

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In dit onderzoek worden de histopathologische veranderingen in de cochlea van cavia's beschreven na obliteratie van de saccus endolymphaticus. Voor onderzoek van de ziekte van Menière is dit proefdiermodel voorslansnog het meest geschikt. De belangrijkste vragen in dit onderzoek waren:

- welke veranderingen in de tijd treden er in de cochlea op na obliteratie van de saccus endolymphaticus?
- welke veranderingen treden in het bijzonder op in het membraan van Reissner, de haarcellen en de stereocilia?

In Hoofdstuk I worden enkele historische aantekeningen gemaakt bij de persoon Prosper Menière en zijn artikelen. Als eerste schreef hij de bekende trias van symptomen, vertigo-tinnitus-dooftheid, toe aan een ziekte van het labyrint in plaats van aan "cerebral congestion".

Belangrijke stappen in de ontwikkeling van de experimenteel verkregen endolymphatische hydrops worden vermeld. Op het werk van G. Portmann, S. Guild, R. Kimura en H.F. Schuknecht wordt teruggeblikt. Met nadruk dienen ook W.J. M'Nally en T. Naito genoemd te worden vanwege hun inspanningen om een endolymphatische hydrops in proefdieren op te wekken.

De verschillen in symptomatologie en histopathologie tussen de ziekte van Menière en het cavia hydrops model worden samengevat.

In Hoofdstuk II worden materiaal en methoden beschreven. In 44 cavia's werd een endolymphatische hydrops verkregen door obliteratie van de saccus endolymphaticus. De chirurgische techniek wordt in detail besproken. De cochlea's van 33 proefdieren werden opgewerkt voor lichtmicroscopie, die van 8 dieren voor scanning elektronen microscopie en die van 3 cavia's voor transmissie elektronen microscopie. De proefdieren werden opgeofferd na een, twee, vier, acht of vijftien maanden om in de tijd de veranderingen in de cochlea te kunnen bestuderen. De doeltreffendheid van de saccus obliteratie werd geëvalueerd in acht proefdieren. Drie cavia's werden onderworpen aan een pseudo-obliteratie.

In Hoofdstuk III worden de lichtmicroscopische resultaten beschreven. Eén maand na obliteratie van de saccus werd een uitzetting van het membraan van Reissner gezien. Daaronder volgende maanden nam deze toe. Verschillende andere histopathologische veranderingen waren in dit membraan aanwezig, zoals: vouwen, verbindingen tussen het membraan van Reissner en de benige wand van de scala vestibuli, verdikkingen, onderbrekingen in de mesotheliale cellaag, verdubbelingen, rupturen en atrofie.

Een verlies van buitenste haarcellen werd gezien in de 2-, 4- en 8-maands groep. Lichtmicroscopie bleek ontoereikend ter nadere bestudering van verlies van binnenste haarcellen. In oudere hydrops cochlea's was het tectoriaal membraan opgelicht en losgelaten van de spirale limbus ter hoogte van de "limbal zone" en de bindweefselcellen van de spirale

limbus waren atrofisch.

Oedeem alsmede vacuolisatie van de marginale cellen was aanwezig in de stria vascularis. In de oudere hydrops cochlea's was de stria vascularis atrofisch.

Verlies van zenuwvezels en cellen van het ganglion spirale werd, progressief in de tijd, waargenomen in alle experimentele groepen.

De vestibulaire aquaducts bleken volledig te zijn geoblitereerd in zeven van de acht proefdieren, bij wie de doeltreffendheid van de chirurgische procedure werd gecontroleerd. In één cavia was het intermediaire gedeelte van de saccus gedeeltelijk intact en de betreffende cochlea vertoonde geen hydrops.

Hoofdstuk IV beschrijft de transmissie elektronenmicroscopische veranderingen in het membraan van Reissner van drie cochlea's.

In epitheliale cellen waren vouwen aanwezig zonder andere ultrastructurele veranderingen. Ook vertoonden sommige epitheliale cellen een condensatie van het cytoplasma. Incidenteel werd een volledige degeneratie van individuele epitheliale cellen gezien. De basale lamina was intact, tenzij een ruptuur aanwezig was.

In de mesotheliale bekleding werden defecten van wisselende grootte waargenomen. Verbindingen met de benige wand leken zowel van de mesotheliale cellen van het membraan van Reissner als die van de scala vestibuli uit te gaan.

In één proefdier was het membraan van Reissner uitgezet via het helicotrema tot in de scala tympani waarbij een spinneweb-achtige basale lamina was gevormd.

In een ander proefdier was een volledige ruptuur van het membraan aanwezig, waarbij de elektronendichtheid van de epitheliale cellen aan beide zijden was toegenomen.

Hoofdstuk V beschrijft de scanning elektronenmicroscopische veranderingen in het membraan van Reissner en het orgaan van Corti.

De uitzetting van het membraan van Reissner was mogelijk door een verlenging van epitheliale cellen. Tussen deze cellen werden geen defecten gezien. Aan de oppervlakte van epitheliale cellen waren kuiltjes aanwezig. Vouwen werden in alle windingen gezien. Veelvuldig werden richels in de epitheliale cellaag geobserveerd, welke vanuit de spirale limbus in de richting van de stria vascularis liepen.

In één proefdier werden diverse kleine fistels waargenomen.

De eerste submicroscopische afwijking in de buitenste haarcellen was een verstoring van de gelijkmatige architectuur van stereocilia met het optreden van breuken in de kruisverbindingen tussen stereocilia. Later versmolten de stereocilia en werden zij atrofisch. De kruisverbindingen van de binnenste haarcellen bleven intact.

Verlies van binnenste en buitenste haarcellen was allereerst in de apex van de cochlea zichtbaar en nam in de oudere proefdieren toe in de richting van de lagere windingen.

Het tectoriaal membraan, dat getraheerd was van het basilair membraan, bevatte vele samengeklonterde stereocilia, afkomstig van de buitenste haarcellen. In de oudere proefdieren was het tectoriaal membraan op sommige plaatsen geatrofieerd, waarbij de normale vezelige structuur verloren was gegaan.

Hoofdstuk VI omvat een discussie en enkele conclusies aan de hand van resultaten uit deze en andere studies.

Voor het opwekken van een endolymphatische hydrops is het vereist, dat de saccus

endolymphaticus volledig wordt geoblitereerd. Het ontstaan van een endolymphatische hydrops in aansluiting op obliteratie van de saccus ondersteunt in hoge mate de theorie, dat endolympe vanuit de scala media naar de saccus stroomt. Gebaseerd op flowmetingen van endolympe en het ontstaan van een hydrops 24 uur na obliteratie, is een volumetome name van 1 μ l waarschijnlijk reeds voldoende om een uitzetting van het membraan van Reissner te genereren.

Vouwen en verbindingen met de benige wand zijn mogelijkwerwijs het resultaat van variaties in de mate van uitzetting van het membraan. Zij zouden echter ook verschillende stadia kunnen vertegenwoordigen in een dynamisch proces van uitzetting-ruptuur-inzakking-fistelsluiting. Het blijft een open vraag of verdikkingen in het membraan van Reissner een vorm van fistelsluiting zijn of slechts een onderdeel van een grotere richel.

Het ontstaan van gaten in het mesotheel wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de beperkte compliantie van deze structuur in vergelijking met de epitheliale cellaag. De ontstaanswijze van de epitheliale kuiltjes blijft voornamelijk onduidelijk.

Het belangrijke vraagstuk betreffende de "barrièrefunctie" van het membraan van Reissner in de hydrops cochlea wordt besproken. De conclusie luidt, dat deze waarschijnlijk niet verandert in de vroege stadia van een experimentele hydrops. In de oudere hydrops daarentegen, is deze functie mogelijkwerwijs veranderd door het optreden van rupturen.

Het al vroeg aanwezig zijn van oedeem en atrofie in de stria vascularis suggereert, dat er geen tijdsverschil bestaat tussen het ontstaan van een hydrops enerzijds en stria vascularis pathologie anderzijds. Een ernstige dysfunctie van het "pompsysteem" in de stria leidt mogelijkwerwijs tot oedeem, desintegratie en atrofie van de stria vascularis.

De stof tussen het tectoriaal membraan en de spirale limbus wordt waarschijnlijk geproduceerd door de interdentale cellen. Het is niet duidelijk of de atrofie van het tectoriaal membraan het gevolg is van een verminderde activiteit van deze cellen.

De oorzaken van het tijdsverschil in degeneratie tussen binnenste en buitenste haarcellen wordt besproken. De aanwezigheid van intracytoplasmatische eiwitten maken de buitenste haarcellen mogelijk kwetsbaarder voor een permanente kalium intoxicatie, die in met name een langdurige hydrops kan voorkomen.

De architectuur van het tectoriaal membraan en het orgaan van Corti beschermt de stereocilia waarschijnlijk voor een al te sterke buiging. Er wordt geconcludeerd dat de mechanische transductie in de cochlea beïnvloed kan worden op verschillende manieren, aannemende dat drukvariaties in de scala media vóórkomen in de vroege stadia van een hydrops. Rechtstreeks, door een verstoring van de koppeling tussen het tectoriaal membraan en het haarcel/stereocilia complex. Indirect, door verplaatsing van het basilair membraan in de richting van de scala tympani, waardoor een abnormale schaarbeweging ontstaat in het orgaan van Corti. Beide mechanismen worden verantwoordelijk gesteld voor het ontstaan van afwijkingen in de stereocilia configuratie en breuken in de kruisverbinden.