

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 geïmplanteerd 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.