

Draga Štiblar - Martinčič¹

Razvoj ušesa

Development of the Ear

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: uho – embriologija, labirint, uho srednje, uho zunanje, gluhost

Uho je sestavljeno iz treh delov, ki imajo različne izvore, delujejo pa enotno. Notranje uho izvira iz ušesnega mehurčka, ki se v četrtem tednu razvoja loči od površinskega ektoderma. Na mehurčku je sprednji del, iz katere nastaneta vrečica in polžev vod, in zadajšnji del, iz katerega nastanejo mešiček, polkrožni kanali in endolimfatični vod. Tako nastale vrhnjične strukture tvorijo membranski labirint notranjega ušesa. Razen polževega voda, v katerem se oblikuje organ sluha, sestavljajo ostale strukture membranskega labirinta organ ravnotežja. Strukture srednjega in zunanjega ušesa se razvijejo iz žrelnega aparata in njegovih derivatov. Votlina srednjega ušesa in ušesna troblja nastaneta iz endoderma prvega žrelnega žepa. Slušne koščice se razvijejo iz embrionalnega tkiva prvega (kladivce in nakovalce) in drugega (stremence) žrelnega loka. Iz derivatov žrelnega aparata so tudi dve mišici in živci srednjega ušesa. Bobnič nastane iz embrionalnega tkiva, ki ga z zunanje strani pokriva ektodermalna vrhnjica, z notranje strani pa endoderm prvega žrelnega žepa. Zunanji sluhovod nastane iz ektoderma prve žrelne brazde. Uhelj se razvije iz šestih zgostitev embrionalnega tkiva prvega in drugega žrelnega loka okrog prve žrelne brazde. Razvoj srednjega in zunanjega ušesa poteka veliko daljši čas kot razvoj notranjega ušesa. Ob rojstvu so poleg notranjega ušesa dokončno razvite tudi vse strukture srednjega in zunanjega ušesa, razen celice bradavičarja, dolžina zunanjega sluhovoda in velikost uhlja.

Geni, odgovorni za razvoj notranjega ušesa, so: gen Pax2, ki je odgovoren za nastanek polža, gen Nkx5, ki je odgovoren za nastanek polkrožnih kanalov, ter geni Notch1, Math1, Jag2, Hes1 in Hes2, ki so odgovorni za oblikovanje čutnih celic dlačnic tako slušnega kot ravnotežnega organa. Gen retinoblastom ima ključno vlogo pri dozorevanju dlačnic spiralnega in vestibularnega organa.

ABSTRACT

KEY WORDS: ear – embryology, labyrinth, ear middle, ear external, deafness

The ear consists of three parts that have different origins, but function as one unit. The internal ear originates from the otic vesicle, which is detached from surface ectoderm during the fourth week of development. The vesicle is then divided into a ventral component, which gives rise to the saccule and the cochlear duct, and a dorsal component, which gives rise to the utricle, semicircular canals, and endolymphatic duct. The epithelial structures thus formed are known collectively as the membranous labyrinth. Except for the cochlear duct, which forms the organ of hearing, all other structures derived from the membranous labyrinth compose the organ of balance. Structures of the middle and external ear develop from the structures and derivatives of the pharyngeal apparatus. The tympanic cavity and auditory tube derive from the endoderm of the first pharyngeal pouch. The ossicles develop from the mesenchyme

¹ Izr. prof. dr. Draga Štiblar - Martinčič, dr. dent. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

of the first (malleus and incus) and second (stapes) pharyngeal arches. The muscles of the middle ear and their nerves derive from the pharyngeal apparatus derivatives. The tympanic membrane arises from the mesenchyme covered by the ectodermal epithelium on the outer side, and with the endoderm of the first pharyngeal pouch on the inner side. The external auditory meatus derives from the first pharyngeal groove. The auricle develops from six mesenchymal hillocks along the first and second pharyngeal arch that surround the first pharyngeal groove.

The genes responsible for the development of the internal ear are: Pax2, which is responsible for the formation of the cochlear duct, Nkx5, which is responsible for the formation of the semicircular ducts, and Notch1, Math1, Jag2, Hes1 and Hes2, which are responsible for the differentiation of sensory hair cells within the hearing and balance organs. The retinoblastoma gene has a distinct role in the maturation of cochlear and vestibular hair cells.

UVOD

Uho delimo na zunanje, srednje in notranje. Zunanje uho sestavlja uhelj in zunanji sluhod. V srednjem ušesu je bobnič, slušne koščice in dve mišici. Gledano proti notranjosti glave, je srednje uho navzad povezano z zrakom napolnjenimi votlinami bradavičastega odrastka (lat. *processus mastoideus*) senčnice, navzpred z žrelom preko ušesne troblje in z notranjim ušesom preko ovalnega in okroglega okenca. V notranjem ušesu je v polževem labirintu čutilo sluha in v vestibularnem labirintu čutilo ravnotežja. Zunanje in srednje uho služita prenosu in ojačanju zvočnih valov iz zunanjega v notranje uho, kjer se v spiralnem ali Cortijevem organu zvočni valovi pretvorijo v živčne impulze. O položaju telesa v prostoru in zaznavanju gibanja nas obveščajo čutne celice dlačnice ravnotežnega organa v vrečici in mešičku ter v polkrožnih vodih.

Kot za druga specialna čutila predstavljajo čutne plakode osnovo tudi za čutilo sluha in ravnotežja. Čutne plakode so zadebelitve, ki nastanejo v ektodermu kot odgovor na spodbude iz osrednjega živčnega sistema.

Strukture ušesa se razvijajo iz dveh izvorov. Notranje uho nastane iz zadebelitve ektodermalnih plakod v področju rombencefalona. Strukture srednjega in zunanjega ušesa pa so derivati prvega in drugega žrelnega loka ter prvega žrelnega žepa in prve žrelne brazde.

RAZVOJ NOTRANJEGA UŠESA

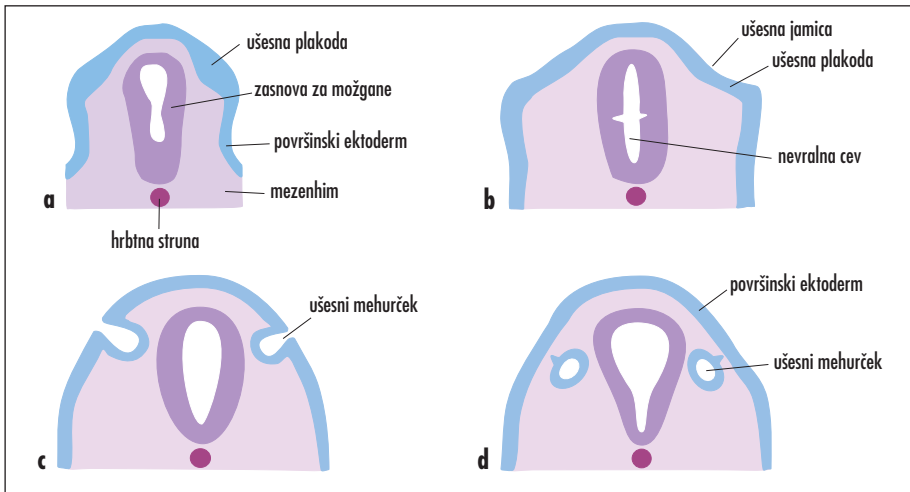
Od treh delov ušesa se najprej začne razvoj notranjega ušesa. V četrtem tednu razvoja nastane zadebelitev površinskega ektoderma,

imenovana ušesna plakoda (slika 1a). Pojavi se na obeh straneh podaljšanega hrbtnega mozga, spodnjega dela srednjih možganov. Prvi sprožitveni signali pridejo iz hrbtnične strune, nato iz paraksialnega mezoderma. Ti dve sprožitvi pripravita ektoderm na tretjo sprožitev iz rombencefalona, ki spodbudi bližnji površinski ektoderm, da se zadebeli in oblikuje ušesno plakodo (1). Zaradi rasti glave se ušesna plakoda pomakne navzdol v višino drugega žrelnega loka. Vsaka od ušesnih plakod se kmalu ugrezne v spodaj ležeče embrionalno tkivo in oblikuje ušesno jamico (slika 1b). Robovi ušesne jamice se približajo in oblikujejo ušesni mehurček (otocista) (slika 1c, slika 1d), ki je zametek membranskega labirinta. Ušesni mehurček nato izgubi stik s površinskim ektodermom (slika 1d).

Na dorzomedialni strani ušesnega mehurčka se približno 26. dan razvoja pojavi prstasta izboklina, ki se podaljša v endolimfatični vod (lat. *ductus endolymphaticus*) (slika 2a). V petem tednu razvoja sta na ušesnem mehurčku prepoznavna (slika 2b):

- zadajšnji utrikularni del, iz katerega izhajajo endolimfatični vod, mešiček (lat. *utricleus*) in polkrožni vodi (lat. *ductuli semicirculares*),
- sprednji sakularni del, iz katerega izhajata vrečica (lat. *sacculus*) in polžev vod (lat. *ductus cochlearis*) (2).

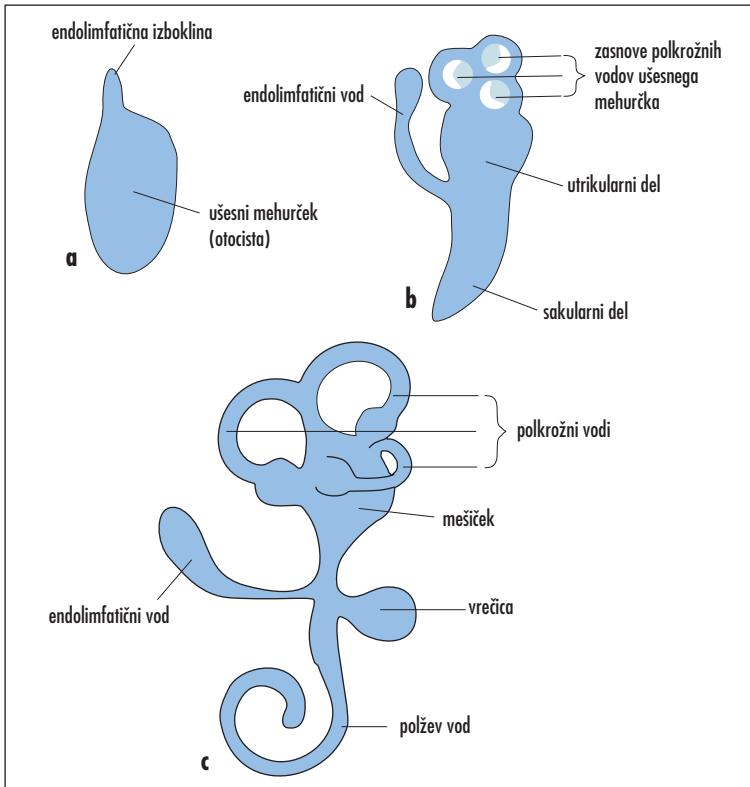
Iz utrikularnega dela razvijajočega se membranskega labirinta rastejo tri ploščate, disku podobne izbokline. Kmalu osrednji deli izbokline izginejo v procesu vnaprej določene smrti. Obrobni nezraščeni deli izboklin postanejo polkrožni vodi, ki so povezani z mešičkom, in se kasneje zaprejo v polkrož-



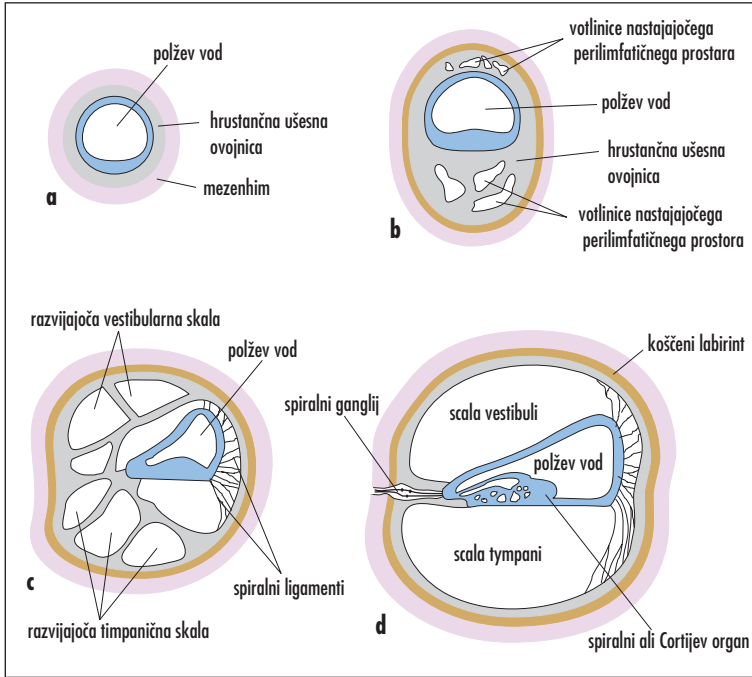
Slika 1. Razvoj notranjega ušesa od ušesne plakode do ušesnega mehurčka v 4. tednu razvoja.

ne kanale koščene labirinta (slika 2c). Polkrožni vodi se ob stiku z mešičkom razširijo v ampulo. Del celic ampule se združi

v greben, bodočo kristo ampularis (lat. *crista ampullaris*) s čutnimi celicami dlačnicami in opornimi celicami. Podobna čutna vrhnjica



Slika 2. Razvoj membranskega labirinta od ušesnega mehurčka naprej v času od 5. do 8. tedna razvoja.



Slika 3. Razvoj spiralnega ali Cortijevega organa in perilimfatičnega prostora v času od 8. do 20. tedna razvoja.

v obliki peg se razvije v steni vrečice (lat. *macula sacculi*) in mešička (lat. *macula utriculi*) (3).

Iz sprednjega sakularnega dela ušesnega mehurčka zraste ravna cevasta izboklina, bodoči polžev vod, ki je membranski del polža (slika 2c). Prvi zavoj polža se razvije v 8. tednu, drugi v 10. tednu in končni, dvojnopolkratni zavoj, okrog 25. tedna razvoja (1). Preko povezovalnega voda (lat. *ductus reuniens*) se polžev vod poveže z vrečico. Čutna vrhnjica spiralnega organa (lat. *organum spirale*) se oblikuje v sedmem tednu razvoja z diferenciacijo celic, ki tvorijo steno polževega voda, v 25. tednu je spiralni ali Cortijev organ dozorel (2, 3).

Med oblikovanjem ušesnega mehurčka se del celic stene mehurčka loči in tvori statoakustični živčni vozle (3). Iz celic, ki pridejo v živčni vozle iz nevralnega grebena, se razvijajo satelitske in oporne celice živčnega vozla. Statoakustični živčni vozle se kasneje razdeli v dva živčna vozla, v polževega (lat. *ganglion spirale*) in v vestibularnega (lat. *ganglion vestibulare*). Iz spiralnega živčnega vozla gredo živčna vlakna do dlačnic spiralnega organa na eni strani, po drugi strani pa tvorijo živčna vlakna kohlearnega dela osmega možganskega

živca. Ganglijske celice spiralnega živčnega vozla ohranijo dvopolnost za razliko od ganglijskih celic hrbtnjačnega živčnega vozla, ki so enopolne (2). Iz vestibularnega živčnega vozla gredo živčna vlakna do čutnih celic grebenov in peg, tvorijo pa tudi živčna vlakna vestibularnega dela osmega možganskega živca.

Sprožitveni signali iz ušesnega mehurčka spodbudijo v začetku devetega tedna razvoja embrionalno tkivo okrog njega, da se zgosti in oblikuje v hrustančno ušesno ovojnico (slika 3a). Z rastjo membranskega labirinta se v hrustančni ušesni ovojnici pojavijo votlinice, ki se kmalu združijo in oblikujejo perilimfatični prostor (slika 3b, slika 3c, slika 3d). Membranski labirint sedaj leži v perilimfi, tekočini v perilimfatičnem prostoru. Perilimfatični prostor v odvisnosti od polževega voda razvije dve cevi ali skali, in sicer bobničeno (lat. *scala tympani*) in vestibularno (lat. *scala vestibuli*) (slika 3c, slika 3d). Hrustančna ušesna ovojnica zakosteni med 16. in 23. tednom razvoja in oblikuje koščeni labirint notranjega ušesa (slika 3d). Notranje uho doseže končno velikost in obliko v obdobju med 20. in 25. tednom razvoja (1).

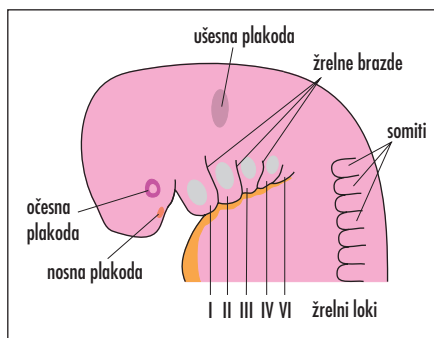
RAZVOJ SREDNJEGA UŠESA

Strukture, ki sestavljajo srednje in zunanje uho, se razvijejo iz sestavin žrelnega (branhialnega ali škržnega) aparata. Sestavni deli žrelnega aparata so žrelni loki, žrelni žepi, žrelne brazde in žrelne membrane (slika 4, slika 5). Poleg delov srednjega in zunanjega ušesa se iz struktur žrelnega aparata razvijejo tudi ostali organi glave in vratu (5).

Razvoj žrelnih lokov se prične zgodaj v 4. tednu, ko se celice nevralnega grebena preselijo v področje bodoče glave in vratu. Ob koncu četrtega tedna razvoja so dobro vidni štiri pari žrelnih lokov, peti in šesti žrelni lok sta zakrnela in nista vidna na površini zarodka (slika 4). Loki so ločeni med seboj z izrazitimi razpokami, žrelnimi brazdami (slika 4, slika 5). Kot žrelni loki so tudi žrelne brazde oštevilčene v smeri od zgoraj navzdol (5).

Vsak žrelni lok sestavlja embrionalno tkivo, ki je od zunaj pokrito z ektodermom, od znotraj z endodermom. Embrionalno tkivo pride v tretjem tednu iz mezoderma, v četrtem tednu pa iz celic nevralnega grebena, ki se preselijo v žrelne loke. V žrelnem loku so (slika 5):

- aortni lok, to je arterija, ki gre iz arterioznega debla (lat. *truncus arteriosus*) prvotnega srca in poteka okrog prvotnega žrela ter vstopa v dorzalno aorto,
- hrustanci, ki tvorijo ogrodje žrelnega loka,
- mišice, iz katerih se bodo razvile mišice glave in vratu,

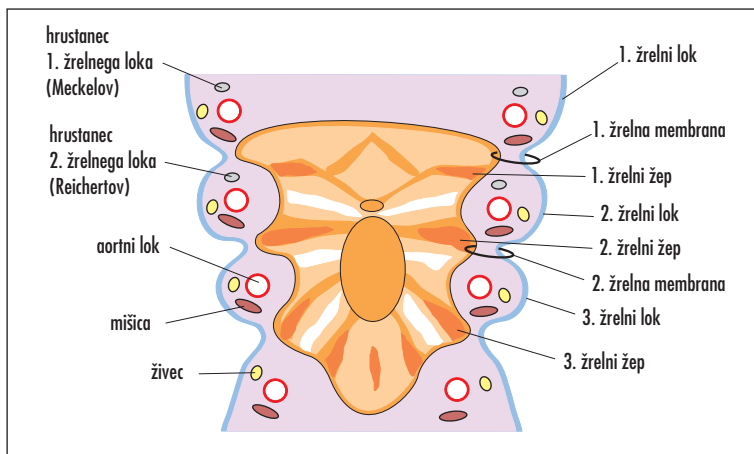


Slika 4. Shema glave, vratu in prsne regije z žrelnim aparatom v 4. tednu razvoja.

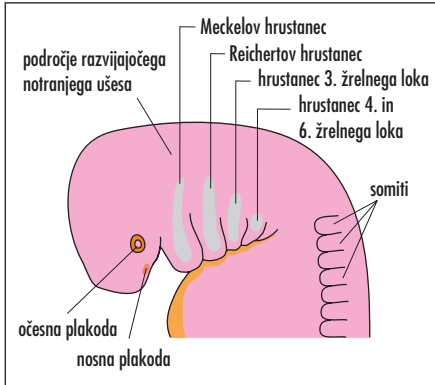
- živci, ki oskrbujejo sluznico in mišice žrelnih lokov; živci, ki rastejo v žrelne loke pridejo iz nevroektoderma prvotnih možganov (5).

Nastanek slušnih koščic in mišic srednjega ušesa

V sedmem tednu razvoja se kot zgostitev embrionalnega tkiva prvega in drugega žrelnega loka pojavijo predhodne strukture bodočih slušnih koščic. V nadaljnjem razvoju se iz hrustanca zadajšnjega dela prvega žrelnega loka, imenovanega Meckelov hrustanec (slika 6), po okostenenju tvorita slušni koščici, to sta kladivce in nakovalce. Perihondrij hrustanca oblikuje zgornjo vez kladivca in sfenomandibularno vez. Hrustanec zadajšnjega dela drugega žrelnega loka, imenovan Reichertov



Slika 5. Vodoravni prežez žrelnih lokov.



Slika 6. Shema glave, vratu in prsne regije s hrustanci, ki tvorijo ogrodje žrelnih lokov v 4. tednu razvoja.

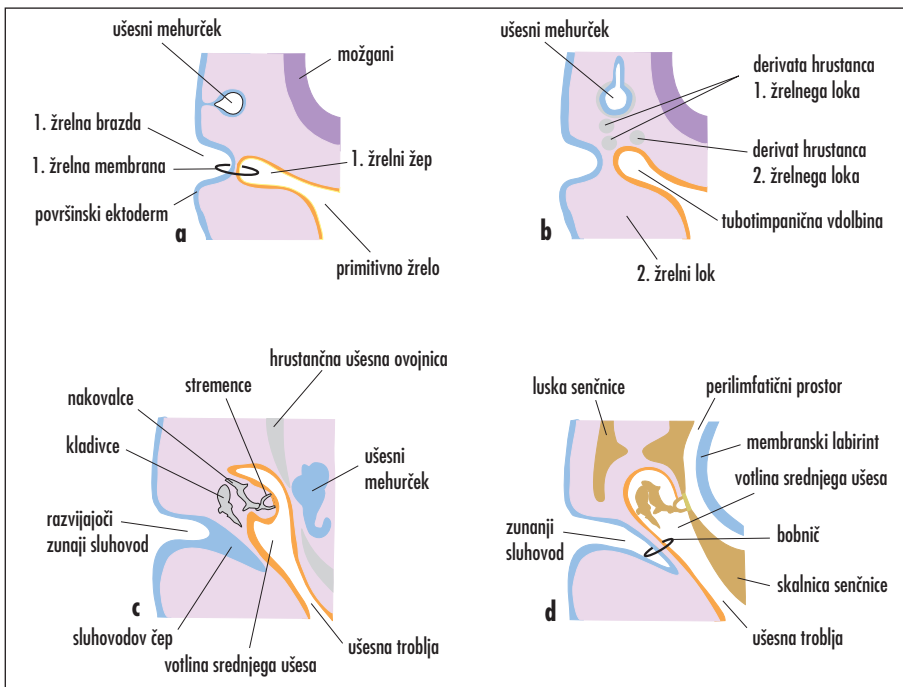
hrustanec (slika 6), po okostenenju tvori stremence in stiloidni odrastek (lat. *processus styloideus*) senčnice. Razvijajoče se slušne koščice ostanejo obdane z embrionalnim tkivom do 8. meseca razvoja. V devetem mesecu razvoja izgine embrionalno tkivo okrog slušnih koščic v procesu vnaprej določene smrti. Gibanje slušnih koščic se prične v drugem mesecu po rojstvu.

V devetem tednu razvoja mišice prvega žrelnega loka oblikujejo mišico napenjalco (lat. *musculus tensor tympani*) (oživčuje jo peti možganski živec), mišice drugega žrelnega loka pa stremensko mišico (lat. *musculus stapedius*) (oživčuje jo sedmi možganski živec) (5).

Nastanek votline srednjega ušesa in ušesne troblje

Med žrelnimi loki se v smeri od zgoraj navzdol razvijejo parni žrelni žepi (slika 5). Prvi par žrelnih žepov leži med prvim in drugim žrelnim lokom. Štirje pari žrelnih žepov so dobro razviti, medtem ko je peti par zakrnel. Endoderm žrelnih žepov se stika z ektodermom žrelnih brazd in skupaj tvorita tanko dvoslojno žrelno membrano, ki ločuje žrelne žepce od žrelnih brazd (5) (slika 7a).

Prvi žrelni žep se v petem tednu razvoja razširi v raztegnjeno tubotimpanično vdolbino (slika 7b). Razširjen distalni del vdolbine se stika s prvo žrelno brazdo, ki sodeluje pri oblikovanju bobniča. Votlina tubotimpanične vdolbine postane votlina srednjega ušesa ali



Slika 7. Razvoj srednjega in zunanega ušesa.

bobnična votlina (lat. *cavum tympani*) (slika 7c) in votlina bradavičastega dela senčnice (lat. *antrum mastoideum os temporale*). V devetem mesecu razvoja se bobnična votlina razširi in obda slušne koščice. Povezava tubotimpanične vdolbine z žrelom se postopoma podaljša in oblikuje ušesno trobljo (lat. *tuba auditoria*) (slika 7c, slika 7d). Vrhnjica, ki obla-ga votlino srednjega ušesa in ušesno trobljo, je endodermalnega izvora (5).

Kasneje se votlina srednjega ušesa razširi navzad v bradavičasto votlino (lat. *antrum mastoideus*) senčnice (6). Bradavičasta votlina ima ob rojstvu skoraj končno velikost, vendar še ni razvitih manjših celic bradavičarja. Pri dveh letih starosti so bradavičaste celice dobro razvite in tvorijo koničast odrastek senčnice (lat. *processus mastoideus*).

Nastanek bobniča

Zametek bobniča (lat. *membrana tympani*) je prva žrelna membrana, ki loči prvo žrelno brazdo od prvega žrelnega žepa (slika 7a). Z nadaljnjim razvojem se med dvoslojno žrelno membrano vrašča embrionalno tkivo, ki se diferencira v kolagenska vlakna bobniča (7)

(slika 7b, slika 7c, slika 7d). Tanka plast pokožnice na zunanji strani bobniča je iz ektoderma, površje notranje strani bobniča je iz endoderma tubotimpanične vdolbine. V sedmem mesecu razvoja se razvije bobnič iz:

- ektoderma prve žrelne brazde,
- endoderma tubotimpanične vdolbine, ki je derivat prvega žrelnega žepa,
- mezoderma prvega in drugega žrelnega loka (5).

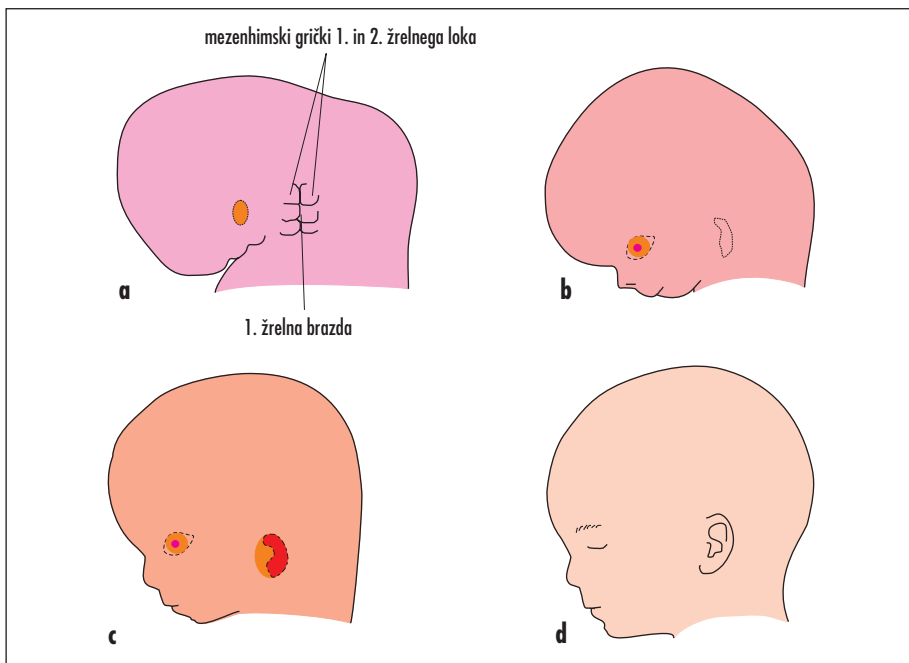
Študije človeških zarodkov in plodov kažejo, da leži vrhnjičen organizator na vrhu tubotimpanične vdolbine in ima verjetno vlogo v zgodnjem razvoju srednjega ušesa in bobniča (8). Srednje uho raste vse do pubertete (2).

RAZVOJ ZUNANJEGA UŠESA

Pri nastanku struktur zunanje ušesa sodelujejo tudi določeni deli žrelnega aparata.

Nastanek zunanje ušesne sluhovoda

Med četrtem in petim tednom razvoja vidimo v predelu glave in vratu štiri žrelne brazde (slika 4, slika 5). Zunanji sluhovod (lat. *meatus*



Slika 8. Razvoj uhlja pri 6 tednov (a), 8 tednov (b), 10 tednov (c) in 32 tednov (d) starem plodu.

acusticus externus) se razvije iz zadajšnjega dela prve žrelne brazde. Ektodermalne celice iz dna lijakasto oblikovane cevi bodočega zunanjega sluhovoda na začetku tretjega meseca razvoja proliferirajo v trdno vrhnjično ploščo, sluhovodov čep (2) (slika 7c). Osrednje celice čepa približno v sedmem mesecu razvoja degenerirajo, oblikujejo votlino, ki postane notranji del zunanjega sluhovoda (slika 7d). Sluhovod je ob rojstvu sorazmerno kratek, zato obstaja nevarnost njegove poškodbe pri posegih v zunanjem sluhovodu (9). Zunanji sluhovod doseže svojo končno dolžino okrog devetega leta starosti (2).

Nastanek uhlja

Uhelj (lat. *auricula*) se razvije iz šestih gričkov, zgostitev embrionalnega tkiva, ki obdajajo prvo žrelno brazdo v 6. tednu na bazi vratu (slika 8). Trije grički ležijo v prvem, trije pa v drugem žrelnem loku. Medtem, ko uhelj raste, se zmanjšuje prvi žrelni lok. Ko se razvije spodnja čeljustnica, se uhelj pomakne navzgor v svojo končno lego ob strani glave. Ušesna mečica se razvije zadnja. Uhelj nadaljuje rast do pubertete. Del uhlja, ki se razvije iz prvega žrelnega loka, oskrbuje spodnječeljustnična veja trivejnega živca (lat. *nervus trigeminus*). Del uhlja, ki se razvije iz drugega žrelnega loka, pa oskrbuje kožna veja vratnega pleteža (lat. *plexus cervicalis*), manjši zatilni in večji avrikularni živec. Obrazni živec (lat. *nervus facialis*) drugega žrelnega loka ima nekaj kožnih vej za čutilno oživenje kože v bradavičasti regiji in za predel obeh uhljev (2, 6).

UHO OB ROJSTVU

Razvoj srednjega in zunanjega ušesa poteka veliko daljši čas kot razvoj notranjega ušesa. Ob rojstvu so dokončno razviti poleg struktur notranjega ušesa tudi bobnična votlina, slušne koščice, obe mišici, bobnič in ušesna troblja. Bradavičasta votlina je končno razvita pri dveh letih starosti, zunanji sluhovod doseže končno dolžino okrog 9. leta starosti, uhlja pa rasteta vse do pubertete.

GENI, ODGOVORNI ZA RAZVOJ NOTRANJEGA UŠESA

Razvoj notranjega ušesa je pod nadzorom različnih genov. V paraksialnem mezodermu

nastali fibroblastni rastni dejavnik FGF19 aktivira gen *Wnt8c* v nevroepteliju rombencefalona, da spodbudi izločanje fibroblastnega rastnega dejavnika FGF3 iz rombencefalona. V četrtem tednu razvoja FGF3 vpliva na uvihanje ušesne plakode, njeno ločitev od površinskega ektoderma in oblikovanje ušesnega mehurčka. FGF3 je potreben tudi za normalen razvoj endolimfatičnega voda (1).

Gen *Pax2* je član transkripcijskih dejavnikov družine Pax (angl. *pair box*). Izražen je na zgornjem delu nevralnega grebena nevralne plošče pred začetkom nevrulacije in je vpleten v razvoj tistega dela ušesnega mehurčka, ki se bo razvil v polžev labirint. Posledica odsotnosti tega gena sta nerazvita polž in spiralni živčni vozle (1). Transkripcijski dejavnik *Nkx5-1* je odgovoren za razvoj vestibularnega labirinta, posebej za razvoj polkrožnih vodov. Transkripcijski dejavnik *Otx1* je odgovoren za razvoj stranskega polkrožnega voda, za razvoj zgornjega in zadajšnjega pa transkripcijski dejavnik *Dlx5* (1).

Rezultati histokemičnih in *in vitro* študij so pokazali, da transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- β) sodeluje pri oblikovanju medsebojnega vpliva med vrhnjico in embrionalnim tkivom pri oblikovanju ušesne ovojnice (4).

Čutno vrhnjico spiralnega organa sestavljajo čutne celice dlačnice in oporne celice. Obe vrsti celic imata skupen izvor v celicah stene razvijajočega se polževega voda. Preoblikovanje celic stene polževega voda v dlačnice je pod nadzorom več nevrogenih genov, in sicer *Notch1*, *Math1*, *Jag2*, *Hes1* in *Hes2* (10–12). Za dozorevanje dlačnic spiralnega in ravnotežnega organa je odgovoren gen *retinoblastom* (13, 14).

Prirojena okvara sluha

Ker je razvoj notranjega ušesa neodvisen od razvoja srednjega ali zunanjega ušesa, je prirojena gluhost posledica motenj v razvoju čutilnega dela polža. Motnje v razvoju struktur srednjega in zunanjega ušesa, ki prevajajo zvočne valove, pa so vzrok za naglušnost. Večina oblik prirojene okvare sluha je povzročena z genetskimi dejavniki (1).

Prirojena okvara sluha je lahko povezana s številnimi drugimi razvojnimi nepravilnostmi kot del sindroma prvega žrelnega loka (5). Posledice nepravilnega razvoja struktur prvega

žrelnega loka so različne prirojene razvojne nepravilnosti očesa, ušesa, zgornje čeljusti in neba, ki skupaj predstavljajo sindrom prvega žrelnega loka. Predvidevajo, da so nepravilnosti posledica nezadostne selitve celic nevralnega grebena v prvi žrelni lok (2). Nepravilnosti v razvoju kladivca in nakovalca so tudi povezane s sindromom prvega žrelnega loka. Prirojena pritrditev stremenca na koščeni labirint lahko povzroči okvaro sluha pri sicer normalno razvitih ostalih delih ušesa. Pri tem gre za motnje pri oblikovanju zgornje vezi stremenca, ki veže osnovo stremenca na ovalno okence (6).

Razvojne nepravilnosti zunanjšega ušesa

Večje razvojne nepravilnosti uhlja ali zunanjšega sluhovoda so redke, manjša razobličjenja pa so precej pogosta (2). Manjše razvojne nepravilnosti uhlja služijo kot značilen vzorec prirojenih nepravilnosti. Nenormalna oblika uhlja je pogosta pri kromosomskem sindromu, kot je trisomija 18, ali pri otrocih, okuženih zaradi materinega uživanja določenih drog (talidomid, streptomycin, salicilati) (1).

Majhnost uhlja ali mikrotija (15) je posledica motenj v razvoju mezenhimskih gričkov prvega in drugega žrelnega loka. Navadno je povezana z odsotnostjo zunanjšega sluhovoda in nepravilnostmi v zgradbi srednjega ušesa. Zaprt zunanji sluhovod je posledica nekanaliziranega sluhovodovega čepa. Običajno je globoki, notranji del sluhovoda odprt, zunanji pa je zaprt s kostjo ali vezivom. Veliko primerov odsotnosti zunanjšega sluhovoda je povezanih s sindromom prvega žrelnega loka.

Molekularne študije so pokazale, da so za motnje v razvoju ušesa odgovorne tudi mutacije genov, ki sicer nadzorujejo normalen razvoj ušesa (2).

POVZETEK

Razvoj ušesa se prične z razvojem notranjšega ušesa. V četrtem tednu razvoja se iz ektodermalne plakode razvije ušesni mehurček, iz katerega nastane membranski labirint notranjšega ušesa. Ušesni mehurček ima zadajšnji utrikularni del in sprednji sakularni del. Iz utrikularnega dela se bodo razvili mešiček, polkrožni vodi in endolimfatični vod, iz sakularnega dela pa vrečica in polžev vod. Čutna

vrhnjica kriste ampularis se razvije iz celic stene ampule polkrožnih vodov, čutna vrhnjica peg pa iz celic stene vrečice in mešička. Koščeni labirint se razvije iz hrustančne ušesne ovojnice, ki nastane s preoblikovanjem celic okolnega embrionalnega tkiva. Statoakustični živčni vozeli, ki se kasneje razdeli v spiralni in v vestibularni živčni vozeli, se oblikuje iz dela celic stene ušesnega mehurčka in iz celic, ki pripotujejo iz nevralnega grebena.

Strukture srednjega in zunanjšega ušesa nastanejo iz žrelnega aparata in njegovih derivatov. Slušni koščiči, kladivce in nakovalce, nastaneta iz hrustanca zadajšnjega dela prvega žrelnega loka, stremence iz hrustanca drugega žrelnega loka. Iz pripadajočih mišic in živcev prvega in drugega žrelnega loka nastanejo mišiči in živci srednjega ušesa. Votlina srednjega ušesa nastane iz tubotimpanične vdolbine, to je razširjen del prvega žrelnega žepa. Povezava tubotimpanične vdolbine z žrelom postane ušesna troblja. Bobnič nastane iz ektoderma prve žrelne brazde, endoderma tubotimpanične vdolbine in mezoderma prvega in drugega žrelnega loka okrog prve žrelne brazde.

Zunanji sluhovod se razvije iz zadnjega dela prve žrelne brazde, uhelj pa iz šestih mezenhimskih gričkov, ki ležijo v prvem in drugem žrelnem loku.

Notranje uho doseže končno velikost in obliko v obdobju med 20. in 23. tednom razvoja. Ob rojstvu so poleg notranjšega ušesa razvite tudi vse strukture srednjega ušesa, razen celic bradavičarja. Zunanji sluhovod doseže končno dolžino okrog 9. leta starosti, uhlja pa raste do pubertete.

Razvoj struktur ušesa je pod nadzorom različnih genov. Fibroblastni rastni dejavnik FGF3 iz rombencefalona je odgovoren za oblikovanje ušesnega mehurčka iz ušesne plakode in za normalen razvoj endolimfatičnega voda. Transkripcijski dejavnik Pax2 je odgovoren za razvoj polževega labirinta, gen Nkx5 pa za razvoj polkrožnih kanalov. Preoblikovanje celic stene membranskega labirinta v čutne celice dlačnice je pod nadzorom nevrogenih genov Notch1, Math1, Jag2, Hes1 in Hes2. Gen retinoblastom ima ključno vlogo pri dozorevanju dlačnic spiralnega in ravnotežnega organa.

Opomba: Vse slike v tem članku so delo Bogdana Martinčiča, ing. el.

LITERATURA

1. Carlson BM. Sense Organs. In: Carlson BM, ed. Human Embryology and Developmental Biology. St. Louis: Mosby; 2004. p. 306–15.
2. Moore KL, Persaud TVN. The Eye and Ear. In: Moore KL, Persaud TVN, ed. Before We Are Born. Essentials of Embryology and Birth Defects. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokio: W B Saunders Company; 1998. p. 471–9.
3. Sadler TW. Ear. In: Sadler TW, ed. Langman's Medical Embryology. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003. p. 403–14.
4. Frenz DA, Van de Water TR, Galinovic-Schwartz V. Transforming growth factor beta: does it direct otic capsule formation? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100 (4 Pt 1): 301–7.
5. Moore KL, Persaud TVN. The pharyngeal (branchial) apparatus. In: Moore KL, Persaud TVN, ed. Before We Are Born. Essentials of Embryology and Birth Defects. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokio: W B Saunders Company; 1998. p. 197–239.
6. Moore KL. The ear. In: Moore KL, ed. Clinically Orientated Anatomy. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p. 917–23.
7. Larsen WJ. Development of the Ears. In: Larsen WJ, ed. Human Embryology. New York, Tokyo: Churchill Livingstone; 1997. p. 385–94.
8. Michaels L. Evolution of the epidermoid formation and its role in the development of the middle ear and tympanic membrane during the first trimester. *J Otolaryngol* 1988; 17 (1): 22–8.
9. Fitzgerald MJT, Fitzgerald M. Head and neck: The ear. In: Fitzgerald MJT, Fitzgerald M, ed. Human Embryology. London, Philadelphia, Toronto, Sidney, Tokio: Bailliere Tindall; 1994. p. 182–5.
10. Zine A, de Ribaupierre F. Notch/Notch ligands and Math1 expression patterns in the organ of Corti of wild-type and Hes1 and Hes5 mutant mice. *Hear Res* 2002; 170 (1–2): 22–31.
11. Jones JM, Montcouquiol M, Dabdoub A, et al. Inhibitors of differentiation and DNA binding (Ids) regulate Math1 and hair cell formation during the development of the organ of Corti. *J Neurosci* 2006; 26 (2): 550–8.
12. Kawamoto K, Ishimoto S, Minoda R, et al. Math1 gene transfer generates new cochlear hair cells in mature guinea pigs in vivo. *J Neurosci* 2003; 23 (11): 4395–400.
13. Sage C, Huang M, Vollrath MA, et al. Essential role of retinoblastoma protein in mammalian hair cell development and hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 9; 103 (19): 7345–50.
14. Mantela J, Jiang Z, Ylikoski J, et al. The retinoblastoma gene pathway regulates the postmitotic state of hair cells of the mouse inner ear. *Development*. 2005 May; 132 (10): 2377–88.
15. Kališnik M. Slovenski medicinski slovar. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2002.

Prispelo 19. 12. 2006