

University of Groningen

Acute endolymphatic hydrops

Valk, Willem Laurens

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Valk, W. L. (2005). *Acute endolymphatic hydrops*. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting en conclusies

De ziekte van Menière wordt gekenmerkt door aanvallen van draaiduizeligheid, wisselend gehoorverlies en oorsuizen. In 1861 werd deze combinatie van symptomen voor het eerst beschreven door de Franse arts Prosper Menière. De ziekte kan een zeer invaliderend karakter hebben, waarbij de aanvallen van draaiduizeligheid vaak gepaard gaan met misselijkheid en braken. Na enkele jaren lijkt de ziekte uit te doven en nemen de frequentie en hevigheid van de duizeligheidsaanvallen af. Het gehoorverlies neemt in de loop der jaren toe en is blijvend van aard. De ziekte treft zowel mannen als vrouwen en komt het meest voor op middelbare leeftijd. Vaak lijkt er een relatie te bestaan tussen de klachten en stress.

Ondanks het feit dat er al veel onderzoek is gedaan naar de mogelijke oorzaak van deze ziekte, is nog veel onbekend. In de binnenoorpreparaten van overleden patiënten met de ziekte van Menière wordt vaak een endolymfatische hydrops aangetroffen. Dit betekent dat er een teveel aan vloeistof aanwezig is in het binnenoor. Deze endolymfatische hydrops zou de functie van het binnenoor zodanig beïnvloeden dat bovengenoemde karakteristieke symptomen het gevolg zijn. Echter niet alle patiënten met de ziekte van Menière vertonen een endolymfatische hydrops. Ook wordt bij overledenen die nooit klachten hadden soms een endolymfatische hydrops gevonden.

Het is onmogelijk om invasief onderzoek te doen aan het binnenoor van mensen. Daarom is men genoodzaakt proefdieren te gebruiken. Het meest geschikte proefdier voor binnenooronderzoek in het kader van de ziekte van Menière is de cavia. Het oor van de cavia lijkt namelijk verbaazingwekkend veel op dat van de mens.

Er zijn diverse proefdiermodellen voor de ziekte van Menière, waarbij het model van de chronische endolymfatische hydrops het meest is onderzocht. In dit model wordt operatief een klein orgaanje in het binnenoor kapot gemaakt: de saccus endolymfaticus. Na weken tot maanden ontstaat dan een endolymfatische hydrops.

In dit proefschrift is een ander model onderzocht dat bovendien de binnenoorstructuren intact laat. Een acute endolymfatische hydrops werd gecreëerd door met een micropipet vloeistof in het binnenoor van de cavia te spuiten. Een bijkomend voordeel van dit model is dat de directe effecten van een endolymfatische hydrops kunnen worden bestudeerd.

In dit proefschrift worden de morfologische veranderingen van de saccus endolymfaticus en de cochlea (het slakkenhuis) beschreven. Tevens worden veranderingen in otoakoestische emissies en cochleaire microfonie beschreven als maat voor het functioneren van het binnenoor. Op deze manier wordt getracht de fysiologische processen in het binnenoor en in het bijzonder de veranderingen in het kader van de ziekte van Menière beter te begrijpen.

De regulatie van het endolymfvolume in het binnenoor en de pathofysiologie van een endolymfatische hydrops zijn nog niet opgehelderd. De saccus endolymfaticus zou mogelijk een belangrijke rol spelen in de volumehuishouding van het binnenoor. In hoofdstuk 2 wordt onderzoek beschreven waarbij gekeken is naar eventuele morfologische veranderingen van de saccus endolymfaticus na inductie van een acute endolymfatische hydrops. Specifiek is gelet op het epitheel

ook de $2f_1-f_2$ en f_2-f_1 vervormingsproducten in cochleaire microfonie (CMDP) gemeten. Zowel de CMDP en DPOAE weerspiegelen de elektromotiliteit van de buitenste haarcellen die een rol spelen in het niet-lineaire cochleaire transductieproces. De binnenoordruk steeg met gemiddeld 600 Pa (6 cm H₂O) tijdens de injecties. De bijbehorende veranderingen in CMDP en DPOAE waren slechts gering. Tijdens de injecties werd er een afname van de $2f_1-f_2$ en een toename in f_2-f_1 CM gemeten. Dit gedrag van de vervormingsproducten kan worden verklaard met een model dat de relatie tussen verbuiging van de haarbundels op de cel en de elektrische excitatie van de cel beschrijft. Bij verplaatsing van het basilaire membraan door de kunstmatige hydrops verandert de evenwichtstoestand van de cel en hiermee de sterkte van de vervormingsproducten.

In hoofdstuk 6 wordt wederom een acute endolymfatische hydrops geïnduceerd door micro-injectie van 1,1 µl kunstmatig endolymfe in scala media van de cochlea. Het functioneren van de cochlea werd tijdens en na injectie bepaald door meting van de CMDP en DPOAE. Tijdens de injecties nam de druk slechts weinig toe. De endocochleaire potentiaal bleef nagenoeg stabiel. De afname in amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE bedroeg slechts enkele decibellen. Ook de amplitude van de $2f_1-f_2$ CMDP veranderde nauwelijks. De amplitude van de f_2-f_1 CMDP veranderde echter aanzienlijk. Deze veranderingen kunnen worden verklaard door subtiële verschuivingen van het werkpunt van de haarcellen. De geschatte verplaatsing van het basilaire membraan bij een acute endolymfatische hydrops van 1,1 µl bedraagt 19 nm (zie hoofdstuk 3). Dit veroorzaakt een verbuiging van de cilia op de haarcellen van enkele tienden van een graad. Deze verbuiging en bijbehorende verandering in haarcelgeleiding vallen binnen het normale werkgebied van de haarcelbundel, dat slechts enkele graden bedraagt.

In hoofdstuk 7 wordt het endolymfesysteem opgeblazen, ofwel er wordt een catastrofale acute endolymfatische hydrops geïnduceerd. Tijdens cumulatieve micro-injecties met kunstmatig endolymfe werden de $2f_1-f_2$, f_2-f_1 CMDP en $2f_1-f_2$ DPOAE geregistreerd in de cavia. De catastrofe trad op na injectie van 2,5 – 3,5 µl kunstmatige endolymfe. Morfologisch kon een scheur in het membraan van Reissner worden vastgesteld. Deze scheur bevond zich veelal in het apicale gedeelte van de cochlea. De catastrofe had nauwelijks effect op de endocochleaire potentiaal. Echter de amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE nam drastisch af.

Voorafgaand aan de catastrofe namen de amplitudes van de $2f_1-f_2$ en de f_2-f_1 CMDP toe tijdens injecties. Na de catastrofe nam de amplitude van de f_2-f_1 CMDP juist af. Ook deze effecten kunnen verklaard worden door een verschuiving van het werkpunt van de haarcellen. Opvallend in dit onderzoek was dat veranderingen in het functioneren van de cochlea na een catastrofale acute endolymfatische hydrops relatief gering waren.

Concluderend kan gesteld worden dat het binnenoer van de cavia dynamisch zeer stabiel is. Wanneer een substantieel endolymfevolume wordt toegevoegd, waarbij ook de binnenoordruk toeneemt, zijn er slechts tijdelijke en geringe veranderingen te meten in het functioneren van de cochlea. Zelfs wanneer het endolymfatische systeem wordt opgeblazen, valt het cochleaire functieverlies relatief mee.

De ziekte van Menière is een chronische aandoening waarbij de oorzaak waarschijnlijk multifac-

en de luminale vulling van de saccus endolymfaticus. In 10-12 minuten werd 1,1 μ l kunstmatig endolymfe in de scala media van de cochlea geïnjecteerd. De cavia's werden met een maximum van 2 uur op verschillende tijdstippen na injectie getermineerd. De hoeveelheid van 1,1 μ l komt overeen met een acute endolymfatische hydrops van 23%. Na opoffering werden de preparaten van het binnenoor opgewerkt voor zowel lichtmicroscopie als transmissie-elektronenmicroscopie. Er waren geen verschillen aantoonbaar tussen geïnjecteerde oren en controle-oren. Ook werden geen verschillen gezien tussen de cavia's die op verschillende tijdstippen waren opgeofferd. In alle preparaten was de zogenaamde homogene substantie (HS) altijd in ruime mate aanwezig. De ribosoomrijke cellen en intraluminale macrofagen leken beide actief de HS met lytische enzymen af te breken. Concluderend kan worden gesteld dat de rol van HS in de saccus endolymfaticus met betrekking tot de volumehuishouding van het binnenoor omstreden is.

In hoofdstuk 3 wordt de functie van de cochlea met behulp van vervormingsproducten in otoakoestische emissies (DPOAE) gemeten. Deze vervormingsproducten weerspiegelen de micromechanische processen in de cochlea en dan vooral die van de buitenste haarcellen. Dezelfde acute endolymfatische hydrops werd geïnduceerd als in hoofdstuk 2.

Het belangrijkste vervormingsproduct is de $2f_1-f_2$ DPOAE die werd gemeten bij 4.5 kHz. Dit vervormingsproduct wordt in de uitwendige gehoorgang van de cavia gemeten. Gedurende de eerste minuten van de injectie veranderde de amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE niet. Daarna volgde een lichte inzakking met een herstel dat vaak al binnen de injectieperiode begon. Dit typische gedrag kan worden verklaard met een model waarbij het basilaire membraan richting scala tympani wordt verplaatst. De verplaatsing specifiek ter plaatse van de generatie van de $2f_1-f_2$ DPOAE zou dan volgens berekeningen 19 nm bedragen. De daarbij behorende verbuiging van de stereocilia op de buitenste haarcellen en verandering in celgeleiding zou de veranderingen in amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE mogelijk kunnen verklaren.

Omdat de verandering in amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE niet direct de veranderingen in de binnenoordruk volgde, lijkt de toename in endolymfevolume verantwoordelijk voor de gemeten effecten.

In hoofdstuk 4 wordt de relatie tussen snelle veranderingen in binnenoordruk en functioneren van de cochlea onderzocht. Dit werd wederom bepaald door de amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE te meten. Bij herhaalde injecties en aspiraties van perilymfe in scala tympani werd de binnenoordruk gemanipuleerd zonder het volume van de endolymfe te wijzigen. Grote veranderingen in binnenoordruk werden gevolgd door subtiele veranderingen van de amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE met een vertraging van 1-2 s.

Bij toename van de binnenoordruk nam ook de amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE toe. Andersom, bij afname van de binnenoordruk, nam ook de amplitude van de $2f_1-f_2$ DPOAE af. Deze veranderingen kunnen deels worden verklaard door een verandering van compliantie van het ovale venster van de cochlea. Een verklaring voor de waargenomen vertraging kan helaas niet worden gegeven.

In hoofdstuk 5 worden dezelfde experimenten beschreven als in hoofdstuk 4. Echter, hier werden

torieel is bepaald. Het is nog onduidelijk of een endolymfatische hydrops schade aan het binnenoor toebrengt en klinische symptomen tot gevolg heeft, of dat een endolymfatische hydrops slechts een bijproduct is van een verstoorde vloeistofhuishouding in het binnenoor.

De bevindingen in dit proefschrift tonen aan dat een acute endolymfatische hydrops slechts een gering effect heeft op het functioneren van de cochlea. Dit zou kunnen passen bij de hypothese dat een endolymfatische hydrops een epifenomeen is van de ziekte van Menière. Echter, een herhaalde catastrofale hydrops zou kunnen leiden tot een biochemische onbalans van binnenoorvloeistoffen. Dit zou op termijn schade kunnen toebrengen aan het binnenoor, met functioneel verlies en de klinische symptomen van de ziekte van Menière als gevolg.