Het intrahepatische deel bedraagt het intrahepatische galgangennetwerk. De extrahepatische galwegen ontstaan uit een uitgroei van het endoderm, dat caudaal gelegen is van de lever, en nauw geassocieerd is met het ventrale pancreas knopje (Roskams en Desmet, 2008).

3.6 De pancreas

De pancreas is een orgaan dat bestaat uit twee verschillen populaties van cellen, namelijk de exocriene en endocriene cellen. De exocriene cellen secreteren verschillende enzymen (lipasen, proteasen, nucleasen) in het spijsverteringsstelsel en de endocriene cellen geven hormonen (glucagon, insuline, somatostatine) af aan de bloedbaan (Slack, 1995; Collombat et al., 2006; Burke en Tosh, 2012).

De pancreas ontstaat als twee endodermale knopjes die beide verbonden zijn met een ductus aan de ventrale en dorsale zijde van het caudale deel van de voordarm (Fig. 6, A, B). Deze knopjes zijn zichtbaar bij muizenembryo's op dag 9,5 van de dracht (Pictet et al., 1972; Gittes, 2009). Het dorsale pancreasknopje, dat zich ontwikkelt voor het ventrale pancreasknopje, neemt een positie in tussen de lagen van het dorsale mesenterium. Het ventrale pancreasknopje ontwikkelt in het ventrale mesenterium en ligt nabij de oorsprong van het leverdiverticulum (Pictet et al., 1972; Slack, 1995; Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Gittes, 2009).

De cellen in de pancreasknopjes gaan prolifereren op een boomachtige manier en groeien geleidelijk in het mesoduodenum (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). De hoofdgang van de dorsale aanleg ontwikkelt in de ductus accessorius en mondt via de papilla duodeni minor uit in het duodenum. Bij het ventrale pancreasknopje wordt de hoofdgang later de ductus pancreaticus (McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Deze ductus loopt samen met de ductus choledocus om uit te monden in de papilla duodeni major (papilla Vateri) in het duodenum (Slack 1995; McGeady et al., 2006).

Door de maag- en duodenumrotatie beweegt het ventrale pancreasknopje in dorsale richting naar het dorsale knopje, zodat ze met elkaar in contact komen en later in de ontwikkeling zullen fuseren (Fig. 6, C) (Slack, 1995; McGeady et al., 2006). Deze fusie resulteert in een enkele structuur die een corpus en linker- en rechter lobben bevat. De linker lob ontwikkelt uit het dorsale knopje en de rechter lob uit het ventrale knopje. De beide afvoergangen fuseren niet bij honden (Fig. 6, D) (McGeady et al., 2006).

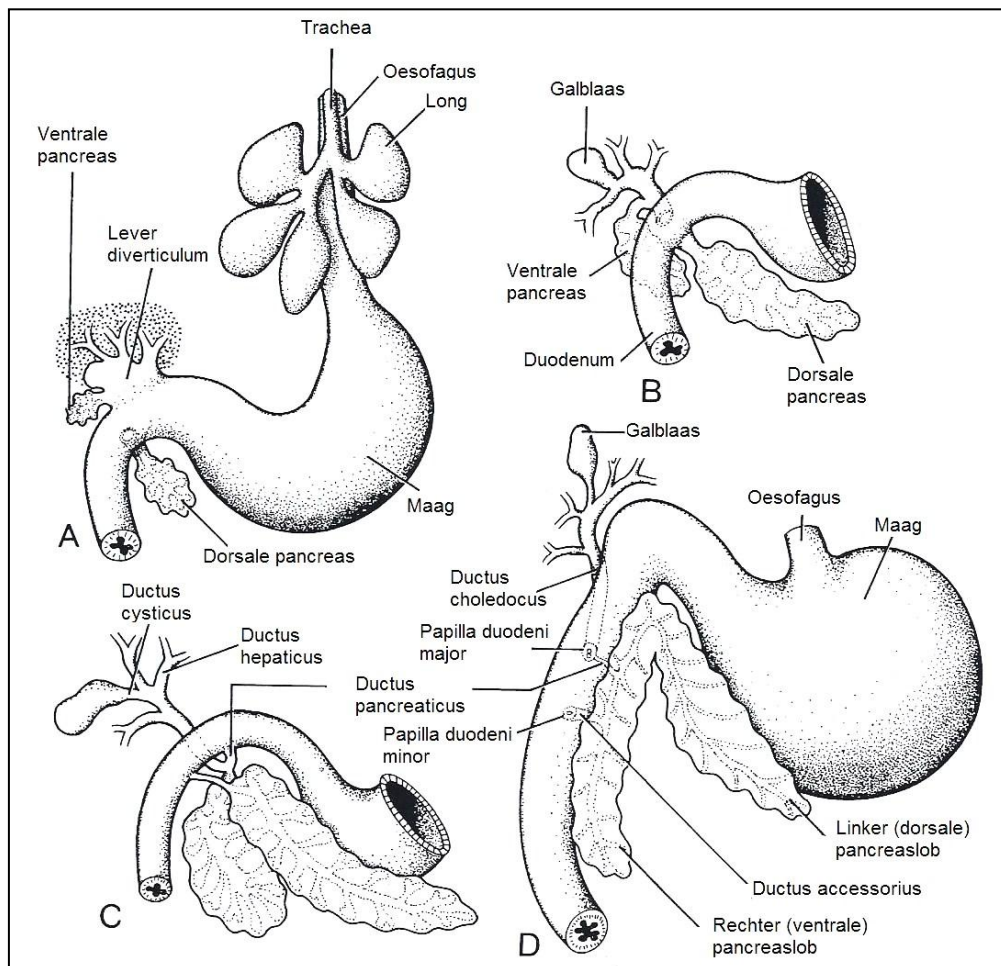


Fig. 6 Ventraal zicht op de ontwikkeling van de lever en de pancreas bij de hond.

A: 9 mm embryo ($\pm$ dag 25 post coïtum); **D:** volwassen hond; **B en C:** tussenstadia

(Naar Noden en De Lahunta, 1985)

Er bestaat discussie over het feit waaruit het endocriene gedeelte van de pancreas ontstaat. Landsman et al. (2011) beweren dat het mesenchym dat de pancreas omgeeft, vereist is voor de ontwikkeling van het endocriene en exocriene deel van pancreas. Eerdere onderzoeken leidden tot andere conclusies. Verschillende wetenschappers (Gittes et al., 1996; Miralles et al., 1998; Duvillie et al., 2006) stelden vast dat het mesenchym een positieve rol speelde in de vorming van het exocriene gedeelte, maar niet in de ontwikkeling van het endocriene deel. Attali et al. (2007) constateerden daarentegen dat mesenchymale factoren de proliferatie van voorlopercellen bevorderen, die vervolgens de vorming van endocriene cellen doen opdrijven. Volgens Landsman et al. (2011)

verschillen deze bevindingen door de verschillen in de proefopzet, namelijk het cultuurmedium, in elk experiment.

De exocriene cellen worden gerangschikt in acini en maken ongeveer 90% uit van de pancreas. Elke acinus bestaat uit een cluster van cellen die een centraal lumen (ductus intercalatus) omsluiten (Slack, 1995; Burke en Tosh 2012). Enzymen worden uitgescheiden in deze ductus die uiteindelijk draineren naar de ductus pancreaticus en accessorius (Burke en Tosh, 2012). De endocriene cellen vormen clusters, de eilandjes van Langerhans, die zich verspreiden over het exocriene weefsel (Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Burke en Tosh 2012). Elk eilandje bevat verschillende types van endocriene cellen. Het merendeel wordt gevormd door de insuline-producerende β -cellen en worden omgeven door een kleiner aantal glucagon-secreterende α -cellen. De eilandjes van Langerhans worden ondersteund door een fijn netwerk van gefenestreerde capillairen waarin de endocriene hormonen rechtstreeks in de bloedstroom kunnen worden vrij gegeven (Collombat et al., 2006; Burke en Tosh 2012).

4 De middendarm

De middendarm van zoogdieren start vanaf de uitmonding de dorsale pancreasaanleg via de papilla duodeni minor in het duodenum descendens tot een deel van het colon transversum (Hyttel, 2010). De middendarm staat initieel in open verbinding met de dooierzak. Deze verbinding wordt gevormd door de ductus vitellinus en wordt ook wel de ductus omphalomesentericus genoemd (Frazier et al., 1998). Bij de hond is de dooierzak prominent aanwezig en volledig gevasculariseerd op 20 dagen dracht (Miglino et al., 2006). Later zal de ductus vitellinus vernauwen en obliteren ten gevolge van de lichaamsplooiing. De middendarm groeit, samen met het mesenterium, relatief sneller dan het lichaam. Daardoor ontstaat een middendarmlus die gefixeerd is aan de dorsale lichaamswand door middel van het dorsale mesenterium. In het dorsale mesenterium loopt de arteria mesenterica cranialis, dat deel is van arteria vitellina die zich in de navelstreng bevindt. Deze arterie voorziet de middendarm van bloed (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010; McGeady et al., 2006).

Bij rattenembryo's op dag 13 van de dracht kan de middendarm met behulp van SEM gemakkelijk geïdentificeerd worden als een lus. Op dag 15 zijn drie afzonderlijke delen reeds duidelijk waarneembaar (Fig. 7): een centraal (dorsaal) deel, dat zich proximaal bevindt en verbonden is met de maag, een recht intra-abdominale gedeelte, met aan de rechterzijde de 'dunne darm' en het colorectum aan de linkerzijde en een umbilicaal (ventraal) deel dat distaal uitbreidt naar het umbilicale coeloom (Kluth et al., 1995b). In dit stadium van de dracht is de dunne darm langer dan het colon. Er is in de verdere ontwikkeling geen synchronisatie van deze drie delen van de middendarm waar te nemen. Elk deel zal zich vormen volgens een eigen ontwikkelingspatroon (Metzger et al., 2011a).

De middendarmlus bestaat uit een craniaal descenderend en een caudaal ascenderend deel. Uit het descenderende deel van de middendarm zal het distale deel van het duodenum, het jejunum en een deel van het ileum ontstaan. Het proximale deel van het duodenum ontstaat uit het caudale deel van

de voordarm. Het ileum zal grotendeels voortkomen uit dat deel van de middendarm dat zich ter hoogte van de top van de lus bevindt en dat via de ductus vitellinus verbonden is met de dooierzak. Het ascenderende deel van de middendarmlus vormt het terminale deel van het ileum, het caecum, het colon ascendens en het proximale deel van het colon transversum. De meer horizontaal verlopende achterdarm ontwikkelt zich tot het resterende deel van het colon transversum, het colon descendens en het rectum (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010; McGeady et al., 2006).

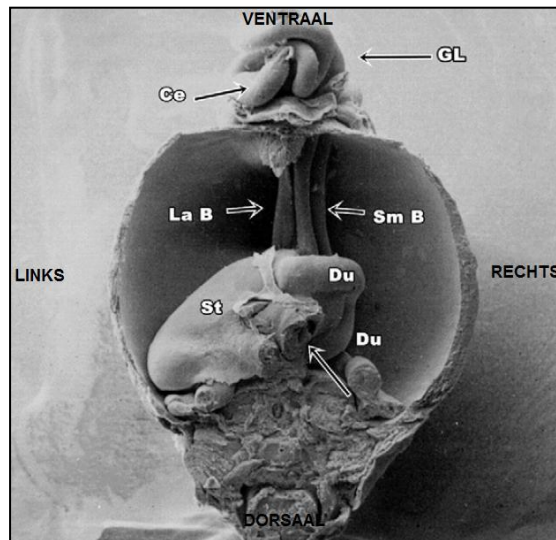


Fig. 7 Abdominale holte en middendarm van rattenembryo van 15 dagen oud (kruinstuitlengte 13,0 mm), craniaal zicht (Naar Metzger et al., 2011a)

De drie delen van de middendarm zijn duidelijk te identificeren. In het dorsale (centrale) deel is de maag (St) en het duodenum (Du) te zien. In de navelstreng kunnen ventrale dunne darm lussen (GL) en het caecum (Ce) teruggevonden worden. Tussen de twee delen is het rechte deel van de dunne darm (Sm B) en dikke darm (La B) te zien.

Het descenderende gedeelte van de middendarm groeit sneller dan het ascenderende deel. Doordat de hematopoietische lever de meeste ruimte in het abdomen inneemt gedurende deze fase, wordt de groeiende intestinale lus verplaatst uit het abdomen naar het extra-embryonale coeloom. Deze hernia van de foetale darm in het umbilicale coeloom, wordt de fysiologische umbilicale hernia genoemd (Sinowatz, 1991; Hyttel, 2010; McGeady et al., 2006). De eerste darmlus in het umbilicale coeloom werd waargenomen bij rattenembryo's op de dag 14 van de dracht met behulp van SEM. Door verdere snelle groei van de dunne darm ontstaan er nog meer darmlussen in de navelstreng (Fig. 9, A, B) (Metzger et al., 2011a). Deze ontwikkelingen vinden plaats in de derde of vierde week van de dracht bij de hond (Hyttel, 2010; McGeady et al., 2006). De fysiologische umbilicale hernia werd waargenomen bij embryo's van Beagles op 30 dagen van de dracht (Evans, 1974) en bij 28 tot 55 mm lange embryo's van Greyhounds, wat overeenkomt met 34 tot 36 dagen dracht (Salazar en Yllera, 1991).

4.1 Rotatie van de middendarmlus

Sinds Mall (1898) en Frazer en Robbins (1915) onderzoek hebben gedaan naar de embryogenese van de mens, wordt algemeen aangenomen dat de normale positie van de darm in het abdomen het resultaat van een complex embryologisch proces is. Dit proces wordt de 'rotatie van de middendarmlus' genoemd en wordt in de meeste embryologische tekstboeken beschreven aan de hand van schematische tekeningen (Metzger et al., 2011a).

Het rotatieproces kan opgedeeld worden in twee of drie opeenvolgende ontwikkelingsstadia bij de mens. Er wordt verondersteld dat tijdens de fysiologische umbilicale hernia in het umbilicale coeloom de eerste rotatie plaatsvindt. De extra-embryonale darmdraaiing omvat een rotatie van 90° in tegenwijzerzin rond een as gevormd door de arteria mesenterica cranialis. Deze draaiing resulteert in een horizontale oriëntatie van de middendarmlus met de dunne darm aan de rechterzijde en het colorectum aan de linkerzijde. Dit proces zou ongeveer plaatsvinden in de achtste week van de ontwikkeling van de mens (Grob, 1953; Gray en Skandalakis, 1972; Starck, 1975). Volgens andere auteurs draait de middendarmlus bij dieren tijdens de fysiologische hernia umbilicalis in de eerste fase echter 180° om de radix mesenterii in tegenwijzerzin (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Daardoor wordt het descenderende deel van de darmlus caudaal gepositioneerd en het ascenderende deel craniaal (Fig. 8, B). Het descenderende deel wordt langer. Deze groei geeft aanleiding tot de vorming van een serie opgerolde lussen aan de rechterzijde van het umbilicale coeloom (Fig. 8, C). Het ascenderende stuk van de middendarmlus gaat een divertikel vormen. Dit divertikel wordt het primitieve caecum genoemd en wordt teruggevonden in de linkerzijde van het umbilicale coeloom. Het caecum markeert de grens tussen dikke en dunne darm (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

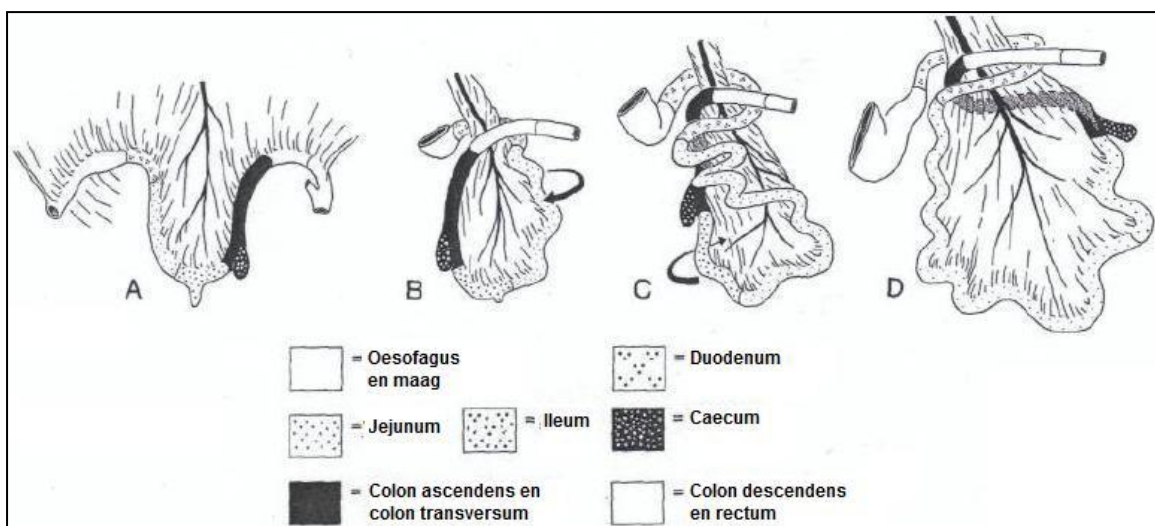


Fig. 8 Schematische weergave van de darmrotaties en de intestinale onderdelen bij de hond (Naar Sinowatz, 1991)

(A) primitieve darm; (B) 180° draaiing van de darm in tegenwijzerzin om de radix mesenterii; (C) draaiing tot 270°; (D) darm na beëindiging van de draaiing bij de hond

Wanneer het extra-embryonale deel van de darm in het abdomen komt (in de tiende week van de zwangerschap bij de mens), vindt er na de 90° draaiing een tweede rotatie van 180° in tegenwijzerzin plaats (Lister, 1990). Het caecum en het colon worden naar rechts geforceerd en lopen over de arteria mesenterica cranialis. Grob (1953) verdeelt deze laatste rotatie van 180° daarentegen onder in twee aparte draaiingen van 90°. Deze draaiingen resulteren in een complete rotatie van 270° (Grob, 1953; Gray en Skandalakis, 1972; Starck, 1975). De verschillende auteurs die aannemen dat er zich eerst een extra-embryonale rotatie van 180° voordoet, zijn van mening dat tijdens de reductie van de fysiologisch hernia umbilicalis er een verdere rotatie plaatsvindt tot 270° in tegenwijzerzin (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

Nadat de draaiingen van 90° en 180° (Lister, 1990) of de drie draaiingen van 90° (Grob, 1953) een complete rotatie van 270° teweeg hebben gebracht, groeit het caecum van dorsaal naar ventraal naar de rechter fossa iliaca. De beweging van het caecum naar de rechter fossa iliaca wordt soms ook beschreven als een bijkomende draaiing van 90° in tegenwijzerzin rond de radix mesenterii, zodat een totale rotatie van 360° wordt bekomen (Grob, 1953; Gray en Skandalakis, 1972; Starck, 1975). Tussen dag 15 en 17 van de dracht bij de rat werd er veel groeiactiviteit van de middendarm in het umbilicale coeloom waargenomen met behulp van SEM (Fig. 9, C, D). De groeiactiviteiten van het umbilicale deel zijn echter niet egaal verdeeld. De snelle groei van het ileum duwt het caecum van een relatief centrale en caudale positie naar een linker en craniale positie (Kluth et al., 1995b). De positieverandering van het caecum lijkt secundair aan de groei van de intra-umbilicale lussen (Kluth et al., 1995b; Metzger et al., 2011a). De auteurs (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010) die aannemen dat er een eerste rotatie van 180° in tegenwijzerzin met daaropvolgend een rotatie van 90° voordoet, schrijven een totale rotatie van 360° toe aan de beweging van de darmen naar hun species-specifieke positie (Fig. 8, D).

Hoewel de duodenale en intra-umbilicale darmdelen veel veranderingen vertonen ten gevolge van groei, is bij rattenembryo's jonger dan 17 dagen geen waarneembare groei van de dunne en dikke darm in het rechte intra-abdominale deel van de middendarm, hoogstwaarschijnlijk omdat de lever veel ruimte in het abdomen inneemt (Kluth et al., 1995b). Tekenen van rotatie van de middendarm ontbreken volledig in deze fase van de ontwikkeling bij de rat (Metzger et al., 2011a).

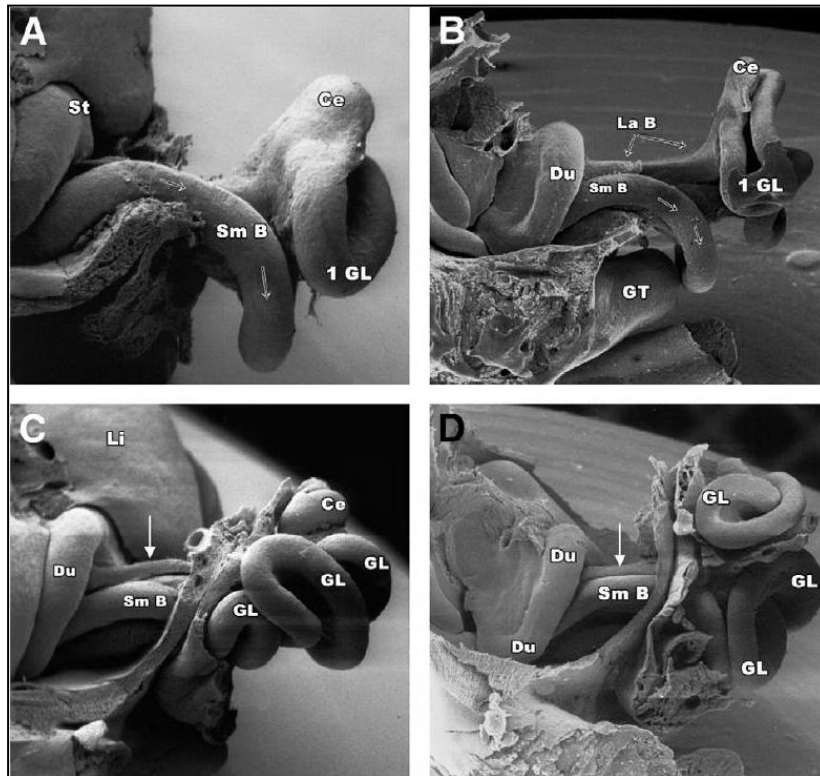


Fig. 9 Lateraal (rechter) zicht op de umbilicale (ventrale) regio van de middendarm (uit Metzger et al., 2011a)

Rattenembryo op dag 14 (kruinstuitlengte 10,5 mm) (A), dag 14,5 (B), dag 15 (kruinstuitlengte 13,0 mm) (C) en dag 16 (kruinstuitlengte 15,5 mm) (D) van de dracht. (A-D) Longitudinale groei van de dunne darm (Sm B; pijltjes in A en B) leidt tot de vorming van darmlussen in de navelstreng. Het caecum (Ce) beweegt passief. Bij de oudere leeftijdsgroepen (dag 15 en 16; C en D) is de navelstreng opgevuld met darmlussen (GL). Bemerkt dat tekenen van rotatie rond de as van de arteria mesenterica ontbreken (parallel verloop, pijltjes in C en D). Li: lever; St: maag; Du: duodenum; 1 GL: eerste darmlus; La B: dikke darm.

4.2 Reductie van de fysiologische umbilicale hernia

De herpositionering van de darmen uit het extra-embryonale coeloom naar het abdomen, waardoor de fysiologische hernia verdwijnt, werd waargenomen bij Beagle embryo's van 65 mm (Evans, 1974). De bevindingen van Salazar en Yllera bij de Greyhound (1991) bevestigden grotendeels die van Evans. Zij constateerden dat de fysiologische hernia verdween bij embryo's die tussen de 55 en 72 mm lang waren. De details van dit proces zijn nog steeds onduidelijk (Kluth et al., 2003). Volgens sommige auteurs is door de groei van de middendarm het umbilicale coeloom niet in staat om ruimte te bieden voor de uitpuilende massa darmen. Doordat de lever en nieren tijdens het verloop van de organogenese minder ruimte gaan innemen, keren delen van de middendarm terug naar het abdomen (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006)

Het caudale descenderende deel keert als eerste terug in het abdomen. Het caecaal diverticulum in het ascenderende deel belemmert het eerder terugkeren van dit deel. Het ascenderende deel van het

duodenum en het jejunum komen links van de arteria mesenterica cranialis te liggen, waardoor ze het colon descendens verder naar links duwen. De vele lussen van het jejunum nemen door hun omvang veel intra-abdominale ruimte in. Wanneer het ascenderende deel van de middendarm verplaatst naar het abdomen, worden het caecum en het ileum rechts van de middellijn gepositioneerd. Bij carnivoren mondt het ileum finaal uit in het colon ascendens. Tevens ondergaat het colon ascendens een species-specifieke groei. Bij de carnivoren verloopt het colon ascendens van caudaal naar craniaal aan de rechter zijde van het abdomen. Het craniale deel van het colon transversum is afkomstig van de middendarm, het caudale deel van de achterdarm. Het colon transversum loopt transversaal in het abdomen en ventraal van de arteria mesenterica cranialis. Het colon transversum zet zich voort in het colon descendens, dat zich caudaal uitbreidt naar links (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

Vroeg op dag 17 van de dracht worden de eerste intra-abdominale jejunale lussen links in het abdomen waargenomen bij ratten met behulp van SEM. Deze lussen ontstaan door de lokale groei van de jejunale lussen (Fig. 10, A). Het is echter onmogelijk te achterhalen of al deze lussen ontstaan in de navelstreng tijdens de fysiologische hernia. Mogelijks stammen sommige lussen van het proximale jejunum af van het voormalige rechte deel van de middendarm, zodat ze zich daardoor ontwikkelen in de buikholte. De actuele grootte van de lever en andere omliggende organen beïnvloeden de terugkeer van de darmlussen in het abdomen. Daardoor is er initieel variatie in het gebied van het abdomen waarin de darmlussen zullen terugkeren. Niet het caecum, maar het ileum is de laatste lus die terugkeert in het abdomen (Fig. 10, D). Het caecum treedt eerder het abdomen in (Fig. 10, B, C) en neemt een rechter ventrale positie in, nabij de buikwand en de lever (Kluth et al., 1995b; Kluth et al., 2003). Bij 18 dagen oude (Metzger et al., 2011a) of 18,5 dag oude (Kluth et al., 1995b) rattenembryo's bevindt de darm zich compleet intra-abdominaal.

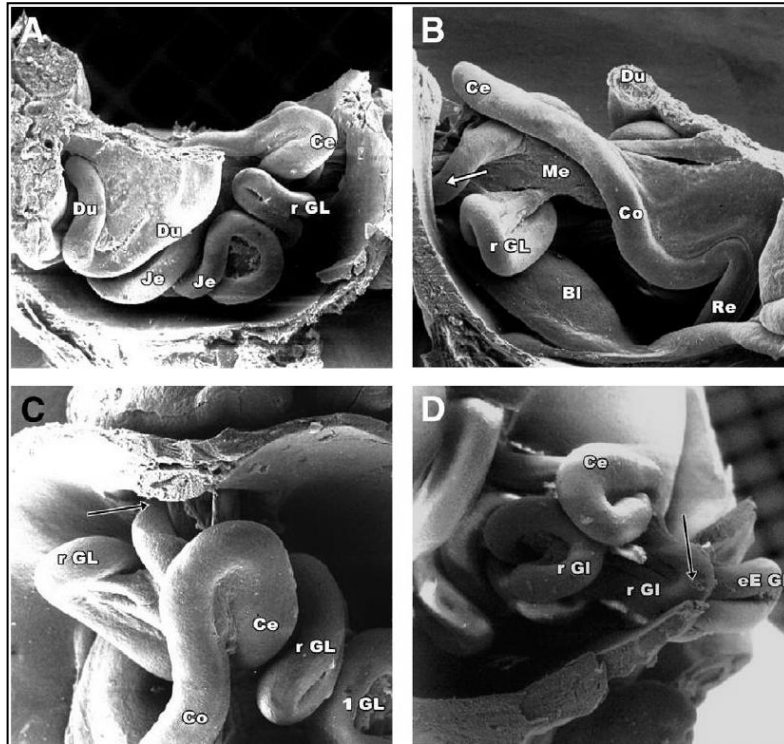


Fig. 10 De reductie van de fysiologische hernia bij rattenembryo's op dag 17 (kruinstuitlengte 18,4 mm) (A-C) en dag 17,5 van de dracht (D), gezien van rechts (A), links (B), craniaal (C) en van rechts ventrolateraal (D) (uit Metzger et al., 2011a)

Het caecum (Ce) wordt teruggevonden in het abdomen (A). Lokaal gevormde darmlussen van het jejunum (Je) worden samen gezien met de 'teruggekeerde' darmlussen (r GL). De complete dikke darm (caecum, colon en rectum) bevindt zich in het abdomen (B). Darmlussen zijn beperkt aanwezig aan de linkerzijde. Bemerk dat sommige darmlussen zich nog steeds in de navelstreng bevinden (pijl in B). Bemerk de positie van het caecum, rechts tegen de buikwand (C). De pijl in (C) wijst naar de darm die verbonden is met de darm in de navelstreng. De 'terugkeer' van de laatste intra-umbilicale lussen (eE GL) vindt plaats tussen dag 17 en 18 (D). Co: colon; Re: rectum; 1 GL: lokale darmlussen; Bl: blaas.

4.3 Ontstaan van het darmlumen

Volgens Tandler (1902) ondergaat het duodenum een 'vaste kern' fase. Dat wil zeggen dat er geen lumen aanwezig is. Na deze fase vindt er 'recanalisatie' plaats door opeenvolgende vacuolisaties, zodat het darmlumen ontstaat. Bij rattenembryo's van verschillende leeftijden, 9 tot 20 dagen dracht (Cheng en Tam, 1998) en 13 tot 16 dagen dracht (Méo et al, 2008), werd een intense proliferatie van het darmepitheel gezien. Een complete occlusie van het duodenale lumen werd echter nooit waargenomen. Naar aanleiding van een onderzoek naar het aantal apoptotische cellen bij rattenembryo's tussen de 13 en 20 dagen dracht werd geconcludeerd dat het aantal apoptotische cellen niet verenigbaar was met het voorgestelde 'vacuolisatie' fenomeen van het duodenum. Tijdens hetzelfde onderzoek werd waargenomen dat er een belangrijke toename in de totale diameter van het duodenum plaatsvond bij embryo's tussen de 17 en 19 dagen dracht. De wanddikte van de darm bleef

ongeveer gelijk. De bevindingen leidden tot de conclusie dat de groei van het duodenale lumen overeenkomt met de groei van de duodenale diameter (Cheng en Tam, 2000).

5 De einddarm

Uit het craniale deel van de einddarm ontwikkelt het colon transversum en het colon descendens. Het caudale gedeelte van de einddarm groeit uit tot het rectum en de allantoïs. De allantoïs speelt een rol in de ontwikkeling van het urogenitaalstelsel (Sinowatz, 1991; Dyce et al., 2002; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). De einddarm eindigt in de cloaca (Fig. 11). Dit is de gedilateerde terminale regio van de achterdarm die afgelijnd is met endoderm en gescheiden is van het proctodeum door de cloacale membraan (Fig. 11). Het proctodeum staat in verbinding met de amnionholte. De cloacale membraan is aan de darmzijde afgelijnd met endoderm en aan de buitenzijde met ectoderm. De membraan wordt later door het urorectale septum verdeeld in een craniale urogenitale en een caudale anale membraan (Lawson et al., 1986; Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

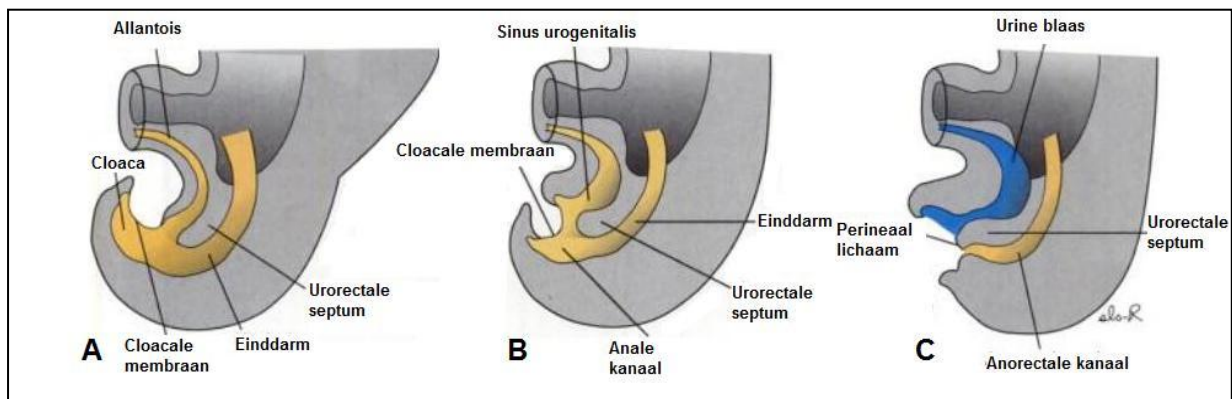


Fig. 11 Schematische weergave van de ontwikkeling van de einddarm (Naar Sadler en Langman, 2005)

Over de differentiatie van de einddarm in het ventrale urogenitale deel (allantoïs) en het dorsale anorectale deel bestaan er verschillende hypothesen. Tourneux (1888) en Retterer (1890) introduceerden de theorie dat de opdeling van de cloaca afhankelijk is van het urorectale septum. Bij rattenembryo's op dag 11 van de dracht werd een kleine depressie tussen de urachus en het rectum gezien met behulp van SEM. Deze mesodermale plooï is het eerste teken van het urorectale septum (Kluth et al., 1995a). Tourneux (1888) veronderstelde dat het urorectale septum zich van craniaal naar caudaal vormt bij het schaap, terwijl Retterer (1890) speculeerde dat er laterale plooïen of kammen verschijnen in het lumen van de cloaca van zoogdieren. Deze kammen zullen van craniaal naar caudaal fuseren in de middenlijn en op die manier een septum vormen. Verschillende onderzoekers (Kluth et al., 1995a; Kluth et al., 2011) observeerden cloaca's van rattenembryo's op dag 13 van de dracht om het septatieproces te bestuderen. Er werden echter geen kenmerken van laterale cloacale kammen of tekenen van fusie van cloacale wandcomponenten waargenomen.

In 1986 betwistte van der Putte de belangrijke rol van het urorectale septum in het differentiatieproces van de cloaca van het varken en de mens. Hij speculeerde over een verplaatsing van de dorsale cloaca. Deze verplaatsing brengt de dorsale cloaca ventraal naar het gebied van de staartgroeve en zorgt voor de oprichting van de toekomstige anale opening.

Daarnaast zijn er embryologen (Bill en Johnson, 1958; de Vries en Friedland, 1974) die stellen dat het rectum eigenlijk migreert, van een craniale positie naar het anatomische gebied van de anale opening, gedurende de embryonale ontwikkeling. Op die manier werd het mogelijk om de anorectale malformaties te verklaren. Er werd nochtans geen embryologisch bewijs gevonden van deze migratie.

Men neemt aan dat het urorectale septum de cloacale membraan bereikt door de cranio-caudale plooïing van het embryo tussen dag 14,5 en 17,5 van de dracht bij de rat (Kluth et al., 2011). Het principe van fusie van het urorectale septum met de cloacale membraan blijft echter controversieel (Nivelstein et al., 1998). De cloacale membraan verdeelt zich in een anale en een urogenitale membraan. De top van de urorectale plooï fuseert met het epitheel van het perineum (Kluth et al., 2011). Wanneer de anale membraan ruptureert, ontstaat er een verbinding tussen de einddarm en de amnionholte via de toekomstige anus (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

Het anale kanaal wordt gevormd door proliferatie van het ectoderm en het rectum wordt afgelijnd door het endoderm. Ze komen in contact met elkaar ter hoogte van de anorectale lijn (Hyttel, 2010). Ter hoogte van deze anorectale junctie ontwikkelen er twee laterale epitheliale uitgroeiën bij carnivoren. Deze vormen de sinus par analis (anaalzakken) en de glandulae circumanales (anaalklieren) (McGeady et al., 2006). Door de desintegratie van de urogenitale membraan is er contact tussen de urogenitale sinus en de amnionholte (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010).

BESPREKING

Een van de vele discussiepunten in de embryologie is het al dan niet roteren van de maag. Het rotatieproces wordt traditioneel schematisch beschreven aan de hand van tekeningen. Hierdoor kan het ontstaan van de bursa omentalis uit het dorsale mesogastrium verklaard worden (Müller, 1830). Er zijn daarentegen vele onderzoekers die de maagrotatie als onwaarschijnlijk beschouwen, verklaard door uiteenlopende redenen. Het is erg aannemelijk dat een ogenschijnlijke maagrotatie plaats lijkt te vinden door de groeiverschillen van de maagwand, omdat vele onderzoekers dat hebben waargenomen (Stoss, 1982; Pernkopf, 1922; Dankmeijer en Miete, 1959; Miete 1960; Liebermann-Meffert 1969; Macarulla-Sanz et al., 1996). Kanagasuntheram (1957) en Miete (1960) beschouwen, naar aanleiding van onderzoek naar de bursa omentalis, de maagdraaiing als onwaarschijnlijk. De aanhechting van het mesenterium werd door de desbetreffende auteurs echter niet gedurende de hele ontwikkeling gevolgd.

De tegenstrijdigheden over de ontwikkeling van de maag zouden het resultaat kunnen zijn van variatie van de maaginhoud. Er wordt nooit aangegeven of men een lege of een volle maag onderzocht heeft. De vorm van de maag kan aanzienlijk verschillen tussen deze twee condities. Bovendien is het moeilijk om de positie van de maag in termen van een as uit te drukken (Hawass et al., 1991).

De beschrijving van het rotatieproces van de middendarm is schematisch (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Deze beschrijvingen werden gemaakt om voorkomende malrotaties van de darmen beter te kunnen verklaren. Er wordt namelijk aangenomen dat deze malrotaties het beste uitgelegd kunnen worden als een inhibitieproces van de normale embryologische ontwikkeling van de darm. Het rotatieproces zou in elke fase afgeremd kunnen worden, resulterend in congenitale malformaties van de darm. In deze theorie bestaan de 'normale vormen' van rotatie alleen in schematische tekeningen. Ze werden effectief nooit aangetoond bij embryo's (Kluth et al., 2003). Deze schematische tekeningen lijken een onvoldoende wetenschappelijke methode te zijn om de embryogenese van de darmen weer te geven.

Uit de schematische tekeningen van het rotatieproces van darm, blijkt dat de gehele middendarm betrokken is in elke stap van de draaiing (Mall, 1898; Frazer en Robbins, 1915). Deze rotatie zou plaats vinden in een 'en bloc' mode. De vragen waarom rotatie plaatsvindt en welke krachten daarvoor verantwoordelijk zijn, blijven echter onbeantwoord. Uit de tekeningen valt af te leiden dat een 'algemene kracht' de gesynchroniseerde en complete middendarmrotatie aanstuurt. Verschillende onderzoekers (Kluth et al., 1995b; Kluth et al. 2003; Metzger et al., 2011a) beweren daarentegen dat er drie verschillende middendarmregio's bestaan. Deze regio's vertonen gelokaliseerde groei, zodat ze onafhankelijk van elkaar ontwikkelen. Deze lokale groei is verantwoordelijk voor de beweging van de verschillende delen van de middendarm. Deze bewegingen, veroorzaakt door gelokaliseerde krachten, kunnen worden waargenomen in de regio van de duodenale lus en in de navelstreng. Volgens deze hypothese zijn er bijgevolg geen tekenen van synchronisatie (Kluth et al., 1995b; Kluth et al. 2003; Metzger et al., 2011a).

In rattenembryo's op dag 13 van de dracht, werden weinig veranderingen van het rechte deel van de middendarm waargenomen (Kluth et al., 1995b). Dit is in strijd met de theorie over de embryogenese van de middendarm volgens het rotatieproces (Mall, 1898; Frazer en Robbins, 1915). Als er een rotatieproces zou plaatsvinden, dan moet dat vooral in dit deel van de middendarm opvallende morfologische veranderingen teweeg brengen. In de conventionele theorie van het rotatieproces, vindt er een draaiing van de middendarm van 270° in tegenwijzerzin rond de radix mesenterii plaats. Door de verlenging van de duodenale lus, wordt het caecum in verschillende posities geduwd in de navelstreng. De bewegingen van het caecum mogen niet verward worden met een draaiing. Bij rattenembryo's in dit stadium werd echter nog nooit een draaiing rond de radix mesenterii waargenomen (Kluth et al., 1995b; Kluth et al. 2003, Metzger et al. 2011a).

Tijdens de reductie van de fysiologische hernia, wordt beweerd dat het caecum als laatste de buikholte binnentreedt (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Bij rattenembryo's is de laatste lus die het umbilicale coeloom verlaat nochtans het ileum (Kluth et al., 1995b, Metzger et al., 2011). Bovendien werd het caecum alleen aan de rechterzijde vlak bij de ventrale buikwand waargenomen na de terugkeer van de darmen uit de navelstreng naar de buikholte (Kluth et al., 1995b; Kluth et al. 2003). Deze bevinding staat in contrast met de schematische tekeningen, waar het caecum zich ook links in het abdomen bevindt. Men wijdt de positieveranderingen van het caecum toe aan het rotatieproces (Sinowatz, 1991; McGeady et al., 2006; Hyttel, 2010). Er werden echter geen tekenen van een rotatieproces aangetroffen (Kluth et al., 1995b; Kluth et al., 2003).

Normaliter wordt de differentiatie van de cloaca, ter hoogte van de einddarm, in het dorsale anorectum en het ventrale urogenitaalstelsel verklaard door het septatieproces door het urorectale septum. In de studie van Kluth et al. (1995a) ontbreken er laterale kammen of tekenen van fuserende laterale wandcomponenten. Een duidelijk bewijs voor het septatieproces is er nog niet. Volgens Kluth et al. (1995a) is het aannemelijk dat het septum niet de oorzaak is van de cloacale ontwikkeling, maar eerder het resultaat.

De hypothese van een cloacale differentiatie bij de einddarm door een migratie van het septum (Bill en Johnson, 1958; de Vries en Friedland, 1974) werd gebaseerd op zeer suggestieve maar misleidende foto's van alleen midsagittale snedes. Theorieën over de septumvorming door fusie van laterale kammen (Retterer, 1890) waren ook alleen onderbouwd door misleidende midsagittale secties. Deze snedes kunnen een ander beeld geven wanneer ze niet exact midsagittaal zijn. Van de zogenaamde fusie zijn er alleen tekeningen beschikbaar (Tourneux, 1888; Retterer, 1890). De ideeën van Tourneux (1888) en Retterer (1890) zijn blijven bestaan, omdat ze een goede motivatie zijn voor anorectale anomalieën.

De verschillende theorieën over de opdeling van de cloaca zouden ook verklaard kunnen worden door de diersoortverschillen. Tevens is het enigszins verwonderlijk dat men nog steeds een theorie aanvaardt die dateert van vroeg in de 19^e eeuw. Aangezien er veel onduidelijkheid bestaat over hoe de opdeling van de cloaca nu echt geschiedt, zou het beter zijn het proces per diersoort en met de juiste technieken nauwkeurig te onderzoeken.

De bevindingen, naar aanleiding van deze masterproef, zijn dat onderzoek en literatuur specifiek over de embryogenese van het gastro-intestinaalstelsel van de hond zeer schaars aanwezig zijn. Daardoor komt men bij alternatieven, voornamelijk de mens, rat en muis, terecht. De mens en deze diersoorten kunnen onderling ook enigszins verschillen qua embryologische ontwikkeling, wat de gevonden tegenstrijdige hypothesen kan verklaren. Als besluit kan gesteld worden dat het betrouwbaarder zou zijn om meer embryologisch onderzoek specifiek naar de hond uit te voeren, om bijgevolg de embryogenese van het gastro-intestinaalstelsel van de hond te verduidelijken. Daarenboven zouden nieuwe onderzoekstechnieken nieuwe inzichten kunnen verschaffen.

REFERENTIELIJST

1. Attali M., Stetsyuk V., Basmaciogullari A., Aiello V., Zanta-Boussif M.A., Duvillie B., Scharfmann R. (2007). Control of β -cell differentiation by the pancreatic mesenchyme. *Diabetes* 56, 1248-1258
2. Bill A.H., Johnson R.J. (1958). Failure of migration of the rectal opening as the cause for most cases of imperforate anus. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 106, 643-651
3. Brendolan A., Ferretti E., Salsi V., Moses K., Quaggin S., Blasi F., Cleary M.L., Selleri L. (2005). A Pbx1-dependent genetic and transcriptional network regulates spleen ontogeny. *Development* 132, 3113-3126
4. Brendolan A., Rosado M.M., Carsetti R., Selleri L., Dear T.N. (2007). Development and function of the mammalian spleen. *BioEssays* 29, 166-177
5. Broman I. (1904). Die Entwicklungsgeschichte der Bursa Omentalis und ähnlicher Recessbildungen bei den Wirbeltieren. Wiesbaden: J.F. Bergman. Bron: Kanagasuntheram (1957)
6. Burke Z.D., Tosh D. (2012). Ontogenesis of hepatic and pancreatic stem cells. *Stem cell Reviews and Reports* 8, 586-596
7. Cheng W., Tam P.K.H. (1998). Murine duodenum does not go through a 'solid core' stage in its embryological development. *European Journal of Pediatric Surgery* 8, 212-215
8. Cheng W., Tam P.K.H. (2000). Apoptosis in murine duodenum during embryonic development. *Pediatric Surgery International* 16, 485-487
9. Collins D., Hogan A.M., O'Shea D., Winter D.C. (2009). The omentum: anatomical, metabolic, and surgical aspects. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13, 1138-1146
10. Collombat P., Hecksher-Sørensen J., Serup P., Mansouri A. (2006). Specifying pancreatic endocrine cell fates. *Mechanisms of Development* 123, 501-512
11. Dankmeijer J., Miete M. (1959). Le développement précoce de l'estomac chez l'embryon humain. *Comptes Rendus de l'Association des Anatomistes* 103, 341-344. Bron: Lieberman-Meffert (1969); Nebot-Cegarra et al. (1998)
12. Davis N.M., Kurpios N.A., Sun X., Gros J., Martin J.F., Tabin C.J. (2008). The chirality of gut rotation derives from left-right asymmetric changes in the architecture of the dorsal mesentery. *Developmental Cell* 15, 134-145
13. De Vries P.A., Friedland G.W. (1974). The staged sequential development of the anus and rectum in human embryos and fetuses. *Journal of Pediatric Surgery* 9, 755-769
14. Duvillie B., Attali M., Bounacer A., Ravassard P., Basmaciogullari A., Scharfmann R. (2006). The mesenchyme controls the timing of pancreatic beta-cell differentiation. *Diabetes* 55, 582-589
15. Dyce K.M., Sack W.O., Wensing C.J.G. (2002). The development of the digestive apparatus. In: *Textbook of Veterinary Anatomy*, 3rd edition. Saunders Company, Philadelphia, p. 145-146
16. Evans H.E., Sack W.O. (1973). Prenatal development of domestic and laboratory mammals: growth curves, external features and selected references. *Zentralblatt für Veterinärmedizin C* 2, 11-45
17. Evans H.E. (1974). Prenatal development of the dog. 24th Gaires Veterinary Symposium. Bron: Salazar en Yllera (1989)
18. Frazer T.E., Robbins R.F. (1915). On the factors concerned in causing rotation of the intestine in man. *Journal of Anatomy and Physiology* 50, 74-100. Bron: Metzger et al. (2011a)
19. Frazier K.S., Liggett A.L., Styer E.L., Hines II M.E., Hullinger G.A. (1998). Multiple persistent vitelline duct cysts in a dog. *Veterinary Pathology* 35, 541-542
20. Gittes G.K., Galante P.E., Hanahan D., Rutter W.J., Debase H.T. (1996). Lineagespecific morphogenesis in the developing pancreas: role of mesenchymal factors. *Development* 122, 439-447
21. Gittes G.K. (2009). Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Developmental Biology* 326, 4-35
22. Graham A. (2003). Development of the pharyngeal arches. *American Journal of Medical Genetics* 119A, 251-256

23. Grapin-Botton A., Melton D.A. (2000). Endoderm development from patterning to organogenesis. *Trends in Genetics* 16, 124-130
24. Gray S.W., Skandalakis J.E. (1972). *Embryology for Surgeons*, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 129-141. Bron: Metzger et al. (2011a)
25. Green M.C. (1967). A defect of the splanchnic mesoderm caused by the mutant gene dominant hemimelia in the mouse. *Developmental Biology* 15, 62-89
26. Grob M. (1953). *Über lageanomalien des Magen-Darm-Traktes infolge störungen der fetalen*, Schwabe, Basel. Bron: Kluth et al. (2003)
27. Hawass N., Al-Badawi M.G., Fatani J.A., Meshari A.A., Edrees Y.B. (1991) Morphology and growth of the fetal stomach. *Investigative Radiology* 26, 998-1004
28. Hecksher-Sørensen J., Watson R.P., Lettice L.A., Serup P., Eley L., De Angelis C., Ahlgren U., Hill R.E. (2004). The splanchnic mesodermal plate directs spleen and pancreatic laterality, and is regulated by Bapx1/Nkx3.2. *Development* 131, 4665-4675
29. Hinrichsen K.V. (1985). The early development of morphology and patterns of the face in human embryos. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 98, 1-79. Bron: Steding en Jian (2010)
30. Holst P.A., Phemister R.D. (1971). The prenatal development of the dog: preimplantation events. *Biology of Reproduction* 5, 194-206
31. Hyttel P. (2010). Development of the gastro-pulmonary system. In: Hyttel P., Sinowatz F., Vejlsted M. (Editors) *Essentials of Domestic Animal Embryology*, Saunders Elsevier, Oxford, p. 216-251
32. Kanagasuntheram R. (1957). Development of the human lesser sac. *Journal of Anatomy* 91, 188-206
33. Kara C.O., Kara I.G. (2007). Persistent buccopharyngeal membrane. *Otolaryngology: Head and Neck Surgery* 136, 1021-1022
34. Kardel M.D., Eaves C.J. (2012). Modeling human hematopoietic cell development from pluripotent stem cells. *Experimental Hematology* 40, 601-611
35. Kiefer J.C. (2003). Molecular mechanisms of early gut organogenesis: a primer on development of the digestive tract. *Developmental Dynamics* 228, 287-291
36. Kim B.S., Son C.H. (2007). Time of initial detection of fetal and extra-fetal structures by ultrasonographic examination in Miniature Schnauzer bitches. *Journal of Veterinary Science* 8, 289-293
37. Kluth D., Steding G., Seidl W. (1987). The embryology of foregut malformations. *Journal of Pediatric Surgery* 22, 389-393
38. Kluth D., Hillen M., Lambrecht W. (1995a). The principles of normal and abnormal hindgut development. *Journal of Pediatric Surgery* 30, 1143-1147
39. Kluth D., Kaestner M., Tibboel D., Lambrecht W. (1995b). Rotation of the gut: fact or fantasy? *Journal of Pediatric Surgery* 30, 448-453
40. Kluth D., Fiegel H. (2003). The embryology of the foregut. *Seminars in Pediatric Surgery* 12, 3-9
41. Kluth D., Jaeschke-Melli S., Fiegel H. (2003). The embryology of gut rotation. *Seminars in Pediatric Surgery* 12, 275-279
42. Kluth D., Fiegel H.C., Metzger R. (2011). Embryology of the hindgut. *Seminars in Pediatric Surgery* 20, 152-160
43. König H.E., Liebig H.-G. (2007). Digestive system (apparatus digestorius). In: König H.E. en Liebig H.-G. (Editors). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals*, 3rd edition. Schattauer GmbH, Stuttgart, p. 301-368
44. Kraus M.R.C., Grapin-Botton A. (2012). Patterning and shaping the endoderm in vivo and in culture. *Current Opinion in Genetics and Development* 22, 327-353
45. Landsman L., Nijagal A., Whitchurch T.J., VanderLaan R.L., Zimmer W.E., MacKenzie T.C., Hebrok M. (2011). Pancreatic mesenchyme regulates epithelial organogenesis throughout development. *PLoS Biology* 9, e1001143

46. Lawson K.A., Meneses J.J., Pedersen R.A. (1986). Cell fate and cell lineage in the endoderm of the presomite mouse embryo, studied with an intracellular tracer. *Developmental Biology* 115, 325-339
47. Lemaigre F.P. (2009). Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. *Gastroenterology* 137, 62-79
48. Liebermann-Meffert D. (1969). Form und Lageentwicklung des menschlichen Magens und seiner Mesenterien. *Acta Anatomica* 72, 376-410
49. Liebermann-Meffert D. (2000). The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical applications. *Surgical Clinics of North America* 80, 275-293
50. Lister J. (1990). Malrotation and volvulus of the intestine. In: Irving I.M. (Editor) *Neonatal Surgery*. 3th edition. Butterworth, London. Bron: Metzger et al. (2011a)
51. Macarulla-Sanz E., Nebot-Cegarra J., Reina-de La Torre F. (1996). Computer-assisted stereological analysis of gastric volume during the human embryonic period. *Journal of Anatomy* 188, 395-401
52. Mall F.P. (1898). Development of the human intestine and its position in the adult. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 9, 197-208. Bron: Metzger et al. (2011a)
53. McGeady T.A., Quinn P.J., FitzPatrick E.S., Ryan M.T. (2006). Digestive system. In: *Veterinary Embryology*, Blackwell Publishing, Oxford, p. 205-224
54. Mebius R.E., Kraal G. (2005). Structure and function of the spleen. *Nature Reviews Immunology* 5, 606-616
55. Méio I.B., Siviero I., Ferrante S.M.R., Carvalho J.J. (2008). Morphological study of embryonic development of rat duodenum through a computerized three-dimensional reconstruction: critical analysis of solid core theory. *Pediatric Surgery International* 24, 561-565
56. Metzger R., Metzger U., Fiegel H.C., Kluth D. (2011a). Embryology of the midgut. *Seminars in Pediatric Surgery* 20, 145-151
57. Metzger R., Wachowiak R., Kluth D. (2011b). Embryology of the early foregut. *Seminars in Pediatric Surgery* 20, 136-144
58. Miete M. (1960). Enkele aspecten van de embryonale ontwikkeling van de menselijke maag. *Medische scriptie*, Leiden. Bron: Lieberman-Meffert (1969)
59. Miglino M.A., Ambrósio C.E., Santos Martins D., Wenceslau C.V., Pfarrer C., Leiser R. (2006). The carnivore pregnancy: the development of the embryo and fetal membranes. *Theriogenology* 66, 1699-1702
60. Miralles F., Czernichow P., Scharfmann R. (1998). Follistatin regulates the relative proportions of endocrine versus exocrine tissue during pancreatic development. *Development* 125, 1017-1024
61. Mueller D.T., Callanan V.P. (2007). Congenital malformations of the oral cavity. *Otolaryngologic Clinics of North America* 40, 141-160
62. Müller J. (1830). Über den Ursprung der Netze und ihr Verhältnis zu den Peritonealsäcken beim Menschen aus anatomischen Untersuchungen an Embryonen. *Archive Anatomy and Physiology* 3, 395-411. Bron: Liebermann-Meffert (1969)
63. Nebot-Cegarra J., Maraculla-Sanz E., Reina-De La Torre F. (1999). Factors involved in the 'rotation' of the human embryonic stomach around its longitudinal axis: computer-assisted morphometric analysis. *Journal of Anatomy* 194, 61-69
64. Nebot-Cegarra J., Fàbregas P.J., Campillo M., Ricart S. (2000). Separation between the digestive and the respiratory lumina during the human embryonic period: morphometric study along the trachea-oesophageal septum. *Journal of Anatomy* 198, 117-124
65. Nievelstein R.A.J., Van der Werff J.F.A., Verbeek F.J., Valk J., Vermeij-Keers C. (1998). Normal and abnormal development of the anorectum in human embryos. *Teratology* 57, 70-78
66. Noden D.M., De Lahunta A. (1985). Early stages of development in birds and mammals. In: *The embryologie of domestic animals: developmental mechanisms and malformations*, Williams and Wilkins, Baltimore, p. 23-46

67. Pernkopf E. (1922). Die Entwicklung der Form des Magendarmkanales beim Menschen. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte 64, 96-275. Bron: Lieberman-Meffert (1969); Nebot-Cegarra et al. (1998)
68. Phemister R.D., Holst P.A., Spano J.S., Hopwood M.L. (1973). Time of ovulation in the beagle bitch. Biology of Reproduction 8, 74
69. Phemister R.D. (1974). Nonneurogenic reproductive failure in the bitch. Veterinary Clinics of North America 4, 573-586
70. Pictet R.L., Clark W.R., Williams R.H., Rutter W.J. (1972). An ultrastructural analysis of the developing embryonic pancreas. Developmental Biology 29, 436-467
71. Pretzer S.D. (2008). Canine embryonic and fetal development: a review. Theriogenology 70, 300-303
72. Retterer E. (1890). Sur l'origine et l'évolution de la région anogénitale des mammifères. Journal of Anatomy and Physiology 26, 126-210. Bron: van der Putte (1986); Kluth et al. (2011)
73. Roskams T., Desmet V. (2008) Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. The Anatomical Record 291, 628-635
74. Sadler T.W., Langman J. (2005). Lungs and gut. In: Langman's Essential Medical Embryology, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, p. 59-70
75. Salazar I., Yllera M.M. (1991). Morphological and morphometric development of the stomach and intestine of the foetal dog. Functional and developmental morphology 1, 65-68
76. Sinowatz F. (1991). Verdauungskanal und Anhangsorgane. In: Sinowatz F., Rüsse I. (Editors) Lehrbuch der Embryologie der Haustiere, Verlag Paul Parey, Berlin, p. 338-367
77. Slack J.M.W. (1995). Developmental biology of the pancreas. Development 121, 1569-1580
78. Smith E.I. (1986). Malrotation of the intestine. In: Welch K.J., Randolph J.G., Ravitch M.M., et al. (Editors) Pediatric Surgery. 4th edition. Year Book Medical Publishers, London, p. 882-895. Bron: Kluth et al. (1995b)
79. Soukup V., Horacék I., Cerný R. (2013). Development and evolution of the vertebrate primary mouth. Journal of Anatomy 222, 79-99
80. Starck D. (1975). Embryologie, Thieme, Stuttgart, p. 135-163
81. Steding G., Jian Y. (2010). The origin and early development of the nasal septum in human embryos. Annals of Anatomy 192, 82-85
82. Stoss (1892). Untersuchungen über die Entwicklung der Verdauungsorgane, vorgenommen an Schafembryonen. Medizinische Dissertatione, Leipzig. Bron: Liebermann-Meffert (1969)
83. Tandler J. (1902). Zur entwicklungsgeschichte des menschlichen duodenum in frühen Embryonalstadien. Morphologisches Jahrbuch 29, 187-216. Bron: Cheng en Tam (1998); Cheng en Tam (2000); Méio et al. (2008)
84. Tourneux F. (1888). Sur les premiers développements du cloaque du tubercle génitale et de l'anus chez l'embryon de mouton. Journal of Anatomy and Physiology 24, 503-517. Bron: van der Putte (1986); Kluth et al. (2011)
85. Van der Putte S.C.J. (1986). Normal and abnormal development of the anorectum. Journal of Pediatric Surgery 21, 434-440
86. Williams A.K., Quan Q.B., Beasley S.W. (2003). Three-Dimensional imaging clarifies the process of tracheoesophageal separation in the rat. Journal of Pediatric Surgery 38, 173-177
87. Zaret K.S., Grompe M. (2008). Generation en regeneration cells of the liver and pancreas. Science 322, 1490-1494
88. Zaw-Tun H.A. (1982). The tracheo-esophageal septum – fact or fantasy? Origin and development of the respiratory primordium and esophagus. Acta Anatomica (Basel) 22, 389-393. Bron: Kluth et al. (1987); Metzger et al. (2011b)
89. Zorn A.M., Wells J.M. (2009). Vertebrate endoderm development and organ formation. The Annual Review of Cell and Developmental Biology 25, 221-251