

DE VROEGE ONTWIKKELING VAN
HET BINNENOORGEBIED

C. H. WAAR

DE VROEGE ONTWIKKELING VAN
HET BINNENOORGEBIED

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. J. GOSLINGS, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,
TEN OVERSTAAN VAN EEN COMMISSIE UIT DE SENAAT TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 15 APRIL 1970 TE KLOKKE 14.15 UUR

DOOR

COENRAAD HENDRIK WAAR,
GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE IN 1939

DRUKKERIJ GROENENDIJK ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF. DR. J. M. F. LANDSMEER

INHOUDSOPGAVE

I	INLEIDING	9
II	LITERATUUROVERZICHT	10
III	INDELING EN MATERIAAL VAN HET EIGEN ONDERZOEK	21
IV	BESCHRIJVING VAN HET BINNENOORGEBIED BIJ MENSELIJKE EMBRYONEN TUSSEN 4 EN 16 MM KOP-STUITLENGTE	25
V	BESPREKING VAN DE WAARNEMINGEN	63
VI	HET BINNENOORGEBIED BIJ RATTENEMBRYONEN VAN 15 DAGEN	70
VII	BESCHRIJVING VAN EEN EMBRYO VAN 9,5 MM KOP-STUITLENGTE MET AFWIJKINGEN VAN HERSENEN EN LABYRINT	81
	SAMENVATTING EN CONCLUSIES	90
	SUMMARY	93
	LITERATUUR	96

Dit proefschrift werd bewerkt in het Laboratorium voor Pathologische Anatomie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam en in het Anatomisch-Embryologisch Laboratorium te Leiden

Het onderzoek werd mogelijk gemaakt door de medewerking van Dr. V. W. D. Schenk, neuropatholoog te Rotterdam.

De Rotterdamse microseries werden vervaardigd door Mej. D. T. Kiers.

De tekeningen werden gemaakt door Mej. H. Spijker (Rotterdam) en de heren J. Tinkelenberg en H. G. Wetselaar (Leiden).

De foto's werden gemaakt door de heren H. Bles en W. van Duyvenbode (Leiden).

I. INLEIDING.

Aangeboren misvormingen van het binnenoorgebied komen bij de mens zelden voor. Als ze gevonden worden, is dit vaak in combinatie met afwijkingen van de hersenen, zoals rhachischisis, congenitale cystevorming aan de hersenbasis en dergelijke.

Uit de literatuur hierover en de studie van de rotsbeenderen van een anencephaal hebben wij sterk de indruk gekregen dat er een belangrijk verband moet bestaan tussen de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel in het begin van de embryonale ontwikkeling en de eerste vormveranderingen van het oorblaasje.

De relatief hoge frequentie van deformaties van ductus en saccus endolymphaticus bij genoemde misvormingen hebben ons doen geloven dat deze onderdelen van het labrynt tijdens de ontwikkeling een belangrijkere plaats innemen dan in het algemeen gedacht wordt. Volgens *Steurer* zou men een onderscheid moeten kunnen maken tussen binnenoorafwijkingen, die zuiver het gevolg zijn van een onderbreken van de ontwikkeling en de intrauterien verworven laesies, nadat het labrynt gevormd is. In de praktijk blijkt het zeer moeilijk te zijn om deze ondervindingen door te voeren. Vooral de afwijkingen van de omgeving van de saccus endolymphaticus zijn vaak zo onoverzichtelijk, dat een interpretatie ervan onmogelijk is.

Het leveren van een bijdrage tot deze problematiek zou kunnen bestaan uit het bestuderen van een aantal embryonen met afwijkingen van de ontwikkeling van het binnenoorgebied. Het was evenwel niet mogelijk om meer dan één van dergelijke embryonen te vinden. Daarom hebben wij het onderzoek van het binnenoorgebied bij normale menselijke en enkele rattenembryonen ter hand genomen. Hierbij wordt speciale aandacht gegeven aan de samenhang, die bestaat tussen de ontwikkeling van de labryntaanleg en de directe omgeving met in het bijzonder het rhombencephalon. Verschillende auteurs vermelden een invloed, die van het rhombencephalon uitgaat tijdens de ontwikkeling van het labrynt. Hoe men zich deze invloed denkt, wordt vaak onvoldoende aangegeven. In het literatuuroverzicht zullen wij hierover nadere gegevens reproduceren.

II. LITERATUUROVERZICHT.

Het onderzoek van de literatuur in verband staande met de problematiek, zoals die in de inleiding wordt genoemd, heeft enkele van elkaar te onderscheiden gebieden bestreken. Allereerst werden de gegevens van de normale embryologische ontwikkeling van het endolymfatische systeem nagegaan. Het bleek dat hierbij sporadisch een opmerking over de groei van de hersenaanleg in de buurt van het binnenoorgebied voorkwam. Daarom zal de vroege ontwikkeling van de hersenaanleg en van het rhombencephalon in het bijzonder apart vermeld worden. Uit vele gegevens van de pathologie en de experimentele embryologie van het binnenoorgebied werd een keuze gemaakt en de meest belangwekkende bevindingen hiervan zullen weergegeven worden. Een orientatie van de literatuur over de electronenmicroscopische onderzoeken van het binnenoorgebied werd eveneens verricht, doch deze methode bleek nog weinig bij de embryologie van de door ons te bestuderen stadia van ontwikkeling te zijn toegepast (Salvatore c.s. 1967, Friedmann 1968).

De vroege ontwikkeling van het endolymfatische systeem.

De eerste aanleg van het endolymfatische apparaat wordt al in een zeer vroeg stadium zichtbaar als een verdikking van het ectoderm aan beide zijden van de neuralebuis ter hoogte van het latere rhombencephalon. Dit zou al bij een embryo van 2 somieten zijn gezien! In een iets later stadium wordt deze ectodermverdikking de gehoorplacode genoemd. Het centrum van deze placode stulpt in het onderliggende mesenchym (14 - 15 somieten) en vormt hierin een epitheelblaasje dat tot het moment van afsnoering een verbinding heeft met de amnionholte. Het hierna gevormde oorblaasje heeft aanvankelijk een hechte verbinding met het ectoderm, welke tijdens de groei van het embryo van ongeveer 3 tot 7 mm kopstuitlengte oplost in het omgevende mesenchym en geheel verdwijnt.

Kort na het ontstaan van het oorblaasje wordt aan de dorsale zijde de eerste vorm van een zich ontwikkelend endolymfatisch aanhangsel zichtbaar. Dit wordt langer totdat in het 12-13 mm stadium gesproken kan worden van een saccus en ductus endolymphaticus.

Tegelijk met het langer worden van het endolymfatisch aanhangsel zien we een vergroting van de rest van het oorblaasje in frontale richting, waarbij al gauw een onderverdeling in het vestibulaire en het cochleaire deel optreedt. Het eerste

wordt tot de drie halfcirkelvormige kanalen en het atrium, de gezamenlijke aanleg van sacculus en utriculus; het cochleaire deel zal uitgroeien tot de cochlea.

De eerste aanleg van de halfcirkelvormige kanalen wordt zichtbaar in het 8-9 mm stadium als twee richels op het vestibulaire deel van het oorblaasje, één gezamenlijk voor de twee verticale kanalen en één voor het horizontale of laterale kanaal. Deze richels worden groter, maar de wanden ervan verkleven en lossen in het omgevende mesenchym op, zodat de halfcirkelvormige buisjes der kanalen ontstaan. Ook de uiteinden waar later de ampullae ontstaan, worden reeds als verwijdingen van deze buisjes gezien.

Bast, Anson en Gardner (1947) vermelden dat de canalis superior omstreeks het 160 mm stadium, de canalis posterior bij 180 mm en het laterale bij ongeveer 200 mm lengte van het embryo hun uiteindelijke grootte bereiken.

De onderverdeling van het atrium in sacculus en utriculus komt tot stand door de vorming van een vouw in de laterale wand van het atrium in de richting van de opening van de ductus endolymphaticus en een dergelijke vouw in de mediale wand van het atrium. Bij een 14 mm embryo begint dit proces, hetgeen volgens Brunner (1934) in het 84 mm stadium resulteert in de uiteindelijke verhoudingen tussen ductus utriculo-endolymphaticus en ductus sacculo-endolymphaticus en de andere delen van het endolymfatische systeem.

De ontwikkeling van de ductus cochlearis begint min of meer op het moment dat er sprake is van een vestibulair en cochleair deel van het oorblaasje. Er treedt verlenging en groei in spiraalvorm op, zodat bij een embryo van 18-20 mm k. st. l. één winding, bij 30 mm anderhalve winding van bij 40-50 mm ongeveer twee en een halve winding gevonden worden.

Bij 20 mm embryonen wordt de ductus reuniens gevormd door een vernauwing van de ruimte tussen sacculus en ductus cochlearis, terwijl bij het 30 mm stadium de latere vorm duidelijk gezien kan worden.

In het algemeen wordt vermeld dat het endolymfatische systeem zijn uiteindelijke vorm in het 40 mm stadium heeft verkregen. Met name voor de ductus en saccus endolymphaticus evenals voor enkele andere delen van het labirint moet men concluderen dat nog allerlei vormveranderingen zich voordoen. Dit heeft dan evenwel meer betrekking op vervorming van details, onder meer door inwerking van omgevende structuren.

Van de sensorische zenuwelementen wordt bij het oorblaasje in een vroeg stadium (5 mm) al iets gezien. Het epitheel van de mediale wand van het oorblaasje wordt dikker, daar waar de cellen van het latere ganglion acusticum zich bevinden. Er is al gauw een contact tussen de cellen van de otocyst en de perifere uitlopers van de ganglioncellen waarneembaar. Deze eerste aanleg van het sensorische eindorgaan wordt wel de macula communis genoemd. Ook deze macula deelt zich bij de groei van de oorblaasjes in een superior en inferior deel.

Over de herkomst van de cellen van het preganglion acusticofaciale bestaan verschillende theorieën. Veel onderzoekers geloven, dat beide delen van het gang-

lion afkomstig zijn van de neurale lijst ("neural crest"), een groep ectodermale cellen, die zich in een zeer vroeg embryonaal stadium verplaatsen in cranio-caudale richting in de ruimten tussen het overliggende ectoderm en de neurale buis. Anderen menen dat alleen het ganglion geniculatum van de neurale lijst afkomstig is, terwijl de cellen van het ganglion acusticum zouden migreren, uit de wand van de neuraalbuis of van de wand van het zich ontwikkelende oorblaasje of volgens *Streeter* vanuit het ectoderm rondom de instulpende oorplacode. Latere onderzoekingen hebben het meest gewezen in de richting van de otocyst zelf als oorsprong van de ganglioncellen. Het superior-deel van de macula communis wordt weer verdeeld in de ganglia van de zenuwen van de utriculus en de ampullae van de canalis semicircularis superiores en laterales.

Het inferior-deel geeft de ganglia voor de sacculus, de ampulla van het achterste verticale kanaal en een celconglomeraat dat zich zal differentieren tot het ganglion spirale. Dit laatste zou bij 9 mm embryonen al te onderscheiden zijn. Tijdens de vorming van de krommingen van de ductus cochlearis ligt het in de concaviteit van de eerste bocht van de ductus en behoudt deze positie, waardoor de spiraalgroei kan plaats hebben.

Bij embryonen van 9 mm ziet men het labyrint omgeven door verdicht mesenchym. Dit begint bij 16-17 mm stadia met de vorming van voorstadia van kraakbeen hetgeen bij 30 mm embryonen voert tot een oorkapsel van jong kraakbeen. De perilymphatische ruimten ontstaan door regressieve veranderingen van reticulair bindweefsel, dat grenst aan het endolymfatische systeem. De eerste ruimte hiervan is de cisterna perilymphatica, die bij 30-40 mm embryonen voor het eerst gevonden kan worden, dichtbij de stapesvoetplaat in het weefsel tussen de sacculus en de fenestra vestibuli. De vorming van de scala tympani begint bij 43 mm embryonen in het gebied van het ronde venster en de scala vestibuli begint bij de 50 mm stadia als een uitstulping van de cisterna perilymphatica. Deze beide scalae volgen de spirale vorm van de ductus cochlearis in hun groei en ontmoeten elkaar met de vorming van het helicotrema bij 130 mm embryonen (*Streeter*, 1918).

Veel onderzoekingen van de ontwikkeling van het membraaneuze labyrint zijn gedaan door de Amerikaan *G. L. Streeter*. In de eerste twee decennia van deze eeuw heeft hij, mede de gegevens van de onderzoekers uit de vorige eeuw samenvattende, een nieuw en duidelijk inzicht gegeven in de ontwikkelingen in dit gebied. Vooral wat betreft de vorming van het labyrint tot 15-20 mm stadia willen wij enige van zijn gegevens hieronder weergeven.

Bij het beschrijven van een embryo van 4,3 mm lengte merkte hij op dat geen verbinding in de vorm van een epitheelstrengje met het ectoderm gevonden kon worden. Wel zag hij op het dorsolaterale oppervlak boven het deel van het oorblaasje dat de vestibulaire uitstulping zal vormen en dicht bij de plaats van waaruit het endolymfatisch aanhangsel ontstaat, een ondiepe groeve. Deze kan gezien worden als rest van de plaats waar de ectoderm randen bij de vorming van het oorblaasje versmolten zijn.

Het oorblaasje bestaat dan uit 2 tot 3 lagen enigszins gerekt epitheliale cellen, zonder een duidelijke differentiatie.

Een epitheelstrengje naar het ectoderm moet volgens *Streeter* daarom als een zeer snel verdwijnende structuur gezien worden.

De vorming van het endolymfatische aanhangsel en de relatie met het epitheelstrengje heeft diverse onderzoekers beziggehouden.

Zo is het duidelijk geworden dat bij de kip het aanhangsel gevormd wordt uit de oorspronkelijke verbinding van het ectoderm en het zich afsnoerende oorblaasje. Bij reptielen en amfibieën is dit niet zo, maar ontwikkelt het aanhangsel zich al in occipitale richting voordat de otocyst geheel vrij is van het ectoderm. Bij de mens vinden wij een dergelijke situatie, alleen met het verschil, dat het endolymfatische aanhangsel zich niet gaat ontwikkelen voordat het epitheelstrengje verdwenen is. Er treedt voorts een aanzienlijke verlenging op van het aanhangsel.

Onze landgenoot *Middendorp* (1867), die dit proces bij konijnenembryonen beschreef, spreekt hier van de vorming van de recessus labyrinthi, zonder hier in latere stadia nog aandacht aan te schenken.

Bij 9 - 11 mm embryonen wordt verwijding van het distale einde meer zichtbaar, totdat men een saccus- en ductusdeel kan onderscheiden. Men kan reeds bij 6 mm stadia al een dunner worden van de wand van het aanhangsel opmerken en in dit proces ziet men dan de twee tot drie cellagen van het oorblaasje veranderen in een cellaag van zeer platte gerekte cellen. Bij 18 mm embryonen ziet men ten slotte de hele wand van het endolymfatisch aanhangsel één cellaag dik, waarbij de cellen een grote eenheid vormen met het omgevende mesenchym. Het leek *Streeter* waarschijnlijk dat de wat dikkere mediale wand van het oorblaasje bij embryonen tussen 6 en 18 mm bestaat uit een productieplaats voor de cellen, die nodig zijn om de snelle toename van volume van het oorblaasje mogelijk te maken. Alleen in de mediale wand zou men namelijk wel celdelingfiguren kunnen aantreffen.

De periode van de vorming van de halfcirkelvormige kanalen houdt in het uitbreiden van het vestibulaire deel van het oorblaasje en met name de eerste aanleg van de kanalen met daarop volgend de absorptie van de tussenliggende celwanden door het omgevende mesenchym.

Dit proces was reeds in 1869 door *Böttcher* uitgebreid beschreven. Hierbij werd opgemerkt dat eerst het superior, dan het posterior en daarna het laterale kanaal gevormd worden. Tijdens het proces van absorptie van de wand van het endolymfatische systeem valt op dat het meest perifeer gelegen deel van de kanaalaanleg nog het oorspronkelijk uit twee tot drie cellagen bestaande epitheel vertoont met veel celdelingen, terwijl naar de plaats van de absorptie-foci deze wand dunner wordt, tot één laag kubische cellen. Het oplossen van deze cellen in het omgevende mesenchym ziet men als een verandering van de rangschikking van de elementen van de epitheelwand, die uiteindelijk niet meer te onderscheiden is van die van de mesodermale cellen. Tevens zou het mogelijk geacht

moeten worden dat tijdens dit absorptieproces de ruimte van het endolymfatische systeem in open communicatie komt te staan met het omliggende mesenchym. Een denkbare betekenis hiervan is niet beschreven.

De ontwikkeling van utriculus en sacculus uit het atrium is door veel embryologen bestudeerd. Een weergave van hun bevindingen valt evenwel buiten het raam van deze studie over de eerste vormveranderingen van het endolymfatische systeem.

Bij de indeling van de embryonen der Carnegie Collection heeft *Streeter* (1942-1948) zowel van het centrale zenuwstelsel als van het labrynt zeer goede schemata gepubliceerd. De indeling van de embryonen in leeftijds groepen geeft in de groepen XIII tot en met XVII duidelijk de diverse stadia van ontwikkeling van het oorblaasje weer, die het onderwerp van onze studie vormen. In deze schemata wordt de oorkapsel niet weergegeven. Bij de overgang van groep XVI naar XVII is te zien hoe het saccusdeel van het endolymfatische aanhangsel verwijdt, terwijl de halfcirkelvormige kanalen bezig zijn te ontstaan.

Daarnaast, helaas separaat weergegeven, kunnen wij zien hoe een meer geprononceerde hoek tussen de vleugel- en bodemplaat van het rhombencephalon ontstaat met tekenen van volume-vermeerdering van beide onderdelen (bij embryonen van 8-13 mm lengte).

Perovic en *Aust* (1915) hebben bij menselijke embryonen van 4 tot 7 mm lengte de ontwikkeling van het endolymfatische aanhangsel bestudeerd. Waar het epitheelstrengetje tussen het ectoderm en het oorblaasje de wand ervan bereikt, vinden wij een ondiepe groeve die overeen zou komen met de plooï tussen het endolymfatische aanhangsel en de wand van het atrium ("alveus communis") in latere stadia. Dan wordt echter geen rest van het epitheelstrengetje meer gevonden. Deze schrijvers meenden dat het niet van belang was waar het epitheelstrengetje zich op het endolymfatische aanhangsel hecht. Bij een embryo van 4,8 mm lengte zagen zij het strengetje voor het eerst onderbroken vlak bij de wand van het aanhangsel, dat door deze onderzoekers systematisch als ductus endolymphaticus wordt aangegeven. Waar het strengetje het ectoderm bereikt, bestaat een trechtervormige intrekking, die in latere stadia tegelijk met het strengetje verdwijnt.

Anson en *Black* (1933-1934) concludeerden uit een studie van embryonen tussen 2,4 en 12 mm lengte, dat er slechts een zeer beperkte relatie bestaat tussen het pas gevormde oorblaasje en het ectoderm. Hoewel in enkele doorsnede-tekeningen de neuralebuis weergegeven wordt, maakten zij in de beschrijving geen opmerkingen hierover. Het epitheelstrengetje tussen oorblaasje en ectoderm wordt wisselend aangetroffen. Kort nadat het lumen van het oorblaasje gesloten is, wordt vrijwel altijd een strengetje van enige dikte gevonden. Korte tijd later in de ontwikkeling, wanneer de eerste vorm van het endolymfatische aanhangsel

aanwezig is, wordt bij een aantal embryonen deze structuur al niet meer gevonden.

Waar het strengetje nog het ectoderm bereikt, is een placode-achtige verdikking van het ectoderm te zien. Bij het langer worden van het endolymfatische aanhangsel blijft nog enige tijd op de overgang van het distale en middelste derde deel een nodulaire verdikking bestaan als overblijfsel van het epitheelstrengetje; hetgeen door meerdere onderzoekers niet opgemerkt zou zijn. Bij het 8 mm embryo zijn al deze resten van de vorming van het oorblaasje niet meer te vinden.

In een uitgebreide studie heeft *Anson* (1932) aandacht gegeven aan de verschillende plooïen in de wand van het oorblaasje, die de uiteindelijke onderverdeling in sacculus, utriculus en cochlea tot stand brengen.

Dit onderzocht hij bij 205 uitgezochte series van zoogdier-embryonen. Als eerste plooï (Fold I), die de vorm van het oorblaasje ingrijpend verandert, is de utriculo-endolymfatische te onderkennen.

In de vele illustraties worden deze plooï, alsook de twee andere, die de onderverdeling in sacculus en utriculus verzorgen, geaccentueerd met naar het lumen gerichte pijlen, alsof er een ingroei van het mesenchym rondom het oorblaasje verwacht wordt. Hierover wordt in de tekst evenwel geen melding gemaakt. *Anson* merkte op dat de wand van de ductus endolymphaticus, die bij een 22,8 mm embryo glad is, bij een 29 mm embryo in het proximale deel onregelmatigheden gaat vertonen door de ontwikkeling van lage richels. Bij het 40 mm stadium zijn deze structuren nog groter, maar zij worden alleen bij menselijke- en katten-embryonen gevonden.

Bast, *Anson* en *Gardner* (1947) gaven een duidelijk overzicht van de vroege ontwikkeling van het oorblaasje. Zij merkten op, dat de lengte-as van het oorblaasje van een occipito-frontale naar een meer latero-mediale richting verandert. Bij de vormveranderingen van de otocyst gaven zij slechts in het begin een verhouding tot het ectoderm aan. Tijdens de verlenging van het oorblaasje beschreven zij dat het endolymfatische aanhangsel van het ectoderm dichter naar het rhombencephalon beweegt. Voorts maakten zij tekeningen van een labrynt van een 14 mm embryo. Hierbij valt op dat de eerste bocht van de cochlea een uiteinde heeft dat niet als het begin van spiraalgroei geduid kan worden, maar een meer centrifugale richting heeft. Over de betekenis hiervan wordt niet gesproken.

Anson (1953) heeft ook de vorm van de saccus endolymphaticus nagegaan bij menselijke embryonen van 10-74 mm lengte. Hij merkte op dat het hele endolymfatische aanhangsel in zijn vroege ontwikkeling eerst vingervormig (digitiform) is en iets later een zwaardvormig (lanceolate) divertikel van de otocyst is. Spoedig nadat het aanhangsel gedifferentieerd is in de saccus en ductus kan men een derde onderdeel onderscheiden in de vorm van een nauwe distale verlenging; deze treedt al op bij een embryo van 19 mm lengte. Het schijnt dat

de wijze van ontstaan hiervan eerder in samentrekken (constriction) dan in verlenging van de saccus gezocht moet worden. Bij oudere embryo's (tot 74 mm in deze studie van Anson) is deze distale vernauwing van de saccus te onderscheiden.

In de publicaties van Eyriès, Perlès en Pineau (1960) wordt speciale betekenis toegekend aan het epitheelstrengetje, dat volgens de schrijvers bij 9,5 mm embryo's nog een duidelijke verbinding tussen endolymfatisch aanhangsel en ectoderm zou vormen. In hun biometrische studie gingen zij ervan uit, dat de verbinding tussen endolymfatisch aanhangsel en ectoderm als een vast punt mag worden beschouwd en dat van hieruit de labyrintaanleg evenals de rhombencephale flexuur in frontale richting uitgroeit.

Zij maakten meer dan één reconstructie van zich ontwikkelende oorblaasjes naast het centrale zenuwstelsel. In een schematische weergave hiervan zien wij evenwel alleen een zij-aanzicht, waarop de grenzen der vierde ventrikel onvoldoende naar voren komen. Zij onderscheiden overigens in de ongeveer 50 dagen durende vormontwikkeling van het labyrint twee soorten groeifasen. De eerste is de snelle, die duurt tot de 43e dag (14 mm), waarna een tweede langzamere fase met als voornaamste vormverandering de spiraalgroei van de cochlea. In de eerste fase is na de vorming van het endolymfatische aanhangsel de tot stand koming der halfcirkelvormige kanalen een proces, waaraan de schrijvers twee facetten onderscheiden.

De ampullae zouden eerst uitstulpen, gevolgd door de verdere richels der drie kanalen, die in een speciale volgorde zouden ontstaan, n.l. het voorste, achterste en horizontale kanaal. Bij het embryo van 11 mm zien zij de wanden tussen de uitstulpingen der kanalen dichter naar elkaar komen, waardoor de vorm van een halve schijf ontstaat, terwijl het laterale kanaal hierbij wat achterblijft in ontwikkeling.

Bij het embryo van 18 mm hebben de eerste twee kanalen hun buisvorm bereikt, terwijl het laterale kanaal op doorsnede nog een min of meer driehoekig snijvlak toont.

De vroege ontwikkeling van het rhombencephalon.

Bij de beschrijving van de ontwikkeling van de hersenaanleg zullen wij ons voornamelijk beperken tot het rhombencephalon. De fundamentele vorm van het centrale zenuwstelsel is een holle buis.

Deze vertoont in een vroeg stadium door differentiatie en uitgroeï van zijn wanden en onderverdeling in een cilindrisch en een breder deel, dat al gauw drie iets gedilateerde ruimten vormt, de drie hersenblaasjes Prosencephalon, mesencephalon en rhombencephalon.

De verdere ontwikkeling van deze delen wordt gecompliceerd door het optreden van flexuren. Allereerst op de grens van ruggemerg en rhombencephalon de

cervicale flexuur, vervolgens de mesencephale flexuur, beide met een ventraal gerichte concaviteit. Daarna ontstaat de derde in het rhombencephalon gelegen pontine flexuur met dorsaal gerichte concaviteit. In dit stadium onderscheidt men in het rhombencephalon, myelencephalon en metencephalon, die respectievelijk medulla oblongata en pons en cerebellum zullen gaan vormen. Reeds kort na de sluiting van de neuralebuis treedt er een verlenging van het dak van het rhombencephalon op. Voorts zijn te onderscheiden de lateraal aan dit dak grenzende vleugelplaten en de bodemplaten; delen rond de toekomstige ruimte der vierde hersenventrikel gelegen.

In het 5 mm stadium zien wij hoe de wanden van het rhombencephalon aan de frontale zijde een segmentatie gaan vertonen. Deze bestaat uit zeven uitbochtungen van de wand met daartussen gelegen ondiepe groeven. Deze zijn in binnen- en buitenzijde van de wand van de vierde ventrikel terug te vinden. Dit zijn de neuromeren of rhombomeren. Enkele ervan zijn al te vinden voordat er sprake is van flexuurvorming in het rhombencephalon. Hochstetter (1919) laat in de reconstructie van de hersenaanleg van 3,5 en 5 mm embryo's vijf tot zes rhombomeren zien en vindt er geen meer bij het 9 mm embryo. Hines (1922) tekent ze nog in de binnenzijde van de wand van het rhombencephalon van een 11 mm embryo. Von Möllendorf (1928) vond ze evenzo bij een 10 mm embryo. Bij de toename van de flexuur in het rhombencephalon verdwijnen de neuromeren weer. Het is nog niet duidelijk of het tekenen zijn van een fundamentele segmentatie van het rhombencephalon of een blijk van mechanische spanning tijdens de ontwikkeling van dit gebied.

In de verschillende reconstructies van Hochstetter en Hines zien wij duidelijk hoe de hoek tussen bodem en vleugelplaat bij het toenemen van de pontine flexuur respectievelijk in het caudale en craniale deel van het myelencephalon gaat verschillen. In de beginfase van deze flexuur als nog meerdere rhombomeren te vinden zijn, ziet men een vrij slanke bodemplaat in dwarsdoorsnede min of meer in verlengde van de vleugelplaat liggen. Wat later ziet men de bodemplaat meer in medio-laterale richting liggen op het diepste punt van de flexuur, terwijl de vleugelplaat ook craniaal en caudaal hiervan meer in het sagittale vlak blijft liggen. Gelijk met de groei van deze elementen van het myelencephalon ziet men een accentuatie van de cervicale flexuur, die pas in een later stadium wanneer de cerebrale hemisferen goeddeels tot ontwikkeling gekomen zijn, weer te niet gedaan wordt. Tijdens de ontwikkeling van het embryo van 4 tot 20 mm k. st. l. komt het myelencephalon steeds dichter bij het cervicale deel van het ruggemerg te liggen en het rhombencephalon vouwt bijna samen ten gevolge van de vorming van de rhombencephale flexuur. Hierdoor en door de groei van mesencephalon, diencephalon en telencephalon ontstaat een verschuiving van de ligging van het rhombencephalon naar de meest caudale regionen van de hersenaanleg, nadat aanvankelijk (3,5 mm k. st. l., Hochstetter 1919) het grootste deel van de hersenaanleg door het rhombencephalon werd ingenomen.

Hoewel dit niet vaak beschreven wordt, kan men in vele tekeningen en schemata van de situatie der hersenzenuwen tijdens de hersenontwikkeling zien, dat de nervi VII en VIII iets caudaal van het meest frontaal gelegen deel van de rhombencephale flexuur uittreden, terwijl de ganglionen ervan frontaal daarvan liggen.

Enkele gegevens uit de teratologie en experimentele embryologie van het binnenoorgebied.

Na deze gegevens uit de normale embryologie willen wij enige feiten uit de experimentele embryologie en enige misvormingen vermelden, die betrekking hebben op de mechanismen van ontwikkeling van het labrynt. In een samenvattende studie van *Altmann* (1959) vinden wij hierover veel informatie.

Spemann (1910) en zijn medewerkers hebben gedemonstreerd dat bij amfibieën de ontwikkeling van het hele lichaam plaats vindt onder de invloed van zogenaamde organisatie-centra (organizers). Deze centra zijn gebieden van het embryo, die een speciale regulerende invloed op de morfogenese kunnen uitoefenen door het produceren van chemische stoffen, die de differentiatie van verschillende organen en weefsels teweeg kunnen brengen. Het primaire organisatiecentrum ontstaat uit het dorsale deel van de gastrula. Hieruit ontstaan twee centra ten behoeve van de ontwikkeling van het hoofd en de romp. In de loop van de embryogenese worden „organizers” van een lagere orde gevormd, die elk een meer omschreven invloed tijdens de organogenese en weefseldifferentiatie hebben.

Zo hebben de achterhersen en het mesoderm van het kopgebied als centra van de tweede orde invloed op de ontwikkeling van het oorblaasje. In de vroegste stadia bezit een aanzienlijk gebied van het ectoderm rond de normale regio van het oor de mogelijkheid tot het vormen van een gehoorplacode. In wat oudere stadia wordt deze eigenschap meer beperkt tot de plaats waar uiteindelijk de gehoorplacode zich vormt. De ontwikkeling van de otocyst tot normaal labrynt gaat in diverse stadia en voor elk van deze stadia mag men een andere invloed aannemen.

Detwiler (1948) merkte op dat tijdens verschillende stadia van de ontwikkeling van het endolymfatische systeem de aanwezigheid van een normale medulla oblongata nodig is.

Een andere factor, die van belang schijnt te zijn, is een normaal ontwikkeld endolymfatisch aanhangsel. Oorblaasjes, die geen normaal ontwikkelde saccus of ductus endolymphaticus hebben, kunnen opzwellen en vesiculair van vorm blijven.

Bij de „Kreisler”-muizen vond *Hertwig* (1944) dat de uitstulping van de oorplacode meer naar lateraal op grotere afstand van de neuralebuis optreedt dan bij normale muizenembryonen. Er blijft een dikkere laag mesenchym tussen

de otocyst en de neuralebuis. Het endolymfatisch aanhangsel ontstaat niet, de semicirculaire kanalen zijn vaak afwijkend en de sacculus en utriculus onvoldoende van elkaar begrensd. De ductus cochlearis wordt een te grote licht gebogen zak. Bij de groei van het embryo neemt de druk in het endolymfatische systeem toe en stult het membraneuse labrynt door de meatus acusticus internus in de subarachnoidale ruimte (volgens *Hertwig* o.a.).

Bij een andere muizenstam (*Shaker-Shorts*) vond men een zelfde type ontwikkelingsstoornis met dien verstande, dat een hypoplasie van het rhombencephalon als oorzaak gezien kon worden.

Een tekort of ontbreken van zenuwverzorging hoeft niet te leiden tot een congenitaal afwezig zijn of een secundaire degeneratie van de sensorische eindorganen van het labrynt. Dit is duidelijk gemaakt bij getransplanteerde oorblaasjes, hoewel contact met het ganglion acusticum de ontwikkeling van het epitheel van de maculae schijnt te stimuleren (o.a. *Sternberg*, 1924).

Daarnaast heeft het epitheel van het oorblaasje als een soort derde graads organisatiecentrum invloed op de vorming van het kraakbeen van de oorkapsel. Als het oorblaasje bij jonge embryonen verwijderd wordt, treedt er geen differentiatie van het mesenchym tot oorkapsel op. Een zeer klein onderdeel van het oorblaasje achtergelaten in zijn normale omgeving, is evenwel voldoende om een uitgebreide kraakbeenkapsel te doen ontwikkelen.

De soort afwijkingen van het binnenoorgebied, die bij anencephalie en spina bifida optreden, werden in de literatuur onderzocht in verband met onze beschrijving van het afwijkende embryo in Hoofdstuk VII. Daarbij heeft men te maken met een ernstige ontwikkelingsstoornis van het centrale zenuwstelsel ten tijde van de vroege vormveranderingen van het oorblaasje. De rotsbeenderen van deze anencephalen zijn vrij uitgebreid bestudeerd. *Agazzi* (1946) is hierbij tot een indeling gekomen, verband houdende met de ernst van de afwijkingen van de cochlea:

1. de cochlea is normaal, behalve wellicht lichte defecten van het bovenste deel van de modiolus.
2. het aantal windingen van de cochlea is gereduceerd tot 1 á 1,5 en de modiolus en de lamina spiralis osseus vertoont een aanzienlijke onderontwikkeling.
3. de verminderde lengte van de ductus cochlearis is gecombineerd met een ectasie ervan en deze vormen lijken op die van de typus Mondini van aangeboren binnenooraafwijkingen (bilateraal optredende ontwikkelingsstoornis, waarbij de benige oorkapsel is afgevlakt, de ductus cochlearis maar 1,5 tot 2 verwijde windingen heeft en ductus en saccus endolymphaticus en vaak ook de sacculus een sterk opgezwollen aspect vertonen; hypoplasie of atrofie van het orgaan van Corti, stria vascularis en ganglion spirale). In sommige gevallen is er ook een rudimentair ontwikkelen of ontbreken van een der halfcirkelvormige kanalen.

Hij vond dat de rotsbeenderen een meer transversale positie in de schedelbasis innamen en afgeplat en korter waren dan normaal. Het zenuwweefsel was gedegeneerd of erg dun en de ganglia hypoplastisch.

De oorzaken van deze vormen van aangeboren afwijkingen zijn multipel en de mechanismen van ontstaan worden in de literatuur onvoldoende aangegeven of niet besproken. *Altmann* (1957) komt tot de conclusie dat het teratogene agens van binnenoorafwijkingen bij menselijke embryonen niet later dan het 7-8 mm stadium zijn invloed heeft doen gelden.

Wanneer men zich bij deze beredenering uitsluitend laat leiden door de veranderingen van de ductus cochlearis, zal in het algemeen een later stadium verkregen worden, dat dan onjuist blijkt bij een nadere beschouwing. De verdere embryonale ontwikkeling van het binnenoorgebied bij embryonen met anencephalie kan niet anders bestudeerd worden dan met de restrictie dat niet alleen de topografische verhoudingen in het kopgebied, maar ook alle elementen van het oorblaasje door de teratogene invloed een verandering ondergaan. *Hamersma* (1966) kwam bij zijn onderzoek van de literatuur over anencephale embryonen en foetus eveneens tot de conclusie, dat het moment van ontstaan van het sluitingsdefect heel vroeg in de embryonale ontwikkeling is gelegen, maar een onderzoek hiernaar door vele secundaire veranderingen vaak heel moeilijk is.

III. INDELING EN MATERIAAL VAN HET EIGEN ONDERZOEK.

Het literatuuronderzoek heeft ons geleerd dat gegeven de verschillende onderzoeken uit het einde van de vorige eeuw men al tientallen jaren geleden een zeer goede voorstelling had van de ontwikkeling van het labrynt. Afgezien van geringe verschillen in interpretatie van bepaalde structuren leek er weinig meer aan toe te voegen. Toch bleven er vragen bestaan vooral ten aanzien van factoren en invloeden, die de ontwikkeling van een dergelijk ingewikkelde opbouw vanuit een nagenoeg rond oorblaasje mogelijk maken of belemmeren.

Bij ons onderzoek waren het vooral bevindingen uit de teratologie en experimentele embryologie van het binnenoorgebied, die opnieuw het bestuderen van de normale vormontwikkeling hebben gestimuleerd. Het gecombineerd voorkomen van afwijkingen van het centrale zenuwstelsel en het labrynt hebben de noodzaak getoond om bij embryonen deze organen in onderlinge samenhang te bezien. Hierbij zullen wij trachten de onderlinge samenhang van delen van het labrynt zo kritisch mogelijk na te gaan. In het bijzonder lijkt ons de vorming van de saccus endolymphaticus uit het endolymfatisch aanhangsel hierbij van belang.

Het is overigens merkwaardig dat in de grote aantallen publicaties over de vorming van het labrynt zo weinig over een bepaalde verhouding tot de omgeving vermeld wordt, alhoewel bij een aantal studies meer dan honderd menselijke embryonen nagegaan werden! In tegenstelling hiertoe hebben wij ons willen beperken in het aantal te bestuderen embryonen om vooral meer aandacht te kunnen schenken aan de ruimtelijke verhoudingen, een en ander ondersteund door het vervaardigen van reconstructies.

De beschrijving van het binnenoorgebied wordt gecompliceerd door de kort op elkaar volgende vormveranderingen van het centrale zenuwstelsel door de flexuur-vorming, bij de menselijke embryonen van minder dan 17 mm kop-stuitlenge, die wij in het onderzoek hebben betrokken.

Bij het aangeven van de richting hebben wij met enige beperkingen de zienswijzen van *Bok* en *Vermey* gevolgd, zoals deze in hun dissertaties worden vermeld. Aangezien wij ons ook alleen met beschrijving van delen van het hoofd zullen bezig houden, is het nodig om het hoofd te zien als ware het gefixeerd in de ruimte. De volwassen stand van het hoofd wordt dan als uitgangspunt genomen. De „Deutsche Horizontale” of „Frankfurter Horizontal-Ebene”, die gedefinieerd is als het vlak door de middelpunten van de bovenranden van de uitwendige ooropeningen en de diepste punten van de onderranden van de beide orbitae, en de clivus kunnen wij hierbij niet gebruiken. Deze zijn pas na respectievelijk 30 en 17 mm kop-stuitlenge van het embryo te onderkennen.

Als de oorblaasjes afgesnoerd worden van het ectoderm, heeft al een aanzienlijke kromming plaats gehad. Deze komt wel het meest tot uiting in de cervicale en mesencephale flexuren van de neurale buis in het hersengebied. Vanuit dit stadium willen wij nu de ontwikkeling van het oorblaasje in samenhang met de omgeving bestuderen. Om dezelfde richtingsaanduiding steeds te kunnen gebruiken, hebben we de lengte-as van het rhombencephalon verticaal genomen. Als wij deze situatie tijdens de hierop volgende stadia van ontwikkeling handhaven, dan blijkt na het ontstaan van de rhombencephale flexuur en de geleidelijke ont-kromming van het embryo, de positie van het hoofd in de ruimte gelijk aan de volwassen stand.

Bij het langer worden van het oorblaasje, waarbij het endolymfatische aanhangsel ontstaat, ligt de lengte-as hiervan min of meer in het horizontale vlak. De richting van het verloop van de eerste viscerale groeve kan bij de vergelijking van de stand van het hoofd in de ruimte bij de verschillende stadia nog mede bepalend zijn.

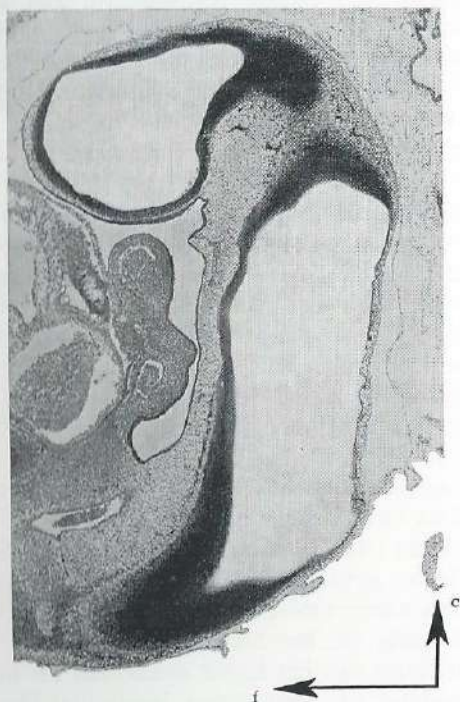


Fig. 1. Sagittale coupe van het embryo van 5 mm k. st. l. (T 125.616) met de richtingsaanduiding, die bij de beschrijving van het binnenoorgebied werd gebruikt. (neg. no. 20951, vergr. 26,4 x)
c = craniaal, f = frontaal.

Bij de beschrijvingen der embryonen willen wij evenals Bok en Vermey de volgende richtingsaanduiding gebruiken: lateraal en mediaal volgens de snijlijn van het horizontale en frontale vlak; craniaal en caudaal volgens de as van het rhombencephalon of de loodlijn op het horizontale vlak en frontaal en occipitaal volgens de snijlijn van het horizontale en sagittale vlak. De afbeeldingen van de voor dit onderzoek gebruikte embryonen en de hiervan gemaakte reconstructies zullen overeenkomstig bovenstaande richtingsaanduiding weergegeven worden, tenzij anders vermeld wordt. (fig. 1).

Als probleemstellingen bij de beschrijving van de embryonen willen wij het volgende aangeven:

1. In hoeverre is de vroege ontwikkeling van de vorm van het endolymfatisch systeem te zien in samenhang met de directe omgeving, met name het centrale zenuwstelsel?
2. Kan een verband tussen de diverse onderdelen van het labrynt gevonden worden in de stadia, waarin de vorming van de saccus endolymphaticus plaats vindt?

Ons onderzoek valt in drie met elkaar verband houdende onderdelen uiteen. De beschrijving van menselijke embryonen is het meest uitgebreide deel daarvan, hetgeen gevolgd zal worden door een bespreking van de waarnemingen.

De twee daarop volgende hoofdstukken gaan over een embryo uit het Leidsche Preparatenarchief, waarbij een interessante teratologie van de hersenaanleg gevonden werd (Serie 40), en een oriëntatie van de ontwikkeling van het binnenoorgebied bij het rattenembryo van vijftien dagen. De samenvatting geeft tenslotte een overzicht van de bevindingen, die uit het onderzoek resulteren.

De volgende in serie gesneden embryonen werden bestudeerd.

Uit de collectie van de afdeling Neuropathologie van het Centraal Pathologisch Laboratorium te Rotterdam:

registratie (sectie) nr	k. st. l.	snijricht.	couped. in μ	kleuring	inbedding
T 109.586	4,5 mm	transvers.	14	H.-E.	celloïdine
T 125.616	5 mm	sagittaal	10-12	H.-E.	celloïdine
T 52.799	8 mm	transvers.	10	H.-E.	paraffine
T 32.530	13 mm	sagittaal	10	H.-E.	paraffine
Z 123.948	13 mm	transvers.	20	H.-E.	celloïdine
Z 114.513	14 mm	transvers.	20	H.-E.	celloïdine
T 89.172	16 mm	transvers.	20	H.-E.	celloïdine

Rattenembryonen:

Serie 1	15 dagen	sagittaal	14	H.-E.	paraffine
Serie 2	15 dagen	transvers.	14	H.-E.	paraffine

Uit het preparatenarchief van het Anatomisch-Embryologisch Laboratorium te Leiden:

k. st. l.	serie	WK	snijricht.	couped. in μ	kleuring	inbedding
4,4 mm	23	356	transvers.	6	H.-E.	paraffine
9,5 mm	40	1154	transvers.	10	H.-E.	paraffine
11 mm	39	1125	transvers.	10	H.-E.	paraffine

IV. BESCHRIJVING VAN HET BINNENOORGEBIED BIJ MENSELIJKE EMBRYONEN TUSSEN 4 EN 17 MM KOP-STUITLENGTE.

4,4 mm k. st. l.; serie 23; WK 356.

Als eerste van de te beschrijven embryonen hebben wij gekozen het stadium, waarin nog een open verbinding tussen het lumen van het oorblaasje en de buitenwereld bestaat. De neuraalbuis is geheel gesloten en vertoont, zoals het zijdelings aanzicht van het embryo laat zien, al een cervicale en een mesencephale flexuur. De rhombencephale flexuur is nog niet te onderkennen. Voorts is een onderverdeling van het rhombencephalon in vijf rhombomeren te vinden. Van de toekomstige vierde ventrikel is in dit gebied alleen een smal voorstadium van het dak te zien.

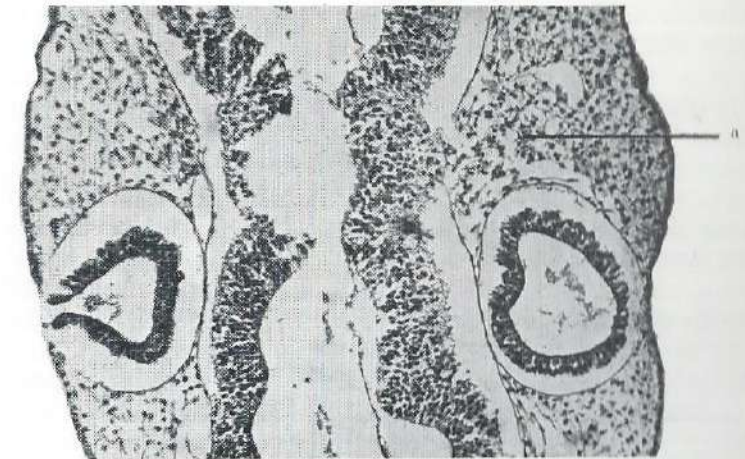


Fig. 2 Coupe door de oorblaasjes, die tegen het in neuromeren verdeelde rhombencephalon aanliggen. (neg. no. 18875, vergr. 87 x)
a = praeganglion acusticofaciale.

Een uitstulping van deze ventrikel naar lateraal wordt niet geconstateerd. De vorm van het oorblaasje is nagenoeg rond, al maakt het in de coupes de indruk iets samengedrukt te zijn tussen de neuralebuis en het ectoderm (fig. 2). Dit is overigens het meest typerende van de ligging van het blaasje ten opzichte van het rhombencephalon. De mediale wand van het blaasje ligt met zijn basale membraan voor een belangrijk deel tegen de wand van de vierde rhombomeer. Aan de laterale zijde gaat de wand van het blaasje vrij abrupt over van drie tot vier cellagen in het dunne, uit één cellaag bestaande ectoderm. In het mesenchym dat rond deze overgang gelegen is, kunnen wij geen differentiatie zien, die erop zou kunnen wijzen dat er mesodermale invloed bij dit afsnoeringsproces aangenomen mag worden. Rond de aanleg van de hersenen zien we wel wat meer verdicht mesenchym dan elders in het embryo.

Voorts zijn bilateraal enkele onscherp begrensde conglomeraten van praeganglioncellen te onderkennen, behorende tot de eerste aanleg van de nervus vagus, glossopharyngeus en trigeminus.

De plaats van het praeganglion acusticofaciale is craniaal van het middelste deel van het oorblaasje tot vlak naast de tweede rhombomeer. Er is nog geen onderscheid te maken tussen de beide toekomstige delen van dit ganglion. Van zenuwuitlopers van de ganglioncellen naar of tot in de wand van het oorblaasje wordt niets gezien.

4,5 mm, k. st. I., T 109.586.

Ter illustratie van de verhouding tussen de oorblaasjes en de onderdelen van de neuralebuis werd een reconstructie gemaakt (100 x vergroting). Een zijaanzicht toont de aanwezigheid van zowel de cervicale als de mesencephale flexuur, terwijl nog niet gesproken mag worden van een rhombencephale flexuur (fig. 3). Wel is er in het gebied van de latere vierde ventrikel een vergroting van de ruimte in laterale en fronto-occipitale richting zichtbaar. Een verdunning van het dak van de vierde ventrikel tot een meer vliezige structuur is aanwezig. Vanuit het prosencephalon ziet men de twee oogstelen naar de oogblaasjes lopen, die dicht tegen het ectoderm aanliggen. In de as van deze oogblaasjes ziet men een verdikking van het ectoderm tot 3 á 4 cellagen zonder dat nog van een instulping van het lensblaasje gesproken kan worden.

De laterale uitbreiding van de rhombencephale ventrikel neemt een belangrijke plaats in als craniale begrenzing van het mesenchymgebied, waarin het oorblaasje ligt. In de tekening van de reconstructie van dit embryo waar een occipitaal aanzicht is weergegeven, wordt dit getoond (fig. 4). De oorblaasjes liggen geheel lateraal van het rhombencephalon, dat aan beide zijden een onderverdeling in ongeveer vijf rhombomeren vertoont. Van craniaal naar caudaal vormt de eerste rhombomeer een deel van het meest lateraal gelegen deel van het rhombencephalon, terwijl lateraal van de derde en vierde rhombomeren aan beide zijden het ganglion acustico-faciale en het oorblaasje worden gevonden. De onder-

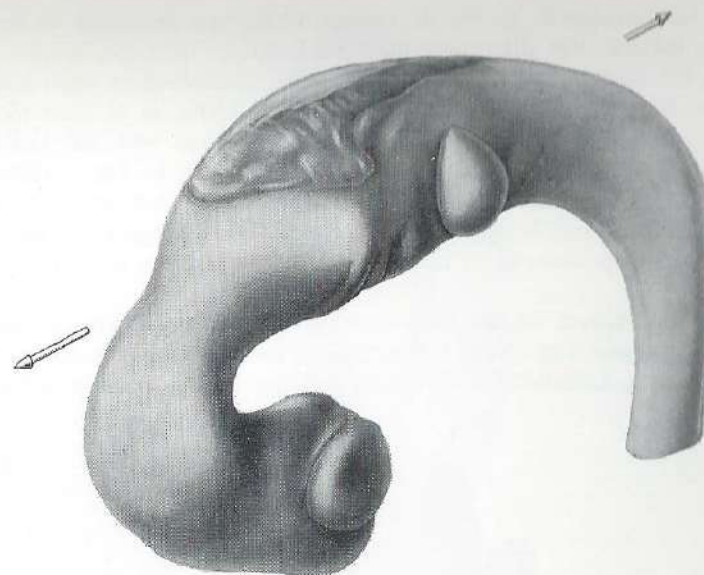


Fig. 3. Tekening van de reconstructie van de hersenaanleg. Oorblaasjes en oogaanleg van het embryo van 4,5 mm k. st. I. Zijaanzicht. (neg. no. 21183; tek. no. 1427; vergr. 43 x). De cranio-caudaal gerichte as door het rhombencephalon is met pijlen aangegeven.

verdeling in rhombomeren is alleen in de meest frontaal gelegen wand van het rhombencephalon te constateren.

De vorm van het oorblaasje is in dit stadium niet geheel rond meer (fig. 5). In het occipitale deel ervan min of meer aan de basis van het latere endolymfatische aanhangsel ziet men aan de laterale zijde een lichte indeuking, die samenhangt met de rest van de steel, waarmee het oorblaasje met het ectoderm verbonden was (fig. 6). Men zou hier van het epitheel-strengetje mogen spreken, hetgeen in de literatuur verschillende keren wordt aangehaald met wisselende betekenissen eraan verbonden.

Bij dit embryo bestaat het uit 2 tot 3 lagen epitheliale cellen, die het breedst zijn bij de overgang naar ectoderm. Het contact met het oorblaasje is zeer beperkt. In het ectoderm is ter plaatse van het strengetje nog een instulping te vinden als restverschijnsel van de vorming van het blaasje uit de ectodermale placode.

Daarnaast wekt deze vorm van het strengetje de indruk dat na de afsnoering van het blaasje de resten van de steel, die het blaasje met het ectoderm verbonden, weer in het ectoderm opgenomen worden tijdens de verdere groei van het embryo. De plaats van afsnoering is op het niveau van de basaalmembraan van

de wand van het oorblaasje, terwijl de rangschikking van de cellen in de wand al vrijwel geen tekenen van dit proces meer vertoont.

De wand van het blaasje bestaat uit 2 tot 3 lagen epitheelcellen met donkergekleurde kernen. Mogelijk door de dikte der preparaten ($20\ \mu$) is er geen uitspraak te doen over de differentiatie in de delen van de wand van het oorblaasje. De rangschikking der celkernen is het meest regelmatig in het perifere deel van de wand tegen de basaalmembraan aan. Hier zou men kunnen spreken van palissadenvorming van hoogcilindrische cellen. Door tangentieel treffen van de wand lijkt deze op sommige plaatsen veel dikker dan in werkelijkheid het geval is.

Het oorblaasje ligt voorts op de grens van twee gebieden, waarvan men een verschil in differentiatie van zowel het ectoderm als het subectodermale mesenchym kan opmerken. Craniaal en occipitaal van het blaasje bestaat het weefsel

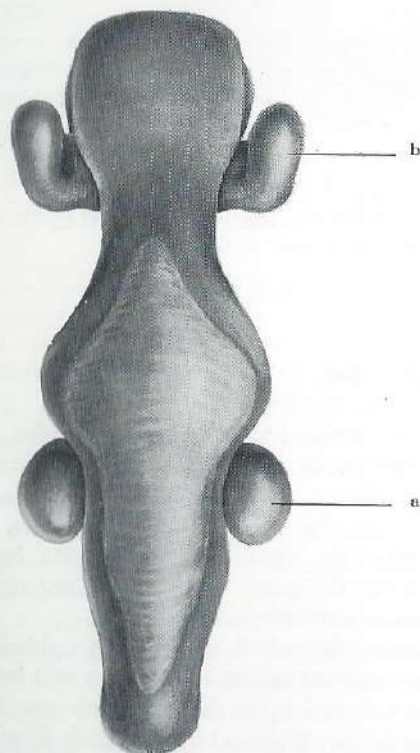


Fig. 4 Als fig. 3. Occipitaal aanzicht. De laterale uitbreidingen van de rhombencephale ventrikel craniaal van de oorblaasjes en het ruitvormige vliezige dak van deze ventrikel worden getoond. (neg. no. 21184; tek. no. 1428; vergr. 43 x).

a = oorblaasje
b = oogaanleg



Fig. 5 Coupe van het embryo van 4,5 mm k.st.l. De oorblaasjes zijn op verschillende hoogten getroffen (neg. no. 20930, vergr. 17,7 x).

rondom het rhombencephalon uit losmazig weinig gedifferentieerd mesenchym met ectoderm, dat uit laag kubische tot platte uitgerekte cellen bestaat.

Meer naar caudaal en frontaal is het ectoderm opgebouwd uit hoog cilindrische cellen, terwijl een strook subectodermale mesenchym duidelijk meer polymorfe, dichter opeen liggende cellen vertoont. Hierin ligt lateraal van het oorblaasje de vroegembryonale hoofdvene.

In het mesenchym rond de neuralebuis zijn aan beide zijden de praeganglioncellen van de voornaamste hersenzenuwen te onderkennen. Allereerst het grote complex van het latere ganglion Gasseri.

Vervolgens craniaal van de oorblaasjes het praeganglion acusticofaciale en dicht bij het ectoderm gelegen en naar caudaal de praeganglioncellen van de nervi IX - XII.

Rond het oorblaasje zou men kunnen spreken van een iets meer georganiseerde vorm van rangschikking der mesenchymcellen.

Overigens is in deze coupes duidelijk te constateren dat over een bepaalde oppervlakte het mesenchym tussen de oorblaasjes en het rhombencephalon geheel

ontbreekt. De basale membraan van de otocyst ligt hier tegen de gerangschikte uitlopers van de cellen van het rhombencephalon aan. Dit contactgebied strekt zich uit van vrijwel de top van het voorstadium van het endolymfatisch aanhangsel tot even onder de grootste diameter loodrecht op de as van het oorblaasje. Frontaal van dit gebied ziet men evenals daar, waar het blaasje het dichtst

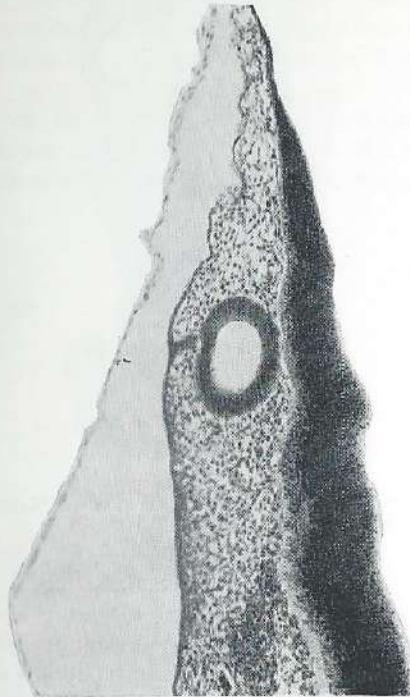


Fig. 6 Coupe door het occipitale deel van het oorblaasje en het epitheelstrengetje. (neg. no. 20932, vergr. 87 x).

tegen het ectoderm aanligt, de meest regelmatige verdichting van het mesenchym. Als wij nagaan hoe het praeganglion acustico-faciale zich verhoudt tot deze situatie, dan valt het volgende op. Van een onderverdeling in acusticus en facialis-deel is nog niets te constateren. In de coupes frontaal van die, waarin het oorblaasje getroffen wordt, vinden wij nog wel een groep praeganglioncellen, die waarschijnlijk tot de nervus facialis behoren, maar deze groep gaat zonder onderbreken over in het craniaal van het oorblaasje gelegen conglomeraat van praeganglioncellen. Uitlopers van deze cellen voorbij de basaalmembraan van het blaasje of in het rhombencephalon zijn niet te onderkennen. In de coupes, waar

de praeganglioncellen tegen het oorblaasje aan liggen, bestaat een interpositie van mesenchym tussen blaasje en vierde rhombomeer, gerekend van craniaal. Concluderend kan men zeggen dat de relatie van het oorblaasje tot het rhombencephalon onderverdeeld kan worden in een directe voor wat betreft het occipitale deel van het blaasje en een indirecte via het praeganglion acustico-faciale en het mesenchym. De vorm van het oorblaasje is al iets ovaal, terwijl de grootste lengte-as in occipito-frontale richting gelegen is. Van de vormveranderingen van het rhombencephalon, die in oudere stadia van de ontwikkeling mede bepalend kunnen zijn voor de vormveranderingen in het middenoorgebied, vinden wij bij dit embryo nog slechts laterale uitbreidingen van de latere vierde ventrikel craniaal van de oorblaasjes.

5 mm k. st. I.; T 125.616.

Bij dit goed geconserveerde embryo, dat in sagittale richting werd gesneden, kunnen wij een indruk krijgen van de vorm van het oorblaasje, voordat er sprake is van de vorming van een endolymfatisch aanhangsel. De snijrichting van de hersenaanleg is links en rechts vergelijkend zo, dat enige scheefheid in de coupes aangetroffen wordt. Aan een kant is hierdoor een goed beeld te verkrijgen van de vorm van de laterale uitbreiding van de rhombencephale ventrikel (fig. 7). De neuraalbuis heeft ter plaatse van de hersenaanleg twee flexuren. De mesencephale is vrij scherp, de cervicale vertoont een ruimere bocht. In de frontale en laterale wand van het rhombencephalon is de onderverdeling in neuromeren te zien, maar van een frontaal gerichte uitbocht is nog geen sprake. In de mediane coupes zien wij hoe groot het dak van de latere vierde ventrikel al geworden is (fig. 1).

De uitbreiding van deze ventrikel naar lateraal ter hoogte van de eerste rhombomeer is al aanwezig en ligt met de aanleg van het ganglion van de nervus trigeminus craniaal van het binnenoorgebied evenals bij het vorige embryo.

Het oorblaasje is op doorsnede enigszins peervormig. De stompe kant ervan is naar occipitaal gericht. Hier zijn tekenen in de wand te vinden als rest van het afsnoeringsproces. De celkernen liggen er voornamelijk tegen de buitenwand van het oorblaasje. Aan de occipito-laterale zijde wordt een duidelijk strengetje van epitheelcellen gezien, dat uitgaat van het ectoderm, maar het oorblaasje net niet meer bereikt (fig. 8). Het meest spits toelopende deel van het blaasje toont ook de grootste dikte van de wand en is naar frontaal gericht. Dit is de cochleaire pool van het blaasje.

Craniaal van de frontale helft ligt het praeganglion acustico-faciale. De cellen met donkere kernen in dit ganglion liggen tegen de wand van het oorblaasje, terwijl een dunnere laag cellen tot aan de meest frontale pool van het blaasje doorloopt (fig. 9).

Het craniale gedeelte van het ganglion bevat cellen met lichtere kernen, die minder dicht aaneen gelegen zijn. Dit is het facialisdeel van het ganglion. Het

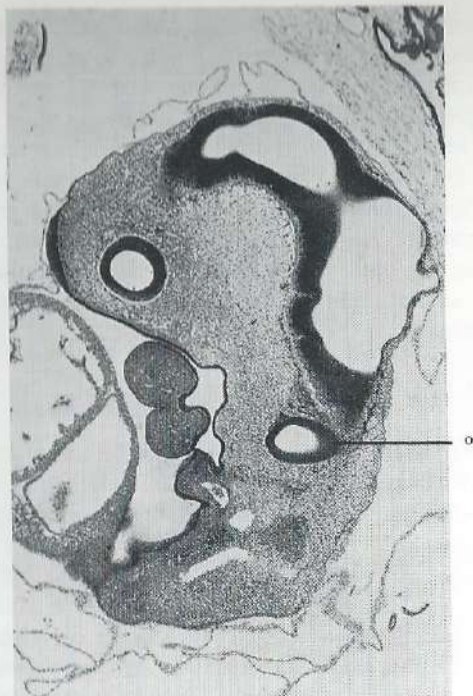


Fig. 7 Sagittale coupe van het embryo van 5 mm k. st. l. door het oorblaasje (o.) en de laterale uitbreiding van het rhombencephalon. (neg. no. 20950, vergr. 26,4 x).

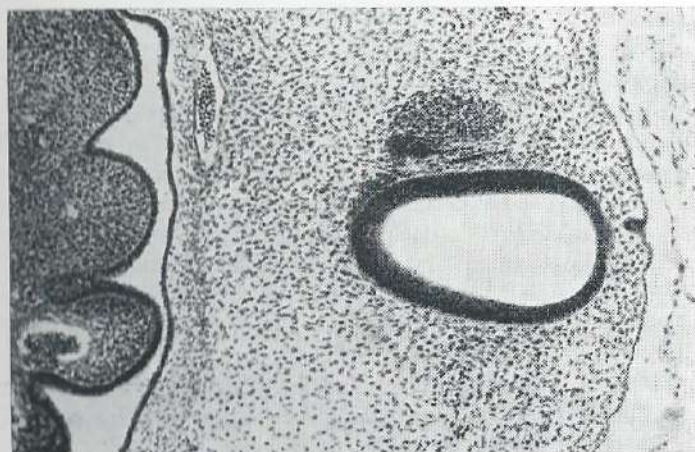


Fig. 8 Sagittale coupe door het oorblaasje en het kieuwbooggebied van het embryo van 5 mm k. st. l. In vergelijking met fig. 7 is het oorblaasje meer naar lateraal getroffen, waardoor ook een deel van het epitheliale strengetje naar het ectoderm aangesneden werd. (neg. no. 20929, vergr. 87 x).

oorblaasje ligt naast de derde en het ganglion naast de tweede neuromeer van het rhombencephalon. Ook in deze sagittale coupes is te constateren dat de wand van het oorblaasje tegen de vezellaag van het rhombencephalon aanligt ter plaatse van de occipitale helft van het blaasje.

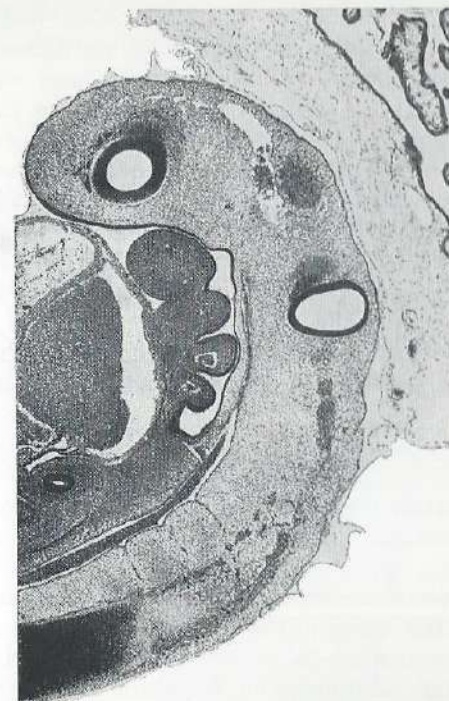


Fig. 9 Sagittale coupe door het laterale deel van het oorblaasje en de oogaanleg van het embryo van 5 mm k. st. l. (neg. no. 20952, vergr. 26,4 x).

De overige directe omgeving van het blaasje bestaat uit mesenchym, waarvan de celdichtheid ongeveer dezelfde is als in de rest van het pericephale weefsel. De rangschikking van de celkernen is iets meer gericht, waardoor toch gesproken zou kunnen worden van een voorstadium van de oorkapsel. Het ectoderm rond het rhombencephalon bestaat uit een laag platte cellen zonder enige tekenen van differentiatie in de buurt van het oorblaasje. Lateraal ligt een vroege kopvene, die naar caudaal langs de aanleg der praeganglionen van de latere uit het myelencephalon komende hersenzenuwen loopt.

Wanneer wij nu de meest belangrijke bevindingen van het binnenoorgebied van onze embryonen van 4,4, 4,5 en 5 mm k. st. l. samenvatten, kan allereerst opgemerkt worden, dat het oorblaasje direct na afsnoering al peervormig is geworden, waarin nog geen onderverdeling in de latere delen is te vinden. Er is een occipitale en frontale pool te zien, waarvan de laatste dikker van wand is dan de eerste.

Het centrale zenuwstelsel bestaat uit een holle buis, die twee bochten beschrijft, de cervicale en mesencephale flexuur. In het hiertussen gelegen rhombencephalon is nog geen rhombencephale flexuur, maar wel een onderverdeling in rhombomeren te zien. De meest craniaal gelegen rhombomeer ligt ter hoogte van de meest laterale uitbreiding van de rhombencephale wand. Als van hieruit naar caudaal de rhombomeren genummerd worden, dan ligt het occipitale deel van het oorblaasje direct tegen de wand van de vierde en het praeganglion acusticofaciale direct lateraal van de derde rhombomeer. Het oorblaasje ligt geheel lateraal van het rhombencephalon (fig. 3). Het mesenchym rondom het oorblaasje vertoont dezelfde samenstelling als het overige pericephale mesenchym.

Slechts een iets meer gerichte ligging van de cellkernen dicht bij de wand van het oorblaasje kan gezien worden als een voorstadium van de oorkapsel.

8 mm k. st. l.; T 52.799.

In verband met vele artefacten in het gebied van rhombencephalon werd afgezien van het maken van een reconstructie van het centrale zenuwstelsel en het endolymfatische systeem.

De snijrichting der coupes is nagenoeg loodrecht op de lengteassen van de oorblaasjes (dus frontaal). Het endolymfatische aanhangsel heeft al een aanzienlijke lengte, terwijl het opgezwollen aspect van het vestibulaire deel duidelijk te onderscheiden is van de frontale uitstulping, die het begin van de cochlea vormt. Over de hele lengte van dit endolymfatische systeem is de relatie tot het rhombencephalon, het dak van de vierde ventrikel en het omgevende mesenchym goed na te gaan. In de beschrijving volgen wij de volgorde der coupes van occipitaal naar frontaal.

De top van het endolymfatisch aanhangsel ligt beiderzijds naast het laterale deel van het vliezige dak van de vierde ventrikel. Dit laatste is daar maar 1 tot 2 cellagen dik met aan de oppervlakte bloedcapillairen als voorstadium van de hersenvenen. Rondom de top van het aanhangsel ligt losmazig mesenchym en in meer frontale coupes is geen enkel teken van een epitheelstrengje naar het ectoderm meer te zien. De wand van het aanhangsel dichtbij de top bestaat uit één laag kubisch epitheel met grote ronde tot ovale kernen, die de grootste ruimte van de cellen innemen. Op het niveau, waar het dak van de vierde ventrikel overgaat in de dikkere wand van het rhombencephalon, treedt geen verandering van opbouw van de wand van het aanhangsel op.

Deze komt meer frontaal, dicht bij de overgang naar het vestibulaire deel van het oorblaasje. De mediale wand wordt dikker in vergelijking met de laterale, doordat de cellen hoogcilindrisch worden en naar frontaal in meer lagen gerangschikt liggen (fig. 10).

Als in de coupe ook het vestibulaire deel getroffen wordt, zijn 3 tot 5 lagen cellkernen te onderscheiden, terwijl de laterale wand van het aanhangsel blijft bestaan uit één cellaag. Het omgevende mesenchym is op dit niveau meer verdicht en mag als begin van het occipitale gedeelte van de oorkapsel gelden.

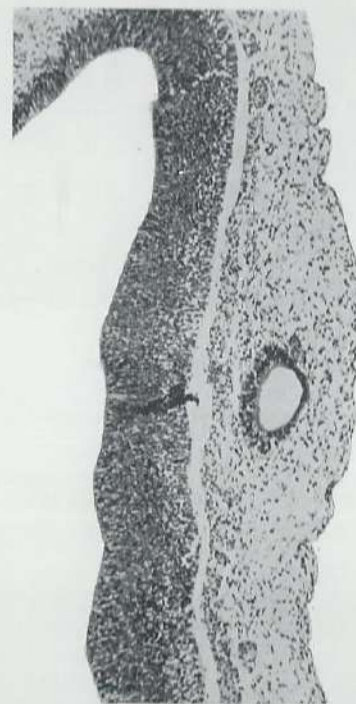


Fig. 10 Frontale coupe van het embryo van 8 mm k. st. l. met een doorsnede van het middelste gedeelte van het endolymfatische aanhangsel. (neg. no. 20933, vergr. 87 x).

Dit mesenchym ligt niet tussen de delen van de wanden van het aanhangsel en vestibulaire deel, die samen de eerste naar het lumen van het oorblaasje gerichte vouw vormen (Fold I van Anson). Tevens valt op te merken dat de dikte van deze twee wanden samen belangrijk minder is dan die van de mediale wand van het vestibulaire deel van de labyrintaanleg (fig. 11).

Hoewel de laterale wand van het aanhangsel met een scherpe knik overgaat in

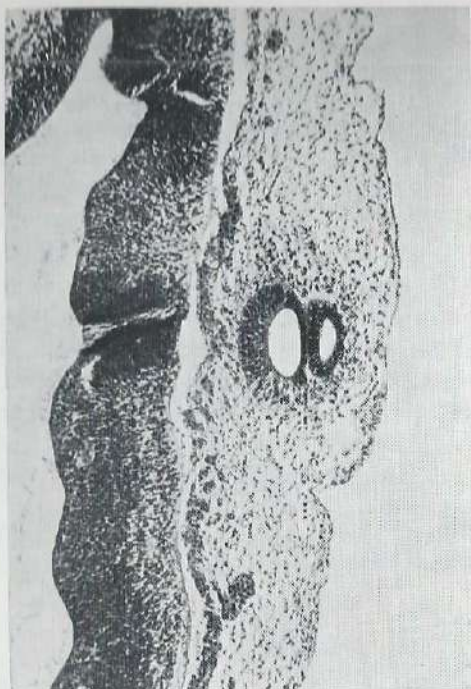


Fig. 11 Frontale coupe door de basis van het endolymfatische aanhangsel en het meest occipitale gedeelte van het vestibulaire deel van de labyrintaanleg waartussen Fold I van Anson zich bevindt (zie tekst) (neg. no. 20934, vergr. 87 x).

die van het vestibulaire deel, is in deze wanden geen speciale rangschikking van de cellen waar te nemen als teken van een actieve ingroei van de vouw naar frontaal.

In de coupes, die frontaal van dit niveau liggen, wordt de diameter van het oorblaasje geleidelijk groter. De vorm van de doorsnede van het vestibulaire deel ervan is min of meer driehoekig, waarvan de laterale wand, die ongeveer evenwijdig loopt met het ectoderm, het meest dunwandig is (2 tot 3 kernlagen).

Een deel van de craniale zijde ligt tegen het conglomeraat cellen van het ganglion acustico-faciale (fig. 11 en 12).

Deze ganglioncellen hebben direct contact met het rhombencephalon door middel van korte vezels. De ganglioncellen met hun uitlopers liggen voornamelijk gerangschikt in een richting van craniofrontaal naar caudo-occipitaal en liggen in een meer frontaal coupenniveau tegen de wand van het oorblaasje aan. Op deze hoogte is er geen onderscheid meer te maken tussen de dikte van de laterale en mediale wanden van het oorblaasje. Deze bestaan hier uit ongeveer drie cel-

lagen. Enkele uitlopers van de ganglioncellen gaan tot aan de wand van het oorblaasje, zonder dat hierin een zekere differentiatie zichtbaar is. Het meest frontaal gelegen deel van het ganglion is te onderscheiden als voorstadium van het ganglion geniculi.

In de wand van het frontale gedeelte van het vestibulaire deel kunnen wij twee in de lengterichting van het labyrint verlopende richels opmerken. Dit zijn de voorstadia van de halfcirkelvormige kanalen. Deze richels zijn naar het lumen van het labyrint gekeerd, terwijl de buitenwand ter plaatse nog geen contour ervan vertoont.

De grootste richel ligt in het meest laterale deel van de craniale wand van het labyrint. Duidelijk is te zien hoe een speciale rangschikking van de celkernen bijdraagt tot de vorm ervan.

De tweede richel ligt in het meest caudale deel van de laterale wand en is over een kleinere afstand te vinden. Van een groeve in de laterale wand is in geen enkele coupe iets te zien.

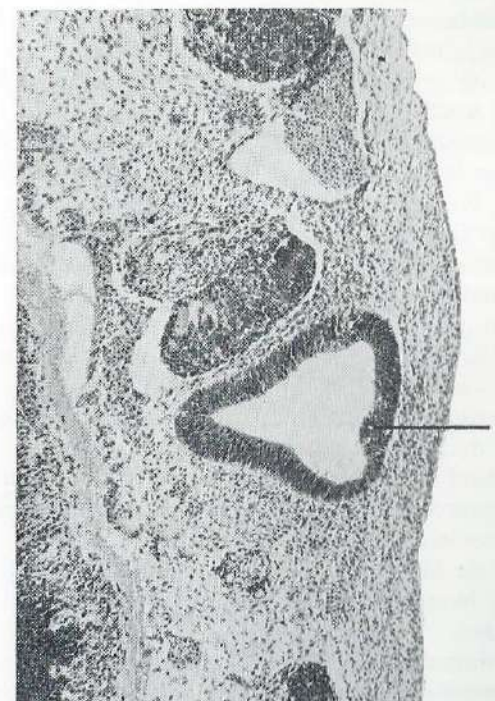


Fig. 12 Coupe door het vestibulaire deel (meer naar frontaal dan fig. 11). (neg. no. 20935, vergr. 87 x).
r = richel

Het omgevende oorkapsel mesenchym vertoont dezelfde mate van differentiatie als op een hoger niveau. Als de diameter van het oorblaasje weer kleiner wordt in de coupes, mag men spreken van de overgang van vestibulair in cochleair deel van het blaasje. De vorm van het vestibulaire deel van het labrynt hangt in zekere mate samen met de structuren in de omgeving. Er is duidelijk te zien hoe de laterale wand voor een belangrijk deel evenwijdig loopt met het ectoderm. Hiertussen ligt het oorkapselmeseenchym, dat zonder duidelijke grens overgaat in een subectodermale mesenchymverdichting ter plaatse van het labrynt. Het ectoderm lijkt hier iets dikker dan elders in het kopgebied, maar is toch niet meer dan één cellaag dik. De cranio-mediale zijde van het vestibulaire deel grenst aan de ganglionmassa van de nervus acusticus. De hoek, die de mediale wanden samen vormen, ligt dicht bij de wand van het myelencephalon. De ruimte ertussen wordt ingenomen door weinig oorkapselmeseenchym met veel bloedvaten, die dicht tegen de wand van de hersenaanleg gelegen zijn.

Tussen de twee endolymfatische systemen zien wij een uitbocht van de wand van het rhombencephalon naar frontaal. Hier is het begin van de vorming van de rhombencephale flexuur. Deze blijkt ter hoogte van de meest laterale uitbreiding van de rhombencephalon te liggen. In de wand van het myelencephalon zijn een aantal onregelmatige plooiën te vinden, maar deze lijken niet op de evenwijdig verloopende groeven, die tussen de rhombomeren van het embryo van 4,5 mm k. st. lengte werden gevonden.

Het lijkt dan ook aannemelijk dat bij ons 8 mm embryo de onderverdeling van het rhombencephalon in neuromeren is verdwenen. De betekenis hiervan is vooralsnog onduidelijk. Wel moet opgemerkt worden dat de zenuwvezels van de nervus acusticus en facialis via bijbehorende ganglioncellen een nieuwe topografische relatie tussen labrynt- en hersenaanleg tot stand gebracht hebben in vergelijking met voorgaande stadia.

In meer frontaal gelegen coupes verdwijnt de rhombencephale flexuur en tussen de twee oorblaasjes ligt dan alleen nog een ruimte met zeer losmazig mesenchym. De cochleaire pool van het oorblaasje loopt nog meer naar frontaal uit, terwijl een afnemende hoeveelheid ganglioncellen dicht tegen de wand aanligt. Deze zijn tot vlak boven de top ervan nog te vinden. (fig. 13).

Lateraal van dit gebied is een grote vaatsinus te zien. De ruimte hiertussen bestaat uit het mesenchym van de oorkapsel, dat naar mediaal geleidelijk overgaat in het genoemde celarme mesenchym.

In vergelijking met de hiervoor beschreven embryonen (van 4,4, 4,5 en 5 mm k. st. l.) zijn in het binnenoorgebied van het 8 mm embryo opmerkelijke veranderingen opgetreden.

Allereerst valt de vormontwikkeling van het oorblaasje op, waarvan een onderverdeling in endolymfatisch aanhangsel (naar occipitaal gericht), het vestibulaire en cochleaire deel te vinden is. Het vestibulaire deel is op (frontale) doorsnede driehoekig en hierin kan men al een vroeg stadium van de ontwikkeling der halfeirkelvormige kanalen onderkennen, mede dankzij de vorming van twee naar

het lumen gerichte richels in de craniale en laterale wand ervan. Het endolymfatische aanhangsel reikt tot aan de laterale uitbreiding van het vliezige dak van de rhombencephale ventrikel en het cochleaire deel is verder naar frontaal uitgegroeid dan het rhombencephalon.

De uitbocht van het rhombencephalon naar frontaal ter plaatse van laterale uitstulpingen, die al bij het embryo van 4,5 mm k. st. l. worden gevonden, maken dat wij nu ook van een rhombencephale flexuur kunnen spreken. De occipitale wand van het rhombencephalon, die gevormd wordt door het vliezige dak van de ventrikel, blijft evenwel een naar occipitaal gerichte convexiteit houden (zie ook fig. 14 en 15 van het 11 mm embryo).

De indeling in rhombomeren is niet meer te constateren in dit stadium. Tussen de labryntaanleg en het rhombencephalon ligt nu overal een smalle strook mesenchym. Rondom het endolymfatische aanhangsel is dit mesenchym losmazig en vaatrijk als het overige pericephale mesenchym. Het vestibulaire en cochleaire

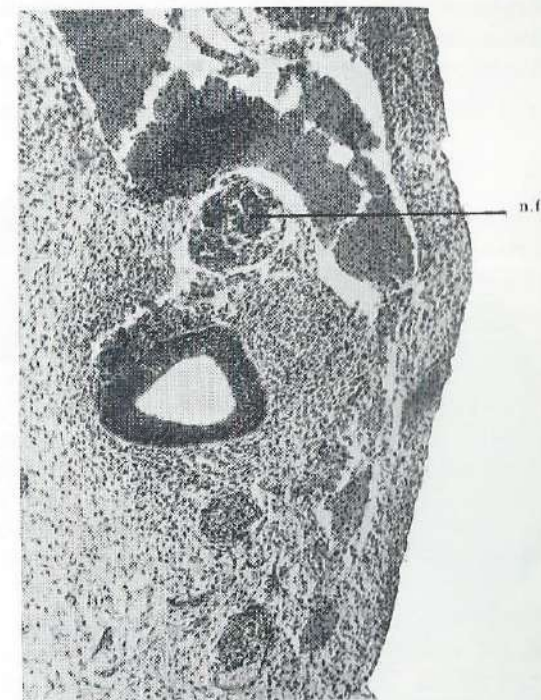


Fig. 13 Coupe door het cochleaire deel. (neg. no. 20936, vergr. 87 x).
n.f. = nervus facialis

deel worden omgeven door mesenchym, waarvan de celkernen dicht opeen liggen, waartussen minder vaatjes gevonden worden. Dit is de eerste verschijning van de oorkapsel in het binnenoorgebied.

De topografische relaties tussen labrynt- en hersenaanleg verschillen niet noemenswaardig met die van het embryo van 11 mm k. st. l. en kunnen beter beschreven worden aan de hand van de hiervan gemaakte reconstructie.

11 mm k. st. l.; Serie 39 (WK 1125),

De snijrichting van dit embryo is bijna gelijk aan die van het 8 mm embryo en komt tot uiting in een zij-aanzicht van de reconstructie (fig. 14). Het endolymfatische systeem ligt op korte afstand caudaal van de grootste breedte van de vierde ventrikel naast het rhombencephalon. De top van het endolymfatische aanhangsel ligt nog lateraal van het dak van de ventrikel en het cochleaire deel of ductus cochlearis vertoont een flauwe bocht naar craniaal.

Om de relatie van de delen van de labryntaanleg tot de wand van het myelencephalon nog wat beter te illustreren, werd de reconstructie ter hoogte van de labryntaanleg doorgesneden in een vlak loodrecht op de cranio-caudaal gerichte as van het rhombencephalon.

Een occipitaal aanzicht van het craniale deel van de reconstructie wordt getoond in fig. 15.

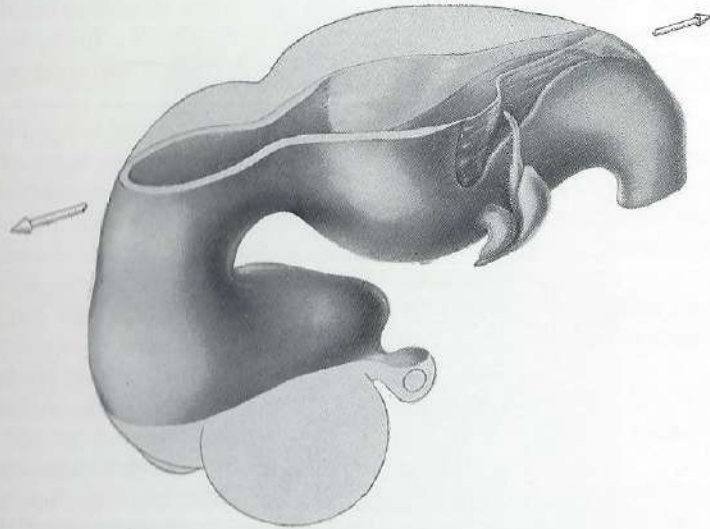


Fig. 14 Tekening van de reconstructie van het embryo van 11 mm k. st. l. Hersenaanleg, labrynt en ganglion acusticofaciale. De pijlen, die in de as van het rhombencephalon liggen, geven de craniale en caudale richting aan. (neg. no. 21185; tek. no. 1429; vergr. 16,5 x).

De wand van de ductus cochlearis vertoont geen verdere differentiatie en geen duidelijk verschil tussen het proximale deel, waarnaast de ganglioncellen liggen met uitlopers tot de wand van de ductus cochlearis, en het distale afbuigende deel. De ductus cochlearis is enigszins driehoekig op doorsnede, waarvan de mediale wanden dikker zijn dan de laterale. Iets naar lateraal en craniaal van het ganglion acusticum is het ganglion van de nervus facialis apart te vinden.

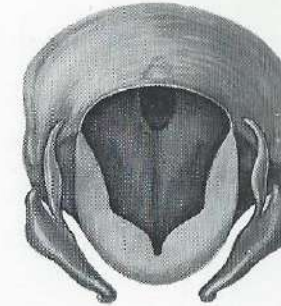


Fig. 15 Tekening van een gedeelte van de reconstructie van het embryo van 11 mm k. st. l. Horizontale doorsnede van het rhombencephalon ter hoogte van de labryntaanleg. Caudaal aanzicht. (neg. no. 21186; tek. no. 1430; vergr. 16,5 x).

Lateraal van de ductus cochlearis vinden wij de grote veneuze sinus, die aan deze zijde de begrenzing vormt van de oorkapsel.

Rondom de ductus cochlearis kan men enig verschil opmerken tussen de gebieden van de oorkapsel, die lateraal en mediaal gelegen zijn, wat betreft de samenstelling. In het laterale gedeelte, dat caudaal van het ganglion en nervus facialis ligt, liggen de celkernen zeer dicht op elkaar en zijn de cellen kleiner dan in de mediale oorkapsel. Deze gaat naar mediaal geleideijk over in losmazige mesenchymgebied frontaal van het rhombencephalon en de cervicale flexuur. Dicht tegen de mediale wand van de cochlea kan men tussen het oorkapselmeseenchym ook wat vaatvorming constateren. Het topje van de cochlea buigt af naar craniaal, terwijl daar de ganglioncellen en zenuwvezels niet meer tot aan de wand van de cochlea zijn te vinden. Er is hier een interpositie van oorkapselcellen opgetreden.

Het meest occipito-laterale gedeelte van de wand van het vestibulaire deel van het oorblaasje is dunner dan de rest en hierin zien wij de richels van de halfcirkelvormige kanalen zich aftekenen. De richels van de toekomstige kanalen bestaan nu uit een naar buiten gekeerde verdikking in de wand. De hiertussen uitgespannen laterale wand is in het midden en in het meest occipitale deel zeer dun, vergelijkbaar met de laterale wand van het aanhangsel (fig. 17). In het

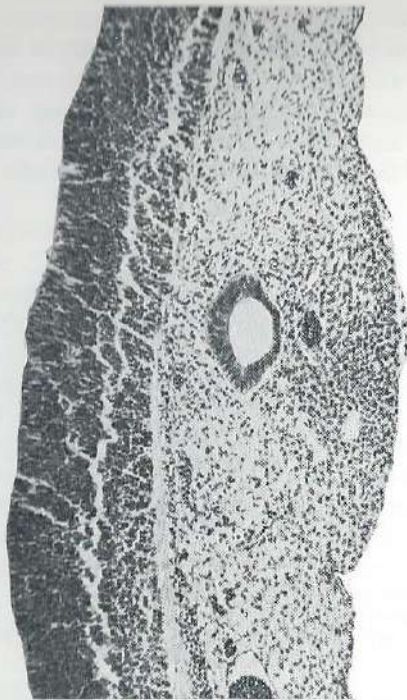


Fig. 16 Coupe van het embryo van 11 mm k. st. l. Doorsnede van het endolymfatische aanhangsel, juist occipitaal van het vestibulaire deel van de labyrintaanleg. (neg. no. 13654, vergr. 87 x).

occipitale deel van de laterale wand is evenwijdig met de daar aanwezige richel van het achterste kanaal een groeve te vinden, die geaccentueerd wordt door een naar het lumen toegekeerde verdikking in de wand (fig. 18). Meer naar frontaal in het dikwandige deel van het atrium is deze groeve nog beter te zien. In de publicatie van *Streeter* (1918), waarin de vormontwikkeling van het labyrint wordt weergegeven, noemt hij deze groeve de „lateral groove” en vooral bij de reconstructie van zijn 9 mm embryo is deze goed te zien. De ligging ervan in latere stadia blijkt tussen het achterste kanaal en het occipitale gedeelte van het horizontale kanaal te zijn. Verder frontaal wordt tussen deze richels en de genoemde groeve een afbuigen van de laterale wand naar mediaal zichtbaar, op het niveau waar het vestibulaire deel overgaat in het cochleaire deel.

De laterale wand, die van deze richels uit naar fronto-mediaal wijkt, wordt in de coupes tangentieel getroffen en is dienovereenkomstig slecht op dikte te schatten. Wel ziet men een vrij grote hoeveelheid van het gedifferentieerde oorkapselmeseenchym meer fronto-lateraal van het vestibulaire deel, waar aan de craniale zijde de ganglioncellen liggen. Dit is min of meer ter plaatse van de

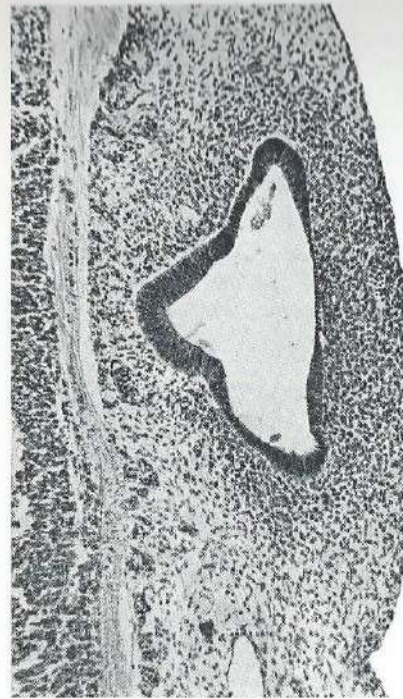


Fig. 17 Het vestibulaire deel van de labyrintaanleg met oorkapsel van het 11 mm embryo (neg. no. 13656, vergr. 87 x).



Fig. 18 Als fig. 17 meer naar frontaal en met het occipitale deel van het ganglion acousticofaciale (neg. no. 14318, vergr. 87 x).

overgang van vestibulair in cochleair deel, waarvan in het lumen van het oorblaasje nog geen verschijnselen gevonden worden.

Het endolymfatische aanhangsel mondt met een flauwe bocht uit in het dunwandige deel van het atrium. Hierbij gaat de uit twee tot drie cellagen bestaande wand van het aanhangsel vrij abrupt over in de een tot twee cellagen van het atrium met donkerder gekleurde kernen. Het aanhangsel toont op doorsnede een ovale iets platgedrukte figuur. Hieraan zijn een mediale en laterale wand te onderscheiden, terwijl de randen, waar ze bij elkaar komen als iets verdikte richels onderscheiden kunnen worden. De samenstelling van de wand van het aanhangsel lijkt min of meer afhankelijk van de plaats van het myelencephalon, waar het naast ligt en is verschillend van dikte en celstructuur.

Het gedeelte vanaf de top, dat naast het dunne laterale dak van de vierde ventrikel gelegen is, bestaat uit een laag platte tot kubische epitheelcellen. Waar het myelencephalon naar frontaal een wat dikkere wand krijgt, zien wij hoe de mediale wand van het aanhangsel eveneens dikker wordt. Eerst heeft hij nog één laag hoog-cylindrische cellen met ovale kernen, maar iets meer naar frontaal vinden wij twee cellagen met zeer langwerpige kernen.

Hierdoor is de mediale wand ongeveer driemaal zo dik als de laterale, die alleen dicht bij de randen een wat langer celtipe laat zien (fig. 16).

Het mesenchym dat rondom het distale deel van het aanhangsel ligt, is losmazig met wat kleine bloedvaatjes waarvan een enkele incidenteel tegen de wand van het aanhangsel aanligt. Er worden geen resten van een epitheelstrengetje als verbinding met het ectoderm of een verdikking van het ectoderm ter plaatse van het aanhangsel gezien. Het ectoderm rond het rhombencephalon bestaat overigens overal uit platte, uitgerekte cellen met daartegenaan een smalle strook van iets dichter tegen elkaar liggende mesenchymcellen dan elders rond de hersenaanleg gevonden wordt.

Een samenvatting van de meest belangrijke bevindingen bij dit embryo geeft in het binnenoorgebied een relatie tussen labyrint- en hersenaanleg te zien, die nog vrij eenvoudig genoemd mag worden, maar die tevens het uitgangspunt is van de opmerkelijke veranderingen van vorm en topografie, die in de direct hierop volgende stadia zullen optreden. In vergelijking met de vorm van de labyrintaanleg van het 8 mm embryo zijn geen belangrijke wijzigingen opgetreden. Het endolymfatische aanhangsel is hoogstens iets langer geworden, maar ligt nog uitgestrekt langs de laterale wand van het myelencephalon.

Er is nog geen verwijding van het distale deel van het aanhangsel te vinden als teken van de saccus endolymphaticus. In de vormontwikkeling van het vestibulaire deel valt, naast het plaatselijk dunner worden van de wanden, de accentuering van de laterale groeve (*Streeter*) op, die bij ons embryo van 8 mm k. st. lengte overigens ook al aanwezig was als een naar het lumen gekeerde richel in de wand (fig. 12). De ductus cochlearis vertoont een flauwe bocht rond het ganglion acusticum naar craniaal. Wanneer wij om de vormverandering van het rhombencephalon en topografische relaties in het binnenoorgebied te kunnen be-

schrijven de tekeningen van de reconstructies der embryonen van 4,5 en 11 mm k. st. l. vergelijken, valt allereerst de uitbreiding van het rhombencephalon naar lateraal en frontaal op.

Wat in de literatuur als rhombencephale flexuur aangegeven wordt naar analogie van de twee andere flexuren in de hersenaanleg is in beginsel een toename van het volume van de rhombencephale ventrikel, waardoor het ruitvormige dak ervan lateraal, craniaal en caudaal groter wordt. De peervorm van het oorblaasje van het 4,5 mm embryo is veranderd door deze ontwikkeling in een langgerekte labyrintaanleg, die in hoge mate evenwijdig verloopt met de laterale wand van het myelencephalon. Hierbij kunnen wij ons niet aan de indruk onttrekken, dat tussen de opmerkelijke volumeverandering van het rhombencephalon en de verlenging van een oorblaasje tijdens de vormontwikkeling in deze stadia (4 tot 11 mm k. st. l.) een samenhang niet afgewezen mag worden.

13 mm k. st. l.; T. 32.530.

In de seriecoupes van dit embryo, dat sagittaal werd gesneden, kan men de wijze waarop het endolymfatische systeem langs het myelencephalon uitgestrekt ligt, weer op een andere manier nagaan als in transversale coupes. In verband met beschadigingen in het craniale deel van het embryo werd geen reconstructie gemaakt.

In de nagenoeg mediaan gelegen coupes krijgt men een goede indruk van de bochten, die de cervicale en rhombencephale flexuur maken in het verloop van de neuraalbuis. Meer naar lateraal gelegen coupes tonen hoe ver de ruimte der vierde ventrikel ter hoogte van de brugbocht naar lateraal gaat. De doorsnede hiervan toont craniaal de dikke wand van het ponsgebied, terwijl caudaal over een groot gedeelte het dunwandige dak van de vierde ventrikel getroffen wordt. De verschillende ganglionen en het verloop der hersenzenuwen zijn goed te vinden. Het ganglion acusticum en faciale zijn geheel gescheiden.

Bij bestudering van het binnenoorgebied met behulp van een serie foto's is de richting volgens welke het endolymfatische systeem frontaal en caudaal van de rhombencephale flexuur ligt, goed na te gaan (fig. 19-22). Hierbij valt op dat in hoge mate een evenwijdig verloop van het labyrint en van de wand van het myelencephalon tot op het diepste punt van de brugkromming te constateren is. Voorts zien wij hoe in het losmazige mesenchymgebied, dat in de bocht van de cervicale flexuur gelegen is, het vestibulaire deel van het labyrint en het endolymfatisch aanhangsel de enige georganiseerde structuren zijn, die althans paramediaan in deze ruimte gelegen zijn. Het maakt de indruk alsof deze ruimte benut wordt door een groei van het vestibulaire deel in caudale en laterale richting tijdens het begin van de vorming der halfcirkelvormige kanalen. Daarbij ligt het vestibulaire deel omgeven door het oorkapselmesenchym verder dan de andere delen van het labyrint van de wand van het myelencephalon verwijderd. De ductus cochlearis en het endolymfatisch aanhangsel hebben een nauwere relatie hiertoe.

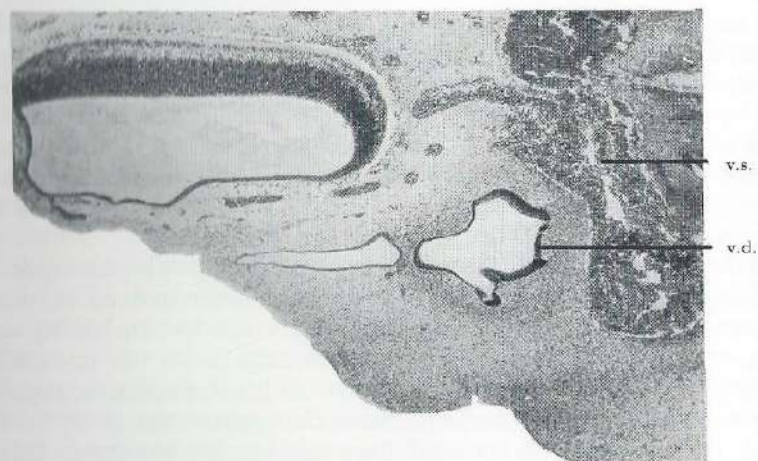
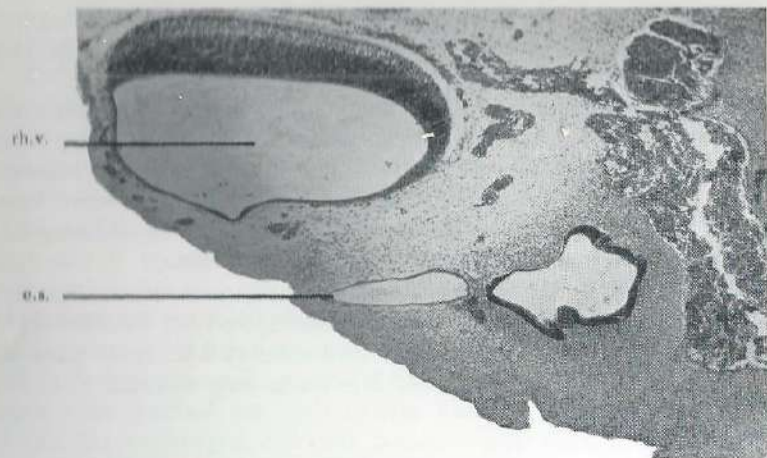
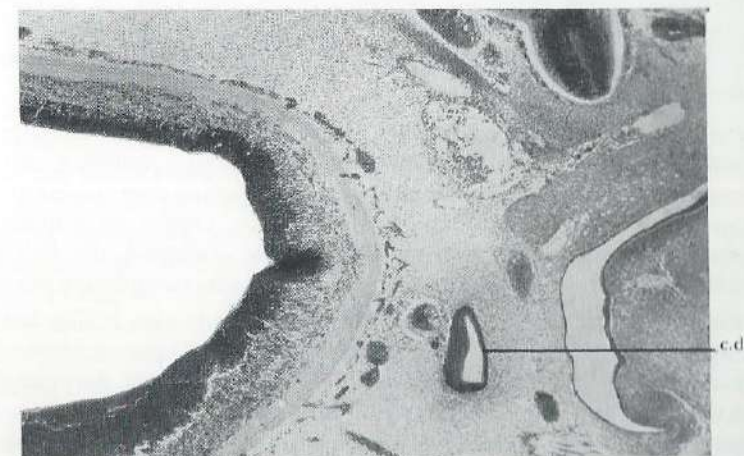


Fig. 19-22. Sagittale coupes van het embryo van 13 mm k.st.l. (T 32.530) van lateraal naar mediaal. (neg. nos. 20937-20940, vergr. 17,7 x).

e.a. = endolymfatische aanhangsel



v.s. = veneuze sinus
v.d. = vestibulair deel v. d. labyrinthaanleg
c.d. = cochleair deel v. d. labyrinthaanleg
rh.v. = rhombencephale ventrikel

In figuur 19 zien wij hoe de wand van het endolymfatisch aanhangsel iets hol staat, hetgeen toch algemeen wordt gezien als een teken van de ontwikkeling van de saccus uit het distale gedeelte van het aanhangsel. De wand van de saccus bestaat voor het grootste deel uit een laag cilindrisch tot kubisch epitheel, aan de laterale kant wat dunner dan mediaal. De top van het aanhangsel ligt dichtbij het ectoderm, waar enige verdichting van het mesenchym te zien is. Behalve het meest frontale deel van het aanhangsel is dit geheel omgeven door losmazig ongedifferentieerd mesenchym, waarin bij de wand van de hersen-aanleg veel vaatvorming aanwezig is.

Bij dit embryo willen wij om bepaalde redenen ook het middenoorgebied in het onderzoek betrekken. Het aspect van de epitheelranden van de mondholte en recessus tubotympanicus vertoont op doorsnede grote overeenkomst in samenstelling en vorm met de halfcirkelvormige kanalen. Uit de dissertatie van Goedbloed (1960) kennen wij de wijze van uitgroei en verandering van ligging van deze epitheelwanden van de primaire mondholte. Ook wees hij op het voorkomen van grensvlakken in het omgevende mesenchym, en de neiging van het epitheel om langs deze vlakken naar binnen te groeien. Deze gegevens hebben ertoe geleid, dat wij bij onze embryonen tijdens de ontwikkeling van de halfcirkelvormige kanalen naar mogelijke grensgebieden in het oorkapselmeseenchym hebben gezocht, die mede bepalend zouden kunnen zijn voor de vlakken waarin de kanalen komen te liggen. Hoewel er in de oorkapsel wel verschillen van cel-dichtheid voorkomen, hebben wij nergens een dergelijke opbouw van het mesenchym kunnen vinden.

Van een geheel ander karakter is de invloed, die wij aan het oorkapselmeseenchym zouden willen toeschrijven. Dit is bij het proces, wanneer een gedeelte van de wanden van het vestibulaire deel van het labrynt naar elkaar toe buigen, als de kanalen worden gevormd (zie fig. 19 en 20). Omdat de wanden van het vestibulaire deel plaatselijk zo dun worden, kan de oorkapsel, die zich ook naar perifeer uitbreidt, tevens een deel van de endolymfatische ruimte gaan innemen.

In de bocht, die in het begin van de ductus cochlearis te zien is, ligt het ganglion van de achtste hersenzenuw, waar globaal gezien, al een onderverdeling in cochleair en vestibulair deel op te merken is. De uitlopers der ganglioncellen lopen tot de wand van het labrynt, maar bereiken niet het naar voren wijzende puntje van de ductus cochlearis, dat door het meest celrijke oorkapselmeseenchym omgeven is. Bij de naar het myelencephalon gekeerde zijde van de ductus cochlearis zijn tekenen van vaataanleg direct langs de wand, die reeds belangrijk dikker is dan de naar de mondholte gekeerde wand zonder duidelijke tekenen van differentiatie. Het lumen van de ductus cochlearis wordt naar de top toe steeds platter op doorsnede. De wand van de ductus cochlearis vertoont in deze sagittale coupes duidelijk drie zijden, waarvan de naar de mondholte gekeerde wand het dunst is (fig. 22).

De wand van het vestibulaire deel van het labrynt toont de nog vrij brede

richels van de aanleg der kanalen. Deze worden gevormd door een combinatie van een plaatselijke uitbocht en een perifeer gerichte verdikking van de wand. De tussen de richels gelegen wand is belangrijk dunner. Een vrij groot gedeelte ervan vertoont in het lumen van de labryntaanleg een flauwe instulping (fig. 19 en 20). De oorkapsel toont dichtbij de meest naar het lumen gerichte delen van de dunne wand van deze instulpingen een andere samenstelling dan elders rond het labrynt. De celkernen liggen dichter tegen elkaar aan en zijn kleiner en onregelmatiger van vorm. Het is mogelijk dat hier meer celdelingen plaats vinden dan elders in het oorkapselmeseenchym. De bijbehorende ganglionmassa ligt direct naast het frontale deel van het atrium, waarvan de mediale wand glad en vrij dik is, terwijl het cochleaire deel er omheen een bocht naar craniaal maakt. Iets lateraal en craniaal van de richel van het voorste halfcirkelvormige kanaal ligt de bocht waarmee het endolymfatische aanhangsel in het vestibulaire deel uitmondt.

De twee tot drie cellagen dikke wand van de ductus endolymphaticus wordt naar occipitaal toe zeer geleidelijk dunner. Daarbij moet opgemerkt worden dat de doorsnede van de vierde ventrikel in dezelfde coupes een iets platgedrukte indruk maakt. Hetzelfde zou met de reeds wijder geworden saccus gebeurd kunnen zijn.

Belangrijke vormveranderingen van de labryntaanleg treden bij dit embryo van 13 mm k. st. l. op, nadat in voorgaande stadia (van 6 tot 8 mm k. st. l.) de ontwikkeling van het oorkapselmeseenchym heeft plaats gevonden. De instulping van de wanden van het vestibulaire deel als begin van het proces, waarbij de halfcirkelvormige kanalen worden gevormd, ligt binnen het oorkapsel. De vorming van de saccus endolymphaticus zien wij eveneens beginnen, als het opzwellen van het distale deel van het endolymfatische aanhangsel, hetgeen buiten de oorkapsel plaats vindt. Deze twee vormveranderingen, waarvan de eerste een volumeverkleining en de tweede een volumevergroting van de endolymfatische ruimte inhoudt, beginnen gelijktijdig, zoals wij bij dit embryo en in vergelijking met het embryo van 11 mm k. st. l. goed kunnen constateren.

De relatie tussen labryntaanleg in het rhombencephalon bij dit sagittaal gesneden embryo laat zien hoe het endolymfatische aanhangsel in occipito-frontale richting min of meer evenwijdig met het vliezige dak van de rhombencephale ventrikel ligt. Het vestibulaire deel verloopt verder van het rhombencephalon naar fronto-caudaal en in sagittale projectie zien wij hoe de overgang naar het cochleaire deel van het labrynt omhoog naar craniaal en frontaal van het diepste punt van de rhombencephale flexuur komt te liggen. Ook in de begrenzingen van de oorkapsel is dit gebogen verloop te onderkennen. De ruimte tussen saccus endolymphaticus, oorkapsel en rhombencephalon bestaat uit losmazig mesenchym, waardoor de afstand tussen hersen- en labryntaanleg in vergelijking met het 11 mm embryo is toegenomen. De betekenis van dit gebied van celarm mesenchym voor de topografie van het binnenoorgebied zullen wij bij het volgende embryo bespreken.

De ruimtelijke verhoudingen van het labrynt en het centrale zenuwstelsel zijn nagenoeg dezelfde als bij de twee volgende embryonen, waarvan reconstructies gemaakt zijn.

Een van de meest opvallende punten hierbij is, dat het door de oorkapsel omgeven labrynt van het myelencephalon gescheiden is door het zeer losmazige mesenchymgebied (fig. 24). Dit vult de ruimte in de bocht van de cervicale flexuur op, die meer geaccentueerd is door het toenemen van de pontine flexuur.

Dit mesenchym loopt dichtbij en in het mediane vlak het verst door in craniale richting en wel tot frontaal van het diepste punt van de brugkromming.

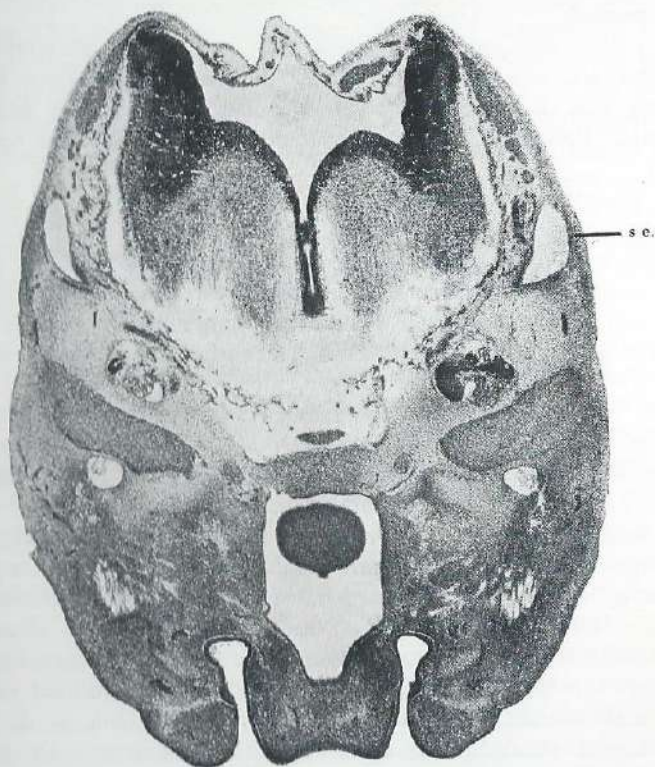


Fig. 23. Coupe van het embryo van 13 mm k. st. l. (Z 123.948) door het craniale deel van het binnenoorgebied, saccus endolymphaticus (s.e.) en gl. acousticofaciale. (neg. no. 20953, vergr. 19 x).

In een coupe, die dicht achter de brugkromming ligt, treffen wij voor het eerst de saccus endolymphaticus, die in dit stadium een mooie vrij gladde verwijding is van het occipitale deel van het endolymfatisch aanhangsel.

De saccus maakt een bocht, die ligt bij de plaats waar de vleugel- en bodemplaat van het myelencephalon in elkaar overgaan (fig. 23). Het distale deel van de saccus loopt min of meer evenwijdig met de laterale wand van de vleugelplaat en reikt tot aan de dunwandige laterale begrenzing van de vierde ventrikel. De wand van dit deel van de saccus bestaat uit platte epitheelcellen, die zeer weinig verschil vertonen met de omliggende mesenchymcellen en hiermee een nauwe samenhang hebben. Meer naar frontaal vinden wij een ander celtype. Geleidelijk wordt de wand daar dikker en bestaat hij uit meer cellagen (fig. 25).

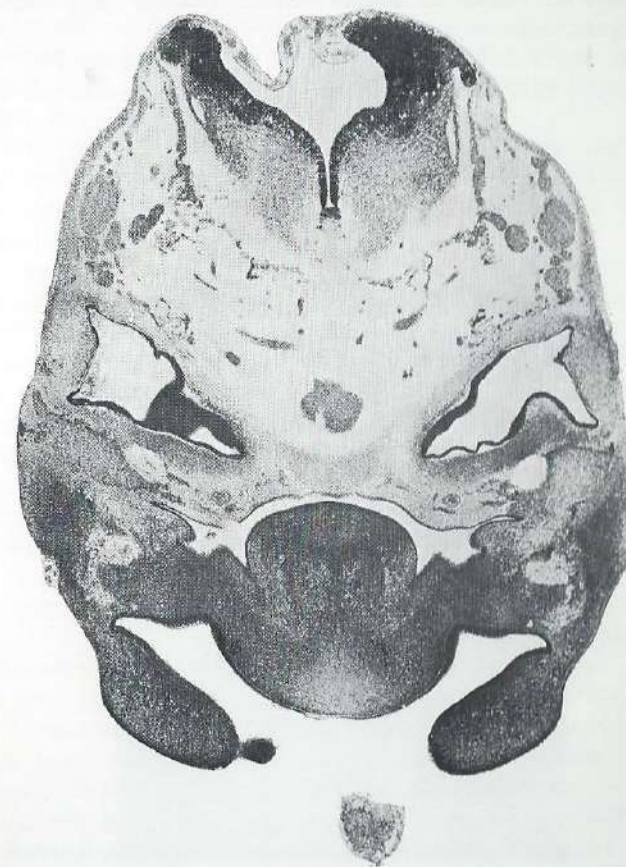


Fig. 24. Coupe door de labryntaanleg, het cervicale mesenchymgebied en het caudale gedeelte van het rhombencephalon. (neg. no. 20954, vergr. 19 x).

Waar het lumen van de saccus nauwer wordt, kan men spreken van de saccus endolymphaticus, die met een flauwe bocht uitmondt in het atrium, dat is het deel van de labyrintaanleg, waaruit de sacculus en utriculus zullen ontstaan.

De overgang van saccus in ductus is dus zeer geleidelijk en wordt gevormd door het verwijde deel van het endolymfatisch aanhangsel, dat fronto-lateraal van de bodemplaat van het myelencephalon ligt.

Waar de wand van de saccus dikker wordt en meer cellagen gaat vertonen, bestaat de omgeving uit het oorkapselmesenchym. Naar lateraal ligt de saccus tegen het gebied van de subectodermale mesenchymverdichting. Mediaal en occipitaal wordt een uitgebreide vaatplexus gezien, waarvan enkele uitlopers tegen de wand van de saccus aanliggen.

In de coupes van de saccus en ductus worden ook de ganglioncellen van de gehoors- en aangezichtszenuw aangetroffen.

Het vestibulaire deel van het labrynt toont een reeds gevorderd stadium van ontwikkeling der halfeirkelvormige kanalen. De epitheelverdichtingen van de meest

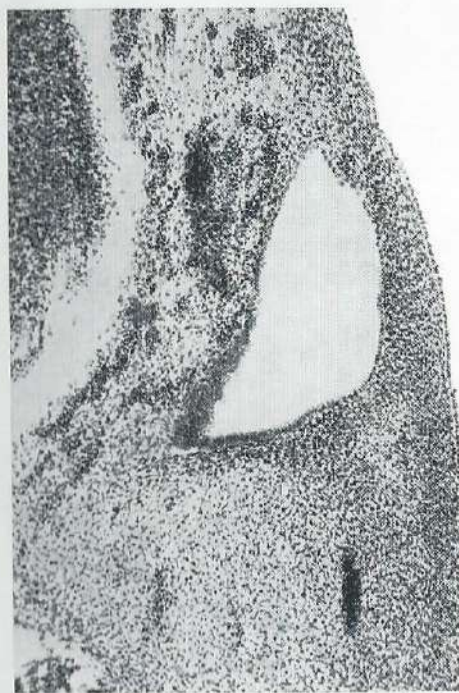


Fig. 25 Coupe door de overgang van ductus en saccus endolymphaticus van het embryo van 13 mm k. st. l. (detail van fig. 23). (neg. no. 20941, vergr. 87 x).

perifeer gelegen deel der kanalen geven de uiteindelijke richting aan. Tussen deze richels zijn belangrijk dünnere wanden van het labrynt uitgespannen over de celconglomeraten van de oorkapsel. De wand is ter plaatse van het meest naar het lumen gelegen deel vrij dun, terwijl op een enkele plaats de epitheelwanden aan de binnenzijde tegen elkaar liggen. Deze activiteit van de oorkapsel komt tot uiting in de cellagen die het dichtst bij het dünnere wordende epitheel gelegen zijn. Hier is, althans bij dit embryo, een düdelijke vergrote celdichtheid te onderkennen, wellicht door meer celdelingen ter plaatse. Van het voorste en achterste halfeirkelvormige kanaal liggen de wanden van het labrynt al tegen elkaar, maar de continuïteit van het epitheel is nog niet verstoord door absorptie der epitheelcellen door de oorkapsel.

Het horizontale of laterale kanaal bestaat nog uit een uitstulping, waarvan het lumen deel uitmaakt van het atrium.

De mediale wand van het labrynt heeft al twee naar het lumen gekeerde richels, die respectievelijk de afscheiding van sacculus en utriculus en van cochlea en sacculus zullen gaan vormen.

Tegenover deze richels, die in dit stadium nog nauwelijks als vouwen in de wand aangeduid kunnen worden, vinden wij op de andere zijde van het labrynt nog geen tekenen van activiteit in deze richting. Deze wand is met name belangrijk dünnere dan de mediale.

De cochlea van dit embryo vertoont een flauwe bocht, die vanuit het midden van het endolymfatische systeem enigszins in craniale richting afbuigt. Vanuit de cellen van het ganglion acusticum zijn zenuwuitlopers tot in de naar het myelencephalon gekeerde wand van de cochlea te zien. De medio-occipitale wand toont al een aanzienlijk dikker aspect dan de fronto-laterale wand, zonder düdelijke tekenen van differentiatie. De celdichtheid van de oorkapsel rond de cochlea-aanleg is het grootst in vergelijking met andere delen van het endolymfatische systeem.

Latero-frontaal van het endolymfatische systeem vinden wij weer de grote veneuze sinus van de toekomstige schedelbasis.

De nervus facialis met het ganglion komen iets verder van het acusticus-complex te liggen en vormen een vlakke instulping in de occipito-mediale wand van de vene. Van daaruit zijn naar medio-frontaal lopende zenuwvezels te zien, als voorstadium van de chorda tympani.

Als frontale begrenzing van dit gebied kan men ter hoogte van de cochlea en het atrium de recessus tubotympanicus zien. Van andere toekomstige middenoorstructuren wordt nog weinig gevonden. Een relatie van het labrynt ten opzichte hiervan is in dit stadium nog niet aan te geven.

In vergelijking met het vorige embryo van dezelfde lengte (T 32.530) zien wij een saccus endolymphaticus, die als een sterke verwijding van het distale deel van het aanhangsel in het pericephale mesenchym dicht tegen de laterale wand van het myelencephalon aanligt. Het vestibulaire deel, waarvan de aanleg der kanalen ook wat verder is voortgeschreden door het instulpen van de dünnere

delen van de wand, ligt daarentegen verder weg van de bodemplaat van het myelencephalon. De ruimte hiertussen wordt opgevuld door het celarme vaatrijke mesenchym, dat wij het cervicale mesenchym willen noemen. Het strekt zich uit aan de frontale zijde van het rhombencephalon van het diepste punt van de rhombencephale flexuur tot in de ruimte aan de convexe zijde van de cervicale flexuur. Het lijkt ontstaan, doordat de hoeken van rhombencephale en cervicale flexuren in deze stadia toenemen, waardoor het myelencephalon naar caudaal toe als het ware van de structuren van de toekomstige schedelbasis wordt afgetild. In het myelencephalon zijn nu ook duidelijk de dikke bodemplaat en vleugelplaten te onderkennen. De oorkapsel is goed van de andere mesenchymgebieden in het kopgebied af te grenzen en reikt naar lateraal bijna tot aan het ectoderm (fig. 24).

14 mm k. st. l.; Z 114.513.

Ter illustratie van de ligging van het labrynt ten opzichte van alle zich ontwikkelende delen van de hersenaanleg werd een uitgebreide reconstructie gemaakt (fig. 26). Hierin zien wij hoe de mesencephale flexuur sterk toegenomen is, waardoor de neurale buis als het ware dubbel gevouwen is. Hierdoor komt het diencephalon met de telencephalonaanleg dichtbij de pons te liggen ter plaatse van de vorming van het zakje van Rathke. Van hieruit naar caudaal verloopt de clivus met het mesenchymgebied der cervicale flexuur. Latero-frontaal hiervan ligt het labrynt omgeven door het oorkapselmeseenchym.

In de vorm van het labrynt zijn globaal gezien twee bochten te vinden, afhankelijk van het vlak van projectie.

Bij lateraal aanzicht zien wij hoe de top van de saccus endolymphaticus nog net naast de laterale rand van het dak van de vierde ventrikel ligt. Van hieruit lopen de saccus en ductus in caudo-frontale richting naar de inmondingsplaats in het atrium. Het verdere verloop van atrium en cochleagedeelte is weer met een bocht in cranio-frontale richting. In deze bocht vinden wij het ganglion acustico-vestibulare.

De topografische verhouding tussen de delen van de labryntaanleg en het rhombencephalon worden nog eens getoond door figuur 27. De hier gefotografeerde coupe is evenals de rest van het embryo iets scheef-transversaal gesneden, zodat aan beide zijden verschillende delen van het endolymfatische systeem zijn getroffen. Zo zien wij links op de foto het atrium en het cochleadeel en rechts de ductus endolymphaticus, doorsneden van de halfcirkelvormige kanalen, het ganglion acustico-faciale en het craniale deel van de eerste cochleabocht.

Links zien wij weer het vrij brede mesenchymgebied dat de labryntaanleg van het rhombencephalon scheidt. Dit laatste is meer naar caudaal getroffen dan de rechter helft van de coupe. Hierdoor komt het vormverschil, ook al moeten wij de scheefheid van de coupe daarbij nogmaals noemen, tussen de verschil-

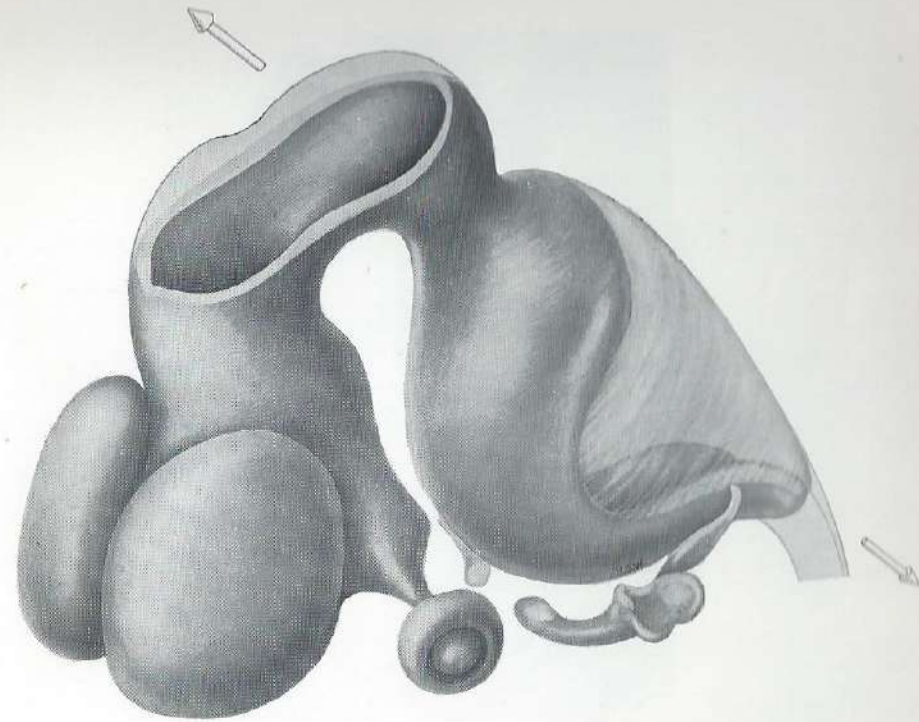


Fig. 26 Tekening van de reconstructie van de hersen- en labryntaanleg van het embryo van 14 mm k. st. l., lateraal aanzicht. De pijlen geven de cranio-caudaal gerichte as van het rhombencephalon aan. (neg. no. 21188; tek. no. 1432, vergr. 21,5 x).

lende niveau's van het rhombencephalon caudaal van de flexuur duidelijk naar voren. Rechts in de coupe zien wij het mesenchymgebied rond het rhombencephalon naar lateraal steeds smaller worden, zodat de ductus endolymphaticus slechts van de wand van de hersenaanleg gescheiden is door een smalle laag celrijk mesenchym, dat nog tot de oorkapsel behoort.

Het mesenchym, dat de labryntaanleg met uitzondering van de saccus endolymphaticus omgeeft, is als oorkapsel van de omgeving vrij goed te onderscheiden. Rond de cochlea en een deel van het atrium liggen de celkernen het dichtst bij elkaar en kan men de overgang zien naar de mesenchymcondensaties van het middenoorgebied en de mesenchymgebieden rond de primaire mondholte. Naar lateraal tussen de aanleg der halfcirkelvormige kanalen vinden wij minder celkernen en lijkt een vergrote hoeveelheid zeer weinig gekleurde intercellulaire stof aanwezig.

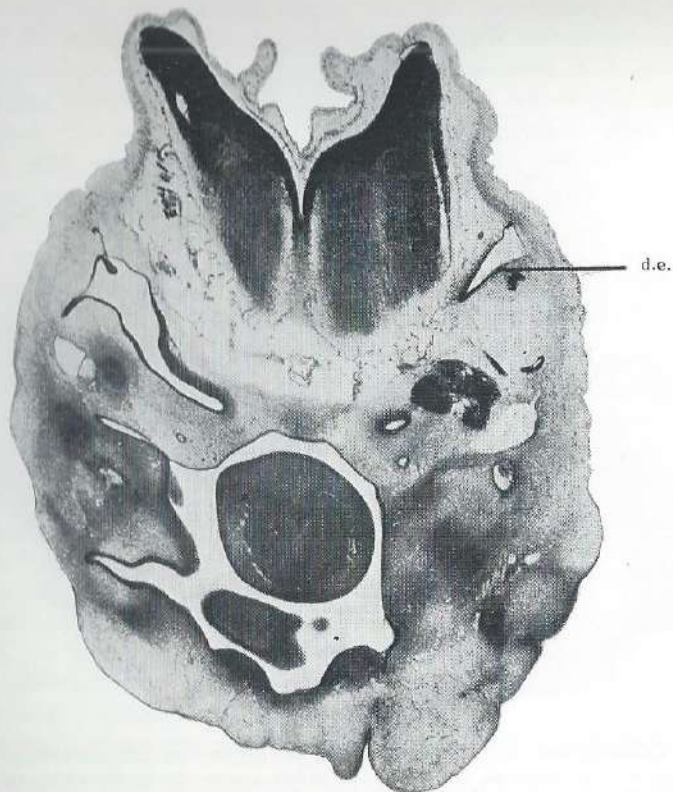


Fig. 27 Schief-transversale coupe van het embryo van 14 mm k.st.l., waarbij de labyrintaanleg aan beide zijden op verschillende niveau's gesneden is. (neg. no. 20955, vergr. 19 x)
d.e. = ductus endolymphaticus.

Dit is een duidelijk verschil met de samenstelling van de oorkapsel bij een vroeger stadium van de ontwikkeling van de halfcirkelvormige kanalen (zie fig. 24). In verband met deze bevinding moeten wij opmerken dat mogelijk door toename van de intercellulaire stof van de oorkapsel en niet door een vergroting van het aantal celdelingen de vorming van de kanalen mede tot stand wordt gebracht.

De saccus endolymphaticus heeft bij dit embryo aan beide zijden een merkwaardige vorm (fig. 28). De spitse top ervan reikt vrij ver naar occipitaal en ligt tussen de binnenste lagen van het subectodermale gedifferentieerde mesenchym. Meer naar frontaal ligt de laterale wand nog tegen dit weefsel aan, maar de rest van de saccus ligt tot de overgang in de wijde ductus tussen het losmazige

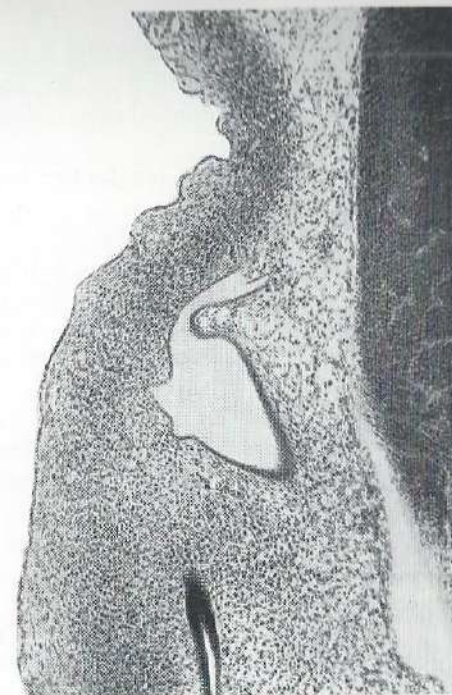


Fig. 28 Coupe door de overgang van ductus en saccus endolymphaticus van het embryo van 14 mm k.st.l. Artefact door de fixatie van het embryo. (vergelijk fig. 25) (neg. no. 20942, vergr. 87 x).

weefsel. De wand bestaat voornamelijk uit laag kubisch epitheel, dat op enkele plaatsen kleine defecten lijkt te vertonen. In vergelijking met de omvang van de ductus lijkt het lumen van de saccus samengevallen en de wand daarmee overeenkomstig vervormd. Als wij nagaan in welke mate de ruimte der vierde ventrikel is verkleind door het fixeren van het embryo, dan moeten deze bevindingen van de saccus met dezelfde oorzaak als artefacten gezien worden. De wand van de ductus vertoont het strakke verloop als van het vorige embryo. Dit is goed denkbaar, aangezien de dikkere wand van de ductus, die weer ongeveer de vorm van een trompet heeft, niet zo gemakkelijk zal samenvallen als de dunne wand van de saccus.

Een vergelijking van de saccus endolymphaticus en de overgang van ductus naar saccus bij de embryonen van 13, 14 en 16 mm k.st.l. (fig. 25, 28 en 31) geeft zeer verschillende vormen te zien.

Hierbij kunnen wij constateren dat de wand van de saccus in meer of mindere

mate is samengevallen, afhankelijk van de mate van schrompeling van het mesenchym rond de hersenaanleg.

Dat de vorm van de saccus in deze stadia zo afhankelijk is van de toestand, waarin de te bestuderen coupes verkeren, heeft wellicht in het verleden bij onderzoek van deze onderdelen van de labyrinaanleg onjuistheden opgeleverd (zie ook onderzoek van Anson, 1953).

De overgang van ductus in atrium gaat met een flauwe bocht, die dicht achter de aanleg van het achterste kanaal gelegen is.

Van de kanalen hebben het achterste en voorste zich al goeddeels gevormd. Er zijn al grote defecten in de tegen elkaar liggende wanden van het endolymfatische systeem opgetreden, maar op vele plaatsen is nog aan de rangschikking der oorkapselcellen een restverschijnsel hiervan te zien. Van het laterale kanaal liggen de epitheelwanden, die in het centrum reeds aanmerkelijk verdund zijn, nog maar ten dele tegen elkaar aan.

De wand van atrium en cochleadeel is glad en aan de occipito-mediale zijde twee tot drie maal dikker dan de latero-ventrale kant. De meest uitgesproken bocht in bovengenoemd transversale projectie ligt bij de overgang van atrium en cochleadeel.

Frontaal van dit gebied vormen naar lateraal de recessus tubo-tympanicus en de veneuze sinus van de latere hersenbasis de afgrenzing, terwijl naar mediaal de primaire mondholte vrij dicht bij de cochlea ligt.

Voor het eerst in onze serie embryonen treffen wij hier de rondlopende kanalen aan, waarin uiteindelijke vorm herkend kan worden (voorste en achterste halfeirkelvormige kanaal). Hieraan is een proces voorafgegaan waarbij op sommige plaatsen de wanden van het vestibulaire deel van de labyrinaanleg tegen elkaar komen te liggen, waarna de rangschikking der epitheelcellen onregelmatiger wordt en in zoverre verloren gaat, dat de epitheelcellen opgenomen worden in de rangschikking van de mesenchymcellen der oorkapsel.

Dit wordt in de literatuur aangegeven als een absorptie-proces.

Hierbij zou de holte van de labyrinaanleg open komen te staan naar de intercellulaire ruimten van de oorkapsel. Wij menen echter dat een proces van verkleving van de wanden hieraan vooraf moet gaan, wil een „absorptie” kunnen optreden. De niet regelmatig gevonden van elkaar wijkende wanden van de kanalen aanleg in deze gebieden, menen wij als artefacten te kunnen zien.

Wanneer wij de topografie van hersen- en labyrinaanleg bij dit 14 mm embryo en het embryo van 11 mm vergelijken, zien wij geen essentiële verschillen. Het volume van rhombencephalon en diencephalon is in verhouding toegenomen en alleen de ductus cochlearis lijkt dichter bij het voorste deel van de hersenaanleg te komen. Het cervicale mesenchymgebied heeft een grotere afstand tussen myelencephalon en labyrinaanleg veroorzaakt, alhoewel dit bij het lateraal aanzicht van de reconstructies niet tot uiting komt. De top van het endolymfatische aanhangsel is evenwel voortdurend te vinden, naast de laterale rand van het dak van de rhombencephale ventrikel.

16 mm k. st. l.; T. 98.172.

In verband met beschadiging van het meest craniale deel van de hersenaanleg werd van dit embryo alleen van beide endolymfatische systemen en het aangrenzende deel van het rhombencephalon een reconstructie gemaakt. Tevens werden de bilaterale oogaanleg en het meest caudaal gelegen deel van het diencephalon, voorzover dit in dezelfde coupes van de te reconstrueren organen voorkwam, gereconstrueerd om de ligging van de reconstructie in het kopgebied te verduidelijken. Tekeningen van een cranio-lateraal en caudaal aanzicht van de reconstructie tonen ons relaties tussen de weergegeven structuren (fig. 29 en 30). In vergelijking met het vorige embryo is de ligging van het endolymfatische

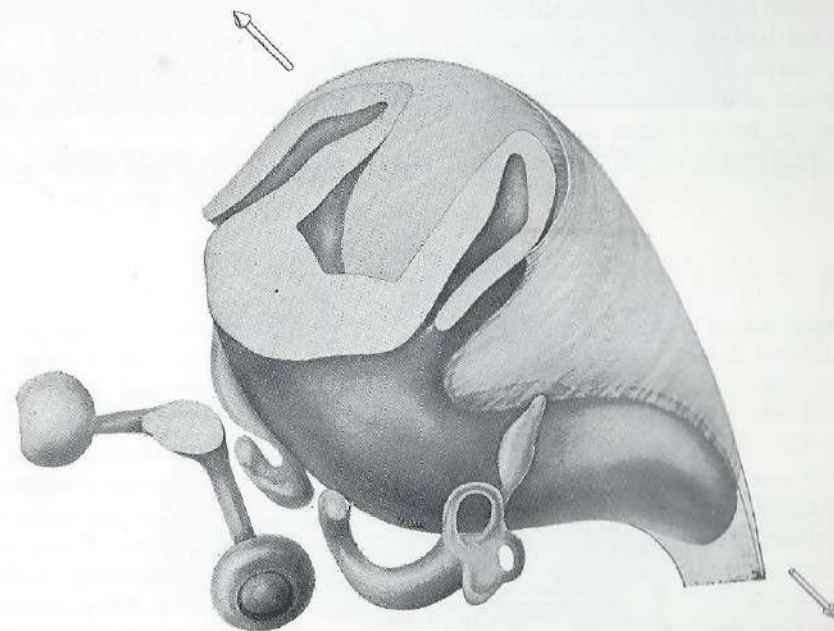


Fig. 29 Tekening van de reconstructie van een gedeelte van het rhombencephalon, de oog- en labyrinaanleg van het embryo van 16 mm k. st. l. Lateraal aanzicht. De pijlen geven weer de cranio-caudale as door het rhombencephalon aan. Vergelijk fig. 26 en 30. (neg. no. 21187; tek. no. 1431; vergr. 21,5 x).

systeem ten opzichte van het rhombencephalon niet noemenswaardig veranderd. Het caudale aanzicht van de reconstructie laat tevens zien hoe het rhombencephalon craniaal van de labyrinaanleg nog verder naar lateraal buigt ter hoogte van de pontine flexuur (fig. 30).

Om de topografische verhoudingen tussen de labyrintaanleg en het cervicale mesenchym te illustreren, werd tevens aan één zijde dit mesenchymgebied (c) gereconstrueerd. In de weinige publicaties over de hersen- en labyrintaanleg in deze stadia van ontwikkeling (Eyrès, 1960; Hamilton c.s., 1957) wordt nergens deze situatie duidelijk getoond. De ductus en saccus endolymphaticus liggen dichtbij het meest laterale deel van de vierde ventrikel. Alleen de saccus en het distale deel van de ductus endolymphaticus liggen in dit stadium nog dicht bij de hersenaanleg, terwijl de rest van de labyrintaanleg omgeven door het gedifferentieerde oorkapselmeseenchym van het myelencephalon gescheiden is door het zgn. cervicale mesenchymgebied.

Het ganglion acustico-faciale, waarin duidelijk het verloop van de elementen van de nervus facialis is te onderkennen, is de enige structuur, die de continuïteit van deze beide mesenchymdifferentiaties verstoort aan de medio-occipitale zijde van het labyrint (m.a.w. de latere porus acusticus internus; fig. 31).

Het distale deel van de saccus endolymphaticus is bij dit embryo duidelijk omgeven door het subectodermale mesenchym en ligt hier dus al tussen de toekomstige hersenvliezen in.

Het distale deel van de saccus loopt meer als in een spleet uit in dit mesenchym,

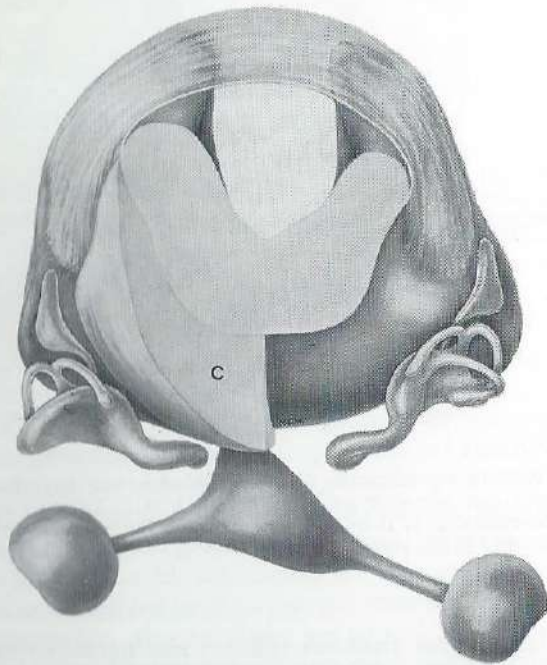


Fig. 30 Tekening van de reconstructie van het embryo van 16 mm k.st.l. Caudaal aanzicht, waarin tevens aan één kant het cervicale mesenchymgebied (c) gedeeltelijk is weergegeven (neg. no. 21189; tek. no. 1433; vergr. 21,5 x).

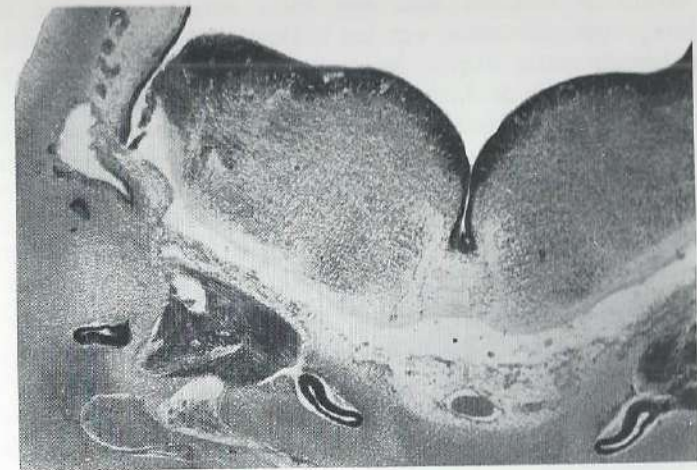


Fig. 31 Coupe van het embryo van 16 mm k.st.l.; het ganglion acusticofaciale en ductus en saccus endolymphaticus liggen dichtbij de wand van het rhombencephalon. (neg. no. 20943, vergr. 17,7 x).

terwijl op enkele plaatsen de wand zelfs opgelost schijnt te zijn in het mesenchym. Meer naar frontaal zijn de kubische cellen van de wand wel te vinden, maar mogelijk ten gevolge van de fixatie van het embryo toont de wand op doorsnede vele uitbochtungen, die een verkleining van het lumen der saccus lijken te veroorzaken (fig. 31). De wand van het distale deel van de ductus is veel strakker van aspect. In de ligging van ductus en saccus zien wij een bocht, die ongeveer op de overgang van beide delen gelegen is. Deze bocht correspondeert duidelijk met de meest fronto-lateraal gelegen ruimte der vierde ventrikel. Door het samenvallen van de wanden van deze ventrikel wordt dit iets meer geaccentueerd dan in werkelijkheid het geval zal zijn.

De halfcirkelvormige kanalen liggen nu grotendeels vrij in het oorkapselmeseenchym. De tegen elkaar aangelegene wanden van het labyrint, die tijdens de vorming der kanalen nog bestaan, zijn voor een belangrijk deel verdwenen. Er is geen speciale rangschikking der cellen meer te onderkennen als teken van de basale membraan van het epitheel, wat betreft het voorste en achterste kanaal. Bij het laterale kanaal vindt men hier nog wel sporen van. De doorsnede van de kanalen is alleen van het deel, dat het verst van het atrium ligt, vrijwel rond. De wand van de kanalen is naar lateraal dikker dan de wand, die aan de zijde van het atrium ligt. Op de overgang van atrium naar ductus cochlearis is in de occipito-mediale wand een brede richel te zien ter plaatse van de latere ductus reunions.

De ductus cochlearis vertoont bijna een halve winding, waarvan de top in craniale richting wijst. De cellen van het oorkapsel-mesenchym liggen rond dit deel van de labyrintaanleg dichter opeen dan elders. Dit oorkapsel-mesenchym ligt ook tussen de top van de ductus cochlearis en het ganglion in. De wand van het deel van de ductus cochlearis dat wel tegen het ganglion acusticum aanligt, vertoont een geringe differentiatie op de plaatsen waar een ingroei van zenuw-elementen verwacht mag worden. Hier liggen de celkernen iets verder van elkaar dan elders in de wand.

Het is opvallend dat het labyrint met oorkapsel lateraal van de clivus tot aan het ectoderm zo'n groot kegervormig gebied over bijna de hele breedte van het embryo inneemt. Een situatie, die zich bij de latere groei aanmerkelijk zal wijzigen.

V. BESPREKING VAN DE WAARNEMINGEN.

In het voorgaande hoofdstuk hebben wij aan de hand van een aantal menselijke embryonen tussen 4 en 17 mm k. st. l. de vroege ontwikkeling in het binnenoorgebied beschreven. Hierbij werd begonnen met het stadium, waarin het oorblaasje zich afsnoert van het ectoderm en een specifieke plaats krijgt lateraal van de hersenaanleg en geëindigd met een embryo van 16 mm k. st. l., waarbij de saccus endolymphaticus zich heeft ontwikkeld en de halfcirkelvormige kanalen goeddeels gevormd zijn. Naast de beschouwing van de zich ontwikkelende structuren in het binnenoorgebied hebben wij mede met behulp van reconstructies de ruimtelijke relaties tussen hersen- en labyrintaanleg in genoemde stadia onderzocht.

Het bleek namelijk bij het literatuuronderzoek, dat weinig vermeld werd over de omgeving van het oorblaasje tijdens de vroege vormontwikkeling. Verschillende auteurs (*Streeter, Anson en Black, Eyriès*) beschrijven uitvoerig de verhouding van het oorblaasje tot het ectoderm van waaruit het gevormd werd en de mogelijke betekenis, die toegekend kan worden aan de rest van de epitheliale streng, die het oorblaasje nog enige tijd fixeert aan het ectoderm. *Streeter* (1905) beschrijft bij een 4,3 mm embryo hoe het oorblaasje dicht tegen de neuraalbuis aanligt en ermee verbonden is via het ganglion acusticum, terwijl het overal omgeven is door mesodermaal weefsel.

Bij de bestudering van onze 4,4 en 5 mm embryonen zijn wij tot een andere conclusie gekomen ten aanzien van de directe omgeving van het oorblaasje. De mediale wand van het blaasje ligt direct na de vorming ervan, ook als de verbinding van het lumen van het blaasje met de buitenwereld nog bestaat, tegen de neuraalbuis aan.

Hierbij heeft een gedeelte van de occipito-mediale wand een direct contact met de buitenwand van het rhombencephalon zonder interpositie van mesenchymcellen. Het rhombencephalon heeft al vroeg een verbreding ter plaatse van de latere rhombencephale flexuur en de wand vertoont craniaal en caudaal hiervan een aantal insnoeringen, die een geleding van dit deel van de hersenaanleg tot stand brengen. De neuromeren of rhombomeren, die zo ontstaan maken het mogelijk om de plaats van het oorblaasje nader aan te geven. Als wij nu van craniaal naar caudaal de rhombomeren nummeren, dan blijkt het oorblaasje tegen de vierde rhombomeer aan te liggen, terwijl het ganglion acustico-faciale lateraal

van de derde rhombomeer ligt. Zolang er rhombomeren gevonden worden, kan men deze situatie onderkennen (tot 6-7 mm k. st. l.). Daarna is er al sprake van de vorming van de rhombencephale flexuur, waartoe het binnenoorgebied langere tijd een topografische relatie behoudt. Deze relatie van het oorblaasje tot in het neuromeren verdeeld rhombencephalon tijdens en direct na het ontstaan van het oorblaasje uit het ectoderm is dus goed aan te geven. De rhombomeren waarvan in de literatuur verschillende betekenissen worden vermeld, vindt men voornamelijk in het myelencephalon, dus caudaal van de rhombencephale flexuur. Als er in het rhombencephalon verschijnselen van mechanische spanning zouden optreden, in verband met de vorming van de flexuur, lijkt het logischer wanneer caudaal en craniaal van de flexuur een gelijk aantal neuromeren gevonden zouden worden. Dit is niet zo en daarom is de suggestie, dat een fundamentele segmentatie van dit deel van de hersenaanleg voorbijgaand optreedt, meer aannemelijk als men de topografie van de labyrintaanleg hierbij beschouwt. Alvorens deze verder te beschrijven willen wij de bevindingen aan het ectoderm en de mesodermale structuren in de omgeving van het oorblaasje bespreken.

Bij het embryo van 4,4 mm k. st. l. zagen wij hoe het oorblaasje als het ware ingeklemd ligt tussen ectoderm en neuraalbuis. In het omringende mesenchym zijn alleen de celverdichtingen van het latere ganglion acustico-faciale te vinden. Het epitheelstrengje zoals wij dat vinden tussen blaasje en ectoderm bij onze embryonen van 4,5 mm en 5 mm k. st. l. is dun en vlak bij het ectoderm breder dan bij het oorblaasje, waar de plaats van afsnoering lijkt te liggen.

Het geheel maakt slechts de indruk een rudimentaire rest te zijn van het proces, waarbij het oorblaasje uit het ectoderm gevormd wordt. Wij menen dat het ook bij iets oudere embryonen nog wel gevonden kan worden, zoals o.a. *Eyriès* en *Anson* beschreven hebben.

Bij onze embryonen van 8 en 11 mm k. st. l. wordt geen rest ervan meer gezien. Maar de betekenis die *Eyriès* c.s. eraan willen verbinden, menen wij te moeten bestrijden. *Anson* en *Black* (1933-1934) vinden bij een embryo van 6,7 mm k. st. l. op de laterale zijde van het endolymfatisch aanhangsel een knopvormige structuur op de overgang van het distale naar middelste derde deel van het aanhangsel en vermelden de groei van het oorblaasje naar frontaal zonder een speciale betekenis aan deze structuur en de rest van het strengje van het ectoderm te hechten. Maar *Eyriès* en zijn medewerkers menen dat bij de ontwikkeling van het endolymfatische systeem in frontale richting de verbinding tussen de occipitale pool van het oorblaasje en ectoderm deze gerichte groei mede zou kunnen bewerkstelligen. Wij menen dat, wanneer het oorblaasje in dezelfde (frontale) richting als de vormverandering van het rhombencephalon uitgroeit, de relatie tot dit deel van de hersenaanleg veel belangrijker lijkt dan een mogelijke topografische verhouding via het epitheelstrengje tot het ectoderm. Des te meer omdat door geen enkele auteur, noch bij ons onderzoek, resten van het strengje bij embryonen van meer dan 6-7 mm k. st. l. gevonden werden.

Al gauw blijkt de eeldichtheid rondom het cochleaire deel het grootst, terwijl lateraal van het vestibulaire deel de oorkapsel dikker is dan aan de mediale zijde (fig. 11, 17 en 18). Wanneer de vorming der halfcirkelvormige kanalen zover is gevorderd dat een deel van de epitheelwanden hiervan gaat verkleven, liggen de kernen van de oorkapselcellen eromheen weer verder uiteen dan in voorgaande stadia.

Een toename van de intercellulaire stof lijkt hierbij het meest waarschijnlijk. Naar lateraal is de oorkapsel goed af te grenzen van de subectodermale mesenchymverdichtingen (fig. 27).

Terugkomend tot een bespreking van de topografische verhoudingen van labyrintaanleg tot het rhombencephalon ten tijde van de vorming van de rhombencephale flexuur, willen wij vooral gebruik maken van de reconstructies, die bij het onderzoek van de embryonen van 4,5, 11, 14 en 16 mm k. st. l. werden vervaardigd (fig. 3, 4, 14, 15, 26, 29 en 30).

Bij het embryo van 4,5 mm k. st. l. zien wij hoe het oorblaasje geheel lateraal van het rhombencephalon ligt, terwijl craniaal ervan de laterale uitbreiding van de rhombencephale ventrikel gevonden wordt (fig. 3 en 4). De rhombomeren maken het mogelijk om de plaats van het oorblaasje ten opzichte van de grootste breedte van het rhombencephalon in dit stadium goed vast te leggen, zoals wij hierboven reeds uitvoeriger beschreven.

De groei van het oorblaasje tot labyrintaanleg, zoals wij die bij het embryo van 11 mm k. st. l. aantreffen, treedt gelijk op met een opmerkelijke vormverandering van het rhombencephalon (fig. 14 en 15).

Het ruitvormige vliezige dak van de rhombencephale ventrikel is met de rest van het rhombencephalon ter plaatse van de flexuur en ook caudaal ervan naar lateraal groter geworden. De labyrintaanleg komt diensgevolge meer frontolateraal van het myelencephalon te liggen.

Het endolymfatische aanhangsel ligt nog geheel lateraal van de vleugelplaat van het rhombencephalon, terwijl het topje ervan reikt tot lateraal van het vliezige dak van de ventrikel (fig. 15).

Deze veranderde topografie is te verklaren door de groei van de cochleaire pool van het oorblaasje naar frontaal en mediaal in combinatie met een uitbreiding van het rhombencephalon naar lateraal ter hoogte van het meest occipitale deel van het oorblaasje. Deze situatie verandert weer enigszins als wij het binnenoorgebied beschouwen bij de embryonen van 14 en 16 mm k. st. l. Hier zijn de cochleaire delen van de labyrintaanleg frontaal van het sterk verbrede rhombencephalon vrij dicht naar elkaar toegegroeid en naar craniaal omgebogen (fig. 29). Het topje van de saccus endolymphaticus ligt nog lateraal van het dak van de rhombencephale ventrikel. Behalve de saccus ligt de rest van de labyrintaanleg nu verder van de bodemplaat van het rhombencephalon af door interpositie van het zogenaamde cervicale mesenchymgebied, dat naar caudaal de ruimte van de cervicale flexuur aan de frontale zijde grotendeels inneemt. Duidelijk is bij vergelijking van fig. 15 en 30 te zien hoe de ligging van de labyrintaanleg van het

11 tot 16 mm stadium van situatie veranderd is, min of meer afhankelijk van de ligging van de bodemplaat van het rhombencephalon. Hierbij zien wij dus hoe de grootste lengtes van het oorblaasje bij het embryo van 4,5 mm k. st. 1. min of meer in het sagittale vlak ligt, terwijl de as door het cochleaire en vestibulaire deel van het embryo van 16 mm k. st. 1. min of meer in het frontale vlak is komen te liggen.

Door deze bevindingen kunnen wij de vormontwikkeling en de ligging van de labyrintaanleg in het kopgebied niet los zien van de vormveranderingen van het rhombencephalon in de buurt van de rhombencephale flexuur. Dit is tot op zekere hoogte dezelfde conclusie, die resulteerde uit het onderzoek van Eyriès e.s. (1960), die ons inziens evenwel onvoldoende aandacht gaven aan de laterale uitbreiding van het rhombencephalon en de vorming van de flexuur in dit deel van de hersenaanleg in de door ons bestudeerde stadia van ontwikkeling.

De intrekking van het ectoderm ter plaatse van het epitheelstrengetje, kort nadat het oorblaasje is gevormd, werd door Perovic en Aust (1915) al duidelijk aangegeven. Bij onze embryonen van 4,4 tot 5 mm werd dit verschijnsel ook gevonden, terwijl bij de oudere embryonen, het strengetje en de intrekking verdwenen waren. Beide structuren lijken dus met elkaar in verband te staan. Direct nadat het epitheelstrengetje het contact met de wand van het oorblaasje heeft verloren en eigenlijk ook al in vroeger stadia treedt een toename van het mesenchymale weefsel lateraal van het oorblaasje op.

De afstand van het ectoderm tot de wand van het blaasje, die kort na de sluiting van het oorblaasje nog zeer gering was, wordt snel groter door deze mesodermale activiteit. Het epitheelstrengetje werkt dit tegen en trekt daardoor het dunwandige ectoderm eerder naar mediaal dan dat een verplaatsing van het oorblaasje naar lateraal zou kunnen optreden. Dit kan gezien worden als een late fase van het afsnoeringsproces van het oorblaasje van het ectoderm.

Het begin van de verdichting van het oorkapselmesenchym kan vrij nauwkeurig worden aangegeven. Bij het embryo van 5 mm k. st. 1. vinden wij nog slechts een iets meer gerichte rangschikking van de kernen der mesenchymcellen, terwijl van een toename van de dichtheid van het mesenchym in vergelijking met het overige pericephale mesenchym nog nauwelijks gesproken kan worden. De enige weefselverdichtingen in de directe omgeving van het oorblaasje worden gevormd door de aanleg van de ganglia der hersenzenuwen. Heel anders is deze situatie geworden bij het embryo van 8 mm k. st. 1. Hier vinden wij voor het eerst een oorkapsel met als voornaamste kenmerk van het oorkapselmesenchym celkernen, die rondom het vestibulaire en cochleaire deel van de labyrintaanleg dicht op elkaar liggen, waardoor duidelijk een nieuwe omgeving voor het labyrint ontstaat met uitsluiting van het endolymfatische aanhangsel.

Men zou zich kunnen afvragen in hoeverre de plaats van het gehoororgaan in de door ons onderzochte vroege stadia van ontwikkeling mede bepalend is voor de vorm en ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel of ectoderm. Daarbij bezinnen wij ons dan op een ruimtelijke functie van de labyrintaanleg als epitheliale

structuur zonder de latere functie erbij te betrekken. Direct nadat het oorblaasje is ontstaan, ligt het lateraal van de neuralebuis zowel tegen de wand van het rhombencephalon als tegen het ectoderm aan in het mesenchym rond de hersenaanleg.

In hierop volgende stadia ontstaan de laterale uitstulpingen van de wand van het rhombencephalon onmiddellijk craniaal van de oorblaasjes (embryo van 4,5 mm k. st. 1.; fig. 4). Dan komt het oorblaasje te liggen in het meest craniale gedeelte van het mesenchymgebied, dat lateraal van het myelencephalon aanwezig is en waarin de verschillende groepen van praeganglioncellen zich aftekenen.

Het ectoderm vormt hiervan de laterale begrenzing, terwijl de medio-laterale afstand van ectoderm tot de wand van de hersenaanleg mede bepaald lijkt door de laterale uitbreiding van het rhombencephalon en het oorblaasje. In latere stadia van ontwikkeling, wanneer de laterale en frontale uitbocht van het rhombencephalon de flexuur in dit deel van de neuralebuis gaan vormen, zien wij hoe de groei van het oorblaasje in fronto-mediale richting plaats vindt en de ovale vorm gauw verandert in een licht gebogen langgerekte opbouw van de verschillende delen van de labyrintaanleg (fig. 16), waarvan de mediale wand in hoge mate evenwijdig verloopt met de laterale wand van het myelencephalon. Bij de hier geschetste ruimtelijke relaties in het binnenoorgebied en zeker in de stadia van ontwikkeling, waarin het door ons aangegeven cervicale mesenchymgebied wordt gevonden, grenzend aan de oorkapsel, zijn wij van mening, dat de rol, die de ontwikkeling van het labyrint speelt bij de vormontwikkeling van de hersenaanleg bijzonder moeilijk valt te peilen. Wanneer wij hierbij de gegevens uit de experimentele embryologie betrekken, moet opgemerkt worden, dat na het weghalen van een oorblaasje geen duidelijke verandering van de ontwikkeling van de hersenaanleg optreedt. Voordat het oorblaasje gevormd is, kan een dergelijk experiment niet met enig resultaat uitgevoerd worden en ook langs deze weg kan dus geen indruk omtrent een invloed van het ontstaan van het oorblaasje op het nabijgelegen rhombencephalon en de omgevende mesodermale structuren worden verkregen.

Als wij het vestibulaire deel en het endolymfatisch aanhangsel bij onze embryonen van 11 en 13 mm k. st. 1. vergelijken dan vallen verschillende vormveranderingen op. Bij het 11 mm embryo zien wij een spits toelopend endolymfatisch aanhangsel waar nog geen zakvormige verwijding van het distale deel bij te vinden is. De omgeving bestaat uit vaatrijk, celarm mesenchym, terwijl dicht bij de overgang van het aanhangsel naar het vestibulaire deel de cellen van het oorkapselmesenchym gevonden worden. Ditzelfde gebied bij het embryo van 13 mm k. st. 1. geeft een opmerkelijke vormverandering te zien. De saccus endolymphaticus is hier ontstaan ten koste van de dikte van de wand van het aanhangsel met uitsluiting van het gedeelte dat vlak bij de inmonding in het vestibulaire deel van het labyrint gelegen is. Dit is de ductus endolymphaticus. Deze vormverandering wordt niet vanuit de wand van het aanhangsel of vanuit het omliggende mesenchym tot stand gebracht. Het meest waarschijnlijk is ons inziens hierbij

een toename van de hoeveelheid embryonale endolymfe, die een volumevergroting van het endolymfatisch aanhangsel ten gevolge heeft. Het omliggende celarme mesenchym lijkt bij de vormverandering van deze epitheliale structuur geen rol van betekenis te spelen.

De toename van de endolymfe in het endolymfatische systeem kan tot stand komen door vergrote productie of opname van vloeistof uit de directe omgeving door actieve resorptie door de cellen van de wand van het labrynt. Electronenmicroscopisch onderzoek van het labrynt in deze vroege stadia van ontwikkeling, dat een bijdrage zou kunnen leveren tot deze problematiek, is ons niet bekend. Het lijkt het meest eenvoudig om aan te nemen dat tijdens de groei van het oorblaasje een gelijkmatige productie of vermeerdering van de embryonale endolymfe plaats vindt. Hierbij zal zeker een beperkte permeabiliteit van de endolymfe door de wand van het labrynt aanwezig zijn, want anders kan zo'n blaasvormige structuur ons inziens te midden van celrijk mesenchym minder goed blijven bestaan. Dat een verwijding van een deel van het labrynt die in korte tijd ontstaat, door een voorbijgaande vermeerdering van de endolymfeproductie tot stand komt, is moeilijk te bewijzen.

Alleen biometrische studies zouden hier opheldering kunnen brengen, maar zoals wij bij de beschrijving der embryonen al eerder opgemerkt hebben, treden in het gebied van de vierde ventrikel bij de bewerking van de embryonen tot gesneden coupes artefacten op.

Hierdoor wordt ook de vorm van de saccus vaak aangetast, zodat een redenatie op basis van volumemetingen niet meer exact kan zijn.

Het biometrische onderzoek van Eyriès, Perlès en Pineau (1960) geeft over deze stadia onvoldoende gegevens.

Een andere mogelijkheid is dat de vergroting van het ene deel van het labrynt omstreeks het 10 mm stadium gelijktijdig optreedt en mede tot stand gebracht wordt door een verkleining van het volume van een ander deel ervan.

Bij de vorming van de halfcirkelvormige kanalen hebben wij gezien hoe de richels als voorstadia der kanalen gevormd worden in de wand van het vestibulaire deel van het verlengde oorblaasje.

Deze richels groeien in het oorkapselmesenchym, terwijl de tussengelegen wanden van het vestibulaire deel dunner worden. Deze wanden worden vrijwel gelijktijd door het oorkapselmesenchym in het lumen van het labrynt geduwd, waardoor nog duidelijker de vorm en richting van de toekomstige kanalen tot uiting komt. Dit laatste proces kan gezien worden als een volumevermindering van het vestibulaire deel van het labrynt. De wijze waarop deze wanden door het oorkapselmesenchym ingestulpt worden, is goed te zien bij het sagittaal gesneden embryo van 13 mm k. st. l. Het is mogelijk om hierbij te veronderstellen dat de vorming alleen tot stand komt door een uitgroei van de epitheliale richels. Dit zou als gevolg hebben dat de wanden van het vestibulaire deel van het oorblaasje uitgespannen zouden worden tussen de mediale wand ervan en de drie richels die in verschillende vlakken liggen, die niet evenwijdig met elkaar lopen. Zou

geen mesenchymale activiteit hierbij optreden, dan lijkt het zeer onwaarschijnlijk dat de dunne wanden van het vestibulaire deel elkaar zullen bereiken, waarna door zogenaamde absorptie van het epitheel de uiteindelijke halfcirkelvormige kanalen ontstaan.

Het gelijktijdig optreden van deze vormveranderingen is door Streeter in zijn latere publicaties over de ontwikkeling van het labrynt ook weergegeven, maar niet met elkaar in verband gebracht. In zijn vroegere publicaties vinden wij geen duidelijk beeld van de saccus endolymphaticus in deze stadia. Deze wordt meestal te klein weergegeven. Nergens heeft hij evenwel de verschillen in dichtheid van het mesenchym van de oorkapsel en rondom de hersenaanleg aangegeven.

Wij menen nu dat wanneer de gegevens van de directe omgeving bij de vormontwikkeling van het labrynt betrokken worden, een duidelijk verband aangegeven kan worden tussen de vorming van de halfcirkelvormige kanalen en de opzwellling van het distale deel van het endolymfatisch aanhangsel tot saccus.

Met opzet hebben wij niet het begrip endolymfatische druk hier willen noemen, zoals dit in de postnatale situatie vooral bij pathologie van het binnenoer een rol speelt. Wel kan men in dit evenwicht van volumina van de verschillende delen van het labrynt, waarbij een hoeveelheid endolymfe in het buiten de oorkapsel gelegen deel van het endolymfatische systeem terecht komt door een binnen de oorkapsel optredende verandering in structuur, een aanduiding van een der latere functies van de saccus endolymphaticus zien.

VI. HET BINNENOORGEBIED BIJ RATTENEMBRYONEN VAN 15 DAGEN.

Bij de bestudering van menselijke embryonen hebben wij meerdere keren te maken gehad met artefacten in het gebied rond het rhombencephalon. Het samenvallen van de wanden van de vierde ventrikel tijdens de fixatie der embryonen was hiervan meestal de oorzaak.

Slechts bij enkele embryonen hebben wij een situatie in dit gebied gevonden, waarvan aangenomen kon worden dat de juiste verhoudingen gehandhaafd waren, waardoor in het bijzonder een goede indruk van de vorm van de saccus endolymphaticus verkregen kon worden. Zoals vaak bij een embryologisch onderzoek gebeurt, ontstaat dan de behoefte om bij een vergelijkbare diersoort het betreffende gebied te gaan bestuderen ten dele om de artefacten van de moeilijk te verkrijgen menselijke embryonen uit de weg te gaan. Bij ons onderzoek is dit eveneens het geval geweest en om ratten- en muizenembryonen hierbij te betrekken was zelfs min of meer gewenst. Immers, het onderzoek van menselijke embryonen was gericht op mogelijke mechanismen, die ten grondslag kunnen liggen aan de vroege ontwikkeling van het labrynt.

Daarnaast vindt men in de literatuur bij de beschrijving van congenitale afwijkingen in het binnenoorgebied, vrijwel altijd een beschouwing, die de bevindingen bij de muizen en rattenstammen met genetisch bepaalde teratologie van het binnenoor als vergelijkende toestanden erbij betreft. Overigens is ons gebleken, dat ten aanzien van de normale vroege ontwikkeling van het labrynt bij knaagdieren weinig publikaties verschenen zijn en dat vergelijkende studies zeldzaam zijn. In het artikel van Anson (1934) over de ontwikkeling van de ductus endolymphaticus bij enkele zoogdieren, wordt onvoldoende informatie gegeven over de labryntaanleg van de cavia en de rat.

Hernwig (1944) daarentegen toonde bij haar beschrijving van het binnenoorgebied van de Kreislermuizen herhaald coupes van normale muizenembryonen ter vergelijking. Het verloop van de normale ontwikkeling in dit gebied geeft zij evenwel onvoldoende weer.

Ter oriëntatie werd in de verzameling ratten- en muizenembryonen, die aanwezig is in het preparatenarchief van het Anatomisch-Embryologisch Laboratorium te Leiden, de ontwikkeling van het labrynt bij deze dieren bestudeerd. Hierbij kregen we de indruk, dat men in principe mag spreken van een-

zelfde vormontwikkeling van het endolymfatische systeem als bij de mens. De stadia van ontwikkeling, die wij bij onze menselijke embryonen hebben onderzocht, werden bij de rat gevonden bij embryonen van ongeveer 12 tot 16 dagen. Maar ten aanzien van de samenstelling van de diverse onderdelen van het zich ontwikkelende labrynt, de verhouding tot de directe omgeving alsook de verhouding van de diverse delen van het labrynt ten opzichte van elkaar zijn verschillpunten op te merken.

Nadat het oorblaasje is ontstaan, treedt als bij de menselijke embryonen de lengtegroei op, die echter minder relatie lijkt te vertonen met de ontwikkeling van het rhombencephalon. De wand van de labryntaanleg van de rat lijkt in de hieropvolgende stadia dikker en de gehele opbouw wat plomper van aspect, alhoewel dezelfde onderverdeling als bij de menselijke labryntaanleg al gauw goed te onderscheiden is.

Daarom menen wij dat de bestudering van de vroege ontwikkeling van het binnenoorgebied bij de knaagdieren een aparte studie zou kunnen worden, waarbij in ieder stadium van de vormontwikkeling een nauwgezette vergelijking met menselijke embryonen gemaakt moet worden.

Toch is er een facet van de ontwikkeling van het labrynt bij de rat, dat ons bijzonder heeft beziggehouden. Uit de gegevens der experimentele embryologie en pathologie hebben wij in onze literatuurstudie het een en ander vermeld over het belang van een normaal ontwikkeld endolymfatisch aanhangsel. Er is evenwel een onderscheid te maken tussen de ontwikkeling van het labrynt nadat de saccus gevormd is en de ontwikkeling tijdens de vorming van de saccus uit het endolymfatisch aanhangsel. Dit vraagt echter om een nauwkeurige definitie van hetgeen men verstaat onder de saccus endolymphaticus tijdens de vormontwikkeling van het endolymfatische systeem.

Bij de menselijke embryonen hebben wij aan de hand van de beschrijving van de opbouw en omgeving van de saccus hiervan iets kunnen vastleggen. Het leek ons nu van belang om ook bij de rat een oriënterend onderzoek te doen om na te gaan of er van eenzelfde saccusvorming sprake is. Hiervoor hebben wij twee in seriecoupes gesneden rattenembryonen van 15 dagen genomen. De snijrichtingen ervan waren sagittaal en transversaal (resp. serie 1 en 2). Wij hebben hierbij bewust gekozen een stadium waarin de saccus endolymphaticus wel, maar de halfcirkelvormige kanalen nog niet volledig gevormd zijn.

De vorm van het labrynt van onze rattenembryonen van 15 dagen komt min of meer overeen met die van een menselijk embryo van 15 mm kopstuitlengte. De ligging ten opzichte van het myelencephalon en de brugkromming zijn eveneens goed vergelijkbaar. Alvorens de punten van overeenkomst en verschil nader te omschrijven, zullen wij eerst een gerichte beschrijving van het binnenoorgebied geven.

Serie 1 (sagittale snijrichting).

In de coupes die de meest laterale delen van de labryntaanleg getroffen hebben,

vindt men delen van het voorste en laterale halfcirkelvormige kanaal. Craniaal en occipitaal hiervan wordt nog niet het myelencephalon aangetroffen, maar in plaats daarvan het gebied van losmazig mesenchym dat lateraal van de de hersenaanleg gelegen is.

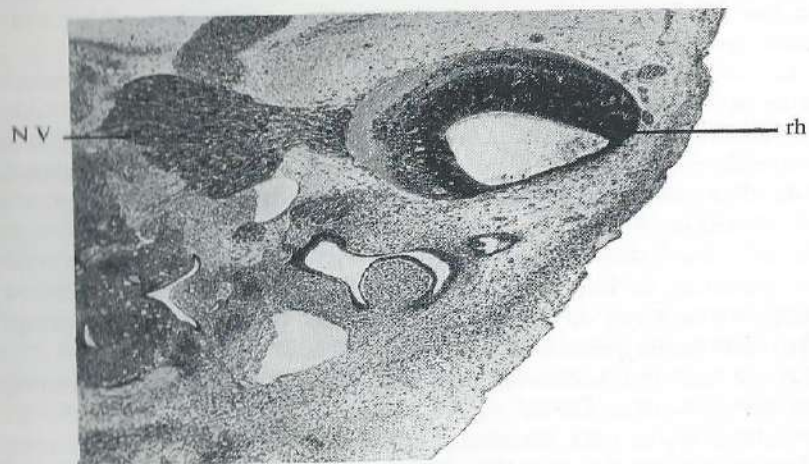


Fig. 32 Sagittale coupe van het binnenoorgebied van het rattenembryo van 15 dagen. (neg. no. 20944, vergr. 17,7 x)
rh = rhombencephalon
NV = ganglion Gasseri

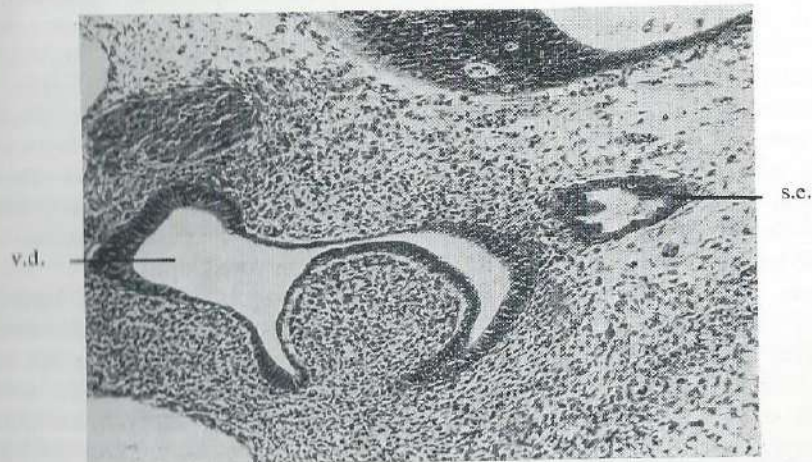


Fig. 33 Detail van fig. 32. De aanleg der halfcirkelvormige kanalen en de saccus endolymphaticus. (neg. no. 20946, vergr. 87 x)
s.e. = saccus endolymphaticus
v.d. = vestibulaire deel

De oorkapsel, die vooral rond de epitheelwand van de kanalen vrij dicht aan-eenliggende cellen bevat, gaat naar occipitaal zonder duidelijke grens over in de naar craniaal doorlopende rand van subectodermale mesenchymverdichting. Caudaal en frontaal wordt de grens van de oorkapsel gevormd door een der grote veneuze sinussen van de latere hersenbasis, die naar frontaal tegen het ganglion van de nervus trigeminus aanligt. De wand van deze vaten is zeer dun en bestaat uit platte jonge endotheelcellen met langgerekte, lichtgekleurde kernen. Deze sinus scheidt het meest laterale deel van de labyrintaanleg van de laterale uitstulping van de recessus tubotympanicus.

De ontwikkeling van de voorste en achterste halfcirkelvormige kanalen is zover voortgeschreden dat men al rondlopende kanalen kan zien in tegenstelling tot de kamachtige uitstulping van het horizontale of laterale kanaal (fig. 32-34). De naar het atrium gekeerde zijde van vooral het achterste kanaal toont nog de tekenen van het proces, waarbij in voorgaande stadia de epitheelwanden tegen elkaar aan kwamen te liggen en door het oorkapselmeseenchym geabsorbeerd werden. Hierin is in het vlak der kanalen nog aan de rangschikking van cellen te zien waar de basale membraan van de epitheelwanden heeft gelegen of mogelijk nog aanwezig is in deze stadia. Deze naar het atrium gekeerde wand van het achterste kanaal bestaat voornamelijk uit één laag, hoog cilindrische cellen, terwijl in de absorptieranden geen opening van betekenis of een verdikking van de wand gezien wordt.

Van de uiterste randen van dit kanaal is de wand wel verdikt en bestaat uit gemiddeld twee cellagen. Dicht bij de plaats waar het crus commune van het voorste en achterste kanaal in het atrium uitmondt is deze rand het meest verdikt en liggen de grote spoelvormige kernen dicht naast elkaar. In het oorkapselmeseenchym, dat hiertegen aanligt, liggen evenwijdig verlopende zenuwvezels, die tot in de wand van het kanaal lopen. Dicht hierbij ziet men ook een dergelijke opbouw van het frontale deel van het laterale kanaal met de lichtgekleurde vezels tussen de mesenchymcellen. Wij hebben hier te maken met de vroege zenuwverzorging van de voorstadia van twee van de drie ampullae.

Als wij nu de op elkaar volgende coupes naar mediaal vervolgen, dan wordt eerst het laterale deel van het rhombencephalon gevonden en nog meer naar mediaal de top van het endolymfatische aanhangsel.

In de coupes waar dit laatste nog niet gevonden wordt, zien wij het volgende. Cranio-occipitaal wordt een doorsnede van het voorste kanaal en frontaal het laterale gedeelte van het vestibulaire deel met een uitbocht van het horizontale kanaal naar occipitaal aangetroffen binnen de oorkapsel. De grenzen hiervan zijn ook anders geworden. De veneuze sinus tussen binnen- en middenoorgebied bestaat hier uit twee delen, met de nervus facialis daartussen gelegen. In dit caudale en frontale gedeelte is de grootste celdichtheid van het oorkapselmeseenchym. De wand van het hierbij gelegen atrium is vrij dik en bevat twee tot vier kernlagen. De cranio-mediale wand gaat vrij abrupt, de caudo-laterale wand geleidelijk over in het meer dunwandige gedeelte der halfcirkelvormige kana-

ten. Tussen de oorkapselcellen zien wij lichtgekleurde zenuwvezels naar het dikwandige deel van het atrium lopen ter plaatse van de iets naar het lumen gekeerde bocht in de wand.

Tussen de doorsnede van het achterste kanaal en het atrium zijn nog sporen te zien van de absorptie van de wanden van dit kanaal tijdens de vorming. In enkele coupes lijkt het of in het oorkapselgebied wat occipito-lateraal hiervan ligt, de celkernen dichter op elkaar liggen en anders gerangschikt zijn dan fronto-mediaal ervan.

Dit laatste gebied gaat over in een ruimte van losmazig mesenchym rond de hersenaanleg. Hierin ligt dicht bij de craniale begrenzing van de oorkapsel de wortel van de nervus trigeminus, die uit het dikwandige deel van het rhombencephalon komt en naar het grote ganglion Gasseri gaat. In het pericephale mesenchym is veel vroege vaatvorming aanwezig, in de oorkapsel worden geen vaatjes gezien.

Opvallend is de gelijkenis tussen de vorm en dikte van de frontale en occipitale randen van de recessus tubotympanicus en van de richel van het horizontale kanaal.

Wanneer wij hierbij evenals bij de beschrijving van de menselijke embryonen weer de bevindingen van Goedbloed (1960) betrekken, die vond dat de uitgroei van de epitheelranden in het middenoorgebied enkele grensvlakken, die in het omliggende mesenchym gevonden worden, volgt, dan moeten wij constateren dat, hoewel het aspect van de epitheelranden van de kanalen aanleg en in het middenoorgebied overeenkomt, in het oorkapselmesenchym bij de rat in dit stadium geen grensvlakken worden gevonden, die op eenzelfde mechanisme van ontwikkeling zouden kunnen wijzen.

De saccus endolymphaticus wordt tangentieel aangesneden in de nog meer naar mediaal gelegen coupes (fig. 33). Hierin worden ook het voorste halfcirkelvormige kanaal, de hoge richel van het horizontale kanaal en een groter gedeelte van het atrium gevonden.

Voorts worden in het fronto-craniale deel van de oorkapsel cellen van het ganglion acusticum met zenuwuitlopers naar het myelencephalon en de dikste delen van de wand van het labrynt gezien.

Frontaal hiervan ligt het kleine ganglion van de nervus facialis.

Tussen beide ganglia en het ganglion Gasseri ligt een veneuze sinus. Occipitaal hiervan staat de oorkapsel via een ruimte van sterke mesenchymverdichtingen in verbinding met het middenoorgebied.

De saccus endolymphaticus ligt in het gebied van losmazig vaatrijk mesenchym dat tussen het ectoderm met subectodermale mesenchymverdichting en het rhombencephalon gelegen is. In de sagittale coupes voornamelijk ter hoogte van de vrij directe overgang van het dunne dak van de vierde ventrikel in de dikke wand van het rhombencephalon. Tussen de frontale wand van de saccus en het achterste kanaal van het labrynt ligt een gebied van dicht op elkaar liggende cellen van de oorkapsel, terwijl deze rondom deze plaats vrij dun is

en geleidelijk overgaat in de celarmere aangrenzende mesenchymgebieden. De wand van de saccus bestaat voornamelijk uit een laag kubische cellen met vrij grote ronde tot ovale celkernen, die iets lichter gekleurd zijn dan de kernen elders in de wand van de labryntaanleg.

De rangschikking der cellen en kernen is onregelmatig, terwijl sommige kernen in het lumen van de saccus uitpuilen. Op doorsnede is de grootte van het lumen van de saccus vergelijkbaar met die van de halfcirkelvormige kanalen. De vorm van de saccus is niet goed te beoordelen bij deze snijrichting van de coupes. Over vrijwel de gehele lengte ligt de saccus in het grensgebied van de overgang van het cranio-occipitale gedeelte van het oorkapselmesenchym naar het losmazige mesenchym rond de hersenaanleg.

Alleen het uiterste topje loopt iets uit in dit laatste mesenchymgebied tot dicht bij de rand van subectodermale mesenchym verdichting.

De overgang van saccus naar ductus endolymphaticus is alleen te zien als een vernauwing van het lumen.

Het lumen van de ductus is op doorsnede nog kleiner dan de gemiddelde diameter van cellen in de wand.

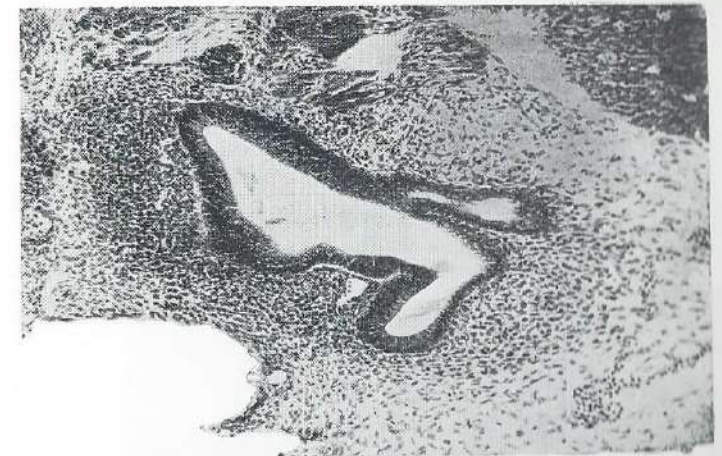


Fig. 34 Sagittale coupe van het rattenembryo van 15 dagen. Overgang van ductus endolymphaticus in atrium van het labrynt. (neg. no. 20945, vergr. 87 x).

De ductus is kort en ligt bijna tegen de wand van het vestibulaire deel van het atrium aan. Via een flauwe bocht en een opening, die weer veel wijder is dan het lumen van de ductus, mondt deze in het atrium uit.

De wand van de labryntaanleg, die frontaal van de inmondingsplaats van de ductus gevonden wordt, behoort toe aan de latere sacculus en de ductus cochlearis (fig. 34). Deze is overal dikker dan elders in het labrynt en bestaat voornamelijk

uit 2 tot 3 cellagen. De kernen liggen voor het merendeel dicht bij de oorkapsel dan bij het lumen.

Het cytoplasma van de cellen vertoont op enkele plaatsen wat ophelderingen. Het cochleaire deel van het labyrint maakt vanuit het atrium een bocht naar mediaal en craniaal, hetgeen het begin van de spiraalgroei is. Frontaal van de distale cochlea-bocht ligt een gebied van de oorkapsel, waarin de celkernen zeer dicht naast elkaar gerangschikt zijn. Het gaat vrij abrupt over in een ruimte van losmazig mesenchym dat tegen de dunne occipitale wand van de recessus tubo-tympanicus aanligt. Bij de meest centrifugale rand van de ductus cochlearis is in de oorkapsel erg smal. Tegen de binnenwand van de ductus cochlearis is in het oorkapselmeseenchym over vrijwel de gehele wand vaatvorming te zien. Caudaal van de basale cochleawinding loopt de nervus vagus, die twee ophopingen van ganglioncellen vertoont, distaal en proximaal van de labyrintaanleg. Tussen de oorkapsel en het rhombencephalon ligt nog maar een smalle strook losmazig vaatrijk mesenchym. De punt van de ductus cochlearis komt dus dicht bij het dieptepunt van de rhombencephale flexuur te liggen.

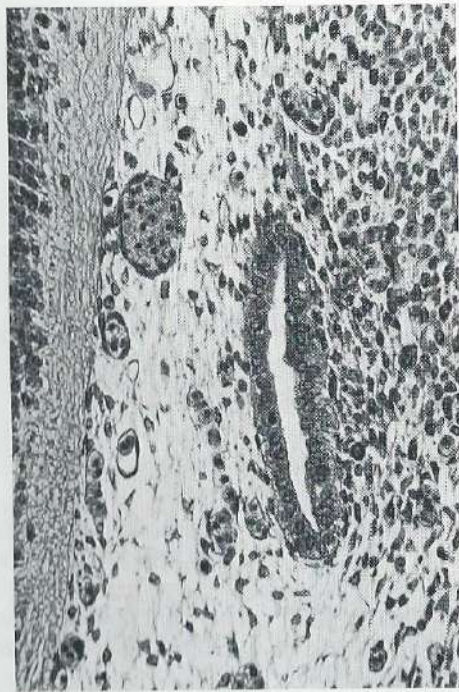


Fig. 35 Coupe van het transversaal gesneden rattenembryo van 15 dagen. De saccus endolymphaticus op de overgang van het oorkapselmeseenchym en het celarme mesenchym rondom de hersenaanleg. (neg. no. 20947, vergr. 215 x).

Serie 2 (transversale snijrichting)

In de coupes van het transversaal gesneden embryo kunnen wij nog aanvullende gegevens verzamelen over de vorm van de saccus endolymphaticus en de ligging ten opzichte van de omgeving. Het grootste deel van de saccus grenst aan de laterale wand van het oorkapselmeseenchym, waarin vooral tussen de saccus en het achterste halfeirkelvormige kanaal de cellen dicht tegen elkaar aan liggen. Aan de saccus is in de transversale doorsnede alleen een laterale en mediale wand te onderscheiden, waarvan de laatste min of meer evenwijdig loopt met de vleugelplaat van het myelencephalon. Ertussen ligt losmazig vaatrijk mesenchym. Het meest occipitale deel van de saccus ligt met zijn laterale wand tegen het gebied van subectodermale mesenchymverdichting (fig. 35). De saccus reikt tot net onder de rand waar de vleugelplaat overgaat in het vliezige dak van de rhombencephale ventrikel, waar hij spits eindigt, zonder dat naar het ectoderm lopende epitheliale structuren gezien worden. De wand van de saccus bestaat

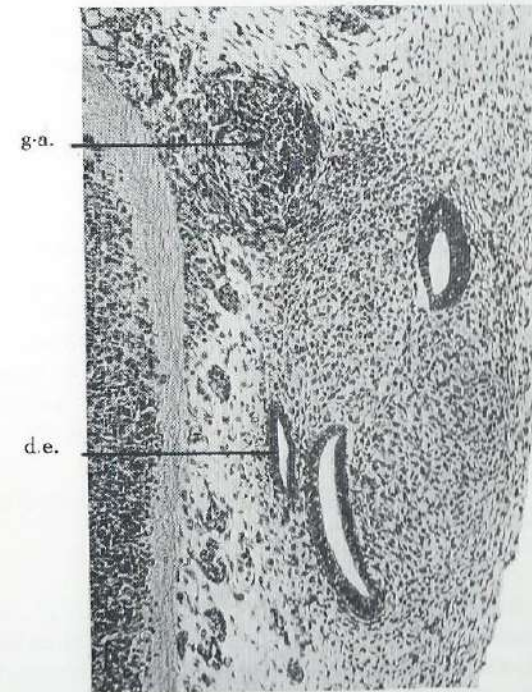


Fig. 36 Coupe van het transversaal gesneden rattenembryo van 15 dagen. Aanleg der halfeirkelvormige kanalen en ductus endolymphaticus (neg. no. 20949, vergr. 87 x).
d.e. = ductus endolymphaticus
g.a. = ganglion acousticum

overal uit één laag epitheliale cellen, die minder regelmatig gerangschikt zijn dan in de wand van de andere delen van het labrynt. De overgang van de saccus naar de ductus endolymphaticus is in deze coupes minder goed te constateren dan in de sagittale en komt alleen tot uiting in een verkleuring van het lumen in de doorsnede. De celwand lijkt iets dunner dan van de saccus. Het celtype is gelijk. De plaatsen van absorptie van de wanden van de halfcirkelvormige kanalen hebben in deze coupes een typisch aspect. Hoewel het volgende beeld als een

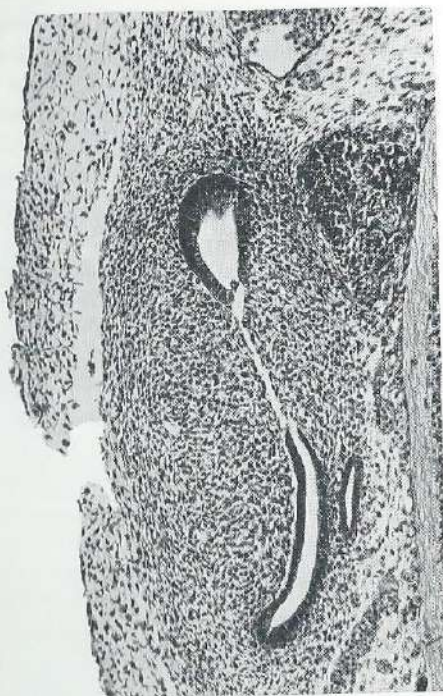


Fig. 37 Als fig. 36. De wand van de aanleg der kanalen vertoont een defect ter plaatse van de zgn. absorptieranden (neg. no. 20948, vergr. 87 x).

artefact aandoet, willen wij toch het vermelden. Het lumen van de richel van het achterste en voorste kanaal is enigszins blijven bestaan zonder dat er nog epitheliale cellen van het labrynt aanwezig zijn (fig. 36 en 37). Waar de wanden van de kanalen weer beginnen, zien wij hoe op vele plaatsen een uiteenwijken van de epitheelcellen opgetreden is.

Hierdoor staat het lumen van de labryntaanleg dan in verbinding met de intercellulaire ruimten van de oorkapsel. Dit zou overeen komen met een reeds uit

de literatuur bekende stelling t.a.v. de vorming van de halfcirkelvormige kanalen. Het open blijven van de epitheelwand zou van belang kunnen zijn voor het proces, waarbij endolympe weg zou kunnen vloeien ter compensatie van de ruimte, die door het oorkapselmeseenchym bij de vorming der kanalen werd ingenomen. Wij hebben deze openingen evenwel niet kunnen vinden bij het sagittale gesneden rattenembryo van dezelfde leeftijd. De meest waarschijnlijke conclusie moet dan ook zijn, dat het beschreven verschijnsel op artefacten berust, hoewel deze in en om het binnenoorgebied verder weinig worden gezien.

Wanneer wij nu aan dit oriënterend onderzoek van het binnenoorgebied bij deze rattenembryonen een conclusie willen verbinden, dan zijn de volgende opmerkingen vermeldenswaard.

Men krijgt de indruk dat de samenhang tussen de ontwikkeling van de halfcirkelvormige kanalen en de saccus endolymphaticus die ook bij de rat nagenoeg gelijktijdig optreden, niet zo op de voorgrond treedt als bij de mens. Bij de beschreven embryonen van 15 dagen en ook bij jongere en oudere embryonen van de rat uit het Leidsche preparatenarchief, toont de saccus nadat deze als een der twee delen van het endolymfatisch aanhangsel te onderscheiden is, een meer rudimentair aspect. Dit komt in de eerste plaats tot uiting in de vorm. Voorts zijn t.a.v. de afmetingen in vergelijking tot de rest van het labrynt en de samenstelling van de wand verschilpunten op te merken. De ductus endolymphaticus bij de rat is kort en heeft een nauw lumen, hetgeen, afgezien van de samenstelling van de wand, gelijkenis vertoont met de ductus bij menselijke embryonen van dezelfde stadia van ontwikkeling.

De trompetvormige verwijding van de ductus, die bij de mens ongeveer de proximale helft van de saccus vormt, wordt niet gezien.

De wand van de saccus heeft vrijwel overal dezelfde cellen, die rommelig gerangschikt zijn. Men krijgt hierdoor geenszins het opgeblazen beeld dat de menselijke saccus endolymphaticus vertoont kort na zijn vorming. Nu hebben wij herhaalde malen opgemerkt dat artefacten in het gebied van de vierde ventrikel vaak optreden ten gevolge van de fixatie van het embryo. Wij menen dat bij de beschreven rattenembryonen hier weinig van gezien wordt. Vooral het gebied waarin de saccus endolymphaticus ligt, is eigenlijk niet gedeformeerd, temeer omdat het vliezige dak van de vierde ventrikel hier bijna niet aan grenst. Voorzover dit vergeleken kan worden lijkt de ruimte der rhombencephale ventrikel in verhouding tot de hersenaanleg kleiner dan bij de mens.

Aansluitend op de opmerkingen, die wij in het vorige hoofdstuk over de vorming van de saccus endolymphaticus en de mogelijke samenhang, die er kan bestaan tussen de vorming van de saccus en de halfcirkelvormige kanalen, hebben gemaakt, vinden wij bij de rat een anders gevormde saccus ten tijde van de ontwikkeling der kanalen. Het lumen van de saccus is dusdanig klein in vergelijking met de rest van het labrynt, dat wij er niet die betekenis in de verdeling der ruimten ten tijde van de vroege labryntontwikkeling aan kunnen hechten als

bij de menselijke embryonen. Door deze bevinding lijkt het vergelijken van de mechanismen van ontstaan van aangeboren afwijkingen in het binnenoorgebied bij de mens en de rat minder zinvol dan in het algemeen gedacht wordt.

Als eindexclusies van dit oriënterend onderzoek van het binnenoorgebied bij rattenembryonen van 15 dagen kunnen wij het volgende weergeven:

1. Wanneer de bevindingen van onze onderzoeken van menselijke en rattenembryonen worden vergeleken, dan kan allereerst een duidelijke overeenkomst wat betreft de tijdsvolgorde van de ontwikkeling van de onderdelen van de labirintaanleg aangegeven worden.
2. Daarentegen zijn de ligging, de structuur en vorm van de wand en omgevingsverhoudingen van de saccus endolymphaticus bij de mens en de rat bepaald niet identiek.
3. Daarom menen wij dat de rol van de saccus endolymphaticus tijdens de vroege embryonale ontwikkeling van het labirint bij de mens en rat niet dezelfde kan zijn, mede in verband met het holvormig opzwellen van de saccus tijdens het ontstaan van de halfcirkelvormige kanalen, dat wel bij menselijke en niet bij alle door ons bestudeerde rattenembryonen werd waargenomen.

VII. BESCHRIJVING VAN EEN EMBRYO VAN 9,5 MM K. ST. L. MET AFWIJKINGEN VAN HERSEN- EN LABYRINTAANLEG.

In het preparatenarchief van het Anatomisch-Embryologisch Laboratorium te Leiden werd een in seriecoupes gesneden embryo aangetroffen, waarbij een opengebleven neuraalbuis gevonden was.

Dit heeft er mede toe geleid om in het literatuuronderzoek gegevens uit de experimentele embryologie en de pathologie op te nemen. Daarbij zijn wij nu in de gelegenheid om een embryo van 9,5 mm kop-stuitlengte te beschrijven met kenmerken van anencephalie en afwijkende labirintontwikkeling (Serie 40, WK 1154).

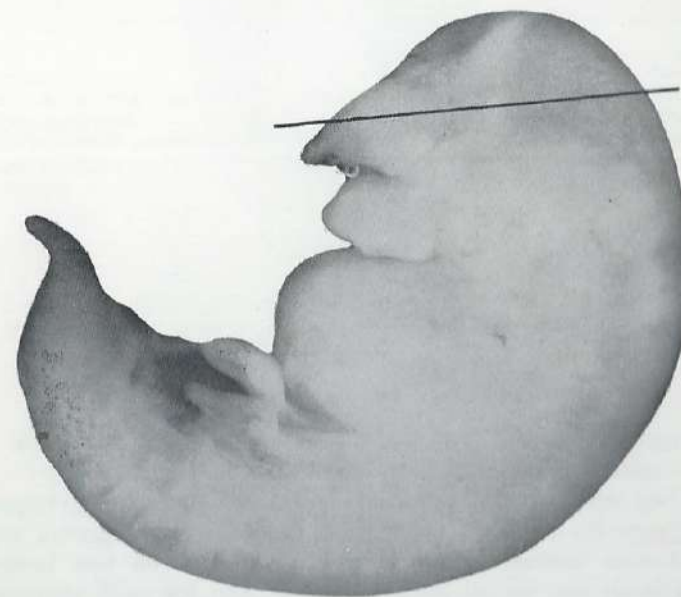


Fig. 38 Zijaanzicht van het misvormde embryo van 9,5 mm k. st. l. (snijrichting aangegeven). De extremiteiten, oog- en hersenaanleg ontbreken (neg. no. 5274, vergr. 10 x).

Uit het onderzoek van Hamersma (1966) is gebleken, dat er weinig goed geconserveerde embryonen met ontwikkelingsstoornissen in hersenaanleg en ruggemerg beschreven zijn. Nog schaarser zijn de gegevens over het binnenoorgebied bij deze embryonen. Een verband wordt eigenlijk nergens aangegeven, althans niet bij menselijke embryonen.

Een zijaanzicht van het embryo voor de insluiting in paraffine toont een duidelijke onderontwikkeling van het hersengebied, het ontbreken van de oogaanleg, terwijl geen extremiteiten worden gevonden (fig. 38). De contour van het caudale gedeelte van het ruggemerg vertoont een onregelmatigheid, die na microscopisch onderzoek blijkt te berusten op een gedeeltelijk opengebleven neuraal buis.

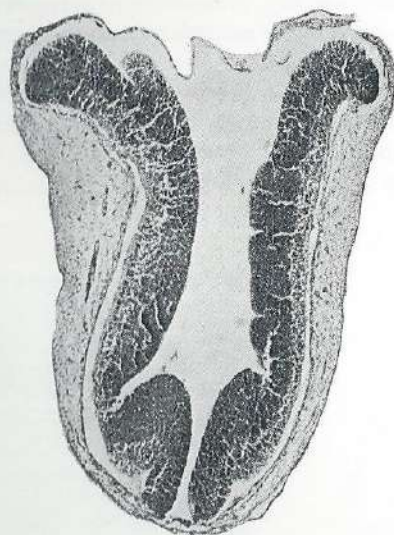


Fig. 39 Coupe van het embryo van 9,5 mm k. st. l. Het caudale deel van het rhombencephalon met rest van het dak van de rhombencephale ventrikel (neg. no. 20530, vergr. 26 x),

Van de overgebleven delen van de hersenen en de beide misvormde labyrinten werd een reconstructie gemaakt (Vergr. 38,5 x; fig. 40 en 41).

Hierin zien wij een normaal gevormd deel van het cervicale ruggemerg met de overgang naar het myelencephalon. De occipitale delen hiervan wijken meer dan normaal naar lateraal uiteen, terwijl daartussen een niet bolstaand vlies uitgespannen is als rest van de caudale uitloper van het sterk afwijkende rhombencephale dak (fig. 39).

Hierin is over een korte afstand nog ependym te vinden; naar craniaal bestaat

het resterende deel alleen nog uit ectoderm. Tenslotte bestaat de overige pathologische hersenaanleg craniaal en frontaal uit een vrij dikke plaat neurale weefsel. Hieraan zijn duidelijk twee helften te onderscheiden met mediaan een groeve, die naar caudaal uitloopt in het lumen van het myelencephalon en

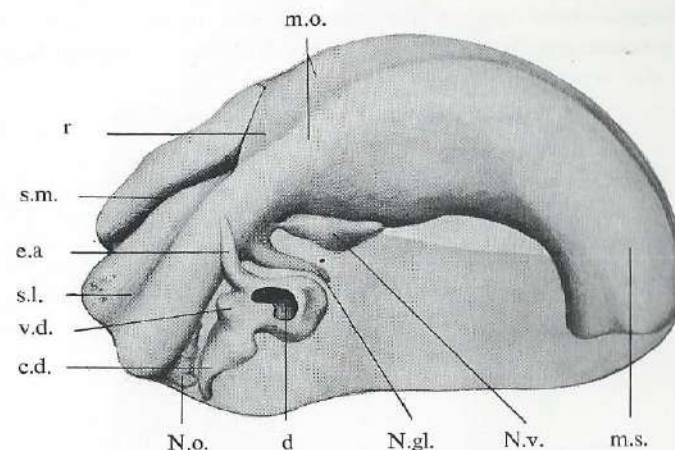


Fig. 40 Tekening van de reconstructie van de misvormde hersen- en labyrintaanleg van het embryo van 9,5 mm k. st. l. Zijaanzicht van links (vergr. 18 x).

m.o. = medulla oblongata
r = rest van het dak van de 4e ventrikel
s.m. = sulcus medianus
e.a. = endolymfatisch aanhangsel
s.l. = sulcus limitans
v.d. = vestibulair deel

c.d. = cochleair deel
d = defect in vestibulair deel
N.o. = nervus octavus
N.gl. = nervus glossopharyngeus
N.v. = nervus vagus
m.s. = medulla spinalis

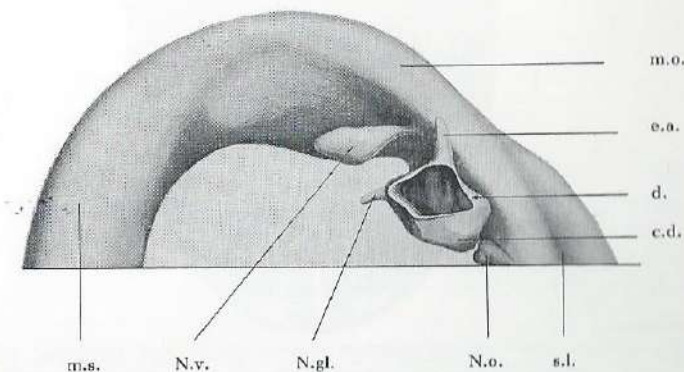


Fig. 41 Als fig. 40. Zijaanzicht van rechts (vergr. 18 x).

het ruggemerg. Naar cranio-frontaal wordt de plaat van het neurale weefsel steeds dunner en gaat vrij geleidelijk over in het ectoderm van het kieuwbooggebied; naar lateraal is er een abrupte overgang van het zenuwweefsel in het ectoderm. In deze neurale plaat kan men aan beide zijden een grondplaat en vleugelplaat met ertussen de sulcus limitans onderscheiden, waarin mediaal vrij grote groepen zenuwcellen, die op sommige plaatsen aan de aanleg van olijven en eventueel reticulaire formatie doen denken (fig. 42). Lateraal liggen andere niet nader te identificeren groepen zenuwcellen. Caudaal worden deze celgroepen begrensd door een randzone met vezels.

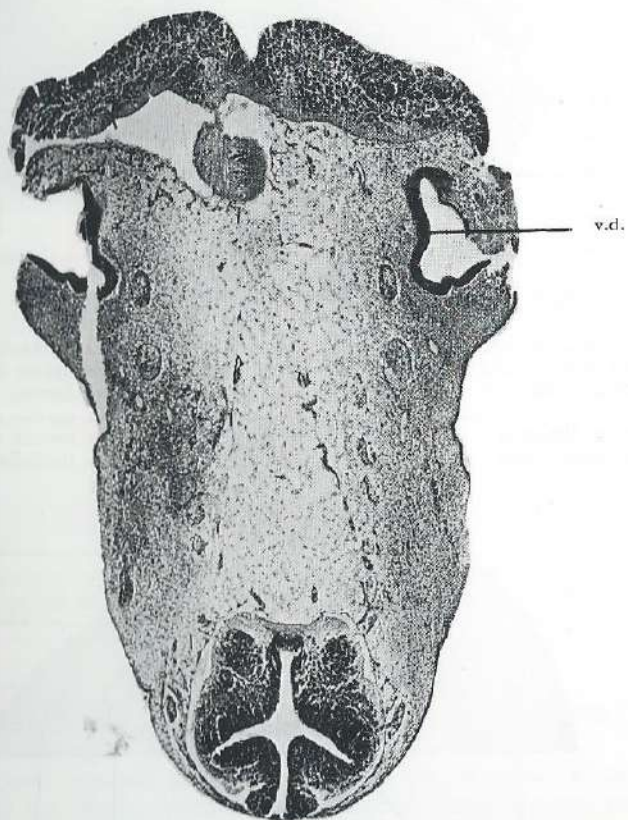


Fig. 42 Coupe van het embryo van 9,5 mm k.st.l. met cervicale medulla spinalis, afwijkende vestibulaire delen (v.d.) van de labyrinthaanleg en de plaat neuraalweefsel. (neg. no. 20535, vergr. 37 x).

In de hersenaanleg vinden wij dus een rhombencephale schisis, terwijl prosencephalon en mesencephalon niet te herkennen zijn in de naar frontaal steeds dunner wordende plaat neuraalweefsel.

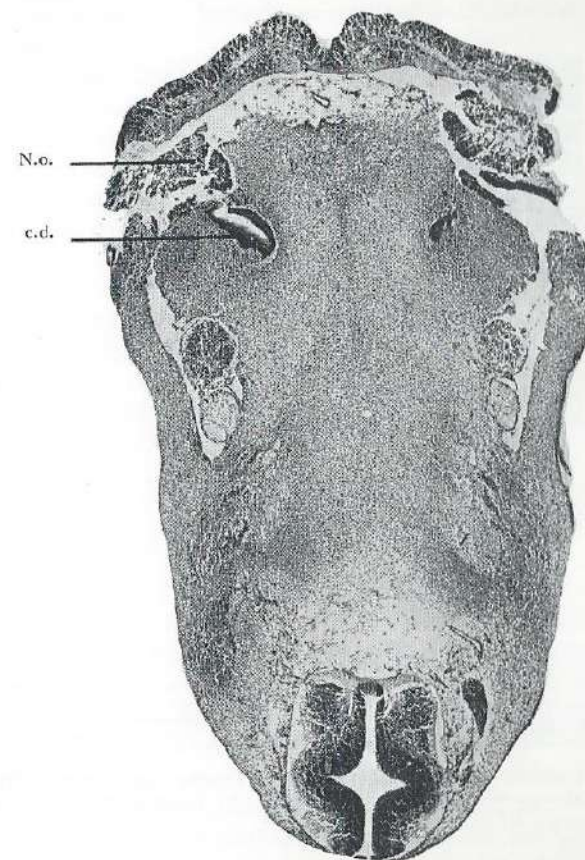


Fig. 43 Als fig. 42, maar met cochleair deel (c.d.) (neg. no. 40538, vergr. 37 x).
N.o. = nervus octavus

Het ruggemerg vertoont een myeloschisis lumbo-sacrale. Dit eindigt caudaal als een plaatvormig stukje zenuwweefsel. Het thoracale en mogelijk enkele delen van het lumbale merg zijn gesloten. Voor zover wij kunnen nagaan zijn de chorda dorsalis, de spinale wortels en ganglia normaal ontwikkeld.

Caudaal en mediaal van de labyrintaanleg worden aan beide zijden van het embryo zenuwvezels en hypoplastische ganglia van de nervus hypoglossus, vagus en glossopharyngeus gevonden (fig. 42-44).

De nervus trigeminus en de craniaal daarvan liggende hersenzenuwen zijn niet aangelegd. Het is mogelijk dat delen van het hieronder te beschrijven ganglion

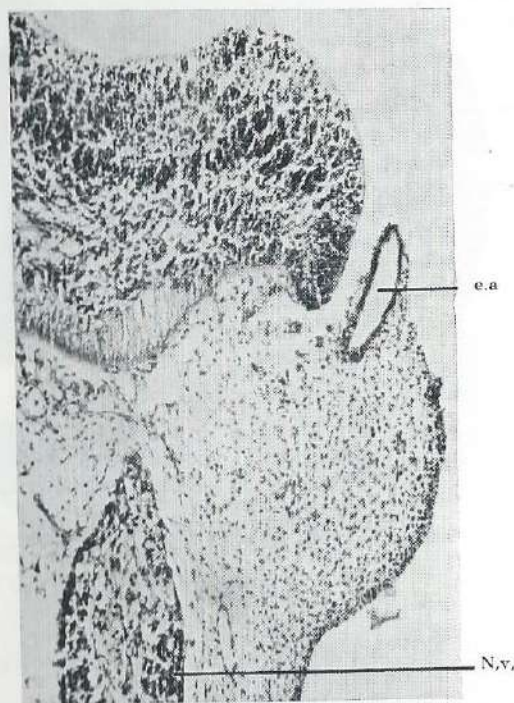


Fig. 44 Coupe van het embryo van 9,5 mm k.st.l. Hypoplastisch endolymfatisch aanhangsel (e.a.) laterale deel van de plaat neurale weefsel en ganglion van de nervus vagus (N.v.) (neg. no. 20564, vergr. 87 x).

acusticum nog onderdelen van het bij de N. facialis behorende ganglion bevat. Deze kunnen niet goed geïdentificeerd worden. Het zoeken naar de takken van de nervus trigeminus in het kieuwbooggebied levert op, dat de eerste kieuwboog abnormaliteiten vertoont met ontbreken van de zenuwuitlopers. Er wordt geen ganglion semilunare gevonden. Het onderkaakgebied is nagenoeg normaal van vorm.

Bij het microscopische onderzoek van de thoracale en abdominale organen worden geen in het oog springende afwijkingen gevonden. De aanleg van de

extremiteten wordt niet gezien, maar op de plaatsen waar men deze zou verwachten bestaan nogal wat artefacten. Het is dus mogelijk dat zij in beginsel wel aanwezig waren.

Aan beide zijden van het embryo ligt de labyrintaanleg uitgestrekt aan de onderzijde van de neurale plaat en fronto-caudaal van het myelencephalon dat nog een vliezig dak heeft. Het bevindt zich te ver naar lateraal en grotendeels dicht bij het ectoderm.

Aan de linker zijde vinden we een labyrint met een kort en hypoplastisch endolymfatisch aanhangsel. Dit reikt tot lateraal van de iets naar caudaal ombuigende rand van de neurale plaat. Het aanhangsel maakt een flauwe bocht en heeft vooral bij de top een platgedrukt aspect. Er is niets, dat aan de vorming van een saccus endolymphaticus doet denken. Rond het aanhangsel ligt slechts zeer weinig subectodermale mesenchym. De wand van het aanhangsel is één tot twee cellagen dik; de cellen hebben lichtgekleurd cytoplasma met relatief grote kernen. De overgang van het aanhangsel naar het vestibulaire deel van het labyrint is ruim, terwijl de wand hiervan drie tot vier cellagen dik wordt. De mediale zijde heeft voor het merendeel hoogcilindrische en in palissaden gerangschikte cellen. De laterale zijde heeft een ovaal defect fronto-caudaal van de inmondingsplaats van het aanhangsel. Hier gaat de wand van het labyrint vrij abrupt over in het dunne ectoderm. Deze opening wordt ten dele afgesloten door een weefselprop, die voornamelijk uit bindweefselvezels met zeer weinig mesenchymcellen bestaat. Ter hoogte van het defect bestaat de mediale wand van het vestibulaire deel uit een naar lateraal gebogen meerlagig epitheel, dat dunner is dan de craniale en caudale zijden van deze wand, die als de richels der halfcirkelvormige kanalen gezien kunnen worden. Deze zijn evenwel veel plomper en breder dan normaal. Craniaal van het defect vinden wij een derde uitstulping, die mogelijk een voorstadium van het laterale kanaal is. Tussen dit vormsel en het meest laterale deel van de neurale plaat vinden wij de celarme resten van het ganglion acusticofaciale, waarin weinig zenuwuitlopers naar de delen van het labyrint gezien worden.

De ligging van het ganglion ten opzichte van het labyrint is abnormaal; met name het cochleaire deel heeft in het geheel geen zenuwverzorging. De wand van dit deel van de labyrintaanleg vertoont behalve een geringe variatie in dikte en aantal cellagen verder geen differentiatie. Er treden overigens in dit gebied enige artefacten op, die in de reconstructie toch zo nauwkeurig mogelijk weergegeven werden.

Aan de rechter zijde van het embryo vertoont de labyrintaanleg een iets ander aspect (fig. 41). De ligging ten opzichte van de neurale plaat en het ectoderm is nagenoeg dezelfde als aan de linker zijde.

Het endolymfatisch aanhangsel is veel korter en aan de basis iets driehoekig op doorsnede. Het reikt tot de latero-caudale rand van de neurale plaat (fig. 44). Ook dit labyrint vertoont in de laterale wand van het vestibulaire deel een defect. Dit is evenwel groter dan aan de andere kant, terwijl in de coupes geen

weefselprop gevonden wordt, die het defect afsluit. Het is mogelijk dat deze bij het fixeren, dehydreren en insluiten van het embryo verdwenen is. Naar caudaal is dit labrynt wat kleiner en de twee brede richels van het vestibulaire deel zijn dunner van wand. Het voorstadium van het laterale kanaal ontbreekt. Deze ruimte wordt ingenomen door een omslagplooï van de neurale plaat, waarin de cellen van het ganglion acusticum liggen. Deze komen meer in contact met het cochleaire deel van het labrynt, dat overigens net zo gevormd en kort is, als aan de andere zijde.

Het oorkapselmeseenchym is in vergelijking met die van normale menselijke embryonen van 10 tot 12 mm k. st. l. vrij arm aan cellen.

Dit meseenchymgebied gaat geleidelijk over in de omgevende minder gedifferentieerde mesodermale ruimten (fig. 42).

Ten aanzien van de abnormale ontwikkeling van het labrynt bij dit embryo kan men geen beschouwing opstellen zonder op te merken dat ieder facet of stadium van de ontwikkeling van eigenlijk alle organen beïnvloed kan zijn door hetzelfde teratogene agens, dat de afwijkende hersenaanleg veroorzaakte.

Daarnaast moeten wij toch wel constateren, dat het binnenoorgebied door de afwijking van het myelencephalon en het ontbreken van een rhombencephale flexuur totaal andere begrenzingen heeft verkregen, dan wij bij normale embryonen tussen bijvoorbeeld 8 en 15 mm kop-stuitlengte kunnen aantreffen.

De plaats, die het ganglion acusticum inneemt ten opzichte van de labryntaanleg is zeer abnormaal en zou een belangrijke belemmering geweest kunnen zijn bij de vroegere vormontwikkeling ervan.

Deze constatering is niet in tegenspraak met de gegevens uit de literatuur, die wijzen op de mogelijkheid van een vrij normale differentiatie van het oorblaasje zonder dat zenuwweefsel aanwezig is in de directe nabijheid ervan. De vormontwikkeling van zo'n meestal getransplanteerd oorblaasje is wel altijd ernstig verstoord, voor zover wij hebben kunnen nagaan.

De ovale openingen aan de laterale zijde van de labryntaanleg zijn terug te brengen tot het niet volledig sluiten van de oorblaasjes na het instulpen van de gehoorplacode. Dit is denkbaar wanneer tijdens dit proces de ruimte tussen het ectoderm en de neuralebuis onvoldoende was om het oorblaasje zijn plaats omgeven door meseenchym te laten innemen. Een atypische plaats van de placode t.o.v. het zenuwstelsel lijkt hiervan dan de oorzaak.

Een en ander komt in grote lijnen overeen met de gegevens uit de literatuur, waarbij het belang van een normaal gevormd rhombencephalon voor het ontstaan van het oorblaasje en voor de labrynt-ontwikkeling genoemd wordt. De vormontwikkeling van de oorblaasjes bij het embryo is gebrekkig. De verschillende onderdelen als endolymfatisch aanhangsel, aanleg halfcirkelvormige kanalen en cochleair deel zijn wel te onderscheiden, maar liggen dicht bij elkaar en zijn te plomp ontwikkeld. Dit komt ook tot uiting in de wanddikte. Bij de normale embryonen zien wij hoe tijdens de aanleg der kanalen de sacculus endolymphaticus ontstaat, waarbij een zekere invloed van de hoeveelheid endo-

lymfe bij de handhaving van de vorm van het labrynt ten opzichte van de directe omgeving verwacht zou kunnen worden, zoals wij in hoofdstuk V hebben uiteengezet. Bij dit pathologische embryo zien wij hoe aan beide zijden een verbinding met de buitenwereld is blijven bestaan, waardoor deze invloed verwaarloosd mag worden.

Concluderend willen wij stellen dat, niettegenstaande deze duidelijke veranderingen en van de in- en uitwendige omstandigheden van de wand van het labrynt er toch een duidelijk te constateren onderverdeling in de vorm is te onderkennen. Wij zijn evenwel geneigd om de meer gedrongen vorm van deze labryntaanleg te wijten aan de afwijkende vorm van de hersenaanleg in het gebied van het rhombencephalon.

Verdere conclusies mogen hierbij niet gemaakt worden. Het weergeven van de bevindingen bij dit embryo leek in het kader van onze studie over de vroege ontwikkeling van het binnenoor evenwel van belang.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

In het eerste deel van dit onderzoek werd de vroege ontwikkeling van het binnen-orgebied in samenhang met de vormveranderingen van de hersenaanleg bestudeerd bij menselijke embryonen.

Uitgaande van de bevindingen van *Streeter* (1905-1948), *Perovic* c.s. (1915), *Anson* c.s. (1932-1933), *Bast* c.s. (1947) en *Eyriès* c.s. (1960) hebben wij dit bij in serie gesneden embryonen van 4,4 mm tot 16 mm kopstuitlengte, die in transversale en sagittale richting werden gesneden, onderzocht. Alle series zijn met haematoxyline-eosine gekleurd.

Van ieder stadium werd een beschrijving gegeven van de samenstelling van het oorblaasje, de directe omgeving ervan en de aangrenzende delen van het rhombencephalon. Van de embryonen van 4,5, 11, 14 en 16 mm kop-stuitlengte werd een reconstructie gemaakt om in het bijzonder de ligging van de labyrintaanleg ten opzichte van het rhombencephalon te tonen. Hierover hebben wij ook in de literatuur van de vroege ontwikkeling van de hersenaanleg (*Hochstetter* 1919; *Hines*, 1922) onvoldoende gegevens kunnen vinden.

Belangrijk voor de topografie in dit gebied lijken de voorbijgaande optredende verdeling van het rhombencephalon in neuromeren, de vorming van de rhombencephale flexuur en de ontwikkeling van het oorkapselmesenchym.

Dit onderzoek werd verricht om te trachten een bijdrage te leveren tot de kennis van de mechanismen van het ontstaan der afwijkingen in het binnenoorgebied die optreden bij ontwikkelingsstoornissen van de hersenaanleg.

Wij kunnen de volgende conclusies formuleren:

1. Direct nadat het oorblaasje, na instulping van de gehoorplacode in het mesenchym tussen ectoderm en hersenaanleg, is ontstaan, ligt het tegen het in neuromeren verdeelde rhombencephalon aan. Wanneer deze rhombomeren van craniaal naar caudaal genummerd worden vanaf de laterale uitbreiding van het rhombencephalon ter plaatse van de rhombencephale flexuur (is eerste rhombomeer) dan ligt het oorblaasje lateraal van de vierde rhombomeer en het ganglion acustico-faciale lateraal van de derde (4,5 mm embryo).
2. De daarna optredende verlenging en vormverandering van het oorblaasje bij de embryonen van 4 tot ongeveer 10 mm kop-stuitlengte gaat voornamelijk

in frontale, maar ook in occipitale richting en vertoont grote samenhang met de vorming van de rhombencephale flexuur, de laterale uitbreiding van het rhombencephalon en het vliezige dak van de rhombencephale ventrikel. Hierbij ligt de mediale zijde van de labyrintaanleg vrijwel evenwijdig met de dichtstbijzijnde delen van de wand van het rhombencephalon. De top van het endolymfatisch aanhangsel ligt, nadat het als een afzonderlijke structuur is te onderscheiden, dichtbij en lateraal van de laterale rand van het vliezige dak van de rhombencephale ventrikel.

De ductus cochlearis groeit vrij spoedig naar frontaal verder dan de uitbocht van het rhombencephalon ter plaatse van de flexuur. De lengtegroei van het oorblaasje in deze stadia van ontwikkeling is ons inziens afhankelijk van twee factoren, n.l. de eigen vormdifferentiatie van het blaasje en de ontwikkeling van het rhombencephalon in frontale en laterale richting. Hierbij willen wij geen speciale betekenis hechten aan het epitheelstrengetje tussen ectoderm en occipitale deel van de labyrintaanleg zoals *Eyriès* c.s. (1960) meenden.

3. Wanneer bij embryonen van ongeveer 13 mm k. st. l. een vrij uitgebreid gebied van gedifferentieerd oorkapselmesenchym rondom de labyrintaanleg is ontstaan, kan men hiervan een ander mesenchymgebied, dat een grotere afstand van het labyrint tot de hersenaanleg dan in de voorgaande stadia doet ontstaan, onderscheiden. Dit laatste celarme en vaatrijke mesenchymgebied lijkt ontstaan door het ombuigen van de neuraalbuis ter plaatse van de cervicale flexuur, wanneer ook de rhombencephale flexuur is toegenomen. Bij het groeiproces, waarbij in latere stadia van ontwikkeling de kop zich ter plaatse van de nekbocht ten opzichte van de romp opricht, verdwijnt dit cervicale mesenchymgebied weer. Bij de door ons onderzochte embryonen van 13 mm tot 16 mm k. st. l. neemt het een belangrijke plaats in bij de topografische verhoudingen tussen labyrint- en hersenaanleg. Dit werd niet eerder in de literatuur weergegeven, voor zover wij hebben kunnen nagaan.

4. De vorming van de saccus endolymphaticus willen wij op morfologische gronden in verband brengen met de ontwikkeling van de halfcirkelvormige kanalen.

De saccus ontstaat door toename van het volume van het distale gedeelte van het endolymfatisch aanhangsel. Bij de instulping van delen van de wand van het vestibulaire deel van de labyrintaanleg, die uiteindelijk op enkele plaatsen tegen elkaar zullen gaan liggen om de rondlopende kanalen te vormen, wordt het volume van het vestibulaire deel verkleind.

Deze volumevergroting en -vermindering kunnen met elkaar in evenwicht zijn. Hieruit zou men dan mogen concluderen, dat afwijkingen in het gebied van de zich ontwikkelende saccus endolymphaticus door een verstoring van dit evenwicht van volumina een afwijking van de vorming van de halfcirkelvormige kanalen ten gevolge kunnen hebben en andersom.

In de twee laatste hoofdstukken van dit proefschrift hebben wij het binnenoorgebied bij rattenembryonen van 15 dagen, die sagittaal en transversaal in serie werden gesneden, alsmede een menselijk embryo van 9,5 mm kop-stuitlengte met afwijkingen van hersen- en labirintaanleg, dat in transversale richting in serie werd gesneden, beschreven.

Het onderzoek van de rattenembryonen was opgezet als een oriëntatie en ter vergelijking met de menselijke embryonen ten aanzien van de labirintaanleg op het moment dat de saccus endolymphaticus gevormd is. Er werden voldoende gegevens verzameld om voorlopig te kunnen concluderen dat vergelijking van menselijke en rattenembryonen met afwijkingen in het binnenoorgebied minder zinvol is dan in het algemeen gemeend wordt in de literatuur.

De labirint- en hersenaanleg van het anencephale embryo van 9,5 mm kop-stuitlengte, die in een reconstructie weergegeven werden, vertonen ernstige afwijkingen, die wij niet in dit stadium van ontwikkeling in de literatuur hebben kunnen terugvinden. Zeer opvallend was het persisteren van een defect in het ectoderm als rest van het instulpingsproces van het oorblaasje, waardoor in dit latere stadium van ontwikkeling nog een open verbinding tussen de amnionholte en de endolymfatische ruimte bleef bestaan.

Als belangrijkste eindconclusies van ons onderzoek kunnen wij het volgende weergeven:

1. Bij de menselijke embryonen van 4 tot 13 mm k. st. l. bestaat in ruimtelijke zin een bijzonder nauwe relatie tussen de ontwikkeling van het rhombencephalon en het oorblaasje, waardoor verondersteld mag worden, dat een stoornis in de vormontwikkeling van dit deel van de hersenaanleg een afwijkende ontwikkeling van de labirintaanleg ten gevolge zal kunnen hebben.
2. Wij menen, dat op morfologische gronden een verband bestaat tussen het ontstaan van de saccus endolymphaticus uit het endolymfatische aanhangsel, dat buiten de oorkapsel ligt, en de vorming van de binnen de oorkapsel gelegen halfcirkelvormige kanalen bij menselijke embryonen van 12 tot 15 mm k. st. lengte.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In the first part of this study the early development of the inner ear in human embryos was studied in connection with the development of the central nervous system.

Proceeding from the findings of *Streeter* (1905-1948), *Perovic* a.o. (1915), *Anson* a.o. (1932, 1933), *Bast* a.o. (1947) and *Eyriès* a.o. (1960) we used a score of embryos serially-sectioned, the crown-rump length being 4,4 to 16 mm. The planes of the sections are sagittal and transverse and all series are stained with haematoxylin-eosin.

A description of the composition of the otocyst, its direct surroundings and the adjoining parts of the rhombencephalon was given of each stage. Of the 4,5, 11, 14 and 16 mm C.R.L. embryos a reconstruction was made in order to demonstrate the position of the membranous labyrinth with regard to the rhombencephalon.

We have not been able to find sufficient data about this, even in the literature of the early development of the nervous system (*Hochstetter*, 1919; *Hines*, 1922). Important for the topography in this area seemed to be the transitory partition of the rhombencephalon into neuromeres, the formation of the rhombencephalic flexure and the development of the mesenchymal labyrinthine capsule.

This analysis was undertaken in order to try to contribute to the knowledge of the mechanism of the development of malformations in the inner ear, which occur in malformations of the head.

The following conclusions can be drawn:

1. Directly after the auditory vesicle has developed, which occurs with a growth of mesenchym around the otic placode between ectoderm and the central nervous system, it is in close apposition with the rhombencephalon, which shows a segmentation of neuromeres. When these rhombomeres are numbered from cranial to caudal from the lateral extension of the rhombencephalon at the position of the rhombencephalic flexure (is first rhombomere), then the otocyst is lateral of the fourth rhombomere and the acoustico-facial ganglion is lateral of the third (4,5 mm embryo).

2. The further lengthening and development of the otocyst in the embryos of 4 to approximately 10 mm C.R.L. occurs mainly in frontal, but also in occipital direction and is related to the development of the rhombencephalic flexure, the lateral extension of the rhombencephalon and the membranous roof of the rhombencephalic ventricle. The medial portion of the labyrinth lies nearly parallel to the nearest part of the rhombencephalic wall. The top of the endolymphatic appendage lies, after it can be distinguished as a separate structure close to and lateral of the lateral edge of the membranous roof of the rhombencephalic ventricle. Quite soon the cochlear duct grows in frontal direction further than the protrusion of the rhombencephalic flexure. In our view the longitudinal growth of the otocyst in this stage of development is dependent on two factors, namely the development of the auditory vesicle itself and the development of the rhombencephalon in frontal and lateral direction. We would not like to attach any special importance to the epithelial stalk between ectoderm and occipital part of the labyrinth as Eyriès a.o. (1960) thought.

3. When in embryos of approximately 13 mm C.R.L. a large area of differentiated otic capsule mesenchyme has appeared around the labyrinth, one can distinguish another area of mesenchyme which causes a greater distance between the labyrinth and the central nervous system than in earlier stages. This latter area of mesenchyme, which consists of a few cells and is richly vascularised, seems to have been developed during the curving of the neural tube at the cervical flexure, when the rhombencephalic flexure has also increased.

During the process of growth, when in later stages of development, the head erects itself with regard to the rump at the place of the cervical flexure, this cervical mesenchyme area disappears again. We found that in embryos of 13-16 mm C.R.L. it occupies a conspicuous position in the topographic relation between labyrinth and central nervous system. As far as we have been able to ascertain this has not been described before in literature.

4. On morphological grounds we would like to bring the development of the endolymphatic sac and semicircular canals into connection with one another. The sac develops through an increase of volume of the distal part of the endolymphatic appendage. When parts of the wall of the vestibular part of the labyrinth invaginate and eventually adhere at a few places to form the semicircular canals, the volume of the vestibular part decreases. This increase and decrease of volume can be in accordance with one another. One can then draw the conclusion that malformations in the area of the developing endolymphatic sac, caused through a disturbance of the balance of volume, can result in malformations of the semicircular canals and vice-versa.

In the final two chapters of this thesis we described the inner ear area of 15 day old rat embryos, which were serially-sectioned in sagittal and transverse planes, as well as an human embryo of 9,5 mm C.R.L. with malformations of the central nervous system and labyrinth, which was serially sectioned in transverse planes. The study of rat-embryos was set up as an orientation and as comparison to the human embryos, with regard to the labyrinth at the time the endolymphatic sac is formed. Sufficient data were gathered to form the provisional conclusion that a comparison between human and rat-embryos with inner ear malformations is less significant than is generally assumed in literature.

In the anencephalic human embryo of 9,5 mm C.R.L., of which a reconstruction was made, the labyrinth and central nervous system show serious malformations, which at this stage of development we have not been able to trace in literature. Very marked was the persisting defect in the ectoderm as remainder of the invagination process of the otic vesicle, as a result of which in this later stage of development an open connection remained between amniotic cavity and endolymphatic space.

As final conclusions of our study we can sum up the following:

1. In human embryos of 4 to 13 mm C.R.L. there exists topographically a close connection between the development of the rhombencephalon and the otic vesicle, as a result of which it may be assumed that a disturbance in the development of this part of the central nervous system will cause a maldevelopment of the labyrinth.
2. We assume that, morphologically, in human embryos of 12 to 15 mm C.R.L. there is a connection between the development of the endolymphatic sac from the endolymphatic appendage, which is outside the otic capsule mesenchyme, and the development of the semicircular canals, which lie in the otic capsule.

LITERATUUR.

- ADELMAN, H.B. (1925), The development of the neural folds and cranial ganglia of the rat, *J. Comp. Neur.*, Vol. 39, p. 19-171.
- ALTMANN, F. (1959), Normal development of the ear and its mechanics, *Arch. of Otolaryng.*, Vol. 52, p. 725.
- ALTMANN, F. (1950), Histologic picture of inherited nerve deafness in man and animals, *Arch. of Otolaryng.*, Vol. 51, p. 852.
- ALTMANN, F. (1953), Malformations, anomalies and vestigial structures of the inner ear, *Arch. of Otolaryng.*, Vol. 57, p. 591.
- ALTMANN, F. (1957), The ear in severe malformations of the head, *Arch. of Otolaryng.*, Vol. 66, p. 7.
- ALTMANN, F. (1964), The inner ear in genetically determined deafness, *Acta Oto-Laryng.*, Suppl. 187.
- ANSON, B. J. (1933), The distal projection of the endolymphatic sac in human embryos, *Anat. Rec.* 57, p. 55-58.
- ANSON, B. J. (1934), The early development of the membranous labyrinth in mammalian embryos, with special reference to the endolymphatic duct and the utriculo-endolymphatic duct, *Anat. Rec.* 59, p. 15-25.
- ANSON, B. J. and BLACK, W. T. Jr. (1933-1934), The early relation to the auditory vesicle to the ectoderm in human embryos, *Anat. Rec.* 58, p. 127-137.
- BAST, T. H. (1928), The utriculo-endolymphatic valve, *Anat. Rec.* 40, p. 61-64.
- BAST, T. H., ANSON, B. J. and GARDNER, W. G. (1947), The developmental course of the human auditory vesicle, *Anat. Rec.* 99, p. 55-68.
- BAST, T. H., and ANSON, B. J. (1949), The temporal bone and the ear, Thomas, Springfield, Ill.
- BOK, H. E. (1966), De foetale transformatie van het middenoorgebied, diss. Leiden.
- BOETTCHER, A. (1869), Ueber Entwicklung und Bau des Gehörlabyrinths nach Untersuchungen an Säugetieren; citaat F. Altmann, *Arch. of Otolaryng.* 1950, Vol. 52, p. 725.
- BRINKMAN, W. F. B. (1955), De functie van de saccus endolymphaticus, diss. Utrecht.
- BRUNNER, H. (1934), Die Entwicklung der Vorhofsäckchen in menschlichen Innenohre, *Monatsschr. f. Ohrenh.* 68:185, 439.
- DEOL, M. S. (1966), Influence of the neural tube on the differentiation of the innerear in the mammalian embryo, *Nature*, Vol. 209-1, p. 219.
- DETWILER, S. R. (1948), Further Quantitative Studies on locomotor capacity of larval Amblystoma following surgical procedures upon the Embryonic Brain, *J. Exper. Zool.*, Vol. 108, p. 45.
- ERSKINE, C. A. (1955), Human Anencephaly in early developmental stages, *Acta Anat.* Vol. 23, p. 251.
- EYRIES, CH., PERLES, B. et PINEAU, H. (1960), Développement de l'oreille interne humaine, *Les Annales d'Otol, Laryng.* 77, p. 877.
- FREEDMANN, I. (1968), The chick embryo otocyst in tissue culture: a model ear, *J. Laryng.* 82, p. 185.
- GOEDBLOED, J. G. (1960), De vroege ontwikkeling van het middenoor, diss. Leiden.
- HAMERSMA, K. (1966), Anencephalie en spina bifida, diss. Leiden.
- HAMILTON, W. J., BOYD J. D. and MOSMAN, H. W. (1957), Human Embryology, Second. Ed., Heffer, Cambridge.
- HERTWIG, P. (1944), Die Genese der Hirn- und Gehörorganmissbildungen bei röntgen mutierter Kreisler-Mäusen. *Ztschr. f. Mensch. Vererb.- u. Konstitutionslehre*, Vol. 28, p. 327.
- HINES, MARION (1922), Studies in the growth and differentiation of the telencephalon in man, *J. Comp. Neur.*, Vol. 34, p. 73-171.
- HIS, W. Jr. (1889), Zur Entwicklungsgeschichte des Acustico-Facialgebietes beim Menschen, *Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, suppl. p. 1.
- HOCHSTETTER, F. (1919), Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns, Deuticke, Vienna u. Leipzig.
- LENNEP, E. C. C. VAN (1910), Entwicklung des Tanzmaus-Labyrinthes, diss. Utrecht.
- MIDDENDORP, H. W. (1867), Het vliezig slakkenhuis, diss. Groningen.
- O'RAHILLY, F. (1963), The early development of the otic vesicle in staged human embryos, *J. Embryol. exp. Morph.* Vol. II, part 4, p. 741.

- ORMEROD, F. C. (1960). The pathologie of congenital deafness, J. Laryng., Vol. 74, p. 919.
- PEROVIC, D. und AUST, O. T. (1915), Zur Entwicklungsgeschichte des Ductus Endolymphaticus beim Menschen, Anat. Hefte (Abt. I), Bd. 52, p. 699-716.
- SALVATORE, IURATO et al (1967), Submicroscopic structure of the inner ear, Pergamon Press, London.
- SPEMANN, H. (1910), Die Entwicklung des invertierten Hörgrübchens zum Labyrinth, Arch. f. Entwicklungsmech. 30: p. 437.
- STARCK, D. (1965), Embryologie. Georg Thieme, Stuttgart.
- STERNBERG, H. (1924), Ueber Transplantation des Ohrbläschens bei Froschlarven, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsmech. 103, p. 259.
- STREETER, G. L. (1906-1907), On the development of the membranous labyrinth and the acoustic and facial nerves in human embryo, American J. of Anatomy, Vol. VI, p. 139.
- STREETER, G. L. (1931), Early stages in the development of the ear vesicle in the embryo, Abstract, Anat. Rec. Vol. 48, suppl. p. 35.
- STREETER, G. L. (1948), Developmental horizons in human embryos, (third issue), Contributions to embryology, 32, p. 133.
- TONDURY, G. (1962), Pathologie und Klinik, Bd. XI, Embryopathien, Springer Verlag.
- VERMEY-KEERS, C. (1967), De facialismusculatuur en transformaties in het kopgebied, diss. Leiden.

STELLINGEN

I

De vroege vormontwikkeling van het endolymfatische systeem is mede afhankelijk van de normale aanleg van het rhombencephalon.

II

Wanneer de vorming van de saccus endolymphaticus uit het endolymfatische aanhangsel niet of niet normaal plaats vindt, is een afwijking van de vorm van het vestibulaire deel van het labyrinth hiervan het gevolg.

III

Voor duikers, die niet in militair verband werkzaam zijn, dienen strenge medische keuringseisen, waarin fysiologische metingen van hart- en longfunctie opgenomen zijn, wettelijk vastgelegd te worden.

IV

De roes-narcose is een eufemistische benaming voor een specialistische narcose-techniek.

V

Formele spraakles met articulatie-oefeningen op te jonge leeftijd kan aanleiding geven tot stotteren.

Damsté, P. H. 1968 Ned. T. V. Gen. 112 p 886.

VI

Ter behandeling van één- en tweezijdige paralyse van de nervus recurrens na strumectomie, waarbij geen adembelemmering is opgetreden, moet microchirurgische exploratie en plastiek van deze zenuw overwogen worden.

VII

Het pathologisch-anatomisch substraat van REINKE's oedeem wordt gevormd door dehiscentie van en ophoping van weefselvocht in de subepitheliale bindweefsellag tussen de linea subarcuata superior en inferior van de plicae vocalis.

VIII

Familiair voorkomen van congenitale stoornissen van de oculomotoriek vormt wegens verhoogde kans op geboortetelesel van de hersenen een indicatie voor een klinische bevaling.

v. Vliet, A. G. M. 1966 dissertatie.

IX

De neurosen vertonen een duidelijke neiging tot min of meer spontaan herstel voor het merendeel van de gevallen binnen de tijd van twee jaar. Hiermee dient bij het instellen van een langdurige psychotherapie rekening te worden gehouden.

Giel, R. 1965 dissertatie.

X

De term hydrocephale anencephalie is een contradictio interminis.

XI

Bij een plastisch-chirurgische ingreep ter vermindering van velo-faryngeale insufficiëntie moet de gevolgde operatietechniek ook een goede functie van de tuba auditiva mogelijk maken.

XII

Ten behoeve van een betere controle t.a.v. Art. 26, W.v.S., is het belangrijk dat iedere agent van politie kan beschikken over testmateriaal, waarmee een zo objectief mogelijke indruk omtrent het al of niet verkeren onder invloed van sterke drank verkregen kan worden.