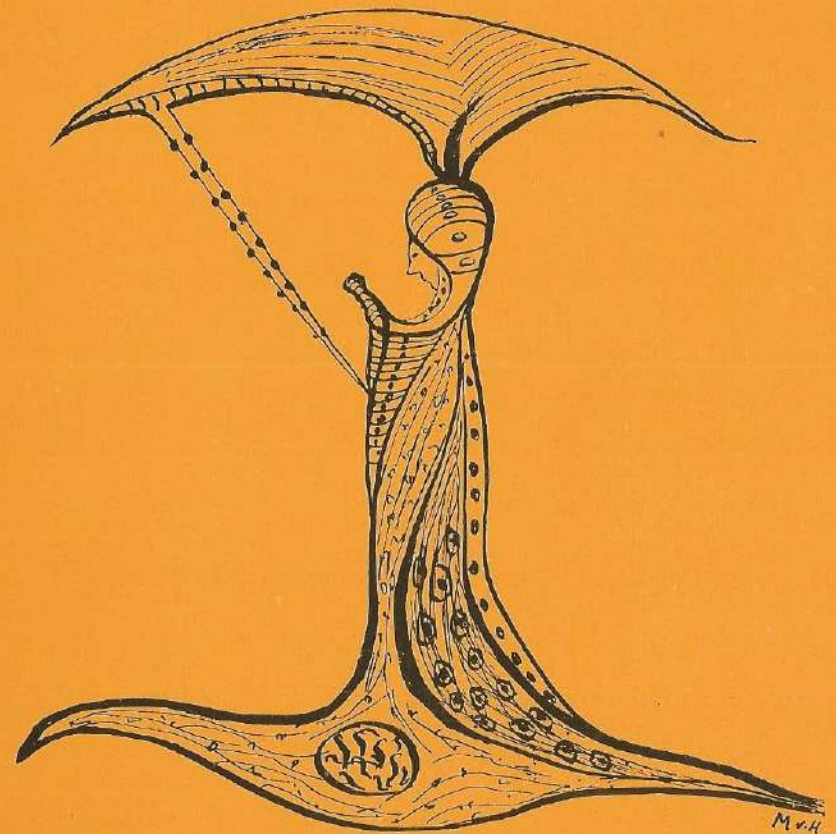


GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE

een klinisch en dierexperimenteel onderzoek



ELSE CARRIÈRE

GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE

ELSE CARRIÈRE

GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE

een klinisch en dierexperimenteel onderzoek

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE
LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. A. A. H. KASSENAAAR, HOOGLERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER GENEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN
HET COLLEGE VAN DEKANEN TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 7 MEI 1980 TE KLOKKE 15.15 UUR

DOOR

ELSE GERARDA JOHANNA CARRIÈRE

geboren te Leiden in 1952

De tekening op de omslag is een fantasie, gemaakt naar een dwarsdoorsnede van de cochlea van de cavia.

Zij werd vervaardigd door Dr. Marianne van Herwerden, een cytologe en genetica die in haar vrije uren bestaande figuren uit wetenschappelijke werken "een nieuwe gedaante" gaf.

Uit: Metamorphosen, nagelaten tekeningen van Dr. Marianne van Herwerden (Joh. Enschedé en Zonen, Haarlem, 1934).

W. D. MEINEMA B.V. - DELFT

PROMOTORES: PROF. DR. E. H. HUIZING
PROF. DR. J. J. EGGERMONT
PROF. DR. P. H. SCHMIDT

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Keel-, Neus-, Oorheelkunde van het Universitair Medisch Centrum te Leiden.
Essex Schering Corporation U.S.A. stelde gentamicine ter beschikking en leverde een geldelijke bijdrage.
Het Heinsius Houboltfonds maakte de uitgave van dit proefschrift mogelijk.
Een ieder die heeft meegewerkt aan het tot stand komen van dit proefschrift, betuig ik mijn oprechte dank.

in dank aan

Paul en Joen

INHOUD

HOOFDSTUK I	: ALGEMENE INLEIDING	9
I.1	De stof gentamicine	9
I.1.1	Samenstelling	9
I.1.2	Werking	10
I.1.3	Farmacokinetiek	11
I.2	Ototoxiciteit en vestibulotoxiciteit van gentamicine	16
I.2.1	Klinische bevindingen	16
I.2.2	Histologische bevindingen	25
I.2.3	Biochemische bevindingen	31
I.2.4	Elektrofysiologische bevindingen	32
I.3	Nefrotoxiciteit van gentamicine	34

HOOFDSTUK II	: GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, EEN KLINISCH-AUDIOMETRISCH PROSPECTIEF ONDERZOEK BIJ 58 PATIENTEN	36
II.1	Inleiding	36
II.2	Doel van het onderzoek en vraagstellingen	36
II.3	Patiënten	37
II.4	Methoden en criteria	39
II.4.1	Toediening van gentamicine	39
II.4.2	Onderzoek van de nierfunctie	39
II.4.3	Bepaling van de bloedspiegels van gentamicine	40
II.4.4	Onderzoek van de gehoorfunctie	41
II.4.5	Criteria voor gehoorbeschadiging	43
II.5	Resultaten	44
II.5.1	Optreden van een gehoorbeschadiging	44
II.5.2	Optreden van de beschadiging in relatie tot de leeftijd	45
II.5.3	Optreden en mate van beschadiging in relatie tot totaaldosis en klaring	45
II.5.4	Verskil in verlies tussen linker en rechter oor	48

II.5.5	Invloed van toediening van ototoxische stoffen in het verleden	49
II.5.6	Frequentie en volgorde van de symptomen	50
II.5.7	Audiometrische bevindingen	52
II.5.8	Invloed van een preëxistent verlies op het optreden van de beschadiging	60

HOOFDSTUK III	: GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, EEN RETROSPECTIEF ONDERZOEK BIJ ZES PATIENTEN	62
III.1	Inleiding	62
III.2	Patiënten	62
III.3	Bespreking van de patiënten	63

HOOFDSTUK IV	: DISCUSSIE EN CONCLUSIES NAAR AANLEIDING VAN HET PROSPECTIEVE EN RETROSPECTIEVE, KLINISCHE ONDERZOEK	75
IV.1	Prospectief onderzoek bij 58 patiënten	75
IV.1.1	Criteria voor gehoorbeschadiging	75
IV.1.2	Frequentie van de symptomen	77
IV.1.3	Bevindingen bij toonaudiometrie	77
IV.1.4	Invloed van de leeftijd op het optreden van de gehoorbeschadiging door gentamicine	79
IV.1.5	Invloed van nierfunctie en dosering op het optreden en de mate van de gehoorbeschadiging	79
IV.1.6	Invloed van individuele en interaurale verschillen in gevoeligheid op het optreden van de gehoorbeschadiging	80
IV.1.7	Invloed van toediening van andere aminoglycoside antibiotica in het verleden	80
IV.1.8	Waarde van wekelijks audiometrisch onderzoek tijdens therapie met ototoxische medicamenten	81
IV.2	Retrospectief onderzoek bij zes patiënten	83

HOOFDSTUK V : GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, ONDERZOCHT AAN DE HAND VAN HERSENSTAM- POTENTIALEN BIJ DE CAVIA. ALGEMEEN OVERZICHT	85	VI.2	Toename van de beschadiging na staken van de gentamicinetoediening	119
V.1 Inleiding	85	VI.2.1	Toename van het drempelverlies voor N_1 en N_2 in relatie tot de tijd na staken van de toediening	119
V.2 Doel van het onderzoek en vraagstel- lingen	85	VI.2.2	Toename van het drempelverlies voor N_1 en N_2 in relatie tot de frequentie	125
V.3 Algemene opzet van de experimenten	86	VI.2.3	Amplitude-intensiteitscurve bij pro- gressie	131
V.4 Materiaal en methode	87	VI.2.4	Latentie-intensiteitscurve bij pro- gressie	133
V.4.1 Keuze van het proefdier	87	VI.3	Verschil in verandering N_2-N_1	134
V.4.2 Anaesthesie	87	VI.3.1	Relaties tussen de parameters van N_2 en N_1 op moment van staken van de gentamicine toediening	135
V.4.3 Aanbrengen van permanente elektroden	88	VI.3.2	Relaties tussen de parameters van N_2 en N_1 aan het einde van het experiment	141
V.4.4 Opstelling van het proefdier	91	HOOFDSTUK VII : DISCUSSIE EN CONCLUSIES NAAR AANLEI- DING VAN DE RESULTATEN VAN HET DIER- EXPERIMENTEEL ONDERZOEK		145
V.4.5 Stimulus	92	VII.1	Drempelverlies	145
V.4.6 Registratie	93	VII.2	Frequentieafhankelijkheid	145
V.4.7 Gentamicinetoediening	95	VII.3	Amplitude	146
V.4.8 Fixatie	95	VII.4	Latentie	147
V.4.9 Hersenstamaudiometrie	95	VII.5	Toename van de beschadiging na het staken van de gentamicinetoediening	149
V.4.10 Criteria voor een gehoorbeschadiging	96	VII.6	Herstel van het gehoor	151
HOOFDSTUK VI : GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, ONDERZOCHT AAN DE HAND VAN HERSENSTAM- POTENTIALEN BIJ DE CAVIA. RESULTATEN	98	VII.7	Verschil N_2 en N_1	152
VI.1 Optreden van een gehoorbeschadiging	98	HOOFDSTUK VIII : ALGEMENE DISCUSSIE		154
VI.1.1 Eerste periode van gentamicinetoedie- ning	98	VIII.1	Inleiding	154
VI.1.2 Tweede periode van gentamicinetoedie- ning	99	VIII.2	Verschillen en overeenkomsten in methode	154
VI.1.3 Drempelverlies in relatie tot dagdosis en totaaldosis	100	VIII.2.1	Methode van gehooronderzoek	155
VI.1.4 Verschil in verlies tussen linker en rechter oor	102	VIII.2.2	Toediening van gentamicine	155
VI.1.5 Indeling op basis van ernst van de be- schadiging	103	VIII.3	Verschillen en overeenkomsten in resultaten	157
VI.1.6 Drempelverlies N_1 en N_2 in relatie tot de frequentie	104			
VI.1.7 Amplitude-intensiteitscurve	109			
VI.1.8 Latentie-intensiteitscurve	114			

VIII.3.1	Individuele en aurale gevoeligheid	157
VIII.3.2	Frequentieafhankelijkheid van het gehoorverlies	157
VIII.3.3	Cochleaire lesie met regressie	158
VIII.3.4	Progressie en herstel van het verlies	158
SAMENVATTING		159
SUMMARY		164
REFERENTIES		169
CURRICULUM VITAE		175

HOOFDSTUK I

ALGEMENE INLEIDING

I.1 De stof gentamicine

I.1.1 Samenstelling

Gentamicine is een antibioticum dat behoort tot de aminoglycoside antibiotica. Deze groep antibiotica werd in 1944 geïdentificeerd na de isolatie van streptomycine uit de gistingsprodukten van *Streptomyces*. Hierna volgde de ontdekking van onder andere neomycine (1949) en kanamycine (1957).

Gentamicine is afkomstig van *Micromonospora Purpurea* en *Micromonospora Echinospira* en de eerste isolatie ervan werd in 1963 door Weinstein et al. beschreven. Tot de later ontwikkelde aminoglycosiden behoren onder andere tobramycine, sisomicine, amikacine en netilmicine.

Een aminoglycoside antibioticum bestaat uit tenminste één suiker met daaraan één of meer aminogroepen. De suiker is door een glycoside binding aan een andere component gebonden (Weinstein, 1974). Gentamicine (fig. 1) bevat twee aminosuikers, namelijk purpurosamine en garosamine, die beide via een glycoside band met 2-desoxystreptamine verbonden zijn. Purpurosamine heeft twee aminogroepen, één aan C₂ en één aan C₆. Garosamine bevat een methylaminogroep aan C₃ (Weinstein et al., 1967; Weinstein, 1974; Rinehart jr, 1969; Price et al., 1974).

Het handelspreparaat gentamicine bestaat uit een complex van drie nauwverwante componenten, aangeduid als C₁, C_{1a} en C₂, die onderling verschillen in mate van methylering en hydroxylering van C₆ van purpurosamine (fig. 1) (Cooper et al., 1969; Davies et al., 1969; Weinstein, 1974; Neu, 1974; Davies, 1974).

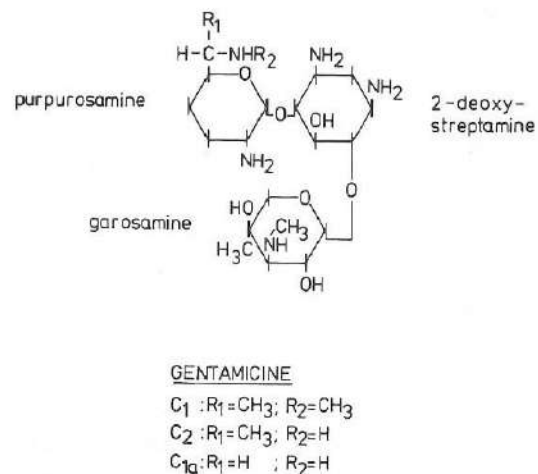


Fig. 1: structuurformule van gentamicine. Twee aminosuikers, purpurosamine en garosamine, zijn via een glycoside band met 2-desoxystreptamine verbonden.

I.1.2 Werking

Gentamicine is werkzaam tegen een groot aantal gram-positieve en gram-negatieve microorganismen. Vooral door de werking tegen *Pseudomonas* is de stof in de belangstelling komen te staan (Black et al., 1963; Weinstein et al., 1967; Neu, 1974; Davies, 1974). Evenals andere aminoglycosiden oefent gentamicine een bactericide werking uit door remming van de proteïne-synthese in daarvoor gevoelige bacteriën. Door irreversibele binding aan de 30 S eenheid van het 70 S ribosoom wordt de proteïne-synthese belemmerd of vindt "misreading" (het inbouwen van een verkeerd aminozuur) plaats (Hahn et al., 1969; Neu, 1974; Davies, 1974). Bij neomycine, kanamycine en gentamicine is het percentage "misreading" veel hoger dan bij streptomycine. Deze aminoglycosiden hebben geen invloed op het 80 S ribosoom (Franklin et al., 1975). De activiteit is het grootst in een alkalisch milieu (pH > 7,4). In de zure

omgeving van een abces is de stof veel minder effectief (Neu, 1974).

I.1.3 Farmacokinetiek

De meeste aminoglycoside antibiotica worden na orale toediening niet of nauwelijks geresorbeerd en worden daarom parenteraal toegediend. Na intraveneuze of intramusculaire injectie vindt snelle verdeling plaats over een compartiment waarvan het volume voor elk aminoglycoside verschillend kan zijn. Voor gentamicine, bijvoorbeeld, komt het verdelingsvolume overeen met het extracellulaire compartiment, tobramycine heeft een groter verdelingsvolume (Schentag, 1977). De hoogste serumconcentratie wordt ½-1 uur na intramusculaire injectie bereikt. Na toediening per spray worden hoge concentraties in het sputum bereikt, maar blijven de serumconcentraties heel laag (Klastersky et al., 1972; Regula et al., 1973).

Aminoglycosiden worden onveranderd via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie. De gemiddelde halfwaardetijd in het serum bedraagt bij patiënten met een normale nierfunctie voor gentamicine ongeveer 1-3 uur. Bij verminderde nierfunctie (afgenomen klaring) wordt per tijdseenheid minder gentamicine uitgescheiden. Dit betekent dat de daling van de serumconcentratie bij patiënten met een nierfunctiestoornis trager verloopt dan bij patiënten met een normale nierfunctie (Black et al., 1963; Jackson, 1967; Gingell et al., 1969; Riff en Jackson, 1971; Neu, 1974; Siber et al., 1975).

In de 12-24 uren urine wordt, ook in geval van normale nierfunctie niet de gehele dosis teruggevonden, soms slechts 40-50% (Schentag, 1977). Gyselynck et al. (1971) veronderstellen dat extrarenale eliminatie plaats vindt. Door Schentag (1977) werd aangetoond dat meer dan 10 dagen na staken van de toediening nog meetbare spiegels in de urine aanwezig kunnen zijn. Deze onderzoekers veronderstellen dat de stof vanuit het eerste verdelingsvolume langzaam door de weefsels (het diepe compartiment) wordt opgenomen en ook weer langzaam daaruit wordt verwijderd (de halfwaardetijd in de weefsels bedraagt meer dan 100 uur). Bij onderzoek van de

urine gedurende meer dan 20 dagen na het staken van de toediening werd vrijwel de gehele dosis (99%) in de urine teruggevonden. Volgens Schentag is niet een extrarenale eliminatie verantwoordelijk voor de onvolledige uitscheiding in de 24-uurs urine, maar wordt deze teweeggebracht door langzame opname in en trage eliminatie uit het diepe compartiment.

Gentamicine wordt waarschijnlijk gedeeltelijk aan serumeiwitten gebonden. Over de mate waarin binding plaats vindt bestaat geen eensgezindheid. De getallen in de literatuur variëren van 0 tot 30% (Bulger et al., 1963; Riff et al., 1971; Ramirez-Ronda et al., 1975; Myers et al., 1978). Door Ramirez-Ronda et al. (1975) werd aangetoond dat de mate van serumbinding omgekeerd evenredig is met de hoeveelheid aanwezige calcium- en magnesiumionen. Deze bevinding werd bevestigd door onderzoek van Myers et al. (1978). Onder fysiologische omstandigheden zou volgens Ramirez-Ronda et al. geen significante binding plaatsvinden, terwijl Myers et al. 20% binding maten. Deze laatste onderzoekers toonden eveneens aan dat gentamicine door heparine gebonden kan worden en zij schrijven de grote variaties in de literatuur over dit onderwerp toe aan mogelijk verschillende hoeveelheden heparine in het onderzochte materiaal.

De binding van gentamicine aan serumeiwitten kan gevolgen hebben voor de farmacokinetiek van de stof in de nierschors. Door Gyselynck et al. (1971) werd berekend dat de klaring van gentamicine even groot was als de inulineklaring. Omdat het eiwit gebonden gedeelte niet door glomerulaire filtratie geëlimineerd kan worden, veronderstellen deze onderzoekers dat secretie plaats vindt vanuit het peritubulaire bloed naar de proximale tubulus. Voor deze hypothese pleiten de resultaten, verkregen bij diverse onderzoeken bij mens en dier dat de concentratie van aminoglycosiden in de nierschors veel hoger (voor gentamicine 20 maal zo hoog) kan worden dan de serumconcentratie (Mahon et al., 1977; Thompson et al., 1977; Schentag, 1977; Whelton, 1977; Plamp et al., 1977). Ook in de peri- en endolymfe kunnen hoge aminoglycoside-

spiegels worden aangetroffen, terwijl in andere lichaamscompartimenten zoals de liquor, oogvloeistof, lever en hart lage concentraties worden gemeten (Stupp et al., 1965, 1973; Federspil et al., 1977; Toyoda et al., 1978). Mogelijk ligt hier een verklaring voor de schadelijke werking van aminoglycoside antibiotica op gehoor- en evenwichtsorgaan en nieren.

Nieren

Het is bekend dat aminoglycosiden tubulusnecrose kunnen veroorzaken (Black et al., 1963). De hoge concentraties in de niercortex zijn het gevolg van activiteit van de proximale tubuluscellen. Waarschijnlijk wordt de stof door actief transport in de tubuluscellen opgenomen (Whelton, 1977; Plamp et al., 1977). Bij onderzoek door Whelton (1977) bij de hond naar de verhouding tussen de concentratie in de cortex en die in het serum van diverse aminoglycosiden, werd voor neomycine de hoogste waarde (35) gemeten, gevolgd door gentamicine (20), kanamycine (9,5), tobramycine (6,5) en streptomycine (1,6). Indien deze verhouding een maat is voor de nefrotoxiciteit van de stof, komen deze resultaten, aldus Whelton, overeen met de klinische bevinding dat neomycine het meest nefrotoxisch is. Voor neomycine en gentamicine werd, bij verhogen van de serumconcentratie, een afname van de cortex-serum-verhouding gemeten. Whelton veronderstelt dat saturatie van het actief transportmechanisme hiervoor verantwoordelijk is. Voor tobramycine werd echter niet zo'n verlaging gemeten.

Peri- en endolymfe

In 1965 werd door Stupp et al. voor het eerst gewezen op de langdurige aanwezigheid van hoge concentraties kanamycine in de binnenoorgvloeistoffen na toediening ervan aan de cavia. Door andere onderzoekers (Federspil et al., 1977; Strauss et al., 1977; Toyoda et al., 1978) werden deze bevindingen bevestigd.

Bij de cavia wordt een half tot één uur na subcutane of intramusculaire injectie van een aminoglycoside de maximum concen-

tratie in het serum bereikt. Daarna neemt de concentratie snel af; de halfwaardetijd bedraagt 60-85 minuten (Stupp et al., 1965, 1973; Federspil et al., 1977; Toyoda et al., 1978). In de perilymfe wordt de hoogste waarde, volgens experimenten van Stupp et al. (1965, 1973) en Federspil et al. (1977), één tot twee uur na injectie bereikt. De eliminatie uit de binnenoorvloeistoffen verloopt zeer traag: de halfwaardetijd bedraagt 10-15 uur! Door Toyoda et al. (1978) werd de maximumconcentratie in de perilymfe pas zes uur na injectie van kanamycine gemeten. Ook deze onderzoekers vonden een zeer trage eliminatie uit de binnenoorvloeistoffen. Vijf uur na injectie werd door Stupp et al. (1965, 1973), Federspil et al. (1977) en Toyoda et al. (1978) in de perilymfe een even hoge concentratie gemeten als in het serum. Daarna was de perilymfespiegel hoger dan de serumspiegel. Na 18 en 25 uur waren in de binnenoorvloeistoffen nog altijd goed meetbare hoeveelheden van het aminoglycoside aanwezig, terwijl in andere lichaamscompartimenten, waaronder de liquor, de concentraties te laag waren voor betrouwbare meetresultaten. Tussen peri- en endolymfeconcentratie traden geen significante verschillen op.

De eliminatie uit de binnenoorvloeistoffen verloopt vertraagd. Waarschijnlijk wordt de stof door filtratie snel uit het bloed opgenomen in de peri- en endolymfe, maar vindt de verwijdering langzaam plaats door passief transport (Stupp et al., 1973). Ook Strauss et al. (1977) veronderstellen een passief transport, in tegenstelling tot het actief transportmechanisme dat in de niercortex de hoge concentraties veroorzaakt.

Door Stupp et al. (1973) werd voor kanamycine een zogenaamde toxische drempel gevonden, dat wil zeggen een serumconcentratie waarboven met toenemen van de serumspiegel een veel grotere toename van perilymfe concentratie optreedt. Federspil et al. (1977) maten echter een lineaire relatie tussen toegediende dosis en de perilymfespiegels, hetgeen niet wijst op het bestaan van een toxische drempel.

Door Strauss et al. (1977) en Toyoda et al. (1978) werd geen

Tabel I: overzicht van de "maximum concentratie tijden" en de "halfwaarde tijden" in serum en en perilymfe van de cavia, gemeten door diverse onderzoekers.

Naam	stof	T _{max} serum	T _{1/2} serum	T _{max} perilymfe	T _{1/2} perilymfe
Stupp et al., 1965, 1973	Kana Kana	30 min. -	85 min. 80 min.	1 uur 1-2 uur *	> 10 uur 15 uur
Federspil et al., 1977	Genta Tobra Amika	60 min.* 60 min.* 60 min.*	60 min. 60 min. 60 min.	2 uur * 2 uur * 2-5 uur *	11 uur 11 uur 10 uur *
Toyoda et al., 1978	Kana	60 min.	60 min.*	6 uur	> 12 uur *

* waarde, die in het desbetreffende artikel niet vermeld wordt, maar die afgelezen is uit een figuur van het concentratie-tijdsverloop in het artikel.

lineair verband tussen toegediende dosis en perilymfespiegels gemeten.

Uit een vergelijkend onderzoek door Stupp et al. (1973) met isomolaire doses van diverse aminoglycosiden bleek dat de concentratie in het binnenoor hoger was naarmate de stof toxischer was. De gevonden volgorde in afnemende perilymfecentratie was: neomycine, gentamicine, kanamycine en streptomycine. Deze volgorde is dezelfde als die, gevonden bij concentraties in de niercortex (zie pagina 13). Wel dienen we hier rekening te houden met het feit dat de therapeutische doses van de aminoglycosiden bij de mens onderling sterk verschillen, zodat voor de rangorde in de praktijk een omrekeningsfactor op basis van dosering gebruikt zou moeten worden.

In tabel I wordt een overzicht gegeven van de "maximum concentratie tijden" en "halfwaardetijden" in serum en perilymfe van de cavia die door diverse onderzoekers gemeten werden.

I.2 Ototoxiciteit en vestibulotoxiciteit van gentamicine

Door de verwantschap van gentamicine met streptomycine, neomycine en kanamycine werd reeds voor de toepassing ervan in de kliniek een ototoxische, vestibulotoxische en nefrotoxische bijwerking vermoed. Black et al. (1963) toonden door histologisch onderzoek aan dat bij ratten en honden tubulusnecrose kan ontstaan na toediening van hoge doses gentamicine. Bij katten en honden namen zij ataxie waar, eveneens na hoge doses gentamicine.

I.2.1 Klinische bevindingen

Beschrijving van individuele gevallen

Aanvankelijk werd alleen melding gemaakt van individuele gevallen van beschadiging van het gehoor- en evenwichtsorgaan door gentamicine. Jao en Jackson (1963, 1964), Sweedler et al. (1963) en Bulger et al. (1963) namen in een aantal gevallen evenwichtsstoornissen waar. Al deze patiënten hadden een ernstige nierinsufficiëntie of hadden een hoge totaal-

dosis ontvangen. De symptomen, die meestal in de tweede week van de therapie tot twee weken na het staken van de behandeling ontstonden, varieerden van een acuut, Menière-achtig syndroom tot lichte duizeligheid of oorsuizen.

Brayton en Louria (1964) beschreven een patiënt, die behalve evenwichtsstoornissen ook een tijdelijk gehoorverlies had. Stephens (1968) beschreef een patiënt met chronische nierinsufficiëntie, bij wie toename van een reeds bestaand gehoorverlies - door streptomycine veroorzaakt - werd gemeten na gentamicinetherapie.

Door Pirsig en Rollin (1969) werd bij een 27-jarige patiënt met anurie acute doofheid waargenomen nadat gedurende 16 dagen 20 mg gentamicine per dag was toegediend. Vijf dagen na het beëindigen van de therapie werd door de omgeving van de patiënt gehoorverlies opgemerkt. Bij audiometrie, 11 dagen na de therapie, werd een matige slechthorendheid gevonden. Het gehoorverlies bleek snel progressief te zijn: 18 dagen na de behandeling was totale doofheid ontstaan. Opmerkelijk was dat beide evenwichtsorganen normaal prikkelbaar waren.

Door Brun et al. (1970) werd bilateraal gehoorverlies gemeten bij een patiënt tijdens een eerste kuur met gentamicine, gedurende een tweede kuur bleef dit verlies constant.

Systematische studies

Door een aantal onderzoekers (Waisbren, 1969; Cox, 1969; Federspil, 1970; Jackson et al., 1971; Banck et al., 1973; Nordström et al., 1973; Tjernström et al., 1973; Winkel et al., 1978) werden systematische studies verricht naar de toxiciteit van gentamicine. Tabel II geeft een overzicht van de resultaten van deze studies.

Door Waisbren (1969) werd de toxiciteit van gentamicine nagegaan bij 181 patiënten. Bij vier patiënten werden evenwichtsstoornissen gevonden die vermoedelijk berustten op gentamicine-intoxicatie. Bij drie van hen traden irreversibele evenwichtsstoornissen op, terwijl het gehoor niet verminderde. Bij de vierde patiënt verdwenen de klachten over duizeligheid na toediening van pyridoxine (50 mg i.m., 3 x per dag). Alle

Tabel II: overzicht van het aantal patiënten met een beschadiging van het evenwicht en/of gehoor, waargenomen in negen systematische studies. De tabel laat zeer uiteenlopende percentages van beschadiging zien. Met uitzondering van het onderzoek van Winkel et al. (1978) werden in deze studies meer beschadigingen van het evenwichtsoorgaan dan van het gehoororgaan gevonden.

Onderzoeker	totaal aantal patiënten	aantal met beschadiging	alleen gehoor	evenwicht + gehoor	alleen evenwicht
Waisbren (1969)	181	4 (2,2 %)	-	-	4
Cox (1969)	58	3 (5,2 %)	-	1	2
Federspil (1970)	209	6 (2,9 %)	1	1	4
Jackson et al. (1971)	1484	42 (2,8 %)	7	8	29
	44*	44			
Banck et al. (1973)	35	7 (20 %)	-	1	6
Nordström et al. (1973)	34	6 (17,6 %)	-	-	6
Tjernström et al. (1973)	45	7 (15,6 %)	-	-	7
Winkel et al. (1978)	20	10 (50 %)	7	2	1

* Betreft uitsluitend patiënten met een beschadiging. Van deze patiënten waren 42 afkomstig uit de studie bij 1484 patiënten

vier patiënten werden wegens pyelonefritis met gentamicine behandeld.

Door Cox (1969) werden gehoor- en evenwichtsstoornissen gevonden bij drie patiënten uit een groep van 58 met urine-weginfecties. Alle drie patiënten klaagden over duizeligheid, bij één trad bovendien gehoorverlies op. Bij één patiënt bleek de calorische test gestoord, maar dit effect was reversibel evenals de klachten, die bij alle drie binnen één tot drie weken na de therapie verdwenen. De serumconcentraties bedroegen 20-40 µg/ml op het moment dat klachten ontstonden.

Federspil (1970) deed onderzoek naar oto- en vestibulotoxiciteit bij 209 patiënten. Bij zes patiënten bestond verdenking op een beschadiging: vier maal werd over duizeligheid, één maal over oorsuizen en één maal over oorsuizen en gehoorverlies geklaagd. In twee gevallen werden deze symptomen zeer waarschijnlijk door gentamicine veroorzaakt, terwijl bij de vier andere gevallen een andere oorzaak mogelijk was. Bij de eerste patiënt, die in 53 dagen 7440 mg gentamicine kreeg toegediend, werd een verminderde prikkelbaarheid van beide labyrinthen gevonden. De tweede patiënt ontving in 18 uur vier maal 0,8 mg gentamicine per kg lichaamsgewicht terwijl de nierfunctie tijdelijk verminderd was. De patiënt klaagde over oorsuizen en gehoorverlies. Drie dagen later waren deze klachten verdwenen en werden bij gehoor- en evenwichtsonderzoek geen afwijkingen gevonden.

Jackson en Arcieri (1971) verrichtten onderzoek naar het optreden van gehoor- en evenwichtsstoornissen bij 1484 patiënten die in de periode 1966-1969 met gentamicine behandeld waren. In 42 gevallen (2,8%) werd een beschadiging geconstateerd. Door de auteurs wordt echter niet vermeld welk criterium gehanteerd werd. Vanaf 1962 tot 1969 werden door deze auteurs in totaal 44 gevallen van gehoor- en/of evenwichtsstoornissen waargenomen. Bij 29 patiënten was de beschadiging beperkt tot het evenwichtsoorgaan, bij zeven patiënten werd alleen gehoorverlies gemeten, terwijl bij acht patiënten

zowel het evenwichts- als gehoororgaan aangetast waren (tabel II). Bij meer dan de helft van de patiënten met evenwichtsstoornissen bleken de symptomen van tijdelijke aard te zijn; in 15 gevallen trad geen herstel op. Bij patiënten met een gehoorlesie bleef het verlies bij ongeveer de helft van de gevallen beperkt tot de hoge frequenties. Bij de overige was sprake van een ernstig verlies. Doofheid was zeldzaam en kwam alleen voor bij personen die gedialyseerd werden wegens ernstige nierinsufficiëntie en personen die behandeld waren met andere ototoxische en vestibulotoxische middelen.

Om de risicofactoren voor het optreden van gehoor- en/of evenwichtsstoornissen door gentamicine te kunnen vaststellen werd de groep van 44 patiënten met een lesie vergeleken met 843 patiënten zonder lesie uit de groep van 1484 patiënten. Als belangrijke factoren voor het optreden van gehoor- en evenwichtsstoornissen vonden Jackson en Arcieri (1971) (zie ook tabel III):

1. *nierinsufficiëntie*: bij twee-derde van de patiënten met een gentamicinelesie bleek de nierfunctie gestoord te zijn, terwijl bij de patiënten zonder beschadiging in een-derde van de gevallen een nierfunctiestoornis aanwezig was.
2. *hoge dagdosis*: bij patiënten met een normale nierfunctie werd een beschadiging alleen gezien bij een excessief hoge dagdosis. De toxiciteit is, volgens deze onderzoekers, afhankelijk van de hoogte van de antibioticumconcentratie in het bloed. De kritische serumspiegel is niet bekend, maar de beschadiging werd vooral gezien bij patiënten met een serumconcentratie boven 12 µg/ml. De totaaldosis en de duur van de therapie bleken in dit onderzoek geen belangrijke factoren voor het optreden van gehoor- en/of evenwichtsstoornissen.
3. *behandeling met ototoxische middelen in het verleden*: eerdere therapie met ototoxische antibiotica bleek van belang doch alleen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Door Banck et al. (1973) werd een retrospectief onderzoek gedaan bij 35 patiënten. Het doel van de studie was eventueel

de risicofactoren te kunnen aanwijzen. Bij zeven patiënten (20%) bleek het elektronystagmogram (ENG) afwijkend te zijn. Zes patiënten klaagden over duizeligheid tijdens de therapie, de zevende patiënt had geen subjectieve symptomen van beschadiging van het evenwichtsorgaan. Bij alle zeven patiënten werd een afwijkend audiogram gevonden, maar slechts één patiënt had tijdens de gentamicinetherapie gehoorverlies opgemerkt. Na 6-12 maanden werd in één geval een verbetering van het ENG gemeten. Na één jaar waren echter bij zes patiënten de klachten verminderd, doch bij elektronystagmografie bleken de afwijkingen niet afgenomen. Uit dit onderzoek kwamen de volgende mogelijke risicofactoren naar voren (zie ook tabel III):

1. *behandeling met ototoxische middelen in het verleden*: aan drie van de zeven patiënten met symptomen was in het verleden een ototoxisch antibioticum toegediend, terwijl dit bij twee van de 28 patiënten zonder lesie het geval was.
2. *nierinsufficiëntie*: bij vier van de zeven patiënten met een lesie bleek de nierfunctie gestoord te zijn. Van de patiënten zonder lesie hadden 10 een gestoorde nierfunctie. De nierfunctie werd gestoord genoemd indien de serumkreatinineconcentratie groter dan 1,2 mg/100 ml bedroeg of indien de gentamicinespiegel op het tijdstip vlak voor de volgende toediening hoger dan 1,5 µg/ml was. Er werden nooit serumspiegels hoger dan 10 µg/ml gemeten.

Verder bleek uit dit onderzoek dat de individuele gevoeligheid van de patiënt een belangrijke faktor is voor het al of niet optreden van een toxische beschadiging.

Door dezelfde groep onderzoekers werd een prospectieve studie opgezet die ten doel had een aantal risicofactoren te evalueren (Nordström et al., 1973). Van 34 patiënten, bij wie tijdens en na de gentamicinetherapie audiometrisch en elektronystagmografisch onderzoek werd verricht, werd in zes gevallen (18%) een afwijkend ENG gevonden na de therapie. Bij drie patiënten (10%) was deze afwijking vrijwel zeker te wijten aan gentamicinotoxiciteit. Alle drie patiënten klaagden over duizeligheid. Bij de andere drie patiënten waren

geen subjectieve symptomen aanwezig. Geen enkele keer werd gehoorverlies gemeten.

De risicofactoren die uit deze prospectieve studie naar voren komen zijn:

1. *nierinsufficiëntie*: de gemiddelde serumconcentratie van gentamicine vlak voor de volgende toediening en de gemiddelde hoogste serumkreatiniewaarde bleken significant groter voor de patiënten met een abnormaal ENG dan voor de patiënten met een normaal ENG (gentamicineconcentratie: 3,0 tegen 1,5 µg/ml; serumkreatiniewaarde 2,4 tegen 1,5 mg/100 ml). Op grond hiervan concluderen de auteurs dat de kans op gehoor- en evenwichtsstoornissen groter is in geval van nierinsufficiëntie. Vier van de 16 patiënten met nierinsufficiëntie hadden een abnormaal ENG, terwijl dit voor twee van de 18 patiënten met een normale nierfunctie het geval was.

2. *duur van de therapie*: de gemiddelde duur van de therapie was significant langer ($p < 0,01$) in de groep met een lesie dan in de groep zonder lesie (20 respectievelijk 12 dagen).

Andere factoren, zoals eerdere toediening van ototoxische antibiotica, dagdosis, totaaldosis en leeftijd boven 50 jaar bleken niet statistisch significant (tabel III).

Deze resultaten zijn deels in tegenspraak met de bevindingen van Jackson en Arcieri (1971), die vonden dat de duur van de therapie géén relevante faktor was voor het optreden van gehoor- en/of evenwichtsstoornissen, terwijl de dagdosis wel van belang was.

Door Tjernström et al. (1973) werd een prospectief onderzoek beschreven bij 45 patiënten. Deze groep patiënten was samengesteld uit de 34 patiënten van het prospectief onderzoek van Nordström et al. (1973) en 11 patiënten die van elders afkomstig waren. Bij zeven van de 45 patiënten werd een pathologisch ENG gevonden. Vier patiënten hadden klachten over duizeligheid, bij drie patiënten waren geen subjectieve symptomen aanwezig. In geen geval was gehoorverlies opgetreden.

Uit het onderzoek kwamen de volgende risicofactoren naar voren:

1. *nierinsufficiëntie*: bij vijf van de zeven patiënten met een lesie was de nierfunctie insufficiënt (dat wil zeggen: serumkreatiniewaarde $> 1,2$ mg/100 ml) tegen 14 van de 38 patiënten zonder lesie.

Er werden nooit gentamicinespiegels hoger dan 10 µg/ml gemeten.

2. *reeds bestaand perceptie-verlies*: zes patiënten met evenwichtsstoornissen hadden een aanzienlijk gehoorverlies voor de therapie. Het gehoor bleek na de therapie in geen van de gevallen verder achteruit gegaan te zijn. Het gehoorverlies voor de therapie zou in deze gevallen predisponerend zijn voor het ontstaan van een vestibulaire lesie.

3. *behandeling met ototoxische middelen in het verleden*: aan drie patiënten met een lesie was eerder een ototoxische stof toegediend, tegen zeven van de 38 patiënten zonder lesie.

4. *leeftijd boven 50 jaar*: alle patiënten met een lesie waren ouder dan 50 jaar. Van de patiënten zonder beschadiging waren 30 ouder dan 50 jaar.

De hoogte van de dagdosis en de totaaldosis bleken in dit onderzoek geen significante factoren.

In tabel III wordt een overzicht gegeven van de risicofactoren die in boven besproken onderzoeken vermeld zijn. Nierinsufficiëntie blijkt in alle onderzoeken een belangrijke faktor, eerdere toediening van ototoxische middelen lijkt eveneens een rol te kunnen spelen. Over de invloed van andere factoren bestaat geen eensgezindheid.

Na het beëindigen van ons onderzoek verscheen van de hand van Winkel et al. (1978) een verslag van een prospectief onderzoek naar de bijwerkingen van gentamicine op gehoor- en evenwichtsorgaan bij 20 patiënten. Door middel van audiometrisch en vestibulair onderzoek werden gehoor- en evenwichtsfunctie bij deze patiënten onderzocht. Bij tien patiënten werden verschijnselen van toxiciteit, voornamelijk van cochleaire aard, waargenomen, welke bij vier volledig reversibel waren. Bij vier patiënten was de lesie eenzijdig. Dit hoge percentage toxiciteit in vergelijking met de 1-2%

Tabel III: overzicht van factoren die volgens tenminste één van vier studies een verhoogde kans op oto- en vestibulotoxiciteit geven. (+: statistisch significante factor, -: statistisch niet significante factor).

risicofactor	Jackson et al. (1971)	Banck et al. (1973)	Nordström et al. (1973)	Tjernström et al. (1973)
nierinsufficiëntie	+	+	+	+
eerder ototoxische stof	+	+	-	+
dagdosis	+		-	-
duur	-		+	-
reeds bestaand verlies				+
leeftijd > 50 jaar	-		-	+

bij andere studies (zie boven) wordt door de auteurs toegeschreven aan de slechte conditie van de patiënten en aan het feit dat de meeste gevallen van beschadiging zonder klachten verlopen. In dit onderzoek had slechts één patiënt klachten over gehoorverlies en duizeligheid. Uit deze studie bleek verder dat lage serumspiegels ($< 2 \mu\text{g/ml}$ vlak voor de volgende toediening) de mogelijkheid van oto- en vestibulotoxiciteit niet uitsluiten.

I.2.2 Histologische bevindingen

De meeste gegevens over de histologische (en elektrofysiologische) aspecten van beschadiging van gehoor- en evenwichtsorgaan door gentamicine of een ander aminoglycoside zijn verkregen aan de hand van dierexperimenten. Meestal werd de cavia als proefdier gebruikt, hetgeen vergelijking van de resultaten van verschillende onderzoekers mogelijk maakt.

In deze paragraaf worden de histologische bevindingen in de cochlea, de cristae en maculae, en het centraal auditief systeem besproken.

Cochlea

Door vele onderzoekers is in de afgelopen jaren de beschadiging van de cochlea door gentamicine bestudeerd (Lundquist et al., 1967; Wersäll et al., 1969, 1973; Brummett et al., 1972; Federspil, 1972, 1973; Ylikoski et al., 1973, 1974; Bernard et al., 1976; Darrouzet et al., 1976; Federspil et al., 1977). Hierbij bleek dat, evenals dit bij toediening van andere aminoglycosiden het geval is, door gentamicine in de eerste plaats de eerste rij buitenste haarcellen in de basale winding beschadigd wordt. Vervolgens treedt progressie op in apicale richting en naar de tweede en derde rij. De binnenste haarcellen blijven lange tijd intact, zelfs in tamelijk ernstig gedegenerende gebieden. Ook voor de binnenste haarcellen verloopt het beschadigingspatroon van basaal naar apicaal.

Kohonen (1965) daarentegen bemerkte dat na toediening van neomycine, kanamycine en framycetine de beschadiging van de

binnenste haarcellen in de apex begon van waaruit progressie optrad naar basaal. Opmerkelijk is het grote verschil tussen het lichtmikroskopische en het elektronenmikroskopische beeld: onder de lichtmikroskoop als "normaal" geregistreeerde cellen bleken onder de elektronenmikroskoop beginnende degeneratieve veranderingen te vertonen. Deze veranderingen bestonden uit een toename van het aantal donkere lichaampjes onder de cuticula (dit bleken gedegenerieerde mitochondriën en lysosomen te zijn), daling van het aantal ribosomen, oedeem van het cytoplasma, destructie van de gefenestreerde membranen en vacuolisatie langs de celwanden en het verschijnen van vesiculaire granula in het cytoplasma. Tenslotte barstte de cel en werd de ruimte die daardoor ontstond opgevuld door steuncellen. In tegenstelling tot wat in de haarcellen van de cristae en maculae werd gevonden, bleven in het orgaan van Corti de haren en cuticula van de haarcellen lange tijd normaal.

Darrouzet et al. (1976), die cavia's inspoten met kanamycine, gentamicine of tobramycine, vonden bij elektronenmikroskopisch onderzoek van de cochlea geen degeneratie van mitochondriën. De osmiofiele granula bleken in alle gevallen lysosomen te zijn. Zij schrijven dit verschil in bevindingen toe aan een andere fixatiemethode waardoor de mitochondriën beter geconserveerd worden. Als eerste beschadigingsverschijnselen van de haarcel vonden zij toename van het Golgi-apparaat en van het aantal lysosomen in de apex van de cel. Door aantasting van de proteïne-synthese zouden inadequate eiwitten ontstaan die door het Golgi-apparaat door de vorming van lysosomen opgeruimd worden.

Door Theopold (1977b) werden veranderingen van mitochondriën als eerste tekenen van degeneratie van het orgaan van Corti beschreven.

Cristae en maculae

Uit diverse onderzoeken naar de beschadiging van de cristae en maculae door gentamicine (Wersäll et al., 1969, 1971, 1973; Watanuki et al., 1972; Federspil et al., 1977) is gebleken, dat de cristae gevoeliger zijn dan de maculae

en dat de macula utriculi eerder wordt aangetast dan de macula sacculi. Zowel van de crista als van de macula is het centrum kwetsbaarder dan de randen. De type I cellen worden eerder beschadigd dan de type II cellen en van deze laatste zijn de cellen met een kleiner vrij oppervlak het minst gevoelig voor de schadelijke invloed van gentamicine. De eerste veranderingen in de haarcel onder de elektronenmikroskoop bestaan uit een daling van het aantal ribosomen en degeneratie van mitochondriën en lysosomen. Een belangrijk teken van degeneratie van de vestibulaire haarcel is het optreden van fusie van naburige haren van een haarbundel. De veronderstelling is dat de veranderingen van de celmembraan, waardoor haarfusie ontstaat, het gevolg zijn van een directe incorporatie van het antibioticum in de celmembraan.

Papilla basilaris

Bagger-Sjöbäck en Wersäll (1976, 1978) bestudeerden de toxische werking van gentamicine op de papilla basilaris (gehoororgaan) van hagedissen, behorend tot het species *Calotes Versicolor*. De ventrale (apicale) type A cellen bleken minder gevoelig dan de B-cel populatie in het dorsale (basale) deel van de papilla. De belangrijkste veranderingen van de haarcellen waren haarfusie en degeneratie van mitochondriën. Opvallend was het verschil in mate van degeneratie tussen de individuele haarcellen van eenzelfde preparaat, en tussen de individuele mitochondriën van een zelfde haarcel.

Door Jarlstedt en Bagger-Sjöbäck (1977) werd bij dezelfde diersoort gevonden dat na kortdurende gentamicinetoediening het RNA-gehalte in de haarcellen daalde met 30-50%. Duidelijke ultrastructurele veranderingen werden vlak na de toediening niet waargenomen, maar waren drie weken later wel zichtbaar. De hoeveelheid RNA was drie weken na de toediening niet verder afgenomen.

Deze bevindingen onderstrepen de opvatting dat biochemische veranderingen aan morfologische veranderingen vooraf gaan.

Afwezigheid van morfologisch zichtbare degeneratie wil niet zeggen dat de cel niet aangetast is. Wanneer wordt aangenomen dat het antibioticum een direkte werking uitoefent op de plasmamembraan, kan men veronderstellen dat de stof door secundaire lekkage de cel binnendringt en daar de ribonucleïnezuren aantast.

Centraal auditief systeem

Over het beschadigingspatroon van diverse aminoglycosiden in het orgaan van Corti en de maculae en cristae bestaan tegenwoordig algemeen aanvaarde opvattingen (zie blz 25 en volgende). Over de beschadiging van neurale elementen is de discussie geenszins gesloten. Sommige auteurs zijn van mening dat aminoglycosiden direkt aangrijpen op de hoger gelegen gehoorcentra en met name op de nucleus cochlearis (Beck et al., 1962; Theopold, 1976, 1977a, 1977b). Resultaten van andere onderzoekers pleiten voor een indirecte beschadiging, namelijk als gevolg van degeneratie van het orgaan van Corti (Lundquist et al., 1967; Wersäll et al., 1973; Ylikoski et al., 1974; Galasinska et al., 1975; Terayama et al., 1977). In de nu volgende paragraaf worden de resultaten van de experimenten van de hier vermelde auteurs beschreven.

a. direkte werking

Bij de volgende onderzoekingen werden resultaten verkregen die doen vermoeden dat sprake is van een centraal aangrijpingspunt.

Door Beck en Krahle (1962) werd een direkte beschadiging van de nucleus cochlearis dorsalis door kanamycine beschreven bij de cavia. De lesie, die zich uitte in hyperchromatose, pyknose, plasma-vacuoles en celdood, was perifeer het ernstigst en nam centraal naar de cortex af.

In experimenten van Theopold (1976, 1977a, 1977b) werden het orgaan van Corti en de nucleus cochlearis van de cavia na toediening van gentamicine, tobramycine en amikacine bestudeerd met behulp van de scanning- en transmissie-elektronenmikroskoop. In de nucleus cochlearis werd degeneratie van mitochondriën gezien, die zich uitte in de vorming van la-

mellen en verdwijning van de cristae en buitenste membranen. De gedegenererde mitochondriën werden voornamelijk in zenuwuiteinden aangetroffen, maar ook in neuronen van de tweede orde en in myeliniseerde axonen. In de neuronen van de tweede orde was het Golgi apparaat vaak sterk verwijd. Bij een sterkere degeneratieve reactie werd in het posterieure deel van de nucleus cochlearis anterior en de nucleus cochlearis dorsalis een breuk van de axosomatische synaps waargenomen. Vrije postsynaptische membranen werden óf in het betreffende neuron door instulping gefagocyteerd óf opnieuw bezet door intacte zenuwuiteinden. Deze processen traden op voordat de sterkere gliareactie werd gezien. De destructie van het orgaan van Corti zou volgens Theopold toegeschreven kunnen worden aan een direkte membraanbeschadiging en toxische blokkering van de oxydatieve mitochondriënenzymen. De degeneratieve processen in de nucleus cochlearis zijn, vergeleken met die in het orgaan van Corti, minder ernstig en zouden terug te voeren zijn op de kortstondig hoge bloedspiegel die na iedere injectie optreedt. Degeneratieve beschadiging van de hoorkernen na gentamicine-, tobramycine- en amikacinetoediening is, volgens deze onderzoeker, primair en dosisafhankelijk.

b. indirecte werking

De resultaten verkregen bij de volgende experimenten pleiten meer voor een indirecte werking op neurale elementen, dat wil zeggen secundair aan beschadiging van het orgaan van Corti. Van de hand van Ylikoski et al. verscheen in 1974 een uitgebreide publicatie over de degeneratie van neurale elementen in de cochlea van de cavia na beschadiging van het orgaan van Corti door gentamicine, kanamycine en neomycine. De eerste degeneratieve veranderingen werden gewoonlijk in de haarcellen gezien. Wanneer alleen de buitenste haarcellen geheel of gedeeltelijk vernield waren, werden geen afwijkingen gevonden in de lamina spiralis ossea en het ganglion spirale. Waren daarentegen zowel de buitenste als de binnenste haarcellen aangetast, dan was het aantal zenuwcellen in de lamina spiralis ossea en het aantal spirale ganglioncellen aanzien-

lijk verminderd, mits de overlevingstijd lang genoeg geduurd had om progressie van de beschadiging te laten plaatsvinden. Het aantal gemyeliniseerde vezels in de intraganglionaire spirale bundel was vaak gereduceerd in ernstig beschadigde cochlea's, hetgeen zou betekenen dat enkele efferente gemyeliniseerde zenuwvezels degenereren nadat het eindorgaan is aangetast. Het intact blijven van de tunnel-kruisende vezels leek afhankelijk te zijn van de toestand van de steuncellen. In de apex werd vaak een normaal percentage gemyeliniseerde vezels in het orgaan van Corti gevonden, ook al waren alle binnenste haarcellen en de helft van de buitenste haarcellen verdwenen. Ultrastructurele tekenen van degeneratie van de lamina spiralis ossea en het spirale ganglion bestonden uit een toename van het aantal en de grootte van multivesiculaire en gepigmenteerde lichaampjes, uitzetting van Golgi vacuoles, zwelling van mitochondriën en van de cisternae van het endoplasmatisch reticulum. Vroege degeneratieve veranderingen in de myelineschede van axonen werden gekenmerkt door toegenomen vacuolisatie en soms donker worden van het axoplasma, de verschijning van diverse insluitlichaampjes in het axoplasma en de vorming van myelinefiguren. In latere stadia was de myelineschede vaak gecollabeerd en was de hoeveelheid axoplasma aanzienlijk verminderd.

Galasinska et al. (1975), die karyometrisch onderzoek verrichtten bij met kanamycine behandelde cavia's vonden geen veranderingen in dat deel van de nucleus ventralis waarop de basale winding projekteert, terwijl perifeer wel een beschadiging was opgetreden, die door meting van de actie-potentiaal en de cochleaire microfonie werd bevestigd. De late centrale morfologische veranderingen, die in de literatuur worden beschreven, beschouwen deze auteurs als secundair, namelijk als gevolg van beschadiging van het perifere gehoororgaan.

In een recent onderzoek door Terayama et al. (1977) werd het orgaan van Corti vernield door perfusie van de perilymfe met 20% streptomycine-oplossing, waarna ultrastructurele veranderingen van de zenuwvezels in het orgaan werden bestudeerd. Na een latente periode van vier dagen begonnen de meeste ze-

nauwvezels te degenereren. Enkele vezels bleven over, werden reactief groter en ontwikkelden zich later tot gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde vezels doordat ze ingesloten werden door Schwannse cellen die het orgaan van Corti via de habenula perforata binnendrongen. De overgebleven vezels regeneereerden, vertakten zich en werden rijp, maar na 60 dagen atrofieerden ze en verdwenen langzamerhand. De geregeneerde vezels waren voornamelijk gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde efferenten. Retrograde degeneratie vond zowel in afferente als in efferente vezels plaats. Bij perfusie met 2% streptomycine oplossing of Ringer's oplossing, waarna de beschadiging van het orgaan van Corti veel geringer was, trad geen invasie van Schwannse cellen op.

Behalve histologische onderzoeken worden in de literatuur ook biochemische en elektrofysiologische experimenten beschreven waarbij de mogelijkheid van een centraal aangrijppingspunt onderzocht werd. Deze experimenten worden in de paragraaf over biochemische bevindingen (I.2.3) en de paragraaf over elektrofysiologische bevindingen (I.2.4) besproken.

I.2.3 Biochemische bevindingen

Door de volgende auteurs werden biochemische experimenten verricht om de toxische werking van aminoglycosiden te onderzoeken.

Stupp et al. (1965, 1973) zoeken de oorzaak van de gehoorbeschadiging door aminoglycosiden in de specifieke stapeling van deze stoffen in de peri- en endolymfe. De toxiciteit kan verklaard worden door de langdurige aanwezigheid van hoge concentraties van deze antibiotika in de binnenoorvloeistoffen. Volgens deze auteurs ligt het primaire aangrijppingspunt waarschijnlijk perifeer en niet centraal.

Door Federspil et al. (1977) werd een duidelijke retentie van gentamicine, tobramicine en amikacine gemeten in de peri- en endolymfe van de cavia, terwijl in de cerebrospinale vloeistof en in oogcompartimenten geen retentie optrad. Er bestond een lineaire relatie tussen perilymfeconcentratie en toege-

diende dosis (zie blz 14). Tussen peri- en endolymfe bestond geen verschil in aminoglycosideconcentratie. Volgens deze onderzoekers is de absorptie en retentie van aminoglycosiden in de binnenoorvloeistoffen een van de meest waarschijnlijke verklaringen voor de schadelijke werking ervan op het gehoor. De experimenten van Jarlstedt en Bagger-Sjöbäck (1977), waarbij een gelijktijdige afname van het RNA-gehalte in de haarcel en ganglioncel direkt na de toediening werd gevonden, pleiten meer voor een direkte inwerking van gentamicine op de ganglioncel dan voor een secundaire beschadiging ervan ten gevolge van een haarcellesie.

1.2.4 Elektrofysiologische bevindingen

Bij beschadiging door een aminoglycoside kunnen door middel van elektrofysiologisch onderzoek abnormale responses van de cochlea en de gehoorzenuw worden afgeleid (Farkashidy et al., 1963; Hawkins et al., 1967; Aran et al., 1975). Deze veranderingen bestaan uit verhoging van de drempel, afname van de amplitude van de cochleaire microfonie en de samengestelde actiepotentiaal en toename van de latentie van de actiepotentiaal.

Aran en Darrouzet (1975) onderscheidden aan het beschadigingsproces drie fasen:

1. een acute fase (8-10 dagen) waarin een snelle verandering van de responses optreedt,
2. een herstel fase (ongeveer 2 maanden) waarin gedeeltelijk herstel plaats vindt,
3. een langzame fase (ongeveer 5 maanden) waarin de responses verder afnemen.

Door Kiang et al. (1970) werd onderzoek verricht naar de invloed van kanamycine op de afzonderlijke zenuwvezel van de gehoorzenuw van de kat. Bij een aantal vezels bleek de spontane activiteit te zijn verminderd of te zijn verdwenen. De auteurs verbinden hieraan de veronderstelling dat oorsuizen - een verschijnsel dat vaak optreedt bij aminoglycoside beschadiging - niet veroorzaakt wordt door een overmaat aan of afwezigheid van activiteit van de zenuwvezels, maar door een

groot verschil in activiteit tussen naburige vezels. Een tweede verschijnsel dat door deze onderzoekers werd waargenomen was verandering van de tuning-curve van een aantal vezels. Normaliter heeft iedere vezel zijn grootste gevoeligheid bij een bepaalde frequentie, de karakteristieke frequentie genaamd. Na kanamycine toediening werden abnormaal hoge drempels gemeten bij de karakteristieke frequentie, terwijl de gevoeligheid voor lage frequenties niet veranderd was. Dit heeft tot gevolg dat bij hoge geluidsdruk een geringe toename van de intensiteit een sterke vermeerdering van het aantal reagerende vezels en daarmee een sterke toename van de luidheid teweegbrengt. Volgens deze auteurs berust regressie op dit verlies aan frequentieselectiviteit.

Bij onderzoek met gentamicine (Stange et al., 1966; Soda et al., 1968; Stange, 1970; Beck, 1971) werden door middel van elektrodes in de auditieve cortex en op het ronde venster de cortex-potentiaal, de actiepotentiaal van de n. cochlearis en de cochleaire microfonie afgeleid. Na toediening van lage doses gentamicine werd een afname gemeten van de cortex-potentiaal en een toename van de actiepotentiaal. In deze dosering zou gentamicine centraal sterk aangrijpen, terwijl de cochlea licht beschadigd wordt. De toename van de actiepotentiaal wordt toegeschreven aan het wegvallen van de efferente remming. Na hoge doses was de actiepotentiaal verminderd ten gevolge van haarcelbeschadiging. Door deze resultaten wordt de hypothese van een centraal aangrijpingspunt versterkt. Door Kroese (1979) werd de invloed van enkele aminoglycoside-antibiotica (dihydrostreptomycine, streptomycine, gentamicine en kanamycine) op het functioneren van het zijlijnorgaan van de Afrikaanse klauwpad (*Xenopus laevis*) onderzocht. Hiertoe werd een preparaat van dit orgaan gedurende 15 minuten blootgesteld aan een Ringer oplossing waaraan een bepaalde hoeveelheid van het antibioticum was toegevoegd. Lage concentraties van de stof bleken een tweeledig effect te hebben op de zintuighaarcellen. Enerzijds verhogen ze de spontane activiteit, waarschijnlijk door een direkt effect op de celmembraan; anderzijds veroorzaken ze een afname van de gevoeligheid voor stimulatie. Alle effecten van dihydrostreptomycine en strep-

tomycine waren reversibel voor concentraties tot 25 µg/ml. Voor gentamicine en kanamycine lag deze grens twee respectievelijk vijf maal zo hoog.

1.3 Nefrotoxiciteit van gentamicine

Klinische rapporten over nefrotoxiciteit zijn schaars. Door Falco et al. (1969) werden de gegevens van 285 patiënten over het ureumgehalte in het bloed gebruikt als aanwijzing voor nefrotoxiciteit veroorzaakt door therapie met gentamicine. In 172 gevallen waren ureumspiegels beschikbaar; bij 131 patiënten was vergelijking mogelijk tussen waarden van voor de therapie en waarden tijdens of na de therapie genomen. Bij 63 patiënten bleek geen toename van de ureumconcentratie te zijn opgetreden, bij 68 werd wel een stijging gevonden. Deze toename werd in vier gevallen (3%) geklassificeerd als "waarschijnlijk veroorzaakt door therapie met gentamicine", in 16 als "mogelijk ten gevolge van gentamicinetherapie", terwijl in alle andere gevallen geen verband met de toediening kon worden vastgesteld. Bij zeven van de twintig patiënten met waarschijnlijke of mogelijke gentamicine-nefrotoxiciteit was de stijging reversibel; negen maal trad de toename op bij terminale patiënten; in vier gevallen vond geen follow-up plaats. Er bestond geen duidelijke relatie tussen de totaaldosis en het optreden van nefrotoxiciteit.

In 1971 werden door Wilfert et al. vijf gevallen van nefrotoxiciteit beschreven. Deze behoorden tot een groep van 71 patiënten, die totaal 77 kuren met gentamicine kregen toegediend. Bij 32 kuren werd een toename van het ureumgehalte in het bloed gevonden; bij vijf ervan (vier patiënten) was gentamicinetherapie zeer waarschijnlijk de oorzaak. In alle vijf gevallen duurde de gentamicinekuur meer dan vijf dagen. Na staken van de toediening keerde de ureumspiegel bij allen geleidelijk terug tot de uitgangswaarde. Geen van de patiënten overleed aan acute nierinsufficiëntie door gentamicine. Bij drie patiënten was de ureumconcentratie voor de

therapie licht verhoogd, maar de kreatininewaarde was normaal. Er bestond waarschijnlijk een lichte nierfunctiestoornis bij deze patiënten voor de therapie waardoor de gevoeligheid voor nefrotoxische middelen vergroot werd.

HOOFDSTUK II

GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, EEN KLINISCH-AUDIOMETRISCH PROSPECTIEF ONDERZOEK BIJ 58 PATIËNTEN

II.1. Inleiding

Nadat in de jaren 1970-1971 in het Academisch Ziekenhuis te Leiden (AZL) vier gevallen van gehoorbeschadiging door gentamicine geobserveerd waren, werd in 1972 in samenwerking met de afdeling Infektieziekten besloten patiënten die gentamicine kregen toegediend regelmatig audiometrisch te controleren om zodoende een gehoorbeschadiging zo snel mogelijk op het spoor te komen. Zodra gentamicinetherapie werd ingesteld, werd de patiënt gemeld op de afdeling audiometrie van de afdeling Keel-, Neus-, Oorheelkunde. De audiometrische dienst droeg er zorg voor dat zo spoedig mogelijk na aanmelding van de patiënt een eerste gehooronderzoek werd verricht en dat wekelijkse controle plaatsvond, tot enige tijd nadat de therapie beëindigd was. Op deze wijze werd een prospectief onderzoek opgezet naar de gehoorbeschadiging door gentamicine. In dit hoofdstuk zullen de methoden en resultaten van deze prospectieve studie worden besproken.

In 1975 verscheen van de hand van Huizing en Carrière een korte publicatie over de bevindingen bij 16 patiënten. De bevindingen bij de vier patiënten die de aanleiding vormden tot de prospectieve studie, werden, samen met de bevindingen bij twee patiënten die van elders afkomstig waren, verwerkt in een retrospectief onderzoek (zie hoofdstuk III).

II.2 Doel van het onderzoek en vraagstellingen

Het doel van het prospectieve onderzoek was bestudering van het voorkomen en de aard van de gehoorbeschadiging

door gentamicine. Hierbij werd de nadruk gelegd op de audiometrische aspecten van de gehoorbeschadiging. Met betrekking hiertoe hebben wij ons de volgende vragen gesteld:

1. Hoe vaak heeft gentamicinetherapie een gehoorbeschadiging ten gevolge?
2. Welke zijn de audiometrische kenmerken van een gehoorbeschadiging door gentamicine?
3. Welke zijn de belangrijke risicofactoren voor het optreden van een gehoorbeschadiging door gentamicine?
4. Wat is de waarde van wekelijks audiometrisch onderzoek ter preventie van gehoorverlies door gentamicine?

II.3 Patiënten

In de periode 1972-1976 werden 133 patiënten, die tijdens hun opname in het AZL gentamicine kregen toegediend, aangemeld en onderzocht. Van 58 patiënten (41 mannen en 17 vrouwen) bleken de gegevens bruikbaar voor verdere analyse. De resultaten verkregen bij de overige 75 patiënten waren om één van de volgende redenen hiervoor niet geschikt:

1. de toediening van gentamicine had minder dan vijf dagen geduurd (24 patiënten).
2. de patiënt was tijdens of kort na de gentamicinetherapie overleden (14 patiënten).
3. het eerste audiogram werd gemaakt nadat de patiënt reeds een aanzienlijke hoeveelheid van het antibioticum ontvangen had en was afwijkend (29 patiënten).
4. diverse oorzaken: één patiënt had gelijktijdig veel streptomycine gekregen; bij één patiënt was het eerste audiogram zeer sterk afwijkend; zes patiënten zijn om nog andere redenen niet verder gecontroleerd.

Leeftijd

De gemiddelde leeftijd van de 58 patiënten met bruikbare gegevens was 44 jaar (10-76 jaar).

Diagnose

Elf van deze patiënten leden aan terminale nierinsufficiëntie waarvoor in tien gevallen niertransplantatie werd verricht. Bij drie patiënten was een chronische urineweginfectie aanwezig en één patiënt leed aan een chronische prostatitis. Twaalf patiënten hadden een kwaadaardige ziekte zoals leukemie (5), longcarcinoom (3), larynxcarcinoom (1), M. Hodgkin (1), liposarcoom (1). Chronische luchtweginfecties kwamen bij acht patiënten voor. Vijf patiënten hadden een congenitale hartafwijking waarvoor zij geopereerd werden. Bij vijf patiënten werd een verworven hartafwijking geopereerd. Vijf patiënten waren opgenomen wegens een ongeval. In acht gevallen was een andere aandoening aanwezig (M. Crohn (2), M. Cushing (1), SLE (1), Haemolytische anemie (1), Periarteriitis nodosa (2)).

Indicaties

De indicaties tot gentamicinetherapie waren de volgende:

1. ernstige bronchopneumonie of chronische bronchitis (22 patiënten)
2. sepsis en bakteriaemie (10 patiënten)
3. urineweginfectie (8 patiënten)
4. wondinfectie (6 patiënten)
5. osteomyelitis (5 patiënten)
6. een andere ernstige infectie (13 patiënten) zoals: geïnfecteerde shunt bij nierdialyse patiënt, bacteriële artritis, submandibulair infiltraat, hoge koorts, e.c.i., adnexitis, huidinfiltraat bij M. Hodgkin, mediastinitis, subcutaan absces na hartoperatie, meningitis.

Toediening van andere aminoglycosiden

Een aantal patiënten (17) had vóór de kuur met gentamicine een ander aminoglycoside antibioticum (kanamycine, streptomycine of neomycine) toegediend gekregen. In de meeste gevallen (13) betrof het een kortdurende toediening van gemiddeld vier dagen (één tot zeven dagen) alvorens met de

gentamicinetherapie begonnen werd. Een patiënt ontving gedurende 11 dagen streptomycine en 14 dagen kanamycine vlak vóór de toediening van gentamicine. Twee patiënten kregen tussen twee gentamicinekuren andere aminoglycosiden toegediend: één van hen ontving twee dagen kanamycine en streptomycine, de andere kreeg 17 dagen neomycine per os toegediend. Een andere patiënt kreeg tijdens de gentamicinetherapie zeven maal streptomycine intrathoracaal toegediend.

II.4 Methoden en criteria

II.4.1 Toediening van gentamicine

Gentamicine werd twee of drie maal per dag intraveneus, intramusculair of subcutaan toegediend. Een aantal patiënten met een luchtweginfectie ontving de stof bovendien per spray. Daar deze toedieningswijze heel lage serumconcentraties ten gevolge heeft (Regula et al., 1973) hebben wij bij de berekeningen de per spray toegediende doses buiten beschouwing gelaten. Aan één patiënt werd gentamicine behalve intraveneus ook intrathecaal gegeven. Dialysepatiënten werd de stof in aansluiting aan de dialyse toegediend. De dosering werd aangepast aan lichaamsgewicht en nierfunctie aan de hand van nomogrammen die door de afdeling Infectieziekten waren afgeleid van de studie van Cutler et al. (1972). Bij een normale nierfunctie (klaring > 90 ml/min) werd gemiddeld 3,64 mg/kg/dag (1,40-6,12 mg/kg/dag) gegeven, bij een gestoorde nierfunctie varieerde de dagdosis van 0,21 tot 6,11 mg/kg/dag (gemiddeld 2,69 mg/kg/dag). De gemiddelde duur van de behandeling was 22 dagen (5-133 dagen).

Wanneer het tijdsbestek tussen twee toedieningsperiodes meer dan 14 dagen bedroeg, werden deze als afzonderlijke kuren beschouwd.

II.4.2 Onderzoek van de nierfunctie

Als maat voor de nierfunctie werd de klaring van endogeen

creatinine gebruikt. Regelmatig werden de serumconcentraties van creatinine bepaald. Aan de hand van twee opeenvolgende creatininewaarden, het interval ertussen, leeftijd, geslacht en gewicht van de patiënt kon de vermoedelijke klaring worden berekend met behulp van een computerprogramma dat ons door de werkgroep Klinische Farmacologie (dr. Mattie) ter beschikking werd gesteld. Dit computerprogramma was gelijk aan dat van Mawer (1976) en was gebaseerd op de nomogrammen van Sierbaek-Nielsen et al. (1971).

De nierfunctie van een gehele kuur werd beoordeeld naar de gemiddelde klaring. Indien een patiënt meerdere kuren had ondergaan werd de gemiddelde klaring van alle kuren berekend.

II.4.3 Bepaling van de bloedspiegels van gentamicine

Ten einde de kans op een gehoorbeschadiging zo gering mogelijk te houden moet worden voorkomen dat de bloedspiegels van gentamicine te hoog worden. Daarom is regelmatige bepaling ervan van groot belang. Indien de bloedspiegels te hoog blijken dient het doseringsschema aangepast te worden (Barza et al., 1978; Mattie, 1978).

Bij een aantal van onze patiënten werden de bloedspiegels bepaald. In de eerste jaren dat gentamicinetherapie werd toegepast, was men echter onvoldoende op de hoogte van het belang van de bepaling ervan. Daarom ontbreken gegevens over serumconcentraties van de patiënten die in deze periode met gentamicine werden behandeld.

Mattie (1978) echter, veronderstelt dat het optreden van een gehoorbeschadiging niet zo zeer gerelateerd is aan afzonderlijke hoge spiegels, maar aan het produkt van de gemiddelde concentratie en de tijd gedurende welke het antibioticum werd toegediend of wel het totale oppervlak onder de serumconcentratie-tijd curve.

Dit oppervlak hebben wij voor iedere patiënt bij benadering berekend uit het quotiënt van de totaaldosis gentamicine en de klaring. Immers, uit de definitie van de

klaring volgt dat de hoeveelheid gentamicine die per tijdseenheid uit het lichaam geëlimineerd wordt ($\frac{dG}{dt}$) gelijk is aan het produkt van de klaring (K_g) en de serumconcentratie (S_g):

$$\frac{dG}{dt} = K_g \times S_g \quad (1)$$

Na integreren volgt hieruit:

$$G = K_g \times O_g \quad (2)$$

(waarin G staat voor de totaaldosis en O_g voor het oppervlak).

De klaring van gentamicine is ongeveer gelijk aan de creatinineklaring:

$$K_g = f \times K_k \quad (3)$$

Uit (2) en (3) volgt:

$$G = f \times K_k \times O_g \quad (4)$$

$$O_g = \frac{1}{f} \times \frac{G}{K_k} \quad (5)$$

De creatinineklaring werd voor elke patiënt berekend (II.4.2). Op grond van (5) verwachten we een vergroot oppervlak bij patiënten die een hoge totaaldosis hebben ontvangen bij een normale nierfunctie en bij patiënten die een normale totaaldosis werd toegediend bij een verminderde nierfunctie.

II.4.4 Onderzoek van de gehoorfunctie

Ter bepaling en controle van de gehoorfunctie werd het volgende onderzoek verricht:

1. onderzoek van de klachten
2. toondrempelaudiometrie (lucht- en beengeleiding)

Onderzoek van de klachten

Bij elke meting werd de patiënt gevraagd naar de aanwezigheid van:

- a) oorsuizen en de aard daarvan
- b) subjectieve verslechtering van het gehoor
- c) duizeligheid en de aard daarvan.

Toondrempelaudiometrie

Bij het eerste onderzoek werd van beide oren een toonaudiogram gemaakt, hierna te noemen "beginaudiogram". Vervolgens werd wekelijks een controle-audiogram gemaakt totdat de gentamicinetherapie beëindigd was. Bij de meeste patiënten (49) werd gemiddeld drie weken (0-18 weken) na het staken van de gentamicinetoediening het laatste audiogram gemaakt, in het vervolg aan te duiden met "eindaudiogram". Negen patiënten, van wie aanvankelijk geen eindaudiogram aanwezig was, werden op een later tijdstip (zeven maanden tot twee jaar na de therapie) opgeroepen om alsnog controle van het gehoor te laten plaatsvinden. Bij zeven patiënten bleek het gehoor niet veranderd. Bij twee patiënten was het gehoor verslechterd (voor definitie gehoorverlies zie II.4.5). Deze patiënten hadden in de tussenliggende periode (8 maanden respectievelijk 1 jaar) geen ziekte op KNO-gebied doorgeemaakt en hadden geen andere ototoxische middelen ontvangen. Wanneer de toestand van de patiënt dit toeliet werden de audiogrammen op de afdeling audiometrie van de KNO-afdeling gemaakt (audiometer: Peeters, type AP5). Vaak echter, vooral in het begin van de therapie was de gesteldheid van de patiënt zodanig, dat het onderzoek aan bed moest geschieden met een draagbare audiometer (aanvankelijk werd gebruik gemaakt van een Peekel type D4 audiometer, later werd deze vervangen door een Peeters type AP32 audiometer). Waarschijnlijk als gevolg van de geringere hoeveelheid omgevingslawaaï en mogelijk door het gebruik van een andere audiometer werden bij gehooronderzoek op de afdeling audiometrie, vooral bij lagere frequenties, meestal lagere drempels gemeten dan bij audiometrie aan bed. Daar een gentamicinelesie in eerste

instantie de hoge tonen betreft (hoofdstuk I), werd van dit feit geen nadeel ondervonden. Ook indien de toestand van de patiënt tijdens de therapie aanzienlijk vooruit gegaan was, werd vaak een "verbetering" van het audiogram gevonden. Werd echter, ondanks een verbetering in de toestand van de patiënt, een verslechtering van het gehoor gemeten, dan pleit dit des te sterker voor een gehoorbeschadiging door gentamicine.

Voor beide oren werden de drempels bepaald bij 250, 500, 1000, 2000, 4000 en 8000 Hz. Wanneer de patiënt ernstig ziek was, werden alleen de frequenties 1000 Hz en hoger gemeten. In eerste instantie werd volstaan met het meten van de luchtgeleidingsdrempel, maar bij afwijkingen werd - indien de toestand van de patiënt het toeliet - ook de beengeleidingsdrempel bepaald.

II.4.5 Criteria voor gehoorbeschadiging

De beoordeling of een beschadiging was opgetreden werd gebaseerd op het toonaudiogram. Hiertoe werden de drempels van het eindaudiogram vergeleken met die van het beginaudiogram. Van één patiënte, die ten tijde van het eerste audiogram ernstig ziek was, werd de volgende meting als uitgangswaarde gebruikt, daar deze aanzienlijk (gemiddeld 30 dB) beter was dan de eerste. Bij iedere patiënt werd per oor per frequentie beoordeeld of een beschadiging was opgetreden. Bleek bij één of meer van de frequenties 1000, 2000, 4000 of 8000 Hz de drempel in het eindaudiogram 15 dB of meer te zijn verhoogd in vergelijking tot de drempel in het beginaudiogram, dan werd van een beschadiging gesproken (door Winkel et al., 1978, werd een drempelverhoging van meer dan 10 dB als criterium gebruikt). Een oor werd "beschadigd" genoemd indien bij tenminste één van deze vier frequenties een dergelijk gehoorverlies was opgetreden.

II.5 Resultaten

II.5.1 Optreden van een gehoorbeschadiging

Van de 58 patiënten ontvingen 49 patiënten één kuur met gentamicine, aan negen patiënten werden twee kuren gentamicine toegediend. Van de 49 patiënten die één kuur ontvingen bleek bij 15 een gehoorbeschadiging te zijn ontstaan, bij negen patiënten tweezijdig, bij zes patiënten éénzijdig. Bij 34 patiënten bleef het gehoor als tevoren. Van de negen patiënten die twee kuren kregen, ontstond bij drie patiënten een beschadiging, bij één eenzijdig, bij twee tweezijdig. Bij de overige zes bleef de drempel onveranderd. In totaal werd dus bij 18 patiënten een gehoorbeschadiging gemeten, bij 11 patiënten tweezijdig, bij zeven patiënten éénzijdig. Het totaal aantal oren met een lesie bedroeg 29.

Tabel IV: aantal patiënten (oren) met en zonder beschadiging van het gehoor na één of twee kuren met gentamicine.

	één kuur patiën- (oren) ten		twee kuren patiën- (oren) ten		totaal patiën- (oren) ten	
lesie	15	(24)	3	(5)	18	(29)
geen lesie	34	(74)	6	(13)	40	(87)
totaal	49	(98)	9	(18)	58	(116)

Tabel V geeft de verdeling van het gehoorverlies over de frequenties 1000, 2000, 4000 en 8000 Hz weer voor de 29 oren met een lesie.

Tabel V: overzicht van het aantal oren met een drempelverlies ≥ 15 dB bij 1000, 2000, 4000 en/of 8000 Hz.

	1000	2000	4000	8000 Hz	totaal
aantal oren	8	10	13	22	29

Zoals blijkt werd vaker een verlies gevonden naarmate de frequentie hoger is.

II.5.2 Optreden van de beschadiging in relatie tot de leeftijd

Omdat een leeftijd boven 50 jaar door sommigen als risicofactor wordt beschouwd voor het optreden van een gehoorbeschadiging door gentamicine (I.2.1) hebben wij de gemiddelde drempeltoename en standaarddeviatie bij 8000 Hz berekend voor de patiënten ouder dan 50 jaar (in totaal 20) en de patiënten van 50 jaar of jonger (in totaal 38). De gehoorverslechtering van de eerste groep bedroeg gemiddeld 3 dB ($s = 13$), van de tweede groep 2 dB ($s = 19$). Het verschil is niet significant ($p > 0,10$, tweezijdige Student-t-test).

II.5.3 Optreden en mate van beschadiging in relatie tot totaaldosis en klaring

Mattie (1978) veronderstelt dat de gehoorbeschadiging gerelateerd is aan het totale oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve. Voor 55 patiënten hebben wij dit oppervlak berekend uit het quotiënt van totaaldosis en klaring (II.4.3). Bij drie patiënten (zonder gehoorbeschadiging) kon dit oppervlak door het ontbreken van gegevens over de klaring niet worden berekend. Bij deze 55 patiënten werd nagegaan of het oppervlak onder de curve bij patiënten met een gehoorbeschadiging gemiddeld groter was dan bij patiënten zonder gehoorlesie. Voor de eerste groep bedroeg het oppervlak gemiddeld $67 \text{ mg/l} \times \text{dag}$, voor de tweede $36 \text{ mg/l} \times \text{dag}$. De standaarddeviatie was 65 respectievelijk 25. Bij toetsing met de χ^2 -test en de W-test (tweezijdig) bleek het verschil in gemiddeld oppervlak tussen beide groepen significant ($p < 0,001$ respectievelijk $p < 0,05$).

Om te onderzoeken of er verband bestaat tussen de mate van gehoorverlies en de grootte van het oppervlak is het drempelverlies bij 8000 Hz uitgezet tegen het quotiënt van totaaldosis en klaring (fig. 2). Hiervoor werd het drempelverlies bij 8000 Hz gekozen, omdat bij deze

frequentie het aantal oren met gehoorverlies het grootst was (II.5.1) en bovendien de mate van verlies gemiddeld het hoogst was (II.5.7). Als regressielijn werd berekend:

$$\text{Verlies} = 0,08 \times \text{oppervlak} - 2,4$$

De correlatiecoëfficiënt bedraagt 0,34, de standaardafwijking 2,6. Bij toetsing met de tweezijdige Student-t-test bleek de correlatie significant ($p < 0,001$).

Fig. 2 laat zien dat een vrij grote spreiding in mate van gehoorverlies bestaat, met andere woorden er is een aanzienlijk verschil in individuele gevoeligheid.

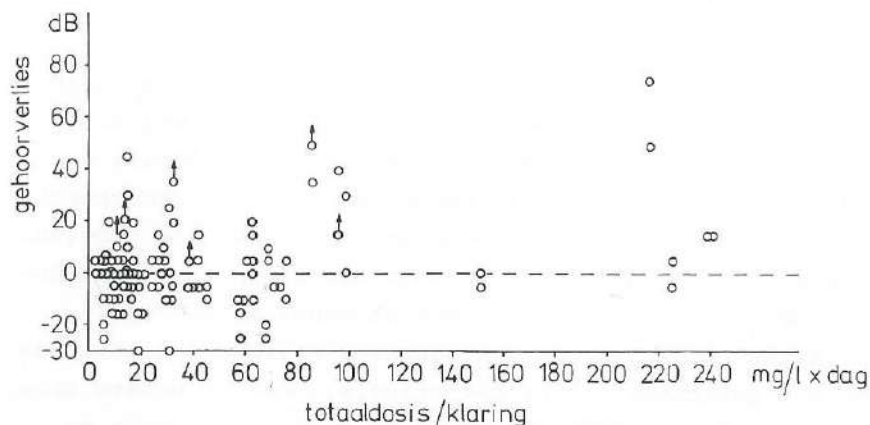


Fig. 2: relatie tussen het drempelverlies bij 8000 Hz enerzijds en de totaaldosis/klaring anderzijds bij 51 patiënten. Bij vier patiënten kon het exacte verlies bij 8000 Hz niet berekend worden.

Vervolgens werd de relatie onderzocht tussen het drempelverlies bij 8000 Hz en de toegediende totaaldosis per kg lichaamsgewicht (fig. 3). Ook in dit geval was een signi-

ficante correlatie aanwezig. De correlatiecoëfficiënt van de lineaire regressielijn (verlies = $0,04 \times \text{totaaldosis/kg} - 0,33$) bedroeg 0,26, de standaardafwijking 2,7.

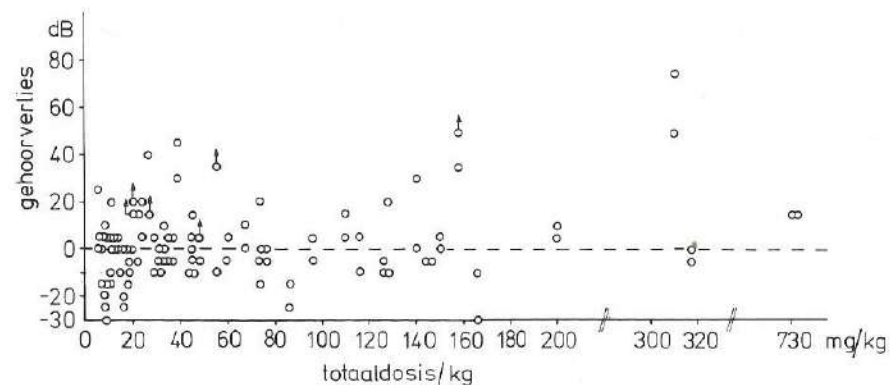


Fig. 3: relatie tussen het drempelverlies bij 8000 Hz en de toegediende totaaldosis per kg lichaamsgewicht bij 51 patiënten.

Uit bovenstaande blijkt dat een betere correlatie gevonden werd indien de totaaldosis gecorrigeerd werd voor de klaring dan indien deze alleen gecorrigeerd werd voor het lichaamsgewicht. Totaaldosis en nierfunctie samen zijn van belang voor het optreden van een gehoorbeschadiging. Er bestaat echter ook een groot verschil in individuele gevoeligheid.

Bij een aantal oren werd in het eindaudiogram een verbetering van het gehoor gemeten. Deze drempelverlaging was waarschijnlijk het gevolg van een verbeterde algehele toestand van de patiënt. De grote invloed van de toestand van de patiënt op de subjectieve toondrempel kan de diagnose

gehoorbeschadiging door gentamicine op grond van het toonaudiogram bemoeilijken. Bij verslechtering van de algehele gesteldheid van de patiënt verwachten we dat het hele audiogram slechter wordt, terwijl bij een gentamicinelesie waarschijnlijk eerst hoge tonen verlies zal optreden.

In ons onderzoek werd bij drie oren (twee patiënten) met een gentamicinebeschadiging volgens ons criterium een achteruitgang gemeten van het gehele audiogram. Bij deze oren is de diagnose gehoorbeschadiging door gentamicine niet zeker, omdat de algehele gesteldheid van de patiënt verslechterd was. Daar deze patiënten enige tijd later overleden kon geen volgend controle audiogram worden gemaakt.

II.5.4 Verskil in verlies tussen linker en rechter oor

Het feit dat bij zeven patiënten een eenzijdige beschadiging werd gevonden kan een gevolg zijn van een verschil in gevoeligheid tussen beide oren, maar ook van het door ons gehanteerde criterium.

Om vast te stellen of een interauraal verschil in gevoeligheid bestaat, is voor 54 patiënten het verlies aan het linkeroor bij 8000 Hz uitgezet tegen het verlies aan het rechteroor (fig. 4). Hiervoor werd het drempelverlies bij 8000 Hz gekozen, omdat bij deze frequentie het aantal oren met gehoorverlies het grootst was (II.5.1) en bovendien de mate van verlies gemiddeld het hoogst was (II.5.7).

(Bij vier patiënten kon het verlies bij 8000 Hz niet berekend worden: 3 x zeer groot preëxistent verlies, 1 x normale drempels na de therapie.)

In de figuur is de lineaire regressielijn van het verlies in het linkeroor (Li) op het verlies in het rechteroor (Re) getekend ($Li = 0,8 Re + 1,5$). De correlatiecoëfficiënt bedraagt 0,63, de standaardafwijking (Li, Re) is 15. De correlatie is significant ($p < 0,001$). Hieruit blijkt dat het verlies aan beide oren in principe even groot is, doch er is een aanzienlijke spreiding mogelijk. Er is dus per

individue sprake van een interauraal verschil in gevoeligheid.

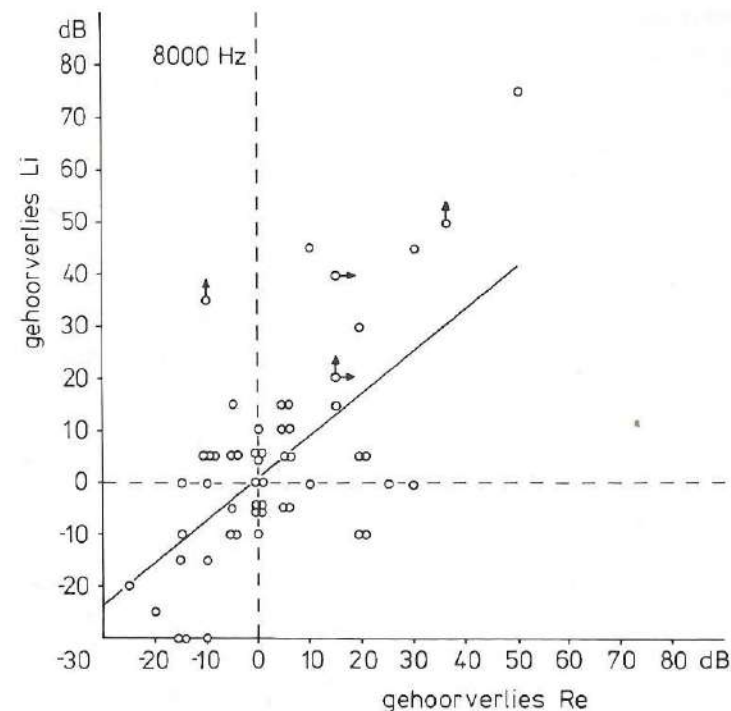


Fig. 4: relatie tussen het verlies aan het linker en rechter oor bij 54 patiënten.

II.5.5 Invloed van toediening van ototoxische stoffen in het verleden

In de literatuur (Jackson en Arcieri, 1971; Banck et al., 1973; Tjernström et al., 1973) wordt toediening van ototoxische stoffen in het verleden als risicofactor genoemd voor het ontstaan van een gehoorbeschadiging door gentamicine. Voorzover wij konden nagaan, was aan 17 patiënten uit ons onderzoek vóór de gentamicinetherapie kanamycine, streptomycine of neomycine toegediend (II.3). In 13 gevallen

betrof het een kortdurende toediening (gemiddeld vier dagen) alvorens met gentamicinetherapie begonnen werd. Bij zes van deze dertien patiënten werd gehoorverlies gemeten nadat enige tijd gentamicine was toegediend. Eén patiënt had gedurende langere tijd streptomycine (11 dagen) en daarna kanamycine (14 dagen) ontvangen vóór de gentamicine-toediening (133 dagen). Bij deze patiënt werd gehoorverlies gemeten nadat hem al geruime tijd (meer dan 100 dagen) gentamicine was toegediend. Aan twee patiënten werd kanamycine met streptomycine (twee dagen) respectievelijk neomycine (17 dagen per os) toegediend tussen twee kuren met gentamicine. Bij hen ontstond geen gehoorbeschadiging. Aan één patiënt werd tijdens de gentamicinetherapie zeven maal streptomycine intrathoracaal gegeven. Bij deze patiënt werd geen gehoorverlies gemeten.

In totaal werd dus bij zeven van de 17 patiënten van wie bekend is, dat ze andere ototoxische middelen hadden ontvangen, gehoorverlies gemeten, nadat al enige tijd gentamicine was toegediend. Van de patiënten die, voor zover bekend, géén andere ototoxische stof hadden ontvangen (41) trad bij 11 een gehoorbeschadiging op. De gemiddelde drempelverhoging bij 8000 Hz bleek bij de 17 patiënten aan wie ook andere ototoxische stoffen waren toegediend, significant groter ($p < 0,05$, tweezijdige Student-t-test) dan bij de 41 patiënten die vermoedelijk geen andere ototoxische middelen hadden ontvangen (7 dB tegen 0 dB).

II.5.6 Frequentie en volgorde van de symptomen

De subjectieve symptomen van de gehoorbeschadiging bestaan in het algemeen uit klachten over oorsuizen, duizeligheid en/of slechthorendheid. Om te onderzoeken in welk stadium van de gentamicinetoediening deze klachten optreden, werd de patiënten bij elke gehoortest gevraagd naar de aanwezigheid van deze drie verschijnselen.

Van de 18 patiënten bij wie bij audiometrisch onderzoek een hoge tonen verlies gemeten werd, waren bij 10 patiënten klachten aanwezig. Van de 40 patiënten zonder drempel-

verlies hadden vier patiënten klachten. In totaal waren dus bij 14 van de 58 patiënten klachten aanwezig over oorsuizen, duizeligheid en/of slechthorendheid (tabel VI). Oorsuizen kwam het meest frequent voor (11 patiënten), gevolgd door duizeligheid (7 patiënten). Vier patiënten hadden zelf gehoorverlies opgemerkt, bij één patiënt kwam dit niet tot uiting in het toonaudiogram.

Tabel VI: overzicht van het optreden van klachten over oorsuizen, duizeligheid en slechthorendheid bij 14 patiënten.

	oorsuizen	duizeligheid	slechthorendheid	totaal
met hoge tonen verlies	8	5	3	10
zonder hoge tonen verlies	3	2	1	4

Bij de in totaal 22 (18 + 4) patiënten met hoge tonen verlies en/of klachten is de volgorde van optreden van deze verschijnselen nagegaan. De bevindingen worden weergegeven in tabel VII. We zien dat hoge tonen verlies, gemeten bij toonaudiometrie het meest frequent als eerste symptoom aanwezig was.

Tabel VII: volgorde van optreden van de verschijnselen bij 22 patiënten.

Symptoom	1e	2e	3e	4e	totaal
Hoge tonen verlies	15	3			18
Oorsuizen	8	1	2		11
Duizeligheid	4	2	1		7
Slechthorendheid	3			1	4

Van de vier patiënten met klachten maar zonder drempelverlies voor hoge tonen, hadden twee alleen last van oorsuizen. Eén patiënt klaagde over oorsuizen en duizeligheid. Bij de vierde patiënt werd de toediening van gentamicine gestaakt wegens klachten over duizeligheid bij het opstaan

en een dof gevoel in het oor. Zoals vermeld kon in het audiogram geen drempelverlies worden aangetoond. Het is mogelijk dat de klachten bij deze vier patiënten een uiting zijn geweest van beginnende gentamicinebeschadiging. Misschien was bij hogere frequenties dan 8000 Hz wel een gehoorbeschadiging opgetreden. De duizeligheid kan ook een gevolg zijn van andere factoren. Bij patiënten die na een lange periode van bedrust voor het eerst op mogen staan, is duizeligheid immers een zeer veel voorkomend verschijnsel.

II.5.7 Audiometrische bevindingen

Zoals in paragraaf II.5.1 is vermeld werd bij 29 oren (18 patiënten) in het toonaudiogram een beschadiging gevonden. Voor alle oren met een beschadiging is de gemiddelde drempeltoename ($\bar{x}$) en de standaarddeviatie (s) berekend bij 1000, 2000, 4000 en 8000 Hz. De bevindingen worden weergegeven in tabel VIII. De drempelverhoging was het geringst bij 1000 Hz (5 dB) en het grootst bij 8000 Hz (20 dB). De drempeltoename bij 8000 Hz was significant groter dan het gehoorverlies bij 1000, 2000 en 4000 Hz ($p < 0,05$, tweezijdige Student-t-test).

Tabel VIII: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) bij 1000, 2000, 4000 en 8000 Hz voor 29 oren met een lesie.

	1000	2000	4000	8000 Hz
$\bar{x}$	5	10	10	21
s	13	16	12	17

Daar de beginaudiogrammen van de diverse patiënten verschilden ten gevolge van bestaande gehoorverliezen bij een aantal ervan, werd besloten een onderverdeling te maken in oren met een preëxistent (sub)normaal gehoor (gemiddelde drempelverhoging bij 250 t/m 8000 Hz kleiner dan 15 dB), oren met een matig gehoorverlies (gemiddelde drempelver-

hoging van 15 to 30 dB) en oren met een ernstig gehoorverlies (gemiddelde drempelverhoging 30 dB of meer). Dank zij deze onderverdeling kunnen de audiogrammen overzichtelijker worden weergegeven. Bovendien kan worden nagegaan of verschil bestond in de mate van beschadiging tussen deze drie groepen, dus of een bestaand gehoorverlies de oren "gevoeliger" maakt.

(sub)normaal gehoor vóór de therapie

In totaal was bij 39 oren (22 patiënten) het beginaudiogram (sub)normaal. Bij negen van deze oren (vijf patiënten) werd gehoorverslechtering gemeten na de gentamicinetoediening. In fig. 5a t/m c is het verzamelaudiogram en de gemiddelde drempelcurve vóór en na de therapie weergegeven van deze negen oren. In tabel IX zijn de gemiddelden en de standaarddeviaties bij 1000 t/m 8000 Hz van dezelfde oren gegeven. We zien dat voor de frequenties tot en met 4000 Hz gemiddeld geen gehoorverlies is opgetreden. Bij 8000 Hz is een verlies ontstaan van gemiddeld 26 dB, hetgeen significant groter was dan het verlies bij 1000, 2000 en 4000 Hz ($p < 0,05$, tweezijdige Student-t-test).

Tabel IX: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) bij 1000 t/m 8000 Hz voor negen oren met tevoren een (sub)normaal gehoor. Positieve waarden van $\bar{x}$ geven een drempelverhoging aan, negatieve waarden een drempelverlaging.

	1000	2000	4000	8000 Hz
$\bar{x}$	-1	0	3	26
s	9	7	12	24

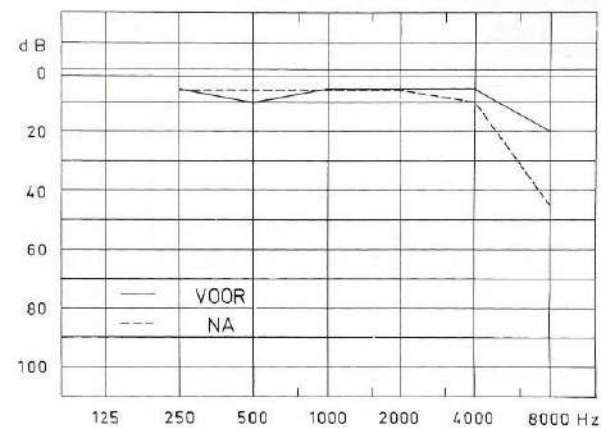
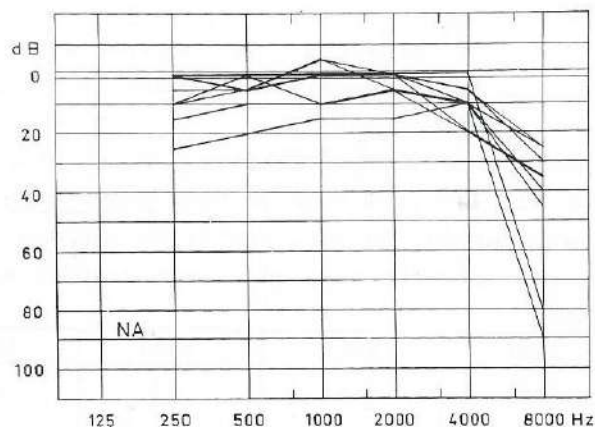
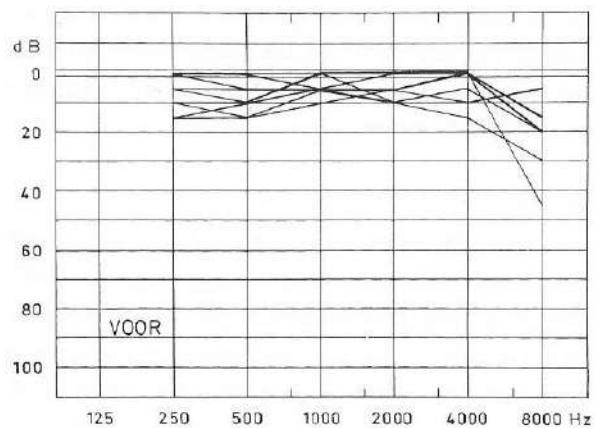


Fig. 5 a t/m c: verzamelaudiogrammen en gemiddelde drempelcurves vóór en nà de therapie voor negen oren met tevoren een (sub)normaal gehoor (gemiddelde drempelverhoging < 15 dB).

Matig gehoorverlies vóór de therapie

In totaal was bij 39 oren (25 patiënten) een matig gehoorverlies aanwezig vóór de gentamicinetherapie. Bij 10 van deze oren (zeven patiënten) werd gehoorverslechtering door gentamicine waargenomen. In fig. 6 a t/m c is het verzamelaudiogram en de gemiddelde drempelcurve vóór en na de therapie van deze 10 oren weergegeven. Tabel X geeft de numerieke waarden van de gemiddelden en standaarddeviaties bij 1000 t/m 8000 Hz van dezelfde oren. We zien dat bij alle frequenties een drempeltoename is opgetreden. Bij 1000 Hz was deze het geringst (7 dB), bij 8000 Hz werd het grootste verlies gemeten (22 dB). De verschillen in verlies tussen de vier frequenties waren echter niet significant ($p > 0,05$).

Tabel X: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) bij 1000 t/m 8000 Hz voor tien oren met tevoren een matig gehoorverlies.

	1000	2000	4000	8000 Hz
$\bar{x}$	7	17	17	22
s	17	21	12	15

Ernstig gehoorverlies vóór de therapie

In totaal was bij 36 oren (21 patiënten) een ernstig gehoorverlies aanwezig vóór de gentamicinetherapie. Bij 10 van deze oren (zes patiënten) werd een gehoorverslechtering waargenomen. In fig. 7 a t/m c is het verzamelaudiogram en de gemiddelde drempelcurve vóór en na de therapie weergegeven van deze tien oren. Tabel XI geeft de numerieke waarden van de gemiddelden en standaarddeviaties bij 1000 t/m 8000 Hz van dezelfde oren.

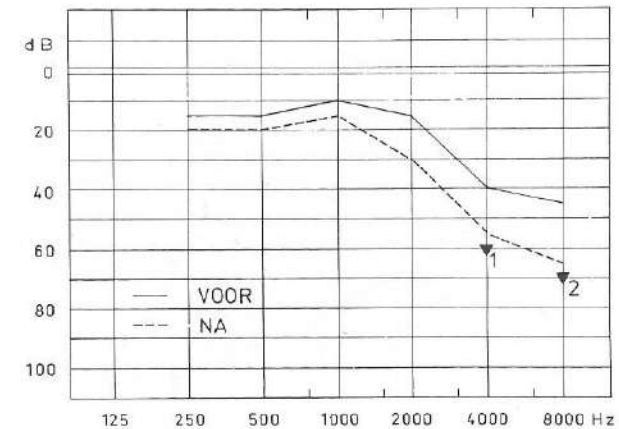
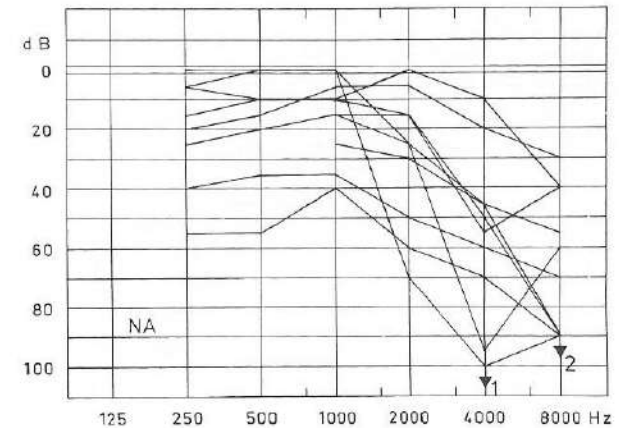
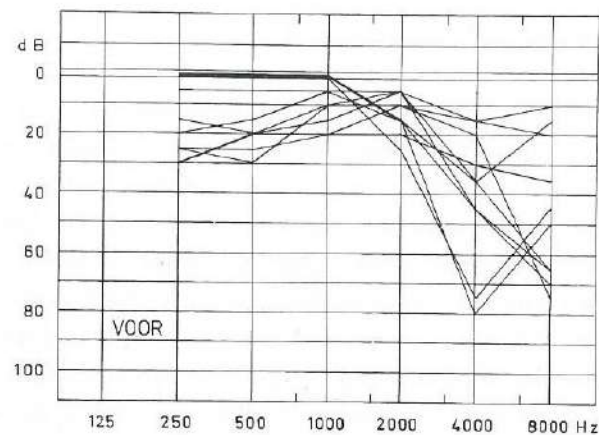


Fig. 6 a t/m c: verzamelaudiogrammen en gemiddelde drempelcurves vóór en na de therapie voor tien oren met tevoren een matig gehoorverlies (gemiddelde drempelverhoging 15 tot 30 dB). Een pijl geeft aan dat het totale verlies groter is dan de maximum output van de gebruikte audiometer. Het cijfer bij de pijl duidt op het aantal oren waarvoor dit van toepassing is.

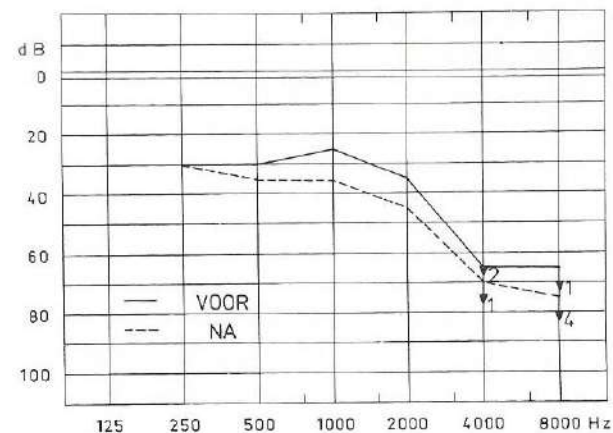
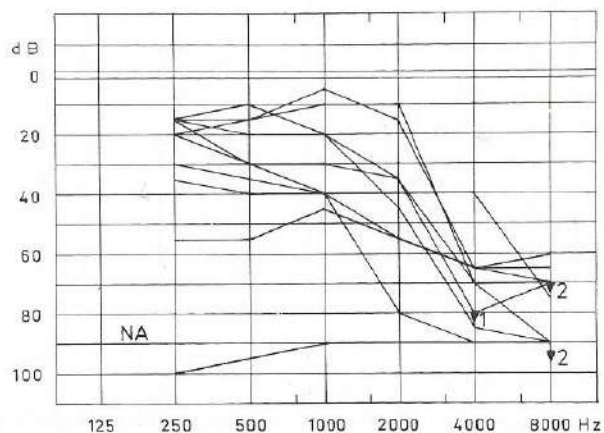
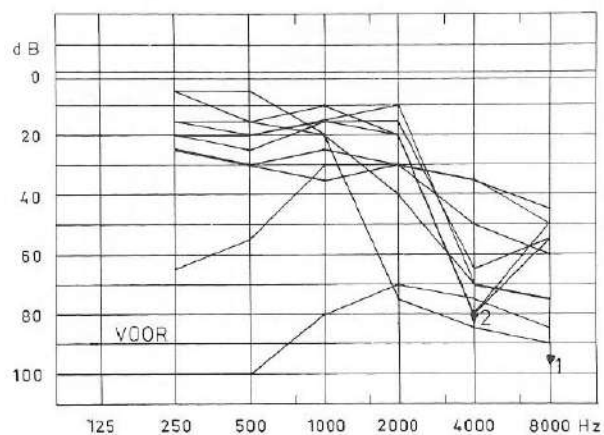


Fig. 7 a t/m c: verzamelaudiogrammen en gemiddelde drempelcurves vóór en nà de therapie voor tien oren met tevoren een ernstig gehoorverlies (gemiddelde drempelverhoging > 30 dB).

Een pijl geeft aan dat het totale verlies groter is dan de maximum output van de gebruikte audiometer. Het cijfer bij de pijl duidt op het aantal oren waarvoor dit van toepassing is.

Bij alle frequenties was de drempel toegenomen. Er was geen significant verschil tussen de frequenties onderling ($p > 0,10$, tweezijdige Student-t-test).

Tabel XI: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) bij 1000 t/m 8000 Hz voor tien oren met tevoren een ernstig gehoorverlies.

	1000	2000	4000	8000 Hz
$\bar{x}$	8	12	11	14
s	10	9	10	8

Van één patiënt met een normaal audiogram beiderzijds nà de gentamicinekuur was geen beginaudiogram aanwezig. De gegevens van deze patiënt zijn niet ondergebracht in één

van bovengenoemde drie groepen.

Uit fig. 5 tot en met 7 en tabel IX tot en met XI blijkt dat bij oren met tevoren een normaal gehoor bij 8000 Hz een significant groter verlies is opgetreden dan bij 1000, 2000 en 4000 Hz. Bij oren met een preëxistent gehoorverlies werd daarentegen geen significant verschil in verlies tussen deze vier frequenties gemeten.

Een mogelijke verklaring voor dit relatief geringere verlies bij 8000 Hz bij oren met een gehoorvermindering vóór de therapie kan gevonden worden in het feit dat het preëxistente verlies bij de meeste oren uit een drempelverhoging voor hoge tonen bestond. Indien reeds haarcellesies aanwezig zijn, kunnen we verwachten dat het percentage goede haarcellen dat door gentamicine wordt aangetast, geringer is dan in geval de cochlea tevoren normaal is. Zo zal bij patiënten met een preëxistent hoge tonen verlies (waarschijnlijk ten gevolge van haarcellesies) de verslechtering bij 8000 Hz relatief geringer zijn dan die bij lagere frequenties. Bovendien zal bij deze patiënten op grond van ons criterium, de lesie pas in een later stadium als beschadiging herkend worden, namelijk wanneer ook de lagere frequenties aangetast zijn. Bij patiënten met een normaal gehoor voor de therapie zal de lesie eerder gemeten worden, namelijk wanneer het gehoor voor de hoge tonen wordt beschadigd.

II.5.8 Invloed van een preëxistent verlies op het optreden van de beschadiging

Door Tjernström et al. (1973) werd een preëxistent gehoorverlies als een risicofactor beschouwd voor het optreden van een gehoorbeschadiging door gentamicine.

Om te onderzoeken of een bestaand gehoorverlies een grotere gevoeligheid ten gevolge heeft, werden de gemiddelde drempelverliezen en standaarddeviaties van alle oren met tevoren een normaal gehoor, alle oren met tevoren een ma-

tig verlies en alle oren met tevoren een ernstig verlies berekend. De bevindingen worden weergegeven in tabel XII. Er blijkt per frequentie geen significant verschil in verlies opgetreden tussen de drie groepen ($p > 0,10$). Evenmin is per groep een significant verschil in verlies aanwezig tussen de vier frequenties ($p > 0,10$, tweezijdige Student-t-test).

Tabel XII: gemiddeld verlies ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) bij 1000, 2000, 4000 en 8000 Hz voor 114 oren (57 patiënten). n geeft het aantal oren aan.

	n	1000	2000	4000	8000 Hz
tevoren normaal gehoor $\bar{x}$	39	-2	-1	0	3
s		7	6	8	18
tevoren matig verlies $\bar{x}$	39	-2	2	2	2
s		11	15	12	16
tevoren ernstig verlies $\bar{x}$	36	-3	-1	-3	2
s		11	14	12	14

De resultaten van ons onderzoek wijzen niet op een grotere gevoeligheid van oren met een bestaand gehoorverlies. Wel dient men rekening te houden met het feit dat bij een preëxistent gehoorverlies een geringere beschadiging door gentamicine kan leiden tot klachten van slechthorendheid. Daarom moet men wel extra voorzichtigheid betrachten bij de toediening van ototoxische stoffen aan patiënten met een reeds bestaand gehoorverlies.

HOOFDSTUK III

GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, EEN RETROSPECTIEF ONDERZOEK BIJ ZES PATIËNTEN

III.1 Inleiding

Behalve de 58 patiënten die in hoofdstuk II besproken werden, werden in de periode 1970-1975 nog zes patiënten onderzocht bij wie door toediening van gentamicine in het AZL of elders een gehoorbeschadiging was ontstaan en van wie de gegevens over de toediening, nierfunctie en klachten retrospectief konden worden achterhaald. Over de bevindingen bij drie van deze patiënten werd reeds eerder bericht (Huizing, 1972).

III.2 Patiënten

De groep bestond uit één vrouw en vijf mannen met een gemiddelde leeftijd van 39 jaar (26-58 jaar).

Bij deze patiënten vond gehooronderzoek plaats, omdat klachten waren ontstaan over oorsuizen, slechthorendheid en/of duizeligheid. Bij vier patiënten was de gentamicine toediening reeds gestaakt, bij twee patiënten werd zij enkele dagen na het gehooronderzoek gestopt.

Van deze zes patiënten was geen beginaudiogram aanwezig. Omdat zij vóór de therapie subjectief normaal hoorden en de klachten tijdens of vlak na de therapie ontstonden, is het zeer waarschijnlijk dat het gehoorverlies te wijten is aan een beschadiging door gentamicine.

Tabel XIII geeft een overzicht van de frequentie van de klachten en van de verrichte audiometrische testen bij deze zes patiënten. Bij alle patiënten werd toonaudiometrie verricht, bij twee patiënten ook elektrocochleografie, een elektrofysiologische onderzoeksmethode waarbij met behulp van een elektrode op het promontorium en een referentie-elektrode aan de oorlel de actiepotentiaal van

de nervus acusticus ten gevolge van een geluidsstimulus wordt afgeleid (zie Eggermont, 1974, 1976).

Tabel XIII: overzicht van de frequentie van de klachten en van de verrichte audiometrische testen bij de zes patiënten.

patiënt nr.	1	2	3	4	5	6	totaal
oorsuizen	+	+	+		+	+	5
duizeligheid		+	+	+		+	4
slechthorendheid	+	+	+		+		4
subjectieve audiometrie	+	+	+	+	+	+	6
elektrocochleografie					+	+	2

De patiënten zullen nu één voor één worden besproken.

III.3 Bespreking van de patiënten

Patiënt 1 was een 34-jarige man bij wie na een verkeersongeval sepsis en meningitis optrad ter behandeling waarvan gentamicine werd toegediend. Wegens chronische nierinsufficiëntie werd de patiënt tweemaal per week gedialyseerd. Na iedere dialyse ontving de patiënt 80 mg gentamicine intramusculair, op de tussenliggende dagen werd 30 mg toegediend of werd geen gentamicine gegeven. Bovendien werd de stof nog negen maal intrathecaal gegeven in doses van 5 mg. In totaal ontving de patiënt verspreid over 44 dagen 1360 mg gentamicine intramusculair en 45 mg intrathecaal bij een lichaamsgewicht van 50 kg.

Wegens klachten over oorsuizen en slechthorendheid werd de patiënt naar de afdeling Keel-, Neus-, Oorheelkunde verwezen. Bij toonaudiometrie (fig. 8) bleek beiderzijds een zeer ernstig gehoorverlies aanwezig. Alleen bij lage frequenties was nog een gehoorrest aanwezig. Spraakverstaan was niet meer mogelijk. Vóór de toediening van gentamicine had de patiënt subjectief een normaal gehoor. Het gehoorverlies is zeer waarschijnlijk het gevolg van de gentamicine toediening.

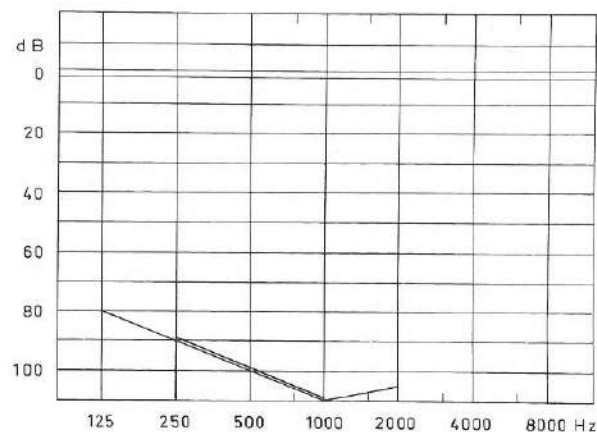


Fig. 8: audiogram van beide oren van een 34-jarige patiënt (patiënt 1, met subjectief een normaal gehoor voor de therapie.

Patiënt 2 was een vrouw van 26 jaar met een dwarslesie wegens congenitale meningocele. Deze patiënte werd met gentamicine behandeld vanwege uitgebreide osteomyelitis ten gevolge van decubitus. De kreatinineklaring bedroeg gemiddeld 44 ml/min.

Begonnen werd met een dosering van 3×60 mg gentamicine per dag intraveneus. Na 21 dagen werd de dosis verlaagd tot 3×40 mg per dag. Na nog eens 22 dagen werd de dosis opnieuw verlaagd tot 2×40 mg per dag. In totaal ontving deze patiënte gedurende 80 dagen 9380 mg (302,6 mg/kg) gentamicine.

Bij onderzoek op de afdeling KNO klaagde zij over doofheid (links meer dan rechts), oorsuizen links en wat duizeligheid. Bij toonaudiometrie (fig. 9) bleek het gehoor links totaal uitgevallen, rechts was een ernstig gehoorverlies aanwezig. Bij 500 en 1000 Hz bedroeg het verlies 50 dB, daarboven werd een steile afval gemeten met een verlies van 90 dB bij 2000 tot en met 8000 Hz. In een periode van

negen maanden na staken van de toediening werd nog vier maal een toonaudiogram afgenomen. In de eerste $2\frac{1}{2}$ maand na staken van de therapie bleef de vorm van de curve dezelfde: tot 1000 Hz een vlak verlopende curve met een vrij aanzienlijk verlies, daarna een steile afval met een zeer groot verlies tot uitval voor de hoge frequenties. Het drempelverlies nam in deze $2\frac{1}{2}$ maand toe met gemiddeld 15 dB.

In de periode van $2\frac{1}{2}$ maand tot negen maanden na de therapie trad een sterke achteruitgang van het gehoor op. Bij het laatste onderzoek werden de frequenties boven 750 Hz niet meer waargenomen. Voor de lage frequenties was een min of meer aanzienlijke gehoorrest aanwezig. Ook het spraakaudiogram was ernstig gestoord. In deze periode werden geen ototoxische middelen toegediend.

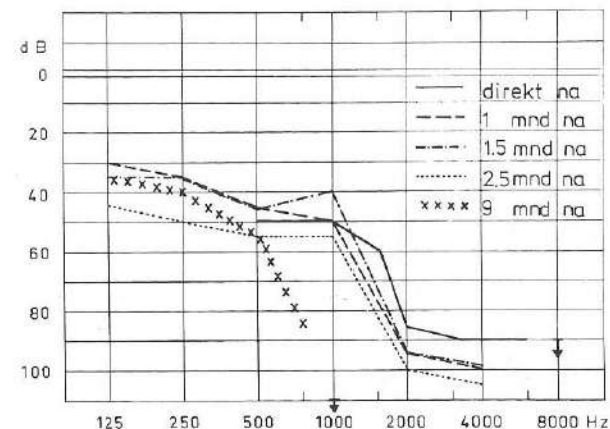


Fig. 9: verzamelaudiogram uit een periode van negen maanden na de therapie van één oor met subjectief een normaal gehoor vóór de therapie (patiënt 2).

Patiënt 3 was een 39-jarige man bij wie een niertransplantatie verricht werd wegens chronische nierinsufficiëntie. Na

een aantal afstotingsreacties, waarbij het transplantaat tenslotte verloren ging, trad als complicatie bronchopneumonie op en ontstond er een bronchopleurale fistel. Ter bestrijding hiervan werd de patiënt in totaal twee kuren gentamicine toegediend. Tijdens de eerste kuur ontving hij 80 mg intramusculair na elke dialyse (in totaal 320 mg in 12 dagen) bij een gewicht van 65 kg. Bij de tweede kuur, drie weken later, werd 40, 60 of 80 mg na elke dialyse toegediend (in totaal 520 mg in 41 dagen). Wegens klachten over oorsuizen, duizeligheid en toenemende slechthorendheid werd de patiënt een maand later naar de KNO-afdeling verwezen.

Bij toonaudiometrie (fig. 10) vijf weken na staken van de toediening werd beiderzijds een vlak verlopend verlies gemeten van gemiddeld 35 dB voor de frequenties tot 1000 Hz met daarboven een steile afval en een zeer groot verlies tot volledige uitval voor de hoge frequenties.

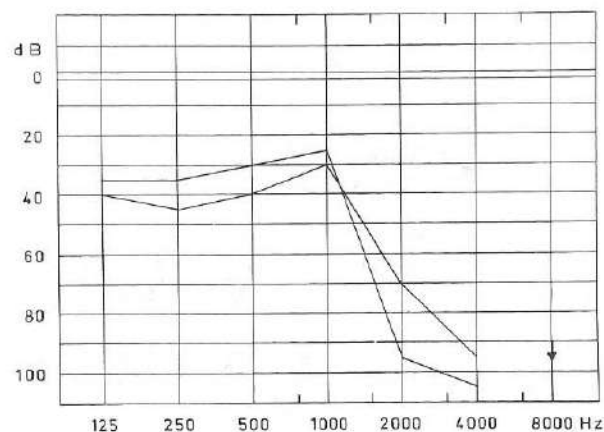


Fig. 10: audiogram van beide oren van een 39-jarige patiënt (patiënt 3) met subjectief een normaal gehoor vóór de therapie.

Patiënt 4 was een 58-jarige man, bij wie na niertransplantatie wegens chronische nierinsufficiëntie, vier maal een af-

stotingsreactie optrad. Als complicatie ontstond een sigmoid-blaasfistel, ter behandeling waarvan gentamicine-therapie werd ingesteld. Gedurende drie dagen werd 120 mg gentamicine toegediend (1 dag 1×120 mg en 2 dagen 3×40 mg), daarna werd gedurende zes dagen 3×30 mg gegeven (in totaal 900 mg in 9 dagen) bij een gewicht van 75 kg. De nierfunctie was ernstig gestoord in deze periode. Negen dagen later werd het transplantaat verwijderd en werd de fistel gesloten. Op deze dag werd nog eens 60 mg gentamicine toegediend. Drie dagen na de laatste operatie ontstonden klachten van vestibulaire aard. Het gehoor was subjectief onveranderd.

Bij audiometrie vier maanden na de therapie bleek het gehoor tot 1000 Hz normaal. Voor de hoge frequenties werd een perceptieverlies gemeten. Mogelijk is hier sprake van een geringe gehoorbeschadiging ten gevolge van de gentamicine-toediening (fig. 11), hoewel niet kan worden nagegaan in hoeverre het verlies preëxistent was.

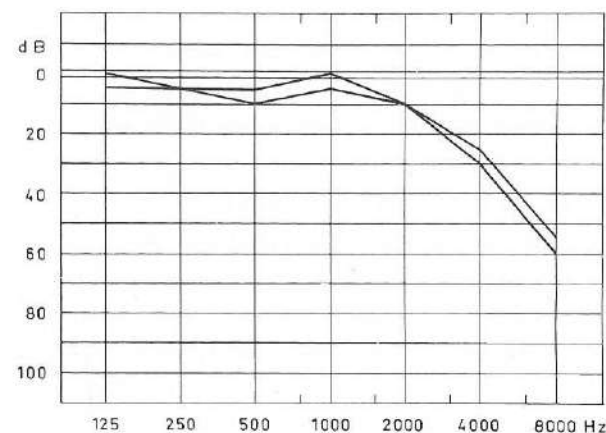


Fig. 11: audiogram van beide oren van een 58-jarige patiënt (patiënt 4) met subjectief een normaal gehoor vóór de therapie.

Patiënt 5 was een 26-jarige man die wegens een geïnfecteerde pneumothorax met aminoglycosiden behandeld werd. Aanvankelijk werd streptomycine toegediend (5 dagen 1 g per dag), daarna werd gentamicine gegeven. Tijdens een eerste kuur van 40 dagen werd 3 × 80 mg gentamicine per dag toegediend. Omdat de nierfunctie, die aanvankelijk normaal was (klaring > 90 ml/min), sterk achteruit ging werd de toediening gestaakt. Nadat de nierfunctie zich in een periode van vijf weken volledig hersteld had, werd weer met gentamicinetoeediening begonnen. Aanvankelijk werd 3 × 20 mg per dag gegeven, daarna werd de dosis geleidelijk verhoogd (3 × 30 mg, 3 × 40 mg) totdat uiteindelijk afwisselend 200 mg of 160 mg per dag werd toegediend bij een gewicht van ongeveer 60 kg. In totaal ontving de patiënt tijdens de eerste kuur (40 dagen) 9600 mg gentamicine en tijdens de tweede kuur (42 dagen) 6410 mg gentamicine. Enkele dagen na de therapie ontstonden klachten over oorsuizen en slechthorendheid.

De audiogrammen van deze patiënt, gemaakt in de periode 1973-1979, worden weergegeven in fig. 12. Bij het eerste audiogram zes maanden na het staken van de therapie bleek het gehoor voor de frequenties tot 2000 Hz (sub)normaal, boven 2000 Hz werd een steile afval gevonden tot een verlies van ongeveer 50 dB bij 4000 en 8000 Hz. Bij het gehooronderzoek dat een jaar later werd verricht bleek dat het drempelverlies bij 8000 Hz beiderzijds 25 to 30 dB was toegenomen. Voor de andere frequenties was geen verslechtering opgetreden. De volgende twee audiogrammen geven geen verdere verslechtering te zien. Het spraakaudiogram bleek licht gestoord. Bij Békésy-audiometrie werden zeer kleine excursies gemeten, hetgeen pleit voor een cochleaire lokalisatie. Twee maanden na het tweede audiogram werd elektrocochleografie (ECoG) verricht van het linker oor (zie ook Rietema, 1979). De drempels komen overeen met de subjectieve toondrempels, behalve voor 8000 Hz. Bij deze frequentie werd bij ECoG een lagere drempel gevonden dan bij subjectieve audiometrie (fig. 12).

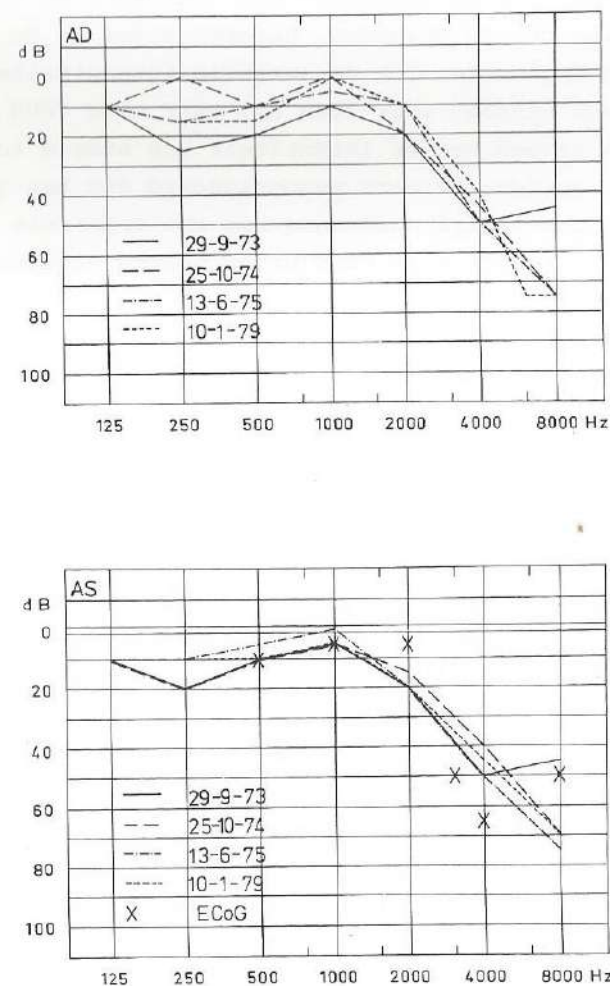


Fig. 12 a en b: verzamelaudiogrammen in de periode 1973-1979 van beide oren van patiënt 5, die subjectief een normaal gehoor had voor de therapie. Bij het linker oor werd tevens electrocochleografie (ECoG) gedaan.

De amplitude-intensiteitscurve (vergelijk VI.1.7, VI.1.8) (fig. 13) was normaal voor 2000 Hz. Voor 4000 en 8000 Hz werden steile curves gevonden, hetgeen wijst op de aanwezigheid van regressie. Ook de latentie-intensiteitscurve (fig. 14) was normaal voor 2000 Hz, maar voor 4000 en 8000 Hz werd bij afname van de intensiteit een sterke toename in latentie gezien. Er werd geconcludeerd dat het gehoorverlies van cochleaire oorsprong was met regressie voor 4000 en mogelijk ook voor 8000 Hz en haarcelferlies voor 4000 en 8000 Hz.

Patiënt 6 was een 50-jarige man, bij wie wegens ernstig coronair lijden een veneuze-bypass operatie werd verricht. Ondanks kanamycine profylaxe (drie dagen $2 \times \frac{1}{2}$ gram per dag) trad als complicatie een bilaterale bronchopneumonie op. De patiënt werd gentamicine toegediend in een dosering van 3×120 mg intraveneus per dag bij een gewicht van ongeveer 73 kg. Bovendien ontving de patiënt de stof enkele malen per spray, maar de exacte hoeveelheid hiervan kon niet worden achterhaald.

Daar de nierfunctie, die aanvankelijk licht gestoord was, zeer sterk achteruit ging, werd de gentamicine toediening na 15 dagen gestaakt. De patiënt had op dat moment 5400 mg intraveneus ontvangen. Omdat de serumkreatiniewaarden zeer hoog opliepen (tot 880 mmol/l), werd besloten de patiënt te dialyseren. Tien dagen later werd de gentamicine toediening hervat, eerst per spray, daarna ook per intraveneuze injectie. In totaal ontving de patiënt de stof nog vijf dagen intraveneus (160 mg in totaal) en nog negen dagen per spray (exacte dosering hiervan kon niet achterhaald worden). De nierfunctie herstelde zich in de periode van een maand.

Het eerste audiogram (fig. 15) werd gemaakt vlak voor het einde van de therapie. We zien een matig verlies tot 2000 Hz, met daarboven een steile afval tot een zeer ernstig verlies tot volledige uitval bij 4000 en 8000 Hz. Enige dagen na het staken van de therapie kreeg de patiënt klach-

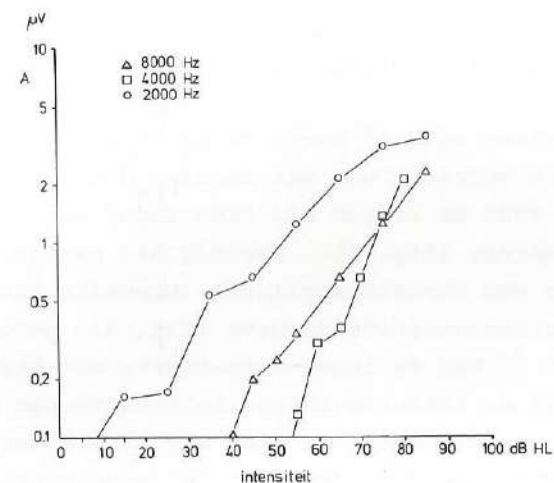


Fig. 13: amplitude-intensiteitscurve bij 2000, 4000 en 8000 Hz van het linker oor van patiënt 5.

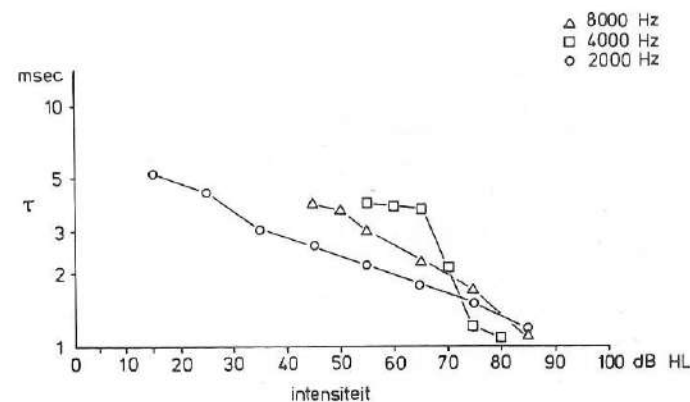


Fig. 14: latentie-intensiteitscurve bij 2000, 4000 en 8000 Hz van het linkeroor van patiënt 5.

ten over oorsuizen en duizeligheid. Het toonaudiogram was ten opzichte van het eerste audiogram echter niet gewijzigd. Ook later gemaakte audiogrammen laten, op een lichte verbetering bij lage frequenties na, geen wijzigingen zien.

Bij deze patiënt werd 2½ maand na de therapie elektrocochleografie verricht van het rechter oor. De drempels bij 4000 en 8000 Hz bleken bij ECoG lager dan bij subjectieve audiometrie (fig. 15). Evenals bij patiënt 5 werd voor 2000 Hz een normale amplitude-intensiteitscurve (fig. 16) en latentie-intensiteitscurve (fig. 17) gevonden. Voor 4000 en 8000 Hz had de input-outputcurve een steile helling, terwijl de latentie-intensiteitscurve een sterke toename van de latentie laat zien bij afname van de intensiteit. Er werd geconcludeerd dat het gehoorverlies van cochleaire oorsprong was met regressie voor 4000 en 8000 Hz en haarcelverlies in de basale winding.

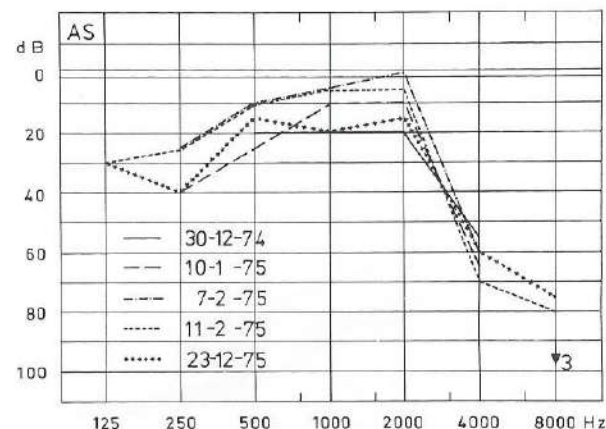
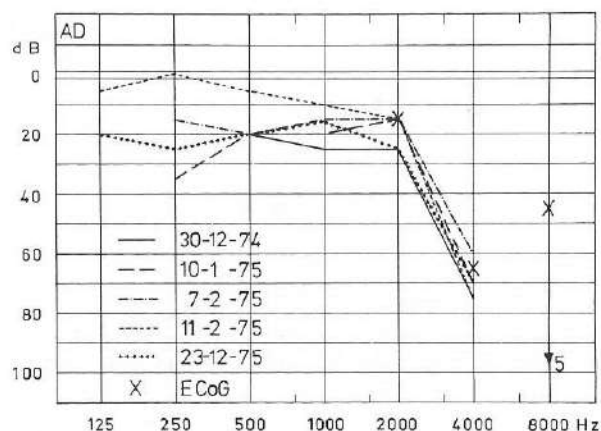


Fig. 15 a en b: verzamelaudiogrammen uit een periode van 1½ maand na de therapie van beide oren van een 50-jarige patiënt (patiënt 6) met subjectief een normaal gehoor voor de therapie. Bij het rechter oor werd tevens ECoG gedaan.

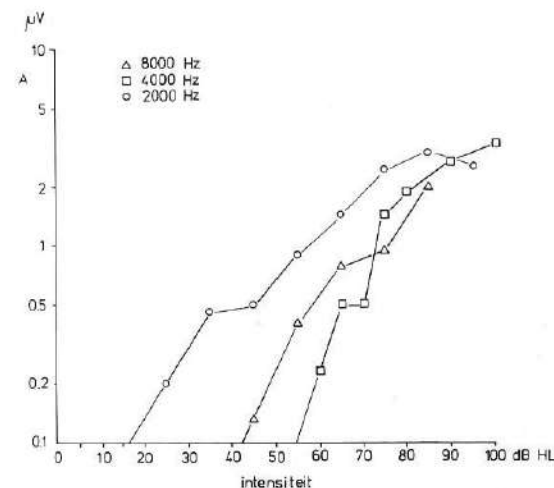


Fig. 16: amplitude-intensiteitscurve bij 2000, 4000 en 8000 Hz van het rechter oor van patiënt 6.

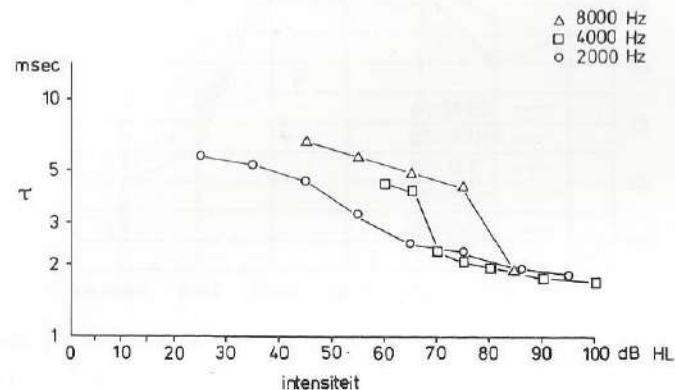


Fig. 17: latentie-intensiteitscurve bij 2000, 4000 en 8000 Hz van het rechter oor van patiënt 6.

HOOFDSTUK IV

DISCUSSIE EN CONCLUSIES NAAR AANLEIDING VAN HET PROSPECTIEVE EN RETROSPECTIEVE, KLINISCHE ONDERZOEK

IV.I Prospectief onderzoek bij 58 patiënten

IV.1.1 Criteria voor gehoorbeschadiging

Ter beoordeling of een gehoorbeschadiging door gentamicine was opgetreden, werd bij de 58 patiënten het einaudiogram vergeleken met het beginaudiogram. Als criterium werd een drempelverhoging van tenminste 15 dB bij 1000, 2000, 4000 en/of 8000 Hz gebruikt (II.4.5). Uitgaande van dit criterium werd bij 18 van de 58 patiënten (31%) gehoorverlies gemeten. In zeven gevallen was het verlies éénzijdig, bij 11 patiënten waren beide oren aangedaan.

In de literatuur worden sterk uiteenlopende percentages van gehoor- en evenwichtsstoornissen vermeld (tabel II). Deze variatie is mogelijk voor een groot deel het gevolg van het feit dat door de diverse onderzoekers verschillende criteria werden gehanteerd. In de studies van Waisbren (1969), Federspil (1970) en Jackson et al. (1971) werden percentages gevonden van respectievelijk 2,2, 1 en 2%. In deze studies werd echter geen systematisch onderzoek van het gehoor en evenwicht verricht en werd alleen bij patiënten bij wie klachten over oorsuizen, duizeligheid en/of slechthorendheid waren ontstaan, audiometrisch en vestibulair onderzoek gedaan. Bovendien worden de gebruikte criteria voor beschadiging niet vermeld. In de studie van Cox (1969) werd bij drie van 58 patiënten (5,2%) een gehoor- en/of evenwichtsstoornis gevonden. Ook door deze onderzoeker wordt niet vermeld welke de criteria voor beschadiging waren. Het feit dat in ons onderzoek een streng criterium gehanteerd werd, vormt mogelijk een ver-

klaring voor het veel grotere percentage gehoorbeschadiging. Nordström et al. (1973) en Tjernström et al. (1973) stelden bij 18 respectievelijk 20% van de gevallen een beschadiging vast, voornamelijk van vestibulaire aard. Deze auteurs beschrijven prospectieve studies, waarbij elke patiënt die gentamicine kreeg toegediend audiometrisch en vestibulair onderzocht werd, zo mogelijk vóór en na de therapie. Onze resultaten komen meer overeen met die van Winkel et al. (1978) die een percentage van 50% vonden. Deze onderzoekers gebruikten als criterium voor gehoorbeschadiging een drempeltoename van meer dan 10 dB per frequentie.

Zowel in het onderzoek van Nordström et al. (1973), Tjernström et al. (1973), Winkel et al. (1978) als in onze eigen studie kwamen patiënten voor bij wie een drempelverhoging gemeten werd in vergelijking met het beginaudiogram, zonder dat zij klachten hadden over oorsuizen, duizeligheid en/of slechthorendheid. Audiometrische verliezen hoeven dus niet te leiden tot het optreden of vermeerderen van klachten. Om deze reden is het zeer wel mogelijk dat het percentage patiënten met gehoor- of evenwichtsstoornissen in de studies van Waisbren (1969), Federspil (1970) en Jackson et al. (1971) in werkelijkheid hoger ligt, omdat de gevallen met een drempelverlies maar zonder klachten in deze studies niet gedetecteerd werden. Een nadeel van het gebruik van de subjectieve toondrempel als criterium is dat het onderscheid tussen een verlies door gentamicine en een drempelverlies ten gevolge van een verslechtering in de algehele toestand van de patiënt moeilijk is. Hierdoor was in ons onderzoek bij twee patiënten (drie oren) de diagnose gentamicinebeschadiging twijfelachtig. Als we deze patiënten niet tot de gevallen met een beschadiging rekenen, bedraagt het percentage gehoorbeschadiging in ons onderzoek 27,6%. Dit is nog aanzienlijk meer dan de 1 - 5,2% uit de studies van Waisbren (1969), Cox (1969), Federspil (1970) en Jackson et al. (1971). Het hoge percentage in het onderzoek van Winkel et al. (1978) zou volgens

deze auteurs gedeeltelijk veroorzaakt kunnen zijn door de slechte lichamelijke toestand van enkele patiënten.

IV.1.2 Frequentie van de symptomen

Bij onderzoek naar klachten over oorsuizen, duizeligheid en slechthorendheid bleek bij 14 van de 58 patiënten één of meer van deze subjectieve symptomen aanwezig te zijn. Bij 10 van deze 14 patiënten werd bij audiometrisch onderzoek gehoorverlies gemeten, in vier gevallen was geen drempelverhoging opgetreden (II.5.6).

Dit hoge percentage patiënten met klachten komt niet overeen met de bevindingen van Winkel et al. (1978). Volgens deze auteurs verloopt een beschadiging door gentamicine in de regel asymptomatisch. Omdat in geval van beschadiging in de eerste plaats de hoge tonen worden aangetast, zou de patiënt een beginnend gehoorverlies niet opmerken. Duizeligheid kan niet of laat worden opgemerkt, omdat een groot aantal patiënten bedlegerig is tijdens de therapie. Bovendien kan een geringe beschadiging van het evenwichtsorgaan gecompenseerd worden. Mogelijk is het percentage patiënten met subjectieve symptomen van gehoorbeschadiging in ons onderzoek hoger dan bij andere auteurs, omdat de patiënten expliciet naar de aanwezigheid van deze symptomen gevraagd werden. Ze werden op de mogelijkheid van het optreden van deze verschijnselen geattendeerd.

IV.1.3 Bevindingen bij toonaudiometrie

Uitgaande van het boven gestelde criterium (II.4.5) werd bij 29 oren (18 patiënten) een gehoorbeschadiging gemeten. Het aantal oren met gehoorverlies was het grootst bij 8000 Hz (II.5.1). Het gemiddelde drempelverlies van deze 29 oren was het geringst bij 1000 Hz en het grootst bij 8000 Hz. De drempeltoename bij 8000 Hz bleek significant groter ($p < 0,05$) dan de drempeltoename bij 1000, 2000 en 4000 Hz. Deze resultaten komen overeen met bevindingen van Jackson en Arcieri (1971) en Winkel et al. (1978) die

concludeerden dat het gehoorverlies door gentamicine in eerste instantie de hoge tonen betreft. Deze bevinding is ook in overeenstemming met histologisch onderzoek (zie hoofdstuk I) waarbij gebleken is dat aminoglycosiden eerst de buitenste haarcellen van de basale winding aantasten. Om na te gaan of een preëxistent gehoorverlies van belang is bij een beschadiging door gentamicine, werden de oren verdeeld in een groep met tevoren een normaal gehoor (verlies tot 15 dB), een groep met tevoren een matig verlies (15 tot 30 dB) en een groep met tevoren een ernstig verlies (≥ 30 dB) (II.5.7). Het bleek dat bij oren met een normaal gehoor voor de therapie met name 8000 Hz werd aangetast indien een beschadiging optrad, terwijl bij oren met een preëxistent verlies ook lagere frequenties werden aangetast in geval van beschadiging. Dit verschijnsel kan verklaard worden door het feit dat het preëxistente verlies in de meeste gevallen het gehoor voor de hoge frequenties betrof zodat een beschadiging door gentamicine in het audiogram pas aan het licht kwam wanneer verlies ontstond voor lagere frequenties. Een preëxistent gehoorverlies bleek in ons onderzoek geen significante risicofactor voor het optreden van een gentamicinebeschadiging, zoals door Nordström et al. (1973) werd verondersteld. In hun onderzoek betrof het echter zes patiënten met alleen een evenwichtslesie bij wie vóór aanvang van de gentamicinetherapie een aanzienlijk gehoorverlies bestond. Het gehoorverlies vóór de therapie zou volgens de auteurs in deze gevallen predisponerend moeten zijn voor het ontstaan van een vestibulaire lesie.

Omdat een geringe additionele beschadiging door gentamicine bij patiënten met een preëxistent gehoorverlies al zou kunnen leiden tot sociale klachten van slechthoerheid, moet men extra voorzichtigheid betrachten bij de toediening van deze ototoxische stof aan deze patiënten.

IV.1.4 Invloed van de leeftijd op het optreden van de gehoorbeschadiging door gentamicine

Door Banck et al. (1973) en Tjernström et al. (1973) werd verondersteld dat een leeftijd boven 50 jaar een mogelijke risicofactor is voor het optreden van gehoor- of evenwichtsstoornissen bij gentamicinetherapie (tabel III). De resultaten uit ons onderzoek wijzen niet op een verhoogd risico bij patiënten ouder dan 50 jaar. De gemiddelde drempeltoename bij patiënten ouder dan 50 jaar (3 dB) verschilde niet significant ($p > 0,10$, tweezijdige Student-t-test) van die van patiënten van 50 jaar of jonger (2 dB). Ook in het onderzoek van Nordström et al. (1973) bleek de leeftijd geen significante risicofactor.

IV.1.5 Invloed van nierfunctie en dosering op het optreden en de mate van de gehoorbeschadiging

In ons onderzoek werd een significant verschil in oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve gevonden tussen patiënten met een gehoorbeschadiging en patiënten zonder gehoorlesie (II.5.3). Bovendien bleek een significante correlatie aanwezig tussen de mate van gehoorverlies en de totaaldosis gecorrigeerd voor de klaring. Ook indien de totaaldosis alleen gecorrigeerd werd voor het lichaamsgewicht was de correlatie significant, maar de correlatiecoëfficiënt was lager dan bij correctie voor de klaring. In de literatuur (hoofdstuk I) wordt een verminderde nierfunctie een belangrijke risicofactor beschouwd voor het optreden van gehoor- en/of evenwichtsstoornissen. Over het belang van dosering en duur van de therapie zijn de meningen verdeeld.

Onze bevindingen pleiten voor de hypothese dat het gehoorverlies afhankelijk is van de totaaldosis en klaring samen. Het quotiënt van deze twee factoren is bij benadering gelijk aan het totale oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve (II.4.3). Gehoorverlies lijkt dus gecorreleerd aan de grootte van dit oppervlak.

IV.1.6 Invloed van individuele en interaurale verschillen in gevoeligheid op het optreden van de gehoorbeschadiging

Opmerkelijk waren de grote individuele verschillen in gevoeligheid voor gentamicine (II.5.3). Ook andere onderzoekers (Banck et al., 1973; Schentag, 1977) beschouwen de individuele gevoeligheid als een belangrijke faktor voor het al of niet optreden van een gehoorbeschadiging. Behalve individuele verschillen bleken in ons onderzoek ook interaurale verschillen in gevoeligheid te bestaan. Bij zeven patiënten was de lesie eenzijdig. Bij vergelijking tussen het verlies in het linker en rechter oor bij 52 patiënten was weliswaar een significante correlatie aanwezig, doch er bestond een aanzienlijke spreiding in verlies. Ook door Winkel et al. (1978) werden enkele gevallen van éénzijdige beschadiging waargenomen. Op grond van het gehanteerde criterium betekent dat een verschil in verlies van tenminste 10 dB.

In ons dierexperimentele onderzoek werden eveneens individuele verschillen in gevoeligheid gevonden, maar interauraal waren meestal geen grote verschillen aanwezig.

IV.1.7 Invloed van toediening van andere aminoglycoside antibiotica in het verleden

Aan 17 van de 58 patiënten was, behalve gentamicine, ook een ander aminoglycoside zoals kanamycine, streptomycine of neomycine toegediend (II.5.5). Bij zeven van deze 17 patiënten werd gehoorverlies gemeten tijdens of na de gentamicinetherapie. Van de 41 patiënten aan wie, voor zover we konden nagaan, geen andere ototoxische stof was gegeven, trad bij 11 een gehoorbeschadiging op (II.5.5). De gemiddelde drempelverhoging bij 8000 Hz bleek bij patiënten die ook een ander aminoglycoside hadden ontvangen significant groter ($p < 0,05$, tweezijdig Student-t-test) dan bij patiënten die alleen gentamicine hadden gekregen. Jackson et al. (1971) zien toediening van andere ototoxi-

sche stoffen in het verleden als predisponerende faktor voor het ontstaan van een gehoorbeschadiging. Ook Banck et al. (1973) en Tjernström et al. (1973) beschreven eerdere toediening van ototoxische stoffen als een risicofaktor.

Voor het gevonden verschil in verlies in ons onderzoek kunnen de volgende mogelijke oorzaken worden aangegeven:

1. het is denkbaar dat het eerder toegediende aminoglycoside nog in de peri- en endolymfe aanwezig was toen gentamicine werd toegediend.
2. de grotere verliezen zouden gedeeltelijk het gevolg kunnen zijn van een laat effect van kanamycine, streptomycine of neomycine. Het late effect berust mogelijk op een metabole stoornis in de haarcel (Aran et al., 1975).
3. de haarcellen, die door het eerder toegediende antibioticum gedeeltelijk beschadigd zijn, maar nog wel functioneren, zijn mogelijk gevoeliger voor toediening van een tweede ototoxische stof.

Zolang het exacte beschadigingsmechanisme niet bekend is, kunnen we slechts gissen naar de oorzaak van het verschil in verlies. We kunnen concluderen dat ook uit ons onderzoek blijkt dat eerdere toediening van andere aminoglycoside antibiotica een mogelijke risicofaktor is voor het ontstaan van een gehoorbeschadiging.

IV.1.8 Waarde van wekelijks audiometrisch onderzoek tijdens therapie met ototoxische medicamenten

In ons onderzoek werd bij elke patiënt die gentamicine kreeg toegediend wekelijks een toonaudiogram van beide oren vervaardigd met het doel een eventuele gehoorbeschadiging zo snel mogelijk op het spoor te komen (blz.36). Gebleken is dat de subjectieve toondrempel bijzonder gevoelig is voor veranderingen in de algehele toestand van de patiënt. Bij verbetering in de algehele toestand werd in sommige gevallen een drempelverlaging van 30 dB waargenomen (fig. 2 en 3). Door deze afhankelijkheid van de toestand waarin de patiënt verkeert, wordt de waarde van het toonaudiogram

verminderd. Echter, bij verslechtering van de gesteldheid van de patiënt zullen we een drempeltoename bij alle meet-frequenties van het audiogram aantreffen, terwijl we in geval van gentamicinebeschadiging in eerste instantie een hoge tonenverlies mogen verwachten. Een objectieve methode van gehooronderzoek, zoals hersenstamaudiometrie, zou dit probleem wellicht kunnen verhelpen omdat hersenstampotentialen niet worden beïnvloed door aandachts- en vermoeidheidsfactoren. Bij de bestudering van de volgorde van optreden van de symptomen bij gehoorbeschadiging door gentamicine bleek dat een bij audiometrie geconstateerd hoge tonen verlies het meest frequent als eerste verschijnsel aanwezig was. Deze bevinding pleit voor regelmatige toonaudiometrie, ook als de patiënt geen klachten heeft, indien gentamicine wordt toegediend.

Bij vier patiënten bestonden klachten over het gehoor zonder dat een drempelverlies aangetoond werd. De mogelijkheid bestaat, dat in deze gevallen een verlies is opgetreden voor de frequenties boven 8000 Hz.

Men kan zich de vraag stellen in hoeverre ook electronystagmografie een betrouwbare methode is om in een vroeg stadium gentamicine-toxiciteit vast te stellen. Een voordeel is ongetwijfeld dat ook electronystagmografie een objectieve onderzoeksmethode is. Een bezwaar is evenwel dat afwijkingen in het electronystagmogram geen bewijs voor gentamicine-toxiciteit zijn. Zij kunnen evenzeer berusten op lesies van andere origine, met name stoornissen van het centrale vestibulaire systeem als gevolg van de onderliggende vaak ernstige algemene ziekte. Het afwezig zijn van afwijkingen in het ENG pleit in het algemeen tegen een vestibulaire lesie.

Samenvattend kan geconcludeerd worden, dat regelmatig toonaudiometrisch onderzoek (zonodig aan bed) tijdens toediening van gentamicine of andere aminoglycosiden zinvol is. Objectieve methoden van onderzoek zoals hersenstam-

audiometrie en electronystagmografie zullen mogelijk in de toekomst van betekenis blijken te zijn voor de vroege diagnostiek van geneesmiddel-toxiciteit.

IV.2 Retrospectief onderzoek bij zes patiënten

Behalve de 58 patiënten uit het prospectief onderzoek werden nog zes patiënten onderzocht die met gentamicine waren behandeld. Zij werden vanwege klachten over oorsuizen (vijf maal), duizeligheid (vier maal) en slechthorendheid (vier maal) naar de KNO-afdeling verwezen. Van deze patiënten was geen beginaudiogram aanwezig, maar omdat zij voor de gentamicinetherapie subjectief normaal hoorden en de klachten tijdens of vlak na de therapie ontstonden, is het waarschijnlijk dat de verschijnselen te wijten waren aan gentamicinebeschadiging.

De bevindingen bij toonaudiometrie varieerden van een verlies voor hoge tonen tot een zeer groot verlies met slechts een gehoorrest voor lage tonen of volledige uitval.

Opvallend was de toename van het gehoorverlies bij twee patiënten (patiënt 2 en 5) in het eerste jaar na de therapie. In de literatuur wordt door een aantal auteurs (Pirsig en Rollin, 1969; Winkel et al., 1978) progressie of ontstaan van het gehoorverlies na staken van de therapie vermeld. Pirsig en Rollin (1969) beschreven een patiënt bij wie in een periode van 18 dagen na de therapie volledige doofheid ontstond. In een onderzoek van Winkel et al. (1978) bleek het aantal patiënten met een gehoorbeschadiging bij de tweede follow-up (gemiddeld 10 weken na de toediening) te zijn toegenomen.

Verbetering van het gehoor werd door ons in het retrospectieve onderzoek niet waargenomen. In de literatuur wordt objectieve verbetering van het gehoor gemeld door Federspil (1970) en Winkel (1978). Door Federspil (1970) werd herstel van het gehoor audiometrisch bepaald bij een patiënt bij wie het verlies in een vroeg stadium (enkele uren na aanvang van de therapie) werd opgemerkt. Winkel (1978) stelde bij drie patiënten herstel vast door middel

van toonaudiometrie.

In verschillende publicaties wordt melding gemaakt van het verdwijnen van de duizeligheidsklachten. Hieruit mag echter niet, zoals vaak geschiedt, worden geconcludeerd dat sprake is van een (partieel) herstel van de vestibulaire lesie. Het is reeds lang bekend dat beschadigingen van het vestibulaire systeem na enige tijd gecompenseerd kunnen worden in het bijzonder bij jongeren. Om herstel van een vestibulaire lesie te kunnen claimen dient door middel van een objectieve onderzoeksmethode verbetering van de labyrinthaire respons op gestandaardiseerde stimuli (calorisch onderzoek, draaistoel-onderzoek) opgetreden te zijn.

HOOFDSTUK V

GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, ONDERZOCHT AAN DE HAND VAN HERSENSTAMPOTENTIALEN BIJ DE CAVIA. ALGEMEEN OVERZICHT

V.1 Inleiding

Door middel van klinisch onderzoek van het type als in hoofdstuk II beschreven kan slechts een deel van de vragen aangaande gehoorbeschadiging door gentamicine worden beantwoord. Een aantal problemen kan beter bestudeerd worden aan de hand van dierexperimenteel onderzoek. Een groot deel van de kennis over gehoorbeschadiging is dan ook verkregen aan de hand van dierproeven (zie hoofdstuk I).

Dierexperimenten kunnen verdeeld worden in acute experimenten, waarbij het proefdier na enkele uren wordt opgeofferd, en chronische experimenten, waarbij het dier gedurende weken tot maanden in leven wordt gelaten (Brons, 1975). Zowel in het acute als in het chronische dieronderzoek kan de bestudering van gehoorbeschadiging door stoffen op een aantal verschillende manieren geschieden:

1. door elektrofysiologisch onderzoek, bijvoorbeeld door middel van plaatsing van een (bij chronische experimenten permanente) elektrode op het ronde venster en afleiding van potentialen van de cochlea en de gehoorzenuw.
 2. door gehooronderzoek met behulp van conditionering (alleen bij chronische experimenten).
 3. door morfologisch onderzoek van de cochlea en het centraal auditief systeem.
 4. door biochemisch onderzoek, bijvoorbeeld bepaling van de concentratie van de ototoxische stof in peri- en endolymfe.
- Ook combinaties van deze methodes zijn mogelijk.

V.2 Doel van het onderzoek en vraagstellingen

Wij hebben gekozen voor een chronisch dierexperiment, waarbij gedurende enige dagen tot weken een bepaalde dosis gentamicine

werd toegediend en waarbij de gehoorfunctie werd onderzocht door registratie van de actiepotentialen van de nervus cochlearis en de hersenstam (brainstem audiometry).

Het was de bedoeling een gehoorbeschadiging teweeg te brengen en daarvan de volgende punten te onderzoeken:

1. Welke zijn de elektrofysiologische kenmerken van een gehoorbeschadiging door gentamicine?
2. Kan progressie van het gehoorverlies optreden na staken van de toediening van gentamicine en zo ja, hoe lang vindt deze plaats?
3. Kan (gedeeltelijk) herstel van het gehoor plaatsvinden?
4. In hoeverre treedt, naast een cochleaire beschadiging een lesie van het centraal auditief systeem en met name van de nucleus cochlearis op?

Het onderzoek had niet ten doel na te gaan bij welke dosering een gehoorbeschadiging optreedt.

V.3 Algemene opzet van de experimenten

Zoals hierboven vermeld hebben wij gekozen voor een chronisch dierexperiment waarbij een gehoorbeschadiging door gentamicine werd aangebracht en waarbij de gehoorfunctie werd onderzocht met behulp van hersenstamaudiometrie.

Hiertoe werden twee permanente elektroden geïmplantéerd op de bulla tympanica van beide oren van de cavia. Deze afleiding heeft het voordeel dat de bulla niet geopend hoeft te worden, zoals bij afleiding van het ronde venster noodzakelijk is. Hierdoor werd de kans op otitis media zo gering mogelijk gehouden.

Nadat het gehoor beiderzijds twee maal, met een tussenpoze van een week, getest was, werd gentamicine toegediend. De cavia's werden in drie groepen verdeeld die elk een verschillende dosering ontvingen en wel:

- groep I 50 mg/kg/dag gedurende in principe twee weken.
- groep II 100 mg/kg/dag gedurende in principe één tot twee weken, afhankelijk van het verloop.
- groep III 120 mg/kg/dag gedurende in principe één tot twee weken, afhankelijk van het verloop (Zie voor details V.4.7).

Ten einde een gehoorbeschadiging te veroorzaken werden hoge doses gentamicine toegediend. In de literatuur worden doseringen van 40 tot 150 mg/kg/dag vermeld om een lesie teweeg te brengen.

Tijdens de toediening van gentamicine werd het gehoor wekelijks gemeten. Na beëindigen van de toediening werden de metingen gedurende ongeveer zes weken voortgezet. Bij een aantal dieren werd daarna nog een paar keer een meting gedaan tot uiterlijk zeven maanden na het staken. Tenslotte werd het dier opgeofferd en werden de cochleae verwijderd en gefixeerd voor histologisch onderzoek.

V.4 Materiaal en methode

V.4.1 Keuze van het proefdier

Voor onze experimenten kozen wij de cavia als proefdier. Een voordeel van het gebruik van cavia's is dat vergelijking van de resultaten met gegevens uit de literatuur mogelijk is. Het totaal aantal in het onderzoek betrokken proefdieren bedroeg 30, 19 vrouwelijke en 11 mannelijke dieren. Het merendeel (25) had aan het begin van het experiment een gewicht tussen 200 en 500 gram; het gemiddelde gewicht van de gehele groep was 398 gram. Er werden uitsluitend cavia's met een duidelijk positieve Preyer-reflex gebruikt.

V.4.2 Anaesthesie

Ongeveer 10 minuten voor de elektrodenimplantatie c.q. meting werden de dieren geanaestheiseerd door middel van een intraperitoneale injectie met Nembutal 60%. Bij de eerste anaesthesie werd 27-30 mg/kg lichaamsgewicht gegeven. Omdat snel gewenning optrad moest de dosis bij elke volgende meting iets worden opgevoerd. Indien de conditie van het dier door gentamicine-toediening verslechterd was, kon met dezelfde of een geringere dosis als bij de vorige meting worden volstaan.

Op de plaatsen waar elektroden werden aangebracht (vertex, rechter en linker bulla tympanica en het midden van de rug) werd de huid lokaal verdoofd met 0,5 ml Xylocaine 1% adrenaline 1: 100.000.

V.4.3 Aanbrengen van permanente elektroden

Nadat de cavia in narcose gebracht was, werd de lichaamsbehandling van kop, nek en een gedeelte van de rug verwijderd en werd het dier op de buik op een elektrisch verwarmd dekentje gelegd. Om de operatie zo steriel mogelijk uit te voeren werd het dier afgedekt met Steri-Drape (no. 1020) zodanig, dat alleen de kaalgeschoren delen door de opening zichtbaar waren. Na desinfectie (jodiumtinctuur 2%) en lokaal-anaesthesie werd op de vertex en achter de beide oorschelpen een incisie gemaakt. Onder een binoculaire operatiemikroskoop werden de spieren achter de oorschelp longitudinaal gespleten, totdat het periost van de bulla tympanica zichtbaar werd. Ter plaatse van de bulla werd het weefsel gespreid en van hier uit werd met behulp van een oorpakketje een onderhuidse verbinding gemaakt met de incisie op de vertex. Vervolgens werd de elektrode aangebracht door met dit pakketje het uiteinde van de elektrode te pakken en deze via de incisie achter het oor naar de vertex en vandaar naar buiten te leiden. Het ringetje werd daarna in de geprepareerde ruimte op de bulla geplaatst en daar vastgehecht aan de onderste spierlaag. Tegen infectie werd wat chlooramfenicol wondpoeder in de wond gestrooid. Vervolgens werden de spieren gehecht en werd de incisie gesloten. Nadat aan beide kanten een elektrode was aangebracht, werd de wond op de vertex zo gehecht, dat de elektrodedraden gefixeerd waren. De drie incisies werden tenslotte afgespoten met verbandspray.

Als uittreedplaats van de draden werd de vertex gekozen omdat het dier op deze wijze vrijwel geen hinder van de elektroden ondervindt en er moeilijk met zijn poten bij kan komen (fig. 18). Desondanks kwam het een enkele maal voor dat een elektrodedraad in het verloop van het experiment afbrak. In dat

geval werd deze elektrode door middel van een heroperatie verwijderd en vervangen door een nieuwe. De invloed hiervan op de metingen bleek steeds gering.

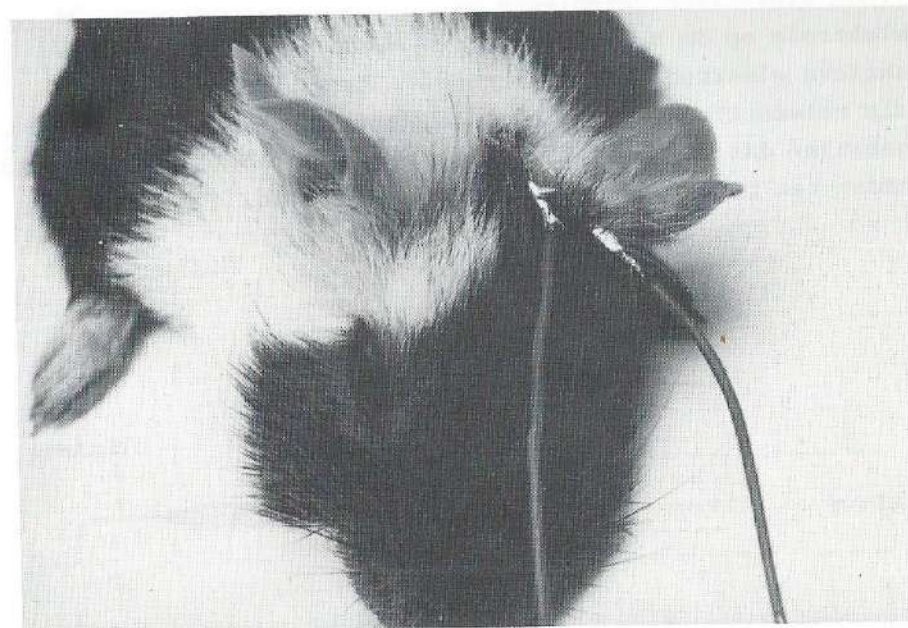


Fig. 18: op de vertex van de cavia komen de elektrodedraden naar buiten. Bij elke meting werden de elektrodedraden door middel van een soldeerlas met de meetapparatuur verbonden. Na afloop van de meting werd de verbinding weer teniet gedaan.

Elektroden

De gebruikte elektrode (fig. 19) bestond uit een roestvrij stalen ringetje (gedraaide sluitring, dikte 0,3 mm, binnendiameter 1,8 mm, buitendiameter 4,5 mm) waaraan een zacht roestvrij stalen draad (diameter 0,4 mm) was gesoldeerd. Behalve bij het ringetje en bij het andere eind was de elektrode elektrisch geïsoleerd met een laagje polytheen. De elektrode op de bulla van het te meten oor fungeerde als actieve elektrode, de elektrode op de andere bulla diende als referentie. Als aardelektrode werd een krokodillebekje gebruikt dat op de huid van de rug van de cavia geklemd werd, nadat ter plaatse verdoving was aangebracht.

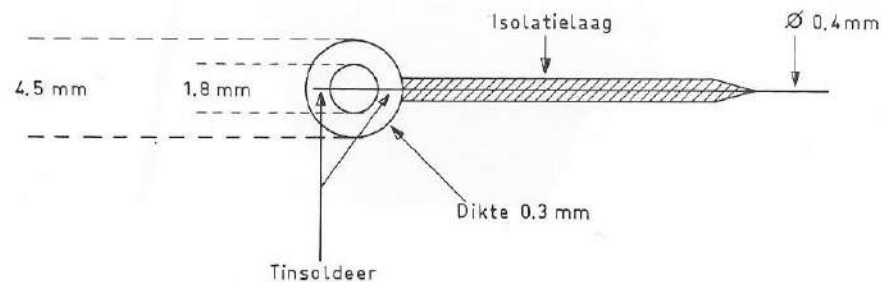


Fig. 19: schematische weergave van de geïmplanteerde permanente elektrode.

V.4.4 Opstelling van het proefdier

Tijdens de meting was het dier gelegen op een elektrisch verwarmd dekentje in een geluidarme kooi van Faraday. De apparatuur voor de geluidsstimulatie en de registratie bevond zich, op de voorversterker na, buiten deze ruimte.

In de gehoorgang van het te meten oor werd een polytheen slangetje (lengte 11 cm, diameter 3,5 mm) aangebracht dat via een gemodificeerde oortrechter en een goed aansluitend verloopstuk gekoppeld was aan een STC-4026-A dynamische telefoon (fig. 20). Met een gecalibreerde probe mikrofoon (Bruël

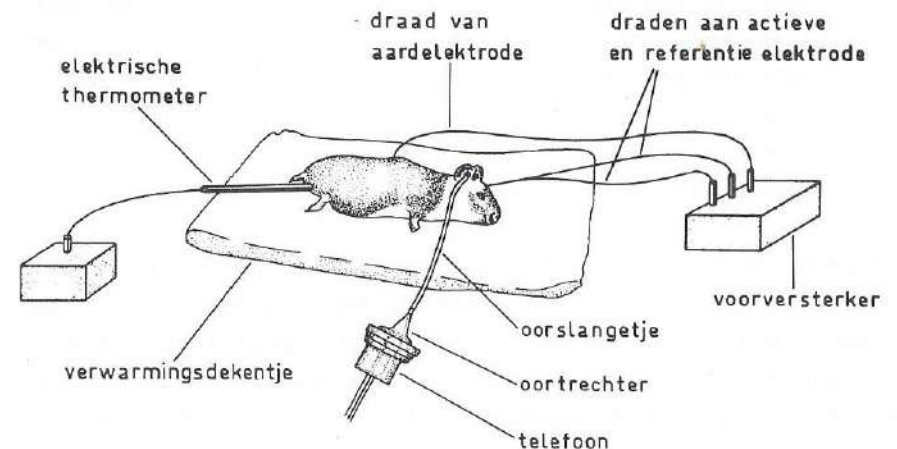


Fig. 20: schematische weergave van de opstelling van het proefdier.

Via een telefoon, oortrechter en oorslangetje werd geluid aangeboden aan het te meten oor. Door middel van twee permanente elektroden op de bulla tympanica van beide oren en een aardelektrode op de rug werden responses afgeleid en naar de voorversterker gevoerd. Met behulp van een elektrische thermometer en een verwarmingsdekentje kon de temperatuur constant gehouden worden.

& Kjaer condensor mikrofoon type 2615 + type 4133 "cartridge" in combinatie met een probe van 1.6 mm diameter en 16 cm lengte) was tevoren bij 8000, 4000 en 2000 Hz de geluidsdruk aan het eind van het slangetje gemeten waardoor het verlies aan intensiteit over het gehele systeem voor deze frequenties kon worden berekend. De correctie bedroeg respectievelijk 25, 5 en 15 dB bij 8000, 4000 en 2000 Hz. Het dynamisch bereik bij 8000, 4000 en 2000 Hz bedroeg respectievelijk 85, 105 en 95 dB.

V.4.5 Stimulus

Als stimulatie werden toonstoten gebruikt met een stijg- en afvaltijd van 0.33, 0.50 en 1.0 msec bij respectievelijk 8000, 4000 en 2000 Hz en een plateauduur van 10 msec. Bij de frequenties van 2000 Hz en 4000 Hz komt dit overeen met twee perioden van de sinus in stijg- en afvaltijd en 20 respectievelijk 40 perioden in het plateau (fig. 21). Het interstimulusinterval bedroeg 133 msec. De intensiteit was in stappen van 5 dB regelbaar tussen 0 en 110 dB verzwakkerstand.

Voordat met toediening van gentamicine werd begonnen, werd bij alle drie frequenties gemeten. Daarbij werd geen hogere intensiteit dan 90 dB verzwakkerstand gebruikt ten einde lawaai-beschadiging te vermijden. Daar de narcoseduur beperkt was kon per zitting meestal slechts één oor worden getest. Bij de vervolgmetingen tijdens en na de gentamicinetoediening werd steeds begonnen te meten bij 8000 Hz, omdat bij histologisch en elektrofysiologisch onderzoek is gebleken dat de hoge frequenties het eerst worden aangetast (I.2.2, I.2.4). Bleek bij deze frequentie geen lesie te zijn opgetreden, dan werd hiermee volstaan ten einde in dezelfde zitting beide oren op beschadiging te kunnen onderzoeken. In geval van drempelverhoging werd ook bij 4000 en 2000 Hz getest. Afhankelijk van de mate van beschadiging werden bij deze metingen intensiteiten gebruikt tot 110 dB verzwakkerstand. Omdat de metingen in geval van beschadiging per frequentie korter duurden, konden per zitting meestal beide oren worden getest.

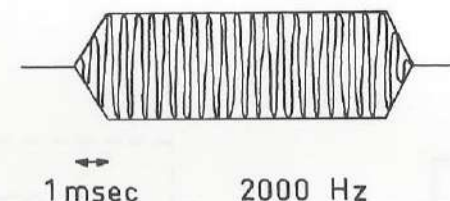


Fig. 21: schematische weergave van een toonstoot van 2000 Hz met een stijg- en afvaltijd van 1 msec (twee perioden) en een plateauduur van 10 msec (20 perioden).

V.4.6 Registratie

De van de bulla afgeleide responses werden vlak bij de afleidingsplaats versterkt door middel van een voorversterker (1000x). Bij de gebruikte filterstanden werd het frequentiegebied tussen 10 en 10.000 Hz doorgelaten. Buiten de kooi van Faraday werden de signalen nog eens 50x versterkt door de eindversterker en naar de averager gestuurd (200 kanaals averager, Data laboratories, type 102 S). Omdat de afgeleide responses klein waren (hoogstens 7 μ V) was het noodzakelijk een groot aantal middelingen te laten uitvoeren. Dit aantal varieerde van 256 bij hoge intensiteiten tot 2048 bij intensiteiten vlak bij de drempel. Door een X-Y recorder (HP 7035 B) werden de resultaten van de averager uitgeschreven op millimeter papier. Een blokschema van de meetopstelling is weergegeven in fig. 22.

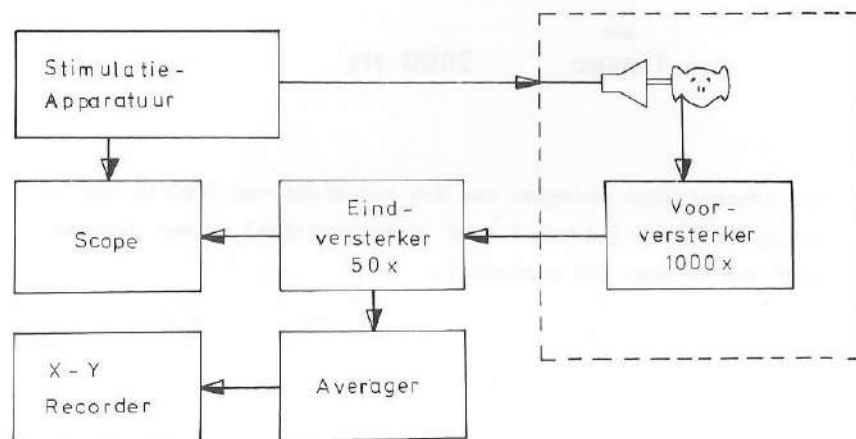


Fig. 22: blokschema van de gebruikte meetopstelling.

De van de bulla afgeleide signalen worden, na versterking, naar de averager gestuurd (200 kanaals averager, Data laboratories, type 102 S). De resultaten van de averager worden door een X-Y recorder (HP 7035 B) uitgeschreven op millimeter papier. Een oscilloscoop (Tektronix type RH 561 A met time base 2B 67 en Four-trace amplifier 3A 74) maakt een voortdurende controle van allerlei signalen mogelijk. Voor een nauwkeurige beschrijving van de apparatuur zie Spoor (1974).

V.4.7 Gentamicinetoediening

Gentamicine werd in drie verschillende doseringen gedurende een bepaalde tijd één maal per dag door middel van een sub-cutane injectie toegediend.

- groep I (8 cavia's) kreeg 50 mg/kg/dag gedurende 12-14 dagen,
- groep II (11 cavia's) kreeg 100 mg/kg/dag gedurende 2-16 dagen,
- groep III (11 cavia's) kreeg 120 mg/kg/dag gedurende 6-13 dagen.

Aan groep II en III werd in eerste instantie gedurende zeven dagen gentamicine gegeven. Bij een aantal dieren werd, indien bij meting op de achtste dag geen beschadiging werd geconstateerd, de toediening voortgezet. De duur van deze tweede periode werd aan elk dier afzonderlijk aangepast. Indien op grond van de Preyer-reflex gehoorverlies evident was of de algehele conditie verslechterde, werd de toediening gestaakt. De maximale toedieningsduur bedroeg in totaal 16 dagen, de minimale twee (als gevolg van vroegtijdige dood van één cavia).

V.4.8 Fixatie

Aan het eind van het experiment werd het proefdier opgeofferd en werden de cochleae vrijgeprepareerd en gefixeerd door middel van 40% formaldehyde oplossing voor histologisch onderzoek. Dit onderzoek zal in een andere studie plaatsvinden (Tange, nog te publiceren).

V.4.9 Hersenstamaudiometrie

Literatuur

Bij de mens kan met behulp van elektroden op de vertex en aan de oorlel (eventueel beiderzijds), op het mastoid (eventueel beiderzijds) of in de hals een serie potentialen afgeleid worden in de eerste 12 msec na een geluidsstimulus (voor een overzicht van auditory evoked potentials bij de

mens zie Davis, 1976).

Onderzoek door Buchwald et al. (1975) bij de kat naar de oorsprong van deze potentialen doet vermoeden dat de eerste potentiaal gegenereerd wordt door de nervus cochlearis, de tweede voornamelijk door de nucleus cochlearis, de derde door het oliva superior-complex (door contralaterale activatie), de vierde door de nucleus ventralis van de lemniscus lateralis en het preolivaire gebied (gekruste en ongekruste activatie) en de vijfde door neuronen van de colliculus inferior (voornamelijk gekruiste activatie). De gemiddelde latenties van de opeenvolgende pieken bedroegen bij 70 dB SPL respectievelijk $1,4 \pm 0,2$ msec, $2,6 \pm 0,3$ msec, $3,5 \pm 0,4$ msec, $4,8 \pm 0,5$ msec en $6,7 \pm 0,7$ msec.

parameters

In dit onderzoek is hersenstamaudiometrie bij de cavia verricht. In de eerste 10 msec na een geluidsstimulus konden bij normaal gehoor altijd twee, vaak vier en soms vijf potentialen van de bulla worden afgeleid (respectievelijk N_1 , N_2 , N_3 , N_4 , N_5 genoemd). Als parameters werden gebruikt:

- amplitude van N_1 en N_2 (A_{N_1} , A_{N_2}) in μV (fig. 23)
- latentie van N_1 en N_2 (τ_{N_1} , τ_{N_2}) in msec (fig. 24). De latentie is gedefinieerd als de tijd tussen het begin van het mikrofonisch effect en de top van de desbetreffende piek.

V.4.10 Criteria voor een gehoorbeschadiging

Bij iedere cavia werd per oor per frequentie zowel op grond van N_1 als N_2 beoordeeld of een beschadiging was opgetreden. Hiertoe werd het verschil gemeten in drempelwaarde vóór en na de toediening van gentamicine. Wanneer bij een der meetfrequenties de drempel van N_1 en/of N_2 20 dB of meer was verhoogd, werd een beschadiging bij deze frequentie(s) aangenomen. Een oor werd "beschadigd" genoemd indien bij tenminste één meetfrequentie een dergelijke drempelverhoging was opgetreden.

Bij de dierexperimenten werd een grotere drempeltoename als criterium voor beschadiging gehanteerd dan in het klinisch onderzoek (15 dB) omdat bij normaalhorende cavia's een spreiding van 10 tot 15 dB in drempelwaarde aanwezig bleek.

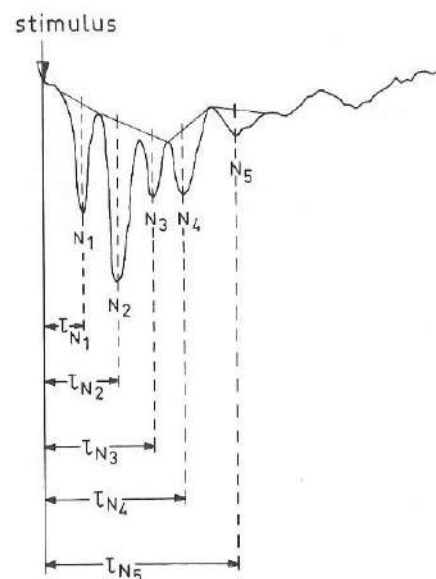
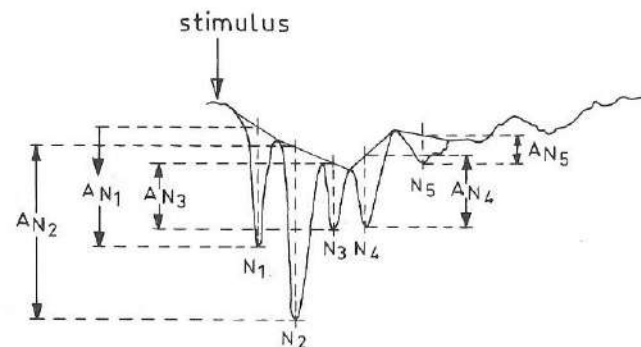


Fig. 23 en 24: voorbeeld van een respons waarbij vijf potentialen konden worden afgeleid (N_1 , N_2 , N_3 , N_4 , N_5). De gebruikte parameters zijn de amplitude in μV en de latentie in msec van N_1 en N_2 .

HOOFDSTUK VI

GEHOORBESCHADIGING DOOR GENTAMICINE, ONDERZOCHT AAN DE HAND VAN HERSENSTAMPOTENTIALEN BIJ DE CAVIA. RESULTATEN

VI.1 Optreden van een gehoorbeschadiging

VI.1.1 Eerste periode van gentamicinetoediening

Van de in totaal 60 oren (30 cavia's) waren na de eerste toedieningsperiode van een week nog 36 oren (20 cavia's) bruikbaar voor verder onderzoek. Vijf dieren overleden tijdens de toediening direkt aansluitend aan een injectie, waarschijnlijk ten gevolge van een acuut toxische werking van gentamicine. Bij 14 oren (9 cavia's) was door het optreden van otitis media of door een preëxistent gehoorverlies niet te beoordelen of een lesie door gentamicine was ontstaan.

Tabel XIV: aantal cavia's per groep en aantal overleden dieren tijdens de eerste periode, aantal onbruikbare en bruikbare oren na de eerste periode van gentamicinetoediening.

	aantal cavia's	overleden	onbruikbaar (oren)	bruikbaar (oren)
I 14 dg: 50 mg/kg/dag	8	1	6	8
II 7 dg: 100 mg/kg/dag	11	2	5	13
III 7 dg: 120 mg/kg/dag	11	2	3	15
Totaal	30	5	14	36

Van deze 36 oren werd na de eerste periode slechts bij vier oren (vier cavia's) een beschadiging gemeten: één oor afkomstig uit groep I, twee uit groep II en één uit groep III (tabel XV).

Tabel XV: aantal oren met of zonder lesie na de eerste periode van gentamicinetoediening.

	oren met lesie	oren zonder lesie
I 14 dg: 50 mg/kg/dag	1	7
II 7 dg: 100 mg/kg/dag	2	11
III 7 dg: 120 mg/kg/dag	1	14
Totaal	4	32

VI.1.2 Tweede periode van gentamicinetoediening

Omdat het aantal oren met een beschadiging gering was, werd bij een aantal dieren uit groep II en III de toediening na de eerste week voortgezet. De duur van deze tweede periode werd individueel aangepast en was afhankelijk van de Preyer-reflex en de algehele conditie. In totaal waren na de tweede periode in groep II en III 22 oren (13 cavia's) bruikbaar (tabel XVI, vergelijk met tabel XIV). Twee dieren uit groep III overleden tijdens de toediening en bij één cavia uit dezelfde groep trad beiderzijds otitis media op.

Tabel XVI: aantal onbruikbare en aantal bruikbare oren in groep II en III na de tweede periode van gentamicinetoediening.

	onbruikbaar (oren)	bruikbaar (oren)
II > 7 dg: 100 mg/kg/dag	-	13
III > 7 dg: 120 mg/kg/dag	6	9
Totaal	6	22

Van deze 22 oren werd bij 12 oren een beschadiging gemeten, vijf afkomstig uit groep II en zeven uit groep III (tabel XVI).

Tabel XVII: aantal oren met of zonder lesie in groep II en III na de tweede periode van gentamicinetoediening.

	oren met lesie	oren zonder lesie
II > 7 dg: 100 mg/kg/dag	5	8
III > 7 dg: 120 mg/kg/dag	7	2
Totaal	12	10

VI.1.3 Drempelverlies in relatie tot dagdosis en totaal dosis

Bij alle 30 bruikbare oren is nagegaan of een relatie bestaat tussen het optreden en de mate van beschadiging enerzijds en de toegediende dagdosis en totaal dosis anderzijds. In fig. 25 a en b is voor deze oren het drempelverlies van N_1 respectievelijk N_2 direkt na staken van de gentamicinetoediening uitgezet als functie van de totaal dosis. Zoals blijkt werd bij een totaal dosering van minder dan 900 mg/kg vrijwel geen beschadiging gemeten. Was een hogere totaal dosis toegediend, dan trad in de meeste ge-

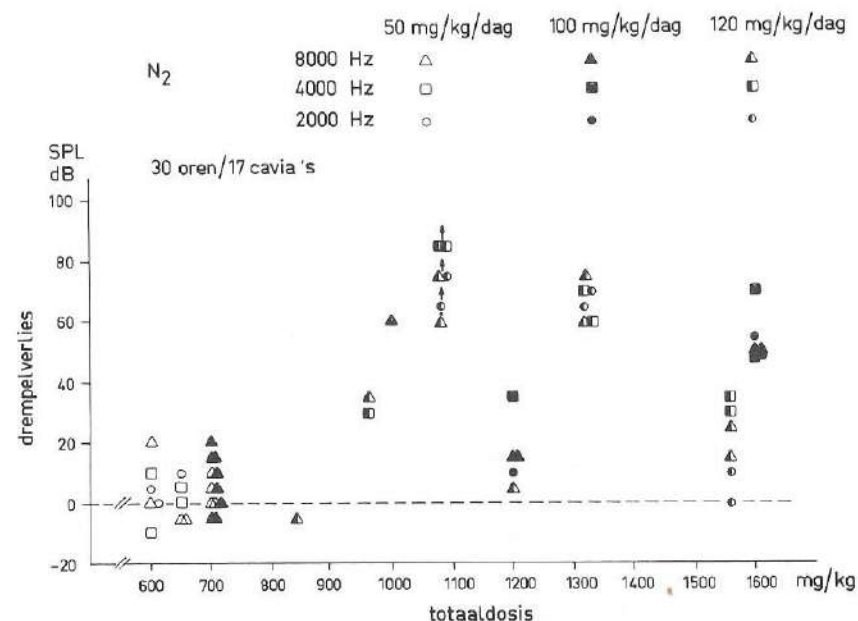
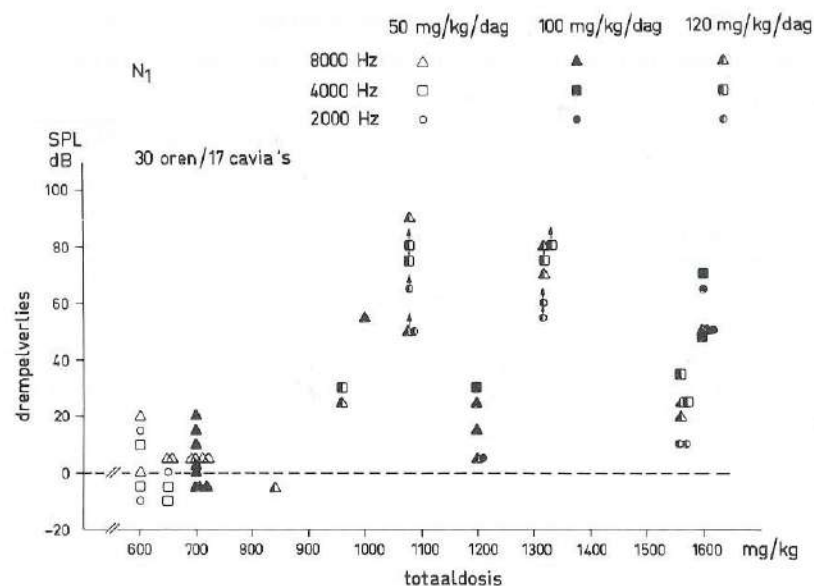


Fig. 25 a en b: drempelverlies van N_1 resp. N_2 na staken van de toediening van gentamicine als functie van de totaal dosis. Voor oren met een beschadiging is het drempelverlies bij alle drie meetfrequenties afgebeeld. Bij oren zonder lesie was alleen bij 8000 Hz gemeten. De pijlen geven aan dat bij maximale intensiteit geen responses werden verkregen. Het drempelverlies is dus groter dan de door de pijl aangegeven waarde.

vallen wel verlies op. Bij een aantal oren kon zelfs in het geheel geen respons meer opgewekt worden (in de figuur door een pijl naar boven aangegeven). Voor de drie groepen cavia's met verschillende dagdosering werd de correlatiecoëfficiënt van de lineaire regressielijn van het verlies bij 8000 Hz op de totaal dosis berekend. Voor N_1 bedroeg deze respectievelijk -0,35, 0,79 en 0,12 voor groep I, II en III, en voor N_2 respectievelijk -0,22, 0,73 en 0,05. Alleen voor groep II was de correlatie tussen de mate van verlies en de totaal dosis significant ($p < 0,01$).

De correlatiecoëfficiënt van de lineaire regressielijn

van het verlies bij 8000 Hz op de totaaldosis voor alle 30 oren bedraagt 0,62 respectievelijk 0,61 voor N_1 en N_2 . Ook deze correlatie bleek significant ($p < 0,001$). Hierbij dient te worden opgemerkt dat de toediening van gentamicine gestaakt werd zodra gehoorverlies ontstaan was. Uit bovenstaande blijkt dat weliswaar een relatie bestaat tussen de mate van gehoorverlies en de toegediende totaaldosis, doch dat ook de individuele gevoeligheid van belang is.

VI.1.4 Verskil in verlies tussen linker en rechter oor

In ons klinisch onderzoek bleek dat een matige correlatie tussen het verlies in beide oren aanwezig was. De resultaten wijzen op een interauraal verschil in gevoeligheid (II.5.4).

Ook in de dierexperimentele studie hebben wij onderzocht of behalve een individueel verschil in gevoeligheid eveneens een interauraal verschil aanwezig is. Hiertoe is het drempelverlies voor N_1 bij 8000 Hz in het linker oor uitgezet tegen dat in het rechter oor voor 12 cavia's (fig. 26). (Bij vijf cavia's kon slechts bij één oor het verlies door gentamicine bepaald worden.) In de figuur is de lineaire regressielijn van het verlies in het linker oor (Li) op het verlies in het rechter oor (Re) getekend ($Li = 0,82 Re + 0,85$). De correlatiecoëfficiënt bedraagt 0,90, de standaarddeviatie 7. We zien dat in de meeste gevallen het verlies in beide oren ongeveer even groot was (verschil < 10 dB). Bij twee dieren met een matige lesie (VI.1.5) bleek een verschil in verlies aanwezig van 20 respectievelijk 25 dB (coördinaten 0,20 respectievelijk 20,-5).

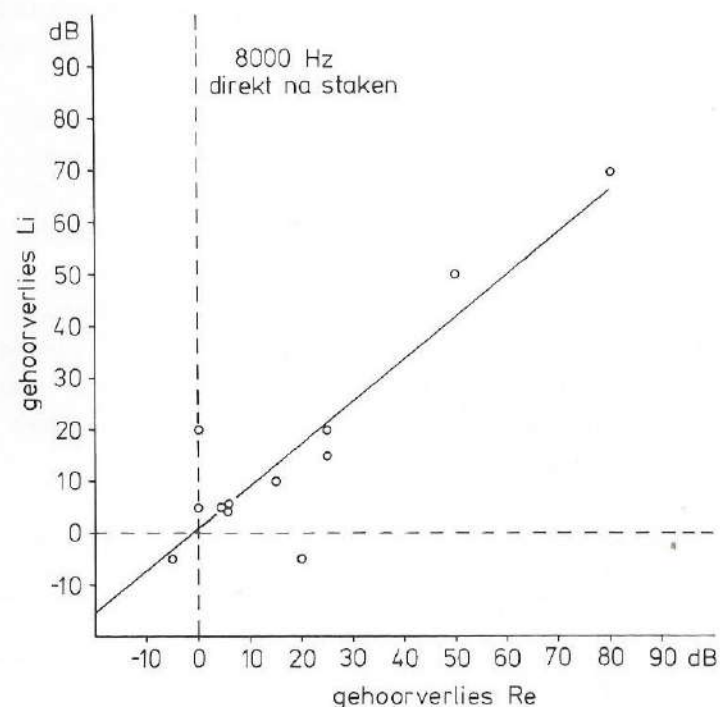


Fig. 26: relatie tussen het verlies in het linker en rechter oor bij 8000 Hz direkt na staken van de gentamicinetoediening voor 12 cavia's.

VI.1.5 Indeling op basis van ernst van de beschadiging

Ten einde de aard van de lesie nader te bestuderen werd de groepering van de oren naar dagdosis verlaten en werden de oren ingedeeld op basis van de ernst van de beschadiging, zowel voor N_1 als N_2 .

Geen beschadiging - Werd bij één der meetfrequenties geen drempelverhoging van N_1 en/of N_2 gemeten of was deze minder dan 20 dB, dan werd aangenomen dat bij deze frequentie geen beschadiging was opgetreden.

Matige beschadiging - Bedroeg de drempelverhoging 20 dB of meer, maar minder dan 50 dB, dan werd de lesie bij deze frequentie met "matig" aangeduid.

Ernstige beschadiging - Bij een verschil van 50 dB of meer werd de beschadiging "ernstig" genoemd.

De classificatie van de oren in geen, matige of ernstige beschadiging vond plaats op basis van het grootste gemeten verlies. Tabel XVIII geeft een overzicht van de ernst van de beschadiging voor N_1 en N_2 bij 30 oren, direkt na het staken van de gentamicinetoediening.

Tabel XVIII: mate van beschadiging voor N_1 en N_2 bij 30 oren direkt na het staken van de gentamicinetoediening.

	geen	lesie matig	ernstig	totaal
N_1	17	6	7	30
N_2	17	6	7	30

Bij 17 oren werd geen afname van de N_1 en N_2 -respons gemeten. Bij zes oren was een matige beschadiging opgetreden, bij zeven oren was een ernstige lesie ontstaan.

VI.1.6 Drempelverlies N_1 en N_2 in relatie tot de frequentie

Zoals in paragraaf V.4.5 beschreven, werd na de gentamicinetoediening in eerste instantie gemeten bij 8000 Hz.

Bleek bij deze frequentie geen lesie te zijn opgetreden, dan werd hiermee volstaan, ten einde beide oren in de beperkte narcoseduur op beschadiging te kunnen onderzoeken. In geval van beschadiging werd voor zover de narcoseduur dit toeliet ook bij 4000 en 2000 Hz gemeten.

Matige lesie

In fig. 27 a en b wordt het drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz weergegeven voor de zes oren met een matige lesie. In tabel XIX worden de gemiddelden en de standaarddeviaties van het verlies bij deze frequenties voor N_1 en N_2 weergegeven.

Zowel voor N_1 als voor N_2 is het verschil in verlies bij 4000 en 8000 Hz niet significant ($p > 0,10$). Voor N_1 is het verlies bij 2000 Hz significant kleiner dan het verlies bij 4000 Hz ($p < 0,05$) en 8000 Hz ($p < 0,001$). Voor N_2 is het verlies bij 2000 Hz significant kleiner dan het verlies bij 4000 Hz ($p < 0,01$), maar het verschilt niet significant van de drempelverhoging bij 8000 Hz ($p < 0,10$).

Tabel XIX: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en de standaarddeviatie (s) voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor de zes oren met een matige lesie.

	2000 Hz (4 oren)	4000 Hz (5 oren)	8000 Hz (6 oren)
N_1 $\bar{x}$	10	26	23
N_1 s	4	10	4
N_2 $\bar{x}$	6	28	18
N_2 s	5	10	12

Ernstige lesie

Fig. 28 a en b geven het drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz weer voor de zeven oren met een ernstige lesie. Bij één oor (47 Re) werden zelfs bij gebruik van de maximum intensiteit die met de beschikbare apparatuur bereikbaar was, geen N_1 en N_2 -responses verkregen bij 2000, 4000 en 8000 Hz. Bovendien werd bij drie oren (45 Re, 45 Li, 47 Li) geen N_1 -respons gemeten bij 2000 en 4000 Hz, terwijl bij 8000 Hz nog wel een N_1 -respons verkregen werd. Bij één van deze oren (47 Li) werd ook geen N_2 -respons gemeten bij 2000 en 4000 Hz. "Geen respons" is in de figuur aangegeven door de pijl naar beneden bij het grootst meetbare drempelverlies. In tabel XX worden de gemiddelden en de standaarddeviaties van het verlies bij 2000, 4000 en

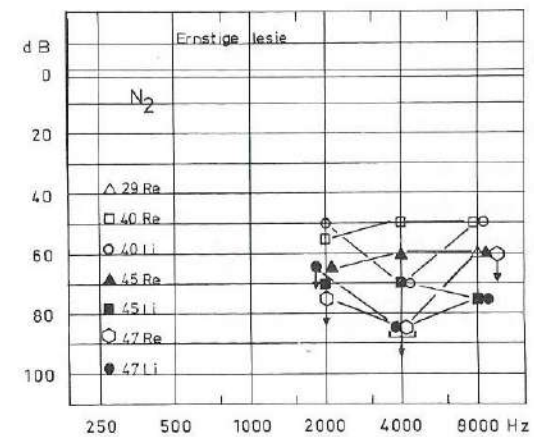
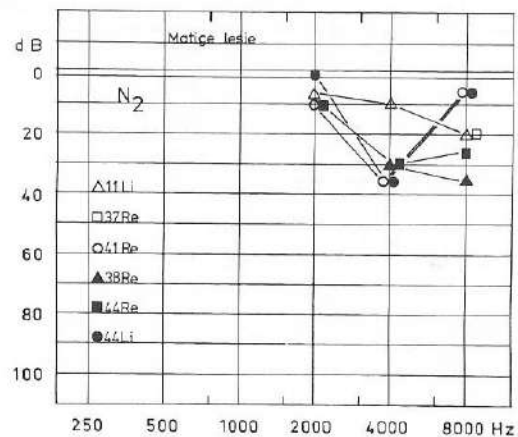
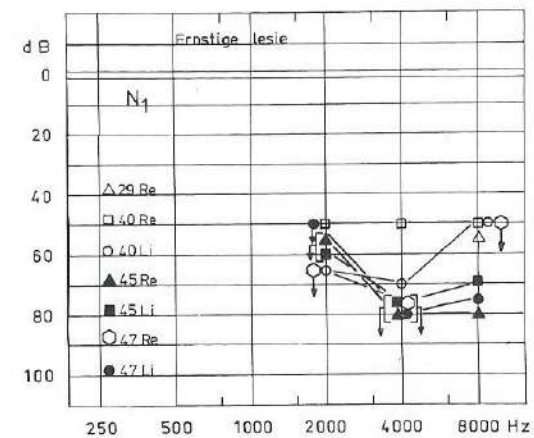
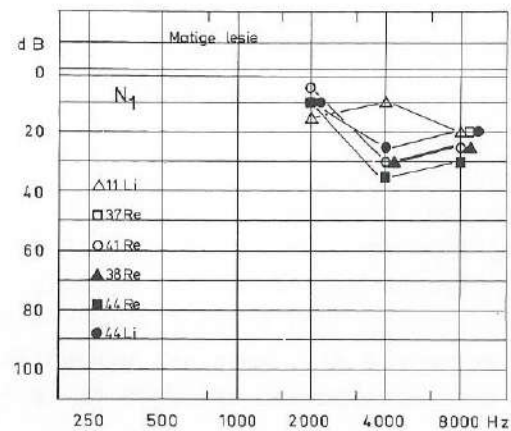


Fig. 27 a en b: drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor de zes oren met een matige lesie op moment van staken.

Fig. 28 a en b: drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor de zeven oren met een ernstige lesie op moment van staken. Een pijl naar beneden geeft aan dat zelfs bij de maximum intensiteit geen responses werden verkregen. Het drempelverlies is nog groter dan het maximaal meetbare verlies.

8000 Hz voor N_1 en N_2 vermeld.

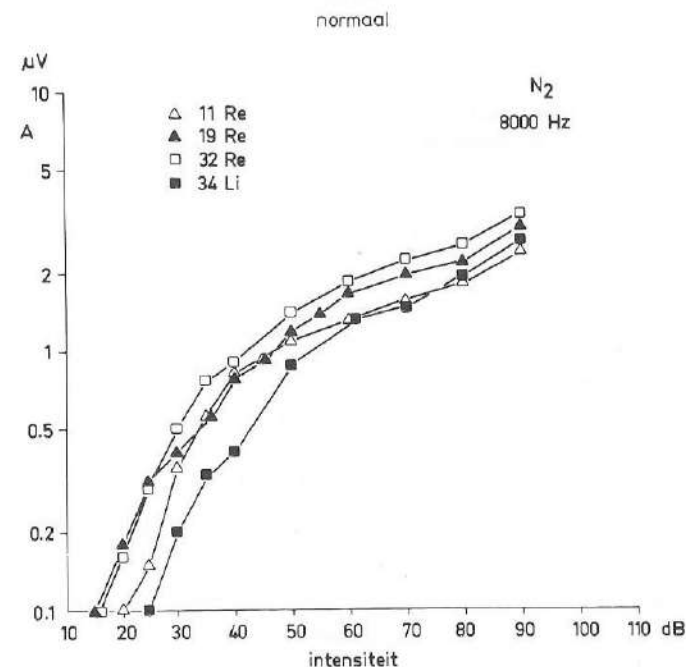
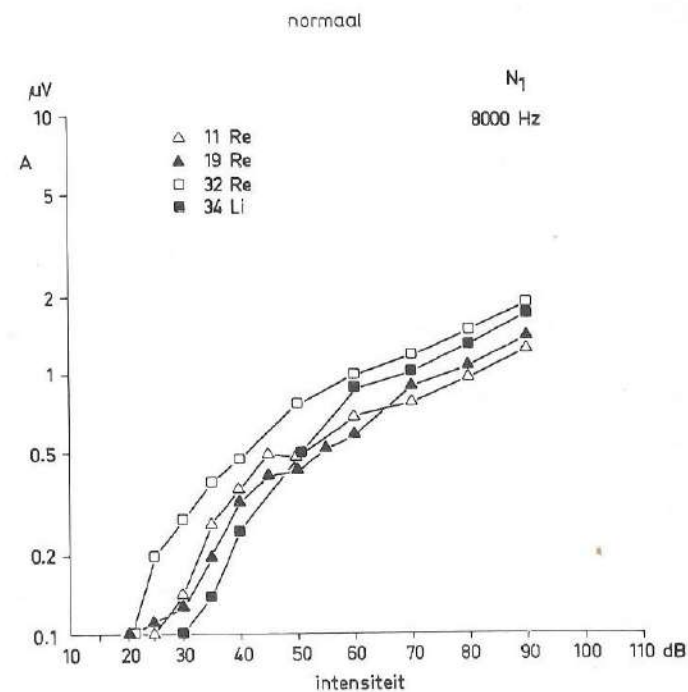
Bij het bovenstaande is van belang te bedenken dat de maximum intensiteit die met de beschikbare apparatuur bereikbaar was, per frequentie verschilde, doordat het verlies aan intensiteit over het akoestisch systeem per frequentie verschillend was (V.4.4). Dit impliceert dat we geen uitspraak mogen doen over de significantie van het verschil in drempelverlies bij de drie frequenties voor N_1 , daar bij vier oren ondanks maximum intensiteit bij één of meer frequenties geen N_1 -respons opgewekt kon worden. Wat betreft N_2 werden in totaal bij vier oren bij alle drie frequenties N_2 -responses verkregen. Voor deze vier oren bleken de drempelverliezen bij 2000, 4000 en 8000 Hz (respectievelijk 60, 63 en 59 dB) niet significant te verschillen ($p > 0,10$, tweezijdige Student-t-test). Daar de gegevens bij 8000 Hz het meest volledig waren, worden in de volgende paragrafen alleen de meetresultaten bij deze frequentie vermeld. Bij 4000 en 2000 Hz werden overeenkomstige resultaten verkregen.

Tabel XX: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor de zeven oren met een ernstige lesie. Een pijl achter een getal geeft aan dat bij dit aantal oren geen respons werd verkregen.

	2000 (6 oren)	4000 (6 oren)	8000 Hz (7 oren)
N_1			
$\bar{x}$	> 58 (4 †)	> 72 (4 †)	> 61 (1 †)
s	7	11	13
N_2			
$\bar{x}$	> 63 (2 †)	> 69 (2 †)	> 61 (1 †)
s	9	13	10

Fig. 29 a en b: amplitude-intensiteitscurves van N_1 respectievelijk N_2 bij 8000 Hz voor vier normale oren. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

VI.1.7 Amplitude-intensiteitscurve



Normaal

Fig. 29 a en b laten de gemiddelde amplitude-intensiteitscurves - ook wel input-output curves genaamd - zien van N_1 en N_2 bij 8000 Hz voor vier normale oren (zie voor definitie A_{N_1} en A_{N_2} fig. 23). Zoals blijkt stijgen de curves vanaf de drempel tot 40 dB snel. De helling bedraagt gemiddeld 0,70 respectievelijk 0,95 bij N_1 respectievelijk N_2 (Helling 1 is gedefinieerd als een faktor 10 amplitude toename (equivalent aan 20 dB) per 20 dB geluidsdruktoename). Boven 50 dB neemt de steilheid af (Helling 0,20 respectievelijk 0,18 bij N_1 en N_2). De drempel van N_2 ligt gemiddeld 5 tot 10 dB lager dan die van N_1 en bij gelijke intensiteit is de amplitude van N_2 groter dan die van N_1 .

Matige lesie

Fig. 30 a en b laten de gemiddelde input-output curves van N_1 en N_2 vóór en na de gentamicinetoediening zien van zes

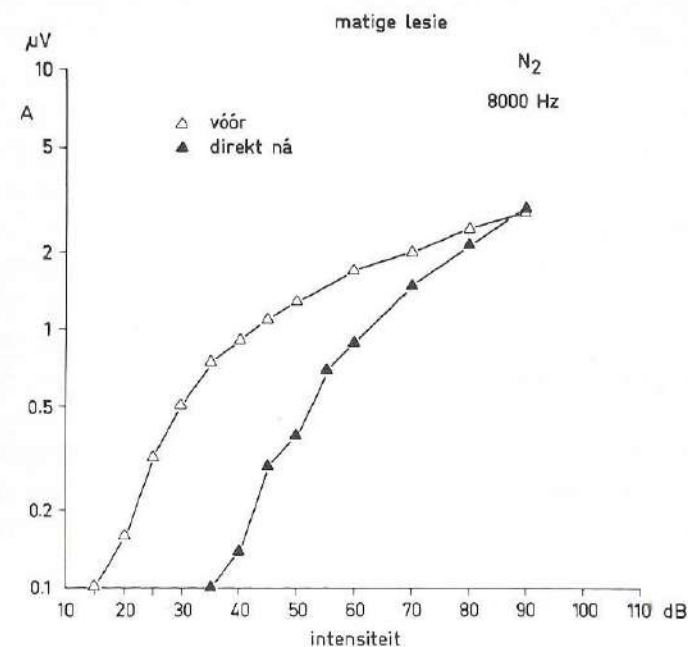
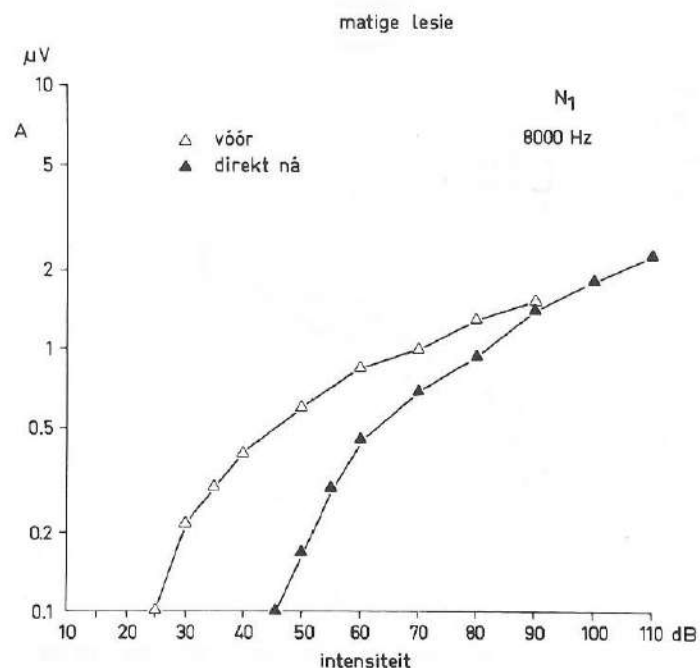


Fig. 30 a en b: gemiddelde amplitude-intensiteitscurves van N_1 (N_2) vóór en direct na de toediening van gentamicine voor de zes respectievelijk vier oren met een matige beschadiging bij 8000 Hz. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

respectievelijk vier oren met een matige lesie bij 8000 Hz. De drempel blijkt gemiddeld 20 dB verhoogd. Vanaf de drempel neemt de amplitude bij vergroten van de intensiteit snel toe tot (sub)normale waarde bij 90 dB. Bij tweezijdige Student-t-test van de gemiddelden blijkt de afname van A_{N_1} na de toediening van gentamicine significant voor ($p < 0,05$) bij intensiteiten tot en met 80 dB. Voor A_{N_2} is de afname significant ($p > 0,05$) bij intensiteiten tot en met 60 dB. Bij 70 dB is het verschil niet significant ($p > 0,10$).

Ernstige lesie

In fig. 31 a en b worden de input-output curves vóór en na gentamicine toediening afgebeeld van N_1 en N_2 voor de zeven oren met een ernstige lesie bij 8000 Hz. De gestippelde

lijn is de gemiddelde curve van vóór de toediening. Omdat de beschadigingen van deze oren onderling sterk verschillen, werden hier geen gemiddelden berekend. Zoals blijkt is de drempel aanzienlijk verhoogd. Bij twee (voor N_2 : drie) oren is een zeer steil verlopende kromme ontstaan. Vanaf de drempel bij 80 (75) dB neemt de amplitude bij vergroten van de intensiteit sterk toe, maar ze bereikt zelfs bij zeer hoge geluidsdruk niet de waarde van voor de toediening. Bij de andere oren is bij hoge intensiteiten een sterke amplitude vermindering opgetreden. Hierdoor is de helling van de curves afgenomen. Bij drie oren (voor N_2 : één oor) werden geen of nog slechts zeer geringe responses gemeten. We zien dus eerst een toename van de helling van de input-output curve. Wanneer ook bij hoge intensiteiten de amplitude afneemt, treedt een afname van de helling op. De curve zakt als het ware ineen.

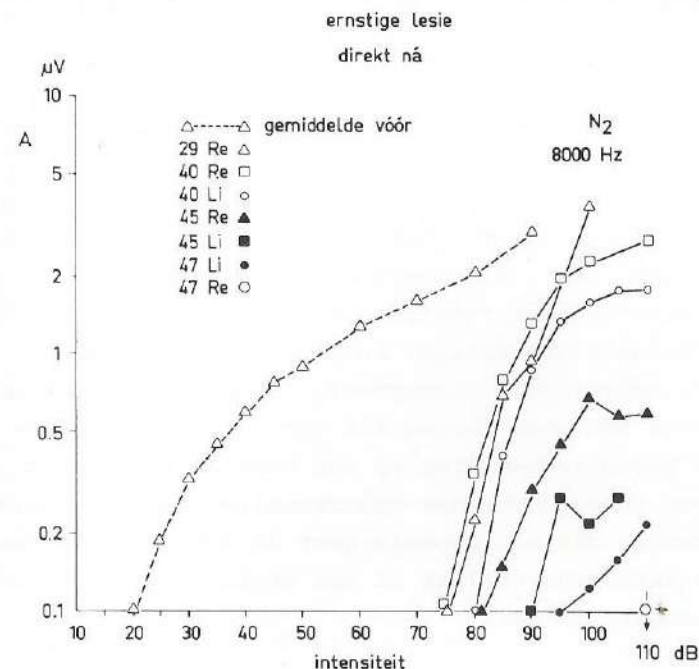
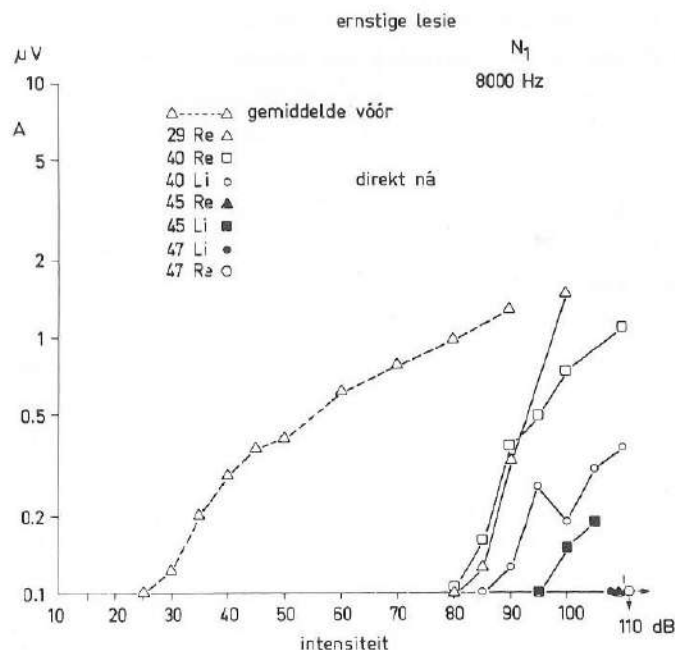


Fig. 31 a en b: amplitude-intensiteitscurve van N_1 (N_2) voor zeven oren met een ernstige beschadiging bij 8000 Hz. De gestippelde lijn geeft de gemiddelde curve van vóór de toediening weer. Na staken van de toediening zijn, omdat grote onderlinge verschillen tussen de oren ontstaan waren, geen gemiddelden berekend. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

Concluderend:

Bij beschadiging door gentamicine treedt een verandering van de amplitude-intensiteitscurve van N_1 en N_2 op. In geval van een matige lesie (drempelverhoging 20-50 dB) neemt de amplitude vanaf de drempel, bij vergroten van de intensiteit, sterk toe tot (sub)normale waarde bij hoge intensiteit (90 dB). De curve heeft een grotere helling gekregen. Naarmate de lesie toeneemt wordt de helling van de kromme groter. De curve draait als het ware om het rechter uiteinde naar rechts. Tenslotte treedt ook bij hoge geluidsdrukken een afname van de amplitude op. De curve zakt ineen.

VI.1.8 Latentie-intensiteitscurve

Een belangrijke parameter bij het karakteriseren van een gehoorbeschadiging is de latentie (τ) van de gemeten potentiaal. De latentie is gedefinieerd als de tijd tussen het begin van het microfonisch effect en de top van de betreffende piek (fig. 24). Samen met de verandering van de amplitude input-output functie kan de verandering van de latentie-intensiteitsrelatie informatie geven over de aard van de gehoorlesie (Eggermont, 1976a). Op basis van de parameters van deze curves kan men onderscheid maken tussen een geleidingsverlies en een cochleair verlies. Behalve door de aard van het gehoorverlies wordt de vorm van deze curves ook nog bepaald door de vorm van het audiogram (vlak verlopend verlies of een steil verlopend audiogram; Eggermont, 1976a).

Normaal

Fig. 32 a en b laten de latentie-intensiteitsfunctie zien van N_1 en N_2 bij 8000 Hz voor vier normale oren. Vanaf een waarde van 0,85 - 1,05 msec voor N_1 (1,6 - 1,9 msec voor N_2) bij 90 dB neemt de latentie bij verlagen van de geluidsdruk continu toe tot een waarde van 1,7 - 2,1 msec voor N_1 (2,7 - 3,0 msec voor N_2) aan de drempel. Het verschil tussen τ_{N_1} en τ_{N_2} bedraagt gemiddeld $0,82 \pm 0,03$ msec met een betrouwbaarheid van 95%.

Matige lesie

Fig. 33 a en b geven de gemiddelde latentie-intensiteitscurves van N_1 en N_2 vóór en na de gentamicine toediening van vier oren met een matige lesie bij 8000 Hz. We zien dat de gemiddelde latentie bij alle intensiteiten is toegenomen. Bij tweezijdige-Student-t-test van de gemiddelden blijkt voor τ_{N_1} deze toename significant ($p < 0,05$) bij intensiteiten van 80 dB tot de drempel. Voor τ_{N_2} is de toename bij alle intensiteiten significant ($p < 0,05$). De toename van τ_{N_1} bedraagt bij hoge intensiteit (90 dB) gemiddeld 0,15 msec,

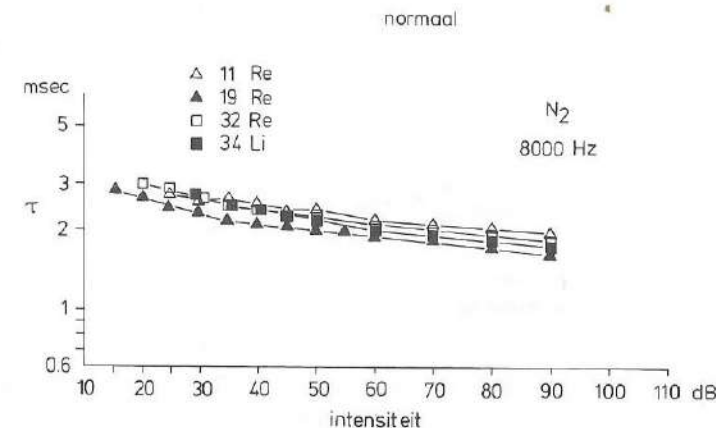
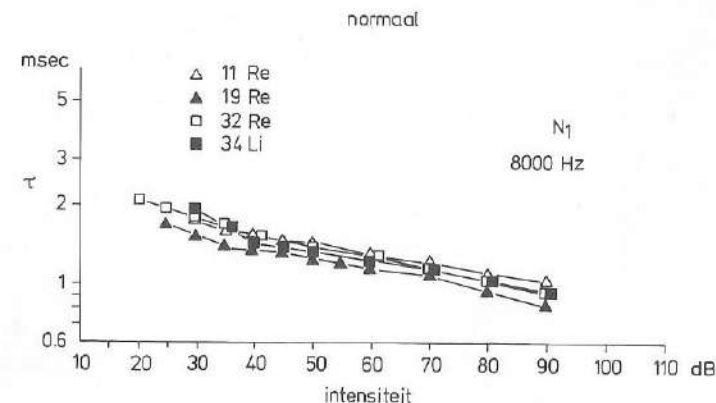


Fig. 32 a en b: latentie-intensiteitscurves van N_1 (N_2) bij 8000 Hz voor vier normale oren. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

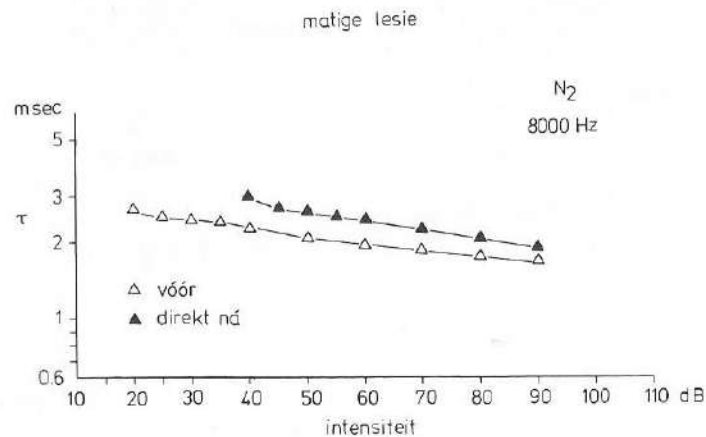
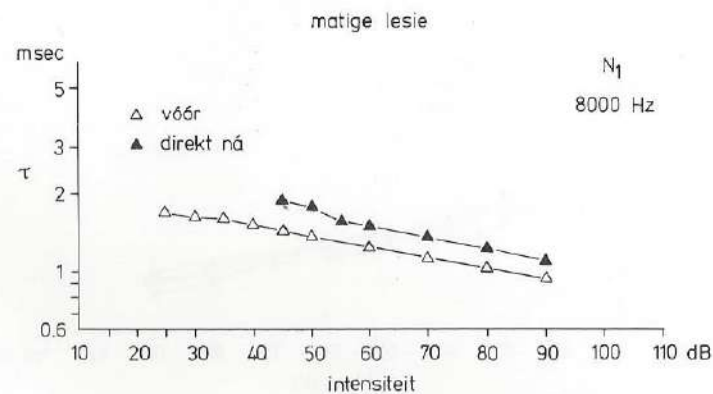


Fig. 33 a en b: gemiddelde latentie-intensiteits-curves van N_1 en N_2 vóór en direkt na staken van de toediening van gentamicine voor vier oren met een matige lesie bij 8000 Hz. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

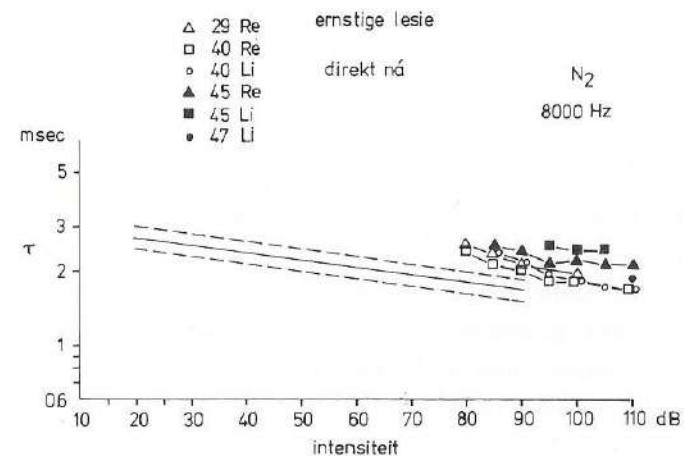
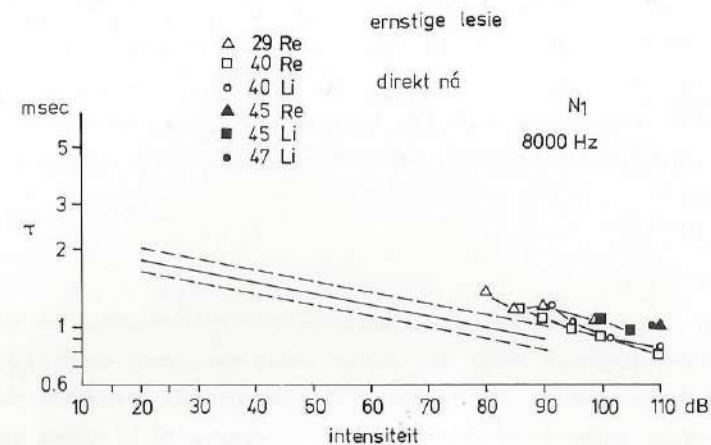


Fig. 34 a en b: latentie-intensiteitscurves van N_1 en N_2 voor de zeven oren met een ernstige lesie bij 8000 Hz. Ter vergelijking zijn de regressielijnen en de 2σ -grenzen van normale oren in de figuren weergegeven. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

bij verlagen van de geluidsdruk neemt het verschil toe tot gemiddeld 0,5 msec bij 45 dB. Voor τ_{N_2} bedraagt het verschil bij 90 dB gemiddeld 0,2 msec. Bij vermindering van de geluidsdruk neemt dit toe tot gemiddeld 0,70 msec bij 40 dB. Bij lagere intensiteiten treedt een sterkere toename op dan bij hoge.

Ernstige lesie

In fig. 34 a en b is de latentie-intensiteitscurve van N_1 en N_2 weergegeven voor de zeven oren met een ernstige lesie bij 8000 Hz. Omdat na de kuur de latenties voor de verschillende oren onderling sterk uiteenliepen, zijn geen gemiddelden uitgerekend. Ter vergelijking zijn de regressielijnen en 2 σ -grenzen van normale oren berekend en in de figuren getekend. De berekende lijnen zijn:

$$\log \tau_{N_1} = 0,35 - 0,004I$$

$$\log \tau_{N_2} = 0,48 - 0,003I$$

waarin τ de latentie is en I de intensiteit.

De standaarddeviatie bedraagt voor beide lijnen 0,05, de correlatiecoëfficiënt is 0,97 respectievelijk 0,95. We zien dat bij hoge intensiteiten een sterke toename van de latentie heeft plaatsgevonden. De punten liggen boven de hoogste 2 σ -grens. Aan de drempel is de toename groter dan bij hogere geluidsdruk.

Concluderend kan gezegd worden dat in geval van beschadiging door gentamicine een significante ($p < 0,05$) toename van de latentie van N_1 en N_2 optreedt. Deze toename is het geringst bij hoge intensiteit en wordt groter naarmate de geluidsdruk afneemt.

VI.2 Toename van de beschadiging na staken van de gentamicinetoediening

In de literatuur is een aantal patiënten beschreven bij wie het gehoorverlies toenam, nadat de toediening van gentamicine gestaakt was. Zelf zagen wij progressie van het gehoorverlies bij twee patiënten. Deze toename van de gehoorverslechtering trad op gedurende het eerste jaar na het beëindigen van de therapie (zie III.3).

In ons dierexperimenteel onderzoek hebben wij daarom nagegaan of toename van het gehoorverlies optrad na het staken van de toediening, en zo ja, in welke mate en gedurende welke periode deze progressie plaatsvond. Hiertoe werd na het staken van de toediening van gentamicine de gehoorfunctie wekelijks gecontroleerd. Het tijdstip waarop de laatste meting werd verricht, varieerde, afhankelijk van de overlevingstijd van het dier, tussen enkele dagen tot zeven maanden na de toediening. Bij één oor zonder lesie trad al snel na het beëindigen van de gentamicinetoediening otitis media op, waardoor het voor verder onderzoek ongeschikt werd. Voor de studie naar progressie van het verlies waren derhalve 29 oren (17 cavia's) bruikbaar.

VI.2.1 Toename van het drempelverlies voor N_1 en N_2 in relatie tot de tijd na staken van de toediening

In de zeven figuren van deze paragraaf wordt de drempeltijd relatie voor N_1 bij 8000, 4000 en 2000 Hz afgebeeld. De resultaten voor N_2 waren overeenkomstig.

Geen lesie op moment van staken

Van de 17 oren waarbij op moment van staken geen gehoorbeschadiging werd gemeten (drempelverlies kleiner dan 20 dB, zie V.4.10) waren 16 oren geschikt voor verdere controle. Bij één oor trad otitis media op (zie boven) zodat het voor onderzoek naar progressie ongeschikt werd. Van de 16 oren die verder onderzocht werden, bleek bij vier oren alsnog een drempelverlies voor N_1 en N_2 op te treden. Bij 12 oren

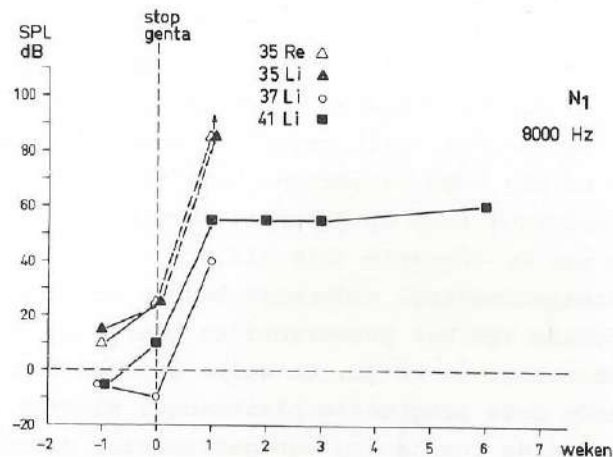


Fig. 35: drempelverhoging voor N_1 als functie van de tijd bij 8000 Hz bij vier oren die geen lesie hadden direct na de toediening.

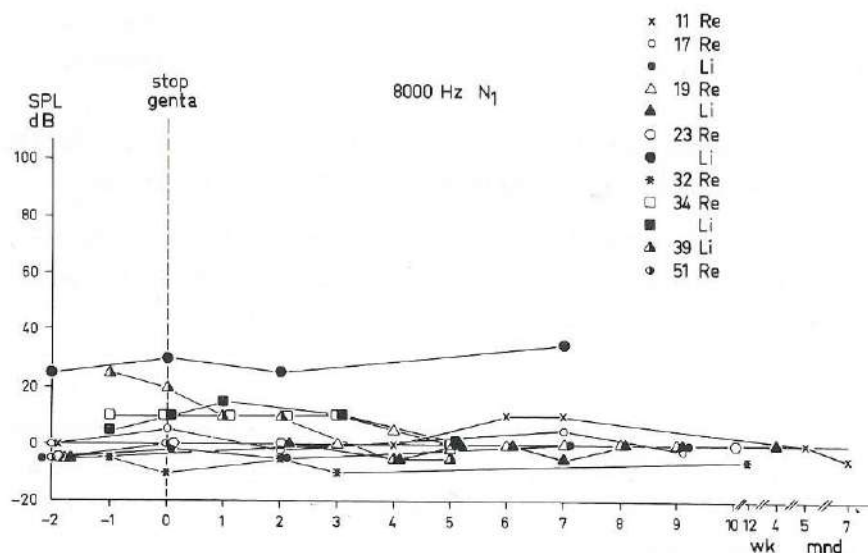


Fig. 36: drempel-tijd relatie van N_1 bij 8000 Hz voor 12 oren waarbij direct na staken geen beschadiging werd gemeten en waarbij ook later geen drempelverlies optrad.

bleef de drempel onveranderd.

Fig. 35 geeft voor de vier oren waarbij alsnog een verlies werd gemeten de drempel-tijd relatie van N_1 weer bij 8000 Hz. We zien dat bij al deze oren in de eerste week na het staken een sterke drempeltoename van 45 tot meer dan 60 dB optrad. Bij cavia 35 konden geen N_1 -responses meer opgevoerd worden ($\dagger$).

In fig. 36 wordt voor de overige 12 oren de drempel-tijd relatie van N_1 bij 8000 Hz weergegeven. We zien dat voor geen van de oren de drempel meer dan 10 dB is toegenomen. Bij één oor (39 links) met een verhoogde begindrempel (25 dB) werd een verbetering van het gehoor gemeten, welke vier weken na staken van de toediening 30 dB bedroeg. Waarschijnlijk is dit een gevolg geweest van het genezen van een otitis media.

Matige lesie op moment van staken

Alle zes oren met een matige lesie op moment van staken waren geschikt voor verdere controle. Bij alle zes trad progressie van het verlies op.

Fig. 37 a laat voor deze oren de progressie van het verlies voor N_1 bij 8000 Hz zien. Bij vijf oren trad toename van het verlies op in de eerste week na het staken. Deze toename varieerde van 10 dB tot meer dan 55 dB (bij één oor, 38 rechts, werden geen responses meer verkregen). Bij één oor met een overlevingstijd van zeven maanden, nam het gehoorverlies toe vanaf de derde week tot vijf maanden na staken van de toediening. Daarna werd geen progressie meer gemeten. De toename bedroeg 30 dB.

Fig. 37 b laat progressie van het drempelverlies voor N_1 bij 4000 Hz zien voor vier oren. In drie gevallen trad een sterke toename op in de eerste week na het staken van de toediening (meer dan 40 dB). Bij één oor werd na de eerste week een toename gemeten van 25 dB. In de vijf daarop volgende weken steeg de drempel nog eens 15 dB.

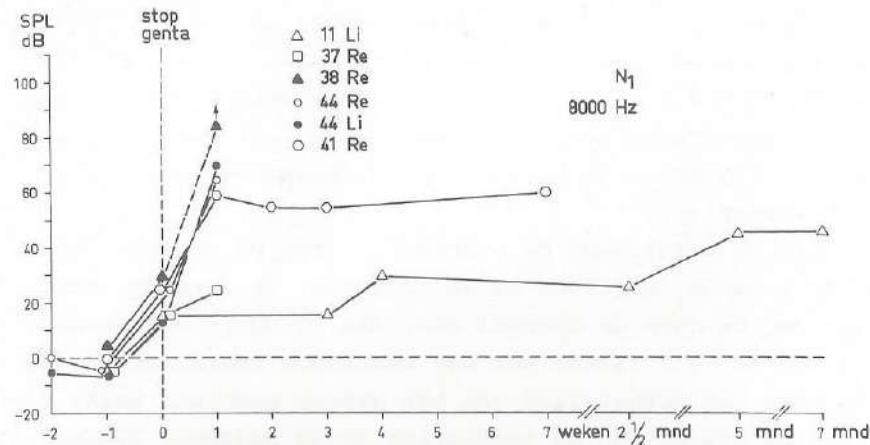


Fig. 37 a: progressie van het drempelverlies voor N_1 bij 8000 Hz voor de zes oren met een matige lesie op het moment van staken.

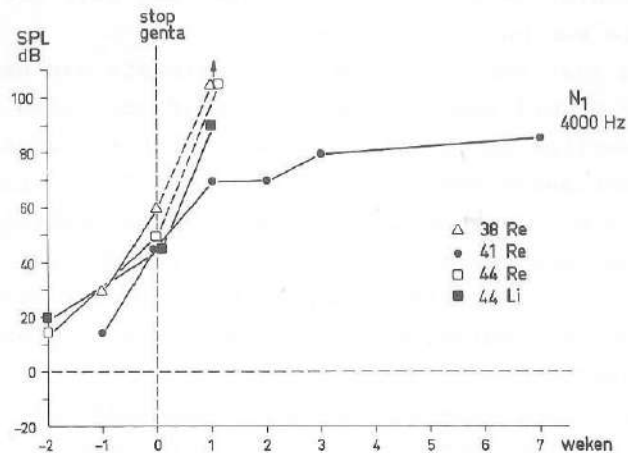


Fig. 37 b: progressie van het drempelverlies van N_1 bij 4000 Hz voor vier oren met een matige lesie op het moment van staken.

Ernstige lesie op moment van staken

Van de zeven oren met een ernstige lesie op moment van staken was bij drie oren (twee cavia's: 29 en 47) geen vervolgonderzoek mogelijk omdat de dieren in de eerste week na toediening overleden. Bij de resterende vier oren werd in alle gevallen een toename van het drempelverlies gemeten. Fig. 38 a geeft voor deze oren de drempel-tijd relatie van N_1 bij 8000 Hz weer. Bij één cavia (40) trad aan beide oren progressie van het verlies op vanaf één week na de toediening. Na vijf weken kon geen N_1 -respons meer worden opgewekt. Bij een andere cavia (45) zagen we bij het rechter oor een lichte verbetering in de eerste week na de toediening, waarna het verlies geleidelijk toenam. Bij het linker oor trad in de eerste week na de toediening toename van het verlies op tot een niveau dat boven de maximum intensiteit van de beschikbare apparatuur lag ($\uparrow$). Na drie weken werd een lichte verbetering tot een niveau van 80 dB vastgesteld. Fig. 38 b en c laten de drempel-tijd relatie zien van N_1

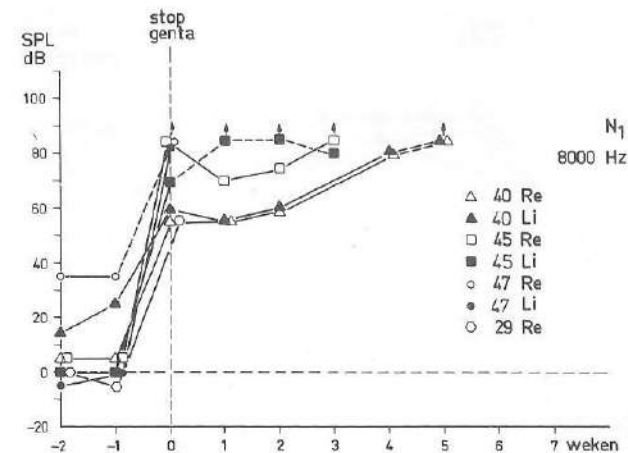


Fig. 38 a: drempel-tijd relatie van N_1 bij 8000 Hz voor de zeven oren met een ernstige lesie op het moment van staken. Twee cavia's (29 en 47) overleden in de eerste week na toediening, waardoor verdere controle niet mogelijk was.

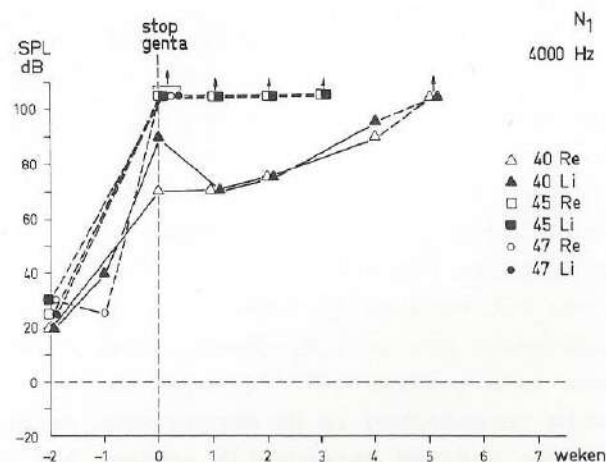


Fig. 38 b: drempel-tijd relatie van N_1 bij 4000 Hz voor zes oren met een ernstige lesie op het moment van staken. Een cavia (47) overleed in de eerste week na staken van de toediening, waardoor verdere controle onmogelijk was.

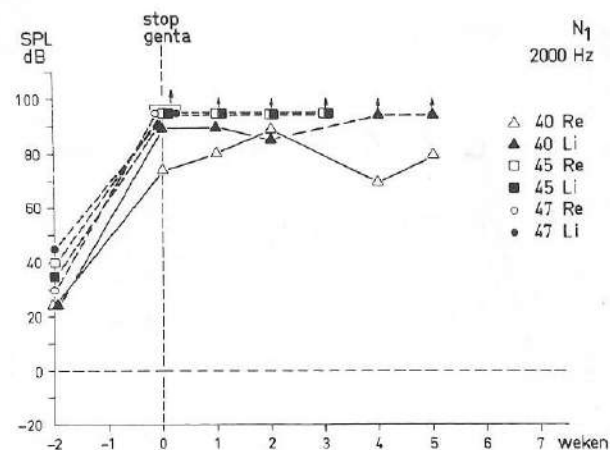


Fig. 38 c: drempel-tijd relatie van N_1 bij 2000 Hz voor zes oren met een ernstige lesie op het moment van staken.

bij 4000 en 2000 Hz voor zes oren met een ernstige lesie. Bij vier oren (twee cavia's: 45 en 47) werden na het staken van de toediening geen N_1 -responses verkregen bij deze frequenties. Bij cavia 40 trad bij 4000 Hz progressie van het verlies op vanaf één week na toediening totdat na vijf weken geen responses meer te meten waren. Bij 2000 Hz trad bij het linker oor een verslechtering op tot geen respons meer kon worden opgewekt, terwijl bij het rechter oor eerst verslechtering en daarna enig herstel werd waargenomen.

VI.2.2 Toename van het drempelverlies voor N_1 en N_2 in relatie tot de frequentie

Geen lesie op het moment van staken

Bij de vier oren (van de 17 oren) waarbij na het staken van de toediening alsnog een beschadiging ontstond, is het verlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz aangegeven in fig. 39 a en b. Ter vergelijking is het (geringe) drempelverlies bij 8000 Hz op het moment van staken getekend. Bij twee van de vier oren (35 Re en 35 Li) werden zelfs bij de maximum intensiteit geen responses meer gemeten (in de figuur aangegeven door een pijl naar beneden bij het maximum meetbare drempelverlies). In tabel XXI worden de gemiddelden en standaarddeviaties van het verlies bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor N_1 en N_2 aangegeven.

Omdat bij twee van de vier oren, ondanks gebruik van maximum intensiteit, geen responses werden verkregen en omdat de maximum intensiteit per frequentie verschilt, mogen we bij deze vier oren geen uitspraak doen over de significantie van het verschil in verlies bij 2000, 4000 en 8000 Hz.

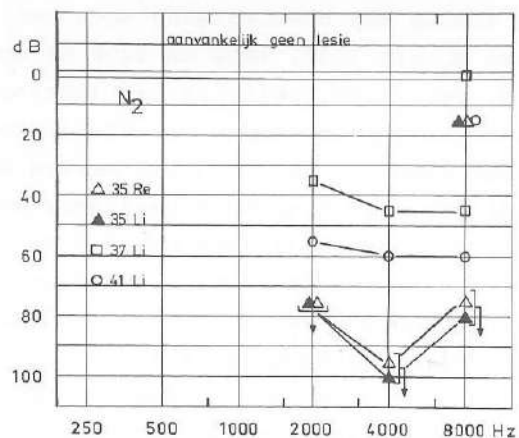
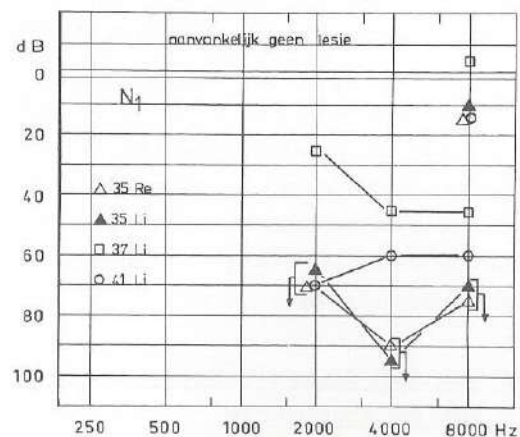


Fig. 39 a en b: drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz aan het einde van het experiment voor vier oren waarbij aanvankelijk geen beschadiging werd gemeten. Een pijl naar beneden geeft aan dat zelfs bij de maximum intensiteit die met de beschikbare apparatuur bereikbaar was, geen respons verkregen werd. De pijl is getekend bij het maximum meetbare drempelverlies. Ter vergelijking is het (geringe) drempelverlies bij 8000 Hz op moment van staken getekend.

Tabel XXI: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor vier oren waarbij aanvankelijk geen beschadiging werd gemeten. Een pijl achter een getal geeft aan dat bij dit aantal oren geen respons werd verkregen.

	2000 Hz (4 oren)	4000 Hz (4 oren)	8000 Hz (4 oren)
N_1 $\bar{x}$	> 58 (3 ↓)	> 73 (2 ↓)	> 63 (2 ↓)
N_1 s	22	24	13
N_2 $\bar{x}$	> 60 (2 ↓)	> 75 (2 ↓)	> 65 (2 ↓)
N_2 s	19	27	16

Matige lesie op moment van staken

Fig. 40 a en b geven het drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz aan het einde van het experiment weer voor de zes oren met een matige lesie op het moment van staken van de toediening. Ter vergelijking is het gemiddelde verlies op het moment van staken getekend (vergeleijk ook fig. 27 a en b). In tabel XXII worden de gemiddelden en de standaarddeviaties van het verlies voor N_1 en N_2 bij de drie frequenties vermeld. In een aantal gevallen werden geen responses verkregen, hetgeen zowel in de figuur als in de tabel met een pijl is aangegeven. Omdat het aantal oren waarbij nog responses gemeten werden minstens even groot was als het aantal oren waarbij geen responses opgewekt konden worden, zijn bij deze zes oren wel de verschillen in verlies bij de drie frequenties op significantie getoetst (tweezijdige Student-t-test). Zowel voor N_1 als voor N_2 bleek geen significant verschil in verlies te zijn opgetreden tussen de drie frequenties ($p > 0,10$).

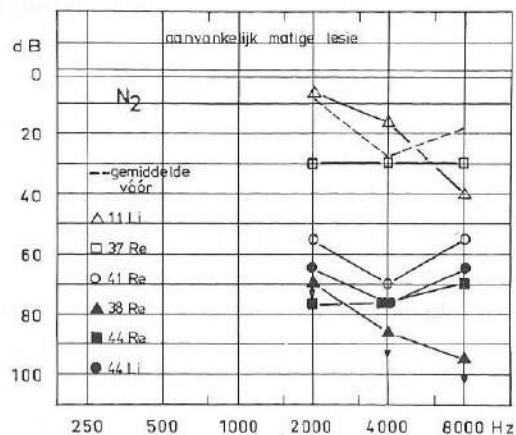
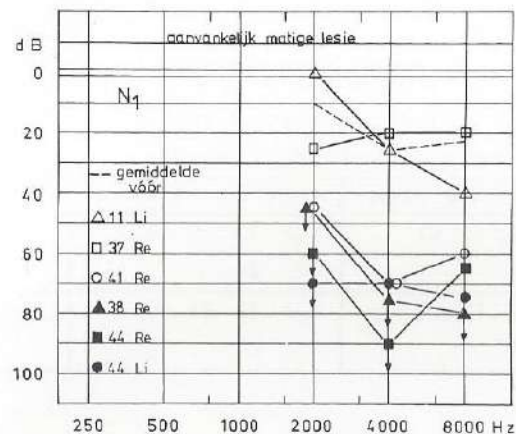


Fig. 40 a en b: drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor de zes oren met aanvankelijk een matige lesie. Ter vergelijking is het gemiddelde verlies op moment van staken getekend.

Tabel XXII: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor zes oren waarbij aanvankelijk een matige beschadiging werd gemeten. Een pijl achter een getal geeft aan dat bij dit aantal oren geen respons werd verkregen.

	2000 Hz (6 oren)	4000 Hz (6 oren)	8000 Hz (6 oren)
N_1 $\bar{x}$	> 41 (3 +)	> 58 (2 +)	> 57 (1 +)
N_1 s	25	29	23
N_2 $\bar{x}$	> 50 (1 +)	> 58 (1 +)	> 59 (1 +)
N_2 s	27	29	23

Ernstige lesie op moment van staken

Fig. 41 a en b geven het drempelverlies voor N_1 en voor N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz aan het einde van het experiment weer voor vier oren met een ernstige lesie op het moment van staken. Ter vergelijking is het gemiddelde drempelverlies van deze vier oren op moment van staken getekend (vergelijk ook fig. 28 a en b). In tabel XXIII worden de gemiddelden en de standaarddeviaties van het verlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz vermeld.

In de meeste gevallen kon geen N_1 -respons opgewekt worden. Over de significantie van het verschil in verlies bij de drie frequenties mogen we geen uitspraak doen. N_2 bleef langer meetbaar. Het verschil in verlies tussen 8000 en 4000 Hz, 4000 en 2000 Hz en 8000 en 2000 Hz bleek niet statistisch significant ($p > 0,05$).

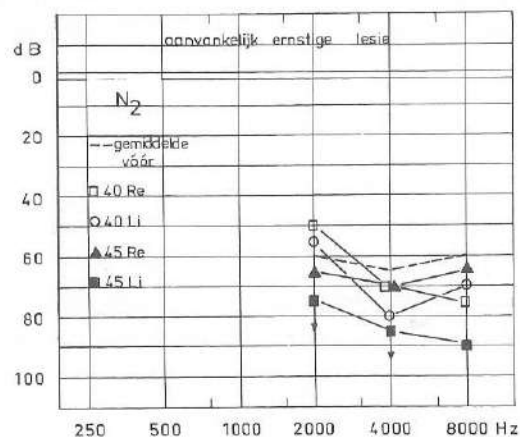
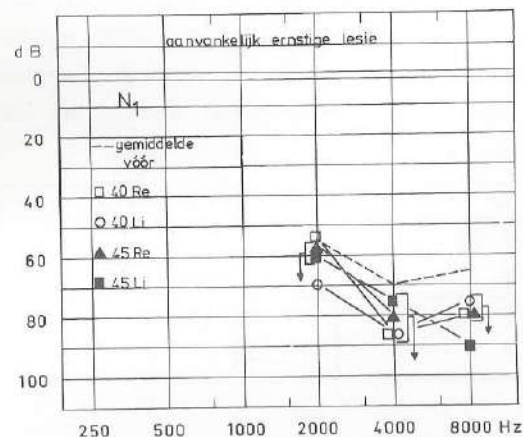


Fig. 41 a en b: drempelverlies voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz aan het einde van het experiment voor vier oren met aanvankelijk een ernstige lesie. Ter vergelijking is het gemiddelde verlies van deze vier oren op moment van staken getekend.

Tabel XXIII: gemiddelde drempelverhoging ($\bar{x}$) en standaarddeviatie (s) voor N_1 en N_2 bij 2000, 4000 en 8000 Hz voor vier oren met aanvankelijk een ernstige lesie. Een pijl achter een getal geeft aan dat bij dit aantal oren geen respons werd verkregen.

		2000 Hz (4 oren)	4000 Hz (4 oren)	8000 Hz (4 oren)
N_1	$\bar{x}$	> 61 (2 †)	> 81 (4 †)	> 81 (3 †)
	s	6	5	6
N_2	$\bar{x}$	> 61 (1 †)	> 76 (1 †)	> 75
	s	11	8	11

VI.2.3 Amplitude-intensiteitscurve bij progressie

Zoals uit fig. 35 t/m 38 blijkt, lopen de drempelwaarden van de verschillende oren bij de metingen na de toediening sterk uiteen. Teneinde het verloop van de amplitude-intensiteitscurve bij progressie van het gehoorverlies weer te geven, wordt een voorbeeld gegeven van progressie bij één oor (fig. 42). Het principe van de verandering was bij alle oren hetzelfde. Na toediening van in totaal 16 dagen 100 mg/kg/dag gentamicine werd zowel voor N_1 als voor N_2 bij 8000 Hz een drempelverhoging gemeten van 50 dB. Er werd een sterke afname van de amplitude gezien die bij lage intensiteit het grootst was. De helling van de curve was steiler geworden. Zeven dagen later werd geen verdere verandering gemeten van N_1 en N_2 . Na 14 dagen werd een lichte afname van N_1 gezien, terwijl N_2 niet veranderd was. Na vier weken werd alleen bij zeer hoge intensiteit een N_1 -respons verkregen. De amplitude van N_2 was ook bij hoge geluidsdrukken aanzienlijk afgenomen. Een week later was geen N_1 -respons meer op te wekken, N_2 bleek nog verder afgenomen te zijn. Het verloop van de amplitude-intensiteitscurve bij gehoorbeschadiging door gentamicine wordt gekenmerkt door drempelverhoging en vermindering van de amplitude. De relatieve afname is het grootst bij lage intensiteiten en vermindert bij verhogen van de geluidsdruk. De curve krijgt hier-

door een steilere helling. Bij progressie van het gehoorverlies neemt de drempelverhoging toe en wordt de helling steeds groter. Tenslotte treedt ook bij hoge intensiteit een afname van de amplitude op. De curve zakt als het ware ineen.

Eenzelfde beeld zagen we bij oren met een verschillende mate van beschadiging direkt na het staken van de toediening. In geval van een matige lesie werd een helling gemeten die groter was dan normaal. Bij toename van de mate van beschadiging werd de helling groter. Tenslotte nam ook bij hoge intensiteiten de amplitude af, waardoor de helling kleiner werd. De curve zakte ineen.

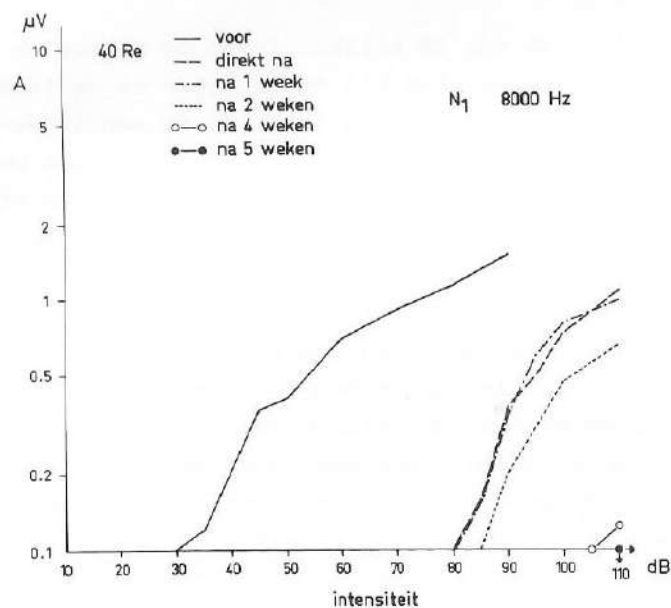


Fig. 42: amplitude-intensiteitscurve van N_1 bij progressie van het gehoorverlies voor één oor (40 Re) bij 8000 Hz. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

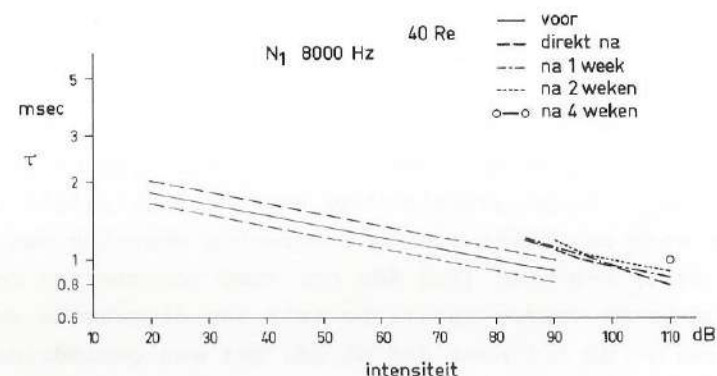


Fig. 43: latentie-intensiteitscurve van N_1 bij progressie van het gehoorverlies voor één oor (40 Re) bij 8000 Hz. Ter vergelijking zijn de regressielijnen en de 2σ -grenzen van normale oren in de figuren getekend. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

VI.2.4 Latentie-intensiteitscurve bij progressie

Om het verloop van de latentie-intensiteitscurve bij progressie van het gehoorverlies weer te geven worden eveneens de resultaten van één oor (40 Re) als voorbeeld gebruikt (fig. 43). Ter vergelijking zijn in de figuur de regressielijn en 2σ -grenzen van normale oren getekend. Direkt na staken van de toediening werd een ernstige beschadiging gemeten. We zien bij alle intensiteiten een toename van de latentie die groter is naarmate de geluidsdruk afneemt. De punten liggen boven de hoogste 2σ -grens. Bij progressie van het gehoorverlies werd de latentie steeds groter. Na vier weken kon alleen bij 110 dB een N_1 -respons opgewekt worden. De latentie was, vergeleken met de meting direkt na gentamicine-toediening 0,2 msec toegenomen. Nog een week later was N_1 niet meetbaar; alleen bij 100 en 110 dB werden nog N_2 -responses verkregen.

Samenvattend kan gezegd worden dat bij 17 van de 29 oren

progressie van de gehoorbeschadiging optrad nadat de toediening van gentamicine gestaakt was. Het betrof zowel oren waarbij direct na de kuur een beschadiging werd gevonden (in totaal 13 oren), als oren waarbij aanvankelijk geen drempelverhoging werd gemeten bij 8000, 4000 en 2000 Hz (vier oren). De progressie vond voornamelijk plaats in de eerste week na staken van de toediening maar kon ook op later tijdstip beginnen (bij één oor trad toename van het verlies op na de vierde week). De mate van progressie varieerde van 10 dB tot meer dan 60 dB, met een gemiddelde van 45 dB. Bij 12 oren zonder beschadiging op moment van staken werd ook later geen drempelverhoging gemeten. Bij één oor met een verhoogde begindrempel trad een verbetering van het gehoor op (in totaal 30 dB).

Bij het begin van een beschadiging neemt de amplitude alleen bij lage intensiteit af. Bij hoge geluidsdruk treedt geen verandering op, waardoor de amplitude-intensiteits-curve een steiler verloop krijgt. Wanneer progressie van het gehoorverlies plaatsvindt, vermindert de amplitude ook bij hogere intensiteiten. De curve wordt steeds steiler. Tenslotte treedt ook bij zeer hoge geluidsdruk afname van de amplitude op en zakt de curve ineen.

Bij beschadiging door gentamicine zien wij een toename van de latentie die het geringst is bij hoge intensiteit en die groter wordt naarmate de intensiteit vermindert. Bij progressie van het gehoorverlies neemt ook de latentie verder toe.

VI.3 Verschil in verandering $N_2 - N_1$

Door een aantal auteurs (Beck et al., 1962; Stange et al., 1966; Soda et al., 1968; Stange, 1970; Beck, 1971; Theopold, 1976, 1977a, 1977b; Jarlstedt et al., 1977) worden resultaten van histologisch, elektrofysiologisch en/of biochemisch onderzoek beschreven die wijzen op een directe inwerking van aminoglycoside antibiotica op het centraal auditief systeem. Andere onderzoekers (Stupp et al., 1965;

1973; Ylikoski et al., 1974; Galasinska et al., 1975; Federspil et al., 1977; Terayama et al., 1977) vonden bij hun experimenten geen aanwijzingen voor een direct centraal aangrijpingspunt (zie I.2.2 t/m I.2.4).

Bij hersenstam-audiometrie, waarvan in dit onderzoek gebruik gemaakt werd, wordt een serie potentialen afgeleid. De eerste daarvan is afkomstig van de nervus cochlearis, de tweede voornamelijk van de nucleus cochlearis (Buchwald et al., 1975). Indien gentamicine, behalve op de cochlea, een directe beschadigende werking uitoefent op de nucleus cochlearis, mogen we verwachten dat een discrepantie optreedt tussen de afname van N_2 en N_1 . Dit werd door ons bestudeerd aan de hand van correlogrammen tussen diverse parameters van N_1 en N_2 (drempel, amplitude en latentie). Indien gentamicine een verschillende werking op beide potentialen uitoefent, zal dit tot uitdrukking komen in een verandering van de relatie tussen de parameters van N_1 en N_2 . Als het effect van gentamicine werkt op een punt dat vóór de generatie van N_1 en N_2 ligt (bijvoorbeeld de cochlea) zal de beschadigende werking voor N_1 en N_2 gelijk zijn. In de volgende paragrafen worden drempel, amplitude en latentie van N_2 vergeleken met die van N_1 bij oren zonder lesie, oren met een matige lesie en oren met een ernstige lesie.

VI.3.1 Relaties tussen de parameters van N_2 en N_1 op moment van staken van de gentamicine toediening

Drempel N_2 - drempel N_1

In fig. 39 zijn voor 30 oren de drempels bij 8000 Hz van N_2 (D_{N_2}) uitgezet tegen die van N_1 (D_{N_1}). Weergegeven worden de drempels van vóór en die van direct na de toediening van gentamicine. De lijn, getrokken onder een hoek van 45° (gelijke toename in D_{N_1} en D_{N_2}) is een visuele aanpassing aan de relatie tussen de drempels. Vóór de toediening lag de drempel van N_2 gemiddeld 5 dB lager dan die van N_1 . Na de toediening was de verhouding tussen D_{N_2} en D_{N_1} bij

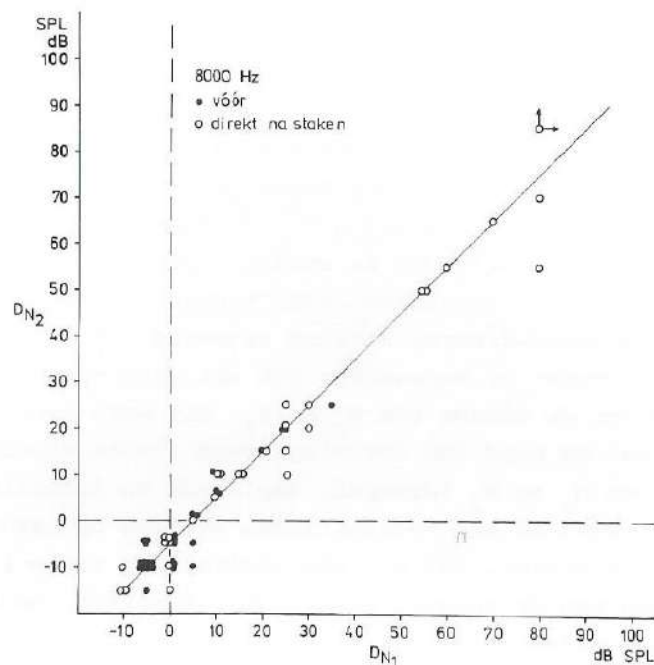


Fig. 44: relatie van de drempels van N_2 en N_1 bij 8000 Hz vóór en direct na de toediening van gentamicine. De lijn, getrokken onder een hoek van 45° , is een visuele aanpassing aan deze relatie. Een pijl geeft aan dat de drempel boven de maximaal bereikbare intensiteit (85 dB) ligt.

drempels van 50 dB of minder (dat wil zeggen bij geen of matige beschadiging) niet veranderd. In geval van een ernstige lesie was bij één oor de drempel van N_1 meer toegenomen dan die van N_2 . Een pijl naar boven geeft aan dat zelfs bij de maximum intensiteit die met de beschikbare apparatuur bereikbaar was (85 dB bij 8000 Hz in de gehoorang van de cavia) geen N_1 -respons verkregen werd. De drempel ligt dus boven 85 dB. Een pijl naar rechts geeft hetzelfde aan voor N_2 .

Amplitude N_2 - amplitude N_1

In figuur 45 a is de relatie tussen de amplitudes van N_2 en N_1 (A_{N_2} respectievelijk A_{N_1}) weergegeven voor 29 oren

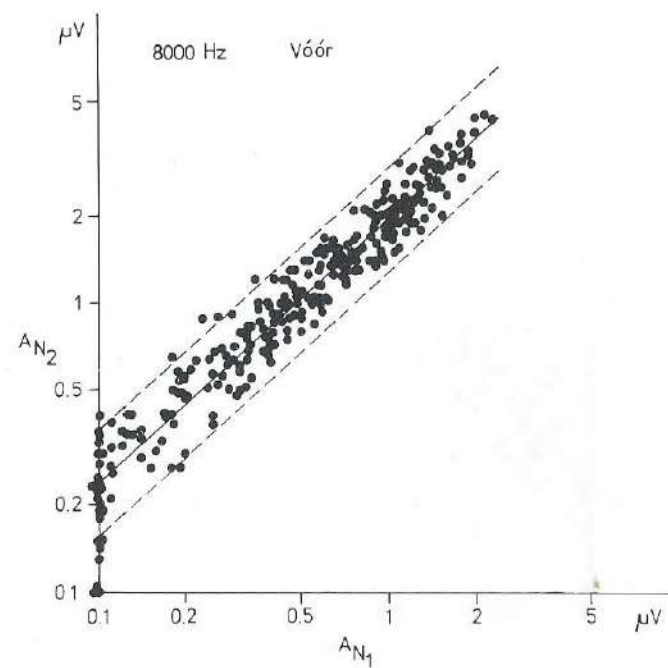


Fig. 45 a: relatie van de amplitudes van N_2 en N_1 bij 8000 Hz vóór de toediening van gentamicine. In de figuur zijn de regressielijn en 2σ -grenzen getekend.

(17 cavia's) vóór de toediening van gentamicine. Voor deze puntenverzameling werd als regressielijn berekend:

$$A_{N_2} = 1,93 \times A_{N_1}^{0,91}$$

De correlatiecoëfficiënt R bedraagt 0,96, de standaarddeviatie $s(A_{N_2}, A_{N_1})$ is 0,23. In de figuur zijn de regressielijn en de 2σ -grenzen getekend.

Fig. 45 b geeft het puntendiagram van de amplitude-relatie van N_2 en N_1 direct na de kuur (29 oren, 17 cavia's). Ter vergelijking zijn in de figuur de regressielijn en de 2σ -grenzen van vóór de toediening getekend. Wanneer geen beschadiging is ontstaan, is geen verandering opgetreden in de relatie tussen A_{N_2} en A_{N_1} : de punten vallen binnen de 2σ -grenzen. Bij een matige lesie (zes oren) ligt een aan-

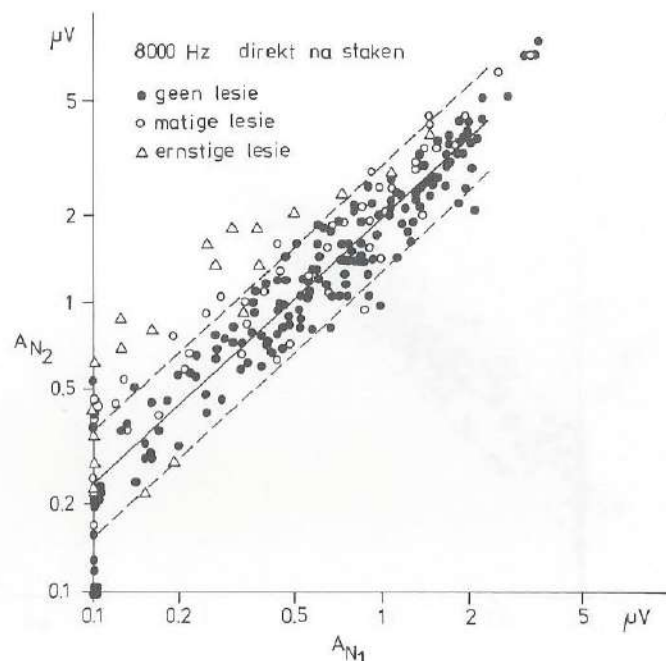


Fig. 45 b: relatie van de amplitudes van N_2 en N_1 bij 8000 Hz direkt na staken van de toediening. Ter vergelijking zijn de regressielijn en de 2 σ -grenzen van vóór de kuur weergegeven. Naarmate de beschadiging toeneemt, neemt de amplitude van N_2 minder af dan die van N_1 .

tal punten (afkomstig van vier oren) boven de hoogste 2 σ -lijn, één punt ligt onder de onderste 2 σ -grens. De meeste punten vallen binnen de "normaal-lijnen". In geval van een ernstige beschadiging (zeven oren) heeft een aanzienlijke verschuiving naar boven plaatsgevonden, slechts een enkel punt ligt tussen de 2 σ -grenzen. De punten boven het "normaal-gebied" zijn afkomstig van vier oren (29 Re, 40 Re, 40 Li, 45 Re).

Indien geen of een matige lesie aanwezig is zien we dus geen of een geringe verandering van de relatie tussen A_{N_2} en A_{N_1} . Wanneer de lesie ernstiger wordt neemt in een aantal gevallen A_{N_1} sterker af dan A_{N_2} .

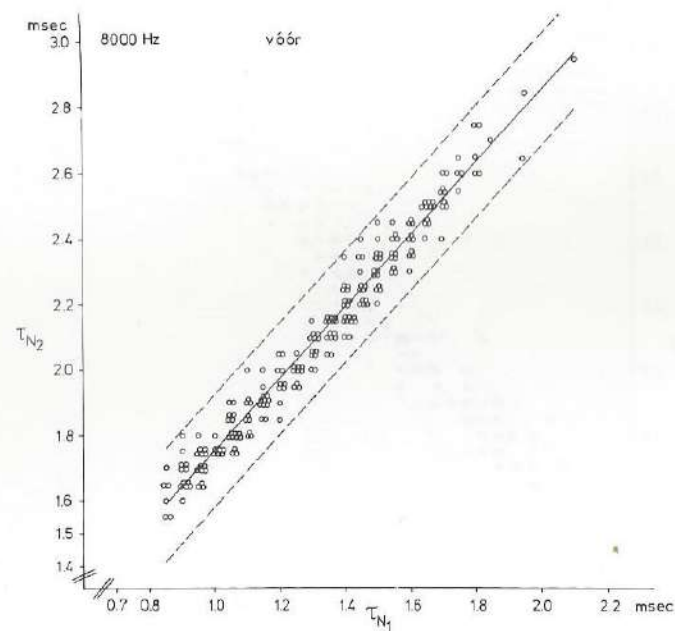


Fig. 46 a: relatie van de latencies van N_2 en N_1 bij 8000 Hz vóór de toediening van gentamicine. In de figuur zijn de regressielijn en de 2 σ -grenzen getekend.

Latentie N_2 - latentie N_1

Fig. 46 a geeft de relatie van de latencies van N_2 en N_1 (τ_{N_2} respectievelijk τ_{N_1}) weer bij 8000 Hz vóór de toediening van gentamicine (25 oren, 14 cavia's). Voor de puntenverzameling werd als regressielijn berekend:

$$\tau_{N_2} = 0,66 + 1,09 \tau_{N_1}.$$

De correlatie is zeer hoog, namelijk $R = 0,99$. De standaarddeviatie $s(\tau_{N_2}, \tau_{N_1})$ bedraagt 0,08. De richtingscoëfficiënt is vrijwel gelijk aan 1, dat wil zeggen dat de tijd tussen N_1 en N_2 vrij constant was (iets meer dan 0,66 msec). In fig. 46 b is de relatie tussen τ_{N_2} en τ_{N_1} direkt na de kuur weergegeven. In de figuur zijn de regressielijn en de 2 σ -grenzen van vóór de toediening getekend. Wanneer op mo-

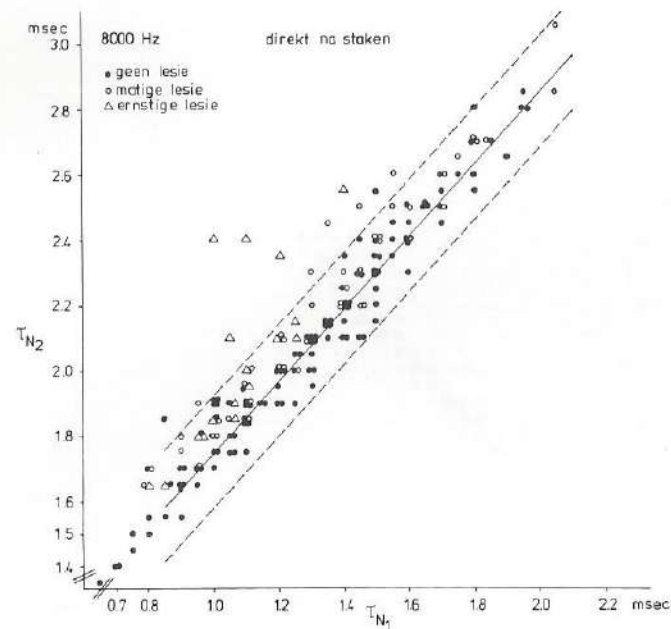


Fig. 46 b: relatie van de latenties van N_2 en N_1 bij 8000 Hz direkt na staken van de toediening. Ter vergelijking zijn de regressielijn en de 2σ -grenzen van vóór de toediening weergegeven. In geval van beschadiging is een verschuiving naar boven opgetreden. De latentie van N_2 is in sommige gevallen meer toegenomen dan die van N_1 .

ment van staken geen lesie bestond, is de relatie van de latenties niet veranderd. De punten liggen binnen de "normaal-lijnen". In geval van beschadiging is een verschuiving naar boven opgetreden. De meeste punten liggen boven de regressielijn, tien punten liggen boven de hoogste 2σ -grens. Vijf hiervan zijn afkomstig van drie oren met een matige lesie (11 Li, 38 Re, 44 Re) en vijf van drie oren met een ernstige lesie (29 Re, 45 Re, 45 Li). De gevallen met een sterke $\Delta\tau$ zijn meestal andere dan die met een sterke $-\Delta A$.

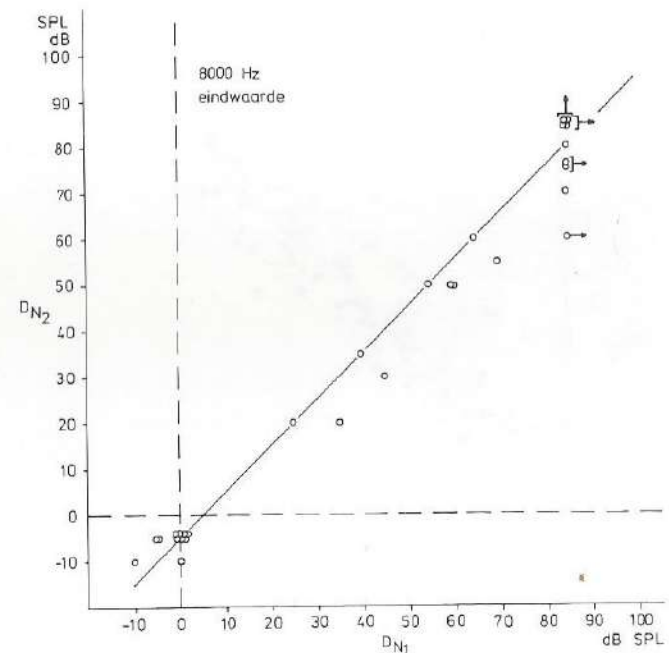


Fig. 47: relatie van de drempels van N_2 en N_1 bij 8000 Hz aan het einde van het experiment. Bij drie oren met een ernstige lesie is de drempel van N_1 meer verhoogd dan die van N_2 . Een pijl naar rechts geeft aan dat bij de maximum intensiteit die met de beschikbare apparatuur bereikbaar was, geen N_1 -respons werd verkregen. Een pijl naar boven geeft dit aan voor N_2 .

VI.3.2 Relaties tussen de parameters van N_2 en N_1 aan het einde van het experiment

Drempel N_2 - drempel N_1

In figuur 47 zijn de drempels bij 8000 Hz van N_2 en N_1 die gemeten werden aan het einde van het experiment tegen elkaar uitgezet. Het aantal oren met een ernstige beschadiging is aanzienlijk vermeerderd. Bij drie oren werd geen N_1 -respons gemeten, terwijl wel een N_2 -respons verkregen werd. Dit is in de figuur aangegeven door een pijl naar rechts. We moeten ons hierbij voorstellen dat N_1 zo klein was ($< 0,1 \mu V$), dat deze ondanks het grote aantal midde-

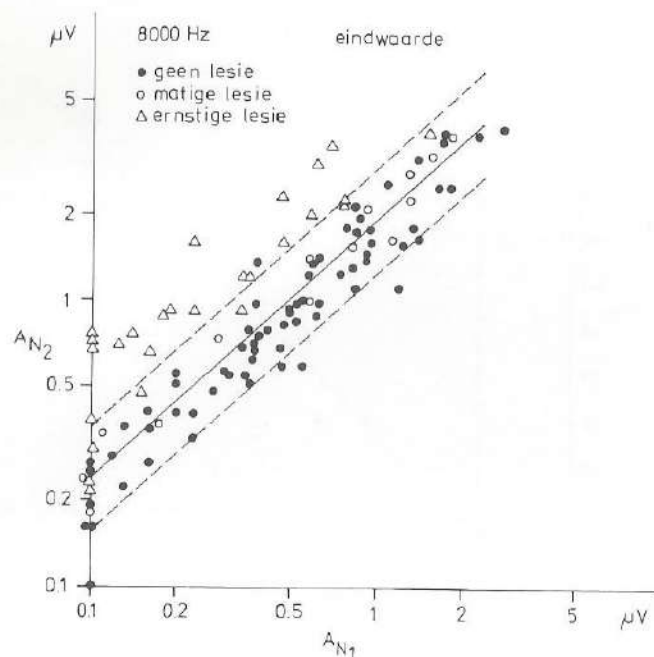


Fig. 48: relatie van de amplitudes van N_2 en N_1 bij 8000 Hz aan het einde van het experiment. In een groot aantal gevallen met ernstige lesie is de amplitude van N_2 minder afgenomen dan die van N_1 .

lingen niet te meten was, terwijl de zenuwactiviteit toch voldoende was om synchrone vuringen in de neuronen van de nucleus cochlearis te veroorzaken. Bij vier oren werden geen N_1 - en geen N_2 -responses verkregen (aangegeven door een pijl naar rechts en een pijl naar boven). Bij oren zonder lesie of met een matige beschadiging is de verhouding tussen de drempels van N_2 en N_1 niet veranderd. Het is nimmer voorgekomen dat een N_1 -respons verkregen werd terwijl N_2 niet te meten was.

Amplitude N_2 - amplitude N_1

Fig. 48 geeft de relatie tussen A_{N_2} en A_{N_1} aan het einde van het experiment, toen het aantal oren met een ernstige beschadiging was toegenomen tot in totaal 15. Van de oren

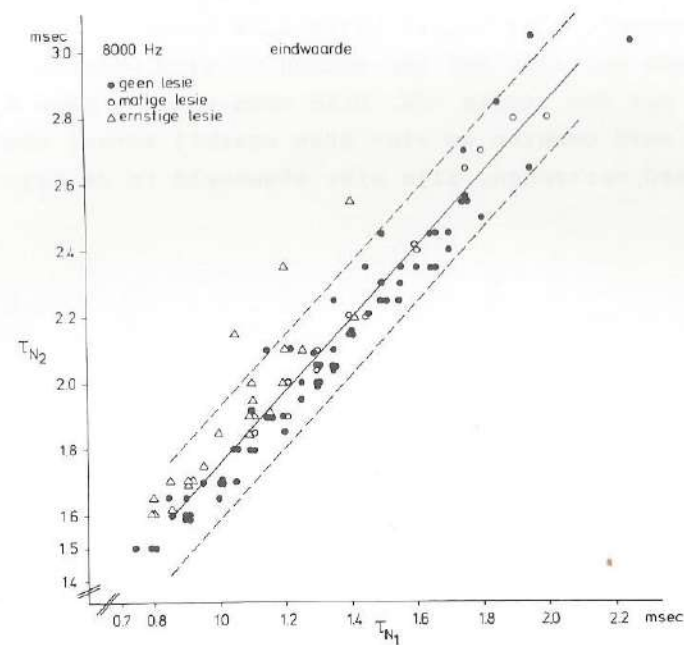


Fig. 49: relatie van de latenties van N_2 en N_1 bij 8000 Hz aan het einde van het experiment. Drie punten liggen boven de bovengrens. De andere punten vallen binnen de "normaal-grenzen".

met een ernstige lesie ligt een groot aantal punten (18) boven de bovengrens, zes punten bevinden zich in het hoogste 2σ-gebied. Deze 18 punten zijn afkomstig van vijf oren (11 Li, 29 Re, 41 Re, 41 Li, 44 Li). Bij oren met een matige lesie, is de relatie tussen A_{N_2} en A_{N_1} niet veranderd: de punten liggen binnen de "normaal-lijnen". Van de oren zonder beschadiging liggen de meeste punten in het onderste 2σ-gebied.

Latentie N_2 - latentie N_1

De relatie van de latenties aan het einde van het experiment is weergegeven in fig. 49. Bij geen of matige beschadiging is geen verandering opgetreden in de relatie tussen τ_{N_2} en τ_{N_1} . In geval van een ernstige lesie liggen drie punten (afkomstig van twee oren, 29 Re en 45 Li) boven de

hoogste 2 σ -lijn. De andere punten vallen binnen de "normaal-grenzen", maar liggen bijna alle boven de regressielijn. Deze gevallen met een sterke Δr zijn meestal andere dan die met een sterke $-\Delta A$. Drie oren waarbij geen N_1 -respons werd gemeten en vier oren waarbij totaal geen reactie werd verkregen, zijn niet afgebeeld in de figuur.

HOOFDSTUK VII

DISCUSSIE EN CONCLUSIES NAAR AANLEIDING VAN DE RESULTATEN VAN HET DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

VII.1 Drempelverlies

Uit het dierexperimentele onderzoek is gebleken (VI.1.3) dat het optreden en de mate van gehoorbeschadiging weliswaar gerelateerd zijn aan de toegediende totaaldosis, doch ook in sterke mate bepaald worden door de individuele gevoeligheid. Ook andere auteurs kwamen tot deze conclusie. Zo vonden Ylikoski et al. (1974) bij histologisch onderzoek van de cochlea van de cavia een grote individuele variatie in gevoeligheid voor aminoglycosiden.

In ons onderzoek bleek het verlies in beide oren van eenzelfde proefdier in de meeste gevallen ongeveer even groot, maar bij twee dieren met een matige lesie werd een verschil van 20-50 dB gemeten (VI.1.4). Ook in ons klinisch onderzoek werden resultaten verkregen die er op wijzen dat een interauraal verschil in gevoeligheid kan voorkomen (II.5.4). Het is bekend dat bij de mens een stoornis in de nierfunctie een belangrijke risicofactor vormt voor het optreden van een gehoorbeschadiging (I.2.1). Bij ons dierexperimentele onderzoek hebben wij geen nierfunctieproeven gedaan. De dieren waren echter gezond, zodat een nierfunctiestoornis vóór toediening van gentamicine onwaarschijnlijk is. Wel zou door de nefrotoxische werking van gentamicine de beschadiging van het gehoororgaan versterkt kunnen zijn. De interaurale verschillen in verlies worden hierdoor echter niet verklaard.

VII.2 Frequentieafhankelijkheid

In geval van een matige lesie bleek het verlies bij 2000 Hz

significant kleiner ($p < 0,05$) dan het verlies bij 4000 en 8000 Hz. Ten aanzien van deze conclusie moeten we ons echter bedenken dat in ons onderzoek met een meting bij 8000 Hz werd volstaan indien bij deze frequentie geen beschadiging was opgetreden. Op grond van de literatuur en de uitkomsten van het eigen klinische onderzoek zijn we er van uitgegaan dat in geval van beschadiging in eerste instantie de hoge frequenties worden aangetast. Oren met een verlies bij 2000 en/of 4000 Hz, maar zonder lesie bij 8000 Hz werden op deze wijze niet opgemerkt.

Van de oren met een ernstige lesie werden in een aantal gevallen, ondanks gebruik van de maximum bereikbare intensiteit, geen N_1 -responses meer verkregen. Daar de maximum intensiteit varieerde met de frequentie, is een uitspraak over de significantie van het verschil in verlies tussen de drie frequenties niet rechtvaardig. Wat betreft N_2 bleek geen significant verschil in verlies bij 2000, 4000 en 8000 Hz te zijn opgetreden. Waarschijnlijk was in deze gevallen reeds een aanzienlijk deel van de cochlea beschadigd.

VII.3 Amplitude

In geval van een matige beschadiging bleek de amplitude bij lage intensiteit afgenomen, terwijl bij hoge geluidsdruk normale waarden werden gemeten. Hierdoor ontstond een input-output curve met een steilere helling dan normaal (VI.1.7). Naarmate de lesie toenam werd de helling steiler. Tenslotte trad ook bij hoge intensiteiten een afname van de amplitude op en zakte de curve ineen (VI.1.7, VI.2.3).

De grootte van de amplitude van de samengestelde actiepotentiaal wordt bepaald door het aantal synchroon vurende zenuwvezels en de grootte van de bijdrage van de afzonderlijke zenuwvezel (Goldstein en Kiang, 1958). Na beschadiging van de cochlea door kanamycine-applicatie werd door Kiang et al. (1970) bij de kat een verandering van de tuning-curve van de afzonderlijke zenuwvezels beschreven. Bij de karakteristieke frequentie was de drempel abnormaal hoog terwijl

de gevoeligheid voor lage frequenties niet veranderd was. Eggermont (1976b) vond bij smalle-band metingen bij een cavia met hoge tonen verlies een overeenkomstige verandering van de response-area. Een response-area kan men vergelijken met een tuning-curve voor de afzonderlijke zenuwvezel met een gespiegelde frequentieschaal (fig. 50). Normaliter is de response-area smal bij lage intensiteit en wordt zij breder naarmate de geluidsdruk toeneemt. De breedte van de response-area is een maat voor het aantal zenuwvezels dat geëxciteerd kan worden bij een bepaald geluidsniveau. Bij een stimulus van lage intensiteit reageren alleen vezels die de stimulusfrequentie als karakteristieke frequentie hebben. Bij verhoging van de geluidsdruk worden ook vezels van hogere karakteristieke frequentie geëxciteerd. Bij hoge tonen verlies, en waarschijnlijk ook in geval van gentamicinebeschadiging, is het smalle deel van de response-area verdwenen. De drempel bij de centrale frequentie is verhoogd. Vanaf de drempel vindt bij verhoging van de intensiteit een snelle toename van het aantal reagerende zenuwvezels en daarmee een snelle toename van de amplitude plaats. De input-output curve wordt steil. Het recruitment symptoom bij cochleaire aandoeningen berust waarschijnlijk op dit verschijnsel. Bij toename van de beschadiging zal met name het hoogfrequente deel van de response-area verdwijnen. Dan zal ook bij hoge intensiteit de amplitude afnemen. De input-output curve zakt ineen.

VII.4 Latentie

De latentie van de samengestelde AP wordt bepaald door de plaats op de basale membraan waar de grootste bijdrage aan de AP wordt geleverd (Eggermont, 1977). Bij toename van de intensiteit verschuift dit punt naar basaal: de latentie wordt korter. In geval van beschadiging door gentamicine vonden wij een toename van de latentie (VI.1.8). Deze toename was het grootst bij lagere intensiteit en werd minder naarmate de geluidsdruk toenam.

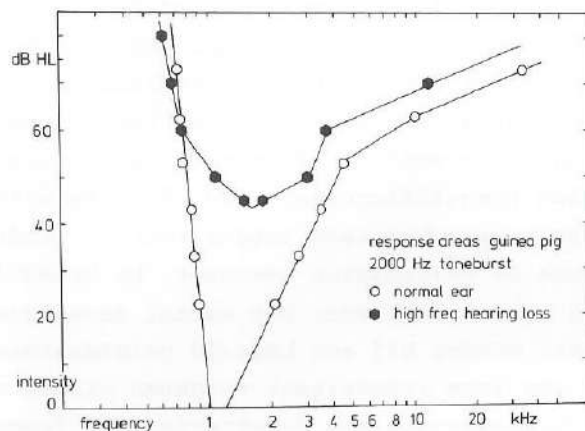


Fig. 50: response-areas voor een toonstoot van 2000 Hz bij een normaal en een pathologisch oor van de cavia. Bij het oor met hoge tonen verlies is het smalle deel van de response-area bijna geheel verdwenen (uit Eggermont, 1976b).

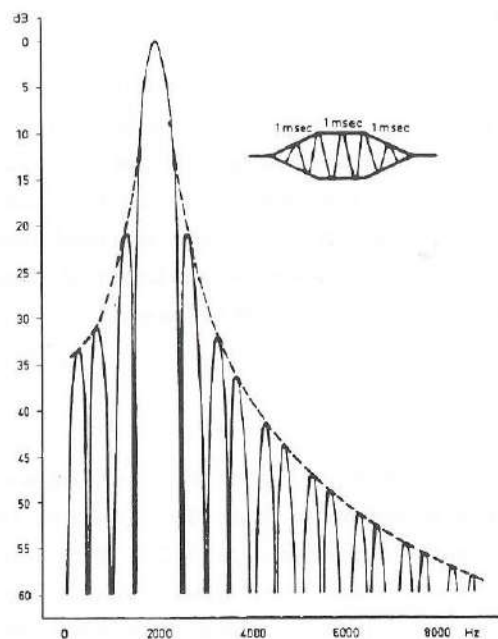


Fig. 51: vermogenspectrum van een toonstoot van 2000 Hz (1-1-1 msec). Het intensiteitsverschil tussen de centrale frequentie en lagere frequenties bedraagt ongeveer 35 dB (Spoor, 1974).

Deze bevindingen kunnen verklaard worden op grond van verandering van de response-area in geval van hoge tonen verlies (fig. 50). Bij de nieuwe drempelintensiteit wordt de maximale bijdrage aan de AP geleverd door vezels met lagere karakteristieke frequentie dan normaal bij dat geluidsniveau. Naarmate de intensiteit groter wordt verschuift dit punt snel naar basaal. Bij hoge geluidsdruk wordt de maximale bijdrage door vezels van dezelfde of iets lagere karakteristieke frequentie dan normaal geleverd. Bij toename van de beschadiging verdwijnt het hoogfrequente deel van de response-area. Ook bij hoge intensiteit wordt de latentie langer (VI.1.8, VI.2.4). Een grote latentietoename bij de drempel kan verklaard worden op grond van het vermogenspectrum van de gebruikte toonstoten. In het voorbeeld van fig. 51 bedraagt het intensiteitsverschil tussen de centrale frequentie en lagere frequenties ongeveer 35 dB. Wanneer voor de frequenties van 2000 Hz en hoger een aanzienlijk verlies bestaat, terwijl de drempel bij lage frequenties normaal is, worden door een hoog frequente toonstoot (b.v. 2000 Hz) met een intensiteit juist onder de drempel bij deze frequentie responses opgewekt van een niet beschadigd gebied op de basale membraan met een veel lagere centrale frequentie (b.v. 250 Hz). Door deze responses uit een meer apicaal gelegen gebied wordt een drempel gemeten bij 2000 Hz die lager kan zijn dan de werkelijke drempel. De gemeten latentie is dan veel langer dan men op grond van de latentie-intensiteitscurve voor 2000 Hz zou verwachten.

VII.5 Toename van de beschadiging na het staken van de gentamicinetoediening

In ons onderzoek (VI.2) vonden wij in een groot aantal gevallen progressie van het gehoorverlies na staken van de toediening van gentamicine. Dit betrof zowel oren waarbij direct na staken van de toediening een beschadiging aanwezig was, als oren waarbij aanvankelijk geen drempelverhoging werd gemeten. De progressie vond voornamelijk plaats in de eerste week na de toediening, doch in enkele gevallen op een later

tijdstip. De progressie varieerde van 10 dB tot meer dan 60 dB met een gemiddelde van ongeveer 45 dB.

In de literatuur werd door een aantal auteurs (Ylikoski et al., 1974; Aran et al., 1975; Jarlstedt et al., 1977; Theopold, 1977a en b) toename van de beschadiging na staken van de toediening van een aminoglycoside beschreven. Ylikoski et al. (1974), Jarlstedt et al. (1977) en Theopold (1977a en b) verrichtten histologische studies waarbij proefdieren op verschillende tijdstippen na de toediening werden opgeofferd. Een nadeel van deze methode is dat de progressie van de afwijking niet bij één en hetzelfde dier kan worden aangetoond. Om gedurende een lange periode een dier te kunnen onderzoeken, werd door Aran et al. (1975) een elektrofysiologische methode toegepast waarbij een permanente elektrode op het ronde venster werd geplaatst. Bij drie cavia's trad progressie van het verlies op na staken van de toediening van kanamycine. Door Aran et al. (1975) werden aan het beschadigingsproces drie fasen onderscheiden, namelijk:

1. acute fase (8-10 dagen), waarin snel een aanzienlijk drempelverlies ontstond. Ook in ons onderzoek begon het verlies met een snelle drempeltoename in één tot twee weken (gemiddeld 60 dB bij N_1 bij 8000 Hz). Het is bekend dat aminoglycosiden snel worden opgenomen in de peri- en endolymfe, maar dat de uitscheiding uit deze vloeistoffen traag verloopt (Stupp et al., 1965; 1973; Federspil et al., 1977). Hierdoor ontstaan hoge concentraties in de binnenoorvloei-stoffen. Door deze retentie zal na staken van de toediening van gentamicine de stof nog enige tijd in de binnenoorvloei-stoffen aanwezig blijven, waardoor de schadelijke werking kan doorgaan. Daarom is het mogelijk dat het acute verlies niet alleen plaats vindt tijdens de toediening maar ook in de eerste week na het staken ervan.
2. herstelfase (twee maanden), waarin gedeeltelijk herstel plaats vindt. Deze fase hebben wij bij onze experimenten niet waargenomen. Voor de discussie over herstel verwijzen wij naar paragraaf VII.6.
3. langzame fase, waarin het drempelverlies langzaam toeneemt. Deze toename bedroeg in ons onderzoek gemiddeld 25 dB voor N_1

bij 8000 Hz. Mogelijk is een metabole stoornis in het orgaan van Corti de oorzaak van deze verslechtering.

Een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van een gehoorbeschadiging is een verslechterde nierfunctie. Door Federspil et al. (1977) werd bij anurische cavia's een duidelijke verhoging van de concentraties van gentamicine in serum, perilymfe en liquor gemeten. Het is mogelijk dat een verslechterde nierfunctie door deze verhoging mede een oorzaak is voor het optreden van progressie.

VII.6 Herstel van het gehoor

In ons dierexperimenteel onderzoek hebben wij nimmer herstel van het gehoor waargenomen.

In de literatuur over dierexperimentele studies met aminoglycosiden wordt door een aantal onderzoekers* (Aran et al., 1975; Jarlstedt et al., 1977; Kroese, 1979) een verbetering beschreven nadat eerst een beschadiging was ontstaan. Aran et al. (1975) zagen bij de cavia na een acuut verlies enig herstel optreden. Na deze herstelfase trad echter weer verslechtering van het gehoor op. Door deze onderzoekers werd geen blijvend herstel waargenomen. Door Jarlstedt et al. (1977) werd drie weken na kortdurende toediening van gentamicine (drie dagen) aan de hagedis herstel van het RNA-gehalte van de spirale ganglioncel gevonden. Na een langere toedieningsperiode werd geen herstel waargenomen en in de haarcel werd nimmer verbetering gevonden. Kroese (1979) beschreef reversibele effecten indien de haarcellen gedurende korte tijd (15 minuten) aan zeer lage concentraties van een aminoglycoside werden blootgesteld. Bij parenterale toediening van een aminoglycoside (Ylikoski et al., 1974; Aran et al., 1975; Jarlstedt et al., 1977; Theopold, 1977; dit proefschrift, hoofdstuk V en VI) worden de haarcellen ten gevolge van retentie in de binnenoorvloei-stoffen veel langer aan de stof blootgesteld dan bij de experimenten van Kroese (1979). Waarschijnlijk wordt hierdoor irreversibele schade toegebracht aan de haarcellen, zodat bij deze experimenten

geen (blijvend) herstel gevonden werd.

VII.7 Verschil N_2 en N_1

Bij vergelijking van de veranderingen van N_2 met die van N_1 in geval van beschadiging werden de volgende resultaten verkregen

1. De drempel van N_2 neemt hoogstens evenveel toe als de drempel van N_1
2. De amplitude van N_2 neemt hoogstens evenveel af als de amplitude van N_1
3. De latentie van N_2 neemt minstens evenveel toe als de latentie van N_1

Zoals in V.4.9 beschreven is N_1 afkomstig van de n. cochlearis en wordt N_2 voornamelijk door de nucleus cochlearis gegenereerd. Don en Eggermont (1978) toonden aan dat bij de mens de eerste drie hersenstampotentialen activiteit uit hetzelfde gebied van de cochlea representeren. Vrijwel zeker vertegenwoordigen bij de cavia N_1 en N_2 eveneens gebeurtenissen uit hetzelfde gebied in de cochlea. Bekijken we de responses nauwkeurig (fig. 52b) dan blijkt dat N_1 en N_2 niet altijd meer uit één negatieve deflectie bestaan, maar dat beide potentialen twee minima kunnen hebben. Door Aran et al. (1975) werden gedissocieerde responses gemeten bij de cavia na kanamycinebeschadiging. Eggermont nam gedissocieerde responses waar bij een cavia met hoge tonen verlies (fig. 52a). Zo'n respons van de zenuw fungeert als input voor de nucleus cochlearis. Deze zal dan op beide toppen reageren. Liggen beide toppen van N_1 verder uit elkaar, dan kan de eerste top van N_2 samenvallen met de tweede van N_1 . Hierdoor neemt de amplitude van N_2 minder snel af dan die van N_1 en neemt D_{N_2} minder toe dan D_{N_1} . Door de meertoppigheid kan de N_2 heel breed worden. De N_1 latentie neemt snel toe als het minimum verschuift van de eerste naar de tweede top. In het algemeen waren de gevallen waarbij A_{N_2} relatief weinig afnam andere dan de gevallen met een relatief grote toename van

τ_{N_2} . Volgens gegevens uit de literatuur (Eggermont, 1974, 1976a) zijn amplitude en latentie negatief gecorreleerd: afname van de amplitude gaat gepaard met toename van de latentie. Bij een relatief geringe afname van A_{N_2} verwachten we geen grote toename van τ_{N_2} . Bij een relatief grote toename van τ_{N_2} verwachten we geen geringe afname van A_{N_2} . Door een aantal auteurs (Beck et al., 1962; Stange et al., 1966; Soda et al., 1968; Stange, 1970; Beck, 1971; Theopold, 1976, 1977a, 1977b; Jarlstedt et al., 1977) worden resultaten van histologisch, elektrofysiologisch en/of biochemisch onderzoek beschreven die wijzen op een directe inwerking van aminoglycoside antibiotika op het centraal auditief systeem. Indien gentamicine, behalve op de cochlea, primair een beschadigende werking uitoefent op de nucleus cochlearis, zou de drempel van N_2 meer toenemen dan die van N_1 en zou de amplitude van N_2 meer afnemen dan die van N_1 . Onze resultaten wijzen niet op een direct centraal aangrijpingspunt.

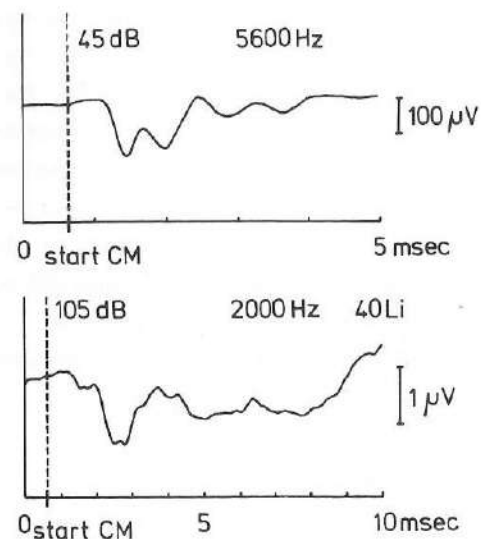


Fig. 52a: gedissocieerde responses, afgeleid door middel van ronde venster meting, bij een cavia met hoge tonen verlies (Eggermont, persoonlijke mededeling). 52b: gedissocieerde responses bij hersenstamaudiometrie na toediening van gentamicine. Let op de langere tijdbasis en sterkere vergroting. De intensiteit is uitgedrukt in dB verzwakkerstand.

HOOFDSTUK VIII

ALGEMENE DISCUSSIE

VIII.1 Inleiding

Aan de hand van een prospectief en retrospectief klinisch onderzoek en een dierexperimentele studie hebben wij enkele aspecten van de gehoorbeschadiging door gentamicine bestudeerd. Bij de klinische studies waren wij met name geïnteresseerd a) in het percentage patiënten met een gehoorbeschadiging, b) de audiometrische kenmerken van de beschadiging, c) de belangrijke risicofactoren voor het optreden ervan en d) de waarde van wekelijks audiometrisch onderzoek ter preventie van een gehoorbeschadiging (II.2, III). De vraagstellingen bij de dierexperimenten betroffen a) de elektrofysiologische kenmerken van de beschadiging, b) de mogelijkheid van progressie van het verlies of herstel van het gehoor, en c) het optreden van beschadiging van de nucleus cochlearis (V.2). De studies hadden alle ten doel de gehoorbeschadiging door gentamicine te bestuderen. Eventueel andere bijwerkingen werden buiten beschouwing gelaten. In dit hoofdstuk zullen de verschillen en overeenkomsten tussen de klinische studies en de dierexperimenten worden besproken. Eerst worden de gebruikte methodes, vervolgens de resultaten met elkaar vergeleken. Tabel XXIV geeft een overzicht van de verschillen en overeenkomsten tussen klinisch en dierexperimenteel onderzoek.

VIII.2 Verschillen en overeenkomsten in methode

Bij vergelijking van de toegepaste onderzoek methode kunnen twee belangrijke verschillen tussen de klinische en dierexperimentele studies worden opgemerkt. Het eerste verschil betreft de methode van gehooronderzoek, het tweede de toediening van gentamicine.

VIII.2.1 Methode van gehooronderzoek

Bij klinisch onderzoek werd aan de hand van toonaudiometrie het gehoor getest; in twee gevallen werd bovendien elektrocochleografie verricht. Bij de dierexperimenten werd hersenstamaudiometrie uitgevoerd.

Toonaudiometrie is een subjectieve methode ter bepaling van de gehoordrempel in tegenstelling tot elektrocochleografie en hersenstamaudiometrie, waarbij de objectieve toondrempels gemeten worden. In het patiëntenonderzoek bleek de subjectieve toondrempel sterk beïnvloed door de toestand van de patiënt, hetgeen de diagnose gentamicinebeschadiging bemoeilijkte. De potentialen gemeten bij hersenstamaudiometrie zijn niet afhankelijk van aandachts- en vermoeidheidsfactoren. De spreiding van de drempelwaarde voor normale oren was bij hersenstamaudiometrie bij de cavia groter dan in het algemeen bij toonaudiometrie bij de mens wordt aangenomen (15 tegen 10 dB). Een volgend verschil tussen toonaudiometrie en hersenstamaudiometrie is, dat bij de eerste onderzoeksmethoden het gehele auditieve systeem getest wordt, terwijl bij de tweede het gehoor tot vermoedelijk de colliculus inferior onderzocht kan worden. Bij elektrocochleografie wordt alleen het perifere gehoororgaan getest.

VIII.2.2 Toediening van gentamicine

Een belangrijk verschil tussen klinisch en dierexperimenteel onderzoek betreft de toediening van gentamicine. Aan de patiënten werden therapeutische doses toegediend, waarbij het risico van een gehoorbeschadiging zoveel mogelijk werd vermeden. De toediening geschiedde intraveneus, intramusculair of subcutaan. Eén patiënt ontving de stof intrathecaal. In de meeste gevallen vond de toediening drie maal per dag plaats (II.4.1, III). De cavia's werden, in tegenstelling tot de patiënten, toxische doses (50, 100 of 120 mg/kg/dag) gegeven met het doel een gehoorbeschadiging aan te brengen. De stof werd één maal per dag subcutaan ingespoten.

Tabel XXIV: overzicht van de verschillen en overeenkomsten tussen het prospectief en retrospectief klinisch onderzoek enerzijds en de dierexperimentele studie anderzijds.

	klinisch	dierexperimenteel
Methode van gehooronderzoek	1. toonaudiometrie d.w.z. a. subjectief b. gehele auditieve systeem 2. ECOG d.w.z. a. objectief b. perifeer gehoororgaan	hersenstamaudiometrie d.w.z. a. objectief b. auditief systeem tot colliculus inferior
Toediening van gentamicine	therapeutische dosis i.v., i.m., s.c., i.t., 3x per dag	toxische dosis s.c. 1x per dag
Resultaten	1. gehoorverlies afhankelijk van totaal dosis/klaring, maar individuele en aurale gevoeligheid van groot belang 2. hoge tonen verlies 3. cochleaire lesie met regressie 4. kans op progressie	1. gehoorverlies afhankelijk van totaal dosis/kg (klaring niet onderzocht) maar individuele en aurale gevoeligheid van groot belang 2. onderzoeksmethode laat geen uitspraak over frequentieafhankelijkheid toe. 3. cochleaire lesie met regressie 4. kans op progressie, nimmer herstel.

VIII.3 Verschillen en overeenkomsten in resultaten

VIII.3.1 Individuele en aurale gevoeligheid

In ons klinisch onderzoek bleek een significante correlatie te bestaan tussen het gehoorverlies enerzijds en het quotiënt van de totaal dosis en klaring anderzijds (II.5.3). Bij de dierexperimenten was de nierfunctie niet onderzocht. In deze studie bleek het gehoorverlies gerelateerd aan de totaal dosis per kg lichaamsgewicht (VI.1.3).

Een opvallende bevinding in beide onderzoeken was dat, ondanks de genoemde correlaties, een grote spreiding in gehoorverlies bestond. Onder schijnbaar gelijke omstandigheden kan de mate van gehoorverlies tussen verschillende individuen sterk variëren. Ook in de literatuur (hoofdstuk I) wordt de individuele gevoeligheid een belangrijke factor geacht voor het al dan niet optreden van een gehoorbeschadiging. Behalve een verschil in gevoeligheid tussen de individuen, werd in het klinisch onderzoek ook een interauraal verschil in gehoorverlies gevonden. Bij de dierexperimenten bleek het verlies in beide oren in de meeste gevallen ongeveer even groot, doch bij twee dieren met een matige lesie werd een verschil gemeten. Mogelijk spelen de hoge doseringen, die aan de dieren werden toegediend, hierbij een rol.

VIII.3.2 Frequentie-afhankelijkheid van het gehoorverlies

In het prospectief onderzoek bij patiënten bleek de drempeltoename bij 8000 Hz significant groter dan bij 1000, 2000 en 4000 Hz ($p < 0,05$, tweezijdige Student-t-test) (II.5.7). Uit de literatuur (hoofdstuk I) is bekend dat gentamicine in eerste instantie op de buitenste haarcellen van de basale winding aangrijpt. Hiervan uitgaande werd bij het dierexperimenteel onderzoek na de toediening van gentamicine in eerste instantie bij 8000 Hz gemeten. Indien geen beschadiging was opgetreden werd niet verder getest; in geval van beschadiging werd ook bij 4000 en 2000 Hz gemeten. Als gevolg van de meetmethode kunnen op grond van de dierexperimenten

geen verdere uitspraken gedaan worden over de frequentie-afhankelijkheid van het verlies.

VIII.3.3 Cochleaire lesie met regressie

Zowel bij ECoG als bij hersenstamaudiometrie werd in geval van beschadiging een toename van de drempel en latentie, en een afname van de amplitude gevonden. Bij beide onderzoeksmethoden bleek bij beschadiging de amplitude-intensiteits-curve een steilere helling te krijgen. Een steile input-output-curve is een indicatie voor regressie. Zowel de bevindingen verkregen bij de mens met ECoG als de resultaten van de dierexperimenten wijzen dus op een cochleaire lesie met regressie.

VIII.3.4 Progressie en herstel van het verlies

Een opvallende bevinding zowel bij het retrospectief klinisch onderzoek als bij de dierexperimenten was dat het gehoorverlies kan toenemen nadat de toediening van gentamicine gestaakt is. Bij enkele patiënten die in het jaar na staken van de therapie nog gezien werden, werd progressie van het gehoorverlies gevonden. Bij de cavia's werd de toename voornamelijk in de eerste week na staken van de toediening gezien, waarschijnlijk ten gevolge van de zeer hoge concentraties van gentamicine in de peri- en endolymfe. De progressie kon echter ook in een latere periode optreden, mogelijk als gevolg van een metabole stoornis in het orgaan van Corti. Bij de dierexperimenten werd nimmer herstel van het gehoor waargenomen. Het is mogelijk dat bij de gebruikte doses irreversibele schade ontstaat en dat herstel alleen optreedt indien de lesie zeer gering is.

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een klinisch en een dierexperimenteel onderzoek beschreven naar de gehoorbeschadiging door gentamicine.

Het klinisch onderzoek bestond uit een prospectieve en retrospectieve studie, waarbij aan de hand van toonaudiometrie bij 58, respectievelijk zes, patiënten de gevolgen van gentamicinetoediening voor het gehoor werden bestudeerd. In de dierexperimentele studie werd de gehoorbeschadiging onderzocht door middel van hersenstamaudiometrie bij 30 cavia's.

Hoofdstuk I omvat een algemene inleiding betreffende de stof gentamicine en de toxiciteit ervan. In het bijzonder wordt aandacht besteed aan de gehoorbeschadiging, zoals deze tot nu toe in klinische, histologische, biochemische en elektrofysiologische studies is onderzocht. De belangrijkste discussiepunten betreffen: de risicofactoren, de mogelijke progressie en het eventueel herstel van het gehoorverlies na staken van de toediening en het al of niet optreden van een directe beschadiging van het centraal auditief systeem.

In hoofdstuk II wordt het prospectieve klinische onderzoek beschreven. Bij 58 patiënten die gentamicine kregen toegediend, werd voor, tijdens en na de therapie regelmatig audiometrisch onderzoek verricht, ten einde een gehoorbeschadiging zo vroeg mogelijk te onderkennen. Het laatste audiogram werd ongeveer drie weken na staken van de toediening gemaakt.

Bij 18 patiënten (31%) bleek een gehoorbeschadiging (gedefinieerd als een drempelverlies van tenminste 15 dB bij 1000, 2000, 4000 en/of 8000 Hz) te zijn ontstaan. In 11 gevallen was de beschadiging tweezijdig, in 7 gevallen eenzijdig. De verliezen betroffen voornamelijk de hoge frequenties. De mate van beschadiging bleek gerelateerd aan het quotiënt van de totaaldosis en klaring, hetgeen pleit voor de hypo-

these dat het gehoorverlies afhankelijk is van de grootte van het oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve. De individuele en ook de aurale gevoeligheid zijn echter belangrijke factoren voor het al dan niet optreden van gehoorverlies.

Patiënten aan wie een ototoxische stof was toegediend in het verleden, hadden gemiddeld een groter verlies dan patiënten die, voor zover bekend, nog nooit een ototoxisch middel hadden ontvangen.

Een leeftijd boven 50 jaar en een preëxistent perceptief verlies bleken geen relevante factoren.

In de meeste gevallen werd reeds een hoge tonen verlies gemeten alvorens klachten over oorsuizen, duizeligheid en/of slechthorendheid ontstonden.

In hoofdstuk III worden zes patiënten besproken, bij wie, blijkens een retrospectief onderzoek een gehoorbeschadiging door gentamicine was ontstaan. Er werden (soms ernstige) gehoorverliezen gemeten die gepaard gingen met klachten over oorsuizen, duizeligheid en/of gehoorverlies. Bij twee patiënten trad na staken van de therapie progressie van het verlies op. De uitkomsten van audiometrisch en elektrocochleografisch onderzoek wijzen op een cochleaire lesie met regressie.

Hoofdstuk IV bestaat uit een discussie en conclusies naar aanleiding van het prospectieve en het retrospectieve onderzoek.

In prospectieve studies, waarbij de beoordeling of een beschadiging door gentamicine is opgetreden gebaseerd wordt op audiometrische en vestibulaire bevindingen, blijkt een veel groter percentage patiënten met een lesie gevonden te worden dan in studies waarbij klachten over oorsuizen, duizeligheid en/of slechthorendheid het voornaamste criterium vormen. Audiometrische verliezen kunnen optreden zonder genoemde klachten.

De belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van ge-

hoorverlies door gentamicine zijn: 1. een groot oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve, 2. een grote individuele of aurale gevoeligheid en 3. toediening van ototoxische middelen in het verleden.

Een leeftijd boven 50 jaar en een preëxistent perceptieverlies leveren geen extra risico op.

Wekelijkse toonaudiometrie lijkt een zinvolle methode ter preventie van ernstig gehoorverlies door gentamicinetherapie.

Een objectieve methode zou nog beter zijn, daar deze ongevoelig is voor aandachts- of vermoeidheidsfactoren.

Na staken van de therapie kan progressie van het gehoorverlies optreden. Herstel wordt slechts zelden waargenomen.

Hoofdstuk V geeft een algemeen overzicht van het dierexperimentele onderzoek bij 30 cavia's. De opzet was een chronisch dierexperiment, waarbij een gehoorbeschadiging door gentamicine werd aangebracht en waarbij de gehoorfunctie onderzocht werd met behulp van hersenstamaudiometrie. Hiertoe werden, onder nembutalanaesthesie, twee permanente elektroden geïmplanterd op de bulla tympanica van beide oren van de cavia. Nadat het gehoor beiderzijds twee maal, met een tussenpoze van één week, gemeten was werd gentamicine toegediend. De dosering bedroeg 50, 100 of 120 mg/kg/dag gedurende één tot twee weken. Tijdens de toediening werd het gehoor wekelijks gemeten. Na beëindiging van de toediening werden de metingen gedurende ongeveer zes weken voortgezet. Bij een aantal dieren werd bovendien nog een meting op een later tijdstip gedaan (uiterlijk 7 maanden na de therapie).

In hoofdstuk VI worden de resultaten van het dierexperimentele onderzoek beschreven.

Het gehoorverlies bleek gecorreleerd aan de totaaldosis per kg lichaamsgewicht doch er werd een aanzienlijke spreiding in mate van verlies gemeten.

In de meeste gevallen werd een goede correlatie gevonden tussen het verlies in beide oren van eenzelfde proefdier, maar bij twee cavia's werd een verschil gemeten van 20-25 dB.

In geval van beschadiging werd de helling van de amplitude-intensiteitscurve van N_1 en N_2 aanvankelijk steiler totdat ook bij hoge intensiteiten de amplitude afnam en de curve inzakte.

Tevens trad bij beschadiging een toename van de latentie van N_1 en N_2 op welke het geringst was bij hoge intensiteit en groter werd naarmate de intensiteit afnam.

Na staken van de toediening werd bij 17 van 29 oren progressie van het gehoorverlies gemeten. Deze progressie vond voornamelijk plaats in de eerste week na staken van de toediening, doch in enkele gevallen op een later tijdstip. De mate van progressie varieerde van 10 tot 60 dB. Herstel werd nimmer waargenomen.

Bij vergelijking van de verandering van N_2 en N_1 bleek dat:

1. de drempel van N_2 hoogstens evenveel toenam als de drempel van N_1 ,
2. de amplitude van N_2 hoogstens evenveel afnam als de amplitude van N_1 en
3. de latentie van N_2 minstens evenveel toenam als de latentie van N_1 .

Hoofdstuk VII bestaat uit de discussie en conclusies naar aanleiding van het dierexperimentele onderzoek.

De individuele gevoeligheid wordt ook in de literatuur als belangrijke faktor voor het ontstaan van gehoorverlies beschouwd. Een interauraal verschil in verlies werd, mogelijk door de toediening van hoge doses, slechts bij twee dieren gemeten.

Conclusies omtrent de frequentieafhankelijkheid van het verlies mogen we op grond van de gevolgde onderzoeksmethode niet uit onze dierexperimentele studie trekken.

De verandering van de amplitude en latentie wordt verklaard aan de hand van de response-area in geval van hoge tonen verlies. De steilere helling van de input-outputcurve wijst op regressie.

Na staken van de therapie kan progressie optreden. Een acuut groot verlies is waarschijnlijk het gevolg van de hoge concentraties van het antibioticum in de peri- en endolymfe, terwijl progressie in een latere periode mogelijk het gevolg is van een metabole stoornis in het orgaan van Corti.

Herstel treedt mogelijk alleen op na een zeer lichte lesie. Bij de door ons gebruikte doseringen werd irreversibele schade aangebracht.

De bevindingen bij vergelijking van de veranderingen van N_2 en N_1 in geval van beschadiging pleiten niet voor een direkte aantasting van de nucleus cochlearis.

In hoofdstuk VIII worden de uitkomsten van het klinische en dierexperimentele onderzoek met elkaar vergeleken. Beide onderzoeken wijzen uit:

1. het gehoorverlies is afhankelijk van de totaaldosis/klaring respectievelijk totaaldosis/kg doch;
2. de individuele en aurale gevoeligheid zijn van groot belang.
3. de lesie is van cochleaire aard en gaat gepaard met regressie.
4. er bestaat kans op progressie van het gehoorverlies na staken van de toediening van gentamicine.

SUMMARY

This thesis gives a description of clinical and experimental research into hearing loss due to gentamicin.

Clinical research consisted of a prospective and a retrospective study in which the effects of gentamicin-therapy on hearing were studied by means of pure-tone audiometry in 58 respectively six patients.

In the experimental study hearing loss was examined by means of brainstemaudiometry in 30 guinea pigs.

In chapter I a general introduction into the substance gentamicin and its toxicity is given. Especially hearing loss, as it has been examined in clinical, histological, biochemical and electrophysiological studies up to the time of writing, is paid attention to. The principal arguments concern: the risk factors, possible progression of hearing loss or recovery of hearing after cessation of treatment and whether or not direct damage to the central auditory system is caused by gentamicin.

In chapter II the prospective clinical research is described. On 58 patients audiometric research was employed before, during and after therapy. The object was to discover damage, if any, to the hearing system in as early a stage as possible. The final audiogram was made approximately three weeks after cessation of treatment.

In 18 patients (31%) hearing loss (defined as a loss of at least 15 dB at 1000, 2000, 4000 and/or 8000 Hz) appeared.

In 11 cases damage was bilateral, in 7 cases unilateral. High frequencies were affected mainly.

The measure of damage proved to be related to the quotient of the total dose and clearance, which argues in favour of the hypothesis that hearing loss is dependent on the size of the surface under the concentration-time-curve. However, hearing loss is also dependent on individual and aural sensitivity.

Patients who, in the past, had been treated with ototoxic substances on average suffered greater hearing loss than patients who, as far as is known, had not been treated with such substances.

Age over 50 and a pre-existent sensori-neural hearing loss proved to be irrelevant factors.

In most cases high-frequency hearing loss was established by audiometry before patients started to complain of tinnitus, vertigo and/or hearing loss.

In chapter III six patients are discussed, who showed hearing loss due to gentamicin, as had appeared from a retrospective study.

Loss of hearing was established (in some cases serious) combined with complaints about tinnitus, vertigo and/or hearing loss. In two patients progression of hearing loss occurred after treatment. Results of audiometric and electrocochleographic research point to a cochlear lesion with recruitment.

Chapter IV consists of discussion and conclusions of the prospective and retrospective research. In prospective studies a much higher percentage of patients with a lesion is found when using audiometric and vestibular findings than in studies in which complaints about tinnitus, vertigo and/or hearing loss are used as the most important criteria. Audiometric losses can occur in the absence of complaints. The main risk factors for the appearance of hearing loss, caused by gentamicin, are: 1. a large surface under the serum concentration-time curve, 2. high individual or aural sensitivity, 3. administration of ototoxic substances in the past.

Age over 50 and a pre-existent sensori-neural hearing loss do not create extra risk factors.

Weekly pure tone audiometry would seem a useful method of preventing the occurrence of serious hearing loss caused by gentamicin-therapy. An objective method, however, is to be preferred as it is not affected by factors of attention and fatigue.

After cessation of therapy progression of hearing loss may take place. Recovery is observed on rare occasions only.

Chapter V gives a general outline of the experimental study on 30 guinea-pigs. The object was a chronic experiment, in which hearing loss was applied by gentamicin and hearing was examined by means of brainstemaudiometry. For this purpose two permanent electrodes were implanted on the bulla tympanica of both ears while the guinea-pig was anaesthetized with Nembutal.

Hearing on both sides was measured twice, with a one week interval. After this gentamicin was administered. The dose amounted to 50, 100 or 120 mg/kg daily for one or two weeks. During the administration hearing was measured weekly. After the administration had ceased measurements were continued for approximately six weeks. A number of animals were measured again on a later date (7 months later at most).

Chapter VI describes the results of the experimental research. Hearing loss proved to be related to the total dose per kg body-weight. However, the measure of loss showed considerable divergence.

In most cases a good correlation was found between the loss in both ears of the same animal, but in two guinea-pigs a difference of 20-25 dB could be measured.

In case of damage the slope of the input-output curve of N_1 and N_2 became steeper initially until also at higher intensities the amplitude decreased and the curve collapsed.

In case of damage increase of latency of N_1 and N_2 occurred. It was smallest at high intensities and became larger as the intensity decreased.

After the administration was stopped in 17 out of 29 ears progression of hearing loss was measured. This progression mainly took place in the first week after the administration had been stopped. In some cases, however, on a later point of time. Progression varied between 10 and 60 dB. Recovery was never observed.

Comparison of the changes of N_1 and N_2 proved that:

1. threshold of N_2 increased at the most as much as that of N_1 ,
2. the amplitude of N_2 decreased at the most as much as that of N_1 , and
3. latency of N_2 increased at least as much as that of N_1 .

Chapter VII consists of the discussion and conclusions of the experimental research.

In the literature too individual sensitivity is considered as an important factor for the development of hearing loss. Probably due to the high doses administered, a good inter-aural correlation was measured in all but two animals.

From our experimental research no conclusions may be drawn with respect to frequency dependence, due to the method of investigation.

The changes of amplitude and latency are explained by means of the response area in case of high frequency hearing-loss. The steeper slope of the input-output curve points to recruitment.

After cessation of treatment progression may occur. An acute severe hearing loss is probably caused by high concentrations of the antibiotic in peri- and endolymph. Progression at a later stage may be caused by a metabolic disorder in the organ of Corti.

Recovery may occur only after a minimal lesion. Our high doses caused irreversible damage.

Results of the comparison of the changes of N_2 and N_1 in case of damage do not indicate direct damage of the cochlear nucleus.

In chapter VIII clinical and experimental research is compared. Both studies indicate that:

1. hearing loss is dependent on the total dose/clearance respectively total dose/kg, however,
2. the individual and aural sensitivity are of great importance.

3. the induced lesion is of cochlear origin and is accompanied with recruitment.
4. it is possible that hearing loss progresses after the administration of gentamicin has been stopped.

REFERENTIES

- Aran, J.M. en Darrouzet, J.: Observation of click-evoked compound VIII nerve responses before, during, and over seven months after kanamycin treatment in the guinea-pig. *Acta Otolaryng.* 79, 24-32 (1975).
- Bagger-Sjöbäck, D. en Wersäll, J.: Toxic effects of gentamicin on the basilar papilla in the lizard *Calotes Versicolor*. A surface study. *Acta Otolaryng.* 81, 57-65 (1976).
- Bagger-Sjöbäck, D. en Wersäll, J.: Gentamicin-induced mitochondrial damage in inner ear sensory cells of the lizard *Calotes Versicolor*. *Acta Otolaryng.* 86, 35-51 (1978).
- Banck, G.; Belfrage, S.; Juhlin, I.; Nordström, L.; Tjernström, Ö. en Toremalm, N.G.: Retrospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta path. microbiol. Scand. Section B* 81, Suppl. 241, 54-57 (1973).
- Barza, M. en Lauermann, M.: Why monitor serum levels of gentamicin. *Clin. Pharmacokin.* 3, 202-215 (1978).
- Beck, Chl. en Krah, P.: Experimentelle und feingewebliche Untersuchungen über die Ototoxizität von Kanamycin. *Archiv. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* 179, 594-610 (1962).
- Beck, Chl.: Die Bedeutung vergleichender Untersuchungen am akustischen System. *Acta Otolaryng.* 71, 206-211 (1971).
- Bernard, Ph.A.: Corrélations ultrastructurales et électro-physiologiques dans les lésions cochléaires induites par les aminosides. *Un. Med. Canada* 105, 341-345 (1976).
- Black, J.; Calesnick, B.; Williams, D. en Weinstein, M.J.: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 138-147 (1963).
- Brayton, R.G. en Louria, D.B.: Gentamicin in gram-negative urinary and pulmonary infections. *Arch. int. med.* 114, 205-212 (1964).
- Brons, E.N.: Ototoxiciteit van chlooramfenicol. Thesis, Leiden (1975).
- Brummett, R.E.; Himes, D.; Saine, B. en Vernon, J.: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. *Arch. Otolaryng.* 96, 505-512 (1972).
- Brun, J.-P.; Stupp, H.; Lagler, F. en Sous, H.: Antibiotikaspiegel bei lokaler Applikation verschiedener Antibiotika am Innenohr des Meerschweinchens. *Arch. klin. exp. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* 196, 177-180 (1970).
- Buchwald, J.S. en Chi-Ming Huang: Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science* 189, 382-384 (1975).
- Bulger, R.J.; Sidell, S. en Kirby, W.M.M.: Laboratory and clinical studies of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Ann. Int. med.* 59, 593-604 (1963).
- Cooper, D.J.; Marigliano, H.M.; Yudis, M.J. en Traubel, T.: Recent developments in the chemistry of gentamicin. *J. inf. Dis.* 119, 342-344 (1969).
- Cox, C.E.: Discussion. *J. inf. Dis.* 119, 427-431 (1969).
- Cox, C.E.: Gentamicin, a new aminoglycoside antibiotic: clinical and laboratory studies in urinary tract infection. *J. inf. Dis.* 119, 486-491 (1969).
- Cutler, R.E.; Gyselyndk, A.-M.; Fleet, P.; Forrey, A.W.: Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life. *JAMA* 219, 1037-1041 (1972).

- Darrouzet, J. en Guilhaume, A.: Ototoxicité cochléaire comparée de trois antibiotiques: Kanamycine, gentamicine, tobramycine. Étude histologique et ultrastructurale. *Revue Laryng., Otol., Rhinol.* 97, 655-673 (1976).
- Davies, J.; Benveniste, R.; Kvitek, K.; Ozanne, B. en Yamada, T.: Aminoglycosides: Biologic effects of molecular manipulation. *J. inf. Dis.* 119, 351-354 (1969).
- Davies, J.: Bacterial resistance. In: Gentamicin, review and commentary on selected world literature (Schering Corp., 1974).
- Davis, H.: Principles of electric response audiometry. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 85, Suppl. 28 (1976).
- Don, M. en Eggermont, J.J.: Analysis of the click-evoked brainstem potentials in man using high-pass noise masking. *J. acoust. Soc. Amer.* 63, 1084-1092 (1978).
- Eggermont, J.J.; Odenthal, D.W.; Schmidt, P.H. en Spoor, A.: Electrocochleography. Basic principles and clinical application. *Acta Otolaryng. Suppl.* 316 (1974).
- Eggermont, J.J.: Electrocochleography. In: Keidel, W.D. en Neff, D.: *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. V, part 3, 626-705 (1976a).
- Eggermont, J.J.: Analysis of compound action potential responses to tone bursts in the human and guinea pig cochlea. *J. acoust. Soc. Amer.*, 1132-1139 (1976b).
- Eggermont, J.J.: Electrocochleography and recruitment. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 86, 138-149 (1977).
- Falco, F.G.; Smith, M. en Arcieri, G.M.: Nephrotoxicity of aminoglycosides and gentamicin. *J. inf. Dis.* 119, 406-408 (1969).
- Falco, F.G.: Discussion. *J. inf. Dis.* 119, 440-442 (1969).
- Farkashidy, J.; Black, R.G. en Briant, T.D.R.: The effect of kanamycin on the internal ear: an electrophysiological and electron microscopic study. *Laryngoscope* 73, 713-727 (1963).
- Federspil, P.: Über die klinische Ototoxizität des Gentamicins und ihre Reversibilität. *Arch. Ohr.-, Nas.- und Kehlk.-Heilk.* 196, 237-243 (1970).
- Federspil, P.: Über das Haarzellenschädigungsmuster nach parenteraler Gentamycin-Applikation beim Meerschweinchen. *Z. Laryng. Rhinol.* 51, 845-866 (1972).
- Federspil, P.: Histological investigation of the ototoxicity of gentamicin and tobramycin. *Arzneimittel-Forsch.* 12, 1739-1745 (1973).
- Federspil, P.; Schätzle, W. en Tiesler, E.: Pharmakokinetische, histologische und histochemische Untersuchungen zur Ototoxizität des Gentamicins, Tobramycins und Amikacins. *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 217, 147-166 (1977).
- Franklin, T.J. en Snow, G.A.: Biochemistry of antimicrobial action, (Chapman and Hall, London, 1975).
- Galasinska-Pomykol, I.; Krochmalska, E.; Oldak, B. en Hryszko, St.: Karyometrische Untersuchungen am Nucleus ventralis cochleae bei mit Kanamycin behandelten Meerschweinchen. *Laryng. Rhinol.* 54, 418-423 (1975).
- Gingell, J.C.; Chisholm, G.D.; Calnan, J.S. en Waterworth, P.M.: The dose, distribution, and excretion of gentamicin with special reference to renal failure. *J. inf. Dis.* 119, 396-401 (1969).
- Goldstein, M. en Kiang, N.Y.S.: Synchrony of neural activity in electric responses evoked by transient acoustic stimuli. *J. acoust. Soc. Amer.* 30, 107-114 (1958).
- Gyselynck, A.M.; Forrey, A. en Cutler, R.: Pharmacokinetics of gentamicin: Distribution and plasma and renal clearance. *J. inf. Dis.* 124 Suppl., S70-S76 (1971).
- Hahn, F.E. en Sarre, S.G.: Mechanism of action of gentamicin. *J. inf. Dis.* 119, 364-369 (1969).
- Hawkins, J.E. jr, Beger, V. en Aran, J.M. In: Henry Ford Hospital Symposium Sensorineural Hearing Processus and Disorders. 411-425 (ed. Graham, A.B., Boston, 1967).
- Huizing, E.H.: Doofheid en evenwichtsstoornissen door gentamicine. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 116, 1261-1264 (1972).
- Huizing, E.H. en Carrière, E.G.J.: Hearing loss due to gentamicin therapy. *ORL* 37, 359-360 (1975).
- Jackson, G.G.: Laboratory and clinical investigation of gentamicin. First internat. Symp. Paris, 62-74 (1967).
- Jackson, G.G. en Arcieri, G.: Ototoxicity of gentamicin in man: a survey and controlled analysis of clinical experience in the United States. *J. inf. Dis.* 124 Suppl., S130-S137 (1971).
- Jao, R.L. en Jackson, G.G.: Clinical experience with gentamicin in gram-negative infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 148-152 (1963).
- Jao, R.L. en Jackson, G.G.: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. *JAMA* 189, 123-128 (1964).
- Jarlstedt, J. en Bagger-Sjöbäck, D.: Gentamicin-induced changes in RNA-content in sensory and ganglionic cells in the hearing organ of the lizard *Calotes Versicolor*. *Acta Otolaryng.* 84 361-369 (1977).
- Kiang, N.Y.S.; Moxon, E.C. en Levine, R.A.: Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In: CIBA symp. on sensorineural hearing loss (Churchill, London, 1970).
- Klastersky, J.; Geuning, C.; Mouawad, E.; Daneau, D.: Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. *Chest* 61, 117-120 (1972).
- Kohonen, A.: Effect of some ototoxic drugs upon the pattern and innervation of cochlear sensory cells in the guinea pig. *Acta otolaryng. Suppl.* 208 (1965).
- Kroese, A.B.A.: On the physiology of the sensory hair cells in the lateral-line organ of *Xenopus laevis* and the action of ototoxic antibiotics. Thesis, Utrecht (1979).
- Lundquist, P.G. en Wersäll, J.: The ototoxic effect of gentamicin - an electron microscopic study. First internat. Symp. Paris, 26-46 (1967).
- Mahon, W.A.; Ezer, J.I. en Inaba, T.: Renal binding of aminoglycosides. In: Assessment of aminoglycoside toxicity. (Symp., Bürgenstock, Switzerland, 1977).
- Mattie, H.: The clinical importance of determination of aminoglycoside concentrations. In: Aminoglycoside assays (Mouton, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1978).
- Mawer, G.E.: Computer assisted prescribing of drugs. *Clin. Pharmacokin.* 1, 67-78 (1976).
- Myers, D.R.; De Fehr, J.; Bennett, W.M.; Porter, G.A. en Olsen, G.D.: Gentamicin binding to serum and plasma proteins. *Clin. Pharmacol. Ther.* 23, 356-360 (1978).
- Neu, H.: Gentamicin, an overview. In: Gentamicin, review and commentary on selected world literature (Schering Corp., 1974).

Nordström, L.; Banck, G.; Belfrage, S.; Juhlin, I.; Tjernström, Ö.
en Toremalm, N.G.: Prospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta path. microbiol. Scand. Section B* 81, Suppl. 241, 58-61 (1973).

Pirsig, W. en Rollin, H.: Akute Ertaubung nach Gentamycinbehandlung bei Anuri. *HNO* 17, 274-278 (1969).

Plamp, C.; Bennett, W.M. en Porter, G.A.: Organic ion transport in kidney slices from rats with aminoglycoside induced acute renal failure. *Clin. Res.* 25, 508A (1977) (Abst.)

Price, K.E.; Godfrey, J.C. en Kawaguchi, H.: Effect of structural modifications on the biological properties of aminoglycoside antibiotics containing 2-deoxystreptamine. *Adv. appl. microbiol.* 18, 191-307 (1974).

Ramirez-Ronda, C.H.; Holmer, R.K. en Sanford, J.P.: Effects of divalent cations on binding of aminoglycoside antibiotics to human serum proteins and to bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 7, 239-245 (1975).

Regula, H.; Wieser, O.; Naumann, P.; Wundt, W. en Kleinhuber, U.: Pharmakokinetische Untersuchungen über Sputum-, Serum- und Urinkonzentration von Gentamycin nach Aerosol-Inhalation. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 7, 1, 95-100 (1973).

Rietema, S.J.: The clinical significance of electrocochleography. Thesis, Leiden (1979).

Riff, L.J. en Jackson, G.G.: Pharmacology of gentamicin in man. *J. inf. Dis.* 124 Suppl., S98-S105 (1971).

Rinehart, J.L., jr.: Comparative chemistry of the aminoglycoside and aminocyclitol antibiotics. *J. inf. Dis.* 119, 345-350 (1969).

Schentag, J.J.: Aminoglycoside tissue accumulation, a comparison between gentamicin and tobramycin in patients. In: Assessment of aminoglycoside toxicity. (Symp., Birmenstorf, Switzerland 1977).

Siber, G.R.; Echeverria, P.; Smith, A.L.; Paisley, J.W. en Smith, D.H.: Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J. inf. Dis.* 132, 637-651 (1975).

Siersbaek-Nielsen, K.; Hansen, J.M.; Kampmann, J. en Kristensen, M.: Rapid evaluation of creatinine clearance. *Lancet* 1, 1133-1134 (1971).

Soda, T.; Holz, E. en Stange, G.: Die Ototoxizität von Gentamycin-sulfat - Elektrophysiologische und histologische Ergebnisse. *Arzneimittel-Forsch.* 18, 824-872 (1968).

Spoor, A.: Apparatus for electrocochleography. *Acta Otolaryng.* Suppl. 316, 25-36 (1974).

Stange, G.; Holz, E.; Terayama, Y. en Beck, Chl.: Korrelation morphologischer, biochemischer und elektrophysiologischer Untersuchungsergebnisse des akustischen Systems. *Arch. klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* 186, 229-246 (1966).

Stange, G.: Toxikologische Beeinflussung peripherer und zentraler akustischer Reizantworten durch Gentamycinsulfat. *Arch. klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* 196, 159-169 (1970).

Stephens, S.D.G.: A case of gentamicin accentuated hearing loss. *J. Laryng.* 82, 803-808 (1968).

Strauss, P.; Rosin, H.; Quante, M.; Harari, G.; Winter, V. en Löbner, S.: Gentamicin im Verteilungsgleichgewicht zwischen Serum, Perilymphe und Liquor beim Meerschweinchen nach Dosierung im therapeutischen Bereich. *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 218, 79-86 (1977).

Stupp, H.; Rauch, S.; Sous, H. en Lagler, F.: Untersuchungen über die Ursache der Spezifisch Ototoxischen Wirkung der basischen Streptomycosantibiotika unter besonderer Berücksichtigung des kanamycins. *Acta Otolaryng.* 61, 435-444 (1965).

Stupp, H.; Küpper, K.; Lagler, F.; Sous, H. en Quante, H.: Inner ear concentrations and ototoxicity of different antibiotics in local and systemic application. *Audiology* 12, 350-363 (1973).

Sweedler, D.R.; Gravenkemper, C.F.; Bulger, R.J.; Brodie, J.L. en Kirby, W.M.M.: Laboratory and clinical studies of gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 157-160 (1963).

Tange, R.A.: Nog te publiceren.

Terayama, Y.; Kaneko, Y.; Kawamoto, K. en Sakai, N.: Ultra-structural changes of the nerve elements following disruption of the organ of Corti: I: nerve elements in the organ of Corti. *Acta Otolaryng.* 83, 291-302 (1977).

Theopold, H.M.: Morphologische Untersuchungen zur Neurotoxizität von Aminoglykosidantibiotika. Elektronen-mikroskopische Befunde dosisabhängig induzierter Mitochondrienschädigung im Nucleus Cochlearis des Meerschweinchens. *Laryng. Rhinol. Otol.* 55, 786-794 (1976).

Theopold, H.M.: Comparative surface studies of ototoxic effects of various aminoglycoside antibiotics on the organ of Corti in the guinea pig. *Acta Otolaryng.* 84, 57-64 (1977a).

Theopold, H.M.: Schädigung von Cochlea und Hörkernen nach Aminoglykosidantibiotika - Therapie. *Laryng. Rhinol.* 56, 40-49 (1977b).

Thompson, W.L.; Reiner, N.R. en Bloxham, D.D.: Gentamicin and tobramycin nephrotoxicity in dogs given continuous or one-daily intravenous injections. In: Assessment of aminoglycoside toxicity. (Symp., Birmenstorf, Switzerland. 1977).

Tjernström, Ö.; Banck, G.; Belfrage, S.; Juhlin, I.; Nordström, L. en Toremalm, N.G.: The ototoxicity of gentamicin. *Acta path. microbiol. Scand. Section B* 81, Suppl. 241, 73-78 (1973).

Toyoda, Y. en Tachibana, M.: Tissue levels of kanamycin in correlation with oto- and nephrotoxicity. *Acta Otolaryng.* 86, 9-14 (1978).

Waisbren, B.A.: Experiences with the new antibiotic gentamicin. *J. inf. Dis.* 119, 518-527 (1969).

Watanuki, K.; Stupp, H.F. en Meyer zum Gottesberge, A.: Toxic effects of gentamicin upon the peripheral vestibular sensory organs. *Laryngoscope* 72, 363-371 (1972).

Weinstein, M.J.; Luedemann, G.M.; Oden, E.M.; Wagman, G.H.; Rosselet, J.P.; Marquez, J.A.; Coniglio, C.T.; Charney, W.; Herzog, H.L. en Black, J.: Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*. *J. med. chem.* 6, 463-464 (1963).

Weinstein, M.J.; Luedemann, G.M.; Oden, E.M. en Wagman, G.H.: Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1-7 (1963).

Weinstein, M.J.: Experimental background and bacteriology of gentamicin. *First internat. Symp. Paris*, 9-18 (1967).

Weinstein, M.J.: Commentary and review of selected literature. In: Gentamicin, review and commentary on selected world literature. (Schering Corp., 1974).

Wersäll, J.; Lundquist, P.-G. en Björkroth, B.: Ototoxicity of gentamicin. *J. inf. Dis.* 119, 410-416 (1969).

- Wersäll, J.; Björkroth, B.; Flock, A. en Lundquist, P.-G.: Sensory hair fusion in vestibular sensory cells after gentamicin exposure. Arch. klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 200, 1-14 (1971).
- Wersäll, J.; Björkroth, B.; Flock, A. en Lundquist, P.-G.: Experiments on ototoxic effects of antibiotics. Adv. Oto-Rhino-Laryng. 20, 14-41 (1973).
- Whelton, A.: Prediction of aminoglycoside nephrotoxicity. In: Assessment of aminoglycoside toxicity. (Symp., Bürgenstock, Switzerland, 1977).
- Wilfert, J.N.; Burke, J.P.; Bloomer, H.A. en Smith, C.B.: Renal insufficiency associated with gentamicin therapy. J. inf. Dis., 124 Suppl., S148-S153 (1971).
- Winkel, O.; Mørk Hansen, M.; Kaaber, K. en Rozarth, K.: A prospective study of gentamicin ototoxicity. Acta Otolaryng. 86, 212-216 (1978).
- Ylikoski, J.; Wersäll, J. en Björkroth, B.: Hearing loss and cochlear pathology in gentamicin intoxicated guinea-pigs. Acta path. microbiol. Scand. Section B 81, Suppl. 241, 30-47 (1973).
- Ylikoski, J.; Wersäll, J. en Björkroth, B.: Correlative studies on the cochlear pathology and hearing loss in guinea-pigs after intoxication with ototoxic antibiotics. Acta Otolaryng. Suppl. 326 (1974).

CURRICULUM VITAE

Else Carrière werd op 29 augustus 1952 geboren te Leiden. Na het eindexamen Gymnasium 3, dat in 1970 aan de Rembrandt Scholengemeenschap in de geboorteplaats werd afgelegd, werd begonnen met de studie in de Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit van Leiden. In 1973 werd het kandidaatsexamen afgelegd. Tijdens de studie voor het doctoraalexamen werd op de afdeling Keel-, Neus-, Oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, in de vorm van een student-assistent-schap, medewerking verleend aan een klinisch onderzoek naar de gehoorbeschadiging door gentamicine. De leiding van dit onderzoek berustte bij dr. E.H. Huizing. Na het behalen van het doctoraalexamen in oktober 1975 werd het klinisch onderzoek voortgezet en werd tevens begonnen met een dierexperimentele studie van de gehoorbeschadiging door gentamicine. De resultaten van beide studies worden in dit proefschrift beschreven.

Stellingen behorende bij het proefschrift van Else Carrière

1. De "sensitive bedside hearing test" van Arbit (1977), waarbij met behulp van stethoscoop en stemvork het gehoor van de patiënt wordt onderzocht, is een zeer onnauwkeurige methode voor het vroegtijdig onderkennen van gehoorbeschadiging door een aminoglycoside antibioticum.

Arbit, E.: *Annals of Neurol.* 2, 250-251 (1977).

2. Bij subcutane toediening van gentamicine aan cavia's treedt geen primaire beschadiging van de nucleus cochlearis op.
3. De kans op herstel van het gehoor na beschadiging door gentamicine is zeer gering.
4. Het gebruik van absolute latenties van door click-stimuli opgewekte hersenstampotentialen is van geringe waarde voor het bepalen van een objectief audiogram.

Rossi, G. et al.: *Acta Otolaryng. Suppl.* 364 (1979).

5. Voor het bepalen van de werkelijk ingenomen hoeveelheid vitamine is de berekening van het vitaminegehalte in te nuttigen voedsel met behulp van een voedingstabel ongeschikt.

Hoorn, R.K.J. et al.: *Ned. T. Geneesk.* 120, 873-877 (1976).

6. Bewegingsspelen bieden een geschikte gelegenheid voor het observeren van spraak- en taalgestoorden.
7. Het dient aanbeveling een zalf te ontwikkelen die cerumen kan vervangen.

8. Niet alleen tussen de individuen, maar ook tussen de oren van eenzelfde individu kan een verschil in gevoeligheid voor gentamicine bestaan.

9. Men kan aan de hand van CM-potentialen afgeleid van het ronde venster, niet zonder meer voorspellingen doen over de lokalisatie van het haarcelverlies in de cochlea.

Brummett, R.J. et al.: *Arch. Otolaryng.* 96, 505-512 (1972).

Brummett, R.J.: *Symp.*, Bürgenstock, Switzerland (1977).

10. Het onderscheid tussen een blokfluit en een alt(blokfluit) duidt op onbegrip.
11. Er schuilt een zekere tegenspraak in het aanduiden van de bestuurder van een motorvoertuig op meer dan twee wielen als auto-mobilist.