



Ørets evolution

I anledning af 200 året for Charles R. Darwins (1809-1882) fødsel og 150 året for udgivelsen af hans evolutionsteori i »On the Origin of Species by Means of Natural Selection«

Afdelingslæge Morten Rosenkilde Qvist

STATUSARTIKEL

Sygehus Lillebælt Vejle,
Øre-næse-halskirurgisk
Afdeling

Evolutionen af øret er historien om adaptationen af en lydreceptor ved mutation, selektion og gradvis morfologisk transformation parallelt med udvikling og tilpasning til nye livsbetingelser og behov. Artiklen giver et rids af ørets evolution igennem dyreklasserne fra fisk til pattedyr. De basale trin i ørets fylogeni lader sig aflede palæontologisk via serier af transitionelle fossiler, komparativ anatomi og via ørets embryologi og morfogenese [1-6].

ØRETS OPRINDELSE – VESTIBULÆRSYSTEMET

Hårceller, sidelinjeorgan, otocyste og labyrint

I det forhistoriske vand, hvori livet opstod, ledtes information om strømninger via ciliebærende epitel, »hårceller« [7, 8]. Sådanne kutane mekanoreceptorer var muligvis oprindelsen til sidelinjeorganet, der hos moderne fisk og amfibier er arrangeret langs en linje fra hoved til hale, og som har ligheder med det indre øre [1, 5, 8]. Hos en tidlig marin livsform invaginerede et segment af ciliebeklædte epiteliale celler og dannede en cystisk struktur, der tillod detektion af jordens tyngdefelt via bevægelse af den indeholdte endolymfe, der »erstattede« havvand, og som triggede beklædningen af sensoriske områder benævnt »macula« eller »papilla« [1, 7]. I moderne embryogenese ses balance- og høreorganets fælles oprindelse i en blæreformet indkrængning fra overfladeepitelet, »otocysten«. Strukturen ekspanderede til at omfatte væskefyldte halvcirkelformede kanaler (buegange) og divertikler: »labyrinten« [1, 7].

Eftersom labyrinten oprindeligt ikke var omgivet af knogle, er de tidlige udviklingstrin hypotetiske. De første fossile vidnesbyrd om et vestibulærorgan findes hos de tidligste vertebrater – *Agnatha* (kæbeløse)-fisk – som opstod for omkring 550 millioner år siden [1]. Disse fisk anvendte en labyrint bestående af en »utriculus« og to buegange [5]. Strukturen er siden tilføjet en tredje (horisontal) buegang, der findes hos alle højere kæbebærende dyr, og yderligere divertikler, »sacculus« og »lagena« (ductus cochlearis), men det overordnede design har været højest konserveret [4, 7-9].

DET AUDITORISKE SYSTEMS OPRINDELSE

– DET INDRE ØRE

Oprindelsen til den auditoriske del af øret kan spores til *Osteichthyes* (benfisk), hvor segmenter af vestibulærapparatet – »sacculus« og »lagena« – for omkring 400 millioner år siden adapterede til reception af lyd, der gav information om potentielle fjender, bytte eller mager, også på en vis afstand [3, 8, 10].

Analyse af styrke, retning og betydning af lydindtryk var nødvendig mod baggrundsstøj. Til dette formål raffineredes hårcellerne og lagena forlængedes, så den kom til at ligne cochlea, som den formentlig er forgænger for [1, 8, 10]. Mens disse ændringer stadig fandt sted i øret, besluttede kødfinnede fisk (*Sarcopterygia*) sig for ca. 380 millioner år siden for at bevæge sig op på landjorden, hvor der var behov for en større modifikation for at detektere luftbåren lyd [2].

ADAPTATION TIL LAND – DANNELSEN AF MELLEMEØRET

Gæller, buer og kæber

Transitionen fra vand til land ledsagedes af betydelige ændringer i anatomi og fysiologi hos datidens fisk og amfibier (padder) [2, 10]. Regionen bag hovedet var dannet af et antal buer, der indeholdt en gælle til respiration og muskler til at ventilere gællen. Gællebueelementernes oprindelse og udvikling kan delvist spores. For omkring 460 millioner år siden forbenede området omkring de anteriore gællebuer og inkorporeredes i kraniet. Den første gællebue – mandibulærbuen – gav ophav til kæbeknoglerne, og buens muskler blev til tyggemuskler [5]. Den anden gællebue – hyoidbuen – flyttede frem bag den første. Et dorsalt segment gav ophav til hyomandibula, som var forbundet med kraniet ovenover, og som bidrog til at ophænge kæben (quadratum) nedenunder [10].

Den første høreknogle – hyomandibula

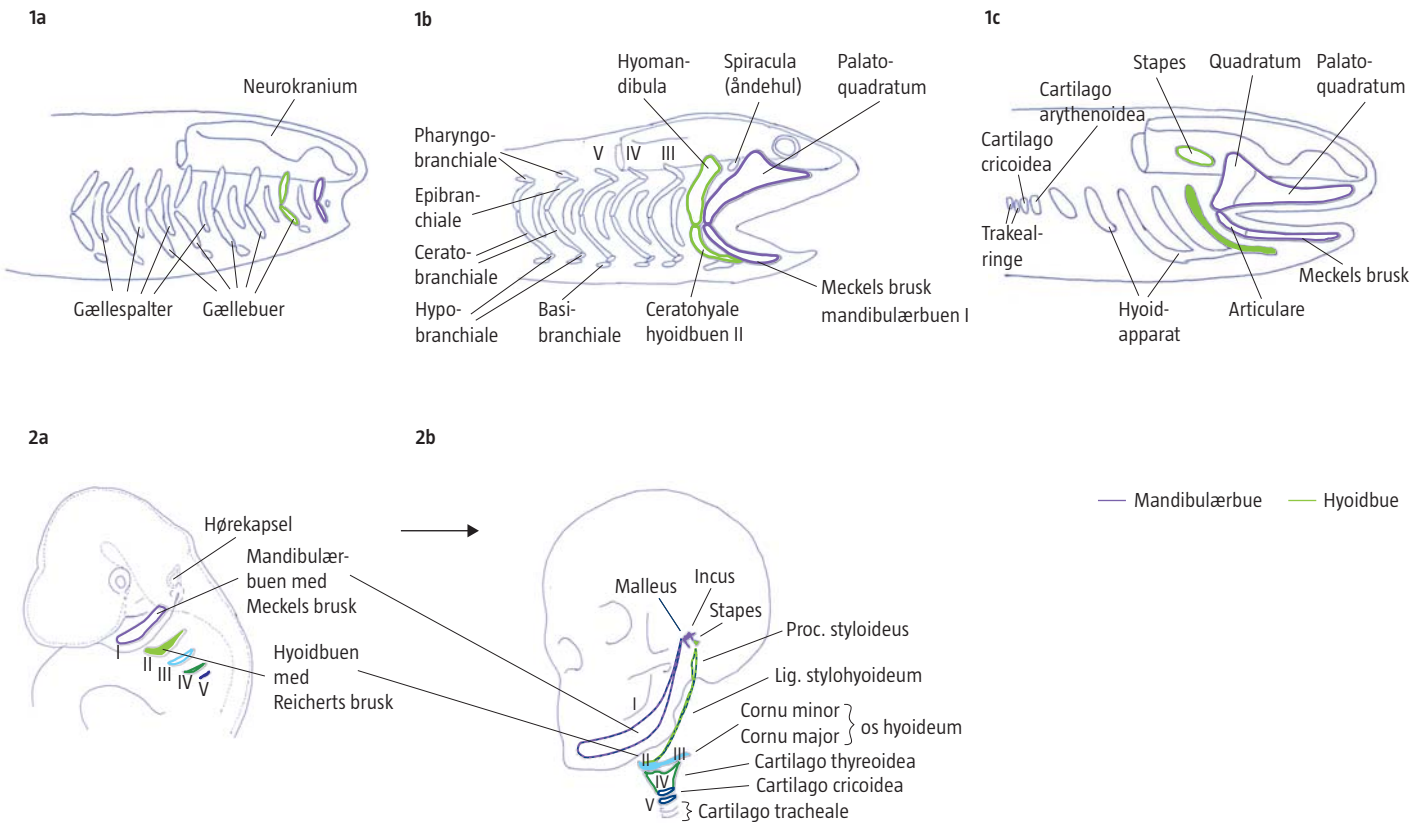
Pionerfiskene dristede sig på land og lå med flade hoveder på jordoverfladen, hvor de indgylpede luft og atter returnerede til vandet [2, 5]. Den auditoriske receptor, der var opstået i disse fisk, var uegnet til at detektere den luftbåren lyd. Lufts akustiske impedans er 3.600 gange mindre end vands og bedre til at trans-



FIGUR 1

Mellemøreknoglernes fylogenetiske og embryonale udvikling fra gællebuerne (brankialbuerne). Hver gællebue består af op til fem elementer og remodelleres gennem fylogenese til forskellige funktioner – kæber, larynx- og trakealbruske, hyoidapparat, dele af neurokraniet og mellemøreknoglerne (fra hyomandibula, quadratum og articulare). **1A.** *Agnatha* (kæbeløs). **1B.** *Gnathostomata* (kæbebærende). **1C.** Amfibie. Mandibulærbuen omdannes til overkæbe og underkæbe med Meckels bruske, dentale og postdentale kæbeknogler, og hyoidbuen giver ophav til hyomandibula og Reicherts bruske.

Fylogenese rekapituleres i ontogenese, hvor dele af første og anden gællebue hos pattedyr forbener som malleus, incus og stapes: **2A.** Embryo. **2B.** Udvokset.



mittere højfrekvent lyd, hvor det tidlige øre var tunet til lavfrekvent lyd. Da tidlige amfibier lå på jorden, kunne vibrationer forplantes til kæber og gane og derfra via hyomandibula til kraniet med den auditoriske receptor [1, 2, 10]. Efterhånden som flere amfibielivsformer kom til, øgedes konkurrencen på land og dermed betydningen af at udvikle fordelene ved at høre luftbåren lyd, måske samtidigt med udviklingen i evnen til lydproduktion [1, 5].

Efterhånden udvikledes lemmer; »tetrapoder« løftede kroppen og hovedet fra jordoverfladen og skabte et selektionspres mod at forbedre detektion af luftbåren lyd [10]. Dannelsen af lunger og udviklingen af amniote æg tillod amfibierne at leve hele livet på land som reptiler (krybdyr).

Mellemøre, trommehule, -hinde og columella

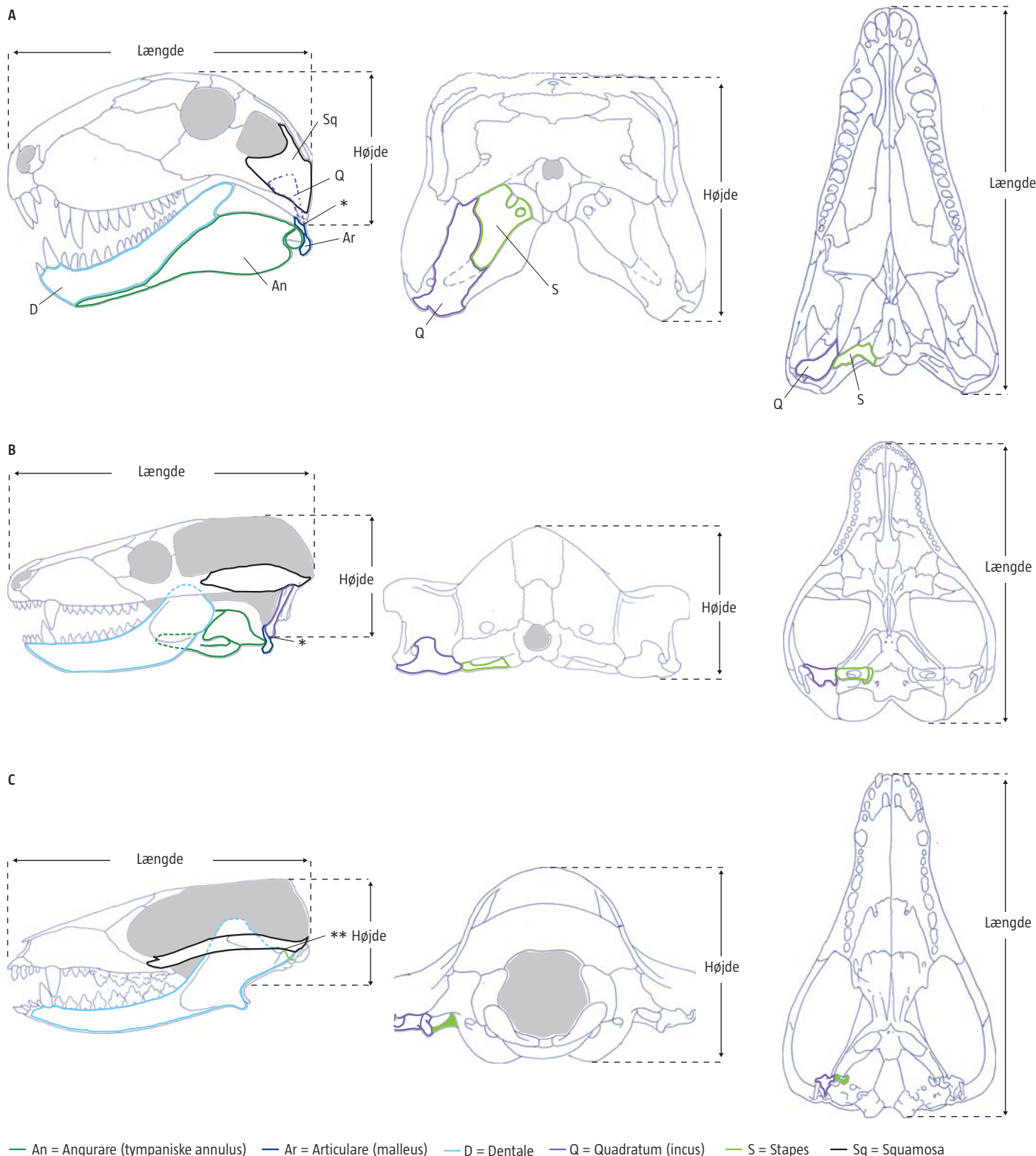
I takt med at hovedet blev afkoblet fra skulderbæltet, modificeredes occipitalregionen [2]. Den første gællespalte, fiskenes åndehul, spiracula, åbnede på over-

fladen i det »otiske/temporale hak« i den posteriore kraniemargin. Gællespalten stod (via tuba auditiva) i forbindelse med pharynx og omdannedes ultimativt til mellemøret [2, 5, 11]. Hos nogle amfibier og reptiler er trommehulen fortsat en reces i pharynx, der kan opfange vibrationer fra brystoverflade og lunger.

Hos *Anura* (frøer og tudser) er det indre øre koblet til skulderbæltet, hvorigennem vibrationer i underlaget kan forplantes som en »seismisk sans« [5, 12]. Hos salamandre, der mangler trommehinden, er denne sans (opercularsystemet) tilsyneladende den eneste [1, 5]. Det indre øre hos *Anura* indeholder to hørecentre, papilla amphibiorum, der primært opfatter lavfrekvent lyd fra substratet, og papilla basilaris, der opfatter lyd af højere frekvens via trommehinden [12]. Papilla basilaris forlængedes og blev i højere grad i stand til at opfatte luftbåren lyd af højere frekvenser. Strukturen findes også hos reptiler og fugle og fik efterhånden navnet ductus cochlearis [5, 8, 10]. Man har forsøgt at indplacere amfibieøret som et

FIGUR 2

Evolutionen af mellemøreknoglerne fra postdentale reptilkæbeknogler illustreret med tre synapsidkranier fra primitiv til avancerede stadier set lateralt, posteriort og ventralt fra. A. Reptil (*Pelycosaur*), *Sphenacodontida*, hvor det primære kæbeled (*) dannes mellem quadratum og articulare. B. »Pattedyrlignende reptil« (*Synodont*), *Procynosuchus*, hvor dentale når længere bagud mod squamosa, og quadratum og articulare er blevet mindre. C. Primitivt pattedyr, *Morganucodon*, hvor quadratum og articulare er afkoblet fra kæben som incus og malleus, og hvor der er etableret et sekundært kæbeled (**) mellem dentale og squamosa (= temporomandibulærledet).



stadium mellem øret hos primitive fisk og reptiler, men der er stor strukturel variation i moderne amfibiers og reptilers papillære morfologi, og vores viden om øret hos de tidlige amfibier er mangelfuld [1].

Høreorganets udvikling er ikke lineær. Tympanale ører, ører med en trommehule, er opstået parallelt 3-6 gange i evolutionen; hos amfibier og hos de fire amniote linjer, der blev til skildpadder (*Anapsida*), firben og slanger (*Lepidosauria*), krokodiller og fugle (*Archosauria*) og pattedyr (*Mammalia*) [1, 2, 5, 12, 13].

Hos reptilerne dannedes efterhånden det første led mellem kæbe og kranium og befriede hyomandibula fra dens rolle i ophængningen af kæben. Den øvre ende af hyomandibula kunne i tiltagende grad transmittere lyd via en fodplade i et udtyndet område i høre kapslen over hørecentret, »fenestra ovale«, men artikulerede fortsat med quadratum i kæben [2, 5]. Efterhånden afkoblede knoglen helt og kom til at ligge i den ny mellemørekavititet som en »columella auris«. Bløddelene lateralt for mellemøret udtyndedes og dannede en trommehinde, der hos amfibier, reptiler og fugle ligger i niveau med eller let forsænket fra kroppens overflade [10]. Columella adapterede øret til lyd af højere frekvens og benævnes hos højere dyreklasser »stapes«. Reptiløret er sammenligneligt med pattedyrøret, men mangler malleus og incus og et ydre øre. Disse raffinementer opstod med fremkomsten af pattedyr for 150-200 millioner år siden [5].

PATTEDYR – TRE MELLEØREKNOGLER

Øret når sin højeste udvikling hos pattedyrene, der diversificeredes fra en gruppe reptiler [5, 14, 15]. Additionen af to yderligere knogler til mellemøret til alt tre med nye navne, der reflekterer deres form, hammer, ambolt og stigbøjle, indgår i definitionen af pattedyr og skabte sammen med adaptationer af cochlea et øre, der var i stand til at opfatte lyd med frekvenser over 10 kHz [1, 5].

Reptilkæbe, malleus og incus

Oprindelsen til malleus og incus findes i reptilkæben, der omfatter den tandbærende dentale, angulare bag dentale og articulare bag denne. Articulare artikulerer med quadratum ovenover og danner hos reptiler det »primære kæbeled« (Figur 1) [1, 5, 14, 16]. Hos transitionelle former ses en gradvis reduktion af quadratum og articulare og en vækst af dentale, der efterhånden bliver en enkel kæbeknogle – pattedyrs mandibula – som efterhånden får kontakt med squamosa anterior for quadratum i overkæben [5, 14, 16, 17]. Kæbeledet hos pattedyr dannes mellem os temporale og mandibula, det »sekundære kæbeled«.



FAKTABOKS

Ørets evolution kan følges ved komparativ anatomi og embryologi samt palæontologisk via fossiler af morfologiske overgangsformer.

Høresansen opstod ved specialisering af mekanoreceptorisk epitel i vestibulærorganet hos fisk.

Mellemøret udvikledes parallelt 3-6 gange hos alle amniote linjer ved overgangen fra akvatisk til terrestrisk levevis som en impedans-transformator af lydsvingninger fra luften til vandmediet (i det indre øre).

Det tidlige mellemøre havde relation til fiskenes åndehul og var til at begynde med (som hos moderne amfibier og reptiler) en udposning i pharynx.

Den første mellemøreknogle, columella (stapes), udvikledes fra et gællebueelement, hyomandibula, der ledte vibrationer – først fra kæben og siden i tiltagende grad fra trommehinden – til det ovale vindue i det indre øre.

Det indre øres følsomhed for høje frekvenser øgedes med en forlængelse af papilla basilaris – senere ductus cochlearis – samt ved differentiering af hårcellerne.

Malleus og incus udvikledes fra knogler i kæberne hos reptiler, articulare og quadratum, der efterhånden blev afkoblet, og hos pattedyr kom til at fungere som mellemøreknogler.

Hvad end årsagen var, blev de »postdentale« knogler aflastet fra deres rolle i tygning; de var allerede i en vis grad involveret i hørelse, eftersom vibrationer tidligere i evolutionen var blevet transmitteret via disse knogler til hyomandibula [14].

Efterspørgingen af de postdentale knogler og deres afkobling fra underkæben på vej ind i mellemøret viser, at angulare blev til annulus tympanicus, articulare blev til malleus, og quadratum blev til incus [14-16]. Incus dannede led med columella, der blev mindre: stapes. Det fibrøse led mellem articulare og angulare persisterede som »pars tensa« i pattedyrs trommehinde. Adduktormusklen i reptilkæben migrerede til mandibula, men efterlod en snip tilbage på malleus; »musculus tensor tympani« [14].

Embryologien af øreregionen røber sit ophav, idet evolutionen og fylogenesen i nogen grad rekapituleres i ontogenesen (Figur 2); mandibulærbuen (Meckels brusk) giver ophav til dentale og de postdentale kæbeknogler [14]. Hos pattedyr forbener den anteriore del som mandibula, og den posteriore del som annulus tympanicus, malleus og incus [3, 5, 6, 16, 18]. Man kan ligeledes spore hyoidbuen (Reichert's brusk), der superior forbener som stapes.

Cochlea, øregang og aurikel

Samtidig med forandringerne i mellemøret forlængedes receptoren i det indre øre, så diskriminationsevnen forbedredes, og endte sammenrullet i en snegleform:



»cochlea« [5, 13]. Med forøget information fra cochlea opstod hos pattedyrene neocortex, bl.a. med hørebarhed til at analysere de auditoriske stimuli [5, 19]. Hele ørestrukturen medialiseredes og dannede ydre øregang, der beskyttede trommehinden. En øretragt, »auricula«, skabtes til at assistere i lydlokalisering.

Via historien om ørets oprindelse og evolution begriber vi den komplekse anatomi lidt bedre. De evolutionære fordele ved at besidde et øre ses i den større diversitet blandt hørende dyrearter end ikke-hørende.

KORRESPONDANCE: Morten Rosenkilde Qvist, Linde Allé 9, DK-5230 Odense M. E-mail: morten@qvist.it

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Manley GA, Popper AN, Fay RR (Eds). Evolution of the vertebrate auditory system. New York: Springer, 2004.
2. Clack JA. Patterns and processes in the early evolution of the tetrapod ear. *J Neurobiol* 2002;53:251-64.
3. Tucker AS, Watson RP, Lettice LA et al. Bapx1 regulates patterning in the middle ear: altered regulatory role in the transition from the proximal jaw during vertebrate evolution. *Development* 2004;131:1235-45.
4. Fritsch B, Beisel KW, Jones K et al. Development and evolution of inner ear sensory epithelia and their innervations. *J Neurobiol* 2002;53:143-56.
5. Webster DD, Fay RR, Popper AN. The evolutionary biology of hearing. New York: Springer-Verlag, 1992.
6. Mallo M. Formation of the middle ear: Recent progress on the developmental and molecular development. *Dev Biol* 2001;231:410-19.
7. Fritsch B, Beisel KW. Evolution and development of the vertebrate ear. *Brain Res Bull* 2001;55:711-21.
8. Wever EG. The evolution of vertebrate hearing. I: Keidel WD, Neff WD eds. Auditory System. Berlin: Springer Verlag, 1974:423-54.
9. Harada Y, Kasuga S, Tamura S. Comparison and evolution of the lagena in various animal species. *Acta Otolaryngol* 2001;121:355-63.
10. Dooling RJ, Fay RR, Popper AN (Eds). Comparative hearing: Birds and Reptiles. New York: Springer-Verlag, 2000.
11. Brazeau MD, Ahlberg PE. Tetrapod-like middle ear architecture in a Devonian fish. *Nature* 2006;439:318-21.
12. Christensen-Dalsgaard J, Carr CE. Evolution of a sensory novelty: Tympanic ears and the associated neural processing. *Brain Res Bull* 2008;75:365-70.
13. Manley GA, Köppl C. Phylogenetic development of the cochlea and its innervations. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:468-74.
14. Allin EF. Evolution of the mammalian middle ear. *J Morphol* 1975;147:403-37.
15. Rich TH, Hopson JA, Musser AM et al. Independent origins of middle ear bones in monotremes and therians. *Science* 2005;307:910-14.
16. Wang Y, Hu Y, Meng J et al. An ossified Meckel's cartilage in two Cretaceous mammals and origin of the mammalian middle ear. *Science* 2001;294:357-61.
17. Luo ZX. Transformation and diversification in early mammal evolution. *Nature* 2007;450:1011-19.
18. Bhutta M. Evolution of the human ear. *ENT News* 2004;13:50-2.
19. Rowe T. Brain heterochrony and the origin of the mammalian middle ear: new data from high resolution x-ray CT. *J Vertebr Paleontol* 1995;15 suppl. No. 3 50A
20. Kardong KV. Vertebrates: Comparative anatomy, function, evolution. Third ed. New York: McGraw Hill, 2002.

En ny videnskabelig fejlkilde: SILLY-bias

Analyse af citationer af BMJ's juleartikler

Læge Ulrik A. Felding, læge Karsten J. Jørgensen & seniorforsker Asbjørn Hróbjartsson

OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center

RESUME

Vi analyserede citationer af systematiske oversigter og randomiserede forsøg publiceret i BMJ's julenumre i perioden 1997-2006. Artiklerne opfattedes ofte korrekt som humoristiske, men den humoristiske dimension blev overraskende let overset. Resultater fra et forsøg med fjernbøn for patienter, som allerede var døde eller udskrevne, blev taget for pålydende i 12 af 36 citerende artikler, heraf tre systematiske oversigter. Vi dokumenterer således en ny fejlkilde i medicinsk forskning: seriøse idiopatisk letargi ved legendeytringer (SILLY)-bias, både i citationspraksis og i metaanalyser.

Videnskab er en alvorlig sag. Seriøse lægevidenskabelige forskere vil – som regel – forsøge at offentliggøre vigtige resultater i prestigefyldte tidsskrifter, og ambitiøse redaktører af lægevidenskabelige tidsskrifter

vil – som regel – forsøge at øge deres tidsskrifts prestige. En typisk lægevidenskabelig artikel er med andre ord ikke beregnet på morskab, men på at blive taget alvorligt og blive citeret.

Men en gang om året, typisk ved juletid, udgiver en række lægevidenskabelige tidsskrifter ironiske, muntre eller løjerlige artikler. Eksemplerne spænder vidt fra magnetisk resonans-skanninger af coitus over sabelslugning og dets bivirkninger til fuldmånens effekt på dyrs bideadfærd [2-4]. Julenummerartikler findes bl.a. i BMJ, Canadian Medical Association Journal og Medical Journal of Australia og fra i fjor også Ugeskrift for Læger.

Vi var fascinerede af denne usædvanlige grænseflade mellem humor og videnskab og overvejede, hvordan humoristiske artikler bliver opfattet og citeret. Især interesserede vi os for randomiserede forsøg og