

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).