

Samenvatting

Twee-fasen endolymfatische hydrops
een *dynamisch* model voor de ziekte van Menière

Deze samenvatting is een eenvoudige uitleg van het proefschrift en is bedoeld om het onderwerp en het verrichte onderzoek voor een breder publiek toegankelijk te maken. Voor specifieke informatie wordt terugverwezen naar de engelse samenvatting en de overige inhoud van het proefschrift.

De ziekte van Menière is een ziekte van het binnenoor waarvan de combinatie van symptomen voor het eerst beschreven werd in 1861 door de franse arts Prosper Menière (figuur 1), die leefde van 1799-1862. Menière dacht als eerste dat de onderliggende oorzaak van deze symptomen misschien een binnenoorprobleem zou kunnen zijn.



Figuur 1.

De ziekte manifesteert zich door:

- 1 aanvallen van draaiduizeligheid.
- 2 (ir)reversibel gehoorverlies.
- 3 oorsuizen.

De ziekte heeft een zeer invaliderend karakter, waarbij de draaiduizeligheid zich in heftige aanvallen manifesteert met misselijkheid en braken. Het gehoor in het aangedane

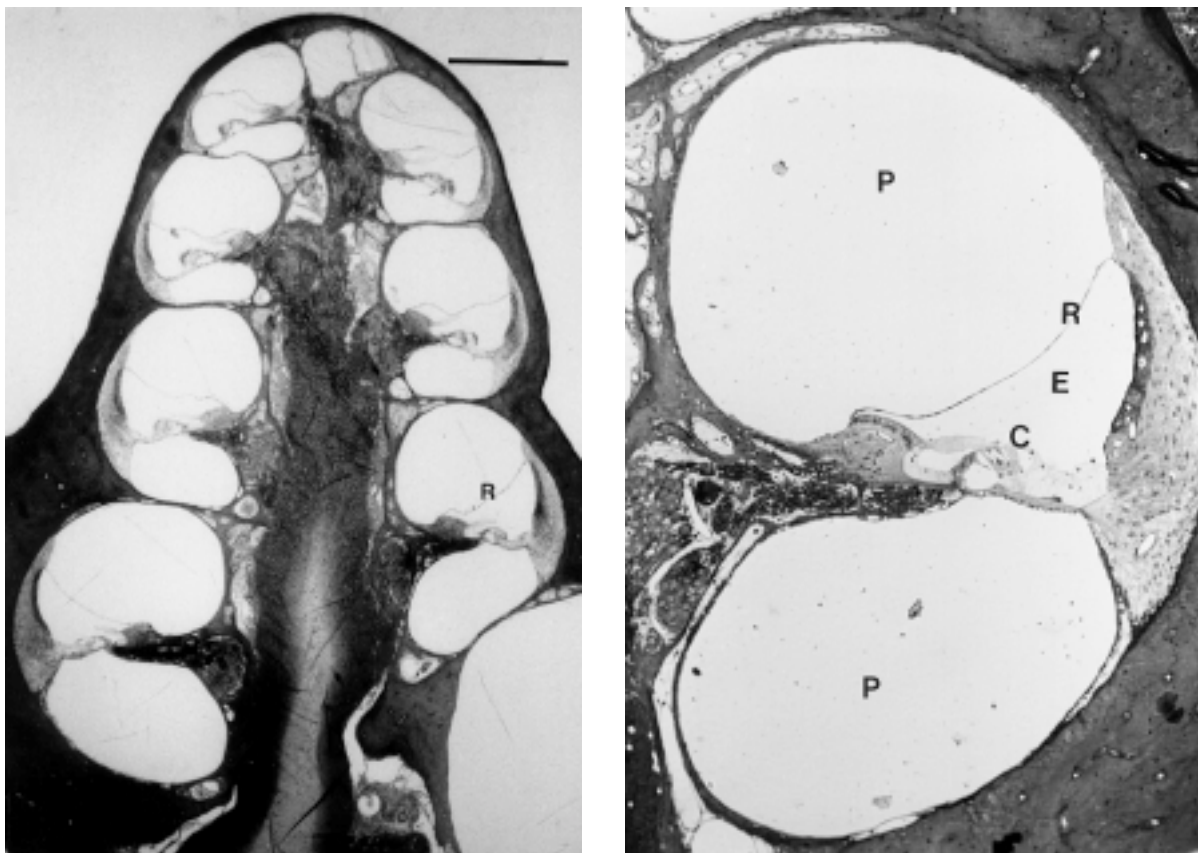
oor is dan vaak verminderd. Na de aanval treedt meestal slechts een gedeeltelijk herstel van het gehoor op.

De ziekte kan zich aan één of beide oren voordoen, en komt meestal voor bij patiënten van middelbare leeftijd. Vaak lijkt het optreden van de ziekte samen te hangen met de karakterstructuur van de patient. Deze stelt vaak hoge eisen aan zichzelf.

Het binnenoor, voor een deel ook wel slakkenhuis (cochlea) genoemd vanwege de vorm, bestaat uit bot dat is opgebouwd uit een aantal windingen. In figuur 2 ziet u links doorsnede door een normale cavia-cochlea (het streepje geeft 0,5 mm weer). Rechts ziet u een vergroting van een doorsnede door één zo'n winding. Elke winding bestaat uit drie compartimenten die zijn gevuld met twee soorten binnenoorvocht:

- Perilymfe bevindt zich in twee compartimenten (P)
- Endolymfe bevindt zich in het middelste compartiment (E)

De compartimenten zijn van elkaar gescheiden door twee vliezige structuren: de membraan van Reissner (R) en een membraan waarop zich het zintuigorgaan van het binnenoor bevindt, namelijk het orgaan van Corti (C).



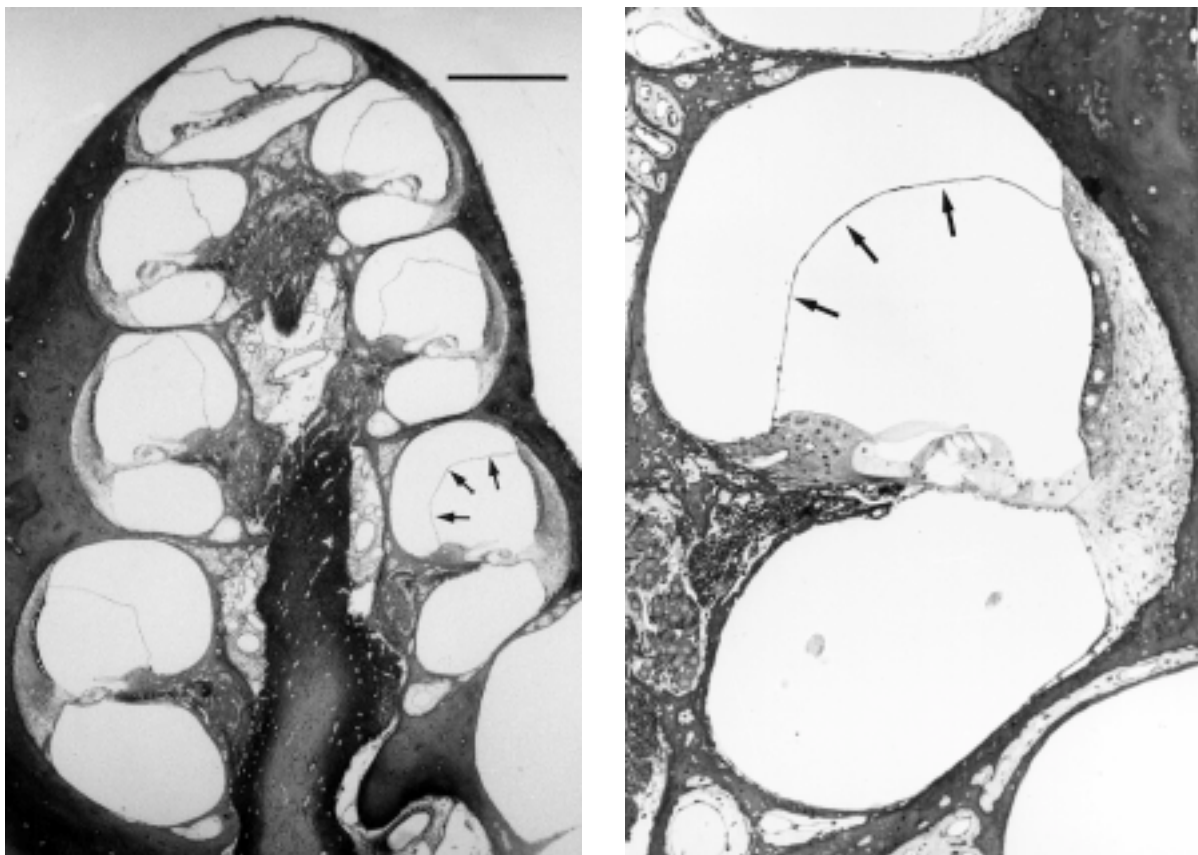
Figuur 2.

Bij patiënten met de ziekte van Menière wordt bij weefselonderzoek van het binnenoor steeds weer een bepaalde afwijking aangetroffen: de zogenaamde endolymfatische hydrops. Hierbij is een teveel aan endolymfatische vloeistof aanwezig. Daardoor ziet het vliezige compartiment waarin de endolymfe zich bevindt er opgeblazen uit. Dit wordt endolymfatische hydrops genoemd.

In figuur 3 ziet u links een doorsnede van een cochlea (streepje=0,5 mm) van een cavia met deze aandoening. Goed te zien is hoe door deze toename van vocht de membraan van Reissner opgerekt wordt (aangegeven door pijlen). Ten gevolge van een dergelijke hydrops is misschien ook de samenstelling van de endolymfe veranderd.

Het (zintuig-)orgaan van Corti bevindt zich in dit endolymfatische compartiment, waardoor het mogelijk is dat de zintuigcellen door de hydrops schade ondervinden en het gehoor kan verslechteren.

Omdat het evenwichtsorgaan in verbinding staat met het slakkenhuis kunnen beschadigende factoren ook hun invloed uitoefenen op het evenwichtsorgaan, waardoor duizeligheidsaanvallen kunnen ontstaan.



Figuur 3.

Al tientallen jaren wordt de ontstaanswijze van zo'n endolymfatische hydrops onderzocht, waarbij de aandacht is gericht op de ontstaanswijze en gevolgen van deze hydrops.

Een teveel aan endolymfe kan optreden door:

- 1 Een te geringe afvoer van endolymfe.
- 2 Een overmatige aanvoer van endolymfe.
- 3 Een combinatie van deze beide factoren.

Tot nu toe werd in veel dierexperimenten de afvoer verstoord door de afvoerende structuur, namelijk de saccus endolymfaticus, volledig te vernietigen. Hierdoor ontstond inderdaad een endolymfatische hydrops. Bij patiënten met de ziekte van Menière wordt echter nog wel saccusweefsel aangetroffen, zij het in een slecht ontwikkelde vorm. Het is nog onduidelijk of dit aangeboren of verworven is. Het genoemde diermodel lijkt dus te grof om de situatie bij patiënten na te bootsen, zodat er naar gestreefd moest worden om een diermodel te ontwikkelen waarbij nog wel saccusweefsel aanwezig is. Ook moest er nog een component worden ingebouwd die het systeem doet ontsporen en het aanvalsgewijze optreden van de klachten kan verklaren.

Derhalve werd in onze kliniek een diermodel ontwikkeld dat meer lijkt te passen bij het ziektebeeld dat zich bij de ziekte van Menière voordoet. Deze zogenaamde twee-fasen endolymfatische hydrops wordt bij cavia's teweeggebracht omdat hun binnendoor lijkt op dat van de mens.

De twee-fasen endolymfatische hydrops bestaat uit twee componenten:

- 1 De afvoer van binnendoorvocht bij cavia's wordt in lichte mate belemmerd door de afvoerende structuur (saccus endolymfaticus) door middel van een microchirurgische ingreep in lichte mate te verstoren. Een deel van deze structuur blijft dus intact.
- 2 De aanvoer van endolymfe wordt versneld door een stress-hormoon (aldosteron) toe te dienen dat de productie van endolymfe verhoogt.

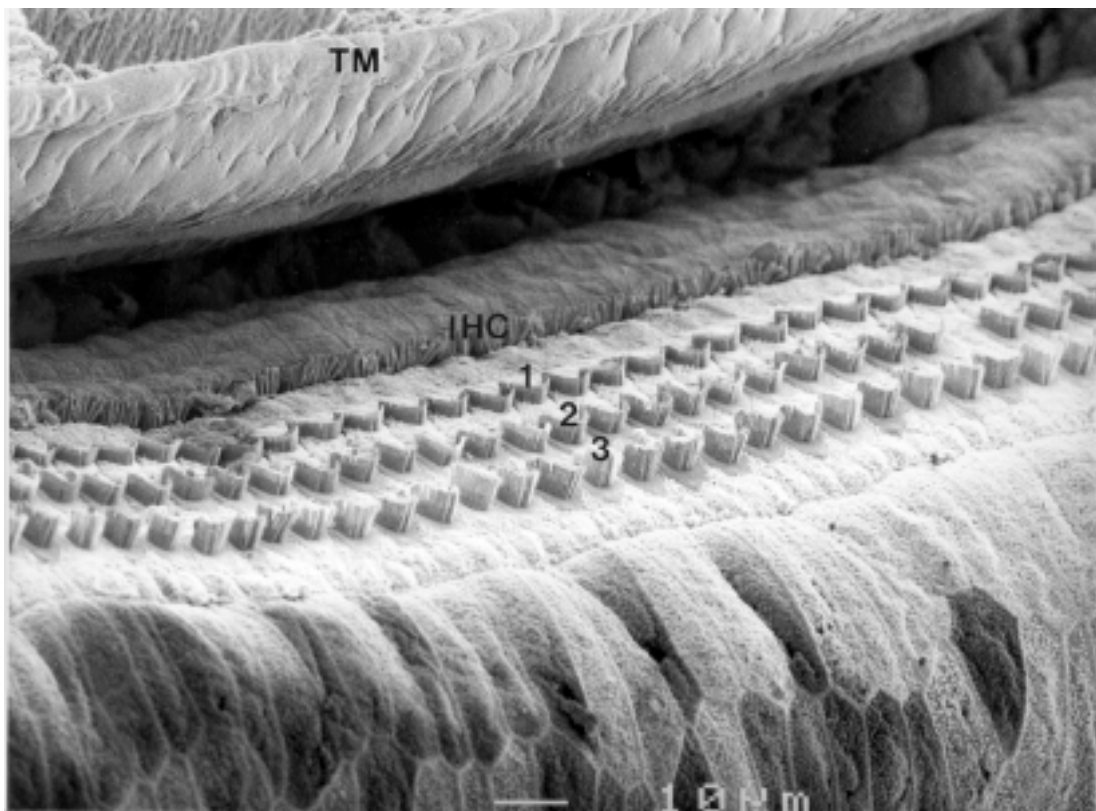
De gedachte is dat patiënten met de ziekte van Menière een (waarschijnlijk aangeboren) lichte afvoerstoornis bezitten die niet per sé tot symptomen hoeft te leiden. Als daarbij echter ook nog eens de aanvoer van endolymfe toeneemt door een op het binnendoor werkend stresshormoon, dan kan dit letterlijk en figuurlijk de druppel zijn die de emmer doet overlopen, zodat er een zodanig teveel aan endolymfe ontstaat dat er beschadigingen optreden en er klachten ontstaan.

Uiteindelijk is het doel van deze dierexperimenten om patiënten met de ziekte van Menière beter te kunnen helpen. De afvoer kunnen we waarschijnlijk niet goed verbeteren, hoewel enkele medicijnen de afvoer van endolymfe lijken te bevorderen.

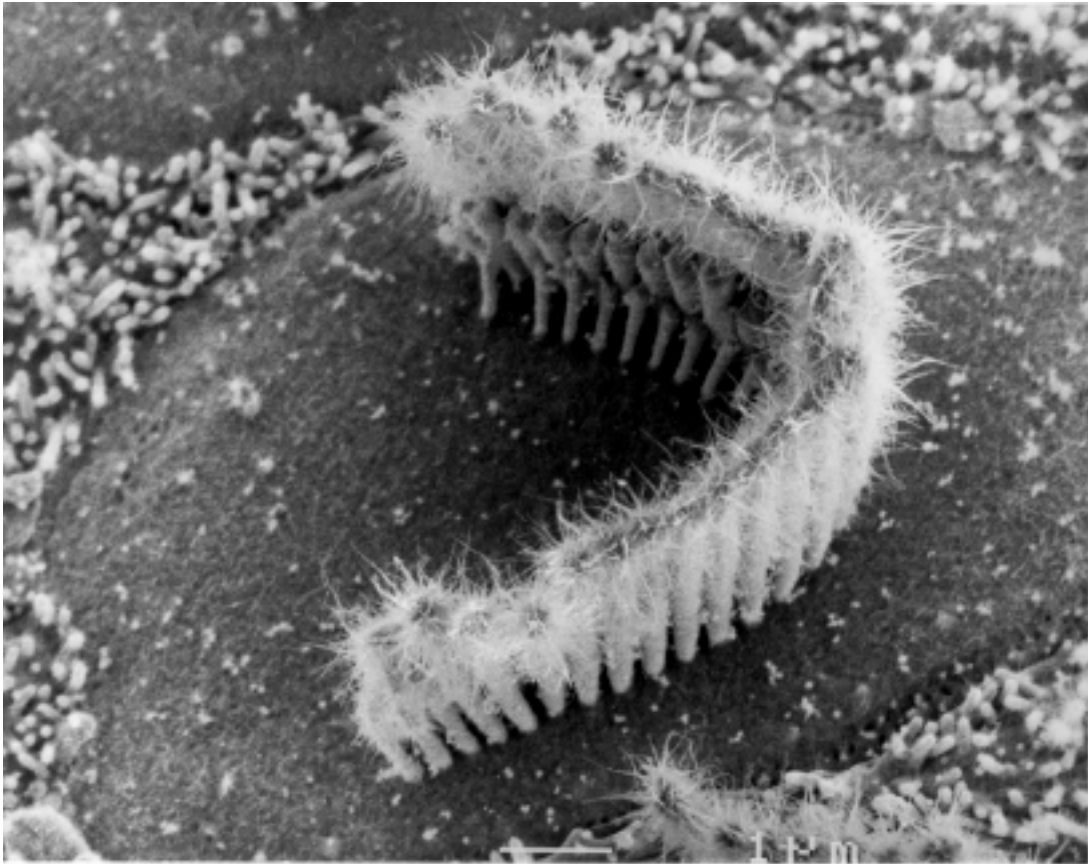
De verhoogde aanvoer van endolymfe kan misschien verminderd worden door een stressverlagende levensstijl, eventueel ondersteund door bepaalde medicijnen.

Het proefschrift concentreerde zich op het ontwikkelen van een nieuw diermodel, namelijk de twee-fasen endolymfatische hydrops. De beschadigende effecten van een dergelijke hydrops werden hierin beschreven. Hierbij bestudeerden we de structuur in normale oren en beschadigde oren met lichtmicroscopie, scanning-elektronenmicroscopie, en transmissie-elektronenmicroscopie. Tevens werd het functioneren van het gehoororgaan geregistreerd.

Figuur 4 is een scanning-elektronenmicroscopische opname die een overzicht geeft van een deel van een winding van het slakkenhuis (cochlea). In het midden zien we drie rijen zintuigcellen (buitenste haarcellen), waar bovenop duidelijk de zintuighaartjes te zien zijn. Daarachter staat nog een extra rij zintuigcellen (binnenste haarcellen). Op de haartjes van al deze zintuigcellen rust een vlies (tectoriaal membraan) dat door geluid in trilling raakt en aldus de zintuigcellen stimuleert. In dit geval is de membraan omhooggekruld.



Figuur 4.

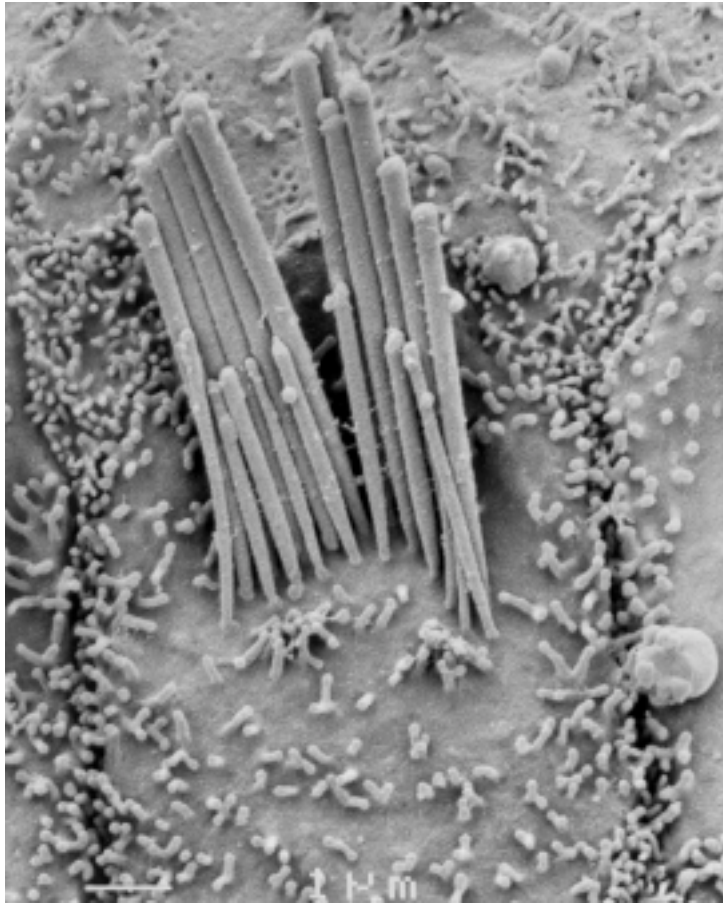


Figuur 5.

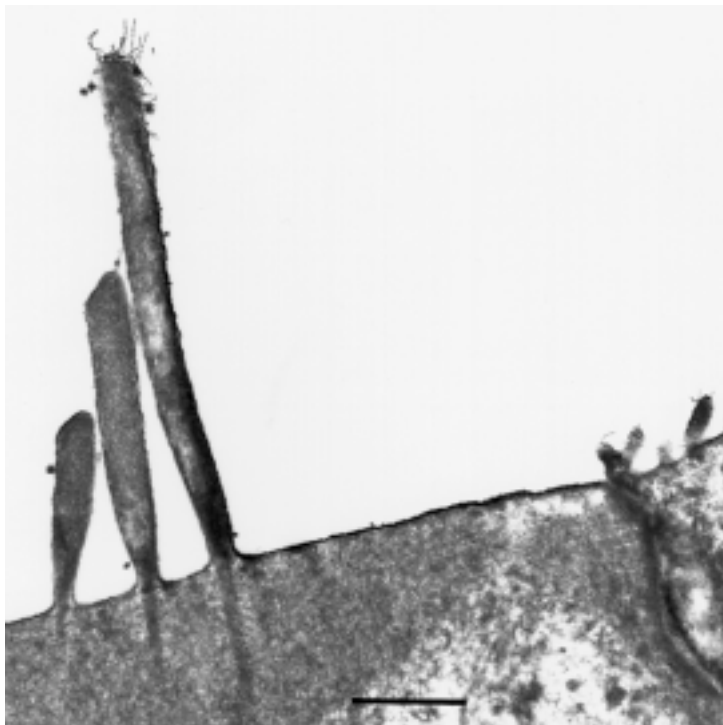
Figuur 5 laat een scanning-elektronenmicroscopische opname zien van een normale zintuigcel (haarcel) in het binnenoer van de cavia. We zien hier de bovenkant van de cel met daarop de W-vormig gerangschikte haartjes waarmee geluid wordt opgevangen.

Figuur 6 is ook een scanningopname, echter nu van een zintuigcel die duidelijk te lijden heeft gehad van de behandeling waarmee de ziekte van Menière wordt gesimuleerd. We zien dat de stereocilia (lange haartjes) bovenop de cel er duidelijk minder fraai bijstaan, zowel in vorm als in onderlinge verbinding.

Figuur 7 laat van een gezonde zintuigcel een dwarsdoorsnede zien (transmissie-elektronenmicroscopie; streepje=1 μm) waarop ook weer de haartjes te zien zijn. Bij proefdieren zijn beschadigingen van deze haartjes en van hun onderlinge verbindingen waargenomen.



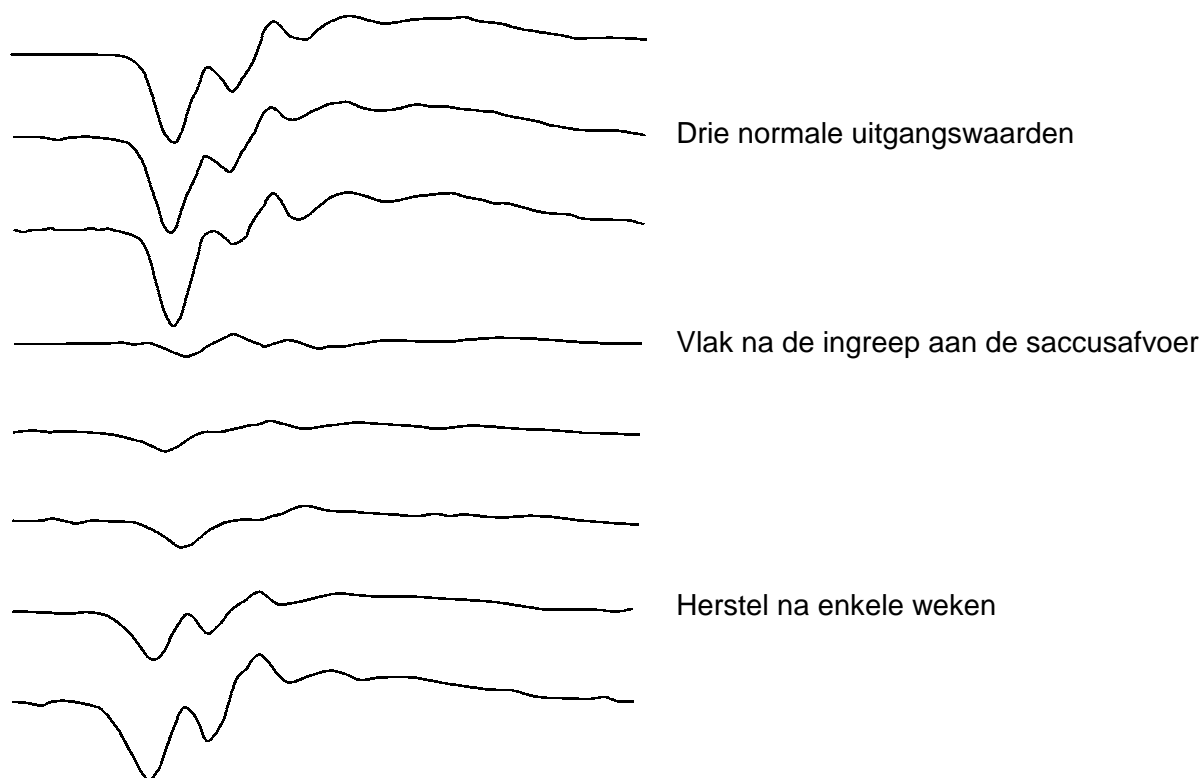
Figuur 6.



Figuur 7.

De werking van zintuigcellen werd onderzocht met de zogenaamde electrocochleografie, waarbij geluid wordt toegediend aan het oor van de cavia. Als reactie hierop ontstaan elektrische signalen in het binnenoor, die zowel bij de normale als de beschadigde oren werden gemeten en vergeleken.

Hiervoor werd een stekker op de schedel geplaatst vanwaar onderhuids elektroden naar beide oren liepen, waarmee het mogelijk was om gedurende enkele weken de gehoorscherpthe van de cavia te vervolgen. De in de loop van enkele weken gemeten signalen zijn in figuur 8 onder elkaar geplaatst en de veranderingen erin zijn geanalyseerd.



Figuur 8.

Zo was het mogelijk om beschadigingen van de zintuigcellen niet alleen te visualiseren, doch ook het verloop van de zintuigwerking in de tijd te meten. Dit was een belangrijke aanvulling om te evalueren of de aangetoonde celschade ook zou leiden tot een, misschien wel fluctuerende, uitval van de zintuigen. Dit zou ons twee-fasen model kunnen ondersteunen.

Onderzoek aan de hand van het twee-fasen model heeft reeds een aantal resultaten opgeleverd:

- 1 Al bij lichte beschadiging van de afvoerende structuur ontstaat een endolymfatische hydroops. Dit zou kunnen betekenen dat operaties, die bij Menière-patiënten werden en worden uitgevoerd aan de saccus endolymfaticus ter verbetering van de afvoer van endolymfe, beter niet uitgevoerd hadden of kunnen worden. In plaats van het beoogde doel wordt zeer waarschijnlijk het tegengestelde effect bereikt: een verdere verstoring van de afvoer.
- 2 Het twee-fasen endolymfatische hydroops model, zoals wij dat ontwikkelden, lijkt een representatief model te kunnen zijn. Een lichte beschadiging van de afvoer in combinatie met een verhoogde aanvoer door stresshormoon leidt inderdaad tot een ernstiger hydroops. Dit kan betekenen dat patiënten die weinig tot geen klachten hebben door bepaalde factoren kunnen ontsporen en een ernstiger hydroops kunnen ontwikkelen, waardoor symptomen kunnen ontstaan of verergeren.
- 3 Geringe schade aangebracht aan een deel van de saccus endolymfaticus lijkt op termijn ook het oorspronkelijk intacte deel van de saccus te beschadigen, waardoor de afvoer nog verder wordt verstoord. Het toegediende hormoon lijkt vooral aan te grijpen op het aanvoersysteem van de endolymfe. Ook dit systeem lijkt uiteindelijk te ontsporen waarbij er onherstelbare schade ontstaat. De schade in de cellen, en ook van de zintuighaartjes op de cellen, zijn uitvoerig in het proefschrift beschreven. Deze schade werd voor een deel met nieuwe technieken zichtbaar gemaakt.
- 4 De werking van de zintuigcellen bleek bij electrocochleografie fors te fluctueren. Kleine veranderingen in het gehoor ten gevolge van de behandeling bleken niet goed aangetoond te kunnen worden, ondanks de soms forse celbeschadigingen. Ook de ernst van de hydroops bleek zich niet goed te uiten. Het zou interessant zijn om op het moment van uitval bij electrocochleografie te bestuderen welke cellen beschadigd zijn en hoe ernstig deze schade is; en hoe bijvoorbeeld de samenstelling van de endolymfe op dat moment is. Dit zou de gedachte kunnen ondersteunen dat inderdaad meer factoren een rol spelen dan tot nu toe werd verondersteld.

Samengevat kan worden gesteld dat het twee-fasen model een realistischer model is voor de ziekte van Menière dan het klassieke model, omdat de bij het ziektebeeld horende fluctuaties beter worden weergegeven.

Dankwoord

Velen hebben een belangrijke rol gespeeld bij de totstandkoming van dit proefschrift. Ik dank hen hierbij voor hun bijdrage. In het bijzonder zou ik willen bedanken:

Prof.dr. F.W.J. Albers, ik ben u zeer veel dank verschuldigd voor de inzet en motivatie van uw zijde gedurende de periode dat ik u ken. Dit geldt niet alleen voor deze wetenschappelijke uitstap, doch ook met betrekking tot uw functie als opleider voor mijn klinische opleiding welke uiteraard van primair belang is. Hoewel uw enorme enthousiasme soms de realiteit enigszins dreigde te overstijgen, mede gezien het feit dat een dag slechts bestaat uit 24 uur, gaf u mij de mogelijkheid om zo nodig direct één en ander te bespreken en op een open en ontspannen wijze met u dit proefschrift te voltooien.

Prof.dr.ir. H.P. Wit, beste Hero, jouw momenten van overdenking hebben ongetwijfeld bijgedragen aan een beschouwende kijk op het proefschrift, waarbij menige nuancering een belangrijke aanvulling werd. Dank voor je specifieke inbreng vanuit je fysische deskundigheid.

Hans Segenhout, onmisbaar! De gezamenlijke evolutie die wij min of meer doormaakten van zowel onze wetenschappelijke samenwerking, als ook onze persoonlijke banden, waren zeer onstuimig te noemen. Jouw jarenlange ervaring in KNO-onderzoek met vele truc'jes, je twee rechter handen (je bent gelukkig rechtshandig), en je enorme belangeloze bereidwilligheid waren en zijn van onmisbaar niveau. Dank voor de zeer leuke samenwerking.

Jolande Verheul, jouw eigen persoonlijkheid liet zich sterk gelden, zeker gezien de groei die je op de KNO doormaakte, en die zich bewees in het voltooien van één der hoofdstukken. Hartelijk dank voor deze kundigheid, en voor je enorme ondersteuning betreffende het lopende band werk van het snijden van coupes en verrichten van electrofysiologische metingen.

Prof.dr. P. van den Broek, Prof.dr.ir. H.J. Busscher en Prof.dr. J.H.A. de Keyser. Hartelijk dank voor uw bereidheid om in de promotiecommissie zitting te willen nemen.

Han van der Want, Ruby Kalicharan, Wim Jongebloed, Freark Dijk, Ietse Stokroos en Bert Blaauw van de afdeling Electronen Microscopie. Jullie mogelijkheden om het micro-niveau van het gehoororgaan op een fantastische manier te visualiseren hebben geleid tot menig moment van bewondering over de geraffineerde bouw van dit orgaan.

Dick Huizinga, Peter van der Sijde en Bert Hellinga, met de fraai belichte illustraties en jullie creatieve mogelijkheden ter illustrering is het proefschrift duidelijk fraaier en is hierdoor door een enkeling misschien verheven tot “collectors item”.

Zeker niet te vergeten zijn de ondersteuning van het secretariaat KNO, audio-visuele dienst en de meer fysisch deskundige medewerkers.

Bart van der Kuijl, de eindfase die toch weer het zwaarst leek te zijn, heb je mij doorheengeloofd en op een vakkundige manier geholpen het proefschrift de lay-out te geven zoals het er nu uitziet. Hartelijk dank voor dit zware en tijdsdrukafhankelijke karwei. Tevens dank aan Marianne, al was het om de fantastische “catering” tijdens deze uren.

Assistenten KNO; hartelijk dank voor de ondersteunende evaluaties en met name de geestelijke ondersteuning.

Dank aan de vele vrienden en kennissen die regelmatig naar de voortgang van het onderzoek informeerden, soms met klaagzang overladen werden, en dit ook nog volhielden.

Mijn paranimfen; mijn broer Marcel Dunnebier en mijn jeugdvriend Ralf Alefs. Hartelijk dank voor jullie bereidwilligheid om mij ook op het “moment suprême” te willen begeleiden. Uiteraard ook dank aan jullie gezin, met name aan Isabelle en Yvonne. Maurits en Charlotte; wie weet zetten jullie dit onderzoek in de verre toekomst voort.

Mijn ouders, zeker niet in de laatste plaats, gezien het opdragen van dit proefschrift aan mijn pa en ma die mij gedurende mijn gehele studie onmisbaar gesteund hebben. Jullie hulp en belangstelling was essentieel bij het afronden van mijn studies en, nog belangrijker, mijn persoonlijke ontwikkeling. Mede door het noemen van mijn grootouders, opa en oma Putman, die beiden in hun leven op menselijk niveau een zeer belangrijke bijdrage aan mijn leven gaven, wil ik de band met hen en jullie onderstrepen en blijven waarden. Hartelijk dank voor jullie liefde jegens mij!

Curriculum Vitae

Erwin Alexander Dunnebier was born on March 26, 1967 in Lexington, Kentucky, USA.

After six years secondary school (Atheneum-B) at the Blaise Pascal College in Zaandam, he served his Military Duty as a paramedic from 1985-1986. He studied medicine at the University of Amsterdam (Academic Medical Centre) from 1986-1993. In the last period, he participated in scientific research at different departments and published and presented this work at several occasions.

From 1993 he started his thesis as well as clinical work at the Department of Otorhinolaryngology of the University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands. From August 1995, he started his residency in Otorhinolaryngology in the same department (Head: Prof.Dr. F.W.J. Albers), which will be completed in the year 2000.

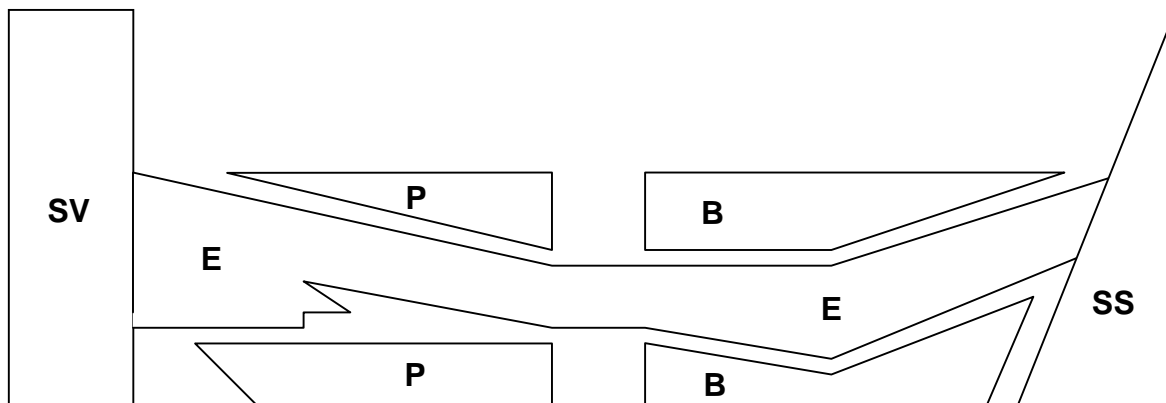
Uitleg over de omslag

De onderstaande figuur geeft schematisch de omslag weer, die bestaat uit een *drieluik*.

De *achterzijde* (links in de figuur) representeert de *aanmaak* van binnenoorvocht (E=endolymfe) via de aanvoerende bloedvaten van de stria vascularis (SV). De endolymfe-stroom is omgeven door de andere vochtcompartimenten (P=perilymfe).

De *voorzijde* (rechts in de figuur) representeert de *afvoer* van binnenoorvocht (E=endolymfe) via een botkanaal (B) naar een afvoerend hersen-bloedvat (SS).

De *rug* (midden in de figuur) representeert alles wat *daartussen* gebeurt, en symboliseert de *inhoud van het proefschrift*, welke zou kunnen bijdragen aan een verklaring voor de ziekte van Menière.



Explanation of the cover

The figure above schematically represents the cover, consisting of three parts.

The *rear* of the cover (left side) represents the *production* of endolymph (E) by the stria vascularis (SV). The endolymphatic flow is surrounded by the other fluid compartments (P=perilymph).

The *front* of the cover (right side) represents the *drainage* of endolymph (E) through the bony channel of the vestibular aqueduct (B) and its absorption by the sigmoid sinus (SS).

The *back* of the cover (middle part) represents the processes *in between*, and symbolizes the *contents of this thesis*, which may contribute to a better understanding of Menière's disease.