

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt verslag gedaan van een onderzoek naar het effect van chlooramfenicolsuccinaat in aqua dest., bij locale toediening op de ronde venster-membraan van caviae, op de cochleaire microfonie en de samengestelde actiepotentiaal van de n. acusticus.

In de *inleiding* worden in het kort beschreven: de anatomie en fysiologie van het binnenoor. Hierna worden de cochleapotentiaalen en de samengestelde actiepotentiaal van de n. acusticus besproken.

In *hoofdstuk I* wordt het begrip ototoxiciteit besproken, evenals methoden om ototoxiciteit van stoffen in dierexperimenten te onderzoeken. Daarna wordt een literatuuroverzicht gegeven, waaruit blijkt, dat na klinisch gebruik van chlooramfenicol géén ototoxische werking bekend is. Bij morfologisch en electrofysiologisch dierexperimenteel onderzoek, na locale applicatie van chlooramfenicol op de ronde venstermembraan, blijkt echter wél een ototoxische werking aanwezig te zijn. Het feit, dat chlooramfenicol in de kliniek gebruikt wordt in de vorm van oor-druppels, was de aanleiding tot dit onderzoek. Discussie over de literatuurgegevens leidt tot de volgende vraagstelling:

1. Bereikt het chlooramfenicolsuccinaat de cochlea vanuit het middenoor via de middenoormucosa, via het ovale venster of via het ronde venster?
2. Is er iets te zeggen over de successieve aangrijpingspunten in de cochlea?
3. Welke is de maximale concentratie van chlooramfenicolsuccinaat, die veilig toegediend kan worden in het middenoor van de cavia en kan men daaruit de maximaal toelaatbare concentratie bij klinisch gebruik extrapoleren?
4. Is de in de literatuur bestaande discrepantie tussen het effect van chlooramfenicoloor-druppels bij klinisch gebruik en dat van locale applicatie in het acute dierexperiment te verklaren?

In *hoofdstuk II* worden beschreven: het proefdier, de narcose- en operatietechniek, de te onderzoeken chlooramfenicolvorm en -concentraties, de meetopstelling, de meetmethoden met de gebruikte parameters van de cochleaire microfonie en de samengestelde actiepotentiaal en de meetprocedure.

In *hoofdstuk III* worden de meetresultaten besproken.

De invloed van de concentratie chlooramfenicolsuccinaat, na de $\frac{1}{2}$ uur durende aanwezigheid op de ronde venstermembraan, op het input-output gedrag van cochleaire microfonie (CM) en samengestelde actiepotentiaal (AP) bij de verschillende frequenties wordt nagegaan. Het blijkt, dat voor concentraties van 16% en hoger de AP amplitude tussen de 1e en de 10e minuut na applicatie begint af te nemen, terwijl de corresponderende CM amplitude constant blijft of toeneemt (16%). Enkele minuten later begint ook de corresponderende CM amplitude af te nemen. De snelheid van afname is voor de AP groter dan voor de CM. Bovendien is er een duidelijk frequentie-afhankelijkheid, nl. de CM en AP nemen eerder en sneller af voor de hogere frequenties dan voor de lagere frequenties.

De latentie (τ_{N1}) van de eerste negatieve deflectie van de AP (N_1) neemt toe bij afname van de amplitude van de N_1 (A_{N1}).

De CM- en AP amplitude blijken circa 6 uren na de applicatie van een 16% oplossing voor de hogere frequenties afgenomen en bij een 32% oplossing van chlooramfenicolsuccinaat voor alle gemeten frequenties (1, 2, 4 en 8 kHz) belangrijk afgenomen te zijn en wel progressief voor een hogere frequentie.

De amplitude-latentie curven vóór en na de applicatie van chlooramfenicolsuccinaat blijken identiek te zijn.

Voor de 16% en vooral 32% oplossing van chlooramfenicolsuccinaat wordt een drempelverhoging van de AP gemeten voor de 4 kHz en vooral voor de 8 kHz.

De adaptatiemetingen blijken na chlooramfenicolsuccinaat applicatie géén veranderingen te zien te geven, uitgezonderd bij de 32% chlooramfenicolsuccinaat-oplossing, waar een verschuiving van het 50% punt naar een kleinere interstimulusinterval waarde (bij 4, 6 en 8 kHz) en een kleinere helling (alleen bij 8 kHz) optreden.

Zoals blijkt uit metingen bij controle oren is zowel voor de CM- als voor de AP amplitude de gemiddelde waarde, $7\frac{1}{2}$ uren na het begin van de meting, niet kleiner dan 80% van de beginwaarde.

De 45 minuten durende aanwezigheid van 7,4% diNasuccinaatoplossing in aqua dest. (isotoon met 32% chlooramfenicolsuccinaatoplossing in aqua dest.) op de ronde venstermembraan van 2 extra controle oren geeft géén verandering van CM- en AP parameters.

De 60 minuten durende aanwezigheid van 32% chlooramfenicolsuccinaat naast de ronde venstermembraan (zodanig dat géén contact met de ronde venstermembraan ontstond) van 2 oren geeft géén verandering van CM- en AP parameters.

In hoofdstuk IV wordt de vraagstelling beantwoord.

1. Het chlooramfenicolsuccinaat kan de cochlea alleen bereiken vanuit het middenoor via diffusie door de ronde venstermembraan.
2. De route die chlooramfenicolsuccinaat volgt is: diffusie door de ronde venstermembraan naar de perilymphe van de scala tympani van de basale winding en dan door de basilairmembraan van de basale winding naar de haarcel-dendriet synaps of de zenuw.
3. Met behulp van de studies van *Arslan* (1969) en *Sohmer* en *Feinmesser* (1967) kan beredeneerd worden, dat een 8% chlooramfenicolsuccinaatoplossing in aqua dest. niet ototoxisch is voor de mens na locale applicatie in de vorm van oordruppels.
4. De in de literatuur bestaande discrepantie tussen het effect van chlooramfenicoloordruppels bij klinisch gebruik en dat van locale applicatie in het acute dierexperiment wordt m.b.v. de wet van Fick voor diffusieprocessen getracht te verklaren. De anatomie van het middenoor, verschil tussen kliniek en proefopstelling en het verschil in geapliceerde concentraties zijn waarschijnlijk van belang.