



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vascular involvement in the pathophysiology of acute audiovestibular loss

Oussoren, F.K.

Citation

Oussoren, F. K. (2024, October 24). *Vascular involvement in the pathophysiology of acute audiovestibular loss*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4105144>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4105144>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendices

Nederlandse samenvatting

Afkortingen

Nawoord

Biografie

Curriculum Vitae

Nederlandse Samenvatting

Plotsdoofheid (sudden deafness) neuritis vestibularis (vestibular neuritis, VN) labyrinthitis zijn aandoeningen waarbij een of meer structuren van het binnenoor zijn aangedaan, waaronder het slakkenhuis (de cochlea), het vestibulum, de semicirkelvormige kanalen of een combinatie van deze structuren. Dit resulteert in acuut gehoorverlies, acute draaiduizeligheid of beide, en brengt een aanzienlijke morbiditeit met zich mee. Mogelijke oorzaken van deze aandoeningen zijn infecties, auto-immuunziekten, tumoren, ototoxische medicijnen en traumata. In veel gevallen blijft de exacte oorzaak voor het ontstaan van de klachten echter onduidelijk.

Meestal wordt acute duizeligheid of gehoorverlies toegeschreven aan een ontsteking van het binnenoor door een virale infectie. Hoewel een recent doorgemaakte bovenste luchtweginfectie in verband is gebracht met enkele gevallen van plotsdoofheid of acute vestibulaire uitval, ervaren niet alle patiënten griepachtige symptomen voor het begin van de ziekte. Daarnaast bestaat er geen bewijs dat behandeling met antivirale medicijnen of corticosteroiden leiden tot gehoorherstel, herstel in evenwichtsfunctie, reductie van balansklachten of verkorte ziekteduur in vergelijking met behandeling met een placebo. Dit roept de vraag op of een virale origine van plotsdoofheid, neuritis vestibularis of labyrinthitis wel terecht is en of er een andere behandeling moet worden overwogen.

De eerste hypothesen van vasculaire betrokkenheid bij het ontstaan van plotsdoofheid dateren uit de jaren zeventig van de vorige eeuw, waarbij ischemie in enkele pathologierapporten van onderzoek aan het binnenoor werd beschreven. Recente case-control studies in cohorten met neuritis vestibularis en plotsdoofheid beschrijven een hogere prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren en cardiovasculaire comorbiditeit in vergelijking met de algemene populatie. De beperkte bloedtoevoer naar het binnenoor maakt het orgaan zeer gevoelig voor de gevolgen van ischemie. Daarnaast lijkt het acute ontstaan van symptomen op cardiovasculaire gebeurtenissen zoals amaurosis fugax of een hartinfarct. Als er daadwerkelijk cardiovasculaire betrokkenheid bestaat, zou adequaat cardiovasculair risicomanagement en antistollingstherapie moeten worden overwogen.

Onderzoek en Bevindingen

Hoofdstuk 2

Dit hoofdstuk biedt een uitgebreid overzicht van de literatuur over de correlaties tussen cardiovasculaire ziekte en plotsdoofheid, te weten de prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren en cardiovasculaire comorbiditeiten, de mate van schade aan de kleine hersenvaten en het risico op een beroerte. De eerste meta-analyse toont aan dat patiënten die plotsdoofheid doormaken in vergelijking met gezonde controles gemiddeld een hogere BMI en verhoogde totaal cholesterol- en LDL-cholesterolniveaus hebben, alsmede een verhoogde kans op diabetes, hypertensie en een voorgeschiedenis met hartinfarct.

Hoewel er een trend zichtbaar is van een hoger percentage rokers onder patiënten met plotsdoofheid, was het verschil met gezonde controles niet statistisch significant.

De tweede meta-analyse toonde bij patiënten met plotsdoofheid geen verhoogde kans op pathologisch verhoogde Fazekas-scores (een maat voor de aanwezigheid van cerebrale witte stofafwijkingen). Het aantal studies hierover was echter beperkt.

De derde analyse laat een overzicht zien van artikelen die het risico op een beroerte na plotsdoofheid beschrijven. Daarin werd in vijf van de zeven artikelen een verhoogd risico op een beroerte gezien bij patiënten met plotsdoofheid in de 5 jaar daarop volgend.

Hoofdstuk 3

Dit hoofdstuk richt zich op de aanwezigheid van wittestofafwijkingen op MRI-beelden bij patiënten met neuritis vestibularis. We constateerden vaker een Fazekas score van 5 of 6 bij patiënten met neuritis in vergelijking met een controlegroep, wat suggereert dat vasculaire factoren een rol kunnen spelen bij sommige gevallen van neuritis. Na correctie voor mogelijke interacterende factoren hadden patiënten met neuritis vestibularis een odds ratio van 1,6 voor een hogere Fazekas-score dan controles van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht.

Hoofdstuk 4

Dit hoofdstuk beschrijft de analyse van de mate van wittestofafwijkingen bij een cohort van patiënten met plotsdoofheid vergeleken met een controlegroep. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in de verdeling van de Fazekas-scores tussen patiënten met of zonder plotsdoofheid. De gemiddelde Fazekas-score was 2 in de groep met plotsdoofheid en 1 in de groep met controles, bij een gemiddelde leeftijd van 65 jaar. Op basis van de beschikbare literatuur was dit niet de uitkomst die werd verwacht. Mogelijke oorzaken voor deze verschillende uitkomsten zijn de kleine studiepopulatie, de ontbrekende power-analyse en de beperkte beschikbaarheid van data over cardiovasculaire comorbiditeit en daardoor mogelijke onderschatting van interacterende factoren.

Hoofdstuk 5

Dit hoofdstuk analyseert de mate van cerebrale wittestofafwijkingen op MRI in een groep patiënten met de ziekte van Ménière. Deze groep is meegenomen in dit proefschrift omdat tijdens achtergrondonderzoek ten behoeve van dit proefschrift er aanwijzingen waren over een mogelijk vasculaire oorzaak bij het ontstaan van Ménière. Onze case-control studie met 111 patiënten met Ménière die vergeleken werden met controles toonde geen verhoogde aanwezigheid van wittestofafwijkingen bij deze patiënten, wat de hypothese van een vasculaire component in de pathofysiologie van Ménière tegenspreekt.

Hoofdstuk 6

In dit hoofdstuk beschrijven we de resultaten van een retrospectieve cohortstudie naar het risico op een beroerte na plotsdoofheid met gebruik van huisartsendata. Vierhonderdtachtig patiënten uit huisartspraktijken in en rondom Nijmegen, gediagnostiseerd met plotsdoofheid, werden vergeleken met 1911 controles. In de gehele groep met plotsdoofheid werd geen verhoogd risico op een beroerte gevonden. Echter, wanneer specifiek werd gekeken naar patiënten van 60 jaar en ouder werd er een 4,6 keer hoger risico op het ontwikkelen van een beroerte in de vijf jaar volgend op de plotsdoofheid gezien in vergelijking met controles van dezelfde leeftijd, ongeacht de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren. Deze bevinding ondersteunt een relatie tussen cardiovasculaire ziekte en plotsdoofheid bij oudere patiënten.

Hoofdstuk 7

Dit hoofdstuk rapporteert de resultaten van een retrospectieve cohortstudie naar de symptomen, mate van gehoorverlies en vestibulaire functie bij patiënten met acuut gehoorverlies en vestibulaire uitval, geduid als labyrinthitis. Het cross-sectionele deel van deze studie beschrijft de beperkingen waarmee patiënten na het doormaken van een labyrinthitis worden geconfronteerd. Na een mediane follow-up van 61 maanden bleek dat 57,5% van de patiënten met labyrinthitis (nog altijd) activiteiten vermeden die duizeligheid veroorzaakten en 62,5% niet meer in staat was dagelijkse taken uit te voeren zoals voorafgaande aan de ziekte. Het retrospectieve design van deze studie beperkte onze mogelijkheid om ook cardiovasculaire comorbiditeit te rapporteren.

Hoofdstuk 8

Eerder onderzoek, beschreven in hoofdstuk 4, kampte met beperkingen in het studiedesign, waaronder een kleine studiegroep, het ontbreken van een sample size berekening en beperkt inzicht in cardiovasculaire comorbiditeit. Om de kwaliteit van onderzoek naar cardiovasculaire betrokkenheid bij het ontstaan van plotsdoofheid te verbeteren, werd een protocol geschreven voor een prospectief opgezette cross-sectionele multicenter studie naar de aanwezigheid van cerebrale vaatziekte (waaronder wittestofafwijkingen) bij oudere patiënten met plotsdoofheid. We streven ernaar 205 patiënten met plotsdoofheid en 205 controles te includeren binnen de 12 deelnemende centra. Zowel de patiënten met plotsdoofheid als de controles ondergaan een MRI scan van het brein. Daarnaast kijken we naar de cardiovasculaire comorbiditeit en mate van gehoorverlies bij presentatie.

Door beperkte financiering zijn we helaas niet in staat laboratoriumtests uit te voeren om de ernst van cardiovasculaire risicofactoren te kwantificeren, wat op voorhand een potentiële beperking van de studie vormt.

Conclusie en toekomstperspectieven

De resultaten van dit proefschrift benadrukken de complexe en vaak multifactoriële aard van plotsdoofheid en acute vestibulaire uitval. Bij een specifieke subgroep van patiënten lijkt cardiovasculaire betrokkenheid waarschijnlijk, wat bij hen een gedegen cardiovasculair risicomanagement rechtvaardigt. Op basis van de huidige wetenschappelijke bewijslast kan het starten van antistolling bij patiënten met plotsdoofheid of neuritis vestibularis niet worden aanbevolen.

Bij onderzoek naar correlaties bestaat het probleem dat tal van variabelen kunnen interacteren met de uitkomstmaat, waardoor een causaal verband niet kan worden aangetoond. Een prospectief cohortonderzoek met aanzienlijke studiepopulatie, waarbij gecorrigeerd kan worden voor potentieel interacterende factoren, wordt aanbevolen om een causaal verband waarschijnlijker te maken.

Het aantonen van cardiovasculaire ziekte in het binnenoor wordt bemoeilijkt door de locatie, waarbij het geheel is omgeven door bot, evenals het microscopisch formaat.

Idealiter kan de fysiologie van het binnenoor op microscopisch niveau in kaart worden gebracht. Hiervoor zijn ontwikkelingen binnen beeldvormingstechnieken van belang. Zo zou de nieuwe generatie 7 Tesla MRI scan wellicht meer inzicht kunnen bieden in de complexe vascularisatie van het binnenoor.

Een andere methode van verder onderzoek kan zijn een representatief studiemodel te vervaardigen en daar vervolgens de hypothetische pathofysiologie in simuleren. 'organ on a chip' technologie, waarbij menselijke pluripotente stamcellen worden verwerkt naar specifieke celtypen van het binnenoor, kan wellicht worden gebruikt om pathofysiologische reacties op hypoxie of ontsteking op celniveau te onderzoeken en het effect van gerichte behandeling hiertegen te bestuderen.