

Farmacologische manipulatie van endolymfe homeostase in de cochlea

P.J.F.M. Lohuis

Er bestaan indicaties dat de ion- en vloeistof-homeostase in de cochlea gereguleerd worden door hormonen. Het karakteriseren van deze hormonen zou kunnen bijdragen tot het begrijpen en uiteindelijk behandelen van binnenoorafwijkingen, zoals de ziekte van Menière, aangezien de pathofysiologie van binnenoorvloeistoffen gerelateerd zou kunnen zijn aan een hormonale disregulatie. Het proefschrift betreft een serie van experimenten, waarin werd geprobeerd om de ion- en vloeistof-homeostase in de cochlea te beïnvloeden door manipulatie met signaalmoleculen bij in vivo experimenten in ratten en cavia's, waarbij we ons concentreerden op aldosteron, cholera-toxine en arginine-vasopressine.

We hypothetiseerden dat aldosteron de Na^+/K^+ -ATPase activiteit in de basolaterale membraan van de stria vascularis zou kunnen beïnvloeden via inductie van de synthese van nieuwe actieve pomp-elementen op nucleair niveau. Met een nieuw ontwikkelde stereologische methode werden kwantitatief, een week na het verwijderen van circulerende bijnierhormonen via bilaterale bijniertirpatie, structurele veranderingen in de cellulaire morfologie van de stria vascularis en in het volume van scala media aangetoond, ten teken van een verstoord equilibrium in normaal iontransport. Deze bevindingen bleken reversibel te zijn door een week na het verwijderen van beide bijnieren met een subcutaan geïmplantieerd mini-osmotisch pompje opnieuw aldosteron toe te dienen.

In een serie elektrofysiologische experimenten werd een perfusietechniek toegepast waarbij de natuurlijk aanwezige perilymfe vervangen werd door artificiële perilymfe, waaraan cholera-toxine was toegevoegd. Cholera-toxine bleek grote effecten te hebben op de endolymfe-homeostase, hetgeen een indicatie geeft van de belangrijke rol van een ander subcellulair mechanisme in de cochlea, het adenylaats-cyclase/cAMP systeem. Na perfusie met cholera-toxine nam in de loop van de tijd de

endocochleaire potentiaal (EP) significant toe, ten teken van een verhoogde endolymfe productie door de stria vascularis. Ook de sommatiepotentiaal (SP) bleek bij alle frequenties (met name de lage frequenties) gradueel toe te nemen, ten teken van endolymfatische hydrops.

Met de perilymfatische perfusietechniek werd tevens arginine-vasopressine (AVP), een natuurlijke adenylaats-cyclase/cAMP agonist, in de cochlea gebracht. De SP en de EP werden hierbij tegelijkertijd en continu gemeten in scala media. De SP nam significant toe 15 minuten na perfusie met AVP (aanmerkelijk sneller dan met cholera-toxine), terwijl de EP constant kon worden gehouden. Deze toename bleek reversibel.

Mineralocorticoiden, glucocorticoiden en adenylaats-cyclase agonisten blijken allemaal een duidelijk, hoewel verschillend effect te hebben op de ion- en vocht homeostase in de cochlea. De resultaten van de in vivo experimenten, gepresenteerd in dit proefschrift, versterken onze hypothese dat de membraan incorporatie van Na^+/K^+ -ATPase, ionkanalen en waterkanalen in de cochlea tot op zekere hoogte door hormonen gereguleerd zou kunnen worden. Regulatie door hormonen creëert mogelijkheden voor de farmacologische behandeling van bepaalde binnenoorafwijkingen, die geassocieerd lijken te zijn met verstoringen van de ion- en vloeistofhomeostase in de cochlea (zoals de ziekte van Menière).



Universitair Medisch Centrum Utrecht
Heidelberglaan 100,
3584 CX Utrecht
Dr. P.J.F.M. Lohuis,
KNO-arts
Huidig werkadres:
Fellow plastische aangezichtschirurgie, Gooi Noord Ziekenhuis,
Blaricum

Samenvatting van het proefschrift 'Pharmacological manipulation of endolymph homeostasis in the cochlea'
Peter J.F.M. Lohuis

Verdedigd op 12 oktober 1999

aan de Universiteit Utrecht

Promotores: prof.dr.G.F. Smoorenburg

en prof.dr.E.H. Huizing

Co-promotor: dr. S.F.L. Klis