

DE VROEGE ONTWIKKELING
VAN HET MIDDENOOR

DE VROEGE ONTWIKKELING VAN HET MIDDENOOR. — J. F. GOEDBLOED.

J. F. GOEDBLOED

DE VROEGE ONTWIKKELING VAN HET MIDDENOOR

With a summary

DE VROEGE ONTWIKKELING VAN HET MIDDENOOR

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT
TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR
MAGNIFICUS Mr J. E. JONKERS, HOGLERAAR
IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 17 FEBRUARI 1960 TE 16 UUR

DOOR

JACOBUS FREDERIK GOEDBLOED

GEBOREN TE OEGSTGEEST IN 1933

CENTRALE MEDISCHE BIBLIOTHEEK
Universiteit van Amsterdam
Subfaculteit Geneeskunde

DRIJCKERIJ „LUCTOR ET EMERGO” — LEIDEN

PROMOTOR: PROFESSOR DR. J. DANKMEIJER

Aan mijn ouders

INHOUD

HOOFDSTUK I.	Literatuur en probleemstelling	1
HOOFDSTUK II.	De morfologische ontwikkeling van mondholte en middenoor	17
HOOFDSTUK III.	Beschrijving van de omgeving van de mondholte bij een menselijk embryo van 10 mm	35
HOOFDSTUK IV.	De kieuwboogontwikkeling en enkele andere, vóór het 10 mm-stadium optredende verschijnselen, die de vorming van het middenoor voorbereiden	49
HOOFDSTUK V.	Histologische ontwikkeling van het middenoor- gebied na het 10 mm-stadium	69
DISCUSSIE EN SAMENVATTING		90
SUMMARY		102
LITERATUURLIJST		114
ILLUSTRATIES	Ingevouwen in de kaft	

HOOFDSTUK I

LITERATUUR EN PROBLEEMSTELLING

A. Inleiding

Na het bestuderen van embryonen met de loupe, zoals dat in de eerste helft van de negentiende eeuw gedaan werd en waarbij men reeds, zoals wij straks zullen zien, een voorstelling over de ontwikkeling van het middenoor gekregen meende te hebben, is omstreeks 1870 de bestudering van microscopische coupes opgekomen. Met gebruikmaking van deze methode werd het onderzoek van de middenoorontwikkeling opnieuw aangepakt en het ontwikkelde zich in verschillende richtingen, die tamelijk scherp gescheiden bleven. De eerste, die wij uitvoerig zullen beschrijven, hield zich bezig met de ontwikkeling van de vorm van het middenoor en de tuba auditiva in vroege embryonale stadia. Een andere betrof de ontwikkeling van het middenoorslijmvlies in verband met klinische vraagstukken. Deze richting bestreek vooral de tweede helft van het embryonale leven en de periode na de geboorte. Een derde groep onderzoekers hield zich bezig met de ontwikkeling van de gehoorbeentjes en de gehoorkapsel en met de verbening daarvan.

Pas na het ontstaan van de reconstrueertechniek begon het onderzoek naar de vormontwikkeling van het middenoor flinke vorderingen te maken. In deze periode verschenen er enige artikelen, waarvan het laatste, dat van H a m m a r (1902), het hoogtepunt was. Met dit artikel beschouwde men in de daarop volgende jaren deze kwestie min of meer als afgedaan.

Bij het bestuderen van de literatuur bleek ons, dat in de, overigens vaak zeer nauwkeurige, beschrijvingen de histogenese veelal sterk op de achtergrond was geraakt, reden waarom wij het betreffende gebied als studieobject hebben gekozen. In de vorige eeuw was men immers vooral geneigd de ontwikkeling in

vergelijkende zin te bestuderen. Men richtte zich erop de ontwikkeling van bepaalde systemen bij verschillende diersoorten na te gaan. Voor de embryologen uit die tijd was het middenoor een ideaal onderwerp, omdat men hier juist een systeem bij de hand had, namelijk dat van de kieuwbogen en -spleten*), dat sterk verschillende ontwikkelingsrichtingen toont. Alle artikelen gaan voor een groot deel over problemen zoals de vraag of de middenoorholte wel of niet uit de eerste kieuwzak, of misschien ook uit de tweede ontstaat, en dergelijke. De artikelen beginnen dan ook altijd met een uitgebreide beschrijving van het kieuwboogsysteem.

B. Literatuur over de morfogenese van de middenoorholte

Een uitgebreid overzicht van de oudste literatuur over dit onderwerp, tot 1870, is te vinden bij Tuttle (1874). Wij lezen hier, dat ongeveer een jaar nadat Rathke in 1825 de kieuwspleten bij zoogdierembryonen had ontdekt, Huschke (1826) meedeelde, dat bij kikkers het kieuwapparaat tot middenoor en de inwendige opening van de eerste kieuwspleet tot tuba werd. Hij veronderstelde toen, dat de voorste van de door Rathke ontdekte spleten bij vogels en zoogdieren tot de meatus acusticus externus zou worden. In 1827 evenwel vond hij bij de kip tussen de mandibulaire en de hyoidboog een andere opening, iets dorsaal van de kieuwspleet gelegen, die ook in de mondholte uitkwam. Hij nam daarop aan dat dit de *meatus* zou worden.

Von Baer (1828) vond in een kippenembryo van 4 dagen in de bodem van de pharynx een opening, die in de richting van het oor wees en hij nam aan dat deze de tuba zou worden. Op de vijfde dag zag hij de eerste kieuwspleet verdwijnen en pas op de zesde dag zag hij aan de buitenkant een uitwendige gehoorgang. Deze zou dus niets met het kieuwspleetsysteem te maken hebben en Von Baer meende, dat zij niets met elkaar te maken konden hebben, omdat de kieuwspleten uit de ventrale helft van het embryo ontstonden en het gehoororgaan uit de dorsale helft. Huschke (1832) handhaafde echter zijn beweringen en verklaarde verder, dat de kieuwspleten van ventraal naar dorsaal dichtgroeien en dat het gat, dat aan de dorsale kant openbleef, de meatus werd.

Reichert (1837) was de eerste, die een serie opeenvolgende stadia van zoogdierembryonen onderzocht. Aan de buitenkant zag hij voor en achter de eerste kieuwspleet knobbeltjes ontstaan, waarvan de toppen naar elkaar toe gericht waren. De kieuwgroeve werd daardoor in tweeën gedeeld, in een deel dorsaal en een deel ventraal van de knobbels. Uit het ventrale deel zou de meatus acusticus externus ontstaan. De verplaatsing van de uitmonding daarvan naar dorsaal zou teweeggebracht worden door groei van het mandibulaire en het aangezichtsgebied. Het binnenste deel van de eerste kieuwspleet wordt verlengd tot een kanaal door groei van de omgeving ervan. Het meest mediale deel van dit kanaal zou vernauwd worden door het labyrint en tot tuba worden, terwijl het meer laterale gedeelte tot aan de afsluiting van de spleet tot middenoor zou worden. Deze afsluiting ligt in het meer laterale deel van de spleet. Guenther (1842) meent, dat van de twee uitwendige openingen, die hij evenals Reichert ziet, de dorsale en niet de ventrale tot meatus acusticus

externus wordt. Volgens Koelliker (1861) wordt de eerste kieuwspleet bij menselijke embryonen in de vijfde week ondoorgankelijk. Hij wordt echter niet volledig afgesloten. Aan weerskanten ervan blijft een inwendige en een uitwendige ruimte bestaan, die zich respectievelijk tot tuba en middenoor en tot meatus omvormen.

De eerste, die de ontwikkeling van het middenoor met behulp van microscopische coupes bestudeerde, was Moldenhauer (1877). Hij deed zijn onderzoek aan kippenembryonen, die hij in coupes van 30 μ sneed. Hij zag hierin de kieuwspleten van voor naar achter ontstaan. Op de tweede dag waren deze geheel doorgankelijk, maar op de vierde dag was het onderste, ventrale tweederde deel van de eerste kieuwspleet weer gesloten. Alleen in het dorsale deel bestond dan nog een verbinding tussen het binnen- en het buitenstuk, maar die verdween ook spoedig. Op de zesde dag zag hij om de uitwendige groeve vier knobbeltjes ontstaan met ertussen een inzinking. De inzinking tussen de knobbeltjes komt later dieper te liggen door groei van het weefsel eromheen en wordt tot meatus. De substantie van het trommelvlies zou door de eerste kieuwboog geleverd worden. Zijn argumenten hiervoor zijn echter niet erg duidelijk. Hij zegt namelijk zelf ergens anders, dat hij de kieuwbogen alleen maar ten opzichte van elkaar kan begrenzen door de uitwendige groeven ertussen. Hij ziet dus geen grens tussen het weefsel van de ene kieuwboog en dat van de andere.

Van belang is, dat hij gewezen heeft op het verband tussen het middenoor en de *processus palatinus lateralis*, iets waar na hem niemand meer aandacht aan geschonken heeft. In de mondholte zag hij namelijk vóór de eerste kieuwzak een naar rostraal lopende richel, die in het maxillaire gebied uitkomt, die hij *colliculus palatopharyngeus* noemde en die overeen zou komen met de *processus palatinus lateralis* bij zoogdieren. Vanuit de eerste kieuwzak lopen boven en onder langs deze richel twee groeven naar voren. De bovenste hiervan, de *sulcus tubotympanicus*, begint diep en wordt naar voren ondieper, de onderste daarentegen, de *sulcus lingualis*, begint achter ondiep, wordt naar voren steeds dieper en loopt uit in de spleet tussen de onder- en de bovenkaak. Van de *sulcus tubotympanicus* zegt hij niet hoever deze naar achter doorloopt. Wel beschouwt hij de laterale punt van de eerste kieuwzak (het deel ervan, dat het langst met het ectoderm in contact blijft) als een deel ervan, maar uit zijn beschrijving van de coupes krijgt men de indruk, dat hij hem nog verder naar achter laat doorlopen. Uit deze *sulcus* laat hij het middenoor en de tuba auditiva ontstaan. Zijn beschrijving, hoe dit plaats vindt, is onduidelijk, maar dat is begrijpelijk, omdat hij geen reconstructies had.

In zijn coupes vond hij verder nog, dat het epitheel van het ventrale deel van

*) In het vervolg gebruiken wij de naam *kieuwspleet* voor een doorgankelijke verbinding tussen pharynx en buitenwereld tussen twee kieuwbogen. Als deze verbinding afgesloten is door een membraan, noemen wij het uitwendige deel ervan *kieuwgroeve* en het inwendige deel *kieuwzak*.

externus wordt. Volgens Koelliker (1861) wordt de eerste kieuwspleet bij menselijke embryonen in de vijfde week ondoorgankelijk. Hij wordt echter niet volledig afgesloten. Aan weerskanten ervan blijft een inwendige en een uitwendige ruimte bestaan, die zich respectievelijk tot tuba en middenoor en tot meatus omvormen.

De eerste, die de ontwikkeling van het middenoor met behulp van microscopische coupes bestudeerde, was Moldenhauer (1877). Hij deed zijn onderzoek aan kippenembryonen, die hij in coupes van $30\ \mu$ sneed. Hij zag hierin de kieuwspleten van voor naar achter ontstaan. Op de tweede dag waren deze geheel doorgankelijk, maar op de vierde dag was het onderste, ventrale tweederde deel van de eerste kieuwspleet weer gesloten. Alleen in het dorsale deel bestond dan nog een verbinding tussen het binnen- en het buitenstuk, maar die verdween ook spoedig. Op de zesde dag zag hij om de uitwendige groeve vier knobbeltjes ontstaan met ertussen een inzinking. De inzinking tussen de knobbeltjes komt later dieper te liggen door groei van het weefsel eromheen en wordt tot meatus. De substantie van het trommelvees zou door de eerste kieuwboog geleverd worden. Zijn argumenten hiervoor zijn echter niet erg duidelijk. Hij zegt namelijk zelf ergens anders, dat hij de kieuwbogen alleen maar ten opzichte van elkaar kan begrenzen door de uitwendige groeven ertussen. Hij ziet dus geen grens tussen het weefsel van de ene kieuwboog en dat van de andere.

Van belang is, dat hij gewezen heeft op het verband tussen het middenoor en de *processus palatinus lateralis*, iets waar na hem niemand meer aandacht aan geschonken heeft. In de mondholte zag hij namelijk vóór de eerste kieuwzak een naar rostraal lopende richel, die in het maxillaire gebied uitkomt, die hij *colliculus palatopharyngeus* noemde en die overeen zou komen met de *processus palatinus lateralis* bij zoogdieren. Vanuit de eerste kieuwzak lopen boven en onder langs deze richel twee groeven naar voren. De bovenste hiervan, de *sulcus tubotympanicus*, begint diep en wordt naar voren ondieper, de onderste daarentegen, de *sulcus lingualis*, begint achter ondiep, wordt naar voren steeds dieper en loopt uit in de spleet tussen de onder- en de bovenkaak. Van de *sulcus tubotympanicus* zegt hij niet hoever deze naar achter doorloopt. Wel beschouwt hij de laterale punt van de eerste kieuwzak (het deel ervan, dat het langst met het ectoderm in contact blijft) als een deel ervan, maar uit zijn beschrijving van de coupes krijgt men de indruk, dat hij hem nog verder naar achter laat doorlopen. Uit deze *sulcus* laat hij het middenoor en de tuba auditiva ontstaan. Zijn beschrijving, hoe dit plaats vindt, is onduidelijk, maar dat is begrijpelijk, omdat hij geen reconstructies had.

In zijn coupes vond hij verder nog, dat het epitheel van het ventrale deel van

Ook volgens Koelliker (1879) zou de eerste kieuwspleet betrokken zijn bij de vorming van het *cavum tympani* en de *meatus acusticus externus*. Deze spleet zou in het ventrale gedeelte dichtgroeien, echter in zijn dorsale deel open blijven, op een klein schot na, dat dit dorsale stuk in tweeën deelt en waaruit het trommelvees zou ontstaan. Het laterale deel van de rest van de spleet zou dan de meatus worden en het mediale deel zou meehelpen aan de vorming van de tuba en het middenoor. Het middenoor zou ontstaan uit een naar achter, lateraal en dorsaal gerichte uitloper van de eerste kieuwzak. Koelliker meent, dat hij deze uitloper kan beschouwen als een voortzetting van de door Moldenhauer beschreven *sulcus tubotympanicus* en hij duidt de uitloper dan ook met deze naam aan.

Hoffmann (1884) verklaarde het bijna volledig eens te zijn met Koelliker. Het enige verschil was dat hij meende, dat de uitloper van de eerste kieuwzak, waaruit het middenoor zou ontstaan, naar dorsaal, lateraal en vóór gericht was. Hij grondde deze mening op een onderzoek van sagittaal gesneden embryonen van reptielen, vogels en konijnen. Het lijkt ons echter, dat het in sagittale coupes van embryonen althans zonder reconstructie onmogelijk is om uit te maken of een uitloper naar voren of naar achteren gericht is. Als bijzonderheid vermeldt hij nog, dat deze uitloper overeen zou komen met het „Spritzloch” bij lagere vertebraten, omdat hij dezelfde localisatie als dat orgaan had, namelijk tussen de nervi V en VII. Over het ontstaan van het trommelvees en het buitenoor zegt hij nog niets te kunnen meedelen.

Tuttle (1884) deed een onderzoek aan varkensembryonen. Uitwendig zag hij, dat de opening van de eerste kieuwspleet aan de dorsale kant daarvan gelegen was. Hij kon daar een inzinking zien liggen. In het meer ventraal gelegen deel van de eerste kieuwgroeve zag hij een andere inzinking ontstaan met enige knobbeltjes eromheen. Hieruit zou de *meatus acusticus externus* ontstaan door groei van de omgeving. Aan de mediale kant zag hij, dat het middenoor door een spleet met de *pharynx* verbonden is. In coupes nam hij waar, dat aan de dorsale kant van de eerste kieuwspleet het ectoderm en het entoderm het langst met elkaar in contact blijven. Hij concludeerde hieruit dat de eerste kieuwzak van ventraal naar dorsaal dichtgroeit. De twee epitheelpunten, die het langst met elkaar in contact blijven, zijn het achterste deel van de *sulcus tubotympanicus* van Moldenhauer en de dorsale uitwendige inzinking.

Zijn artikel beschrijft ongeveer hetzelfde als Moldenhauer, maar is helderder. Zodra hij evenwel argumenten aanvoert voor zijn opvatting, dat het middenoor uit de eerste kieuwzak ontstaat, wordt hij weer even onduidelijk als zijn voorgangers.

In 1886 publiceerde Gradenigo een voorlopige mededeling over de ontwikkeling van het middenoor. Hierin vermeldt hij, dat het middenoor uit de „tubotympanale ruimte” ontstaat, die tussen de mediale wand van de eerste en tweede kieuwboog en de schedelbasis gelegen is. De eerste en de tweede kieuwzak maken geen deel uit van deze ruimte, omdat zij volledig verdwijnen. Hij keert zich tegen de opvatting, dat het middenoor een *uitstulping* van de darmholte zou zijn. Het ontstaat daarentegen uit een *veel grotere ruimte, die gedeeltelijk verdwijnt*. Zijn later verschenen gedetailleerde beschrijving hebben wij niet in handen kunnen krijgen.

Mail (1887), die zijn onderzoek aan kippenembryonen deed, begint er de nadruk op te leggen, dat de kieuwspleten geen spleten zijn, maar voortdurend afgesloten blijven door een membraan. Vroegere embryologen meenden, dat de spleten doorgankelijk waren, omdat zij

er een haar doorheen konden steken. De membraan is echter zo teer, dat hij bij deze bewerking te gronde gaat.

Op de tweede dag ziet hij van voor naar achter de kieuwbogen verschijnen. De bogen ontmoeten elkaar echter pas in de mediaanlijn op de vierde dag, eerst de mandibulaire en daarna de hyoidboog. De eerste en tweede boog groeien sterk, de derde en vierde echter minder. De tweede groeit hierdoor over de derde en vierde heen. Op de vierde dag ontstaan om de eerste groeve vier colliculi. Dorsaal daarvan ligt een inzinking, die de oorspronkelijke sluitingsmembraan aangeeft.

Een grote stap voorwaarts is het werk van Kastschenko (1887), die het kieuwspleetsysteem en de derivaten daarvan eerst bij kippenembryonen en daarna bij zoogdierembryonen onderzocht. Hij was de eerste die een reconstructiemethode gebruikte.

Aan de voordarm, die vóór spits toeloopt, zag hij van voor naar achter kieuwzakken ontstaan. Het best ontwikkelen zich daarvan de eerste, tweede en derde kieuwzak, de vierde ontwikkelt zich minder ver. Voor de eerste ziet hij nog enige rudimentaire kieuwzakken. Dat dit waarschijnlijk ook kieuwzakken zijn zou blijken uit het feit, dat uitwendig voor de eerste kieuwgroeve ook nog enige andere groeven voorkomen, die echter niet met de erbij behorende zakken in verbinding treden. Verder ziet hij tussen deze rudimentaire kieuwzakken kleine kieuwboogarterien lopen. In alle kieuwzakken bij de kip zag hij een processus dorsalis en ventralis, die beide met het ectoderm in verbinding treden. De processus ventrales doen dit langs een groeve, de processus dorsales met een punt. Op grond van deze contacten onderscheidt hij in de uitwendige groeven (de kieuwgroeven) ook een dorsaal en een ventraal gedeelte. Van deze verbindingen met de kieuwgroeven wordt bij de eerste kieuwzak slechts de dorsale doorbroken, bij de tweede en derde kieuwzak worden beide verbindingen doorgankelijk.

Het middenoor bestudeerde hij bij zoogdieren. Aan de pharynx waren daar laterale vleugels te zien, die hij *cavum tympani primitivum* noemde. Deze ontstonden doordat de tweede kieuwboog meer lateraal gelegen was vergeleken met de eerste en de derde. Deze vleugels, waarvan eerste en tweede kieuwzak deel uitmaken, waren begrensd door de eerste kieuwboog aan de voorkant, opzij door de tweede en achter door de derde. Later zou de tweede kieuwzak verdwijnen en de tweede en derde kieuwboog zouden daardoor één geheel worden. Het achterste deel van de tweede kieuwboog zou dan meer naar mediaal gaan groeien. Hierdoor zou de primitieve middenoorholte achter wat kleiner worden. De ontwikkeling van het middenoor zou voltooid worden doordat het mediale deel van de primitieve holte door het van achter komende labyrinth zou worden vernauwd.

Deze beschrijving van het proces is morfologisch ongeveer zoals het in werkelijkheid plaats heeft. Het enige bezwaar is dat deze auteur zo weinig details geeft.

Piersol (1888) onderzocht een uitgebreide serie konijnenembryonen van 3-15 mm en maakte daar een serie reconstructies van. De voordarm is volgens hem in dorso-ventrale richting sterk afgeplat en de vorm ervan lijkt op die van de voordarm van de kippenembryonen van Kastschenko. In de mondbodem ziet hij van voor naar achter verschillende dwarse groeven ontstaan, die lateraal uitlopen in de processus dorsales van de kieuwzakken. Deze processus dorsales steken in dorsale richting een eind boven de rest van de pharynx uit. Van deze groeven in de mondbodem verdwijnt het mediale gedeelte, terwijl het mediale deel van de rest tot processus ventralis wordt. Alle kieuwspleten waren afgesloten door een membraan, op het dorsale deel van de tweede na, waar deze membraan soms gescheurd was. De tuba en het middenoor ontstaan volgens hem uit het gebied om de eerste kieuwzak. De processus ventralis van deze kieuwzak verdwijnt geleidelijk. Vanaf de processus dorsalis loopt een groeve naar voor-mediaal, de „Rachenrinne“, die overeenkomt met de sulcus tubotympanicus van Moldenhauer. Naar achter loopt een groeve naar de processus dorsalis van de tweede kieuwzak. Uit de stukken van deze twee groeven, die het dichtst bij de processus dorsalis van de eerste kieuwzak liggen en het daartussen liggende deel van de pharynx, zouden zich de tuba en het middenoor ontwikkelen. Zijn beschrijving van de wijze waarop dit plaats heeft is echter niet al te duidelijk. Zijn reconstructies lijken daarentegen zeer veel op die van Kastschenko en Hammar. De afwijkende conclusies, die hij eruit trekt, zijn misschien te verklaren doordat de door hem gebruikte stadia niet ver genoeg doorliepen om ook de tweede fase van de middenoorontwikkeling te doen zien.

Siebenmann (1894) onderzocht menselijke embryonen van 7, 10 en 15 mm. Hij maakte geen reconstructies en het belang van zijn onderzoek ligt daarom niet in nieuwe verduidelijkingen van de middenoorontwikkeling. Hij vond echter enige interessante punten betreffende het mesenchym van de eerste en tweede kieuwboog. Hij ziet zowel om de nervus trigeminus als om de nervus facialis mesenchymverdichtingen ontstaan. Deze zijn niet duidelijk van elkaar gescheiden. Boven eindigen zij samen in twee uitlopers, een laterale, die opzij van de hersenen omhoog loopt, en een mediale, die het laterale deel van het pharynxdak bedekt. Uit deze mediale uitloper, die voor het grootste deel uit materiaal van de tweede kieuwboog zou bestaan, ontwikkelt zich de stapes. Het primordium daarvan is in de vroege stadia heel duidelijk van de gehoorkapsel gescheiden. Over de ontwikkeling van het middenoor schrijft hij zeer onduidelijk. In 1898 beschrijft Siebenmann in „Bardelebens Handbuch der Anatomie“ de ontwikkeling van het gehoororgaan. Deze beschrijving bevat niet veel meer dan zijn artikel van 1894.

Hammar (1902), wiens onderzoek op een uitgebreide serie menselijke embryonen berust, zag aan de zijkant van de in dorsoventrale richting afgeplatte voordarm de kieuwzakken ontstaan. Zij hebben een processus ventralis en dorsalis, waarvan de eerstgenoemde volgens hem het eerst verschijnt, in tegenstelling tot Piersol, die de processus dorsalis het eerst duidelijk ziet. Alleen de dorsale uitlopers van de kieuwzakken komen in contact met het ectoderm, uitgezonderd bij de tweede kieuwzak, waar beide processus langs een lange lijn ermee verbonden zijn. Deze is dan ook de enige waarbij de sluitingsmembraan wel eens doorgebroken is.

Het middenoor laat hij uit de eerste kieuwzak ontstaan. Hij doet dit door in het 11 mm-stadium een bepaald gedeelte van de pharynx eerste kieuwzak te noemen. Dit deel omvat juist de latere middenoorholte en hij noemde het daarom *cavum tympani primitivum*. Dit bevat de *processus dorsalis* van de eerste kieuwzak, de vandaar naar voor-mediaal lopende *sulcus tubotympanicus*, tot waar deze in het monddak eindigt, de van de *processus dorsalis* naar achter lopende *sulcus tympanicus posterior*, die tot vlak voor de *processus dorsalis* van de tweede kieuwzak doorloopt en het deel van het pharynxdak tussen deze twee sulci in. Dit stuk van het pharynxdak toont in het midden een inzinking, die hij door de cochlea veroorzaakt dacht te worden en daarom *impressio cochlearis* noemde. Aan de onderkant van de mondholte ligt tegenover deze inzinking de *processus ventralis* van de eerste kieuwzak, die echter spoedig gaat verdwijnen.

Dit primitieve middenoor wordt tot het definitieve middenoor doordat tussen het 18 en 24 mm-stadium het mediale deel ervan van achter naar voren dichtgroeit. Hammar kon met metingen aantonen, dat hierbij werkelijk een deel van de holte verdwijnt. Dit dichtgroeien zou door de tweede kieuwboog veroorzaakt worden, omdat de *processus dorsalis* van de tweede kieuwzak achter-mediaal van de plek waar dit plaats heeft, ligt. Deze *processus dorsalis* van de tweede kieuwzak is een uitstulping van de laterale pharynxrand, die men tegenkomt als men langs deze rand vanaf de *processus dorsalis* van de eerste kieuwzak naar achter gaat. Hammar zegt, dat hij deze uitstulping van het 20 mm-stadium teruggaande kan vervolgen tot aan de tweede kieuwzak. Een zwak punt hierbij is echter een grote onderbreking in zijn embryonenserie. Hij heeft namelijk geen embryonen tussen 11,7 en 17 mm.

De indruk, die men van dit artikel krijgt, tenminste van de eerste twee delen, die de ontwikkeling van de kieuwbogen en de vroege ontwikkeling van het middenoor behandelen, is dat het meer informatie lijkt te geven dan het in werkelijkheid doet. De beschrijving is zeer uitvoerig, met zeer vele details. De interpretatie daarvan is echter hier en daar naar onze mening niet geheel juist. Op het eind van dit hoofdstuk zullen wij daar nog nader op ingaan. Bovendien slaat Hammar bepaalde punten, zoals het verband tussen de *sulcus tubotympanicus* en de *processus palatinus lateralis*, waar Moldenhauer al op wees, over.

Het laatste onderzoek naar de ontwikkeling van de vorm van het middenoor is gedaan door Frazer (1940). Zijn resultaten zijn voor een groot deel dezelfde als die van Hammar. Een verschil is dat hij het dichtgroeien van de *recessus tubotympanicus* (het *cavum tympani primitivum* van Kastschenko) door de derde kieuwboog veroorzaakt laat worden. De

reden hiervoor is dat hij een uitstulping, die aan de rostralaterale kant van het dichtgroeende deel van de holte ligt, voor *processus dorsalis* van de tweede kieuwzak aanziet en dus niet zoals Hammar doet, een uitstulping aan de medio-aborale kant ervan.

Hij schenkt verder enige aandacht aan het probleem, hoe het komt dat de tuba een uitstulping van de dorsale pharynxwand is en niet van de laterale rand daarvan. Hoewel het hem niet gelukt hier een begrijpelijke verklaring voor te geven, is hij toch de eerste, die op dit morfologische probleem wijst.

C. Verdere literatuur

Het hierboven beschreven gedeelte van de, de ontwikkeling van het middenoor betreffende, literatuur hebben wij, aangezien dit het belangrijkste uitgangspunt van ons onderzoek vormt, vrij uitgebreid behandeld. Hierdoor krijgt de lezer een indruk, hoe de problemen, waarmee deze onderzoekers zich bezig hielden, tot ontwikkeling gekomen zijn. Van de andere groepen onderzoekers, die zich met problemen, die met de ontwikkeling van het middenoor in verband staan, bezig hielden, zullen wij het werk echter minder uitvoerig bespreken. Wij zullen ons daarbij bepalen tot een korte schets van het terrein van onderzoek van deze groepen. De reden hiervoor is, dat dit werk ons veel minder aanknopingspunten biedt, hetzij omdat men zich tot problemen beperkt, die weinig met ons eigen onderzoek te maken hebben, hetzij omdat men een andere periode van de ontwikkeling bestudeert.

Van deze groepen onderzoekers zullen wij eerst die groep behandelen, die de ontwikkeling van de kraakbenige bij het gehoororgaan betrokken structuren bestudeerde. Van de vele onderzoekers, die zich de vorige eeuw met deze problemen bezighielden, zullen wij hier alleen Broman (1899) vermelden, wiens werk een duidelijk inzicht geeft in de vragen, welke men zich destijds stelde en er een voor die tijd bevredigend antwoord op gaf. Recentere onderzoekers van dit terrein zijn Streeter (1918) en Anson en Bast met hun medewerkers (1930 en later). Het werk van deze groep behandelt vooral de vraag hoe de vorm van de kraakbenige organen, die bij het gehoororgaan betrokken zijn, zich ontwikkelt vanaf het moment, dat deze van hun omgeving te onderscheiden zijn en de vraag hoe deze structuren later verbenen. Het behandelt de ontwikkeling van de gehoorkapsel, de *processus styloideus* en de gehoorbeentjes, en verder de *ossa squamosum* en *tympanicum*. De vroegere auteurs van deze groep hielden zich bovendien met de vraag bezig, uit welke kieuwbogen deze organen ontstonden. De antwoorden, welke men op deze vraag gaf berustten erop, dat men in iedere kieuwboog een aparte mesenchymverdichting zich zag ontwikkelen, waaruit zich langzamerhand de verschillende kraakbeentjes differentieerden. Omdat echter juist in het gebied, waar de gehoorbeentjes zich ontwikkelden, de bij de eerste en de tweede kieuwboog behorende blasteemkernen moeilijk van elkaar te onderscheiden waren, ontstond toch enig verschil van mening omtrent de oorsprong van deze structuren. De vraag of er geen andere zekerder methode bestond om de kieuwbogen van elkaar te onderscheiden, werd niet gesteld. Het werk van deze groep beperkte zich in hoofdzaak tot de hierboven genoemde vragen. Men besteedde geen aandacht aan de histologische ontwikkeling van het mesenchym en het epitheel van het middenoor.

Deze laatste vraag hield wel een andere groep onderzoekers bezig. Velen van deze groep (Wittmaack (1918), Alexander (1929), Ruedi (1937)) hoopten door de bestudering van de in het epitheel en het mesenchym van het middenoor plaatshebbende veranderingen, een beter inzicht in het pneumatisatieproces te krijgen. Anderen (Wendt (1873), Moldenhauer (1876), Richter (1939), Tamari (1953)) wilden langs deze weg een verklaring vinden voor de tijdens de geboorte in het middenoor optredende processen, zoals het daarin binnendringen van lucht en het omstreeks die tijd vaak voorkomende ontstekingsproces, de „otitis media neonatorum”. Voor ons onderzoek bood dit werk echter weinig aanknopingspunten, omdat het de ontwikkeling niet verder terug ver-

volgde dan de derde maand, terwijl ons onderzoek juist de periode daarvoor, de allereerste ontwikkeling betreft.

Tenslotte moeten wij hier ingaan op het werk van onderzoekers, wier werk belangrijke gegevens bevat omtrent het nauw bij de middenoorontwikkeling betrokken kieuwbooggebied. Het onderzoek van deze groep bestrijkt een groot terrein, namelijk de ontwikkeling van de crista neuralis en de daarmee in verband staande problemen, zoals de oorsprong van de kopganglionen en het kopmesoderm. Van dit werk zullen wij alleen die gedeelten behandelen, die direct belang hebben voor ons eigen onderzoek. Uitvoeriger gegevens over de resultaten zijn te vinden bij Harrison (1937), Hörstadius (1950) en Starck (1955).

De eerste voor ons belangrijke conclusie van deze onderzoeken is, dat er in de kop twee soorten mesenchym van verschillende oorsprong bestaan, het mesentoderm (endomesenchym) en het mesectoderm (ectomesenchym). Het eerste komt overeen met het mesenchym van de romp en heeft eenzelfde oorsprong. Het andere is voor het grootste gedeelte uit de crista neuralis afkomstig (Goronowitz (1893), Platt (1897), Landacre (1922)), en verder misschien uit het gehele ectoderm van de kop (Goronowitz) of uit bepaalde gedeelten ervan, de epibranchiale placoden (Halley (1955)). Over de vraag, welk gedeelte van het weefsel van de kop uit het mesectoderm afkomstig is, verschilt men van mening. Wel is men het erover eens, dat het kraakbeen van de kieuwbogen eruit ontstaat (Platt, Landacre). Men concludeerde dit op grond van onderzoek aan amphibiëembryonen, waarbij men de verspreiding van deze twee soorten mesoderm door het verschillende gehalte aan dooiersubstantie afzonderlijk kon volgen. Deze conclusie werd later met experimentele methoden bevestigd.

Verdere conclusies van Landacre waren, dat het mesectoderm tegen het ectoderm aanligt en dat het, direct nadat het zich uit de crista neuralis losmaakt heeft zich in verschillende, achter elkaar liggende, van elkaar gescheiden massa's gaat rangschikken. Hörstadius (1950) toonde aan, dat het kraakbeen van iedere kieuwboog uit een bepaald gedeelte van de crista neuralis afkomstig is. Door deze gedeelten van plaats te laten verwisselen, gelukte het hem kraakbeen met de eigenschappen van de hyoidboog rostraal van kraakbeen met de eigenschappen van de mandibulaire boog te laten ontstaan.

Een laatste onderzoek (Mullard (1955)), dat nauw bij ons eigen werk aansluit, betreft de localisatie van de zure en alkalische fosfatase in rattenembryonen van het eicel- tot het 5 mm-stadium. Het bleek hierbij, dat de uit de

crista neuralis afkomstige mesectodermcellen veel alkalische fosfatase bevatten, terwijl dit bij de mesentodermcellen niet het geval is. Mesectoderm en mesentoderm zijn zo van elkaar te onderscheiden. Hierdoor kon hij aantonen, dat een groot deel van de cellen van het kieuwboogmesenchym uit de crista neuralis afkomstig is.

D. Critische beschouwing van de literatuur en vraagstelling van het eigen onderzoek

Uit de voorgaande bladzijden blijkt, dat de door ons geraadpleegde literatuur in enige vrij scherp gescheiden groepen te verdelen is. Hiervan sluit de eerste, wat zijn terrein van onderzoek betreft, het nauwst bij ons eigen onderzoek aan. Wij gebruiken dit werk daarom als voornaamste uitgangspunt voor ons onderzoek en hebben het om die reden nogal uitvoerig besproken.

Het onderzoek van deze groep onderzoekers omvat twee problemen. Het eerste hiervan is de vraag, welke de vormveranderingen zijn, die aan de door ectoderm en entoderm beklede ruimten optreden en tot gevolg hebben, dat het middenoor, de tuba auditiva en de meatus acusticus externus ontstaan. Het andere probleem betreft het verband tussen het middenoor met de tuba auditiva en de meatus acusticus externus enerzijds en het kieuwboogsysteem anderzijds.

De antwoorden, die genoemde onderzoekers op de eerste vraag gaven, zijn nog slechts voor ons van belang, voor zover zij gegeven werden op grond van waarnemingen aan reconstructies. Verder ligt bij de onderzoeken, die aan de hand van reconstructies van de mondholte *) gedaan werden, de betekenis voor ons vaak meer in de afbeeldingen van de reconstructies dan in de begeleidende tekst. Dit heeft verschillende redenen. In de eerste plaats was de tekst meestal slechts bedoeld als een verduidelijkende beschrijving van de reconstructies. Men besteedde practisch geen aandacht aan de, in de coupes waarneembare, histologische verschijnselen. Verder voldeed de tekst zelfs vaak niet aan de eis, een duidelijke beschrijving van de reconstructies te zijn, omdat de onderzoeker eenzijdig de nadruk legde op die delen van de reconstructies, die hij zelf het belangrijkste vond. Vaak is in de illustraties van de reconstructies veel meer te zien, dan de onderzoeker er in zijn tekst over vermeldt.

Het tweede probleem, dat deze onderzoekers bezighield, gaf wel aanleiding

*) Voortaan zullen wij vaak de term mondholte gebruiken. Met deze embryonale mondholte bedoelen wij dan de holte die rostraal van de oesophagus ligt en die de embryonale entodermale pharynx en de vroegere ectodermale mondbocht omvat. Later ontstaan hieruit de pharynx, de nasopharynx en de mondholte. Dit gehele systeem, dat dus zowel door entoderm als door ectoderm bekleed wordt, zullen wij voortaan mondholte noemen.

tot veel discussie, doch werd waarschijnlijk niet op de juiste wijze aangepakt, want hetgeen de verschillende onderzoekers hierover konden mededelen was nogal tegenstrijdig.

Toch heeft het werk van deze onderzoekers enige resultaten opgeleverd die een basis voor verder onderzoek in dit gebied vormen. Het zijn de volgende:

a. De schrijvers zijn het erover eens, dat het middenoor uit een stuk van de primaire voordarm ontstaat, dat topografisch iets te maken heeft met de eerste kieuwzak. Dit stuk is een onderdeel van het laterale gedeelte van de voordarm en strekt zich van een eind rostraal van het aborale gedeelte van de eerste kieuwboog tot voorbij de eerste kieuwboog naar achteren uit. Zodra men dit gedeelte van de mondholte echter nauwkeuriger wil gaan beschrijven en nader in wil gaan op de topografische samenhang ervan met kieuwbogen en kieuwzakken, beginnen de opvattingen van deze schrijvers onderling te verschillen. Wel kan men uit deze literatuur concluderen, dat het bovengenoemde deel van de mondholte van de rest daarvan geïsoleerd raakt, doordat het juist mediaal ervan gelegen deel van de mondholte van achter naar voren steeds verder dicht gaat groeien. Kastschenko en Gradenigo beschreven het proces ongeveer op deze manier, Hammar's beschrijving kwam ook in hoofdzaak hierop neer. Hammar besteedde bovendien veel aandacht aan bijzondere kenmerken van het gebied, zoals de daaraan voorkomende randen en de kieuwzakken en voerde hiervoor een nomenclatuur in.

b. Verder levert deze literatuur vele min of meer losstaande waarnemingen op. Voor ons zijn hierbij van belang de waarnemingen van Moldenhauer over de topografische verhouding tussen de sulcus tubotympanicus en de sulcus lingualis, en die van Hammar over de aanwezigheid van een groeve terzijde van de tong, de sulcus alveolo-lingualis. Voorts treft men gedetailleerde beschrijvingen aan betreffende de vraag waar en wanneer de ectodermale kieuwgroeven van de entodermale kieuwzakken losraken.

c. Bijzonder nauwkeurig is het tweede gedeelte van het werk van Hammar, waarin hij aan de hand van een serie reconstructies laat zien, hoe het na het „Abtrennungs” proces ontstane middenoor zich tot aan de geboorte verder ontwikkelt. Hij laat daar zien hoe de middenoorholte zich uitbreidt met het cavum epitympanicum en het antrum.

d. Een laatste resultaat, waarvan de betekenis niet onderschat mag worden, wordt gevormd door de afbeeldingen van de reconstructies.

Van al deze resultaten is zeer weinig in de algemeen gangbare leerboeken terecht gekomen. Een uitzondering hierop vormen het handboek van Hertwig, waarin, zij het dan niet erg kritisch, de literatuur voor 1900 behandeld wordt, het handboek van Keibel en Mall,

waarin het werk van Hammar beschreven wordt en het leerboek van Frazer, waarin deze zijn eigen onderzoek behandelt. In de andere leerboeken weet men over de eerste ontwikkeling van het middenoor niet veel meer te vertellen dan dat dit een derivaat van de eerste kieuwzak zou zijn, hoewel dat nu juist het punt was, waaromtrent de meningen van de onderzoekers van dit gebied het meest uiteenliepen.

Van de overige literatuur is vooral de laatste groep voor ons van belang wegens het nieuwe inzicht, dat zij in het verschijnsel van de kieuwbogen geeft. Deze onderzoekers toonden aan, dat een belangrijk gedeelte van de kieuwbogen uit de daarvan nogal ver verwijderde crista neuralis ontstaat, waarbij de plaats, waar het mesenchym uit de crista neuralis tevoorschijn komt, bepalend zou zijn voor het specifieke karakter van het kraakbeenskelet van de betreffende kieuwboog. Het mesenchym uit het gedeelte van de crista neuralis namelijk, waaruit de mandibula ontstaat, vormt kraakbeen, dat niet aan het z.g. basibranchiale vast komt te zitten, terwijl het uit het bij de volgende kieuwbogen behorende deel van de crista neuralis afkomstige mesenchym kraakbeen vormt, dat wel aan het basibranchiale vastgroeit.

Uit het voorafgaande blijkt, dat nog van vele problemen, die de vroege ontwikkeling van het middenoor betreffen, weinig bekend is. Op de vragen, die de vroegere onderzoekers stelden, konden zij slechts gedeeltelijk een antwoord geven, terwijl vele vragen aangaande deze ontwikkeling niet eens werden gesteld.

Zo werd de vraag, door welke vormveranderingen in de mondholte het middenoor ontstond, slechts gedeeltelijk beantwoord. Wel liet men zien, hoe ongeveer het middenoor en de tuba auditiva hun uiteindelijke vorm kregen. Men ging echter niet in op de vraag hoe de uiteindelijke ligging van de tuba tot stand kwam. Men vroeg zich niet af, waarom de tuba nu juist in de nasopharynx en niet in een ander gedeelte van de mondholte uitkwam. Deze vraag, men zou het de topogenese van het middenoor kunnen noemen, is de eerste die wij ons gesteld hebben.

Ook op de tweede vraag, waarmee de vroegere onderzoekers zich bezighielden en die de samenhang tussen het middenoor en het kieuwbooggebied betrof, konden zij geen bevredigend antwoord geven. De oorzaak hiervan is, volgens ons, voor een groot deel gelegen in het feit, dat men een te oppervlakkig idee had van de structuur van dit systeem. Aangezien men dit systeem vooral morfologisch bekeek en daarom alleen op duidelijk herkenbare structuren lette, beschouwde men de kieuwbogen teveel als bijeenliggende groepen van bepaalde structuren, zoals de kieuwboogarterien en het kieuwboogkraakbeen, die door

andere duidelijke structuren, de kieuwzakken gescheiden waren. Over het mesenchym van de kieuwbogen, voor zoverre dit zich niet tot bepaalde organen differentieerde, sprak men niet. Men krijgt de indruk, dat deze onderzoekers het mesenchym als een homogene doorlopende achtergrond beschouwden, waarin pas plaatselijke verschillen optraden als het zich tot bepaalde organen ging differentiëren. Zolang dit soort differentiatie nog niet plaats vond besteedde men geen aandacht aan het mesenchym. Het gevolg van deze beschouwingswijze was, dat men nooit de vraag stelde of het mogelijk was, het mesenchym van een bepaalde kieuwboog te begrenzen ten opzichte van het niet bij die kieuwboog behorende mesenchym, hoewel deze vraag toch, wanneer men hem eenmaal gesteld heeft, zeer voor de hand lijkt te liggen.

Wat de kieuwzakken betreft, waren er twee problemen, waar men aan voorbijging. Het eerste hiervan lijkt zo voor de hand te liggen, dat men het misschien juist daarom over het hoofd heeft gezien. Het is de vraag, waar men de grens moet trekken tussen een kieuwzak en de rest van de mondholte. Omdat men deze vraag niet stelde en ieder deze grens op een andere plaats legde, ontstond het verschil van mening over de herkomst van het middenoor. Het antwoord op deze vraag is een kwestie van definitie. Het gaat er alleen maar om, dat ieder deze grens op dezelfde plaats legt.

Het andere probleem, dat de kieuwzakken betreft, ligt niet zo voor de hand. Wij zijn het pas als een probleem gaan beschouwen, nadat wij het kieuwbooggebied histologisch onderzocht hadden. Dit probleem houdt verband met de door vroegere onderzoekers gebruikte methode van beschrijving. Men bepaalde zich er toe overeenkomstige punten aan te nemen in de reconstructies van verschillende stadia en de veranderingen in de onderlinge localisatie hiervan aan te geven. Deze punten waren onder andere de randen van de mondholte en de kieuwzakken. Nu is het bij zulk een beschrijving noodzakelijk, dat de punten, die men in de verschillende reconstructies als overeenkomstig beschouwt, dat ook werkelijk zijn. Uit de beschrijving van ons eigen onderzoek zal blijken, dat dit in vele gevallen slechts gedeeltelijk en soms zelfs in het geheel niet het geval is. Dit bezwaar geldt vooral bij het werk van Hammar. Bij zijn voorgangers geldt het minder, echter niet omdat zij in hun beschrijving wel met dit probleem rekening hielden, maar omdat dit pas bij beschrijvingen die een bepaalde graad van nauwkeurigheid bereiken, van belang gaat worden.

De laatste vraag, die wij ons gesteld hebben, betreft de histologische differentiatie van het om het middenoor gelegen epitheel en mesenchym. Met ongeveer vier maanden komen daarin duidelijke, plaatselijke verschillen in structuur voor. Wij willen nu onderzoeken wanneer deze differentiaties het eerst voor-

komen en hoe zij zich verder ontwikkelen. Bovendien willen wij nagaan of deze differentiaties topografisch in verband staan met structuren en processen in de omgeving ervan.

Tot besluit van deze inleiding zullen wij nu onze vraagstelling in punten samenvatten en aangeven in welke hoofdstukken wij deze punten zullen behandelen.

1. *Welke processen doen de tuba auditiva in de nasopharynx uitkomen.* Deze vraag, die zo eenvoudig lijkt, blijkt pas te beantwoorden te zijn als tevens ongeveer de gehele vormontwikkeling van de mondholte wordt behandeld. In hoofdstuk II zullen wij dit probleem morfologisch bekijken. Wij zullen ons dan bezighouden met de vraag, welke vormveranderingen de mondholte ondergaat en waar die veranderingen te vinden zijn. Tevens is dit hoofdstuk bedoeld om de lezer in de gecompliceerde topografie van de embryonale mondholte te oriënteren en hem vertrouwd te maken met de daarbij gebruikte nomenclatuur.
2. *Welk verband bestaat er tussen het middenoor en het kieuwboogstelsel.* Deze vraag zullen wij in hoofdstuk IV behandelen. Bij de beantwoording bleek het noodzakelijk een histogenetisch onderzoek in te stellen naar problemen zoals de wijze waarop wij de kieuwbogen kunnen herkennen en de wijze waarop zij ontstaan. Verder was het nodig een nader onderzoek in te stellen naar de kieuwzakken. Het betrof hier de vraag hoe wij ons hun ontstaan en de daarna eraan optredende veranderingen histologisch moeten voorstellen. Verder willen wij nagaan of er een verband bestaat tussen de histologische processen, welke in de kieuwzakken en die, welke in de kieuwbogen optreden. Ook willen wij nagaan wat de morfologische consequenties van deze processen voor het middenoor zijn. Wij willen dus een poging doen de ontwikkeling van het kieuwboogstelsel te beschrijven als een serie samenhangende histologische processen in het epitheel en het mesenchym.
3. *Hoe ontwikkelt zich de typische structuur van het epitheel en het mesenchym van het middenoor, die wij in het stadium van vier maanden vinden, en is het mogelijk dit ontwikkelingsproces in verband te brengen met andere in de buurt van het middenoor voorkomende verschijnselen.* Deze vraag blijkt nauw samen te hangen met de bij de tweede vraag betrokken problemen. Wij zullen ons er daarom, hoewel deze vraag voor het grootste gedeelte in hoofdstuk V behandeld wordt, ook in hoofdstuk IV reeds mee bezighouden.

Hoofdstuk III bevat de beschrijving van de mondholte en de omgeving daarvan bij een menselijk embryo van 10 mm. Dit hoofdstuk is bedoeld als een inleiding tot hoofdstuk IV en V. Wij willen de lezer hierin bekend maken met de verschijnselen die wij in de volgende hoofdstukken uitvoeriger zullen behandelen. Verder wordt het hierdoor voor ons mogelijk, de andere series die wij bij ons onderzoek gebruikt hebben, minder uitvoerig te behandelen.

HOOFDSTUK II

DE MORFOLOGISCHE ONTWIKKELING VAN MONDHOLTE EN MIDDENOOR

A. Inleiding

Zoals wij in de inleiding hebben aangegeven, willen wij ons in dit hoofdstuk bezig houden met het probleem van het ontstaan van de plaats van uitmonding van de tuba auditiva; met name dienen wij te onderzoeken hoe het verklaard kan worden, dat de tuba auditiva uiteindelijk in de nasopharynx uitmondt. Dit is een vraagstuk, dat alleen door F r a z e r en dan nog terloops werd aangesneden. Zijn beschrijving is echter niet voldoende duidelijk, om een helder inzicht in dit ontwikkelingsproces te verkrijgen.

Het bleek ons, dat dit probleem eerst bewerkt kon worden, indien men tegelijkertijd de gehele vormontwikkeling van de mondholte daarbij betrok. Dit hoofdstuk omvat daarom een analyse van de verschillende processen, die deze vormontwikkeling bepalen. Tevens is het bedoeld om de lezer te oriënteren omtrent de tijdens de ontwikkeling veranderende topografische verhoudingen in de omgeving van het middenoor en hem vertrouwd te maken met de nomenclatuur. De gegevens voor dit hoofdstuk ontleen wij aan reconstructions van de rechter helft van de mondholte van drie menselijke embryonen van resp. 10, 15 en 19 mm kopstuitlengte (fig. 7-11).

Aan de embryonale mondholte vallen ons direct enige verschijnselen op — vroegere auteurs hebben hier geen aandacht aan geschonken — die, zoals verder zal blijken, van belang zijn bij de ontwikkeling van de hierboven gestelde vraag. Het blijkt namelijk, dat overal twee of meer wanden van de holte elkaar bijna raken, zodat het lumen slechts een smalle spleet is, die overal in scherpe randen eindigt. Bij deze randen buigt de ene wand niet geleidelijk om in de andere wand. Wij treffen dus bij de mondholte één dimensie aan, de

afstand tussen de tegenover elkaar liggende wanden, die, vergeleken met de andere twee, zeer klein is. Hiervan zullen wij nu gebruik maken door de mondholte verder als een vlak, of nauwkeuriger gezegd, als een systeem van met elkaar verbonden vlakken te beschouwen. De mondholte vormt namelijk in de loop van zijn ontwikkeling spleetvormige uitspruitsels, die nu ook als vlakken te beschouwen zijn. Hierdoor hebben wij te maken met een vlak, dat zich als het ware vertakt en dat men kan beschouwen als een aantal met elkaar verbonden vlakken.

Dit systeem verandert nu op verschillende manieren van vorm. In de eerste plaats gaan de vlakken zich in verschillende richtingen krommen. Voorts verplaatsen zich de randen ervan en tenslotte verplaatsen delen van de tegenover elkaar liggende wanden van de holte zich ten opzichte van elkaar. Omdat dit laatste proces pas aan te tonen is, als men herkenbare punten heeft, die men kan zien verschuiven en omdat de punten van de wand slechts histologisch te herkennen zijn, zullen wij dit laatste proces in dit slechts de morfogenese betreffende hoofdstuk niet behandelen.

Van deze processen kunnen de krommingen en de verplaatsing van de randen onafhankelijk van elkaar bestudeerd worden. In de eerste helft van dit hoofdstuk zullen wij ons met de veranderingen aan de randen bezighouden. Bij dit proces dringen de randen van de mondholte verder in het mesenchym door of trekken zich daaruit terug. Bovendien ontstaan er uit het vlak, waarmee de mondholte wordt aangegeven, nieuwe vlakken, dus eigenlijk spleten, met randen, die zich eveneens verplaatsen.

De verschillende aan de mondholte voorkomende randen zullen wij na elkaar op een model aanbrengen. Vervolgens zullen wij ieder van deze randen zich laten verplaatsen op de manier, waarop zij, naar wij op grond van reconstructies aannemen, dat in werkelijkheid doen. Ter wille van de overzichtelijkheid zullen wij echter gelijktijdig verlopende processen na elkaar bespreken. Het is evenwel niet mogelijk alle processen precies als in werkelijkheid te laten verlopen, omdat wij ons in dit hoofdstuk niet met de kieuwzakken zullen bezighouden. Wij beginnen daarom in een stadium halverwege de mondholte-ontwikkeling, als de kieuwzakken grotendeels verdwenen zijn. Om de vorm van het model in dit ontwikkelingsstadium begrijpelijk te maken zijn wij van een niet bestaand voorstadium uitgegaan.

Deze beschrijving van het gecompliceerder worden van de vorm van het vlakkenstelsel noemen wij de ontwikkeling van het model. Het woord ontwikkeling is hier gebruikt, zoals wanneer men spreekt van de ontwikkeling van een toestel.

B. De sulcus tubotympanicus en de sulcus buccalis

Wij zullen beginnen met de mondholte als één enkel vlak te beschouwen. Dit vlak, een model van de mondholte, grenst aan de rostrale *) kant aan de

*) Voortaan zullen de volgende richtingsaanduidingen gebruikt worden. Rostraal en aboraal geven de richtingen evenwijdig aan de as van het embryo aan, waarbij als as een lijn genomen wordt, die ongeveer evenwijdig aan de onderkant van het centrale zenuwstelsel loopt. Dorsaal en ventraal geven richtingen aan loodrecht op de as van het embryo, dorsaal is naar het centrale zenuwstelsel toegekeerd, ventraal er van afgekeerd. De termen mediaal en lateraal worden op de gebruikelijke manier aangewend.

amnionholte. Het krijgt zo een voorrand die in zoverre van de andere aan het vlak voorkomende randen verschilt, dat deze zich niet ten opzichte van het omgevende mesenchym verplaatsen kan. Vanaf de twee zijpunten van deze voorrand lopen twee zijranden naar achter. Naar achteren gaande, komen zij steeds dicht bij elkaar te liggen en zij ontmoeten elkaar tenslotte bij de oesophagus. Hier gaat het vlak over in een lijn, want aangezien het lumen van de oesophagus klein is vergeleken met de lengte kunnen wij hem in dit model als orgaan met één dimensie beschouwen. Behalve deze drie randen, onderscheiden wij aan dit vlak nog twee wanden, de bovenwand — het monddak — en de onderwand, de mondbodem.

Wij hebben nu als model voor de mondholte een vlak gekregen, dat ongeveer de vorm van een driehoek heeft. Het heeft een voorrand, twee zijranden, een boven- en een onderwand. Vergelijking van dit model met de mondholte in de reconstructies leert echter, dat wij het model nog enigermate moeten modificeren. De mondholte bezit in werkelijkheid aan de mediale zijde van de eerste kieuwboog twee randen, de *sulcus tubotympanicus* en de *sulcus lingualis* van M o l d e n h a u e r. De laatste zullen wij voortaan *sulcus buccalis* *) noemen. Deze twee randen lopen als volgt ten opzichte van de eerste kieuwboog. Gezien als van rostraal komend, nadert de *sulcus buccalis* de naar rostraal lopende *sulcus tubotympanicus* zeer dicht, ontmoet hem echter niet, maar loopt eronder langs door in aborale richting en eindigt iets verderop in de onderwand van de mondholte. De *sulcus tubotympanicus* loopt bovenlangs de andere *sulcus* door naar rostraal en eindigt in de bovenwand van de mondholte. Wij kunnen deze twee randen hier dus als twee kruisende lijnen beschouwen.

Deze verhouding kunnen wij in het geschetste model realiseren door niet één vlak te nemen, maar het model uit twee vlakken te doen ontstaan. In figuur 1 hebben wij een tweetal vlakken, een voorste en een achterste vlak. Deze twee vlakken leggen wij nu tegen elkaar; het achterste deel van het voorste vlak komt onder tegen het voorste deel van het achterste vlak te liggen. Van de tegen elkaar aan liggende stukken van deze twee vlakken plakken wij nu de mediale gedeelten aan elkaar vast, de laterale delen blijven dus los van elkaar. Deze mediale gedeelten worden dan tot één vlak en die stukken van de randen van de twee vlakken, die deze gedeelten begrensd, zijn dan dus verdwenen. Het gevolg hiervan is, dat, als wij nu van achter naar voren de zijrand van het

*) In het vervolg zullen wij de nomenclatuur van H a m m a r gebruiken. De term *sulcus alveolo-lingualis* hebben wij echter verkort tot *sulcus alveolaris*. Voorts gebruiken wij de term *tensor tympanigroef* voor een andere rand. De rand, die H a m m a r met deze term aanduidde, beschouwen wij als het voorste deel van de *sulcus tympanicus posterior*, terwijl de rand, waarvoor wij deze term gebruiken, bij H a m m a r onbenoemd bleef.

vroegere achterste vlak volgen wij deze tenslotte zien doodlopen in de bovenwand van het vroegere voorste vlak. *Het voorste deel van deze rand (vanaf de processus dorsalis van de eerste kieuwzak tot waar hij doodloopt) geeft de sulcus tubotympanicus weer. De processus dorsalis van de eerste kieuwzak wordt hier door het meest laterale deel van de zijrand van het vroegere achterste vlak voorgesteld. Het deel van deze rand daarachter, dus vanaf de processus dorsalis van de eerste kieuwzak tot nabij de oesophagus, is de sulcus tympanicus posterior.* Het aborale einde van deze sulcus zullen wij later nauwkeuriger definiëren. Beginnen wij aan de voorste punt van de zijrand van het vroegere voorste vlak en volgen wij deze naar achter, dan zien wij dit deel van de zijrand in de onderwand van het vroegere achterste vlak eindigen. Aangezien uit figuur 1 blijkt, dat beide vlakken nu één geheel zijn, hebben wij hier nu te maken met een vlakkensysteem, waaraan een tweetal kruisende zijranden voorkomen. De voorste hiervan, de *sulcus buccalis*, eindigt in de onderwand van het model, terwijl de achterste in de bovenwand van het model uitloopt. Dit is mogelijk, doordat het vlakkensysteem zich aan zijn zijkant plaatselijk splitst in twee andere vlakken. Deze splitsing geschiedt langs een lijn, die wij *linea tubotympanica* zullen noemen. In deze lijn gaan drie vlakken in elkaar over; dit zijn het mediale deel van de mondholte, dat wij *pars medialis* zullen noemen, de tussen de *margo tubotympanica* en *linea tubotympanica* gelegen *sulcus tubotympanicus* en de tussen de *linea tubotympanica* en de *margo buccalis* gelegen *sulcus buccalis*.*)

Achter de *linea tubotympanica* gaat de *sulcus tubotympanicus* geleidelijk in de *pars medialis* over, zonder dat aan te geven is waar precies de een eindigt en de ander begint. De *sulcus buccalis* gaat rostraal van de *linea tubotympanica* op dezelfde manier in de *pars medialis* over. De drie vlakken, waar het systeem nu uit bestaat zijn dus slechts langs de *linea tubotympanica* ten opzichte van elkaar te begrenzen. De nu in het model aangebrachte randen zijn ten opzichte van elkaar gelocaliseerd als in de reconstructie van 10 mm (fig. 1).

De manier waarop deze kruisende randen in het embryo ontstaan, lijkt zeer veel op de manier, waarop wij hen in het model aangebracht hebben. Rauber en Moldenhauer lieten zien hoe zij in werkelijkheid ontstaan. Dit zou komen doordat de mondbocht, die van voor naar achter smaller wordt, onder tegen de voordarm, welke naar voor toe smaller wordt, aan komt te liggen en doordat het mediale deel van deze twee holten dan door het

wegvallen van de *membrana buccopharyngea* één geheel wordt. Het overgebleven vrije deel van de rand van de voordarm is daarna de *sulcus tubotympanicus* en het overgebleven vrije deel van de rand van de mondbocht de *sulcus buccalis* geworden.

C. De begrippen rand, lijn, vlak en wand

Voor wij het model verder gaan ontwikkelen, zullen wij eerst nog eens de verschillende begrippen bespreken, die in dit hoofdstuk gebruikt worden. Verschillende malen reeds is het begrip *rand* (*margo*) ter sprake gekomen. Deze randen zijn de diepste delen van groeven in de wand van de holte, in feite epitheelranden, die in het mesenchym binnendringen. Deze randen zijn in ons model van de mondholte de begrenzingen van het vlakkensysteem.

Verder komen er in dit vlakkensysteem lijnen voor zoals de *linea tubotympanica*, waarin drie vlakken elkaar ontmoeten. Deze lijnen zijn voor de beschrijving van de aan het model optredende vormveranderingen van groot belang.

Onder de term *vlak* verstaan wij delen van de mondholte; het zijn geen platte vlakken, maar meestal enigszins gekromde. Deze vlakken worden dus aangeduid met de naam van de daarbij liggende rand. Deze vlakken hebben ieder twee wanden, die de tegenover elkaar liggende wanden van de mondholte voorstellen. Omdat de histologische structuur van de wand bij de randen meestal verandert, beschouwen wij deze als grenzen van de wanden. Bij de lijnen verandert de histologische structuur van de wanden echter niet.

D. Sulcus alveolaris

De *sulcus tubotympanicus*, waaruit volgens Hammar later de *tuba auditiva* zal ontstaan, komt in het nu verkregen model reeds op zijn definitieve plaats mediaal van de *processus palatinus lateralis* in het monddak uit. Dat hij in het volwassen stadium dorsaal in plaats van mediaal van de *processus palatinus*, dan *palatum*, ligt, komt door het optreden van een dwarse, met de concave kant naar het hart toegerichte kromming van de mondholte, die wij in de twee volgende reconstructies zien ontstaan. De *processus palatinus lateralis* is in de drie reconstructies te vinden. Hij ligt in het monddak, begint in het gebied tussen de *sulcus tubotympanicus* en de *sulcus buccalis* en loopt van daar een eind rechtdoor naar voren. Deze ligging komt overeen met de door Moldenhauer bij kippenembryonen beschreven ligging van de *colliculus palatopharyngeus* en bevestigt zijn veronderstelling, dat deze twee organen dezelfde zijn.

Een verdere complicatie in de vorm van de mondholte, die bijdraagt tot het totstandkomen van de uiteindelijke topografie van de *tuba auditiva*, ligt in het

*) Voortaan zullen wij de randen van het vlakkensysteem aanduiden met de naam *margo*. Het aan zo een rand grenzende vlak zullen wij *sulcus* noemen. Zo geeft de naam *margo buccalis* het diepste deel van de groeve aan, terwijl met de *sulcus buccalis* het in de buurt van de *margo buccalis* gelegen deel van de mondholte bedoeld wordt. Deze twee begrippen werden in de vroegere literatuur beide met het woord *sulcus* aangeduid.

verschijnen van een groeve voor en opzij van de tong, de *sulcus alveolaris* (zie noot blz. 19). Deze groeve blijkt aan de voorkant van de in het midden van de mondbodem zich ontwikkelende tong te ontstaan en groeit daarna langs de zijkant van de tong naar achter. Deze *sulcus alveolaris* is in het model weergegeven als een vlak, dat begrensd wordt door een rand, de *margo alveolaris*, die links en rechts in de mondbodem doodloopt en dat voorts langs een U-vormige lijn, de *linea alveolaris*, aan de mondbodem vastzit. In de *linea alveolaris* komen nu weer drie vlakken samen, de *sulcus alveolaris*, het deel van de mondholte aan de achter- en binnenkant daarvan en het deel van de mondholte aan de voor- en buitenkant daarvan (fig. 2).

Omdat de *linea tubotympanica* en de *linea alveolaris* elkaar snijden, wordt de vroegere *sulcus buccalis* nu verdeeld in een vlak mediaal en één lateraal van de *linea alveolaris*. Om praktische redenen zullen wij voortaan de naam *sulcus buccalis* tot het laterale gedeelte beperken. Aangezien het mediale vlak zich samen met de rest van het aan de tong grenzende gedeelte van de mondholte verder ontwikkelt, lijkt het ons overbodig dit een eigen naam te geven.

Aangezien de twee uiteinden van de *sulcus alveolaris* aan weerskanten van de tong naar achteren groeien, zullen zij op een zeker moment de tussen de oesophagus en de *processus dorsalis* van de eerste kieuwzak gelegen delen van de zijranden van het model bereiken (fig. 3). Dit wordt behalve door dit naar achter groeien ook nog door een ander proces veroorzaakt. Op dit andere proces zullen wij later ingaan. Een en ander heeft tot gevolg, dat wij links en rechts een punt krijgen, waar drie randen en de *linea alveolaris* samenkomen. Als wij, bij de oesophagus beginnend, de zijrand van de driehoek volgen, zien wij dat deze zich op dat punt in tweeën splitst: in het verder naar voren lopende deel van de zijrand van het model, de *margo tympanica posterior* en in de *margo alveolaris*. Deze laatste begrenst nu het deel van de mondbodem aan de binnenkant daarvan volledig ten opzichte van het deel daarbuiten en daarvoor. Doordat de *margo alveolaris* tot aan de zijrand doorloopt is de verbinding tussen deze twee stukken van de mondbodem, die eerst tussen het achtereind van de *margo alveolaris* en de zijrand liep, nu verbroken.

E. Verdwyningsproces van verschillende delen van de holte

Hierboven spraken wij over een ander proces, dat ook betrokken was bij het kleiner worden van de afstand tussen de *margo alveolaris* en de zijrand van de mondholte. Dit andere proces is een verplaatsing van deze zijrand zelf. Dit gebeurt als volgt. Ongeveer halverwege de eerste kieuwboog en de oesophagus gaat een deel van de mondholte verdwijnen. Hierdoor komt de rand van het

overgebleven deel meer naar mediaal te liggen. Doordat dit proces zich steeds meer naar mediaal voortzet, ontstaat een steeds groter wordende inham. Van het stuk van het laterale deel van de mondholte, dat bij de kieuwbogen ligt, dus van het gebied, dat zich vanaf de *margo tubotympanica* naar achteren uitstrekt, verdwijnt zo het achterste stuk. Het is duidelijk, dat de *margo alveolaris* hierdoor minder ver naar achteren behoeft door te groeien om de zijrand van de mondholte te bereiken (fig. 4).

Pas in de derde reconstructie zien wij, dat het contact tussen de *margo alveolaris* en de zijrand van de mondholte tot stand gekomen is. Daar is dan een groot stuk in de vorm van een rechthoekige driehoek, met de oorspronkelijke zijrand als schuine zijde, uit de zijkant van het model verdwenen. De *margo alveolaris* komt op de rechte hoek van deze driehoek uit. Van het achter de *margo tubotympanica* gelegen stuk van het laterale deel van de mondholte, is alleen het voorste gedeelte, dat nu als een vleugel naar opzij uitsteekt, overgebleven. Dit is het *cavum tympani primitivum* waarvan een deel later wordt tot *tuba auditiva* en *cavum tympani*.

Eenzelfde proces heeft ook meer naar voren plaats. Wij hebben gezien, dat de *sulcus buccalis* onderlangs de *sulcus tubotympanicus* kruist en daarna in de mondbodem doodloopt. Deze plaats is per definitie het einde van de *linea tubotympanica*. In figuur 3 is nu het model te zien, van onder bekeken. De *linea tubotympanica* eindigt mediaal van de *linea alveolaris*. De twee lineae snijden elkaar hier dus. De *margo buccalis* is hier de zijrand van een vlak. Dit vlak, dat wij voortaan *pars buccalis* zullen noemen, het voorste deel van de mondholte, is aan alle kanten begrensd. Vóór, door de voorrand van het model, opzij door de *margo buccalis* en aan de binnenzijde en achter door delen van de *linea tubotympanica* en de *linea alveolaris*. In deze lijnen gaat de *pars buccalis* telkens in twee andere vlakken over, in de *linea alveolaris* in het deel van de mondholte, dat boven de tong gelegen is en in de *sulcus alveolaris*; in de *linea tubotympanica* in de *sulcus tubotympanicus* en in het deel van de mondholte achter de *linea tubotympanica*.

Van de *pars buccalis* gaat nu het laterale deel verdwijnen. De *margo buccalis*, de laterale begrenzing van de *pars buccalis* komt daardoor te liggen op de plaats aangegeven in figuur 4. *Het uiteinde van de margo buccalis verplaatst zich dus langs de linea tubotympanica naar mediaal tot aan de linea alveolaris en verder nog een eindweegs langs de linea alveolaris naar voren. Het laterale deel van de linea tubotympanica en het aangrenzende, naar voren lopende deel van de linea alveolaris, kunnen dus nu niet meer als een lijn worden onderscheiden.*

Het epige namelijk waardoor men zo een lijn kon herkennen was, doordat daar één vlak aan de wand van een ander vastzat. Zodra dit niet meer het geval is, heeft de wand van het andere vlak op de plaats, waar eerst het ene vastzat geen enkel kenmerk meer, dat die plaats van de omgeving onderscheidt.

Het verdwijnen van een deel van de *linea alveolaris* heeft geen invloed op de *sulcus alveo-*

laris. Deze blijft gehandhaafd. In het gebied, waar de linea alveolaris verdwenen is, gaat hij nu echter zonder grens in het boven de tong, binnen de rest van de linea alveolaris liggende deel van de mondholte over.

F. Gevolgen van de verschuiving van de margo buccalis

De verschuiving van de margo buccalis heeft enige belangrijke konsekwenties. Het is nu namelijk mogelijk geworden om van het tegenover de tong liggende gedeelte van het monddak op de laterale wand van de sulcus alveolaris te komen, zonder dat het nodig is, de tegenover de tong liggende wand van de mondholte te verlaten. Voordat deze verschuiving was opgetreden kon dit alleen maar, wanneer men de margo buccalis passeerde of langs de onderwand van het cavum tympani primitivum ging. Aan de andere kant is het nu onmogelijk geworden om van het cavum tympani primitivum in de pars buccalis te komen zonder langs het deel van de wand van de mondholte, dat tegenover de tong ligt, te gaan. *Het cavum tympani primitivum en de pars buccalis zijn dus nu niet meer direct verbonden.* Dit is topografisch van groot belang, omdat als zij wel met elkaar verbonden bleven de tuba auditiva op een andere plaats uit zou komen. Dit is te zien in figuur 4 en 5. In figuur 4 kan men zien, dat het cavum tympani primitivum nu alleen nog langs het mediale deel van de linea tubotympanica (A) en langs het achterste deel van de linea alveolaris (B) met de rest van de mondholte verbonden is. Verderop in deze beschrijving zullen wij laten zien, dat het deel van de holte, dat door de achterste driedubbele pijl in figuur 6 wordt aangegeven, ook zal verdwijnen. Dan is het cavum tympani primitivum alleen nog langs lijn A (fig. 4) met de rest van de mondholte verbonden. Als echter het laatstgenoemde proces wel had plaats gehad en het eerder beschreven proces, waardoor het met de voorste driedubbele pijl in figuur 6 aangegeven gebied verdwijnt, niet, dan zou het cavum tympani primitivum langs de gehele linea tubotympanica met de rest van de mondholte verbonden geweest zijn (dit geval is aangegeven in figuur 5). Deze verbinding, dus de tuba auditiva (want de tuba auditiva is wat er overblijft van de verbinding van het cavum tympani primitivum met de rest van de mondholte) zou dan gedeeltelijk in het gebied, mediaal van het aborale einde van de margo buccalis, dus in het aborale deel van het buccale gebied uitkomen. In dit gebied vormen zich later de achterste kiezen.

Een verdere konsekwentie van het verdwijnen van het achterste gedeelte van de pars buccalis is, dat er nu een contact is ontstaan tussen de aan weerszijden van de sulcus buccalis gelegen mesenchymgebieden. Dit betekent dat het gebied, dat wij reeds als processus palatinus hebben onderkend, zich nu in het gebied lateraal van de sulcus alveolaris voortzet. In deze voortzetting van

de processus palatinus lateralis ontwikkelen zich de arcus palatopharyngeus en de arcus palatoglossus met de daartussen liggende tonsil.

G. „Abtrennung” van Hammar

Het proces, dat de vormontwikkeling van het middenoor afsluit, is eigenlijk de enige van de vormbepalende factoren, die Hammar beschreven heeft. Hij noemde dit de „Abtrennung” en de periode, waarin dit geschiedde, van 18-24 mm, de „Abtrennungsperiode”. Door dit proces wordt het cavum tympani primitivum, dat tot nu toe een vleugelvormige zijwaartse uitloper van de mondholte was, die langs een tamelijk lange lijn (A en B fig. 4) met de rest van de mondholte verbonden was, tot de definitieve tuba auditiva en het definitieve cavum tympani. Dit gebeurt volgens Hammar doordat het weefsel van de tweede kieuwboog gaat groeien en zo het aborale gedeelte van het mediale deel van het cavum tympani primitivum doet verdwijnen. Andere schrijvers spreken van groei van de derde kieuwboog. Het voorste stuk van het mediale deel van het cavum tympani primitivum, het mediale einde van de sulcus tubotympanicus, blijft als tuba auditiva bestaan.

Hammar's beschrijving van dit proces is duidelijk. Hij toont ook overtuigend aan, dat wij hier met een absoluut verdwijnen van de holte te maken hebben. Wij achten het echter onwaarschijnlijk, dat de oorzaak van dat verdwijnen in de groei van een kieuwboog ligt, zoals hij dat aanneemt. Groei geeft aan, dat er een weefseltoename moet plaats hebben, waardoor het lumen van de naburige holte zou moeten verdwijnen. De boven- en onderwand van deze holte liggen op die plaats echter zo dicht bij elkaar, dat het lumen van de holte niet kleiner kan worden. Het enige echter dat geschiedt is, dat de ruimte, die eerst door het epitheel om de holte werd ingenomen, daarna door mesenchym wordt opgevuld. Groei van een kieuwboog is echter geen verklaring voor de vervanging van epitheel door bindweefsel. In een ander hoofdstuk zullen wij hier nog nader op ingaan. Dit door Hammar beschreven proces is eigenlijk een voortzetting van het eerder in dit hoofdstuk beschreven gebeuren dat het achterste stuk van het aboraal van de margo tubotympanica gelegen deel van de mondholte doet verdwijnen. Dit betekent, dat het door Hammar beschreven proces veel eerder begint en zich over een veel groter gebied uitstrekt dan hij heeft aangegeven.

Het gevolg van het „Abtrennungs”proces is, dat in het model, nadat de margo alveolaris de zijrand daarvan bereikt heeft, het deel van deze zijrand rostraal van het punt van samenkomst zich langs de linea alveolaris naar voren verplaatst. Dit deel van de zijrand is de margo tympanica posterior. Deze zet zich naar rostro-lateraal voort tot aan de processus dorsalis van de eerste kieuwzak, ook een deel van de zijrand en gaat daar in de margo tubotympanica over. Door de verplaatsing van het mediale einde van de margo tympanica posterior naar voren, wordt het mogelijk om achter langs de margo tympanica posterior, langs het gedeelte van de linea alveolaris, dat zijn contact met de sulcus tympanicus posterior verloren heeft en dat dus als lijn verdwenen is, van het

monddak op de laterale wand van de sulcus alveolaris te komen. Eerder hebben wij al gezien, dat het mogelijk was om voor langs het cavum tympani primitivum van het monddak op de laterale wand van de sulcus alveolaris te komen. Aan gezien dit deel van de wand van de sulcus alveolaris dus langs verschillende wegen met het monddak in verbinding staat, kan men dit deel van de laterale wand van de sulcus alveolaris, dus het aborale deel daarvan, nu als een deel van het monddak beschouwen. Het cavum tympani primitivum wordt hierdoor een uitgroeiing van het monddak en de onderwand ervan, die eerst deel uitmaakte van de mondbodem, kunnen wij dan beter als een deel van het monddak beschouwen.

Het deel van de zijrand van de mondholte, dat aboraal van de margo alveolaris ligt zet zich nu naar voren daarin voort en men kan deze rand daarom als een deel van de zijrand van de mondholte gaan beschouwen. Dit nieuwe deel van de zijrand loopt naar voren tot aan het punt van de margo alveolaris, dat het dichtst bij het einde van de margo buccalis ligt. Daarna wordt de zijrand van de mondholte door de margo buccalis, die ook al het voorste deel van de vroegere zijrand was, gevormd. Tussen de margo alveolaris en de margo buccalis verspringt de zijrand van de mondholte dus.

Als de „Abtrennung” zich verder naar voren voortzet, wordt het deel van de lijn B (fig. 4), dat verdwijnt, steeds groter en de tuba auditiva vernauwt zich dan steeds meer; principiëel verandert er echter niet veel meer. De mondholte heeft dan ongeveer de definitieve vorm gekregen (fig. 6).

H. Krommingen van de mondholte

Aangezien de aan de mondholte optredende krommingen het best aan de hand van de reconstructies zelf beschreven kunnen worden en omdat bovendien nog enkele andere aspecten van de reconstructies in het eerste deel van dit hoofdstuk enigszins op de achtergrond geraakt zijn, zal het tweede deel van dit hoofdstuk in hoofdzaak een bespreking worden van de drie door ons gemaakte reconstructies (fig. 7-11).

De eerste reconstructie (10 mm) is weinig gecompliceerd wat zijn vorm betreft. Hij heeft ongeveer de vorm van het model van de mondholte in het begin van gedeelte D van dit hoofdstuk (fig. 7). Wij vinden er een sulcus tubotympanicus en een sulcus buccalis. De eerste eindigt achter-lateraal in de processus dorsalis van de eerste kieuwzak. Vandaar loopt de zijrand van de mondholte, gedeeltelijk als sulcus tympanicus posterior, via de rest van de tweede kieuwzak door tot aan de oesophagus. De sulcus alveolaris is hier nog niet aanwezig.

De eerste kromming, die in de eerste reconstructie te vinden is, is in voorachterwaartse richting. Hierdoor verandert de mondholte vanaf het voorste gedeelte daarvan tot aan de oesophagus, ongeveer 90° van richting. In de volgende twee reconstructies wordt deze kromming sterker; de mondholte verandert daar op dezelfde manier van voor naar achter 150° van richting (fig. 8 en 11).

Behalve deze, vinden wij aan de bovenwand van de mondholte nog een andere kromming. Het tussen de arteriae carotides internae gelegen deel, dat zich vanaf de omgeving van de hypophyse, die in de eerste reconstructie nog een brede verbinding met de mondholte heeft, naar achteren voortzet, bezit een transversale kromming waarvan de convexe kant naar boven ziet. Ten gevolge hiervan vinden wij in de reconstructie in het mediale deel van het monddak een sagittale rug. Naar achter toe vlakt deze geleidelijk af. Deze rug ligt tegenover de plaats waar zich in de mondbodem de tong begint te ontwikkelen. Het meest dorsale gedeelte ervan, dat zich in deze reconstructie nog weinig boven het niveau van de lateraal van deze rug gelegen gedeelten van de mondholte verheft, wordt in de volgende twee reconstructies hoger en langer. In die van het embryo van 15 mm (fig. 8) is hij vooral aan de rostrale kant langer geworden, n.l. in het gebied, dat om de verbinding van de hypophyse met het monddak en rostraal daarvan gelegen is. Hij is daar tevens hoger geworden. Hierdoor komt de *membrana nasopharyngea*, die in de eerste reconstructie nog een eind rostraal van de rug gelegen was, nu op deze rug te liggen. Wij vinden hem op het rostro-laterale gedeelte daarvan.

In de reconstructie van 19 mm is de rug nog veel meer gegroeid en heeft ook het achterste deel daarvan zich sterk vergroot. De tongrug loopt dan door tot aan de oesophagus. In dit stadium is het bovendien mogelijk geworden aan de tongrug een bovenkant en twee zijkanten te onderscheiden (fig. 11). In de vorige reconstructies kon men ook wel een bovenkant en zijkanten aan de tongrug onderscheiden, echter gingen deze toen veel geleidelijker in elkaar over. De bovenkant van de tongrug ligt in het 19 mm-stadium overal een flink eind boven het niveau van de laterale gedeelten van de mondholte. De zijkanten van de tongrug zijn hier nogal steil. Rostraal van de sulcus tubotympanicus zijn zij zelfs zo steil, dat men, als men van de bovenkant van het laterale deel van de mondholte op de zijkant van de tongrug overgaat, meer dan 90° van richting verandert.

De plaats, waar de zijkanten van de tongrug in het laterale deel van het monddak overgaan, komt overeen met de linea alveolaris. Dit is pas goed zichtbaar in de laatste reconstructie. In de eerste is de overgang van de zijwand van

de rug in het laterale deel van het monddak nog zeer flauw en bovendien is de sulcus alveolaris daar nog niet tot ontwikkeling gekomen. In de reconstructie van 15 mm heeft zich wel een sulcus alveolaris gevormd, maar deze heeft hier aan de achterzijde de zijrand van de mondholte nog niet bereikt. In het voorste deel van de rug is de overgang van de zijwand daarvan in het laterale deel van het monddak vrij scherp en valt met de linea alveolaris samen. Meer naar achter echter, in het gebied waar de linea alveolaris nog niet aanwezig is, is de overgang veel geleidelijker. Ook de tongrug is hier aan de achterkant nog weinig ontwikkeld. In de laatste reconstructie is de overgang overal scherp. De margo alveolaris heeft daar de zijrand van de mondholte bereikt en zet zich verder naar achteren daarin voort. In deze reconstructie is evenwel het achterste stuk van het laterale deel van de mondholte verdwenen.

Tengevolge hiervan vinden wij in het achterste deel van de mondholte wel de rug met zijn boven- en zijwand, maar opzij daarvan vinden wij niets meer. Het proces, dat het laterale deel van de mondholte daar doet verdwijnen, zet zich naar mediaal precies tot aan de rug voort, dus precies tot aan het tonggebied. *Het lijkt alsof het feit, dat de tong daar ligt, maakt, dat het daaraan grenzende deel van de holte niet verdwijnt.* Het verdwijnen van een deel van de mondholte opzij van de tongrug, heeft geen enkele invloed op de vorm van deze rug. Het deel van deze rug, waarnaast nog wel een deel van de mondholte ligt en het gedeelte, waar dat niet meer het geval is, vormen een doorlopend geheel.

Het lijkt alsof twee processen aan de gang zijn, namelijk de ontwikkeling van de tong, waarmee de vorming van de sulcus alveolaris en de linea alveolaris samenhangt en waardoor in het mediale deel van het monddak een sagittale rug ontstaat en een ander proces, het verdwijnen van een stuk van het laterale gedeelte van het monddak. Het eerste proces lijkt nu het tweede onmogelijk te maken; het lijkt alsof de factoren, die in het laterale deel van de mondholte maken dat de holte daar niet kan blijven voortbestaan, in het mediale deel daarvan geen effect kunnen hebben door de daar plaatshebbende tongontwikkeling. De betekenis van de tong zou hier dan zijn, dat hij het eraan grenzende deel van de mondholte laat voortbestaan en zich zelfs, doordat de sulcus alveolaris verder naar beneden groeit, laat uitbreiden.

I. Lateraal gedeelte van de mondholte

Ter weerszijden van de tongrug kunnen wij verschillende gebieden onderscheiden. Ongeveer halverwege vinden wij daar de margo tubotympanica, die van rostro-mediaal naar aboraal-lateraal loopt. Het mediale einde van deze rand verplaatst zich ten opzichte van de laterale rand van het tonggebied. Eerst ligt het lateraal van de tongrug, d.w.z. lateraal van de linea alveolaris. In de tweede reconstructie ligt het op de linea alveolaris en in de derde ligt het

mediaal van deze lijn, dus op de zijwand van de tongrug. *Wij zien het mediale einde van de margo tubotympanica dus naar mediaal verschuiven.* Het gevolg hiervan is, dat de linea tubotympanica en alveolaris elkaar gaan snijden, iets, dat zoals wij eerder hebben laten zien, van belang is voor het vrijkomen van de tuba auditiva.

In het eerste gedeelte van dit hoofdstuk hebben wij, om de beschrijving minder gecompliceerd te maken, geen rekening met deze verschuiving van de margo tubotympanica gehouden. Wij hebben daar gedaan alsof de lijnen elkaar van het begin af aan reeds sneden.

Vóór de sulcus tubotympanicus toont het laterale deel van het monddak in de reconstructies een inzinking. Deze wordt aan de laterale kant begrensd door de margo buccalis, aan de achterkant door de linea tubotympanica, aan de mediale kant door de tongrug en aan de rostro-mediale kant door een groeve, dus een richel in de reconstructie. In de eerste reconstructie is deze richel duidelijk zichtbaar, in de andere twee is hij dat niet meer. Het voorste deel van deze richel is de plaats waar de membrana nasopharyngea later te vinden is. *Deze richel geeft de grens aan tussen het weefsel van de eerste kieuwboog en het paraxiale mesenchym, dat boven het mediale deel van het monddak ligt.* In hoofdstuk IV zullen wij hierop uitvoeriger ingaan. De inzinking krijgt in de laatste twee reconstructies de vorm van een wig, waarvan de naar ventraal uitstekende scherpe kant van voor naar achter loopt en de mediale wand door de zijwand van de tongrug en de laterale wand door het gedeelte van het monddak lateraal daarvan gevormd wordt. De scherpe kant van de wig wordt tot processus palatinus lateralis. Deze ligt tegenover de plaats waar in de mondbodem de sulcus alveolaris ligt. Vooral in de derde reconstructie is dat goed te zien.

Achter de margo tubotympanica vinden wij in de reconstructie een andere inzinking, de *impressio cochlearis*. Vlak boven deze inzinking ligt een mesenchymgebied waarin zich de stapes gaat ontwikkelen. Tegenover het diepste punt van de impressio cochlearis vinden wij aan de onderkant van de reconstructie een uitstekende punt, die in de eerste reconstructie de *processus ventralis* van de eerste kieuwzak is. In de volgende reconstructies vinden wij op ongeveer dezelfde plaats weer een uitstulping (fig. 11). Deze is dan echter niet meer de processus ventralis van de eerste kieuwzak, maar de voor de hamersteel gelegen *tensor tympanigroeve* (zie voetnoot blz. 19). In hoofdstuk V zullen wij hier nader op ingaan.

In de twee latere reconstructies komt de impressio cochlearis steeds verder van de tongrug af te liggen. Hierdoor kan men nu een gebied tussen deze twee in gaan onderscheiden. De holte in dit gebied gaat in een stadium iets na dat

van de derde reconstructie verdwijnen. Dit is de „Abtrennung” van Hammar. Onder de impressio cochlearis blijft de holte voortbestaan. Dit gedeelte wordt later de middenoorholte. De twee wanden van dat gedeelte, namelijk de dorsale (de impressio cochlearis) en de ventrale worden dan de twee wanden, die wij later in het middenoor vinden, de dorso-medio-aborale, die aan het cochleaire deel van het binnenoor grenst en de ventro-latero-rostrale, waarin de membrana tympani zal gaan ontstaan.

Dit kan gebeuren zonder dat er veel behoeft te veranderen. De dorsale wand van dat deel van de holte ziet namelijk ook al in de eerste reconstructie naar de cochlea, alleen ligt dan de stapes ertussen. Wij zien echter in onze reconstructies al, dat de stapes zich, nadat hij boven dit gedeelte van de holte ontstaan is, ten opzichte daarvan naar lateraal verplaatst. Dit maakt, dat dit deel van de holte direct aan de cochlea komt te grenzen. Aan de andere kant van dit deel van de holte zien wij ongeveer tegelijkertijd het manubrium mallei en daarna de membrana tympani zich ontwikkelen.

Het enige, dat dan nog gebeuren moet om de volwassen toestand van het middenoor te krijgen, is, dat dit om de sulcus tubotympanicus als as, 45° naar beneden moet draaien. Dit gebeurt ook en hangt samen met het door Hammar beschreven draaiingsproces van het gehele gehoororgaan.

Achter de impressio cochlearis bevindt zich in de eerste reconstructie nog een deel van de mondholte, dat achter over de processus styloideus naar beneden buigt. Dit gedeelte is in de tweede reconstructie voor een groot gedeelte en in de derde bijna helemaal verdwenen (fig. 7-9).

Behalve het onder de impressio cochlearis gelegen deel, is het enige stuk van het laterale deel van de mondholte achter de margo tubotympanica, dat blijft bestaan, het juist achter deze rand gelegen deel daarvan. Hiervan wordt het mediale deel de tuba auditiva en het laterale deel de bovenrand van het middenoor. Dit laatste is gemakkelijk te zien. Als het middenoor namelijk 45° gedraaid is om de sulcus tubotympanicus als as, wordt deze sulcus in plaats van de voorrand, de dorsale rand ervan.

K. Processus dorsalis van de eerste kieuwzak

Behalve dat de stukken van de mondholte aboraal en mediaal van de impressio cochlearis verdwijnen, krijgen wij de indruk, dat dit ook het geval is met het deel van de holte lateraal van deze inzinking. Wij bedoelen met dit verdwijnen een verdwijnen ten opzichte van de omgeving van de holte, zoals wij dit ook alle vorige malen, dat wij over het verdwijnen van holten spaken, deden. Dit is dus een zogenaamd relatief verdwijnen. Het aantonen van een dergelijke verplaatsing ten opzichte van de omgeving geeft echter enige moeilijkheden, omdat de omgeving zelf ook verandert. Men kan nu van de organen

van de omgeving er enige nemen wier onderlinge positie het minst verandert en deze dan beschouwen als een niet veranderende omgeving voor het te onderzoeken orgaan.

Als wij nu de processus dorsalis van de eerste kieuwzak in deze zin bekijken, blijkt, dat deze van lateraal naar mediaal steeds meer verdwijnt. Wij hebben zijn ligging ten opzichte van de nervus facialis bepaald. Deze kunnen wij als een vast punt beschouwen, omdat hij ten opzichte van zijn omgeving, o.a. ten opzichte van de processus styloideus en het binnenoor niet verschuift.

Wij zien in de eerste reconstructie, dat de processus dorsalis van de eerste kieuwzak een eind lateraal van de nervus facialis in een punt eindigt. In de tweede eindigt hij ter hoogte van de laterale wand van de zenuw met een stompe rand en in de derde aan de mediale kant ervan, ook met een stompe rand. Ten opzichte van de nervus facialis heeft dus een duidelijke verschuiving van lateraal naar mediaal plaats, en bovendien wordt de eerst puntvormige uitloper afgerond. Wij menen op grond hiervan, dat de meest laterale uitloper van de mondholte, de processus dorsalis van de eerste kieuwzak, gedeeltelijk verdwijnt.

Het verdwijnen van de mondholte bij de processus styloideus is een dergelijk verschijnsel. Hier verplaatst de holte zich ten opzichte van de processus styloideus en de nervus glossopharyngeus, terwijl de onderlinge oriëntatie van de laatste twee niet veel verandert.

L. Stapes en arteria carotis

Wat de stapes betreft, het lijkt alsof deze, nadat hij boven de impressio cochlearis ontstaan is, zich uit het daarboven gelegen mesenchym losmaakt en naar lateraal schuift, waardoor hij, zoals wij dat in het 19 mm-stadium kunnen zien, boven de processus dorsalis van de eerste kieuwzak komt te liggen. Deze liggingsverandering echter, wordt voor een groot gedeelte door verplaatsing van de processus dorsalis naar mediaal veroorzaakt. De stapes werkt er zelf alleen aan mee, doordat hij relatief wat kleiner wordt, dus in groei achter blijft bij zijn omgeving. Omdat hij steeds direct mediaal van de nervus facialis blijft liggen, verschuift hij ten opzichte van de impressio cochlearis iets naar lateraal.

De arteria carotis interna blijft in de drie reconstructies juist mediaal van de impressio cochlearis liggen. Terwijl de impressio cochlearis, zoals wij dat hiervoor al hebben laten zien, zich naar lateraal verplaatst, gaat de arterie mee. Omdat de delen van de arterie voor en achter de impressio cochlearis

niet mee naar lateraal schuiven, gaat de arterie bij de impressio cochlearis een steeds groter wordende uitbochtiging naar lateraal vertonen.

M. Samenvatting

In dit hoofdstuk hebben wij laten zien, dat men de vormveranderingen, die aan de mondholtte optreden en die onder andere tot gevolg hebben, dat er een middenoor en een in het monddak uitkomende tuba auditiva gevormd worden, kan beschrijven als de vormveranderingen van een stel met elkaar verbonden vlakken. Deze vormveranderingen komen tot stand doordat de aan het vlakkenstelsel voorkomende randen zich verplaatsen en doordat de vlakken zich gaan krommen. Het bleek, dat de verplaatsing van de randen de vorm het ingrijpendst verandert; de vorm en de topografie van het middenoor en de tuba auditiva worden in hoofdzaak door dit proces bepaald.

Deze vormveranderingen worden vooral door de verplaatsing van vier randen teweeggebracht; dit zijn de margo tubotympanica, de margo buccalis, de margo alveolaris en de tussen de processus dorsalis van de eerste kieuwzak en de oesophagus gelegen rand, waarvan het rostrale deel de margo tympanica posterior is (fig. 1-6).

De margo alveolaris is een rand, die voor en opzij van de tong aan de onderkant van de mondholtte ontstaat. Deze rand dringt in het mesenchym binnen en breidt zich tegelijkertijd naar achteren uit tot hij de tussen de oesophagus en de processus dorsalis van de eerste kieuwzak gelegen rand bereikt. Tengevolge hiervan wordt er aan de onderkant van de mondholtte een spleet, de sulcus alveolaris gevormd, die langs een U-vormige lijn, de linea alveolaris, met de rest van de holtte verbonden is. Men kan echter ook zeggen, dat de mondholtte dan uit een aan de tong grenzend gedeelte bestaat, namelijk het dorsaal van de tong gelegen gedeelte en de sulcus alveolaris, dat naar achter overgaat in de oesophagus en dat in de linea alveolaris overgaat in de lateraal en rostraal daarvan gelegen rest van de mondholtte.

Deze rest gaat rostraal over in de amnionholtte en is opzij aan iedere kant door drie randen begrensd, namelijk van achter naar voren eerst door de margo tympanica posterior, het gedeelte van de tussen de processus dorsalis van de eerste kieuwzak en de oesophagus gelegen rand, rostraal van het punt, waar de linea alveolaris deze bereikt, vervolgens door de margo tubotympanica en tenslotte door de margo buccalis. Van deze randen zijn de eerste twee elkaars vervolg, de tweede en de derde gaan echter niet in elkaar over, maar kruisen elkaar; de margo tubotympanica loopt namelijk boven langs de margo buccalis en eindigt in het monddak, terwijl de margo buccalis uit de

mondbodem ontspringend naar voren gaat. Het gevolg hiervan is, dat tussen de uiteinden van deze randen een lijn, de linea tubotympanica, loopt waarin drie vlakken elkaar ontmoeten. Deze linea tubotympanica ligt eerst geheel lateraal van de linea alveolaris. Doordat het uiteinde van de margo tubotympanica zich naar mediaal uitbreidt, verschuift het mediale einde van de linea tubotympanica echter naar mediaal en komt zo mediaal van de linea alveolaris te liggen. De twee lijnen snijden elkaar dan. De topografische verhouding van de twee elkaar kruisende randen is van belang omdat het ertussen gelegen mesenchym deel gaat uitmaken van de processus palatinus lateralis, dus later van het verhemelte. Hierdoor komt de margo tubotympanica later dorsaal van het verhemelte in de nasopharynx uit, terwijl de margo buccalis een deel blijft van de onder het verhemelte gelegen definitieve mondholtte.

De achter de margo tubotympanica gelegen sulcus tubotympanicus en een achter deze sulcus en iets mediaal van de processus dorsalis van de eerste kieuwzak gelegen deel van de mondholtte worden later tot tuba auditiva en middenoor. Doordat grote stukken van de mondholtte in de omgeving ervan verdwijnen, worden het latere middenoor en de tuba auditiva steeds meer van de rest van de mondholtte losgemaakt totdat zij nog slechts in het tussen het einde van de margo tubotympanica en de linea alveolaris, dorso-mediaal van de processus palatinus lateralis gelegen deel van de linea tubotympanica met de rest van de holtte verbonden zijn. De tuba auditiva komt dan op zijn definitieve plaats, dorsaal van het verhemelte, in de nasopharynx uit.

De belangrijkste delen van de mondholtte, die verdwijnen, zijn het stuk, dat lateraal van de linea alveolaris en medio-aboraal van het latere middenoor en de tuba auditiva ligt en het deel van de sulcus buccalis, dat aan het laterale deel van de linea tubotympanica en aan het aansluitende deel van de linea alveolaris grenst. Deze stukken verdwijnen doordat in het ene geval de margo tympanica posterior en in het andere geval de margo buccalis zich uit het mesenchym terugtrekken. De laatste fase van het eerste van deze twee processen werd reeds door Hammar als „Abtrennung” beschreven. Het tweede proces maakt het terrein vrij voor de ontwikkeling van de arcus palatoglossus en de arcus palatopharyngeus.

Na deze veranderingen kan men in het deel van de mondholtte aboraal van het punt waar het eind van de margo buccalis ligt, de margo alveolaris het best als zijrand beschouwen en de tegenover de tong liggende wand als monddak. Ten gevolge hiervan is de plaats, waar de tuba auditiva in de rest van de mondholtte uitkomt, nu geheel in het monddak gelegen en lijkt het middenoor nu een uitstulping van het monddak. Aangezien het middenoor in vroegere stadia een

stuk van het laterale gedeelte van de mondholte was, lijkt de verbinding tussen het middenoor en de rest van de mondholte verplaatst te zijn. Deze verplaatsing wordt echter gedeeltelijk veroorzaakt doordat na de opgetreden veranderingen onder de term monddak niet meer hetzelfde wordt verstaan en is in zoverre dus slechts schijnbaar.

Het blijkt dus, dat de vormveranderingen, die door de verplaatsing van de randen van de mondholte teweeggebracht worden, aanzienlijk zijn. Omdat de holte zelf, zoals uit de reconstructies blijkt, slechts een smalle spleet is, behoeven er bij de verplaatsing van de randen slechts weinig mesenchymcellen van plaats te veranderen. Als een rand dieper in het mesenchym binnendringt moeten er enkele cellen plaats maken voor een plaat epitheel en als de rand zich terugtrekt komt de geringe ruimte die de epitheelplaat innam, vrij voor enkele mesenchymcellen. Er behoeven dus geen grote mesenchymverplaatsingen op te treden en het heeft dus geen zin deze vormveranderingen uit te leggen als het gevolg van de groei van bepaalde mesenchymgebieden, zoals de kieuwbogen.

De groei van bepaalde mesenchymgebieden kan slechts het optreden van krommingen in de mondholte verklaren. Deze veranderen de vorm van de holte echter veel minder ingrijpend. Er treden slechts twee belangrijke krommingen op, een voorachterwaartse, die de richting van het voorste deel van de mondholte steeds meer van die van de oesophagus doet verschillen en een transversale, die samenhangt met de ontwikkeling van de tong. De laatste doet in het mediale deel van het monddak een rug ontstaan, waaronder de tong gelegen is en waarvan de bovenkant een eind verder dorsaal ligt dan het opzij van de rug gelegen deel van de holte. Deze rug maakt, dat de margo tubotympanica, die eerst vooral mediaal van de processus palatinus lateralis lag, nu dorsaal daarvan komt te liggen.

Het laatste belangrijke punt uit dit hoofdstuk is, dat er een zekere samenhang bleek te bestaan tussen de verplaatsing van de randen van de mondholte en het daaraan grenzende mesenchym. In de periode van 10 tot 20 mm blijft namelijk het aan de tong grenzende deel van de holte bestaan, terwijl op andere plaatsen grote delen van de mondholte verdwijnen. Het lijkt alsof de aanwezigheid van de tong maakt, dat het daaraan grenzende deel van de mondholte niet verdwijnen kan.

HOOFDSTUK III

BESCHRIJVING VAN DE OMGEVING VAN DE MOND- HOLTE BIJ EEN MENSELIJK EMBRYO VAN 10 mm

A. Inleiding

In dit en in de volgende hoofdstukken zullen wij ons bezig houden met de vroege histologische differentiaties van de omgeving van het middenoor. Vroegere onderzoekers hebben zich slechts met deze differentiaties beziggehouden, voor zover het primordia van in de volwassen toestand voorkomende organen betrof en ook dan hield men zich meer met de ruimtelijke uitbreiding dan met de histologische kenmerken van deze differentiaties bezig. In dit onderzoek willen wij op meer aspecten van de in jonge embryonen (tot ongeveer het 3 maanden-stadium) waarneembare histologische verschijnselen ingaan en wel op de aard ervan, op de ruimtelijke uitbreiding ervan en op de topografische samenhang ertussen.

Wij onderzochten series rattenembryonen vanaf het 6 somieten-stadium en menselijke embryonen van 10 mm en ouder. Ter wille van de overzichtelijkheid zullen wij één serie uitvoerig beschrijven, om vervolgens na te gaan wat er omtrent de waargenomen verschijnselen in de andere series te zien is. Hiervoor hebben wij een menselijke serie van 10 mm gekozen (serie 17). Deze serie kan beschouwd worden als een overgang tussen de zeer vroege ontwikkelingsfase van het middenoor, waarbij aan de mondholte en in de omgeving daarvan een aantal processen optreden die de vorming van het middenoor mogelijk maken, en de iets latere fase waarin het middenoor en de tuba auditiva hun uiteindelijke vorm krijgen en het om de holte liggende mesenchym zich tot verschillende organen gaat differentiëren.

Dit embryo, 10 mm k.st.l., is sagittaal gesneden in coupes van 10 μ en gekleurd met azan. De fixatietoestand van het weefsel is redelijk. De snijrichting is niet zuiver sagittaal, maar iets scheef, en wel van links-voor naar rechts-achter.

Van het embryo werd een reconstructie gemaakt volgens de methode Born-Dankmeijer, met negocoll en hominiet. Er werden negocollplaten gebruikt van één mm dikte; met een vergroting van 100× moest dus iedere coupe gereconstrueerd worden. De reconstructie omvatte ongeveer 80 coupes. Begonnen werd iets links van de hypophyse en geëindigd met de processus dorsalis van de rechter eerste kieuwzak. De reconstructie omvatte de rechter helft van de mondholte, het ganglion petrosum van de nervus glossopharyngeus en de daaraan grenzende gedeelten van deze zenuw, verder het caudale deel van het binnenoor, de nervus en het ganglion acusticum, de nervus facialis tot even voorbij het ganglion geniculi en de arteria carotis interna tot bij de hypophyse. Deze structuren werden gereconstrueerd om na te gaan of ze eventueel in verband gebracht konden worden met de vorm of met de weefselstructuur van onderdelen van de mondholte. Behalve de arteria carotis interna werden al deze meegereconstrueerde organen op een aparte standaard gemonteerd, die weggenomen kon worden als men de mondholte alleen wilde bekijken. De arteria carotis werd vastgemaakt op de mondholte. Bij de organen met een lumen zoals het binnenoor, de arteria carotis en de mondholte, werd het lumen met het omgevende epitheel, bij de arteria met de gehele wand, gereconstrueerd. Een moeilijkheid hierbij was de precieze bepaling van de grens tussen epitheel en mesenchym, iets waar we later nog nader op in zullen gaan.

Aan de bovenkant van de mondholte werd in deze serie in iedere zesde coupe de dikte van het epitheel gemeten en de resultaten van deze meting werden op de reconstructie zichtbaar gemaakt. De meting werd gedaan met een ruitjes oculair-micrometer, die geijkt was op een objectief-micrometer. De lengte van de zijde van een ruitje was 18 μ . Gemeten werd in tiende delen van ruitjes. Bij het meten van de epitheeldikte werd geen rekening gehouden met het schuin aansnijden van het epitheel in de coupes. In deze serie was de hierdoor gemaakte fout te verwaarlozen, aangezien de richting, waarin het epitheel gesneden werd, nooit meer dan 20° van de richting loodrecht op het epitheel afweek. In figuur 12 is het resultaat van deze metingen aangegeven.

Een moeilijkheid bij het vinden van de juiste dikte van het epitheel was gelegen in het nauwkeurig bepalen van de grens tussen epitheel en mesenchym. In jonge stadia is deze op vele plaatsen onduidelijk. In deze serie echter was op de meeste plaatsen een blauwe lijn te zien onder het epitheel (als basaalmembraan), welke wij als grens gebruikt hebben. Op plaatsen, waar een zodanige lijn niet te vinden was, maar het epitheel geleidelijk in het mesenchym overging, konden wij op grond van het histologische beeld een arbitraire grens aannemen.

Deze reconstructie (fig. 7) werd, voor zover het de vorm betrof, reeds voor een groot gedeelte in het vorige hoofdstuk behandeld. Wij hebben daar laten zien, dat de mondholte in dit stadium een als het ware platgedrukte ruimte is met een boven- en een onderwand en twee zijranden. Deze holte komt hier uit in de ruimte tussen de kop en het hart. De adeno-hypophyse is hier nog een uitstulping van de bovenwand van de mondholte, die een brede verbinding met de rest van de mondholte heeft.

B. Sulcus tubotympanicus

Van de verschillende details zullen wij eerst het rostraal van de processus dorsalis van de eerste kieuwzak gelegen gedeelte van de zijrand van de mondholte bespreken. Dit gedeelte is de sulcus tubotympanicus (fig. 7) waaruit zich, zoals Hammar aantoonde, o.a. de

tuba auditiva zal gaan ontwikkelen. Zoals wij in hoofdstuk II hebben laten zien, is aan het rostrale einde hiervan de zijrand van de mondholte, die voor de rest één doorlopende lijn is, even onderbroken. In plaats van vooraan in het rostraal ervan liggende deel van de zijrand, de sulcus buccalis, over te gaan, kruist de sulcus tubotympanicus deze en wel zo, dat zij daar boven langs gaat en iets verder in de bovenwand van de mondholte eindigt. De sulcus buccalis kruist onder langs de sulcus tubotympanicus en komt met zijn achtereinde in de onderwand van de mondholte uit. Het tussen de uiteinden van deze randen gelegen deel van de wand van de mondholte gaat naar rostraal in de bovenwand en naar aboraal in de onderwand van de mondholte over. De boven- en onderwand zijn daar dus niet door een rand van elkaar gescheiden. De situatie is beschreven in hoofdstuk II; daarbij werd tevens gewezen op de gevolgen van deze situatie voor de topografie van de tuba auditiva. In de literatuur wijzen alleen Rauber en Moldenhauer (1879) op de verhouding tussen deze twee sulci.

Bij het bestuderen der coupes valt het op, dat er enige histologische verschijnselen zijn, die topografisch in nauw verband staan met de sulcus tubotympanicus. Deze gehele rand, van zijn laterale punt, de processus dorsalis van de eerste kieuwzak, tot waar hij begint te verlopen in de bovenkant van de mondholte, bestaat uit een strook epitheel, meer dan 20 μ dik. Dit is een vrij brede strook, die tot deze rand beperkt blijft. Hij gaat niet over in het grotere even dikke epitheel, dat de sulcus buccalis bekleedt. Het deel van deze laatste rand namelijk dat het dichtst bij de sulcus tubotympanicus ligt, heeft een iets dunner epitheel (15-20 μ). Het dikke epitheel van de sulcus tubotympanicus is te verdelen in een deel, dat de sulcus en dus de mondholte naar boven begrenst en een deel, dat deze holte naar voren begrenst (fig. 14 en 15). Deze twee gedeelten gaan vrij plotseling in elkaar over. Het naar voren gerichte deel bestaat uit een epitheel, dat *niet ten opzichte van het mesenchym is begrensd* (fig. 18). Deze strook epitheel zonder basale begrenzing is beperkt tot dit deel van de rand en staat nergens in verbinding met andere stukken niet-begrensd epitheel. Een grens tussen epitheel en mesenchym is wel duidelijk zichtbaar bij het naar boven gekeerde deel van de rand (fig. 18), voorts bij de sulcus buccalis en op de meeste andere plaatsen.

Wij bedoelen met het niet bestaan van een grens, dat het patroon van de cellen, zoals dit vlak om het lumen heen bestaat, zo geleidelijk overgaat in het patroon, een eind dieper, dus in het mesenchym, dat een verschil in celpatroon tussen dicht bij elkaar liggende groepjes cellen niet te vinden is. Op de plaatsen waar de epitheel-mesenchymgrens wel te zien was vertoonde deze zich in deze serie als een blauwe lijn.

In het gebied van de sulcus tubotympanicus is tevens een overigens klein verschil te vinden tussen het mesenchym, dat tegen het epitheel met een duidelijke basale begrenzing en dat, wat tegen het epitheel zonder een zodanige begrenzing aan ligt (fig. 15 en 18). Het eerste is iets minder dicht dan het laatste.

De in fig. 15 zichtbare plotselinge verandering in de structuur van het mesenchym, dat dorsaal van de sulcus tubotympanicus is gelegen, zullen wij pas na de beschrijving van het stapesgebied bespreken.

C. De arteria carotis interna

Vanaf de processus dorsalis van de eerste kieuwzak loopt een vrij scherpe rand naar mediaal en achter, eerst meer naar mediaal en later meer naar achter. Deze komt uit op een grote naar onder gerichte uitloper van de mondholte, een onderdeel van de tweede kieuwzak. Deze uitloper heeft een zeer klein lumen en bestaat voor het grootste gedeelte uit massief epitheel. Hierna loopt de rand van de mondholte sterk naar mediaal en iets naar achter en kruist dan de arteria carotis interna, d.w.z. hij komt mediaal ervan te liggen; direct hierna loopt hij nog verder naar achter en komt tenslotte uit in een kleine uitstulping van de mondholte. Deze uitstulping (fig. 7) is waarschijnlijk een rest van de derde kieuwzak.

De arteria carotis interna loopt vanaf de plaats waar hij de zijrand van de mondholte kruist, min of meer parallel aan de mediaanlijn naar voren. Hij bevindt zich dan zover van de rand van de mondholte, dat van de afstand van deze rand tot de mediaanlijn een derde deel tot de helft mediaal van de arterie ligt. Als hij bijna $\frac{3}{4}$ van de afstand van de plaats, waar hij de achterzijrand van de mondholte kruist, tot de hypophyse heeft afgelegd, bevindt hij zich juist *mediaal* van de plaats waar de sulcus tubotympanicus in de bovenkant van de mondholte eindigt.

Iets eigenaardigs bij de arterie is zijn zeer variërende dikte. Achteraan is hij ongeveer 35μ dik, wanddikte inbegrepen. Daarvoor wordt hij spoedig $2,5 \times$ zo dik, waarna hij halverwege de hypophyse weer wat dunner wordt. Verderop wordt hij weer steeds dikker en bereikt even achter de hypophyse een dikte van ongeveer $5 \times$ de oorspronkelijke. Het is voornamelijk het lumen dat groter wordt, de wanddikte blijft ongeveer gelijk.

Deze beschrijving van de ligging van de arteria carotis is van belang, omdat deze bij jonge embryonen de laterale grens is van een veld dun epitheel aan de bovenzijde van de mondholte. Dit dunne epitheel is ons het eerst opgevallen aan de cochleaire kant van het cavum tympani bij menselijke embryonen van 29 en 47 mm. Toen wij dit epitheel bij jongere embryonen terugzochten bleek ons, dat bij zeer jonge rattenembryonen, reeds bij 3,5 mm, bijna de gehele bovenkant van de mondholte een dergelijk epitheel bezat. Het bleek toen, dat dit epitheel zich in dat stadium naar lateraal uitstreekte tot aan de arteria carotis interna (de dorsale aorta). Lateraal daarvan was het epitheel veel dikker. Dit dikke epitheel zette zich langs de zijwand tot op de onderwand voort. Deze verschijnselen zullen later uitvoeriger beschreven worden, wij ver-

melden ze hier alleen, omdat ze de aanleiding ertoe waren, dat wij de dikte van het epitheel op de reconstructies hebben aangegeven.

D. De bovenwand van de mondholte lateraal van de arteria carotis interna

Ook in deze serie van 10 mm bevindt zich mediaal van de arteria carotis interna een veld dun epitheel, waarvan de dikte $4,5 - 8 \mu$ bedraagt. Wij vinden hier echter bovendien een veld even *dun epitheel lateraal van deze arterie*. Dit epitheelgebied, dat wij in het vervolg met de hoofdletter A zullen aangeven, ligt in het gebied tussen de sulcus tubotympanicus, de rest van de tweede kieuwzak, en de arterie; het omvat het gedeelte van de wand van de holte, dat *H a m m a r* de impressio cochlearis noemde. Dit gebied gaat niet onmiddellijk over in het dunne epitheel mediaal van de arteria carotis. Het wordt ervan gescheiden door een smalle strook iets dikker epitheel (10μ), die vlak onder de arterie ligt (fig. 12).

Het veld dun epitheel (gebied A) is aan de voor-, laterale en achterkant omgeven door een zone met iets dikker epitheel ($8 - 11,5 \mu$). Daarbuiten wordt het epitheel snel veel dikker. Dit gebeurt voor bij de sulcus tubotympanicus en aan de achterkant van het gebied op de plaats waar de mondholte zich naar onder ombuigt in het overblijfsel van de tweede kieuwzak. Tussen de twee kieuwzakken loopt het dunnere epitheel (minder dan $11,5 \mu$) door tot vlak voor de rand, ter plaatse waar het epitheel nauwelijks dikker is.

Het gebied A ligt min of meer horizontaal; de randen ervan zijn iets hoger dan het midden, de impressio cochlearis van *H a m m a r*. Hoe deze impressio zich tot de cochlea verhoudt zullen we later nog bespreken. Als men de dikte van het epitheel bekijkt, lijkt het één continu gebied te zijn. Het blijkt echter in twee verschillende, nogal vaag ten opzichte van elkaar begrensde, stukken uiteen te vallen als men op de basale begrenzing van het epitheel let. Een groot gedeelte van het gebied bestaat namelijk uit *onbegrensd epitheel* en wel het centrale deel van het gebied A en het gedeelte voor en lateraal daarvan. Het allervoerste stuk van het lateraal van de arteria carotis en achter de margo tubotympanica gelegen deel van de bovenwand van de mondholte rekenen wij niet meer bij gebied A. Dit stuk, de dorsale wand van de sulcus tubotympanicus, hebben wij reeds besproken en het bleek toen dat het epitheel daar dik en duidelijk begrensd was. Van de margo tubotympanica naar achter gaande wordt het epitheel van de dorsale wand van de sulcus dunner, maar het behoudt zijn grens. Aan de voorrand van het gebied A verandert dit echter plotseling over de gehele breedte van de sulcus en wel in een drietal opzichten (fig. 15 en 19).

In de eerste plaats *verliest het epitheel zijn basale begrenzing* in die zin, dat er tussen het epitheel en het mesenchym een zone ontstaat, waarbij men van de cellen niet kan zeggen of zij tot het epitheel of bij het mesenchym behoren.

Verder komt *onder dit epitheel een mesenchym* voor, dat op de verschillende plaatsen varieert van vrij losmazig tot vrij dicht, maar dat steeds *duidelijk dichter is dan het mesenchym onder het begrensde epitheel* van de sulcus tubotympanicus en dat *duidelijk ten opzichte van dit andere mesenchym begrensd is*. In het mesenchym bevindt zich daar een grensvlak, waar de structuur van het mesenchym plotseling onderbroken is (fig. 15 en 16).

Tenslotte *verandert de wand van richting*. Als men vanaf de scherpe epitheelrand van de sulcus tubotympanicus zich naar achter begeeft (dus langs de bovenwand van de holte gaande), gaat men eerst horizontaal. Men komt dan bij de rand van een soort kuil, en gaat dan ineens schuin naar onder en bevindt zich iets later weer in een horizontaal gebied, de bodem van de kuil. Er zit dus een knik in de wand (fig. 15 en 19).

Er is hier sprake van een bepaald begrensd mesenchymgebied, dat zich door de zojuist genoemde kenmerken van zijn omgeving onderscheidt. Dit gebied noemen wij omdat, zoals verderop zal blijken, de stapes erin ontstaat, *stapesgebied* (fig. 14-17). In dit gebied is er van een grens tussen epitheel en mesenchym nauwelijks sprake, terwijl dieper gaande in het mesenchym wel een duidelijke grens voorkomt, waardoor het stapesgebied van het aan de andere kant van dit grensvlak liggende mesenchym kan worden onderscheiden. Dit grensvlak begint vóór aan het epitheel van de rand, waar de wand van de holte van richting verandert en mediaal aan het epitheel onder de arteria carotis interna. Het grensvlak loopt daar vandaan naar achter en lateraal en komt intussen meer dorsaal te liggen. Het bereikt de gehoorkapsel en loopt daar onder langs naar lateraal. Op deze plaats grenst het stapesgebied dus aan de gehoorkapsel. Lateraal boven grenst het aan de vena jugularis primitiva en aan de nervus facialis. Alleen naar achter is het gebied niet duidelijk begrensd en evenmin aan de laterale kant tussen de nervus facialis, de vena jugularis primitiva en het epitheel van de bovenkant van de holte.

Dit gebied komt overeen met een gebied in de illustraties van Siebenmann (1894). Hij noemde dit een uitloper van het blastoom van de eerste en tweede kieuwboog aan de dorsale kant van de pharynxholte. Het stapesgebied vonden wij ook zeer duidelijk terug in een transversaal gesneden embryo van 11 mm (serie 39). Wij zullen daar in het volgende hoofdstuk uitvoeriger op ingaan. Hier willen wij alleen vermelden, dat dit gebied in die serie een doorlopende verbinding heeft met het mesenchym van de *tweede kieuwboog*. Het mesenchym van deze kieuwboog is daar op de hierboven beschreven wijze aan alle kanten begrensd — dit wil zeggen: er zijn mesenchymgrenzen — ten opzichte van de eerste en

de derde kieuwboog, de gehoorkapsel en het mesenchym van de schedelbasis. In de serie van 10 mm vinden wij een dergelijke begrenzing van het gebied van de tweede kieuwboog vooral bij het stapesgebied, dus bij het aan de dorsale kant van de pharynxholte gelegen deel van de kieuwboog.

Meer rostraal vinden wij een dergelijke grens ook, namelijk dorsaal van de sulcus tubotympanicus en de omgeving daarvan (fig. 14 en 15). Deze scheidt daar het maxillaire gebied van het mesenchym dorsaal en mediaal daarvan. In figuur 14 loopt het maxillaire gebied naar achter door tot aan het stapesgebied. In figuur 16 ligt de achtergrens daarvan echter meer rostraal, zodat het naar boven ziende deel van de sulcus tubotympanicus daar niet meer door het maxillaire gebied wordt bedekt. Naar mediaal maakt dit gebied zich dus los van het stapesgebied. De scherpe rand van de sulcus tubotympanicus en de grens van het maxillaire gebied hebben in deze serie niets met elkaar te maken. In hoofdstuk V zullen wij laten zien, dat dit in oudere stadia anders wordt.

In het dorsale gedeelte van het stapesgebied, het gedeelte daarvan dat het dichtst bij de gehoorkapsel ligt, is het mesenchym dichter dan in de rest van dit gebied. *Deze mesenchymverdichting is de eerste ontwikkeling van de stapes*. Deze verdichting is hier nog slechts zeer vaag begrensd en is alleen als stapes-primordium te herkennen, omdat de arteria stapedia er doorheen loopt. Deze komt uit de arteria carotis en loopt naar lateraal en achter. Hij valt dan uiteen in een aantal capillairen. Hieruit vormt zich meer lateraal het vervolg van de arteria stapedia. Dit capillairsysteem komt waarschijnlijk overeen met de venenplexus, waarin de arteria stapedia zich in een later stadium verandert (Etcheverria (1959)).

Als men het stapesgebied van lateraal naar mediaal in coupes bekijkt, ziet men dat het gebied snel hoger wordt en de gehoorkapsel bereikt. Deze bestaat uit mesenchym, dat zich om het labirynth verdicht heeft en dat naar buiten geleidelijk minder dicht wordt. Even verder laat het stapesgebied de gehoorkapsel weer los en wordt dan geleidelijk lager om tenslotte onder de arteria carotis interna te verdwijnen. Tussen gehoorkapsel en stapesgebied ligt dan het losse mesenchym van de schedelbasis.

Aan de achterkant van gebied A krijgt het epitheel geleidelijk zijn basale grens terug. Dun, begrensd epitheel komt vooral aan de achter- en de mediale kant van het gebied A voor. Het mesenchym van het stapesgebied gaat naar achteren geleidelijk over in een mesenchym achter de naar onder gerichte uitstulping van de mondholte, de rest van de tweede kieuwzak. Dit mesenchym, dat voor en lateraal van de nervus glossopharyngeus gelegen is, zullen wij

verderop in dit hoofdstuk uitvoerig bespreken. Lateraal achter in het stapesgebied bevindt zich mediaal van de nervus facialis een streng dicht mesenchym (fig. 14). Deze streng is een uitloper van het processus styloideusblastoom, die dit met het stapesprimordium verbindt.

Het hierboven besprokene kunnen wij aldus kort samenvatten. Boven het deel van de mondholte opzij van de arteria carotis interna en achter de sulcus tubotympanicus bevindt zich een mesenchymgebied, dat naar rostraal, naar mediaal en naar dorsaal volledig en duidelijk begrensd is, dat bovendien naar lateraal voor een groot gedeelte begrensd is, maar naar aboraal niet. Dorsaal in dit gebied ontwikkelt zich de stapes. In het epitheel vinden wij bepaalde histologische verschijnselen, die topografisch met dit mesenchymgebied samenhangen; het epitheel is daar dun en onduidelijk begrensd ten opzichte van het mesenchym. Dit mesenchymgebied is het uitgebreidst vlak boven het epitheel. Het gedeelte van de mondholte, waaraan dit gebied grenst, is de impressio cochlearis van H a m m a r. Deze impressio wordt echter niet, zoals de naam suggereert, door de cochlea te voorschijn geroepen, want tussen de cochlea en de impressio cochlearis ligt de stapes. Het blijkt dus, dat er een histologisch-topografisch verband bestaat tussen de zich ontwikkelende stapes en bepaalde verschijnselen in het entoderm.

E. De tweede kieuwzak

Achter het stapesgebied buigt de mondholte om naar ventraal. Wij vinden daar een voor de nervus glossopharyngeus gelegen, naar onder gerichte uitloper, die aan zijn laterale kant verdikt is (fig. 7). Deze uitloper is te beschouwen als een rest van de tweede kieuwzak.

Deze uitloper van de mondholte heeft een tamelijk nauw lumen want het epitheel, vooral aan de achter- en zijkant, is zeer dik. Dit epitheel zullen wij verderop nader bespreken. Aan zijn punt onder, achter en lateraal heeft deze uitloper nog een uitsteeksel van massief epitheel, dat zich in twee richtingen uitbreidt. Eén stuk ervan gaat naar dorso-mediaal en eindigt aan de laterale kant van de nervus glossopharyngeus. Het andere stuk gaat naar lateraal en wat naar onder en komt dan uit bij de sinus cervicalis. H a m m a r beschrijft een embryo van 8 mm, dat een tweede kieuwzak heeft met een processus ventralis en een processus dorsalis, waarvan alleen de eerste met het ectoderm verbonden is. Aangezien het bovengenoemde uitsteeksel uit onze reconstructie twee uiteinden heeft, die op dezelfde plaats liggen als de twee processus uit de reconstructie van H a m m a r, lijkt het ons waarschijnlijk, dat ons uitsteeksel

en de tweede kieuwzak uit H a m m a r's reconstructie hetzelfde orgaan zijn; het uitsteeksel is wat er hier overgebleven is van het perifere gedeelte van de kieuwzak. Het is hier relatief sterk in grootte afgenomen. Het aan de eigenlijke mondholte grenzende deel van de kieuwzak, dus de uitloper van de mondholte waarover wij hierboven spraken, heeft hier echter een flink volumen gekregen, terwijl de rest van de kieuwzak als een klein massief epitheliaal divertikeltje eraan hangt. In de volgende reconstructies is te zien, dat behalve dit divertikeltje ook nog de gehele uitloper grotendeels verdwijnt. Het is echter moeilijk te begrijpen waarom deze uitloper voor hij verdwijnt eerst nog een zo opvallende vorm en histologische structuur krijgt.

De uitloper is nauw verbonden met het blastoom van de processus styloideus. Dit blastoom is hier alleen nog maar een celverdichting, die soms meer, soms minder begrensd is. Dit blastoom ligt tussen de onderkant van de mondholte en de voorwand van de naar beneden gerichte uitloper (fig. 17 en 20). In het mediale gebied van de uitloper, dus voor de nervus glossopharyngeus, is de weefselverdichting van het blastoom duidelijk te zien, maar deze verdichting is toch niet zo sterk. Ze loopt dan nog ongeveer 10 coupes verder door naar mediaal en vervaagt dan. Het dichtste deel van het blastoom ligt hier op enige afstand van het epitheel, dus ook van de uitstulping, vandaan. Het epitheel zelf is hier door een blauwe lijn duidelijk begrensd en is 15-18 μ dik. Het blastoom strekt zich naar onder uit tot aan de onderrand van de uitloper. Meer naar lateraal wordt het dichter, maar het centrum blijft even ver van het epitheel af liggen. Nog verder naar lateraal, bij het laterale einde van de uitloper, waar deze snel smaller wordt, komt er in de hoek tussen de mondholte en de uitloper een massa zeer dicht mesenchym te liggen vlak tegen het epitheel aan. De blauwe lijn wordt daar wat onduidelijker. Deze blauwe lijn is hier de enige grens, want verder is er *geen enkel verschil* te zien tussen de epitheelcellen en de massa dicht mesenchym. Iets verder naar lateraal is deze mesenchymmassa verbonden met het dichte centrum van het blastoom. Hier bevindt zich ook de zijrand van de uitloper. In de laatste coupe, waar deze uitloper nog voorkomt, ziet men een smalle strook epitheel, zeer onduidelijk afgegrensd van het dichte mesenchym er omheen. Eén coupe verder ziet men dit niet meer, maar op dezelfde plaats ligt dan het achterste stuk van het processus styloideusblastoom, te herkennen als zeer dicht mesenchym. Het lijkt of de uitloper daar opzij in overgaat. *De processus styloideus is dus zeer nauw verbonden met het entoderm van de uitloper.*

Aan de dorsale kant van de processus styloideus loopt de mondholte wat verder door naar lateraal. Hier ligt de processus styloideus dus wat langer

tegen de mondholte aan. Het deel dat eraan grenst heeft een onduidelijk begrensd epitheel. De blauwe lijn, die wij op andere plaatsen als grens konden gebruiken, is hier niet te zien. Op de plaats, waar wij hem zouden verwachten, zien wij een nogal vaag begrensde blauwe zone.

Verder opzij wordt het blasteem snel kleiner en een smalle laterale uitbreiding ervan buigt even verder om de laterale rand van de mondholte heen naar boven, gaat langs de mediale kant van de nervus facialis verder en loopt tenslotte uit in de aanleg van de stapes. Deze uitbreiding bestaat uit hetzelfde zeer dichte mesenchym als de processus styloideus en onderscheidt zich van het weefsel van het stapesprimordium, dat veel minder dicht is (fig. 14).

Aan de achterkant van de uitloper van de mondholte is de toestand iets ingewikkelder. Er zijn hier twee organen, waarmee hij in nauw contact staat. Dit zijn de nervus glossopharyngeus en een massa dicht mesenchym, die opzij van de negende en de tiende hersenzenuw begint en zich naar lateraal voortzet tot aan de huid. Deze massa weefsel, die waarschijnlijk het primordium van enige spieren is, o.a. van de musculus sternocleidomastoideus, loopt in dezelfde richting als de nervus glossopharyngeus, namelijk naar onder en vervolgens naar voren onder langs de uitloper van de mondholte en het blasteem van de processus styloideus. Zijn ondervooreinde eindigt om de achterrand van de tussen de kop en het hart gelegen spleet. Het dichte mesenchym van deze massa zet zich naar mediaal voort tussen de nervus glossopharyngeus en de achterkant van de uitloper van de mondholte. De zenuw is niet scherp van dit dichte weefsel gescheiden. Beide gaan vrij diffuus in elkaar over. Vaak ziet men een klompje dicht mesenchym midden tussen een groep zenuwvezels liggen en ook wel verdwaalde zenuwvezels in het mesenchym.

Het epitheel van de achterwand van de uitstulping toont typische plaatse-lijke verschillen (fig. 20). Wij kunnen daar drie epitheelgebieden onderscheiden. Eerst het epitheel van het onderste gedeelte van de achterwand van de uitstulping, het grootste gebied. Dan het aan de dorsale kant daarvan gelegen epitheel, dat op de rand, waar de mondholte naar beneden ombuigt, ligt. En tenslotte het epitheel van het aan de uitloper hangende uitsteeksel.

Van deze drie epitheelgebieden zullen wij het laatstgenoemde het eerst behandelen. Dit, het epitheel van het uitsteeksel, is een massieve streng, die in zijn centrum blauw gekleurd is. Het ligt in de reeds genoemde, opzij van de nervus glossopharyngeus en de nervus vagus gelegen massa dicht mesenchym. Op de meeste plaatsen is het gescheiden van het mesenchym er omheen, maar dit is een kunstmatige scheiding, door schrompeling ontstaan. Op sommige plaatsen zit het gedeeltelijk aan het mesenchym vast. Daar is geen

blauwe lijn of andere grens tussen epitheel en mesenchym te vinden.

Het tweede epitheelgebied, het epitheel van de rand waar het monddak in de achterwand van de achter de processus styloideus gelegen uitloper overgaat, varieert nogal in dikte en in duidelijkheid van begrenzing ten opzichte van het mesenchym. Deze veranderingen zijn zeer onregelmatig. Het mesenchym aan deze rand is een overgangszone. Het is de overgang tussen het vrij losse mesenchym van het stapesgebied en het dichte mesenchym achter het onderste deel van de uitloper van de mondholte.

Het epitheel van het eerste gebied, het meer ventraal gelegen epitheel van de achterwand van de uitloper is zeer dik (meer dan 20μ). Het zet zich naar lateraal voort tot even voor de laterale rand van de uitloper en naar ventraal tot even voorbij de onderrand daarvan. Het is soms begrensd door een blauwe lijn, soms door een onregelmatige blauwe zone. Het epitheel zelf valt op doordat het vele vacuolen bevat. Deze vacuolen, die verderop nader besproken zullen worden, zijn te zien als witte plekken tussen de gekleurde kernen. In dit epitheelgebied liggen deze vacuolen en de kernen zeer rommelig door elkaar en de rangschikking ervan wisselt in iedere coupe.

Het laatstgenoemde epitheelgebied bezit enige overeenkomst met het onder de naam thymus II door Scothorne (1957) bij vogels beschreven orgaan, dat aan de aborale kant van de tweede kieuwzak lag. De ligging en de celstructuur van het door ons beschreven gebied lijken op die van de eerste stadia van dit thymusprimordium bij vogels. Dit orgaan zou de histologische kenmerken vertonen, die bij de eerste ontwikkelingsstadia van de thymus te vinden zijn; het gaat evenwel te gronde voordat de differentiatie voltooid is.

Onder dit epitheel ligt een zeer dicht mesenchym, dat deel uitmaakt van de reeds genoemde dichte mesenchymmassa, die opzij van de nervus glossopharyngeus ligt, het primordium van o.a. de M. sternocleidomastoideus, en waarvan een mediale uitloper ervoor ligt. Dit dichte mesenchym zet zich naar mediaal voort in een bij de derde kieuwboog behorende blasteemkern, die ongeveer 15 coupes verder als een op de processus styloideus gelijkende ronde streng te zien is.

F. Vacuolen in het epitheel

De zojuist besproken vacuolen zijn op vele plaatsen in het embryonale epitheel te vinden. In dit stadium vinden wij dit verschijnsel nog maar op enkele plaatsen, zoals het hierboven behandelde epitheelgebied, de tong en nog enige andere plaatsen. Veel duidelijker en uitgebreider wordt het in oudere

embryonen. Zo is bij 47 mm het gehele ectoderm zo gevormd.

Men ziet in zulke gevallen een epitheel, dat gedeeltelijk met kernen opgevuld wordt en voor de rest uit lichte plekken bestaat, die door donkerder schotten van elkaar gescheiden zijn (fig. 21 en 22). Op het eerste gezicht is men geneigd deze lichte plekken als cellichamen en de schotten als celgrenzen te beschouwen. Bij nadere bestudering blijkt echter, dat juist de schotten het cytoplasma vormen. Deze zijn namelijk continu met de vlak om de kernen heen gelegen substantie, die in ieder geval uit cytoplasma moet bestaan. De kernen liggen meestal op de randen waar verschillende schotten samenkomen. De witte plekken zijn ruimten die aan alle kanten door schotten omgeven zijn. Zij zijn gevuld met een substantie die zich niet kleurt en die dus iets anders is dan het cytoplasma. Het zijn dus vacuolen.

Het blijkt dus dat het embryonale epitheel op de plaatsen waar het met deze vacuolen opgevuld is, in structuur verschilt van het volwassen epitheel. In plaats van een mozaiek van dicht tegen elkaar aan liggende massieve cellen, vinden wij een schuimstructuur, met hier en daar op de knooppunten van de uit cytoplasma bestaande schotten van het schuim een kern. Het is natuurlijk mogelijk, dat het verschil met de volwassen toestand niet zo groot is en dat dit soort embryonale epitheel toch uit dicht tegen elkaar aan liggende cellen bestaat, waarbij iedere cel uit een kern en een vacuole bestaat en waarbij de celgrenzen in de schotten lopen. Dit is echter niet met het gewone microscoop te verifiëren, zodat wij niet hebben kunnen uitmaken, of hier sprake is van intracellulaire of intercellulaire vacuolen. Het is niet mogelijk om, alleen op grond van hetgeen met het gewone microscoop waar te nemen is, de cytoplasma-schotten als celgrenzen te beschouwen.

G. Tonggebied

Het laatste gedeelte van de reconstructie, dat wij zullen bespreken, is het tonggebied. In het vorige hoofdstuk hebben wij laten zien, dat het tonggebied in deze stadia topografisch van groot belang is, omdat het deel van de mondholte lateraal ervan en achter de tuba auditiva in deze periode gaat verdwijnen. Het bleek toen, dat het boven de tong gelegen gedeelte van de mondholte bleef bestaan en zich zelfs uitbreidde, doordat er langs de voor- en de zijrand van de tong een epitheelrand in het mesenchym naar binnen groeide, de sulcus alveolaris. Om die redenen leek het ons nuttig ook het tonggebied histologisch te beschrijven.

In dit stadium is de tong een lage mesenchymheuvel op de bodem van de mondholte, die zeer vaag begrensd is. Aan de voorkant ervan ligt een heel on-

diepe groeve. Deze zet zich voort langs de laterale rand van de tong, maar wordt dan zo ondiep, dat hij bijna niet meer te zien is. Dit is de, zich in zijn eerste stadium van ontwikkeling bevindende sulcus alveolaris. Verder naar achter wordt deze groeve weer dieper en gaat over in een niet erg diepe uitloper van de mondholte naar onder, die tegenover de impressio cochlearis ligt. Hammar noemt dit de processus inferior van de eerste kieuwzak. Vanaf de processus inferior loopt een ondiepe groeve naar mediaal, tot de mediaanlijn. Deze groeve is niet de achtergrens van het tonggebied. In de mediaanlijn vinden wij er namelijk een dieper gedeelte in, het foramen caecum. Resten van de ductus thyreoglossus zijn echter niet te vinden. *Deze groeve geeft de grens aan tussen het mesenchym van de eerste en dat van de tweede kieuwboog.* Er achter is nog niets van een tongvorming te zien. Alleen het voorste deel van de tong heeft zich in dit stadium enigszins ontwikkeld.

Histologisch is er aan de groeven om het tonggebied niet veel bijzonders te zien. Het epitheel ervan verschilt zeer weinig van het op enige afstand daarvan gelegen epitheel; evenmin vinden wij bij deze groeven een duidelijke verandering in de structuur van het mesenchym. Alleen de groeve, die het voorste deel van de tong achter begrenst, heeft een iets dikker epitheel. Het epitheel van de rest van de tong is dik (meer dan 20μ). Op vele plaatsen mist het een basale grens. De localisatie van deze plekken zal verderop besproken worden. Het mesenchym eronder is nog zeer weinig gedifferentieerd. Het is nog niet mogelijk het mesenchym van de latere omgeving van de tong histologisch van het latere tongmesenchym te onderscheiden. Topografisch kan men hen slechts door de hierboven beschreven groeven van elkaar onderscheiden; in het mesenchym is een topografisch onderscheid nog niet mogelijk. Onder het epitheel ligt een laag dicht mesenchym, zowel onder het binnen de groeve gelegen epitheel, als onder het epitheel daarbuiten. Dit mesenchym is vlak onder het epitheel het dichtst en wordt iets verder ventraal minder dicht. Nog verder ventraal, om de nervus hypoglossus is het weer zeer dicht. De tongvorming is hier nog in een beginstadium. Alleen omdat het door enkele zeer ondiepe groeven omgeven is, kan hier van een tonggebied gesproken worden.

Een deel van het epitheel van dit gebied is zeer onduidelijk begrensd ten opzichte van het onderliggende mesenchym. Het is een aanéengesloten gebied en omvat de latere tongpunt. Men ziet daar een dichte massa kernen, die bij het lumen begint en zich dan voortzet naar de diepte. Het is niet mogelijk te zien wat epitheel en wat mesenchym is. Er is alleen één zeer onduidelijk verschil. De bovenste laag van de celmassa, het deel dat waarschijnlijk epi-

theel is, is een heel klein beetje blauwer dan de rest. Het begrensde epitheel ziet er anders uit. De basale grens is daar een duidelijke blauwe lijn. Tussen de epitheelkernen liggen enige vacuolen. De meeste daarvan liggen aan de basale kant van het epitheel. Hierdoor ligt er daar boven de basaalmembraan een lichte laag, die de epitheel-mesenchymscheiding duidelijker maakt.

HOOFDSTUK IV

DE KIEUWBOOGONTWIKKELING EN ENKELE ANDERE, VOOR HET 10 mm-STADIUM OPTREDENDE VERSCHIJNSELEN, DIE DE VORMING VAN HET MIDDENOOR VOORBEREIDEN

A. Inleiding

Nadat wij in het vorige hoofdstuk enige histologische verschijnselen behandeld hebben, die in de omgeving van de mondholte van een menselijk embryo van 10 mm te vinden zijn, zullen wij in dit hoofdstuk nader ingaan op de vraag, hoe deze verschijnselen ontstaan en zich ontwikkelen.

Een van de problemen, die in dit hoofdstuk ter sprake komen, betreft het ontstaan van het kieuwboogstelsel, dus van de kieuwbogen met de daartussen liggende kieuwzakken en -spleten. Het zal blijken, dat daarbij verschillende van de in het vorige hoofdstuk besproken verschijnselen betrokken zijn. Bij het onderzoek van dit probleem zijn wij uitgegaan van het werk van Goronowitz (1893), Platt (1897), Landacre (1922) en Hörstadius (1950) (zie hoofdstuk I), waarin gewezen werd op de nauwe samengang tussen de kieuwbogen en het uit de crista neuralis ontstane mesectoderm. Verder zullen wij in dit hoofdstuk nader ingaan op de structuur van het epitheel en het mesenchym en op het binnendringen van epitheelranden in het mesenchym.

Deze verschijnselen hebben wij bestudeerd aan ratten- en mensenembryonen; rattenembryonen werden gebruikt omdat wij niet de beschikking hadden over voor ons onderzoek geschikte menselijke embryonen, kleiner dan 10 mm. De volgende embryonen werden bestudeerd:

Serie	Kopstuitlengte	Snijrichting	Coupedikte	Kleuring
MUS MUSCULUS				
3	6 somieten	Tr.	10 μ	H.E.
MUS NORVEGICUS ALBINUS				
90	8 somieten	Tr.	10 μ	H.E.
90	9 somieten	Sag.	10 μ	H.E.
33	13 somieten	Tr.	10 μ	H.E.
25	4 mm	Tr.	10 μ	H.E.
16	4,5 mm	Tr.	10 μ	H.E.
62	5,5 mm	Tr.	10 μ	Bodian
36	6,5 mm	Tr.	10 μ	H.E.
64	7 mm	Tr.	10 μ	Bodian
83	8 mm	Tr.	10 μ	Azan
88	9 mm	Tr.	10 μ	H.E.
HOMO				
17	10 mm	Sag.	10 μ	Azan
39	11,5 mm	Sag.	10 μ	H.E.
8	15 mm	Tr.	10 μ	H.E.
9	17 mm	Tr. en Sag.	10 μ	H.E.
34	19 mm	Tr. en Sag.	10 μ	H.E.

Aangezien rattenembryonen altijd iets verder ontwikkeld zijn dan menselijke embryonen van dezelfde grootte, hebben wij zo een min of meer aaneengesloten reeks.

B. Eerste en tweede kieuwbooggebied

In het vorige hoofdstuk hebben wij een in het mesenchym gelegen grens besproken, die twee mesenchymgebieden van elkaar scheidde. Deze gebieden waren het boven de impressio cochlearis gelegen stapesgebied en het boven het mediale gedeelte van het monddak gelegen paraxiale mesenchym. Deze grens kenmerkte zich door een zeer plotselinge verandering in de structuur van het mesenchym. De overgang tussen deze twee gebieden kon men als een duidelijke lijn in de coupes zien. Deze lijn was ook in hogere en lagere coupes te vinden, zodat er hier dus sprake was van een grensvlak.

Deze grenzen in het mesenchym, zoals wij die bij het stapesgebied konden vinden, zijn ook in verschillende andere menselijke series, o.a. in serie 8 (15 mm) en serie 34 (19 mm), series waarvan wij de mondholtte reconstrueerden, te vinden. Het duidelijkst waren zij te zien in serie 39, een menselijk embryo van 11,5 mm (fig. 32-34). In deze serie konden wij een stapesgebied terugvinden, dat door eenzelfde soort grens in het mesenchym, als in serie 17 (de in het vorige hoofdstuk besproken serie) van de omgeving gescheiden

was. In deze serie was bovendien duidelijk vast te stellen, dat dit gebied niet aan alle kanten begrensd is, maar deel uitmaakt van een wel aan alle kanten begrensd groter gebied. Dit grotere gebied liep van de zijkant van de kop onder langs de mondholtte naar de mediaanlijn en ontmoette daar het overeenkomstige gebied van de andere kant. Het stapesgebied is een zich langs het monddak uitstrekkende uitloper van dit grotere gebied. Omdat in het grotere gebied het primordium van de processus styloideus voorkomt en dat van de stapes, hebben wij aangenomen, dat dit volledig begrensde gebied het mesenchym van de tweede kieuwboog omvat. In deze serie komt dus een tweede kieuwbooggebied voor, waarvan het mesenchym bijeen blijft en zich niet vermengt met dat van andere gebieden. Tevens was in deze serie een door dergelijke vlakken begrensd eerste kieuwbooggebied te vinden.

Deze kieuwbooggebieden ontstaan reeds zeer vroeg. In de jongste door ons onderzochte rattenserie (serie 90; 8 somieten), waar de voordarm net gevormd was, de kromming van de hartbuis net begonnen, maar de neurale buis in het kopgebied nog geheel open, konden wij reeds een eerste en een tweede kieuwbooggebied onderscheiden. Het eerste kieuwbooggebied is daar een terzijde van de mondbocht gelegen massa dicht mesenchym (fig. 23 en 26). Ventraal grenst deze massa aan het parietale coelomepitheel van de pericardholte, rostraal aan het gebied van het oog en aan het neusgebied. Aan de dorso-mediale kant ervan ligt veel losser weefsel, het paraxiale mesenchym, dat zich onderlangs het centrale zenuwstelsel uitstrekt. Aboraal is het begrensd door het entoderm, dat daar de eerste kieuwzak gevormd heeft. Het dichte mesenchymgebied ligt direct tegen het ectoderm aan. In dorsale richting zet dit dichte mesenchym zich in een dunne laag langs het ectoderm voort tot aan de crista neuralis. Deze verbinding is nogal dun en in oudere series niet meer terug te vinden. Hiermede is het waarschijnlijk, dat het eerste kieuwbooggebied op dezelfde manier ontstaan is als het tweede. Dit laatste gebied zien wij in deze serie in zijn allereerste ontwikkelingsstadium. Het is hier nog niets meer dan een verdikking van de crista neuralis (fig. 25).

In de volgende serie (serie 33; 3 mm, 13 somieten), heeft het tweede kieuwbooggebied zich uit de crista neuralis losgemaakt en zich langs het ectoderm naar ventraal verplaatst. Aan de dorsale kant ervan kunnen wij dan nog een dunne band dicht mesenchym langs het ectoderm naar de crista neuralis zien lopen, hetzelfde beeld als het eerste kieuwbooggebied in de vorige serie te zien gaf (fig. 27).

Door deze verplaatsing is het tweede kieuwbooggebied lateraal van het entoderm van de mondholtte komen te liggen, tussen het entoderm en het ecto-

derm in. Het ectoderm ligt lateraal ervan, het entoderm mediaal en als eerste en tweede kieuwzak ook nog rostraal en aboraal ervan. Deze epitheliën begrenzen het gebied dus aan vier kanten. Ook dorsaal is het gebied duidelijk begrensd. Behalve lateraal langs het ectoderm, waar, zoals wij gezien hebben, het gebied doorloopt naar de crista neuralis, grenst het aan deze kant aan een veel losser mesenchym, het paraxiale mesenchym, dat onder het centrale zenuwstelsel ligt en dat opzij daarvan zich naar dorsaal voortzet. In de vorige serie lag dit weefsel alleen ventraal van het centrale zenuwstelsel. De ruimte lateraal daarvan werd toen door het primordium van het tweede kieuwbooggebied ingenomen, dat toen veel meer dorsaal lag. Tussen dit losse mesenchym en dat van het tweede kieuwbooggebied ligt een duidelijke grens (fig. 27 en 28), gekenmerkt door een plotseling veranderen van de mesenchymstructuur, namelijk van de onderlinge rangschikking van de cellen en van de dichtheid ervan, en die wij vrij lang in latere series terug kunnen vinden. Het is dezelfde grens, die in het menselijk embryo van 10 mm (serie 17) het stapesgebied dorsaal en mediaal begrenste (fig. 13-17). In menselijke embryonen kunnen wij deze grens nog lange tijd terugvinden.

Wij menen op grond van deze waarnemingen te mogen aannemen, dat zich uit de crista neuralis mesenchymmassa's losmaken, die zich vervolgens naar ventraal verplaatsen en op de plaats van de kieuwbogen komen te liggen. Het blijkt hieruit, dat de crista neuralis niet alleen de kopganglionen vormt, maar ook sterk bijdraagt aan de vorming van de kieuwbogen. Dit komt overeen met de vondsten van Landacre en Hörstadius (zie hoofdstuk I). Uit het vervolg van dit hoofdstuk zal echter blijken, dat ook nog mesenchym van andere oorsprong in de kieuwbogen terechtkomt.

C. Begrenzing van de kieuwbooggebieden

Op grond van de gegevens uit de literatuur over de localisatie van het mesectoderm en van het mesentoderm, nemen wij aan, dat het aan de dorsomediale kant van het tweede kieuwbooggebied gelegen grensvlak het tot het mesentoderm behorende paraxiale mesenchym van het voor een groot gedeelte uit mesectoderm bestaande kieuwbooggebied scheidt. Het grensvlak wordt hier waarschijnlijk te voorschijn geroepen, doordat twee mesenchymgebieden van verschillende oorsprong en verschillende eigenschappen elkaar raken. Dat wij hier met twee soorten mesenchym met verschillende eigenschappen te maken hebben, wordt aangetoond door een verschijnsel, dat wij in een rattenembryo van 5 mm, met PAS gekleurd, opmerkten. Het opzij van de chorda gelegen paraxiale mesenchym zat daar vol met PAS-positieve bolletjes, die vlak om de

chorda het dichtst opeen lagen. In de kieuwboogmassa's kwamen deze bolletjes niet voor. Wij vonden hen slechts aan één kant van het grensvlak tussen deze mesenchymgebieden.

In de door ons onderzochte series, zowel bij ratten- als bij menselijke embryonen, valt de duidelijkheid van dit grensvlak op. Het lijkt, alsof de aan weerskanten van een dergelijk grensvlak gelegen mesenchymcellen zich niet vermengen. Dit grensvlak blijft lange tijd zichtbaar; het is nog duidelijk terug te vinden in menselijke embryonen van 19 mm. Omdat in dat stadium de topografische verhouding van de verschillende groepen cellen in de kop reeds vast ligt en omdat bij de verdere differentiatie niet meer de plaats, maar vooral de structuur van de cellen verandert, nemen wij aan, dat ook later de aan weerskanten van een dergelijk grensvlak gelegen cellen zich niet meer vermengen.

Aan de dorsale kant van de eerste kieuwboog is eveneens een grens te vinden, die veel op het hierboven beschreven grensvlak lijkt. Hij is daar echter minder scherp, het patroon van het mesenchym verandert minder plotseling, er is een soort overgangszone. Deze zone vormt de grens van het dorsale, maxillaire gedeelte van het eerste kieuwbooggebied. Met deze zone grenst de eerste kieuwboog aan verschillende andere mesenchymregionen, namelijk aan de dorsale en dorso-mediale kant aan het paraxiale mesenchym, aan de rostrale kant dorsaal aan het om het oog gelegen mesenchym, en wat meer ventraal aan het mesenchym om de neusplacoden, de processus frontonasalis. In een menselijk embryo van 11 mm (serie 39) konden wij de gehele grens terugvinden (fig. 32-34). Op sommige plaatsen is hij daar vervaagd, omdat de weefselstructuur aan weerskanten er van niet veel meer verschilt, maar op andere plaatsen, b.v. vlak boven het monddak, iets lateraal van de hypophyse is hij nog zeer duidelijk, omdat het weefsel van het eerste kieuwbooggebied daar veel dichter is dan het mediaal daarvan gelegen mesenchym.

Het blijkt dus, dat het eerste en het tweede kieuwbooggebied aan hun dorsale kant volledig begrensd zijn. In de illustraties van Broman (1897) zijn de duidelijkste gedeelten van deze grenzen te zien. In de tekst besteedt hij er echter geen bijzondere aandacht aan. Deze grensvlakken lopen tot aan het oppervlak door. Men kan dus zeggen, dat zij door entoderm en ectoderm omrand zijn.

Vanaf de randen van de grensvlakken in ventrale richting worden de kieuwbooggebieden in een rattenembryo van 3 mm (serie 33) een eind rondom door epitheel bekleed. De kieuwzakken en -groeven scheiden de kieuwbooggebieden in dat stadium volledig van elkaar. De gebieden worden dus omgeven door het ectoderm en door het entoderm van de mondbodem. Alleen aan de ventromediale kant zijn de kieuwbooggebieden niet duidelijk begrensd.

D. Onderlinge verhouding van ectoderm, entoderm, coelomepitheel en kieuwboogmassa's

Aan de ventrale kant van de kieuwbooggebieden is de situatie iets ingewikkelder, omdat wij daar ook nog met de truncus arteriosus en met het parietale coelomepitheel van het hart te maken hebben. Zowel het entoderm als het ectoderm liggen in de allervroegste stadia, voordat de kieuwboogmassa's zich ontwikkeld hebben, direct tegen dit coelomepitheel aan. Slechts tussen het entoderm en het ectoderm treffen wij een dunne plaat dicht mesenchym, die aan de ventrale kant overgaat in het coelomepitheel en naar dorsaal in het lossere paraxiale mesenchym. Wij kunnen dit gebied goed zien in het 6 somieten-stadium (fig. 24). Deze plaat is in voorachterwaartse richting overal even dik. Er komen geen kieuwgroeven in voor. Pas even later, als de uit de crista neuralis zich ontwikkelende kieuwboogmassa's zich langs het ectoderm naar ventraal gaan verplaatsen en op de plaats van deze mesenchymplaat komen te liggen, ontstaan de kieuwgroeven. Omdat er dan niets meer van deze mesenchymplaat terug te vinden is, nemen wij aan, dat het mesenchym ervan opgaat in het mesectoderm van de kieuwboogmassa's. De kieuwbooggebieden bestaan dus behalve uit mesectoderm ook uit mesentoderm, afkomstig van de zich eerst opzij van de mondholte bevindende mesenchymplaat.

De zo ontstane kieuwbooggebieden liggen tussen het ectoderm en het entoderm en grenzen ventraal aan het coelomepitheel (serie 90; 8 somieten, fig. 26). Daarna groeien zij naar mediaal verder tussen het entoderm en het coelomepitheel door, dus onder langs de mondholte. Terwijl de kieuwbogen naar mediaal groeien gaat zich in het mediale gebied onder de mondholte, tussen het coelomepitheel en de mondbodem, om de truncus arteriosus en de kieuwboogarterien een zeer los mesenchym vormen. Ten opzichte van dit losse mesenchym is het dichtere mesenchym van de kieuwbooggebieden niet duidelijk begrensd. Iets later, in serie 16 (4,5 mm) als het kieuwboogmesenchym verder mediaal gekomen is, liggen het losse weefsel om de truncus arteriosus en het dichtere kieuwboogmesenchym gedeeltelijk door elkaar. Aangezien dit mesenchym afkomstig is uit het coelomepitheel, pleit dit voor de reeds door Platt (1897) geuite veronderstelling, dat ook het coelomepitheel aan het kieuwboogmesenchym bijdraagt. Een ander argument hiervoor is het feit, dat het kieuwboogmesenchym vaak, bijvoorbeeld in rattenembryonen van 8 somieten, onduidelijk begrensd is ten opzichte van het coelomepitheel. Ook de mesodermplaat, die in zeer vroege stadia op de plaats ligt, waar later de kieuwbogen komen te liggen en die waarschijnlijk in de kieuwbogen wordt opgenomen, is een voortzetting van het coelomepitheel. Naarmate de em-

bryonen ouder worden zien wij het dichte mesenchym van de kieuwbooggebieden zich onder de mondholte verder naar mediaal verplaatsen, terwijl daarvoor het gebied met het zeer losse weefsel om de vaten, tussen het entoderm en het coelomepitheel steeds smaller wordt. De overgangszone, waar het kieuwboogmesenchym in het losse mesenchym overgaat, blijft bestaan, maar verplaatst zich ook naar mediaal. Deze verplaatsing is vóór het verst gevorderd. Wij hebben eerder al gezien, bij het embryo van 3 mm (serie 33) en bij serie 90 (8 somieten) dat ook daar het eerste kieuwbooggebied verder ontwikkeld was dan het tweede. Het blijkt dus, dat de voorste kieuwbooggebieden zich het eerst ontwikkelen.

Terwijl de kieuwbooggebieden zich naar mediaal verplaatsen en de kieuwboogarterien hierdoor steeds meer in het dichte mesenchym komen te liggen, treedt er ook een verplaatsing op van de arteriële pool. Dit is de bekende verschuiving daarvan naar caudaal. De truncus arteriosus namelijk, die in serie 33 ter hoogte van de eerste kieuwboog lag, ligt in serie 16 (4,5 mm) in de buurt van de tweede en derde kieuwboog. Hij schuift dus geleidelijk naar achter en ligt steeds ter hoogte van de sterkst ontwikkelde kieuwboogarterie.

E. Epitheelgroeven

De ligging van de genoemde mesenchymmassa's komt precies overeen met de ligging van de kieuwbogen, zoals die in de vroegere literatuur beschreven werd. Men begrensde de kieuwbogen toen aan groeven in het ectoderm en het entoderm. Deze groeven liggen niet alleen tussen de bogen in, waar zij de kieuwgroeven vormden, maar ook, zij het dan minder diep, onder meer in ectoderm en entoderm aan de dorsale kant van de bogen. *Het is ons nu gebleken, dat die groeven precies samenvallen met de plaatsen waar de grensvlakken tussen de verschillende mesenchymgebieden het oppervlak bereiken.* Op de lijnen, waar dit contact plaats heeft, is het epitheel iets dikker dan aan weerskanten ervan. Het epitheel, zowel het entoderm als het ectoderm, groeit daar als een wig een eindje het mesenchym in. Aan het oppervlak van het epitheel is daar ook altijd een groeve te zien, die echter, omdat het epitheel op het diepste punt daarvan altijd juist het dikst is, minder diep is dan de wig. Het mesenchym aan weerskanten van zo een groeve puilt altijd wat uit en steekt zo met het epitheel dat het bedekt een eindje boven de bodem van de groeve uit. Dit is duidelijk waar te nemen aan de binnenkant van de tweede kieuwboog in het 4,5 mm-stadium (fig. 28). Daar vinden wij precies waar het grensvlak, dat het tweede kieuwbooggebied naar dorso-mediaal begrenst, het entoderm bereikt, een duidelijke epitheliale wig. Op deze wig is het epitheel iets dikker dan

aan weerskanten ervan. Ook verandert het epitheel op die wig van richting. Het aan de ene kant ervan gelegen epitheel loopt naar mediaal langs het monddak onderlangs het paraxiale mesenchym, waarin de dorsale aorta ligt. Het epitheel aan de andere kant ervan loopt naar ventraal en enigszins naar mediaal langs het kieuwboogmesenchym aan de onderzijkant van de mondholte. Het epitheel gedraagt zich dus bij een grensvlak in het mesenchym anders dan op andere plaatsen.

Wij kunnen dit soort groeven op vele plaatsen vinden. *De kieuwzakken en -spleten zijn de sterkst ontwikkelde vormen ervan.* Daar groeien namelijk, zodra de eerste kieuwboogmassa opzij van de mondholte is aangekomen en zich met een gedeelte van de daar reeds aanwezige mesodermplaat heeft vermengd, ectoderm en entoderm tussen deze kieuwboog en de daarachter liggende rest van de mesodermplaat het mesenchym binnen tot zij elkaar bereiken. De eerste kieuwboog is dan door de eerste kieuwgroef en kieuwzak van de rest van de mesodermplaat gescheiden. Als even later de tweede kieuwboogmassa afgedaald is en zich met het vlak achter de eerste kieuwzak en -groef gelegen deel van de mesodermplaat vermengd heeft, ontstaan de tweede kieuwzak en kieuwgroef op dezelfde manier. In een wat later stadium van de ontwikkeling raken de tussen de kieuwbogen liggende epitheelranden weer los van elkaar en gaan zich uit het mesenchym terugtrekken. De kieuwbogen komen dan direct aan elkaar te grenzen en ertussen, vooral tussen de eerste en de tweede, zijn dan grensvlakken zichtbaar (fig. 34 en 36).

In het ectoderm van de rug komen zulke groeven voor tussen de somieten in. Hier zijn zij echter nogal ondiep. De in een vorig hoofdstuk besproken groef, die zich opzij van de tong gaat ontwikkelen, is eveneens een voorbeeld ervan. Deze ontstaat als het tonggebied en het mesenchym lateraal ervan zich ten opzichte van elkaar beginnen te differentiëren. Als een heel belangrijk voorbeeld ervan kunnen wij tenslotte nog de groef beschouwen, die het hartgebied van de onderkaak losmaakt. In zeer vroege stadia, zoals het rattenembryo, serie 90, grenst het parietale coelomepitheel van het rostrale deel van de pericardholte direct aan het entoderm van de voordarm en verder naar voren, na de membrana buccopharyngea, aan het ectoderm. Even later, als de mesenchymmassa's van de kieuwbogen het coelomepitheel bereiken en dan verder naar mediaal groeien, gaat het ectoderm op de lijn, waar het van het coelomepitheel van het pericard op het kieuwboogweefsel overgaat, een wig en een groef vormen. Deze groef nu wordt steeds dieper en gaat van lateraal naar mediaal en van voor naar achter de mesenchymmassa's van de kieuwbogen van het coelomepitheel losmaken en scheidt zo het gebied, waar

de onderkaak uit zal ontstaan, van het hart (fig. 26, 27 en 29). Het ingroeien van de coeloomholte in de buik tussen de verschillende organen, waardoor deze beweeglijk ten opzichte van elkaar worden, lijkt hier ook erg veel op.

F. Conclusies betreffende het kieuwboogsysteem

Op grond van het voorafgaande menen wij, dat er bij het ontstaan van het kieuwboogsysteem verschillende factoren een rol spelen. In de eerste plaats het feit, dat het mesenchym van de kop van verschillende plaatsen afkomstig is. Verder dat mesenchymgebieden soms de neiging hebben grensvlakken tussen zich in te vormen. Tenslotte het feit, dat het epitheel de neiging heeft langs zulke grensvlakken in het mesenchym naar binnen te groeien.

Het mesectoderm van de kieuwbogen ontstaat als afzonderlijke strengen uit de crista neuralis. Uit de laatste ontstaan mesenchymmassa's, die gedeeltelijk de kopganglionen vormen en gedeeltelijk mesenchym voor de kieuwbooggebieden leveren. Een andere bron van het kieuwboogmesenchym is de in zeer vroege stadia opzij van de mondholte tussen ectoderm en entoderm liggende mesodermplaat, die het coelomepitheel met het paraxiale mesenchym verbindt. Verder voegen het coelomepitheel en waarschijnlijk het ectoderm nog cellen aan het kieuwboogmesenchym toe. Het uit de crista neuralis afkomstige gedeelte is er echter verantwoordelijk voor, dat uit dit alles niet één van voor naar achter doorlopende, opzij van de mondholte gelegen weefselmassa ontstaat, maar dat het verschillende achter elkaar gelegen gescheiden kieuwbogen worden. Het is namelijk de enige van de bronnen, die aan het kieuwboogmesenchym bijdragen, die reeds voor het bestaan van de kieuwbogen uit achter elkaar liggende gescheiden delen bestaat. Het feit, dat de kieuwbogen van elkaar gescheiden zijn, maakt, dat het epitheel op de ertussen liggende grensvlakken naar binnen kan groeien. Hierdoor ontstaan de kieuwzakken en kieuwgroeven. Deze eigenschap van het epitheel is er waarschijnlijk ook verantwoordelijk voor, dat het ectoderm tussen de kieuwbooggebieden en het parietale coelomepitheel van het hart naar binnen groeit. Hierdoor raken de kop en het hart los van elkaar.

G. Betekenis van de epitheelranden voor de morfogenese van het middenoor

De hierboven genoemde voorbeelden van epitheelranden kwamen daarin overeen, dat zij allen naar binnen groeiden, waar een grensvlak tussen twee mesenchymgebieden het oppervlak bereikte. Dit was onder meer het geval bij de kieuwzakken en kieuwspleten en bij de groef tussen de kop en het hart.

Toch groeien niet alle epitheelranden langs een duidelijk, reeds aanwezig grensvlak naar binnen.

Dit is te zien bij de ontwikkeling van rattenembryonen in de periode van 4 tot 8 mm. Zo vinden wij in serie 16 (4,5 mm) een mondholte, aan de wand waarvan wij duidelijk twee gedeelten kunnen onderscheiden (fig. 28). Ten eerste de naar het centrale zenuwstelsel ziende wand, die wij het monddak zullen noemen. Het epitheel is daar dun en grenst aan het zeer losse onder om de neuraalbuis heen gelegen paraxiale mesenchym. De laterale rand van het monddak is gelegen waar het grensvlak tussen het laatstgenoemde mesenchym en de kieuwboogmassa's het entoderm bereikt. Het epitheel dringt daar met een niet al te diepe wig het mesenchym binnen. Vlak boven het epitheel van het monddak, juist mediaal van dit grensvlak, ligt de dorsale aorta. Na de zijrand van het monddak verandert het epitheel van de mondholte van richting en loopt eerst naar ventromediaal en later steeds meer naar mediaal. Dit gedeelte van de wand van de mondholte, het van het centraal zenuwstelsel afgekeerde deel daarvan, zullen wij mondbodem noemen. Het epitheel is daar dik en grenst aan het mesenchym van de kieuwbogen en aan de truncus arteriosus. De laterale rand van de mondholte is hier dus een ondiepe groeve in het epitheel juist lateraal van de dorsale aorta. De kieuwbogen grenzen hier dus alleen aan de mondbodem. Nu is dit in iets oudere embryonen, in het 7 mm-stadium, niet meer het geval. De zijrand van de mondholte ligt daar een flink eind lateraal van de dorsale aorta en een deel van het kieuwboogmesenchym grenst dan aan het monddak. Bij nader onderzoek blijkt, dat dit een nieuwe rand is, want de *vroegere zijrand* die op de plaats waar het grensvlak tussen de tweede kieuwboog en het paraxiale mesenchym het monddak bereikte, gelegen was, is hier ook nog aanwezig, maar ligt hier mediaal van de nieuwe zijrand.

Bij onderzoek van rattenembryonen van 4-7 mm blijkt, dat zich in de tweede kieuwboog iets ventraal van de vroegere zijrand van de mondholte een epitheliale groeve is gaan ontwikkelen. Deze groeve, het rostrale gedeelte van de in het tweede hoofdstuk besproken sulcus tympanicus posterior, is in het begin zeer ondiep en beslaat dan een vrij brede zone van de wand van de mondholte (fig. 28). Langzamerhand wordt de groeve dieper en tegelijk daarmee wordt de zone van de wand van de holte, die zij omvat, minder breed. Vervolgens gaat zich het epitheel van het diepste deel van de groeve verdikken en als een rand het mesenchym binnendringen (fig. 29). Door dit alles vinden wij met 7 mm een scherpe epitheelrand, die een heel eind in de tweede kieuwboog gedrongen is en lateraal van de vroegere zijrand van de mondholte is komen

te liggen (fig. 30). Door deze rand kunnen wij nu aan de tweede kieuwboog twee gedeelten onderscheiden, een gedeelte dat aan de dorsale kant van de mondholte is komen te liggen, het stapesgebied, en een ander gedeelte, dat nog steeds aan de ventrale kant van de holte ligt.

Wij hebben hier dus weer te maken met een epitheelrand, die in het mesenchym naar binnen groeit en die zo een groeve in de wand van de mondholte doet ontstaan. Toch verschilt dit proces in enkele opzichten van de hierboven beschreven gevallen, waar het epitheel met een scherpe rand langs een in het mesenchym gelegen grensvlak naar binnen groeide. Het verschil is in de eerste plaats gelegen in de wijze, waarop de groeve zich ontwikkelt. Terwijl in de hierbovengenoemde gevallen het epitheel alleen actief was in een smalle zone, gelegen aan weerskanten van de plaats waar een grensvlak het epitheel bereikte, beslaat de groeve hier in zijn eerste ontwikkelingsfase juist een zeer brede zone. De groeve is dan nog zeer ondiep. Pas geleidelijk aan begint hij dieper te worden en tegelijkertijd wordt de zone, die hij beslaat smaller. Pas in de latere fasen van de ontwikkeling van de groeve gaat het epitheel zich verdikken. Vrij laat krijgen wij dezelfde toestand als in de hierboven beschreven gevallen, namelijk een smalle, scherpe rand met verdikt epitheel, die in het mesenchym binnendringt. Ook de toestand van het mesenchym verschilt hier van de hierboven beschreven gevallen. Dáár was er een duidelijk grensvlak dat het epitheel bereikte. Hier is er eerst geen enkel verschil tussen het aan weerskanten van de groeve gelegen mesenchym. Pas als de groeve wat smaller geworden is, zien wij langzamerhand een verschil ontstaan tussen het aan weerskanten ervan gelegen mesenchym. Duidelijk wordt dit verschil pas als de groeve tot een scherpe epitheelrand geworden is.

Wij hebben hier te maken met een grenszone tussen twee mesenchymgebieden, die zich in verschillende richting gaan differentiëren. Deze is eerst nogal breed en wordt smaller naarmate het verschil tussen de twee gebieden groter wordt. De ontwikkeling van de groeve in de wand van de holte gaat parallel met de ontwikkeling van deze zone. De groeve wordt smaller en dieper, naarmate de grenszone smaller wordt. De groeve in de wand is echter vroeger zichtbaar dan het verschil in de structuur van het aan weerskanten ervan gelegen mesenchym. De eerder beschreven grensvlakken zijn te beschouwen als gevallen, waar de grenszone zeer smal is. Het verschil tussen de groeven daar en de groeve hier is, dat de fase van het grensvlak hier een eindtoestand is, waaraan een vrij lange voorbereidende periode voorafgaat, terwijl wij bij de kieuwbogen van den beginne af met een grensvlak te maken hebben. Op de nu beschreven manier ontstaan ook enkele andere epitheelranden, namelijk de sul-

cus alveolaris — op de grenszone tussen de tong en het mesenchym lateraal daarvan — en de tensor tympanigroeven, die in het volgende hoofdstuk behandeld zal worden.

Met het ontstaan van bovengenoemde groeven, het voorste deel van de sulcus tympanicus posterior, vinden wij bij 7 mm in de tweede kieuwboog twee gebieden met een verschillende mesenchymstructuur. Dit zijn het aan de dorsale kant van de groeven gelegen stapesgebied en de aan de ventrale kant van de groeven gelegen rest van de kieuwboog. Over deze ingroei van het entoderm in het weefsel van de tweede kieuwboog, vinden wij niet veel in de literatuur. Alleen Siebenmann schrijft iets over het stapesgebied. Hij spreekt dan van een aan de dorsale kant van de mondholte gelegen deel van de eerste en tweede kieuwboog. Hij spreekt echter niet over het ontstaan van die situatie. Histologisch is aan deze ingroeïende rand weinig te zien. Hij verschilt niet van de randen in andere delen van de mondholte (fig. 30).

Deze ingroei is een van de belangrijkste momenten uit de middenoorontwikkeling. Het gedeelte, dat hierdoor aan de mondholte toegevoegd wordt, wordt later het cavum tympani. Dit laatste is namelijk het deel van de mondholte, dat aan het stapesgebied grenst. In het volgende hoofdstuk, als wij het stapesgebied bespreken, zullen wij hier uitvoeriger op ingaan.

Ook in het eerste kieuwbooggebied ontwikkelen zich dergelijke groeven. Eén daarvan, de sulcus tubotympanicus, ontstaat in het gedeelte van de kieuwboog, dat aan de tweede kieuwboog grenst, ongeveer op dezelfde hoogte als de sulcus tympanicus posterior en is te beschouwen als de voorzetting naar rostraal daarvan. Deze groeven dringt niet diep in de kieuwboog door, slechts een klein gedeelte van de kieuwboog komt aan de dorsale kant van het entoderm te liggen. *Hierin ontstaat later het crus longum van de incus.* De eerste kieuwboog wordt echter min of meer in tweeën gedeeld door een ectodermale groeven, de sulcus buccalis, die hem in een maxillair en een mandibulair gedeelte scheidt. Deze groeven, een uitgroeiing van de mondbocht, ontstaat al zeer vroeg; in serie 90, een rattenembryo van 8 somieten, is hij echter nog niet te vinden.

Door dit ingroeien van het epitheel in het mesenchym breidt de mondholte zich steeds meer uit. Met ongeveer 6 mm heeft dit zijn hoogtepunt bereikt. Daarna gaan grote stukken van de holte weer verdwijnen. Zoals bekend zien wij dit het eerst bij de kieuwzakken. In hoofdstuk II hebben wij laten zien, dat in een iets later stadium, door het verdwijnen van delen van de mondholte, het mogelijk wordt een middenoor te gaan onderscheiden. Het feit, dat na het 6 mm-stadium het verdwijnen van delen van de mondholte op de voorgrond gaat staan, betekent echter nog niet, dat de holte zich niet op bepaalde plaat-

sen nog uitbreidt. Dit is, zoals wij verderop zullen laten zien, nog steeds het geval.

H. Oorzaak van de verplaatsing van de aan de mondholte voorkomende epitheelranden.

De vormveranderingen, die aan de mondholte optreden, kunnen wij beschrijven als het gevolg van het verplaatsen van de aan deze holte voorkomende epitheelranden, hetzij dat deze randen in het mesenchym binnendringen, hetzij dat zij zich daaruit terugtrekken. Ook histologisch zijn deze randen duidelijk te onderscheiden; zij bezitten overal ongeveer dezelfde structuur (fig. 31). De vraag dringt zich nu op welke histologische processen de verplaatsing van de epitheelranden tot stand brengen. Wij menen zowel bij het binnendringen van de epitheelranden in het mesenchym als bij het zich daaruit terugtrekken te doen te hebben met processen, die in de onmiddellijke nabijheid van deze randen gelocaliseerd zijn. In het eerste geval zouden aan een dergelijke rand extra cellen gevormd worden, die het mesenchym zouden binnendringen en de mesenchymcellen opzij drukken, hetgeen tot gevolg zou hebben, dat de rand verder in het mesenchym zou dringen en dan uit nieuwe cellen zou bestaan. In het andere geval zouden aan de rand zich cellen uit het epitheel losmaken en in het mesenchym terecht komen, waar zij dan of tot mesenchymcellen zouden worden of te gronde zouden gaan. De rand zou zich zo uit het mesenchym terugtrekken en cellen, die eerst een eindje van de rand af lagen, zouden dan op de rand komen te liggen. Wij menen dus, dat de verplaatsing van de aan de mondholte voorkomende randen, die, zoals in hoofdstuk II is uiteengezet, de vorm van de mondholte ingrijpend doet veranderen, veroorzaakt wordt door een proces, dat vrij scherp gelocaliseerd is in het epitheel, namelijk op die randen.

Dat een dergelijk proces op een bepaalde plaats in het epitheel gelocaliseerd kan zijn, toont een onderzoek van Grobstein (1953) aan. Het gelukte hem namelijk om in vitro speekselklieren te doen ontstaan. Het bleek, dat deze uit een bepaald epitheelgebied ontstonden en slechts gedurende een korte periode. Het mesenchym, waarin dit epitheel ging uitgroeien, moest echter aan bepaalde eisen voldoen. Er was dus sprake van een wisselwerking tussen epitheel en mesenchym. Het feit, dat de epitheelranden in de mondholte altijd topografisch samenhangen met grenszones tussen zich verschillend differentiërende mesenchymgebieden, laat zien dat er hier ook een wisselwerking bestaat.

Wij hebben voor de hierboven geschetste opvatting verschillende argumenten. Ten eerste dat het de eenvoudigste methode is. Het is hierbij niet nodig,

dat groepen cellen ten opzichte van elkaar verschuiven, iets dat altijd moet gebeuren als men aanneemt, zoals vaak gebeurt, dat delen van de holte zoals de kieuwzakken in groei achterblijven en daardoor relatief naar mediaal verschuiven. Verder zien wij, dat als de mondholte van vorm verandert, de structuren die er vlak bij liggen, zoals de processus styloideus en de nervus glossopharyngeus, op hun plaats blijven liggen. Het enige, dat verandert, is dus de plaats van de epitheelrand.

Voorts zou, als bijvoorbeeld het „Abtrennungs” proces niet op de door ons aangenomen manier zou plaats hebben, er een grootscheepse migratie van epitheelcellen moeten plaats vinden, want de holte, die op verschillende plaatsen absoluut kleiner wordt, zou dit dan alleen kunnen bereiken door zijn epitheelcellen van plaats te laten veranderen. De epitheelcellen zouden dus een heel eind weg moeten schuiven van de plaats waar zij eerst lagen. Om dit goed te doen geschieden zouden de epitheelcellen in een groot gebied, in de wijde omtrek van de plaats waar het „Abtrennungs” proces plaats heeft, met elkaar moeten samenwerken. Een en ander lijkt ons daarom veel minder waarschijnlijk dan het door ons aangenomen eenvoudiger proces.

Tegen de door ons veronderstelde ontwikkelingsgang zou kunnen pleiten, dat wij aan de randen zo weinig opvallende histologische bijzonderheden zien. Het enige, dat wij daar in de coupes zien is een epitheelpunt, die in het mesenchym eindigt (fig. 31). Het epitheel op die punt is niet zo erg duidelijk begrensd ten opzichte van het mesenchym, maar ook weer niet bijzonder onduidelijk; op verschillende andere plaatsen vinden wij een veel minder duidelijke begrenzing. Er valt dus aan de randen niet veel bijzonders te zien.

Als men zich echter af gaat vragen wat er aan die randen te zien zou kunnen zijn, verliest dit argument veel van zijn kracht. Als een rand zich uit het mesenchym terugtrekt, zouden de cellen van de rand zich één voor één of in groepjes van de rest van het epitheel moeten losmaken. Als dit één voor één gebeurt kunnen wij dat niet zien. Histologisch is er in deze stadia geen verschil tussen epitheel- en mesenchymcellen te vinden. Wij kunnen deze weefsels alleen van elkaar onderscheiden door de rangschikking van de cellen. Een epitheelcel noemen wij dan een cel, die tussen de andere epitheelcellen ligt. Als een cel zich nu uit het epitheel heeft losgemaakt en dus niet meer tussen de andere epitheelcellen ligt, is hij niet meer van de mesenchymcellen te onderscheiden. Als er dus cellen één voor één uit het epitheel loslaten is dit niet aan het histologisch beeld te zien. Als de epitheelcellen in groepjes loslaten moet dit wel even zichtbaar blijven. Wij menen dit in serie 34 (19 mm) gezien te hebben. In het andere geval, als een rand in het mesenchym binnen-

dringt, geloven wij ook niet dat er veel te zien zal zijn. Aan deze rand zou men meer mitosen moeten zien. Het deel van de cellen, dat zich in mitose bevindt is echter, ook als een orgaan snel groeit, klein. Aan de randen zou dat gedeelte iets groter moeten zijn. Aangezien het echter zeer moeilijk is het verschil tussen een klein en een iets minder klein percentage waar te nemen, geloven wij dat zo een verschil pas na een uitgebreide telling van de mitosen in speciaal daarop gekleurde praeparaten aan te wijzen zou zijn.

Vroeger verklaarde men het verdwijnen van delen van de mondholte ook vaak door groei van de kieuwbogen. Deze verklaring suggereert zo iets als een fijndrukken of een wegduwen van de holte. Het is echter niet zo, dat door het verdwijnen van een gedeelte van de holte er ruimte komt voor mesenchymgebieden om zich uit te breiden. De holten zijn namelijk zeer smalle spleten en het enige, dat ruimte inneemt, is het om de holte liggende epitheel. Bij het verdwijnen van een gedeelte van de holte wordt slechts het om het lumen liggende epitheel vervangen door mesenchym. Op grond van deze argumenten menen wij, dat het door ons aangenomen proces het waarschijnlijkst is en ook geloven wij dat het aanknopingspunten biedt voor verder, bijvoorbeeld experimenteel onderzoek.

I. Dikteverschillen in het epitheel

Bij de hierboven beschreven verschijnselen was er een duidelijke samenhang tussen de processen in het epitheel en die in het mesenchym te vinden. Wij zullen nu enkele andere verschijnselen in het epitheel gaan bespreken, die ook samenhangen met de toestand van het mesenchym. Het gaat hier om de dikte van het epitheel, de begrenzing van het epitheel ten opzichte van het mesenchym en de bouw van het epitheel. Deze drie verschijnselen variëren in de mondholte van plaats tot plaats zeer sterk. Ook vinden wij deze variaties reeds in zeer vroege stadia.

Plaatselijke dikteverschillen in epitheel treden reeds in de allervroegste ontwikkelingsstadia op. Zo vertoont de neurale plaat zich in zijn eerste ontwikkelingsfase als een verdikking van het ectoderm, die sterk gaat verschillen van de zeer dunne rest van het ectoderm. Bepaalde epitheelverdikkingen, namelijk die, waaruit later bepaalde organen gaan ontstaan, de placoden, heeft men nogal uitgebreid beschreven, aan de andere echter, die niet als de voorlopers van een orgaan te beschouwen waren, schonk men niet veel aandacht. Deze laatste, voorzover zij in de voordarm of de omgeving daarvan liggen, zullen wij hier gaan beschrijven.

In zeer vroege stadia, zoals het rattenembryo, serie 90 (8 somieten), heb-

ben wij in de kop met drie epitheliën te maken, namelijk met het ectoderm, het entoderm en het coeloomepitheel van de buitenwand van het pericard (fig. 24-26). Het entoderm grenst direct aan het coeloomepitheel. Ertussen is een zeer smalle lege ruimte waarin hier en daar een losse cel voorkomt. Het ectoderm grenst meer naar lateraal op dezelfde manier direct aan het coeloomepitheel. Het ectoderm en het entoderm zijn hier niet in contact met elkaar, behalve bij de eerste kieuwzak. Een eind verder naar achteren liggen het ectoderm en het entoderm een flink eind van elkaar. Als men van daar af verder naar voren gaat, kan men zien, dat het entoderm een groeve gaat maken tussen het coeloomepitheel en de dorsale aorta, een groeve, die steeds dieper wordt en het ectoderm nadert, maar niet bereikt. Ertussen blijft nog een laagje mesenchym liggen, de in het eerste deel van dit hoofdstuk besproken mesodermplaat, die later in de kieuwbogen wordt opgenomen. Pas in een later stadium, als de kieuwboogmassa's afgedaald zijn, komen het ectoderm en het entoderm met elkaar in contact.

In deze serie waren bij de voordarm en in de omgeving daarvan zeer duidelijke verschillen in de dikte van het epitheel te vinden. Het ectoderm was daar verdikt, waar het aan de kieuwboogmassa's grensde en waar het aan het gebied grensde, waar later de kieuwbogen komen te liggen, dus daar waar het aan de tussen ectoderm en entoderm gelegen mesodermplaat grensde. Meer naar dorsaal aan weerskanten van de plaats, waar de neurale plaat zich net gesloten heeft, of zich nog zal gaan sluiten, is het zeer dun. Dit is het ook waar het het hartgebied bedekt. Het entoderm is dun aan de dorsale kant, waar het aan het losse paraxiale mesenchym grenst, tussen de twee dorsale aortae in. De rest ervan, dus de groeve, die het monddak opzij begrenst en de gehele mondbodem heeft dik epitheel. Het coeloomepitheel is dik, waar het aan het entoderm grenst en waar het tegen de kieuwboogmassa's aan ligt. Het verdikte coeloomepitheel loopt naar lateraal en naar rostraal door tot waar het tegen het ectoderm aan komt te liggen. Zodra het dit bereikt heeft, wordt het snel zeer dun en ook het ectoderm wordt daar ineens veel dunner. Het ectoderm en het coeloomepitheel zijn daar verdikt, waar zij dicht bij het entoderm liggen en het entoderm daar, waar het dicht bij de eerste twee epitheliën ligt.

Zoals wij reeds gezegd hebben, hangt het dikke epitheel ook zeer nauw samen met de kieuwboogmassa's. In serie 90 (8 somieten) is dat mooi te zien. De eerste kieuwboogmassa is daar grotendeels op zijn definitieve plaats terecht gekomen. De tweede kieuwboogmassa heeft zich daar nog niet van de crista neuralis losgemaakt en is nog niet ver naar beneden geschoven. Hij

heeft het entoderm nog niet bereikt. Bij beide massa's is het ectoderm, waar zij aan grenzen, verdikt. Tengevolge hiervan vinden wij ter hoogte van de tweede kieuwboog een zone dik ectoderm, die zich vanaf de neurale plaat naar lateraal over de tweede kieuwboogmassa, vervolgens over de tussen entoderm en ectoderm gelegen mesodermplaat uitstrekt, dan het coeloomepitheel bereikt en daar overgaat in dun ectoderm. Naar aboraal gaat deze zone over in het dikke ectoderm van de gehoorplacode. Ter hoogte van de eerste kieuwboog loopt het dikke ectoderm in medio-dorsale richting niet door tot aan de neurale plaat. De kieuwboogmassa is daar reeds in ventro-laterale richting afgedaald. Tussen het dorso-mediale deel van de kieuwboog en de neurale plaat is daar een zone dun ectoderm gelegen.

In deze serie is dus het epitheel dat aan de kieuwboogmassa grenst, verdikt en eveneens dat, wat in de buurt van de mondbodem ligt. Bij het laatste komen in een iets later stadium de kieuwboogmassa's te liggen. Het epitheel is daar echter als verdikt voordat de kieuwboogmassa's er aangekomen zijn. In een iets later stadium, in serie 33 (3 mm) en serie 16 (4,5 mm), zijn de kieuwbooggebieden opzij van de mondholtte komen te liggen. Het iets meer dorsaal gelegen ectoderm waar zij tevoren aan grensden en dat toen verdikt was, is nu, nu zij er niet meer aan grenzen, dun geworden (fig. 27 en 28). Het epitheel waar de kieuwboogmassa's aan grenzen is hier weer verdikt. Alleen in het mediale deel van de mondbodem komt dan nog dik epitheel voor waar de kieuwboogmassa's niet aan grenzen.

Met 7 mm, als er een gedeelte van de tweede kieuwboog aan de dorsale kant van de mondholtte is komen te liggen, gaat de dikte van het epitheel dat dit gedeelte bedekt, langzamerhand minder worden. Deze verandering loopt parallel met de eerder in dit hoofdstuk beschreven verandering van het mesenchym van het stapesgebied. Zo vinden wij reeds met 8 mm een stapesgebied waar het mesenchym veel minder dicht is dan in de rest van de tweede kieuwboog en dat bedekt is met een dun epitheel. Alleen het epitheel in de onmiddellijke omgeving van de in de tweede kieuwboog binnengedrongen rand, de sulcus tympanicus posterior, blijft dik (fig. 30).

Het blijkt dus, dat in de vroege ontwikkelingsstadia duidelijke plaatselijke verschillen bestaan in de dikte van het epitheel, waarvan de localisatie niet maar willekeurig is, doch samenhangt met andere verschijnselen. Zo is er een duidelijk verband tussen de dikte van het epitheel en de dichtheid van het mesenchym. De kieuwbogen die uit zeer dicht mesenchym bestaan, zijn steeds bedekt met een dik epitheel. Het dunne epitheel hangt met een zeer los mesenchym samen. Er bestaat ook een topografisch verband tussen het losse mesen-

chym en de neurale buis. In deze jonge stadia is het om de neurale buis gelegen mesenchym zeer losmazig. Het aan dit mesenchym grenzende epitheel, zowel ectoderm als entoderm, is zeer dun.

In latere stadia worden de verschillen in de dikte van het epitheel gecompliceerder; het onderscheiden van een dik en een dun epitheel is dan niet meer voldoende, men moet er dan tevens bij vermelden hoe dik het epitheel is. Ook de localisatie van de velden dunner en dikker epitheel wordt dan gecompliceerder. Zo blijft het aan de dorsale kant van de mondholte gelegen epitheel over het algemeen wel dunner dan het epitheel van de ventrale kant van de mondholte, maar aan de bovenkant van de holte vinden wij nu in plaats van één groot veld dun epitheel allerlei velden dun en minder dun epitheel. In hoofdstuk III hebben wij enkele van de epitheelvelden bij een menselijk embryo van 10 mm beschreven en in figuur 12 is de localisatie van de daar aan de bovenkant van de mondholte gelegen velden aangegeven. Deze velden hangen vaak samen met bepaalde mesenchymgebieden, zoals het stapesgebied. Soms zijn het beginnende epitheel-differentiaties, bijvoorbeeld tandlijsten. Er komen echter ook epitheelverdikkingen voor die topografisch nergens mee in verband gebracht kunnen worden.

J. Begrenzing van het epitheel ten opzichte van het mesenchym

Een andere eigenschap van het epitheel die op de verschillende plaatsen van de mondholte nogal varieert, is de begrenzing ervan ten opzichte van het mesenchym. Hieronder verstaan wij de aanwezigheid in de coupes van een criterium, op grond waarvan van iedere in de buurt van een holte gelegen cel gezegd kan worden, of hij tot het epitheel of tot het mesenchym behoort. Naarmate dit moeilijker wordt noemen wij de begrenzing minder duidelijk.

Op de plaatsen, waar de epitheel-mesenchymgrens niet duidelijk is, vinden wij vaak beelden, zoals Gruenwald (1946) die bij het epitheel van de dorsale wand van de coeloomholte beschreef en op grond waarvan hij meende te mogen concluderen, dat dit coelomepitheel cellen leverde o.a. voor de zich daaronder ontwikkelende bijnierschors. Hij zag daar een geleidelijke overgang van epitheel in mesenchym. Dat dit werkelijk een overgang van het ene weefsel in het andere was, meende hij te kunnen aantonen met de Bielschowsky-Gomöri kleuring voor reticuline vezels. Deze vezels zouden in het epitheel niet voorkomen en in het mesenchym wel. In zijn coupes zag hij nu meer vezels tussen de cellen komen naarmate deze verder van de coeloomholte af gelegen waren. Wij hebben, om te zien in hoeverre de door ons gevonden verschijnselen hiermee overeenkwamen, verschillende rattenembryo-

bryonen volgens deze methode gekleurd. Het bleek toen echter, dat in rattenembryonen jonger dan 10 mm nog weinig reticulinevezels aanwezig waren. Op de plaatsen waar met de haematoxyline-eosine kleuring een duidelijke grens te vinden was, vertoonde deze zich met de B.G.-kleuring als een zwarte lijn. Op de plaatsen waar hij met H.E. niet duidelijk te zien was, bleef hij met de B.G.-methode even onduidelijk. Deze kleurmethode bevestigde hier wat met H.E. te zien was, maar gaf geen nieuwe aanknopingspunten.

Epitheel dat niet duidelijk ten opzichte van het mesenchym begrensd is, vinden wij reeds zeer vroeg, vanaf het moment dat er mesenchym in de coupes te vinden is. Zeer duidelijk is het bij het coelomepitheel te zien. Ook heel duidelijk vinden wij het bij het ectoderm. Het is daar op alle mogelijke plaatsen te vinden (fig. 26). Het epitheel van de randen die bij de tussen mesenchymgebieden gelegen grenszones te vinden zijn, is over het algemeen beter begrensd dan het tussen die randen gelegen epitheel. Zo is het ectoderm dat de eerste en de tweede kieuwboog bedekt, vanaf het moment dat de kieuwboogmassa's opzij van de mondholte zijn komen te liggen tot omstreeks het 10 mm-stadium, slechts begrensd ten opzichte van het mesenchym terwijl het epitheel van de eerste en tweede kieuwgroef veel duidelijker begrensd is. Deze velden onbegrensd kieuwboogectoderm zijn waarschijnlijk de zelfde als de epibranchiale placoden. Halle y (1955) toonde hiervan aan, dat zij vooral in het eerste kieuwbooggebied zeer uitgebreid zijn.

Een ten opzichte van het mesenchym onduidelijk begrensd epitheel vonden wij ook in het entoderm, o.a., zoals wij in hoofdstuk III hebben laten zien, bij het stapesgebied en bij het tonggebied (fig. 19 en 17). De duidelijkheid van de begrenzing van het epitheel ten opzichte van het mesenchym wordt mede bepaald door de structuur van het epitheel. Als namelijk de structuur van het epitheel veel op die van het onderliggende mesenchym lijkt, wordt het bepalen van een grens ertussen veel moeilijker. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het grensvlak tussen het ectoderm en het mesenchym van de kieuwbogen vóór het 5 mm-stadium. Beide bestaan dan uit dicht opeen gelegen cellen. Na het 10 mm-stadium gaat de structuur van het epitheel veranderen en gaan er plaatselijke structuurverschillen ontstaan. De structuur ervan wordt dan veel losser, op vele plaatsen ontwikkelt zich de in hoofdstuk III beschreven vacuolestructuur. Nochtans lijkt het epitheel dan vaak weer veel op het onderliggende mesenchym omdat dit op verschillende plaatsen veel losser geworden is. Het vaststellen van een grens tussen epitheel en mesenchym is dan vaak moeilijk. De localisatie van de velden slecht begrensd epitheel hangt, zoals dat ook bij de verschillen in dikte van het epitheel het geval was, samen met de ontwikke-

ling van de onder het epitheel liggende mesenchymregionen. Zo hangt in het in hoofdstuk III beschreven menselijk embryo van 10 mm een veld onduidelijk begrensd epitheel samen met de zich ontwikkelende tongpunt.

Verschillende onderzoekers hebben uit de onduidelijkheid van de begrenzing van het epitheel geconcludeerd, dat op die plaatsen het epitheel cellen aan het mesenchym levert, die daar hetzij tot mesenchymcellen worden hetzij zich tot bepaalde organen verenigen zoals de bijnierschors of de kopganglionen. Het waren dan steeds het ectoderm en het coelomepitheel die cellen leverden. Beschrijvingen waarin gezegd werd, dat het entoderm mesenchymcellen levert, hebben wij niet gevonden, hoewel daar dus eveneens onduidelijk begrensd epitheel voorkomt.

Dit is echter niet de enige manier waarop men het ontbreken van een grens tussen epitheel en mesenchym kan verklaren. Het feit dat deze grens op sommige plaatsen wel duidelijk te zien is, wijst erop, dat er een verschil in eigenschappen tussen epitheel en mesenchym bestaat. Het lijkt ons waarschijnlijk, dat dit verschil geleidelijk sterker wordt. In de zeer jonge stadia zal het nog wel niet zo groot zijn. Het lijkt ons heel goed mogelijk, dat in bepaalde omstandigheden het verschil kleiner kan worden en dat het dan zo klein wordt dat er geen grensvlak meer kan blijven bestaan. Het ontbreken van een grensvlak zou dan betekenen, dat het verschil in eigenschappen tussen het epitheel en het mesenchym tijdelijk sterk verminderd is.

De localisatie van de velden onduidelijk begrensd epitheel verandert snel tijdens de ontwikkeling. Hierdoor is het moeilijk dit verschijnsel met andere verschijnselen in verband te brengen. Toch lijkt het ons, hoewel het ons niet gelukt is dit verband in alle gevallen aan te tonen, dat het onduidelijk zijn van de epitheelbegrenzing samenhangt met beginnende differentiaties in het onderliggende mesenchym. Zo vinden wij bij 10 mm een onbegrensd epitheel op de tongpunt, zijnde het deel van de tong dat zich op dat moment begint te ontwikkelen. Bij 15 mm, als het middendeel van de tong zich ontwikkelt, vinden wij daár een onduidelijk begrensd epitheel. Ook bij de hamersteel, bij het tensor tympanigebied en bij het stapesgebied is het epitheel niet duidelijk begrensd als daar de differentiatie begint.

HOOFDSTUK V

HISTOLOGISCHE ONTWIKKELING VAN HET MIDDENOOR- GEBIED NA HET 10 mm-STADIUM

A. Inleiding

Pas vrij laat in de embryonale ontwikkeling kunnen wij van een middenoorgebied gaan spreken. Dit omvat dan het cavum tympani primitivum, een naam, die Kastschenko invoerde voor het gedeelte van de mondholte, waaruit het middenoor en de tuba auditiva zich gaan ontwikkelen, zodra dit althans als een min of meer zelfstandig gedeelte van de mondholte kan worden onderscheiden, en verder het daaraan grenzende mesenchym. Dit laatste is, wat zijn histologische ontwikkeling betreft, nauw bij die van de holte betrokken.

Uit het cavum tympani primitivum ontstaan het middenoor en de tuba auditiva. In het vorige hoofdstuk hebben wij laten zien, dat het gedeelte van het cavum tympani primitivum, dat later tot middenoor zal gaan worden, vrij laat ontstaat. Omstreeks het 4 mm. stadium gaat zich aan de binnenkant van de tweede kieuwboog een groeve ontwikkelen. Deze wordt geleidelijk dieper, o.a. omdat het epitheel van het diepste deel van de groeve als een rand in het mesenchym gaat binnendringen. Deze nieuwe rand wordt in het gebied van de tweede kieuwboog tot een nieuwe zijrand van de mondholte en verdeelt het tweede kieuwbooggebied in een aan de dorsale kant van de mondholte gelegen gedeelte, het stapesgebied, en een aan de ventrale kant daarvan gelegen gedeelte. Het daartussen gelegen deel van de mondholte wordt later de middenoorholte.

In hoofdstuk II en IV is beschreven, hoe het cavum tympani primitivum langzamerhand duidelijker begrensd wordt ten opzichte van de rest van de mondholte en hoe vervolgens het middenoor en de tuba auditiva eruit ontstaan. Dit gebeurt doordat verschillende delen van de mondholte in de omgeving van het latere cavum tympani verdwijnen, en wel de lateraal en ventraal daarvan gelegen eerste en tweede kieuwzak, het achter en mediaal van het cavum tympani gelegen deel van de mondholte en het deel van de mondholte, mediaal van het aborale einde van de margo buccalis. Door deze processen wordt het deel van de mondholte, waaruit later het cavum tympani zal ontstaan steeds meer van de rest daarvan losgemaakt. Langzamerhand kan men dan van een cavum tympani primitivum gaan spreken. Dit is reeds enigszins mogelijk in serie 17 (menselijk embryo van 10 mm.), beter echter in serie 9 (15 mm.). Als mediale begrenzing van het cavum tympani primitivum treedt de linea alveolaris op. (Nabij de sulcus tubotympanicus wordt de grens gevormd door de linea tubotympanica). Doordat de sulcus alveolaris in deze periode smaller en dieper wordt en verder naar achter doorgroeit, wordt de mediale begrenzing van het cavum tympani primitivum langzamerhand duidelijker bepaald. Rostraal wordt dit deel van de mondholte door de margo tubotympanica begrensd.

Histologisch is het middenoorgebied bij 15 mm al sterk gedifferentieerd. Wij vinden er dan reeds sterke plaatselijke verschillen in het epitheel en in het eronder liggende mesenchym, waarvan wij de localisatie enigszins hopen te kunnen verklaren met hetgeen wij in hoofdstuk IV besproken hebben. Voorts bestaat er een duidelijk verband tussen deze localisaties en de verdere ontwikkeling van het middenoorgebied, zoals uit dit hoofdstuk zal blijken.

Onder de term middenoorgebied verstaan wij in deze stadia dus een holte, het cavum tympani primitivum, met daaromheen een laag epitheel en een laag mesenchym. Het blijkt nu, dat wij in de wand van deze holte enkele vrij sterk van elkaar verschillende gedeelten kunnen onderscheiden, die ook tot verschillende mesenchymregionen behoren (fig. 13-17). Zo is aan de onderwand van het cavum tympani primitivum aan de aborale kant het weefsel van de tweede kieuwboog gelegen; meer rostraal vinden wij het mesenchym van de eerste kieuwboog. Aan de bovenwand van de holte vinden wij drie mesenchymregionen, namelijk mesenchym van de tweede kieuwboog (het stapsg gebied), daarvoor wat mesenchym van de eerste kieuwboog, terwijl mediaal en dorsaal van deze twee gebieden zich het paraxiale mesenchym uitstrekt waarin het binnenoer gelegen is. Dit laatste weefsel heeft zich om het binnenoer heen tot de gehoorkapsel verdicht.

B. Processus styloideus

Aan de onderwand van de primitieve middenoorholte ligt aboraal het mesenchym van het tweede kieuwbooggebied. Hiervoor ligt een grensvlak dat ongeveer loodrecht op de holte staat en dat vanaf het entoderm van de primitieve middenoorholte naar lateraal en ventraal doorloopt tot aan het ectoderm. Dit grensvlak scheidt het tweede kieuwbooggebied van het eerste. Het is niet overal even duidelijk, maar wel daar, waar het voor ons van het meeste belang is, aan de entodermale kant (fig. 35 en 36).

Vlak achter dit grensvlak ligt, even onder het epitheel, de processus styloideus. In het 15 mm-stadium vinden wij daaromheen vooral aan de onderkant een niet al te dikke laag dicht mesenchym, het primordium van de styloideus-spieren, met daarbuiten zeer los weefsel. Het epitheel dat daaraan grenst, is vrij dik en vrij duidelijk begrensd. Dit epitheel ligt erboven en buigt er — maar dit alleen bij de mediale helft van de processus styloideus — achter overheen naar ventraal. Wij vinden hier een zeer duidelijk verschil met de serie van 10 mm (serie 17), waar het epitheel ook om de laterale helft van de processus styloideus heen boog naar ventraal en waar van het achter de processus styloideus gelegen deel van de holte juist het laterale stuk het sterkst ontwikkeld was. Dit stuk is in de serie van 15 mm verdwenen. Een ander verschil

is, dat bij 10 mm het naar de processus styloideus gekeerde epitheel op de plaats waar het primordium daarvan tegen het epitheel aan lag, niet duidelijk begrensd was. Deze begrenzing is hier in het 15 mm-stadium, nu de processus styloideus duidelijk gedifferentieerd is van zijn omgeving, teruggekeerd.

Langs de lijn waar het grensvlak tussen het eerste en tweede kieuwbooggebied het entoderm bereikt, vinden wij in de wand van de holte een kleine, ondiepe groeve met een iets verdikt epitheel (fig. 36). Deze is te beschouwen als een overblijfsel van de eerste kieuwzak, die vroeger op de plaats van het grensvlak lag. In deze groeve vinden wij in de serie van 10 mm een dieper gelegen punt, door Hammar de processus ventralis van de eerste kieuwzak genoemd. Deze bespreken wij later uitvoeriger. Aan de laterale kant loopt deze groeve uit in de processus dorsalis van de eerste kieuwzak, de meest laterale uitloper van de mondholte. In de oudere gereconstrueerde series is dit niet meer zo. Het meest laterale punt van de mondholte is daar afgerond. De groeve komt daar in het achterste deel van de nu afgeronde uitloper uit.

De processus dorsalis en ventralis van de kieuwzakken waren oorspronkelijk de dorso-laterale en ventro-mediale uiteinden van het gedeelte van het entoderm dat met het ectoderm in contact stond. Iets later verliezen het ectoderm en het entoderm het contact met elkaar. De kieuwzakken zijn dan dwarse randen aan de onderkant van de mondholte met een mediaal einde, de processus ventralis en een lateraal, de processus dorsalis. Deze randen verdwijnen nu geleidelijk en, zoals wij in het vorige hoofdstuk hebben laten zien, gebeurt dit doordat aan de rand cellen uit het epitheel verdwijnen. Hierdoor blijft het mogelijk, zolang er nog iets van een rand te zien is, een processus dorsalis en ventralis te onderscheiden. Deze omvatten echter in ieder volgend stadium een andere groep epitheelcellen en zijn niet anders dan de uiteinden van de rand in dat stadium; wel liggen deze processus steeds in het grensvlak tussen twee kieuwbogen. Dit soort namen geeft dus niet steeds de zelfde groep cellen aan. Als men hiermee rekening houdt zijn zij nog zeer goed bruikbaar in een topografische beschrijving.

C. Hamersteelgebied

Voor het grensvlak ligt het weefsel van de eerste kieuwboog. Naarmate het embryo ouder wordt verdeelt het aan de onderwand van de holte grenzende deel daarvan zich steeds duidelijker in twee stukken, het hamersteelgebied en een daarvoor gelegen gedeelte waarin de musculus tensor tympani gaat ontstaan.

Het hamersteelgebied gaat zich pas na het 10 mm-stadium ontwikkelen. In dat stadium vinden wij rostro-lateraal van de processus ventralis van de eerste kieuwzak iets, dat als het allereerste begin daarvan te beschouwen is. Het is een klompje mesenchym dat nog dichter is dan het daaraan grenzende weefsel en dat aan de ventrale en rostrale kant vrij onduidelijk ten opzichte van zijn omgeving begrensd is, hoewel beter dan aan de laterale kant, waar het later in de kop van de hamer zal overgaan. Er achter ligt het grensvlak tussen de eerste en de tweede kieuwboog. In het 15 mm-stadium is het gebied iets duidelijker. Het ligt vlak voor het grensvlak tussen het eerste en tweede kieuwbooggebied en direct onder het entoderm.

Aan de mediale kant van het gebied vinden wij in het epitheel een nogal ondiepe inzinking die men op het eerste gezicht voor de processus ventralis van de eerste kieuwzak zou kunnen houden. Het blijkt echter, dat deze inzinking niet in het grensvlak tussen de eerste en tweede kieuwboog ligt en daarom niets met de eerste kieuwzak te maken heeft. Deze inzinking strekt zich namelijk juist vanaf dit grensvlak een eind naar voren uit en ligt dus *in* het eerste kieuwbooggebied. Vanaf de voor-laterale kant van deze inzinking loopt vóór langs het hamersteelgebied een groeve die naar lateraal dieper wordt en nog iets verder plotseling eindigt. Deze gaat het hamersteelgebied van het daarvoor liggende deel van het eerste kieuwbooggebied, het tensor tympanigebied, losmaken. Het epitheel groeit hier dus weer in een grenszone binnen, namelijk die, welke ontstaat als deze twee gebieden zich in een verschillende richting gaan differentiëren. Deze groeve komt, wat betreft de manier waarop hij zich ontwikkelt, overeen met de opzij van de tong gelegen sulcus alveolaris en met de groeve die de tweede kieuwboog in een dorsaal en een ventraal gedeelte verdeelt, de sulcus tympanicus posterior.

Met 19 mm zien wij voor het eerst in het midden van het hamersteelgebied een ronde celverdichting, het begin van het manubrium zelf (fig. 39). Het gebied is nu nog wat duidelijker begrensd. Het is omgeven door een laag los mesenchym. De epitheelgroeve ervoor heeft zich hier verder verdiept, vooral aan de laterale kant. Het uiterste gedeelte ervan heeft nog geen lumen. Wij zien het epitheel daar als een massieve plaat in het mesenchym steken. In het mediale deel van de groeve vinden wij wel een lumen. Het epitheel is daar zeer dik (fig. 38 en 37).

Het pregnanter worden van het verschil tussen het hamersteelgebied en het daarvoor liggende deel van de eerste kieuwboog is hier ook tot uiting gekomen in de structuur van het epitheel. In de jonge stadia tot en met 10 mm verschild het epitheel van het hamersteelgebied in geen enkel opzicht van de ver-

dere binnenkant van de eerste kieuwboog. Wij vinden er een vrij dik epitheel dat ten opzichte van het mesenchym tamelijk duidelijk begrensd is. Dit verandert echter naarmate de hamersteel zich gaat ontwikkelen. Het blijkt nu, dat het epitheel dat gaat veranderen, juist datgene is dat het hamersteelgebied bedekt. Aangezien de verandering ook duidelijker wordt, naarmate het hamersteelgebied zich meer gaat differentiëren ten opzichte van zijn omgeving, bestaat er blijkbaar tussen beide processen een zeker verband.

De verandering in het epitheel bestaat daaruit, dat het zijn begrenzing ten opzichte van het mesenchym verliest. Het epitheel met de daaronder zich ontwikkelende massa dicht mesenchym wordt één geheel. Eerst is deze massa een platte laag, maar later wordt hij meer rond en puilt dan met het hem bedekkende epitheel in de holte uit. In het centrum ervan gaat zich dan kraakbeen vormen. Daaromheen blijft echter altijd een laag zeer dicht mesenchym, perichondrium, bestaan die zich voortzet tot aan het epitheel. Zolang de malleus groeit, tot en met de vijfde maand, zien wij het epitheel en de perichondrium-laag als één geheel. Daarna kunnen wij weer epitheelcellen terugvinden. Deze zijn dan echter zeer dun en zien er uit als endotheelcellen. Doordat de cellen van het dichte, daaronder liggende perichondriumweefsel evenwijdig met het epitheel gerangschikt zijn, blijft het moeilijk deze van de epitheelcellen te onderscheiden. Wij vinden dus, dat het epitheel van het hamersteelgebied zijn grens ten opzichte van het mesenchym verliest zolang de hamersteel zich ontwikkelt en groeit. Als het epitheel daarna zijn basale grens weer terugkrijgt heeft het een volkomen andere structuur gekregen.

Zoals Hammar reeds aantoonde is de ontwikkeling van de hamersteel nauw betrokken bij die van de meatus acusticus externus. Hij liet zien, dat tijdens de ontwikkeling van de hamersteel, aan de ventro-laterale kant daarvan uit het ectoderm een massieve plaat epitheel naar binnen groeit, die veel later pas in tweeën splijt en waarvan de medio-dorsale helft dan het ectoderm van het trommelvlies wordt; de ventro-laterale helft gaat later deel uitmaken van de bodem van de uitwendige gehoorgang. Het bleek ons nu, dat deze epitheelplaat langs het grensvlak tussen het manubriumgebied en het ventraal daarvan gelegen mesenchym naar binnen groeide (fig. 39). Dit is dus weer een voorbeeld van epitheel dat tussen twee mesenchymgebieden in naar binnen groeit.

Uit het hamersteelgebied ontstaat later behalve de hamersteel ook het trommelvlies. Wij zien dit gebeuren in menselijke embryonen van ongeveer 23 mm. In het hamersteelgebied heeft zich dan een vlak onder het entoderm liggende kraakbeenkern gevormd. Aan weerskanten daarvan zien wij een epitheelgroeve,

de latere recessus tympanicus anterior en posterior, die de hamersteel losmaken van de rest van het hamersteelgebied, het latere trommelvlies. De recessus tympanicus anterior ontstaat dus niet, zoals Hammar beweert, uit de processus dorsalis van de eerste kieuwzak. Ook de recessus tympanicus posterior heeft niets met de eerste kieuwzak te maken. Hij ontwikkelt zich namelijk in het weefsel van het voor de eerste kieuwzak gelegen hamersteelgebied. Het epitheel dat de hamersteel en de rest van de mediale wand van het trommelvlies bekleedt, blijft ook in latere stadia hetzelfde. Het is een epitheel, dat niet te onderscheiden is van het daaronder liggende dichte mesenchym.

D. Stapesgebied

In het stadium van 19 mm kunnen wij aan de bovenwand drie gebieden onderscheiden: het aan de dorsale wand van de mondholte gelegen deel van de tweede kieuwboog, het aan het dorsale deel van het mondholte-entoderm gelegen deel van de eerste kieuwboog en het mediaal daarvan gelegen mesenchym van de schedelbasis, het paraxiale mesenchym.

Het eerste daarvan, het stapesgebied, hebben wij reeds eerder enige keren genoemd. Wij hebben hier te doen met een mesenchymgebied, dat aan alle kanten, behalve de laterale kant, duidelijk begrensd is ten opzichte van het omgevende mesenchym. Aan de laterale kant gaat het gebied over in de rest van het tweede kieuwbooggebied, namelijk het processus styloideusgebied aan de onderkant van de mondholte en het laterale deel van het tweede kieuwbooggebied tussen de zijrand van de mondholte en het ectoderm van de zijkant van de kop. Aan de dorsale zijde van deze overgang, aan de laterale kant van het stapesgebied, is de vena cardinalis cranialis gelegen. Deze ligt tamelijk dicht bij het monddak en maakt dat de verbinding van het stapesgebied met het opzij daarvan gelegen deel van het tweede kieuwbooggebied vrij smal is. Bovendien ligt tussen deze vena en het monddak nog het achter het ganglion geniculi gelegen, naar achter lopende deel van de nervus facialis. Door dit alles ligt het stapesgebied tamelijk geïsoleerd ten opzichte van de rest van het tweede kieuwbooggebied.

Het stapesgebied gaat zich op een eigen, van de rest van de tweede kieuwboog afwijkende manier verder ontwikkelen. Tijdens deze ontwikkeling blijft het steeds één geheel. Wij kunnen het dan herkennen doordat het hele gebied dezelfde histologische structuur bezit en omdat het tot in het stadium van 40 mm duidelijk begrensd blijft ten opzichte van zijn omgeving. Verder is het met een overal gelijk epitheel bekleed. Op de randen van het gebied vinden wij daarin een groeve met wat dikker epitheel. De grens van het gebied verandert tijdens de ontwikkeling van karakter. In de jongere stadia tot en met 15 mm vinden wij, zoals wij reeds eerder hebben laten zien, een scherpe grens in de coupes die gebieden met een verschillend mesenchympatroon scheidt. Bij 19 mm vinden wij een iets geleidelijker overgang, een soort grenszone.

Deze is hier echter niet alleen meer de overgang van het ene weefsel in het andere, maar begint van beide elkaar daar ontmoetende weefsels te verschillen. Het mesenchym ervan wordt o.a. wat dichter dan de andere weefsels. Bij 25 mm wordt dit duidelijker en bij 34 mm (serie 41) vinden wij het stapesgebied op sommige plaatsen door een duidelijke kapsel omgeven. Wij vinden deze kapsel vooral duidelijk daar, waar de wand van het stapesgebied tegelijk de buitenwand van het definitieve middenoorgebied vormt. Met dit definitieve middenoorgebied bedoelen wij het gebied dat later binnen de benige omhulling van het middenoor gelegen is, dus de gehoorbeentjes, de middenoorholte en het daaromheen liggende bindweefsel. Dit gebied is reeds vrij vroeg als een aparte eenheid te herkennen.

In het 34 mm-stadium zijn de topografische verhoudingen van het stapesgebied ongeveer hetzelfde als in de volwassen toestand. Voordat wij de ligging ervan gaan beschrijven moeten wij echter eerst een verandering van de positie van het gehele middenoorgebied behandelen. Deze verandering van positie maakt, dat termen als dorsaal en lateraal in de vroege ontwikkelingsstadia van het middenoor anders gebruikt worden dan tijdens de volwassen toestand. Zo wordt de dorsale wand van de holte uit vroege stadia in de volwassen toestand mediale wand genoemd. Zoals wij in hoofdstuk II al hebben laten zien draait het gehele gehoororgaan in de loop van zijn ontwikkeling om de sulcus tubotympanicus als as ongeveer 45° naar achteren. Deze as is een lijn die een hoek van ongeveer 45° met het mediaanvlak maakt en met zijn laterale einde naar aboraal gericht is. Deze draaiing heeft tot gevolg, dat het trommelvlies dat eerst de ventrale wand van de holte vormde, later aan de latero-ventro-rostrale kant van de holte ligt. Aangezien deze verandering van stand heel geleidelijk ontstaat vertoont het trommelvlies tijdens de ontwikkeling verschillende standen die hier tussen in liggen.

Nu wordt alles echter nog wat gecompliceerder doordat men in de volwassen toestand het trommelvlies als laterale wand van het middenoor beschouwt. Dit is op zichzelf begrijpelijk, omdat men het middenoor nu eenmaal het gemakkelijkst van lateraal nadert en dan het eerst het trommelvlies bereikt. Het nadeel van deze benaming is echter, dat het verschil in positie van het trommelvlies tussen het vroeg embryonale en volwassen stadium op die manier veel groter lijkt dan het in werkelijkheid is. Ook kan het in deze beschrijving gemakkelijk tot verwarring aanleiding geven. In het 34 mm-stadium namelijk verschillen de topografische verhoudingen in het middenoorgebied niet veel meer van de volwassen topografie. Het is dan voor de vergelijking van deze stadia gewenst om dezelfde richtingsaanduidingen te gebruiken, dus om dat-

gene wat in het volwassen stadium mediale wand genoemd wordt ook bij 34 mm mediale wand te noemen. De stand van het gehele gehoororgaan verschilt bij 34 mm echter weinig van de stand in het 15 mm-stadium. Wat later mediale wand genoemd wordt is bij 34 mm dus nog steeds de dorsale wand. Bij het lezen van de rest van dit hoofdstuk moet men met het bovenstaande rekening houden. Wij zullen nu een tabel laten volgen, waarin te zien is welke richtingsaanduidingen gerekend t.o.v. het cavum tympani met elkaar overeenkomen.

<i>Richting in de vroege embryonale stadia</i>	<i>Werkelijke richting in de volwassen toestand.</i>	<i>Richting in de volwassen toestand, zoals meestal aangegeven</i>
Rostro-lateraal	Dorso-rostro-lateraal	Dorsaal
Aboro-mediaal	Ventro-aboro-mediaal	Ventraal
Rostro-mediaal	Rostro-mediaal	Rostraal
Aboro-lateraal	Aboro-lateraal	Aboraal
Ventraal	Ventro-latero-rostraal	Lateraal
Dorsaal	Dorso-medio-aboraal	Mediaal

Het stapesgebied vormt in het volwassen stadium het aan de mediale kant van de middenoorholte gelegen mesenchym. Het loopt dan naar dorsaal door tot aan de musculus tensor tympani en het horizontale gedeelte van de nervus facialis; naar achter tot aan het verticale, naast de musculus stapedius gelegen deel van deze zenuw en naar ventraal tot aan de arteria carotis interna. Het omvat het mesenchym dat tussen de cochlea en de middenoorholte ligt en het mesenchym dat bij het ronde en het ovale venster gelegen is. Het vult onder andere de fossula fenestrae cochleae. Hier, waar het stapesgebied aan verschillende kanten aan niet daarbij behorend mesenchym grenst, namelijk aan de ene kant aan het mesenchym van het binnenoor en aan de andere kant aan het mesenchym om de nervus glossopharyngeus, vormen zich het vroegst duidelijke bindweefselkapsels in de wand ervan. Dit zijn de membrana tympani secundaria aan de kant van het binnenoor en het eerste begin van de latere middenoorkapsel (Goedbloed, 1957) aan de kant van de nervus glossopharyngeus.

Aan de dorsale kant vormt het stapesgebied niet zulke duidelijke begrenzingen. Daar grenst het aan de tot het middenoorgebied behorende delen van het eerste kieuwbooggebied, namelijk aan de musculus tensor tympani en aan de kop van de malleus en de incus met het daaromheen liggende weefsel. Dit

mesenchym gaat in de verdere ontwikkeling steeds meer op dat van het stapesgebied lijken. In een serie van 115 mm kunnen wij er geen verschil en ook geen grens meer tussen vinden.

Het mesenchym van het gebied, voorzover het niet in de stapes zelf opgenomen wordt, wordt vanaf het moment dat de stapes gaat ontstaan, geleidelijk losser. De kernen komen steeds verder uit elkaar te liggen en zijn door steeds langer wordende cytoplasmaslierten met elkaar verbonden. Er vormen zich vezels tussen de kernen maar de dichtheid daarvan blijft altijd gering. Wij hebben dit proces in series kunnen vervolgen tot en met 47 mm. In het eerste daarop volgende stadium, van 115 mm, zijn nog verdere veranderingen opgetreden. Wij vinden daar in het weefsel grote gaten die door zeer lange en vrij brede weefselbanden van elkaar gescheiden zijn. *Deze banden die wij in de coupes zien, zijn eigenlijk doorsneden van mesenchymwanden.* Deze banden verschillen, doordat ze veel groter zijn, van de cytoplasmaslierten uit jongere stadia. In deze banden vinden wij vrij veel tamelijk dunne vezels. Vooral met de Bielschowsky-kleuring was dit goed te zien. De dichtheid van de kernen was hier weer veel geringer dan in de vorige serie. Behalve de gewone kernen vonden wij ook in het weefsel verspreid liggende losse ronde cellen die uit een mooi ronde kern bestonden met een laag cytoplasma er omheen. Moldenhauer (1876) beschreef deze cellen reeds. In latere stadia, wanneer de hier beschreven veranderingen nog veel sterker worden, vinden wij steeds meer van deze cellen.

Het epitheel van het stapesgebied gaat een eigen karakter tonen als het stapesgebied van de rest van het tweede kieuwbooggebied wordt losgemaakt. Naarmate de groeve die de tweede kieuwboog in tweeën deelt, dieper wordt, gaat het epitheel van het stapesgebied meer verschillen van het epitheel van de rest van de kieuwboog. Het wordt dunner. Tegelijkertijd wordt het mesenchym van het stapesgebied losmaziger. In de vroegste door ons onderzochte menselijke embryonen, in het 10 mm-stadium, vinden wij bij het stapesgebied een dun epitheel dat niet begrensd is ten opzichte van het mesenchym. Het zelfde vinden wij bij 15 mm. Bij 19 mm keert de begrenzing terug. Wij vinden dan een epitheel dat uit kernen bestaat met ertussen vacuolen, die wat groter zijn dan de kernen. De vacuolen zijn van elkaar gescheiden door zeer dunne cytoplasmawanden. De basale grens van het epitheel wordt gevormd door de dunne cytoplasmawand die de epitheelvacuolen van de intercellulaire substantie van het mesenchym scheidt.

Naarmate de embryonen ouder worden vinden wij bij het stapesgebied een steeds dunner epitheel. Wij hebben dit in opeenvolgende series tot 47 mm

kunnen nagaan. In de daarop volgende serie van 115 mm heeft dit proces zich nog verder voortgezet. Het epitheel heeft daar een endotheelachtig karakter. Tot 47 mm vinden wij een epitheel dat voor een groot gedeelte uit vacuolen bestaat. De afgeplatte kernen en de afgeplatte vacuolen wisselen elkaar af. In de serie van 115 mm is dit, omdat het epitheel zo bijzonder dun is, slechts op weinig plaatsen te zien. Wel vinden wij duidelijke vacuolen in het ectoderm van de uitwendige gehoorgang. Doordat de cytoplasmawanden die de epitheelvacuolen omgeven, zoveel op de cytoplasmalierten lijken die de mesenchymcellen met elkaar verbinden, is het op verschillende plaatsen, waar de epitheelstructuur wat rommelig is, niet goed meer mogelijk het epitheel van het mesenchym te onderscheiden. Zij lijken in elkaar over te gaan.

Aan het eind van deze bespreking van het stapesgebied zullen wij nog de betekenis hiervan voor de vorming van de middenoorholte behandelen. In vorige hoofdstukken hebben wij besproken, hoe deze zijn definitieve vorm krijgt. Wij hebben daar laten zien, dat het gedeelte van de mondholte dat later de middenoorholte wordt, reeds veel eerder bestaat, maar dan niet als zodanig te herkennen is. Zijn uiteindelijke vorm krijgt de middenoorholte doordat de in de omgeving gelegen delen van de mondholte aanzienlijk van vorm veranderen terwijl met de middenoorholte zelf vrij weinig gebeurt. In de omgeving ervan verdwijnen grote gedeelten van de mondholte en tevens worden er nieuwe delen bij gevormd. Uit de daarbij betrokken processen krijgen wij de indruk, dat een door epitheel omgeven holte iets labiels is waarvan het voortbestaan afhankelijk is van de toestand van het weefsel eromheen. Wij hebben laten zien, dat van het achterste deel van de mondholte alleen het middenoor met de tuba en het aan de tong grenzende deel bleven bestaan. Dit laatste breidde zich zelfs uit. Het lijkt dus alsof een bepaald orgaan, in dit geval de tong, maakt dat het daaraan grenzende deel van de mondholte in stand blijft. Bij het middenoor vinden wij ook iets dergelijks. Het blijkt namelijk, dat ongeveer het gedeelte van de holte dat aan het stapesgebied grenst, blijft bestaan, terwijl de delen van de holte die lateraal, aboraal en mediaal van dit gedeelte van de holte gelegen zijn, geheel verdwijnen. Het deel van de holte dat blijft bestaan, het aan het stapesgebied grenzende deel, is het grootste deel van het latere middenoor in engere zin (dus zonder cavum epitympanicum etc.).

E. Voorste deel van het middenoorgebied

Het voor het stapesgebied gelegen mesenchymgebied kan het beste samen met het rostraal van het hamersteelgebied gelegen gedeelte van de eerste

kieuwboog besproken worden. Wij hebben daar dan met twee soorten mesenchym te maken, dat van de eerste kieuwboog en het boven het mediale deel van het monddak gelegen paraxiale mesenchym. Tussen deze twee soorten mesenchym vinden wij een duidelijke grens. Deze grens, de begrenzing van het maxillaire deel van de eerste kieuwboog, is hier, vlak voor het stapesgebied het duidelijkst. Veel minder duidelijk is hij verder naar voren, aan de rostrale kant van het maxillaire gebied. Dit is goed te zien in de series van menselijke embryonen van 10 mm en ouder, die wij bekeken hebben (fig. 15, 16 en 33).

Behalve met deze mesenchymgebieden moeten wij hier ook rekening houden met het epitheel. Wij vinden hier twee epitheelgroeven die het mesenchym binnendringen. In de eerste plaats de *margo tubotympanica*, het in dit gebied voorkomende deel van de zijrand van de mondholte, die van lateraal achter, vanaf de processus dorsalis van de eerste kieuwzak naar voor-mediaal loopt en daar eindigt in het monddak. In de tweede plaats een groeve die pas later ontstaat. Met 15 mm zien wij de eerste sporen ervan. Hij vormt zich dan voor het hamersteelgebied en gaat dit scheiden van het rostraal daarvan liggende deel van de eerste kieuwboog, het deel waarin zich iets later de musculus tensor tympani zal gaan ontwikkelen. Wij zullen deze tweede groeve *tensor tympanigroeve* noemen. *) In de stadia na 10 mm zijn deze groeven zeer actief. Wij hebben weer met een ingroeien en een zich terugtrekken van randen te maken.

Eerst zullen wij de *margo tubotympanica* behandelen. Deze gedraagt zich aan zijn laterale einde enigszins anders dan aan zijn mediale kant. In serie 17 (10 mm) is alleen de laterale kant enigszins ontwikkeld. In hoofdstuk III hebben wij besproken, hoe hij er daar uitziet. Hij dringt daar in het mesenchym binnen, maar niet erg diep. Verder naar mediaal verflauwt de epitheelrand. Het scherpe laterale deel van de rand dringt in die serie niet langs een grens tussen twee mesenchymgebieden het weefsel binnen. De grens tussen het eerste en het tweede kieuwbooggebied ligt daar verder naar achter en de grens tussen het eerste kieuwbooggebied en het paraxiale mesenchym verder naar dorsaal (fig. 15). Alleen aan de mediale kant van de *margo tubotympanica*, waar deze bijna geheel verflauwd is, vinden wij hem op de plaats waar

*) Deze tensor tympanigroeve is niet dezelfde als de „Tensorinne” van Hammar. Deze verstond hieronder het vlak achter de processus dorsalis van de eerste kieuwzak gelegen deel van de *margo tympanica posterior*. Dit kwam, omdat hij van de onjuiste veronderstelling uitging, dat de processus dorsalis van de eerste kieuwzak later tot *recessus tympanicus anterior* werd; de pees van de musculus tensor tympani zou dan de vlak achter de processus dorsalis van de eerste kieuwzak gelegen rand moeten passeren.

de laatstgenoemde grens het monddak bereikt (fig. 16).

Het laterale einde van deze rand dringt dus een eindje het mesenchym van de eerste kieuwboog binnen en maakt, dat een klein gedeelte daarvan aan de dorsale kant van het entoderm van de mondholte komt te liggen, net als dit bij het stapesgebied het geval is. Dit stukje grenst aan de voor-laterale kant van het stapesgebied. Het is het enige deel van het eerste kieuwbooggebied dat aan de dorsale kant van de vroegere voordarm ligt. Later vinden wij hierin het eind van het crus longum van de incus. Het mediale deel van de margo tubotympanica gedraagt zich anders. Dit gedeelte ontwikkelt zich iets later. Pas bij 15 mm is het goed zichtbaar. Het ligt, in tegenstelling tot het laterale deel van deze rand, op een grens tussen twee mesenchymgebieden en wel op die tussen het eerste kieuwbooggebied en het paraxiale mesenchym. Langs deze grens dringt de margo tubotympanica het mesenchym binnen. Dit proces begint mediaal in een iets later stadium dan iets verder lateraal en is daarom aan de laterale kant wat verder gevorderd. Tengevolge van dit alles ziet de margo tubotympanica er in embryonen van opeenvolgende stadia verschillend uit. Zo vinden wij, als wij hem van lateraal naar mediaal volgen, bij 10 mm een rand die het eerste kieuwbooggebied binnengroeit, iets verder mediaal het grensvlak daarvan bereikt en daar eindigt. Bij 15 mm zet hij zich verder naar mediaal voort tot aan de laterale rand van het tonggebied, de linea alveolaris, en bij 19 mm eindigt hij halverwege de zijwand van de tongrug.

Terwijl de margo tubotympanica zich aan zijn mediale kant verder uitbreidt, verandert hij ook aan zijn laterale kant, waar hij in de processus dorsalis van de eerste kieuwzak eindigde. Wij hebben echter gezien, dat de processus dorsalis en het daaraan grenzende deel van de mondholte verdwijnen en ook hoe men zich dat verdwijnen voor moet stellen. Het gevolg hiervan is, dat er van het laterale stuk van de margo tubotympanica ook een deel verloren gaat. Het laterale stuk van deze rand, het gedeelte dus dat *in* het eerste kieuwbooggebied binnendringt, wordt daardoor relatief kleiner. Dit is goed te zien, als wij de drie reconstructies met elkaar vergelijken.

Terwijl de margo tubotympanica op deze manier verandert begint aan de *onderkant* van de mondholte de tensor tympanigroeve zich te ontwikkelen. Bij de bespreking van het hamersteelgebied hebben wij gezien hoe bij een embryo van 15 mm voor het eerst iets daarvan zichtbaar wordt en hoe met 19 mm zich voor het hamersteelgebied een vrij diepe groeve gevormd heeft (fig. 37-39). Deze ligt dan tussen het hamersteelgebied en het tensor tympanigebied. Hij is aan de laterale kant het diepst en buigt daar, onder langs het tensor tympanigebied, naar voren om. De verdere ontwikkeling van deze

groeve hebben wij, omdat deze alleen goed aan sagittaal gesneden embryonen te volgen is en omdat wij geen oudere sagittaal gesneden menselijke embryonen tot onze beschikking hadden, aan schapenembryonen onderzocht. Wij vonden toen, dat de tensor tympanigroeve zich verder naar mediaal uitbreidt en ook steeds verder naar voren groeit. Hij maakt het tensor tympanigebied zo van het ventraal daarvan gelegen deel van de eerste kieuwboog los.

F. Veranderingen aan de groeven aan weerskanten van de musculus tensor tympani en de gevolgen, die dit voor de vorm van het middenoor heeft

Uit het voorafgaande blijkt, dat wij op een gegeven moment aan weerskanten van het tensor tympanigebied een groeve vinden. Aan de dorsale kant ervan ligt dan de sulcus tubotympanicus, die het tensor tympanigebied van het naast de chorda gelegen mesenchym, het mediale schedelbasis-mesenchym, scheidt. Aan de ventrale kant ervan vinden wij de groeve, die wij tensor tympanigroeve genoemd hebben en die het tensor tympanigebied van het hamersteelgebied en van het rostro-ventraal daarvan gelegen mesenchym scheidt.

Deze twee groeven gedragen zich nu verschillend. De tensor tympanigroeve dringt steeds verder in het mesenchym door, terwijl de margo tubotympanica zich daar juist uit terugtrekt. Dit is vooral aan de laterale kant van het tensor tympanigebied duidelijk te zien (fig. 39). Meer mediaal dringt de tensor tympanigroeve minder ver in het mesenchym binnen en trekt de margo tubotympanica zich niet volledig uit het mesenchym terug (fig. 38). Nog verder mediaal wordt de tensor tympanigroeve niet eens gevormd (fig. 37). Aangezien het tensor tympanigebied niet aan de gehele sulcus tubotympanicus grenst, maar slechts aan het gedeelte ervan, dat langs het grensvlak tussen het maxillaire en het paraxiale mesenchym naar binnen gegroeid is, bestaat er een gedeelte van de sulcus tubotympanicus (eerder hebben wij dat het laterale gedeelte genoemd), dat niet aan het tensor tympanigebied grenst. Dit gedeelte doet niet aan de zojuist beschreven veranderingen mee. Wel verdwijnt, zoals wij eerder hebben laten zien, een groot gedeelte ervan, maar juist het meest mediale deel ervan, dus het deel ervan dat juist lateraal van het laterale deel van het tensor tympanigebied gelegen is, blijft bestaan. De tensor tympanigroeve strekt zich niet verder naar lateraal uit dan het tensor tympanigebied. Topografisch is deze groeve zeer nauw bij het tensor tympanigebied betrokken.

Het resultaat van deze processen is, dat van het mediale deel van de sulcus tubotympanicus het laterale stuk verdwijnt en dat daardoor het tensor tympanigebied daar aan het stapesgebied komt te grenzen (fig. 40 en 42). Late-

raal van het stapesgebied bevindt zich dan nog het meest mediale deel van het laterale gedeelte van de sulcus tubotympanicus, dat het eind van het crus longum van de incus scheidt van het meer ventraal gelegen deel van het mesenchym van de eerste kieuwboog, waarin het collum van de hamer zich ontwikkelt.

Door deze veranderingen aan de sulcus tubotympanicus en aan de tensor tympanigroef is nu in een deel van het cavum tympani primitivum de tensor tympanigroef de voorrand geworden. *Dit heeft tot gevolg, dat het tensor tympanigebied, dat eerst aan de onderkant van de mondholte lag, nu daarboven ligt.* Deze verandering is mooi te zien, als wij serie 41 (menselijk embryo van 34 mm) met serie 229 (menselijk embryo van 47 mm) vergelijken. Het lijkt dus, alsof de musculus tensor tympani zich ten opzichte van de voorrand van dit gedeelte van de mondholte verplaatst, terwijl dit in werkelijkheid niet het geval is. *De tensor tympanigroef en het overgebleven mediale deel van de sulcus tubotympanicus verhouden zich nu topografisch als de sulcus tubotympanicus en de sulcus buccalis dit reeds in een vroeger stadium deden* (zie hoofdstuk II). Een dergelijke verhouding is niet ongewoon en kan, als de aan de mondholte voorkomende randen zich gedragen zoals wij in het vorige hoofdstuk beschreven hebben, op vele plaatsen voorkomen.

De gevolgen van deze processen zijn goed te zien in een sagittaal gesneden rattenembryo van 16 mm (serie 1647). Als men deze serie van lateraal naar mediaal volgt, ziet men bij het cavum tympani eerst een voorrand, die even verder in de bovenwand van het middenoor eindigt. Deze rand is de laatste rest van het laterale deel van de margo tubotympanica en gaat naar achteren, omdat de processus dorsalis van de eerste kieuwzak dan verdwenen is, in de margo tympanica posterior over. Iets lateraal van de plaats, waar deze rest van de margo tubotympanica in de bovenwand van het middenoor eindigt, begint iets ventraal van deze rand een andere rand, die een paar coupes verder mediaal reeds een flinke diepte bereikt heeft en dan als voorrand van het middenoor beschouwd kan worden. Dit is de tensor tympanigroef en dorsaal ervan ligt het tensor tympanigebied (fig. 42). In de coupes waar beide randen voorkomen, loopt dorsaal van de tensor tympanigroef en ventraal van de rest van het laterale gedeelte van de sulcus tubotympanicus de pees van de musculus tensor tympani. *Tussen beide randen bevindt zich dus een onderbreking van de voorrand van het middenoor, waarvan de pees van de musculus tensor tympani gebruik maakt om van de dorsale kant aan de ventrale kant van deze voorrand te komen.*

Als wij de serie verder naar mediaal volgen wordt de diepte van de tensor

tympanigroef langzamerhand minder. Op een gegeven moment wordt abo-
raal van het tensor tympanigebied, tussen dit gebied en het achter daaraan grenzende stapesgebied, een nieuwe epitheelrand zichtbaar, de rest van het mediale gedeelte van de margo tubotympanica. Verder mediaal komt deze eerst boven het tensor tympanigebied en daarna steeds verder naar voren te liggen. Aan het mediale einde van het tensor tympanigebied is de tensor tympanigroef verdwenen en bevindt de margo tubotympanica zich aan de bovenvoorkant van dit gebied (fig. 41). Hierdoor moeten wij daar de margo tubotympanica weer als voorrand beschouwen. *Het tensor tympanigebied gaat dus naar mediaal over in een gebied, dat ventraal van de voorrand van het middenoor gelegen is.* Later ontwikkelt zich hierin onder andere de musculus tensor veli palatini.

Omdat er tussen de sulcus tubotympanicus en de tensor tympanigroef eenzelfde topografische verhouding bestaat als wij in hoofdstuk II tussen de sulcus tubotympanicus en de sulcus buccalis hebben beschreven kunnen wij hier een linea onderscheiden, die het laterale einde van het mediale deel van de margo tubotympanica met het mediale einde van de tensor tympanigroef verbindt. Het einde van de margo tubotympanica trekt zich eerst langs deze lijn terug naar mediaal, waardoor de lijn aan zijn mediale eind korter wordt. Door het zich uitbreiden van de tensor tympanigroef naar mediaal blijft de totale lengte van deze lijn eerst evenwel gelijk. Omdat echter op een bepaald moment de tensor tympanigroef niet meer verder groeit, maar de margo tubotympanica zich wel blijft terugtrekken, is het duidelijk, dat vanaf dat moment de bovengenoemde linea steeds korter wordt en dat *tenslotte het mediale einde van de tensor tympanigroef in het laterale einde van de margo tubotympanica overgaat, waardoor beide randen dan één enkele rand geworden zijn.* Dit laatste was te zien in een menselijk embryo van 47 mm (serie 229).

Uit het bovenstaande blijkt, dat de nogal gecompliceerde topografische verhouding tussen de middenoorholte, de musculus tensor tympani en de gehoorbeentjes zich al in een vrij vroeg stadium ontwikkelt en dat zij hoofdzakelijk door de verplaatsing van epitheelranden tot stand komt. Verschuivingen in het mesenchym treden niet op. Het is juist opvallend, dat bij vele structuren de latere onderlinge topografische verhouding reeds bestaat als de organen zich nog moeten ontwikkelen. Dit is bijvoorbeeld het geval met het crus longum van de incus en de stapes.

G. Histologische ontwikkeling van het tensor tympanigebied

In de periode voor 10 mm heeft het tensor tympanigebied dezelfde struc-

tuur als het hamersteelgebied. Daarna, als het hamersteelgebied herkenbaar gaat worden, gaat het tensor tympanigebied daarvan verschillen, doordat zijn epitheel iets beter begrensd en zijn mesenchym wat minder dicht is. In het dorsale gedeelte van dit gebied gaat zich bij 19 mm de musculus tensor tympani ontwikkelen (fig. 38). In het ventrale gedeelte gebeurt niets bijzonders; dit bestaat dan nog steeds uit dicht mesenchym. Deze structuur verandert bij ongeveer 30 mm, als het gebied aan de dorsale kant van de holte komt te liggen. Wij kunnen dan nog steeds een dorsaal gedeelte, de spier, en een ventraal gedeelte onderscheiden. Het ventrale gedeelte grenst daar aan de holte en is met epitheel bedekt. Het ventrale gedeelte en het epitheel gaan nu veranderen en wel zo, dat zij dezelfde structuur gaan vertonen als het stapesgebied. Het mesenchym wordt zeer losmazig en het epitheel zeer dun (fig. 42). Nog iets later, bij 47 mm, is dit proces voltooid en hebben het stapesgebied en het tensor tympanigebied dezelfde structuur. Het is dan niet meer mogelijk er een grensvlak tussen te onderscheiden.

H. Verplaatsing van twee tegenover elkaar liggende wanden van de mondholte ten opzichte van elkaar

In de inleiding van het tweede hoofdstuk hebben wij gesproken over drie processen, die de morfogenese van de mondholte en van de wanden daarvan zouden bepalen. Deze processen waren het verplaatsen van de randen van de holte, het ontstaan van krommingen in de holte en het verschuiven ten opzichte van elkaar van de tegenover elkaar liggende wanden. Dit laatste proces hebben wij toen niet behandeld.

Om een verschuiving van een gedeelte van de wand te kunnen constateren moet men namelijk over enkele herkenbare punten beschikken, waardoor het mogelijk is dat gedeelte van de wand in een ander stadium terug te vinden. Pas als men dergelijke punten ten opzichte van elkaar ziet verschuiven, heeft men enige zekerheid, dat er werkelijk een verplaatsing is opgetreden. Deze punten moeten structuren in het mesenchym zijn, die enigszins verschillen van het omgevende mesenchym en daardoor te herkennen zijn, en waarvan wij verder kunnen veronderstellen, dat zij zich niet ten opzichte van het vlak eromheen liggende mesenchym verplaatsen. Omdat dit soort structuren, tengevolge van de nog weinig gevorderde differentiatie, in jonge embryonen nog zo weinig voorkomen, is het moeilijk, een verplaatsing aan te tonen. Structuren, die enigszins aan deze eisen voldoen, zijn de grensvlakken van de kieuwbogen. Verder kan men de arterien ervoor gebruiken. De randen van de mondholte zijn daarentegen niet bruikbaar, omdat wij vastgesteld hebben, dat deze zich ten opzichte van het er omheen liggende mesenchym verplaatsen. Ook de lijnen waar de mondholte zich vertakt kunnen wij hiervoor niet gebruiken omdat daar, waar drie randen elkaar raken, nog meer kans op verschuiving is dan in andere gedeelten van de holte. Wel helpen deze randen ons enigszins, omdat uit de manier, waarop deze randen zich volgens ons verplaatsen, volgt, dat het weefsel, dat in een bepaald stadium aan de ene kant van een rand ligt, later niet meer aan de andere kant daarvan kan komen te liggen. Zo blijft het binnen de sulcus alveolaris gelegen epitheel altijd tongepitheel. Het tongepitheel van een vroeg stadium omvat echter niet al het epitheel van een later stadium. Op grond van zulke overwegingen hebben wij geconstateerd, dat het mediale deel van het stapesgebied ten opzichte van het tonggebied naar lateraal verschuift.

In het stadium van 10 mm ligt de sulcus alveolaris die zich dan juist begint te ontwikkelen en nog zeer ondiep is, tegenover het middenstuk van het stapesgebied. Het mediale deel van het stapesgebied ligt dan dus tegenover het tonggebied. In het 19 mm-stadium echter ontspringt de sulcus alveolaris een eind mediaal van het stapesgebied uit de mondbodem. Het tonggebied heeft zich daar een heel eind naar mediaal verplaatst ten opzichte van het stapesgebied. Deze verplaatsing maakt het z.g. „Abtrennungs”proces mogelijk. Door dit proces verdwijnt het deel van de mondholte, dat mediaal van het stapesgebied en lateraal van de sulcus alveolaris gelegen is.

Uit het bovenstaande blijkt, dat bij de mondholte, evenals bij de coeloomholte, aan verschillende kanten daarvan gelegen organen ten opzichte van elkaar van plaats kunnen veranderen, doordat de delen van de tegenover elkaar liggende wanden in een verschillend tempo groter worden. Een dergelijk proces is er waarschijnlijk verantwoordelijk voor, dat het uit de tweede kieuwboog afkomstige stapesgebied grotendeels tegenover het uit de eerste kieuwboog afkomstige hamersteelgebied ligt, en maar voor een klein gedeelte tegenover het tot de tweede kieuwboog behorende processus styloideusgebied.

I. Binnenoorcapsel

Het gehoorblaasje ligt in het paraxiale mesenchym en wel in het medio-dorsaal van het tweede kieuwbooggebied gelegen deel daarvan. Er omheen gaat zich uit dit mesenchym de gehoorkapsel vormen. Dit is goed zichtbaar in de voor ons onderzoek gebruikte menselijke embryonen van 10 mm en ouder. Om het gehoorblaasje zien wij daar een celverdichting ontstaan, die vlak eromheen het dichtst is en verder daar vandaan minder dicht wordt om tenslotte over te gaan in los mesenchym. Streeter beschreef hoe deze celverdichting via praecartilago in kraakbeen overgaat.

Een voor ons onderzoek belangrijk punt bij de vorming van de gehoorkapsel is, dat aan de kant van de kieuwbooggebieden dit proces zich precies tot aan de grens tussen het paraxiale mesenchym en de kieuwbooggebieden voortzet. Hier stopt het proces; *er worden dus geen cellen van de kieuwbooggebieden voor de gehoorkapsel gebruikt*. Dit is goed te zien in serie 34 (19 mm). Wij zien daar om het binnenoor een praecartilago-zone liggen (fig. 39). Het stapesgebied heeft deze zone een eind ingedeukt. De praecartilago-zone zou, als hij overal zich over een zelfde afstand vanaf het binnenoor uitstreckte, ook een deel van het stapesgebied moeten innemen. Dit is niet het geval. Wel ontwikkelt zich in het deel van het stapesgebied, dat door de gehoor-

kapsel omgeven is, de stapes. Deze ontwikkelt zich echter als een zelfstandig orgaan en is van de gehoorkapsel gescheiden.

Als de gehoorkapsel verder groeit neemt hij al het aan de kieuwbooggebieden grenzende mesenchym van het paraxiale gebied in zich op. Zijn vorm past zich dus aan die van de mesenchymgebieden van het middenoor aan. Wij kunnen dit zien in serie 41 (34 mm) en 229 (47 mm).

J. Conclusies

Uit dit hoofdstuk blijkt, dat de in het stadium van vijf maanden voorkomende middenoorholte volledig door kieuwboogmesenchym omgeven is. *In dit stadium heeft, zoals bekend, het gehele gehoororgaan, ook het middenoor, ongeveer dezelfde grootte en inwendige topografie als in het volwassen stadium.* Het enige verschil is, dat de middenoorholte dan nog slechts een gedeelte van de ruimte vult, die het later in zal nemen.

Een groot gedeelte van de ruimte van de latere holte, namelijk het gedeelte om de incus, de stapes en de kop van de malleus, wordt dan ingenomen door zeer los mesenchym. Een vrij dikke laag van dit mesenchym vinden wij ook tussen het dan aanwezige deel van de middenoorholte en het cochleaire deel van het petrosum. De middenoorholte is dan een smalle spleet, gelegen tussen het ventrale tweederde deel van het trommelvees en het cochleaire deel van het petrosum. De vorm, die de holte heeft, verschilt niet veel van de vorm in het 25 mm-stadium, als het middenoor zich net van de rest van de mondholte heeft losgemaakt en nog slechts door een vrij nauwe tuba daarmee verbonden is.

Het middenoor en de tuba auditiva ontstaan uit het cavum tympani primitivum doordat een gedeelte daarvan verdwijnt. Dit cavum tympani primitivum kan men vanaf het 15 mm-stadium als een apart gedeelte van de mondholte gaan onderscheiden. *Het omvat dan het lateraal van de tong en achter de margo tubotympanica gelegen gedeelte daarvan. Dit is het aan de eerste en de tweede kieuwboog grenzende deel van de vroegere voordarm. De eerste en de tweede kieuwzak maken er geen deel van uit, omdat die in het 15 mm-stadium verdwenen zijn.* Er bestaan dan geen delen van de mondholte meer, die tussen de eerste en de tweede kieuwboog of tussen de tweede en de derde kieuwboog gelegen zijn.

Aan de dorsale kant van dit gedeelte van de mondholte bevinden zich een gedeelte van de tweede kieuwboog (het stapesgebied) en een zeer klein deel van de eerste kieuwboog, waarin het crus longum van de incus ontstaat. Hoe deze gebieden aan de dorsale kant van de holte komen te liggen hebben wij in

hoofdstuk IV laten zien. Verder bevindt zich daar mediaal en rostraal van het stapesgebied een gedeelte van het paraxiale mesenchym van de schedelbasis. Aan de onderkant van dit deel van de holte ligt achter het de processus styloideus bevattende deel van de tweede kieuwboog en daarvoor het mesenchym van de eerste kieuwboog, waarin een meer aboraal gedeelte, het hamersteelgebied, en een meer rostraal gedeelte, het tensor tympanigebied, te onderscheiden zijn.

Dit tensor tympanigebied komt nu aan de dorsale kant van het middenoor te liggen. Het vormt, samen met het stapesgebied, de latere aan het cochleaire deel van het petrosum grenzende wand daarvan. Dit komt doordat een deel van de margo tubotympanica zich terugtrekt uit het mesenchym en doordat de tensor tympanigroef daar juist in doordringt en zo tot voorrand van het laterale deel van het cavum tympani primitivum wordt. Door dit alles grenst het rostraal van het stapesgebied gelegen deel van het paraxiale mesenchym dan niet meer aan de mondholte. Het mediaal van het stapesgebied aan de holte grenzende deel van het paraxiale mesenchym verliest het contact daarmee, doordat dit gedeelte van de holte bij het „Abtrennungs”proces verdwijnt. Door deze processen vinden wij in latere stadia alleen aan de dorsale kant van de tuba auditiva nog paraxiaal mesenchym.

Aan de onderkant van het cavum tympani primitivum bevindt zich aanvankelijk mesenchym zowel van de eerste als van de tweede kieuwboog. Doordat het boven de tweede kieuwboog gelegen deel van de holte, op het allervoorste gedeelte na, verdwijnt, ligt de processus styloideus in latere stadia nog wel vlak bij de middenoorholte, maar grenst er niet meer direct aan. Van de delen van de eerste kieuwboog, die aan de onderwand van het cavum tympani primitivum grenzen, ligt na het „Abtrennungs”proces en na het naar voren groeien van de tensor tympanigroef alleen nog het hamersteelgebied daar onder tegen aan. Rostraal van dit gebied grenst nu een ander deel van de eerste kieuwboog aan de holte en wel aan de ventrale kant van de tensor tympanigroef. Dit is het deel van de wand van de middenoorholte, dat later tussen het begin van de tuba en het trommelvees ligt.

Om de middenoorholte vinden wij in het vijf maanden-stadium een gebied met zeer los mesenchym, dat aan één, de dorso-medio-aborale kant begrensd wordt door het petrosum en aan de andere kant door een laag dicht bindweefsel, de middenoorkapsel. Dit mesenchym verdwijnt de laatste maanden voor de geboorte en de ruimte ervan wordt dan ingenomen door de zich uitbreidende middenoorholte. Het mesenchym van dit gebied bestaat voor het grootste deel uit het mesenchym van het stapesgebied, van het tensor tympanigebied

en uit het van de eerste kieuwboog afkomstige om de incus en de kop van de malleus gelegen mesenchym. Dit losse mesenchym ligt in het vijf maanden-stadium dorsaal en dorso-lateraal van de middenoorholte. Aan de ventrale kant van deze holte vinden wij slechts zeer weinig van dit mesenchym. Van de aan de ventrale kant van deze holte gelegen mesenchymgebieden vormt het hamersteelgebied alleen de hamersteel en het uit zeer dicht mesenchym bestaande trommelvlies. Dit dichte mesenchym is te beschouwen als een deel van de middenoorkapsel. De rest van het ventrale deel van de holte, het tussen het trommelvlies en het begin van de tuba gelegen deel daarvan, bestaat uit een dunne laag van dit losse mesenchym, met vlak daaronder de bindweefselkapsel. Het paraxiale mesenchym maakt geen deel uit van het weefsel van het middenoorgebied. Het in de buurt van het middenoor gelegen deel daarvan wordt tot het kraakbeen van de binnenoorkapsel.

Het blijkt dus, dat het mesenchym van het middenoorgebied ontstaat uit verschillende gebieden, die deel uitmaken van de eerste en van de tweede kieuwboog en waarvan zowel epitheel als mesenchym omstreeks het 20 mm-stadium aanzienlijk van karakter verschillen. De verschillen in het mesenchym verdwijnen later volkomen. In het epitheel blijven daarentegen verschillen bestaan, zij worden echter anders. In het vijf maanden-stadium vinden wij aan de cochleaire kant van het middenoor een zeer dun epitheel. Aan de andere kant en op de randen, die dan niet meer zo scherp zijn als in vroegere stadia, is het epitheel veel dikker. Alleen het trommelvlies heeft weer een zeer dun epitheel, dat echter moeilijk te onderscheiden is van het vlak eronder liggende dichte mesenchym.

Het dunne epitheel lijkt topografisch samen te hangen met het binnenoor. Het komt het eerst voor in het deel van de latere middenoorholte, dat het eerst daar dichtbij ligt, namelijk in het stapesgebied. In de rest van de cochleaire wand van het middenoor, het tensor tympanigebied wordt het epitheel pas dun als het aan de cochleaire kant van het middenoor gekomen is. Met het losse mesenchym van het middenoorgebied lijkt dit ook enigszins het geval te zijn. Het allergrootste deel daarvan ligt tegen de gehoorkapsel aan. Aan de daarvan afgekeerde kant van het middenoor ligt slechts zeer weinig van dit mesenchym. Bovendien vinden wij het bij de mesenchymgebieden, die dit mesenchym leveren, het eerst in het stapesgebied, dat het vroegst dicht bij het binnenoor ligt.

Samenvattend kunnen wij zeggen, dat er om het middenoor een groot aantal verschillende histologische differentiaties optreden, die maken, dat er vele verschillende structuren om het middenoor heen komen te liggen. Deze differen-

taties staan voor een gedeelte in verband met in zeer vroege stadia optredende processen, met name in het kieuwbooggebied. Deze differentiaties tonen voor een groot gedeelte reeds vanaf hun eerste optreden de onderlinge topografische verhoudingen, die zij ook in de volwassen toestand laten zien. In de gevallen waar de topografische verhoudingen tijdens de ontwikkeling veranderen, vindt dit plaats doordat epitheelranden verder in het weefsel doordringen en zo bepaalde structuren van elkaar scheiden, of doordat epitheelranden zich uit het mesenchym terugtrekken en zo veroorzaken, dat structuren, die eerst door een holte gescheiden werden, aan elkaar komen te grenzen. Verschuivingen van groepen cellen in het mesenchym ten opzichte van elkaar hebben wij niet kunnen constateren. De verschuivingen van de epitheelranden in het mesenchym hangen op vele plaatsen topografisch met bepaalde verschijnselen in het mesenchym samen.

DISCUSSIE EN SAMENVATTING

De laatste publicaties over de vroege ontwikkeling van het middenoorholte verschenen omstreeks 1900. In deze op vele plaatsen zeer nauwkeurige beschrijvingen valt het op, dat men de vorm van het orgaan in zijn ontwikkeling in het geheel niet in verband brengt met het substraat, met de weefselstructuur. Wat hiervan de reden is willen wij in het midden laten. Het is echter duidelijk, dat een inzicht in de embryogenese zonder een histogenetische grondslag nauwelijks mogelijk is, terwijl tevens een histogenetische beschrijving juist de weg opent, het onderzoek met modernere methoden verder te ontwikkelen. Een en ander heeft ons doen besluiten het onderzoek naar de vroege ontwikkeling van het middenoor opnieuw ter hand te nemen. Het hierbij gebruikte materiaal bestond uit rattenembryonen van 6 somieten tot 33 mm en menselijke embryonen van 10 tot 150 mm.

De eerste fase van ons onderzoek omvatte een analyse van de vormveranderingen van mondholte en middenoor. Enkele vragen hieromtrent waren namelijk in de vroegere literatuur onbeantwoord gebleven en bovendien hoopten wij zo een beter inzicht in de onderzoeksmethoden van de vroegere onderzoekers te krijgen. Het bleek ons, dat de vormveranderingen aan de mondholte in hoofdzaak het gevolg waren van de *verplaatsing van de daaraan voorkomende epitheelranden ten opzichte van het daaromheen liggende mesenchym*. Deze randen, eigenlijk de diepste gedeelten van groeven in de wand van de holte, zijn te onderscheiden vanaf omstreeks het 8 somieten-stadium (bij rattembryonen). In de periode tot omstreeks het 50 mm-stadium (bij menselijke embryonen) verplaatsen de randen zich ten opzichte van het eromheen liggende mesenchym; zij dringen daar dieper in door of trekken zich eruit terug. Hierdoor kan de mondholte zich enerzijds uitbreiden, terwijl er anderzijds delen van verdwijnen. De verplaatsingen van enkele van deze randen, namelijk van de margo tubotympanica, de margo buccalis, de margo alveolaris en de margo tympanica posterior, hebben wij beschreven in hoofdstuk II.

Het zijn vooral deze randen, die de in de periode van omstreeks 8 tot omstreeks 30 mm optredende vormveranderingen van de mondholte bepalen, vormveranderingen, waardoor het middenoor en de tuba auditiva ontstaan en de mondholte ongeveer zijn definitieve vorm krijgt. Verder bleek de vorm van de mondholte nog te veranderen door het ontstaan van krommingen daaraan. Deze krommingen moet men zich voorstellen als krommingen, die zich in een eerst plat vlak ontwikkelen; de mondholte kan namelijk als een vlak beschouwd worden, omdat de afstand tussen de tegenover elkaar liggende wanden overal zeer klein is vergeleken met de andere afmetingen van de holte. Een derde proces, de verplaatsing van de tegenover elkaar liggende wanden ten opzichte van elkaar, veranderde niet zozeer de vorm van de holte, maar vooral de topografische verhoudingen van de aan de holte grenzende gebieden. De door de laatste twee processen veroorzaakte veranderingen waren veel minder ingrijpend. De verplaatsingen van de bovengenoemde vier randen, de aan de mondholte waarneembare krommingen en de gevolgen ervan voor de topografische verhoudingen hebben wij samengevat in het slot van hoofdstuk II.

Behalve de in hoofdstuk II beschreven randen komen er, vooral in de periode vóór het 8 mm-stadium, nog vele andere randen aan de mondholte voor, die ook vaak grote invloed op de vorm daarvan hebben. Deze hebben wij bij het tweede gedeelte van ons onderzoek beschreven. Dit tweede gedeelte (hoofdstuk III, IV en V) richtte zich op de structuur van het epitheel en van het mesenchym in de verschillende gedeelten van de wand van de mondholte en in de verschillende ontwikkelingsstadia en bovendien op de vraag hoe deze structuur zou kunnen samenhangen met de processen, die de vormveranderingen tot stand brengen, namelijk de verplaatsing van de epitheelranden en de krommingen. De resultaten van dit gedeelte van ons onderzoek zijn beschreven in hoofdstuk IV en V. Hoofdstuk IV beslaat de periode voordat de ontwikkeling van het middenoor zo ver gevorderd is, dat men van een cavum tympani primitivum kan spreken en behandelt dus de processen, die de vorming van het middenoor voorbereiden, terwijl hoofdstuk V de periode daarna behandelt, dus de periode, waarin het cavum tympani primitivum tot middenoorholte en tuba auditiva wordt en de mesenchymregionen eromheen zich gaan differentiëren en hun definitieve structuur en localisatie krijgen.

Om in deze hoofdstukken niet teveel in details te moeten treden hebben wij er een uitgebreide beschrijving van een menselijk embryo van 10 mm aan vooraf laten gaan (hoofdstuk III). In dit hoofdstuk behandelen wij de structuur van het epitheel en het mesenchym, de plaatselijke variaties ervan en de samenhang met bepaalde morfologische eigenschappen zoals de epitheelranden.

Daarbij bleek, dat het epitheel vooral varieert in dikte, in duidelijkheid van begrenzing ten opzichte van het onderliggend mesenchym en in bouw. Het mesenchym varieert vooral in dichtheid. Verder bleken er in het mesenchym *grensvlakken* voor te komen die bepaalde mesenchymregionen zeer scherp van elkaar scheidden. In deze grensvlakken was de structuur van het mesenchym plotseling onderbroken.

Een belangrijk resultaat van het tweede deel van ons onderzoek was, dat de epitheelranden topografisch samen bleken te hangen met bepaalde verschijnselen in het mesenchym. Wij vonden hen altijd op de plaats, waar een grenszone tussen twee mesenchymgebieden, die zich of in verschillende richtingen differentieerden of reeds verschillend gedifferentieerd waren, de wand van de holte bereikte. Deze grenszones waren, als de mesenchymgebieden nog weinig ten opzichte van elkaar gedifferentieerd waren, vrij breed, maar werden smaller naarmate de differentiatie vorderde. Tenslotte werden zij zo smal, dat men van een grensvlak kon gaan spreken. Deze grensvlakken waren duidelijk te zien bij de kieuwbogen, die zich voordeden als mesenchymmassa's, die door deze grensvlakken ten opzichte van elkaar en aan de dorsale kant ten opzichte van het paraxiale mesenchym begrensd werden. Het epitheel bleek de neiging te hebben langs deze grensvlakken naar binnen te groeien. Het verdikte zich op de plaats, waar het grensvlak de wand van de holte bereikte en groeide vervolgens als een scherpe epitheelrand naar binnen. Vooral langs de tussen de kieuwbogen gelegen grensvlakken groeit het epitheel, zowel entoderm als ectoderm, naar binnen en vormt zo de kieuwzakken en kieuwgroeven. Langs de aan de dorsale kant van de kieuwbogen gelegen grensvlakken groeit het epitheel veel minder ver naar binnen, doch ook hier bestaat een epitheelverdikking.

Andere randen, zoals de *sulcus alveolaris*, ontwikkelen zich op een iets andere wijze. Deze laatste groeit naar binnen langs het grensvlak tussen het spierweefsel van de tong en het lateraal daarvan gelegen mesenchym. Dit grensvlak ontstaat echter niet plotseling. Wij vinden namelijk eerst, als de tong zich net van zijn omgeving begint te differentiëren en nog maar weinig van zijn omgeving verschilt, een brede, onduidelijke overgangszone eromheen. Naarmate het verschil tussen de tong en zijn omgeving groter wordt, wordt de overgangszone steeds smaller en duidelijker, totdat wij tenslotte van een grensvlak kunnen gaan spreken. De epitheelrand ontwikkelt zich hier ook geleidelijk. Zolang de overgangszone nog breed is, vinden wij een zeer brede en zeer diepe inzinking in de wand van de holte, die de gehele breedte van de overgangszone beslaat. Terwijl deze zone nu smaller wordt, wordt de groeve

in de wand van de holte smaller en dieper. Tenslotte, als de zone een grensvlak geworden is, vinden wij in dat grensvlak een scherpe epitheelrand. Als de groeve dieper wordt, gaat tevens het in het diepste gedeelte ervan gelegen epitheel zich verdikken. Het verschil met randen als de kieuwzakken is, dat het epitheel daar bijna direct al langs een grensvlak naar binnen groeit en dat het voorstadium, waarin een brede, ondiepe groeve smaller en dieper wordt, daar niet te vinden is. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de ontstaanswijze van de kieuwbogen, die verderop in dit hoofdstuk behandeld wordt.

Omdat de plaatsbepaling bij jonge embryonen zeer moeilijk is, konden wij op vele plaatsen niet aantonen of een epitheelrand zich werkelijk ten opzichte van het omgevende mesenchym verplaatste of dat deze verplaatsing slechts schijnbaar was. Wij hebben echter bij verschillende randen een werkelijke verplaatsing kunnen aantonen en nemen daarom aan, dat dit overal het geval is.

Het is ons niet gelukt met zekerheid vast te stellen, op welke wijze de epitheelranden zich precies verplaatsen, hoe de cellen zich daarbij gedragen. Dit was bij de door ons gebruikte onderzoeksmethode niet goed mogelijk. Om verschillende redenen (zie hoofdstuk IV) lijkt het ons echter waarschijnlijk, dat er alleen veranderingen optreden bij de cellen van de epitheelranden en vlak daaromheen en dat overal elders de vlak bij elkaar gelegen cellen hun positie ten opzichte van elkaar behouden.

Samenvattend kunnen wij dus zeggen, dat een zeer groot gedeelte van de aan de mondholte plaatshebbende vormveranderingen, tevens de meest ingrijpende veranderingen, het gevolg zijn van een vrij simpel en scherp gelocaliseerd proces in het epitheel, namelijk van de verplaatsing van de epitheelranden. Dit proces hangt topografisch samen met een bepaald verschijnsel in het mesenchym, namelijk met de tussen de verschillende mesenchymregionen voorkomende grenszones. Dit proces is het vooral, dat de vormveranderingen aan de mondholte waardoor het middenoor gevormd wordt, doet plaatshebben. Verder speelt dit proces een belangrijke rol bij de ontwikkeling van het kieuwboogstelsel. Bij vroegere auteurs vinden wij omtrent het vormingsproces van mondholte en middenoor weinig aanknopingspunten. Dit is begrijpelijk, aangezien de structuur van het weefsel nauwelijks werd onderzocht.

Een probleem, waar wij geen oplossing voor hebben kunnen geven, is de vraag waarom het epitheel op een grensvlak in het ene geval ver naar binnen dringt en in het andere geval niet en verder de vraag, waarom het epitheel zich later vaak weer uit het mesenchym gaat terugtrekken, terwijl, zoals dat bij de kieuwbogen het geval is, het grensvlak nog geruime tijd zichtbaar blijft.

Het lijkt of er hier weer een verband bestaat tussen het gedrag van het epitheel en de toestand van het mesenchym. Het blijkt namelijk, dat, als na het 6 mm-stadium grote delen van de mondholte weer gaan verdwijnen, soms de delen van de holte die aan bepaalde omschreven mesenchymgebieden grenzen, blijven bestaan, terwijl de delen van de holte in de omgeving van die mesenchymgebieden verdwijnen. Dit is het geval bij het stapesgebied en het tonggebied.

De andere twee processen, die de vormveranderingen van de mondholte bepalen, veranderen deze holte minder ingrijpend. Het zijn het ontstaan van krommingen in de holte en het verplaatsen van de tegenover elkaar liggende wanden van de holte ten opzichte van elkaar. Deze processen lijken het gevolg te zijn van de groei van de verschillende mesenchymregionen. Het eerste treedt op, als aan de ene kant van de holte een mesenchymgebied voorkomt, dat terwijl het groeit een bepaalde vorm wil bewaren, terwijl dat met het mesenchym van de tegenoverliggende wand niet het geval is. Dit is mooi te zien bij de vorming van de tongrug. Het tweede proces is het gevolg van een ongelijke groei van de aan weerskanten van de holte liggende mesenchymregionen. Verder wordt deze verplaatsing mogelijk gemaakt doordat zich tussen de twee wanden een lumen bevindt. Zeer mooi kunnen wij een dergelijke verplaatsing zien tussen het stapesgebied en het tonggebied. Het stapesgebied verplaatst zich ten opzichte van het tonggebied een heel eind naar lateraal.

Een ander terrein, waaromtrent onze opvattingen door dit onderzoek verhelderd zijn, is het kieuwboogsysteem. Wij hebben dit gebied nader onderzocht om een antwoord te kunnen geven op de vraag, welk verband er tussen het middenoor en de eerste kieuwzak bestaat, een vraag die, omdat alle vroegere onderzoekers van de vroege ontwikkeling van het middenoor zich daarmee bezig gehouden hadden, in ons onderzoek niet onbesproken kon blijven. Ons onderzoek toont aan, dat dat verband zeer indirect is.

Het bleek ons, dat de kieuwbogen mesenchymregionen zijn, die ten opzichte van elkaar en ten opzichte van het paraxiale mesenchym van de schedelbasis begrensd zijn door grensvlakken, waarvan de duidelijkheid met de plaats en met het ontwikkelingsstadium varieert. In de tussen de kieuwbogen gelegen grensvlakken zijn in de periode van 8 somieten tot ongeveer 7 mm de kieuwzakken en kieuwspleten gelegen. Het mesenchym van de kieuwbogen is van verschillende bronnen afkomstig. Een belangrijk gedeelte ervan ontstaat uit de crista neuralis. Wij zagen hieruit weefselmassa's zich losmaken, die zich vervolgens, zoals wij in opeenvolgende stadia konden zien, langs het ectoderm naar ventraal verplaatsten en tenslotte terecht kwamen op hun definitieve plaats. Dit komt overeen met de vondsten van Landacre en

Hörstadius. Hun onderzoekingen waren echter niet bij zoogdieren, maar bij amphibiën gedaan. Een volledige bevestiging geeft het werk van Mulnard, die de verplaatsing van cellen van de crista neuralis naar de kieuwbogen bij rattenembryonen onomstotelijk vast kon stellen, omdat deze cellen selectief volgens de alcalische fosfatase-methode reageren. Tevens bevatten de kieuwbogen mesenchym dat afkomstig is van een mesodermplaat, die voordat er nog kieuwbogen gevormd zijn, lateraal van de voordarm tussen ectoderm en entoderm gelegen is, op de plaats waar de kieuwbogen in een iets later stadium komen te liggen. Verder is er waarschijnlijk nog kieuwboogmesenchym afkomstig uit het coelomepitheel waarin de mesodermplaat zich naar ventraal voortzet, en mogelijk uit het ectoderm. Deze verschillende soorten mesenchym komen door elkaar heen te liggen en zijn later histologisch niet meer van elkaar te onderscheiden.

De scheiding tussen de kieuwbogen wordt waarschijnlijk door het uit de crista neuralis afkomstige gedeelte van het kieuwboogmesenchym veroorzaakt, want dit is de enige van de componenten van de kieuwbogen, die van den beginne af uit van elkaar gescheiden gedeelten bestaat. Zodra deze uit de crista neuralis afkomstige mesenchymmassa's opzij van de voordarm aangekomen zijn en zich met de daar aanwezige mesodermplaat vermengd hebben, veroorzaken zij, dat tussen de delen van de mesodermplaat waarin deze verschillende massa's terecht gekomen zijn, grensvlakken ontstaan. Deze grensvlakken ontstaan eveneens aan de dorso-mediale kant van de kieuwbogen tussen het weefsel van de mesodermplaat, waar uit de crista neuralis afkomstig mesenchym is terecht gekomen, en het deel van het paraxiale mesenchym, waar dit niet geschied is. Het feit dat hier direct grensvlakken ontstaan en niet, zoals bijvoorbeeld bij de tong, een geleidelijk smaller en duidelijker wordende grenszone, is waarschijnlijk te verklaren uit het feit dat de uit de crista neuralis afkomstige kieuwboogmassa's op het moment dat zij terzijde van de voordarm aankomen, reeds onderling en ten opzichte van het paraxiale mesenchym verschillen, terwijl bij de tong het verschil met de omgeving geleidelijk ontstaat. In de tussen de kieuwbogen gelegen grensvlakken groeien ectoderm en entoderm binnen en vormen zo de kieuwgroeven en kieuwzakken. De kieuwzakken zijn dus randen, die aan het epitheel van de mondholte ontstaan en zij verschillen van randen als de sulcus alveolaris slechts door hun localisatie en de periode, waarin zij voorkomen.

Uit dit onderzoek naar het kieuwboogsysteem bleek ten aanzien van de verhouding van het middenoor ten opzichte van de eerste kieuwzak het volgende. De eerste kieuwzak is een tussen de eerste en tweede kieuwboog gelegen

spleetvormige uitloper van de mondholte, die ongeveer loodrecht op de lengteas van het embryo staat en die tussen het 5 en 10 mm-stadium weer verdwijnt. Het middenoor is een deel van de evenwijdig aan de lengteas van het embryo lopende mondholte, en wel het deel, waaruit de eerste kieuwzak ontspringt. Dit gedeelte grenst oorspronkelijk dorsaal aan het paraxiale mesenchym en ventraal aan de eerste kieuwboog en daarachter aan de tweede kieuwboog. Dit deel van de mondholte breidt zich tussen het 5 en 10 mm-stadium uit naar lateraal en dringt een eind in het weefsel van de eerste en de tweede kieuwboog en verdeelt hen in een dorsaal en een ventraal van dit stuk van de holte gelegen gedeelte. Het middenoor ontstaat voor het grootste deel uit deze nieuwe uitbreiding van de mondholte. Behalve dus, dat het middenoor en de eerste kieuwzak topografisch niet overeenkomen, zijn het tevens organen uit verschillende ontwikkelingsstadia. In de periode, dat de eerste kieuwzak verdwijnt, ontwikkelt zich juist de nieuwe uitbreiding, die tot middenoor zal worden.

Een ander punt, waarmee wij ons in dit onderzoek hebben beziggehouden, was de vroegembryonale structuur van epitheel en mesenchym. Het kenmerkende hierbij was de grote eenvormigheid. Deze was zeer sterk bij het mesenchym; de enige daarin voorkomende plaatselijke verschillen waren verschillen in celdichtheid. Het epitheel toonde meer variaties; hierbij varieerden plaatselijk de dikte, de duidelijkheid van de begrenzing ten opzichte van het mesenchym en de bouw. Al deze verschijnselen in epitheel en mesenchym konden wij steeds op hetzelfde tijdstip en op dezelfde plaats in dezelfde vorm terugvinden. Zo vonden wij bijvoorbeeld bij het stapesgebied in het 10 mm-stadium steeds een dun epitheel.

De dikte van het epitheel en de duidelijkheid van de begrenzing ervan ten opzichte van het mesenchym varieerden vanaf de vroegste ontwikkelingsstadia. Verschillen in bouw traden later op, na het 10 mm-stadium. In de periode daarvoor lijkt het epitheel uit een doorlopende massa cytoplasma, opgevuld met kernen te bestaan. Daarna ontstaan er in het cytoplasma op vele plaatsen, op de ene plaats eerder dan op de andere, vacuolen die ongeveer even groot worden als de kernen. Deze vacuolen werden van elkaar gescheiden door dunne cytoplasmawandjes. Het epitheel kreeg zo een schuimachtige structuur. Bij deze vacuolen kan men zich afvragen of zij intra- of intercellulair zijn. Het is ons niet gelukt hierop een antwoord te geven, omdat wij in de door ons onderzochte stadia noch in het epitheel noch in het mesenchym celgrenzen, dus grenzen die de verschillende cellen van een bepaald weefsel van elkaar scheiden, gevonden hebben. Epitheel dat een dergelijke schuimachtige structuur bezit, verschilt van

het volwassen epitheel. Dit laatste is namelijk een dichtgepakt cellensysteem met slechts zeer weinig intercellulaire substantie. Het eerste lijkt echter zeer veel op mesenchym, dat minder dicht begint te worden. Het verschil is, dat in het epitheel de vacuolen tussen de kernen niet met elkaar verbonden zijn en in het mesenchym wel. Dit verschil is echter vaak moeilijk te zien. Een ander kenmerk van het epitheel, waardoor dit soms van het mesenchym te onderscheiden was, betrof de rangschikking van de kernen in het cytoplasma. Bij het mesenchym waren deze, althans in een gebied met een bepaalde dichtheid, gelijkmatig over de ruimte verdeeld. Bij het epitheel lagen zij echter vaak alleen in de van het mesenchym afgekeerde kant, zodat er een kernloze laag cytoplasma of een laag van elkaar gescheiden vacuolen tussen de epitheel- en mesenchymkernen lag.

Deze twee kenmerken maakten het op vele plaatsen mogelijk, epitheel en mesenchym van elkaar te onderscheiden. Op andere plaatsen zijn zij echter onduidelijk of afwezig en het is dan moeilijk uit te maken, waar de grens tussen epitheel en mesenchym gelegen is. Dergelijke situaties komen voor bij het ectoderm aan de dorsale kant van de kieuwbogen; zij zijn beschreven onder de naam epibranchiale placoden. Men neemt vaak aan, dat daar cellen zich uit het epitheel losmaken. Het bleek ons echter, dat in de periode tot het 10 mm-stadium een ten opzichte van het mesenchym onduidelijk begrensde epitheel op vele plaatsen voorkomt, misschien wel vaker dan duidelijk begrensde epitheel. Als men aanneemt, dat een onduidelijk begrensde epitheel aangeeft, dat zich cellen uit het epitheel losmaken, dan is dat in de periode vóór het 10 mm-stadium dus iets heel normaal.

De eigenschappen van het epitheel, die van plaats tot plaats varieerden, bleken samen te hangen met het eronder liggende mesenchym. Zo bleek het epitheel (zowel ectoderm als entoderm), dat aan de kieuwbogen grensde, dik te zijn, terwijl het epitheel, dat naar het centrale zenuwstelsel gekeerd was, een geringe dikte had. Het is ons echter niet gelukt voor deze samenhang regels te vinden, die in alle gevallen geldig waren. In tegenstelling tot die in het epitheel bleken de plaatselijke verschillen in het mesenchym meestal samen te hangen met in latere stadia aanwezige structuren. Deze plaatselijke verschillen waren verschillen in dichtheid. Door deze verschillen werd het mogelijk, in eerst homogene mesenchymgebieden regionen te gaan onderscheiden. Voorbeelden hiervan zijn het stapesgebied en het hamersteelgebied. Van de cellen van een dergelijk gebied gaat meestal slechts een gedeelte later een bepaald orgaan vormen, de rest differentieert zich in de regel tot bindweefsel. Zo zien wij, dat bij het hamersteelgebied slechts een deel van de cellen de hamersteel gaan vormen, terwijl de rest tot trommelvlies wordt.

Als laatste onderdeel van deze discussie zullen wij nu kort samenvatten, hoe wij ons de vroege ontwikkeling van het middenoor voorstellen. Het middenoor is oorspronkelijk een gedeelte van de embryonale mondholte, dat door enkele processen, die in hoofdstuk II beschreven zijn, geleidelijk van de rest van de mondholte wordt losgemaakt. Het is het meest laterale stuk van het deel van de mondholte, dat aan de eerste en de tweede kieuwboog grenst. De eerste kieuwzak, het tussen de eerste en de tweede kieuwboog gelegen deel van de mondholte, is een uitloper van dit gedeelte van de mondholte naar ventraal en lateraal. De eerste kieuwzak verdwijnt echter in de periode voor het 15 mm-stadium volkomen en maakt daarom geen deel uit van de latere middenoorholte. Het laterale deel van het aan de eerste en tweede kieuwboog grenzende gedeelte van de mondholte wordt tot aan het 5 mm-stadium aan de dorsale kant door het paraxiale mesenchym begrensd, daarna gaat het zich echter naar lateraal uitbreiden en komen ook delen van de eerste en tweede kieuwboog dorsaal ervan te liggen. Deze uitbreiding naar lateraal komt tot stand, doordat er een epitheelrand *in het mesenchym van de tweede kieuwboog* naar binnen gaat groeien, het voorste deel van de sulcus tympanicus posterior, die deze kieuwboog in een aan de dorsale kant van de mondholte gelegen deel, het stapesgebied, en een ventraal daarvan gelegen deel scheidt. De manier van ontstaan van deze epitheelrand lijkt veel op die van de sulcus alveolaris, die immers lateraal van het tonggebied in het weefsel van de kieuwbogen binnen dringt. Een dergelijke epitheelrand, het laterale deel van de sulcus tubotympanicus, verdeelt de eerste kieuwboog in een klein gedeelte, dat aan de dorsale kant van de mondholte ligt en waarin het crus longum van de incus zich zal gaan ontwikkelen en in een ventraal gedeelte. Door dit alles is het deel van de mondholte, dat later het middenoor zal worden, met 10 mm. een horizontale spleet, die ventraal aan de eerste en de tweede kieuwboog grenst en dorsaal aan het stapesgebied, aan een stukje van de eerste kieuwboog en aan het paraxiale mesenchym, en verder rostro-lateraal door de sulcus tubotympanicus en aboro-lateraal door de sulcus tympanicus posterior wordt begrensd. Aan de laterale kant ervan ligt de laatste rest van de eerste kieuwzak, de processus dorsalis, die spoedig daarna zal verdwijnen en naar mediaal gaat hij over in de rest van de mondholte.

Dit stuk van de mondholte raakt nu tussen het 10 en 25 mm-stadium geïsoleerd van de rest van de mondholte en blijft daar slechts mee verbonden door een dunne buis, de tuba auditiva, die aan de dorsale kant van het aborale einde van de processus palatinus lateralis in de neuskeelholte uitkomt. Deze isolering, die in hoofdstuk II is beschreven en in figuur 1-6 schematisch is aan-

gegeven, komt tot stand, doordat de margo tympanica posterior en de margo buccalis zich gedeeltelijk uit het mesenchym gaan terugtrekken en de margo alveolaris aan de onderkant van de mondholte in het mesenchym gaat binnendringen. Verder speelt de topografische verhouding van de margo tubotympanica en de margo buccalis hierbij een rol.

Het gedeelte van de holte dat als middenoor is blijven bestaan, is voor het grootste deel gevormd door dat deel van de holte dat aan het stapesgebied grenst; verder ligt rostraal hiervan nog een gedeelte, dat tussen het 15 en 25 mm-stadium ontstaan is en dat aan de ventrale kant van het tensor tympanigebied gelegen is. Dit is ontstaan, doordat aan de onderwand van de holte tussen het hamersteel- en het tensor tympanigebied een epitheelrand in het mesenchym is gaan groeien, die vervolgens onderlangs het tensor tympanigebied verder naar voren is gegroeid. Tegelijkertijd heeft het dorsaal van het tensor tympanigebied gelegen deel van de sulcus tubotympanicus zich uit het mesenchym teruggetrokken. Door deze veranderingen is het tensor tympanigebied aan de dorsale kant van de holte komen te liggen, aan de rostrale kant van het stapesgebied, terwijl het eerst aan de ventrale kant van de holte lag. Hierbij heeft het mesenchym van het tensor tympanigebied zich niet verplaatst, slechts de holte is van vorm veranderd.

Het tensor tympanigebied en het hamersteelgebied vormen samen het deel van de eerste kieuwboog, dat aan de onderkant van het deel van de mondholte, waaruit later de middenoorholte zal ontstaan, ligt. Het hamersteelgebied ligt meer aboraal, het tensor tympanigebied meer rostraal. Van deze twee gebieden blijft alleen het hamersteelgebied aan de onderkant van de holte liggen, het tensor tympanigebied komt, zoals wij reeds hebben laten zien, in een iets later stadium aan de bovenkant van de holte te liggen. Aboraal van het hamersteelgebied ligt het aan de latere middenoorholte grenzende deel van de tweede kieuwboog, het processus styloideusgebied. Aan de dorsale kant van dit gedeelte van de holte is het stapesgebied het belangrijkste. Deze vier gebieden blijven tijdens de verdere ontwikkeling om het middenoor heen liggen en ontwikkelen zich ieder op een eigen manier, die in hoofdstuk V beschreven is. Zo wordt het hamersteelgebied tot hamersteel en trommelvlies, het stapesgebied vormt de stapes en het grootste deel van het mesenchym van de latere mediale kant van het middenoor. Het tensor tympanigebied vormt de musculus tensor tympani en het mesenchym van de voor-bovenrand van het latere middenoor en het processus styloideusgebied draagt wat mesenchym aan het middenoor bij, maar blijft verder net buiten het latere middenoor liggen.

Opmerkelijk is, dat als de middenoorholte bij 25 mm van de rest van de mondholte is geïsoleerd geraakt, alle er omheen gelegen structuren reeds ongeveer de onderlinge topografie bezitten, die zij in het volwassen stadium hebben. De enige ingrijpende topografische verandering, die zich daarna nog voordoet, is dat het gehele binnen- en middenoor in de verdere ontwikkeling langzaam om een as, die naar achter gericht is en een hoek van ongeveer 45° met het mediaanvlak maakt, ongeveer 45° naar achter en mediaalwaarts draait. De verdere veranderingen van de topografische verhoudingen zijn minder ingrijpend. Zij bestaan uit verbening, losser worden van het mesenchym en zich uitbreiden van het lumen van de holte om de gehoorbeentjes heen, ten koste van het losse mesenchym. Deze processen worden behandeld in het werk van Hammar, Broman en Anson en Bast.

Uit de hierboven besproken resultaten van ons onderzoek blijkt, dat, hoewel het volwassen middenoor topografisch en functioneel als een eenheid beschouwd kan worden, het deze eenheid tijdens zijn vroege ontwikkeling niet bezit. Wij hebben dan te maken met een reeks processen in epitheel en mesenchym, die gedeeltelijk met elkaar samenhangen, maar die tevens voor een groot gedeelte onafhankelijk van elkaar geschieden. Deze processen bepalen niet alleen de ontwikkeling van het middenoor, maar spelen tevens een rol bij de ontwikkeling van de rest van het mond-keelgebied.

Deze processen hebben allereerst tot gevolg, dat de mondholte zodanig van vorm verandert, dat een gedeelte ervan, het middenoor, geïsoleerd raakt van de rest van de holte. Deze verandering van vorm wordt voornamelijk veroorzaakt doordat de aan de mondholte voorkomende epitheelranden zich ten opzichte van het omgevende mesenchym verplaatsen. Elk van deze randen werkt mee aan het tot stand komen van de uiteindelijke vorm van de middenoorholte, maar toch lijken deze randen zich onafhankelijk van elkaar te verplaatsen. De verplaatsing van iedere rand lijkt slechts samen te hangen met het om die rand gelegen mesenchym.

Een en ander maakt, dat wij nogal bezwaar hebben tegen de opvatting, dat het middenoor een derivaat van de eerste kieuwzak zou zijn. Berder hebben wij aangetoond, dat deze opvatting onjuist is, omdat het latere middenoor en de eerste kieuwzak verschillende delen van de mondholte zijn, die bovendien niet gelijktijdig voorkomen. Men kan deze opvatting echter toch waar maken door, zoals Hammar deed, het begrip eerste kieuwzak zeer ruim te nemen. Ons voornaamste bezwaar is echter, dat deze opvatting suggereert, dat er reeds in zeer vroege stadia een duidelijk herkenbaar middenoorprimordium zou zijn, de eerste kieuwzak, dat zich vervolgens morfologisch zou differen-

tiëren tot middenoor en tuba. Men wekt de indruk, dat het zich ontwikkelen de middenoor een eenheid is, terwijl er volgens ons juist sprake is van een aantal onafhankelijk van elkaar optredende, niet alleen tot het latere middenoor beperkte processen.

Ook de vroege ontwikkeling van het later tot het middenoor behorende mesenchym vertoont geen eenheid. Dit mesenchym, dat van de eerste en tweede kieuwboog afkomstig is, verdeelt zich spoedig reeds in verschillende regionen, die gedeeltelijk door spleetvormige holten van elkaar gescheiden zijn. Deze regionen, die oorspronkelijk alle dezelfde histologische structuur hebben, — zij bestaan dan uit dicht kieuwboogmesenchym — ontwikkelen zich vervolgens ieder op een andere wijze. De richting waarin ieder zich ontwikkelt lijkt samen te hangen met de topografische verhoudingen van deze regionen.

Pas omstreeks de derde maand gaat het middenoor een eenheid worden, doordat zich er dan een kapsel van dicht bindweefsel omheen gaat vormen, die later grotendeels verbeent.

SUMMARY

It was about 1900 that the last publications on the subject of the early phases of the development of the middle ear cavity appeared. It is striking that in those substantially very accurate descriptions, the developmental forms of the organ are never related to the substratum, the tissue structure itself. The reason for this need not be discussed here, but it is clear that it is hardly possible to understand embryogenesis without a grasp of its histogenic basis. It is exactly the histogenic description which makes it possible to use modern methods to pursue the investigation further.

On the basis of this fact and on various other grounds, a new investigation of the early development of the middle ear was undertaken. The material consisted of rat embryos between the 6 somite- and 33 mm-stages, and human embryos between 10 and 150 mm.

The first phase of the investigation was an analysis of the changes in the shape of the oral cavity and middle ear. Several questions concerning these changes are unanswered in the early literature. It was also hoped that such a study would provide a better evaluation of the investigative methods used by earlier workers. It appeared that the changes in the shape of the oral cavity were primarily the result of the *shift of the epithelial borders in relation to the surrounding mesenchyme*. These borders (see figs. 1-6), which are actually the deepest parts of grooves in the wall of the oral cavity, can be distinguished from about the 8 somite-stage in rat embryos. In the period up to about the 50 mm-stage in human embryos, the borders shift in relation to the surrounding mesenchyme, pushing still deeper into it or withdrawing back out of it. In this way the oral cavity can on the one hand enlarge itself, while on the other hand parts of it disappear. The shift of some of these borders, i.e. of the *margo tubotympanica*, the *margo buccalis*, the *margo alveolaris*, and the *margo tympanica posterior* is described in Chapter II.

It is these borders which in the period between about 8 to about 30 mm principally determine the oncoming changes in the shape of the oral cavity, changes in shape through which the *middle ear* and *tuba auditiva* originate

and the oral cavity acquires approximately its definitive form. The shape of the oral cavity also appeared to be affected by 'humping'. The resulting humps can be visualized as developing relatively slowly in a previously flat surface. The oral cavity can be considered as a surface because the distance between the upper and lower walls of the oral cavity is very small when compared with the other dimensions of the cavity, and when humping occurs these walls remain the same distance from each other. A third process, the shifting of the opposing walls in relation to each other, changed not so much the form of the cavity as the topographic relations of the areas bordering on the cavity. The changes caused by the last two processes are far less radical than those caused by the first. The shift in the four borders mentioned above, the humping observed in the oral cavity, and the consequent effect on the topographical relationships are summarized at the conclusion of Chapter II.

In addition to those described in Chapter II, many other borders appear in the oral cavity, especially in the period before the 8 mm-stage, which also often greatly affect its shape. These are described in the report of the second part of our investigation (see Chapters III, IV and V) which is concerned with the structure of the epithelium and of the mesenchyme in the various parts of the walls of the oral cavity in the various developmental stages. It is also concerned with the question of how these structures are related to the processes which determine the changes in shape, i.e. the shift of the epithelial borders and the humping. The results of this part of the study are described in Chapters IV and V. Chapter IV deals with the period at which the development of the middle ear is not yet so advanced that a real *cavum tympani primitivum* exists, and thus treats of the processes which prepare the way for the formation of the middle ear. Chapter V deals with the following period, i.e. the period in which the *cavum tympani primitivum* becomes the middle ear cavity and the *tuba auditiva*, and the surrounding mesenchyme regions begin to differentiate and take on their definitive structure and location.

In order to avoid overcomplicated detail in these chapters, they are preceded by a comprehensive description of a 10 mm human embryo (Chapter III). This chapter covers the structure of the epithelium and the mesenchyme, their local variations, and their relationship to certain morphological characteristics such as the epithelial borders. It is shown that the epithelium varies particularly in thickness, in the sharpness of its boundaries in relation to the underlying mesenchyme, and in structure. The mesenchyme varies especially in density. There were also *boundary surfaces* found in the mesenchyme which sharply separate various mesenchyme regions from each other. The structure

of the mesenchyme was found to be suddenly interrupted in these boundary surfaces.

An important determination arrived at during the second part of the study was that the epithelial borders had a topographical relationship to certain conditions in the mesenchyme. We found borders consistently at the locations where a *boundary zone* between two mesenchyme regions which were either in the process of differentiating in different directions or were already differently differentiated, reached the wall of the cavity. These boundary zones were, if the mesenchyme regions were relatively little differentiated from each other, rather wide, but became narrower as the differentiation progressed. They finally became so narrow that they could be called a boundary surface. These boundary surfaces were clearly distinguishable in the pharyngeal arches which showed as mesenchymal clumps which were bordered by these boundary surfaces in relation to each other and dorsally in relation to the paraxial mesenchyme. *The epithelium tended to grow inward along these boundary surfaces.* It became thicker at the place at which the boundary surface reached the wall of the cavity and then grew inward as a sharp epithelial border. Epithelium grows especially along the boundary surfaces lying between the pharyngeal arches, both ectoderm and entoderm turning inward and forming the pharyngeal grooves and pouches. Along the boundary surfaces lying on the dorsal side of the pharyngeal arches, the epithelium grows less far inward, although here too there is a thickening of the epithelium.

Other epithelial borders such as the *margo alveolaris* develop in a somewhat different way. The *margo alveolaris* grows inward along the boundary surface between the muscle tissue of the tongue and the mesenchyme which lies laterally to it. This boundary surface, however, does not appear suddenly: as the tongue first begins to be differentiated from its surroundings and still differs little from them, it is surrounded by a wide, indistinct transition zone. As the difference between the tongue and its surroundings increases, the transition zone becomes narrower and more distinct until two separate regions impinge upon each other along a clearly distinguishable boundary surface. The epithelial border also develops gradually here. While the transition zone is wide there is a very wide and very shallow depression in the wall of the cavity which extends over the whole width of the transition zone. As this zone becomes smaller, the groove in the wall of the cavity becomes narrower and deeper. Finally, when the zone becomes a boundary surface, a distinct epithelial border is found along that boundary surface. As the groove becomes deeper, the epithelium also becomes thicker in the deepest part of it.

The characteristic which distinguishes these from such borders as those of the pharyngeal pouches is that in the latter the epithelium almost immediately grows inward along a boundary surface without passing through a stage in which a wide, shallow groove becomes smaller and deeper. This is probably due to the way in which the pharyngeal arches originate, as discussed later in this chapter.

Because it is so difficult to determine localization in young embryos, it was often impossible to show whether an epithelial border actually shifted in relation to the surrounding mesenchyme or whether such an apparent shift was purely deceptive. In certain borders, however, it was possible to demonstrate an actual shift, and as a result we have assumed that this was the case throughout.

We were not successful in establishing with certainty the exact manner in which the epithelial borders shifted and how the cells behave under such conditions. The method which we used did not make it possible to do so. For various reasons (see Chapter IV), however, it seemed probable that changes took place only in the cells of the epithelial borders and those immediately surrounding them, and that everywhere else the cells in close proximity to each other kept their relative position.

Summarizing, it can thus be said that a very large proportion of the changes in the shape of the oral cavity, as well as the most radical changes, are the result of a rather simple and highly localized process in the epithelium: the shift of the epithelial borders. This process is topographically related to a particular phenomenon in the mesenchyme, i.e. to the boundary zones found between the various mesenchyme regions. This is the process by which the changes take place in the shape of the oral cavity through which the middle ear is formed. This process also plays an important part in the development of the pharyngeal arch system. Earlier authors give little concrete information about the formation processes of the oral cavity and middle ear, no doubt because their main interests lay outside the problem of the structure of the local tissue.

Of the problems which remain to be solved, we were unable to explain why the epithelium at a boundary surface penetrates deeply in one case and in another does not; and why later the epithelium often retracts itself from the mesenchyme while, as in the case of the pharyngeal arches, the boundary surface remains visible for an appreciable length of time. Here there seems once again to be a relation between the behaviour of the epithelium and the condition of the mesenchyme. It appears that if after the 6 mm-stage large parts

of the oral cavity again disappear, the part of the cavity bordering on certain mesenchyme regions remains while parts of the cavity in the neighbourhood of those mesenchyme regions disappear. This is what happens in the stapes region and the tongue region.

The other two processes which determine changes in the shape of the oral cavity have a less radical effect. These are the appearance of humps in the cavity and the shift of opposing walls in relation to each other. These processes seem to be the result of the growth of the various mesenchyme regions. The first appears when on one side of the cavity there develops a mesenchyme region which keeps a given form as it grows, while this is not the case for the mesenchyme on the opposite side. The development of the tongue shows this case very well. The second process is the result of an unequal growth of the mesenchyme regions lying on opposite sides of the cavity. This shift is also made possible by the fact that there is a lumen between the two walls. A similar shift can be very clearly seen between the *stapes region* and the *tongue region*. The stapes region shifts an appreciable distance laterally in relation to the tongue region.

Another region on which the present study has been able to throw some light is the *pharyngeal arch system*. We investigated this region in search of an answer to the problem of the nature of the connection between the middle ear and the first pharyngeal pouch. This question is dealt with by all the previous investigators of the early development of the middle ear and could therefore not be omitted from this discussion. Our study indicated that this connection is very indirect.

It seemed to us that the pharyngeal arches are *mesenchyme regions* which are bounded both in relation to each other and in relation to the paraxial mesenchyme of the base of the skull by boundary surfaces whose distinctness varies with the location and stage of development. In the boundary surfaces lying between the pharyngeal arches, the pharyngeal pouches and pharyngeal grooves are formed in the period from 8 somites to about 7 mm. The mesenchyme of the pharyngeal arches originates from various sources. An important part of them develops from the *crista neuralis*. We saw tissue clumps detach themselves from the *crista neuralis* which then, as we could see at a later stage, shifted ventrally along the ectoderm and finally arrived at their definitive location. This agrees with the observations made by Landacre and Hörstadius, who, however, worked with amphibians rather than with mammals. A complete confirmation is found in the work done by Mulnard, who was able to conclusively demonstrate the shift of cells from the *crista*

neuralis to the pharyngeal arches in rat embryos because these cells react selectively to the alkaline phosphatase method.

The pharyngeal arches also contain mesenchyme which originates from a mesoderm layer which is situated lateral to the foregut between ectoderm and entoderm before any pharyngeal arches are formed, at the place at which the arches are situated at a lightly later stage. There is also in all probability some pharyngeal arch mesenchyme deriving from the celomic epithelium to which the mesoderm layer is attached ventrally, and possibly from the ectoderm. These various kinds of mesenchyme become mixed up together and later cannot be histologically distinguished.

The division between the pharyngeal arches is probably caused by the part of the pharyngeal arch mesenchyme deriving from the *crista neuralis* because this is the only one of the components of the pharyngeal arches which from the very beginning of their development consists of separate units. As soon as these mesenchyme clumps deriving from the *crista neuralis* are to one side of the foregut and have intermingled with the mesoderm layer present there, they cause the development of boundary surfaces between the parts of the mesoderm layer in which these various clumps have located themselves. These boundary surfaces also develop on the dorso-medial side of the pharyngeal arches between the tissue of the mesoderm layer where the mesenchyme deriving from the *crista neuralis* has settled and the part of the paraxial mesenchyme where this has not occurred. The fact that it is boundary surfaces which develop directly here and not, as for example in the tongue, a gradually narrower and more distinct boundary zone, may perhaps be explained by the fact that the pharyngeal arch clumps deriving from the *crista neuralis* already differ both mutually and in relation to the paraxial mesenchyme at the moment that they arrive at the side of the foregut, while in the case of the tongue the difference from the surrounding tissue develops gradually.

At the boundary surfaces lying between the pharyngeal arches ectoderm and entoderm grow inward and in this manner form the pharyngeal grooves and pouches. The pouches are thus borders which develop on the epithelium of the oral cavity and they differ from such epithelial borders as the *margo alveolaris* only in their location and the period in which they appear.

This investigation of the pharyngeal arch system indicated the following concerning the relation of the middle ear to the first pharyngeal pouch: the first pharyngeal pouch is a fissure-shaped offshoot of the oral cavity lying between the first and second pharyngeal arch almost perpendicular to the axis of the embryo which disappears again between the 5 and 10 mm-stages.

The middle ear is a part of the oral cavity parallel to the axis of the embryo, and the same as that part from which the first pharyngeal pouch originates. This part of the oral cavity originally borders dorsally on the paraxial mesenchyme and ventrally on the first pharyngeal arch and behind that on the second pharyngeal arch. It extends itself laterally during the period between the 5 and 10 mm-stages and penetrates some distance into the tissue of the first and second pharyngeal arches and divides them into a section dorsal to this part of the cavity and a section ventral to it. The middle ear originates principally from this new extension of the oral cavity. *Thus not only do the middle ear and the first pharyngeal pouch not agree topographically, they are even organs belonging to different developmental stages.* The period in which the first pharyngeal pouch disappears is exactly the period when the new extension in the oral cavity occurs which is to become the middle ear.

Another point with which this investigation was concerned was the early embryonic structure of the epithelium and mesenchyme. The primary characteristic here was *great uniformity*. This is especially true for the mesenchyme, the only local differences being those of *density*. The epithelium showed more variation: its *thickness* varied locally, as did the *distinctness of the boundary in relation to the mesenchyme* and the *structure*.

We were repeatedly able to identify all these epithelial and mesenchymal phenomena in the same period and at the same locations. We always found, for instance, a thin epithelium in the *stapes* region in the 10 mm-stage. The thickness of the epithelium and the distinctness of its boundary in relation to the mesenchyme varied from the very earliest developmental stages. Structural differences appeared later, after the 10 mm-stage. In the preceding period the epithelium seems to consist of continuous cytoplasm filled with nuclei. Thereafter, at many places in the cytoplasm vacuoles appear, earlier in some places than in others, which were approximately the same size as the nuclei. These vacuoles are separated from each other by thin walls of cytoplasm. The epithelium acquired a spongy character in this fashion. The question arises whether these vacuoles are intracellular or intercellular. We were unable to successfully answer this question because in the stages which we investigated we were unable to find in either the epithelium or in the mesenchyme cell boundaries, boundaries which separated the various cells of a given tissue from each other.

Epithelium with this kind of spongy structure differs from mature epithelium: it is not a densely packed cell system with only a very little intercellular substance. It however resembles very much mesenchyme which is beginning

to become less dense. The difference is that in the epithelium the vacuoles between the nuclei are not connected to each other as they are in the mesenchyme. This difference, however, is often difficult to see. Another characteristic of the epithelium by which it can sometimes be distinguished from the mesenchyme involved the arrangement of the nuclei in the cytoplasm. In the mesenchyme they were evenly distributed over those areas where there were few variations in thickness. In the epithelium, however, they often lay only in the side away from the mesenchyme so that a layer of nuclei-free cytoplasm or a layer of separate vacuoles was situated between the epithelial and mesenchymal nuclei layers.

These two characteristics made it possible to distinguish between epithelium and mesenchyme in many places. At other places, however, they were indistinct or absent, making it difficult to determine where the boundary between the two lies. Similar situations arise with the ectoderm on the dorsal part of the pharyngeal arches: they are described under the term epibranchial placodes. It is often accepted that in this region cells detach themselves from the epithelium. It seemed to us, however, that in the period up to the 10 mm-stage an epithelium appears at many places which is indistinctly separated from the mesenchyme, and this is seen perhaps more often than clearly bounded epithelium. If it is thus assumed that an indistinctly bounded epithelium indicates that cells detach themselves from the epithelium, then that would be quite normal for the period before the 10 mm-stage.

The characteristics of the epithelium which vary from location to location seemed to be related to the underlying mesenchyme. In this way the epithelium (both ectoderm and entoderm) bordering the pharyngeal arches was thick, while that which was located near the central nervous system had a limited thickness. We were unable, however, to find consistent rules for this relationship which were applicable to all cases. In contrast to those in the epithelium, the local differences in the mesenchyme appeared primarily to be related to structures which were present in later stages. These local differences were differences in density. These differences made it possible to distinguish regions in originally homogenous mesenchyme regions. Examples of this are the *stapes* region and the *manubrium mallei* region. Of the cells in such a region usually only a part later go to form a given organ, the rest usually differentiate into connective tissue. In this way we see that in the manubrium mallei region only a part of the cells forms the manubrium mallei while the rest become *tympanic membrane*.

For the last section of this discussion we will provide a short summary of

what we consider to be the early development of the middle ear. The middle ear is originally a part of the embryonic oral cavity which gradually detaches from the rest of the oral cavity by means of several processes which are described in Chapter II. It is the most lateral part of the region of the oral cavity which borders on the first and second pharyngeal arch. The first pharyngeal pouch, the part of the oral cavity lying between the first and the second pharyngeal arches, is an offshoot of this part of the oral cavity ventrally and laterally. The first pharyngeal pouch, however, disappears completely in the period before the 15 mm-stage, and thus forms no part of the later middle ear cavity. The lateral part of the oral cavity bordering on the first and second pharyngeal arch is bordered until the 5 mm-stage on the dorsal side by the paraxial mesenchyme, after which it extends itself laterally and parts of the first and second pharyngeal arches come to lie dorsal to it. This lateral extension is brought about by an inward growth of an epithelial border in the mesenchyme of the second arch, the rostral part of the *margo tympanica posterior*, which divides this arch into two sections: the stapes region lying on the dorsal side of the oral cavity and another section ventral to it. The manner in which this epithelial border originates greatly resembles that of the margo alveolaris which penetrates inwards lateral to the tongue region in the tissue of the pharyngeal arches.

A similar epithelial border, the lateral part of the *margo tubotympanica*, divides the first arch into a small section lying on the dorsal side of the oral cavity, in which the *crus longum* of the *incus* will later develop, and a ventral section. As a result of these processes, a horizontal fissure is formed at the 10 mm-stage. This crevice borders ventrally on the first and second pharyngeal arches and dorsally on the stapes region, on a part of the first arch and on the paraxial mesenchyme; it is further bordered rostro-laterally by the margo tubotympanica and aboro-laterally by the margo tympanica posterior, and will later become the middle ear. The last remnant of the first pharyngeal pouch lies on its lateral side, the *processus dorsalis* which disappears rapidly thereafter, and medially it passes into the rest of the oral cavity.

This part of the oral cavity becomes separated from the rest of the oral cavity between the 10 and 25 mm-stages and remains connected to it only by a thin tube, the *tuba auditiva*, which issues out on the dorsal side of the aboral end of the *processus palatinus lateralis* in the naso-pharyngeal cavity. This separation, which is described in Chapter II and shown schematically in Figures 1 - 6, is brought about by the partial retraction of the *margo tympanica posterior* and the *margo buccalis* from the mesenchyme and the inward pene-

tration of the mesenchyme by the *margo alveolaris* on the underside of the oral cavity. The topographical relation of the *margo tubotympanica* and the *margo buccalis* also plays a part here.

The portion of the cavity which remains as middle ear is formed largely by that part of the cavity which borders on the stapes region. There is also another part rostral to it which appears during the 15 to 25 mm-stages, lying on the ventral side of the *tensor tympani* region. This develops as a result of the growth of an epithelial border in the mesenchyme on the ventral wall of the cavity between the *manubrium mallei* region and the *tensor tympani* region, which then grows further forward along the ventral side of the tensor tympani region. At the same time, the part of the sulcus *tubotympanicus* dorsal to the *tensor tympani* region has retracted itself out of the mesenchyme. With these changes the tensor tympani region comes to lie on the dorsal side of the cavity, rostral to the stapes region, whereas it had originally lain on the ventral side of the cavity. The mesenchyme of the tensor tympani region has not shifted in this process, the change being only in the shape of the cavity.

The *tensor tympani* region and the *manubrium mallei* region together form the part of the first pharyngeal arch which first lies on the underside of the part of the oral cavity from which the middle ear will later evolve. The manubrium mallei region lies more aboral, the tensor tympani region more rostral. Of these two regions, only the manubrium mallei region remains on the underside of the cavity; the tensor tympani region comes, as we have already pointed out, to lie on the upper side of the cavity at a somewhat later stage.

Aboral from the manubrium mallei region lies the portion of the second pharyngeal arch which borders on what will later be the middle ear cavity, the *processus styloideus* region. On the dorsal side of the part of the cavity which will later be the middle ear, the stapes region is the most important. The above-mentioned four regions remain lying circumferentially to the middle ear during its further development, and each in turn develops individually, as described in Chapter V. Thus the *manubrium mallei* region becomes the *manubrium* and the *tympanic membrane*, the stapes region forms the stapes and the greater portion of the mesenchyme of the later medial side of the middle ear. The *tensor tympani* region forms the *musculus tensor tympani* and the mesenchyme of the dorso-rostral part of the later middle ear. The *processus styloideus* region adds some mesenchyme to the middle ear but for the rest remains just outside the later middle ear.

It is a striking fact that when at the 25 mm-stage the middle ear cavity becomes separated from the rest of the oral cavity, all the surrounding struc-

tures possess the mutual topography which they will have in the mature stage. The only radical topographical change which occurs afterward is that during the further development the entire inner and middle ear slowly turn about 45° to the rear along an axis which is oriented to the rear and makes an angle of about 45° with the median surface. The other changes in topographical relationships are less radical. They consist of bone formation, detachment from the mesenchyme, and extension of the lumen of the cavity around the ear-bones at the expense of the areolar mesenchyme. These processes are treated in publications by Hammar, Broman and Anson and Bast.

The results of our investigation discussed here indicate that although the mature middle ear can be considered as a unit both topographically and functionally, it does not possess this unity during the early stages of its development. We thus have to do with a series of processes in the epithelium and mesenchyme which are partially dependent on each other but which also to a great extent take place independently. These processes determine not only the development of the middle ear but also play a role in the development of the rest of the oral-pharyngeal region.

The principal result of these processes is that the oral cavity changes its shape in such a way that part of it, the middle ear, becomes separated from the rest of the cavity. This change in shape is caused primarily by the shift of the epithelial borders which appear in the oral cavity in relation to the surrounding mesenchyme. Each of these borders contributes to bringing about the final form of the middle ear cavity, but they seem to shift independently of each other. The shift of each border seems to depend only on the mesenchyme lying around it.

For these and other reasons we have reservations concerning the concept that the middle ear derives from the first pharyngeal pouch. We have already shown that this concept is incorrect because the later middle ear and the first pharyngeal pouch are different parts of the oral cavity which in addition are not simultaneously existent. The concept can, however, be made true by following Hammar in defining the first pharyngeal pouch very broadly. Our principal objection, however, is that this concept suggests that in very early stages there is a clearly recognizable middle ear primordium, i.e. the first pharyngeal pouch, which will later morphologically differentiate as middle ear and tuba. The impression is created that the developing middle ear is a unity, whereas in our opinion it can more accurately be considered a number of independent processes not limited to the later middle ear.

Nor does the early development of the mesenchyme of what will later be

the middle ear show any unity. This mesenchyme, which derives from the first and second pharyngeal arches, rapidly divides into various regions which are partially separated from each other by the groove-shaped cavities. These regions, which all originally have the same histological structure (consisting of dense pharyngeal arch mesenchyme), develop in different ways. The direction in which each develops seems to depend upon the topographical relationships in these regions.

LITERATUUR

- ALEXANDER, G., 1927. Zur Histologie der Mittelohrschleimhaut.
Monatschr. f. Ohrenh., 61, 446-450.
- BAER, C. E. von, 1828. Ueber die Kiemenspalten der Säugetierenembryonen.
Arch. Anat. u. Phys., 143-148.
- BAST, Th., 1930. Ossification of the otic capsule in human fetuses.
Contr. Embr., 21, 53-82.
- BAST, Th. and ANSON, B. J., 1948.
The temporal bone and the ear.
- BAST, Th. and ANSON, B. J., 1953. The development of the otic capsule in the region of the cochlear fenestra.
Ann. Ot. Rhin. Lar., 62, 1083-1115.
- BAST, Th., ANSON, B. J. and CAULDWELL, E. W., 1948.
The development of the auditory ossicles, the otic capsule and the extracapsular tissues.
Ann. Ot. Rhin. Lar., 57, 603-632.
- BROMAN, I., 1899. Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen beim Menschen.
Anat. Hefte, 11, 507-670.
- DANKMEIJER, J., 1939. Eine Methode zur Herstellung microscopischer Reconstitutionen unter Verwendung von Negocoll und Hominit.
Anat. Anz., 89, 81-86.
- ETCHEVERRIA, M., 1959. L'artère stapédienne et son développement.
C. R. Ass. Anat. Réunion de Montpellier. In druk.
- FRAZER, J. E., 1940. A manual of embryology.
- GOEDBLOED, J. F., 1957. Het middenoorgebied tijdens de embryonale ontwikkeling.
Ned. Tsch. Geneesk., 101, 606-607.
- GOEDBLOED, J. F., 1959. La différenciation précoce des régions branchiales chez l'embryon humain.
C. R. Ass. Anat. Réunion de Montpellier. In druk.
- GORONOWITSCH, N., 1893. Untersuchungen über die Entwicklung der sog. „Ganglienleisten“ im Kopfe der Vogelembryonen.
Morph. Jb., 20, 187-259.
- GRADENIGO, G., 1886. Die embryonale Anlage der Gehörknöchelchen und des tubotympanalen Raumes — die morphologische Bedeutung der ersteren.
Vorläufige Mittheilung. Zentralbl. f. med. Wiss., 24, 625-627.
- GROBSTEIN, C., 1953. Epithelio-mesenchymal specificity in the morphogenesis of mouse submandibular rudiments in vitro.
J. Exp. Zool., 124, 383-414.
- GRÜNWARD, P., 1942. The development of the sexcords in the gonads of man and mammals.
Am. J. Anat., 70, 359-397.

- GRÜNWARD, P., 1942. Common traits in development and structure of the organs originating from the coelomic wall.
J. Morph., 70, 353-387.
- GRÜNWARD, P., 1946. Embryonic and postnatal development of the adrenal cortex etc.
Anat. Rec., 95, 391-421.
- GÜNTHER, A. F., 1842. Beobachtungen über der Entwicklung des Gehörorgans.
- HALLEY, G., 1955. The placodal relations of the neural crest in the domestic cat.
J. Anat., 89, 133-152.
- HAMMAR, J. A., 1902. Studien über die Entwicklung des Vorderdarms und einiger angrenzender Organe.
Arch. mikr. Anat., 59, 471-628.
- HARRISON, R. G., 1938. Die Neuralleiste.
Anat. Anz., 85, 4-30.
- HERTWIG, O., 1906. Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere.
- HOFFMANN, C. K., 1884. Ueber die Beziehung der ersten Kiementasche zu der Anlage der Tuba Eustachii und des Cavum tympani.
Arch. mikr. Anat., 23, 525-530.
- HÖRSTADIUS, S., 1950. The neural crest.
- HUSCHKE, E., 1826. Geciteerd naar Tuttle.
—, 1827. Geciteerd naar Tuttle.
—, 1832. Geciteerd naar Tuttle.
- KASTSCHENKO, N., 1887. Das Schlundspaltensystem des Hühnchens.
Arch. Anat. u. Phys., Anat. Abt., 258-300.
- KASTSCHENKO, N., 1887. Das Schicksal der embryonalen Schlundspalten bei Säugethieren.
Arch. mikr. Anat., 30, 1-26.
- KEIBEL, F. und MALL, F. P., 1911. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen.
- KOELLIKER, A. von, 1861. Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere.
Geciteerd naar Tuttle.
- KOELLIKER, A. von, 1879. Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere.
2e herziene uitgave.
- LANDACRE, F. L., 1921. The fate of the neural crest in the head of the urodeles.
J. Comp. Neur., 33, 1-43.
- MALL, F. B., 1887. Entwicklung der Branchialbogen und -Spalten des Hühnchens.
Arch. Anat. u. Phys., Anat. Abt., 1-34.
- MOLDENHAUER, W., 1876. Das Verhalten der Paukenhöhle beim Fötus und Neugeborenen und die Verwendbarkeit der Ohrenprobe für die gerichtliche Medizin.
Arch. Heilk., 17.
- MOLDENHAUER, W., 1877. Die Entwicklung des mittleren und des äusseren Ohres.
Morph. Jb., 3, 106-151.
- MULNARD, J., 1955. Contribution à la connaissance des enzymes dans l'ontogénèse. Les phosphomonoestérases acide et alcaline dans le développement du rat et de la souris.
Arch. Biol., 66, 525-685.
- PIERSOL, G. A., 1888. Ueber die Entwicklung der embryonalen Schlundspalten und ihre Derivate bei Säugetieren.
Ztschr. f. wiss. Zool., 47, 155-189.

DE VROEGE ONTWIKKELING VAN HET
MIDDENOOR.

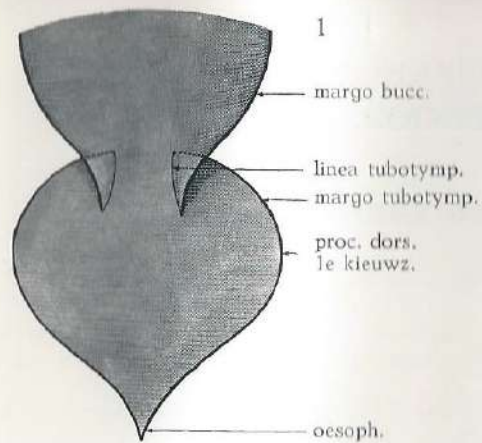
AFBEELDINGEN.

DE VROEGE ONTWIKKELING VAN HET MIDDENOOR.

AFBEELDINGEN.

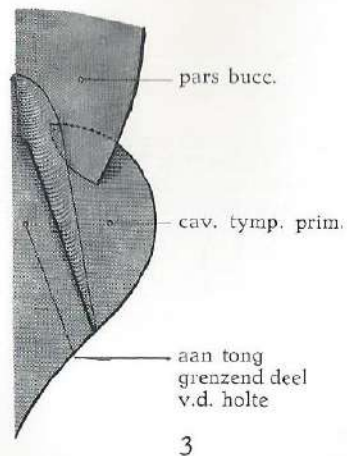
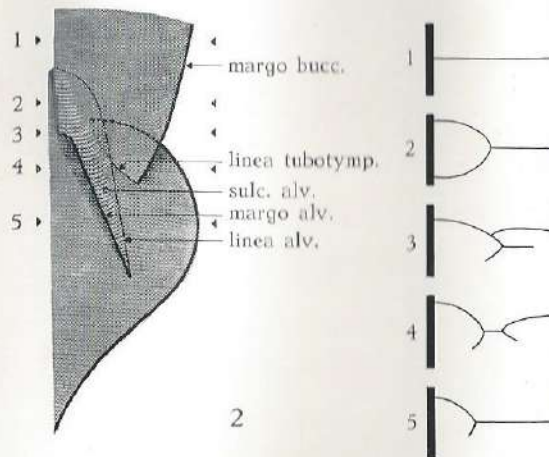
De figuren 1—6 zijn schemas van de mondholte, van ventraal gezien. In figuur 1 is de gehele mondholte weergegeven, in de figuren 2—6 slechts de linkerhelft. Naast de figuren 2, 4, 5 en 6 zijn enkele doorsneden door de schemas afgebeeld. De plaats van deze doorsneden is telkens aangegeven door twee aan weerszijden van de schemas gelegen driehoekjes met ernaast een nummer, dat naar de betreffende doorsnede verwijst. In de doorsneden geeft de dikke lijn het mediale vlak aan en de minder dikke lijn de mondholte. De dorsale kant van de doorsneden ligt boven en de ventrale kant onder.

In deze schemas is de mondholte aangegeven als een systeem van met elkaar verbonden vlakken. Deze vlakken zijn begrensd door randen (dikke lijnen) en gaan in elkaar over in lijnen (dunne lijnen). Op de plaatsen, waar de lijnen achter een vlak lopen, zijn zij gebroken getekend. Aan de rostrale kant (boven in de afbeeldingen), waar de mondholte in de amnion holte overgaat, en in figuur 2—6 aan de mediale kant (links in de afbeeldingen), waar de linkerhelft van de mondholte in de rechterhelft overgaat, op de plaatsen dus waar de holte doorloopt maar niet verder is afgebeeld, zijn geen lijnen getekend.

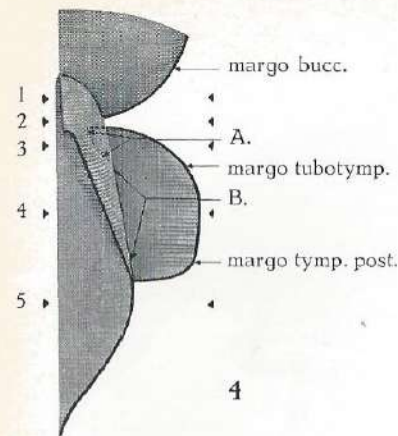


1. Kruising van de margo tubotympanica en de margo buccalis. De margo tubotympanica loopt bovenlangs de margo buccalis en eindigt in de bovenwand van de mondholte. De margo buccalis loopt onderlangs de margo tubotympanica en eindigt in de onderkant van de mondholte. Tussen beide randen is het weefsel van de processus palatinus lateralis gelegen.

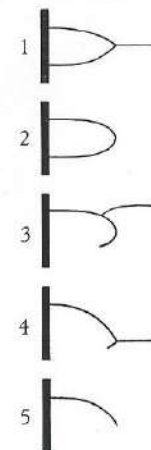
2. Sulcus alveolaris heeft zich ontwikkeld. De linea alveolaris kruist de linea tubotympanica. De richting van de laatste is hier ter wille van de duidelijkheid iets anders aangegeven dan in figuur 1.



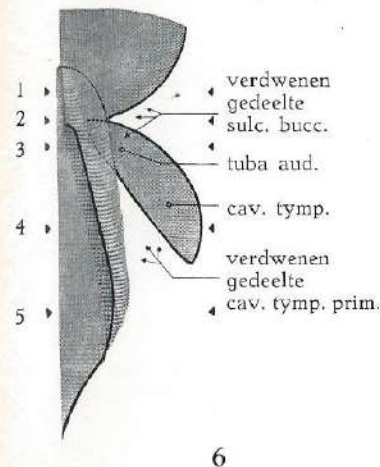
3. De sulcus alveolaris heeft zich hier verder naar achter voortgezet en heeft de zijrand van de mondholte bereikt. Verder is alles hetzelfde als in figuur 2.



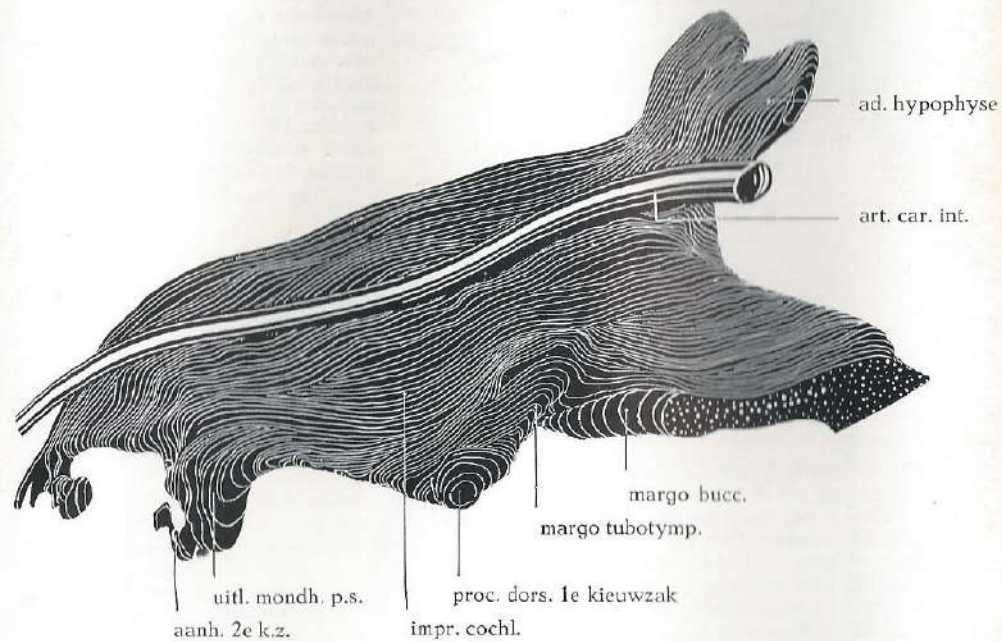
5. Deze figuur geeft de toestand aan, die zou ontstaan als het in figuur 6 door de voorste vertakte pijl aangegeven deel van de holte niet verdwijnt en het door de achterste vertakte pijl aangegeven gedeelte wel. De tuba auditiva zou dan gedeeltelijk achter in de definitieve mondholte uitkomen.



4. De margo buccalis heeft zich een eind uit het mesenchym teruggetrokken. Het gedeelte van het buccale deel van de mondholte dat aan het cavum tympani primitivum grensde is hierdoor verdwenen. Achter het cavum tympani primitivum heeft de margo tympanica posterior zich een eind uit het mesenchym teruggetrokken. Hierdoor behoeft de sulcus alveolaris minder ver naar achter door te groeien dan in figuur 3 om de zijrand van de mondholte te bereiken.

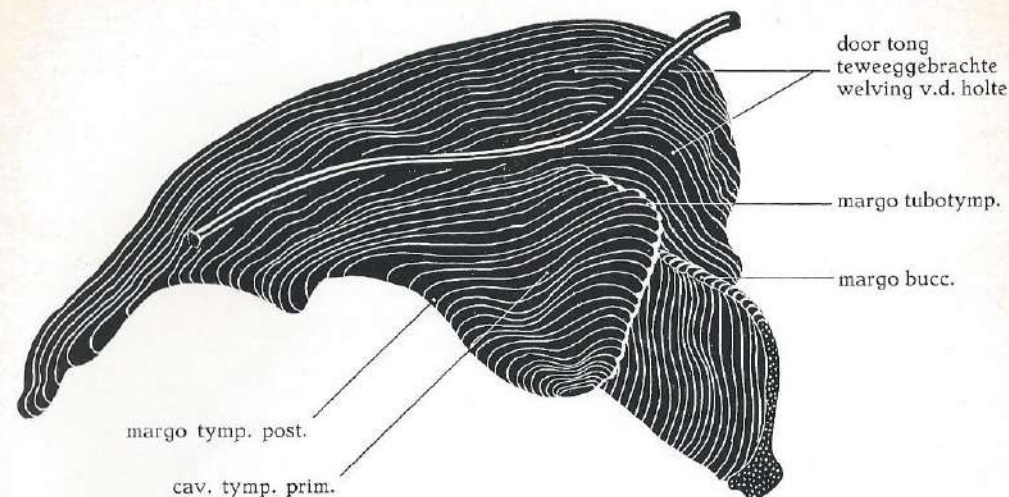


6. Hier is het aborale stuk van het mediale gedeelte van het cavum tympani primitivum verdwenen. Het middenoor mondt nu via een smalle tuba auditiva langs het mediale gedeelte van de linea tubotympanica in het dorsaal van de processus palatinus lateralis gelegen deel van de mondholte uit, in de latere nasopharynx.

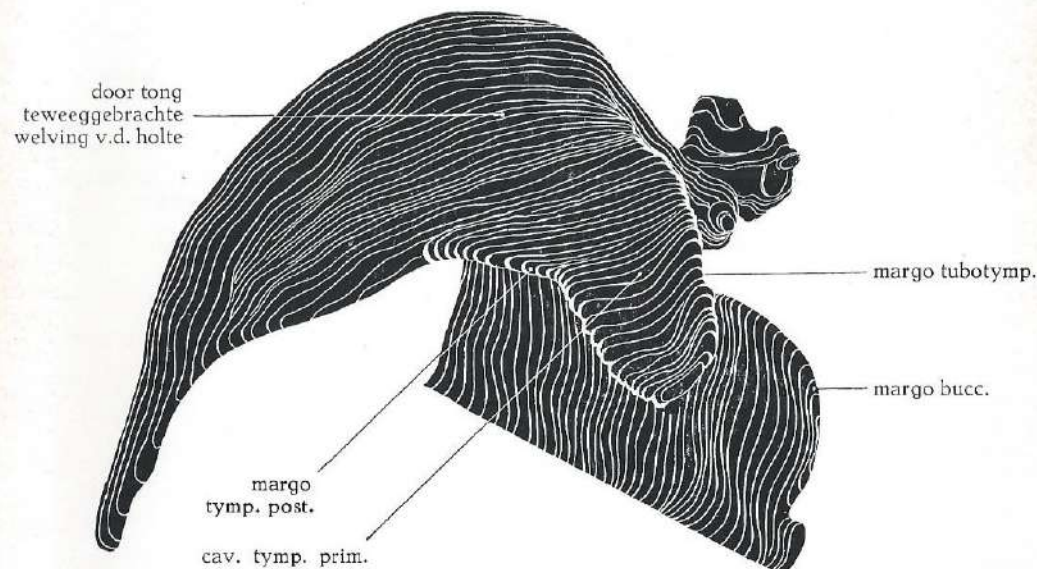


7. Rechterhelft mondholte bij een menselijk embryo van 10 mm. Uitl. mondh. p.s.: een achter de processus styloideus gelegen, naar ventraal gerichte uitloper van de mondholte. De onderrand hiervan en het aanhangsel (aanh. 2 k.z.) zijn resten van de tweede kieuwzak. Verder naar voren is de kruising van de margo tubotympanica en de margo buccalis te zien.

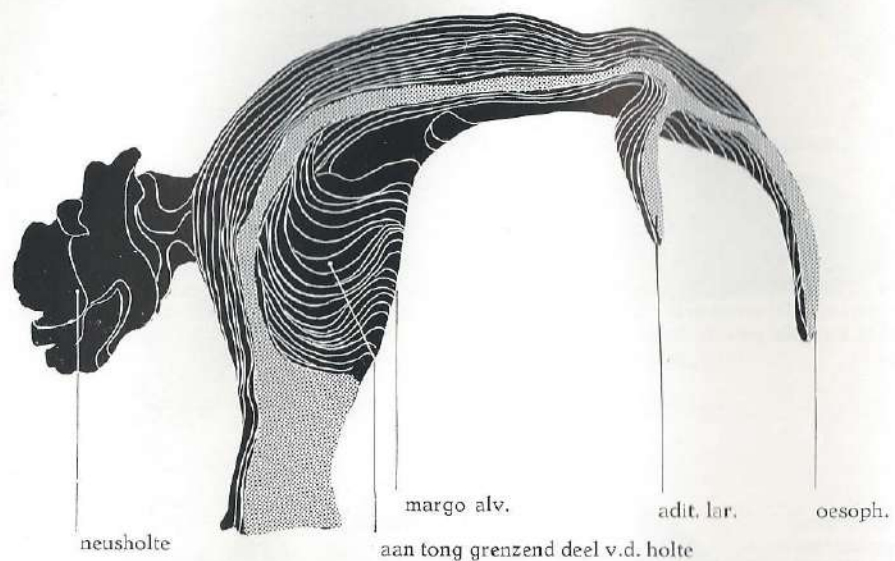
De figuren 7—9 zijn afbeeldingen van negatief reconstructies van de rechterhelft van de mondholte van resp. 10, 15 en 19 mm, gezien van aboro-latero-dorsaal. Deze afbeeldingen laten de veranderingen zien in het achter de margo tubotympanica gelegen deel van de mondholte.



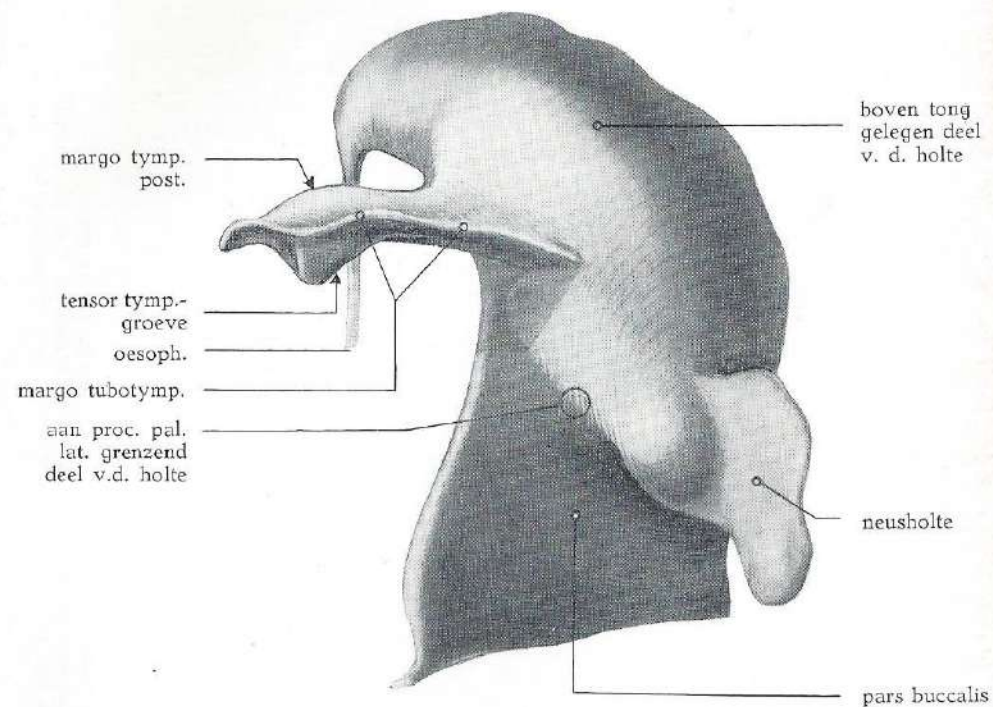
8. Rechterhelft mondholte bij een menselijk embryo van 15 mm. Het voorste deel van de tong heeft zich ontwikkeld. Het laterale deel van de achter de processus styloideus gelegen uitloper van de holte is verdwenen. De margo tubotympanica is verder naar mediaal gegroeid. Dit is goed te zien als men de ligging van de margo tympanica posterior en de margo tubotympanica t.o.v. de arteria carotis interna in figuur 7 en 8 vergelijkt.



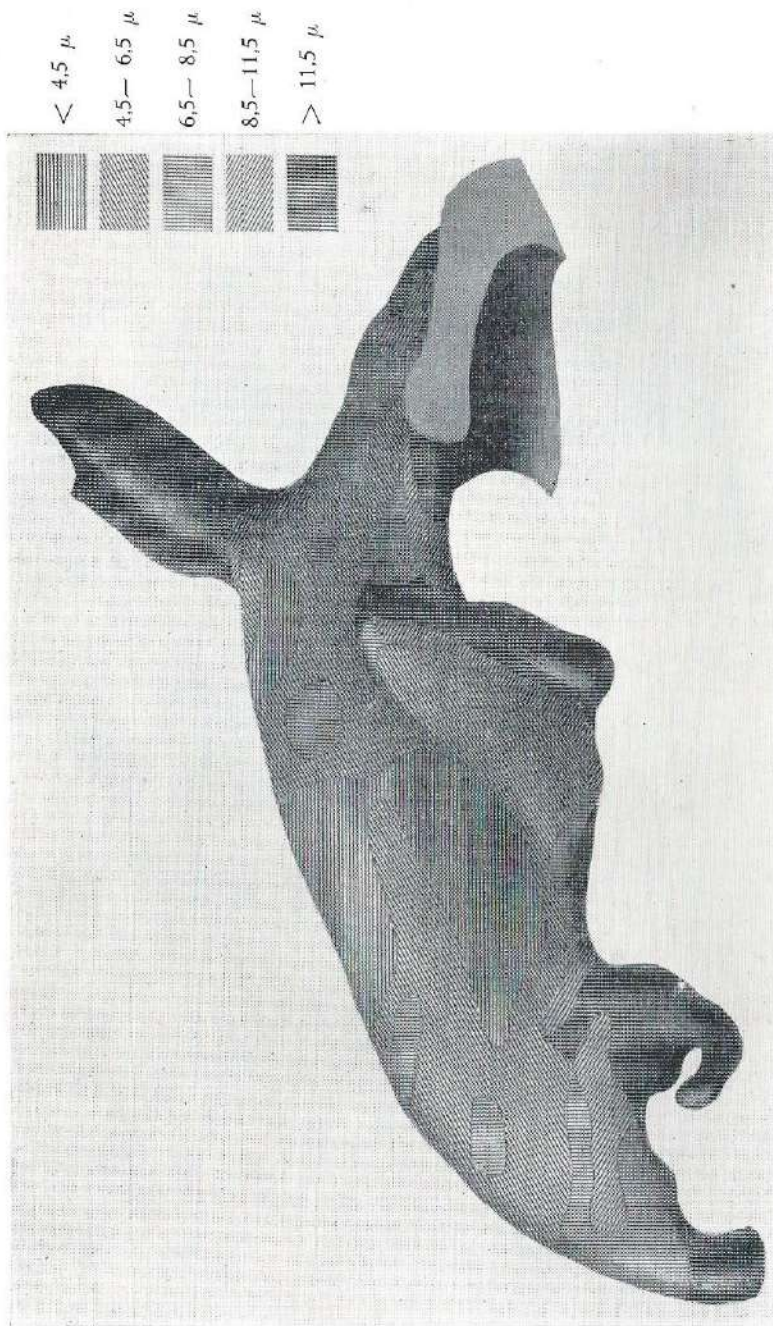
9. Rechterhelft mondholte van een menselijk embryo van 19 mm. De door de tong teweeggebrachte welving van de mondholte heeft zich tot achter in de holte voortgezet. De margo tympanica posterior heeft zich verder uit het weefsel teruggetrokken.



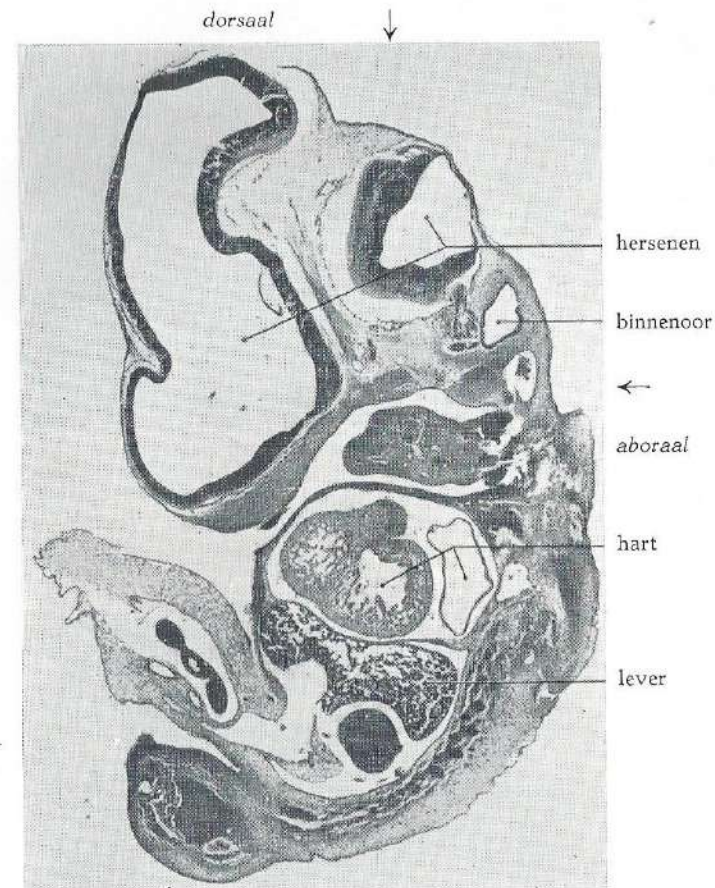
10. Dezelfde reconstructie als in figuur 9, van mediaal gezien. Het gestippelde gebied geeft aan, dat de mondholte daar doorloopt, maar niet verder gereconstrueerd is.



11. Dezelfde reconstructie als in figuur 9, van rostro-latero-dorsaal gezien.

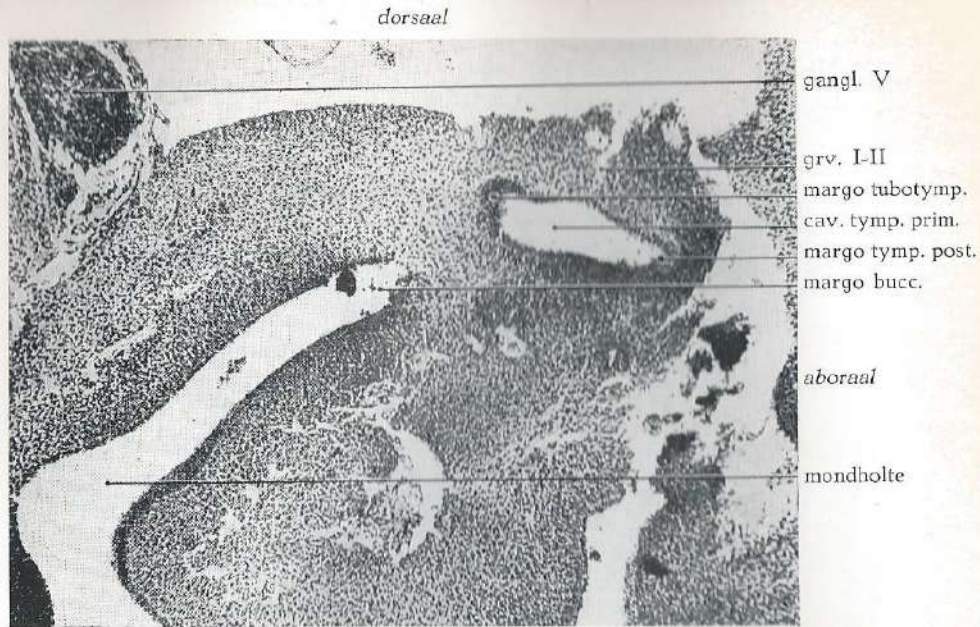


12. Rechterhelft mondholtte van een menselijk embryo van 10 mm. De reconstructie is van dezelfde kant gezien als in figuur 7. De figuren 7 en 12 verschillen echter, doordat de reconstructie hier naar mediaal doorloopt tot de mediaanlijn en in figuur 7, aan de rostrale kant, tot even daar voorbij. Op de reconstructie is de dikte van het epitheel aangegeven.

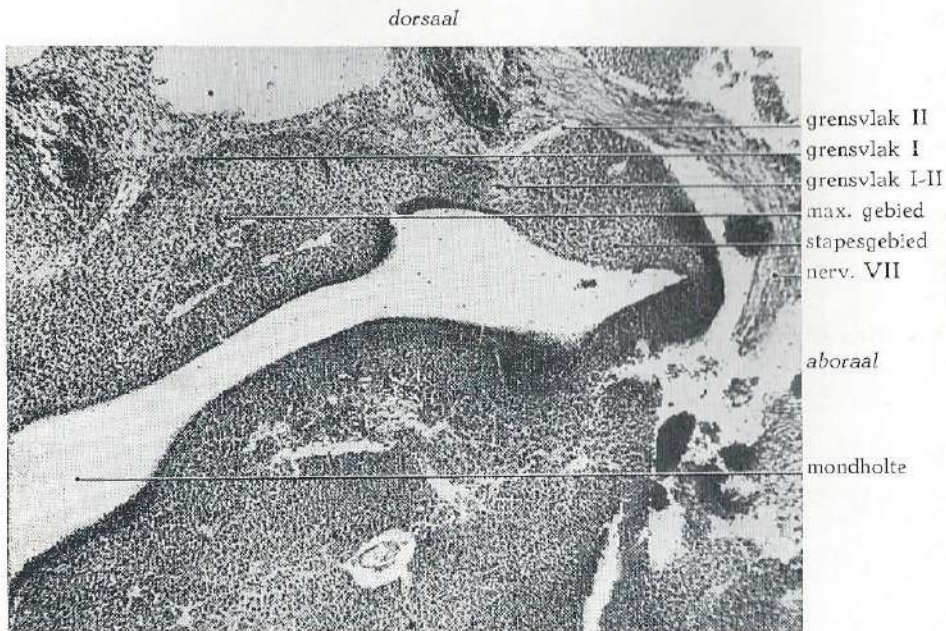


13. Neg. 8889; obj. 3.5x. Sagittale doorsnede door een menselijk embryo van 10 mm. De plaats van figuur 16 is met pijlen aangegeven.

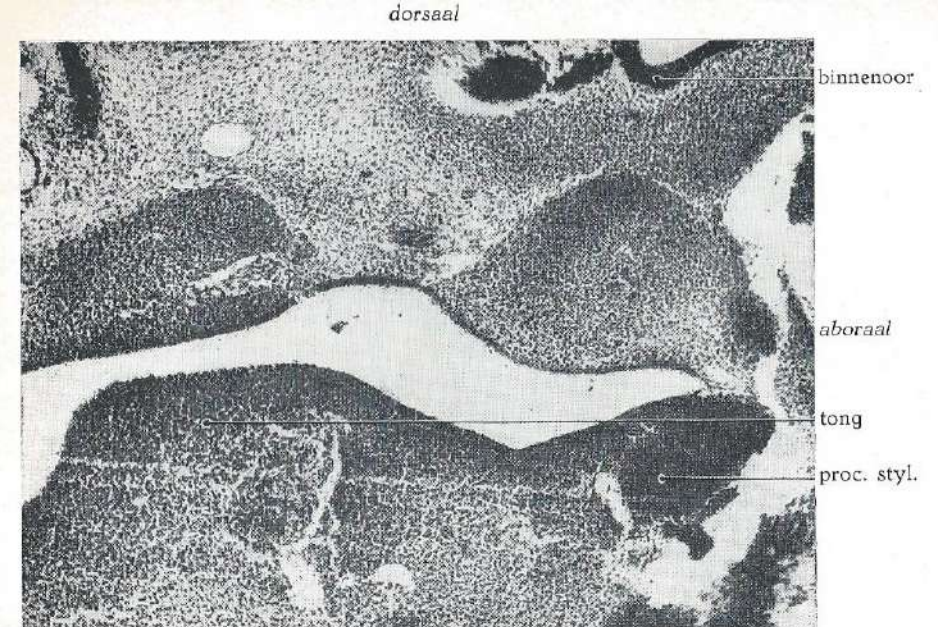
Figuur 14—17 zijn sagittale doorsneden door de omgeving van de mondholtte bij een menselijk embryo van 10 mm, waarbij figuur 14 het meest lateraal gelegen is en de volgende figuren steeds verder mediaal. De localisatie van het afgebeelde gebied in het embryo is in figuur 13 aangegeven. De mondholtte van dit embryo werd gereconstrueerd (figuur 7).



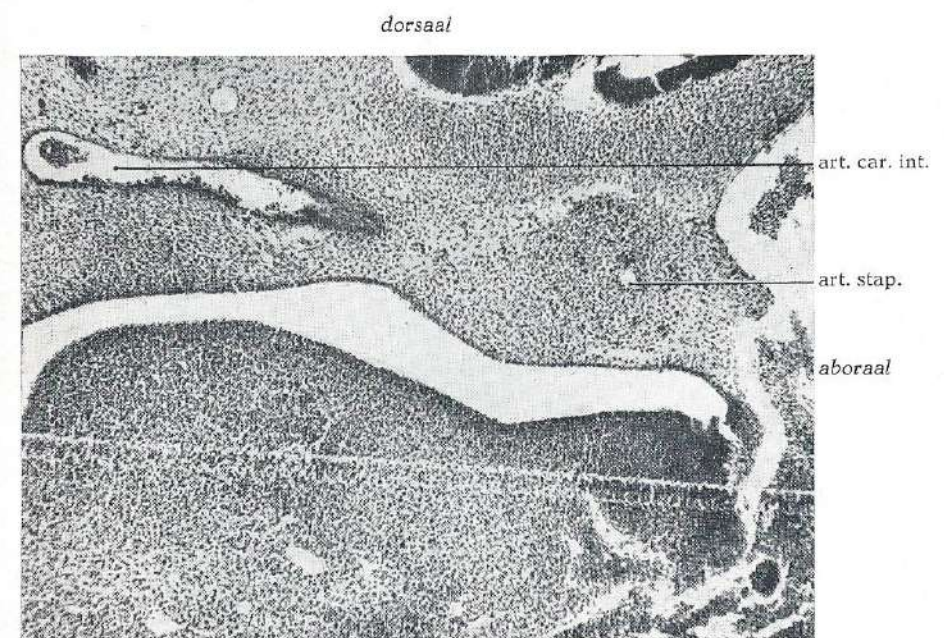
14. Neg. 7564; obj. 6,3x, oc. 10x. Lateraal gedeelte mondholte. In deze en in de volgende 5 afbeeldingen zijn duidelijke plaatselijke verschillen in de dikte van het epitheel en in de duidelijkheid van de begrenzing ervan ten opzichte van het mesenchym te zien. Grv. I-II: tussen de eerste en de tweede kieuwboog gelegen grensvlak.



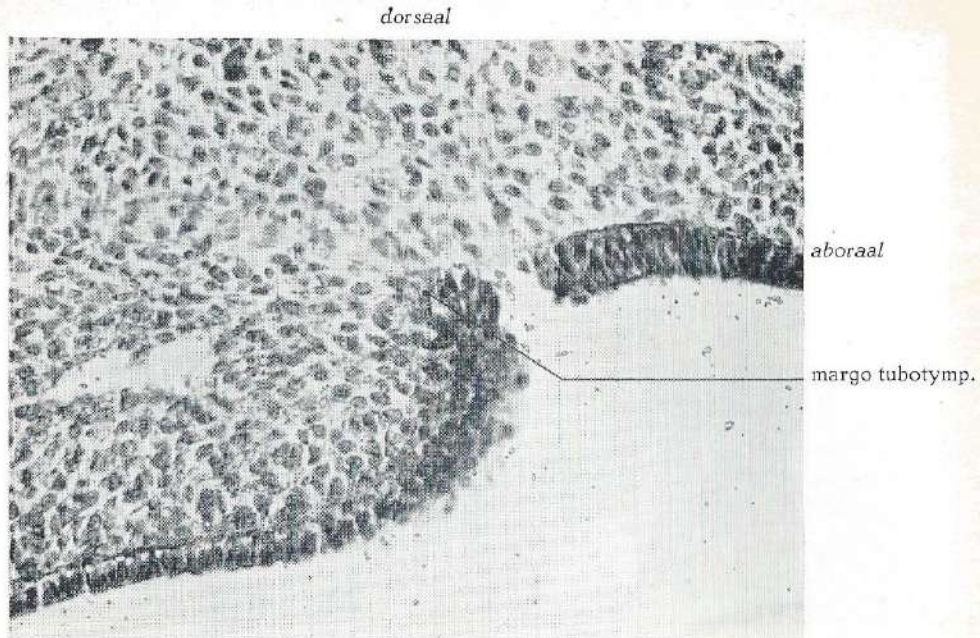
15. Neg. 7594; obj. 6,3x, oc. 10x. Ventraal van de mondholte ligt de tong met ervoor de zich ontwikkelende sulcus alveolaris. Aan de dorsale kant van de mondholte duidelijke grensvlakken in het mesenchym. Grensvlak I: aan de dorsale kant van de eerste kieuwboog gelegen grensvlak. Grensvlak II: aan de dorsale kant van de tweede kieuwboog gelegen grensvlak. Grensvlak I-II: tussen de eerste en de tweede kieuwboog gelegen grensvlak.



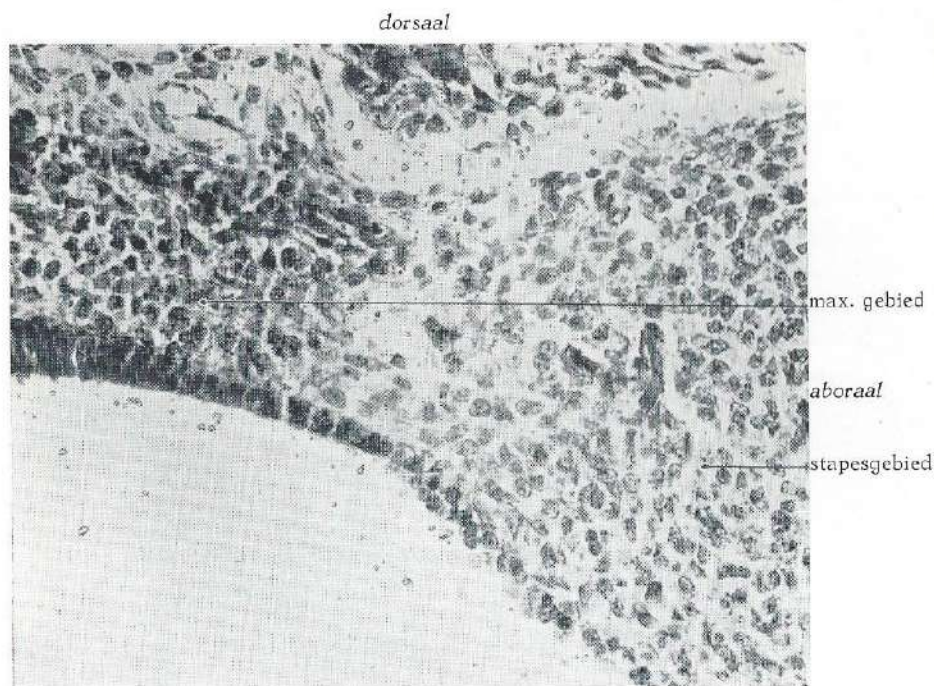
16. Neg. 7596; obj. 6,3x, oc. 10x. Detail figuur 16. Aan de dorsale kant van de mondholte ligt hier tussen het maxillaire en het stapesgebied het paraxiale mesenchym. In het dorsale gedeelte van het stapesgebied verdicht het mesenchym zich tot stapes.



17. Neg. 7597; obj. 6,3x, oc. 10x. Stapesgebied is hier iets lager. De donkere massa achter het processus styloideus blastem is het epitheel dat de achter de processus styloideus gelegen uitloper van de mondholte naar lateraal begrenst.



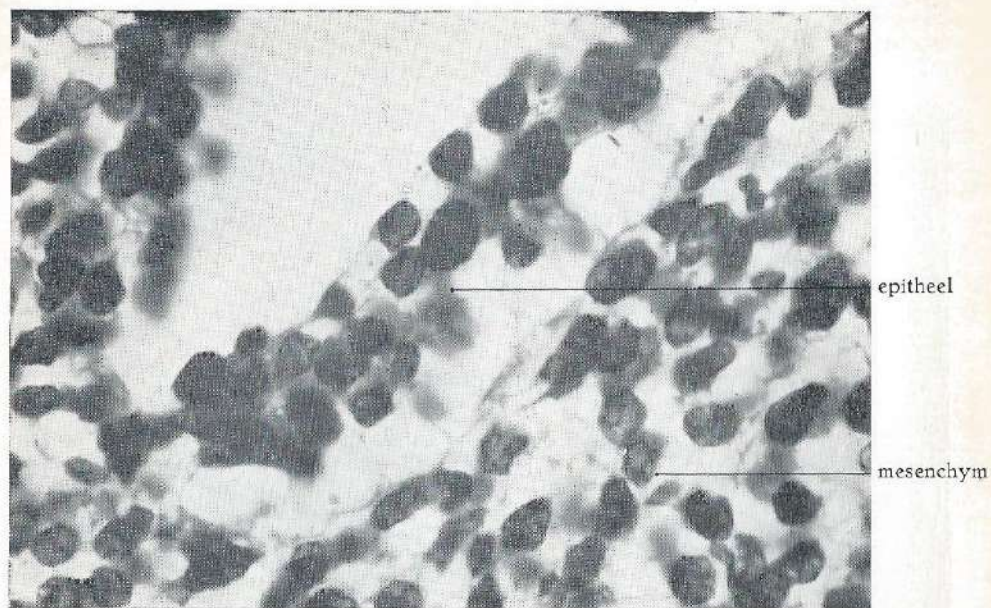
18. Neg. 7603; obj. 25x, oc. 10x. Detail figuur 15. Sulcus tubotympanicus.



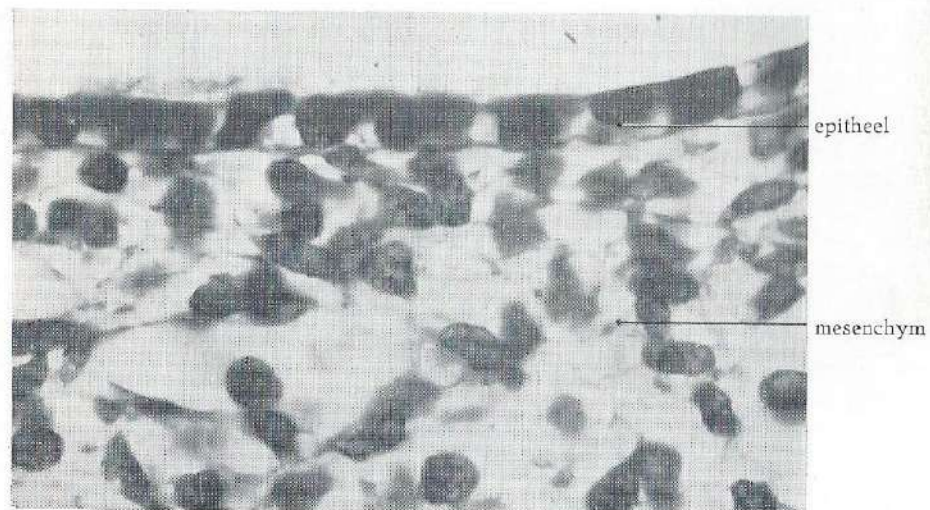
19. Neg. 7604; obj. 25x, oc. 10x. Detail figuur 15. Voortzetting naar achter van figuur 18. Stapesgebied en maxillair gebied verschillen zowel wat mesenchymdichtheid, als wat epitheelstructuur betreft.



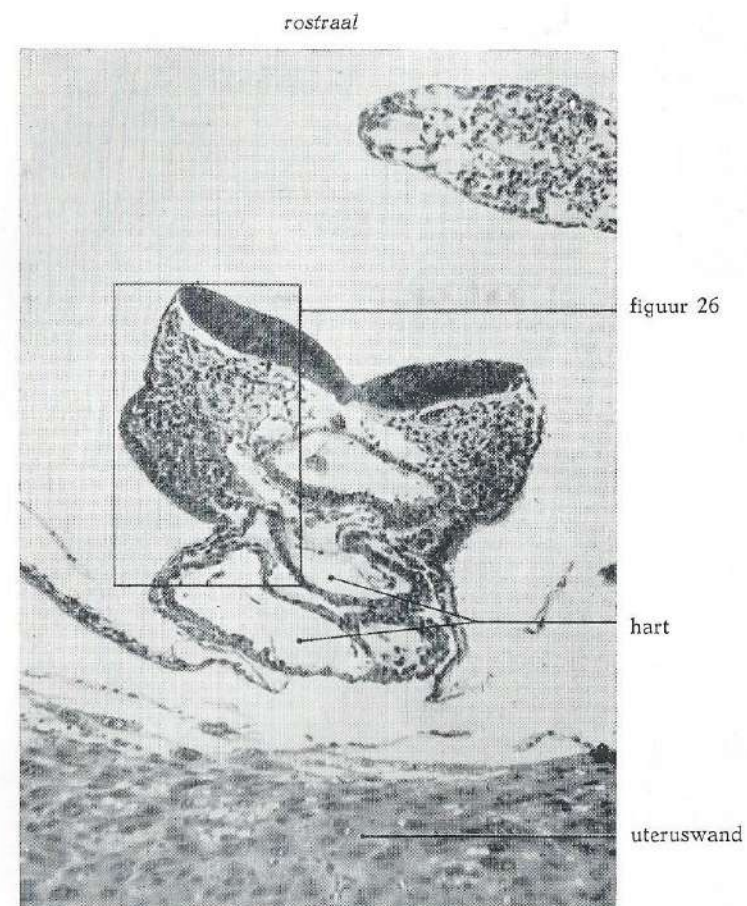
20. Neg. 7612; obj. 25x, oc. 10x. Detail van de achter het processus styloideusgebied gelegen uitloper van de mondholte, enkele coupes meer mediaal dan figuur 17. Vooral aan de achterkant van deze uitloper toont het epitheel sterke plaatselijke verschillen in dikte en in structuur.



21. Neg. 8576; obj. 100x, oc. 8x. Deze en de volgende figuur zijn olieimmersievergrotingen. Zij laten de vacuolen in het epitheel zien. Figuur 21 laat het epitheel van de groeve tussen kop en hart zien bij een menselijk embryo van 15 mm.

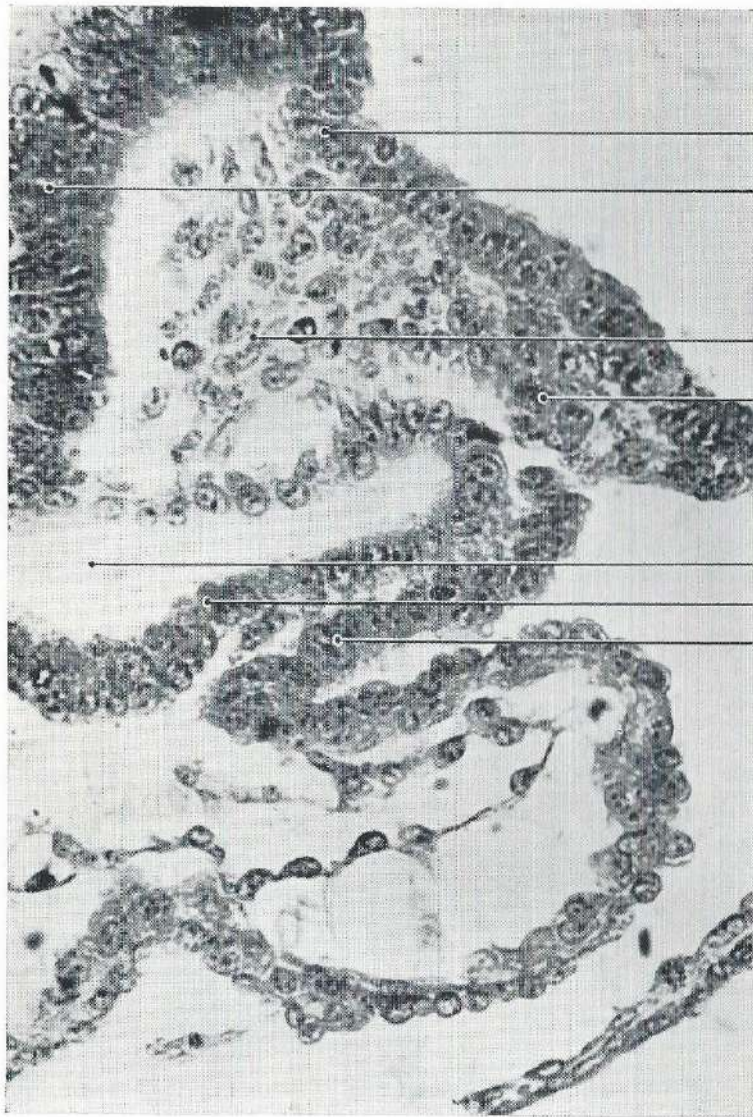


22. Neg. 8577; obj. 100x, oc. 8x. Epitheel van het stapesgebied van een menselijk embryo van 15 mm.



23. Neg. 6951; obj. 6,3x, oc. 10x. Frontale doorsnee door een in utero zich bevindend ratten-embryo van 8 somieten. De omlijsting geeft de plaats van figuur 26 aan.

dorsaal

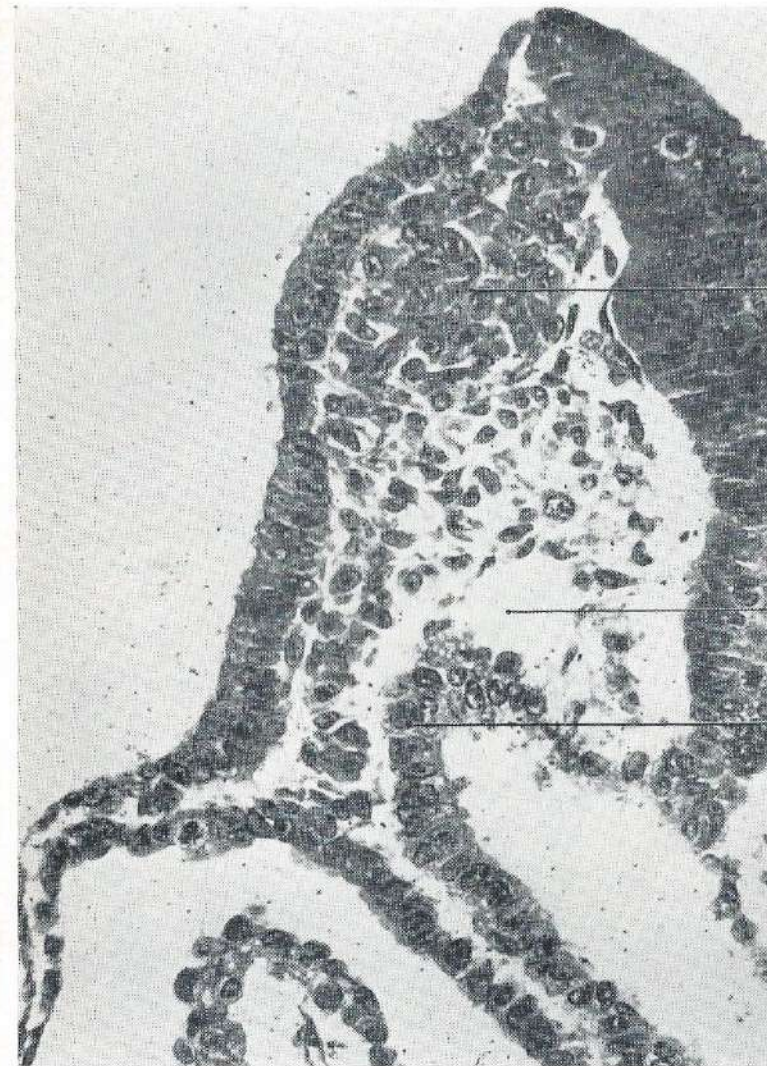


ectoderm
neur. groeve
parax. mesenchym
mesodermplaat
lateraal
voordarm
entoderm
coelomepitheel

24. Neg. 7963; obj. 25x, oc. 10x. Muis, 6 somieten-stadium. Op de plaats waar later de eerste kieuwboog zal komen te liggen, lateraal van de voordarm, ligt hier een van voor naar achter doorlopende mesodermplaat. Er bevindt zich hier geen mesenchym tussen entoderm en coelomepitheel.

De figuren 24—30 zijn frontale doorsneden door de koppen van rattenembryonen van het 6 somieten- tot het 6.5 mm-stadium. Zij illustreren de ontwikkeling van de eerste en de tweede kieuwboog en van de daarmee samenhangende epitheelranden.

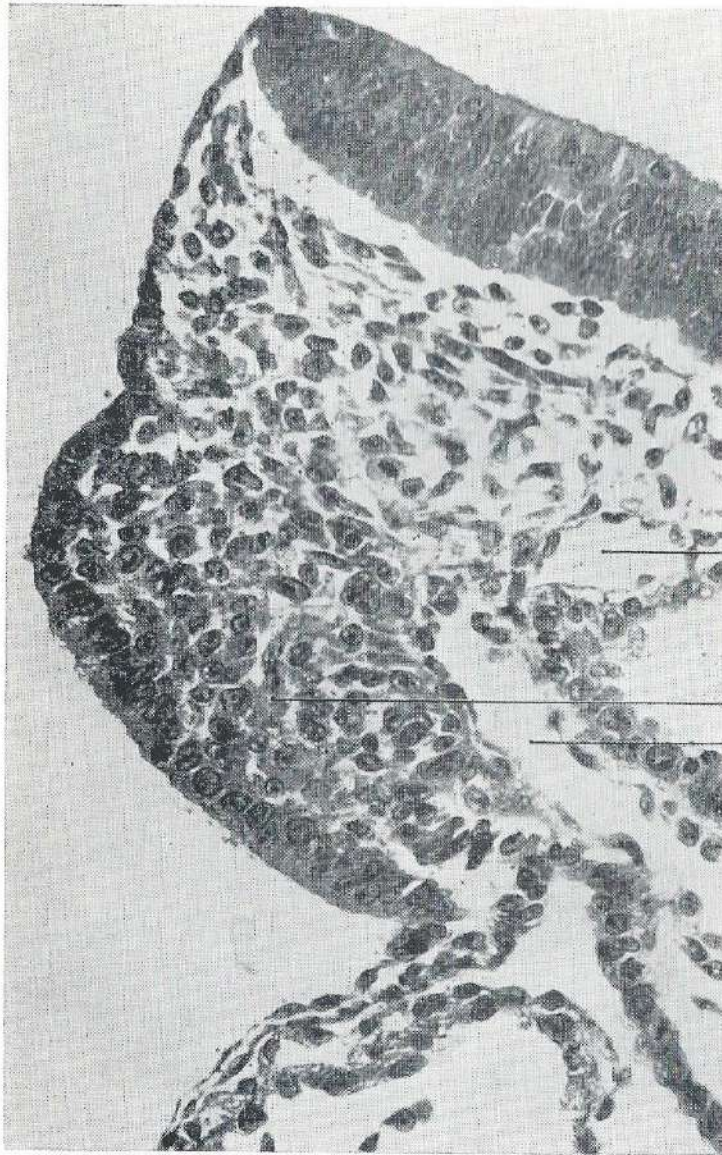
dorsaal



2e kieuwb. massa
mediaal
dors. aorta
entoderm

25. Neg. 7966; obj. 25x, oc. 10x. Rat, 8 somieten. Dorsaal maakt de tweede kieuwboogmassa zich los uit de crista neuralis. Ventraal is de toestand ongeveer als in figuur 24, de coupe ligt echter meer aboraal.

dorsaal



dors. aorta

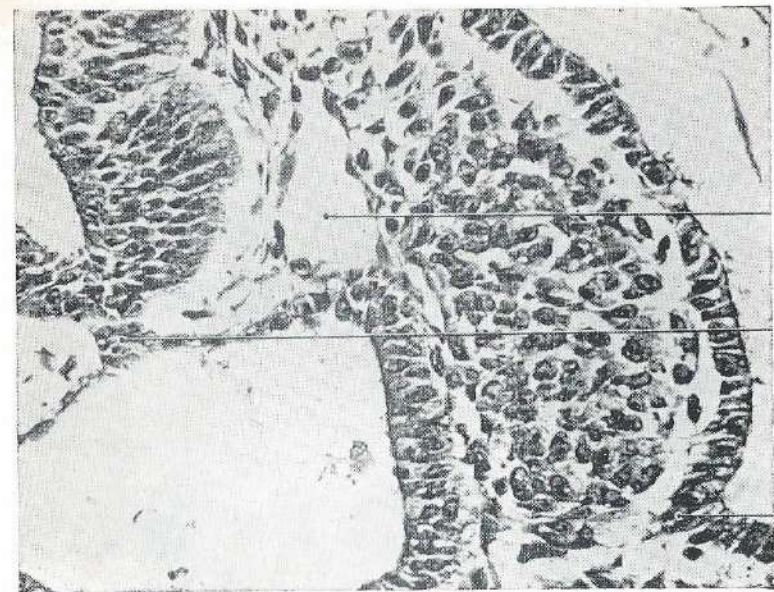
mediaal

1e kieuwb.

1e kieuwb.art.

26. Neg. 7964; obj. 25x, oc. 10x. Rat, 8 somieten. Detail figuur 23. De coupe ligt rostraal van figuur 25, op dezelfde hoogte als figuur 24. De eerste kieuwboogmassa heeft zich losgemaakt uit de crista neuralis en ligt lateraal van de voordarm. Tussen de kieuwboog en het hart groeit een epitheelrand het mesenchym binnen.

dorsaal



dors. aorta

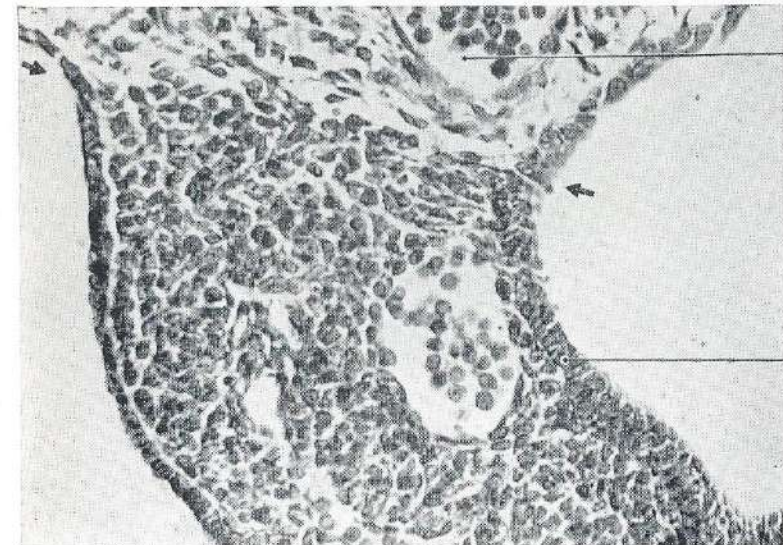
lateraal

chorda dors.

groeve tussen
kop en hart

27. Neg. 7974; obj. 25x, oc. 10x. Rat, 13 somieten. Coupe door de tweede kieuwboog. De toestand in deze kieuwboog komt overeen met die van de eerste kieuwboog in het 8 somieten-stadium (figuur 26).

dorsaal

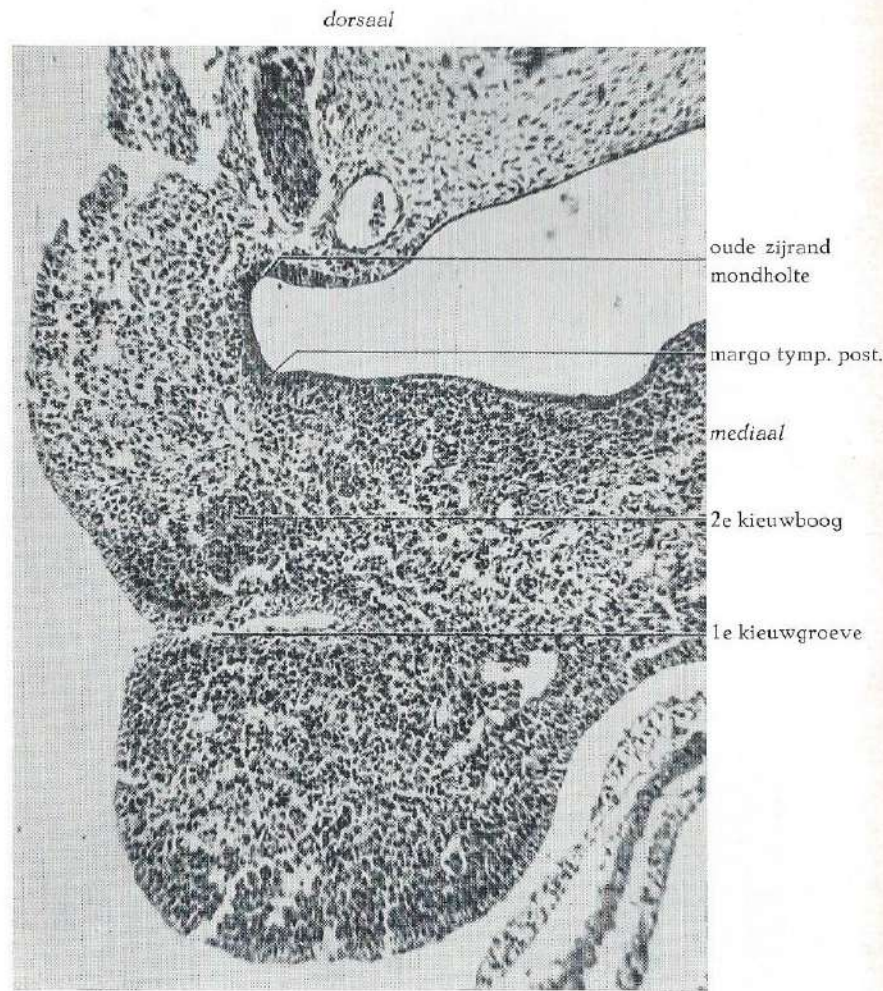


dors. aorta

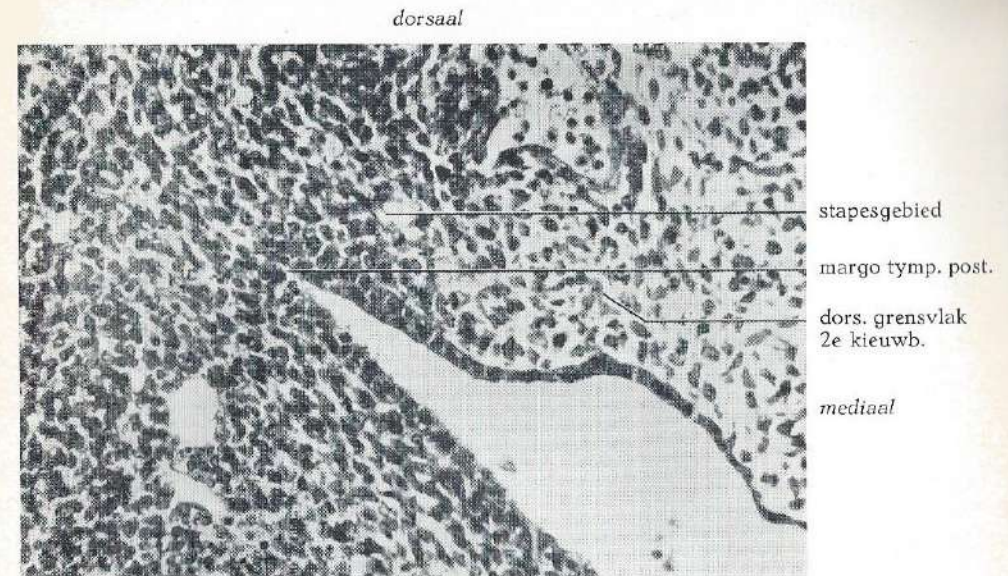
mediaal

sulc.
tymp. post.

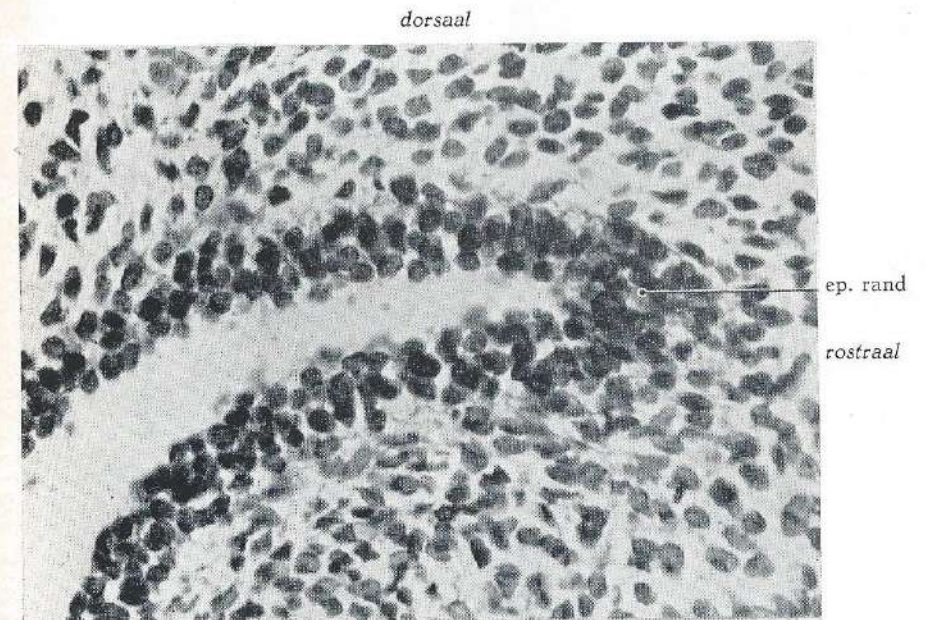
28. Neg. 7975; obj. 25x, oc. 10x. Rat, 4,5 mm. Coupe door de tweede kieuwboog, die duidelijk begrensd is ten opzichte van het paraxiale mesenchym (grensvlak aangegeven door pijltjes). Het entoderm dringt op het grensvlak als een wig een klein eindje in het mesenchym binnen. Iets verder ventraal toont de mediale wand van de tweede kieuwboog een zeer ondiepe inzinking die als eerste ontwikkelingsfase van de sulcus tympanicus posterior te beschouwen is (vergelijk figuur 29).



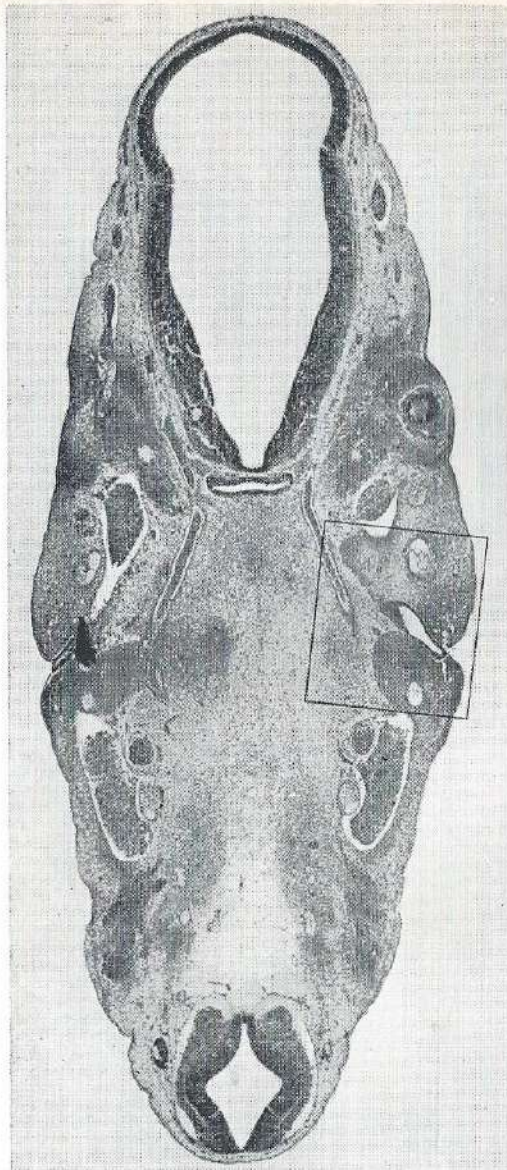
29. Neg. 8573; obj. 6.3x, oc. 8x. Rat, 6,5 mm. Frontale coupe door tweede kieuwboog. Het grensvlak aan de dorsale kant van deze kieuwboog is hier door een beschadiging van de coupe niet duidelijk. De margo tympanica posterior is hier goed zichtbaar.



30. Neg. 7980; obj. 25x, oc. 10x. Rat, 8 mm. Frontale coupe door de tweede kieuwboog. De sulcus tympanicus posterior is hier tot zijrand van de mondholtte geworden. De geringe epitheelverdikking op de plaats, waar het dorsale grensvlak van de tweede kieuwboog het entoderm bereikt, is alles, wat er van de oude zijrand van de mondholtte is overgebleven.



31. Neg. 6474; obj. 40x, oc. 10x. Detail van de sulcus tubotympanicus bij een menselijk embryo van 19 mm. De meeste epitheelranden bezitten een dergelijke structuur. Deze coupe ligt enige coupes verder mediaal dan figuur 37.

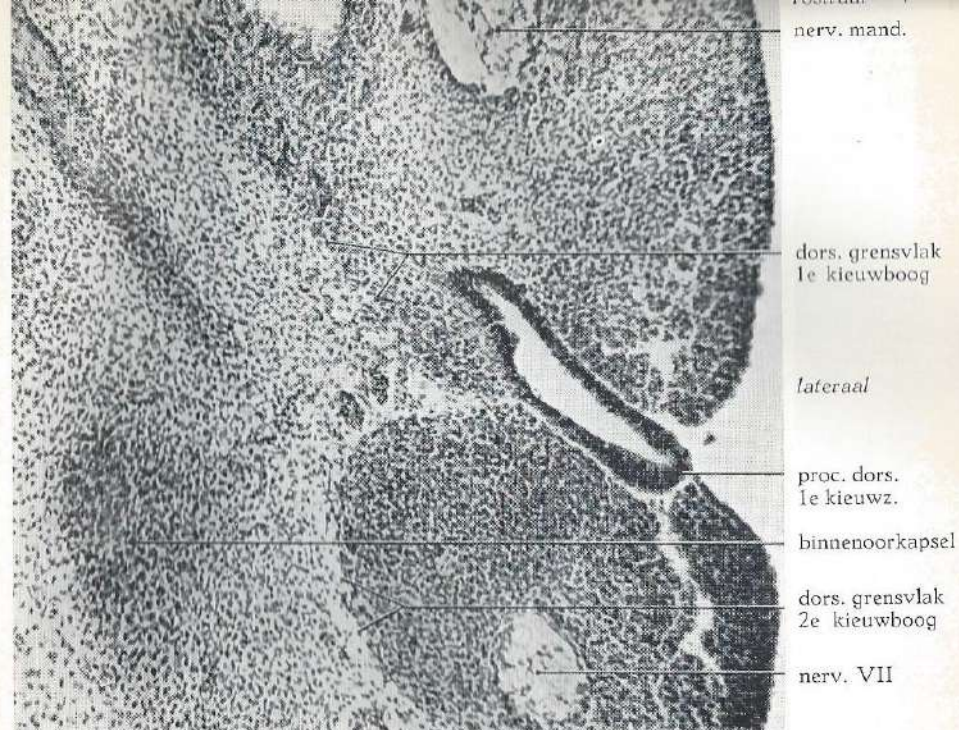


32. Neg. 8887; obj. 3,5x. Transversale doorsnee door de kop van een menselijk embryo van 11 mm. De coupe ligt tussen het rhombencephalon en de pharynx. Rostraal is het prosencephalon te zien, aboraal het ruggemerg. De omlijsting geeft de plaats van figuur 33 aan.

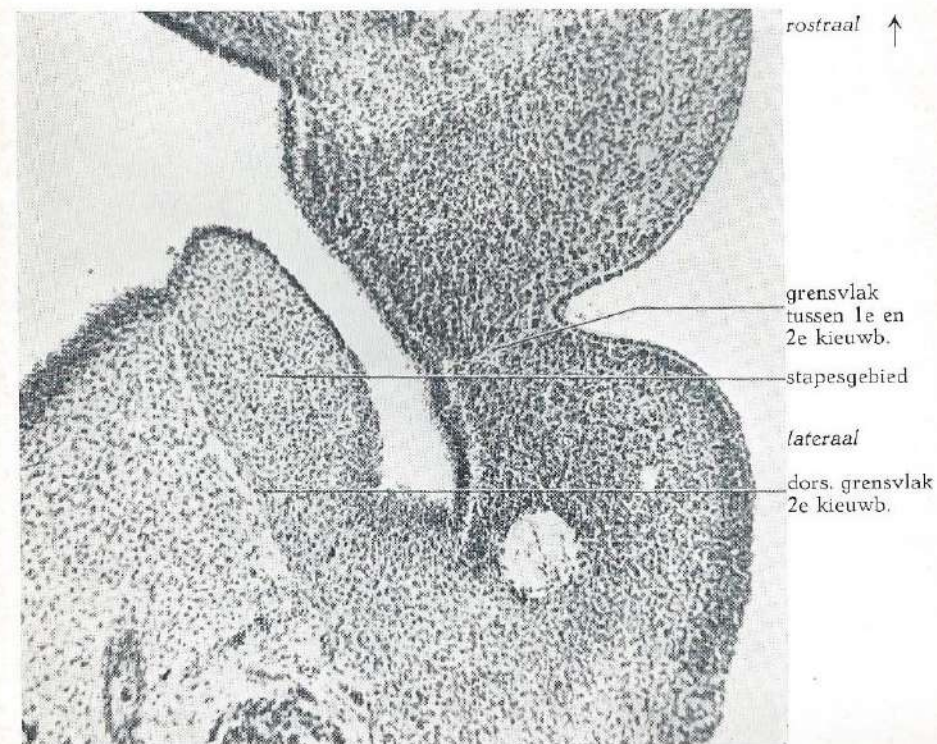
33. Neg. 7960; obj. 6,3x, oc. 10x. In deze figuur zijn de grensvlakken tussen eerste kieuwboog, tweede kieuwboog en het paraxiale mesenchym duidelijk zichtbaar. Tussen de eerste en de tweede kieuwboog bevindt zich het aan de processus dorsalis van de eerste kieuwzak grenzende deel van de mondholte. De voorraad hiervan, de margo tubotympanica, dringt in het mesenchym van de eerste kieuwboog binnen.

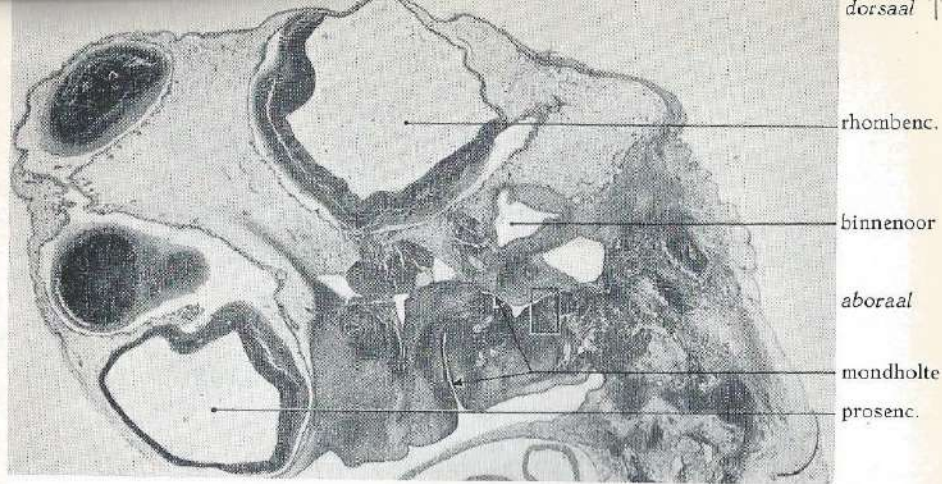
34. Neg. 7962; obj. 6,3x, oc. 10x. Deze coupe ligt iets ventraal van figuur 33. Het stapesgebied en de rest van de tweede kieuwzak zijn voor een groot gedeelte van elkaar gescheiden door de sulcus tympanicus posterior.

33

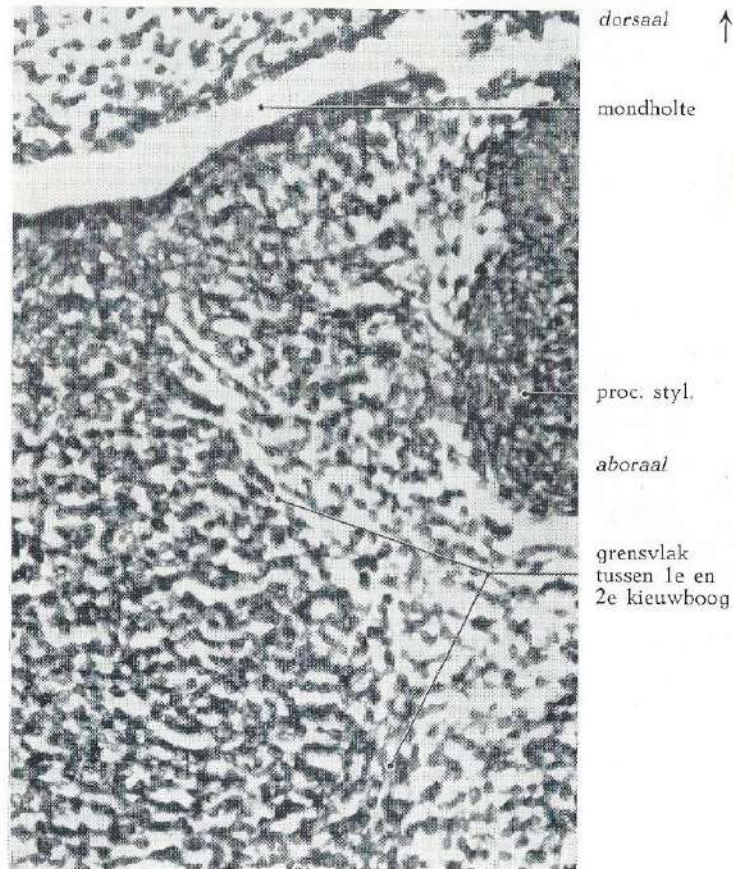


34

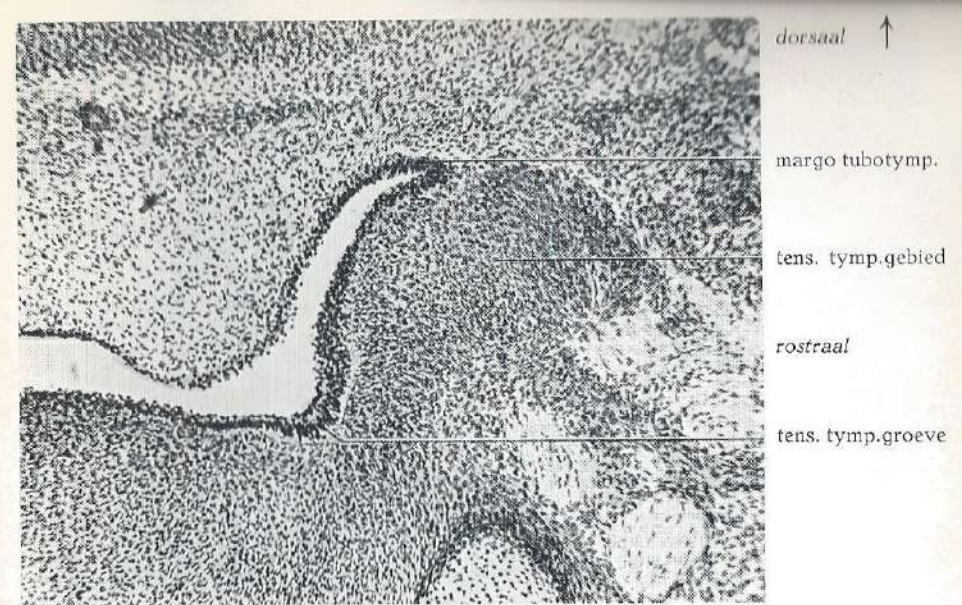




35. Neg. 8888; obj. 3,5x. Sagittale doorsnee door de kop van een menselijk embryo van 15 mm. De omlijsting geeft de plaats van figuur 36 aan.



36. Neg. 8166; obj. 25x, oc. 8x. Detail figuur 35. Stuk van het ventraal van de mondholte gelegen gedeelte van het grensvlak tussen de eerste en de tweede kieuwboog. De eerste kieuwboog ligt links van het grensvlak (hamersteelgebied), de tweede kieuwboog rechts (processus styloideusgebied).



37. Neg. 8570; obj. 6,3x, oc. 8x.
Vergelijk figuur 31.

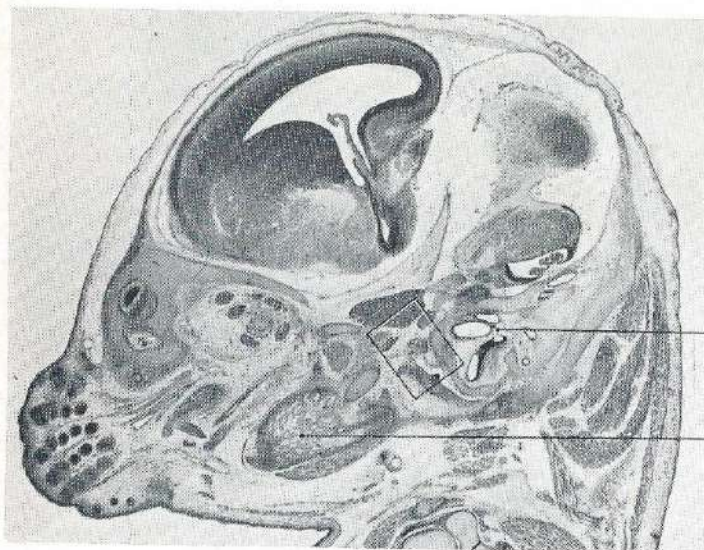


38. Neg. 8569; obj. 6,3x, oc. 8x.

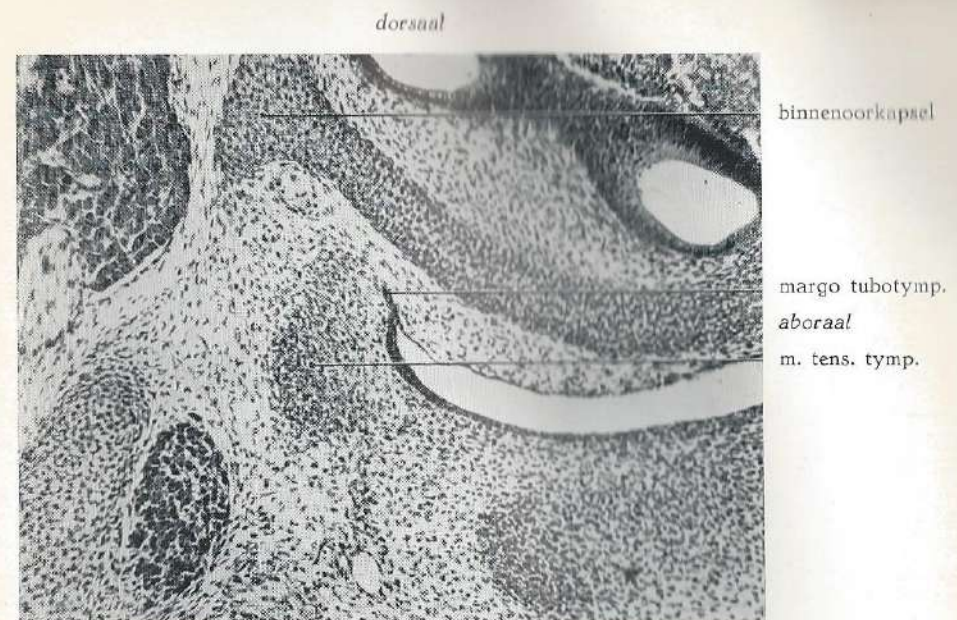
De figuren 37—42 laten de topografische verhouding tussen de sulcus tubotympanicus en de tensor tympanigroeve zien in sagittale coupes. Figuur 37—39 zijn uit een menselijk embryo van 19 mm en figuur 41 en 42 uit een rattenembryo van 16 mm, dat te vergelijken is met een menselijk embryo van ongeveer 25 mm. Bij beide groepen figuren is de eerste het meest mediaal gelegen. In beide groepen wordt de sulcus tubotympanicus naar lateraal minder diep, de tensor tympanigroeve echter dieper. In de tweede groep is de sulcus tubotympanicus minder diep en de tensor tympanigroeve dieper geworden vergeleken met de eerste groep.



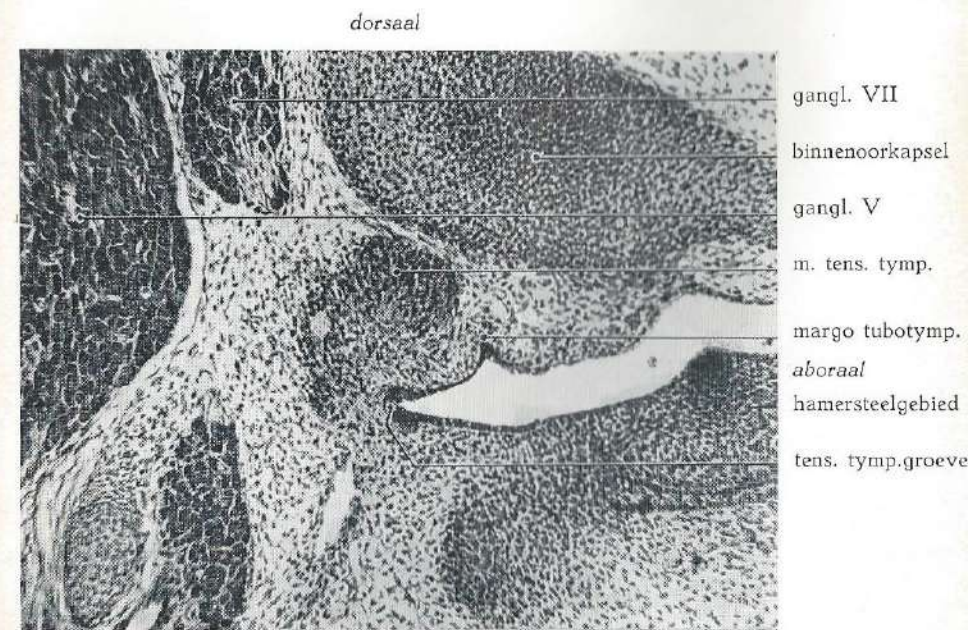
39. Neg. 8568; obj. 6,3x, oc. 8x.



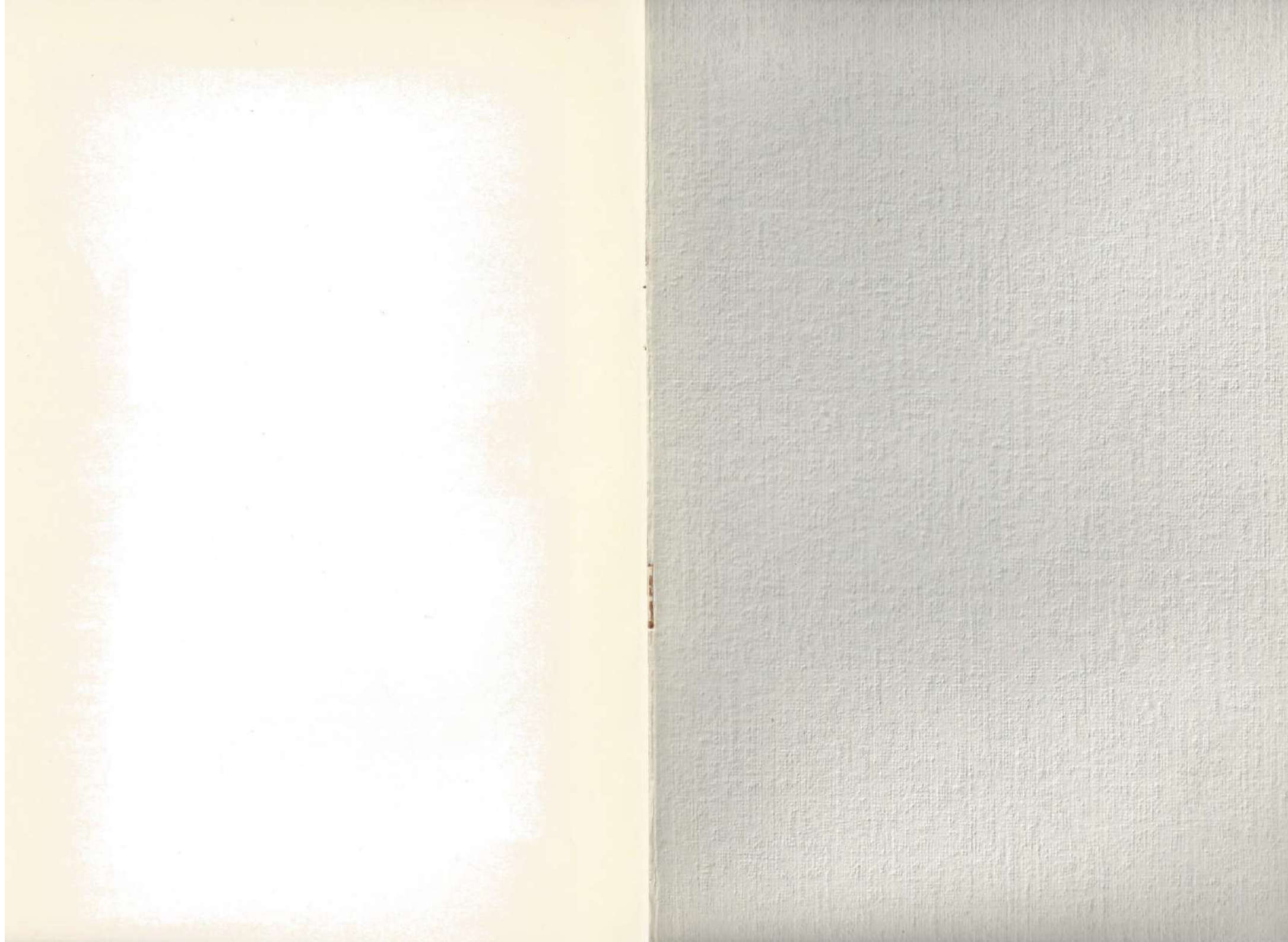
40 Neg. 8886; obj. 3,5x. Sagittale doorsnede door de kop van een rattenembryo van 16 mm. De omlijsting geeft de plaats van figuur 42 aan.



41. Neg. 8572; obj. 6,3x, oc. 8x.



42. Neg. 8571; obj. 6,3x, oc. 8x.
Detail figuur 40.



STELLINGEN.

I.

Bij het onderzoek van vroege embryonale stadia moet meer aandacht besteed worden aan het verband tussen histogenese en topografie.

II.

De tijdens de vroege embryonale periode aan de mondholte plaatshebbende vormveranderingen zijn grotendeels het gevolg van de verplaatsing van epitheelranden.

III.

Het is van groot belang, dat histochemische enzymmethoden worden toegepast bij de pathologische diagnostiek van gezwellen.

IV.

Recente experimenteel-histologische onderzoekingen maken waarschijnlijk, dat de nierepitheelcellen diffuus verspreid in het niermesenchym gevormd worden en zich daarna groeperen tot tubuli.

V.

De reactie van P a u l e n B u n n e l l berust niet op bij de ziekte van P f e i f f e r gevormde antilichamen.

VI.

De atresie van de uitwendige gehoorgang en de daarmee gepaard gaande trommelvliesmisvormingen kunnen beschouwd worden als gevolgen van ontwikkelingsstoornissen van het hamersteelgebied.

VII.

Het verdient de voorkeur bij het bepalen van de rigiditeit van de cornea de eerste oogdrukmeting te verrichten met een aplanatie-tonometer en de tweede met een door een gewicht van 10 gram verzwaarde S c h i ö t z-tonometer.

VIII.

Het is gewenst mogelijk te maken, dat bij de opleiding tot arts tussen verschillende studieprogramma's gekozen kan worden, waarbij het zwaartepunt telkens bij een andere groep vakken ligt.