

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In dit proefschrift zijn de resultaten weergegeven van een onderzoek naar de histologische eigenschappen van saccus en ductus endolymphaticus in slaapbeenderen met endolymfatische hydrops bij de mens en de betekenis van endolymfatische hydrops bij ziekte van Ménière. Verslag wordt gedaan van onderzoek van slaapbeenderen van patiënten uit de Temporal Bone Collection van het Massachusetts Eye and Ear Infirmary te Boston. Deze collectie bevat meer dan duizend slaapbeenderen, die hebben bijgedragen tot vergroting van onze inzichten in diverse oorziekten. Ziekte van Ménière is een aandoening van het binnenoor. Zij kenmerkt zich door aanvallen van hevige draaiduizeligheid van korte of langere duur, door vegetatieve klachten, spontane nystagmus, horizontaal-rotatoir van richting, wisselende gehoorscherpthe, oorsuizen en gevoelens van druk in het oor.

Het gehoorverlies is van het cochleaire type en derhalve vergezeld van recruitment. Het beperkt zich in het begin vaak tot één oor.

Endolymfatische hydrops wordt in de literatuur veelal beschouwd als het histopathologische substraat van ziekte van Ménière. Tot op heden kan endolymfatische hydrops alleen via histologisch onderzoek met zekerheid worden aangetoond. In slaapbeenderen kenmerkt endolymfatische hydrops zich door uitpuilen van de membraan van Reissner vanuit de scala media in de scala vestibuli van de cochlea en door uitbochten van de vliezige membraan van sacculus, utriculus en half cirkelvormige kanalen met toenemen van de hoeveelheid endolymfe. Naast ziekte van Ménière moet het syndroom van Ménière worden onderscheiden, hetgeen vergezeld gaat van dezelfde karakteristieke symptomen, maar wordt veroorzaakt door ziekten, zoals syphilis, otitis media, trauma, otosclerose, ziekten van de 8ste hersenzenuw en andere.

In hoofdstuk I wordt een historisch overzicht gegeven van de lichtmicroscopische bevindingen van ductus- en saccus endolymphaticus in het algemeen en vervolgens wordt verslag gedaan van de histologische afwijkingen aan ductus en saccus endolymphaticus in menselijke slaapbeenderen bij ziekte van Ménière en andere oorziekten.

Cotugno (1774) beschreef als eerste de kleine vliezige zak in de dura van de achterste schedelgroeve, de cavitas aquaeductus membranei, nu bekend als de saccus endolymphaticus.

Guild (1927) maakte onderscheid tussen een pars proximalis, een pars intermedia en een pars distalis van ductus en saccus endolymphaticus.

Bast en Anson (1949) beschreven de sinus en de isthmus van de ductus endolymphaticus en maakten onderscheid tussen een pars rugosa en een pars intraduralis van de saccus endolymphaticus. Deze in de hedendaagse literatuur gebruikte benaming heb ik gevolgd.

Een causaal verband tussen niet goed functioneren van de saccus endolymphaticus en ziekte van Ménière werd voor het eerst door Georges Portmann (1927) gesuggereerd. Hij ontwikkelde de decompressiechirurgie van de saccus endolymphaticus voor patiënten met ziekte van Ménière. De saccus werd hierbij over een afstand van enkele mm's blootgelegd.

Elf jaar na de beschrijving van de decompressiechirurgie legden Hallpike en Cairns (1938) in hun inmiddels beroemd geworden artikel de eerste histopathologische bevindingen vast van 3 slaapbeenderen afkomstig van 2 patiënten die volgens hen hadden geleden aan syndroom van Ménière. Toeneming van de hoeveelheid endolymfe in ductus cochlearis, sacculus en utriculus werd voor het eerst waargenomen en endolymfatische hydrops genoemd. Afwezigheid van het normale losmazige en vaatrijke bindweefsel rondom de pars rugosa van de ductus en saccus endolymphaticus met in de plaats daarvan verbindweefseling, peri-sacculaire fibrose, werd vastgesteld. Aanvankelijk schreven zij hieraan een pre-disponerende faktor toe voor het ontstaan van endolymfatische hydrops. Op grond van het vinden van peri-sacculaire fibrose in enkele normale slaapbeenderen werd deze toestand later door hen als normale variant beschouwd.

Tot op dit ogenblik worden de histopathologische bevindingen van Hallpike en Cairns door velen beschouwd als kenmerkend voor ziekte van Ménière. Ondanks de nog steeds groeiende hoeveelheid literatuur over de ziekte van Ménière wordt nauwelijks melding gemaakt van het feit dat Hallpike en Cairns met zoveel woorden 2 ziektegeschiedenissen van patiënten met het *syndroom* van Ménière hebben beschreven. Hun artikel blijkt het moment te zijn, waarop vele auteurs in de literatuur ziekte en syndroom van Ménière door elkaar zijn gaan halen en het onderscheid tussen ziekte en syndroom bewust of onbewust werd nagelaten. Behalve peri-sacculaire fibrose worden vernauwing van het lumen van de ductus, verminderde vascularisatie en atrofische veranderingen van de pars intraduralis van de saccus endolymphaticus bij patiënten met ziekte van Ménière beschreven. Voor de aanwezigheid van endolymfatische hydrops in deze slaapbeenderen werd geen verklaring gevonden.

Lindsay (1944) noemde deze vorm van endolymfatische hydrops het primaire of idiopathische type. Dit in tegenstelling tot de secundaire vorm van endolymfatische hydrops die is ontdekt bij histologisch onder-

zoek van menselijke slaapbeenderen met andere (oor-) ziekten dan ziekte van Ménière, waaronder slaapbeenderen van patiënten met labyrinthitis, chronische otitis media, otosclerose, lues en hydrocephalus. De aanwezige endolymfatische hydrops is waarschijnlijk het directe gevolg van prikkeling van het vliezige labrynt door afwijkingen binnen de perilymfatische ruimte dan het gevolg van afwijkingen aan ductus en saccus endolymphaticus.

In hoofdstuk II wordt op grond van eigen onderzoek en waarnemingen uit de literatuur de anatomie van vestibulaire aquaeduct, ductus en saccus endolymphaticus in menselijke slaapbeenderen behandeld.

De vestibulaire aquaeduct is een benig kanaal, waarvan de loop in menselijke slaapbeenderen vergelijkbaar is met een omgekeerde "J". Met de vestibulaire aquaeduct lopen aan weerszijden twee kleine canaliculi mee, die samenkomen in de gemeenschappelijke canaliculus, het paravestibulaire kanaal. In de vestibulaire aquaeduct bevinden zich ductus en saccus endolymphaticus. De ductus endolymphaticus wordt gevormd door de sinus en de isthmus, het smalste deel van de ductus, terwijl pars rugosa en pars intraduralis een deel zijn van de saccus endolymphaticus. De pars rugosa wordt gekenmerkt door een omvangrijke villuze epitheliale opbouw. De epitheliale opbouw van de pars intraduralis van de saccus endolymphaticus wordt in de literatuur vergeleken met een zak, die gelegen is in de dura van de achterste schedelgroeve. In mijn eigen onderzoek is deze zakvormige bouw niet terug te vinden. In 17 van de 22 onderzochte normale menselijke slaapbeenderen is de pars intraduralis van de saccus endolymphaticus door septae in meerdere compartimenten verdeeld. Deze bevinding laat de uitspraak toe dat bij de mens de term "saccus" waarschijnlijk onjuist is.

In hoofdstuk III komt ter sprake de ultrastructuur van ductus en saccus endolymphaticus bij cavia en mens.

Bij de cavia worden in pars rugosa en pars intraduralis 2 typen epitheelcellen onderscheiden. Volgens Kimura en mijn eigen waarnemingen kan onderscheid gemaakt worden in een lichte en een donkere cel, op grond van de wisselende dichtheid van de cytoplasmatische grondsubstantie, zichtbaar gemaakt door osmium tetroxide fixatie. De lichte cel heeft een ronde, gladde kern, met op het apicale oppervlak vele microvilli en is in staat tot pinocytose. De donkere cel daarentegen heeft een wigvormige kern, bezit op het apicale oppervlak weinig tot geen microvilli en heeft fagocyterende eigenschappen.

Bij de mens zijn weinig gegevens over de ultrastructuur van pars rugosa en pars intraduralis bekend geworden. Vooral door het werk van Schindler (1980) weten we dat, evenals bij de cavia, 2 typen epitheelcellen in de pars rugosa en pars intraduralis van de saccus endolymphaticus kunnen worden onderscheiden. Zo wordt onderscheid gemaakt in een

type - I - cel en een type - II - cel. De gegevens bij de mens doen vermoeden dat type - I - cellen, met hun talrijke microvilli, vooral een rol spelen bij het vloeistoftransport in het lumen van de saccus naar de intercellulaire ruimte en het subepitheliale bindweefsel toe. Daarentegen lijken type-II-cellen met hun talrijke heterofage vacuolen en verteringspartikels beter geschikt te zijn voor het verwijderen van detritus uit het lumen van de saccus.

Hoofdstuk IV geeft een overzicht omtrent de functie van de saccus endolymphaticus bij lagere diersoorten en behandelt in het kort het experimentele onderzoek van de saccus endolymphaticus, vooral zijn betekenis voor de produktie van endolymfatische hydrops. Naar is komen vast te staan is de saccus endolymphaticus bij lagere diersoorten van grote betekenis voor de endolymfecirculatie door resorptie van endolymfe via een actief transportmechanisme en beschikt het epitheliale oppervlak van de saccus endolymphaticus over fagocyterende eigenschappen en aldus is het in staat het vliezige labyrnt tegen vreemde lichamen te beschermen. Endolymfatische hydrops kan onder verschillende experimentele omstandigheden tot stand komen. Tot op heden is de betrouwbaarste methode het chirurgisch oblitereren van ductus en saccus endolymphaticus. Deze methode dient als *het* werkmodel bij uitstek om ziekte van Ménière mee te kunnen vergelijken, omdat bij deze ziekte afwijkingen aan de saccus en ductus endolymphaticus worden verondersteld. Of dit in de pathogenese van ziekte van Ménière echt een rol speelt, is zeer de vraag, aangezien deze dieren geen ziekteverschijnselen tonen en afsluiting van ductus en saccus endolymphaticus in menselijke slaapbeenderen met ziekte van Ménière zelden is gevonden. In hydropische binnenoren van proefdieren worden vooral in de bovenste winding van de cochlea atrofische veranderingen van de zintuigcellen vastgesteld. Bij ziekte van Ménière wordt een dergelijke atrofie niet waargenomen. Rupturen van het vliezige labyrnt doen zich bij proefdieren zelden voor. Bij ziekte van Ménière blijken veelvuldig de membraan van Reissner en de vliezige membranen van sacculus, utriculus en ampullae te zijn gebarsten. Een mogelijke oorzaak van endolymfatische hydrops is door het experimentele onderzoek komen vast te staan, maar daarmee niet de etiologie van hydrops bij ziekte van Ménière.

In hoofdstuk V is eigen histologisch onderzoek beschreven van saccus en ductus endolymphaticus van 23 in serie gesneden menselijke slaapbeenderen met idiopathische en/of secundaire endolymfatische hydrops, vergeleken met 22 willekeurig gekozen normale menselijke slaapbeenderen. Vastgesteld werd dat geen verband bestond tussen idiopathische endolymfatische hydrops en enige afwijking in ductus en saccus endolymphaticus.

In slaapbeenderen met secundaire endolymfatische hydrops was de

ductus endolymphaticus geoblitereerd ter hoogte van de isthmus door bot of fibrose in 7 van de 9 slaapbeenderen. Direct verband tussen de gevonden obstructies en de aanwezigheid van endolymfatische hydrops in deze slaapbeenderen werd niet gevonden doordat diverse andere histopathologische afwijkingen eveneens in deze slaapbeenderen werden vastgesteld, welke ook een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van endolymfatische hydrops. Röntgenwaarnemingen die erop wijzen, dat de vestibulaire aquaeduct bij patiënten met ziekte van Ménière korter is dan normaal, kunnen in dit onderzoek, waarbij via metingen van de lengten van 23 driedimensionaal gereconstrueerde vestibulaire aquaeducten met idiopathische of secundaire endolymfatische hydrops worden vergeleken met 22 controles, niet bevestigd worden.

In 36 slaapbeenderen was de saccus endolymphaticus verdeeld in meerdere compartimenten en leek daarbij in het geheel niet op een zakachtige structuur. In slechts 9 slaapbeenderen vertoonde het lumen een duidelijke zakachtige vorm. Hydrops was niet verbonden met een speciaal type saccus. Peri-sacculaire fibrose wordt niet als pathologisch beschouwd, maar is eerder een variant in de uitbreiding van de fibreuze lagen van de dura, welke zich al dan niet in de vestibulaire aquaeduct uitstrekt.

In hoofdstuk VI wordt naar aanleiding van eigen onderzoek en uit geraadpleegde literatuur aangetoond dat tot op heden geen sluitend bewijs is geleverd dat endolymfatische hydrops verband houdt met ziekte van Ménière.

In de Temporal Bone Collection van het Massachusetts Eye and Ear Infirmary te Boston bevonden zich in 1976 - toen ik daar als research fellow werkte - de slaapbeenderen van 28 patiënten bij wie de diagnose ziekte van Ménière na klinisch en histopathologisch onderzoek was gesteld. In alle slaapbeenderen werd endolymfatische hydrops van het idiopathische type aangetoond. In de ziektegeschiedenissen van deze 28 patiënten kon ik slechts bij 7 patiënten de klinische symptomen van ziekte van Ménière terugvinden. In de overige 16 ziektegeschiedenissen had ik onvoldoende gegevens voor deze diagnose; 10 maal wegens het ontbreken van aanvallen van draaiduizeligheid met vegetatieve klachten en 6 maal op grond van de aard van de duizeligheid. In de overige 5 was het stellen van de diagnose niet mogelijk, omdat de ziektegeschiedenissen te onvolledig waren.

Toen 11 van deze 28 ziektegeschiedenissen van wie in hoofdstuk V de respectievelijke slaapbeenderen waren onderzocht op eventuele samenhang tussen de toestand van de vestibulaire aquaeduct, ductus en saccus endolymphaticus en idiopathische endolymfatische hydrops, ter bestudering aan 4 Europese Ménière specialisten werden voorgelegd, bleek dat ook zij voor een zeer beperkt aantal ziektegeschie-

denissen de symptomen vonden passen bij ziekte van Ménière.

Het feit dat verschillen in inzicht bestaan tussen de medewerkers uit het Temporal Bone Laboratory en de 4 Europese onderzoekers moet in hoofdzaak worden toegeschreven aan de methode van onderzoek. Om tot de diagnose te komen gebruikten de Europese onderzoekers alléén de klinische gegevens; de medewerkers van het Temporal Bone Laboratory beschikten zowel over de klinische- als over de histologische gegevens. Als men op grond van klinische- en histopathologische gegevens de diagnose ziekte van Ménière wil stellen, dient men zich te realiseren, dat dit niet betekent dat hiermee het bewijs is geleverd, dat tussen deze pathologische bevindingen en de diagnose ziekte van Ménière een verband bestaat.

Daarnaast kan het verschil in inzicht worden verklaard, wanneer men weet dat de medewerkers van het Temporal Bone Laboratory geen onderscheid maakten tussen ziekte en syndroom van Ménière. Men bedenke daarbij dat ziekte en syndroom van Ménière twee goed van elkaar te onderscheiden ziekten zijn die nog steeds alleen kunnen worden gediagnostiseerd op grond van anamnese van de klinische symptomen en na een uitgebreid audio-vestibulair, neurologisch en intern onderzoek en niet op grond van afwijkende histologische bevindingen in slaapbeenderen. Vervolgens zijn in de literatuur (Berggren, 1931; Arnvig, 1947; Wüstrow en Borkowsky, 1960; Frayssé, 1980) ziektegeschiedenissen van patiënten met ziekte van Ménière beschreven bij wie geen endolymfatische hydrops in de slaapbeenderen gevonden werd.

Aan dit belangrijke gegeven wordt in de nog steeds groeiende hoeveelheid literatuur over de ziekte van Ménière nauwelijks enige aandacht geschonken. Op grond van dit onderzoek is mijn conclusie dat endolymfatische hydrops en ziekte van Ménière niet direct te vergelijken termen, namelijk een histopathologische en een klinische zijn, en dat er tot op heden geen bewijs is geleverd dat tussen endolymfatische hydrops en de klinische symptomen van ziekte van Ménière duidelijk verband bestaat. Het "labellen" van histopathologische afwijkingen in slaapbeenderen als kenmerkend voor ziekte van Ménière is alleen dan gerechtvaardigd, als duidelijk wordt dat deze diagnose steunt op de klinische symptomen van de patiënten; dan nog is het niet duidelijk of endolymfatische hydrops de symptomen veroorzaakt of tezamen met de symptomen het gevolg is van iets anders.

Tot op heden kan de diagnose ziekte of syndroom van Ménière alleen worden gesteld op grond van de anamnese en klinisch onderzoek en de diagnose endolymfatische hydrops alleen na post-mortaal histologisch onderzoek.

In hoofdstuk VII worden de ziektegeschiedenissen en de histopathologie van de slaapbeenderen van patiënten met endolymfatische hydrops uit dit onderzoek beschreven.

Er werden 23 slaapbeenderen met endolymfatische hydrops onderzocht. In 14 van deze 23 slaapbeenderen werd de endolymfatische hydrops idiopathisch genoemd en in 9 secundair. Deze laatste 9 waren afkomstig van slaapbeenderen met aanwijzingen voor labyrinthitis (3), congenitale syphilis (4), Mondini dysplasie (1), en chronische otitis media (1).

De 23 slaapbeenderen met endolymfatische hydrops waren afkomstig van 17 personen; 6 mannen, 11 vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar, variërend van 42 tot 97 jaar.

Bij deze personen was de endolymfatische hydrops bilateraal in 6 en unilateraal in 11 oren (7 linker, 4 rechter). Voor alle patiënten werd de histopathologie van beide slaapbeenderen beschreven.

De ziektegeschiedenissen van deze 17 patiënten zijn direct vertaald uit het Engels en bevonden zich in het archief behorende bij de Temporal Bone Collection van het Massachusetts Eye and Ear Infirmary te Boston.