

## Samenvatting proefschrift

### *Cell Biological Aspects of Gentamicin Cochleotoxicity*

J.C.M.J. de Groot

In dit proefschrift is het toxisch effect van het antibioticum gentamicine op de cochlea bestudeerd in een proefdiermodel.

Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat behandeling met aminoglycosiden in eerste instantie de haarcellen in de basale winding van de cochlea beschadigt. Langdurige behandeling met deze farmaca kan resulteren in een progressief, perceptief gehoorverlies en zelfs in doofheid. Het exacte werkingsmechanisme van het cochleotoxisch effect van de aminoglycosiden is echter nog onduidelijk; met name de effecten op de cochleaire haarcellen tijdens een vroeg stadium van intoxicatie zijn nauwelijks onderzocht.

Daarom zijn elektronenmicroscopische en cytochemische studies uitgevoerd om de intracellulaire effecten van gentamicine op de haarcellen in de cochlea van cavia's te onderzoeken.

Evaluatie van de morfologische veranderingen, die de cochleaire haarcellen in een vroeg stadium ondergaan, wijst uit dat gentamicine een effect heeft op het synthetisch vermogen van de haarcellen. Dit komt tot uiting in proliferatie van het endoplasmatisch reticulum en een toename van het aantal lysosomen, die accumuleren in het apicale deel van voornamelijk de buitenste haarcellen. In een later stadium treedt zwelling van de cisternae van het endoplasmatisch reticulum en het Golgi-complex op, gevolgd door ernstige vacuolisatie en celdegeneratie.

Uit membraanonderzoek blijkt dat na behandeling met gentamicine bepaalde chemische componenten in de glycocalyx van de buitenste haarcellen niet meer aantoonbaar zijn. Deze moleculen worden in het endoplasmatisch reticulum gevormd en afgewerkt in het Golgi-complex. Een aanwijzing temeer dat het synthetisch vermogen van de haarcellen aangetast wordt.

Met behulp van een nieuwe immunocytochemische methode is gentamicine aangetoond in ultradunne coupes van de cochlea. Gentamicine wordt na opname via de basolaterale membranen getransporteerd via endosomen naar het lysosomale compartiment en accumuleert vervolgens in secundaire lysosomen, die betrokken zijn bij cellulaire stapeling en afbraak van schadelijke stoffen. Gentamicine is niet aangetoond in de cisternae van het endoplasmatisch reticulum en het Golgi-complex.

Op basis van deze bevindingen is een nieuw model opgesteld ter verklaring van de vroege intracellulaire effecten van aminoglycoside antibiotica in de cochlea.