

Usher syndrome type 2a. Genotype - phenotype correlations and hearing rehabilitation

B.P. Hartel

Dit proefschrift maakt deel uit van een groter onderzoek naar het Usher syndroom in Nijmegen, gestart door professor Cor Cremers in de jaren negentig van de vorige eeuw. De patiënten die in dit proefschrift bestudeerd zijn hebben, in tegenstelling tot in de voorgaande proefschriften over Usher syndroom, enkel Usher syndroom type IIa (USH2a) of niet-syndromale retinitis pigmentosa (nsRP) veroorzaakt door mutaties in *USH2A*. In eerste instantie hebben we ons gericht op de identificatie van mogelijke genotype-fenotype correlaties bij patiënten met mutaties in *USH2A*, met als doel om (een deel van) de waargenomen variabiliteit van het audiologische en visuele fenotype te kunnen verklaren. Hieruit kon geconcludeerd worden dat het gehoorverlies met name in de hoge frequenties aanwezig is, over het algemeen congenitaal, matig tot ernstig en progressief is. Tevens bleek dat patiënten met twee eiwit-truncerende mutaties een ernstiger en progressiever gehoorverlies zien in vergelijking met patiënten met maar één of geen eiwit-truncerende mutatie. Vervolgens bleek dat de retinitis pigmentosa op jongere leeftijd gediagnosticeerd wordt bij patiënten met USH2a dan bij patiënten met *USH2A*-geassocieerde nsRP. Ook gaat het zicht sneller achteruit bij USH2a patiënten dan bij *USH2A*-geassocieerde nsRP patiënten.

Vervolgens hebben we ons geconcentreerd op de opties voor gehoorrevalidatie bij patiënten met USH2a. Het aanpassen van hoortoestellen bij deze patiënten is problematisch. We hebben de uitkomsten van geluidslokalisatie, spraakverstaan in ruis en de kwaliteit van leven vergeleken tussen een regulier en een experimenteel hoortoestelprogramma. De resultaten van ons onderzoek lieten zien dat USH2a patiënten een duidelijke subjectieve voorkeur hebben voor het experimentele (lineaire) programma. Echter vonden we in de verrichte testen geen objectief verschil tussen de twee programma's wat betreft geluidlokalisatie en spraakverstaan. Tevens kwam naar voren dat cochleaire implantatie een zeer belangrijke optie voor revalidatie is bij patiënten met USH2a en ernstig gehoorverlies. Ongeveer 10% van alle bij ons bekende USH2a patiënten heeft inmiddels een cochleair implantaat. De resultaten van dit proefschrift directe gevolgen voor de verschillende stadia van het zorgprogramma voor patiënten met USH2a en *USH2A*-geassocieerde nsRP. Patiënten die deze klinische en/of genetische diagnose ontvangen, kunnen nu beter worden geïnformeerd over de prognose van het audio-visuele fenotype en de revalidatie van het gehoorverlies. Dit proefschrift is een nieuwe stap in het begrijpen van factoren die van invloed zijn op de ernst en progressie van zowel de auditieve als de visuele symptomen in patiënten met USH2a en *USH2A*-geassocieerde nsRP.

Usher syndrome type 2a. Genotype - phenotype correlations and hearing rehabilitation