

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- und Ohrenkrankhe
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jan Helms

Untersuchung
zum Nachweis von drainierenden Gefäßstrukturen im Bereich
des saccus endolymphaticus
des Menschen

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

Der

Bayrischen Julius – Maximilians – Universität zu Würzburg

vorgelegt von

See Young Park

Aus Seoul / Korea

Würzburg, Oktober 2004

Für
meine Frau
Kyung Ae

und meine Kinder
Sae Hee und Dae Hong

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Historischer Überblick	3
3	Embryologie	5
3.1	Felsenbein	5
3.2	Innenohr	5
3.3	Saccus und Ductus endolymphaticus	6
4	Anatomie	7
4.1	Liquor cerebro-spinalis	7
4.1.1	Zusammensetzung und Sekretion	7
4.1.2	Zirkulation und Resorption	8
4.2	Dura mater	9
4.3	Labyrinth und Saccus endolymphaticus	11
4.3.1	Proximaler Teil	12
4.3.2	Intermediärer Teil	12
4.3.3	Distaler Teil	13
5	Physiologie des Saccus endolymphaticus	14
5.1	Resorption	14
5.2	Sekretorische Aktivität	14
5.3	Rolle bei Immunprozessen	15
6	Klinische Bedeutung des Saccus endolymphaticus	17
7	Fragestellung	19
8	Material und Methode	20
8.1	Zugangswege zum Saccus	20
8.1.1	Direkter Zugang	21
8.1.2	Transmastoidaler Zugang	22
8.1.3	Transvestibulärer Zugang	22
8.1.4	Transduktaler Zugang	23
8.2	Perfusionsversuche	24
8.2.1	Versuchsanordnung	24
8.2.2	Eichung und Druckmessung	26
8.3	Versuchsdurchführung und Messung	27
8.4	Histologische Aufarbeitung	30
8.4.1	Fixierung für Histologie	30
8.4.2	Entkalkung	30
8.4.3	Paraffineinbettung	31
9	Ergebnisse	32
9.1	Makroskopische Untersuchung	32
9.2	Mikroskopische Untersuchung	35

10	Diskussion	37
11	Zusammenfassung	44
12	Literaturverzeichnis	46
13	Methodischer Anhang	54
14	Abbildungen	56

1 Einleitung

Im Jahre 1861 publizierte der französische Otologe Prosper Ménière, Chefarzt der kaiserlichen Taubstummenanstalt in Paris, in der „Gazette Medicale de Paris“ den Fall einer jungen Frau, die nach einer Erkältung an Schwindel, Ohrgeräuschen und beidseitiger Taubheit litt und wenige Tage später verstarb (Michel 1997). Adam Polizer benutzte in seiner Veröffentlichung von 1867 zum ersten Mal den Terminus „Ménière'sche Krankheit“.

Dahlman (1890 - 1983) stellt die Theorie auf, daß die Ruptur des membranösen Labyrinths für den akuten Schwindelanfall beim Morbus Ménière verantwortlich sei.

Lindsay (1898 - 1981) schrieb, daß die Vermehrung von Endolymphe beim Morbus Ménière auf eine Fehlfunktion, im besonderen auf eine gestörte Resorptionsfunktion im Saccus endolymphaticus zurückzuführen sei.

Die Struktur, Anatomie und Physiologie des menschlichen Saccus endolymphaticus, ist bis heute nicht vollständig geklärt. So ist nicht bekannt, wie der Saccus endolymphaticus mit dem Gefäßsystem des Körpers in Verbindung steht.

Arnold (1995) hat in einer elektronenmikroskopischen Untersuchung der Blutgefäßen, die den Saccus umgeben, Fensterungen nachgewiesen. Daraus wurde gefolgert, daß der Saccus endolymphaticus ein metabolisch besonders aktiver Teil des Innenohres ist, welcher die Endolymphe resorbiert.

Andererseits besteht auch die Möglichkeit, daß der Saccus endolymphaticus als Sammelbecken dient, aus dem die Endolymphe in die umgebenden Gefäße abgeleitet wird.

In dieser Arbeit sollten, durch einen geeigneten experimentellen Ansatz, die möglichen Verbindungswege zwischen dem Saccus endolymphaticus und den Umgebungsstrukturen aufgespürt und identifiziert werden.

2 Historischer Überblick

Nach Schuknecht war Fallopius (1523-1562) der Erste, der das Innenohr ausführlich beschrieb. Er entdeckte die gewundenen, tubulären Strukturen und prägte hierfür die Bezeichnungen Cochlea und Labyrinth, wobei er letzterem die Bogengänge und das Vestibulum zurechnete.

Thomas Willis (1622 - 1675) brachte die Cochlea mit der Funktion des Hörens in Verbindung. Theodor Pyl aus Greifswald kommt das Verdienst zu, als Erster die Existenz von Flüssigkeit im Labyrinth beschrieben zu haben.

Contugno (1736 - 1822), ein Schüler von Morgani, kam nicht nur zu dem gleichen Ergebnis, daß nämlich das Labyrinth vollständig mit Flüssigkeit gefüllt sei und nicht wie angenommen mit Luft, sondern er band auch den Vorgang des Hörens, wie es die moderne Theorie verlangt, an die Existenz der Labyrinthflüssigkeit. Außerdem entdeckte er den intraduralen Sack (Saccus endolymphaticus) als Abschluß des vestibulären Aquaeducts, den er Cavitas aquaeductus membranacea nannte.

Gilbert Breschat (1784 - 1845) unterschied 1838 Perilymphe und Endolymphe. Boettcher beschrieb 1869 als Erster die fundamentale mikroskopische Anatomie vom menschlichen Saccus und Ductus endolymphaticus. Siebenmann studierte 1919 Schnitte und Korrosionsmaterial von Felsenbeinen und entdeckte die paravestibulären Canaliculi (PVC), die parallel zum Aquaeductus vestibularis laufen. Er beschrieb außerdem die gesamte Blutversorgung des Innenohres.

Bast (1937) entdeckte die utriculo-endolymphatische Klappe, die nach heutiger Kenntnis eine große Rolle bei der Pathophysiologie des Morbus Ménière spielt. Bislang standen die Untersuchungen am Saccus endolymphaticus meist in Verbindung mit Studien zum Morbus Ménière. Die Symptome der Ménière'schen

Erkrankung sind Drehschwindelattacken, Schwerhörigkeit, Tinnitus und Druck- oder Völlegefühl im Ohr. Dem soll ein Hydrops im Labyrinth zugrunde liegen, verbunden mit einer Degeneration des Cortischen Organs, welche Hallpike und Cairns (1938) erstmals am menschlichen Präparat histologisch nachweisen konnten.

Durch Obliteration des Ductus endolymphaticus erzeugten Kimura und Schuknecht (1976) beim Meerschweinchen experimentell einen Hydrops im Innenohr.

Heute gilt diese pathognomische Grundlage des Morbus Ménière als unbestritten.

Die Rolle des Ductus endolymphaticus an der Erkrankung ist jedoch nicht zweifelsfrei aufgeklärt.

3 Embryologie

3.1 Felsenbein

Der Schädel entwickelt sich aus dem Mesenchym. Er besteht aus dem Neurokranium, welches als schützende Hülle das Gehirn umschließt, und dem Viszerokranium oder Gesichtsschädel (Moore 1996), der im wesentlichen den Kauapparat aufnimmt. Das Neurokranium wird in zwei Abschnitte eingeteilt: das Chondrokranium, welches enchondral verknöchert und das Desmokrarium, welches desmal verknöchert (Langman 1989).

Bei der Bildung des Chondrokraniums spielt die Corda eine wichtige Rolle. Das Mesenchym, das den kranialen Abschnitt der Corda umgibt, differenziert sich zu paracordalen Knorpel. Lateral vom Paracordalknorpel entsteht die das Ohrbläschen umgebende knorpelige Labyrinthkapsel. Aus ihr entsteht die Pars petrosa des Schläfenbeins (Felsenbein), die mit der Anlage der Squama temporalis zum definitiven Schläfenbein verschmilzt (Starck 1965)

3.2 Innenohr

In der 3. bis 4. Embryonalwoche läßt sich die ersten Anlage des Ohres als Verdickung des Ektoderms beidseits des Rautenhirns erkennen. Diese ektodermale Verdickung, die Ohrplakode, senkt sich im Stadium 12 der Embryonalentwicklung zum Ohrgrübchen und schließt sich zum Ohrbläschen. Das Ohrbläschen teilt sich in einen dorsalen Utriculusabschnitt, aus dem der Utriculus, die Bogengänge und der Ductus endolymphaticus entstehen, sowie in einen ventralen Sacculusabschnitt, aus dem Sacculus und Schnecke hervorgehen.

3.3 Ductus und Saccus endolymphaticus

In der weiteren Entwicklung wächst das Ohrgrübchen birnenförmig aus, eine zeitlang durch einen hohlen Kanal oder Stiel, dem Recessus labyrinthi mit Körperoberfläche in Zusammenhang. Dieser Recessus labyrinthi bleibt in seinem proximalen Teil eng (Ductus endolymphaticus), verdickt sich aber peripher zum Saccus endolymphaticus (Starck 1965). Bei Knorpelfischen geht der Ductus endolymphaticus direkt aus der Abschnürungsstelle hervor und behält die offene Verbindung zur Körperoberfläche.

Dan Bagger-Sjöbäck untersuchte den Saccus endolymphaticus beim menschlichen Embryo von der 8. bis zur 20. Embryonalwoche. Er fand, daß die Entwicklung des Ductus endolymphaticus auch in der 20. Woche nicht vollständig abgeschlossen war, obgleich bereits viele charakteristische Eigenschaften des ausgereiften Systems ausgebildet worden waren. Der Aquaeductus vestibularis und der Saccus endolymphaticus sind erst nach dem 3. Lebensjahr zur vollen Größe ausgewachsen. Der Saccus endolymphaticus zeigt ausgeprägte individuelle Variationen in der Form. Man unterscheidet hypoplastische, normoplastische, hyperplastische Formen (Kodama 1982).

4 Anatomie

4.1 Liquor cerebrospinalis

Der Liquor cerebrospinalis füllt die inneren Hohlräume des Zentralnervensystems und umgibt, indem er den ganzen Subarachnoidalraum ausfüllt, als Flüssigkeitsmantel Gehirn und Rückenmark. Er bietet mechanischen Schutz und dient gleichzeitig dem Ausgleich hydrostatischer Drückänderungen im Gefäßsystem und möglicherweise auch dem Ausgleich von Temperaturschwankungen (Zenker 1994).

Die intracranielle CSF-Menge beträgt insgesamt ca. 125 ml, davon befinden sich 25 ml in den Ventrikeln und 100 ml in dem Subarachnoidalraum .

4.1.1 Zusammensetzung und Sekretion des Liquor

Der Liquor ist eine klare, farblose, durchsichtige Flüssigkeit, die sich hinsichtlich ihrer Zusammensetzung von allen anderen Körperflüssigkeiten charakteristisch unterscheidet. Der Liquor enthält eine sehr geringe Konzentration Eiweiß und andere organische Substanzen. Der Eiweißgehalt verhält sich zu dem des Blutes wie 1:300 (1:200 bis 1:400). Auch die Konzentration der Elektrolyte unterscheidet sich von der des Blutes und entspricht jener im Extrazellulärraum des Gehirns (Davson et al 1987). Der Liquor wird ständig neu produziert (0,35 bis 0,4 ml/Min) d.h., 50% des Liquors werden in 5 - 6 Stunden reproduziert Der Liquor cerebrospinalis wird zum größten Teil durch aktive Sekretion im Plexus chorioideus produziert. Eine weitere Quelle stellt der Interzellulärraum des Gehirns dar. Aus verschiedenen Tierversuchen wurde der Schluß gezogen, daß 30% bis über 50% des Liquors von anderen Quellen

als dem Plexus choroideus sezerniert werden. Man nimmt an, daß der extrachorioidale Liquor aus dem interzellulären Kompartiment der Hirnsubstanz stammt und via Ependym in die Ventrikel gelangt.

Auch über die Pia mater soll zerebraler Liquor in den Subarachnoidalraum des Gehirns eintreten können (Zenker 1994). Der Sekretionsmechanismus enthält Karboanhydrase C in den Epithelzellen. Die Na-K-Pumpe stellt die Hauptkraft für die Produktion des Liquors dar. Das Enzym Na-K-ATPase befindet sich in der kleinzottigen, ventrikulären Oberfläche des Epithels des Plexus chorioideus. Der interzelluläre Stoffdurchtritt ist durch Zonulae occludentes behindert, so daß die transzelluläre Durchlässigkeit für bestimmte Stoffe hochselektiv ist und eine selektive Blut-Liquor-Schranke zustande kommt. Bei der im Plexus choroideus ablaufenden Liquorproduktion werden aus der proteinhaltigen Flüssigkeit, die über fenestrierte Kapillaren in das bindegewebige Plexusstroma gelangt, Bestandteile sowohl auf dem Wege der Ultrafiltration als auch durch aktiven Transport durch das Plexusepithel geschleust.

4.1.2 Zirkulation und Resorption des Liquors

Zur Liquorbewegung tragen zwei Effekte bei: eine Strömung des Liquors von den Bildungsorten zu den Resorptionsstellen und eine durch die arterielle Pulswelle hervorgerufene Hin- und Herbewegung, welche sich der Liquorströmung überlagert. Auch bei der Liquorströmung sind zwei Wege zu unterscheiden: einerseits, der gut bekannte Weg über die Ventrikel und die Öffnungen des IV. Ventrikels und andererseits, der beim obstruktiven Hydrocephalus für wahrscheinlich gehaltene und im Tierexperiment nachweisbare transmurale Weg durch das Hirnparenchym. Nach neueren Messungen und Überlegungen zu kernspintomographischen Untersuchun-

gen strömt während der Systole vermehrt Blut in die arteriell-kapilläre Endstrombahn der Hirnarterien ein und vermehrt das Blutvolumen, infolge dessen nimmt auch das Volumen des Gehirns als Ganzes zu, der intrakranielle Subarachnoidalraum wird dadurch eingeeengt und der Liquors weicht in den Spinalkanal aus.

In kurzer Folge kommt es auch zu einer Volumenzunahme der Basalganglien und des Thalamus, was wiederum eine Kaudalbewegung des Liquors aus dem III. Ventrikel zur Folge hat. Die Dura spinalis ist mit ihrem Reichtum an elastischen Fasern und intrinsischen und epiduralen Venengeflechten für das Auffangen der in den Spinalkanal ausweichenden Liquorbewegungswelle prädestiniert. Die mit Herzaktion, Atmung, intraabdominellen Druckverhältnissen und Körperstellungen einhergehenden Druckschwankungen im spinalen Venensystem haben ebenfalls Einfluß auf die Liquordynamik. Im Ganzen sind die den Liquor vorantreibenden Mechanismen jedoch noch nicht restlos geklärt. Die Liquorabsorption ins Blut erfolgt hauptsächlich über die Arachnoidalzotten. Die pacchionischen Granulationen, die besonders in die Lacunae laterales des Sinus sagittalis superior hineinragen, gelten seit altersher und vielerorts auch heute noch als die Stellen, an denen Liquor ausschließlich oder hauptsächlich in das Venenblut des Sinus und in andere Duragefäße übertritt (Rauber 1984, Benninghoff 1994).

4.2 Dura mater encephali

Die Dura mater des Gehirns stellt eine dicke, dicht gewobene Bindegewebsplatte dar, die gleichzeitig inneres Periost des Schädels und feste Komponente der Hirnumhüllung bildet. Das sich entwickelnde Gehirn ist zunächst von einer mesenchymalen Hülle, aus der sich Gehirnhäute und Schädelknochen bilden, umgeben. Die kaudalen Abschnitte entstammen rostralen Sklerotonen, rostral des

ersten Ursegmentes und des unsegmentierten Mesoderms. Das ursprüngliche Hüllgewebe wird als *Meninx primitiva* bezeichnet. Diese gliedert sich bald in eine äußere, dichtere Ektomeninx und eine innere, zartere Endomeninx. Aus der Ektomeninx sondern sich das Endocranium, die spätere *Lamina fibrosa externa* und die *Lamina fibrosa interna* der *Dura mater* ab.

Zwischen beiden Blättern der *Dura mater* sind die Äste der *a. meningea media* und deren Begleitnerven eingelagert. Bis zum 10. Lebensjahr etwa ist die *Dura mater* mit dem Schädelknochen straff verknüpft. Später läßt sie sich leichter vom Knochen lösen. Erst im hohen Lebensalter kann es erneut zu einer festeren Verhaftung kommen. Lediglich im Bereich der *Ala minor*, der Pyramidenkante und der großen Öffnung der Schädelbasis ist die äußere Duraschicht stets innig mit dem Schädelknochen verwoben. An den Nervenaustrittspunkten setzt sich das innere Durablatt in das Periost der Schädelöffnung der Kanäle sowie die bindegewebigen Nervenhüllsysteme fort.

Die *Dura* besteht aus einem straffem, kollagenem Bindegewebe, das viele elastische Fasern eingelagert sind. In dichter Anordnung fügen sich die Kollagenfasern zu parallelen, einander überkreuzenden Zügen zusammen. Ihre Ausrichtung hängt mit den jeweiligen Spannungsverhältnissen zusammen. Zwischen den Kollagenfaserbündeln finden sich in einer mukopolysaccharidreichen Grundsubstanz feinfilamentöses Material und Fibroblasten mit langgezogenen Ausläufern. Zwischen *Dura* und Neurothel befinden sich keine Basallamina. Hingegen lockert sich das Fasergefüge der *Dura* auf, so daß man mehr Zellfortsätze, Mikrofibrillen und amorphes Material im Extrazellulärraum sieht. Die *Dura* zeigt ein beachtliches Resorptionsvermögen, insbesondere für lipophile Substanzen, die in den

Epiduralraum eingebracht, alsbald in den Subarachnoidalraum und damit auch an die Oberfläche des Rückenmarkes gelangen. Sie spielt daher auch bei der Liquorresorption eine wichtige Rolle (Zenker, Rager 1994).

4.3 Labyrinth und Saccus endolymphaticus

Der Saccus endolymphaticus ist ein durch Duraduplikatur gebildeter Sack an der Hinterfläche des Felsenbeines etwa zwischen innerem Gehörgang und Sinus sigmoideus gelegen. In Richtung innerer Gehörgang verjüngt sich der Saccus und tritt in den Knochen ein, bildet sich zum Ductus endolymphaticus um und verbindet sich mit dem häutigen Labyrinth durch einem vom Utriculus und Sacculus abgehenden Gang im knöchernen Vestibulum. Das häutige Labyrinth (Sacculus, Utriculus, Ductus semicirculares und Ductus cochlearis) ist ein geschlossenes System von Hohlräumen, das von der knöchernen Labyrinthkapsel umschlossen ist. Zwischen Knochen und dem membranösen Organ finden sich die perilymphatischen Räume, die von Perilymphe ausgefüllt sind, während alle Hohlräume des häutigen Labyrinthes untereinander verbunden, mit Endolymphe ausgefüllt sind.

Die Perilymphe steht über den Ductus perilymphaticus im Aquae ductus cochleae mit dem Liquor in Verbindung. Die Endolymphe stammt aus den Striae vascularis in der Schnecke vom Planum semilunatum der Cristae ampulares und entsprechenden Epithelteilen der Makula utriculi und Makula sacculi. Die Endolymphe ist wie eine intrazelluläre Flüssigkeit zusammengesetzt. Sie enthält sehr viel Kalium und wenig Natrium. Die Perilymphe ähnelt der extrazellulären Flüssigkeit mit reichlich Natrium

und wenig Kalium, eine Zusammensetzung, die dem Liquor cerebrospinalis sehr ähnlich ist. Als einzigen Unterschied enthält die Perilymphe deutlich mehr Proteine (200-400 mg%).

Der Ductus endolymphaticus ist mit einem flachen einfachen Plattenepithel ausgekleidet, das auf einer glatten Basalschicht ruht. Er ist umgeben von lockerem Bindegewebe, das mit dünnwandigen Kapillaren durchsetzt ist. Der Saccus endolymphaticus ist von einem Epithel ausgekleidet und dreigeteilt.

4.3.1 Proximaler Teil

Der Ductus endolymphaticus geht in seinem Endverlauf in den proximalen Teil des Saccus endolymphaticus über. In diesem sich allmählich aufweitenden Teil des Saccus endolymphaticus kommt es zu einem Wechsel des Epithels von meist flachen Epithel des Ductus endolymphaticus zum mehr kubischen des Saccus endolymphaticus. Die Zellkerne sind runder und regelmäßiger im relativ dicht erscheinenden Zytoplasma als sie es im Ductus endolymphaticus sind. Es finden sich auch mehr Einschlusskörperchen, vor allem Lipidgranula. Der apikale Teil der Zellmembran enthält im Saccus mehr Mikrovilli als im Ductus.

4.3.2 Intermediärer Teil

Der intermediäre Teil des Saccus endolymphaticus ist durch villöse Ausstülpungen der Zelloberfläche des Epithels gekennzeichnet.

Mit dem Elektronenmikroskop können helle von dunklen Zellen unterschieden werden (Lunquist, 1965).

Die dunklen und hellen Zellen waren von Bagger-Sjöbäck et al. (1986) und Schindler (1980) als Typ I und Typ II Zellen bezeichnet und genauer beschrieben.

Der Zellkontakt wird ebenfalls als "undicht" beschrieben (Bagger-Sjöbäck et al., 1981). Das subendotheliale Bindegewebe ist reich kapillarisiert. Dünnwandige Lymphgefäße, von Fibroblasten umringt, finden sich nahe dem Saccus (Arnving, 1951).

4.3.3. Distaler Teil

Er wird durch das flache Schlußstück des Saccus gebildet. Seine innere Auskleidung ist wieder glatt mit hauptsächlich kuboiden Zellen, an den Rändern findet sich Plattenepithel. Die Zellen ähneln denen des intermediären Teils, allerdings dominieren die hellen Zellen. Auch hier finden sich einige Mikrovilli und Pinozytosevesikel an der Oberfläche des Epithels. Die Zellen werden durch extrem feste tight junctions zusammengehalten (Bagger-Sjöbäck und Rask-Andersen, 1986). Das subendotheliale Gewebe gleicht ebenfalls dem des intermediären Teils, ist hier aber etwas dichter (Schindler, 1980). Dieses Bindegewebe vermischt sich mit dem des Sinus sigmoideus (Lundquist et al., 1984). In mehreren Arbeiten wurde bestätigt, dass der distale Anteil des Saccus mikroskopisch auf den Sinus sigmoideus oder den Sinus lateralis hinaufreicht, ohne dass bisher eine anatomisch praeformierte Verbindung nachgewiesen werden konnte (Lundquist 1964, Kodama 1982, Anson 1965).

5 Physiologie des Saccus endolymphaticus

5.1 Resorption

Dem Saccus endolymphaticus wird eine wesentliche Rolle in der Regulation der Endolymphe zugesprochen. Durch Resorption von Endolymphe soll hier eine Druckregulierung stattfinden (Friberg 1984, Wackym 1987a, 1987b).

Hierfür spricht das Vorhandensein von proteinabbauenden Enzymen im Epithel des Saccus endolymphaticus (Ishii 1966, Silverstein 1966). Weiter wurde beobachtet, daß Substanzen, die in den Endolymphraum gebracht werden, in den Saccus transportiert werden (Jahnke 1973, Rask-Andersen 1981, Giebel 1982).

Schließlich wurde an der basolateralen Seite der Epithelzellen des Saccus endolymphaticus das Enzym $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ entdeckt. Dieses Enzym ist in vielen Zellen für den gerichteten Natrium und Kalium Transport durch die Zellmembran verantwortlich (Ten Cate 1994).

Eine Druck- und Flußregulation durch das unmittelbare Angrenzen des Saccus endolymphaticus an den Sinus sigmoideus und den Liquorraum wurde vor allem deshalb angenommen, weil bei Patienten mit Morbus Meniere Veränderungen im Bereich des Saccus endolymphaticus nachgewiesen werden konnten (Plester 1972, Galey 1988, Dornhöfer 1993). Andere Untersucher fanden keine perisacculäre Fibrose (Wackym 1990).

5.2 Sekretorische Aktivität

Vor allem im intermediären und im proximalen Teil können zahlreiche Sekretgranula gefunden werden, die für eine sekretorische Aktivität des Saccus endolymphaticus sprechen. Koburg et al. (1967) entdeckten außerdem, daß bei Meerschweinchen intraperitoneal verabreichtes $\text{H}^3\text{Tyrosin}$ nach einer Stunde im Lumen des Saccus

endolymphaticus erscheint. Weiter spricht für eine sekretorische Aktivität die Beobachtung von Friberg (1986), daß im Saccus endolymphaticus keine Veränderung des Gewebes oder etwa ein Kollaps des Lumens entsteht, wenn der Saccus endolymphaticus nach Zerstörung des Ductus endolymphaticus oder nach Labyrinthektomie von anderen endolymphproduzierenden Quellen isoliert ist.

Schließlich bewiesen Hultcrantz und Schindler (1990) einen extrazellulären Transportweg für Flüssigkeit von lateralen interzellulären Spalt der Epithelzellen durch tight junctions in das Lumen des Saccus endolymphaticus.

5.3 Rolle bei Immunprozessen

Im gesunden menschlichen Innenohr gelingt der Nachweis von lokal gebundenem Immunglobulin nur im Bereich der Wandzellen des Saccus endolymphaticus (Arnold 1995). Dabei enthalten sowohl die Epithelzellen als auch subepithelial gelegene Plasmazellen Immunglobulin G. Im Bereich der Pars rugosa kommt an der Basis der kryptenartigen Epitheleinsenkungen innerhalb der Epithelzellen sekretorisches Immunglobulin A vor (Arnold 1984), Takahashi (1993) wies IgA im Saccus immunisierter Ratten nach. Des weiteren haben die im Lumen frei vorkommenden Zellen, die durch die Wand des Saccus endolymphaticus in das Lumen einwandern, die Möglichkeit, zelluläre Teile, die von der Endolymphe in den Saccus endolymphaticus transportiert werden, zu phagozytieren (Wackym 1987).

Tomiyama und Harris (1980) entdeckte, daß die Zahl der Antikörper im Innenohr nach Zerstörung des Saccus endolymphaticus deutlich abnehmen.

Schließlich erkannten Fukazawa et al. (1995), daß Fremdkörper wie kationisiertes Eisen, das in das Lumen des Saccus endolymphaticus gebracht wird, von den

Epithelzellen durch eine unspezifische Pinozytose aufgenommen und zu Endosomen transportiert werden.

6 Klinische Bedeutung des Saccus endolymphaticus

Unter der Krankheitsbezeichnung Morbus Meniere verstehen wird heute einen Symptomenkomplex, der mit anfallsweisem heftigen Drehschwindel, Hörminderung, Tinnitus und Kopfdruck einhergeht.

Bereits 1880 (Hensen) wurde gemutmaßt, daß ein Überdruck im Endolymphraum des Innenohres diese Erkrankung verursacht. Schließlich konnte 1938 von Hallpike der histologische Nachweis eines endolymphatischen Hydrops erbracht werden.

Als wesentliche Ursache für die Anfälle wurde immer wieder eine gestörte Resorption der Endolymphe im Bereich des Saccus endolymphaticus angenommen. Shambaugh fand 1969 an Präparaten von MM-Patienten verlegenden neuen Knochen im Duktusbereich, Gibson (1997) steuerte die Theorie einer langsamen Verlegung mit plötzlichen Wiedereröffnung als Anfallsursache bei. Paparella (1990) vermutete eine infektiöse, postinflammatorische Ursache, wie auch Kumagami (1996), der Viren nachwies. Durch Stau der Endolymphe wird die Reisner'sche Membran des Ductus cochlearis gedehnt und dadurch die Deckmembran von den Stereozilien im Cortischen Organ gelöst. Andere Autoren vermuteten eine gestörte Innenohrdurchblutung durch den intracochleären Druck (Beentjes 1972, Nakai 1991). Von Schuhknecht (1963, 1984) wurde angenommen, daß die Reisner'sche Membran unter der Druckerhöhung reißt, Ishii (1990) glaubte eher an eine Saccusruptur bei seinen Druckversuchen. Die resultierende Ionendurchmischung beeinträchtigt die mechano-elektrische Ankoppelung und die Impulsbildung in den abführenden Nervenfasern. Nach spontanem Verschuß und Wiederherstellung des alten Ionengradienten kommt es je nach Schädigung zur Restitutio ad integrum oder

Defektheilung. Von Jahnke (1975) wurde keine Ruptur, sondern lediglich eine Schrankenstörung vermutet.

Da sich der Saccus endolymphaticus beim Kranken bisher nicht untersuchen läßt, wird auf Tierexperimente zurückgegriffen. Im Tierexperiment kann durch Einspritzung von Silbernitratlösung in den Saccus endolymphaticus und die dadurch resultierende Saccusfibrose ein endolymphatischer Hydrops produziert werden (Kimura 1967).

Bereits 1922 hat Portmann versucht, den Morbus Meniere durch Freilegung und Punktion des Saccus endolymphaticus zu bessern. Seither sind zahlreiche Versuche unternommen worden, den endolymphatischen Hydrops durch chirurgische Maßnahmen zu behandeln. Eine Zusammenfassung wurde von Helms 1985 publiziert.

7 Fragestellung

Wie das Flüssigkeitsgleichgewicht im Endolymphraum aufrechterhalten wird ist unklar. Die guten klinischen Ergebnisse der verschiedenen chirurgischen Behandlungsmethoden bei M.M., die alle auf Schaffung eines einfachen mechanischen Ablaufes für die Endolymphe zielen, legen einen ebenso simplen Regulationsmechanismus zumindest nahe.

Ziel der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung war deshalb, vermutete präformierte Kanäle am Saccus aufzudecken. Bessere Kenntnisse der Anatomie und moderne Techniken ließen, im Gegensatz zu den Experimenten des vorigen Jahrhunderts, einen wesentlich verlässlicheren Versuchsaufbau zu.

8 Material und Methode

Für die Untersuchungen standen 46 Felsenbeine von verstorbenen Erwachsenen zur Verfügung. Die Präparatentnahme konnte jeweils 12 bis 36 Stunden post mortem durchgeführt werden. Eine frühere Ohrenkrankheit war nicht bekannt.

An 24 wurden Perfusionsexperimente zur Aufdeckung von Verbindungen zwischen dem Saccus endolymphaticus und dem Sinus sigmoideus durchgeführt.

Von 31 Felsenbeinpräparaten wurden histologische Schnittserien angefertigt.

Farbstoffe für die Perfusionsexperimente In den Saccus endolymphaticus wurden folgende Farbstoffe eingespritzt:

Methylenblau, Pelikan Grün, Preußisch Blau oder koreanische Tusche. Letztere besteht aus Pigmentpartikeln, die sich im Gegensatz zur Tinte kaum aus Gefäßen in das Gewebe hinein ausbreiten und durch die histologische Aufarbeitung nur wenig ausgewaschen werden.

8.1 Zugangswege zum Ductus/Saccus endolymphaticus

Bei der Darstellung des Endolymphsystems galt es zu berücksichtigen, daß dieses aufgrund seiner feingeweblichen Struktur gegenüber artifiziellen Veränderungen sehr anfällig ist. Insbesondere kann eine direkte Punktion des Saccus endolymphaticus, wie sie Yu (1994) beschrieben hat, zu einer Perforation der Saccuswand führen, welche der Punktionsstelle gegenüberliegt, da der Saccus endolymphaticus ein schmaler Spaltraum ohne freies Lumen ist. Dies würde spätere Meßergebnisse nachhaltig verfälschen. Bei der Wahl des Zugangsweges wurde daher größtes

Augenmerk auf eine möglichst geringe Schädigung dieser Strukturen gerichtet. Zudem wurden alle Präparationsschritte unter Zuhilfenahme eines Operationsmikroskopes der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, durchgeführt.

Die Ankoppelung des Meßsystems an den Endolymphraum erfolgte letztlich über zwei verschiedene Zugänge. Die anfängliche direkte Darstellung des Saccus endolymphaticus an der Felsenbeinhinterfläche wurde aufgegeben und dafür wurden zwei weitere Zugangswege im Verlauf des Ductus endolymphaticus entwickelt, der präisthmoidale und der transvestibuläre.

Alle verwendeten Felsenbeinpräparate wurden innerhalb 12 Stunden post mortem entnommen und bis zur ihrer Verwendung bei -18 Grad Celsius ohne Zusatz von Konservierungsstoffen aufbewahrt.

8.1.1. Direkter Zugang zum Saccus endolymphaticus

Der Saccus endolymphaticus ist in aller Regel am Felsenbeinpräparat nur als schmaler Spaltraum ohne freies Lumen ausgebildet. Im Gegensatz zu dem Vorgehen von Yu (1994) wurde deshalb auf eine Punktion verzichtet. Stattdessen wurde mikroskopisch kontrolliert bei maximaler Vergrößerung mit einem Skalpell eine umschriebene Inzision an der Felsenbeinhinterfläche vorgenommen. Eine Schädigung weiterer Strukturen konnte hierdurch zuverlässig vermieden werden. Die Kanülierung erfolgte mit einer flüssigkeitsgefüllten Kapillare von etwa 0.7 mm Durchmesser. Da sich die Perfusionflüssigkeit in diesem Falle retrograd ins Innenohr und von da über den Aquäduktus cochlea zurück zu den Meningen ergießt, wurden große Areale unkontrolliert angefärbt. Dieser, anfangs benutzte Zugangsweg wurde bald verlassen und durch andere ersetzt.

8.1.2. Transmastoidaler Zugang

Ebenfalls nur vorübergehend wurde der transmastoidale Zugang benutzt. Zunächst wurde wie bei der Saccotomie der Saccus endolymphaticus dargestellt. Als Landmarke diente die blaue Linie des hinteren Bogenganges. Wie bei der Saccotomie wurde, die Pars intraduralis des Saccus endolymphaticus, welche ventral und dorsal zur unteren Hälfte des hinteren Bogenganges liegt, möglichst geringfügig eröffnet. Die dünne Infusionskapillare wurde eingelegt und mit Bindegewebe ummandelt. Diese Manipulationen wurden unter Flüssigkeitsabdeckung in einem Tauchbecken durchgeführt, um das Eindringen von Luft, bzw. den Einschluß von Luftblasen zu vermeiden. Nach Entnahme aus dem Tauchbecken wurde die Infusionskapillare mit Histoacryl eingedichtet. Bei diesem Zugangsweg liegt die Kapillare senkrecht zum zuleitenden Schlauch. Diese erschwert die Einführung und Fixierung. Eine dauerhafte Abdichtung erschien unsicher. Außerdem ist auch hier der Abfluß über den Ductus endolymphaticus offen, mit den bereits beschriebenen nachteiligen Konsequenzen. Daher wurde auch dieser Zugangsweg wieder aufgegeben.

8.1.3. Transvestibulärer Zugang zum Ductus Endolymphaticus

Nach Eröffnung des Mastoids und Darstellung des horizontalen Bogenganges erfolgte die Resektion des Nervus facialis in der Umgebung der ovalen Nische. Letztere wurde nach Stapesentnahme in dorsaler Richtung bis zur freien Einsicht auf die Mündungsstelle des Ductus endolymphaticus im Vestibulum erweitert. Eine Sondierung war aufgrund des engen Lumens auch mit sehr dünnen handelsüblichen

Schläuchen nicht möglich. Es wurde deshalb dickwandige PVC- Schlauchstücke mit einer Gasflamme erhitzt und zu einer dünnen, konische verjüngten Kapillare ausgezogen. Die fertigen Kapillare besaßen an ihrem ausgezogenen Ende eine sehr geringe Wandstärke; sie waren deshalb entsprechend weich und flexible. Bei der Gangsondierung galt es insbesondere strukturelle Schädigungen des Ductus endolymphaticus zu vermeiden. Deshalb wurde die gefüllte Kapillare nur bis zum Erreichen eines geringen Widerstandes über das flüssigkeitsgefüllte Vestibulum in den Ductus eingeführt.

Da ein längerer Schlauch eine erhebliche Hebelwirkung ausüben kann, mußte der Perfusionsschlauch zusätzlich fixiert werden. Er wurde deshalb über eine Perforation der Gehörgangsvorderwand in die Pauke geführt und an dieser Stelle zusätzlich mit Sekundenkleber fixiert. Danach wurde die Flüssigkeit aus dem Vestibulum abgesaugt und die Kapillare innerhalb des Vestibulums mit Histoacryl bzw. Sekundenkleber und Bindegewebe eingedichtet. Bei einigen Versuchen wurde abweichend hiervon Ketac-cem^R, ein Glasionomermertement, verwendet.

8.1.4. Transduktaler Zugang an der Felsenbeinhinterfläche

Ziel dieses Zugangsweges war die Sondierung des Endolymphganges in seiner postisthmoidalen Verlaufsstrecke vor der Einmündung in den Saccus endolymphaticus. Hierzu wurde der Knochen an der Hinterfläche des Felsenbeines zwischen Oberkante der Pyramide und Saccus endolymphaticus nach Entfernung der darüberliegenden Dura abgetragen. Um eine Schädigung des Saccus endolymphaticus sicher zu vermeiden wurde cranial des Saccus eine, von intakter Dura bedeckte, 2mm breite Knochenbrücke belassen. Nach Darstellung und

Eröffnung des Ductus endolymphaticus wurde in diesen die farbstoffgefüllte Kapillare eingeführt. Die Fixation erfolgte wiederum mit Bindegewebe und Histoacryl bzw. Sekundenkleber an der Eintrittsstelle in den Saccus und zusätzlich an der Kalotte.

8.2 Perfusionsexperimente

Die Perfusionsexperimente wurden mit dem Ziel durchgeführt, Verbindungen des Saccus endolymphaticus zum Sinus sigmoideus und die umgebenden Gewebestrukturen im eigenen Experiment sichtbar zu machen. Damit Austritt und Ausbreitung der Perfusionslösung deutlich zu erkennen waren, wurde diese mit Methylenblau, Tinte oder Tusche angefärbt. Bei 36 Felsenbeinen wurde eine kontrollierte Perfusion mit einem Perfusor durchgeführt. Hier lag es nahe, gleichzeitig auch den Perfusionsdruck zu messen. Dafür wurde die nachfolgend beschriebene Versuchsanordnung benutzt.

8.2.1 Versuchsanordnung

Die Perfusionslösung wurde auf eine 10 ml Spritze aufgezogen und diese in einen Perfusor der Firma B. Braun, Melsungen, eingelegt. Die Perfusionrate konnte mit einem 10-stufigen mechanischen Getriebe eingestellt werden. Je drei Stufen überdeckten eine Dekade. Für die Größe der Perfusionrate wurden die Werte des Herstellers übernommen. Kontrollmessungen ergaben innerhalb einer Toleranz von 3% die gleichen Werte.

Fig.1: Versuchsanordnung zur Messung des Perfusionsdrucks und Flusses

Der Druckaufnehmer und die Perfusionskapillare waren, wie in Fig. 1 gezeigt, über Kunststoffschläuche und Dreiweghähne untereinander verbunden. Zusätzlich konnte eine weitere mit Ringer gefüllte Spritze, deren Höhe relativ zum Druckaufnehmer auf einer Millimeterskala abgelesen wurde, in den Meßkreis eingeschleift werden. Sie diente ausschließlich für die Druckeichung und die Überprüfung der Meßeinrichtungen. Die Dreiweghähne und Schläuche mit angegossenen Verbindungsstücken wurden aus den in der Klinik verwendeten Perfusionssystem von Braun entnommen .

Die Druckmessungen wurden mit dem Druckaufnehmer P23Db der Firma Statham in Verbindung mit dem Intensivmonitor der Firma Mennen Greatbatch vom Typ 742 durchgeführt. Die Druckwerte wurden in kurzen Zeitabständen in einen PC eingelesen, angezeigt und auf Festplatte abgespeichert. Dazu wurde das druckproportionale Spannungssignal, welches an der Schnittstelle des Monitors zur

Verfügung stand, mit einem handelsüblichen Multimeter (Typ Voltcraft VC 506) gemessen, gemittelt und über die serielle Schnittstelle in den PC übernommen.

8.2.2 Eichung der Druckmeßkette

Der wertmäßige Zusammenhang zwischen dem hydrostatischen Druck im System und der Ausgangsspannung des Monitors wurde durch eine Eichmessung bestimmt. Gleichzeitig konnte dadurch das korrektere Funktionieren der verwendeten Geräte überprüft werden. Beispielsweise konnte der erzeugte hydrostatische Druck mit der

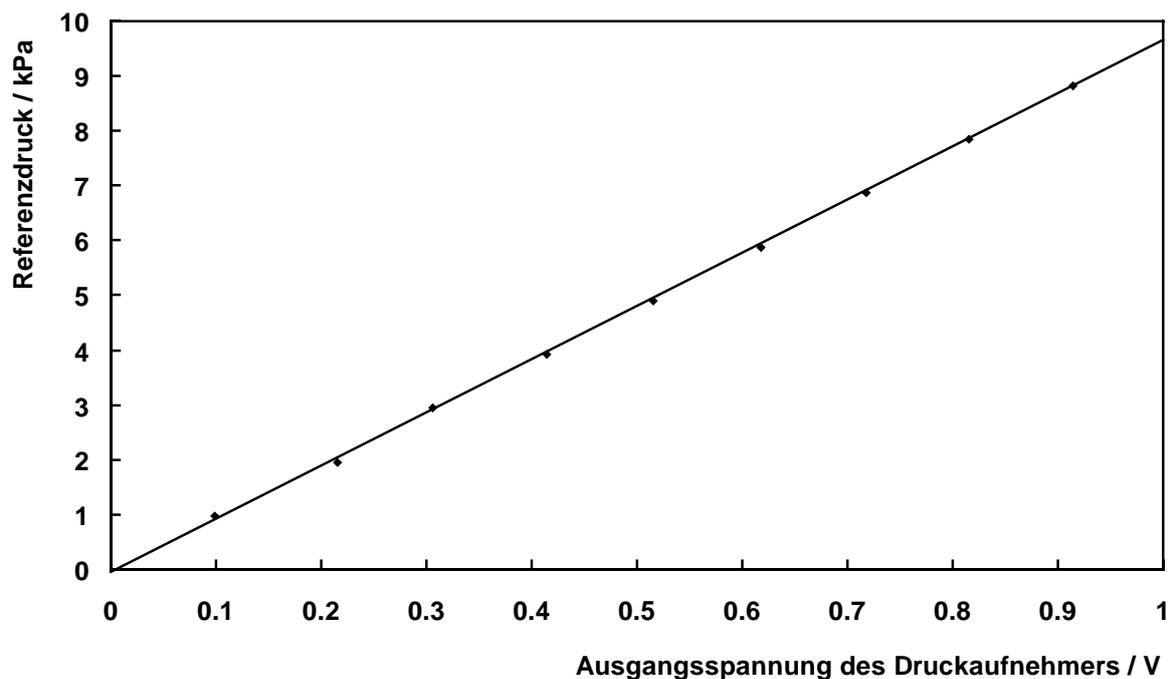


Fig.2: Eichkurve der Druckmeßkette

Anzeige des Monitor verglichen werden. Im Rahmen der erwarteten Meßunsicherheit von wenigen Millimetern Wassersäule stimmten beide Werte überein.

Für die Eichung wurde der Druck in äquidistanten Stufen erhöht und die Spannung am Monitorausgang in der oben beschriebenen Weise registriert. Das Ergebnis ist in Fig. 2 dargestellt. Die eingezeichnete Ausgleichgerade liefert einem Eichfaktor von 9.66 kPa / V.

8.3 Versuchdurchführung und Messungen

Die Messung des Drucks in Abhängigkeit vom eingepprägten Fluß zeigt den erwarteten nichtlinearen Zusammenhang wie er beispielsweise in der Arbeit von Yu

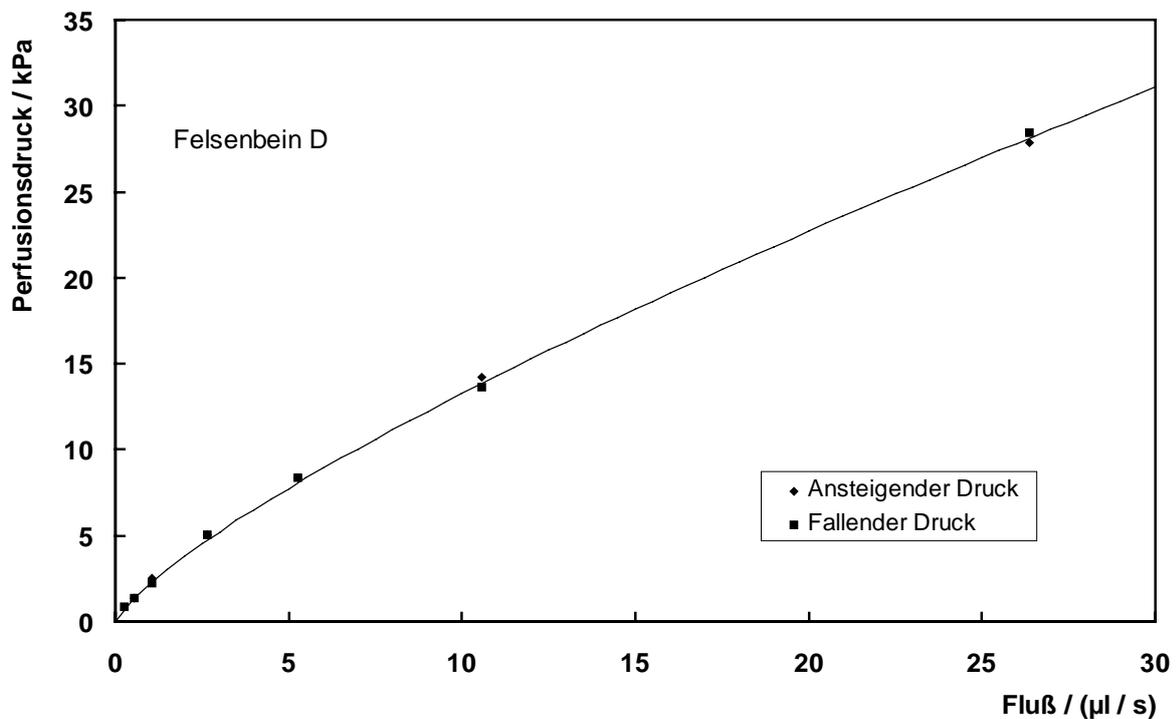


Fig. 3: Druck - Fluß Relation

(1994) beschrieben wurde. Ein Beispiel mit Perfusionsraten über den einstellbaren Bereich ist in Fig. 3 wiedergegeben. Der Druck steigt mit zunehmenden Fluß weniger

stark als der Fluß. Der Widerstand nimmt ab, die Konduktanz progressiv zu. Der eingezeichnete Graph folgt der Funktion: $\text{Druck} / \text{kPa} = 2.23 (\text{Fluß}/(\mu\text{l/s}))^{0.774}$

Der aufsteigend und abfallende Ast liegt hier sehr nahe beieinander, die Hysterese ist sehr klein. In einigen Messungen wurden auch größer Hysterese beobachtet und ausnahmsweise auch sprunghafte Änderungen, welche zu der Annahme Anlaß geben, daß sich Strukturen irreversible durch die Perfusion geöffnet haben. Im vorliegend Fall wurde vor Aufnahme der absteigenden Meßreihen der Perfusor kurzzeitig ausgeschaltet. Die Abweichungen zwischen den beiden Werte bei maximalem Fluß sind daher auch ein Maß für die Reproduzierbarkeit der Messung.

Die zeitliche Verlauf der Messung ist im Einklang mit der Annahme, daß der Saccus endolyphaticus eine Spaltraum mit festem Volumen ist. Der Verlauf in Fig. 4 läßt

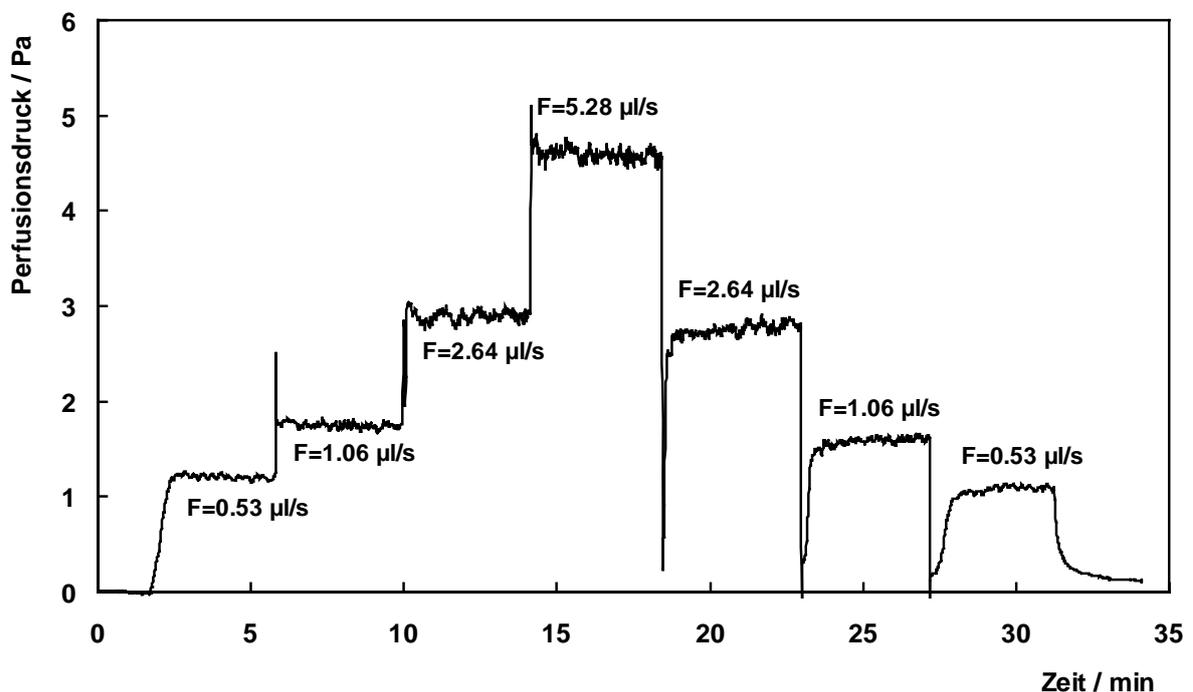


Fig.4: Reaktion des Perfusionsdruck auf stufenweise Änderungen der Perfusionrate. Die Parameterwerte geben den jeweiligen Fluß an.

beim Umschalten keinen langsamen Druckanstieg erkennen, wie man ihn erwarten würde, wenn sich der Saccus in erheblichem Maße aufblähen würde. Die schnellen Fluktuationen sind Artefakte, welche vom Umschalten des mechanischen Getriebes herrühren. Der Fluß wird in 5 Stufen erhöht und wieder abgesenkt. Die Werte in der Abbildung geben den jeweiligen Fuß an. Wollte man kleinste Volumenänderungen sichtbar machen, so wäre die Druckmessung direkt im Saccus vorzunehmen. Davon wurde wegen der Gefahr, unbeabsichtigt ein Leck zu erzeugen, abgesehen.

Im Mittel wurde eine Konduktanz von 0.23 nl/Pas mit einer Standardabweichung von 0.11 nl/Pas gemessen. Dieser Wert ist in etwa halb so groß wie der von Yu gemessene Wert für den Abfluß bei Infusion in den Saccus. Da hier über den Ductus endolymphaticus infundiert wurde, der in den Experimenten von Yu den größten Beitrag zur Konduktanz lieferte, ist dieser kleinere Wert plausibel. Andererseits ist er ungefähr doppelt so groß, als der von Yu auf indirektem Weg abgeschätzte Wert für den 'Nebenschluß'.

8.4 Histologische Aufarbeitung

Unmittelbar nach Verwendung der Felsenbeine für die Untersuchungen wurden sie der histologischen Aufarbeitung zugeführt.

8.4.1. Fixierung für die Histologie

Durch einen dünnen Schlauch wurde 10%iges gepuffertes Formalin (0,15 M NaPO₄ pH 7,4) in den Saccus endolymphaticus eingespritzt.

Bei einem Drittel der Felsenbeinpräparate wurde der Saccus endolymphaticus vom Knochen abpräpariert und für einen Tag in gepuffertem Formalin fixiert.

Die übrigen Felsenbeinpräparate wurden für sieben Tage fixiert.

Nach Abschluß der Fixierung wurden alle Präparate für drei Stunden in fließendem Wasser gespült.

8.4.2 Entkalkung

Die fixierten Felsenbeinpräparate wurden zur Entkalkung entweder für ca. drei Tage in 250 ml gebrauchsfertiger RDO-Lösung (Wak-chemie) oder für ca. zehn Tage in Ossafixona verbracht. Täglich wurde die Entkalkungslösung erneuert. Mit einer Nadel oder spitzen Edelstahlpinzette konnte das Entkalkungsergebnis geprüft werden.

Zusammensetzung der wässrigen Ossafixona-Lösung:

15% Trichloressigsäure

4% Formalin

2% Zinkchlorid

8.4.3 Paraffineinbettung und Schnitte

Nach Entkalkung wurden die Präparate in üblicher Weise mit Hilfe eines Einbettautomaten (Autotechnikon RH-12E, Sakura, Tokio) in Paraffin gebracht. Über die aufsteigende Alkoholreihe gelangten die Proben für drei Stunden in das Zwischenmedium Rotihistol (Roth, Karlsruhe) und blieben anschließend 13 Stunden in erwärmtem Paraplast.

Am Mikrotom 1140 der Firma Reichert-Jung wurden mit einem D-Messer Schnitte von 5 bis 7 μm dicke hergestellt und auf Objektträger mit Eiweißglycerinbeschichtung gebracht. Nach Glättung auf dem Strecktisch bei 42°C kamen die Schnitte über Nacht in einen 40°C Brutschrank .

9 Ergebnisse

9.1 Makroskopische Untersuchung

Von den ursprünglich 46 Präparaten vom linken Felsenbein konnten schliesslich 24 mit vergleichbarer Präpariertechnik und abgeschlossenen Druckversuchen in die Auswertung genommen werden. Davon war bei 12 eine Perfusion mit Tinte und bei 12 eine Perfusion mit Tusche vorgenommen worden. Die Perfusionsdruckkurven fast aller Präparate wiesen einen Verlauf wie in Fig. 4 dargestellt auf, wobei die Plateaubildung gleich ausfiel. Im Druckflussdiagramm (Material und Methode) war stets eine feste Druckvolumen Korrelation zu beobachten. Langsam ansteigende Druckverläufe als Ausdruck einer Dehnung oder plötzliche Druckverluste als Ausdruck sich zusätzlich öffnender Abflusswege wurde nie beobachtet.

Bei den Präparaten, die mit Tinte perfundiert wurden färbte sich zunächst immer die Region des Saccus (Abb.11), wobei im späteren Verlauf die Dura und oft auch grosse Teile des Sinus sigmoideus die Farbe annahmen. Dabei wurden niemals alle Areale im Sinus gleichmässig angefärbt, vielmehr blieben unterschiedlich grosse Areale frei (Abb.4.). In dem Knochen, der unmittelbar der Dura oder dem Saccus unterlag, konnte keine Tinte nachgewiesen werden. Bei den Tintenversuchen zeigte sich in allen Präparaten, trotz unstrukturierter Anfärbung der Sinuswand, ein Areal aus dem Tintenflüssigkeit direkt austrat (Abb.9,10). Bei höherem Perfusionsdruck trat auch mehr Tinte an dieser Stelle aus. Diese Ergebnisse waren beim Zugang über den Aquaeductus vestibuli oder Ductus endolymphaticus gleich (Abb.7,8).

Eine direkte Saccuspunktion erlaubt keinen Rückschluss, weil die Möglichkeit das Lumen des Saccus endolymphaticus verletzungsfrei zu erreichen klein und unkontrollierbar war. Es wurde weshalb im Verlauf der Experimente auf diesen Zugangsweg verzichtet und die Ergebnisse als uninterpretierbar verworfen. Gleichzeitig wurden bei nicht verschlossenem Ductus endolymphaticus Tinte in das membranöse Labyrinth retrograd abgepresst. Die dadurch entstandenen zahlreichen Artefakte liessen zudem eine sinnvolle Beurteilung dieser Präparate nicht zu.

Auf welchem Wege die Tinte zu der Austrittsstelle in dem Sinus gelangte war an keinem Tintenpräparat zu erkennen.

Die Nachteile der Tinte, auch durch kleinste Gefässlücken pressbar zu sein und die beginnende Autolyse der Präparate, machten eine zweite Versuchsserie mit Tusche notwendig. Die Partikel der koreanischen Tusche können wegen ihrer Grösse das Gefäßsystem durch Endothelfenster nicht verlassen. Ein weitere Vorteil lag darin, dass Tusche bei der Aufbereitung zur mikroskopischen Untersuchung nicht ausgewaschen werden kann.

Bei der Verwendung von Tusche wurde in 9 von 11 Präparaten ein direkter Austritt von Tusche in den Sinus beobachtet (Abb.1,3). Ebenso fand kein Eintritt von Tusche in Knochenöffnungen statt. Eine homogene Anfärbung der Sinuswand oder der Dura wurde niemals beobachtet. Stellenweise zeigte sich ein deutliches Gefässmuster in der Wand des Saccus endolymphaticus, das sich besenartig zum Sinus hin ausbreitete (Abb.5,6). Die Austrittsstelle am Übergang des Sinus sigmoideus zum Sinus lateralis war auch in den Präparaten zu erkennen, wo Tusche nicht in den Sinus gelangte. Die Austrittsstelle stellt eine Gruppe von Wandöffnungen in einer

Faltung dar, welche nie mehr als 1,5 cm vom lateralen Rand des foramen jugulare entfernt war, wobei **ein** großes Ostium in der Regel von mehreren kleinen begleitet wurde (Abb.2).

Makroskopisch unterschied sich die Wand der Sinusöffnung nicht vom Sinus selber. In zwei Präparaten konnte ein kaliberstarkes Gefäß in der Sinuswand bis zur Austrittsstelle infolge Durchschimmern der Tusche sichtbar gemacht werden (Abb.3).

9.2 Mikroskopische Aufarbeitung

31 Präparate wurden zur histologischen Begutachtung vorbereitet. Bei der Aufarbeitung der Präparate zur mikroskopischen Untersuchung hatten Fixation, Entkalkungsprozess und Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe die Tinte aus allen Strukturen herausgewaschen. Zur mikroskopischen Beurteilung wurden deshalb nur Tuschepräparate und nichtinfundierte Felsenbeine zur Kontrolle verwendet.

Bei der Schneidetechnik wurde darauf geachtet, dass die Region des Sinusaustrittspunktes erreicht wurde. Bei der histologischen Untersuchung war in keinem Felsenbein eine Knochenöffnung vorhanden, durch die ein Gefäß mit der Dura in Verbindung stand. Tusche im Knochen wurde nie beobachtet.

In allen Präparaten zeigten sich ein tuschegefüllter Saccus und tuschegefüllte Kanälchen mit sehr dünner Wandung nahe des Saccus endolymphaticus, sowie im sinusnahen Bindegewebe der Dura, die sich gut von Blutgefäßen unterscheiden ließen (Abb. 12,15-18).

Ein Endothel konnte in der Wand der Kanälchen histologisch nicht nachgewiesen werden. Das lag zum einen an der beginnenden Autolyse der Präparate, die eine Immunhistologie nicht ermöglichte, zum anderen waren die Schnitte trotz Entkalkung zu dick.

Die größeren Blutgefäße mit Muscularis, in unmittelbarer Nachbarschaft der Canaliculi in der Dura, waren nie tuschegefüllt (Abb.14).

Bei angeschnittenem Saccus (Abb. 17-19) wurde lumenfüllende Tusche ohne Austritt in das angrenzende Bindegewebe erkennbar. Dabei gelang ein besonders

eindrücklicher Schnitt mit tuschegefülltem Saccus, gefüllten Canaliculi, aber völlig freiem Bindegewebe und einer leeren Arteriole (Abb. 18).

Die Austrittsstelle der Tusche in den Sinus lateralis war in vier Präparaten getroffen. Teilweise wurde diese Zone auch von Canaliculi betreten, die durch ein lockeres Bindegewebe von dem Lumen des Sinus sigmoideus getrennt waren (Abb. 20-24).

Im weiteren Text werden diese Strukturen mit Ostium endolymphaticum und Canaliculi endolymphatici oder als Rüdinger'schen Abzugskanälchen bezeichnet werden.

Da weder makroskopisch noch mikroskopisch Tusche aus den Canaliculi zwischen die Collagenfasern der Dura und des Sinus sigmoideus ausgetreten war, ist davon auszugehen, daß die Tusche nur in präformierte Kanäle aus dem Saccus endolymphaticus eingetreten ist. Die tuschefreien Blutgefäße zeigen weiterhin, daß diese Canaliculi, außer mit dem Sinus, keinerlei Verbindung mit blutführenden Gefäßen hatten, und die Tusche damit nicht über den Umweg eines Blutgefäßes in die Kanälchen eingetreten sein kann.

Eine Artefaktbildung in Form neu geschaffener Abflußwege bei der Perfusion durch Gewebeerreißung wurde einerseits durch die Druckkurvenverläufe bei der Perfusion ausgeschlossen, andererseits zeigten sich in der histologischen Betrachtung regelhaft gestaltete, tuschegefüllte Canaliculi, ohne Tuscheaustritt zwischen die umgebenden Fasern (Abb.12, 18). Nur in einem Präparat ließ sich die Tusche im Gewebe keiner Gefäßstruktur zuordnen (Abb.13).

10 Diskussion

Der Endolymphraum des häutigen Labyrinthes wird nach gängiger Anschauung für ein abgeschlossenes Hohlraumsystem gehalten. Der Saccus endolymphaticus, als Blindsack verstanden, ist mit seinen Uferzellen an der Resorption möglicherweise auch der Produktion der Endolympe beteiligt. Von Rask-Andersen , Stahle (1980) und Arnold (1995) wurde eine Funktion als Abwehrorgan mit Immunkompetenz und Phagozytosefähigkeit postuliert (siehe auch Kap. 5). Schon früh wurde auch eine Volumenpufferung und Druckausgleichsfunktion angenommen (Kölliger und Bötticher zitiert bei Rüdinger, Portmann 1921).

Prinzipiell sind mehrere Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Homöostase der Endolympe möglich. Volumenpufferung durch Flüssigkeitsaustausch zwischen Saccus endolymphaticus und seiner Umgebung ist über folgende Wege denkbar:

1. Flüssigkeitsundurchlässiges Endothel kleidet den Saccus aus. Damit ist eine aktive Resorption der Endolympe erforderlich, die im Gleichgewicht mit der Produktion stehen muss.
2. Fenestrierte Kapillargefäße und lose Interzellularbrücken zwischen den Uferzellen erlauben einen Flüssigkeitsabstrom in das venöse System.
3. Druckabhängige Filtration durch Endothellücken in das lockere Bindegewebe der Umgebung des Saccus endolymphaticus und freier Resorption der Endolympe in der umgebenden Dura , wie bei Liquor.

4. Eine bestehende Gefäßverbindung exklusiv für Endolymphe mit endothelialer Auskleidung zu den den Saccus angrenzenden venösen Blutgefäßen.

5. Eine Kombination des Aufgeführten

Die ersten Perfusionsversuche zur Aufhellung der Saccusfunktion wurden Ende des 19. Jahrhunderts vorgenommen. Dabei wurde stets der Saccus endolymphaticus punktiert, ein artefaktträchtiges Vorgehen, dessen sich die Autoren aber bewusst waren (s.Kap.2.).

Wie problematisch die Methode der direkten Saccuspunktion ist, die damals verwandt wurde, konnten wir in unseren Untersuchungen nachweisen.

Interessante histologische und embryologisch-histologische Arbeiten aus der gleichen Zeit über den Saccus endolymphaticus gerieten, wie im Falle des Referates von Rüdinger, Ordinarius der Anatomie der Universität München, vollständig in Vergessenheit.

In einem erst kürzlich wiederentdeckten Referat vor der mathematischen naturwissenschaftlichen Klasse der Bayerischen Akademie der Wissenschaften berichtete Rüdinger (1887) über seine histologischen Untersuchungen an Katzenembryonen, bei denen er zu der Überzeugung gekommen war, dass im Fundus des Saccus endolymphaticus Kanälchen existieren, die die Endolymphe abführen .

Erst mit der Verwendung von sensiblen Druckaufnahmen und der Kombination von Perfusionsexperiment und Histologie, sowie der Entwicklung eines Zuganges, der

das System des Aquaeductus vestibuli fast vollständig unangetastet lässt, hat verlässliche Ergebnisse hervorgebracht.

Durch den Verlauf der Druckkurven konnte eindeutig gezeigt werden, dass es sich bei dem Canaliculi nicht um artifiziell gepresste Wege handelt, da es weder zu plötzlichen Druckabfällen als Ausdruck berstender Strukturen, noch zu fehlender Plateau-Bildung bei Druckminderung aus demselben Grunde, gekommen ist. Gleiches bestätigen die histologischen Untersuchungen nach Perfusion, da nur in einem Präparat Tuschepartikel frei im Gewebe zu finden waren.

Bei gleichem Druck war der Fluß gleich, egal ob der Druck anstieg oder reduziert wurde. Dies zeigt, dass die aufgewendeten Drücke keine dauerhaften Lumenveränderungen an den präformierten Ablaufkanälchen hinterlassen haben.

Dagegen ist der Abstrom von partikelfreier Tinte aus dem Saccus endolymphaticus in die Umgebung stark vom Erhaltungszustand des Präparates und damit des Endothels abhängig. Obwohl man davon ausgehen kann, dass die Saccuswand ihre Dichtigkeit schon durch Autolyse verloren hatte, ließ sich trotzdem in 9 von 12 Präparaten, neben der Duraanfärbung, ein Abstrom von Tinte aus dem Mündungsgebiet der Canaliculi in den Sinus lateralis erkennen.

Da sich Tinte bei der histologischen Aufarbeitung in aufsteigender Alkoholreihe vollständig auswäscht, konnten nur die 12 Tuschepräparate zur histologischen Auswertung herangezogen werden.

Unter dem Mikroskop ließ sich auf der Wand der Canaliculi kein Endothel nachweisen. Das lag zum einen an der beginnenden Autolyse der Präparate, die

eine Immunhistologie zur sicheren Nachweis von endothelialen Zellen nicht ermöglichte, andererseits waren die Schnitte trotz Entkalkung zu dick. Da aber weder makroskopisch noch mikroskopisch Tusche aus den Canaliculi zwischen die Collagenfasern der Dura und des Sinus sigmoideus ausgetreten war, ist davon auszugehen, dass die Tusche aus dem Saccus endolymphaticus nur in praeformierte Kanäle eingetreten ist. Diese Canaliculi haben keine Verbindung mit blutführenden Gefäßen in der Dura, da sie in allen Fällen tuschefrei geblieben sind.

Die Mündungsstelle der Canaliculi in den Sinus sigmoideus, das "Ostium endolymphaticum", war immer wieder an gleicher Stelle in den Präparaten zu finden, wodurch erhärtet wird, dass es sich insgesamt um angelegte Gänge und nicht um Artefakte handelt.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Rüdinger zeigten sich die Abzugskanälchen in unseren Präparaten nicht nur am Fundus, sondern über das ganze Saccusareal verteilt (Abb.5, 6).

Auch von Arvning wurden 1951 dünnwandige Gefäße um den Saccus beschrieben, die er für Lymphgefäße hielt.

In der gegenwärtigen Literatur werden dem Saccus endolymphaticus zwei Hauptfunktionen, Regulation der Endolymphe durch Resorption und Sekretion von Immunglobulinen zugeschrieben.

Beim M. Meniere kommt demgemäß dem Saccus endolymphaticus und seiner anatomischen Umgebung eine besondere Bedeutung zu, da als Ursache für die Erkrankung eine Dysregulation des Endolymphdruckes angenommen wird.

Eine Druckregulierung ist nur im Ductus oder Saccus endolymphaticus naheliegend, da das gesamte übrige häutige Labyrinth, außer im Bereich der striae vasculares, von Perilymphe umgeben ist. Nervenstrukturen vom Saccus zu anderen Strukturen konnten bisher, trotz Verwendung modernster Technik, nicht nachgewiesen werden (Graudenz 1999), wodurch eine komplexerer Druckregulationsmechanismus als eher unwahrscheinlich gelten kann.

Bei Existenz stets offener Abflussröhrchen aus dem Saccus in den Sinus erscheinen klinische Phänomene und publizierte Befunde bei M.Meniere nun in einem anderen Licht.

Bei M.M.-Patienten wurden pathologische Veränderungen in der Umgebung des Ductus des Saccus endolymphaticus nachgewiesen (Dornhoffer 1993, Schindler 1981, Plester 1972). Durch Induktion einer Saccusfibrose (Kimura 1967) oder Saccusdissektion (Dünnbier 1997) kann beim Meerschweinchen ein Hydrops erzeugt werden. Die Vorstellung, daß die Schaffung eines künstlichen Abflusses der Endolymphe aus dem Saccus den Patienten von seinen Symptomen befreit, wurde schon von Portmann vertreten. Er berichtete 1927 über die Saccotomie zur Behandlung des M.M., die er an 50 Patienten durchgeführt hatte. ein Verfahren, welches auch heute noch breite Verwendung findet.

Dagegen polemisierten Thomson und Mitarbeiter (1987, 1996), die mit Mastoidektomie ohne Eröffnung des Saccus oder Saccotomie bei M.M.-Patienten fast gleiche Heilungsergebnisse erzielten. Die Autoren sind deshalb der Meinung, durch die Saccotomie sei lediglich eine Placebowirkung erzielt worden.

Nach den vorliegenden Untersuchungen können aber allein durch die Freilegung der Dura in der Umgebung des Sinus lateralis oder Saccus endolymphaticus bei eine

lege artis durchgeführten Mastoidektomie Abflusskanälchen wiedereröffnet werden, die durch einen Krankheitsprozeß verlegt waren.

Die neueren Untersuchungen von Warmerdam (2001) und Dünnebier (1997) unterstützen die Ergebnisse unserer Arbeit. Durch Zerstörung des **distalen** Anteils des Saccus konnte Warmerdam bei 58% seiner Versuchstiere einen Hydrops erzeugen, Dünnebier erreichte mit einer moderaten Destruktion des **distalen** Anteils und einer Na/K-ATPase-Stimulation durch Aldosterongabe einen Hydrops der Cochlea.

Versteht man den Morbus Meniere als Abflussbehinderung einer nachproduzierten Flüssigkeitsmenge wird offensichtlich, warum Saluretika bei Patienten helfen können. Der Ablauf aus dem Saccus in den Sinus wird infolge der Senkung des diastolischen Druckes durch Volumenausschwemmung erleichtert.

Dies erklärt auch, warum Anfälle häufig nachts, im Liegen auftreten. In der Horizontalen ist der Druck im venösen abführenden Blutleitersystem des Hirns erhöht, da der hydrostatische Druck wegfällt, der im Stehen zu einem leichten Unterdruck führt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen dafür, dass der endolymphatische Raum, nicht wie angenommen ein abgeschlossenes System darstellt, sondern mit dem venösen System in fester Verbindung steht. Mit der vorgestellten Methode zur Perfusion des Saccus sind z.B. auch Korrosionspräparate herstellbar, die einen dreidimensionalen Eindruck von der Anordnung der Ablaufkanälchen vermitteln könnten.

Der ungehinderte Abfluss von Endolymphe mit allen Inhaltstoffen erklärt nebenbei auch, warum am menschlichen Saccus endolymphaticus post mortem nie ein freies Lumen gefunden werden konnte.

In die vorliegende Arbeit gelang mit der Kombination von Perfusion und histologischer Aufarbeitung die Darstellung eines Abflussweges der Endolymphe beim Menschen mit einem anatomischen Substrat, nämlich einer Mündungsstelle in den Sinus lateralis oder Sinus sigmoideus. Zugleich erfahren dadurch die Untersuchungen von Rüdinger eine späte Anerkennung.

Sofern das häutige Labyrinth nicht mehr als geschlossenes System gelten kann, ist eine Resorptionsleistung im Saccus endolymphaticus nicht mehr zum Verständnis der Regulation des Endolymphvolumens erforderlich. Aufgrund des Zelltypus und der Enzymausstattung der endothelialen Uferzellen im Saccus rücken Sekretion und Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts sowie immunologische Prozesse in den Vordergrund.

11 Zusammenfassung

Dem Saccus endolymphaticus wird eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Endolymphe zugesprochen. Bisher gilt er als Blindsack und der Endolymphraum als abgeschlossenes System.

In der vorliegenden Arbeit wurden an 46 frischen Felsenbeinpräparaten Perfusionsversuche des Saccus endolymphaticus unternommen.

Nach Vorversuchen wurde Tusche über einen transvestibulären Zugang druckkontrolliert perfundiert .

Bei diesen Versuchen ließen sich am Felsenbein makroskopisch regelmäßig ein Abflussweg in den sinus sigmoideus oder sinus lateralis darstellen. Die Mündungsstelle konnte später auch an nicht perfundierten Felsenbeinen an der Stelle identifiziert werden, wo der Fundus des Saccus an der Felsenbeinhinterfläche dem Sinus sehr nahe liegt. Durch geeignete Perfusionsdruckvariation und Druckregistrierung wurde eine Artefaktbildung weitgehend ausgeschlossen.

Anschließend wurden die perfundierten Felsenbeine zur histologischen Beurteilung fixiert, entkalkt in Paraffin eingebettet und geschnitten.

Die perfundierte Tusche zeigte sich im histologischen Präparat in feinen Gefäßstrukturen in unmittelbarer Nachbarschaft zur Saccuswand und zu den parallel verlaufenden Blutleitern. Die dünne Wandstruktur der Gefäße war lichtmikroskopisch wegen der überlagernden Tuschemarkierung und der notwendigen Schnittdicke nicht weiter aufklärbar. Ein Tuscheeintritt in das parasaccale Bindegewebe oder die Blutgefäße konnte nicht beobachtet werden, wodurch ein Artefakt entgültig ausgeschlossen werden konnte.

Als pathognomonische Grundlage für die Meniere'sche Krankheit gilt der Hydrops im Endolymphraum des Innenohres.

Nach der Erstbeschreibung drainierender Strukturen am Saccus endolymphaticus des Katzenembryos von Rüdinger (1887) und neueren experimentellen Untersuchungen ist nun am menschlichen Felsenbein ein Korrelat gefunden.

Bei der Suche nach den Ursachen des Morbus Meniere müssen diese Ergebnisse mit in Betrachtung gezogen werden.

12 Literaturverzeichnis

1. Anson BJ, JA Donaldson, Warpeha RL, Winch TR (1965): The vestibular and cochlear aqueducts. Their variational anatomy in the human ear. *Laryngoscope* 60: 1203
2. Arnold W, HJ Altermatt, J Gebbers (1984): Qualitativer Nachweis von Immunglobulinen im menschlichen Saccus endolymphaticus. *Laryngol Rhinol Otol* 63:464
3. Arnold W, HJ Altermatt (1995): The significance of the human endolymphatic sac and its possible role in Menieres disease. *Acta otolaryngol (Stockh), Suppl.* 519: 36
4. Arnvig J (1951): Lymph vessels in the wall of the endolymphatic sac. *Arch Otolaryngol* 53: 290
5. Bast TH (1937): The utriculo-endolymphatic valve and duct and its relation to the endolymphatic and saccular ducts in man and guinea pigs. *Anat Rec* 68: 75
6. Bagger-Sjöbäck D, H Friberg, H Rask-Andersen (1986): The human endolymphatic sac. *Arch Otolaryngol* 112: 39

7. Bagger-Sjöbäck D, H Rask-Andersen (1986): The permeability barrier of the endolymphatic sac. A hypothesis of fluid and electrolyte exchange based on freeze fracturing. *Am J Otol* 7: 134
8. Bagger-Sjöbäck D, H Rask-Andersen, PG Lundquist (1981): Intercellular junctions in the epithelium of the endolymphatic sac: a freeze-fracture and TEM study on the guinea pig's labyrinth. In Vosteen K.H. et al.(eds.): *Meniere's Disease. Pathogenesis Diagnosis and Treatment*. Thieme, New York 1981: 127
9. Beentjes, BIJ (1972): The cochlear aqueduct and the pressure of cerebrospinal and endolabyrinthine fluids. *Acta Otolaryng* 73: 112
10. Boettcher A (1869): Über den Aquaeductus vestibuli bei Katzen und Menschen. *Arch Anat Physiol* pp: 372
11. Dornhoffer JL, M Waner, IK Arenberg, D Montague (1993): Monoperoxidase study of the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Laryngoscope* 103:1027
12. Dünnebier EA, JM Segenhout, HP Wit, FW Albers (1997): Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model. *Acta Otolaryngol.* 117: 13

13. Graudenz R (1999): Untersuchungen zur nervalen Versorgung des Saccus endolymphaticus. Dissertation Würzburg
14. Friberg U, PA Wackym, D Bagger-Sjöbäck, H Rask-Andersen (1986): Effect of labyrinthectomy in the endolymphatic sac. A histological, ultrastructural and computer-aided morphometric investigation in the mouse. *Acta oto-laryngol.* 101: 172
15. Friberg U, H Rask-Andersen, D Bagger-Sjöbäck (1984): Human endolymphatic duct. *Arch Otolaryngol* 110: 42
16. Fukazawa K, M Sakagami, M Umemoto, T Kubo (1995): Endocytosis and transepithelial transport of endolymph in the endolymphatic sac. *Hear Res* 86: (1-2) 82
17. Galey FR, FH Linthicum, T Durko, S Rosenblatt, G Mota, M Praterelli (1988): Morphometric analysis of the human endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 459: 1
18. Gibson WP, IK Arenberg (1997): Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 30: 961
19. Giebel W (1982): Das dynamische Verhalten der Innenohrflüssigkeit, *Laryngol Rhinol Otol* 61: 481

20. Graudenz G (1999): Dissertation Würzburg
21. Hallpike CS, Cairns H (1938): Observations on the pathology of Meniere syndrome. *J Laryngol Otol* 53:625-655
22. Helms J (1985): Die chirurgische Therapie des Morbus Meniere. *Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1: 67
23. Hensen V (1880): Physiologie des Hörorgans. In: *Handbuch der Physiologie der Sinnesorgane*, Bd. III. (Hrg. Hermann), Leipzig 1880
24. Hultcrantz, M, RA Schindler (1990): In vitro fluid and particle transport in the murine endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 110: 56
25. Ishii T, H Silverstein, K Balogh (1996): Metabolic activities of the endolymphatic sac. An enzyme histochemical and autoradiographic study. *Acta Oto-Laryngol* 62: 61
26. Ishii T: The physical strength of the membranous labyrinth and its relation to endolymphatic hydrops. In: Kitahara M, *Meniere`s disease*. Springer-Verlag (1990): 25
27. Jahnke K, H Rudert (1973): Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Aufnahme von Proteinen aus der Endolymphe. *Arch klin exp Ohr-, Nas- u Kehlk- Heilk* 205: 179

28. Jahnke K (1975b): The fine structure of freeze-fractured intercellular junctions of the guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 336
29. Kimura RS (1967): Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. *Ann Otol Rhino Laryngol* 76: 664
30. Koburg E, J Haubrich, B Kernbach (1967): Autoradiographische Untersuchungen zum Stoffwechsel des Ductus und Sacculus endolymphaticus. *Acta oto-laryngol* 64: 146
31. Kodama A, I Sando (1982): Postnatal development of the vestibular aqueduct and endolymphatic sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 96 91: 3
32. Kumigami H (1996): Detection of viral antigen in the endolymphatic sac. *Eur Arch Otolaryngol* 253: 264
33. Lang J (1995): Skull base and related structures. *Atlas of clinical anatomy.* Schattauer, Stuttgart New York, 246
34. Lundquist PG (1965): The endolymphatic duct and sac in the guinea pig. An electron microscopic and experimental investigation. *Acta Otolaryngol Suppl.* 201: 1

35. Lundquist PG, H Rask-Andersen, FR Galey, D Bagger-Sjöbäck (1984):
Ultrastructural morphology of the endolymphatic duct and sac. In: Friedman I,
J Ballantyn: Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. Butterworth, London (1984),
309
36. Michel M (1997)
37. Milewski C (2000): persönliche Mitteilung
38. Nakai IY, M Masutani, M Moriguchi, K Matsunaga, M Sugita (1991): The
influence of noise exposure on endolymphatic hydrops. An experimental
study. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl. 486: 7
39. Paparella MM, BP Kimberley (1990) : Pathogenesis of Meniere`s disease.
J Vestib Res. 1: 3
40. Plester D (1972): Surgery of endolymphatic hydrops, J. Otolaryngol Soc Aust
3: 393
41. Portmann, G (1923): Le sac et le canal endolymphatiques, Considerations sur
leur importance anatomique et leur valeur fonctionnelle. X Congres international
d'Otologie, Paris 1922. Zbl Hals Nas Ohrenheilk 3: 431

42. Rask-Andersen H, G Bredberg, L Lyttkens, G Lööf (1981): The function of the endolymphatic duct. An experimental study using ionic lanthanum as a tracer. In: Vestibular and oculomotor physiology. Ann NY Acad Sci 374: 11
43. Rager G (1994): Entwicklung des menschlichen Nervensystemes. In: Bennighoff Anatomie, Band 2, Hrs. Drenckhahn und Zenker, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 427
44. Rüdinger N (1888): Über die Abflusskanäle der Endolymphe des inneren Ohres. In: Sitzungsberichte der mathematisch-physikalischen Klasse. Königlich bayerische Akademie der Wissenschaften 17: 455
45. Schindler RA (1980): The ultrastructure of the endolymphatic sac in man. Laryngoscope 90: Suppl. 21: 1
46. Schuknecht HF, A ElSeifi (1963): Experimental observations on the fluid pathology of the inner ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 72: 687
47. Schuknecht HF (1963): Meniere's disease: A correlation of symptomatology and pathology. Laryngoscope 73: 651
48. Schuknecht HF (1984): The pathophysiology of Meniere's disease. Am J Otol 5: 526

49. Schuknecht HF (1984): Classification of endolymphatic hydrops. Am J Otol 5: 528
50. Shambaugh GE, JD Clemis, IK Arenberg (1969): The endolymphatic duct and sac in Meniere`s disease. Arch Otolaryngol 89: 816
51. Siebenmann F (1919): Anatomische Untersuchungen über den Saccus und Ductus endolymphaticus beim Menschen. Passow und Schäfer Beitr Anat Ohr 13: 59
52. Silverstein H (1966b): Biochemical and physiologic studies of the endolymphatic sac in the ear. Laryngoscope 76: 498
53. Starck D (1965): Embryologie, Thieme Stuttgart
54. TenCate W-JF, LM Curtis, KE Rarey (1994): NA, K-ATPase subunit isoform expression in the guinea pig endolymphatic sac. ORL 56: 257
55. Takahashi M, JP Harris (1993): Secretory component and IgA in the endolymphatic sac. Acta otolaryngol (Stockh) 113: 615
56. Tomiyama S, JP Harris (1986): The endolymphatic sac: its importance in inner ear immune responses. Laryngoscope 96: 685

57. Wackym PA, Friberg U, Linthicum FH, Bagger-Sjöbäck D, Bui HT, Hofman F, Rask-Andersen H (1987a): Human endolymphatic sac: morphologic evidence of immunological funktion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 276
58. Wackym PA, Friberg U, Bagger-Sjöbäck D, Linthicum FH, I Friedman, Rask-Andersen H (1987b): Human endolymphatic sac: possible mechanism of pressure regulation. *J Laryngol Otol* 101: 768
59. Wackym PA, Linthicum FH, PH Ward, WF House, PE Micevych, Bagger-Sjöbäck D, (1990): Re-evaluation of the role of the Human endolymphatic sac in Meniere`s disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 102: 732
60. Warmerdam TJ, FH Schröder, HP Wit, FW Albers (2001): Perilymphatic and endolymphatic pressure in the guinea pig distal dissection of the endolymphatic sac. *Otol Neurotol* 22: 373
61. Yu (1994) Dissertation Würzburg
62. Zenker W (1994): Hüllen des Zentralnervensystems. In: Bennighoff Anatomie, Band 2, Hrs. Drenckhahn und Zenker, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 339

13 Methodischer Anhang

13.1 Histologische Methoden

Entparaffinieren

Microclear (Xylolersatz) 2 x 10 min

96 % Alkohol 2 min

90 % Alkohol 2 min

80 % Alkohol 2 min

70 % Alkohol 2 min

60 % Alkohol 2 min

Aqua dest.

H.-E.-Färbung

Mayers Hämalaun 1-2 min

Aqua dest. Spülen

Bläuen mit fließendem Wasser 10 min

Aqua dest. Spülen

Eosin 2-3 min

Aqua dest. Kurz spülen

96 % Alkohol 2 min

100 % Alkohol 2 x 5 min

Microclear 2 x 5 min

Säurealizarinblau

Aqua dest.

Säurealizarinblau³ – 15 min.

Aqua dest. Spülen

Phosphorwolframsäure 5% Differenzieren ca. 3 min

Aqua dest. Spülen

Anilinblau-Orange³ – 7 min

Aqua dest. Spülen

Aufst. Alkoholreihe und Eindecken

Tri PAS

Aqua dest.

Perjodsäure Oxidieren für 10 min

Leitungswasser und Aqua dest. Spülen

Schiffsches Reagenz ca. 20 min

SO₂-Wasser 3 x 2 min

Leitungswasser Spülen für 5 – 10 min

Hämalaun 5 – 7 min

Aqua dest. Spülen

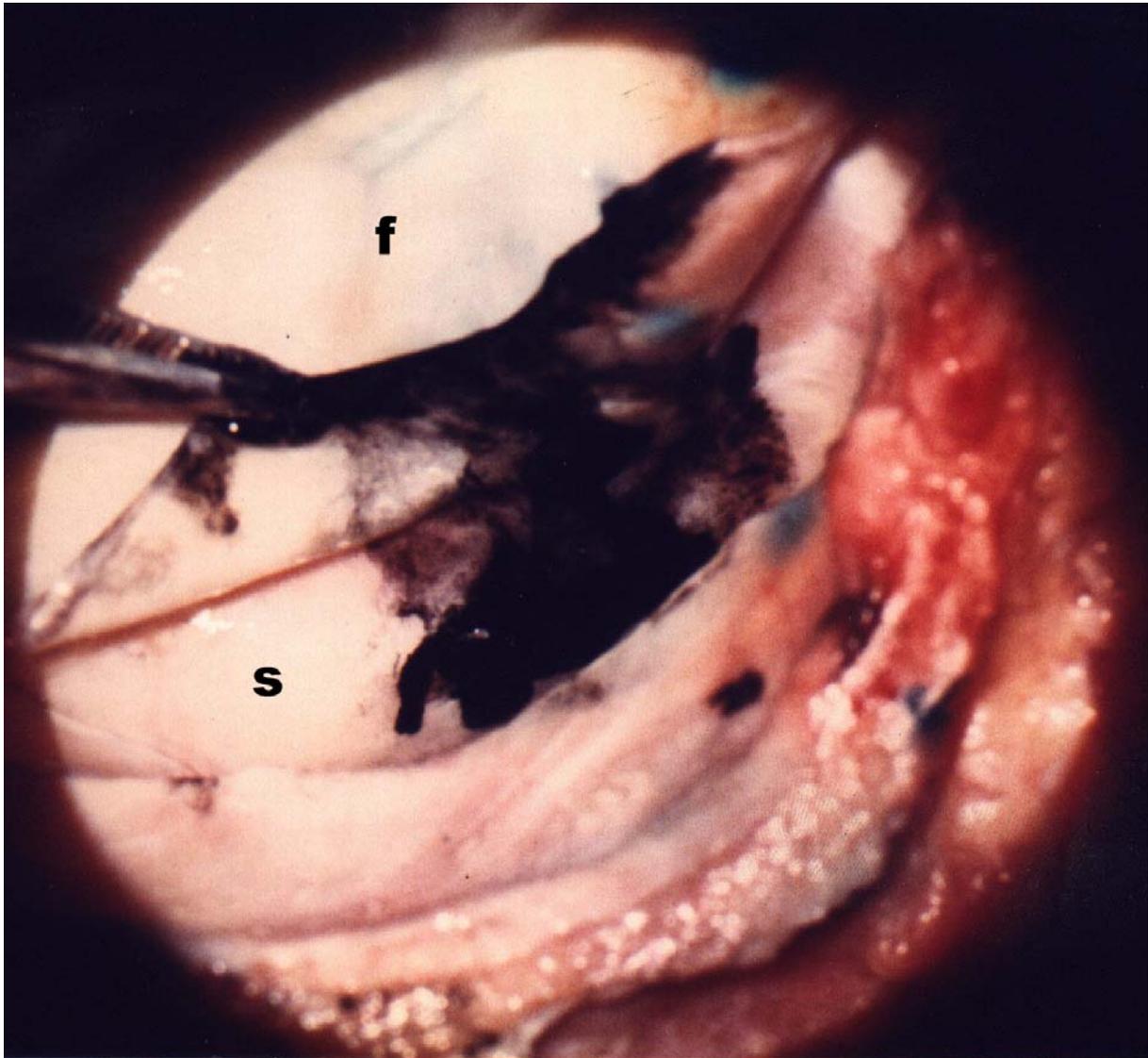
Leitungswasser fließend Bläuen für ca. 10 min

Tartrazine Gegenfärben für 15 sec

Aufs. Alkoholreihe und Eindecken

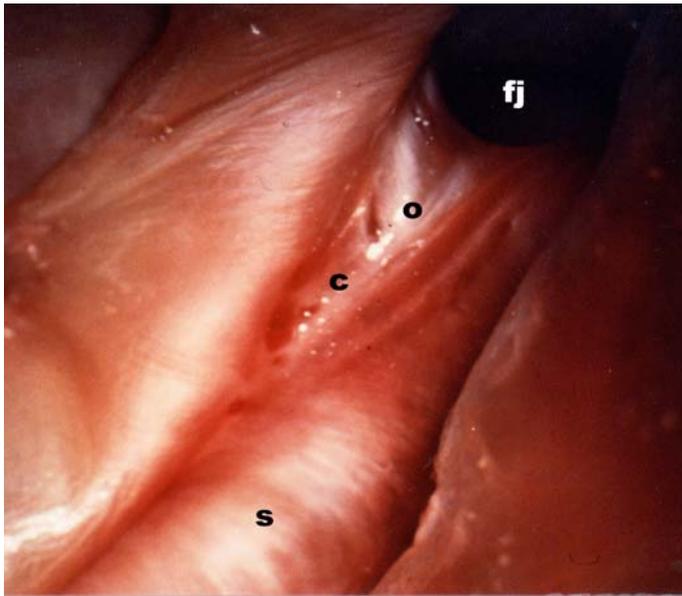
14 Abbildungen

Makroskopische Abbildungen



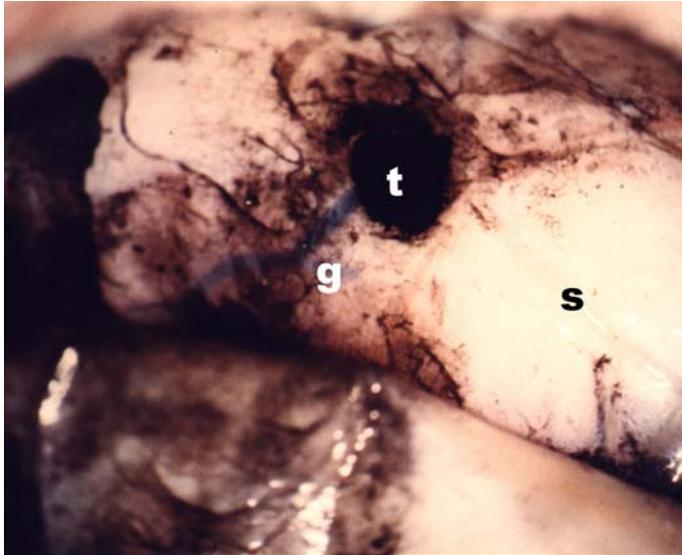
1.

Sinus lateralis aufgeschnitten. Tusche im Sinuslumen. Keine sichtbare Anfärbung der Dura der hinteren Felsenbeinfläche, f = Felsenbeinhinterfläche, s = Sinus sigmoideus



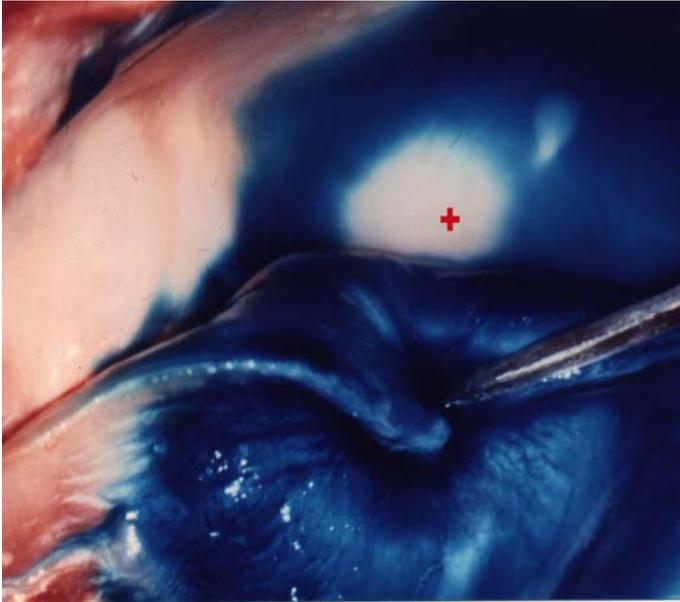
2.

Sinus lateralis aufgeschnitten, vor Tuscheinspritzung, Schlitzförmige Öffnung in der Wand in der Nähe des Foramen jugulare, s = Sinus sigmoideus, o = Ostium des Saccus zum Sinus, c = Canaliculi, fj = Foramen jugulare



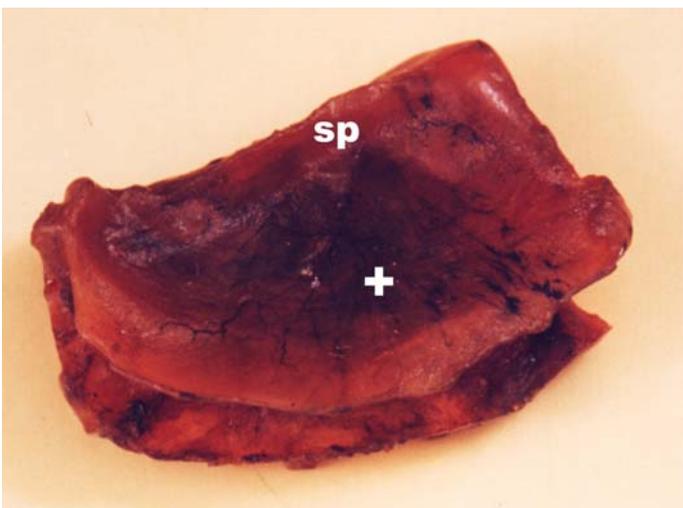
3.

Sinus lateralis. Nach Einspritzen mit Tusche, tuschegefüllter Gang deutlich in der Sinuswand zu erkennen, s = Sinus sigmoideus, g = Gang, tuschegefüllt, t = Tuschetropfen



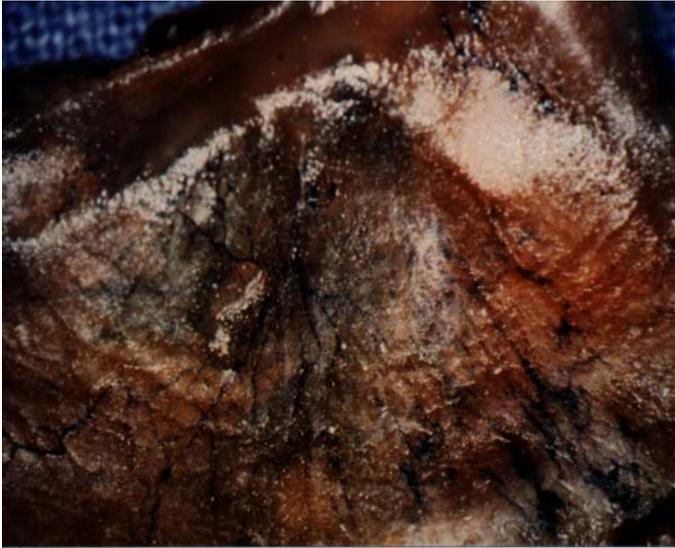
4.

Tinteeinspritzung. Inhomogener Austritt der Tinte in die Sinuswand mit Inseln ohne Anfärbung (+)



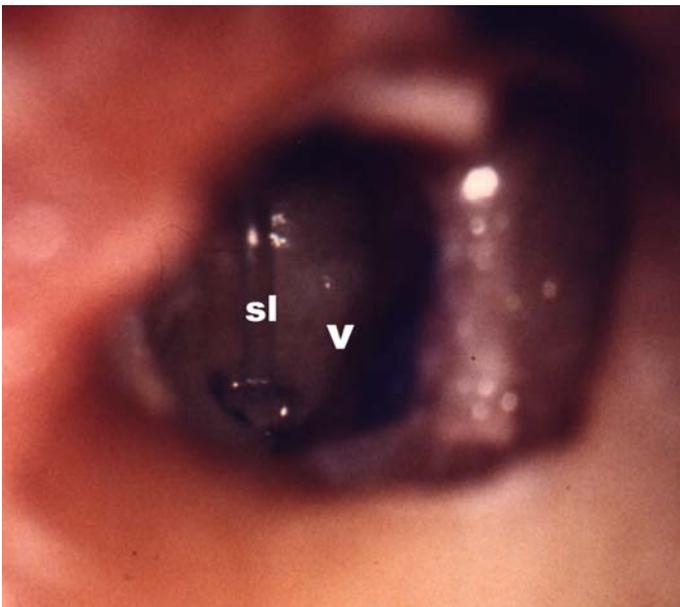
5.

Präparat des Saccus endolymphaticus. Mit Tusche gefüllte feine Gefäße in der Dura (+), sp = Sinus petrosus superior



6.

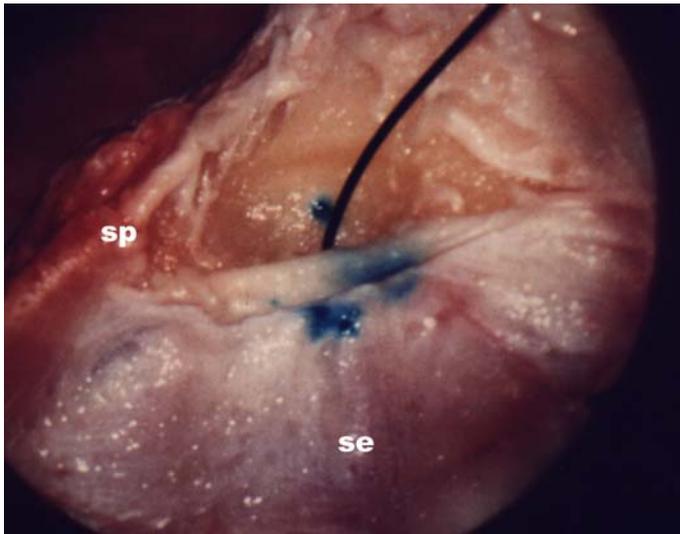
Ausschnittsvergrößerung von 5. Feine Kanälchen, tuschegefüllt in der Saccuswand



7.

Blick ins Mittelohr, ovale Nische, Fußplatte entfernt. Geöffnetes Vestibulum (transvestibulärer Zugang). Perfusionsschlauch im Ductus vestibularis.

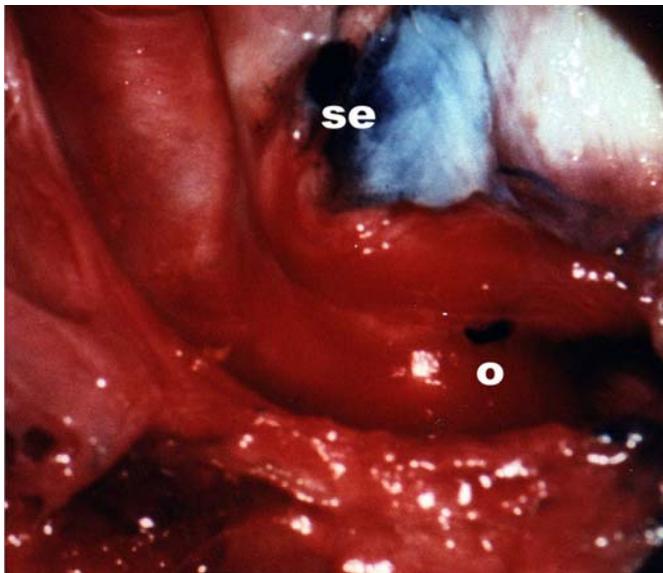
v = offenes vestibulum, sl = Perfusionsschlauch



8.

Transduktaler Zugang über die Hinterfläche des Felsenbeines von außen, Schlauch im Ductus endolymphaticus,. Beginnende Füllung mit Tinte.

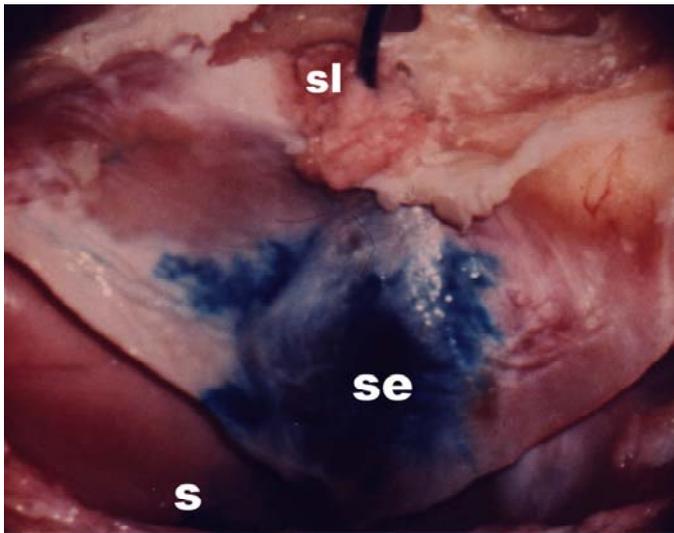
sp = Sinus petrosus superior, se = Saccus endolymphaticus



9.

Tinte im Saccus endolymphaticus und in der Sinuswand. Deutlich erkennbarer Tropfen im Bereich der Öffnung in der Wand des Sinus sigmoideus.

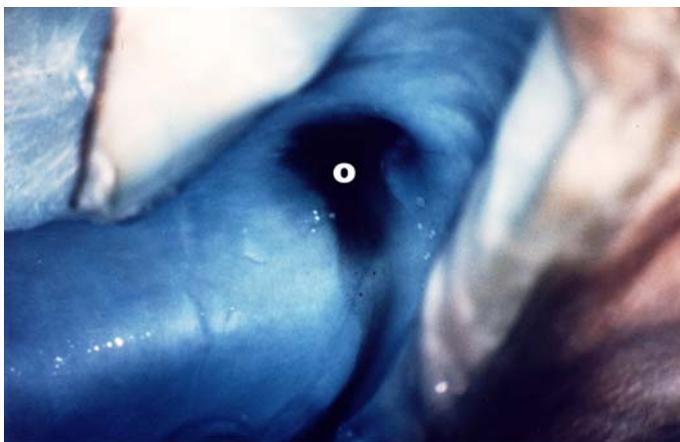
se = Saccus endolymphaticus, s = Sinus sigmoideus, o = Ostium



10.

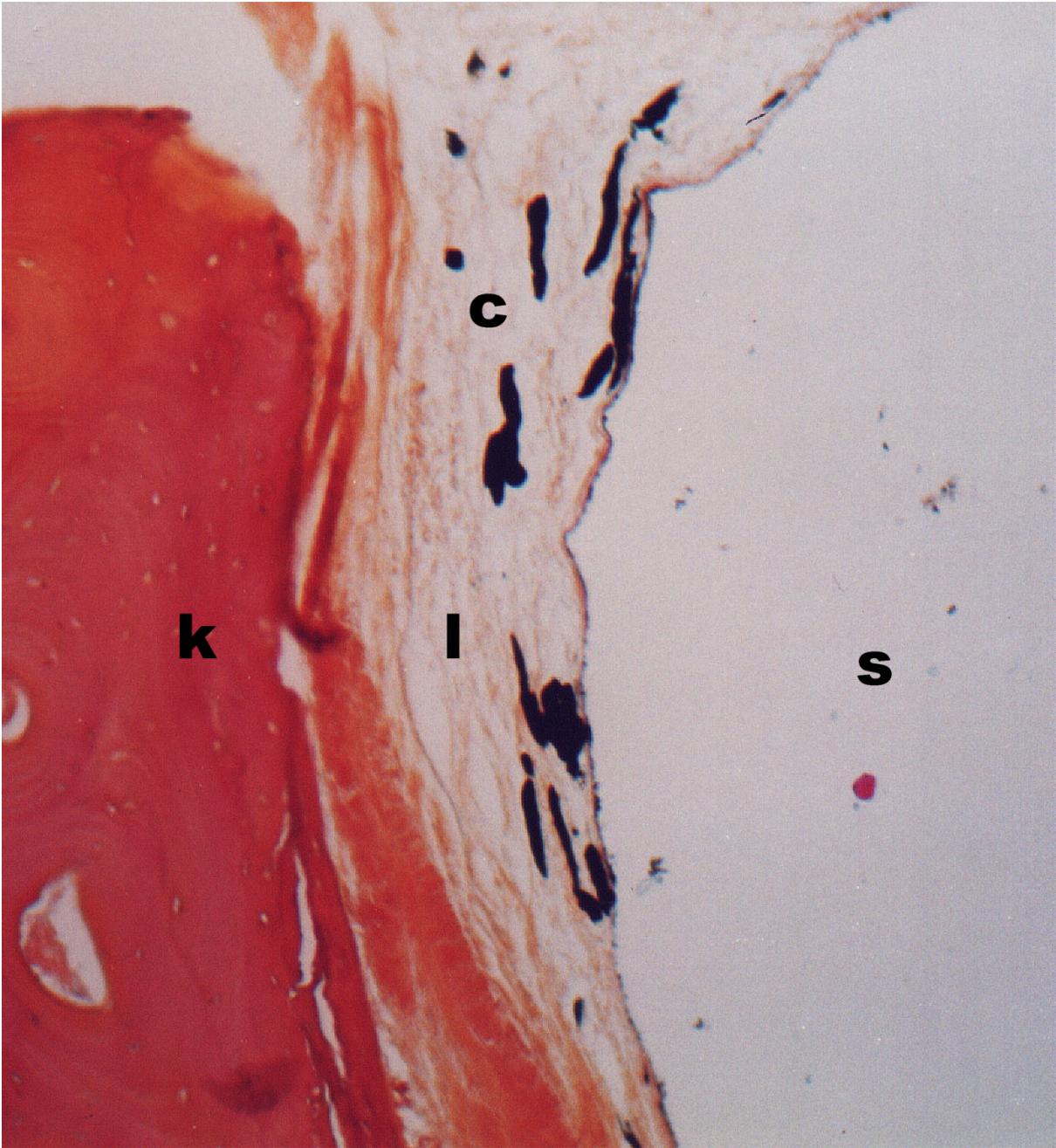
Aufsicht Saccus endolymphaticus tintegefüllt.

S = Sinus, se = Saccus endolymphaticus, sl= Perfusionsschlauch



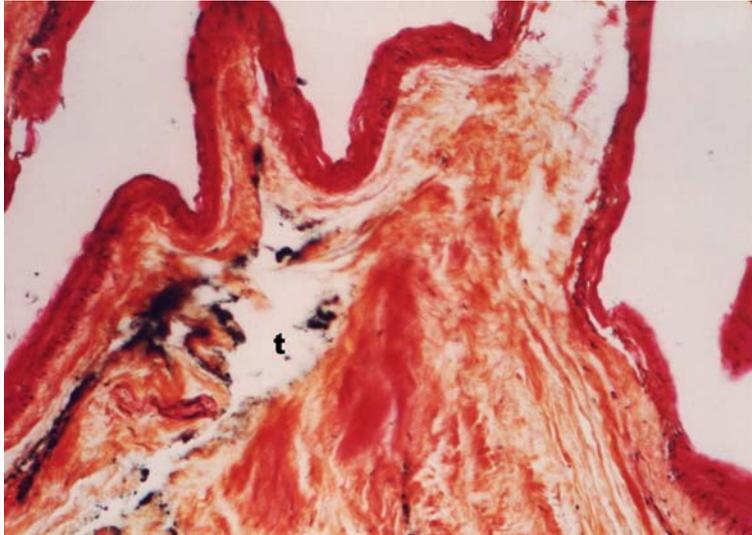
11.

Tintepräparat. Tinte in Sinuswand bei Vergrößerung der Austrittsstelle eines deutlichen Tintetropfens im Ostiumbereich (o)



12.

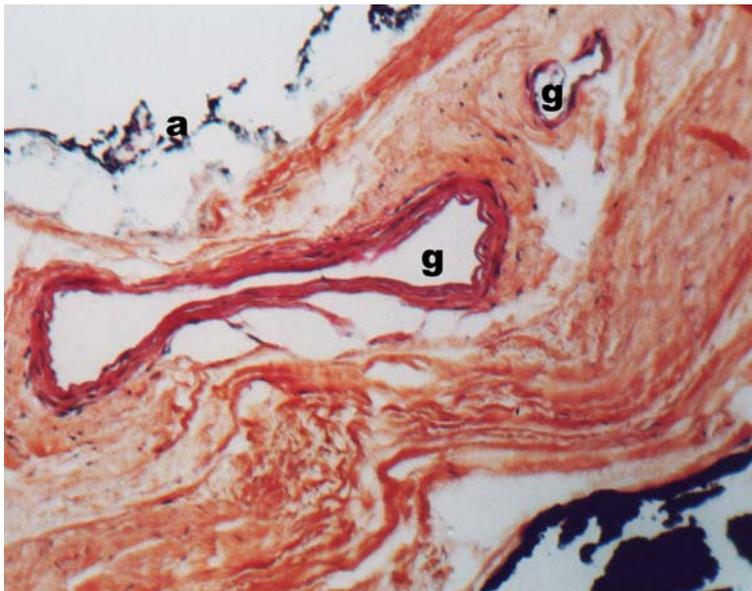
Tusche in Gefäßstrukturen in Durafasern der Saccuswand, k = Knochen, l = lockeres Bindegewebe, s = Saccus, sinusnah, c = Canaliculi tuschegefüllt, TriPas, x40



13.

Präparationsartefakt Tusche unter der Dura im lockeren Bindegewebe der Dura.

t = freie Tusche, TriPas, x60

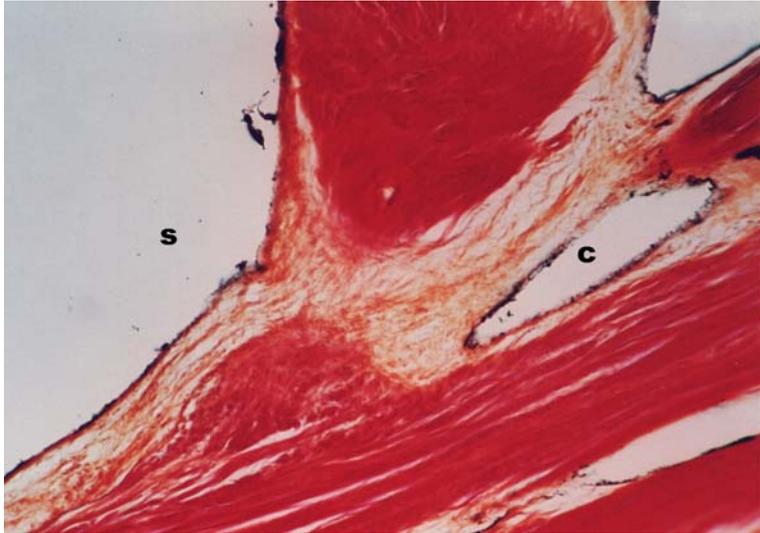


14.

Saccuslumen tuschegefüllt (unten rechts), Blutgefäße der Saccuswand frei (g),

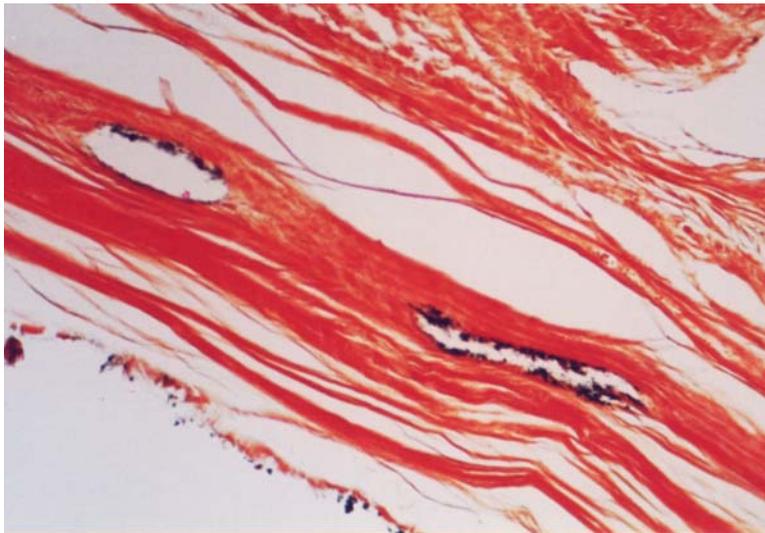
Tusche auf der Bindegewebsseite zur hinteren Schädelgrube Artefakt (a).

TriPas, x120



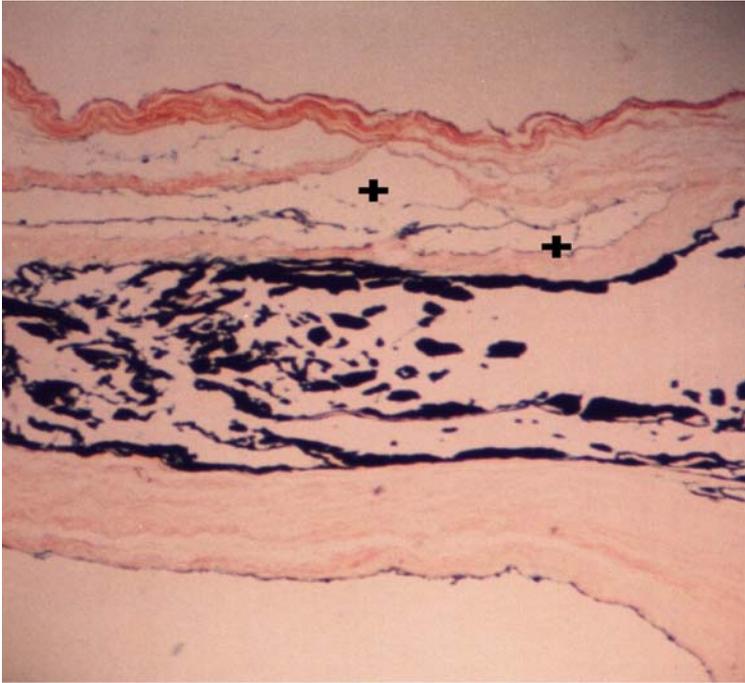
15.

Schnitt in Nähe Ostium lymphaticum, Tusche auf der Sinuswand und in einem Canaliculus (c), s = Sinus, TriPas, x150



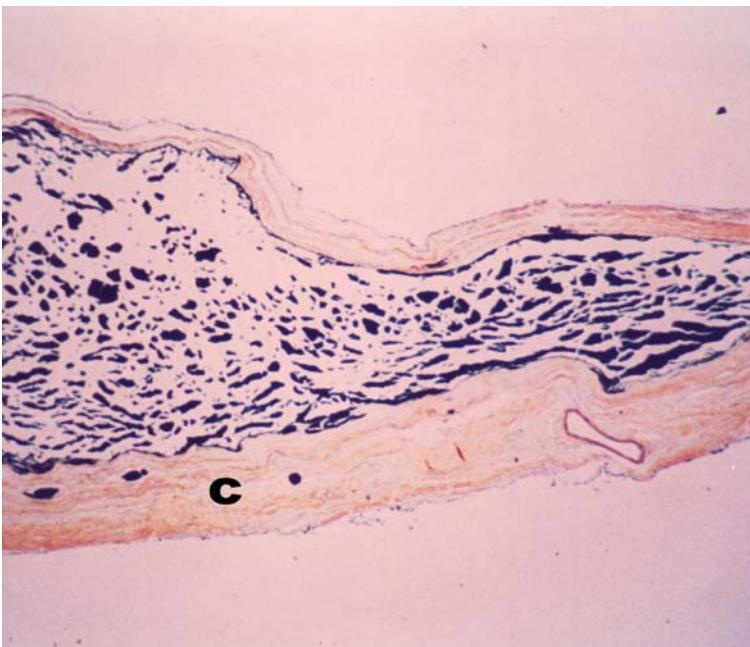
16.

Canaliculi mit wandständiger Tusche in der Dura über dem Saccus endolymphaticus, TriPas, x150



17.

Saccus endolymphaticus mit Tusche gefüllt. Kein Tuscheaustritt in die umgebende Dura, * = artefakte Hohlrumbildung, TriPas, x30



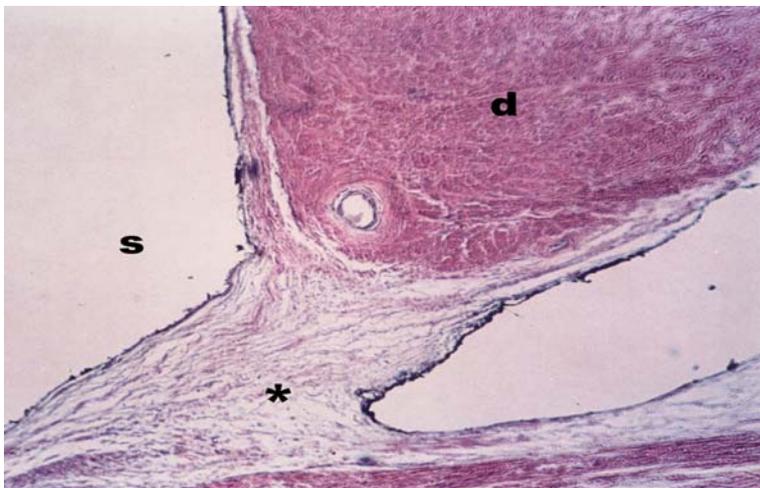
18.

Saccus endolymphaticus mit Tusche gefüllt. Kein Tuscheaustritt in die umgebende Dura, prallgefüllte Canaliculi (c) in der Wand, Blutgefäß frei, TriPas, x30



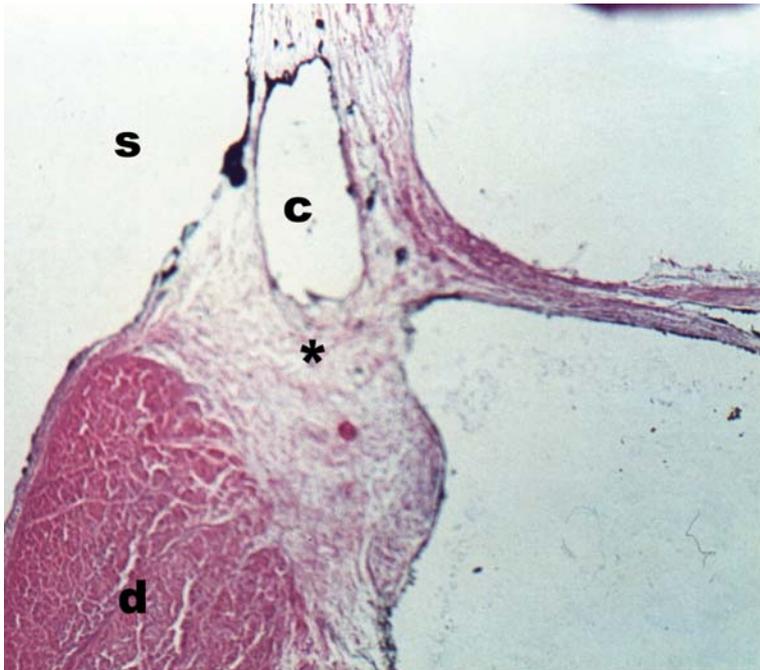
19.

Saccuswand mit anhaftender Tusche , dünnwandiges Gefäß in unmittelbarer Nachbarschaft frei (v), se = saccus endolymphaticus, HE, x150



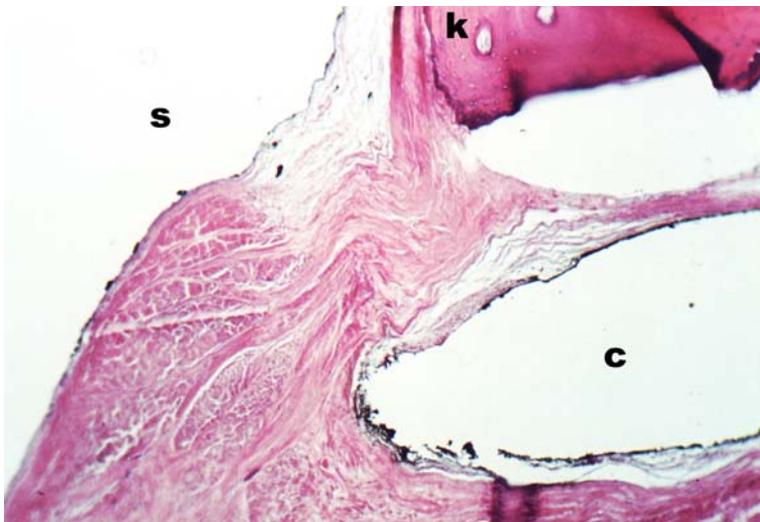
20.

Anschnitt der Region des "Ostium endolymphaticum" zum sinus, * = lockeres Bindegewebe schräg angeschnitten, dadurch Partialvolumeneffekt, d = Dura, s = Sinus, c = Canaliculus, HE, x150



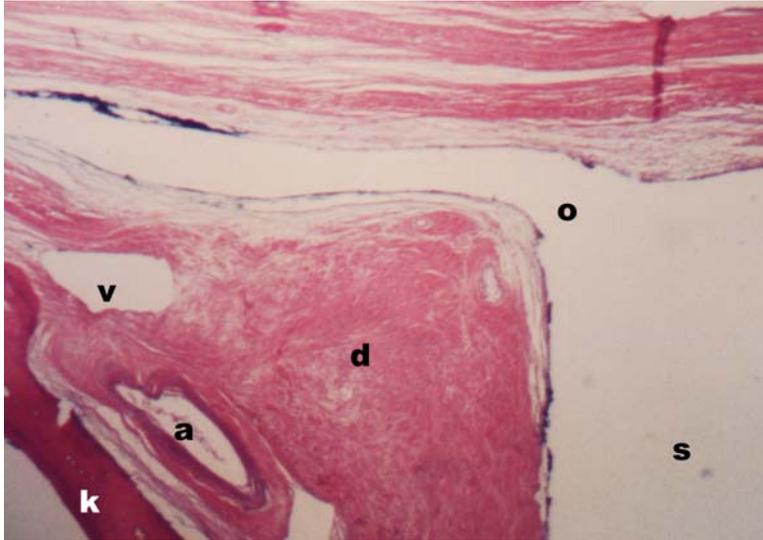
21.

Anschnitt der Region des "Ostium endolymphaticum" zum sinus, * = lockeres Bindegewebe, d = Dura, s = sinus, c = canaliculus, HE, x150



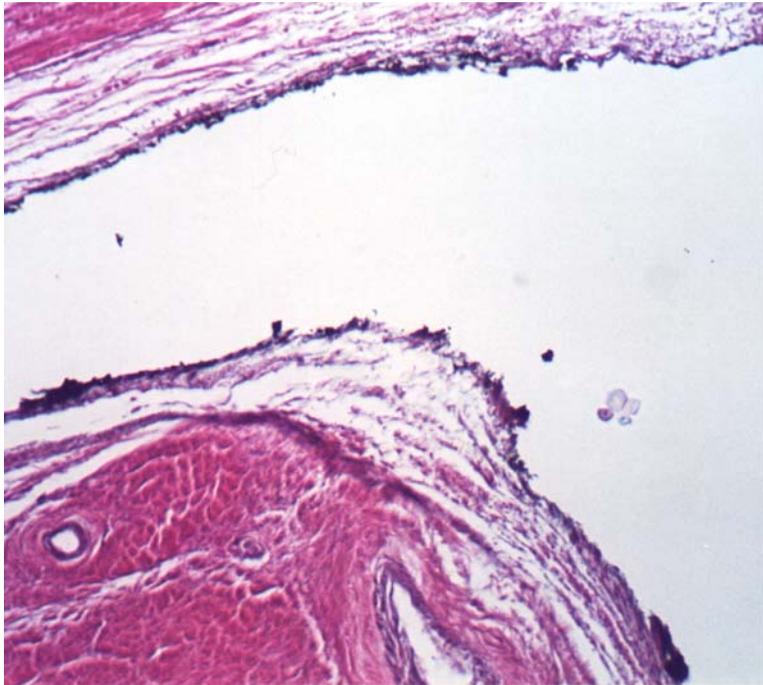
22.

Anschnitt der Mündungsregion des "Ostium endolymphaticum" zum sinus lockeres Bindegewebe, k = Knochen, s = Sinus, c = Canaliculus, HE, x150



23.

Längsschnitt durch das " Ostium endolymphaticum". Tuscheanlagerungen an einschichtigem Endothel, mitgeschnittene Blutgefäße tuschefrei, o = Ostium, d = Dura, k = Knochen, s = Sinus, a = Arterie, v = Vene, HE, x75



24.

Detailausschnitt von Abb. 23, einschichtiges Endothel mit angelagerter Tusche im Bereich des Ostium, HE, x200

Danksagung:

Mein Dank gilt Herrn Prof. Helms für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Unterstützung. Herrn Schön danke ich für die technischen und praktischen Ratschläge.

Meinem Mentor, Herrn Prof. Ch. Milewski, bin ich für die freundschaftliche, unermüdliche Hilfe und Unterstützung über den ganzen Zeitraum der Promotion in Dankbarkeit verbunden.