

*Uit het Laboratorium voor Anatomie en
Embryologie der Rijksuniversiteit te Utrecht.
Directeur: PROF. DR. G. TEN CATE*

SPLETEN VAN LIP, KAAK EN VERHEMELTE

I. DE NORMALE EMBRYONALE ONTWIKKELING VAN HET AANGEZICHT

DR. J. VAN LIMBORGH

Spleten van lip, kaak en verhemelte zijn aangeboren afwijkingen, die gevolg zijn van ontwikkelingsstoornissen in het aangezichtsgebied. Om hun ontstaan te kunnen belichten en tevens de meer op de praktijk gerichte beschouwingen van deze reeks reliëf te verlenen, zal eerst een overzicht worden gegeven van de normale embryonale ontwikkeling van dit gebied.

De eerste onderzoekers, die zich met de vorming en de misvorming van het gelaat hebben bezig gehouden, zijn DURSUY (1869) en HIS (1892) geweest. Na hen zijn tal van andere onderzoekers gekomen, die problemen van de aangezichtsontwikkeling hebben bestudeerd: o.m. HOCHSTETTER (1892, 1936), POHLMANN (1910), PETER (1913), STREETER (1922, 1948), MAURER (1936), VEAU (1938), TÖNDURY (1950), WOLGENSINGER (1950), STARK (1954), WARBRICK (1960) en FREDERIKS (1961).

Uiteraard zijn in de loop der tijd de opvattingen over de wijze, waarop het aangezicht zich ontwikkelt, geëvolueerd. Ook nu nog heerst met betrekking tot verscheidene belangrijke details geen eenstemmigheid. Desondanks is het evenwel mogelijk uit de veelheid der gegevens een beeld van de ontwikkelingsprocessen te concipiëren, dat vermoedelijk de werkelijkheid zeer dicht benadert. Het is dit beeld, dat hieronder zal worden geschetst.

Terwille van de overzichtelijkheid zal eerst de ontwikkeling van de oppervlakkige delen van het aangezicht worden besproken en daarna die van de diepe delen. Dit mag men met des te meer reden doen, omdat de oppervlakkige ontwikkelingsprocessen zich ook in werkelijkheid eerder voltrekken dan de diepe; bovendien is de ontwikkeling van de diepe delen van het aangezicht in hoge mate onafhankelijk van die der oppervlakkige delen.

De ontwikkeling van de *oppervlakkige delen* van het aangezicht begint

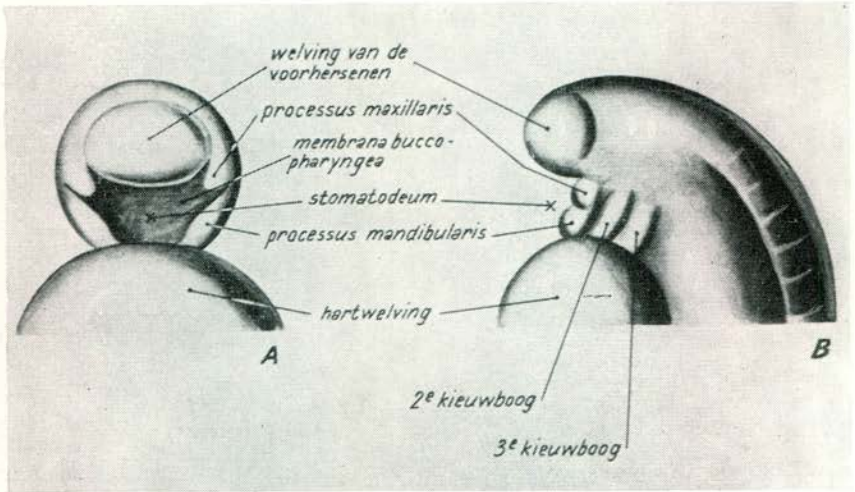


Fig. 1. Het aangezichtsgebied bij een embryo van 20 oersegmenten (26-27 dagen). A - vooraanzicht, B - zijaanzicht. Naar DAVIS (1923).

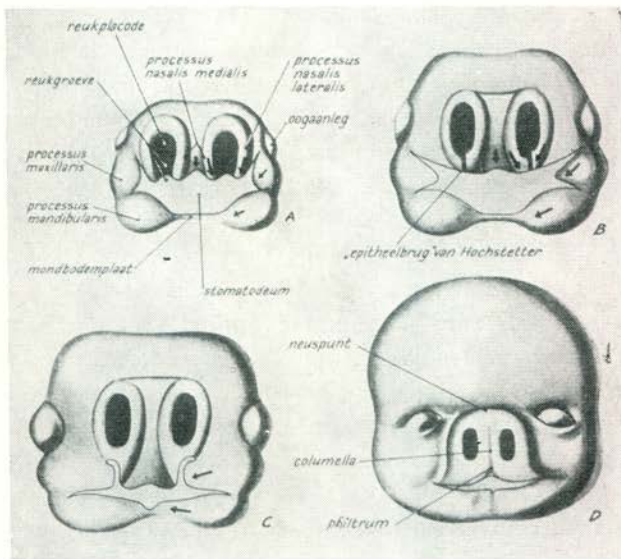


Fig. 2. De ontwikkeling van de oppervlakkige delen van het aangezicht, gezien van ventraal. A - embryo van 5 mm (34 dagen), B - embryo van 9 mm (39 dagen), C - embryo van 11 mm (41 dagen), D - embryo van 14 mm (44 dagen). Naar STREETER (1922) en HAMILTON, BOYD en MOSSMAN (1954).

aan het einde van de vierde week van het intra-uteriene leven. In het aangezichtsgebied van het embryo vindt men dan een wijde ruimte, het stoma-

todeum, dat aan de bovenzijde begrensd is door de welving van de voorhersenen en aan de onderzijde door de welving van het hart (fig. 1, A en B). In de diepte is het stomatodeum nog van de kieuwdarm gescheiden door de membrana bucco-pharyngea (fig. 1 A), die echter weldra zal verdwijnen. Ter weerszijden van deze membraan vindt men boven elkaar twee kleine verhevenheden, de processus maxillaris en mandibularis, die beide ontstaan uit de eerste kieuwboog. Meer naar caudaal zijn ook de tweede en derde kieuwboog reeds tot ontwikkeling gekomen (fig. 1 B).

Aan de voor-onderzijde van de welving van de voorhersenen ontstaan twee plaatselijke verdikkingen van het epitheel, de reukplacoden, die de aanleg vormen van het reukepitheel. Rondom deze placoden gaat het mesenchym in hoeveelheid toenemen, zodat ook in dit gebied een verhevenheid ontstaat, de processus naso-frontalis. Hieraan onderscheidt men het deel, dat tussen de beide reukplacoden gelegen is, als processus nasalis medialis en de delen, die lateraal van deze placoden gelegen zijn, als processus nasales laterales (fig. 2 A). Deze processus gaan naar voor en naar beneden uitgroeien, zodat de reukgroeven worden gevormd. Tegelijkertijd groeien de processus maxillares en mandibulares uit naar voor en mediaal. Hierdoor wordt het stomatodeum allengs absoluut en relatief dieper en grotendeels door de genoemde processus omsloten.

Beiderzijds groeien de wallen, die de reukgroeven begrenzen, met hun onderranden naar elkaar toe. Deze randen bereiken elkaar het eerst in de diepte en daarna geleidelijk ook meer naar voren. Zodra ze elkaar hebben bereikt, treedt verkleving van het epitheel op, zodat de zg. epitheelbrug van Hochstetter wordt gevormd (fig. 2 B). Eén of twee dagen, nadat de epitheelverkleving tot stand gekomen is, wordt deze voorlopige verbinding door het mesenchym doorbroken en ontstaat de hechte definitieve mesenchymale verbinding (fig. 2 C en 9). De reukgroeven zijn nu aan de onderzijde gesloten en vormen de primitieve neusholte.

Tezelfdertijd verenigt de onder de oogaanleg doorgroeiende processus maxillaris zich eerst met de processus nasalis lateralis, later ook met het onderste deel van de processus nasalis medialis (fig. 2, B-D). Deze mesenchymale vereniging wordt niet door een epitheelfusie voorafgegaan; zij is het gevolg van proliferatie van het mesenchym rond het diepste deel van de groeve, die de genoemde processus aanvankelijk van elkaar scheidt. Het in hoeveelheid toenemende mesenchym drukt het epitheel uit de groeve weg (fig. 10). Op analoge wijze wordt de groeve in het midden van de processus nasalis medialis geleidelijk minder diep; in het gebied van neusrug en columella verdwijnt hij geheel, ter plaatse van het philtrum, het middendeel van de bovenlip, blijft gewoonlijk een verticaal groefje be-

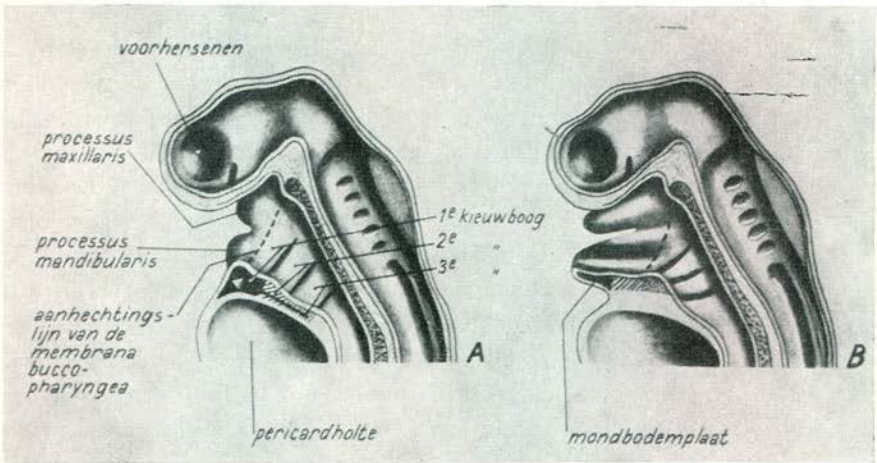


Fig. 3. Mediane doorsneden door het gebied van het hoofd, ter illustratie van de ontwikkeling van de mond bodemplaat. A – embryo van 3 mm (26 dagen), B – embryo van 4 mm (31 dagen). Naar His (1885).

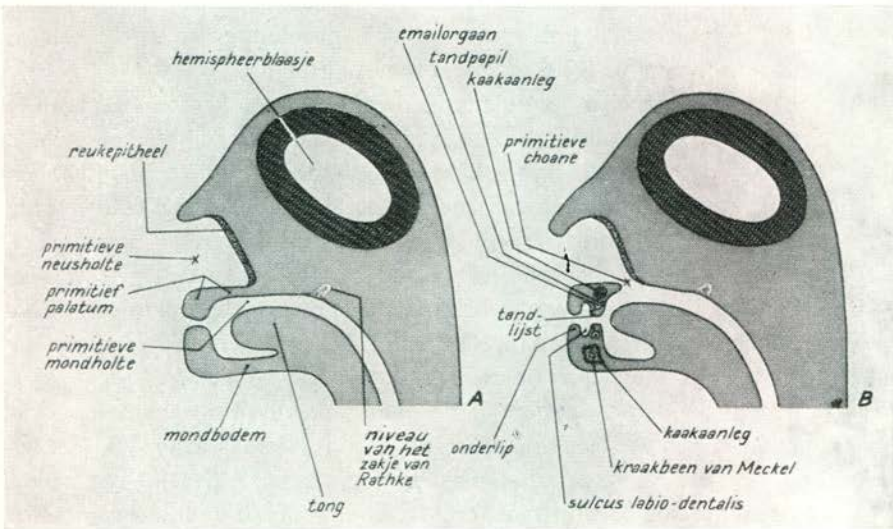


Fig. 4. Paramediane doorsneden door het gebied van het hoofd, ter illustratie van de ontwikkeling van het primitieve palatum. A – embryo van 12 mm (42 dagen), B – embryo van 14 mm (44 dagen).

staan (fig. 2 D). Ook rond het laterale einde van de aanvankelijk zeer brede mondspleet gaat het mesenchym prolifereren. Aldus komt een mesenchymale verbinding tot stand tussen de laterale delen van de processus

maxillaris en mandibularis (fig. 2, B-D). Hierdoor wordt de mondspleet minder breed en ontstaat de aanleg van de wang.

De processus mandibulares zijn van het begin af onderling verbonden door een dunne, mesenchym bevattende weefselplaat, die onder langs het gebied van de membrana bucco-pharyngea naar voren uitgroeit en de aanleg is van mondbodem en tong (fig. 3, A en B). De mesenchymmassa's van de processus mandibulares groeien in en langs de voorrand van deze mondbodemplaat naar elkaar toe (fig. 2, A-C). De groeve, die in fig. 2 C nog in het mediane gebied aanwezig is, wordt als gevolg van mesenchymproliferatie geleidelijk ondieper (fig. 10); meestal verdwijnt hij geheel, soms blijft een min of meer duidelijke, mediane inkeping in het kingebied bestaan.

Zoals hierboven reeds werd aangeduid, is de primitieve neusholte, ontstaan door vergroeiing van de onderranden van de processus nasalis medialis en de beide processus nasales laterales, aanvankelijk geheel gescheiden van de primitieve mondholte. Vooraan is de scheidingswand aanmerkelijk dikker dan achteraan (fig. 4 A). Het dunne achterste deel, de membrana bucco-nasalis, scheurt door; zo ontstaat secundair een open verbinding tussen de primitieve neus- en mondholte, in de vorm van de primitieve choanen (fig. 4 B en 5). Het dikke voorste deel is het primitieve of primaire palatum. Geheel achteraan hierin, dus juist vóór de primitieve choanen, verdringt mesenchym van de processus maxillaris het mesenchym van de processus nasalis lateralis; dit laatste mesenchym komt dan hoger te liggen, in de laterale neuswand. Als gevolg van dit verdringingsproces wordt het achterste deel van het primitieve palatum dan dus gevormd door mesenchym van de processus nasalis medialis en de processus maxillaris. Meer naar voren bevat het primitieve palatum aan zijn bovenkant mesenchym van de processus nasales medialis en laterales en aan zijn onderkant natuurlijk mesenchym van de processus maxillaris. Door de sulcus labio-dentalis wordt het primitieve palatum verdeeld in een voorste en een achterste deel. Hieruit ontwikkelen zich respectievelijk de middelste delen van de bovenlip en de bovenkaak (fig. 4 B).

De ontwikkeling van de oppervlakkige delen van het aangezicht is nu, aan het einde van de zevende week van het intra-uteriene leven, voltooid. Er volgen dan ongeveer veertien dagen, waarin het aangezichtsgebied alleen maar groeit.

De ontwikkeling van de *diepe delen* van het aangezicht begint in de tiende week. Daarbij ontstaan het definitieve palatum en het grootste, achterste deel van het neustussenschot.

Bedoeld deel van het neustussenschot ontwikkelt zich uit een weefsel-

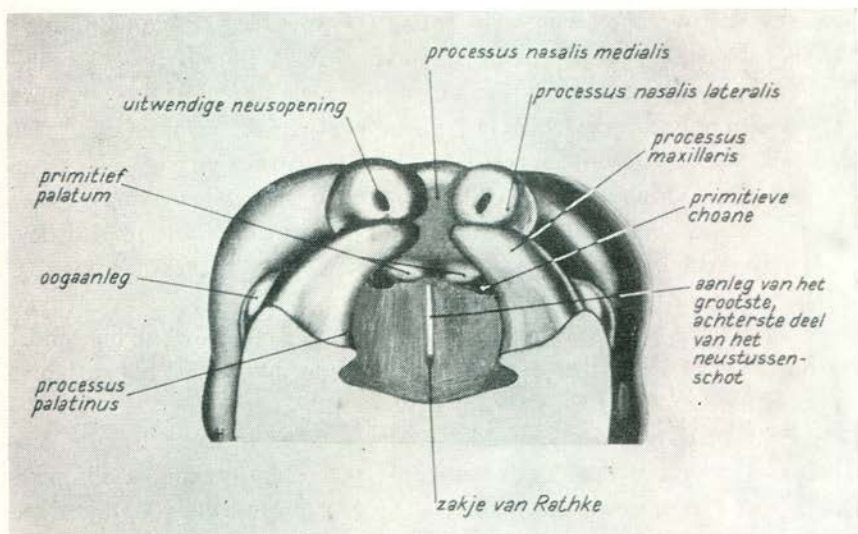


Fig. 5. Onderaanzicht van het primitieve palatum en het dak van de primitieve mondholte bij een embryo van 14 mm (44 dagen). Naar HAMILTON, BOYD EN MOSSMAN (1954).

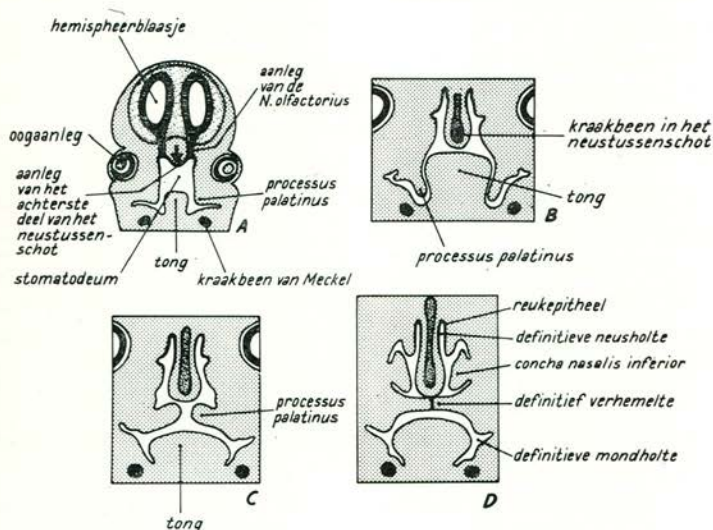


Fig. 6. De ontwikkeling van het grootste, achterste deel van het neustussenschot en het definitieve palatum, gevolgd op frontale doorsneden. A - embryo van 10 weken, B - embryo van 10½ week, C - embryo van 11½ week, D - embryo van 12 weken. Naar HAMILTON, BOYD EN MOSSMAN (1954).

kam in het midden van het dak van de primitieve mondholte (fig. 5). In continuïteit met het al bestaande, allervoerste deel van dit tussenschot,

dat gevormd is uit het bovenste deel van de processus nasalis medialis, groeit deze weefselkam uit naar beneden (fig. 6, A–C). Tegelijkertijd ontwikkelen zich uit de processus maxillares de processus palatini. Deze groeien eerst eveneens naar beneden uit, naast de relatief grote en nog hoog liggende tong (fig. 6 B). Als later, door de voortgaande groei van het aangezicht in verticale richting, mondbodem en tong lager zijn komen te liggen, richten de processus palatini zich snel op. Ze groeien dan over de tong heen naar elkaar toe (fig. 6 C). Vooraan bereiken ze elkaar het eerst; daarna maken ze geleidelijk van voor naar achter contact over hun gehele lengte. Waar de processus elkaar hebben bereikt, treedt eerst een epitheelverkleving op (fig. 6 D). Enkele dagen later wordt deze in de mediaanlijn gelegen epitheliale verbinding door mesenchym doorgroeid (fig. 9). Op analoge wijze vergroeit de onderrand van het van bovenaf komende, achterste deel van het neustussenschot met de boven-mediale randen van de processus palatini (fig. 6 D). Aldus zijn het neustussenschot en het definitieve of secundaire palatum, het latere palatum durum en molle, geheel aangelegd. Daarmee is de embryonale ontwikkeling van de definitieve neus- en mondholtte voltooid (fig. 7).

Tot dusver werd volstaan met een zuivere beschrijving van de morfologische veranderingen, die tijdens de ontwikkeling van het aangezicht optreden. Men dient zich echter tevens de vraag voor te leggen, welke *ontwikkelingsmechanismen* hieraan ten grondslag liggen.

Met betrekking tot deze vraag valt uit het voorgaande in de eerste plaats af te leiden, dat de meest dynamische weefselcomponent van de aangezichts-aanleg het mesenchym is. Het is door proliferatie en verschuiving van dit weefsel, dat de verschillende processus ontstaan, dat deze processus met elkaar in verbinding treden, en dat eventueel eerst gevormde epitheliale verbindingen worden doorgroeid en aldus tot hechte, definitieve verbindingen worden. Bovendien zullen later uit verdichtingen van mesenchym o.m. been, kraakbeen en gladde en dwarsgestreepte spieren ontstaan, juist op die plaatsen, waar zij behoren. Welke factoren zijn nu voor dit gedrag van het mesenchym van belang?

Een eerste factor is, dat continuïteit van de weefsels dient te bestaan of te ontstaan, zodat de mesenchymcellen van hun oorsprongsplaats kunnen migreren naar de gebieden, waarin zij zich zullen moeten gaan differentiëren. Duidelijke voorbeelden van migratie vindt men in de figuren 3 en 8. In fig. 3 A is met een pijl aangegeven, dat bij het uitgroeien van de mondbodemplaat niet alleen mesenchym uit de eerste kieuwboog naar voren migreert, maar ook mesenchym uit de tweede en derde kieuwboog; fig. 3 B toont het resultaat. In fig. 8 is, enigszins schematisch, de herkomst en de

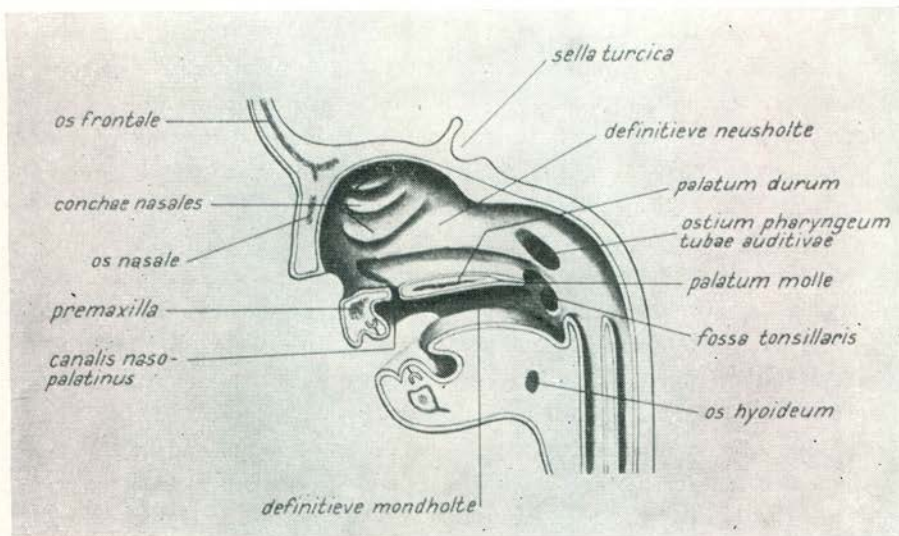


Fig. 7. Paramediane doorsnede door de definitieve neus- en mondholte bij een embryo van 12 weken. Naar HAMILTON, BOYD EN MOSSMAN (1954).

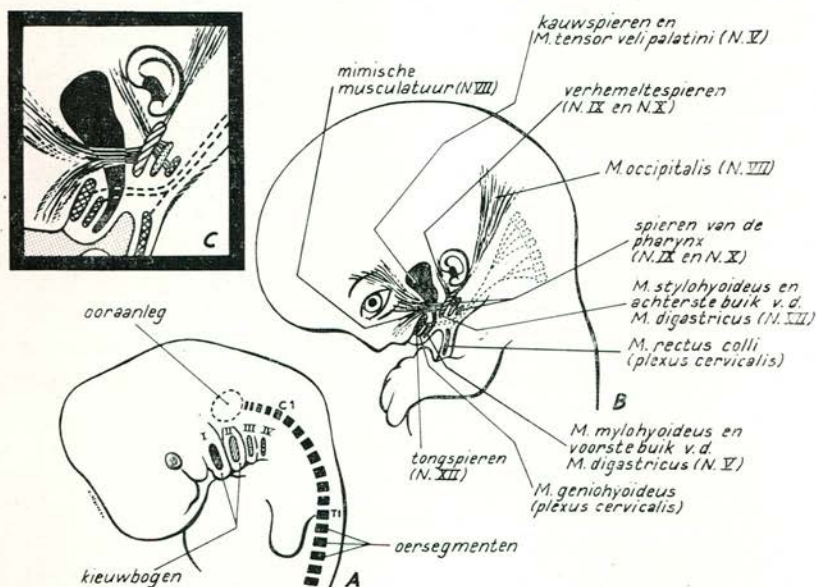


Fig. 8. Schematische weergave van de herkomst en de migratie van de mesenchymassa's, waaruit de spieren van het aangezicht ontstaan. A - embryo van 5 mm (34 dagen), B - embryo van 18 mm (48 dagen), C - detailvergroting van het onderste deel van het aangezicht van embryo B. Naar HAMILTON, BOYD EN MOSSMAN (1954).

migratie van de mesenchymmassa's weergegeven, waaruit de spieren van het aangezicht zullen ontstaan. Men kan gemakkelijk inzien, dat in het bijzonder voor de migratie van het mesenchym, waaruit de mimische musculatuur zal ontstaan (dit mesenchym is afkomstig van de oppervlakkige lagen van de tweede kieuwboog), continuïteit van de verschillende processus van de aangezichtsaaanleg onontbeerlijk is.

Om te kunnen migreren moeten de mesenchymcellen zich losmaken uit hun verband met andere cellen. Deze eigenschap, en ook het vermogen zich na de migratie weer in een nieuw verband te voegen, is gebonden aan de cellen (DE HAAN, 1958), en berust vermoedelijk op erfelijke basis. Dit is waarschijnlijk ook het geval met het verschijnsel van de locale proliferatie en aggregatie van de mesenchymcellen, hoewel het hier nog niet duidelijk is, in hoeverre inductieve effecten van de ene celgroep op de andere mede een rol spelen (MOSCONA en MOSCONA, 1952). Voor het migratieproces als zodanig is vermoedelijk de structuur van de gelatineuse grondsubstantie, waarin de mesenchymcellen zijn ingebed, van groot belang (PATTEN, 1961). De differentiatie van mesenchymverdichtingen tot been, kraakbeen, etc. berust voorzover men weet geheel op erfelijke factoren.

Herhaaldelijk werd reeds naar voren gebracht, dat de verschillende processus, na ontstaan te zijn als afzonderlijke verhevenheden, op twee manieren met naburige processus kunnen vergroeiën. De ene manier is, dat eerst epitheelfusie optreedt en daarna het mesenchym de epitheliale verbinding doorgroeit (fig. 9). Op deze wijze vergroeiën de processus nasales mediales en laterales en de processus palatini met elkaar. In alle andere gevallen verenigen de processus zich op de andere manier. De spleetvormige ruimten tussen de processus zijn dan te beschouwen als diepe groeven; proliferatie van het mesenchym rond het diepste deel van de groeven drukt het epitheel hieruit weg (fig. 10). Onderscheiding van deze twee vergroeiingsmechanismen is vooral hierom van belang, dat in het eerste geval een locale stagnatie van het vergroeiingsproces niet noodzakelijkerwijs behoeft te leiden tot een totale mislukking hiervan, terwijl in het tweede geval continuïteit van het proces strikte vereiste is en een eventueel aanwezig hiaat niet kan worden overbrugd. Deze aspecten zullen in de volgende beschouwing nader worden toegelicht.

Tenslotte zij nog opgemerkt, dat de embryonale ontwikkeling van het aangezicht weliswaar sterk onder de directe of indirecte invloed van de erfactoren staat, maar dat deze factoren, gesteld al dat ze normaal zijn, hun invloed alleen dan optimaal kunnen doen gelden, als de milieu-omstandigheden gunstig zijn. Deze milieu-omstandigheden worden in sterke mate bepaald door de vaatvoorziening. Blijkens het onderzoek van FREDER-

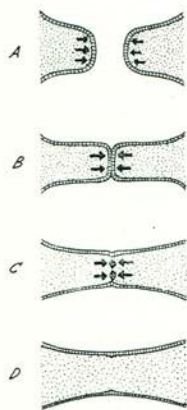


Fig. 9.

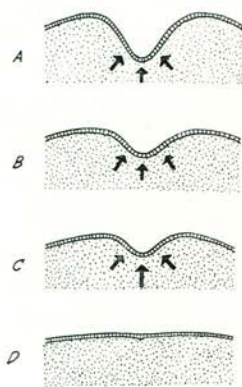


Fig. 10.

Fig. 9. Schema van een vergroeiingsproces, waarbij eerst epitheelfusie optreedt en daarna het mesenchym de epitheliale verbinding doorbreekt. De pijlen geven de richting aan, waarin het mesenchym groeit. Naar PATTEN (1961).

Fig. 10. Schema van een vergroeiingsproces, waarbij het epitheel uit een groeve wordt weggedrukt door prolifererend mesenchym. De pijlen geven de richting aan, waarin het mesenchym groeit. Naar PATTEN (1961).

RIKS (1961) is de vaatvoorziening van de snel groeiende processus van de aangezichtsaaanleg zeer rijkelijk, maar zijn hun vrije randen geheel of nagenoeg geheel van vaten verstoken. Eventuele tekorten van de bloedcirculatie kunnen zich dus juist aan deze randen eerder en sterker doen gevoelen dan elders.

Samenvatting:

De normale embryonale ontwikkeling van het aangezichtsgebied wordt besproken. Eerst wordt uiteengezet, hoe door groei en vereniging van de verschillende aangezichts-uitsteeksels (processus) de oppervlakkige delen van het gelaat ontstaan, en daarna, hoe het neustussenschot en het verhemelte worden gevormd. De nadruk wordt erop gelegd, dat echte fusie alleen optreedt bij de vereniging van de onderranden van de processus nasales, en bij de vergroeiing van de beide processus palatini met elkaar en met de onderrand van het neustussenschot. In alle andere gevallen treedt samensmelting van de processus op. Omdat de meest dynamische weefselcomponent van de gelaatsaanleg het mesenchym is, worden kort de factoren besproken, waarvan bekend is, dat zij de migratie, de plaatselijke condensatie en proliferatie, en de differentiatie van de mesenchymcellen beïnvloeden. Het belangrijkste blijken genetisch bepaalde eigenschappen van de cellen zelf te zijn. Een rijke vascularisatie waarborgt gunstige milieu-omstandigheden voor de cellen; merkwaardig genoeg, is echter het mesenchym aan de vrije randen van de processus vaatloos.

Summary:

The normal development of the facial region is discussed. The superficial parts of the face arise from the paired maxillary and mandibular processes and the unpaired naso-frontal process which is subdivided into a single medial and two lateral nasal processes. As a result of fusion of the lower borders of the nasal processes the primary palate and the primitive nasal cavity are formed; in the depth this cavity secondarily opens into the primitive mouth cavity. The medial border of the maxillary process unites with the lateral nasal process and the inferiormost portion with the medial nasal process, respectively; its inferior border unites laterally with the mandibular process to form the cheek primordium. The tips of the two mandibular processes merge in the midline area in front of the floor plate of the mouth. The deep parts of the face develop from the palatine processes which will form the secondary palate, and from a median ridge in the roof of the primitive mouth cavity which grows downwards and will become the greater posterior part of the nasal septum. The lower border of this septum and the medial borders of the palatine processes fuse with each other in the midplane. It is emphasized that only the nasal processes, and the palatine processes and the nasal septum actually fuse; in all other instances, there is a merging rather than a fusion. The mesenchyme being the most dynamic tissue component of the facial primordia, the factors known to influence the migration, the local condensation and proliferation, and the differentiation of the mesenchymal cells are briefly mentioned. Apparently, the genetically determined properties, inherent to the cells, are most important. Adequate environmental circumstances for the rapidly proliferating cells are warranted by a rich vascularization. Interestingly enough, however, the mesenchyme at the free margins of the various processes is avascular.

Literatuur:

- DAVIS, C. L., Description of a human embryo having 20 paired somites. *Contrib. Embryol.*, Carnegie Inst. Wash. 15 (1923) 1-15.
- DE HAAN, R. L., Cell migration and morphogenetic movements. *Symp. Chem. Basis Development*, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1958, blz. 339-374.
- DURSY, E., Zur Entwicklungsgeschichte des Kopfes des Menschen und der höheren Wirbelthiere. H. Laupp, Tübingen, 1869.
- FREDERIKS, E., Over de vroege ontwikkeling van het vaatpatroon in het embryonale gelaatsgebied. *Acad. Proefschr.*, Leiden, 1961.
- HAMILTON, W. J., J. D. BOYD en H. W. MOSSMAN, *Human embryology*. W. Heffer, Cambridge, 1954.
- HIS, W., Anatomie menschlicher Embryonen. III. Zur Geschichte der Organe. W. Vogel, Leipzig, 1885.
- HIS, W., Die Entwicklung der menschlichen und thierischer Physiognomien. *Arch. Anat. Entw.-Gesch.* (1892) 384-424.
- HOCHSTETTER, F., Ueber die Bildung der primitiven Choanen beim Menschen. *Verhandl. anat. Ges.* 7 (1892) 181-183.
- HOCHSTETTER, F., Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gaumens. *Gegenbaurs Morphol. Jahrb.* 77 (1936) 179-272.
- MAURER, H., Die Entstehung der Lippen-Kieferspalte bei einem Keimling von 22 mm. *Ztschr. Anat. Entw.-gesch.* 105 (1936) 359-373.

- MOSCONA, A. en H. MOSCONA, The dissociation and aggregation of cells of the early chick embryo. *J. Anat.* 86 (1952) 287-301.
- PATTEN, B. M., The normal development of the facial region. Symp. Congenital Anomalies Face and Assoc. Structures, C. C. Thomas, Springfield, III., U.S.A., 1961, blz. 11-45.
- PETER, K., Atlas der Entwicklung der Nase und des Gaumens beim Menschen, mit Einschluss der Entwicklungsstörungen. G. Fischer, Jena, 1913.
- POHLMANN, E. H., Die embryonale Metamorphose der Physiognomie und der Mundhöhle des Katzenkopfes. *Gegenbaurs Morphol. Jahrb.* 41 (1910) 617-680.
- STARK, R. B., The pathogenesis of harelip and cleft palate. *Plast. Reconstr. Surg.* 13 (1954) 20-39.
- STREETER, G. L., Development of the auricle in the human embryo. *Contrib. Embryol., Carnegie Inst. Wash.* 14 (1922) 111-138.
- STREETER, G. L., Developmental horizons in human embryos. Age groups XV, XVI, XVII and XVIII. *Contrib. Embryol., Carnegie Inst. Wash.* 32 (1948) 133-204.
- TÖNDURY, G., Zum Problem der Gesichtsentwicklung und der Genese der Hasenscharte. *Acta Anat.* 11 (1950) 300-328.
- VEAU, V., Hasenscharten menschlicher Keimlinge auf der Stufe 21-23 mm S. St. L. *Ztschr. Anat. Entw.-gesch.* 108 (1938) 459-493.
- WARBRICK, J. G., The early development of the nasal cavity and upper lip in the human embryo. *J. Anat.* 94 (1960) 351-362.
- WOLGENSINGER, F., Beitrag zur Kenntnis der Entwicklung der menschlichen Nasenhöhle. *Acad. Proefschr., Zürich*, 1950.