

De aangrijpingspunten van cisplatine in de cochlea

M. van Ruijven

Cisplatine is een cytostaticum dat o.a. wordt gebruikt voor de behandeling van carcinomen in het hoofd-halsgebied, van de testes en de ovaria. Eén van de bijwerkingen van cisplatine is ototoxiciteit. Klinische symptomen zijn gehoorverlies bij de hoge frequenties en oorsuizen. Proefdieronderzoek heeft aangetoond dat deze slechthorendheid wordt veroorzaakt door beschadiging van het orgaan van Corti, de stria vascularis en het spirale ganglion. Het doel van het onderzoek was d.m.v. morfologische, elektrofysiologische en immuno-histochemische technieken het primaire aangrijpingspunt van cisplatine in de cochlea te achterhalen. Tevens werd onderzocht of de functionele en morfologische veranderingen in de drie weefsels onderling gerelateerd zijn.

In de *eerste studie* werden cavia's gedurende 4, 6 of 8 dagen behandeld met cisplatine (2 mg/kg/dag). Eén dag na de laatste behandeling werd functionele gehoorschade gemeten d.m.v. elektrocochleografie, waarna de cochlea's opgewerkt werden voor histologie. In midmodiolaire coupes (1 µm) werden kwantitatieve metingen verricht naar haarcelverlies en volumeveranderingen in de stria vascularis. In het spirale ganglion werden het totale aantal ganglioncellen geteld en het aantal ganglioncellen die morfologische afwijkingen vertoonden. Na 4 dagen waren geen morfologische afwijkingen waarneembaar in het orgaan van Corti, de stria vascularis en het spirale ganglion. Verlies van buitenste haarcellen trad eerst op in de basale winding na 6 dagen en breidde zich na 8 dagen uit naar de middenwinding. In de stria vascularis waren geen morfologische afwijkingen te zien na 4, 6 of 8 dagen. Verlies van ganglioncellen werd niet waargenomen, maar vanaf 6 dagen vertoonde een relatief groot aantal ganglioncellen krimp, tevens trad zwelling van de myelineschede op. Zowel de buitenste haarcellen als de spirale ganglioncellen ondervonden morfologische schade na 6 dagen behandeling met cisplatine.

In de *tweede studie* werden deze morfologische afwijkingen vergeleken met de functionele veranderingen. De morfologische schade correleerde met een verhoogde drempel van de samengestelde

actiepotentiaal. Bovendien bleek, net zoals uit studie 1, dat het effect van cisplatine op de buitenste haarcellen en de spirale ganglioncellen gelijktijdig plaatsvindt.

De *derde studie* beschrijft een immuno-histochemische methode om cisplatine (indirect) aan te tonen in cochleaire weefsels. De methode is gebaseerd op het gegeven dat cisplatine in tumorcellen reageert met DNA en cisplatine-DNA adducten vormt. Cavia's werden 2x5 dagen behandeld met cisplatine (2 mg/kg/dag), waarna vriescoupes (0,5 µm) van de cochlea's werden gesneden. Een sterke reactie met een antiserum tegen cisplatine-DNA adducten werd waargenomen in de celkernen van de buitenste haarcellen, marginale cellen in de stria vascularis en de fibrocyten in het spirale ligament. Hiermee is aangetoond dat cisplatine opgenomen wordt in cochleaire weefsels en cisplatine-DNA adducten vormt.

In de *vierde studie* werd de aanwezigheid van cisplatine-DNA adducten m.b.v. de bovenstaande immunohistochemische methode in verschillende cochleaire weefsels en celtypen bestudeerd middels een tijdreeks. Immunoreactiviteit was het eerst waarneembaar in de celkernen van de buitenste haarcellen na 6 dagen. De marginale cellen vertoonden immunoreactiviteit na 8 dagen, waarna de andere celtypen in de stria vascularis volgden. De fibrocyten in het spirale ligament vertoonden vanaf 8 dagen immunoreactiviteit. In de spirale ganglioncellen was immunoreactiviteit pas aantoonbaar na 14 dagen. Met dit proefschrift is een basis gelegd voor verder onderzoek naar de celbiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de ototoxiciteit van cisplatine.



M. van Ruijven
UMC Utrecht
Huispost nr. G.02.531
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

*Samenvatting van het proefschrift "The cochlear targets of cisplatin", Marjolein van Ruijven
Te verdedigen op 18 februari 2005 te Utrecht
Promotor: Prof. Dr. G.F. Smoorenburg
Co-promotor: Dr. J.C.M. de Groot*